

# 高血压病并胰岛素抵抗患者单核细胞粘附功能的变化

李伟<sup>1</sup>, 吴智勇<sup>1</sup>, Gerald M Reaven<sup>2</sup>, Philip S Tsao<sup>2</sup>

(1. 海南省人民医院医疗康复中心, 海南省海口市 570311;

2. 美国斯坦福大学医学院心血管研究中心, 加州斯坦福 94305)

[主题词] 高血压; 胰岛素抵抗; 稳态血糖浓度; 单核细胞粘附; 内皮, 血管

[摘要] 观察高血压、胰岛素抵抗对单核细胞—血管内皮粘附功能的影响, 采用改良的胰岛素抑制试验和单核细胞—血管内皮细胞粘附试验检测 33 例高血压病患者和 32 例正常对照者的胰岛素敏感性和单核细胞—血管内皮粘附功能。结果发现, 高血压病患者单核细胞对内皮的粘附性显著高于正常对照者 ( $P < 0.01$ ), 且高血压患者稳态血糖浓度与单核细胞粘附数显著正相关 ( $r = 0.61, P < 0.001$ ), 正常对照者稳态血糖浓度与单核细胞粘附数也显著正相关 ( $r = 0.71, P < 0.001$ ), 而平均动脉压只有在两组合并分析时与单核细胞粘附数存在显著正相关关系 ( $r = 0.43, P < 0.001$ )。经多元回归分析发现, 稳态血糖浓度及胰岛素浓度与单核细胞粘附数有独立的相关关系。结果提示, 高血压、胰岛素抵抗使单核细胞对血管内皮的粘附性增强, 这可能是高血压、胰岛素抵抗等代谢异常易发生动脉粥样硬化的机制之一。

[中图分类号] R544.1

[文献标识码] A

## Changes of Mononuclear Cell Adherence to Endothelium in Hypertensive and Insulin Resistant Patients

LI Wei<sup>1</sup>, WU Zhi Yong<sup>1</sup>, Gerald M Reaven<sup>2</sup>, and Philip S Tsao<sup>2</sup>

(1. Medical and Rehabilitation Center, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China; 2. Cardiovascular Research Center, Stanford University School of Medicine, Stanford CA 94305, USA)

[MeSH] Hypertension; Insulin Resistance; Steady-State Plasma Glucose; Mononuclear Cell Adherence; Endothelium, Vascular

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of hypertension and insulin resistance on mononuclear cell binding to cultured endothelium. **Methods** Insulin sensitivity was estimated by modified insulin suppression test and endothelial adhesiveness for mononuclear cell was assessed by functional binding assay in 33 hypertensive patients and 32 normal controls. **Results** Mononuclear cell binding to endothelium increased in patients with hypertension compared to normal controls ( $35 \pm 9$  vs  $28 \pm 10$ ,  $P < 0.01$ ). There was a positive relationship between mononuclear cell binding and mean arterial pressure ( $r = 0.43, P < 0.001$ ). A positive relationship also existed between steady-state plasma glucose (SSPG) concentration and mononuclear cell binding in both the hypertensive ( $r = 0.61, P < 0.001$ ) and normotensive ( $r = 0.71, P < 0.001$ ) groups. Multiple regression analysis demonstrated an independent relationship between mononuclear cell binding and both SSPG ( $P < 0.001$ ) and insulin ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Hypertension and insulin resistance enhance mononuclear cell adherence to cultured endothelium. It may be the linkage between atherosclerosis and both hypertension and insulin resistance.

高血压病患者多伴有胰岛素抵抗、糖耐量异常、高胰岛素血症和脂质代谢异常, 这些变化均被认为是冠心病的危险因素<sup>[1,2]</sup>, 但这些异常与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)之间的联系机制目前还不清楚。单核细胞粘附到血管内皮是动脉粥样硬化的第

一步<sup>[3]</sup>。有人在高血压动物模型中发现单核细胞对血管内皮的粘附性增强<sup>[4,5]</sup>, 但高血压病患者及其在高血压病患者中常见的胰岛素抵抗<sup>[6]</sup>是否存在单核细胞—血管内皮粘附性增高尚不清楚。本研究旨在观察高血压病患者单核细胞—血管内皮粘附功能和胰岛素抵抗对此粘附性有何影响。

## 1 对象和方法

### 1.1 观察对象

高血压病患者 33 例, 男性 16 例, 女性 17 例, 平均年龄  $49 \pm 11$  岁。正常对照者 32 例, 男性 14 例, 女性 18 例, 平均年龄  $47 \pm 9$  岁。所有受检者均无糖

[收稿日期] 2001-09-14 [修回日期] 2002-02-27

[作者简介] 李伟, 男, 1962 年 6 月出生, 四川省富顺县人, 副主任医师。在美国斯坦福大学医学院心血管研究中心作博士后研究, 现主要从事老年心脑血管病临床工作, 主要研究方向为胰岛素抵抗及血管内皮功能。吴智勇, 男, 1959 年 5 月出生, 四川省沐川县人, 副主任医师。2000 年 7 月至 2001 年 5 月在美国华盛顿 Hospital Center 心血管研究所作博士后研究, 现主要从事心血管内科临床工作, 主要研究方向为冠心病支架术后血管再狭窄。Gerald M. Reaven, 男, Stanford University 医学院终身教授, 在糖尿病、肥胖和脂代谢紊乱等方面造诣颇深, 发表研究论文 490 多篇, 综述 100 多篇, 享有“胰岛素抵抗之父”之称, 并首先提出 X 综合征。

尿病、肾脏病及冠心病。

## 1.2 一般情况检查

所有受检者均检测体重指数 (body mass index, BMI)、平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP) 及空腹血糖、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 和胰岛素浓度。

## 1.3 胰岛素敏感性<sup>[5]</sup>检测

空腹 12 h, 在受检者双上臂安置静脉导管, 一侧静脉导管用于取血检测血糖和胰岛素浓度, 另一侧静脉导管用于输注药物: 输入生长抑素 (somatostatin 250 µg/h, Reaven 实验室提供) 以抑制内源性胰岛素分泌, 并同时输入胰岛素 [25 µu/(m<sup>2</sup>·min)] 和葡萄糖 [240 mg/(m<sup>2</sup>·min)]。每隔 30 min 取血一次, 共 5 次。150 min 后, 每隔 10 min 取血一次, 共 3 次。用 150 min、160 min、170 min 和 180 min 4 点血糖浓度和胰岛素浓度的平均值代表稳态血糖浓度 (steady-state plasma glucose, SSPG) 和稳态胰岛素浓度 (steady-state plasma insulin, SSPI), 由于 SSPI 在各受检者中基本相同, 故稳态血糖浓度就是每个受检者胰岛素介导的糖处置 (insulin-mediated glucose disposal) 的直接估计值: 即稳态血糖浓度越高, 胰岛素敏感性越低。

## 1.4 外周血单个核细胞悬液的制备

空腹 12 h, 抽取静脉血 20~30 mL, 用 Histopaque 分离液 (美国 GIBCO 公司) 分离出受检者外周血单个核细胞, 制成浓度为  $3 \times 10^9$  个细胞/L 的悬液, 经台盼蓝染色, 细胞活性 > 95%。单个核细胞的分布为: 单核细胞约为 3%~10%, T 淋巴细胞约为 45%, B 淋巴细胞约为 45%。

## 1.5 血管内皮细胞的培养

于 35 mm × 6 孔培养板内用含 10% 胎牛血清的 M199 培养基 (美国 GIBCO 公司) 培养人脐静脉内皮细胞 ECV-304 (Tsao 实验室提供), 待细胞生长至对数增长期, 进行细胞粘附试验。

## 1.6 单核细胞—内皮细胞粘附试验

将终浓度为  $3 \times 10^9$  个细胞/L 的单个核细胞悬液 2 mL 加入已生长至对数增长期的内皮细胞培养孔内 (每例 3 孔), 室温下置于摇床上 30 min, 然后移去未粘附的细胞, 用含 20 mmol/L 生物缓冲剂 (HEPES, 美国 GIBCO 公司) 的 Hank's 溶液 (HBSS, 美国 GIBCO 公司) 换洗 5 min, 再用 2% 戊二醛 (美国 Sigma 公司) 固定粘附细胞, 最后使用显微镜—计算机图像分析系统 (美国 Automatrix 公司) 计数粘附细胞。高倍镜下每孔计数 40 个视野的粘附细胞, 取其平均数。

## 1.7 统计学方法

各项数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 统计学处理采用 *t* 检验、直线相关分析和多元回归分析。

## 2 结果

### 2.1 一般情况比较

高血压病患者平均动脉压、稳态血糖浓度和单核细胞粘附数显著高于正常对照者 ( $P < 0.01$ ), 而年龄、性别、BMI、血糖、总胆固醇、甘油三酯和胰岛素浓度在两组间均无显著性差异 (表 1, Table 1)。

### 2.2 相关关系分析

直线相关分析显示, 平均动脉压与单核细胞粘附数只有在两组合并分析时存在显著正相关关系 ( $r = 0.43, P < 0.001$ )。稳态血糖浓度与单核细胞粘附数在正常对照组和高血压病组中均存在显著正相关关系 ( $r = 0.71$  及  $r = 0.61, P$  均  $< 0.001$ ), 胰岛素浓度在高血压病组与单核细胞粘附数呈正相关 ( $r = 0.39, P < 0.05$ ), 体重指数、甘油三酯仅在正常对照组与单核细胞粘附数呈正相关 ( $r = 0.38$  和  $r = 0.39, P < 0.05$ )。多元回归分析显示, 稳态血糖浓度和胰岛素浓度与单核细胞粘附数有独立的相关关系。

表 1. 高血压组和对照组一般情况比较。

Table 1. Baseline characteristics of hypertension group and control group ( $\bar{x} \pm s$ ).

Index	Control ( <i>n</i> = 32)	Hypertension ( <i>n</i> = 33)
Age (year)	47 ± 9	49 ± 11
Sex (M/F)	14/18	16/17
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.49 ± 4.15	27.23 ± 4.51
MAP (mmHg)	85 ± 9	112 ± 9 <sup>b</sup>
Blood Glucose (mmol/L)	5.22 ± 0.48	5.13 ± 0.59
TC (mmol/L)	4.95 ± 1.17	5.37 ± 0.82
TG (mmol/L)	1.96 ± 0.59	2.21 ± 0.80
Insulin (µu/L)	19.56 ± 8.95	19.55 ± 7.37
SSPG (mmol/L)	9.57 ± 3.82	12.67 ± 3.56 <sup>b</sup>
Cell Binding (cells/HP)	28 ± 10	35 ± 9 <sup>a</sup>

a:  $P < 0.01$ , b:  $P < 0.001$ , compared with control group.

## 3 讨论

胰岛素抵抗与高血压病以及二者与动脉粥样硬化之间的关系一直是研究的热点, 但它们之间联系的机制仍不清楚。在胰岛素抵抗状态下, 胰岛素分泌增加, 导致高胰岛素血症, 进一步刺激交感神经系统, 使儿茶酚胺增加, 产生血管收缩, 心输出量增加,

钠重吸收增加等,从而促使血压升高<sup>[3]</sup>。关于动脉粥样硬化的发病机制, Ross<sup>[7]</sup>认为,单个核细胞通过粘附到血管内皮并迁移到内皮下吞噬脂质在动脉粥样硬化的早期起着关键作用,单核细胞和T淋巴细胞是构成粥样斑块的主要成分。高血压增强单核细胞—血管内皮粘附性已在动物模型中得到证实<sup>[4,5]</sup>。本研究在高血压病患者中也观察到外周血单个核细胞对培养的血管内皮细胞粘附性明显增高。而且,在高血压病患者中常存在的胰岛素抵抗也与其单核细胞粘附性增强有关,表现为稳态血糖浓度和血浆胰岛素浓度与单核细胞粘附数存在显著的正相关关系。经多元回归分析,稳态血糖浓度及胰岛素浓度与单核细胞粘附数也存在独立的相关关系。

高血压病组外周血单个核细胞对培养的血管内皮细胞的粘附性比正常对照组明显增高,而平均动脉压与单核细胞粘附数的相关性只在高血压组和正常对照组合并分析时才有显著性,说明对单核细胞粘附性的影响,是否是高血压病比实际血压水平更重要。

至于肥胖、脂质代谢异常与单核细胞—内皮粘附性的关系,国外已有报道。肥胖、高胆固醇血症、高甘油三酯血症和高低密度脂蛋白血症可明显增强单核细胞对血管内皮的粘附性<sup>[8,9]</sup>。但本研究只在正常对照组观察到体重指数、甘油三酯水平与单核

细胞—内皮粘附性有正相关关系,而在高血压病组却不存在这种相关性,其原因值得进一步研究。

综合本研究结果可以看出,高血压、胰岛素抵抗、高胰岛素血症及脂质代谢异常均可导致外周血单个核细胞对血管内皮的粘附性增高,进而引起动脉粥样硬化。

#### [参考文献]

- [1] Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiological Reviews*, 1995, **75** (3): 473-486
- [2] 田国平. 天门冬氨酸钾镁对高血压病胰岛素抵抗的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2000, **8** (4): 353-355
- [3] Tsao PS, Niebauer J, Reaven GM, et al. Interaction of diabetes and hypertension on determinants of endothelial adhesiveness. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*, 1998, **18** (6): 947-953
- [4] Tropea BI, Huie P, Cooke JP, et al. Hypertension enhanced monocyte adhesion in experimental atherosclerosis. *J Vasc Surg*, 1996, **23** (4): 596-605
- [5] 陈达光, 林金秀, 曾开洪, 等. 肥胖和高血压病患者胰岛素敏感性的变化. *中华医学杂志*, 1996, **76** (7): 519-523
- [6] Shen DC, Shieh SM, Reaven GM, et al. Resistance to insulin-stimulated glucose uptake in patients with hypertension. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988, **66** (3): 580-583
- [7] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for 1990s. *Nature*, 1993, **362** (6423): 801-809
- [8] Tsao PS, Cooke JP. Endothelial alteration in hypercholesterolemia: more than simply vasodilator dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, **32** (suppl 3): 48-53
- [9] Arbustini E, Grasso M, Diegoli M, et al. Morphological changes induced by acetylcholine infusion in normal and atherosclerotic coronary arteries. *Am J Cardiol*, 1993, **71** (16): 1382-390

(此文编辑 文玉珊)

•读者•作者•编者•

## 新创刊物《中华老年多器官疾病杂志》 欢迎投稿 欢迎订阅

随着社会的进步和经济的发展,社会人口老龄化已愈来愈明显,老龄社会给老年医学提出了许多新的问题,需要医学工作者去研究、去总结、去探索。《中华老年多器官疾病杂志》正是在这样的情况下萌生的。

《中华老年多器官疾病杂志》是经国家新闻出版署正式批准的新创专业学术期刊,刊号:ISSN 1671-5403 CN 11-4786/R,国内外公开发行人。该刊由解放军总医院主管、老年心血管疾病研究所主办,王士雯院士任杂志主编,由国内多学科知名老中青专家组成编委会,为杂志学术把关和工作。读者对象为广大从事老年医学的临床医师、科研、教学工作者、保健工作者,以及有关学科工作者。

老年多器官疾病是指老年人同时患有两种或两种以上相关疾病,或两个及两个以上器官同时患病。本刊设有以下主要栏目:专家述评,论著,论著摘要,临床经验,基础研究,病理(例)讨论,新药与临床,专题讨论,综述,讲座,技术与方法,病例报告,短篇报道,学术动态等栏目。欢迎广大作者踊跃投稿。

本刊为季刊,大16开本,80页,每册定价12元。欲订购者可直接向本刊编辑部联系。

编辑部地址:(邮政编码100853)北京市复兴路28号《中华老年多器官疾病杂志》编辑部(方爱军),电话:010-88270497;传真:010-68225548