

血清可溶性白介素-6 受体、基质金属蛋白酶-9 和白介素-18 水平对急性 ST 段抬高心肌梗死合并心力衰竭患者左心功能的影响

延安市人民医院 李小静 闫卫军*,延安 716000

摘要 目的:探讨血清可溶性白细胞介素-6 受体 (sIL-6R)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、白细胞介素-18 (IL-18) 表达水平对 ST 段抬高心肌梗死 (STEMI) 合并急性心力衰竭 (AHF) 患者左心室功能的影响,并探讨其机制。方法:前瞻性连续纳入以 STEMI 为首发症状入院行 PCI 术,且在术后 48 h 内发生 AHF 的患者 120 例。比较 AHF 前、后不同时间点 sIL-6R、MMP-9、IL-18 水平和左心室功能。在术后第 1、2、5 天和第 6 周检测心肌梗死面积,分析其与炎症因子和左心室功能的相关性。结果:sIL-6R、MMP-9、IL-18 水平在 AHF 后各时间点与 AHF 前均有显著差异。在 AHF 前和 AHF 发生后 1 d 的 IL-18 水平越高,左心室功能越差。IL-18 与心肌梗死面积却无明显相关性。结论:在急性 STEMI 行 PCI 术后合并 AHF 患者中,IL-18 能明显损害左心室功能,且该损害并非通过心肌梗死造成,可能与心肌缺血再灌注损伤有关。

关键词 炎症因子; ST 段抬高心肌梗死; 急性心力衰竭; 左心室功能

中图分类号 R541.4 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200415

Effect of inflammatory factors on left ventricular function in acute ST-elevation myocardial infarction complicated with heart failure LI Xiao-jing, YAN Wei-jun*. Yan'an People's Hospital, Yanan 716000, China

Abstract Objective: To explore the time course changes of inflammatory factors (sIL-6R, MMP-9 and IL-18) before and after ST-elevation myocardial infarction (STEMI) complicated with heart failure, and the effect of each inflammatory factor on left ventricular function. Methods: 120 patients with acute heart failure who underwent PCI with STEMI as their first symptom and who had acute heart failure within 48 h after surgery were prospectively included. The inflammatory factors and left ventricular function at different time points after heart failure were compared with baseline levels of inflammatory factors and left ventricular function. The myocardial infarct size was measured 6 weeks after surgery, and the effect of inflammatory factors on myocardial reperfusion injury was analyzed. Results: The levels of sIL-6R, MMP-9, and IL-18 were significantly different from the baseline levels at various time points after acute heart failure. In the trend of sIL-6R, MMP-9, IL-18, only IL-18 was associated with left ventricular function, and the higher the level of IL-8 at baseline and after acute heart failure, the worse the left ventricular function. However, there was no significant correlation between IL-8 and myocardial infarct size. Conclusion: In patients with acute STEMI complicated with heart failure, IL-8 has a significant inhibitory effect on left ventricular function, and this inhibition is not caused by myocardial infarction, and may be related to myocardial ischemia-reperfusion injury.

Key words Inflammatory factors; ST-elevation myocardial infarction; Acute heart failure; Left ventricular function

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。炎症在冠心病的病理生理中发挥着重要的作用,炎症和免疫反应的激活,可能是导致斑块破裂,继发血栓形成、冠状动脉急性闭塞的主要原因^[1~4]。本研究观察血清可溶性白细胞介素-6 受体 (sIL-

6R)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 和白细胞介素-18 (IL-18) 在 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 行经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 后发生急性心力衰竭 (acute heart failure, AHF) 患者中的表达水平及其对左心室功能的影响,探讨 STEMI 合并 AHF 的发生机制。

* 通信作者:闫卫军, E-mail: y882ljing@163.com

资料与方法

一般资料 前瞻性连续纳入 2016 年 5 月 ~ 2018 年 5 月在延安市人民医院以 STEMI 为首发症状入院行急诊 PCI 治疗,并在术后 48h 发生 AHF 的患者 120 例。

纳入标准:①符合世界心脏病协会和 WHO 及中华医学会心血管学分会关于急性 STEMI 的诊断标准^[5];②为首次发病且发病时间 < 12 h;③成功完成 PCI 手术治疗。

排除标准:①凝血功能异常及严重心血管系统疾病患者;②不稳定性心绞痛及非 ST 段抬高型心肌梗死;③有药物禁忌证或过敏者,严重心、肝、肾、肺等功能障碍或其他严重原发性疾病者;④已接受相关治疗,可能影响观测指标。本研究经我院伦理委员会审核通过,患者知情并签署同意书。

方法 通过酶联免疫吸附测定 (ELISA) 检测患者血液样本中的 sIL-6R、IL-18、MMP-9 表达水平,均由我院检验科完成并分析。超声心动图评估左室整体收缩功能,根据美国超声心动图学会推荐的 16 个节段左室分析法^[6]对左室半定量计分并计算 WMSI (室壁运动积分指数)。评分标准为:1 分 = 运动正常;2 分 = 运动减弱;3 分 = 无运动;4 分 = 反常运动。术后 6 周采用 (99m) Tc-MIBI 心肌显像测定心肌梗死面积。

患者均在入院后、发生 AHF 前测定 sIL-6R、MMP-9、IL-18 水平和左心室功能,作为基线资料,见表 1。若 PCI 术后 48h 内发生 AHF,则继续测 AHF

后的 24 h、2 d、5 d 和 6 周 sIL-6R、MMP-9、IL-18 水平和左心室功能。并在第 6 周测心肌梗死面积。分析炎症因子变化与左心室功能、梗死面积的相关性。

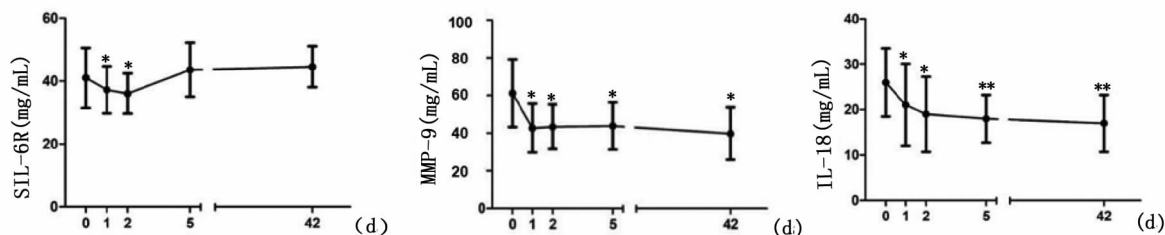
统计学处理 使用 IBM SPSS. 22.0 统计学软件包。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间差异用 t 检验 (正态分布) 或曼-惠特尼秩和检验 (非正态)。计数资料用百分数 (%) 表示,组间差异用 χ^2 检验。威尔科克森符号秩和检验用于评估从基线到第 1、2、5 天和第 6 周的组内变化的差异。采用 Pearson (正态) 或 Spearman (非正态) 检验各炎症因子与左心室功能的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

sIL-6R、MMP-9、IL-18 水平 MMP-9 水平在 AFH 后 24 h 内急剧下降,且 STEMI 活动期 (0 ~ 2 d) 均明显高于稳定期 (6 周)。sIL-6R 水平在 AFH 后 24 h 内有明显的下降趋势,且 STEMI 活动期 (0 ~ 2 d) 较术后稳定期 (6 周) 低,见图 1。

sIL-6R、MMP-9、IL-18 水平与左心室功能的相关性 以左心室射血分数 (left ventricular ejection fraction, LVEF) 的改变来衡量左心室功能改善情况,对 sIL-6R、MMP-9、IL-18 水平与 LVEF 做 Spearman 相关分析,结果显示 IL-18 水平与左心室功能呈负相关 ($r = 0.813$),见表 1。

sIL-6R、MMP-9、IL-18 水平与心肌梗死面积的相关性 sIL-6R 仅在第 1 天和第 5 天与心肌梗死面积有中度相关性 ($r = 0.19, P = 0.042; r = 0.24, P = 0.002$)。MMP-9、IL-18 与梗死面积无明确相关性



注:与基线对比,* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

图 1 sIL-6R、MMP-9、IL-18 水平变化

表 1 sIL-6R、MMP-9、IL-18 水平及与左心室功能的相关性

	基线	24 d	2 d	5 d	6 周	Spearman
sIL-6R	41.85	37.72	36.66	43.76	44.61	-0.53
IL-18	26.52	21.79	19.26	18.49	17.62	0.813
MMP-9	612.26	426.95	433.68	438.23	397.48	0.61
LVEF	43.50	42.70	43.60	49.40	51.20	/

(均 $P>0.05$),见表 2。

IL-18 中位数分组患者的临床特征 以 120 例患者基线血清 IL-18 水平的中位数 (24.71) 为界,将患者分为 IL-18 > 中位数组 (高 IL-18 组) 和 IL-18 < 中位数组 (低 IL-18 组),低 IL-18 组的 LVEF 较高 IL-18 组高 ($P<0.01$),其余指标则差异无统计学意义,见表 3。提示 IL-18 水平可能反映心肌损伤而不是坏死。IL-18 可能通过引起心肌坏死外的其他机制影响着心脏功能。

讨 论

本研究中 sIL-6R 的时程变化基本与相关研究报道的结果相同^[7,8]。MMP-9 水平在术后第 1 天有急剧下降趋势, sIL-6R 和 IL-18 水平在该时间点也有下降的趋势。一项 1028 例 STEMI 患者的横断面队列研究提示,在 PCI 后 18 h 测量的 sIL-6R 水平与心肌损伤之间没有关联,该研究的心肌损伤由肌钙蛋白 T (TnT) 峰值计算^[9]。

MMP-9 是中性蛋白酶,可以降解毛细血管细胞外基质成分,病理状态下增加血管通透性,正常成人体内 MMP-9 含量较低^[10]。本研究中急性 STEMI 患者行 PCI 术后 MMP-9 水平降低,与上述文献报道结

果一致,表明 MMP-9 参与 AMI 的临床病理过程^[11];且 MMP-9 水平降低与 AMI 患者再灌注干预获得成功有关。

本研究发现,IL-18 水平可能与左心室功能有关,高水平的 IL-18 可能提示着左心功能不良。Özzbıçer 等^[12]研究发现,在慢性心力衰竭患者中,IL-18 水平与左心功能呈负相关。Niccoli 等^[13]研究也表明,IL-18 与左心室功能恢复之间的这种关联性,但是这种联系与 TnT 峰值或心肌梗死面积无关。

有学者认为,IL-18 可能是通过调节中性粒细胞水平引起炎症级联反应,从而引起心肌再灌注损伤。IL-18 与心肌缺血有关,并在缺血及再灌注后中性粒细胞浸润中起着调节和修饰作用^[14~16]。IL-18 可活化的中性粒细胞并释放多种可导致组织和内皮损伤的细胞因子。此外,中性粒细胞可以形成堵塞毛细血管的聚集体,形成微血管阻塞 (microvascular obstruction, MOV)^[17]。MOV 是在再灌注梗死心肌的实验动物模型中发现的,实验证明其不利于左心室的重塑。多个研究均表明,MVO 比 TnT 峰值和梗死面积更能预测左心室的重塑^[18,19]。本研究也说明了这个观点,在 PCI 术后,缺血的心肌得到灌注后,IL-18 水平变化与左心室功能有明显的关系而与心梗面积无关。

表 2 sIL-6R 水平与心肌梗死面积的相关性

	基线	1 d	2 d	5 d	6 周
sIL-6R	0.111	0.19*	0.123	0.24**	0.172
MMP-9	0.16	0.107	0.178	0.188	0.111
IL-18	0.127	0.135	0.158	0.184	0.165

注: * $P<0.05$; ** $P<0.01$

表 3 以 IL-18 中位数分组的患者临床特征

组别	例	年龄 (岁)	性别 (例)		高血压 [例 (%)]	高血脂 [例 (%)]	糖尿病 [例 (%)]	吸烟 [例 (%)]
			男	女				
低 IL-18 组	60	66.2 ± 9.3	24	17	8 (19.5)	8 (19.5)	7 (17.1)	12 (29.3)
高 IL-18 组	60	62.4 ± 5.6	19	22	18 (43.9)	6 (14.6)	5 (12.2)	17 (41.5)

组别	例	CRP (mg/L)	TnT 峰值 (ng/L)	PCI 到 AHF 时间 (h)	肌酐 (μmol/L)	NT-proBNP (pmol/L)	LVEF (%)
低 IL-18 组	60	53.6 ± 11.6	11211 ± 2154	26.1 ± 8.6	82.6 ± 7.6	422.6 ± 129.2	45.1
高 IL-18 组	60	60.5 ± 17.3	13570 ± 3520	19.9 ± 7.5	79.3 ± 11.2	361.9 ± 98.6	40.6*

注: 与低 IL-18 组比较, * $P<0.05$

参 考 文 献

1 贾依娜尔,董岩,杨立新. 脓毒症心肌病的危险因素分析[J]. 内科急危重症杂志,2020,26(2):122-125.

2 Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure[J]. N Engl J Med,1990,323(4):236-241.

3 Torreamione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Proinflammatory cyto-

kine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) [J]. J Am Coll Cardiol,1996,27(5):1201-1206.

4 Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure an analysis of the cytokine database from the vesnarinone trial (VEST) [J]. Circulation,2001,103(16):2055-2059.

5 Heymans S, Hirsch E, Anker SD, et al. Heymans S. et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure? A scientific statement from the

- translational research committee of the heart failure association of the european society of cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*,2009,11(1):119-129.
- 6 Bourdillon PD, Broderick TM, Sawada SG, et al. Regional wall motion index for infarct and noninfarct regions after reperfusion in acute myocardial infarction: comparison with global wall motion index[J]. *J Am Soc Echocardiogr*,1989,2(6):398-407.
 - 7 沈卫峰,张奇,张瑞岩. 2015 年急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南解析[J]. *国际心血管病杂志*,2015,42(4):217-219.
 - 8 Ritschel V N, Seljeflot I, Arnesen H, et al. Circulating Levels of IL-6 Receptor and gp130 and Long-Term Clinical Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction[J]. *J Am Heart Assoc*,2016,5(6):e003014.
 - 9 Solheim S, Grøgaard HK, Hoffmann P, et al. Inflammatory responses after percutaneous coronary intervention in patients with acute myocardial infarction or stable angina pectoris[J]. *Scand J Clin Lab Invest*,2008,68(7):555-562.
 - 10 Roomi MW, Kalinovsky T, Rath M, et al. Modulation of MMP-2 and MMP-9 secretion by cytokines, inducers and inhibitors in human glioblastoma T-98G cells[J]. *Oncology Reports*,2017,37(3):1907-1913.
 - 11 Selejan SR, Hewera L, Hohl M, et al. Suppressed MMP-9 activity in myocardial infarction-related cardiogenic shock implies diminished rage degradation[J]. *Shock*,2017,48(1):18-28.
 - 12 Özzhiçer S, Uluçam ZM. Association between interleukin-18 level and left ventricular mass index in hypertensive patients[J]. *Korean Circ J*,2017,47(2):238-244.
 - 13 Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, et al. Myocardial no-reflow in humans[J]. *J Am Coll Cardiol*,2009,54(4):281-292.
 - 14 Bazgir A, Farazmandfar T, Salehi A, et al. Association of interleukin-18 gene promoter polymorphisms with coronary artery disease in northern Iranian population[J]. *Meta Gene*,2018,16(1):1-4.
 - 15 Jadranko S, Tokmadzic VS, Danijel K, et al. Endothelial dysfunction mediated by interleukin-18 in patients with ischemic heart disease undergoing coronary artery bypass grafting surgery[J]. *Med Hypotheses*,2017,104(1):20-24.
 - 16 Kaplanski G. Interleukin-18: Biological properties and role in disease pathogenesis[J]. *Immunol Rev*,2018,281(1):138-153.
 - 17 Garg P, Kidambi A, Swoboda PP, et al. The role of left ventricular deformation in the assessment of microvascular obstruction and intramyocardial haemorrhage[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*,2017,33(3):361-370.
 - 18 De SW, Patel MR, Granger CB, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials[J]. *Eur Heart J*,2017,38(47):3502-3510.
 - 19 Zhang L, Mandry D, Chen B, et al. Impact of microvascular obstruction on left ventricular local remodeling after reperfused myocardial infarction[J]. *J Magn Reson Imaging*,2017,47(2):499-510.

(2019-07-05 收稿 2020-03-23 修回)

(上接第 282 页)

- 8 Lu SS, Xie J, Su CQ, et al. Plasma homocysteine levels and intracranial plaque characteristics: association and clinical relevance in ischemic stroke[J]. *BMC Neurol*,2018,18(1):200.
- 9 Qin WW, Xin ZL, Wang HQ, et al. The intervention of enalapril maleate and folic acid tablet on the expressions of the GRP78 and CHOP and vascular remodeling in the vascular smooth muscle cells of H-hypertensive rats with homocysteine[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2018,22(22):7985-7993.
- 10 Foscolou A, Rallidis LS, Tsirebolos G, et al. The association between homocysteine levels mediterranean diet and cardiovascular disease: a case-control study[J]. *Int J Food Sci Nutr*,2018,14(2):1-8.
- 11 Jungert A, Neuhauser-Berthold M. Predictors of serum cobalamin and its association with homocysteine in community-dwelling older adults[J]. *Eur J Clin Nutr*,2018,21(4):741-747.
- 12 Altun H, Kurutas EB, Sahin N, et al. The levels of vitamin D, Vitamin D Receptor, Homocysteine and complex B vitamin in children with autism spectrum disorders[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*,2018,16(4):383-390.
- 13 Yang J, Li H, Deng H, et al. Association of One-Carbon Metabolism-Related Vitamins (Folate, B6, B12), Homocysteine and Methionine With the Risk of Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Front Oncol*,2018,31(8):493-497.
- 14 Jakubowski H. Homocysteine Modification in Protein Structure/Function and Human Disease[J]. *Physiol Rev*,2019,99(1):555-604.
- 15 Kaur L, Garg PR, Ghosh PK, et al. Impaired Homocysteine Metabolism Associated with High Plasma Interleukin-17A Levels a Pro-Atherogenic Marker, in an Endogamous Population of North India[J]. *Ethn Dis*,2018,28(4):525-530.
- 16 Borowczyk K, Wróblewski J, Suliburska J, et al. Mutations in Homocysteine Metabolism Genes Increase Keratin N-Homocysteinylolation and Damage in Mice[J]. *Int J Genomics*,2018,23(14):258-264.
- 17 Singh M, George AK, Homme RP, et al. Expression Analysis of the Circular RNA Molecules in the Human Retinal Cells Treated with Homocysteine[J]. *Curr Eye Res*,2018,27(21):331-337.

(2019-04-18 收稿 2020-01-21 修回)