

- [9] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 替格瑞洛临床应用中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(2): 112-120.
- [10] 海峡两岸医药卫生交流协会老年医学专业委员会. 75 岁以上老年抗栓治疗专家共识[J]. 中国心血管杂志, 2017, 22(3): 161-168.
- [11] 李志华, 张亚臣, 解玉泉, 等. 替格瑞洛在行经皮冠状动脉介入治疗的急性冠状动脉综合征患者中的疗效和安全性观察[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2015, 23(8): 45-49.
- [12] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (14): 1319-1330.
- [13] Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP, et al. Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (15): 1404-1413.
- [14] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(19): 1791-800.
- [15] Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (25): 2423-2434.
- [16] Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (16): 1513-1524.
- [17] Li L, Geraghty OC, Mehta Z, et al. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study [J]. *Lancet*, 2017, 390 (10093): 490-499.
- [18] Fischbach W, Malfertheiner P, Jansen PL, et al. S2k-Guideline Helicobacter pylori and gastroduodenal ulcer disease [J]. *Z Gastroenterol*, 2017, 55 (2): 167-206.

收稿日期: 2019-10-27

白介素-8 在冠心病中的研究进展

焦新峰^{1,2} 刘正霞² 鲁翔²

(1. 南京医科大学, 江苏 南京 211166; 2. 南京医科大学第二附属医院老年医学实验室, 江苏 南京 210011)

【摘要】 冠心病是由动脉粥样硬化引起的最常见的心血管疾病。近年来的研究表明炎症反应参与了动脉粥样硬化的发生和发展过程。白介素-8 是 CXC 亚家族的趋化因子, 其在冠心病的发生、发展以及作为一种潜在的标志物诊断冠心病、预测不同类型冠心病患者的临床结局和远期预后等方面发挥了重要作用。

【关键词】 动脉粥样硬化; 冠心病; 炎症; 白介素-8

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.08.014

Research Progress of Interleukin-8 in Coronary Heart Disease

JIAO Xinfeng^{1,2}, LIU Zhengxia², LU Xiang²(1. *Nanjing Medical University, Nanjing 211166, Jiangsu, China*; 2. *Laboratory of Geriatrics, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu, China*)

【Abstract】 Coronary heart disease (CHD) is the most common cardiovascular disease caused by atherosclerosis. In recent years, studies have shown that inflammatory response is involved in the occurrence and development of atherosclerosis. Interleukin-8 is a chemokine of CXC subfamily, which plays an important role in the occurrence and development of CHD, as a potential marker in the diagnosis of CHD, and in predicting the clinical outcome and long-term prognosis of patients with different types of CHD.

【Key words】 Atherosclerosis; Coronary heart disease; Inflammation; Interleukin-8

心血管疾病在世界范围内具有很高的发病率和死亡率, 近年来其发病率在中国呈上升趋势。冠心病是由动脉粥样硬化引起的最常见的心血管疾病^[1]。越来越多的研究表明, 动脉粥样硬化的发生和发展与

炎症密切相关^[2]。白介素(IL)-8 于 1987 年被发现, 是 CXC 亚家族的典型趋化因子, 随后关于其在白细胞的迁移和激活中的作用得到了广泛的研究。研究表明 IL-8 在动脉粥样硬化发生和发展的炎症反应中发

挥重要作用^[3]。现将 IL-8 与冠心病的关系综述如下。

1 IL-8 简介

IL-8 是一种公认的促炎细胞因子。它与多种炎症性疾病(如急性呼吸窘迫综合征、急性重症胰腺炎、幼年特发性关节炎、支气管哮喘以及动脉粥样硬化等)有关^[3]。几乎所有有核细胞,如内皮细胞、T 淋巴细胞和血管平滑肌细胞等都是 IL-8 的潜在来源^[4]。然而,最主要的细胞来源是单核细胞和巨噬细胞。IL-8 耐高温、抗蛋白质水解,对酸性环境也有较强的耐受性^[5]。同时其在炎症部位的相对寿命较长,IL-8 在炎症反应的早期产生,但在很长一段时间内,甚至数天和数周都保持活跃。这与大多数其他炎性细胞因子通常在体内数小时内产生和清除形成对比^[5]。在动脉粥样硬化中,最活跃的趋化因子通路 IL-8/CXCR2、GRO- α /CXCR2、MCP-1/CCR2 在病变形成的特定阶段以高度专一化和协同的方式被招募和激活,进而发挥相应作用^[6]。IL-8 是一种强有力的炎症介质,越来越多的证据表明 IL-8 与冠心病密切相关。

2 IL-8 与冠心病的关系

2.1 IL-8 与冠心病的相关性

Rus 等^[7]首次报道人动脉粥样硬化血管壁高水平表达 IL-8。通过酶联免疫吸附实验定量检测 IL-8 的水平,发现与正常内膜相比,纤维斑块中 IL-8 水平显著增加。前瞻性的 EPIC-Norfolk 人群研究提供的证据表明,血浆中 IL-8 浓度的升高与健康个体将来患冠心病的风险增加显著有关。这种关系在男性中似乎比女性更强,而且与传统的心血管危险因素和 C 反应蛋白无关^[8]。但 Herder 等^[9]检测了 381 例(294 例男性,87 例女性)冠心病患者和 1 977 例(1 006 例男性,971 例女性)非冠心病人群血清中 IL-8 水平,平均随访 11 年。研究发现冠心病患者血清 IL-8 水平显著高于非冠心病人群。使用 Cox 比例风险回归模型分析,IL-8 浓度升高与随访期间冠心病风险增加明显相关。然而,进一步的心血管和免疫危险因素的调整减弱了观察到的关联。研究证明 IL-8 水平升高先于冠状动脉事件的发生,但不是冠心病独立的危险因素。

除了 IL-8 的表达与冠心病有关,越来越多的研究关注 IL-8 基因多态性与冠心病的关系。Zhang 等^[10]纳入 217 例冠心病患者和 245 例对照者,采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性技术进行 IL-8-251A/T 基因分型。结果表明 IL-8-251A/T 多态性是共显性、显性和隐性模式下冠心病发展的独立危险因素。近来自 9 个研究包括 8 244 例患者在内的一项荟萃分析表明 IL-8-251A/T 多态性与中国冠心病患者风险显著相关,而与高加索冠心病患者无关^[11]。然而 Ren 等^[12]研究表明 IL-8 基因多态性与中国冠心病患者风

险无关。Zhang 等^[13]对中国汉族人群进行病例对照研究,结果表明 IL-8-251A/T 多态性与汉族急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)人群风险有关,同时 IL-8-251A/T 的 A 等位基因可能是 ACS 的独立预测因子,提示 IL-8 基因多态性可能与人群以及冠心病的分型有关。

2.2 IL-8 作为诊断冠心病的潜在标志物

近年来的研究表明不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)患者血浆 IL-8 水平明显高于正常对照人群,提示 IL-8 可能是临床诊断 UA 有用的预测因子^[14-15]。Liu 等^[16]的研究表明急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)组患者血清 IL-8 水平明显高于正常对照组,而稳定型心绞痛(stable angina, SA)组、UA 组 IL-8 水平与对照组之间无明显差异。提示 IL-8 可能作为早期诊断 AMI 的有用指标。Tziakas 等^[17]报道了 ACS 患者循环红细胞膜中 IL-8 含量高于 SA 患者,并且 IL-8 是诊断 ACS 的标志物,不依赖于 C 反应蛋白和总胆固醇的水平。综上所述,IL-8 可能是诊断不同类型冠心病的潜在标志物。

2.3 IL-8 预测不同类型冠心病患者的临床结局和远期预后

随着研究的深入,越来越多的证据表明 IL-8 在预测不同冠心病患者的临床结局和远期预后方面发挥重要作用。Inoue 等^[18]评价血清 10 种细胞因子水平作为冠状动脉造影确诊的冠心病患者远期预后的潜在指标。作者认为,IL-8 是预测长期心血管事件的唯一细胞因子,独立于其他 9 种细胞因子和高敏 C 反应蛋白。Qi 等^[19]的研究结果表明,冠心病患者经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)后血浆中高水平 IL-8 是 12 个月随访过程中再发心血管事件和冠状动脉再狭窄的一个强有力的独立预测因子。Cavusoglu 等^[20]测定了 180 例男性 ACS 患者血浆 IL-8 水平,并对他们进行为期 5 年的随访。结果表明血浆 IL-8 水平升高是男性 ACS 患者长期全因死亡的独立预测因子。Dominguez 等^[21]纳入 50 例 PCI 成功的 AMI 患者,根据在心脏监护病房记录到的最大程度心力衰竭分为两组:A 组(Killip 分级 = I 级)和 B 组(Killip 分级 > I 级)。在 TIMI 血流恢复 III 级的 90 min 内测定血清 IL-8 浓度,结果显示 B 组血清 IL-8 水平明显高于 A 组。研究表明血清 IL-8 水平可能是 AMI 患者 PCI 后发生心力衰竭的一个预测因素。近期 Shetelig 等^[22]的临床研究认为 PCI 后血清 IL-8 水平升高与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者梗死面积大、左室射血分数降低、微血管阻塞风险升高以及更容易发生不良临床结局有关,提示 IL-8 在心肌梗死后炎症反应中起重要作用,可能是未来潜在的治疗靶点。

3 作用机制

3.1 IL-8 促进动脉粥样硬化早期斑块形成

单核细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞在动脉粥样硬化早期斑块形成过程中均发挥重要作用。已证实致动脉粥样硬化的氧化低密度脂蛋白可诱导原代人外周血单核细胞分泌 IL-8^[23]。来自小鼠动脉粥样硬化模型的证据表明,最初白细胞与内皮细胞的黏附是通过小鼠 IL-8 的类似物生长调节致癌基因(GRO- α)介导的,随后单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)与其 CC 趋化因子受体 2(CCR2)之间的相互作用对于单核细胞跨内皮细胞渗出和向内皮下层空间募集至关重要^[24]。Gerszten 等^[25]的研究发现 IL-8 是单核细胞与血管内皮牢固粘连的有力触发因素。IL-8 在单核细胞向受损内皮细胞下的迁移过程中起着重要的作用,这是早期斑块形成的一个关键过程。

IL-8 通过与两种细胞表面受体 CXCR1 和 CXCR2 的结合从而发挥生物学效应。来自人类动脉粥样硬化病变的巨噬细胞和泡沫细胞已被证明能产生 IL-8,同时在病变的内膜中检测到 CXCR-2 的表达^[26]。巨噬细胞表达趋化因子 IL-8,与单核细胞受体 CXCR2 相互作用来募集额外的单核细胞进入损伤的动脉内皮下层^[27]。Boisvert 等^[26]用低密度脂蛋白受体基因敲除小鼠构建动物模型,这些小鼠受到辐射后,骨髓细胞中缺乏 IL-8 受体 CXCR2 的同源物 mL-8RH。研究发现与接受骨髓细胞表达受体的小鼠相比,同源物缺失小鼠的巨噬细胞数量更少,主动脉粥样硬化病变面积更小。

IL-8 对血管平滑肌细胞亦具有促有丝分裂和趋化作用,可诱导人和大鼠主动脉平滑肌细胞 DNA 合成和细胞增殖,并呈浓度依赖性^[28]。在 IL-8 的作用下,动脉粥样硬化病变的平滑肌细胞增殖并迁移到血管壁的内膜,在内膜分泌胶原纤维,在不断生长的斑块中形成纤维帽^[29]。

3.2 IL-8 在动脉粥样硬化进展(斑块破裂、出血和血栓形成等方面)发挥作用

巨噬细胞源性泡沫细胞在动脉粥样硬化病变中的积累与基质金属蛋白酶的局部释放增加相关,而这些酶的活性受金属蛋白酶的特异性组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)控制^[30]。Moreau 等^[31]通过免疫组织化学分析揭示了在人动脉粥样硬化斑块中 TIMP-1 在部分富含巨噬细胞和 IL-8 的区域表达。作者进一步证实 IL-8 在体外抑制 TIMP-1 的积聚,并推测 IL-8 可能通过抑制局部 TIMP-1 的表达,导致动脉粥样硬化斑块局部基质金属蛋白酶和 TIMPs 之间的失衡,从而破坏动脉粥样硬化斑块的稳定性。

IL-8 是中性粒细胞最重要的趋化因子之一,可诱

导中性粒细胞到达损伤的动脉内皮^[32]。同时,IL-8 能使中性粒细胞表面 CD11b/CD18 表达增加,从而直接激活凝血因子 X,启动一系列凝血系统的级联反应^[33]。中性粒细胞对动脉粥样硬化斑块的侵袭已在动物模型中得到证实,并且在 ACS 患者的粥样斑块中显示出来^[34]。中性粒细胞通过释放超氧阴离子自由基、蛋白水解酶和花生四烯酸代谢产物促进斑块破裂。此外,在受到刺激时它们与血小板聚集在一起,进一步堵塞微血管,从而促进心肌缺血/梗死^[35]。同时有研究表明,动脉粥样硬化斑块的坏死脂质核心含有红细胞膜,IL-8 与红细胞膜上受体结合,在斑块内出血时被释放到斑块中,从而可能导致炎症级联和动脉粥样硬化斑块不稳定^[17]。总之,以上机制可能有助于动脉粥样硬化斑块破裂、出血和随后的血栓形成,从而导致 UA 或 AMI 的临床症状。

3.3 IL-8 对动脉粥样硬化后期血管再生及心肌的影响

一系列研究表明 IL-8 可促进动脉粥样硬化后期血管的再生,而其对心肌细胞的影响尚存在争议,需进一步的基础和临床研究来证实。

Simonini 等^[33]通过大鼠角膜微囊实验和培养细胞法检测 IL-8 对血管生成活性的影响。结果表明中和 IL-8 可减弱活体角膜新生血管反应和抑制体外细胞培养增殖,提示 IL-8 是一种重要的血管生成介质,可能通过其血管生成特性从而促进斑块的形成。同时有研究表明 AMI 患者 IL-8 的水平与循环中 CD133 + CD45 - 祖细胞相关,并且可能促进新生血管的生成,从而改善心肌功能^[36]。然而 Boyle 等^[37]评价了直接抑制 IL-8 对新西兰白兔再灌注时心肌损伤程度的影响,结果表明中和 IL-8 可显著减轻缺血后心肌再灌注损伤兔模型的坏死程度。随后,有研究证实急性 ST 段抬高型心肌梗死合并心力衰竭患者循环中高水平的 IL-8 与 PCI 后前 6 周左心室功能改善较少相关,提示 IL-8 在缺血后心肌再灌注相关损伤中的作用有待进一步研究^[38]。

4 总结与展望

趋化因子 IL-8 作为一种经典的促炎细胞因子,在动脉粥样硬化以及冠心病的发生和发展过程中发挥重要作用,其在冠心病的发病机制和临床预后等方面需深入研究。IL-8 作为抗炎治疗潜在的靶点,为冠心病的预防、诊断、治疗和预后带来希望。

参考文献

- [1] 王建旗. 炎症预测和预防动脉粥样硬化性心血管事件的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(5): 687-690.
- [2] Lu L, Zhang RY, Wang XQ, et al. C1q/TNF-related protein-1: an adipokine marking and promoting atherosclerosis [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(22): 1762-1771.

- [3] Apostolakis S, Vogiatzi K, Amanatidou V, et al. Interleukin 8 and cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 84(3):353-360.
- [4] Nymo SH, Hulthe J, Ueland T, et al. Inflammatory cytokines in chronic heart failure; interleukin-8 is associated with adverse outcome. Results from CORONA [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(1):68-75.
- [5] Deforge LE, Fantone JC, Kenney JS, et al. Oxygen radical scavengers selectively inhibit interleukin 8 production in human whole blood [J]. *J Clin Invest*, 1992, 90(5):2123-2129.
- [6] Marques P, Collado A, Martinez-Hervas S, et al. Systemic inflammation in metabolic syndrome: increased platelet and leukocyte activation, and key role of CX3CL1/CX3CR1 and CCL2/CCR2 axes in arterial platelet-proinflammatory monocyte adhesion [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(5):1-19.
- [7] Rus HG, Vlaicu R, Niculescu F. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall [J]. *Atherosclerosis*, 1996, 127(2):263-271.
- [8] Boekholdt SM, Peters RJ, Hack CE, et al. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women; the EPIC-Norfolk prospective population study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(8):1503-1508.
- [9] Herder C, Baumert J, Thorand B, et al. Chemokines and incident coronary heart disease: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984-2002 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(9):2147-2152.
- [10] Zhang RJ, Li XD, Zhang SW, et al. IL-8-251A/T polymorphism contributes to coronary artery disease susceptibility in a Chinese population [J]. *Genet Mol Res*, 2017, 16(1):1-7.
- [11] Zhang SR, Gao Y, Huang JY. Interleukin-8 gene -251 A/T (rs4073) polymorphism and coronary artery disease risk: a meta-analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:1645-1655.
- [12] Ren BJ, She Q. Study on the association between IL-1 β , IL-8 and IL-10 gene polymorphisms and risk of coronary artery disease [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(5):7937-7943.
- [13] Zhang X, Zhang B, Zhang M, et al. Interleukin-8 gene polymorphism is associated with acute coronary syndrome in the Chinese Han population [J]. *Cytokine*, 2011, 56(2):188-191.
- [14] Caroselli C, de Rosa R, Tanzi P, et al. Endothelial immunomediated reactivity in acute cardiac ischaemia; role of endothelin 1, interleukin 8 and NT-proBNP in patients affected by unstable angina pectoris [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2016, 29(3):516-522.
- [15] Correia LCL, Andrade BB, Borges VM, et al. Prognostic value of cytokines and chemokines in addition to the GRACE Score in non-ST-elevation acute coronary syndromes [J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(7):540-545.
- [16] Liu ZX, Zhang MY, Wu J, et al. Serum CD121a (interleukin 1 receptor, type I): a potential novel inflammatory marker for coronary heart disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0131086.
- [17] Tziakas DN, Chalikias GK, Tentis IK, et al. Interleukin-8 is increased in the membrane of circulating erythrocytes in patients with acute coronary syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2008, 29(22):2713-2722.
- [18] Inoue T, Komoda H, Nonaka M, et al. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 124(3):319-325.
- [19] Qi XY, Li SR, Li JY. The prognostic value of IL-8 for cardiac events and restenosis in patients with coronary heart diseases after percutaneous coronary intervention [J]. *Jpn Heart J*, 2003, 44(5):623-632.
- [20] Cavusoglu E, Marmur JD, Yanamadala S, et al. Elevated baseline plasma IL-8 levels are an independent predictor of long-term all-cause mortality in patients with acute coronary syndrome [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 242(2):589-594.
- [21] Dominguez RA, Abreu GP, Garcia GM, et al. Prognostic value of interleukin-8 as a predictor of heart failure in patients with myocardial infarction and percutaneous intervention [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 111(1):158-160.
- [22] Shetelig C, Limalanathan S, Hoffmann P, et al. Association of IL-8 with infarct size and clinical outcomes in patients with STEMI [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(2):187-198.
- [23] Bekkering S, Quintin J, Joosten LAB, et al. Oxidized low-density lipoprotein induces long-term pro-inflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(8):1731-1738.
- [24] Huo Y, Weber C, Forlow SB, et al. The chemokine KC, but not monocyte chemoattractant protein-1, triggers monocyte arrest on early atherosclerotic endothelium [J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(9):1307-1314.
- [25] Gerszten RE, Garcia-Zepeda EA, Lim YC, et al. MCP-1 and IL-8 trigger firm adhesion of monocytes to vascular endothelium under flow conditions [J]. *Nature*, 1999, 398(6729):718-723.
- [26] Boisvert WA, Santiago R, Curtiss LK, et al. A leukocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR-2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(2):353-363.
- [27] Tabas I, Bornfeldt KE. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2016, 118(4):653-667.
- [28] Tang HP, Sun LX, Han W. Endothelial cells on the proliferation and expression of intercellular adhesion molecule 1 and interleukin 8 of vascular smooth muscle cells [J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(4):4363-4370.
- [29] Huang A, Patel S, McAlpine CS, et al. The role of endoplasmic reticulum stress-glycogen synthase kinase-3 signaling in atherogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6):1607-1620.
- [30] Johnson JL. Metalloproteinases in atherosclerosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 816:93-106.
- [31] Moreau M, Brocheriou I, Petit L, et al. Interleukin-8 mediates downregulation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in cholesterol-loaded human macrophages relevance to stability of atherosclerotic plaque [J]. *Circulation*, 1999, 99:420-426.
- [32] Gonzalez-Aparicio M, Alfaro C. Influence of interleukin-8 and neutrophil extracellular trap (NET) formation in the tumor microenvironment; is there a pathogenic role? [J]. *J Immunol Res*, 2019, 2019:6252138.
- [33] Simonini A, Moscucci M, Muller DW, et al. IL-8 is an angiogenic factor in human coronary atherectomy tissue [J]. *Circulation*, 2000, 101(13):1519-1526.
- [34] Naruko T, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2002, 106(23):2894-2900.
- [35] Distelmaier K, Winter MP, Dragschitz F, et al. Prognostic value of culprit site neutrophils in acute coronary syndrome [J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(3):257-265.
- [36] Schomig K, Busch G, Steppich B, et al. Interleukin-8 is associated with circulating CD133+ progenitor cells in acute myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(9):1032-1037.
- [37] Boyle EM, Kovachich JC, Hébert CA. Inhibition of interleukin-8 blocks myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1998, 116(1):114-121.
- [38] Husebye T, Eritsland J, Arnesen H, et al. Association of interleukin 8 and myocardial recovery in patients with ST-elevation myocardial infarction complicated by acute heart failure [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e112359.

收稿日期:2019-05-12