

可溶性细胞间粘附分子和可溶性血管细胞粘附分子与动脉粥样硬化

朱彦琪 综述, 孙宝贵 审校

(上海市第一人民医院心内科, 上海市 200080)

[关键词] 内科学; 粘附分子与动脉粥样硬化的关系; 综述; 可溶性细胞间粘附分子 1; 可溶性血管细胞粘附分子 1; 动脉粥样硬化

[摘要] 可溶性细胞间粘附分子 1 和可溶性血管细胞粘附分子 1 是细胞间粘附分子 1、血管细胞粘附分子 1 的可溶形式, 在动脉粥样硬化中有明显的变化。在动脉硬化的各个阶段, 可溶性细胞间粘附分子 1 均高于正常, 提示慢性炎症的持续存在; 而可溶性血管细胞粘附分子 1 仅在病变初始形成, 或是出现血管痉挛、斑块不稳定等炎症急剧变化时迅速而明显增加, 其上升的幅度与局部炎症的严重情况及转归相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

粘附分子是一类糖蛋白, 结构和功能复杂, 介导细胞间、细胞与细胞外基质粘附, 参与多细胞生物体各种生理、病理过程。免疫球蛋白超家族的成员细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1; 又名 CD54)、血管细胞粘附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1; 又名 CD106) 在动脉粥样硬化这一慢性炎症过程发生发展的各个阶段都扮演着重要的角色。可溶性 ICAM-1 (soluble ICAM-1, sICAM-1) 和可溶性 VCAM-1 (soluble VCAM-1, sVCAM-1) 是 ICAM-1、VCAM-1 的可溶形式, 在动脉硬化疾病中也显示出相应的变化。

1 细胞间粘附分子 1 和血管细胞粘附分子 1 的结构、表达及其与动脉粥样硬化的关系

ICAM-1 和 VCAM-1 均为跨膜糖蛋白, 结构上含有免疫球蛋白样胞外功能区, 1 个跨膜区和 1 个胞浆功能区。人的 ICAM-1 有 5 个 Ig 样结构细胞外区; VCAM-1 有 6 个 Ig 样结构细胞外区, 而用白细胞介素 1 或肿瘤坏死因子诱导的人脐静脉内皮细胞 (hUVEC) 克隆和表达的 VCAM-1 包含 7 个 Ig 样区。ICAM-1 在静息的白细胞、内皮细胞上呈低水平表达。而在动脉粥样硬化病变中内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞表达 ICAM-1 明显上调, 其中脂斑病变的表达量最大; 正常动脉内皮及斑块以外的内膜平滑肌细胞不表达或轻微表达 ICAM-1^[1]。VCAM-1 在正常血管上的表达用标准的免疫组织化学方法检测不到, 而在炎症等病理条件下, 血管内皮细胞、平滑肌细胞、骨髓基质细胞等的表达明显上升。

细胞间粘附分子 1 (ICAM-1) 受体有两个, 淋巴细胞功能相关抗原 1 (LFA-1, 又称整合素 $\alpha L \beta_2$ 或 CD11a/CD18) 和巨噬

细胞分化抗原 1 (Mac-1, 又称 CD11b/CD18 或整合素 $\alpha M \beta_2$)。LFA-1 是 ICAM-1 的主要受体。Mac-1 与 ICAM-1 的亲和力较低。LFA-1 表达在中性粒细胞和除红细胞以外的所有造血细胞, 而 Mac-1 表达局限于单核细胞、巨噬细胞和粒细胞上。VCAM-1 的受体为极迟抗原 4 (VLA-4, 又称整合素 $\alpha_4 \beta_1$ 或 CD49d/CD29)。VLA-4 表达在大多数单个核细胞上, 包括单核细胞、淋巴细胞、嗜酸细胞和嗜碱细胞上, 但不表达于中性粒细胞上。因此 VCAM-1 选择性促进单个核白细胞的粘附。

动脉粥样硬化的初始、发展和后来的斑块糜烂和破裂、血栓并发症的全部过程都有粘附分子的参与。在动脉硬化初期, ICAM-1 与 VCAM-1 在激活的内皮表达, 介导炎症细胞在局部粘附; 已形成的动脉粥样硬化斑块处的内皮, ICAM-1 仍有较强表达^[2], 而 VCAM-1 表达的区域转移到斑块内富含新生微血管丛的内皮细胞及平滑肌细胞, 在微血管的内皮这样一个更大的表面区域, 介导白细胞持续迁移到进展期斑块内^[3]。局部炎症的激化, 巨噬细胞的活化、聚集及分泌基质金属蛋白酶降解纤维帽的细胞外基质成分是斑块不稳定的重要因素, VCAM-1 及其他细胞因子参与其中^[4]。

2 可溶性细胞间粘附分子 1 和可溶性血管细胞粘附分子 1 的产生及其影响因素

可溶性细胞间粘附分子 1 (sICAM-1)、sVCAM-1 是 ICAM-1、VCAM-1 的可溶形式, 在内皮细胞表面激活后, 血和培养的内皮细胞上清液中均可发现有与细胞表面同型的蛋白分子^[5,6]。sICAM-1、sVCAM-1 的产生有两个途径: 细胞外部分的酶性裂解, 使得细胞外部分脱落进入血液循环^[7,8]。④一些 mRNA 翻译后产物不表达于细胞表面, 而是直接分泌进入血液, 成为另一来源^[9]。sICAM-1 的 mRNA 在编码跨膜区的上游有 19 个碱基缺失, 编码的蛋白质无跨膜区和胞浆区^[10]。sICAM-1、sVCAM-1 包含膜分子胞外区的绝大部分。sICAM-1 相对分子量为 80 kDa, 有 5 个细胞外 Ig 样区; sVCAM-1 相对分子量为 80~90 kDa, 有 6~7 个细胞外 Ig 样区。

[收稿日期] 2003-11-18

[修回日期] 2004-05-31

[作者简介] 朱彦琪, 博士研究生, 主要研究方向为动脉粥样硬化中的炎症机理, E-mail 为 zyqath@hotmail.com。孙宝贵, 教授, 博士研究生导师。

sICAM-1、sVCAM-1 也可以分别与相应的受体结合,但作用较弱。可以作为配体与受体结合的拮抗剂,竞争性的与膜受体结合,起到膜受体阻断剂的作用;也可以模拟膜分子的刺激或抑制作用^[11]。

研究发现 sICAM-1 与血管内皮的 ICAM-1 的变化一致^[12]。Mulvihill 等^[13] 研究中冠状动脉内采血样与外周血样的可溶性粘附分子的浓度一致。说明在一个短暂的平衡过程后,外周血中的 sICAM-1、sVCAM-1 水平可以反应炎症局部的严重程度。sICAM 是水溶性的,大部分经由肾脏代谢,故肾功能受损也会导致血中水平的增加。另外 sICAM-1、sVCAM-1 还随着年龄的变化呈现一定的变化趋势,Nash 等^[14] 对 81 例正常儿童(男性 40 例)的血清进行前瞻性研究发现,随着年龄的增长,sICAM-1、sVCAM-1 呈下降趋势,从 9.5 岁到 15.5 岁分别下降 16% 和 10%,而从 18 岁到 60 岁呈相对稳定,提示数据分析时应注意年龄的匹配。

3 可溶性细胞间粘附分子 1 和可溶性血管细胞粘附分子 1 在动脉粥样硬化疾病中的变化

3.1 在周围动脉粥样硬化疾病中的变化

Bongard 等^[15] 进行大样本普通人群的检查,发现 sICAM-1 的升高与颈动脉或股动脉存在斑块明显相关,经过统计分析排除其他影响因素后,sICAM-1 可以作为存在动脉粥样斑块的独立相关因子。在将来发展为症状性周围血管疾病的患者明显高于没有出现临床症状的个体^[16]。间歇性跛行患者在运动后,血中的 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平明显增加^[17]。脑卒中发病 24 h,51 例患者和 25 例年龄和卒中危险因素都匹配的对照组相比,血中 sICAM-1 明显升高,与卒中的部位和神经功能缺损的程度无关,经治疗 21 天后出院时明显降低^[18]。国内的一项研究显示,89 例发病 24 h 的卒中患者 sVCAM-1 高于正常,且大梗死面积组高于中等和小梗死组,发病 1~7 天呈上升趋势,7~14 天下降,但 14 天时仍旧高于正常^[19]。

3.2 在冠心病中的变化

多数临床实验结果一致,排除其他因素后,稳定型心绞痛患者 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平与正常对照组无明显差别,也不能反应冠状动脉病变(由冠状动脉造影判断)的严重性^[20]。对于 sICAM-1 和 sVCAM-1 与急性冠状动脉综合征的关系,Mulvihill 等发现不稳定型心绞痛和非 Q 波心肌梗死患者 sICAM-1 和 sVCAM-1 都明显高于稳定型心绞痛患者,且维持达 6 月之久,6 个月后至 1 年内逐渐下降至接近正常人水平^[21];且 sVCAM-1 的升高与发病 6 个月后再发生心血管恶性事件明显相关^[22];有无糖尿病对其水平无明显影响^[23]。Miwa 等^[24] 在进行冠状动脉造影时,从主动脉根部和冠状窦采血,在药物诱发冠状动脉痉挛后,可以发现冠状窦内的 sICAM-1 和 sVCAM-1 迅速上升,超过主动脉根部水平,而在诱发痉挛以前冠状窦是低于主动脉根部的,认为 sICAM-1 和 sVCAM-1 平时滞留于冠状动脉循环内,在痉挛及血管再灌注后,sICAM-1 和 sVCAM-1 被释放、冲刷到外周循环。临床也发现有典型胸痛症状但造影为正常冠状动脉患者,血中 sV-

CAM-1 水平与急性冠状动脉综合征相同,且都显著高于稳定型心绞痛患者^[25]。急性心肌梗死患者 sICAM-1 和 sVCAM-1 的血浆水平都有明显的升高^[26]。另有发现,由不稳定型心绞痛演变而来的心肌梗死患者比不是由不稳定型心绞痛演变而来的患者 sICAM-1 水平要高^[27]。心肌梗死病变血管的数量与 sICAM-1、sVCAM-1 水平无明显相关^[28]。溶栓成功者,血浆 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平明显下降^[28,29]。溶栓后 5 天行冠状动脉造影检查,未能成功再通的患者,血 sVCAM-1 高于再通组,说明 sVCAM-1 可以提示对溶栓的“不反应”^[30]。Murohara 等^[31] 发现经皮腔内血管成形术中发生严重的再灌注心律失常的患者有更高的 sICAM-1 水平。sVCAM-1 在 tPA 溶栓后上升,24 h 后下降;sICAM-1 在经皮腔内血管成形术后上升,峰浓度在介入后 4 h,24 h~48 h 内下降^[28,32],而持续的高水平,可能预示着早期的经皮腔内血管成形术后再次狭窄^[33]。在血管旁路的外科手术中,sVCAM-1 的变化最明显,作为内皮细胞激活的标志^[34]。在搭桥术后的移植血管病,sVCAM-1 的升高可以作为一个可靠的监测指标^[35]。

许多大规模前瞻性临床实验结果提示,将来发展为症状性动脉硬化疾病的健康个体,sICAM-1 明显高于未出现症状者,sICAM-1 可以作为独立于其他危险因素的预测因子^[36,37],而 sVCAM-1 在正常个体却无明显的差异性^[38]。但在已确诊为冠心病的患者,sVCAM-1 可以很好的预测将来发生严重心血管事件的危险性^[39,37]。急性心肌梗死患者中,sICAM-1 和 sVCAM-1 明显升高,存活率显著下降,有学者推荐 sVCAM-1 作为最可靠的死于心血管病的预测因子^[39]。

关于 sICAM-1、sVCAM-1 的大规模临床实验与基础研究,基本得出了较一致的结论。在动脉硬化的各个阶段,sICAM-1 均高于正常,提示慢性炎症的持续存在;而 sVCAM-1 只有在病变形成伊始,或是出现血管痉挛、斑块不稳定等炎症急剧变化时迅速而明显增加,而且其上升的幅度与局部炎症的严重情况及转归明显相关,在局部病变消退至相对比较平稳的时候,血中检测不到 sVCAM-1 的升高。这与粘附分子膜分子在动脉硬化局部的变化一致^[40]。某些药物改善动脉硬化的作用可能是通过减轻局部的炎症反应^[41],可以通过检测 sICAM-1、sVCAM-1 的变化来了解其疗效。而 sICAM-1、sVCAM-1 的检测方法简便,最常用 ELISA 法。sICAM-1、sVCAM-1 可作为局部病变的可靠、灵敏又简便的指标,反应局部炎症的发生及程度,为临床判断病情,估计预后提供依据。

[参考文献]

- Poston RN, Haskard DO, Coucher JR, Gall NP, Johnson-Tidey RR. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol*, 1992, **140** (3): 665-673
- Li H, Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr, Libby P. Inducible expression of vascular cell adhesion molecule-1 by vascular smooth muscle cells in vitro and within rabbit atheroma. *Am J Pathol*, 1993, **143** (6): 1551-559
- O'Brien KD, McDonald TO, Chait A, Allen MD, Alpers CE. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule-1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation*, 1996, **93**: 672-682
- Libby P, Sukhova G, Lee RT, Galis ZS. Cytokines regulate vascular functions related to stability of the atherosclerotic plaque. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, **25** (Suppl 2): S9-12

- [5] Pigott R, Dillon LP, Hemingway IH, Gearing AJH. Soluble form of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 are present in the supernatants of cytokine activated cultured endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1992, **187**: 584-589
- [6] Gearing AJH, Hemingway JK, Pigott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ. Soluble forms of vascular adhesion molecules E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1: pathological significance. *Ann NY Acad Sci*, 1992, **667**: 324-331
- [7] Benoit Champagne, Pierre Tremblay, Andr^e Cantin, Yves St Pierre. Proteolytic cleavage of ICAM-1 by human neutrophil elastase. *J Immunol*, 1998, **161**: 6398-405
- [8] Leca G, Mansur SE, Bensussan A. Expression of VCAM-1 (CD106) by a subset of TCR[γ] [delta]-bearing lymphocyte clones: involvement of a metalloprotease in the specific hydrolytic release of the soluble isoform. *J Immunol*, 1995, **154**: 1 069-077
- [9] Nakai K. Concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) correlated with expression of VCAM-1 mRNA in the human atherosclerotic aorta. *Coron Artery Dis*, 1995, **6** (6): 497-502
- [10] Wakatsuki T, Kimura K, Kimura F, Shinomiya N, Ohtsubo M, Ishizawa M, et al. A distinct mRNA encoding a soluble form of ICAM-1 molecule expressed in human tissues. *Cell Adhes Commun*, 1995, **3**: 283-293
- [11] Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol*, 1991, **147** (11): 3 788-793
- [12] Shih-Jen Hwang, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Circulation*, 1997, **96**: 4 219-225
- [13] Mulvihill NT, Foley JB, Walsh MA, Crean PA. Relationship between intracoronary and peripheral expression of soluble cell adhesion molecules. *Int J Cardiol*, 2001, **77** (2-3): 223-229
- [14] Nash MC, Wade AM, Shah V, Dillon MJ. Normal levels of soluble E-selectin, soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) decrease with age. *Clin Exp Immunol*, 1996, **103** (1): 167-170
- [15] Bongard V, Elias A, Sollier CBD, Ruidavets J, Boccalon H, Drouet L, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 is associated with carotid and femoral atherosclerosis but not with intima-media thickness in a population-based sample. *Atherosclerosis*, 2002, **164** (2): 297-304
- [16] van der Meer IM, de Maat M, Bots ML, Breteler M, John Meijer, Kiliaan AJ, et al. Inflammatory mediators and cell adhesion molecules as indicators of severity of atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22** (5): 838-842
- [17] Brevetti G, De Caterina M, Martone VD, Ungaro B, Corrado F, Silvestro A, et al. Exercise increases soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 in patients with intermittent claudication. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2001, **24** (3): 193-199
- [18] Shyu KG, Chang H, Lin CC. Serum levels of intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol*, 1997, **24**: 90-93
- [19] 周华东, 陈曼娥, 王东. 急性脑梗塞血清可溶性血管细胞粘附分子的变化及意义. *中华内科杂志*, 1997, **36**: 748-750
- [20] MiziarStec K, ZaborskaMarkiewicz B, Mandecki T, Janowska J, Szulc A, JastrzebskaMaj E. Serum levels of selected adhesion molecules in patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*, 2002, **83** (2): 143-150
- [21] Mulvihill NT, Foley JB, Murphy R, Crean P, Walsh M. Evidence of prolonged inflammation in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **36** (4): 1 210-216
- [22] Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, Curtin R, Crean PA, Walsh M. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules. *Heart*, 2001, **85** (6): 623-627
- [23] Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, Pate G, Crean PA, Walsh M. Enhanced endothelial activation in diabetic patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Diabet Med*, 2001, **18** (12): 979-983
- [24] Miwa K, Igawa A, Inoue H. Soluble E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 levels in systemic and coronary circulation in patients with variant angina. *Cardiovasc Res*, 1997, **36** (1): 37-44
- [25] Clausell N, Prado KF, Ribeiro JP. Increased plasma levels of soluble vascular cellular adhesion molecule-1 in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Int J Cardiol*, 1999, **68** (3): 275-280
- [26] Zeitler H, Ko Y, Zimmermann C, Nickenig G, Glanzer K, Walger P, et al. Elevated serum concentrations of soluble adhesion molecules in coronary artery disease and acute myocardial infarction. *Eur J Med Res*, 1997, **2** (9): 389-394
- [27] Kaikita K, Ogawa H, Yasue H, Sakamoto T, Miyao Y, Suefuji H, et al. Increased plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 levels in patients with acute myocardial infarction. *Jpn Circ J*, 1997, **61** (9): 741-748
- [28] Xie Y, Zhou T, Shen W, Lu G, Yin T, Gong L. Soluble cell adhesion molecules in patients with acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl)*, 2000, **113** (3): 286-288
- [29] Squadrito F, Saitta A, Altavilla D, Ioculano M, Canale P, Campo GM, et al. Thrombolytic therapy with urokinase reduces increased circulating endothelial adhesion molecules in acute myocardial infarction. *Inflamm Res*, 1996, **45** (1): 14-19
- [30] Murphy RT, Foley JB, Mulvihill N, Crean P, Walsh MJ. Endothelial inflammation and thrombolysis resistance in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2002, **83** (3): 227-231
- [31] Murohara T, Kamijikkoku S, Honda T. Increased circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in acute myocardial infarction: a possible predictor of reperfusion ventricular arrhythmias. *Crit Care Med*, 2000, **28** (6): 1 861-864
- [32] Kerner T, Ahlers O, Reschreiter H, Buhler C, Mocke M, Gerlach H. Adhesion molecules in different treatments of acute myocardial infarction. *Crit Care*, 2001, **5** (3): 145-50
- [33] Kamijikkoku S, Murohara T, Tayama S, Matsuyama K, Honda T, Ando M, et al. Acute myocardial infarction and increased soluble intercellular adhesion molecule-1: a marker of vascular inflammation and a risk of early restenosis? *Am Heart J*, 1998, **136** (2): 231-236
- [34] Eikemo H, Sellevold OF, Videm V. Markers for endothelial activation during open heart surgery. *Ann Thorac Surg*, 2004, **77** (1): 214-219
- [35] Wu YW, Lee CM, Lee YT, Wang SS, Huang PJ. Value of circulating adhesion molecules in assessing cardiac allograft vasculopathy. *J Heart Lung Transplant*, 2003, **22** (11): 1 284-287
- [36] Shih-Jen Hwang, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith LC, Davis CE, Gotto AM, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*, 1997, **96**: 4 219-225
- [37] Malik I, Danesh J, Whincup P, Bhatia V, Papacosta O, Walker M, et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Lancet*, 2001, **358**: 971-976
- [38] de Lemos JA, Hennekens CH, Ridker PM. Plasma concentration of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and subsequent cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **36**: 423-426
- [39] Stefan Blankenberg, Rupprecht HJ, Christoph Bickel, Dirk Peetz, Gerd Hafner, Laurence Tiret, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 2001, **104**: 1 336-342
- [40] Cybulsky MI, Kaeko Iiyama, Li HM, Zhu SN, Chen M, Motoi Iiyama, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest*, 2001, **107**: 1 255-262
- [41] 舒春兰, 周临生, 雷小勇, 成元桂. 氟伐他汀对高脂血症患者的血脂及细胞粘附分子的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (1): 62-64

(此文编辑 文玉珊)