

## • 血管介入 Vascular intervention •

## 下肢动脉硬化闭塞症患者介入术后白细胞介素-8、白细胞介素-18、血管内皮细胞生长因子检测及意义

尹 晶, 吴清华, 王 鹏, 姜建威, 张 弘, 姜海军

**【摘要】 目的** 探讨下肢动脉硬化闭塞症(ASO)患者血管内介入术后血清白细胞介素(IL)-8、IL-18、血管内皮细胞生长因子(VEGF)水平变化及其临床意义。**方法** 选取 65 例下肢 ASO 患者为研究组, 42 例健康志愿者为对照组。收集两组资料, 包括血小板活化因子(PAF)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、尿酸(UA)、尿酸转运蛋白(UAT)、纤维蛋白原(FIB)。所有下肢 ASO 患者均接受经皮腔内血管成形术(PTA)和支架植入术治疗并随访, 同时根据介入术后血管再狭窄情况分为再狭窄组(12 例)和未再狭窄组(53 例), 比较介入术前术后血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平变化。采用 logistic 回归法分析下肢 ASO 患者介入术后血管再狭窄影响因素。**结果** 研究组介入术前术后血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平均显著高于对照组( $P<0.001$ ), 术后显著低于术前( $P<0.001$ ); 再狭窄组血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平均显著高于未再狭窄组( $P<0.001$ )。Logistic 多因素分析显示, 血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平升高为研究组介入术后血管再狭窄的独立危险因素。**结论** 下肢 ASO 患者血管介入术后血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平检测, 对预测血管再狭窄发生具有临床应用价值, 同时对术后预后评估具有重要意义。

**【关键词】** 下肢动脉硬化闭塞症; 白细胞介素-8; 白细胞介素-18; 血管内皮细胞生长因子

中图分类号: R622.4 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2021)-02-0132-04

**Detection and significance of interleukin-8, interleukin-18 and vascular endothelial growth factor in patients with lower extremity atherosclerotic occlusion after interventional treatment** YIN Jing, WU Qinghua, WANG Peng, JIANG Jianwei, ZHANG Hong, JIANG Haijun. Department of Vascular Intervention, Affiliated Hospital of Jiangnan University, Wuxi, Jiangsu Province 214000, China

Corresponding author: WU Qinghua, E-mail: wqhsusan@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the changes in serum levels of interleukin-8(IL-8), interleukin-18(IL-18) and vascular endothelial growth factor(VEGF) in patients with atherosclerotic occlusion(ASO) of lower extremity after interventional therapy, and to discuss its clinical significance. **Methods** A total of 65 patients with ASO of lower extremity were selected as study group and 42 healthy volunteers were collected as control group. The clinical data of two groups, including platelet activating factor(PAF), hypersensitive C-reactive protein(hs-CRP), uric acid(UA), uric acid transporter(UAT) and fibrinogen(FIB), were collected. All patients with ASO of lower extremity received percutaneous transluminal angioplasty(PTA) and stent implantation, and all patients were followed up. According to the occurrence of postoperative restenosis, the patients of study group were subdivided into restenosis group( $n=12$ ) and non-restenosis group( $n=53$ ). The preoperative and postoperative serum levels of IL-8, IL-18 and VEGF were compared. Logistic regression analysis was used to analyze the factors influencing post-intervention restenosis. **Results** Both preoperative and postoperative serum levels of IL-8, IL-18 and VEGF in the study group were significantly higher than those in the control group( $P<0.01$ ). In the study group the postoperative serum levels of IL-8, IL-18 and VEGF were

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.02.006

基金项目: 江苏省无锡市科技局科研面上指导性项目(CSZON1710)

作者单位: 214062 江苏无锡 江南大学附属医院介入血管科(尹 晶、吴清华、王 鹏、姜建威); 承德医学院附属医院血管外科(张 弘、姜海军)

通信作者: 吴清华 E-mail: wqhsusan@126.com

remarkably lower than preoperative ones ( $P < 0.01$ ). The serum levels of IL-8, IL-18 and VEGF in the restenosis group were strikingly higher than those in the non-restenosis group ( $P < 0.01$ ). Logistic regression analysis indicated that the elevated serum levels of IL-8, IL-18 and VEGF were the independent risk factors for restenosis in patients with ASO of lower extremity after interventional therapy. **Conclusion** Testing of serum levels of IL-8, IL-18 and VEGF in patients with ASO of lower extremity after interventional therapy has clinical application value in predicting the occurrence of vascular restenosis, in addition, it is of great significance in evaluating the prognosis of patients. (J Intervent Radiol, 2020, 30: 132-135)

**【Key words】** atherosclerotic occlusion of lower extremity; interleukin-8; interleukin-18; vascular endothelial growth factor

目前临床上采用经皮腔内血管成形术(PTA)和支架植入术治疗下肢动脉硬化闭塞症(atherosclerotic occlusion, ASO)效果显著,但术后血管再狭窄成为治疗难点<sup>[1]</sup>。研究显示血管内皮损伤后形成血栓或血管重构引起炎症反应等,均为血管内介入术后血管再狭窄发病的可能机制<sup>[2]</sup>。研究证实体内炎症反应标志物白细胞介素(interleukin, IL)-8 和 IL-18 可促进炎症反应发生并参与疾病发生发展<sup>[3]</sup>。血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)参与血管生成和炎症反应等过程,并可促进疾病发展进程<sup>[4]</sup>。下肢 ASO 患者介入术后血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平检测研究尚未见报道。本研究选取下肢 ASO 患者为研究对象,分析介入术后血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平变化及其临床意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

选取在承德医学院附属医院就诊的下肢 ASO 患者 65 例(研究组),均经 CTA 诊断。其中男 44 例,女 21 例;年龄 52~73 岁,平均( $64.22 \pm 14.07$ )岁;病程 2~24 个月。研究组患者介入术后随访 3 个月,随访结束后复查 CTA 并与术前比较,术后发生血管再狭窄 12 例(再狭窄组),未发生再狭窄 53 例(未再狭窄组)。另选取同期体检的健康志愿者 42 例(对照组),其中男 28 例,女 14 例;年龄 55~72 岁,平均( $65.36 \pm 12.78$ )岁。两组临床资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。患者纳入标准:①下肢 ASO 患者符合相关诊断标准<sup>[5]</sup>;②未应用激素类药物治疗;③无溶栓、抗凝禁忌证;④对研究知情且签署同意书。排除标准:①有心、肝等重要脏器严重损伤;②有精神疾病;③下肢溃疡坏疽;④下肢 ASO 患者介入术前后接受其他治疗;⑤不服从治疗或试验安排。

### 1.2 介入治疗方法

根据研究组患者术前 CTA 检查结果,采用 Seldinger 技术穿刺股动脉并置管,实施 PTA 后行双下肢 DSA 造影,若血管狭窄开通  $< 50\%$ ,即植入支架<sup>[6]</sup>。随访 3 个月后复查 CTA,评估血管狭窄情况,判断标准为支架内或支架两端血管腔直径狭窄  $> 50\%$ <sup>[7]</sup>。

### 1.3 血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平检测

研究组入组时、术后 24 h、随访 3 个月末,对照组入组时分别抽取清晨空腹静脉血 4 mL,离心 10 min 后吸取血清,置于  $-20^{\circ}\text{C}$  保存待检测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清 VEGF、IL-18 水平(试剂盒购自深圳晶美生物技术公司),放射免疫分析法检测血清 IL-8 水平(试剂盒购自北方免疫试剂研究所)。

### 1.4 临床指标检测

两组入组时均抽取空腹静脉血 3 mL。采用 ELISA 法检测血清血小板活化因子(PAF)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,免疫荧光法检测血清尿酸(UA)、尿酸转运蛋白(UAT)水平,微量热沉法检测纤维蛋白原(FIB)含量。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析。计量资料符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较用  $t$  检验;计数资料以例表示,两组间比较用  $\chi^2$  检验。采用 logistic 回归法对 ASO 患者术后再狭窄发生相关因素进行单因素和多因素分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

研究组血清 PAF、hs-CRP、UA、FIB 水平与对照组相比均显著升高( $P < 0.001$ ),UTA 水平显著降低( $P < 0.001$ ),见表 1。研究组术前、术后血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平与对照组相比,均显著升高( $t = 18.571$ 、 $11.393$ 、 $0.618$ ,  $P < 0.001$  和  $t = 5.832$ 、 $4.396$ 、 $2.735$ ,  $P <$

0.001); 研究组术后血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平与术前相比,均显著降低( $t=22.590、6.437、12.171, P<0.001$ ),见表 2。研究组中再狭窄组血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平,均显著高于未再狭窄组( $P<0.001$ ),见表 3。

表 1 两组一般资料比较

参数	对照组( $n=42$ )	研究组( $n=65$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄/岁	65.36±12.78	64.22±14.07	0.424	0.672
性别/ $n$ (男/女)	28/14	38/27	0.727	0.394
PAF/(ng/mL)	3.05±1.01	6.21±2.07	9.200	<0.001
hs-CRP/(mg/L)	2.47±0.82	4.31±1.14	9.050	<0.001
UA/( $\mu$ mol/L)	89.37±17.45	155.36±21.78	16.501	<0.001
UTA(ng/mL)	361.28±31.09	177.68±29.56	30.742	<0.001
FIB/(g/L)	6.37±1.79	10.17±2.39	8.823	<0.001

表 2 研究组介入术前后血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平变化

组别	IL-8/(ng/mL)	IL-18/(ng/L)	VEGF/(pg/mL)
研究组( $n=65$ )			
术前	2.34±0.78 <sup>*</sup>	75.26±16.87 <sup>#</sup>	256.47±85.49 <sup>#</sup>
术后	0.15±0.05 <sup>##</sup>	55.31±18.43 <sup>##</sup>	123.51±21.17 <sup>##</sup>
对照组( $n=42$ )	0.10±0.03	41.25±11.75	108.36±36.12

\* 与术前比较,  $P<0.001$ ; # 与对照组比较,  $P<0.001$

表 3 研究组再狭窄发生时血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平变化

组别	IL-8/(ng/mL)	IL-18/(ng/L)	VEGF/(pg/mL)
再狭窄组( $n=12$ )	2.18±0.72	73.25±14.42	253.19±84.39
未再狭窄组( $n=53$ )	0.11±0.03	52.39±17.46	112.47±37.49
$t$ 值	21.434	3.845	8.978
$P$ 值	<0.001	<0.001	<0.001

Logistic 单因素分析下肢 ASO 患者介入术后血管再狭窄相关影响因素结果显示, 血清 UA、FIB、IL-8、IL-18、VEGF 水平升高为影响术后血管再狭窄的危险因素, 见表 4。进一步 logistic 多因素分析结果显示, 血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平升高为术后血管再狭窄的独立危险因素, 见表 5。

表 4 Logistic 单因素分析下肢 ASO 患者介入术后再狭窄相关因素的结果

影响因素	系数值	标准误	卡方值	$P$ 值	OR 值	95%CI
年龄	0.367	0.279	1.730	0.324	1.443	1.036~2.011
性别	0.059	0.032	3.389	0.062	1.061	0.823~1.367
PAF	0.522	0.351	2.210	0.237	1.685	1.227~2.314
hs-CRP	0.737	0.413	3.184	0.065	2.090	1.765~2.474
UA	0.559	0.218	6.569	0.021	1.748	1.328~2.302
UTA	0.492	0.308	2.550	0.113	1.635	1.237~2.162
FIB	0.820	0.310	7.001	0.010	2.271	1.794~2.875
IL-8	1.084	0.431	6.328	0.030	2.957	2.094~4.176
IL-18	0.848	0.310	7.478	0.002	2.334	1.894~2.877
VEGF	1.074	0.421	6.511	0.023	2.928	2.102~4.078

表 5 Logistic 多因素分析下肢 ASO 患者介入术后再狭窄相关因素的结果

影响因素	系数值	标准误	卡方值	$P$ 值	OR 值	95%CI
UA	0.655	0.379	2.989	0.102	1.926	1.536~2.414
FIB	0.706	0.342	4.267	0.053	2.027	1.623~2.531
IL-8	0.772	0.351	4.843	0.041	2.165	1.727~2.714
IL-18	0.813	0.313	6.755	0.032	2.256	1.765~2.883
VEGF	0.817	0.318	6.597	0.035	2.263	1.828~2.802

### 3 讨论

下肢 ASO 是一种慢性进展性疾病, 炎症反应或内皮细胞损伤引起细胞脂质沉积, 引发动脉粥样硬化, 促使管腔狭窄或闭塞, 以皮温降低、下肢溃疡等为主要临床表现<sup>[8]</sup>。临床治疗多采用 PTA 和支架植入术, 但部分患者会出现术后血管再狭窄。因而, 如何有效评估术后疗效或预后具有重要临床意义<sup>[9]</sup>。

研究表明 IL-8 对机体炎症反应具有促进作用, 炎症反应越严重, 患者血清 IL-8 水平越高, 并参与粥样硬化斑块形成过程<sup>[10]</sup>。IL-18 为新型炎症因子, 可促进血管内皮细胞增殖并参与血管重塑等过程<sup>[11]</sup>, 但有关 IL-18 与下肢 ASO 发病过程的研究相对较少。本研究检测下肢 ASO 患者血清 IL-8、IL-18 水平, 结果显示患者术前血清 IL-8、IL-18 水平均显著高于正常对照组, 与文献报道相似<sup>[12]</sup>; 其术后水平显著低于术前, 但仍显著高于正常对照组, 这有利于临床早期预测下肢 ASO 疾病发生, 其水平变化还在一定程度上反映疾病进展。本研究还根据下肢 ASO 患者术后是否发生血管再狭窄, 比较分析其血清 IL-8、IL-18 水平变化, 结果显示再狭窄组患者血清 IL-8、IL-18 水平显著高于未再狭窄组, 说明血清 IL-8、IL-18 水平与术后再狭窄密切相关, 其表达水平越高越易发生术后再狭窄。其原因, 可能为介入手术操作过程中患者血管壁和内皮细胞受到不同程度损伤, 机体出现局部炎症反应, 导致血清 IL-8、IL-18 水平急速上升并引发动脉粥样硬化及血管增生过程。当机体血管内皮细胞恢复正常时, 血清 IL-8、IL-18 水平下降<sup>[13]</sup>。

研究发现 VEGF 可促进血管内皮细胞有丝分裂, 并反映血管内皮功能<sup>[14]</sup>。有研究表明, VEGF 在动脉粥样硬化形成过程中发挥重要功能, 可促使新血管形成, 但极易破裂形成血栓并与高表达水平 FIB 相互作用, 加快动脉粥样硬化斑块形成<sup>[15]</sup>。本研究结果显示, 下肢 ASO 患者介入术前后血清 VEGF 水平均显著高于对照组, 且术后显著低于术前; 说明介入术前后患者血清 VEGF 水平存在显著差异, 并可能参与 ASO 疾病发生、发展过程。这可能是由

于下肢 ASO 患者术前和术中体内半胱氨酸水平升高导致血管内皮细胞损伤或功能障碍,进而引起 VEGF 水平升高。术后半胱氨酸水平恢复时,VEGF 水平明显下降<sup>[16]</sup>。本研究结果还显示,再狭窄组患者血清 VEGF 水平显著高于未再狭窄组,说明血清 VEGF 水平高低与介入术后血管再狭窄发生有关。对影响下肢 ASO 患者介入术后再狭窄的相关因素进行 logistic 单因素分析显示,UA、FIB、IL-8、IL-18、VEGF 水平均为影响术后再狭窄的危险因素;进一步多因素分析显示,IL-8、IL-18、VEGF 水平为术后再次发生的独立危险因素。本研究结果提示,血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平可作为下肢 ASO 患者介入术后血管再狭窄的重要指标,并可评估介入术后恢复情况。

综上所述,下肢 ASO 患者介入术后血清 IL-8、IL-18、VEGF 水平均显著降低,且血管再狭窄患者三者水平均显著高于未再狭窄患者。检测三者表达水平对下肢 ASO 患者介入术后治疗效果及再狭窄发生具有重要预测价值,有助于临床早期治疗及预后评估。

#### [参 考 文 献]

- [1] 刘文导,冯柳迁,孟凡喆等. 下肢动脉硬化闭塞症介入治疗效果及影响术后复发因素分析[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26: 514-517.
- [2] 史作磊,王 坤,于振海. 下肢动脉硬化闭塞症手术或介入治疗后血管再狭窄的影响因子[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2014, 6:183-185.
- [3] 王海瑞,刘兆玉. 炎症因子及血生化指标在支架内再狭窄中作用的研究进展[J]. 中国临床医学影像杂志, 2017, 28:294-297.
- [4] Dai L, Lou W, Zhu J, et al. MiR-199a inhibits the angiogenic potential of endometrial stromal cells under hypoxia by targeting HIF-1 $\alpha$ /VEGF pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8: 4735-4744.
- [5] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2016, 10:1-18.
- [6] 管 强,段红永,梁 宁,等. 下肢动脉硬化闭塞症介入治疗及并发症分析[J]. 中华普通外科杂志, 2014, 29:203-206.
- [7] 卢 衡,郭平凡. 血清肝素辅助因子 II 活性与下肢动脉硬化闭塞症介入术后再狭窄相关[J]. 中南大学学报(医学版), 2015, 40:177-181.
- [8] Steenhof N, Le Plane F, Leblanc K, et al. Vascular quality of care pilot study: how admission to a vascular surgery service affects evidence-based pharmacologic risk factor modification in patients with lower extremity peripheral arterial disease[J]. Vasc Health Risk Manag, 2014, 10: 333-340.
- [9] Tasc Steering Committee, Jaff MR, White CJ, et al. An update on methods for revascularization and expansion of the TASC lesion classification to include below-the-knee arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease(TASC II)[J]. J Endovasc Ther, 2015, 22: 663-677.
- [10] Marino F, Tozzi M, Schembri L, et al. Production of IL-8, VEGF and elastase by circulating and intraplaque neutrophils in patients with carotid atherosclerosis[J]. PLoS One, 2015, 10: e0124565.
- [11] Li P, Li YL, Li ZY, et al. Cross talk between vascular smooth muscle cells and monocytes through interleukin-1 $\beta$ /interleukin-18 signaling promotes vein graft thickening[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34: 2001-2011.
- [12] Schnorbus B, Daiber A, Jurk K, et al. Effects of clopidogrel, prasugrel and ticagrelor on endothelial function, inflammatory and oxidative stress parameters and platelet function in patients undergoing coronary artery stenting for an acute coronary syndrome. A randomised, prospective, controlled study[J]. BMJ Open, 2014, 4: e005268.
- [13] 韩 健,郭富强. 经皮腔内血管成形术后再狭窄的炎症预测因子[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18:876-879.
- [14] 施 明,骆天炯,高 翌,等. 加减当归四逆汤对阳虚血瘀型非闭塞性下肢动脉硬化患者 CD62p、VEGF 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33:2976-2978.
- [15] Kofler NM, Simons M. Angiogenesis versus arteriogenesis: neuropilin 1 modulation of VEGF signaling[J]. F1000Prime Rep, 2015, 7: 26.
- [16] 程锦绣,陆继芳,李玥欣,等. 尿毒清颗粒对糖尿病肾病腹膜透析患者氧化应激状态及 VEGF Hcy 的影响[J]. 河北医学, 2017, 23:1014-1016.

(收稿日期:2019-12-30)

(本文编辑:边 皓)