

● 临床研究 ●

IL-18 与原发性高血压左室肥厚的相关性研究

胡耀明 付银银

(江西省高安市人民医院 高安 330800)

摘要:目的:探讨白细胞介素-18(IL-18)与原发性高血压左室肥厚(LVH)的关系,以及 IL-18 在高血压左室肥厚发病中的作用机制。方法:60 例原发性高血压患者及 30 名健康者均行彩色超声心动图检查并计算左室质量指数(LVMI),用 ELISA 法测定血清 IL-18 水平。结果:高血压组 3 个不同分级组血清 IL-18 水平均明显高于对照组($P<0.05$);高血压组 3 个不同分级组间血清 IL-18 水平差异有统计学意义($P<0.05$);高血压左室肥厚组 IL-18 水平明显高于无左室肥厚组($P<0.05$),且与心肌肥厚指数成正相关($\gamma=0.52, P<0.05$)。结论:IL-18 可能参与了原发性高血压的病理生理过程及左室肥厚的形成。

关键词:高血压;左室肥厚;IL-18

Abstract:Objective:To investigate the relationship of levels of serum Interleukin-18 (IL-18) with essential hypertension (EH) and left ventricular hypertrophy(LVH) in patients.Methods:The value of left ventricular mass of 30 normal individuals and 60 patients with EH were evaluated by Doppler echocardiography.The serum levels of IL-18 were measured by ELISA method.Results:The serum levels of IL-18 in patients with EH were significantly higher than that in normal individuals ($P<0.05$).There were significant difference in the levels of IL-18 among the 3 clinical grading of EH ($P<0.05$).The levels of IL-18 were higher in LVH group than that in NLVH group ($P<0.05$); and their levels had positive correlation with LVMI ($\gamma=0.52, P<0.05$).Conclusion:IL-18 is probably involved in the pathophysiological process of essential hypertension and acts as important role in the occurrence and development of LVH.

Key words:Essential hypertension;Left ventricular hypertrophy;Interleukin-18

中图分类号:R 544.1

文献标识码:B

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2012.06.004

越来越多的实验和临床证据表明,炎症在心血管疾病的发生、发展中都扮演着重要的作用^[1-2]。炎症与高血压互为因果、相互影响,是一个恶性循环的关系。高血压患者中有 25%~40%合并左室肥厚,包括心肌细胞本身的肥大和心肌间质的纤维化。左室肥厚是引起各种心血管并发症的独立危险因素^[3],左室肥厚使心血管病的猝死率、心肌梗死、心律失常和心力衰竭的发生率明显提高。白介素-18(IL-18)是一种前致炎细胞因子,在高血压病患者中明显升高,有研究表明 IL-18 是重要的致肥厚因子。本研究通过对原发性高血压患者血清 IL-18 水平测定,观察其与高血压分级及左室肥厚程度的关系,旨在探讨高血压左室肥厚的相关炎症发病机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2011 年 1 月~2012 年 1 月在高安市人民医院住院的原发性高血压患者 60 例,男 34 例,女 26 例,平均年龄(57.3 ± 11.5)岁。入选标准:(1)依据 2005 年 WHO/ISH 制定的高血压诊断标准,符合原发性高血压的诊断;(2)未经治疗或未经正规治疗(仅依据自觉症状而间断用药)的患者,停药降压药至少 2 周以上;(3)排除继发性高血压及合并其他心脏疾病、糖尿病、急慢性感染、自体免疫性疾病、肝肾疾病、肿瘤。其中 1 级高血压 25 例,2 级高血压 20 例,3 级高血压 15 例。所有患者均进行血脂、血糖、心电图、心脏彩色多普勒超声检测。选取性别、年龄相匹配的 30 例健康者作为对照

组,男 21 例,女 9 例,平均年龄(56.3 ± 10.2)岁。对照组与各级高血压患者组间年龄、性别构成、血糖、血脂水平、体重指数无显著性差异($P>0.05$)。

1.2 IL-18 测定 于住院次日清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL,其中 3 mL 注入干净试管中待凝固,尽快分离血清,置 -40°C 低温冰箱保存,用于 IL-18 检测,采用 ELISA 方法测定。IL-18(ELISA)试剂盒:购于上海森雄科技有限公司,灵敏度 $<12.5 \text{ ng/mL}$;具体操作严格按试剂盒说明书进行。另 2 mL 送检血脂、血糖等检查。

1.3 心脏超声检测 所有受试者在采血当日应用 GE Vivid Five 彩色多普勒超声心动仪,由对受试者临床资料不知情的专业医师操作,对受试者进行二维、M 型及多普勒血流超声检测,操作探头频率为 2.5 MHz,于呼气状态下,选择连续 3 个心动周期,测量室间隔厚度(IVST)、左室后壁厚度(LVPWT)及左室舒张末期内径(LVDd)取平均值。根据 Devereux 推荐的 Denn-cube 公式计算左室重量(LVM,g), $LVM=1.04 [(IVST+LVDd+LVPWT)^3 - LVDd^3] - 13.6$ 。根据身高、体重计算体表面积(BSA, m^2), $BSA=0.00618 \times \text{身高}(\text{cm})+0.0128 \times \text{体重}(\text{kg})-0.1529$ 。左室重量指数(LVMI, g/m^2)= LVM/BSA 。我国左室肥厚参考标准:男性 $>125 \text{ g}/\text{m}^2$,女性 $>120 \text{ g}/\text{m}^2$ ^[4]。根据 LVMI 将 EH 受试者分为:左室肥厚组和无左室肥厚组。

1.4 统计学处理 所得数据用 SPSS13.0 统计分析软件分析处理,计量资料用($\bar{X} \pm S$)表示,组间比较用 t

检验, 计数资料行 χ^2 检验, 相关分析行 Pearson 分析。以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 各级高血压组间 IL-18 水平与对照组的比较
高血压不同分级组血清 IL-18 水平均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 高血压不同分级组间两两比较差异有显著性 ($P < 0.05$)。见表 1。

组别	n	IL-18 水平
高血压 1 级	25	73.33 ± 24.52
高血压 2 级	20	101.67 ± 35.42
高血压 3 级	15	145.23 ± 50.34
对照组	30	56.81 ± 16.21

2.2 高血压左心室肥厚组、无左心室肥厚组与对照组的 IL-18 水平比较 见表 2。

组别	n	IL-18 水平
高血压左心室肥厚组	21	125.29 ± 51.27* *
高血压无左心室肥厚组	39	87.54 ± 32.72*
对照组	30	56.81 ± 16.21

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$; 与无左心室肥厚组比较, * $P < 0.05$ 。

2.3 高血压左心室肥厚组 IL-18 水平与 LVMI 的相关性
高血压左心室肥厚组血清 IL-18 与 LVMI (121.8 ± 10.9) g/m^2 在统计学上成显著正相关, $\gamma = 0.52, P < 0.05$ 。

3 讨论

IL-18 是由活化的单核 - 巨噬细胞等炎症细胞产生的重要免疫炎症介质。高血压病与动脉粥样硬化一样, 都有内皮细胞功能受损及血管壁的炎症反应, 活化的炎症细胞及血管壁固有细胞分泌炎症因子与高血压病的发病过程密切相关。IL-18 是目前已知的最强 IFN- γ 诱生因子, IFN- γ 既可促进血管内皮细胞表达 MHC-II 类抗原的细胞因子, 激活免疫活性细胞, 加重血管内皮的损害, 使内皮细胞分泌血管活性物质平衡失调, 从而间接促进了血管收缩, 外周阻力增高, 血压增高; 另一方面又可促使巨噬细胞和血管内皮细胞产生 IL-1 等多种细胞因子, 促进血管平滑肌细胞和成纤维细胞增殖, 使周围血管阻力增高, 引起高血压^[5]。本研究结果表明, 各级高血压组患者血清 IL-18 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$), 且其水平随高血压分级的升高而升高 ($P < 0.05$), 与王淑斐^[6]等研究一致。最近 Rabkin SW^[7]研究表明 IL-18 参与了高血压病理过程。由此可见 IL-18 与原发高血压的发病及病理变化过程密切相关。

高血压与左心室肥厚关系十分密切。心室重构的过程包括一系列复杂的分子和细胞机制导致的心肌结构、功能和表型的变化, 主要改变为动脉血压升高致心脏压力负荷过重, 左心室心肌细胞增生

肥大; 左心室肥厚临床表现为心肌重量、心室容量的增加和心室形态的改变; LVMI 是评价左室肥厚的定量指标。目前心肌肥厚具体机制仍不明确, 最近有研究表明 IL-18 对心室重构可能有重要作用^[8]。本研究显示, 高血压无左心室肥厚组与对照组比较, 血清 IL-18 水平明显增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 高血压左心室肥厚组与无左心室肥厚组、对照组比较, 差异均有显著性 ($P < 0.05$); 高血压左心室肥厚组 IL-18 水平与 LVMI 显著相关 ($\gamma = 0.52, P < 0.05$)。以上表明 IL-18 可能参与了致心肌肥厚过程, 其可能作用机制: (1) 能诱导分泌 IFN- γ 、TNF- α 等炎症介质, 导致周围血管阻力增高, 引起高血压, 致压力负荷增加, 致左室肥厚。(2) 诱导分泌一系列细胞因子使心肌细胞、血管内皮细胞、血管平滑肌细胞诱生型一氧化氮合酶 (iNOS) 表达活性增加, 局部 NO 产生增多, 诱导心肌细胞凋亡, 促使心肌重构。(3) 通过 PI3K-Akt-GATA4-ANF 等多种信号通路导致心肌肥厚。(4) 直接致心肌肥厚。目前国内外有关 IL-18 与心肌肥厚基础及临床研究很少, 两者间的具体关系仍待进一步研究。

综上所述, IL-18 可能是一个致心肌肥厚因子, 并参与原发性高血压的发病及病理变化过程。故 IL-18 水平可能是判断高血压病情严重程度及预测左室肥厚的良好指标, 以后可加大样本数量对其致高血压及左室肥厚机制进一步研究, 以便为干预高血压及左室肥厚提供一个新靶点。

参考文献

- [1]Boos CJ,Lip GY. Is hypertension an inflammatory process [J].Curr Pharm Des ,2007,12(13):1 623-1 635
- [2]Trine B Opstad,Alf A Pettersen, Harald Arnesen,et al.Circulating levels of IL-18 are significantly influenced by the IL-18 +183 A/G polymorphism in coronary artery disease patients with diabetes type 2 and the metabolic syndrome: an Observational Study[J].Cardiovasc Diabetol,2011,10:110
- [3]Canau A,Devereux RB,Roman MJ,et al.Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension[J].J Am Coll Cardiol,1992,19(7):1 550-1 558
- [4]张明娟,吕卓人.心肌肥厚发生机制的研究进展[J].中国实用内科杂志,2002,22(7):437-438
- [5]Blankenberg S,Luc G,Ducimetiere P,et al.Interleukin18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PR IME) [J].Circulation,2003,108(20):2 453-2 459
- [6]王淑斐,许金成,梁庆祥.高血压病患者血浆白细胞介素 18 和 γ -干扰素水平的检测及意义[J].中国医师杂志,2006,8(3):413-414
- [7]Rabkin SW.The role of interleukin 18 in the pathogenesis of hypertension-induced vascular disease [J].Nat Clin Pract Cardiovasc Med,2009,6(3):192-199
- [8]Colston JT,Boylston WH,Feldman MD,et al.Interleukin-18 knockout mice display maladaptive cardiac hypertrophy in response to pressure overload[J].Biochem Biophys Res Commun,2007,354(2):552-558

(收稿日期: 2012-02-24)