

先天性心脏病经导管封堵术后人体血清镍浓度的变化及其与 IL-6、IL-10 的关系

李政宁¹ 伍伟锋²

【摘要】 目的:观察先天性心脏病(先心病)经导管封堵术植入国产封堵器前后血清镍浓度及白细胞介素(IL)-6及IL-10的变化,探讨先心病经导管封堵术植入国产封堵器后血清镍浓度与免疫激活的关系。方法:30例先心病患者,行经导管封堵术植入国产封堵器的房间隔缺损(ASD)或室间隔缺损(VSD),为先心病组。另30例年龄及性别相匹配的正常体检成人作为对照组。检测先心病组经导管封堵术前、术后24 h、1个月、3个月、6个月血清镍、IL-6与IL-10浓度,并与对照组进行比较。结果:①先心病组经导管封堵术植入国产封堵器后血清镍浓度升高,到术后1个月达到最高($P<0.05$),然后逐渐减低,到6个月回到术前水平;在整个观察期内无过敏反应及毒性反应病例。②经导管封堵术前IL-6与IL-10水平较对照组明显升高(均 $P<0.05$),经导管封堵术后升高,到术后1个月达到最高($P<0.05$),然后逐渐减低,到6个月回到对照组水平。③先心病经导管封堵术植入国产封堵器后,在术后1个月血清镍浓度与血清IL-6、IL-10呈正相关($P<0.05$)。结论:先心病经导管封堵术植入国产封堵器后血清镍浓度升高,到术后1个月达到最高,然后逐渐减低,到6个月回到术前水平。经导管封堵术后1个月血清镍浓度与免疫激活状况(IL-6、IL-10变化水平)呈正相关关系。

【关键词】 先天性心脏病;经导管封堵术;血清镍浓度;白细胞介素-6;白细胞介素-10

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2014.06.008

【中图分类号】 R541.1 **【文献标志码】** A

Nickel serum concentrations, IL-6 and IL-10 changes and relationship in patients who underwent transcatheter closure for congenital heart disease

LI Zhengning¹ WU Weifeng²

(¹Emergency Department, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou, Guangxi, 545006, China; ²Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University) Corresponding author: LI Zhengning, E-mail: LZN0107@sina.com

Abstract Objective: To observe the nickel serum concentrations changes in patients with congenital heart disease after transcatheter closure and research the relationship between nickel serum concentrations and inflammatory factor (IL-6, IL-10) in patients with congenital heart disease after transcatheter closure. **Method:** All 30 patients with congenital heart disease including atrial septal defect (ASD) and ventricle septal defect (VSD) underwent transcatheter closure and 30 healthy control subjects (NC group) were selected for the study. Blood samples for analysis were collected from the patients before the closure and 24 h, 1 month, 3 month, and 6 month after the closure respectively. Nickel serum concentrations and IL-6, IL-10 were assayed. **Result:** ① Mean baseline nickel serum concentrations were within normal range. After occluder implantation, nickel serum concentrations increased over the first month and then decreased to preimplantation levels within 3-6 months. The nickel serum concentrations after occluder implantation was 3-fold higher than baseline ($P<0.05$). ② Before transcatheter closure, the IL-6, IL-10 was significant higher than those in NC group ($P<0.05$). After occluder implantation, IL-6 increased over the first month and then decreased to NC group levels within 3-6 months. ③ The relationship between nickel serum concentrations and IL-6, IL-10 was linear correlation in 1 month after occluder implantation. **Conclusion:** After occluder implantation, nickel serum concentrations increase over the first month and then decrease to preimplantation levels within 3-6 months. Mean baseline nickel serum concentrations are within normal range. Nickel serum concentrations and immunity activation condition is linear correlation in 1 month after occluder implantation.

Key words congenital heart disease; transcatheter closure; nickel serum concentrations; IL-6; IL-10

Amplatzer 双盘封堵器 1997 年问世,由于该封堵器具有设计合理、操作简单、安全性高、封堵效果好等特点,在临床上已推广使用^[1]。Amplatzer 封堵器的材料是镍钛合金,植入人体后,人体血清镍

¹ 柳州市人民医院急诊科(广西柳州, 545006)

² 广西医科大学第一附属医院心内科

通信作者:李政宁, E-mail: LZN0107@sina.com

浓度是否升高,变化规律是什么,术后患者血清镍浓度变化与术后免疫激活状况关系如何,目前国内外还没有相关研究。本研究通过检测先心病经导管封堵术植入国产封堵器前后血清镍浓度、白细胞介素(IL)-1及IL-6的水平变化,以探讨封堵术后血清镍浓度变化规律及其与免疫激活的关系。

1 对象与方法

1.1 对象

先心病组:30例行房间隔缺损(ASD)或室间隔缺损(VSD)封堵术患者,其中VSD 12例,ASD 18例;男16例,女14例;年龄16~45岁,平均(26.3±12.2)岁;体重36~75 kg,平均(54.8±24.5)kg;身高138~176 cm,平均(162.3±25.8)cm。术前常规检查血常规、血生化、X线、心电图等,排除病情不稳定、感染、肿瘤、风湿性关节炎、免疫性疾病、糖尿病、内分泌及血液系统疾病等,排除近期使用抗生素及激素患者,排除金属镍接触者,无手术禁忌,无镍过敏史。封堵器均为国产,患者没有接受其他类型的金属植入物。封堵术后均接受6个月的阿司匹林(50~150 mg/d)抗凝治疗。术后1、3、6个月时分别回院复诊,接受心电图和心脏B超检查。对照组:选取年龄及性别相匹配的正常健康人30例,其中男11例,女19例;年龄18~65岁,平均(30.5±12.1)岁;体重43~78 kg,平均(58.6±22.7)kg;身高144~178 cm,平均(164.6±23.5)cm。

1.2 血清镍浓度的测定

待标本收集完毕后一起送广西分析测量研究中心检测血清镍浓度,使用的仪器是电感耦合等离子体发射质谱仪(ICP-MS)。

1.3 血清IL-6与IL-10水平测定

采用生物晶美的人IL-6与IL-10 ELISA试剂盒进行检测。

1.4 统计学处理

应用SPSS13.0统计软件包进行统计处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 F 检验,两两比较采用 q 检验。血清镍浓度与IL-6、IL-10之间的关系用直线相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清镍浓度

对照组与先心病组血清镍浓度见表1。整个观察期内无过敏反应及毒性反应病例。

2.2 血清IL-6与IL-10水平

对照组与先心病组血清IL-6与IL-10水平见表2。

2.3 相关性分析

术后1个月血清镍浓度与IL-6($r=0.751, P < 0.05$)、IL-10($r=0.624, P < 0.05$)均呈正相关。

3 讨论

镍是人体必需元素。动物研究表明,镍可能与生物素、叶酸和维生素B12代谢有密切关系,而血清镍浓度 <2 ng/ml被认为对人有益无害。如果将镍材单独植于生物体内,溶出的镍元素将产生很大细胞毒性。镍进入机体后,主要沉积在皮肤、中枢神经系统、肾脏及肝脏中。镍能够结合到核糖核酸(RNA)和蛋白质上,使RNA和蛋白质解聚。镍还妨碍肌肉收缩,破坏酶的作用。纯镍元素及镍盐已被证实有致癌作用,亚硫化镍、硫化镍都具有致癌作用^[2]。

以镍钛合金为材料的先心病封堵器植入人体后,人体的血清镍浓度是否升高,变化规律是什么,是否对人体有危害一直存有争议。本研究结果得出,先心病经导管封堵术后血清镍浓度升高,到术后1个月达到最高,然后逐渐减低,到6个月时回到术前水平。血清镍浓度虽有升高,但在人体正常

表1 对照组与先心病组血清镍浓度比较

Table 1 Serum Nickel concentrations

ng/ml, $\bar{x} \pm s$

项目	对照组(30例)	先心病组(30例)				
		术前	术后24 h	术后1个月	术后3个月	术后6个月
血清镍浓度	0.39±0.15	0.42±0.12	1.19±0.35 ¹⁾	1.36±0.42 ¹⁾²⁾³⁾	0.87±0.24 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	0.35±0.09 ²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$;与先心病组术前比较,²⁾ $P < 0.01$;与先心病组术后24 h比较,³⁾ $P < 0.01$;与先心病组术后1个月比较,⁴⁾ $P < 0.01$;与先心病组术后3个月比较,⁵⁾ $P < 0.01$ 。

表2 对照组与先心病组血清IL-6与IL-10水平

Table 2 Levels of serum IL-6 and IL-10

pg/ml, $\bar{x} \pm s$

项目	对照组(30例)	先心病组(30例)				
		术前	术后24 h	术后1个月	术后3个月	术后6个月
IL-6	31.76±18.55	423.55±64.23 ¹⁾	485.69±80.58 ¹⁾²⁾	526.87±122.56 ¹⁾²⁾³⁾	47.52±23.42 ¹⁾²⁾³⁾⁴⁾	25.26±12.35 ²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾
IL-10	452.67±31.45	521.62±84.26 ¹⁾	563.45±112.62 ¹⁾²⁾	659.78±185.23 ¹⁾²⁾³⁾	436.21±123.65 ²⁾³⁾⁴⁾	406.59±130.58 ²⁾³⁾⁴⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.01$;与先心病组术前比较,²⁾ $P < 0.01$;与先心病组术后24 h比较,³⁾ $P < 0.01$;与先心病组术后1个月比较,⁴⁾ $P < 0.01$;与先心病组术后3个月比较,⁵⁾ $P < 0.01$ 。

血清镍浓度范围内。封堵术后血清镍浓度的升高,一方面是由于镍离子仍然少量有溶出,另一方面是手术操作和植入后心脏的运动造成封堵器表面氧化膜的损伤,增加了镍离子的溶出^[3]。限制镍离子从封堵器表面释放的关键因素是在封堵器表面形成一层表面氧化膜^[4]。封堵器表面无血栓的新生内膜形成并覆盖封堵器表面所需时间大约为 4~6 周,这与本实验数所检测到的血清镍浓度达到最高峰的时间(术后 1 个月)一致。无血栓的新生内膜完全纤维化的时间约为 3~6 个月,这也与血清镍浓度降到术前水平的相一致。这提示我们可以通过检测封堵器植入后的血清镍浓度来了解封堵器表面无血栓新生内膜的形成状况,从而指导植入后的抗凝治疗时间。封堵术后的血清镍浓度到最高峰的时间与植入的封堵器表面形成无血栓的新生内膜的时间一致,但目前没有相关证据证明二者存在因果关系。为了减少术后血清镍浓度的升高,应注意减少手术操作对封堵器表面氧化膜的损伤,这是降低术后血清镍浓度升高的重要措施。

先心病封堵术后患者血清镍浓度变化与先心病患者封堵术后的免疫激活状况关系如何,目前国内外还没有相关的研究。免疫激活和炎症反应以细胞因子升高为标志。在众多的细胞因子中,IL-6 是一种具有广泛免疫调节作用的细胞因子,主要由 T 细胞、B 细胞、单核细胞、内皮细胞产生,既可刺激 B 细胞产生抗体,又能诱导 T 细胞增殖分化,是破坏性的细胞因子^[5]。IL-10 主要由 Th2 细胞产生,其活性形式是非共价键连接的寡二聚体,T 细胞促分裂原(ConA、PHA)能诱导细胞产生 IL-10。IL-10 是细胞免疫反应的抑制剂,属于抗炎性细胞因子,具有抗炎性质,在体外可抑制白细胞和小胶质细胞分泌 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等,抑制白细胞聚集和趋化因子的产生,是保护性的细胞因子^[6]。

在本实验中,术前先心病患者 IL-6 和 IL-10 均较对照组升高,说明先心病患者本身处在免疫激活状态。先心病患者长期血流动力学紊乱,引起不同程度的神经内分泌紊乱和交感神经系统兴奋及儿茶酚胺类物质释放增加,使患者处于免疫激活状态^[7]。封堵器植入处心肌组织早期有轻度炎症反应及少量淋巴细胞浸润,使得术后血清 IL-6 和 IL-10 水平升高,到术后 1 个月达到最高。随后封堵器表面无血栓的新生内膜形成,炎症反应消失,IL-6 和 IL-10 水平逐渐降低,术后 3~6 个月降到正常对照组水平。其可能机理是:经导管封堵术使先心病的血流动力学异常改变迅速发生逆转,左向右分流消失,右心容量负荷减小,右心房和右心室逐渐缩小,右心几何构型发生改变;同时使右心室高负荷

状态减轻、肺动脉高压降低和心功能改善,使免疫过度激活逐渐恢复正常^[8]。

常洪劲等^[9]用其他不含镍封堵器观察封堵术前后 IL-6 等细胞炎性因子的变化,也发现类似结果。因此,血清镍浓度与血清 IL-6、IL-10 水平并不存在直接的因果关系,只是我们从其升高的原因认为其均与封堵术后封堵器表面无血栓的新生内膜形成有关,因此具有相关性。经统计学分析出,先心病封堵器植入后 1 个月的血清镍浓度与 IL-6、IL-10 呈正相关,提示可以通过检测封堵器植入后的血清镍浓度来了解术后的免疫激活状况和封堵器表面无血栓的新生内膜形成,并且可以通过减轻术后的免疫激活来降低术后的血清镍浓度。

先心病封堵术后患者血清镍浓度虽有升高,但总体正常(<2 ng/ml),在整个实验观察期内无毒性及过敏反应出现,更长期的影响需进一步观察。血镍浓度与 IL-6、IL-10 水平之间的关系是否还受其他因素的影响,血清镍浓度是否能够作为封堵术后抗凝药治疗时间及免疫激活的指标,需要进一步实验研究。

参考文献

- [1] 张鹏,苏佳灿,许硕贵.镍钛形状记忆合金的表面改性对其生物相容性的影响[J].国际生物医学工程杂志,2006,29(1):39-41.
- [2] 温贤涛,贺学英,李剑,等.生物学试验中不同浸提条件下镍钛合金中镍溶出的研究[J].中国医疗器械杂志,2013(2):129-131.
- [3] 刘小勇,唐天驷,杨惠林.记忆合金可扩张椎体支架设计参数与镍离子游离的初步探讨[J].生物骨科材料与临床研究,2009,6(6):18-21.
- [4] 杨超,曾国洪,王慧深,等.房间隔缺损介入前后患儿血镍的变化[J].岭南心血管杂志,2008,14(5):327-329.
- [5] 张旭升,周小欧,黄战军,等.大鼠血管钙化模型炎症因子及其受体的表达[J].岭南心血管病杂志,2013,19(3):341-345.
- [6] 王蓓芸,谈世进,钟远.老年冠心病患者冠状动脉钙化积分与血清 IL-10 的相关性[J].中华老年多器官疾病杂志,2012,(6):453-454.
- [7] 李科慧,伍伟锋,刘唐威.成人先天性心脏病介入封堵术前后炎症细胞因子的变化[J].临床心血管病杂志,2008,24(7):503-505.
- [8] 俸勇强,伍伟锋.国产封堵器介入治疗房间隔缺损后心功能变化的研究[J].中国心血管病研究杂志,2006,4(5):100-102.
- [9] 常洪劲,李粹,刘振国,等.儿童先天性心脏病患者经导管封堵术前后炎症细胞因子的变化[J].中国实验诊断学,2011,9(9):1575-1576.

(收稿日期:2013-11-13)