课题研究・论著

血清 IL-22 与冠状动脉钙化的相关性研究

杨子聪, 刘 宇, 甘剑挺, 陆政德, 袁 军, 施 莹, 刘 伶, 林英忠

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号:81360055); 广西科学研究与技术开发计划项目(编号:桂科攻 14124003-9); 广西卫计 委科研课题(编号:Z2014213)

作者单位:530021 南宁,广西壮族自治区人民医院心内科

作者简介: 杨子聪(1987 -),男,医学硕士,住院医师,研究方向:冠心病及高血压病的基础研究与临床诊治。E-mail;35583620@ qq. com 通讯作者: 林英忠(1960 -),男,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:冠状动脉粥样硬化性疾病的诊治及研究。E-mail; yingzhonglin@126. com

[摘要] 目的 探讨白介素 22(IL-22)与冠状动脉钙化的关系以及预测价值。方法 将 202 例研究对象根据冠状动脉 CT 检查计算钙化积分结果分为低钙化积分组(LCAC,总积分 \leq 300)146 例,为非冠心病者;高钙化积分组(HCAC,总积分 > 300)56 例,为冠心病者。通过 ELISA 法测定不同组别血清 IL-22 水平。结果 LCAC 组 IL-22 为(28.34 ± 12.63) pg/ml,HCAC 组 IL-22 为(38.59 ± 12.90) pg/ml(t = -6.12, P < 0.001)。相关性分析提示血清 IL-22 水平与冠脉钙化积分(CCS)有明显相关性(r = 0.42, P < 0.01)。IL-22 诊断冠状动脉钙化的 ROC 曲线下面积为 0.871,最佳临界值为 27.50 pg/ml,此时敏感度为 85%,特异度为 71%。结论 严重冠状动脉钙化者血清 IL-22 水平显著增高,血清 IL-22 可能可以作为冠状动脉钙化预测因子。

[关键词] 白介素 22; 冠状动脉钙化

[中图分类号] R 543.5 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2017)05-0403-03 doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2017.05.01

Study on the correlation between serum IL-22 and coronary artery calcification YANG Zi-cong, LIU Yu, GAN Jian-ting, et al. Department of Cardiology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Objective To investigate the correlation between serum IL-22 and coronary artery calcification and the predictive value of IL-22 in vascular calcification. Methods 202 patients were divided into low calcification group (LCAC, total scores ≤ 300 , with non-coronary heart disease, n = 146), and calcification group (HCAC, high total scores > 300, with coronary heart disease, n = 56). The levels of serum IL-22 were determined by ELISA. Results The levels of IL-22 were (28.34 ± 12.63) pg/ml in the LCAC group and (38.59 ± 12.90) pg/ml in the HCAC group (t = -6.12, P < 0.001). The statistic results showed that there was a significant correlation between the level of serum IL-22 and the coronary calcification scores (HCAC: t = 0.42, t = 0.01). The area under ROC curve of IL-22 was 0.871, and the optimal critical value was 27.50 pg/ml, with a sensitivity of 85% and a specificity of 71%. Conclusion The level of serum IL-22 is significantly increased in the patients with severe coronary artery calcification, which may be used as a predictor of coronary artery calcification.

[Key words] Interleukin 22; Coronary artery calcification

血管钙化是慢性肾脏病、糖尿病患者重要血管病变,其严重程度与主要心血管事件的发生率呈正相关性[1]。目前研究表明血管钙化是炎症细胞以及其分泌的炎症因子参与的复杂过程。白介素 22 (IL-22)在炎症的中晚期主要由 Th22 细胞分泌,研究表明 Th22/IL-22 在慢性炎症性疾病中扮演了重要的角色[2]。目前 IL-22 同血管钙化的关系尚不明

确,为了探讨 IL-22 与冠状动脉硬化程度的关系,本研究通过相关性分析以及受试者工作特征曲线(ROC)等方法,就 IL-22 与冠状动脉钙化的相关性以及诊断价值做一分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016-01~2016-10 在广西壮族自治区人民医院心内科住院应用多层螺旋 CT 进

行冠脉钙化积分检查的 202 例患者,根据冠状动脉 CT 检查结果及患者临床症状和体征,结合心电图等 进行冠心病诊断^[3,4],其中冠心病患者 56 例(冠状动脉总积分>300),为高钙化积分组(HCAC);非冠心病患者 146 例(冠状动脉总积分≤300),为低钙

化积分组(LCAC),包括糖尿病^[5]患者 23 例,慢性肾病^[6]患者 27 例,正常冠状动脉^[7]患者 96 例。两组患者年龄、性别、高血压比例、肌酐水平、血脂、糖化血红蛋白(HbA1c)、血钙(Ca)和血磷(P)比较差异均无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

表 1	两组	研究对	象临	床资料	比较($(\bar{x} \pm s)$
-----	----	-----	----	-----	-----	-------------------

CCS 水平分组	版米	性别		年龄	高血压	肌酐	LDL-C	HbA1c	Са	P	钙化积分
	例数	男	女	(岁)	(n)	$(\;\mu\text{mol/L})$	(mmol/L)	(%)	(mmol/L)	(mmol/L)	钙化枳分
LCAC(≤300)	146	50	34	65. 77 ± 9. 58	33	84. 48 ± 17. 20	3. 01 ±0. 81	6. 41 ± 1. 72	2. 19 ± 0. 18	1. 69 ± 0. 15	115 ± 79. 80
HCAC(> 300)	56	41	19	66. 43 ± 9. 79	27	89. 22 ± 18. 80	2.98 ± 0.77	7. 22 ± 2. 01	2.04 ± 0.08	1. 84 ± 0.31	524 ± 225. 80
χ^2/t	-	0. 3	319	0. 276	0. 671	0. 925	1. 153	1. 228	0. 347	0. 826	13. 024
P	-	0.0	692	0. 821	0.510	0. 317	0. 292	0. 195	0. 616	0. 433	0.001

1.2 检查方法

- 1.2.1 冠状动脉 CT 检查 应用 Phillips 256 层螺旋 CT,采用回顾性心电门控心脏扫描模式,从胸廓入口,扫描至心脏膈面,进行胸部定位像扫描。筛选图像最佳者进行图像重建。由 2 位放射科医师独立利用其附带的 Agatston 钙化积分自动分析软件进行冠状动脉钙化积分(CCS)测量,自动计算各支冠状动脉(左主干、前降支、回旋支及右冠状动脉)的钙化积分,最后相加得出冠状动脉总 CCS^[8]。
- 1.2.2 血常规及生化检查 所有研究对象空腹 8 h 以上,于次日清晨抽取静脉血 3 ml,在我院检验科质控合格的全自动生化分析仪上测定超敏 C 反应蛋白、肝功能、血脂、钙(Ca)、磷(P)、空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)。血清 IL-22 水平测定采用酶联免疫复合物法(ELISA 法),人 IL-22 ELISA 试剂盒购买自美国 R&D 公司。按说明书要求把血清标本和试剂在室温下,按操作步骤进行操作,最后用酶标仪450 nm 波长测定 OD 值,根据标准曲线求出 IL-22的含量。
- 1.3 统计学方法 应用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两样本比较采用 t 检验及秩和检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用线性相关性分析,采用 ROC 曲线评价 IL-22 对冠状动脉钙化的诊断价值,P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象血清 IL-22 水平比较及 IL-22 与 钙化积分相关性分析 LCAC 组 IL-22 为(28.34 ± 12.63)pg/ml, HCAC 组 IL-22 为(38.59 ± 12.90)pg/ml (t = -6.12, P < 0.001)。相关性分析提示血清 IL-22 水平与冠脉钙化积分呈明显正相关(r = 0.42, P < 0.01)。

2.2 IL-22 对冠状动脉钙化的诊断敏感度和特异度应用 SPSS 进行 ROC 曲线分析提示 IL-22 诊断冠状动脉钙化的 ROC 曲线下面积为 0.871,最佳临界值为 27.50 pg/ml,此时敏感度为 85%,特异度为 71%。见图 1。

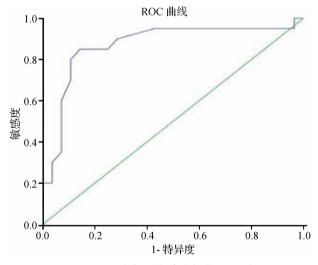


图 1 IL-22 诊断冠状动脉钙化 ROC 曲线

3 讨论

- 3.1 本项研究检测了 202 例研究对象血清 IL-22 水平,结果表明,在严重冠状动脉钙化的对象中,血清 IL-22 水平显著增高,而且 IL-22 对冠状动脉钙化具有一定诊断价值。提示 IL-22 与冠状动脉钙化密切相关。
- 3.2 Th22 大量分泌 IL-22,也可分泌 IL-6 和 IL-13,不分泌 IFN-γ,不分泌或分泌少量 IL-17^[9]。研究发现在炎症的早期,IL-22 主要由淋巴组织诱导细胞分泌,在炎症的中晚期则主要由 Th22 细胞分泌,提示Th22/IL-22 可能在慢性炎症性疾病中扮演了重要的角色^[2]。Th22 细胞的生物学效应由 IL-22 实现。

IL-22 属于 IL-10 家族,曾经先后被认为是 Th1 和 Th17型细胞因子。研究发现, Th22 在恶性胸腔积 液中活性上调可能促进了肿瘤细胞的迁徙;其他的 研究表明,多发性硬化、类风湿性关节炎等自身免疫 性疾病和恶性肿瘤患者 Th22 活性升高,可能促进了 间质性肺疾病,甚至与恶性肿瘤预后不佳有关[10]。 虽然 IL-22 和 IL-17 在肺部都诱导 CXC 趋化因子和 粒细胞克隆刺激因子的产生,但只有 IL-22 能促进 肺部上皮细胞的增殖和加强对损伤上皮的抵抗能 力[11]。由此可见 IL-22 的靶细胞为非免疫细胞,主 要作用于上皮细胞(如内皮细胞),也作用于心肌细 胞和平滑肌细胞等组织细胞,而内皮细胞和血管平 滑肌细胞是参与 AS 进程重要的两型细胞[12]。我们 以及其他学者的研究发现,冠心病患者外周血 Th22 比例、IL-22 水平显著高于对照组[13~15]。以上研究 表明 IL-22 确实在炎症反应以及心血管疾病中扮演 重要的角色。

3.3 血管钙化是淋巴细胞、巨噬细胞、树突细胞以及分泌的炎性因子参与的复杂过程^[16]。研究表明,典型的炎症因子肿瘤坏死因子(TNF)可以促使巨噬细胞表达 RANKL 蛋白^[17]。该蛋白在概化过程中起到"扳机"的作用^[18]。此外,TNF 还可以通过 Msx2-Wnt-βcatenin 通路启动成骨过程^[19]。在血管钙化的过程中,平滑肌细胞向成骨细胞分化是血管钙化的特征性改变^[20]。目前虽然缺少 IL-22 直接促进平滑肌细胞向成骨细胞分化的证据,但已经有研究表明,IL-22 可以促进牙周膜细胞向成骨细胞转化^[21]。同为上皮细胞,提示 IL-22 有刺激平滑肌细胞向成骨细胞转化的可能性并最终促成外周血管钙化,其具体机制有待进一步研究。

综上所述,冠状动脉钙化严重患者,血清 IL-22 水平增高,提示 IL-22 与冠状动脉钙化可能存在相关性,但本研究仍然存在样本量偏少等不足的问题。对于 IL-22 的深入研究,可能为今后血管钙化的治疗提供新的靶点。

参考文献

- Rennenberg RJ, Schurgers LJ, Kroon AA, et al. Arterial calcifications[J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(9):2203-2210.
- 2 Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology [J]. Immunol, 2015, 33 (33):747 785.
- 3 苏冠丽,韩彩莉,籍文强,等. 心电图 ST-T 改变对冠心病的诊断 价值[J]. 实用心电学杂志,2016,(4):233-239.

- 4 戴晓燕,向 红,丁兆刚. 64 排螺旋 CT 冠状动脉成像在冠心病 诊断中的应用[J]. 中国介入心脏病学杂志,2011,19(4):204 – 208.
- 5 周业波,陆峥飞,齐永芬.糖尿病与血管钙化[J].中国动脉硬化杂志,2009,17(3):241-245.
- 6 Moe SM, Chen NX. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease [J]. Circ Res, 2004, 95(6):560 567.
- 7 Aldrovandi A, Maffei E, Palumbo A, et al. Prognostic value of computed tomography coronary angiography in patients with suspected coronary artery disease: a 24-month follow-up study [J]. Eur Radiol, 2009, 19(7):1653.
- 8 Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography [J]. J Am Coll Cardiol, 1990, 15(4): 827 832.
- 9 Eyerich S, Eyerich K, Cavani A, et al. IL-17 and IL-22: siblings, not twins [J]. Trends in Immunol, 2010, 31(9):354-361.
- 10 Jia L, Wu C. The biology and functions of Th22 cells[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 841:209 - 230.
- Mcaleer JP, Kolls JK. Directing traffic: IL-17 and IL-22 coordinate pulmonary immune defense[J]. Immunol Rev, 2014, 260(1):129 – 144.
- 12 Rattik S, Hultman K, Rauch U, et al. IL-22 affects smooth muscle cell phenotype and plaque formation in apolipoprotein E knockout mice[J]. Atherosclerosis, 2015, 242(2):506-514.
- 13 万 军,石 磊,吉庆伟,等. Th22 型免疫反应在动脉粥样硬 化疾病中的动态变化[J]. 中国循环杂志,2016,31(5):454-458
- 14 范智文, 龚志华, 徐基瑛, 等. 冠心病患者外周血白细胞介素-22 的表达研究[J]. 安徽医药, 2016, 20(4):687-690.
- 15 石 磊, 刘世欢, 刘 伶,等. 急性心肌梗死患者 IL-22 动态变 化及意义[J]. 中国临床新医学, 2016, 9(2):93-97.
- 16 马清华, 刘玉秀, 申红远, 等. 血管钙化的调控因子[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(8):882-885.
- 17 Sage AP, Tintut Y, Demer LL. Regulatory mechanisms in vascular calcification [J]. Cri Rev Eukaryotic Gene Exp, 2000, 10(2):151 158.
- 18 Baud'Huin M, Lamoureux F, Duplomb L, et al. RANKL, RANK, osteoprotegerin: key partners of osteoimmunology and vascular diseases[J]. Cell Mol Life Sci, 2007, 64(18):2334-2350.
- 19 Shao JS, Cheng SL, Sadhu J, et al. Inflammation and the osteogenic regulation of vascular calcification: a review and perspective [J]. Hypertension, 2010, 55(3):579 - 592.
- 20 Steitz SA, Speer MY, Curinga G, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers [J]. Circ Res, 2001, 89(12):1147-1154.
- 21 Kato-Kogoe N, Nishioka T, Kawabe M, et al. The promotional effect of IL-22 on mineralization activity of periodontal ligament cells [J]. Cytokine, 2012, 59(1):41-48.

[收稿日期 2016-12-02][本文编辑 黄晓红]