

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.08.009

文章编号: 1005-8982(2016)08-0044-04

论著

冠状动脉介入治疗对急性冠状动脉综合征白细胞介素-37、超敏 C 反应蛋白、单核细胞及中性粒细胞与淋巴细胞比值的影响

孙梅琴, 彭漪, 徐维芳, 余再新, 余国龙
(中南大学湘雅医院 心内科, 湖南 长沙 410008)

摘要:目的 探讨经皮冠状动脉介入治疗(PCI)对急性冠状动脉综合征(ACS)患者血浆白细胞介素-37(IL-37)水平、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平、单核细胞计数、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)的影响,评估上述炎症指标与 ACS 类别、Gensini 评分、心脏重构和功能关系。**方法** 检测 58 例 ACS 患者 PCI 术前及术后 24 h 血浆 IL-37、hs-CRP 水平、单核细胞(M)计数及 NLR,常规检测血脂、血浆 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平、左室舒张末期内径(LVEDD)和左室射血分数(LVEF)。另选同期因胸痛入院且排除冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者 30 例为对照组。**结果** 与对照组比较,ACS 患者 PCI 术前血浆 hs-CRP 水平、M 计数及 NLR 均显著增高,血浆 IL-37 水平显著降低(P 均 <0.05);与 PCI 术前比较,ACS 患者术后血浆 hs-CRP 水平、M 计数及 NLR 增高,血浆 IL-37 水平降低(P 均 <0.05)。ACS 患者 PCI 术前血浆 IL-37 水平与 Gensini 评分呈负相关;hs-CRP 水平、M 计数、NLR 与 Gensini 评分、LVEDD 和 NT-proBNP 水平呈正相关,NLR 与 LVEF 呈负相关。**结论** PCI 导致体内抗炎/促炎反应失衡加重;PCI 术前炎症指标一定程度上反映 ACS 患者冠状动脉病变严重程度、心室重构和心功能损伤状况。

关键词: 急性冠状动脉综合征;PCI;IL-37;单核细胞计数;NLR

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

Effect of percutaneous coronary intervention on IL-37, hs-CRP, monocytes, neutrophil and lymphocyte ratio in patients with acute coronary syndrome

Mei-qin Sun, Yi Peng, Wei-fang Xu, Zai-xin Yu, Guo-long Yu
(Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University,
Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of percutaneous coronary intervention (PCI) on anti-inflammation factors IL-37, hs-CRP, monocytes, neutrophil and lymphocyte ratio in patients with acute coronary syndrome and to evaluate the correlation between inflammatory index and Gensini score, cardiac remodeling and function. **Methods** The levels of plasma IL-37, hs-CRP, peripheral monocyte, neutrophil and lymphocyte were detected in 58 patients with ACS 24 hours before and after PCI. Plasma levels of NT-proBNP, left ventricular end diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were measured as well. Total 30 subjects with chest pain and without coronary heart disease were selected as control group. **Results** Compared with the control group, the serum hs-CRP levels, peripheral blood monocyte counts and NLR of the ACS group were significantly higher, and the plasma level of IL-37 was lower in the patients of ACS group ($P < 0.05$). Compared with preoperative state, the

收稿日期:2015-09-17

[通信作者] 余国龙, E-mail: yuguolong123@aliyun.com; Tel: 13875938418

peripheral blood monocyte counts, NLR and the serum hs-CRP levels were increased significantly, and the serum levels of IL-37 decreased after PCI were increased ($P < 0.05$). Preoperative plasma IL-37 levels were negatively correlated with Gensini scores. Preoperative plasma hs-CRP levels, monocyte counts, NLR and were positively related to Gensini scores, LVEDD and NT-proBNP levels. Preoperative NLR was negatively correlated with LVEF.

Conclusions PCI surgery leads further aggravate imbalance of anti-inflammatory /pro-inflammatory response *in vivo*. The inflammatory indexes such as IL-37 level, hs-CRP, monocyte counts, NLR before PCI reflect coronary lesion severity and ventricular remodeling and heart function in a certain extent in patients with ACS.

Keywords: ACS; PCI; IL-37; Monocyte counts; NLR

经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 作为一种治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的主要方法,能有效改善冠心病急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者近期及远期预后。PCI 术包括球囊扩展和支架置入可导致冠状动脉斑块破裂、冠状动脉血管壁损伤,可加重原有的炎症反应^[1]。白细胞介素-37(interleukin-37, IL-37) 作为新发现的抗炎因子, Boraschi 等^[2]研究推测 IL-37 与冠心病的发生发展密切相关,证实促进心肌组织 IL-37 表达,减小小鼠心肌缺血损伤面积及改善左室功能^[3]。本研究观察 ACS 患者 PCI 术前、术后 24 h 抗炎因子血浆 IL-37 水平、血浆超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平、单核细胞计数(M)以及中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyteratio, NLR), 探讨 PCI 对 ACS 患者外周炎症指标的影响,并评估上述炎症指标与患者 ACS 类别、Gensini 评分、心脏重构及功能的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

连续收集 2015 年 1 月 -2015 年 3 月在中南大学湘雅医院心血管内科住院、临床确诊的 ACS 并接受 PCI 治疗患者 58 例作为实验组。其中 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)患者 30 例,不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)患者 28 例,诊断符合急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南和稳定性心绞痛诊断与治疗指南^[4-5]。所有患者均超过急诊 PCI 和溶栓等冠状动脉再灌注治疗时间,发病后 1 周行 PCI 治疗。另选同期因胸痛而入院、冠状动脉造影正常,且经临床、心电图及心肌坏死标记物检测等排除冠心病患者 30 例为对照组。入选者排除扩心病、心脏瓣膜病,无合并急慢性感染、近期手术、创伤、卒中、恶性肿瘤、结缔组织疾病、严重肝肾功能不

全及近期使用类固醇等。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料 收集所选研究对象的年龄和性别情况、高血压病史、糖尿病史、高脂血症病史,吸烟史、家族史及 PCI 治疗前血脂、心肌酶及治疗药物等资料。

1.2.2 冠状动脉造影或 PCI 治疗 采用桡动脉穿刺 Judkins 法进行冠状动脉造影术或 PCI 治疗,均置入国产雷帕霉素洗脱支架(上海微创医疗器械有限公司)1~2 个,采用 Gensini 评分评估冠状动脉狭窄病变程度^[6]。

1.2.3 超声心动图检测 均在 CAG 检查前进行,使用 Phillip-IE33 超声仪,3.5M 探头,常规二维超声左室长轴切面检测左室舒张末期内径(LVEDD),单平面 Simpson 法计算左室射血分数(LVEF)。

1.2.4 血浆 IL-37、hs-CRP、单核细胞计数、NLR 及 NT-proBNP 检测 所有研究对象于术前抽取全血 8 ml, PCI 患者术后 24 h 内再次抽取 5 ml 全血,置于 EDTA 抗凝管中。Beckman Coulter LH750 型号血常规自动分析仪,采用 VSC 技术(从形态、体积、膜特性、核质比和颗粒特性等方面)检测单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等,并计算 N/L 值。酶联免疫吸附法(ELISA)检测 hs-CRP、IL-37 及 NT-proBNP 水平。hs-CRP ELISA 试剂盒购于武汉华美生物工程公司,IL-37 ELISA 试剂盒购自 AdipoGen (Switzerland)AG 公司,NT-proBNP ELISA 试剂盒购自上海锐聪实验室设备有限公司。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行处理。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)来表示,两组均数的比较采用 *t* 检验,组内手术前后的比较采用配对 *t* 检验;计数资料间比较用 χ^2 检验。各种指标相关性分析采用 Spearman's 相关分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料的比较

ACS 患者与对照组在年龄、性别比、家族史、吸烟史、合并糖尿病、高血压病、高脂血症、低密度脂蛋白水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。ACS 患者中 STEMI 与 UAP 患者年龄、性别比、家族史、吸烟史、合并高血压病、合并高脂血症、合并糖尿病、低密度脂蛋白水平、使用他汀、抗血小板等药物差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

2.2 ACS 患者 PCI 术前、后血浆 hs-CRP 水平、IL-37 水平、M 计数和 NLR 变化

ACS 组患者 PCI 术前血浆 IL-37 水平较对照组降低, 血浆 hs-CRP 水平、外周血 M 计数、NLR 较对照组增高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 与 PCI 术前比较, ACS 患者 PCI 术后血浆 IL-37 水平降低,

而外周血 M 计数、NLR 及血浆 hs-CRP 水平增高, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

2.3 ACS 患者 STEMI 与 UAP 两组 PCI 术前、后血浆 hs-CRP 水平、IL-37 水平、M 计数和 NLR 比较

PCI 术前, STEMI 患者 IL-37 水平显著低于 UAP 患者; 而血浆 hs-CRP 水平、M 计数、NLR 分别显著高于 UAP 患者 (P 分别 <0.01 ; <0.05 ; <0.05)。PCI 术后, STEMI 患者血浆 IL-37 水平显著低于 UAP 组, 血浆 hs-CRP 水平显著高于 UAP 组, 差异均有统计学意义 (P 均 <0.05)。但 STEMI 患者 M 计数及 NLR 虽多于 UAP 组, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

与 PCI 术前比较, PCI 术后 STEMI 与 UAP 两组 IL-37 水平均进一步减低, 而血浆 hs-CRP 水平和 NLR 均进一步增高, 差异均有统计学意义 (P 均 <0.05); 两组患者术后单核细胞计数增高, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 2。

表 1 ACS 患者 hs-CRP 水平、IL-37 水平、M 和 NLR 比值的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Hs-CRP/(mg/L)	IL-37/(pg/ml)	M($\times 10^9/L$)	NLR
对照组($n=30$)	1.50 \pm 0.72	171.10 \pm 49.46	0.4 \pm 0.2	2.23 \pm 0.87
ACS 组($n=58$)				
PCI 术前	4.98 \pm 4.14 ¹⁾	121.18 \pm 41.71 ²⁾	0.61 \pm 0.21 ²⁾	2.99 \pm 0.69 ¹⁾
PCI 术后	5.5 \pm 1.12 ¹⁾³⁾	96.27 \pm 25.72 ¹⁾³⁾	0.68 \pm 0.23 ¹⁾³⁾	3.88 \pm 0.92 ¹⁾³⁾

注: 1)与对照组比较, $P<0.01$; 2)与对照组比较, $P<0.05$; 3)与术前比较, $P<0.01$

表 2 PCI 术前、后 STEMI 与 UAP 两组血浆 hs-CRP 水平、IL-37 水平、M 计数和 NLR 的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Hs-CRP/(mg/L)	IL-37/(pg/ml)	M($\times 10^9/L$)	NLR
UAP($n=28$)				
PCI 术前	3.23 \pm 0.92	157.67 \pm 28.13	0.50 \pm 0.12	2.52 \pm 0.56
PCI 术后	3.94 \pm 1.05 ¹⁾	134.90 \pm 32.43 ²⁾	0.61 \pm 0.12	3.73 \pm 0.81 ¹⁾
STEMI($n=30$)				
PCI 术前	6.84 \pm 2.04 ³⁾	112.53 \pm 6.05 ³⁾	0.61 \pm 0.13	3.35 \pm 0.54
PCI 术后	7.15 \pm 2.14 ¹⁾³⁾	58.46 \pm 17.22 ²⁾³⁾	0.66 \pm 0.15	4.15 \pm 0.63 ¹⁾

注: 1)与术前比较, $P<0.05$; 2)与术前比较; $P<0.01$; 3)与 UAP 组同期比较, $P<0.01$

2.4 ACS 患者 PCI 术前、后血浆 hs-CRP 水平、IL-37 水平、M 计数和 NLR 与 Gensini 评分、LVEDD、LVEF 和 NT-proBNP 水平相关性

PCI 术前血浆 IL-37 水平与 Gensini 评分呈负相关; hs-CRP 水平、M 计数和 NLR 分别与 Gensini 评分、LVEDD、NT-proBNP 呈正相关。仅 NLR 与 LVEF 呈负相关, 而 ACS 患者 PCI 术后血浆 hs-CRP 水平、IL-37 水平、M 计数和 NLR 与 Gensini 评分、LVEDD、LVEF 和 NT-proBNP 水平均无相关性, 见

表 3。

表 3 PCI 术前指标与 Gensini 评分、LVEDD、LVEF、NT-proBNP 相关性 (相关系数 r 值)

项目	Gensini 评分	LVEDD	LVEF	NT-proBNP
IL-37	-0.186 ¹⁾	0.018	0.153	0.084
Hs-CRP	0.312 ²⁾	0.239 ¹⁾	-0.160	0.328 ²⁾
M	0.202 ¹⁾	0.235 ¹⁾	-0.125	0.231 ¹⁾
NLR	0.290 ¹⁾	0.171	-0.266 ²⁾	0.292 ²⁾

注: 1) $P<0.05$; 2) $P<0.01$

3 讨论

本研究结果显示 ACS 患者 PCI 术前血浆抗炎因子 IL-37 水平显著降低,炎性指标 hs-CRP 水平、M 计数、NLR 显著增高;PCI 术可显著增加 ACS 患者炎症指标 hs-CRP 水平、M 计数、NLR,降低血清 IL-37 水平;PCI 术前上述指标与 LVEDD、LVEF 和 NT-proBNP 水平呈显著相关性。上述结果表明 STEMI 患者体内炎症反应高于 UAP 患者,PCI 本身可导致 ACS 患者体内抗炎/促炎反应失衡进一步加重,ACS 患者基础炎症水平指标可一定程度上反映患者心脏重构和心功能。

IL-37 是新近被证实具有抗炎作用的 IL-1 家族的成员,在体和体外实验均证实 IL-37 与细胞表面 TLR 受体-2 或 4 结合,降低 IKK 磷酸化、抑制 NF- κ B 激活,抑制单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein 1, MCP1)产生和单核细胞聚集,促进 TGF- β 分泌,减轻炎症反应改善心肌缺血情况和左室功能^[3,7]。目前 IL-37 与 CHD 的相关性的国内外研究较少,且研究结果不一。Ji 等^[9]研究表明 ACS 患者血浆 IL-37 水平高于正常对照组,而国内陈少源等^[9]研究却发现 ACS 患者血浆 IL-37 水平低于正常对照组。本研究发现 ACS 患者血浆 IL-37 水平较对照组降低,与陈少源等报道结果一致,且还发现 AMI 组 IL-37 水平低于 UAP 组。

多个国内外临床研究表明血浆 hs-CRP 水平、单核细胞计数、NLR 与冠心病 ACS 患者类别、近远期预后有明显相关^[10-13]。本研究进一步证实,ACS 组患者上述炎症指标与 ACS 患者类别、心脏重构和心功能相关。目前 PCI 术对 ACS 患者血浆 hs-CRP 水平影响,国内已有报道^[3],但 PCI 术对血浆 IL-37 水平、单核细胞计数、NLR 的影响,目前尚缺乏报道。本研究显示 PCI 术后血浆 IL-37 水平显著减低,而 hs-CRP 水平显著高于术前水平,且 AMI 组术后 hs-CRP 水平也显著高于 UAP 组 (P 均 <0.01),同时,PCI 术后单核细胞计数和 NLR 亦有升高。ACS 患者 PCI 对上述炎症指标影响机制可能是:① PCI 手术过程中球囊和支架损伤冠状动脉病变部位,加重局灶炎症反应;② 术中斑块破裂,破裂碎片阻塞微血管,导致相应部位心肌细胞缺血或死亡,导致新的炎症病灶。

本实验尚存在缺陷,如纳入研究样本偏少,没有动态观察 PCI 术后各炎症指标的变化持续时间以及

药物干预的变化,没有追踪患者近期和远期预后等。PCI 对上述炎症指标影响及临床意义,尚需进一步深入探讨。

参 考 文 献:

- [1] Brunetti ND, Correale M, Pellegrino PL, et al. Early inflammatory cytokine response: a direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced[J]. *Atherosclerosis*. 2014, 236(2): 456-460.
- [2] Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, et al. IL-37: a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family[J]. *Eur Cytokine Netw*, 2011, 22(3): 127-147.
- [3] Yousif NG, Li J, Yousif F. Expression of IL-37 in mouse protects the myocardium against ischemic injury via modulation of NF- κ B activation[J]. *Circulation*, 2011, 124(21): A8603.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,《中华心血管病杂志》编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2010, 38(8): 675-690.
- [5] 中华医学会心血管病学分会,《中华心血管病杂志》编辑委员会. 不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007(04): 295-304.
- [6] Sinning C, Lillpopp L, Appelbaum S, et al. Angiographic score as assessment improves cardiovascular risk prediction: The clinical value of SYNTAX and Gensini application[J]. *Clinical Research in Cardiology*, 2013, 102(7): 495-503.
- [7] Martin M, Rehani K, Jope RS, et al. Toll-like receptor α -mediated cytokine production is differentially regulated by glycogen synthase kinase 3[J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(8): 777-784.
- [8] Ji QW, Zeng QT, Huang Y, et al. Elevated plasma IL-37, IL-18, and IL-18BP concentrations in patients with acute coronary syndrome[J]. *Mediators of Inflammation*, 2014, (1): 85-87.
- [9] 陈少源,贺五一,金健,等. 急性冠状动脉综合征患者白细胞介素-37 水平变化的研究[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(6): 871-873.
- [10] Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, et al. Prognostic significance of the centers for disease control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease[J]. *Circulation*, 2007, 115(12): 1528-1536.
- [11] Gillum RF, Mussolino ME, Madan S JH, et al. Counts of neutrophils, lymphocytes and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study[J]. *Ann Epidemiol*, 2005, 15(4): 266-271.
- [12] Zazula AD, Pr é coma-Neto D, Gomes AM. An assessment of neutrophils/lymphocytes ratio in patients suspected of acute coronary syndrome[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2008, 90(1): 31-36.
- [13] 陈爱民, 佟铭. 急性冠状动脉综合征介入术后血清高敏 C 反应蛋白的改变[J]. *岭南心血管病杂志*, 2006, 12(5): 366-367.

(张西倩 编辑)