

白细胞介素-18 与冠状动脉粥样硬化性心脏病合并高血压的相关研究

张英 刘秋梅 高宇 金凤表 刘晓腾 刘慧卿 侯瑞田

【摘要】 白细胞介素-18(IL-18)是高血压和冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的共同促炎因子,研究表明 IL-18 增加了两病的风险。该文主要介绍 IL-18 与冠心病合并高血压之间的关系及其干预治疗现状。

【关键词】 白细胞介素-18; 冠状动脉粥样硬化性心脏病; 高血压; 治疗

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2019.04.012

白细胞介素(IL)-18 为 IL-1 细胞因子家族成员,是一种多效性前炎性细胞因子和致炎诱导剂,由位于 11 号染色体上的 IL-18 基因编码^[1]。IL-18 可诱导 IL-1 家族其他促炎性细胞因子的产生,在调节免疫反应中发挥了重要作用^[2-3]。

1 IL-18 与冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)

血 IL-18 的水平升高是动脉粥样硬化形成的独立危险因素^[4]。IL-18 可促进动脉粥样硬化的进展,使动脉粥样硬化斑块稳定性下降。研究表明 IL-18 激活了冠心病患者循环中的淋巴细胞,黏附于内皮并且使其更快地进入内膜下空间,促进斑块形成^[5-6]。在实验动物模型中,分离的心肌细胞在缺血再灌注后氧化应激反应增强,IL-18 水平升高,给予外源性 IL-18 可导致心肌功能障碍。在 ST 段抬高型急性心肌梗死患者中,血 IL-18 水平升高是 30 d 内不良临床事件发生的重要独立预测因子^[7]。

2 IL-18 与高血压

炎性细胞因子通过增加血管张力和损害内皮功能导致高血压。Özbiçer 等^[8]发现,高血压患者 IL-18 水平高于血压正常者,且 IL-18 与体质指数(BMI)、左室质量(LVM)、左室质量指数(LVMI)等呈正相关。荟萃分析显示,血压与血 IL-18 水平存在显著正相关^[9]。

3 IL-18 与冠心病合并高血压

Tanvir 等^[10]对 5 834 名志愿者进行长达 13 年的随访,研究发现 45 岁血压正常的冠心病男性患者

的死亡风险为 14.12%,高血压冠心病男性患者的死亡风险为 26.95%;45 岁血压正常的冠心病女性患者的死亡风险为 6.21%,高血压冠心病女性患者的死亡风险为 14.85%;冠心病合并高血压时,死亡风险增加。内皮功能障碍是高血压和冠心病的共同致病因素,研究表明 IL-18 可引起血管内皮功能紊乱,诱导大量其他炎性细胞进入内皮下,吞噬脂质形成泡沫细胞,并形成级联放大的炎性反应,增加高血压合并冠心病患者的病死率^[11]。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)参与了心血管疾病的发生发展^[12]。应激状态下 β 肾上腺素能受体激活后在心肌细胞中通过氧化应激反应特异性地激活炎性体-胱天蛋白酶-1(caspase-1),导致前 IL-18 快速转化为有活性的 IL-18,IL-18 促进心脏趋化因子、巨噬细胞触发炎性反应,导致血压升高、动脉粥样硬化及心室重构^[7]。血管紧张素 II(Ang II)、醛固酮和内皮素可增加心肌细胞中的 IL-18 mRNA 和蛋白质表达^[8]。Sahar 等^[13]的研究也证实 Ang II 促进 IL-18 的表达,进而激活其他促炎因子的表达,加速了冠心病合并高血压的发生、发展。Santisteban 等^[14]研究表明,Ang II 刺激可引起交感神经亢进,导致 IL-18 作用增强, β 肾上腺素能受体激活。IL-18 是冠心病合并高血压的共同促炎因子。

4 针对 IL-18 的干预治疗

目前关于 IL-18 干预高血压、冠心病的抗炎策略包括以下几点:(1)早期阻断 IL-18。IL-18 中和抗体(IL-18 nAb)可选择性地阻断由 β 受体刺激诱导的炎性细胞因子,包括趋化因子、黏附因子和促

炎细胞因子,早期给予 IL-18 nAb 可改善心脏炎症反应、纤维化和功能障碍^[15]。在急性应激的早期阶段针对 IL-18 的靶向治疗是有前景的治疗策略,但相关研究尚较少。(2)拮抗 IL-18。IL-18 结合蛋白(IL-18BP)是 IL-18 的内源性拮抗剂,可分为短效和长效制剂。人 IL-18BP 有 4 种同性异构体 a、b、c 和 d。IL-18BPa 对 IL-18 的亲合力最大,具有快速开启速率,慢解离速率。动物试验表明,长时间阻断 IL-18 可能会阻止甚至逆转病理性心肌肥大的发生、发展^[6]。然而,许多在动物模型中有效的抗炎策略在人体临床试验中并未显示有益效果。(3)阻断 IL-18 产生。研究表明,IL-18 通过 caspase-1 转化为有活性形式^[15],抑制 caspase-1 可以阻断 IL-18 的产生。一些 caspase-1 抑制剂已用于治疗炎症疾病的临床试验,包括类风湿性关节炎、银屑病和丙型肝炎,但这些试验均由于不良反应,特别是肝毒性而终止。

IL-18 是冠心病和高血压的共同促炎因子,针对 IL-18 的靶向治疗可能为心血管疾病的抗炎治疗开辟新领域。

参 考 文 献

- [1] Bazgir A, Farazmandfar T, Salehi A, et al. Association of, interleukin-18, gene promoter polymorphisms with coronary artery disease in northern Iranian population[J]. Meta Gene, 2018, 16(1):1-4.
- [2] Vm M, Al S, Aa A, et al. Circulating interleukin-18; Association with IL-8, IL-10 and VEGF serum levels in patients with and without heart rhythm disorders[J]. Int J Cardiol, 2016, 215:105-109.
- [3] Novick D, Kim S, Kaplanski G, et al. Interleukin-18, more than a Th1 cytokine[J]. Semin Immunol, 2013, 25 (6):439-448.
- [4] Allam O, Samarani S, Jenabian MA, et al. Differential synthesis and release of IL-18 and IL-18 binding protein from human platelets and their implications for HIV infection[J]. Cytokine, 2017, 90:144-154.
- [5] Sokolic J, Tokmadzic VS, Knezevic D, et al. Endothelial dysfunction mediated by interleukin-18 in patients with

- ischemic heart disease undergoing coronary artery bypass grafting surgery[J]. Med Hypotheses, 2017, 104(1):20-24.
- [6] Hernesniemi JA, Anttila K, Nieminen T, et al. IL-18 gene polymorphism, cardiovascular mortality and coronary artery disease[J]. Eur J Clin Invest, 2010, 40 (11):994-1001.
- [7] Li Q, Kuang Y, Qiu J, et al. The correlation between plasma tissue factor and interleukin 18 and their significance in patients with acute coronary syndrome[J]. Cardiovasc Toxicol, 2015, 15(3):276-282.
- [8] Özzbiçer S, Uluçam ZM, et al. Association between interleukin-18 level and left ventricular mass index in hypertensive patients[J]. Korean Circ J, 2017, 7 (2): 238-244.
- [9] inflammatory markers or mediators of hypertension? [J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(24):5589-5602.
- [10] Tanvir TC, Okamura T, Arfan AR, et al. Impact of hypertension on the lifetime risk of coronary heart disease[J]. Hypertension Res, 2016, 39(7):548-551.
- [11] 夏芳芳, 栾天竹, 梁兆光, 等. HMGB1 与冠心病关系的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(29):5765-5767.
- [12] Dzau VJ. Theodore cooper lecture: tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis[J]. Hypertension, 2001, 37(4) :1047-1052.
- [13] Sahar S, Dwarakanath RS, Reddy MA, et al. Angiotensin II enhances interleukin-18 mediated inflammatory gene expression in vascular smooth muscle cells; a novel cross-talk in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Circ Res, 2005, 96 (10):1064-1071.
- [14] Santisteban MM, Zubcevic J, Baekey DM, et al. Dysfunctional brain-bone marrow communication: a paradigmshift in the pathophysiology of hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2013, 15(4):377-389.
- [15] Murray DR, Mummid S, Valente AJ, et al. β_2 adrenergic activation induces the expression of IL-18 binding protein, a potent inhibitor of isoproterenol induced cardiomyocyte hypertrophy in vitro and myocardial hypertrophy in vivo[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 52(1):206-218.

(收稿:2018-12-23 修回:2019-04-01)

(本文编辑:丁媛媛)