

● 论 著 ●

IL-6、IL-18 与心房颤动的关系研究

胡耀明¹ 雷慧娟²

(1 江西省高安市人民医院急诊科 高安 330800; 2 江西省高安市中医院 高安 330800)

摘要:目的:研究心房颤动患者血清白细胞介素-18、白细胞介素-6水平与心房颤动的关系。方法:选取2017年12月~2018年12月急诊内科及心血管内科收治的71例房颤患者,按其房颤持续时间分为阵发性房颤组11例、持续性房颤组23例和永久性房颤组37例;同时选取年龄和性别相匹配的30名健康志愿者作为对照组。采用酶联免疫吸附法测定所有研究对象的血清白细胞介素-18和白细胞介素-6水平,并用超声心动图测定其左心房内径。结果:永久性房颤组血清白细胞介素-18和白细胞介素-6水平均高于持续性房颤组,持续性房颤组血清白细胞介素-18和白细胞介素-6水平均高于阵发性房颤组,阵发性房颤组血清白细胞介素-18和白细胞介素-6水平均高于对照组,差异均有统计学意义, $P<0.05$;房颤患者左心房内径均大于对照组,永久性房颤组左心房内径大于持续性房颤组,持续性房颤组左心房内径大于阵发性房颤组,差异均有统计学意义, $P<0.05$ 。白细胞介素-18水平与左心房内径成正相关 $r=0.26, P<0.01$;白细胞介素-6水平与左心房内径成正相关 $r=0.31, P<0.01$;白细胞介素-18与白细胞介素-6水平成正相关 $r=0.34, P<0.01$ 。结论:房颤患者的白细胞介素-6和白细胞介素-18水平升高,左心房内径增大;白细胞介素-6和白细胞介素-18在心房颤动的发病机制中可能具有重要的作用。

关键词:心房颤动;白细胞介素-6;白细胞介素-18

Study on the Relationship Between Interleukin-6, Interleukin-18 and Atrial Fibrillation

HU Yao-ming¹ LEI Hui-juan²

(1 The Emergency Department, the People's Hospital of Gao'an City in Jiangxi Province, Gao'an 330800;
2 Gao'an City Hospital of Jiangxi Province, Gao'an 330800)

Abstract: Objective: To study the relationship between Interleukin-6, Interleukin-18 and atrial fibrillation. Methods: From December 2017 to December 2018, 71 patients with atrial fibrillation admitted by emergency department and cardiovascular department in our hospital were divided into paroxysmal atrial fibrillation group with 11 cases, persistent atrial fibrillation group with 23 cases and permanent atrial fibrillation group with 37 cases according to the duration of atrial fibrillation. Meanwhile, 30 healthy volunteers matched by age and sex were selected as the control group. The levels of serum interleukin-18 and interleukin-6 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and left atrial diameter was measured by echocardiography. Results: The levels serum interleukin-18 and interleukin-6 in permanent atrial fibrillation group were higher than those in persistent atrial fibrillation group, the levels of serum interleukin-18 and interleukin-6 in persistent atrial fibrillation group were higher than those in paroxysmal atrial fibrillation group, the levels of serum interleukin-18 and interleukin-6 in paroxysmal atrial fibrillation group were higher than those in control group, all differences were statistically significant, $P<0.05$. The left atrial diameters of patients in atrial fibrillation were larger than that of control group, the left atrial diameters of patients in permanent atrial fibrillation were larger than that of patients in persistent atrial fibrillation, and the left atrial diameters of patients in persistent atrial fibrillation was larger than that of patients in paroxysmal atrial fibrillation, all differences were statistically significant, $P<0.05$. The level of interleukin-18 was positively correlated with the left atrial diameter, $r=0.26, P<0.01$; the level of interleukin 6 was positively correlated with the left atrial diameter, $r=0.31, P<0.01$; and the level of interleukin-18 was positively correlated with the level of interleukin-6, $r=0.34, P<0.01$. Conclusion: The levels of interleukin-6 and interleukin-18 increased in patients with atrial fibrillation, and their left atrial diameters also increased. Interleukin-6 and interleukin-18 may play an important role in the pathogenesis of atrial fibrillation.

Key words: Atrial fibrillation; Interleukin-6; Interleukin-18

中图分类号: R541.7

文献标识码: B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2019.08.001

心房颤动(AF)是最常见的心律失常类型。房颤不仅影响患者生活质量,同时还增加患者住院、心力衰竭、中风和死亡的风险。试验和流行病学研究表明,炎症在AF的发病机制中起着重要作用^[1-2]。有研究表明,白细胞介素-6(IL-6)^[3]、白细胞介素-18(IL-18)^[4]与房颤密切相关,但具体机制仍不明确。本研究旨在研究不同房颤患者的IL-6、IL-18水平及其与房颤的关系。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年12月~2018年12月

我院急诊内科及心血管内科收治的71例房颤患者,按其房颤持续时间分为阵发性房颤组11例、持续性房颤组23例和永久性房颤组37例;其中男41例,平均年龄 (55.2 ± 28.3) 岁,女30例,平均年龄 (53.2 ± 27.5) 岁。同时选取年龄和性别相匹配的30名健康志愿者作为对照组,其中男19例,平均年龄 (54.1 ± 27.6) 岁,女11例,平均年龄 (51.2 ± 27.2) 岁,均为健康体检者,排除患有严重心脏病,肝、肾功能不全,脑血管意外等疾病者。

1.2 检测方法 (1)IL-6、IL-18测定:抽取受试对象

清晨空腹肘静脉血 5 ml, 其中 2 ml 注入干净试管中待凝固, 尽快分离血清, 置 -40℃ 低温冰箱保存; IL-6、IL-18 检测采用酶联免疫吸附测定法 (ELISA)。另 3 ml 送检血脂、血糖等。(2) 左心房内径 (LAD) 测定: 应用超声心动图测定左心房内径。

1.3 统计学处理 数据处理采用 SPSS16.0 统计学软件, 计数资料以 % 表示, 采用 χ^2 检验, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验, 相关分析行 Pearson 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组 IL-18、IL-6 水平及左房内径比较 永久性房颤组血清 IL-18 和 IL-6 均高于持续性房颤组, 持续性房颤组血清 IL-18 和 IL-6 水平均高于阵发性房颤组, 阵发性房颤组血清 IL-18 和 IL-6 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义, $P < 0.05$; 房颤患者 LAD 均大于对照组, 永久性房颤组 LAD 大于持续性房颤组, 持续性房颤组 LAD 大于阵发性房颤组, 差异均有统计学意义, $P < 0.05$ 。见表 1。

表 1 四组 IL-18、IL-6 水平及左房内径比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	IL-18 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	LAD (mm)
对照组	30	146.61 ± 28.52	16.10 ± 4.51	29.6 ± 4.3
阵发性房颤组	11	207.41 ± 42.83	27.52 ± 5.24	37.6 ± 5.2
持续性房颤组	23	258.13 ± 49.35	39.18 ± 6.61	40.4 ± 6.1
永久性房颤组	37	313.75 ± 55.14	45.13 ± 7.78	45.8 ± 7.3

2.2 房颤患者血清 IL-18 和 IL-6 水平与 LAD 的相关性分析 IL-18 水平与 LAD 成正相关 $r = 0.26$, $P < 0.01$; IL-6 水平与 LAD 成正相关 $r = 0.31$, $P < 0.01$; IL-18 与 IL-6 水平成正相关, $r = 0.34$, $P < 0.01$ 。

3 讨论

目前, AF 患病率高且缺乏完全有效的治疗, AF 仍然是现代医学的一个挑战。现有数据表明, 全身炎症反应可能与房颤及其发病机制有关, 但尚不清楚炎症反应是 AF 发生的原因还是房颤产生的结果。通过研究房颤发生和维持的机制有助于制定有效的治疗策略。

IL-6 是由免疫细胞、内皮细胞、血管平滑肌细胞和缺血心肌细胞产生, 是一种调节免疫应答、急性期反应和造血作用的多肽递质。IL-6 与房颤的关系研究是个热点, 有研究表明 IL-6 与房颤的发生及复发密切相关^[5]。Henningsen 等研究发现 IL-6 与冠状动脉病变、旁路移植术、复律术和射频导管消融术后房颤的诱发及持续密切相关^[6]。在房颤患者心血管危险因素研究中, 经校正相关危险因素后, IL-6 与中风及体循环血栓栓塞独立相关^[7]。有研究表明, 在慢性肾脏病的患者中, 发现只有 IL-6 水平升高与基线心

电图诊断的 AF 风险增加及后续随访中的新发 AF 相关^[8]。本研究结果表明, 永久性房颤组血清 IL-6 水平高于持续性房颤组, 持续性房颤组血清 IL-6 水平高于阵发性房颤组, 阵发性房颤组血清 IL-6 水平高于对照组, 差异均有统计学意义, $P < 0.05$ 。王龙等研究发现房颤患者 IL-6 水平较对照组明显升高, 与本研究结果相似^[9]。故 IL-6 水平可能与房颤的发生、发展相关, 具体机制可能是: (1) IL-6 激活交感神经和肾素 - 血管紧张素系统, 同时影响 LA 直径和 LV 功能障碍程度, 导致 AF。(2) IL-6 使白细胞流变学特性发生改变, 血浆纤维蛋白含量增加, 血液粘滞度增加, 损伤血管内皮细胞; 同时从多种途径促进血管平滑肌及心肌的增生增殖而导致重构, 诱发房颤。

IL-18 是一种重要的炎症细胞因子, 其参与 Th1/Th2 分化, 自身免疫和炎症通路的激活。目前, IL-18 与房颤的相关性研究不多, 两者关系仍不明确。Okura 等在实验中发现 IL-18 有致心肌肥厚作用, 从而参与心肌重构^[10]。故 IL-18 有致心肌重构作用, 而心肌重构是房颤发生的病理生理机制之一。夏平等的研究表明 IL-18 参与了房颤的发生及发展^[5]。本研究结果表明永久性房颤组 IL-18 水平高于持续性组, 持续性房颤组 IL-18 水平高于阵发性组, 阵发性房颤组 IL-18 水平高于对照组, 差异均有统计学意义, $P < 0.05$ 。与陈恩平等研究结果一致^[11]。因此, IL-18 可能参与 AF 的发生发展过程, 但目前两者间的关系尚不明确。其可能机制为: (1) IL-18 可促进促炎因子 (如 IL-1 及 TNF- α 等) 的产生, 使心肌细胞增殖及纤维化, 心房间质纤维化进展导致心房异常传导是房颤发生发展的机制, 房颤持续时间越长, 患者左房纤维化程度越重, 左房纤维化越重越易触发房颤^[12]; (2) 可使 Th1 细胞增殖及自然杀伤细胞 Fas 配体表达上调, 促进心肌细胞凋亡, 心房内的置换纤维化, 从而导致心房解剖和电重构。

本研究发现房颤患者随着房颤持续的时间不同, 左房内径数值有差异, 持续时间越长, 左房内径越大。永久性房颤组左房内径大于持续性组、持续性组左房内径大于阵发性组, 阵发性组左房内径大于对照组, 差异均有统计学意义, $P < 0.05$ 。左房内径增大, 说明左房重构加重, 而炎症是导致重构的原因, 而进一步证实了炎症与房颤存在某种联系。房颤患者 IL-6、IL-18 水平分别与左房内径成正相关, 说明炎症越重, 左房重构越明显, 更易诱发房颤并使房颤持续。且在房颤患者中两者成正相关, 说明两者在房颤的发生发展中存在一定的相互促 (下转第 47 页)

麻疹能显著改善患者的过敏症状及体征,安全有效。

本研究发现,两组患儿经过治疗后,观察组治疗效果优于对照组($P<0.05$),这是由于富马酸氯马斯汀在较高浓度时能直接对组胺起到抑制作用,口服 30 min 后即可起效,持续时间久,同时还对嗜碱性粒细胞和细胞毒素具有拮抗作用,因而还具有止痒功效。蔡建忠等^[9]研究发现,富马酸氯马斯汀能够显著改善慢性荨麻疹的临床症状,止痒效果显著。

由于慢性荨麻疹属于一种由过敏引起的变态反应,血清指标 IL-2 和 IFN- γ 水平是其发生和发展中具有代表性的炎症介质,同时组胺和白三烯直接参与了风团的产生过程以及后期的炎症反应。因此血清指标 IL-2、IFN- γ 、组胺以及白三烯(LT-B4、LT-C4 和 LT-E4)表达水平已成为小儿慢性荨麻疹常见的实验室检查指标,对于病情的诊断与治疗能够提供重要的参考与借鉴意义^[10]。观察组治疗后,IL-2、组胺以及白三烯(LT-B4、LT-C4 和 LT-E4)表达水平均低于对照组($P<0.05$),IFN- γ 表达水平高于对照组($P<0.05$),不良反应发生率低于对照组($P<0.05$),这是由于富马酸氯马斯汀对组胺并非直接灭活处理,能够与葡萄糖醛酸发生结合,然后在肝中代谢后迅速排出,对中枢神经几乎无影响。陈奇权等^[11]

(上接第 2 页)进作用。

Wang 等对慢性房颤患者研究后发现,经校正各种混杂因素后,IL-18 单核苷酸多态性与房颤风险降低相关;特别是 rs187238-g c 基因型和 c 等位基因、rs360719-ag 基因型和 g 等位基因、rs549908-gt 基因型和 g 等位基因可降低房颤相关风险^[13]。可见 IL-18 虽然参与房颤的发生及发展,但其特定位点基因可能是房颤防治的潜在靶点。而在 IL-6 与房颤发生的炎症链条中也可能存在相似的位点,有待进一步研究。由此可见,IL-18、IL-6 参与的炎症反应可能参与房颤发生及发展病理生理机制。

参考文献

[1]Patel P,Dokainish H,Tsai P,et al.Update on the association of inflammation and atrial fibrillation [J].J Cardiovasc Electrophysiol, 2010,21(9):1064-1070
[2]Jones DG,Haldar SK,Donovan J,et al.Biomarkers in Persistent AF and Heart Failure: Impact of Catheter Ablation Compared with Rate Control[J].Pacing Clin Electrophysiol,2016,39(9):926-934
[3]Volchkova EA,Nikitin AG,Zotova IV,et al.Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Associated With Polymorphism of Interleukin-6 Gene [J].Kardiologiia,2015,55 (11):31-36
[4]Sharma G,Shetkar S,Bhasin A,et al.High sensitive C-reactive protein and interleukin 6 in atrial fibrillation with rheumatic mitral stenosis

研究发现,富马酸氯马斯汀治疗荨麻疹的不良反应较少,安全可靠,结论与本研究一致。综上所述,富马酸氯马斯汀联合氯雷他定治疗小儿慢性荨麻疹能显著提高治疗效果,改善患儿血清炎症水平和白三烯水平,安全性高。

参考文献

[1]王春苗,朱锦宏,吴慰师,等.儿童与成人慢性荨麻疹患者过敏原检测结果的比较分析[J].临床皮肤科杂志,2018,47(2):86-88
[2]赵丽娜,钱伊瑞,蒋杰,等.枸地氯雷他定对比氯雷他定治疗慢性荨麻疹有效性与安全性的 Meta 分析[J].中国皮肤性病学杂志,2018,32 (2):135-139
[3]尤敏.富马酸氯马斯汀联合复方甘草酸苷卡介菌多糖核酸治疗慢性荨麻疹疗效观察[J].中国医学文摘(皮肤科学),2014,31(3):139-140
[4]中华医学会皮肤性病学分会免疫学组.中国荨麻疹诊疗指南(2014 版)[J].中华皮肤科杂志,2014,47(7):514-516
[5]田志兰,张良岐,侯俊荣,等.中西医结合治疗慢性荨麻疹临床疗效观察[J].河北医学,2018,24(3):499-502
[6]覃俊,李洁华,杨德勇.脾氨肽口服冻干粉联合氯雷他定治疗儿童慢性荨麻疹临床疗效及预后分析[J].山西医药杂志,2018,47(3):255-258
[7]周顺龙,许恩超,邓雯,等.氯雷他定联合地氯雷他定治疗儿童慢性自发性荨麻疹的临床观察[J].中华皮肤科杂志,2017,50(1):46-48
[8]孙永国,薛君,刘燕.我院 3 年来抗组胺类药物应用分析[J].国际医药卫生导报,2014,20(4):538-539
[9]蔡建忠.联用复方甘草酸苷、卡介菌多糖核酸与富马酸氯马斯汀治疗慢性荨麻疹的临床效果分析[J].当代医药论丛,2015,13(13):212-213
[10]王小勇,袁丞达,应航宇,等.自制中药协定方治疗慢性荨麻疹疗效观察及对血清组胺、IL-2、IL-6 水平的影响[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2018,17(5):388-391
[11]陈奇权,翟志芳,涂亚庭,等.富马酸氯马斯汀注射液治疗急性荨麻疹多中心随机双盲对照研究[J].中华皮肤科杂志,2015,48(7):467-470
(收稿日期:2019-05-07)

from Indian cohort[J].Indian Heart J,2017,69(4):505-511
[5]夏平,杨浩.炎症与心房颤动相关性的研究进展[J].心血管病学进展,2015,36(5):637-641
[6]Henningsen KM,Nilsson B,Bruunsgaard H,et al.Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients undergoing radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation [J].Scand Cardiovasc J,2009,43 (5): 285-291
[7]Aulin J,Siegbahn A,Hijazi Z,et al.Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation[J].Am Heart J,2015,170(6):1151-1160
[8]Amdur RL,Mukherjee M,Go A,et al.Interleukin-6 Is a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease: Findings from the CRIC Study[J].PLoS One,2016,11(2):e0148189
[9]王龙,王学文,吴伦宽.心房颤动与炎症反应及左房内径的相关性研究[J].医药卫生(文摘版),2016,8(14):23
[10]Okura T,Jotoku M,Irita J,et al.Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension [J].Clin Exp Nephrol,2010,14(6):584-588
[11]陈恩平,邱健,杜丽根.房颤患者 miR-208 及 IL-18 的表达及相关性研究[J].河北医药,2015,37(11):1613-1615
[12]Swartz MF,Fink GW,Sarwar MF,et al.Elevated pre-operative serum peptides for collagen I and III synthesis result in post-surgical atrial fibrillation[J].J Am Coll Cardiol,2012,60(18):1799-1806
[13]Wang YH,Fu L,Wang B,et al.Genetic variants of interleukin-18 are associated with reduced risk of atrial fibrillation in a population from Northeast China[J].Gene,2017,626:269-274
(收稿日期:2019-03-26)