

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 21. 017

舒张性心力衰竭患者血浆白细胞介素-37 水平检测的临床意义

徐永奎¹,程广坤¹,赵庆忠²

(上海市浦东新区人民医院:1. 检验科;2. 内科,上海 201200)

摘要:**目的** 分析舒张性心力衰竭(DHF)患者血浆白细胞介素(IL)-37 水平及临床意义。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2015 年 5 月该院确诊的 DHF 患者 82 例纳入 DHF 组,同期无症状且左室射血分数(LVEF)保持正常的 40 例其他疾病患者纳入对照组。比较 2 组间一般临床特征,分析 IL-37 与左房舒张末期内径(LAD)、舒张早期 E 峰血流速度(E)/舒张晚期 A 峰血流速度(A)、E/二尖瓣环舒张早期运动速度 Em 峰值(Em)、血清 N 端前脑钠肽(NT-proBNP)的相关性,随访记录 2 年患者主要终点事件。**结果** DHF 组 LAD、E 峰值、E/A、二尖瓣环室间隔和侧壁 E/Em、血浆 NT-proBNP 和 IL-37 水平明显高于对照组,而二尖瓣环室间隔和侧壁 Em 明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。DHF 患者的 IL-37 水平与 LAD、E/A、E/Em、血清 NT-proBNP 水平呈正相关($P<0.05$),且 IL-37 高表达($>97\text{ pg/mL}$)患者的生存率明显低于 IL-37 低表达($\leq 97\text{ pg/mL}$)患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血浆 IL-37 水平的增加与 DHF 严重程度有关,可望成为判断 DHF 程度的生物标志物。

关键词:舒张性心力衰竭; 白细胞介素-37; 舒张早期 E 峰血流速度; 二尖瓣环舒张早期运动速度 Em 峰值; 血清 N 端前脑钠肽

中图法分类号:R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2018)21-3218-04

Clinical significance of plasma interleukin-37 in patients with diastolic heart failure

XU Yongkui¹,CHENG Guangkun¹,ZHAO Qingzhong²

(1. Department of Clinical Laboratory;2. Department of Internal Medicine, Pudong New District People's Hospital of Shanghai, Shanghai 201200, China)

Abstract: Objective To analyze the plasma level of interleukin (IL)-37 in patients with diastolic heart failure (DHF) and its clinical significance. **Methods** A total of 82 patients with DHF in this hospital from January 2013 to May 2015 were selected into DHF group, 40 patients who were asymptomatic at the same period and whose ejection fraction remained normal were selected as control group. The clinical general characteristics were compared. The correlation between plasma IL-37 and left atrial end-diastolic dimension (LAD), E/A, E/Em, NT-proBNP were analyzed. The patients' primary endpoint was recorded after followed up 2 years. **Results** The levels of LAD, E peak, E/A, mitral annular space and side wall E/Em, plasma NT-proBNP and IL-37 in DHF group were significantly higher than those in control group, interlobular septal and side wall Em were significantly lower than that in control group ($P<0.05$). The plasma level of IL-37 positively correlated with the levels of LAD, E/A, E/Em and plasma NT-proBNP ($P<0.05$). After followed up two years, the survival rate of patients with high expression of IL-37 ($>97\text{ pg/mL}$) was significantly lower than that of patients with low expression of IL-37 ($\leq 97\text{ pg/mL}$, $P<0.05$). **Conclusion** The increase of plasma IL-37 level is associated with the severity of diastolic heart failure, and might be expected as a bio-marker for the extent of DHF.

Key words: diastolic heart failure; interleukin-37; E; Em; NT-proBNP

舒张性心力衰竭(DHF)与左心室主动松弛能力和心肌顺应性异常有关,占慢性心力衰竭总人数的40%~60%,致死率较高,目前临床缺乏有效的治疗手段。研究显示,心脏功能恶化与炎症因子水平的升高有关,包括白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 IL-18 等均能加快心室重构、心脏肥大和心肌细胞凋亡,其在血浆中的水平与心脏疾病严重程度相关^[1]。IL-37 是属于 IL-1 家族的细胞因子,在单

核细胞、淋巴细胞、上皮细胞等细胞中表达,具有抗炎和免疫抑制性能,与类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等疾病有关,并已经被证实与动脉粥样硬化及心脏功能损伤等有关^[2]。本研究旨在探讨 DHF 患者血浆 IL-37 水平与临床特征、生化指标之间的相关性,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 5 月在

本院诊治的 82 例 DHF 患者纳入 DHF 组,均符合欧洲心脏病协会心力衰竭和超声协会制定的标准^[3];左室射血分数(LVEF) $>50\%$,左室舒张末期容积指数 $<97\text{ mL/m}^2$ 。其中男 32 例,女 50 例,年龄 45~83 岁,平均 (62.1 ± 5.4) 岁。选择同期接受检查,无症状,且 LVEF 保持正常的 40 例其他疾病患者纳入对照组。排除标准:合并恶性肿瘤者;心脏瓣膜病变者;有内分泌疾病史者;存在凝血功能障碍的患者;在近 1 年内有服用影响甲状腺功能药物者。2 组患者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有一定可比性。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会批准后进行。

1.2 方法

1.2.1 超声心动图检查 入院第 1 天采用西门子公司 Acuson Sequoia 512 彩色多普勒超声心动图仪,探头频率 2~4 MHz,患者左侧卧位,采集 LVEF、舒张早期 E 峰血流速度(E)、舒张晚期 A 峰血流速度(A)、E/A 值、二尖瓣环舒张早期运动速度 Em 峰值(Em)及 E/Em、左房舒张末期内径(LAD)。超声检查均由同一医师完成。

1.2.2 生化指标检测 采集患者空腹静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,-80℃冰箱备存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA 法)测定血清 N 端前脑钠肽(NT-proBNP)和 IL-37 水平。其中 NT-pro BNP ELISA 试剂盒由美国 Roche 公司提供,IL-37 ELISA 试剂盒由英国 Abcam 公司提供。

1.2.3 随访 所有患者随访 2 年,记录患者的主要终点事件。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理及统计学分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。用 Pearson 相关进行相关性分析,复合终点事件的分析分别采用单因素和多因素 COX 比例风险模型。采用 GraphPad Prism 6 Demo 软件建立生存曲线,Log-rank 检验比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线临床特征比较 DHF 组 LAD、E、E/A、二尖瓣环室间隔和侧壁 E/Em、血浆 NT-proBNP 和 IL-37 水平明显高于对照组,而二尖瓣环室间隔和侧壁 Em 明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。其余各指标差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 相关性分析 Pearson 相关分析显示,IL-37 水平与 LAD($r=0.473$)、E/A($r=0.438$)、二尖瓣环室间隔和侧壁 E/Em($r=0.517$ 、 0.498)、血浆 NT-proBNP($r=0.512$)水平均呈显著正相关($P<0.05$)。

2.3 Cox 回归分析 单因素 Cox 回归模型中,BMI、糖尿病、LVEF、二尖瓣环室侧壁 E/Em,二尖瓣环室间隔 E/Em、NT-proBNP 和 IL-37 与 DHF 患者的不良事件有关。Cox 逐步多因素分析显示,血浆 IL-37 和 NT-proBNP 是预测不良事件的重要指标。见表 2。

表 1 基线临床特征比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	心率 ($\bar{x}\pm s$,次/分)	高血压 [<i>n</i> (%)]	糖尿病 [<i>n</i> (%)]	冠心病 [<i>n</i> (%)]
对照组	40	17/23	61.3±5.5	24.7±3.5	75±16	24(60.0)	10(25.0)	8(20.0)
DHF 组	82	32/50	62.1±5.4	25.3±3.2	76±15	56(68.3)	24(29.3)	28(34.1)
<i>t</i> / χ^2		0.135	-0.764	-0.943	-0.338	0.819	0.244	0.587
<i>P</i>		0.713	0.447	0.348	0.736	0.366	0.622	0.108

组别	<i>n</i>	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	β-受体阻滞剂 [<i>n</i> (%)]	利尿剂 [<i>n</i> (%)]	胺碘酮 [<i>n</i> (%)]	LVEF ($\bar{x}\pm s$,%)	LAD ($\bar{x}\pm s$,mm)	E ($\bar{x}\pm s$,cm/s)	A ($\bar{x}\pm s$,cm/s)
对照组	40	7(17.5)	7(17.5)	12(30.0)	3(7.5)	59.2±2.3	34.6±4.2	62.3±14.2	74.5±21.2
DHF 组	82	16(19.5)	28(34.1)	32(39.0)	8(9.8)	59.3±1.7	38.5±5.2	76.6±18.5	82.5±22.5
<i>t</i> / χ^2		0.071	3.642	0.950	0.167	-0.156	-4.129	-4.306	-1.878
<i>P</i>		0.790	0.057	0.330	0.683	0.876	0.000	0.000	0.063

组别	<i>n</i>	E/A($\bar{x}\pm s$)	二尖瓣环室侧壁		二尖瓣环室间隔		NT-proBNP	IL-37
			Em($\bar{x}\pm s$,cm/s)	E/Em($\bar{x}\pm s$)	Em($\bar{x}\pm s$,cm/s)	E/Em($\bar{x}\pm s$)	($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	($\bar{x}\pm s$,pg/mL)
对照组	40	0.8±0.2	10.8±1.7	5.8±0.7	8.9±1.2	7.1±1.4	1 352.8±431.7	103.5±21.5
DHF 组	82	0.9±0.2	8.5±1.8	9.01±0.6	6.7±1.5	11.4±3.6	1 882.3±558.4	148.9±27.2
<i>t</i> / χ^2		-2.593	6.745	-26.243	8.093	-7.278	-5.274	-9.236
<i>P</i>		0.011	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:BMI 为体质质量指数

表 2 Cox 回归分析

变量	单变量因素分析		多变量因素分析	
	95%CI	P	95%CI	P
年龄	0.982(0.937~1.012)	0.087	—	—
男	0.652(0.372~1.209)	0.173	—	—
女	0.635(0.352~1.202)	0.169	—	—
BMI	1.182(1.014~1.382)	0.027	1.325(1.065~1.649)	0.018
高血压	1.269(0.681~2.392)	0.217	—	—
糖尿病	1.384(0.448~1.274)	0.033	1.392(0.452~1.287)	0.026
冠心病	1.479(0.785~2.764)	0.247	—	—
吸烟史	1.173(0.682~2.097)	0.059	—	—
LVEF	0.812(0.752~0.861)	<0.001	0.912(0.852~1.012)	0.082
二尖瓣环室侧壁 E/Em	1.089(1.072~1.129)	<0.001	1.101(1.073~1.131)	<0.001
二尖瓣环室间隔 E/Em	1.972(1.571~2.473)	<0.001	1.997(1.579~2.589)	<0.001
NT-proBNP	1.005(1.002~1.009)	<0.001	1.005(1.003~1.009)	<0.001
IL-37	1.062(1.039~1.072)	<0.001	1.072(1.021~1.076)	<0.001

注：—为无数据

2.4 生存率比较 以研究终点 DHF 患者生存率作为因变量,依据血浆 IL-37 中位数水平分成 IL-37 高表达(> 97 pg/mL)组($n = 42$)和低表达(≤ 97 pg/mL)组($n = 40$)。IL-37 高表达患者的 24 个月的存活率为 78.6%,低表达患者的存活率为 95.0%。2 组整体生存曲线分布比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且低表达的患者的生存状况要明显好于高表达患者。见图 1。

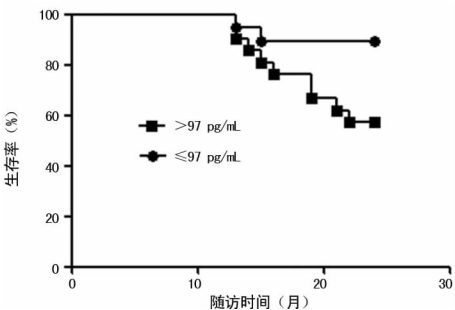


图 1 生存率比较

3 讨 论

IL-37 在心血管疾病中扮演着重要的角色。CHAI 等^[4]发现 IL-37 水平在严重冠状动脉钙化患者血浆中明显升高。JI 等^[5]首次证实了急性冠状动脉综合征(ACS)患者中抗炎症细胞因子 IL-37 的水平明显升高,并与 LVEF 呈负相关,还发现 IL-37 在伴有动脉粥样硬化斑块的患者体内表达。另一研究显示,血浆 IL-37 可能在慢性心力衰竭中发挥作用,并可能成为 CHF 患者预后不良的一项新的预测指标^[6]。这些研究都证明血浆 IL-37 可以作为心血管疾病的标志物。本研究中,DHF 患者血浆 IL-37 水平较无症状且 LVEF 保持正常的对照组患者明显升高。与 LAD、二尖瓣环室间隔和侧壁 E/Em、血浆 NT-proBNP 水平呈正相关。而且多元 Cox 回归分析显示血浆 IL-37

是一种预测不良事件的独立预测因子。这些都提示血浆 IL-37 水平变化可能是一种新的预测 DHF 患者预后不良的标志物。

E/Em 为近年来发展起来的评价舒张功能较好的指标,一方面可以减少 E 波受左室前后负荷影响,同时也与左室舒张末期压(LVEDP)和肺楔压表现出良好的相关性^[7]。本研究显示,DHF 患者的 IL-37 水平与 E/Em 呈正相关,E/Em 升高提示患者心脏舒张功能较差,加大心室壁张力及压力,使全身免疫反应激活并产生 IL-37,而 IL-37 可能通过抑制 IL-18 等促炎作用来减低机体的炎症反应,但是这尚未能完全抵消自身的免疫激活,提示 DHF 患者血浆 IL-37 水平能反映患者临床表现的严重程度。已有研究显示,NT-proBNP 是评估心脏功能受损严重程度的可靠生物标志物之一^[8]。本研究中 DHF 患者的 IL-37 水平与 NT-proBNP 水平呈正相关。这些结果与以往的研究一致,血浆 IL-37 水平与炎症相关标志物存在一定的相关性,且与 ACS 患者左心室功能受损程度有关^[9]。有研究显示,DHF 的发生与心室结构重塑并伴随炎症反应导致舒张期充盈压和室壁应力提高,NT-proBNP 水平释放,并诱发血浆 IL-37 水平的增加等有密切关系^[10]。本研究 Cox 逐步多因素分析显示,血浆 IL-37 是预测不良事件重要的指标,而且随访 2 年,IL-37 高表达患者的生存率明显低于 IL-37 低表达的患者,提示血浆 IL-37 高表达是不良事件重要的预测指标,是独立于其他临床和实验指标的独立因素。

综上所述,血浆 IL-37 水平的增加与 DHF 有关,并与 DHF 严重程度有关,可望成为判断 DHF 程度的生物标志物,但是本研究样本量小,随访时间短,且未进行动物实验,其机制还有待进一步研究。

(下转第 3223 页)

卵巢癌的主要转移方式有腹腔种植、血道转移和淋巴转移,由于早期卵巢癌无明显症状,发现时多数已是晚期,此时,卵巢癌淋巴结转转移阳性率高,因此,行盆腔及腹腔淋巴结广泛清除可减少卵巢癌术后复发的可能性^[13-14]。

综上所述,临床分期较晚、组织分化程度较低、移动性浊音阳性及术前肿瘤标志物高表达是卵巢癌术后复发的高危因素,提示预后不佳。对此类患者应严格行盆腔及腹腔淋巴结清除,并在术后积极行放化疗,预防卵巢癌的复发,同时,应严格定期回访,以期对复发卵巢癌早诊断,并进行临床干预。

参考文献

[1] FIGO H A P, ODICINO F, MAISONNEUVE P, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th annual report on the results of treatment in gynecological cancer[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2006, 95(Suppl 1): S161-S192.

[2] 徐兵, 周颖, 胡卫平. 上皮性卵巢癌起源学说的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(2): 120-123.

[3] 刘建琴, 胡素英, 沈亚杰. 原发上皮性卵巢癌 46 例预后分析[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(1): 73-74.

[4] DU BOIS A, HERRSTEDT J, HARDY-BESSARD A C, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first-line treatment of epithelial ovarian cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(27): 4162-4169.

[5] 沈铿, 崔恒, 丰有吉. 常见妇科恶性肿瘤诊治指南[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 99.

[6] PEREIRA A, PEREZ-MEDINA T, MAGRINA J F, et al. The impact of debulking surgery in patients with node-positive epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic

factors related to overall survival and progression-free survival after an extended long-term follow-up period[J]. Surg Oncol, 2016, 25(1): 49-59.

[7] 宫迎迎, 胡元晶. II 期及以上卵巢上皮性癌临床复发的相关影响因素分析[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(3): 207-209.

[8] 梁旭东, 崔恒, 魏丽惠. 术前化疗对晚期卵巢癌预后的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2003, 19(4): 219-221.

[9] PULS L E, DUNIHO T, HUNTER I E, et al. The prognostic implication of ascites in advanced-stage ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 1996, 61(1): 109-112.

[10] CHEN Y, ZHANG L, LIU W X, et al. Prognostic significance of preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis in Chinese women with epithelial ovarian cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(3): 933-939.

[11] 甘晓晶, 周永, 文智. CT 表现与肿瘤标志物水平及术后病理对卵巢癌复发的影响[J]. 中国医学影像学杂志, 2016, 24(2): 133-137.

[12] SHEN Y, LI L. Serum HE4 superior to CA125 in predicting poorer surgical outcome of epithelial ovarian cancer[J]. Tumour Biol, 2016, 37(11): 14765-14772.

[13] BALBI G, MANGANARO M A, MONTEVERDE A, et al. Ovarian cancer: lymph node metastases[J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2009, 30(3): 289-291.

[14] PAIK E S, SHIM M, CHOI H J, et al. Impact of lymphadenectomy on survival after recurrence in patients with advanced ovarian cancer without suspected lymph node metastasis[J]. Gynecol Oncol, 2016, 143(2): 252-257.

(收稿日期: 2018-01-26 修回日期: 2018-05-18)

(上接第 3220)

参考文献

[1] 严建新, 林秦燕, 项静婉, 等. 不同心功能分级心力衰竭心力衰竭患者 BNP 和 IL-33 水平变化情况及其临床诊断价值[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(6): 403-406.

[2] 陈少源, 贺五一, 金健, 等. 急性冠状动脉综合征患者白细胞介素-37 水平变化的研究[J]. 中国循环杂志, 2014, 9(11): 871-874.

[3] 曹剑. 心力衰竭最新诊治进展[J]. 中华保健医学杂志, 2017, 19(5): 375-378.

[4] CHAI M, ZHANG H T, ZHOU Y J, et al. Elevated IL-37 levels in the plasma of patients with severe coronary artery calcification[J]. J Geriatr Cardiol, 2017, 14(5): 285-291.

[5] JI Q W, ZENG Q T, HUANG Y, et al. Elevated plasma IL-37, IL-18, and IL-18BP concentrations in patients with acute coronary syndrome[J]. Med Inflamm, 2014(10): 165742.

[6] SHOU X L, LIN J, XIE C, et al. Plasma IL-37 elevated in

patients with chronic heart failure and predicted major adverse cardiac events: a 1-Year Follow-Up study[J]. Dis Markers, 2017, 36(5): 9134079.

[7] 班向阳, 张晓红, 张维维, 等. E/Em 比值对心房颤动患者中左心室射血分数保留心力衰竭的诊断价值[J]. 岭南心血管病杂志, 2016, 22(1): 78-82.

[8] RICHARDS A M. N-Terminal b-type natriuretic peptide in heart failure[J]. Heart Fail Clin, 2018, 14(1): 27.

[9] 孙梅琴, 彭漪, 徐维芳, 等. 冠状动脉介入治疗对急性冠状动脉综合征白细胞介素-37、超敏 C 反应蛋白、单核细胞及中性粒细胞与淋巴细胞比值的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(8): 44-47.

[10] LIU K, TANG Q, ZHU X Y, et al. IL-37 increased in patients with acute coronary syndrome and associated with a worse clinical outcome after ST-segment elevation acute myocardial infarction[J]. Clinica Chimica Acta, 2017, 468: 140-144.

(收稿日期: 2018-02-21 修回日期: 2018-06-08)