

· 论著 ·

干扰素诱导单核因子和干扰素诱导蛋白 10 水平与颈动脉内膜中膜厚度的相关性

马刘佳¹, 康平², 宋彦彬²

1. 延安大学附属医院神经外科, 陕西省延安市 716000

2. 榆林市第一医院神经外科, 陕西省榆林市 718000

摘要:目的 探讨干扰素诱导单核因子(MIG)和干扰素诱导的蛋白10(IP-10)水平与颈动脉内膜中膜厚度(IMT)的相关性。方法 对研究纳入的164例患者进行临床基线特征测定和随访观察,并记录患者IMT值以及MIG和IP-10血清水平;分析MIG和IP-10血清水平与IMT之间的关系。结果 IMT最大值 0.991 ± 0.127 mm, 平均值 0.796 ± 0.136 mm。血清MIG和IP-10水平与颈动脉IMT呈显著正相关;血清MIG或IP-10水平与随访期间IMT的变化无显著相关性。当调整混杂因素和药物因素后,血清MIG独立与颈动脉IMT相关(max-IMT: $\beta = 0.198$, $P = 0.010$; mean-IMT: $\beta = 0.186$, $P = 0.017$)。结论 血清MIG水平与颈动脉IMT具有独立相关性,这可能预示着血清MIG水平检测在早期动脉粥样硬化诊断方面的潜在临床意义。

关键词:动脉粥样硬化; 干扰素诱导单核因子; 干扰素诱导蛋白10; 颈动脉内膜中膜厚度

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2019.02.003

Correlation of serum levels of monokine induced by interferon- γ and interferon- γ -inducible protein-10 with carotid intima-media thickness

MA Liu-Jia, KANG Ping, SONG Yan-Bin. Department of Neurosurgery, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an, Shanxi 716000, China

Corresponding author: SONG Yan-Bin, E-mail: syb7809s@163.com

Abstract: Objective To evaluate the correlation of the levels of monokine induced by interferon- γ (MIG) and interferon- γ -inducible protein-10 (IP-10) with carotid intima-media thickness (IMT). **Methods** A total of 164 patients were enrolled as subjects. Clinical and follow-up studies of baseline characteristics, IMT, and serum levels of MIG and IP-10 were performed among those patients. The relationship of serum levels of MIG and IP-10 with carotid IMT was analyzed. **Results** The maximum and mean values of IMT were 0.991 ± 0.127 mm and 0.796 ± 0.136 mm, respectively. The serum levels of MIG and IP-10 were positively correlated with carotid IMT. No significant correlation could be demonstrated of the serum levels of MIG or IP-10 with the changes in IMT during follow-up. After correction for confounding and drug factors, the serum level of MIG was independently correlated with carotid IMT (max-IMT: $\beta = 0.198$, $P = 0.010$; mean-IMT: $\beta = 0.186$, $P = 0.017$). **Conclusions** Serum MIG level is independently correlated with carotid IMT, suggesting that the serum Mig level probably has potential clinical significance in the early diagnosis of atherosclerosis.

Key words: atherosclerosis; monokine induced by interferon- γ ; interferon- γ -inducible protein-10; carotid intima-media thickness

动脉粥样硬化是一慢性炎症过程,是多因素同时作用引起血管病变,从而导致血管壁的炎症反应^[1,2]。T细胞引起的病理性炎症反应在动脉粥样硬化进展中起到十分关键的作用,其涉及细胞因

子、黏附分子及趋化因子之间的相互作用^[3,4]。在冠心病患者动脉斑块中检测到高表达的伽马干扰素(interferon gamma, IFN- γ)及其诱导的C-X-C型趋化因子受体3(C-X-C chemokine receptor type 3,

收稿日期:2018-06-13;修回日期:2019-01-14

作者简介:马刘佳(1983-),男,主治医师,硕士,研究方向:颈动脉硬化。

通信作者:宋彦彬(1978-),男,副主任医师,硕士,研究方向:颈动脉硬化。E-mail:syb7809s@163.com。

CXCR3);患有主血管高血压或主动脉瘤的患者,血清中 CXCR3 趋化因子水平较高^[5,6]。T-helper-1 (Th1) 相关的趋化因子,包括干扰素诱导单核因子 (the monokine induced by gamma interferon, MIG/CXCL9)、干扰素诱导蛋白 10 (interferon gamma-induced protein 10, IP-10/CXCL10) 及干扰素诱导 T 细胞趋化因子 (interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant, I-TAC/CXCL11) 均会受 IFN- γ 的诱导,这些因子通过与 CXCR3 作用,从而发挥趋化效应。CXCR3 趋化因子 (包括 MIG、IP-10 及 I-TAC) 可能在动脉粥样硬化的发展过程中发挥重要作用,而血管疾病及动脉硬化病常伴颈动脉内膜增厚^[3]。因此,通过评估血清中 MIG、IP-10 水平与颈动脉内膜中膜厚度 (intima media thickness, IMT) 的关系,探讨 MIG、IP-10 检测在人类早期动脉粥样硬化诊断方面的潜在临床意义。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

前瞻性纳入延安大学附属医院神经内科 2012 年 2 月至 2015 年 8 月就诊并同意配合基线特征检测及 2 年随访观察的患者 164 例;纳入时记录患者年龄、性别、病史、用药史等,并测定患者血压、血液中胆固醇含量、甘油三酯含量等临床基线特征 (表 1)。符合纳入标准的患者,则对其进行颈动脉超声检查和血液取样检查血液样本中 MIG 和 IP-10 的含量。

表 1 研究对象基线特征指标 [n (%); $\bar{x} \pm s$]

指标	数值
年龄 (岁)	63.3 \pm 7.2
性别 (男)	104 (63.4)
高血压	99 (60.1)
糖尿病	41 (25.0)
吸烟史	20 (12.2)
阿司匹林用药史	119 (72.6)
氯吡格雷用药史	31 (15.6)
他汀类用药史	121 (73.8)
BMI (kg/m ²)	25.1 \pm 2.0
收缩压 (mmHg)	137.7 \pm 15.2
总胆固醇 (mg/dL)	164.1 \pm 31.6
高密度脂蛋白胆固醇 (mg/dL)	44.1 \pm 9.1
低密度脂蛋白胆固醇 (mg/dL)	87.2 \pm 25.0
甘油三酯 (mg/dL)	135.2 \pm 59.8
超敏 C 反应蛋白 (mg/L)	1.8 \pm 1.5

高血压诊断标准:收缩压 \geq 140 mmHg 或者舒张压 \geq 90 mmHg。糖尿病诊断标准:空腹血糖 \geq 126 mg/dL, HbA1c \geq 6.5% 或有糖尿病史。

纳入标准:①头晕、头痛、晕厥患者;②短暂性脑缺血发作患者;③缺血性脑卒中患者。

排除标准:患有心肌梗死、心脏瓣膜病、充血性心力衰竭、周围血管疾病、恶性衰弱性疾病、严重呼吸道疾病、炎症病史和/或使用抗炎药物、心房颤动病史或其他严重心律失常、恶性高血压 (200/140 mmHg) 和继发高血压的患者。所有参试患者均签署知情同意书,并通过医院道德伦理委员会批准。

1.2 颈动脉超声检查

本研究使用高分辨率超声诊断仪 (Acuson X300, 西门子) 及 8 MHz 高频探头测量颈总动脉内膜中膜厚度。检查方法:检测对象以仰卧位平躺于受检床,略微垫高双肩,使头充分后仰并将受检测颈部充分暴露。随后,调整设备至二维实时显像模式,以探头扫查颈动脉,先在颈根部找出近心端颈动脉,再沿血管走向缓慢将探头移动向头侧。之后于颈动脉窦附近寻找颈内动脉及颈外动脉,分别沿两动脉走向做横断面检测。测量的平均值记为平均 IMT (mean-IMT), 最大值记为最大 IMT (max-IMT)。

1.3 MIG 和 IP-10 含量的测定

血液样本中 MIG 和 IP-10 的含量采用 BD 公司流式细胞小球微阵列术进行测定。方法依照制造商的使用说明书,即将血液样本和捕获微球各 50 μ L 混合后,室温孵育 1 h;加入混合藻检测试剂,室温孵育 2 h;用 BD LSR II 进行测定,数据使用 FlowJo 软件系统 (version 9.2) 分析。

1.4 统计学分析

所有统计分析均采用 SPSS 19.0 软件进行。连续变量使用均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述,分类变量用百分比 (%) 表示;连续变量使用 *t* 检验进行比较,相关性则采用 Pearson 法分析;采用多元线性回归方法进行多因素间相关性分析。*P* < 0.05 则认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 MIG 和 IP-10 水平与颈动脉 IMT 的相关性

符合纳入标准的患者 164 名,其中 156 名 (95.1%) 完成本研究。研究对象血清 MIG 水平为 14.31 ~ 1386.92 pg/mL, 血清 IP-10 水平为 25.74 ~ 1811.47 pg/mL, max-MIT 为 0.991 \pm 0.127 mm, mean-MIT 为 0.796 \pm 0.136 mm。

颈动脉 IMT 与临床变量相关性分析 (甘油三酯、超敏 C 反应蛋白、MIG 和 IP-10 的检测数据需

取对数后再行相关性分析)表明,max-IMT 和 mean-IMT 均与年龄、DM 病史、BMI 及 SBP 呈显著正相关,与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关;颈动脉 IMT 与 MIG、IP-10 血清水平呈显著正相关(表 2)。

表 2 颈动脉 IMT 与临床变量的相关性

变量	Max-IMT		Mean-IMT	
	相关系数	P	相关系数	P
年龄	0.492	<0.001	0.485	<0.001
性别	0.102	0.21	0.087	0.237
糖尿病	0.234	0.002	0.23	0.004
吸烟	0.045	0.647	0.044	0.641
阿司匹林	0.188	0.016	0.208	0.009
氯吡格雷	-0.001	0.995	0.017	0.835
他汀类药物	0.13	0.102	0.144	0.095
BMI	0.172	0.03	0.171	0.037
收缩压	0.289	<0.001	0.273	<0.001
总胆固醇	-0.044	0.582	-0.039	0.612
高密度脂蛋白胆固醇	-0.173	0.030	-0.164	0.048
低密度脂蛋白胆固醇	0.014	0.864	0.027	0.748
甘油三酯	0.032	0.648	0.001	0.994
超敏 C 反应蛋白	0.052	0.541	0.053	0.491
MIG	0.307	<0.001	0.294	<0.001
IP-10	0.206	0.008	0.187	0.022

2.2 多元线性回归分析

多元线性回归分析评估 MIG、IP-10 血清水平对颈动脉 IMT 的预测能力(超敏 C 反应蛋白、MIG 及 IP-10 的数据取对数后再行相关性分析)。在控制年龄、性别、DM 史、吸烟史、BMI、血压、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、超敏 C 反应蛋白及阿司匹林和他汀类药物这些变量后,血清 MIG 水平独立与颈动脉 IMT 相关。但在控制相同变量的多元线性回归分析中显示,血清 IP-10 水平与 max-IMT、mean-IMT 无独立相关性(表 3)。

表 3 颈动脉 IMT 与循环中 MIG 和 IP-10 水平的多元线性回归分析

变量	Max-IMT(R ² = 351)		Mean-IMT(R ² = 326)	
	回归系数	P	回归系数	P
年龄	0.350	<0.001	0.341	<0.001
性别	0.036	0.62	0.026	0.708
DM	0.192	0.005	0.191	0.007
吸烟	0.046	0.501	0.052	0.451
阿司匹林	0.059	0.451	0.096	0.234
他汀类药物	0.064	0.43	0.057	0.487
BMI	0.113	0.099	0.117	0.096
收缩压	0.216	0.003	0.198	0.005
总胆固醇	0.158	0.046	0.166	0.054
高密度脂蛋白胆固醇	-0.206	0.005	-0.186	0.016
超敏 C 反应蛋白	-0.066	0.358	-0.059	0.43
MIG	0.198	0.01	0.186	0.017
IP-10	0.065	0.342	0.077	0.298

随访期数据表明,颈动脉 IMT 的改变(Δ max-IMT: 0.017 ± 0.125 mm; Δ mean-IMT: 0.008 ± 0.101 mm)与血清 MIG 或 IP-10 水平无显著相关性(P > 0.05)。

3 讨论

在本研究中,发现颈动脉内膜中膜的增厚与 MIG 之间存在一定的联系。此前,有研究发现,在高血压患者体内,MIG 和 IP-10 的血清水平显著升高,这预示了 T 细胞驱动炎症可能是高血压的重要发病机制之一^[5]。近来的研究显示,趋化因子水平与各种类型的肺动脉高压密切相关,而针对于趋化因子的治疗则可能有利于高血压及动脉粥样硬化患者的康复^[7]。

活化的 Th1 细胞产生 IFN-γ,诱导 IMG 和 IP-10 的分泌,早期报道称,IFN-γ 能够诱导 CXCR3 趋化因子共定位在人动脉粥样硬化斑块。与此项研究结果相一致的是,患有心血管疾病患者体内的 MIG、IP-10 和 IFN-γ 的 mRNA 水平存在升高现象^[8]。本研究证明,颈动脉 IMT 值的升高会伴随血清 MIG 和 IP = 10 的显著升高,而这一结果与上述发现联系起来了。

本研究获得的实验数据显示,在调整了影响颈动脉 IMT 的因素^[9](如年龄、血压、吸烟史、血浆胆固醇等)后,血清 MIG 水平与 max-IMT 及 mean-IMT 均独立相关。血清 IP-10 与颈动脉 IMT 无显著相关性。两种趋化因子对 IMT 的差异性影响可能与它们不同的生物利用度有关^[10]。一种可能的解释是,在编码 MIG 基因和 IP-10 基因的启动子区域中,调节 IFN-γ 反应的位点不同,从而产生了这两种趋化因子对 IMT 影响的差异。

另有关于其它单个 CXCR3 趋化因子在疾病病理学中的作用研究成果表明,IP-10 对肝炎病毒或登革热病毒感染小鼠发挥重要作用^[11]。MIG 在病毒感染中扮演着重要角色,如在 1 型单纯疱疹病毒、巨细胞病毒感染及人免疫介导的肾脏疾病病理反应中单独发挥作用^[12,13]。Bracaglia 等^[14]研究发现,对于巨噬细胞活化综合征患者而言,疾病活动期患者 MIG 水平显著性升高。因此,进一步研究 MIG 在动脉粥样硬化发病机制中的确切生物作用具有重要的意义。

一项针对于系统性红斑狼疮患者的研究表明,CXCR3 趋化因子水平与长期动脉粥样硬化进展相关,可用于预测患者血管事件发生风险或血管病

变的进展^[15]。本研究中,在 2 年的随访期间,血清 CXCR3 趋化因子水平与颈动脉 IMT 的变化无显著相关性。这可能与随访时间有关,随访时间较短导致 IMT 变化较小,也可能是基线颈动脉 IMT 值的个体变异性原因所导致。

虽然本研究证实了血清 MIG 水平与颈动脉 IMT 存在独立的联系,但本研究仍具有一定的局限性。首先,样本数量较小;其次,本研究仅证明血清 MIG 水平与颈动脉 IMT 之间存在一定的关联,而并非因果关系。不过,本研究结果可证实,血清 MIG 对动脉粥样硬化的进展具有潜在的影响。第三,研究人群相对年龄偏高,体重超重等,这些因素可能会导致颈动脉 IMT 值及血清 MIG 水平的测量误差。尽管如此,本研究的发现也足以未来临床研究提供新的假说。

综上所述,在控制混杂因素和药物治疗作用的前提下,血清 MIG 水平与颈动脉 IMT 独立相关。这一结果增加了我们对动脉粥样硬化中 T 细胞驱动炎症的认识,提示我们 MIG 可能是人类早期动脉粥样硬化的重要生物标志物。但 CXCR3 趋化因子和 T 细胞驱动炎症在动脉粥样硬化进展中的作用仍需要在更大研究范围基础上且更为深入的前瞻性研究。

参 考 文 献

- [1] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2015, 12(2): 141-152.
- [2] 于泽谋, 龚涛. 血管稳态对动脉粥样硬化发生发展影响的研究进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(4): 346-349.
- [3] 刘时武, 王喜玉, 马建林, 等. H 型高血压患者血浆炎性细胞因子水平变化及与颈动脉内膜中层厚度相关性研究[J]. 中国全科医学, 2015, 18(11): 1236-1239.
- [4] 马元婧, 邱润泽, 袁冬平, 等. 动脉粥样硬化中炎症免疫反应的研究进展[J]. 现代免疫学, 2017, 37(6): 509-512.
- [5] Youn JC, Yu HT, Lim BJ, et al. Immunosenescent CD8 + T Cells and C-X-C Chemokine Receptor Type 3 Chemokines

- Are Increased in Human Hypertension [J]. Hypertension, 2013, 62(1): 126-132.
- [6] Gallo A, Saad A, Ali R, et al. Circulating interferon- γ -inducible Cys-X-Cys chemokine receptor 3 ligands are elevated in humans with aortic aneurysms and Cys-X-Cys chemokine receptor 3 is necessary for aneurysm formation in mice [J]. J Thor Cardio Surg, 2012, 143(3): 704-710.
- [7] Amsellem V, Abid S, Poupel L, et al. Roles for the CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 Chemokine Systems in Hypoxic Pulmonary Hypertension [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2017, 56(5): 597.
- [8] Niwa A, Osuka K, Nakura T, et al. Interleukin-6, MCP-1, IP-10, and MIG are sequentially expressed in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage [J]. J Neuroinflammation, 2016, 13(1): 217.
- [9] 郁东明. 影响社区老年患者颈动脉内膜中层厚度的相关因素分析[J]. 中华保健医学杂志, 2017, 19(2): 160-162.
- [10] 卢浩, 李梦豪, 王媛媛, 等. 5 项炎症指标对动脉粥样硬化及冠心病风险判断的价值[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(2): 203-207.
- [11] 李晓阳, 张强, 易显富, 等. 趋化因子 CXCL10 启动子区-201G/A 多态性与慢性乙型肝炎易感相关性研究[J]. 海南医学, 2015, 26(14): 2093-2097.
- [12] Heikkilä O, Nygårdas M, Paavilainen H, et al. Interleukin-27 Inhibits Herpes Simplex Virus Type 1 Infection by Activating STAT1 and 3, Interleukin-6, and Chemokines IP-10 and MIG [J]. J Interferon Cytokine Res, 2016, 36(11): 617-629.
- [13] Fallahi P, Elia G. Interferon- γ -induced protein 10 in Dengue virus infection [J]. La Clinica Terapeutica, 2016, 167(6): e186.
- [14] Bracaglia C, De GK, Pires MD, et al. Elevated circulating levels of interferon- γ and interferon- γ -induced chemokines characterise patients with macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis [J]. Ann Rhe Dis, 2016, 76(1): 166.
- [15] Baragetti A, Ramirez GA, Magnoni M, et al. Disease Trends Over Time and CD4⁺ CCR5⁺, T-Cells Expansion Predict Carotid Atherosclerosis Development in Patients with Systemic Lupus Erythematosus [J]. Nutr Metab Cardio Dis, 2018, 28(1): 53-63.