



血清IL-33和TNF- α 活性及外周血淋巴细胞中NF- κ B水平与冠心病不同程度病变的相关性分析

鲜维, 谭鑫, 耿嘉逸, 邹仕英, 杨海晨, 康品方, 张恒

引用本文:

鲜维,谭鑫,耿嘉逸,邹仕英,杨海晨,康品方,张恒. 血清IL-33和TNF- α 活性及外周血淋巴细胞中NF- κ B水平与冠心病不同程度病变的相关性分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(2): 157-161.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.02.004>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

血清ALDH2和NLRP3活性水平在冠心病不同血管病变程度中的变化

Changes of the serum ALDH2 and NLRP3 activity levels in different degrees of coronary artery disease

蚌埠医学院学报. 2020, 45(7): 854-858 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2020.07.004>

血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白在冠心病疾病评估及诊断中的作用

Role of serum neutrophil gelatinase-associated apolipoprotein in the assessment and diagnosis of coronary heart disease

蚌埠医学院学报. 2021, 46(1): 61-64 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.01.017>

CHD病人HbA1c、2hPG水平与冠状动脉病变程度的相关性分析

Correlation analysis of the levels of HbA1c and 2 hPG with degree of coronary artery disease in CHD patients

蚌埠医学院学报. 2021, 46(7): 917-920 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.07.019>

冠心病病人血清亲环素A与冠状动脉病变程度的关系

Relationship between the serum level of cyclophilin A and severity of coronary artery disease in patients with coronary heart disease

蚌埠医学院学报. 2021, 46(8): 1014-1016,1022 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.08.007>

2型糖尿病合并冠心病病人血清超敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、高迁移率蛋白B1水平变化及临床意义

Changes of the serum levels of hs-CRP, TNF- α and HMGB1 in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease, and its clinical diagnosis value

蚌埠医学院学报. 2020, 45(1): 48-50,56 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.01.012>

血清 IL-33 和 TNF- α 活性及外周血淋巴细胞中 NF- κ B 水平与冠心病不同程度病变的相关性分析

鲜 维¹, 谭 鑫¹, 耿嘉逸², 邹仕英¹, 杨海晨¹, 康品方^{1,3}, 张 恒¹

(1. 蚌埠医科大学第一附属医院 心血管内科, 安徽 蚌埠 233004; 蚌埠医科大学
2. 公共卫生学院, 3. 心脑血管病研究中心, 安徽 蚌埠 233030)

[摘要] **目的:** 分析冠心病(CHD)冠状动脉病变严重程度与血清白细胞介素 33(IL-33)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)活性水平及外周血淋巴细胞中核因子 κ B(NF- κ B)蛋白表达之间的相关性,探讨其在 CHD 发展中的作用及价值。**方法:** 选择就诊于心内科并行冠状动脉造影检查并确诊为 CHD 的病人 167 例(CHD 组),同时期行冠脉造影正常对照 27 例(CON 组)。根据 Gensini 评分将 167 例 CHD 病人分成轻微病变组(<30 分,LS 组)84 例、中度病变组(30 ~ <60 分,MS 组)54 例和重度病变组(\geq 60 分,HS 组)29 例。实验室行 ELISA 检测血清中 IL-33 和 TNF- α 活性水平,分析在不同冠状动脉病变程度下 IL-33 和 TNF- α 的活性水平差异,探讨 IL-33 和 TNF- α 活性水平与 CHD 的关联性。同时取 CHD 组及 CON 组的外周血淋巴细胞,提取蛋白,使用 Western blotting 检测 NF- κ B 蛋白表达情况。**结果:** HS 组血清总胆固醇(TC)与 CON 组和 LS 组、MS 组相比升高($P < 0.05$),HS 组血清 IL-33 与 TNF- α 水平较 MS 组、LS 组和对照组升高,并且随着冠状动脉病变程度的加重逐渐升高($P < 0.01$),两者之间呈正相关关系($r = 0.663, P < 0.01$);CHD 组中 NF- κ B 蛋白表达低于 CON 组($P < 0.01$)。**结论:** 随着冠状动脉病变程度的加重,血清 IL-33 和 TNF- α 水平也逐渐升高,且两者间存在一定程度的线性相关,同时与 CON 组相比,CHD 病人 NF- κ B 蛋白表达显著升高。

[关键词] 冠心病;白细胞介素 33;肿瘤坏死因子 α ;核因子- κ B

[中图分类号] R 541.4

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.02.004

Correlation analysis of serum IL-33, TNF- α activity and NF- κ B level in peripheral blood lymphocytes with different degrees of coronary heart disease

XIAN Wei¹, TAN Xin¹, GENG Jiayi², ZOU Shiying¹, YANG Haichen¹, KANG Pinfang^{1,3}, ZHANG Heng¹

(1. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University, Bengbu Anhui 233004; 2. School of Public Health, 3. Research Center of Cardio Cerebrovascular Diseases, Bengbu Medical University, Bengbu Anhui 233030, China)

[Abstract] **Objective:** To analyze the correlation of serum interleukin 33 (IL-33), tumor necrosis factor α (TNF- α) levels and nuclear factor κ B (NF- κ B) protein expression in peripheral blood lymphocytes with the severity of coronary heart disease (CHD), and explore its role and value in the development of CHD. **Methods:** A total of 167 patients (CHD group) admitted to Department of Cardiology with coronary angiography and confirmed as CHD were selected, and during the same period, 27 cases with normal coronary angiography were confirmed as control group (CON group). According to Gensini score, 167 CHD patients were divided into mild lesion group (<30 points, LS group, 84 cases), moderate lesion group (\geq 30 points to <60 points, MS group, 54 cases), and severe lesion group (\geq 60 points, HS group, 29 cases). Serum IL-33 and TNF- α levels were detected by ELISA, the differences of IL-33 and TNF- α levels in different degrees of coronary artery disease were analyzed, and the correlation between IL-33, TNF- α levels and CHD was analyzed. Meanwhile, the peripheral blood lymphocytes in CHD group and CON group were collected for protein extraction, and NF- κ B protein expression was detected by Western blotting. **Results:** Serum total cholesterol (TC) level in HS group was increased compared with that in CON group, LS group and MS group ($P < 0.05$), serum IL-33 and TNF- α levels in HS group were increased compared with those in MS group, LS group and CON group, and these parameters were gradually increased with the aggravation of coronary artery disease ($P < 0.01$). There was a positive correlation between serum IL-33, TNF- α levels and coronary artery disease ($r = 0.663, P <$

[收稿日期] 2021-12-28 **[修回日期]** 2022-10-21

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81970313);安徽省科技攻关项目(1804h08020246);蚌埠医学院优秀人才基金(2019byyfyq004);蚌埠医学院自然科学研究重点项目(BYKY2019040ZD);蚌埠医学院研究生创新计划(Byyex20026)

[作者简介] 鲜 维(1995-),男,硕士研究生。

[通信作者] 张 恒,硕士研究生导师,教授,主任医师。E-mail:13965270077@139.com

0.01). The NF- κ B protein expression in CHD group was significantly higher than that in CON group ($P < 0.01$). **Conclusions:** With the increasing degree of coronary artery disease, serum IL-3 and TNF- α levels were gradually increased, and there was a certain degree of linear correlation. NF- κ B protein expression in CHD group was significantly increased compared with that in CON group.

[**Key words**] coronary heart disease; interleukin-33; tumor necrosis factor α ; nuclear factor- κ B

目前心血管系统疾病已成为城乡居民总死亡因素的首要位置,其中冠心病(coronary heart disease, CHD)是心血管系统中最常见且致死率最高的疾病。CHD是一种位于冠状动脉(冠脉)壁上的以炎症和斑块积累为特征的疾病,这些斑块主要由脂质、钙和炎性细胞组成,并且这些病理改变最终可导致冠脉狭窄乃至供血不足而引起心肌功能障碍甚至死亡^[1-4]。尽管已经发现了许多危险因素,如不良饮食、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症、肥胖等,CHD的病因和发病机制仍然尚未完全了解^[5-6]。

白细胞介素-33(IL-33)是近年来发现的IL-1细胞因子家族的新成员,具有生物活性,可与靶细胞膜上的生长刺激表达基因2蛋白(ST2)结合形成跨膜复合体,形成IL-33/ST2信号通路,参与Th2活化相关的多种疾病发生与进展^[7-9]。IL-33表达于多种组织器官中,而主要表达IL-33的是人类不同器官和组织中的各种内皮细胞,此外,在其他类型细胞,如上皮细胞、平滑肌细胞和纤维母细胞等也有IL-33的表达^[10]。目前有研究^[11]表明血清IL-33与CHD的发展存在一定的联系。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)是一个至少由19种细胞因子组成的肽介质家族的成员,具有重要的促炎特性,在先天和适应性免疫、细胞增殖和凋亡过程中发挥关键作用^[12]。有研究^[13]表明TNF- α 在动脉粥样硬化的病理进展中发挥着极为重要的作用,它可以通过促进内皮细胞黏附分子的表达,招募和激活炎症细胞,启动动脉壁内的炎症反应。核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)家族转录因子在细胞环境中作为应激源发挥重要作用,并控制重要调控基因的表达,如免疫、炎症、死亡和细胞增殖。NF- κ B蛋白位于细胞质中,可被各种细胞刺激激活^[14-15]。

目前,IL-33和TNF- α 在CHD中的具体致病机制尚不明确,血清中IL-33和TNF- α 水平与CHD的相关性也仍待继续研究,本研究拟检测不同病变程度CHD病人血清中IL-33和TNF- α 活性水平,明确CHD病人病变程度与IL-33和TNF- α 活性水平之间的关系以及外周血淋巴细胞中NF- κ B蛋白水平变化在其中的关系,为CHD的临床诊疗提供一些新的思路。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2019年1月至2020年6月蚌埠医科大学第一附属医院心内科确诊患有CHD的病人共167例,男98例,女69例,年龄(64.05 ± 10.218)岁。所有病人均通过常规12导联心电图或Holter、心脏彩超和冠脉造影等检查明确病情。所有病人收治入院后及时采血完成血常规、生化常规检查并记录血压和体质量指数。CHD病人按照冠脉造影中记录的冠脉各支病变情况,依据Gensini评分^[16]将病人分为:轻度病变组(<30 分,LS组)84例,中度病变组($30 \sim <60$ 分,MS组)54例,重度病变组(≥ 60 分,HS组)29例。其中有CHD发作症状但行冠脉造影未见明显异常者作为对照组(CON组)共27例。4组一般资料差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表1),具有可比性。

表1 4组病人入院时基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	年龄/岁	男	高血压	吸烟	糖尿病
CON组	27	59.67 \pm 9.841	10	15	0	3
LS组	84	64.35 \pm 10.448	44	49	1	14
MS组	54	64.87 \pm 9.905	34	38	2	18*
HS组	29	65.76 \pm 9.862	15	16	2	4
χ^2	—	2.10#	8.80	2.99	3.94	8.58
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

χ^2 分割检验;与CON组比较* $P < 0.05$;#示F值

1.2 入选标准

纳入标准:(1)无严重精神系统疾病者;(2)病人及其家属均知晓并自愿接受;(3)有正常认知、书写、沟通能力者。排除标准:既往有心脏瓣膜病、心肌病、急性心肌炎病人,既往有恶性肿瘤、风湿免疫系统疾病或内分泌及代谢性疾病、免疫功能低下、患有神经系统退行性改变疾病、心房颤动及感染性疾病病人^[17],不能配合治疗或中途退出者。

1.3 一般资料收集

记录病人的姓名、性别、年龄等基础信息,吸烟饮酒史等一般信息,有无高血压、糖尿病、肝炎等慢性病史,以及血细胞计数[红细胞、白细胞、血小板、中性粒细胞]、总胆红素、胆固醇及三酰甘油

(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、总蛋白、C 反应蛋白(CRP)、B 型脑钠肽(BNP)等相关指标。

1.4 标本采集

收集入院后 24 h 内肘静脉血(禁食 12 h 后) 5 mL 于肝素抗凝试管中, 4 °C, 3 000 r/min, 5 min 离心, 吸取上层血清, -80 °C 冰箱中备用; 将剩余试管中液体转移至 15 mL 离心管中, 加入等体积 PBS 混匀后, 缓慢加入淋巴细胞分离液, 4 °C, 2 000 r/min, 20 min 离心; 缓慢吸出中间白色薄膜状淋巴细胞; 加 5 倍以上体积的 PBS 洗 2 次, 每次离心 1 500 r/min, 10 min; 细胞沉淀用冻存液保存至液氮中备用。

1.5 血清 IL-33 和 TNF- α 活性检测

标本彻底融化后, 采用 ELISA 法, 使用上海羽朵生物科技有限公司的人 IL-33 和 TNF- α ELISA 试剂盒, 分别检测 IL-33 和 TNF- α 的吸光度值并计算浓度。

1.6 Western blotting 检测 NF- κ B 蛋白表达

严格按照说明书步骤提取外周血淋巴细胞, 在

提取的细胞中加入适量 RIPA 裂解液(RIPA: PMSF = 100: 1), 冰上裂解 30 min, 4 °C, 12 000 r/min, 10 min 离心; 取出上层蛋白悬液使用蛋白定量试剂盒(碧云天)进行定量; 拟定每孔 30 μ g 进行 SDS-PAGE 电泳, 用 PVDF 膜 4 °C 进行转膜, 5% 脱脂奶粉封闭后, 4 °C 孵育一抗过夜, TBST 洗膜 4 次, 每次 5 min; 室温孵育二抗 90 min, 洗膜 3 次, 每次 10 min, 应用 ECL 进行曝光显影。

1.7 统计学方法

采用 t 检验、方差分析、 q 检验、 χ^2 检验和 χ^2 分割检验。

2 结果

2.1 CHD 不同样本的临床指标分析

各组间 TG、总蛋白、HDL 及低密度脂蛋白(LDL)、WBC、淋巴/单核细胞差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 2)。

表 2 各组病人生化指标及血细胞计数比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL/(mmol/L)	总蛋白/(g/L)	白细胞/($\times 10^9$)	中性粒细胞/($\times 10^9$)
CON 组	27	3.95 \pm 1.16	1.72 \pm 1.28	4.05 \pm 14.90	66.76 \pm 5.81	6.48 \pm 1.51	3.93 \pm 1.05
LS 组	84	4.35 \pm 2.25	1.63 \pm 0.85	1.00 \pm 0.24	66.51 \pm 5.98	6.43 \pm 1.77	3.83 \pm 1.35
MS 组	54	4.08 \pm 1.53 [#]	1.91 \pm 2.37	0.95 \pm 0.22	67.54 \pm 8.49	6.48 \pm 1.54	3.91 \pm 1.22
HS 组	29	5.90 \pm 5.35	1.78 \pm 0.72	0.96 \pm 0.15	68.94 \pm 6.92	6.60 \pm 2.08	4.58 \pm 1.64
F	—	3.22	0.38	2.27	0.97	0.07	2.39
P	—	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
MS _{组内}	—	7.274	2.183	28.898	47.513	2.989	1.771

表 3 血清 IL-33 和 TNF- α 活性水平在 CHD 中的变化($\bar{x} \pm s$; pg/mL)

分组	n	红细胞/ ($\times 10^9$)	总胆红素/ μ mol/L	CR/ (μ mol/L)	CRP/ (mg/L)	BNP/(pg/mL)
CON 组	27	4.35 \pm 0.43	12.01 \pm 8.3	62.41 \pm 17.5	5.81 \pm 7.01	271 \pm 697.65
LS 组	84	4.37 \pm 0.40	11.04 \pm 5.0	68.18 \pm 21.6	5.08 \pm 10.71	315 \pm 957.28
MS 组	54	4.43 \pm 0.51	9.95 \pm 3.8	67.29 \pm 16.7	4.37 \pm 7.21	338 \pm 610.86
HS 组	29	4.35 \pm 0.43	10.14 \pm 4.1	71.83 \pm 17.9	4.17 \pm 4.09	380 \pm 640.12
F	—	0.58	1.17	1.15	0.25	0.04
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
MS _{组内}	—	0.197	27.106	370.871	73.183	2 144.410

LSD- t 检验: 与 LS 组比较[#] $P < 0.05$

分组	n	IL-33	TNF- α
CON 组	27	602.90 \pm 62.823	22.04 \pm 2.962
LS 组	84	650.55 \pm 104.994 [*]	26.65 \pm 3.76 ^{**}
MS 组	54	687.83 \pm 126.926 ^{**#}	32.69 \pm 4.462 ^{**##}
HS 组	29	751.15 \pm 120.865 ^{**##$\Delta$$\Delta$}	34.30 \pm 5.096 ^{**##Δ}
F	—	10.04	65.98
P	—	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	12 002.451	16.757

q 检验: 与 CON 组比较^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 与 LS 组比较[#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; 与 MS 组比较 ^{Δ} $P < 0.05$, ^{$\Delta\Delta$} $P < 0.01$

2.2 血清 IL-33 和 TNF- α 活性水平比较

HS 组血清 IL-33 水平较 LS 组 CON 组升高($P < 0.05$), 且随着冠脉病变严重程度加重其含量逐渐升高; 血清 TNF- α 水平也随着冠脉病变严重程度的加重而逐渐升高($P < 0.01$), 且两者之间呈正相关关系($r = 0.663$, $P < 0.01$)(见表 3)。

2.3 外周血淋巴细胞中 NF- κ B 蛋白的表达

Western blotting 结果显示, 与 CON 组(0.57 \pm 0.09)相比, CHD 组(0.96 \pm 0.05)外周血淋巴细胞中 NF- κ B 蛋白表达增加, 差异有统计学意义($t = 4.85$, $P < 0.01$)(见图 1)。

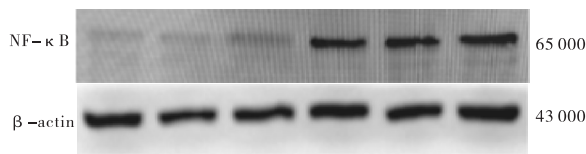


图1 各组NF-κB蛋白表达水平

3 讨论

《中国心血管健康与疾病报告 2019》指出,中国的心血管疾病患病率和死亡率仍处于上升趋势^[8]。据估计,我国现患的心血管疾病人数大约为 3.3 亿人,其中 CHD 是心血管疾病中的常见病,患病人数高达 1 100 万^[18],因此,寻找相关的发病机制对 CHD 的早期预防具有及其重要的意义。

有研究^[19]发现根据不同来源信号刺激,IL-33 呈现出的促炎或抗炎作用主要具有两种作用模式,一种是作为细胞因子或警示信号的胞外作用模式,另一种是作为转录调节因子的胞内作用模式。还有研究^[20]发现 IL-33/ST2 通路在急性冠脉综合征病人心肌炎性反应进程发挥重要作用,同时该通道与此类病人的远期心肌梗死以及心力衰竭等预后密切相关。SCHMITZ 等^[21-22]报道 IL-33 可以激活内皮细胞、促进炎症的发生,同时又可以诱导人的内皮细胞向炎症表型转化,具有显著的促炎、促血栓形成作用,并且在冠脉的斑块处呈高表达状态,它的水平与斑块破裂后不良心血管事件具有紧密的临床联系。同时,MCLAREN 等^[23]实验发现 IL-33 还可以通过降低与胆固醇摄取相关的关键基因 mRNA 表达和增加与胆固醇流出相关的基因表达来减少巨噬细胞泡沫细胞的形成。IL-33 在 CHD 的发生、发展过程中起着的保护作用。在 CHD 的发生发展过程中,随着冠脉粥样斑块的病变以及狭窄的加重,CHD 病人的 IL-33 水平也随之升高,这可能与病变区域的炎症反应激活、凋亡等机制反应性激活有关,并且随着冠脉病变程度的加重,其炎症状态也加重,凋亡激活等造成的抑制性反馈机制促进 IL-33 的表达,抑制病变的进一步加重,反映了机体在炎症状态下的自我保护及代偿机制^[24-25]。本研究发现,与 CON 组相比,IL-33 的水平随着冠脉病变的严重程度与病变支数的增加而升高,提示了 IL-33 可能在 CHD 的发生发展中发挥了重要的作用。

TNF-α 是炎症反应的主要启动因子之一,是损伤等炎症反应时由巨噬细胞、单核细胞、平滑肌细胞、内皮细胞等分泌的多肽类物质,在炎症和代谢中起着重要的作用^[26-27]。TNF-α 可以通过促进内皮

细胞黏附分子的表达,招募和激活炎症细胞,启动动脉壁内的炎症级联,同时它也可以调控血管壁细胞的增殖、坏死和凋亡,促进细胞外基质与血管活性物质的合成、分泌,导致脂代谢异常,进而在 CHD 的血管损伤和心肌缺血中起着重要作用^[28-29]。在本研究中,我们发现随着 CHD 的病变严重程度的增加,血清 TNF-α 水平也随之而升高。

NF-κB 蛋白可以调节数百个基因的表达,这些基因调控着重要的生理过程,如炎症、免疫、增殖和细胞死亡。由于 NF-κB 的活性是由许多不同的刺激自发调节的,NF-κB 蛋白可以被认为是细胞稳态的调节器^[14-15,30]。有研究^[31]显示,NF-κB 能够通过调控 TNF-α 从而改变人支气管上皮细胞的炎症状态以及细胞增殖。HELBIG 等^[32]研究发现,在小鼠骨髓源性树突状细胞中,IL-33 可能通过 MyD88-IKK2-NF-κB、p38-MK2/3 等信号通路,诱导 TNF-α 的产生。本次研究中发现 CHD 病人的外周血淋巴细胞中,NF-κB 的表达较冠脉正常者显著增高,同时通过 Pearson 相关分析发现,IL-33 的变化与 TNF-α 水平呈正相关关系,因此我们推测,IL-33 可能与 TNF-α 相互作用,并通过调控 NF-κB 的表达参与了 CHD 的发生、发展。

综上所述,我们观察到 IL-33 和 TNF-α 活性水平随着冠脉粥样硬化的病变程度加重而升高,且两者含量变化呈正相关关系,同时外周血淋巴细胞中的 NF-κB 蛋白可能在 CHD 的发展中发挥着重要作用,但其中的相关机制尚不明确,仍有待于进一步的研究证实。同时,它们提供了一个可能判断 CHD 严重程度的指标,并可能促使未来的研究探讨 IL-33 和 TNF-α 在 CHD 病人急性冠脉事件风险中的治疗作用。

[参 考 文 献]

- [1] AMBROSIO G, TRITTO I. Interaction between the endothelium and blood cells in acute coronary syndromes [J]. *Ital Heart J*, 2001, 2 (Suppl 3): 43S.
- [2] ZHAO TX, MALLAT Z. Targeting the Immune System in Atherosclerosis; JACC State-of-the-Art Review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73: 1691.
- [3] TUTTOLOMONDO A, DI RD, PECORARO R, et al. Atherosclerosis as an inflammatory disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18: 4266.
- [4] HUANG S, FRANGOGIANNIS NG. Anti-inflammatory therapies in myocardial infarction: failures, hopes and challenges [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175: 1377.
- [5] HARKY A, NOSHIRWANI A, KARADAKHY O, et al. Comprehensive literature review of anomalies of the coronary arteries [J]. *J Card Surg*, 2019, 34: 1328.

- [6] 《中国心血管健康与疾病报告》2020 [J]. 心脑血管病杂志, 2021, 40(10):1005.
- [7] KOMAI-KOMA M, XU D, LI Y, *et al.* IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells [J]. *Eur J Immunol*, 2007, 37(10):2779.
- [8] PINTO SM, SUBBANNAYYA Y, REX DAB, *et al.* A network map of IL-33 signaling pathway [J]. *J Cell Commun Signal*, 2018, 12: 615.
- [9] CHEN WY, TSAI TH, YANG JL, *et al.* Therapeutic strategies for targeting IL-33/ST2 signalling for the treatment of inflammatory diseases [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49:349.
- [10] CAYROL C, GIRARD JP. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family [J]. *Immunol Rev*, 2018, 281:154.
- [11] 张倩, 付红, 陈瑾瑾, 等. IL-33/ST2 在急性冠脉综合征中的研究进展 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2018, 23(9):1075.
- [12] KOCH W, TIROCH K, VON BN, *et al.* Tumor necrosis factor- α , lymphotoxin- α , and interleukin-10 gene polymorphisms and restenosis after coronary artery stenting [J]. *Cytokine*, 2003, 24:161.
- [13] SKOOG T, DICHTL W, BOQUIST S, *et al.* Plasma tumour necrosis factor- α and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men [J]. *Eur Heart J*, 2002, 23:376.
- [14] TAKAO K, MIYAKAWA T. Genomic responses in mouse models greatly mimic human inflammatory diseases [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(4):1167.
- [15] WARREN HS, TOMPKINS RG, MOLDAWER LL, *et al.* Mice are not men [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(4):E345.
- [16] GENSINI GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3):606.
- [17] 刘杨, 谢明水, 张秋莹. 组织型纤溶酶原激活物-抑制剂复合物在冠心病病人中表达变化及与预后相关性分析 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(10):1428.
- [18] COLLET JP, THIELE H, BARBATO E, *et al.* ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(14):1289.
- [19] LEE EJ, SO MIN W, HONG S, *et al.* Interleukin-33 acts as a transcriptional repressor and extracellular cytokine in fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis [J]. *Cytokine*, 2016, 77:35.
- [20] 马波. 血清白介素-33 水平与 C-反应蛋白及冠状动脉病变程度关系的研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [21] SCHMITZ J, OWYANG A, OLDHAM E, *et al.* IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines [J]. *Immunity*, 2005, 23:479.
- [22] RODONDI N, MARQUES-VIDAL P, BUTLER J, *et al.* Markers of atherosclerosis and inflammation for prediction of coronary heart disease in older adults [J]. *Am J Epidemiol*, 2010, 171(5):540.
- [23] MCLAREN JE, MICHAEL DR, SALTER RC, *et al.* IL-33 reduces macrophage foam cell formation [J]. *J Immunol*, 2010, 185:1222.
- [24] KUNES P, MANDAK J, HOLUBCOVA Z, *et al.* Actual position of interleukin (IL)-33 in atherosclerosis and heart failure: great expectations or en attendant Godot? [J]. *Perfusion*, 2015, 30(5):356.
- [25] CAYROL C, GIRARD JP. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 31:31.
- [26] 章春艳, 章爽. 急性冠脉综合征患者炎症因子 IL-6、IL-8、IL-1 β 、TNF- α 及 hs-CRP 水平检测 [J]. *心脑血管病防治*, 2014, 14(6):488.
- [27] 郝翠君, 张爱爱, 李飞星, 等. 冠心病患者血清炎症因子表达水平的分析 [J]. *心脑血管病防治*, 2018, 18(4):304.
- [28] 杨松涛, 崔海燕. 血清炎症因子 TNF- α 、IL-6、ICAM-1 水平变化在冠心病心绞痛诊断中的应用价值 [J]. *贵州医药*, 2020, 44(2):297.
- [29] LI HY, SUN K, ZHAO RP, *et al.* Inflammatory biomarkers of coronary heart disease [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2017, 22:504.
- [30] GIULIANI C, BUCCI I, NAPOLITANO G. The role of the transcription factor nuclear factor-kappa B in thyroid autoimmunity and cancer [J]. *Front Endocrinol*, 2018, 9:471.
- [31] REN X, HAN L, LI Y, *et al.* Isorhamnetin attenuates TNF- α -induced inflammation, proliferation, and migration in human bronchial epithelial cells via MAPK and NF- κ B pathways [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2021, 304(4):901.
- [32] HELBIG C, WEBER F, ANDREAS N, *et al.* The IL-33-induced p38-/JNK1/2-TNF α axis is antagonized by activation of β -adrenergic-receptors in dendritic cells [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):8152.

(本文编辑 刘璐)