

[文章编号] 1007-3949(2005)13-01-0055-03

•临床研究•

吸烟对短暂性脑缺血发作患者血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平和脑血流动力学的影响

耿建红¹, 柳忠兰¹, 拱忠影¹, 金友贺²

(中国医科大学附属第一医院 1. 神经内科, 2. 心功能科, 辽宁省沈阳市 110001)

[关键词] 神经病学; 吸烟对脑血栓形成的影响; 酶联免疫吸附法; 吸烟; 短暂性脑缺血发作; 可溶性细胞间粘附分子 1

[摘要] **目的** 为观察吸烟对短暂性脑缺血发作患者血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平和脑血流动力学的影响。**方法** 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定 31 例短暂性脑缺血发作吸烟者、25 例短暂性脑缺血发作不吸烟者、26 例健康吸烟者、28 例健康不吸烟者血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平, 应用经颅超声多普勒仪观察脑血流动力学的变化。**结果** 短暂性脑缺血发作吸烟者血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平明显高于短暂性脑缺血发作不吸烟者 ($P < 0.05$) 和健康不吸烟者 ($P < 0.01$), 健康吸烟组明显高于健康不吸烟组 ($P < 0.05$), 重度吸烟组血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平明显高于轻度吸烟组和健康不吸烟组 ($P < 0.01$), 中度吸烟组高于轻度吸烟组和健康不吸烟组 ($P < 0.05$), 吸烟指数与血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平呈正相关 ($r = 0.428, P < 0.01$), 吸烟后双侧大脑中动脉血流速度加快 ($P < 0.05$)。**结论** 吸烟使短暂性脑缺血发作患者、健康者血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平升高和大脑中动脉血流速度加快。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Effect of Cigarette Smoking on the Level of Serum Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 and Cerebral Hemodynamic Changes in Transient Ischemic Attack Patients

GENG JianHong, LIU Zhong-Lan, GONG Zhong-Ying, and JIN YouHe

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China)

[KEY WORDS] Cigarette Smoking; Transient Ischemic Attack; Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1; Atherosclerosis; Cerebral Blood Flow Velocity

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of cigarette smoking on level of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and cerebral hemodynamic changes in transient ischemic attack (TIA) patients in order to investigate the mechanisms of cerebral thrombosis. **Methods** The level of serum sICAM-1 was determined by two-layer antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 31 cases of smokers with TIA, 25 cases of non-smokers with TIA, 26 healthy smokers, 28 healthy non-smokers; The cerebral hemodynamic changes were assessed by measuring blood flow velocity in bilateral large arteries with transcranial Doppler (TCD). **Results** The level of serum sICAM-1 in cases of smokers with TIA was higher than that of non-smokers with TIA ($P < 0.05$) and was much higher than that of healthy non-smokers ($P < 0.01$); The level in healthy smokers was higher than that of healthy non-smokers ($P < 0.05$); The levels in severe smokers and moderate smokers were higher than that of mild smokers and healthy non-smokers ($P < 0.01$ and $P < 0.05$); The level of serum sICAM-1 was well correlated with smoking index ($r = 0.428, P < 0.01$); The blood flow velocity in bilateral middle cerebral artery (MCA) increased compared with that of before smoking a cigarette ($P < 0.05$). **Conclusions** Cigarette smoking increased the level of serum sICAM-1 in TIA patients, healthy smokers and the blood flow velocity in MCA.

吸烟是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)和脑血栓形成的独立危险因素。粘附分子在 As 的发生发展中起重要作用, 但吸烟对粘附分子表达的影响在脑 As 和脑血栓形成的作用研究较少。本研究采

用酶联免疫吸附法测定短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)吸烟患者血清可溶性细胞间粘附分子 1(soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1)水平, 检测其脑血流动力学的变化, 探讨吸烟致脑 As 和脑血栓形成的机制。

[收稿日期] 2004-02-27 [修回日期] 2004-08-27

[基金项目] 辽宁省自然科学基金(9810500303)资助

[作者简介] 耿建红, 硕士研究生, E-mail 为 jianhonggeng@163.com。通讯作者柳忠兰, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事脑血管病发病机制研究, E-mail 为 liu_zhonglan@163.com。

1 对象与方法

1.1 研究对象

将研究对象分为四组: TIA 吸烟组 31 例, 男

20 例,女 11 例,年龄 58.58 ± 12.07 岁,吸烟史 10~50 年,平均 29.97 ± 10.52 年,每日吸烟 5~60 支,平均 22.10 ± 11.42 支。④TIA 不吸烟组 25 例,男 16 例,女 9 例,年龄 62.92 ± 11.52 岁。TIA 诊断标准符合第四届全国脑血管病会议修订的诊断标准^[1]。选取近两周频繁发作的颈内动脉系统 TIA 患者。④健康吸烟组 26 例,男 16 例,女 10 例,年龄 57.69 ± 9.61 岁,吸烟史 10~45 年,平均 26.31 ± 8.79 年,每日吸烟 5~30 支,平均 19.46 ± 6.23 支。

健康不吸烟组 28 例,男 16 例,女 12 例,年龄 55.29 ± 7.03 岁。该两组受检者为同期来我院体检的健康者。按 WHO(1984) 关于吸烟调查方法标准的建议^[2]: 每天吸烟 1 支以上、> 1 年为吸烟者。吸烟指数为每天吸烟支数 \times 吸烟年限。 < 200 支/年为轻度吸烟,200~400 支/年为中度吸烟, > 400 支/年为重度吸烟。以上研究对象均排除以下情况: 高血压、糖尿病; ④近两周有严重的感染性疾病; ④自身免疫性疾病; 恶性肿瘤; 严重的心、肝及肾疾病和血液系统疾病。

1.2 标本采集及保存

各组均于清晨抽空腹静脉血 3 mL,室温放置,凝固后以 2000 r/min 离心 15 min,留取上清液,用 Eppendorf 管分装。置 -70°C 冰箱保存待测。

1.3 血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平检测

采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定 sICAM-1,试剂盒购自法国 GM 公司。具体操作方法严格按照说明书进行。

1.4 脑血流速度测定

采用德国 EMS-9 型经颅超声多普勒仪测定 50 例吸烟者双侧大脑中动脉(middle cerebral artery, MCA)、大脑前动脉、大脑后动脉、椎动脉及基底动脉颅内段,随机自动显示及打印每支采检血管的收缩期峰流速、平均峰流速(mean velocity, Vm)、舒张期末峰流速及动脉指数数据,随后吸烟者在 5 min 内吸烟一支,吸烟后 10 min 重新测定上述指标。

1.5 统计学方法

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,运用 SPSS11.0 统计软件进行统计分析。组间比较采用 *t* 检验,行方差分析、直线相关分析。

2 结果

2.1 血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平

短暂性脑缺血发作(TIA)吸烟组血清 sICAM-1

水平明显高于 TIA 不吸烟组($P < 0.05$)和健康不吸烟组($P < 0.01$);健康吸烟组血清 sICAM-1 水平明显高于健康不吸烟组($P < 0.05$)。TIA 吸烟组与健康吸烟组相比以及 TIA 不吸烟组与健康不吸烟组相比无统计学差异(表 1, Table 1)。

表 1. 吸烟对血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平的影响
Table 1. Influence of cigarette smoking on the level of serum sICAM-1 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	sICAM-1 ($\mu\text{g/L}$)
健康不吸烟组	28	175.93 ± 66.72
健康吸烟组	26	218.92 ± 65.32^a
TIA 不吸烟组	25	198.36 ± 62.48
TIA 吸烟组	31	244.42 ± 96.07^{bc}

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与健康不吸烟组相比; c: $P < 0.05$, 与 TIA 不吸烟组相比。

2.2 不同吸烟指数对血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平的影响

重度吸烟组(包括 11 例 TIA 吸烟者和 8 例健康吸烟者)血清 sICAM-1 水平明显高于轻度吸烟组和健康不吸烟组($P < 0.01$);中度吸烟组(包括 10 例 TIA 吸烟者和 9 例健康吸烟者)高于轻度吸烟组和健康不吸烟组($P < 0.05$);重度吸烟组与中度吸烟组相比和轻度吸烟组与健康不吸烟组相比均无显著性差异。血清 sICAM-1 水平与吸烟指数呈正相关($r = 0.428, P < 0.01$),见表 2(Table 2)。

表 2. 不同吸烟指数对血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2. Influence of different smoking index on the level of serum sICAM-1

分 组	<i>n</i>	sICAM-1 ($\mu\text{g/L}$)
健康不吸烟组	28	175.93 ± 66.72
轻度吸烟组	18	185.00 ± 32.07
中度吸烟组	19	242.11 ± 82.72^{ac}
重度吸烟组	19	251.33 ± 90.06^{bd}

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与健康不吸烟组相比; c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$, 与轻度吸烟组相比。

2.3 脑血流速度

吸烟前,各吸烟组各动脉血流速度与不吸烟组相比无明显差异。吸烟后,双侧 MCA 血流速度明显加快($P < 0.05$),而其他动脉吸烟前后相比无显著性差异(表 3, Table 3)。

表 3. 吸烟对脑血流速度的影响 ($\bar{x} \pm s$, cm/s)

Table 3. Influence of cigarette smoking on cerebral blood flow velocity

分 组	右侧大脑中动脉	左侧大脑中动脉
吸烟前	65.14 ± 20.93	59.19 ± 14.37
吸烟后	70.31 ± 19.33 ^a	65.02 ± 12.24 ^a

a: $P < 0.05$, 与吸烟前相比。

3 讨论

细胞粘附分子是指介导细胞与细胞间、细胞与基质间相互接触和结合的一类膜表面糖蛋白。粘附分子介导的单核细胞对内皮细胞的粘附、迁移和分化在 As 的发生和发展中起重要作用。Hwang 等^[3]认为, sICAM-1 血浆水平可作为 As 发展的分子标记。吸烟作为 As 和脑血管病的危险因素被认为是通过改变细胞粘附分子的表达发挥其作用^[4]。Klaus 等^[5]研究发现, 在脑血管疾病中, 颅内大血管狭窄患者血清 sICAM-1 浓度最高, 脑血管病吸烟组血清 sICAM-1 水平明显高于非吸烟组。本研究结果表明, TIA 吸烟者血清 sICAM-1 水平高于 TIA 不吸烟者, 明显高于不吸烟健康者; 健康吸烟组高于健康不吸烟组; 重度和中度吸烟组血清 sICAM-1 水平明显高于轻度吸烟组和健康不吸烟组; 吸烟指数与血清 sICAM-1 水平呈正相关。提示长期大量吸烟可使颅内大血管发生病变。吸烟可引起血管内皮细胞损伤, 使血管内皮细胞 ICAM-1 表达上调, 单核细胞与内皮细胞粘附增强, 导致 As 的发生发展。吸烟使 sICAM-1 表达升高可能为吸烟致脑 As 和脑血栓形成的主要分子机制。

Terborg 等^[7]研究发现, 吸烟诱导的脑血流速度加快是由于大脑中动脉的收缩反应。本研究结果与其一致, 吸烟后双侧 MCA 血流速度明显加快。Miwa 等^[8]研究发现乙酰胆碱刺激冠状动脉痉挛后, 冠状静脉窦的 sICAM-1 水平明显升高, sICAM-1 等粘附分子随冠状动脉痉挛及其再灌注释放入冠状循环。研究证明, 吸烟引起大鼠脑血管内皮细胞损伤, ICAM-1 表达上调^[9]。香烟烟雾中含有大量的有毒物质如尼古丁、一氧化碳和焦油等, 均对血管内皮细胞具有明显的损伤作用, 而尼古丁损害血管内皮细胞结构, 使内皮细胞分泌和合成血管活性物质, 且可刺激交感神经兴奋, 使血管收缩痉挛, 引起组织器官缺血^[10]。因而推测大量吸烟使血管收缩痉挛, 引起血管内皮细胞缺血损伤可能为吸烟致血

清 sICAM-1 水平升高的主要机制之一。

动物实验证明粘附分子的缺乏可防止小鼠发生 As^[11]。Qing 等^[12]报道, 抗 ICAM-1/LFA 单抗可降低巨噬细胞粘附和迁移到内膜。文献^[13]报道大豆异黄酮可拮抗高脂引起的 ICAM-1 高表达, 具有抗 As 形成作用。由于近期频繁发作的 TIA 是脑梗塞的先兆, 推测如在 TIA 阶段及此阶段以前应用抗 ICAM-1 单抗或内皮细胞保护剂, 可能有助于防治缺血性脑血管疾病, 而且有可能预防或逆转 As 的发生发展, 这是有前景的研究方向。

[参考文献]

[1] 王新德. 各类脑血管疾病诊断要点. 中华神经科杂志, 1996, 29: 379

[2] 刘秀丽, 巩创社, 陈 羲, 林 虹, 刘菊英. 吸烟与牙周病关系的探讨. 牙体牙髓牙周病学杂志, 1999, 9: 66-67

[3] Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, Smith IC, Davis CE, Gotto AM Jr, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incidence coronary heart disease cases: The atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*, 1997, 96: 4 219-225

[4] Saxena V, Goldberg IJ. Endothelial cells and atherosclerosis: lipoprotein metabolism, atri interactions and monocyte recruitment. *Curr Opin Lipidol*, 1994, 5: 316-322

[5] Klaus F, Bertsch T, Mielke O, Muhthausen F, Hennerici M. Adhesion molecules in cerebrovascular disease evidence for an inflammatory endothelial activation cerebral Large and Small-vessel disease. *Stroke*, 1999, 30 (8): 1 647-650

[6] Selakovic V, Colic M, Jovanovic M, Raiceric R, Joricic A. Cerebrospinal fluid and plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1, vascular cell adhesion molecule 1 and endothelial leukocyte adhesion molecule in patients with acute ischemic brain disease. *Vojnosanit Pregl*, 2003, 60 (2): 139-146

[7] Terborg C, Birkner T, Schack B, Witte OW. Acute effects of cigarette smoking on cerebral oxygenation and Hemodynamics: a combined study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *J Neurol Sci*, 2002, 205 (1): 71-75

[8] Miwa K, Igawa, 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: 37-44

[9] 柳忠兰, 孙大勇, 李 华, 冯 昱. 烟草烟雾对大鼠脑血管内皮细胞间黏附分子-1 表达及脑梗死体积的影响. 中华神经科杂志, 2003, 36 (5): 370-373

[10] Davis JW, Schelton L, Eigenberg DA, Hignite CE. Lack of effect of aspirin on cigarette smoke-induced increase in circulating endothelial cells. *Haemostasis*, 1987, 17: 66-69

[11] Maged FN, Sandberg ET, Marotti KR, Lin AH, Melchior EP, Bullard DC. Deficiency of inflammatory cell adhesion molecules protects against atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1997, 17: 1 517-520

[12] Qing N, Fan JL, Haraoka S, Shimokama T, Watanabe T. Inhibition of mononuclear cell recruitment in aortic intima by treatment with anti-ICAM-1 and anti-LFA-1 monoclonal antibodies in hypercholesterolemic rats: implications of the ICAM-1 and LFA-1 pathway in atherogenesis. *Lab Invest*, 1997, 77: 469-482

[13] 张玉梅, 刘 颖, 滕燕平, 邱 隽, 崔洪斌. 大豆异黄酮对大鼠试验性粥样硬化动脉壁内粘附分子基因表达的影响. 中国动脉硬化杂志, 2003, 11 (1): 13-16

(此文编辑 文玉珊)