

冠心病患者血浆白细胞介素-38 与效应性 T 细胞亚群的相关性研究

傅 宴, 俞坤武, 彭昱东, 钟禹成, 郑国燕, 贾国良, 揭英纯, 曾秋棠

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:82070310)

作者单位: 523080 广东, 东莞康华医院心血管中心(傅 宴, 郑国燕, 贾国良, 揭英纯); 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科(俞坤武, 彭昱东, 钟禹成, 曾秋棠)

作者简介: 傅 宴(1971-), 男, 大学本科, 学士学位, 副主任医师, 研究方向: 冠心病的诊治。E-mail: deer70@126.com

通讯作者: 曾秋棠(1964-), 男, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 介入心脏病学及炎症与心血管疾病。E-mail: zengqtl39@sina.com

[摘要] **目的** 探讨冠心病(CAD)患者血浆白细胞介素(IL)-38 与效应性 T 细胞亚群的关联性。**方法** 选择 2019 年 3 月至 2019 年 7 月华中科技大学同济医学院附属协和医院收治的 CAD 患者 120 例, 其中稳定型心绞痛(SAP)、不稳定型心绞痛(UAP)、急性心肌梗死(AMI)患者各 40 例, 并分为 SAP 组、UAP 组和 AMI 组。另选择同期胸痛综合征(CPS)患者 40 例作为对照组。比较四组炎症因子[IL-38、干扰素(IFN)- γ 、IL-4 和 IL-17]、效应性 T 细胞亚群(Th1、Th2 和 Th17)水平以及其他临床资料的差异, 分析 IL-38 与各指标的相关性。**结果** 四组总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖、C 反应蛋白(CRP)、脑钠肽(BNP)、肌钙蛋白 I 水平、左室射血分数(LVEF)及使用他汀类药物的人数比例比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。AMI 组 IL-38、IL-17 水平显著高于 SAP 组($P < 0.05$), 但与 UAP 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。SAP 组 IL-4 水平高于 UAP 组和 AMI 组, 且 UAP 组 IL-4 水平高于 AMI 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。AMI 组 IFN- γ 水平高于 UAP 组和 SAP 组, 且 UAP 组 IFN- γ 水平高于 SAP 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, 血浆 IL-38 水平与 Th1、Th17、IFN- γ 、IL-17、空腹血糖、CRP、肌钙蛋白 I、BNP、左心室舒张末期内径(LVEDD)呈正相关($P < 0.05$), 与 IL-4、LVEF 呈负相关($P < 0.05$)。**结论** CAD 患者血浆 IL-38 水平显著升高, 且与 Th1、Th17 免疫反应呈正相关。

[关键词] 白细胞介素-38; 冠心病; 动脉粥样硬化; 效应性 T 细胞; 炎症

[中图分类号] R 541.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2021)07-0680-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2021.07.09

A study on the correlation between plasma interleukin-38 and effector T cell subsets in patients with coronary artery disease FU Yan, YU Kun-wu, PENG Yu-dong, et al. Cardiovascular Center, Dongguan Kanghua Hospital, Guangdong 523080, China

[Abstract] **Objective** To explore the correlation between plasma interleukin(IL)-38 and effector T cell subsets in patients with coronary artery disease(CAD). **Methods** One hundred and twenty CAD patients admitted to Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from March 2019 to July 2019 were selected, including 40 patients with stable angina pectoris(SAP), 40 patients with unstable angina pectoris(UAP), and 40 patients with acute myocardial infarction(AMI), and the patients were divided into SAP group, UAP group and AMI group, respectively. In addition, other 40 patients with chest pain syndrome(CPS) during the same period were selected as the control group. The differences in the levels of inflammatory factors[IL-38, interferon(IFN)- γ , IL-4 and IL-17], effector T cell subsets(Th1, Th2 and Th17) and other clinical data were compared among the four groups, and the correlation between IL-38 and each indicator was analysed. **Results** There were statistically significant differences in the levels of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C), fasting blood glucose, C-reactive protein(CRP), brain natriuretic peptide(BNP) and troponin I, left ventricular ejection fraction(LVEF), and the proportion of the patients receiving statins among the four groups($P < 0.05$). The levels of

IL-38 and IL-17 in the AMI group were significantly higher than those in the SAP group ($P < 0.05$), but there were no significant differences in the levels of IL-38 and IL-17 between the AMI group and the UAP group ($P > 0.05$). The level of IL-4 in the SAP group was higher than that in the UAP group and the AMI group, and the level of IL-4 in the UAP group was higher than that in the AMI group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The level of IFN- γ in the AMI group was higher than that in the UAP group and the SAP group, and the level of IFN- γ in the UAP group was higher than that in the SAP group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that plasma IL-38 level was positively correlated with Th1, Th17, IFN- γ , IL-17, fasting blood glucose, CRP, troponin I, BNP and left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) ($P < 0.05$), and negatively correlated with IL-4 and LVEF ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of plasma IL-38 in patients with CAD is significantly increased, and is positively correlated with Th1 and Th17 immune responses.

[**Key words**] Interleukin-38 (IL-38); Coronary artery disease (CAD); Atherosclerosis; Effector T cells; Inflammation

冠心病(coronary artery disease, CAD)是我国居民的主要死因之一。《中国心血管健康与疾病报告 2019 概要》^[1]显示,我国心血管病现患人数约为 3.3 亿,其中 CAD 患者约 1 100 万人。CAD 的发生主要是动脉粥样硬化和冠状动脉血栓形成的结果,包括稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)、不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)和急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)等多种临床类型。除了高脂血症、高血压和糖尿病等传统危险因素外,低水平的慢性炎症在 CAD 发生中也起着关键性作用^[2]。有研究表明,炎症与动脉粥样硬化和病变破裂的形成及发展有关,抗炎疗法也被认为具有治疗 CAD 的前景^[3]。对于心肌梗死患者,如果处于持续低水平炎症激活状态,其更容易发生心血管不良事件。近年有研究显示,白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 单克隆抗体卡那单抗能改善此类人群的临床预后^[3-4]。除 IL-1 β 外,IL-1 家族成员还包括 IL-1 α 、IL-1R α 、IL-18、IL-33、IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 、IL-36R α 、IL-37 和 IL-38。其中 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1R α 、IL-18 和 IL-33 不仅参与动脉粥样硬化的形成,而且与 CAD 的发生和预后有关,具有成为动脉粥样硬化疾病治疗靶点的前景^[5-7]。IL-38 是 IL-1 配体家族中的一种新型抗炎细胞因子^[8]。研究发现其在 AMI 患者中呈高水平,且在入院后 24 h 达到高峰^[9],而重组 IL-38 蛋白可显著改善小鼠心肌梗死后的心室重构,且该作用与 IL-38 抑制 Th1 和 Th17 免疫反应有关,提示 IL-38 是 CAD 的一种新型生物标志物^[9-10]。但目前对于血浆中 IL-38 水平在其他 CAD 类型中的变化情况仍鲜有研究,鉴此,本研究对 SAP、UAP 和 AMI 患者血浆 IL-38 水平进行检测,并分析其与效应性 T 细胞亚群 Th1、Th2 和 Th17 的相关性。现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2019 年 3 月至 2019 年 7 月华中科技大学同济医学院附属协和医院收治的 CAD 患者 120 例,分为 SAP 组、UAP 组、AMI 组各 40 例。SAP 组男 28 例,女 12 例,年龄(62.00 ± 9.40)岁,患者有典型的劳力性胸部不适(运动试验中 ST 段下倾或水平压低 >1 mm),肌钙蛋白 I 水平正常。UAP 组男 24 例,女 16 例,年龄(58.43 ± 8.40)岁,患者静息时胸痛伴明确缺血性心电图改变,ST 段改变和(或)T 波倒置,肌钙蛋白 I 水平正常。AMI 组男 24 例,女 16 例,年龄(58.95 ± 8.49)岁,为肌钙蛋白 I 水平显著升高证实的心肌梗死。另选择同期胸痛综合征(chest pain syndrome, CPS)患者 40 例作为对照组,其中男 21 例,女 19 例,年龄(57.55 ± 8.91)岁,为肌钙蛋白 I、心电图及冠状动脉正常的 CPS 患者。排除标准:(1)合并心脏瓣膜病;(2)合并血栓栓塞;(3)合并胶原疾病;(4)合并弥散性血管内凝血;(5)合并晚期肝病;(6)合并肾功能衰竭;(7)合并肿瘤等恶性疾病;(8)正在接受类固醇治疗。

1.2 研究方法

1.2.1 一般临床资料采集 在入院时采集、记录患者的年龄、性别、身高、体重、病史和药物使用情况等一般临床资料。

1.2.2 检测指标及方法 AMI 组在患者到达急诊室时采集血样,其他组在入院后第二天早晨采集空腹血样。将样品收集到肝素钠真空采样器(Becton-Dickinson)中,采用 Ficoll 密度梯度法制备外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs),应用流式细胞仪(BD Immunocytometry Systems)检测 Th1、Th2 和 Th17 水平。离心后的血浆保存于 -80°C 待测,检测前统一解冻,通过酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血浆 IL-38、

干扰素(interferon, IFN)- γ 、IL-4 和 IL-17 的水平。总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、肌酐、空腹血糖、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、肌钙蛋白 I 等生化指标采用迈瑞 BS-280 全自动生化分析仪进行检测。应用飞利浦 EPIQ7C 进行心脏超声检查,在左室长轴切面,选择心脏舒张期末期,通过二尖瓣腱索水平,测量室间隔左室内膜面至左室后壁内膜面之间的距离,即左心室舒张末期内经(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD);左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)采用双平面 Simpson 法进行测量。

表 1 四组临床资料比较[$(\bar{x} \pm s)$, $M(P_{25}, P_{75})$, $n(\%)$]

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	高血压	糖尿病	吸烟	总胆固醇 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	肌酐 (μ mol/L)
		男	女							
SAP 组	40	28	12	62.00 $\pm$ 9.40	27(67.50)	13(32.50)	16(40.00)	3.83 $\pm$ 1.02	0.95 $\pm$ 0.20	74.10 $\pm$ 15.23
UAP 组	40	24	16	58.43 $\pm$ 8.40	24(60.00)	18(45.00)	18(45.00)	4.31 $\pm$ 1.08 ^a	1.02 $\pm$ 0.27	80.17 $\pm$ 18.58
AMI 组	40	24	16	58.95 $\pm$ 8.49	22(55.00)	22(55.00)	22(55.00)	4.48 $\pm$ 0.95 ^a	0.98 $\pm$ 0.22	86.18 $\pm$ 41.88
对照组	40	21	19	57.55 $\pm$ 8.91	20(50.00)	10(25.00)	18(45.00)	4.39 $\pm$ 0.90 ^a	1.15 $\pm$ 0.28 ^{abc}	74.53 $\pm$ 32.43
$F/H/\chi^2$	—	2.592		1.928	2.748	1.047	1.911	3.402	5.386	1.523
P	—	0.459		0.127	0.432	0.790	0.591	0.019	0.001	0.211

组 别	例数	空腹血糖 (mmol/L)	CRP (mg/L)	Hcy (μ g/ml)	BNP (pg/ml)	肌钙蛋白 I (ng/ml)	LVEDD (mm)
SAP 组	40	6.40 $\pm$ 2.09	1.58(0.80, 3.45)	16.26 $\pm$ 9.88	87.3(54.8, 156.1)	0.00(0.00, 0.02)	48.18 $\pm$ 4.76
UAP 组	40	6.41 $\pm$ 2.46	0.86(0.46, 3.25) ^a	17.49 $\pm$ 7.24	70.0(44.8, 119.3) ^a	0.02(0.01, 0.02)	49.98 $\pm$ 7.57
AMI 组	40	6.96 $\pm$ 2.80	7.07(2.38, 8.22) ^{ab}	18.80 $\pm$ 10.24	142.0(46.8, 278.5) ^{ab}	2.94(0.32, 10.55) ^{ab}	50.35 $\pm$ 5.14
对照组	40	5.36 $\pm$ 0.58 ^{abc}	0.47(0.26, 2.19) ^{abc}	13.70 $\pm$ 6.45	38.5(26.3, 50.4) ^{abc}	0.00(0.00, 0.01) ^c	47.83 $\pm$ 2.76
$F/H/\chi^2$	—	3.864	40.967	2.546	36.637	95.403	2.249
P	—	0.011	0.000	0.058	0.000	0.000	0.085

组 别	例数	LVEF (%)	使用 β 受体 阻滞剂	使用 ACEI/ARB 药物	使用钙拮抗剂	使用硝酸酯	使用他汀类药物	使用阿司匹林
SAP 组	40	62.95 $\pm$ 6.36	13(32.50)	21(52.50)	16(40.00)	20(50.00)	23(57.50)	19(47.50)
UAP 组	40	59.07 $\pm$ 10.63	13(32.50)	24(60.00)	20(50.00)	15(37.50)	17(42.50)	14(35.00)
AMI 组	40	60.23 $\pm$ 9.83	8(20.00)	18(45.00)	16(40.00)	14(35.00)	19(47.50)	12(30.00)
对照组	40	64.02 $\pm$ 4.78 ^b	5(12.50)	13(32.50)	15(37.50)	17(42.50)	9(22.50) ^{ac}	13(32.50)
$F/H/\chi^2$	—	3.117	6.340	6.617	1.515	2.166	10.639	3.137
P	—	0.028	0.096	0.085	0.679	0.539	0.014	0.371

注:与 SAP 组比较,^a $P < 0.05$;与 UAP 组比较,^b $P < 0.05$;与 AMI 组比较,^c $P < 0.05$;ACEI/ARB:血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)

2.2 四组炎症因子水平比较 四组 IL-38、IL-4、IL-17 和 IFN- γ 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。AMI 组 IL-38、IL-17 水平显著高于 SAP 组($P < 0.05$),但与 UAP 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。SAP 组 IL-4 水平高于 UAP 组和 AMI 组,且 UAP 组 IL-4

1.3 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD- t 检验;偏态分布计量资料以中位数(下四分位数,上分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验,组间两两比较采用 Bonferroni 法调整检验水准。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组临床资料比较 四组总胆固醇、HDL-C、空腹血糖、CRP、BNP、肌钙蛋白 I、LVEF 水平及使用他汀类药物的人数比例比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

水平高于 AMI 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。AMI 组 IFN- γ 水平高于 UAP 组和 SAP 组,且 UAP 组 IFN- γ 水平高于 SAP 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 四组炎症因子水平比较[($\bar{x} \pm s$), pg/ml]

组 别	例数	IL-38	IL-4	IL-17	IFN- γ
SAP 组	40	71.93 $\pm$ 25.80	18.61 $\pm$ 4.27	9.42 $\pm$ 2.78	14.88 $\pm$ 3.92
UAP 组	40	79.58 $\pm$ 37.05	15.97 $\pm$ 3.40 ^a	10.46 $\pm$ 2.63	17.58 $\pm$ 4.58 ^a
AMI 组	40	90.58 $\pm$ 34.18 ^a	13.82 $\pm$ 3.28 ^{ab}	11.63 $\pm$ 3.04 ^a	20.54 $\pm$ 5.78 ^{ab}
对照组	40	47.05 $\pm$ 17.29 ^{abc}	26.09 $\pm$ 7.29 ^{abc}	6.65 $\pm$ 2.13 ^{abc}	13.17 $\pm$ 3.29 ^{bc}
<i>F</i>	—	15.586	48.788	25.499	20.587
<i>P</i>	—	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与 SAP 组比较,^a*P* < 0.05;与 UAP 组比较,^b*P* < 0.05;与 AMI 组比较,^c*P* < 0.05

2.3 四组效应性 T 细胞亚群水平比较 四组 Th1、Th2、Th17 水平比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。AMI 组 Th1 水平显著高于 SAP 组和 UAP 组(*P* < 0.05);SAP 组 Th2 水平显著高于 UAP 组和 AMI 组(*P* < 0.05);AMI 组 Th17 水平显著高于 SAP 组(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 四组效应性 T 细胞亚群水平比较[($\bar{x} \pm s$), %]

组 别	例数	Th1	Th2	Th17
SAP 组	40	22.27 $\pm$ 5.41	1.81 $\pm$ 0.53	1.40 $\pm$ 0.54
UAP 组	40	23.99 $\pm$ 5.58	1.39 $\pm$ 0.47 ^a	1.54 $\pm$ 0.47
AMI 组	40	26.43 $\pm$ 5.90 ^{ab}	1.12 $\pm$ 0.44 ^a	1.77 $\pm$ 0.55 ^a
对照组	40	17.51 $\pm$ 3.63 ^{abc}	2.20 $\pm$ 0.98 ^{abc}	1.20 $\pm$ 0.50 ^{bc}
<i>F</i>	—	20.921	21.610	8.602
<i>P</i>	—	0.000	0.000	0.000

注:与 SAP 组比较,^a*P* < 0.05;与 UAP 组比较,^b*P* < 0.05;与 AMI 组比较,^c*P* < 0.05

2.4 血浆 IL-38 水平与效应性 T 细胞亚群及其他临床参数的相关性分析结果 Pearson 相关分析结果显示,血浆 IL-38 水平与 Th1、Th17、IFN- γ 、IL-17、空腹血糖、CRP、肌钙蛋白 I、BNP、LVEDD 呈正相关(*P* < 0.05),与 IL-4、LVEF 呈负相关(*P* < 0.05)。见表 4。

表 4 血浆 IL-38 水平与效应性 T 细胞亚群及其他临床参数的相关性分析结果

变 量	<i>r</i>	<i>P</i>
Th1	0.378	0.000
Th17	0.605	0.000
IFN- γ	0.365	0.000
IL-4	-0.291	0.001
IL-17	0.421	0.000
空腹血糖	0.243	0.008
CRP	0.525	0.000
肌钙蛋白 I	0.268	0.003
BNP	0.355	0.000
LVEF	-0.236	0.009
LVEDD	0.203	0.026

3 讨论

3.1 本研究结果显示,CAD 患者 IL-38 水平显著升高,且以 AMI 患者 IL-38 升高最为显著,这与本课题组前期研究^[9]结果相似。另外,本研究结果还显示,IL-38 与 Th1、Th17 呈正相关,提示 IL-38 与 Th1、Th17 存在密切联系,其机制值得进一步探讨。

3.2 IL-38 是 IL-1 家族的新成员,被发现于 2001 年^[8]。与其他 IL-1 家族成员相似,IL-38 基因位于人类 2 号染色体上,基因组结构高度保守。IL-38 蛋白与 IL-36Ra 的同源性为 43%,与 IL-1Ra 的同源性为 41%。IL-38 前体由 152 个氨基酸组成,无信号肽和 caspase-1 共有裂解位点。IL-38 在心脏、脾脏、淋巴结、胸腺和扁桃体等人体器官组织中表达,与 IL-36R α 共享同一特异性受体 IL-36R,且其对 IL-36R 的亲合力显著高于 IL-36R α ,可阻止 IL-36 α 、IL-36 β 、IL-36 γ 与 IL-36R 的结合,从而介导其生物学效应。IL-1R9 被发现是 IL-38 的另一个受体,介导 IL-38 对炎症细胞因子产生的拮抗作用^[11]。

3.3 IL-38 是一种新型的抗炎细胞因子^[8]。Mora 等^[11]研究发现,截短的 IL-38(IL-38aa20-152)较全长的 IL-38(IL-38aa1-152)对 IL-6 具有更强的抑制效果。无论是在体内还是体外,Th17 的免疫应答效应都受到 IL-38 的显著抑制^[8]。近年来,许多研究揭示了 IL-38 与人类自身免疫性疾病的密切关系,例如,原发性干燥综合征患者唾液腺中 IL-38 表达上调^[12];IL-38 水平升高分别与系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)和银屑病的严重程度相关^[13];在哮喘患儿中,IL-38 水平与 IL-10 和 Treg 淋巴细胞百分比呈负相关^[14]。上述研究结果提示,IL-38 作为一种新型的抗炎细胞因子参与了自身免疫和炎症性疾病的进展。

3.4 动脉粥样硬化斑块的免疫组化研究揭示了 IL-38 在动脉粥样硬化中的潜在作用,并提示 IL-38 表达与局部炎症激活有关^[15]。本课题组的前期研究结果显示,AMI 急性期患者 IL-38 蛋白水平和 mRNA 水平均升高,但发病后第 7 天与对照组无显著差异,IL-38 水平恢复;早期再灌注治疗,包括急诊经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention,PCI)和溶栓治疗,使其浓度在 24 h 达到峰值后提前大幅度降低,提示再灌注策略对 IL-38 水平有显著影响。另外,与前期研究^[9]结果相似,本研究结果显示 IL-38 水平与 IFN- γ 、IL-17、空腹血糖、CRP、肌钙蛋白 I、BNP、LVEDD、IL-4 和 LVEF 存在相关性。

3.5 越来越多的临床研究表明,CAD 患者 Th1 和

Th17 免疫反应显著占优,且与斑块破裂和不良预后存在关联,而 Th2 免疫反应有利于降低心血管事件的发生风险^[16-17]。本研究结果也显示,CAD 患者 Th1 和 Th17 水平上调,而 Th2 水平下调,对此进行了验证。本研究结果还显示,IL-38 与 Th17 呈正相关。尽管 IL-38 具有抑制 Th17 应答的特性,但许多研究表明,IL-38 和 Th17 在原发性干燥综合征、儿童哮喘和克罗恩病中均上调^[8,18]。Kim 等^[19]研究发现,除了 IL-17 和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 外,IFN- γ 也可显著提升 PBMCs + 上皮角质形成细胞培养系统中 IL-38 的产生,提示 Th1 免疫反应能有效地诱导 IL-38 的表达。本研究结果也显示,Th1 与 IL-38 呈正相关。此前,Vigne 等^[20]不仅发现 IL-36 受体主要表达于幼稚的 CD4⁺ T 细胞,而且证明 IL-36 β 与 IL-12 通过协同作用促进 Th1 极化,IL-36 信号转导参与介导 Th1 免疫应答。由于 IL-38 是 IL-36 的天然拮抗剂,其可能通过负反馈机制抑制 Th1、Th17 免疫反应。

综上所述,CAD 患者血浆 IL-38 水平显著升高,且与 Th1、Th17 水平呈正相关,提示 IL-38 可能通过负反馈机制参与动脉粥样硬化性疾病的发生发展,其具体机制有待进一步探讨。

参考文献

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2019 概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854.
- [2] Agrawal H, Choy HK, Liu J, et al. Coronary artery disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(7): e185-e192.
- [3] Ortega-Paz L, Capodanno D, Angiolillo DJ. Canakinumab for secondary prevention of coronary artery disease[J]. Future Cardiol, 2021, 17(3): 427-442.
- [4] Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(12): 1119-1131.
- [5] Ridker PM. Anticytokine agents: targeting interleukin signaling pathways for the treatment of atherothrombosis[J]. Circ Res, 2019, 124(3): 437-450.
- [6] Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity[J]. Immunol Rev, 2018, 281(1): 8-27.
- [7] 吉庆伟. 白介素-37b 与动脉粥样硬化的基础与临床研究进展[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(5): 474-477.
- [8] van de Veerdonk FL, de Graaf DM, Joosten LA, et al. Biology of IL-38

and its role in disease[J]. Immunol Rev, 2018, 281(1): 191-196.

- [9] Zhong Y, Yu K, Wang X, et al. Elevated plasma IL-38 concentrations in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction and their dynamics after reperfusion treatment[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 490120.
- [10] Wei Y, Lan Y, Zhong Y, et al. Interleukin-38 alleviates cardiac remodelling after myocardial infarction[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1): 371-384.
- [11] Mora J, Schlemmer A, Wittig I, et al. Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses[J]. J Mol Cell Biol, 2016, 8(5): 426-438.
- [12] Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Alessandro R, et al. Interleukin-36 α axis is modulated in patients with primary Sjögren's syndrome[J]. Clin Exp Immunol, 2015, 181(2): 230-238.
- [13] Rudloff I, Godsell J, Nold-Petry CA, et al. Brief report: interleukin-38 exerts antiinflammatory functions and is associated with disease activity in systemic lupus erythematosus[J]. Arthritis Rheumatol, 2015, 67(12): 3219-3225.
- [14] Chu M, Chu IM, Yung EC, et al. Aberrant expression of novel cytokine IL-38 and regulatory T lymphocytes in childhood asthma[J]. Molecules, 2016, 21(7): 933.
- [15] Grundtman C, Kreutmayer SB, Almanzar G, et al. Heat shock protein 60 and immune inflammatory responses in atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(5): 960-968.
- [16] Saigusa R, Winkels H, Ley K. T cell subsets and functions in atherosclerosis[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(7): 387-401.
- [17] Gisterå A, Hansson GK. The immunology of atherosclerosis[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(6): 368-380.
- [18] Boutet MA, Bart G, Penhoat M, et al. Distinct expression of interleukin(IL)-36 α , β and γ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease[J]. Clin Exp Immunol, 2016, 184(2): 159-173.
- [19] Kim HJ, Kim SH, Park J, et al. Up-regulation of receptor antagonist interleukin-I family members in psoriasis and their regulation by pro-inflammatory cytokines[J]. J Dermatol Sci, 2016, 82(3): 204-206.
- [20] Vigne S, Palmer G, Martin P, et al. IL-36 signaling amplifies Th1 responses by enhancing proliferation and Th1 polarization of naive CD4⁺ T cells[J]. Blood, 2012, 120(17): 3478-3487.

[收稿日期 2021-05-05][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式

傅 宴, 俞坤武, 彭昱东, 等. 冠心病患者血浆白细胞介素-38 与效应性 T 细胞亚群的相关性研究[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(7): 680-684.