

老年高血压病患者白细胞流变性和细胞粘附分子表达的变化

龚侃 杨美英 杨守海 任秋萍 郭志军 刘成玉

(济南军区青岛第一疗养院, 青岛 266071)

主题词 老年; 高血压; 白细胞; 内皮; 流变性; 粘附性; 酶联免疫吸附法; 患者

摘要 为探讨白细胞流变性和细胞粘附分子表达与老年高血压病患者病情变化的关系, 应用细胞变形能力测定仪、体外血栓血小板粘附两用仪及酶联免疫吸附法检测 104 例老年高血压病患者和 56 例健康老年人外周血白细胞变形能力、白细胞粘附功能、白细胞 CD18 表达、血清可溶性细胞间粘附分子- 1 及可溶性血管细胞粘附分子- 1 浓度的变化, 并进行对比分析。结果发现, 老年高血压病患者的白细胞滤过指数、白细胞粘附率、白细胞 CD18 表达、血清可溶性细胞间粘附分子- 1 及可溶性血管细胞粘附分子- 1 浓度均高于健康老年人, 差异有极显著性 ($P < 0.001$)。老年高血压病患者上述各项指标随病情严重程度增加而增高。老年高血压病患者白细胞滤过指数与白细胞粘附率呈正相关 ($r = 0.562, P < 0.001$), 白细胞滤过指数和白细胞粘附率与白细胞 CD18 表达、血清可溶性细胞间粘附分子- 1 和可溶性血管细胞粘附分子- 1 浓度呈正相关 ($r = 0.579 \sim 0.816, P < 0.001$)。结果提示, 白细胞变形能力降低, 白细胞粘附功能、白细胞 CD18 表达、血清可溶性细胞间粘附分子- 1 和可溶性血管细胞粘附分子- 1 浓度增高与老年高血压病的发生及病情变化有密切关系。

Changes of Leukocyte Rheologic Characteristics and Expression of Cellular Adhesion Molecule in Aged Patients with Hypertension

GONG Kan, YAND Mei- Ying, YAND Shou- Hai, REN Qiu- Ping, GUO Zhi- Jun and LIU Cheng- Yu

(Qingdao First Sanatorium of Jinan Military Region, Qingdao 266071, China)

MeSH Aged; Hypertension; Leukocytes; Endothelium; Rheology; Adhesiveness; Enzyme Linked Immunosorbent Assay; Patients

ABSTRACT **Aim** To explore the changes of leukocyte rheologic characteristics and cellular adhesion molecules (CAMS) expression in aged patients with hypertension. **Methods** By using the erythrocyte deformability apparatus, thrombus and platelet adhesion dual- purpose apparatus and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) methods, the leukocyte deformability (LD), leukocyte adhesion function (LAF), leukocyte CD18 expression, serum soluble intercellular adhesion molecule- 1 (sICAM- 1) concentration and serum soluble vascular cellular adhesion molecule- 1 (sVCAM- 1) concentration were measured in 104 aged patients with hypertension and 56 controls. **Results**

The leukocyte filtration index (LFI), leukocyte adhesion rate (LAR), leukocyte CD18 expression, sICAM- 1 concentration and sVCAM- 1 concentration were significantly higher in aged patients with hypertension than those in controls ($P < 0.001$). Remarkable differences of these parameters were found in patients with three stages ($P < 0.001$), and the most obvious increase of the changes was found in stage Ⅲ.

In aged patients with hypertension, the LFI was positively related to the LAR ($r = 0.562, P < 0.001$), LFI and LAR were positively related to leukocyte CD18 expression, sICAM- 1 concentration and sVCAM- 1 concentration ($r = 0.579 \sim 0.816, P < 0.001$). **Conclusion** It showed that the decrease of LD and the increase of LAF, leukocyte CD18 expression, sICAM- 1 concentration and sVCAM- 1 concentration might participate in the pathogenesis of hypertension.

老年人是高血压病的重要发病群体, 对老年高血压病的研究涉及许多方面, 其中白细胞与高血压病的关系已引起人们的重视^[1,2]。本文从老年高血压病患者外周血白细胞变形能力(leukocyte deformability, LD)、白细胞粘附功能(leukocyte adhesion function, LAF)、白细胞 CD18 表达、血清可溶性细胞间粘附分子- 1 (soluble intercellular adhesion molecule- 1, sICAM- 1) 及血清可溶性血管细胞粘附分子- 1 (sol

uble vascular cellular adhesion molecule- 1, sVCAM- 1) 表达的变化着手, 以探讨其在老年高血压发病中的作用。

1 对象和方法

1.1 对象

1.1.1 高血压组 根据 1978 年 WHO 诊断和分期标准, 选择老年高血压病患者 104 例, 男性 58 例, 女性 46 例, 平均年龄 68.1 ± 5.07 岁, 其中高血压病Ⅰ期 36 例, Ⅱ期 38 例, Ⅲ期 30 例。所有患者均无糖

尿病、冠心病及肝肾疾病。

1.1.2 对照组 选择 56 例健康老年人, 其中男性 30 例, 女性 26 例, 平均年龄 66.9 ± 4.86 岁。

1.2 方法

1.2.1 白细胞变形能力测定 采用 Percoll 液分离白细胞, 用 Tris 缓冲液洗涤三遍, 配制成终浓度为 $3 \times 10^9/L$ 白细胞悬液(台盼蓝染色, 白细胞活力 $> 95\%$)^[3]。采用 DXC-300 型核孔膜红细胞变形能力测定仪(上海医科大学生产, 聚碳酸酯核孔膜厚 10 μm , 孔径 5 μm , 孔密度 $4 \times 10^9/m^2$), 于 -1.96 kPa 测定白细胞悬液和缓冲液最初 0.5 mL 的滤过时间(t_b 和 t_s), 计算白细胞滤过指数(leukocyte filtration index, LFI), 并作为 LD 的指标。

1.2.2 白细胞粘附功能测定 采用 WYJ-④型体外血栓血小板粘附两用仪(无锡电子仪器二厂生产)测定白细胞粘附率(leukocyte adhesion rate, LAR)^[4], 并作为 LAF 的指标。

1.2.3 白细胞 CD18 表达测定 采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)^[5]检测白细胞 CD18 表达, 以每分钟吸光度(A/min·g)表示。

1.2.4 血清可溶性细胞间粘附分子-1 测定 采用 ELISA 法^[6], 药盒购自美国 P&D system。

1.2.5 血清可溶性血管细胞粘附分子-1 测定 采用 ELISA 法^[7], 药盒购自奥地利 Blender Med system。

1.3 统计学处理

所有数据均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用 t 检验, 三组结果比较采用方差分析, 相关关系采用直线相关分析。

2 结果

老年高血压病患者 LFI、LAR、白细胞 CD18 表达、血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 浓度与对照组相比均明显增高, 差异具有极显著性($P < 0.001$)。随着病情严重程度的增加, 各指标增高逐渐明显($P < 0.001$), 见表 1 和 2 (Table 1 and 2)。老年高血压病患者 LFI 与 LAR 呈正相关($r = 0.562, P < 0.001$), LFI 和 LAR 与白细胞 CD18 表达、sICAM-1 及 sVCAM-1 浓度呈正相关($r = 0.579 \sim 0.816, P < 0.001$)。

表 1. 老年高血压病患者白细胞滤过指数、白细胞粘附率、CD18 表达、血清可溶性细胞间粘附分子-1 浓度和血清可溶性血管细胞粘附分子-1 浓度变化

Table 1. Changes of LFI, LAR, CD18 expression, sICAM-1 and sVCAM-1 concentration in aged patients with hypertension ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	LFI	LAR (%)	CD18 expression ($\times 10^6$ A/min·g)	sICAM-1 ($\mu g/L$)	sVCAM-1 ($\mu g/L$)
Control	56	3.26 ± 0.47	32.65 ± 4.82	2.62 ± 0.32	168.44 ± 48.25	486.36 ± 68.41
Hypertention	104	5.70 ± 0.57^a	72.15 ± 18.46^a	5.89 ± 0.52^a	411.37 ± 95.42^a	782.67 ± 84.06^a

a: $P < 0.001$, compared with control group

表 2. 不同分期的老年高血压病患者白细胞滤过指数、白细胞粘附率、CD18 表达、血清可溶性细胞间粘附分子-1 浓度和血清可溶性血管细胞粘附分子-1 浓度变化

Table 2. Changes of LFI, LAR, CD18 expression, sICAM-1 and sVCAM-1 concentration in patients with different stage ($\bar{x} \pm s$)

Stages	n	LFI	LAR (%)	CD18 expression ($\times 10^6$ A/min·g)	sICAM-1 ($\mu g/L$)	sVCAM-1 ($\mu g/L$)
iv	36	4.45 ± 0.52	46.39 ± 8.47	3.14 ± 0.40	254.69 ± 56.74	626.42 ± 74.33
㊸	38	5.62 ± 0.71^a	74.82 ± 19.25^a	4.62 ± 0.54^a	435.28 ± 84.85^a	741.22 ± 85.63^a
㊹	30	7.84 ± 0.96^a	85.16 ± 22.37^a	7.86 ± 0.62^a	614.25 ± 96.00^a	981.57 ± 92.48^a

a: $P < 0.001$, compared with front stage

3 讨论

粘附分子是存在于细胞表面的糖蛋白, 其中白细胞 CD18 是存在于白细胞表面的粘附分子(糖蛋白)的 β 链, 它参与白细胞与白细胞及白细胞与内皮

细胞间的粘附, 而 sICAM-1 和 sVCAM-1 主要存在于内皮细胞表面, 其主要作用是介导白细胞与内皮细胞的粘附。有报道说, 白细胞之间及白细胞与血管内皮细胞之间的粘附是动脉粥样硬化组织损伤的

主要原因之一^[8,9],那么老年高血压病患者的 LD、LAF 及细胞粘附分子表达的变化如何呢?目前报道尚少。本文以老年高血压病患者为研究对象,研究白细胞流变性和细胞粘附分子表达与老年高血压病病情变化的关系,结果显示,老年高血压病患者 LD 明显降低(LFI 增高),LAF(LAR)、白细胞 CD18 表达、血清 sICAM-1 及 sVCAM-1 浓度明显增高,且随病情加重各指标增高逐渐明显,提示 LD 降低和 LAF、CAMS 表达增高参与了高血压的发生及与病情严重程度和并发症的发生有关。本文结果还显示,LD 降低(LFI 增高)及 LAF(LAR)增高与白细胞 CD18 表达、血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 浓度呈正相关,提示老年高血压病患者 LD 降低、LAF 增高与白细胞 CD18 表达及血清 sICAM-1 和 sVCAM-1 浓度增高有关。

老年高血压病患者白细胞 CD18 表达和血清 sICAM-1 及 sVCAM-1 浓度增高所引起的 LAF 增高,一方面使白细胞易于粘附到血管内皮细胞,增加微小血管及毛细血管阻力,并造成血管损伤;另一方面使白细胞之间粘附增加,白细胞不易通过毛细血管,造成毛细血管中白细胞堆积和血管阻力升高,而且粘附于内皮细胞上的白细胞易被激活,产生细胞毒物质,损伤内皮细胞或改变内皮细胞功能,从而发生血管损伤、粥样斑块形成等并发症。有研究表明,白细胞与内皮细胞的这种相互作用不仅发生在毛细血管,在大动脉中也有发生,提示高血压的血管结构改变和心、脑、肾等脏器功能障碍与白细胞粘附到内皮细胞及浸润到内皮下组织有关^[10,11]。本文另一结果显示,老年高血压病患者 LFI 与 LAR 呈正相关,提示白细胞变形能力降低与白细胞粘附功能增高互为因果,形成恶性循环,这可能正是高血压病病情严重和预后不良的原因之一。

白细胞变形能力(LD)降低和 LAF 增高及细胞粘附分子表达增高参与了高血压及其各种并发症的发生,且与病情严重程度有关。针对以上环节寻找

有效药物,可能有助于高血压的治疗,这为临床治疗高血压病开拓了一个新思路。

参考文献

- 1 Schmid-Schonbein GW, Seiffge D, Delano FA, et al. Leukocyte counts and activation in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Hypertension*, 1991, **17**: 323
- 2 Shen K, Delano FA, Zweifach BW, et al. Circulating leukocyte counts, activation and degranulation in Dahl hypertension rats. *Circ Res*, 1996, **76**: 276
- 3 Franzini E, Martin FM, Chan T. Leukocyte filtrability: its measurement in the laboratory and effects of pentoxifylline. *Clin Hemorheol*, 1988, **8**: 477
- 4 梁维岗. 白细胞粘附试验及其临床应用. 陕西医学检验, 1993, **8**: 38
- 5 陈骏, 龚肖崎. ELISA 法定量检测兔中性粒细胞 CD18 表达的变化. 中国免疫学杂志, 1994, **10**: 224
- 6 Mclean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature*, 1987, **330**: 132
- 7 Morisaki N, Saito I, Tamura K, et al. New indices of ischemic heart disease and aging: Studies on the serum levels of soluble intercellular adhesion molecules-1 (ICAM-1) and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with hypercholesterolemia and ischemic heart disease. *Atherosclerosis*, 1997, **131** (1): 43
- 8 Lehr HA, Krober M, Hubner C, et al. Simulation of leukocyte/endothelium interaction by oxidized low density lipoprotein in hairless mice: Involvement of CD11/CD18 adhesion receptor complex. *Lab Invest*, 1993, **68**: 388
- 9 Blann AD, Seigneur M, Steiner M, et al. Circulating ICAM-1 and VCAM-1 in peripheral artery disease and hypercholesterolaemia: relationship to the location of atherosclerotic disease, smoking, and in the prediction of adverse events. *Thromb-Haemost*, 1998, **79** (6): 1080
- 10 Harlan JM. Leukocyte-endothelial interaction. *Blood*, 1985, **65**: 513
- 11 Liu Y, Liu T, McCarron RM, et al. Evidence for activation of endothelium and monocytes in hypertensive rats. *Am J Physiol*, 1996, **270**: H2125

(此文 1999-04-06 收到, 1999-08-09 修回)

(此文编辑 文玉珊)