

白介素6、内皮素1和E选择素与心脑血管病关系的巢式病例对照研究

陈秋艳 卜晓青 刘艳 徐娟 孔凡龙 汪桂艳 张永红

【摘要】 目的 研究白介素6(IL-6)、内皮素1(ET-1)及E选择素(E-selectin)与心脑血管事件发生的关系。方法 在对2 589名蒙古族人群连续随访10年的队列研究基础上,采用巢式病例对照研究方法,分析IL-6、ET-1和E-selectin与心脑血管事件发生的关系,利用logistic回归分析方法计算OR值及其95%CI。结果 病例组与对照组的IL-6(7.66 vs. 8.77 pg/ml)、ET-1(0.74 vs. 0.75 pg/ml)和E-selectin(17.96 vs. 18.32 ng/ml)的差异无统计学意义($P>0.05$)。logistic分析表明,与IL-6 \leq 23.91 pg/ml或ET-1 \leq 1.33 pg/ml或E-selectin \leq 24.43 ng/ml者相比,IL-6 $>$ 23.91 pg/ml或ET-1 $>$ 1.33 pg/ml或E-selectin $>$ 24.43 ng/ml者发生心脑血管事件的多因素调整后的OR值及其95%CI分别为0.69(0.41~1.16)、1.10(0.66~1.85)和1.19(0.71~2.00),差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 调查人群中基线IL-6、ET-1及E-selectin水平与心血管事件危险性无显著关联。

【关键词】 心脑血管病; 炎症; 关联强度; 巢式病例对照

A nested case-control study in studying the relationship between interleukin-6, endothelin-1, E-selectin and the risk of cardio-cerebrovascular events Chen Qiuyan¹, Bu Xiaoqing¹, Liu Yan¹, Xu Juan¹, Kong Fanlong¹, Wang Guiyan^{1,2}, Zhang Yonghong¹. 1 Department of Epidemiology, School of Public Health, Medical College of Soochow University, Suzhou, 215123, China; 2 Department of Health Care, Xiamen Maternal and Child Care Hospital

Corresponding author: Zhang Yonghong, Email: yhzhang@suda.edu.cn

This work was supported by a grant from the National Natural Science Foundation of China (No. 30972531).

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between interleukin-6(IL-6), endothelin-1(ET-1), E-selectin and the risk of cardio-cerebrovascular events. **Methods** Based on a cohort study in which 2 589 Mongolians had been followed up for 10 years, a nested case-control study was carried out to analyze the relationship between IL-6, ET-1, E-selectin and the risk of cardio-cerebrovascular events. Logistic regression analysis was used to calculate the odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95%CI). **Results** The average level of IL-6 (7.66 vs. 8.77 pg/ml), ET-1 (0.74 vs. 0.75 pg/ml) and E-selectin (17.96 vs. 18.32 ng/ml) were not significantly different between the case and the control groups($P>0.05$). Data from the logistic regression analysis showed that IL-6, ET-1 and E-selectin were not significantly associated with the risk of cardio-cerebrovascular events. The multivariable adjusted ORs(95%CI) on the risk of cardio-cerebrovascular events were 0.69 (0.41-1.16), 1.10 (0.66-1.85) and 1.19 (0.71-2.00) for the participants with IL-6 $>$ 23.91 pg/ml, ET-1 $>$ 1.33 pg/ml and E-selectin $>$ 24.43 ng/ml, respectively, compared with those having IL-6 \leq 23.91 pg/ml, ET-1 \leq 1.33 pg/ml or E-selectin \leq 24.43 ng/ml. **Conclusion** Data from our study indicated that the levels of IL-6, ET-1 and E-selectin at baseline were not significantly associated with the risk of cardio-cerebrovascular events in people from Inner Mongolia.

【Key words】 Cardio-cerebrovascular diseases; Inflammation; Strength of association; Nested case-control study

心脑血管疾病是人群致死、致残的主要原因^[1]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2014.10.017

基金项目: 国家自然科学基金(30972531)

作者单位: 215123 苏州大学医学部公共卫生学院流行病学与卫生统计学教研室(陈秋艳、卜晓青、刘艳、徐娟、孔凡龙、汪桂艳、张永红); 厦门市妇幼保健院预防保健科(汪桂艳)

通信作者: 张永红, Email: yhzhang@suda.edu.cn

吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、心房纤颤、血脂异常和心脑血管病家族史是心脑血管疾病的重要危险因素。近年来研究发现,除这些传统危险因素外,炎症及内皮功能障碍标志物可能是新的心脑血管疾病的危险因素^[2,3]。白介素6(IL-6)、内皮素1(ET-1)和E选择素(E-selectin)是反映炎症及血管内皮功能的重

要指标,可参与血管动脉粥样硬化的形成^[4-6]。有文献报告,IL-6、ET-1 及 E-selectin 与心脑血管事件相关^[7-9],但也有相反观点^[10-12],表明两者之间的关系仍需在人群研究验证。目前国内关于 IL-6、ET-1 及 E-selectin 与心脑血管事件关联的队列研究报道较少,也未见针对蒙古族人群的相关研究报道。为此本文在队列研究的基础上,采用巢式病例对照方法探讨在蒙古族人群中 IL-6、ET-1 及 E-selectin 与心脑血管事件的关联。

对象与方法

1. 研究队列:本研究源自蒙古族人群心脑血管疾病 10 年前瞻性随访队列。该队列于 2002—2003 年选取内蒙古自治区通辽市科左后旗朝鲁吐苏木(乡)和奈曼旗固日班花苏木所属的 32 个行政村作为研究现场,以长期居住当地的蒙古族农牧民为研究对象。该人群保持了传统的生活方式和高盐、高脂肪的饮食习惯。本研究选择年龄 ≥ 20 岁蒙古族居民为研究对象,并排除患慢性肾病、恶性肿瘤、甲状腺或肾上腺疾病以及急性感染性疾病者,最终共确定 2 589 人进入队列。研究对象均签署知情同意书。

2. 研究方法:

(1)资料收集:采用统一编制的调查表,由经专业培训人员调查基线资料,主要包括一般人口学特征、高血压及心脑血管疾病既往史和用药史、高血压家族史、吸烟(定义为平均每日吸烟 ≥ 1 支,并连续 ≥ 1 年)和饮酒(定义为平均每日饮白酒 ≥ 50 g或相当酒精含量的其他酒类,并连续 ≥ 1 年)情况。

(2)血压测量及实验室检测:血压的测量使用台式汞柱式血压计,采用国际标准化方法,每名研究对象连续测量血压 3 次,采用均值。高血压定义:① SBP ≥ 140 mmHg 和/或 DBP ≥ 90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa);②既往确诊的高血压患者;③在 2 周内服用过降压药者。采集清晨空腹静脉血 5 ml,用 Roche 血糖仪测定 FPG,并检测 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C。血清 IL-6、ET-1 及 E-selectin 采用 ELISA 测定[IL-6 试剂盒购自联科生物技术有限公司,ET-1 和 E-selectin 试剂盒购自美国安迪公司(R&D Systems, Minneapolis, MN)],检测步骤和方法均按说明书要求。

(3)病例组和对照组:自 2003 年 6 月至 2012 年 8 月进行连续随访,以调查中新发生心脑血管事件(出血性脑卒中、缺血性脑卒中和冠心病)的对象作为病

例组,其中心脑血管事件均经县级及以上医院的诊断,出血性脑卒中和缺血性脑卒中需 CT 和 MRI 确定,冠心病需心电图和酶学诊断证明。选取未发生心脑血管事件并与病例同性别、年龄(± 3 岁)、居住相近的邻居作为对照组,进行 1:1 的匹配。

3. 统计学分析:利用 EpiData 3.0 软件建立数据库,采用双录入,并使用 SAS 9.1 软件进行统计分析。首先比较两组人群的基线特征及 IL-6、ET-1 和 E-selectin 分布情况,经正态性检验,基线中的变量及 IL-6、ET-1 和 E-selectin 均为非正态分布($P < 0.01$),故采用 M 和四分位数表示连续性变量的集中趋势和离散趋势,两组间比较采用非参数秩和检验。分类变量用率表示,组间比较采用 χ^2 检验。其次以 IL-6、ET-1 和 E-selectin 的上四分位数水平作为界值,大于界值则认为标志物水平升高,利用 logistic 回归分析标志物水平升高与心脑血管事件的关联,并计算 OR 值及其 95%CI。以上分析均采用双侧检验,检验水准为 0.05。

结 果

1. 人群特征:基线调查至 2012 年 8 月期间,共发生 200 例心脑血管事件,其中脑卒中 124 例(缺血性脑卒中 76 例、出血性脑卒中 46 例和卒中分型不清 2 例),冠心病 76 例。有 19 例因血样资料缺失而剔除,最终入组 181 例(男性 99 例,女性 82 例),并确定对照 181 例(男性 99 例,女性 82 例),两组人群年龄、性别的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。病例组高血压家族史所占比例、SBP、DBP 水平及高血压患病率均高于对照组,且差异有统计学意义($P < 0.001$);两组人群 TG、TC、HDL-C、LDL-C、BMI、FPG 以及饮酒率、吸烟率间的差异均未见统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. IL-6、ET-1 及 E-selectin 水平与心脑血管事件的关联:两组人群 3 种标志物水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。采用 logistic 回归方法分析 IL-6、ET-1 和 E-selectin 水平升高与心脑血管事件的关联关系。分别以 IL-6 ≤ 23.91 pg/ml、ET-1 ≤ 1.33 pg/ml 和 E-selectin ≤ 24.43 ng/ml 者为参比,计算 IL-6 > 23.91 pg/ml、ET-1 > 1.33 pg/ml 和 E-selectin > 24.43 ng/ml 者发生心脑血管事件的 OR 值及其 95%CI (表 3)。结果显示,与 IL-6 ≤ 23.91 pg/ml 者相比,IL-6 > 23.91 pg/ml 者发生心脑血管事件的危险性有所降低,差异有统计学意义($P = 0.046 1$),但经多因素调整后,显示差异无统计学意义($P > 0.05$)。与

ET-1 ≤ 1.33 pg/ml 或 E-selectin ≤ 24.43 ng/ml 者相比, ET-1 > 1.33 pg/ml 或 E-selectin > 24.43 ng/ml 者发生心脑血管事件的 OR 值, 在调整前后均无统计学意义 (P > 0.05)。

讨 论

本文是在对 2 589 名蒙古族人群心脑血管疾病 10 年前瞻性随访观察的基础上进行的巢式病例对照研究。结果表明, IL-6、ET-1 及 E-selectin 在病例组和对照组分布上的差异均无统计学意义 (P > 0.05), 进一步采用 logistic 回归分析, 也未发现 3 种标志物与心脑血管事件存在显著性关联 (P > 0.05)。

近年来尽管有文献提示炎症及内皮功能标志物水平升高可能是心脑血管疾病发病新的危险因素, 但在人群队列研究中的结论并不完全相同, 两者的关系仍存在争议。有研究显示, IL-6、ET-1 及 E-selectin 与心脑血管事件的发生相关^[8,13,14]。IL-6 不仅是德国中年女性患冠心病的危险因素^[15], 且在至少具备 1 个心血管危险因素的日本居民中, 其浓度的升高与第一次脑血管事件发生的危险性增加有关^[16]。Su 等^[17]对中国广州地区 718 例患冠状动脉疾病的患者进行随访发现, IL-6 浓度升高是其全死因死亡率及心血管疾病死亡率增加的危险因素, 其风险比 (HR) 值及其 95% CI 分别为 2.93 (2.12 ~ 4.18) 和 2.04 (1.34 ~ 3.68)。Kanaya 等^[8]对美国南加州 1 096 名社区成年居民研究显示, 在女性以及 > 75 岁男性中, ET-1 是冠心病发生的独立危险因素, 其 OR 值 (95% CI) 分别为 3.02 (1.43 ~ 6.37) 和 3.84 (1.19 ~ 12.47)。Matsumoto 等^[18]队列研究发现, 在日本糖尿病患者中, E-selectin 是心脑血管事件的危险因素, 其 OR 值 (95% CI) 为 1.45 (1.22 ~ 1.71)。Prugger 等^[9]对 95 名缺血性脑卒中的欧洲白裔男性进行的巢式病例对照研究发现, E-selectin 与缺血性脑卒中相关, 其 OR 值 (95% CI) 为 1.76 (1.06 ~ 2.93)。

然而也有研究表明, IL-6、ET-1 及 E-selectin 与心脑血管事件的发生不存

在相关性。Tuomisto 等^[10]对 6 051 名芬兰人的一项前瞻性研究发现, IL-6 与心血管疾病事件及总死亡率不存在统计学上的相关性; Yokoi 等^[11]对 1 440 名 > 40 岁的日本健康人群随访 10 年发现, ET-1 的浓度与心血管疾病死亡事件并无统计上的相关; Zamani 等^[12]的一项涉及欧洲、北美及南非、澳大利亚 122 家医院的队列研究结果也显示, E-selectin 与非致死性急性冠脉综合征复发没有统计学上的关联。

与一些研究结果相似^[10-12], 本研究并未发现 IL-6、ET-1 及 E-selectin 与心脑血管事件的发生存在相关。提示与传统危险因素如高血压和心脑血管病家族史等相比, 3 种标志物预测心脑血管事件的作

表 1 病例组与对照组基线特征

变量	病例组(n=181)	对照组(n=181)	Z/χ ² 值	P 值
TG(mmol/L) ^a	1.02(0.78 ~ 1.54)	1.00(0.68 ~ 1.57)	-0.812	0.417
TC(mmol/L) ^a	3.77(3.06 ~ 4.62)	3.67(3.10 ~ 4.50)	0.649	0.517
HDL-C(mmol/L) ^a	1.14(0.96 ~ 1.35)	1.14(0.94 ~ 1.36)	-0.230	0.818
LDL-C(mmol/L) ^a	2.33(1.62 ~ 3.17)	2.24(1.71 ~ 3.00)	-0.520	0.603
FPG(mmol/L) ^a	5.00(4.35 ~ 5.60)	4.80(4.30 ~ 5.40)	1.518	0.129
SBP(mmHg) ^a	154(130 ~ 184)	130(120 ~ 158)	-5.241	<0.001
DBP(mmHg) ^a	97(84 ~ 105)	84(79 ~ 98)	-5.659	<0.001
WC(cm) ^a	80(75 ~ 88)	80(76 ~ 89)	-0.049	0.961
BMI(kg/m ²) ^a	21.34(19.47 ~ 23.64)	21.40(19.53 ~ 23.90)	0.201	0.841
高血压家族史 ^b	51(28.18)	34(18.78)	4.443	0.035
吸烟 ^b	101(55.80)	95(52.49)	0.401	0.527
饮酒 ^b	81(44.75)	79(43.65)	0.045	0.832
患高血压病 ^b	133(73.48)	91(50.28)	20.658	<0.001

注: ^a 括号外数据为 M, 括号内数据为四分位数; ^b 括号外数据为人数, 括号内数据为率(%)

表 2 病例组和对照组 3 种标志物水平的比较

变 量	病例组	对照组	Z 值	P 值
IL-6(pg/ml)	7.66(4.33 ~ 18.34)	8.77(4.07 ~ 29.32)	0.780	0.435
ET-1(pg/ml)	0.74(0.46 ~ 1.32)	0.75(0.48 ~ 1.33)	0.056	0.956
E-selectin(ng/ml)	17.96(14.98 ~ 24.83)	18.32(14.19 ~ 23.91)	-0.522	0.601

注: 括号外数据为 M, 括号内数据为四分位数

表 3 3 种标志物水平升高与心脑血管事件的危险性

指标	OR 值(95%CI)	χ ² 值	P 值	aOR 值(95%CI)	χ ² 值	P 值
IL-6(pg/ml)						
≤ 23.91	1			1		
> 23.91	0.61 (0.38 ~ 0.99)	3.978	0.046	0.69(0.41 ~ 1.16)	1.941	0.164
ET-1(pg/ml)						
≤ 1.33	1			1		
> 1.33	0.93(0.58 ~ 1.49)	0.091	0.762	1.10(0.66 ~ 1.85)	0.137	0.712
E-selectin(ng/ml)						
≤ 24.43	1			1		
> 24.43	1.18(0.73 ~ 1.90)	0.445	0.505	1.19(0.71 ~ 2.00)	0.510	0.510

注: aOR 值为多因素调整后 OR 值, 调整主要包括 TG、TC、FPG、SBP、DBP、吸烟、饮酒、BMI、高血压家族史

用可能微弱,还需更大样本验证。另外,有多种反映炎症和内皮功能的标志物,每种标志物与心脑血管病的关联强度可能并不相同,而本研究只纳入了IL-6、ET-1和E-selectin指标,有可能遗漏了与心脑血管病关联性较强的标志物。总之,本研究未发现内蒙古人群中基线时IL-6、ET-1及E-selectin水平与心血管事件发生存在统计学意义上的关联,应进一步扩大样本量并纳入更多的炎症和内皮功能标志物予以证实。

参 考 文 献

- [1] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update a report from the American heart association[J]. *Circulation*, 2012, 125(1): e2–e220.
- [2] Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction[J]. *Basic Res Cardiol*, 2008, 103(5): 398–406.
- [3] Szmítok PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation part I [J]. *Circulation*, 2003, 108(16): 1917–1923.
- [4] Zhao WX, Su GS. A new clinical researches of interleukin-6 on heart and cerebrovascular diseases [J]. *Chin Prac Med*, 2012, 7(15): 244–245. (in Chinese)
赵卫新, 苏国生. 白细胞介素6在心脑血管疾病中的临床应用新进展[J]. *中国实用医药*, 2012, 7(15): 244–245.
- [5] Chen LM, Yan JC, Xu B. Levels of C-reactive protein and endothelin-1 in the patients with ischemic stroke and its clinical significance [J]. *Prog Mod Biomed*, 2009, 9(4): 696–698. (in Chinese)
陈路明, 严家川, 徐斌. 缺血性脑卒中患者血清C-反应蛋白和内皮素-1水平变化及临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(4): 696–698.
- [6] Yang SR. E-selectin research progress [J]. *Med Recapitu*, 2008, 14(9): 1411–1413. (in Chinese)
杨胜茹. E-选择素研究进展 [J]. *医学综述*, 2008, 14(9): 1411–1413.
- [7] Empana JP, Jouven X, Canoui-Poitrine F, et al. C-reactive protein, interleukin-6, fibrinogen and risk of sudden death in European middle-aged men: the PRIME study [J]. *ATVB*, 2010, 30(10): 2047–2052.
- [8] Kanaya AM, Barrett-Connor E, Wassel Fyr CL. Endothelin-1 and prevalent coronary heart disease in older men and women (the Rancho Bernardo Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 99(4): 486–490.
- [9] Prugger C, Luc G, Haas B, et al. Multiple biomarkers for the prediction of ischemic stroke: the PRIME Study [J]. *ATVB*, 2013, 33(3): 659–666.
- [10] Tuomisto K, Jousilahti P, Sundvall J, et al. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality. A population-based, prospective study [J]. *Thromb Haemost*, 2006, 95(3): 511.
- [11] Yokoi K, Adachi H, Hirai Y, et al. Plasma endothelin-1 level is a predictor of 10-year mortality in a general population: the Tanushimaru Study [J]. *Circulat J*, 2011, 76(12): 2779–2784.
- [12] Zamani P, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Inflammatory biomarkers, death, and recurrent nonfatal coronary events after an acute coronary syndrome in the MIRACL study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(1): e003103.
- [13] Whiteley W, Jackson C, Lewis S, et al. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6 [J]. *PLoS Med*, 2009, 6(9): e1000145.
- [14] Huang Z, Yin Q, Sun W, et al. Microbleeds in ischemic stroke are associated with lower serum adiponectin and higher soluble E-selectin levels [J]. *J Neurol Sci*, 2013, 334(1): 83–87.
- [15] Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, 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(12): 2745–2751.
- [16] Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al. Association between interleukin-6 levels and first-ever cerebrovascular events in patients with vascular risk factors [J]. *ATVB*, 2013, 33(2): 400–405.
- [17] Su D, Li Z, Li X, et al. Association between serum interleukin-6 concentration and mortality in patients with coronary artery disease [J]. *Mediat Inflamm*, 2013; 1–7.
- [18] Matsumoto K, Fujishima K, Moriuchi A, et al. Soluble adhesion molecule E-selectin predicts cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2010, 59(3): 320–324.

(收稿日期: 2014-05-22)

(本文编辑: 张林东)