

## 脑梗死并高脂血症患者血浆P-选择素水平的变化及降脂干预

吕以杰, 张丽华<sup>1</sup>, 颜淑红<sup>2</sup>, 张峰<sup>1</sup>, 朱世明

(山东大学临床医学院济南中心医院心内科, 1. 神经内科; 2. 内科实验室, 山东省济南市 250013)

[主题词] 脑梗死; P-选择素; 动脉粥样硬化; 炎症; 辛伐他汀

[摘要] 为研究动脉粥样硬化性脑梗死患者动脉粥样硬化病变的炎症反应以及降脂干预对其产生的影响, 以酶标多克隆抗体夹心法及硝酸还原酶比色法测定 36 例健康对照组、30 例急性脑梗死并高胆固醇血症组及 28 例急性脑梗死并高甘油三酯血症组患者应用辛伐他汀治疗前后血浆 P-选择素、氧化型低密度脂蛋白和血清一氧化氮的水平。结果发现, 两组脑梗死患者血浆 P-选择素和氧化型低密度脂蛋白水平较对照组明显增高, 血清一氧化氮水平明显减低。急性脑梗死并高胆固醇血症组患者的血浆 P-选择素水平与血浆氧化型低密度脂蛋白和低密度脂蛋白水平呈显著正相关, 与血清一氧化氮水平呈显著负相关; 急性脑梗死并高甘油三酯血症组患者的血浆 P-选择素水平与氧化型低密度脂蛋白和甘油三酯水平呈显著正相关。辛伐他汀治疗 6 周后, 两组脑梗死患者的血浆 P-选择素和氧化型低密度脂蛋白水平明显减低, 血清一氧化氮水平明显回升。以上提示, 急性脑梗死并高胆固醇血症和高甘油三酯血症患者均存在着动脉粥样硬化病变的炎症反应, 其炎症反应的发展与血浆 P-选择素水平的变化及血浆氧化型低密度脂蛋白、低密度脂蛋白、甘油三酯和血清一氧化氮水平的变化相一致, 降脂干预可阻止动脉粥样硬化病变炎症反应的发展。

[中图分类号] R365

[文献标识码] A

## Study of Levels of Plasma P-Selectin and Interventions of Lipid-Lowering in the Patients of Cerebral Infarction with Hyperlipidemia

LU Yi-Jie, ZHANG Li-Hua, YAN Shu-Hong, ZHANG Feng, and ZHU Shi-Ming

(Department of Cardiology, Jinan Central Hospital, Clinical Medical College of Shandong University, Jinan 250013, China)

[MeSH] Cerebral Infarction; P-Selectin; Atherosclerosis; Inflammation; Simvastatin

[ABSTRACT] **Aim** To study the inflammatory reaction in the arteriosclerotic lesions and effect of it by interventions of lipid-lowering in the patients of Acute cerebral infarction (ACI) with hyperlipidemia. **Methods** To measure the level of soluble plasma P-selectin and oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) by ELISA and serum nitric oxide (NO) by colorimetric analysis method before and after treatment with simvastatin in 30 patients of ACI with hypercholesterolemia (HC group), 28 patients of ACI with hypertriglyceridemia (HTG group) and 36 normal controls. **Results** The patients with ACI of HC group and HTG group had higher levels of plasma P-selectin and ox-LDL, lower level of serum NO than control group. A direct positive correlation was observed in P-selectin level with ox-LDL, LDL-C and ox-LDL, TG in HC group and HTG group separately. A direct negative correlation was found between plasma P-selectin and NO levels in patients of HC group. After administration of simvastatin (20 mg/d for 6 weeks) to patients of HC group and HTG group, plasma P-selectin and ox-LDL levels reduced significantly and serum NO level elevated significantly. **Conclusions** The inflammatory reaction in the arteriosclerotic lesions exists both in the patients of ACI with hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, the development of it is synchronized with the levels of plasma P-selectin, ox-LDL, TG and serum NO, which can be blocked by intervention of lipid-lowering.

近年来,我国脑卒中的发病率及死亡率明显上升,远远高于其它心脑血管疾病<sup>[1]</sup>,因此有效降低脑卒中的发病率及死亡率是我国疾病防治工作的重中之重。国外几项大规模临床试验表明<sup>[2,3]</sup>,降脂干预可使脑卒中发生的危险下降 29%~31%,总死亡率危险下降 22%~44%,为脑卒中的防治开辟了一

条新的途径。但降脂治疗缺血性脑卒中的机理仍不甚了解,可能涉及阻止动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)病变的炎症反应,改善血管内皮细胞功能,使 As 病变消退等<sup>[4]</sup>。P-选择素是粘附分子选择素家族中的一员,位于血管内皮细胞 Weibel-Palade 小体和血小板  $\alpha$  颗粒膜上,参与血管局部的炎症反应和 As 的发生、发展<sup>[5,6]</sup>。本文通过测定急性脑梗死并高胆固醇血症(hypercholesterolemia, HC)和高甘油三酯血症(hypertriglyceridemia, HTG)患者在辛伐他汀治疗前后血浆 P-选择素水平的变化,以及与血浆氧化型低

[收稿日期] 2001-09-17 [修回日期] 2002-03-02

[作者简介] 吕以杰,男,1957 年出生,山东文登人,心内科副主任医师,硕士生导师,主要从事动脉粥样硬化、血脂的临床及基础研究。张丽华,女,1964 年出生,山东莱阳人,神经内科副主任医师,医学硕士,主要从事脑血管疾病的基础及临床研究。

密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)水平和血清一氧化氮(nitric oxide, NO)水平的相关性,探讨动脉粥样硬化性脑梗死并高胆固醇血症和高甘油三酯血症患者的动脉粥样硬化病变炎症反应及降脂干预对其产生的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 对象及分组

正常对照组选用健康体检者 36 例,其中男 25 例,女 11 例,年龄 55~75 岁,平均  $68.4 \pm 7.7$  岁。急性脑梗死并高脂血症组选用 As 性脑梗死患者 58 例,发病在 24~72 h 内,诊断符合第 2 届全国脑血管病学术会议第 4 次会议修订的标准,经颅脑 CT 和颅脑 MRI 确诊。脑梗死组再分为脑梗死并高胆固醇血症组(简称 HC 组)和脑梗死并高甘油三酯血症组(简称 HTG 组),其中脑梗死并高胆固醇血症组 30 例,男 21 例,女 9 例,年龄 55~78 岁,平均  $69.5 \pm 8.6$  岁;脑梗死并高甘油三酯血症组 28 例,男 23 例,女 5 例,年龄 56~78 岁,平均  $70.4 \pm 9.3$  岁。高脂血症的分类和诊断标准按文献[7]:高胆固醇血症为血清总胆固醇(total cholesterol, TC)  $\geq 5.20$  mmol/L、低密度脂蛋白(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)  $\geq 3.12$  mmol/L、血清甘油三酯(triglyceride, TG)  $< 1.7$  mmol/L。高甘油三酯血症为血清甘油三酯  $\geq 1.7$  mmol/L、血清总胆固醇  $< 5.20$  mmol/L、低密度脂蛋白  $< 3.12$  mmol/L。脑梗死均除外 4 周内服用降脂药物及阿司匹林、抗生素、维生素 E 等抗炎、抗氧化作用药物者、合并未控制的高血压病、糖尿病、风湿性疾病、感染和甲状腺疾病者、有严重肝肾疾病者。对照组与脑梗死两组在年龄、性别方面相匹配。

### 1.2 服药方法

脑梗死患者在发病 72 h 内给予辛伐他汀(商品名舒降之,由默沙东中国有限公司提供) 20 mg,每晚一次顿服。观察期间停用一切影响血脂代谢药物及阿司匹林、维生素 E 等抗炎抗氧化作用药物。生活习惯及方式不变。对照组采集一次空腹静脉血,脑梗死患者在服药前、用药后 6 周分别采空腹静脉血 10 mL,3 h 内分离血清,于  $-20^{\circ}\text{C}$  冰冻保存,集中在 1 月内检测,各项测定均由专人严格按照规定方法操作。

### 1.3 各项指标测定方法

血浆 P-选择素(试剂盒由奥地利 Bender 公司提供)、ox-LDL(试剂盒由上海荣盛生物制药厂提供)以酶标多克隆抗体夹心法测定,血清 NO(试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供)采用硝酸还原酶比

色法测定,测定仪器使用美国伯乐公司生产 550 型酶标仪。血浆总胆固醇和甘油三酯测定采用过氧化物酶—终点法,高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)测定采用磷钨酸—镁沉淀法,低密度脂蛋白胆固醇由分析仪所设公式(Friedwald 公式)计算得出:

$$\text{LDLC} = \text{TC} - \text{HDLC} - \text{TG}/2.2$$

上述血脂指标经过标准化检验,采用日本产 Olympus Au 600 全自动生物化学分析仪测定。

### 1.4 统计学方法

数据用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较用  $t$  检验及直线相关分析。

## 2 结果

### 2.1 各组 P-选择素及血脂水平的比较

从表 1(Table 1)可见,脑梗死组血浆 P-选择素和氧化型低密度脂蛋白水平较对照组均有明显增高,血清一氧化氮水平明显减低。脑梗死并高胆固醇血症组总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇较对照组明显增高。脑梗死并高甘油三酯血症组甘油三酯与对照组比较明显增高,高密度脂蛋白胆固醇明显减低。脑梗死并高胆固醇血症组血浆 P-选择素、ox-LDL、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平较高甘油三酯血症组明显增高,高甘油三酯血症组甘油三酯较高胆固醇血症组明显增高,差异均有显著性,而血清一氧化氮和高密度脂蛋白胆固醇在两组间无显著差异。

表 1. 脑梗死并高脂血症患者 P-选择素及血脂的水平。

Table 1. Comparison of P-selectin and serum lipid in each groups ( $\bar{x} \pm s$ ).

Index	Normal (n = 36)	ACI	
		HC (n = 30)	HTG (n = 28)
P-selectin (mg/L)	$0.80 \pm 0.32$	$1.39 \pm 0.60^c$	$1.04 \pm 0.40^{cd}$
ox-LDL (mg/L)	$0.68 \pm 0.26$	$1.05 \pm 0.52^c$	$0.82 \pm 0.29^{cd}$
NO ( $\mu\text{mol/L}$ )	$96.7 \pm 32.7$	$68.5 \pm 46.8^b$	$74.9 \pm 30.1^b$
TC (mmol/L)	$4.72 \pm 0.40$	$5.96 \pm 0.74^c$	$4.93 \pm 0.66^d$
TG (mmol/L)	$1.71 \pm 0.38$	$1.64 \pm 0.87$	$2.43 \pm 0.94^{ef}$
LDLC (mmol/L)	$2.57 \pm 0.72$	$3.83 \pm 0.80^c$	$2.63 \pm 0.86^e$
HDLC (mmol/L)	$1.44 \pm 0.27$	$1.32 \pm 0.24$	$1.27 \pm 0.29^a$

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , c:  $P < 0.001$ , compared with normal group;

d:  $P < 0.05$ , e:  $P < 0.01$ , f:  $P < 0.001$ , compared with HC group.

### 2.2 血浆 P-选择素水平与其它指标相关性分析

脑梗死并高胆固醇血症组血浆 P-选择素水平

与血浆 ox-LDL 和低密度脂蛋白胆固醇水平呈显著正相关( $r = 0.71, P < 0.01$ ;  $r = 0.50, P < 0.01$ ), 与血清一氧化氮水平呈显著负相关( $r = -0.52, P < 0.01$ ); 与总胆固醇、甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇无显著相关性( $r = 0.18, 0.03, 0.30$ )。高甘油三酯血症组血浆 P-选择素水平与血浆 ox-LDL 和甘油三酯水平呈显著正相关( $r = 0.49, P < 0.01$ ;  $r = 0.65, P < 0.01$ ), 与一氧化氮、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇无显著相关性( $r = -0.29, 0.02, 0.27$  和  $0.13$ )。

### 2.3 辛伐他汀治疗前后各项指标的比较

表 2. 脑梗死并高脂血症患者治疗前后各项指标对比( $\bar{x} \pm s$ )。

Table 2. Comparison of indexes before and after treatment of simvastatin of ACI with HC group and HTG group.

Index	HC group (n= 30)		HTG group (n= 28)	
	before treat	after treat	before treat	after treat
P-selectin(mg/L)	1.39 ± 0.60	0.91 ± 0.38 <sup>c</sup>	1.04 ± 0.32	0.86 ± 0.26 <sup>a</sup>
ox-LDL(mg/L)	1.05 ± 0.52	0.78 ± 0.37 <sup>a</sup>	0.82 ± 0.29	0.69 ± 0.17 <sup>a</sup>
NO(μmol/L)	68.5 ± 46.8	92.2 ± 34.5 <sup>a</sup>	74.6 ± 32.8 <sup>a</sup>	94.6 ± 32.8 <sup>a</sup>
TC(mmol/L)	5.96 ± 0.74	5.12 ± 0.92 <sup>c</sup>	4.93 ± 0.66	4.57 ± 0.42 <sup>a</sup>
TG(mmol/L)	1.64 ± 0.87	1.46 ± 0.70	2.43 ± 0.94	1.6 ± 0.66 <sup>a</sup>
LDLC(mmol/L)	3.83 ± 0.80	2.85 ± 0.72 <sup>c</sup>	2.63 ± 0.86	2.17 ± 0.56 <sup>b</sup>
HDLc(mmol/L)	1.32 ± 0.24	1.43 ± 0.21	1.27 ± 0.29	1.43 ± 0.28 <sup>a</sup>

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , c:  $P < 0.001$ , compared with before treatment.

## 3 讨论

动脉粥样硬化不仅是一种脂质堆积的疾病, 也代表一种慢性炎症过程<sup>[8]</sup>。炎症始终贯穿动脉粥样硬化发生发展的全过程, 也是引发急性临床事件的关键环节, P-选择素则是这一环节的主要粘附分子<sup>[5]</sup>。在动脉粥样硬化病变时, 血管内皮细胞功能障碍, 对粘附分子, 特别是 P-选择素表达增高, 后者介导炎症细胞粘附在动脉粥样硬化病变周围, 造成局部炎症浸润性反应<sup>[9]</sup>, 并促使白细胞穿出血管壁进入脑实质, 导致缺血区脑组织的损伤<sup>[10]</sup>。P-选择素还可加速血小板的聚集, 增加纤维蛋白对白细胞的网络, 在动脉粥样硬化血栓形成过程中发挥重要作用<sup>[11]</sup>。有研究表明, P-选择素水平的变化可反映动脉粥样硬化病变的炎症反应状况<sup>[12]</sup>。

本研究结果表明, 急性脑梗死并高胆固醇血症组和高甘油三酯血症组患者的血浆 P-选择素水平较对照组明显增高, 提示脑梗死患者存在动脉粥样硬化病变的炎症反应。Connolly 等<sup>[13]</sup>通过动物局灶性脑缺血模型发现, 脑缺血 30 min, 缺血区脑组织微

脑梗死并高胆固醇血症组与高甘油三酯血症组经辛伐他汀治疗后其血浆 P-选择素和 ox-LDL 水平较治疗前均有明显降低, 血清一氧化氮水平明显升高。高胆固醇血症组总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇较治疗前分别下降 14.1% 和 25.5% ( $P < 0.001$ ), 甘油三酯下降了 13.1%, 高密度脂蛋白胆固醇升高了 7.7% (差异无显著性)。高甘油三酯血症组总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇分别下降了 37.3%、30.4% 和 17.5%, 高密度脂蛋白胆固醇升高了 11.2% (差异均有显著性)。

血管内皮细胞就有 P-选择素的表达, 同时缺血区的炎症细胞数量也明显增加。其结果是 P-选择素表达增加的缺血区脑血流恢复差, 脑梗死的面积明显增大。因此, 血浆 P-选择素可能参与了动脉粥样硬化性脑梗死炎症反应的病理过程, 而血浆 P-选择素是反映这一过程的主要指标。

血浆氧化型低密度脂蛋白和血清一氧化氮水平的变化是反映动脉粥样硬化病变中脂质过氧化损伤和内皮功能状况的主要因素。血管内氧化型低密度脂蛋白的增加, 加速了与巨噬细胞的结合和泡沫细胞的形成及脂核的增大, 加速了动脉粥样硬化的形成。另外, 氧化型低密度脂蛋白还可启动细胞内的转录因子 NF- $\kappa$ B, 使内皮细胞产生 P-选择素增加, 进一步加剧了血管粥样硬化病变的炎症反应<sup>[8]</sup>。一氧化氮是动脉粥样硬化抑制因子, 具有扩张血管, 抑制粘附分子对炎症细胞的粘附和血小板聚集的作用。在动脉粥样硬化病变的环境下, 内皮细胞对一氧化氮的合成下降, 血清一氧化氮水平降低, 一氧化氮对 P-选择素的抑制作用下降, 血管粥样硬化病变的炎症反应增加<sup>[14]</sup>。实验结果发现, 脑梗死并高胆固醇血症组

和高甘油三酯血症组患者血浆氧化型低密度脂蛋白水平较对照组明显增高,血清一氧化氮水平明显减低,提示脂质过氧化及内皮细胞功能减低与动脉粥样硬化病变的炎症反应共同参与了动脉粥样硬化的发生和发展。

本研究结果显示,脑梗死并高胆固醇血症组的总胆固醇和 LDL 较脑梗死并高甘油三酯血症组明显增高,其血浆 P-选择素和氧化型低密度脂蛋白水平亦明显上升,其血浆 P-选择素水平的变化与血浆氧化型低密度脂蛋白和低密度脂蛋白胆固醇水平的变化呈显著正相关,与血清一氧化氮水平呈显著负相关。表明脂质代谢紊乱,特别是低密度脂蛋白胆固醇水平的增高是诱发脑梗死患者的血管内 P-选择素表达明显增加的主要因素。脑梗死并高甘油三酯血症组与对照组比较,其血浆总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平虽不增高,但血浆甘油三酯水平明显增高,高密度脂蛋白胆固醇水平明显减低,且血浆 P-选择素水平的变化与甘油三酯呈直接正相关。提示甘油三酯水平的增高及高密度脂蛋白胆固醇水平的降低亦可能是诱发脑梗死患者的血管内 P-选择素表达明显增加的又一重要因素。有学者观察了 736 例老年患者的血脂分布与心脑血管疾病的关系,发现除了总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇的增高以外,甘油三酯的增高和高密度脂蛋白胆固醇的降低在脑梗死的发病中占有较大比例<sup>[15]</sup>,这可能与中国人膳食特点以糖类有关。高甘油三酯血症可通过脂质交换改变低密度脂蛋白胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇的组成和代谢,使小而密 LDL (small dense LDL, sLDL) 升高,高密度脂蛋白胆固醇降低<sup>[16]</sup>。sLDL 颗粒较小,易于穿过动脉内皮,易于被氧化修饰,易于与血管内膜蛋白多糖结合,因此, sLDL 有更强的致动脉粥样硬化作用,也是高甘油三酯血症致脑梗死的发病机理之一。

若能阻断脑缺血损伤早期阶段的 P-选择素的表达,减少动脉粥样病变的炎症反应,可减少卒中后缺血区脑组织神经元的死亡,减少梗死面积,改善病人预后<sup>[10]</sup>。本结果显示,应用辛伐他汀治疗 6 周后,脑梗死患者在血脂水平明显下降的同时,血浆 P-选择素和氧化型低密度脂蛋白水平显著下降,血清一氧化氮水平显著回升,提示辛伐他汀的降脂干预能够阻止脑梗死患者的血管粥样病变的炎症反应,改善血管内皮细胞功能。有学者通过高脂饲养造成兔的动脉粥样硬化模型,再经过他汀药物治疗

后发现,他汀药物可明显减少血管内膜下巨噬细胞的浸润反应,使内皮细胞对 P-选择素水平的表达下调,减低了动脉粥样硬化血管内炎症细胞向内皮细胞的粘附<sup>[17]</sup>。因此作者认为, HMG-CoA 还原酶抑制剂可能通过阻止动脉粥样硬化病变的炎症反应途径,打断了动脉粥样硬化发生的环节,阻止其病程的进展,从而达到减少临床事件发生的目的。

HMG-CoA 还原酶抑制剂的副作用是有肌溶解现象、肝功能损害和胃肠道反应。本研究 58 例患者中,1 例出现一过性肌痛现象,3 例出现腹胀,心肌酶、肝功能检测均正常,继续服药 1 周后症状消失。本研究的不足是病例数较少和未设治疗对照组,在统计和分析中可能出现偏差,这也是我们今后继续研究的方向。

#### [参考文献]

- [1] 陶寿淇. 我国心血管病及其危险因素近年演变趋势. 中华心血管病杂志, 1999, 27: 246-247
- [2] Rosendorff C. Statins for prevention of stroke. *Lancet*, 1998, 351: 1 002-003
- [3] 彭道泉, 赵水平. 血脂异常与卒中. 见赵水平主编, 临床血脂学. 湖南: 湖南科学技术出版社, 1997; 225-233
- [4] Rosenson RS, Tangeney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implication for cardiovascular event reduction. *JAMA*, 1998, 279: 1 643-650
- [5] Davi G, Romano M, Mezzetti A, et al. Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation*, 1998, 97: 953-957
- [6] 苏海, 余茂生, 鄢定红, 等. 培哚普利对一氧化氮缺乏大鼠主动脉内膜增生和 P-选择素表达的影响. 中国动脉硬化杂志, 2001, 9 (3): 245-246
- [7] 血脂异常防治对策专题组. 血脂异常防治建议. 中华心血管病杂志, 1997, 25 (3): 169-172
- [8] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med*, 1999, 340: 115-126
- [9] Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implication for therapy. *Am J Cardiol*, 1997, 80 (9A): 111-161
- [10] 郝延磊, 蒲传强. 选择素在缺血性脑损伤中的作用. 国外医学脑血管疾病分册, 1999, 7: 6-8
- [11] Ikeda H, Takajo Y, Ichiki K, et al. Increased soluble form of P-selectin in patients with unstable angina. *Circulation*, 1995, 92: 1 693-696
- [12] Koskinen PK, Lemstrom KB. Adhesion molecule p-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in enhanced heart allograft arteriosclerosis in the Rat. *Circulation*, 1997, 95: 191-196
- [13] Connolly ES, Winfree CJ, Prestigiacomo CJ, et al. Exacerbation of cerebral injury in mice that express the P-selectin gene: identification of P-selectin blockade as a new target for the treatment of stroke. *Circ Res*, 1997, 81: 304-310
- [14] Minamino T, Kitakaze M, Sanada S, et al. Increased expression of P-selectin on Platelets is a risk factor for silent cerebral infarction in patients with atrial fibrillation. *Circulation*, 1998, 98: 1 721-727
- [15] 思明, 张银环, 戚本玲, 等. 老年人血脂分布及其与疾病的关系. 临床心血管病杂志, 2000, 16 (4): 167-168
- [16] Krauss RM. Atherogenicity of triglyceride-rich lipoproteins. *Am J Cardiol*, 1998, 81(4A): 13B-17B
- [17] Bustos C, Hernandez-presa MA, Ortego M, et al. HMG-CoA reductase inhibition by atorvastatin reduces neointimal inflammation in a rabbit model of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 32: 2 057-064

(此文编辑 朱雯霞)