

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.13.012

联合检测血清 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 评估动脉粥样硬化分层瞿渝佳<sup>1</sup>, 黄娟<sup>2</sup>, 李肖晗<sup>1</sup>, 李秋妍<sup>3</sup>, 李朴<sup>1</sup>, 冯丽<sup>1 $\Delta$</sup> 

重庆医科大学附属第二医院:1. 检验科;2. 信息中心;3. 妇产科, 重庆 400010

**摘要:**目的 通过联合检测动脉粥样硬化(AS)患者血清白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、超氧化物歧化酶(SOD)水平,分析、评估其对 AS 进展与分期的临床应用价值。方法 选取该院 2018 年 10 月至 2019 年 3 月心血管内科收治的 91 例 AS 患者作为观察组,另选取同期该院体检中心 80 例体检健康者作为对照组。采用 IMMULITE1000 化学发光免疫分析仪检测血清 IL-1 $\beta$  水平;采用日立 7600 生化分析仪检测 hs-CRP、SOD、三酰甘油、胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白(APO)-A1 及 APO-B 水平。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 对 AS 的分层诊断价值。结果 观察组患者血清 IL-1 $\beta$  水平为(4.37 $\pm$ 1.36) pg/mL, hs-CRP 水平为(3.81 $\pm$ 1.77) mg/L,明显高于对照组的(2.22 $\pm$ 0.79) pg/mL 和(1.04 $\pm$ 0.58) mg/L,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组患者 SOD 水平为(95.86 $\pm$ 21.37) U/mL,明显低于对照组的(119.16 $\pm$ 10.31) U/mL,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。颈动脉内膜中层厚度(IMT)正常组、IMT 增厚组和 AS 斑块形成组患者 IL-1 $\beta$ 、SOD、hs-CRP 水平比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。血清 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 联合检测的 ROC 曲线下面积和约登指数最大。结论 联合检测血清 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 水平对 AS 分层诊断有重要临床意义。

关键词:动脉粥样硬化; 白细胞介素-1 $\beta$ ; 超敏 C 反应蛋白; 超氧化物歧化酶

中图分类号:R543.5;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)13-1775-03

Combined detection of serum IL-1 $\beta$ , hs-CRP and SOD to evaluate the stages of atherosclerosisQU Yujia<sup>1</sup>, HUANG Juan<sup>2</sup>, LI Xiaohan<sup>1</sup>, LI Qiuyan<sup>3</sup>, LI Pu<sup>1</sup>, FENG Li<sup>1 $\Delta$</sup> 

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Information Center; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

**Abstract: Objective** Through Combined detection of serum interleukin (IL)-1 $\beta$ , high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and superoxide dismutase (SOD) levels in patients with atherosclerosis (AS), to analyze and evaluate their clinical application value in the progression and staging of AS. **Methods** A total of 91 AS patients admitted to the department of cardiovascular medicine in this hospital from October 2018 to March 2019 were selected as the observation group, and 80 healthy individuals who underwent physical examination in the medical examination center of the hospital during the same period were selected as the control group. IMMULITE1000 chemiluminescence immunoassay was used to detect serum IL-1 $\beta$  levels; Hitachi 7600 biochemical analyzer was used to detect hs-CRP, SOD, triacylglycerol, cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein (APO)-A1 and APO-B levels. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the stratified diagnostic value of IL-1 $\beta$ , hs-CRP and SOD in AS. **Results** The serum IL-1 $\beta$  level in the observation group was (4.37 $\pm$ 1.36) pg/mL, the hs-CRP level was (3.81 $\pm$ 1.77) mg/L, which were significantly higher than those in the control group [(2.22 $\pm$ 0.79) pg/mL and (1.04 $\pm$ 0.58) mg/L], the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ), and the SOD level in the observation group was (95.86 $\pm$ 21.37) U/mL, which was significantly lower than that in the control group (119.16 $\pm$ 10.31) U/mL, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in the levels of IL-1 $\beta$ , SOD and hs-CRP in the carotid intima-media thickness (IMT) normal group, the thickened IMT group and the AS plaque formation group ( $P < 0.05$ ). The area under the ROC curve and the Youden index of the combined detection of serum IL-1 $\beta$ , hs-CRP and SOD were the largest. **Conclusion** Combined detection of serum IL-1 $\beta$ , hs-CRP and SOD levels has important clinical significance for the stratified diagnosis of AS.

**Key words:** atherosclerosis; interleukin-1 $\beta$ ; high-sensitivity C-reactive protein; superoxide dismutase

动脉粥样硬化(AS)是严重危害健康的代谢性疾病,可发展为冠心病和脑梗死等。在血管壁粥样硬化形成过程中,炎症反应起关键作用<sup>[1-2]</sup>。传统的危险因素如抽烟、肥胖、高血压、高胆固醇血症、糖尿病等

均是通过炎症反应促进 AS 的发展,血管内皮损伤、脂质代谢和炎症三者关系密切。近年来,颈动脉内膜中层厚度(IMT)已被认为是反映早期 AS 的客观指标,并且其增厚与冠心病、脑梗死相关<sup>[3]</sup>。白细胞介素(IL)-1 与 AS 炎症反应有不可忽视的关系<sup>[4]</sup>。目前发现 IL-1 的亚族有 4 种:IL-1 $\alpha$  (IL-1F1)、IL-1 $\beta$  (IL-1F2)、IL-1 受体拮抗剂 (IL-1Ra)、IL-33。IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  均发挥促炎效应。IL-1 亚族细胞因子主要调节固有免疫和特异性免疫反应<sup>[5]</sup>,有临床试验观察表明,IL-1 $\beta$  与 IL-1Ra 的平衡改变导致许多炎症性疾病的发生<sup>[6]</sup>。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是血浆中的一种 CRP,其在心血管疾病、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、感染及肾移植等疾病中均有指导诊疗的作用,hs-CRP 是在炎症反应急性期由肝脏合成的非特异性标志物,被看作心血管事件危险最强有力的预测因子之一<sup>[7]</sup>。超氧化物歧化酶(SOD)是一种抗氧化的重要金属酶,其主要功能是催化超氧阴离子自由基歧化生成过氧化氢和氧<sup>[8]</sup>。超氧阴离子参与 AS 的病理过程,SOD 则是清除超氧阴离子的主要抗氧化酶。在 AS 的模型中,SOD 的应用明显改善了的动脉的损伤程度<sup>[9]</sup>。AS 的主要病理特点是动脉血管管壁的内皮细胞损伤和平滑肌细胞异常增殖反应,而血脂过高和低密度脂蛋白过氧化对内皮细胞和平滑肌细胞有毒性作用。因此,AS 的发病机制可能是自由基反应引发脂质过氧化作用。IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 在血清中的水平变化与 AS 的发生和发展密切相关。本研究对 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 水平联合检测,用于探讨 AS 分层的临床价值。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究选取本院 2018 年 10 月至 2019 年 3 月心血管内科收治的 91 例 AS 患者作为观察组,排除其他严重的肝、肺、肾、脑疾病。按 IMT 分为 IMT 正常组(IMT<1.0 mm)、IMT 增厚组(1.0

mm<math>\leqIMT<1.3 mm)和 AS 斑块形成组(IMT $\geq$ 1.3 mm)。IMT 正常组 43 例,其中男 17 例,女 26 例,平均年龄(67.2 $\pm$ 9.2)岁;IMT 增厚组 44 例,其中男 22 例,女 22 例,平均年龄(69.6 $\pm$ 10.9)岁;AS 斑块形成组 4 例,其中男 2 例,女 2 例,平均年龄(68.5 $\pm$ 4.4)岁。另选取同期本院体检中心 80 例体检健康者作为对照组,其中男 40 例,女 40 例,平均年龄(68.3 $\pm$ 5.7)岁。4 组研究对象性别构成、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 仪器与试剂** 采用 IMMULITE1000 化学发光免疫分析仪检测血清 IL-1 $\beta$  水平,由上海西门子医学诊断有限公司提供检测试剂和校准品;采用日立 7600 生化分析仪检测 hs-CRP 水平,由迈克公司提供 hs-CRP 试剂盒(免疫比浊法);采用日立 7600 生化分析仪检测 SOD 水平,由宁波美康生物科技股份有限公司提供检测试剂盒(酶法);采用日立 7600 生化分析仪检测血清三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、载脂蛋白(APO)-A1、APO-B,检测方法为酶法。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析相关指标在评估 AS 分层中的灵敏度和特异度,计算约登指数。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 各组血脂水平比较** 4 组 TG、TC、LDL-C、LDL-C、APO-A1、APO-B 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

**2.2 观察组和对照组 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 水平比较** 观察组患者血清 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP 水平明显高于对照组,SOD 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 4 组血脂水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	APO-A1 (g/L)	APO-B (g/L)
对照组	80	1.21 $\pm$ 0.72	4.67 $\pm$ 1.01	2.42 $\pm$ 0.25	1.34 $\pm$ 0.23	1.55 $\pm$ 0.21	1.12 $\pm$ 0.32
IMT 正常组	43	1.53 $\pm$ 0.82	4.63 $\pm$ 1.11	2.43 $\pm$ 0.85	1.29 $\pm$ 0.27	1.53 $\pm$ 0.28	1.22 $\pm$ 0.39
IMT 增厚组	44	1.26 $\pm$ 0.57	4.69 $\pm$ 1.31	2.46 $\pm$ 0.86	1.31 $\pm$ 0.37	1.52 $\pm$ 0.33	1.17 $\pm$ 0.36
AS 斑块形成组	4	2.79 $\pm$ 0.93	4.90 $\pm$ 1.60	2.43 $\pm$ 0.63	1.17 $\pm$ 0.38	1.20 $\pm$ 0.34	1.41 $\pm$ 0.53
<i>F</i>		3.561	3.031	2.054	2.871	2.411	2.678
<i>P</i>		0.108	0.910	0.978	0.735	0.116	0.429

表 2 观察组和对照组 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)	SOD (U/mL)
观察组	91	4.37 $\pm$ 1.36	3.81 $\pm$ 1.77	95.86 $\pm$ 21.37
对照组	80	2.22 $\pm$ 0.79	1.04 $\pm$ 0.58	119.16 $\pm$ 10.31
<i>t</i>		4.764	2.443	-3.359
<i>P</i>		<0.001	0.020	0.001

**2.3 不同程度的 3 组 AS 患者 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 水平比较** IMT 正常组、IMT 增厚组和 AS 斑块形成组患者 IL-1 $\beta$ 、SOD、hs-CRP 水平比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

**2.4 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 对 AS 的分层诊断价值** ROC 曲线分析结果显示,IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 单项及联合检测的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度及约登指数结果见表 4,三者联合检测的 AUC 和约登指

数最大。

表 3 不同程度的 3 组 AS 患者 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)	SOD (U/mL)
IMT 正常组	43	3.34 $\pm$ 1.02	2.13 $\pm$ 0.74	107.73 $\pm$ 22.01
IMT 增厚组	44	5.04 $\pm$ 2.23	21.10 $\pm$ 11.49	95.13 $\pm$ 21.04
AS 斑块形成组	4	8.03 $\pm$ 3.00	3.07 $\pm$ 0.92	92.43 $\pm$ 20.73
F		8.551	15.617	7.118
P		<0.001	<0.05	<0.05

表 4 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 对 AS 的分层诊断价值

指标	AUC (95%CI)	P	特异度	灵敏度	约登指数
IL-1 $\beta$	0.754 (0.620~0.888)	0.003	0.812	0.545	0.357
hs-CRP	0.616 (0.464~1.768)	0.173	0.875	0.409	0.284
SOD	0.683 (0.518~0.848)	0.031	0.562	0.841	0.403
3 项联合	0.814 (0.703~0.925)	<0.001	0.750	0.773	0.523

### 3 讨 论

AS 在中老年人群中的发病率和致死率均升高,严重影响老年人的生活质量。本研究从炎症反应发生的角度探讨 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 3 项指标联合检测在 AS 分层中的应用价值。

本研究结果显示,不同程度的 3 组 AS 患者血脂水平比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组患者血清 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP 水平均明显高于对照组, SOD 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。IMT 正常组、IMT 增厚组和 AS 斑块形成组患者 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 水平比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。联合检测血清 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 在辅助 AS 分层诊断方面具有重要价值,并且三者联合应用的 AUC 和约登指数最大。

本研究发现,与对照组比较,AS 患者血清 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP 水平明显升高,说明患者存在明显的炎症反应和病变。IL-1 $\beta$  主要起促炎作用,它的合成与分泌主要依赖于炎性体中 caspase-1。caspase-1 将 IL-1 $\beta$  前体剪切、加工以成熟体分泌,AS 斑块区域损伤的内皮细胞碎片、细菌感染、氧化修饰低密度脂蛋白(ox-LDL)的毒性等均是导致 caspase-1 激活的因素<sup>[10]</sup>。有动物模型显示,活性 IL-1 $\beta$  通过自分泌、旁分泌途径,诱导大量 IL-1 $\beta$  及下游促炎细胞因子生成,使更多炎性细胞聚集,最终导致细胞凋亡及 AS 稳定性下降、破裂。

有研究指出,CRP 的微量变化对心血管事件有预报作用,hs-CRP $\geq$ 20 mg/L 是中国人发生心血管疾病的有效预测因子<sup>[11]</sup>。hs-CRP 通过其介导的补体反应促进炎症反应,引起脂质沉积,损伤血管,促进 AS 斑块形成,在早期 AS 中发挥重要作用。

本研究结果表明,观察组患者 SOD 水平明显低

于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明 AS 患者的抗氧化能力明显下降,机体清除自由基能力减弱,导致脂质过氧化物在体内蓄积,进一步促进疾病发展<sup>[12]</sup>。

本研究通过影像学检查和临床诊断进行样本收集,观察组患者 91 例,且 AS 斑块形成组仅 4 例,样本量较少。由于样本数量偏少,IL-1 $\beta$  评估 AS 分层的特异度和灵敏度有待进一步确证。下一步需要随访 AS 患者,收集同一患者在疾病不同发展阶段的血清样本,检测 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 等相关指标,并排除药物、饮食等的影响。总之,联合检测血清 IL-1 $\beta$ 、hs-CRP、SOD 水平可评估 AS 分层,对于 AS 的预防和治疗具有较好的临床价值。

### 参考文献

- [1] RIDKER P M, LÜSCHER T F. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease[J]. Eur Heart J, 2014, 35 (27):1782-1791.
- [2] XU H, SHI D Z, CHEN K J. Atherosclerosis: an integrative east-west medicine perspective[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012:148413.
- [3] 惠波, 武越, 许文亮, 等. 颈动脉超声检查评价糖尿病患者冠状动脉粥样硬化的意义[J]. 临床荟萃, 2013, 28(12): 1402-1404.
- [4] DINARELLO C A. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases[J]. Blood, 2011, 117 (14):3720-3732.
- [5] LUKENS J R, KANNEGANTI T D. Beyond canonical inflammasomes: emerging pathways in IL-1-mediated autoinflammatory disease[J]. Semin Immunopathol, 2014, 36(5):595-609.
- [6] DINARELLO C A. Blocking interleukin-1  $\beta$  in acute and chronic autoinflammatory diseases [J]. J Intern Med, 2011, 269(1):16-28.
- [7] 张晓慧, 李光韬, 张卓莉. C 反应蛋白与超敏 C 反应蛋白的检测及其临床意义[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2011, 5(1):74-79.
- [8] 朱秀敏. 超氧化物歧化酶的生理活性[J]. 当代医学, 2011, 17(15):26-27.
- [9] 宁复, 刘森. 超氧化物歧化酶与动脉粥样硬化性疾病[J]. 中国航天医药杂志, 2004, 6(3):75-76.
- [10] DUEWELL P, KONO H, RAYNER K J, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. Nature, 2010, 464(7293): 1357-1361.
- [11] JIANG S, BAO Y Q, HOU X H, et al. Serum C-reactive protein and risk of cardiovascular events in middle-aged and older chinese population[J]. Am J Cardiol, 2009, 103 (12):1727-1731.
- [12] 刘永玲, 罗厚龙, 刘行超, 等. 血清 SOD 和 hsCRP 等指标在急性冠脉综合征中的应用及相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(6):115-117.