IL-18- 心血管事件独立危险因素

施维东 全智华

(湖南省衡阳市南华大学附属第一医院心血管内科 湖南 衡阳 421001)

摘要：心血管疾病为一种慢性炎症性疾病，大部分证据显示 IL-18 与代谢综合征及它的后果有关。有报道循环中 IL-18 水平在心血管疾病患者中升高，与心血管疾病有显著的相关性，并且能够预测心血管疾病患者的心血管事件和死亡率，促进 2 型糖尿病的发展。在不稳定斑块、脂肪组织、肌肉组织中存在 IL-18，通过 caspase-1 等调控，与 IL-18 结合蛋白结合而失活，与 IL-18 受体结合影响其因子的转录。这篇综述的的目的在于描述心血管疾病患者中 IL-18 总的大概作用，尤其强调心血管危险和生活方式干预的潜在效应。

关键词：细胞因子；IL-18，危险因素

中图分类号：R541 文献标识码：A 文章编号：1673-6273 (2011) 07-1388-03

The independent risk factor of cardiovascular disease: IL-18

SHI Wei-dong, QUAN Zhi-hua

(The first affiliated hospital o Nanhua University, 421001, Hengyang, China)

ABSTRACT: The cardiovascular disease is thought to be associated with a chronic low-grade inflammation, and a growing body of evidence suggests that interleukin-18 (IL-18) might be closely related to the cardiovascular disease and its consequences. Circulating levels of IL-18 have been reported to be elevated in subjects with the cardiovascular disease, to be closely associated with the cardiovascular disease, to predict cardiovascular events and mortality in populations with the cardiovascular disease and to precede the development of type 2 diabetes. IL-18 is found in the unstable atherosclerotic plaque, in adipose tissue and in muscle tissue, and is subject to several regulatory steps including cleavage by caspase-1, inactivation by IL-18 binding protein and the influence of other cytokines in modulating its interaction with the IL-18 receptor. The purpose of this review is to outline the role of IL-18 in the cardiovascular disease, with particular emphasis on cardiovascular risk and the potential effect of life style interventions.

Key words: cytokine ,interleukin-18, risk factor

Chinese Library Classification(CLC): R541 Document code: A

Article ID:1673-6273(2011)07-1388-03

心血管疾病已成为 21 世纪全球主要的致残和致死疾病之一，尤其以冠状动脉粥样硬化性心脏病最为常见。目前冠心病的具体发病机制仍在研究，其中炎症免疫机制受到越来越多的专家与学者的关注。已有大量研究证实许多炎症因子，包括细胞因子 (cytokine)、黏附分子等参与冠状动脉粥样硬化的发生发展。

白细胞介素 (Interleukin) 是由多种细胞产生并作用于多种细胞的一类细胞因子，最初是指由白细胞产生又在白细胞间起调节作用的细胞因子，现在是指一类分子结构和生物学功能已基本明确，具有重要调节作用而统一命名的细胞因子。已经发现 30 个白细胞介素，分别命名为 IL-1~IL-30，功能复杂，已经明确 IL-6 为心血管疾病的独立危险因素之一[1]。

1 IL-18 的特性

IL-18 属于 IL-1 家族成员，因缺乏分泌蛋白所具有的信号肽故以前体形式表达于单核吞噬细胞、树突状细胞 (DC)、T 细胞、B 细胞、Kupffer 细胞、脂肪细胞、肌肉组织等表面[2-3]。体内 IL-18 以无活性的前提形式存在，Caspase-1 和其他酶能够激活 IL-18 并转变为生物活性成分，IL-18 受体有 α、β 双链组成，广泛表达于原始 T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞等表面。α 链为低亲和力受体；β 链不直接与配体结合，对 IL-18/IL-18Rα 链复合物具有高亲和力[4-5]。一旦 IL-18 分泌即与 IL-18 结合蛋白结合而失活，形成负反馈机制并促进 IL-18 分泌，保护组织免受炎症反应损伤[4-5]。IL-18 具有多样生物学活性，是 Th1 细胞生长和分化因子，可诱导活化 B 细胞、T 细胞和 NK 细胞产生 IFN-γ，IL-18 与 IL-2 结合能激活 Th2 反应，与 IL-12 结合能激活 Th1 反应 (见图 1)；作为促炎因子参与炎症反应，如活化中性粒细胞、促进 GM-CSF 和 CXC 趋化性细胞因子表达。

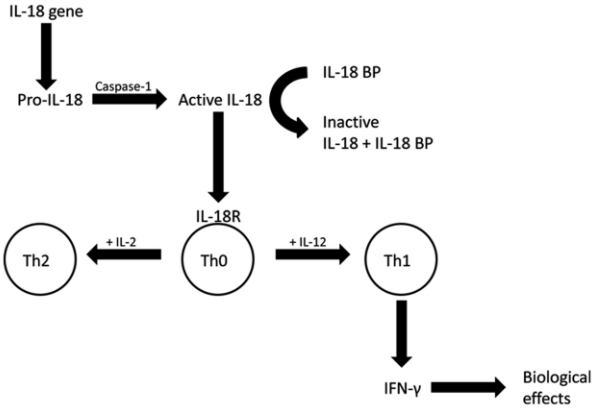

图 1 IL-18 的调控及生物学效应

Fig. 1 Regulation and biological effects of interleukin-18

作者简介：施维东 (1984)，男，硕士研究生，医师，主要研究方向：冠心病的发病机制，

电话：15173442046 E-mail: grathy1984@163.com

(收稿日期：2010-10-30 接受日期：2010-11-23)

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2 IL-18 与心血管疾病

稳定型动脉粥样硬化中 IL-18 的研究结果是矛盾的。一些研究评估颈动脉内膜厚度显示 IL-18 水平增加与亚临床动脉粥样硬化有相关性，在调整传统危险因素、CRP、IL-6 后得到同样的结果[6]。相反，两个大型研究应用单变量分析提示未调整传统危险因素时 IL-18 水平增加与颈动脉内膜厚度有关[7]。此外，有实验证实 2 型糖尿病患者颈动脉内膜厚度、踝臂指数与血浆 IL-18 水平有显著的相关性[8]。

IL-18 作为心血管事件的预测因素仍然受到争议。冠状动脉疾病的患者中，循环 IL-18 水平、IL-18 基因多态性与心血管疾病死亡率有关。两个前瞻性研究显示，既往健康的人群 IL-18 水平增加与心血管疾病有关[9-10]。而另一个大样本随访 11 年的研究显示增加 IL-6 水平和 CRP 与冠脉事件有关[11]，与 IL-18 无显著相关性。此外，最近的 5 个欧洲心血管前瞻性列队研究证实 IL-18 基因多态性与心血管风险无关[12]。

目前仅有两个研究证实在代谢综合征患者中 IL-18 水平增加能够预测心血管事件。明确冠状动脉疾病男性与女性的大样本列队研究中，代谢综合征亚组 IL-18 水平是唯一的独立的预测心血管死亡率的危险因素，在调整 CRP、IL-6 和纤维蛋白原等传统危险因素后结果同样成立[13]。我们可以推断老年男性代谢综合征患者 IL-18 水平是强有力的预测心血管事件的独立危险因素并且 IL-18 与空腹血糖预测心血管危险具有协同效应，调整 CRP、IL-6 和纤维蛋白原后同样成立[14]。

3 IL-18 致动脉粥样硬化发病机制

现已证实动脉粥样硬化斑块中巨噬细胞表达 IL-18，尤其是在不稳定斑块中 IL-18 表达增加。IL-18 通过诱导产生 IFN-γ 而发挥促动脉粥样硬化作用，促进炎症过程并且导致纤维帽形成受抑或者变薄，最终形成易损斑块或者导致斑块破裂。此外，IL-18 增加平滑肌细胞及巨噬细胞中基质金属蛋白酶的表达，最终斑块不稳定导致急性冠脉事件[15]。

在 ApoE 缺陷的小鼠模型中，IL-18 表达增加平滑肌的溶胶原活性，诱导内膜胶原成分及纤维帽变薄，形成易损斑块[16]。小鼠心肌梗死模型中心脏 IL-18mRNA 表达增加和心肌收缩性减低，提示 IL-18 可能直接参与斑块不稳定和心功能障碍。大鼠代谢综合征模型中 IL-18 表达增加并加重胰岛素抵抗，巨噬细胞浸润和总动脉壁内膜增厚促进血管炎症和重塑[17]。

4 IL-18 与生活方式干预

生活方式干预包括饮食、运动能够改善一些心血管危险因素包括代谢综合症并且能够减少 2 型糖尿病患病机会。因此，代谢综合征管理指南强调增加体力活动（每天至少 30 分钟）联合改善饮食（减少摄入饱和脂肪酸和单一碳水化合物，增加摄入水果、蔬菜、粗粮和鱼）达到体重减轻和逆转代谢综合征。限制热量饮食和减轻体重能减少肥胖女性 IL-18 水平。我们已证实肥胖男性与女性限制饮食与运动联合干预能减少 IL-18 水平[19-20]。有氧训练能够减少 2 型糖尿病患者 CRP 和 IL-18 水平。其他的研究显示老年个体有氧训练可减少循环 CRP、IL-6、IL-18 水平。运动可减少肥胖患者 IL-18 的表达。中年列队研究中代谢综合征男性患者通过联合干预包括有氧训练和力量训练，IL-18 水平与改善代谢综合征症状有关。

5 IL-18 与药物治疗

冠心病治疗中一些药物与 IL-18 有相关性，如他汀类药物、ACEI/ARB（血管紧张素转化酶抑制剂 / 血管紧张素受体拮抗剂）。他汀类药物对 IL-18 水平的影响是矛盾的。一些研究结果提示高胆固醇患者服用他汀药物治疗可减少循环 IL-18 水平[20]。代谢综合征患者中运动与他汀药物联合应用对于血浆 IL-18 水平具有累加效应。另一方面，一项研究证实稳定的冠脉疾病患者中服用阿托伐他汀 20 个月后对 IL-18 水平没有影响[21]，他汀类治疗能增加外周血单核细胞 IL-18 水平。因此，他汀类药物对于 IL-18 水平的效应仍然难以定论。

ACEI/ARB 类药物具有一些抗炎的特性，但目前只有少数研究评估他们对 IL-18 的影响。一些实验研究证实血管紧张素 II 增加血管平滑肌细胞 IL-18 表达[22]，心肌病中 ARB 能够抑制醛固酮诱导的 IL-18 表达[23]。相反，也有实验结果提示在稳定的心衰患者中服用坎地沙坦对循环 IL-18 没有影响[24]。

6 结论与展望

一些研究支持 IL-18 参与冠心病和代谢综合征有显著的相关性，并能预测心血管事件及心血管死亡率，并能促进糖尿病的进展[12-13]。目前仍需继续研究 IL-18 在这些疾病中的确切作用。

生活方式干预如饮食与运动能够减少 IL-18 水平，但是仍然需要研究 IL-18 水平下降是否能减少糖尿病及心血管事件的发生率。此外，脂肪组织、肌肉组织和其他器官在调节循环 IL-18 水平的作用有待进一步深入研究。

caspase-1 等一些因素参与调控 IL-18，IL-18 与 IL-18 结合蛋白结合失活，通过 IL-18 受体的 β 链进行信号转导。明确循环总 IL-18 含量范围对细胞因子的生物学作用至关重要。最后，近期对阻断 IL-18 激活的策略研究正在进行，新治疗策略是否能够成为将来治疗冠心病、代谢综合征及其并发症等心血管疾病新靶点尚需进一步解决。

参 考 文 献（References）

[1] Aker S, Bantis C, Reis P, et al ;Influence of interleukin-6 G-174C gene polymorphism on coronary artery disease, cardiovascular complications and mortality in dialysis patients [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009,24(9):2847-51

[2] Dinarello CA ; The IL-1 family and inflammatory diseases [J]. Clin Exp Rheumatol, 2002, 20:S1-13

[3] Dinarello CA ; Interleukin-18 and the pathogenesis of inflammatory diseases[J]. Semin Nephrol, 2007, 27:98-114

[4] Novick D, Kim SH, Fantuzzi G, Reznikov LL, Dinarello CA, Rubinstein M ;Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of the Th1 cytokine response[J]. Immunity, 1999, 10:127-136

[5] Novick D, Schwartsburd B, Pinkus R, Suissa D, Belzer I, Sthoeger Z, et al. novel IL-18BP ELISA shows elevated serum IL-18BP in sepsis and extensive decrease of free IL-18[J]. Cytokine, 2001, 14:334-342

[6] Yamagami H, Kitagawa K, Hoshi T, Furukado S, Hougaku H, Nagai Y, et al. Associations of serum IL-18 levels with carotid intima-media

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

thickness[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25:1458-1462.

[7] Zirlik A, Abdullah SM, Gerdes N, MacFarlane L, Schonbeck U, Khera A, et al. Interleukin-18, the metabolic syndrome, and subclinical atherosclerosis:results from the Dallas Heart Study [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27:2043-2049

[8] Troseid M, Seljeflot I, Weiss TW, Klemsdal TO, Hjerkinn EM, Arnesen H. Arterial stiffness is independently associated with interleukin-18 and components of the metabolic syndrome[J]. Atherosclerosis, 2009 (2):337-9

[9] Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction(PRIME)[J]. Circulation, 2003, 108:2453-2459

[10] Everett BM, Bansal S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Interleukin-18 and the risk of future cardiovascular disease among initially healthy women[J]. Atherosclerosis, 2009, 202:282-288

[11] Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, Thorand B, Loewel H, Chambless L, et al. Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002 [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26:2745-2751

[12] Grisoni ML, Proust C, Alanne M, Desuremain M, Salomaa V, Kuulasmaa K, et al. Lack of association between polymorphisms of the IL18R1 and IL18RAP genes and cardiovascular risk: the MORGAM Project[J]. BMC Med Genet, 2009, 10:44

[13] Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Genth-Zotz S, Post F, et al. Impact of inflammatory markers on cardiovascular mortality in patients with metabolic syndrome [J]. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2008, 15:278-284

[14] Troseid M, Seljeflot I, Hjerkinn EM, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular events in elderly men with the metabolic syndrome: synergistic effect of inflammation and hyperglycemia [J]. Diabetes Care, 2009, 32:486-492

[15] Gerdes N, Sukhova GK, Libby P, et al. Expression of interleukin (IL)-18 and functional IL-18 receptor on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for atherogenesis[J]. Exp Med, 2002, 195:245-257

[16] de Nooijer R, Thusen von der JH, Verkleij CJ, et al. Overexpression of IL-18 decreases intimal collagen content and promotes a vulnerable plaque phenotype in apolipoprotein-Edeficient mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24:2313-2319

[17] Tan HW, Liu X, Bi XP, et al. IL-18 overexpression promotes vascular inflammation and remodeling in a rat model of metabolic syndrome [J]. Atherosclerosis, 2010, 208:350-357

[19] Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial[J]. JAMA, 2003,289:1799-1804

[20] Bruun JM, Stallknecht B, Helge JW, et al. Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and weight loss[J]. Endocrinol, 2007, 157:465-471

[20] Leu HB, Chen JW, Wu TC, et al. Effects of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, on serum levels of interleukin-18 and matrix metalloproteinase-9 in patients with hypercholesterolemia[J]. Clin Cardiol, 2005, 28:423-428

[21] Baldassarre D, Porta B, Camera M, et al. Markers of inflammation, thrombosis and endothelial activation correlate with carotid IMT regression in stable coronary disease after atorvastatin treatment. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2009, 19:481-490

[22] Sahar S, Dwarakanath RS, Reddy MA, et al. Angiotensin II enhances interleukin-18 mediated inflammatory gene expression in vas cular smooth muscle cells: a novel cross-talk in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Circ Res, 2005, 96:1064-1071

[23] Doi T, Sakoda T, Akagami T, Naka T, et al. Aldosterone induces interleukin-18 through endothelin-1, angiotensin II, Rho/Rhokinase, and PPARs in cardiomyocytes [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2008, 295:H1279-H1287

[24] White M, Lepage S, Lavoie J, De DS, et al. Effects of combined candesartan and ACE inhibitors on BNP, markers of inflammation and oxidative stress, and glucose regulation in patients with symptomatic heart failure[J]. Card Fail, 2007, 13:86-94

© 1994-2011 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net