

[文章编号] 1007-3949(2006)14-12-1057-04

•临床研究•

# 高血压患者内皮功能相关分子与颈动脉硬化的相关性

殷玉宏<sup>1</sup>, 路岩<sup>2</sup>, 姜一农<sup>2</sup>

(1. 大连经济技术开发区医院内科, 辽宁省大连市 116000; 2. 大连医科大学附属第一医院内科, 辽宁省大连市 116011)

[关键词] 内科学; 原发性高血压; 动脉硬化; 颈动脉内膜中膜厚度; 血栓调节蛋白; 细胞间粘附分子 1; P 选择素

[摘要] 目的 通过测定高血压患者血浆血栓调节蛋白、细胞间粘附分子 1 和 P 选择素浓度及颈动脉内膜中膜厚度, 旨在探讨高血压患者内皮功能异常在动脉硬化发生中的作用。方法 选择原发性高血压患者 43 例, 正常血压者 19 例, 采用酶联免疫吸附法测定血浆血栓调节蛋白、细胞间粘附分子 1 和 P 选择素浓度, 采用彩色超声系统测定颈动脉内膜中膜厚度。高血压患者按照颈动脉内膜中膜厚度大小又分为颈动脉内膜中膜厚度 < 0.9 mm 组(高血压无颈动脉硬化组)、颈动脉内膜中膜厚度 ≥ 0.9 mm 组(高血压伴颈动脉硬化组)。结果 高血压组颈动脉内膜中膜厚度、血浆血栓调节蛋白、细胞间粘附分子 1 和 P 选择素水平显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 高血压伴颈动脉硬化组血浆血栓调节蛋白、细胞间粘附分子 1 和 P 选择素水平显著高于高血压无颈动脉硬化组 ( $P < 0.05$ ); 血浆血栓调节蛋白、细胞间粘附分子 1 和 P 选择素水平与颈动脉内膜中膜厚度呈正相关。结论 高血压患者伴有内皮功能损害, 且内皮功能损害与动脉硬化程度相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Correlation of Endothelium-Derived Molecule and Carotid Arteriosclerosis in Patients with Essential Hypertension

YIN YuHong<sup>1</sup>, LU Yan<sup>2</sup>, and JIANG YiNong<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, Dalian Development District Hospital, Dalian 116000, China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

[KEY WORDS] Essential Hypertension; Arteriosclerosis; Carotid Artery Intima-Media Thickness; Thrombomodulin; Intercellular Adhesion Molecule 1; P-selectin

[ABSTRACT] **Aim** To discuss the correlation of the endothelium-derived molecule and carotid arteriosclerosis through determining the plasma concentration of thrombomodulin (TM), intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and P-selectin and carotid artery intima-media thickness (IMT) in patients with essential hypertension. **Methods** 43 patients with essential hypertension, and 19 healthy subjects were selected. Serum concentrations of TM, ICAM-1 and P-selectin were measured using enzyme immunoassay method. The carotid artery IMT were determined by ultrasonography. Hypertensive patients were divided into two groups according to IMT thickness: IMT < 0.9 mm group (not accompanied with arteriosclerosis) and IMT ≥ 0.9 mm group (accompanied with arteriosclerosis). **Results** Carotid IMT, serum levels of TM, ICAM-1 and P-selectin of hypertension group were remarkably higher than control group. Serum levels of TM, ICAM-1 and P-selectin of group accompanied with arteriosclerosis were remarkably higher than group not accompanied with arteriosclerosis. Serum levels of TM, ICAM-1 and P-selectin were correlated with IMT positively. **Conclusions** Hypertension can cause endothelium injury. Arteriosclerosis can promote endothelium injury.

高血压病是发病率最高的心血管疾病, 它的主要危害是动脉粥样硬化及其导致的心、脑、肾等重要脏器功能受损。有关动脉硬化机制, 目前被普遍接受的 Ross 修正的“损伤学说”认为内皮细胞功能障碍是动脉粥样硬化形成早期的始动环节。近年发现血管内皮具有内分泌、旁分泌和自分泌的功能<sup>[1]</sup>, 它

分泌多种血管活性物质, 对维持血管壁的张力、血液的流动、管壁的炎症修复和血管的增生具有重要作用。内皮细胞功能紊乱可致血管舒缩异常、张力增加, 血小板粘附、聚集, 血栓形成及动脉中膜平滑肌细胞增殖, 对动脉粥样硬化的发生、发展具有始动和促进作用, 是“内皮—高血压—心血管事件”链的始动因子和载体<sup>[2]</sup>。研究表明, 血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)、细胞间粘附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和 P 选择素是内皮细胞损伤的标志<sup>[3,4]</sup>。颈动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT) 增厚与冠状动脉、脑动脉粥样硬化有

[收稿日期] 2006-08-29

[修回日期] 2006-12-01

[作者简介] 殷玉宏, 硕士, 副主任医师, 主要从事心血管内科、高血压及动脉粥样硬化的研究。路岩, 博士研究生, 副主任医师, 主要从事心血管内科、高血压及动脉粥样硬化研究。通讯作者姜一农, 博士, 主任医师, 主要从事心血管内科、高血压及动脉粥样硬化的研究, E-mail 为 jiang yn 64510 @ yahoo. com. cn。

较好的相关性<sup>[5]</sup>,可作为观察全身动脉粥样硬化的一个“窗口”。根据2003年欧洲心脏协会高血压治疗指南标准,颈动脉IMT  $\geq 0.9$  mm判断为动脉壁增厚。随着IMT厚度的增加,心脑血管疾病的危险性增加<sup>[6]</sup>。现已证明高血压病的发生、发展与内皮功能障碍密切相关<sup>[7]</sup>;高血压引起动脉内皮功能障碍,而动脉内皮损伤后内皮细胞分泌的血管活性物质与动脉硬化发生发展有密切关系<sup>[8]</sup>。本研究通过测定高血压患者TM、ICAM-1和P选择素浓度及颈动脉IMT,旨在进一步探讨高血压患者内皮功能异常在动脉硬化发生中的作用。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择原发性高血压(essential hypertension, EH)患者43例,其中男性29例,女性14例,年龄 $55.6 \pm 9.8$ 岁。按照1999年WHO/ISH高血压治疗指南制定的高血压诊断标准,至少3次测血压收缩压 $\geq 140$  mmHg和/或舒张压 $\geq 90$  mmHg即诊断为高血压,并排除继发性高血压、糖尿病、心脏瓣膜病、心功能衰竭、出血性疾病、结缔组织疾病、感染、肝肾功能不全或既往有心肌缺血或中风的患者。所有患者未进行降压治疗,或至少2周内未服用降压药物;按照颈动脉超声检测结果分为IMT $< 0.9$  mm组(无颈动脉硬化组)和IMT $\geq 0.9$  mm组(伴颈动脉硬化组)。选取年龄、性别、吸烟、体质指数相匹配的健康体检者19例,其中男性12例,女性7例,年龄 $54.6 \pm 8.4$ 岁,均无高血压病史,并排除糖尿病、心脏瓣膜病、心功能衰竭、出血性疾病、结缔组织疾病、感染、肝肾功能不全或既往有心肌缺血或中风者。

### 1.2 物理检查

测量身高、体重,计算体质指数(body mass index, BMI)。坐位至少休息5 min,采用台式水银柱血压计测量血压,取右臂肱动脉测量,收缩压、舒张压分别以Korotkoff第一音和第五音为准,读数3次,取平均值。

### 1.3 标本采集及血清脂质测定

清晨空腹抽取肘静脉血7 mL,取4 mL测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),采用全自动生化分析仪,用终点比色法测定。另外3 mL以枸橼酸钠抗凝,3 000 r/

min离心15 min,取血浆统一编号,置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 的超低温冰箱中保存,以测定TM、ICAM-1和P选择素水平。

### 1.4 血浆血栓调节蛋白、细胞间粘附分子1和P选择素的测定

采用酶联免疫吸附法测定,TM采用美国TPI公司生产的试剂盒,ICAM-1和P选择素采用美国RB公司生产的试剂盒。

### 1.5 颈动脉超声检查

采用HP Sonos 5500彩色超声系统(美国惠普公司)。患者取仰卧位,休息5 min后行颈动脉超声检查,肩部垫高,颈后仰,头稍转向对侧,选择10 MHz探头扫描受试者双侧颈动脉。从锁骨上窝起逐渐上移,于前侧、正侧、后侧位三个方向行纵切扫描,IMT定义为远侧管壁管腔与内膜交界处至中层外膜回声交界的距离,每个方向的纵切扫描测量2个点的IMT,即交叉部向下1 cm、交叉部向下2 cm。双侧颈动脉共测12个点,取平均值。以IMT $\geq 0.9$  mm为颈动脉内膜增厚。

### 1.6 统计学分析

采用SPSS12.0统计软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用非配对 $t$ 检验,相关分析采用简单相关分析。

## 2 结果

### 2.1 临床资料比较

高血压组收缩压和舒张压水平明显高于对照组( $P < 0.001$ ),而年龄、性别、体质指数、血脂和血糖与对照组比较差异无统计学意义(表1)。

表1. 临床资料比较

指标	对照组	高血压组
男/女(例)	12/7	29/14
年龄(岁)	$54.6 \pm 8.4$	$55.6 \pm 9.8$
吸烟史(年)	$10.89 \pm 12.97$	$11.58 \pm 10.94$
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$26.14 \pm 2.67$	$26.52 \pm 3.61$
收缩压(mmHg)	$127.59 \pm 6.07$	$158.26 \pm 11.49^a$
舒张压(mmHg)	$79.95 \pm 4.35$	$98.53 \pm 8.53^a$
TC(mmol/L)	$4.38 \pm 0.58$	$4.71 \pm 0.65$
TG(mmol/L)	$2.08 \pm 1.20$	$1.94 \pm 0.88$
HDLC(mmol/L)	$1.30 \pm 0.34$	$1.20 \pm 0.31$
LDLC(mmol/L)	$2.35 \pm 0.86$	$2.42 \pm 1.06$
FBG(mmol/L)	$5.41 \pm 0.72$	$5.52 \pm 0.48$

a为 $P < 0.001$ ,与对照组比较。

## 2.2 颈动脉内膜中膜厚度比较

高血压组颈动脉 IMT 明显高于对照组 ( $0.85 \pm 0.15$  mm 比  $0.68 \pm 0.15$  mm,  $P < 0.05$ )。

## 2.3 血浆血栓调节蛋白、细胞间粘附分子 1 和 P 选择素水平比较

高血压组 TM、ICAM-1 和 P 选择素水平明显高于对照组 ( $P < 0.001$  或  $P < 0.05$ ); 颈动脉硬化组血浆 TM、ICAM-1 和 P 选择素水平明显高于无颈动脉硬化组 ( $P < 0.01$  或  $P < 0.05$ ; 表 2)。

表 2. 血浆血栓调节蛋白、细胞间粘附分子 1 和 P 选择素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $\mu\text{g/L}$ )

分 组	n	TM	ICAM-1	P 选择素
对照组	19	$7.27 \pm 4.13$	$4.69 \pm 2.11$	$91.3 \pm 20.56$
高血压组	43	$20.81 \pm 5.88^{\text{d}}$	$10.41 \pm 2.35^{\text{a}}$	$171.59 \pm 70.65^{\text{a}}$
无颈动脉硬化组	22	$16.33 \pm 6.11$	$8.37 \pm 3.00$	$129.5 \pm 37.60$
颈动脉硬化组	21	$21.57 \pm 7.21^{\text{c}}$	$12.34 \pm 2.66^{\text{b}}$	$169.4 \pm 43.90^{\text{c}}$

a 为  $P < 0.05$ , d 为  $P < 0.001$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , c 为  $P < 0.01$ , 与无颈动脉硬化组比较。

## 2.4 相关性分析

血浆 TM、ICAM-1 和 P 选择素水平与颈动脉 IMT 呈正相关。颈动脉 IMT 增厚, TM 水平增高,  $r$  值为 0.44, 相关公式  $y = 28.59x - 7.11$ ; 颈动脉 IMT 增厚, ICAM-1 水平增高,  $r$  值为 0.49, 相关公式  $y = 17.16x - 2.87$ ; 颈动脉 IMT 增厚, P 选择素水平增高,  $r$  值为 0.45, 相关公式  $y = 145.47x + 2.87$ 。

## 3 讨论

血栓调节蛋白(TM)是内皮细胞合成的并存在于内皮细胞表面的一种单链糖蛋白,是凝血酶受体,凝血酶与 TM 结合后形成 TM-凝血酶复合物,激活蛋白 C,形成凝血酶-TM-蛋白 C 复合物,使凝血酶活化蛋白 C 的效率提高,活化的蛋白 C 能降解凝血因子(Ⅱa 和 Ⅲa)产生抗凝作用,从而在凝血过程中起重要作用<sup>[9]</sup>。TM 在健康者血浆中可测到,当血管内皮细胞受损时 TM 从细胞膜脱落释放到血中使血浆 TM 水平增高。近年研究表明, TM 与动脉硬化疾病密切相关,但研究结果并不完全一致。一项来自社区动脉硬化风险的研究表明 TM 与冠状动脉或外周动脉硬化疾病之间有明确联系,同时一些研究没有找到任何联系。入选了 15 800 名 45~64 岁的健康个体进行颈动脉超声检查和血样采集,包括 TM 的一系列检测,该交叉分析结果显示高加索人群 TM 水平与颈动脉粥样硬化呈正相关<sup>[10]</sup>。校正年龄、性别、种族

及研究中心,吸烟,收缩压、TC、HDL-C、TG、糖尿病和 BMI 后,血浆 TM 最高( $> 55.3 \mu\text{g/L}$ )对列中颈动脉粥样硬化的相对危险是最低( $< 24.7 \mu\text{g/L}$ )对列的 2.94 倍(95%可信限 1.15~7.51)。然而,非洲印第安人群的 TM 与颈动脉粥样硬化无显著相关<sup>[10]</sup>。在一项用培养的人脐静脉内皮细胞的研究表明 TM 的释放来源于损伤的内皮细胞,且 TM 的增加反应内皮细胞损伤加重<sup>[11]</sup>。本研究结果发现高血压患者血浆 TM 水平增高,表明高血压患者伴有内皮功能损害;且高血压伴动脉硬化患者血浆 TM 水平高于无动脉硬化患者,表明内皮功能的损害与动脉硬化的程度有关;血浆 TM 水平与颈动脉硬化程度呈正相关。其机制可能是高血压时湍流增多和剪切应力增高等血流动力学变化,使血管内皮细胞受损, TM 从细胞中释放入血,血浆中 TM 水平增高,游离的凝血酶增多,不能激活蛋白 C 系统,凝血链锁呈异常调节, TM 的抗凝作用减弱,血液向促凝状态偏移,有利于动脉硬化的发生及血栓形成,动脉硬化又加重内皮功能的损害,使血浆 TM 水平增加。

细胞间粘附分子 1(ICAM-1)和 P 选择素均为粘附分子; ICAM-1 属于免疫球蛋白超家族, ICAM-1 分布广泛。正常情况下表达甚低,当受到炎症因子的刺激后,可表达在活化的淋巴细胞、巨噬细胞、血管内皮细胞、各种上皮细胞及成纤维细胞等细胞表面,以血管内皮细胞表达最强,促进白细胞自血管内游走至血管外基质并浸润组织细胞。P 选择素又称颗粒膜蛋白 140, 主要在内皮细胞韦-巴氏小体和血小板  $\alpha$  颗粒表达,它在单核细胞和粒细胞上的配体是 PSGL-1。静止的血小板和内皮细胞不表达 P 选择素,在组胺或凝血酶等刺激物作用后迅速表达于血小板或内皮细胞表面,是血小板活化的标志,能敏感、准确地反映血小板活化程度。

动脉粥样硬化是血管壁受损后的一种反应性变化,动脉粥样硬化的形成是由于众多危险因素损伤内皮而发生的一系列炎症反应,其中内皮细胞的损伤是重要的始动环节,随之而发生的内皮通透性和粘附性的增高、凝血和纤溶功能的改变,释放多种炎症因子等反应则促发了动脉粥样硬化的形成<sup>[12]</sup>。越来越多的证据表明动脉粥样硬化是动脉血管壁的一种慢性炎症性疾病,而在炎症反应中,粘附分子介导的细胞间的粘附在粥样硬化的发生发展中起了极其重要的作用<sup>[13]</sup>。循环血液中血浆粘附分子的水平可反映动脉粥样硬化的炎症反应状态,并可作为心血管事件的危险预测因子<sup>[14]</sup>。本研究结果发现高血压患者血浆 ICAM-1、P 选择素水平高于对照

组;且伴颈动脉硬化患者血浆 ICAM-1、P 选择素水平明显增加,与文献报告一致。高血压致内皮细胞损伤后粘附分子 ICAM-1、P 选择素表达增加,P 选择素与配体结合能增强单核细胞与内皮细胞上血小板的粘附<sup>[15]</sup>; ICAM-1、P 选择素表达增加,粘附粒细胞、单核细胞的能力增强,并介导淋巴细胞聚集在损害部位,共同促进动脉粥样硬化的慢性炎症过程。这些粘附分子使血流中的单核细胞与血管内皮细胞发生粘附,并进入内皮下间隙,同时活化的内皮细胞能合成单核细胞趋化蛋白 1,可加速单核细胞的迁移过程,使与内皮粘附的单核细胞容易通过内皮间隙,迁移至内皮下,加重动脉硬化。并造成内皮细胞的氧化应激,加重内皮功能紊乱。

多项研究表明,颈动脉 IMT 增厚是颈动脉早期硬化的标志<sup>[6]</sup>。颈动脉硬化是全身动脉硬化的一部分。已经证实,造成全身动脉硬化的原因同样是颈动脉硬化的危险因素,这些危险因素包括年龄、性别、高血压、糖尿病、周围血管病、心脏病、吸烟和高脂血症等。本研究排除了上述危险因素的干扰,结果发现高血压患者 IMT 水平明显高于对照组,高血压伴颈动脉硬化患者血浆 TM、ICAM-1、P 选择素水平高于无颈动脉硬化患者。说明长期高血压使颈动脉处于高应力状态,内皮细胞功能失调导致内膜功能受损,从而颈动脉 IMT 增厚,颈动脉 IMT 增厚,动脉粥样硬化加重,反过来又加重内皮损伤。

综上所述,血浆 TM、ICAM-1 和 P 选择素水平与高血压及动脉硬化程度密切相关,进一步研究内皮功能异常在高血压及动脉硬化发生中的机制,预防和治疗内皮功能紊乱,对于高血压及其靶器官损伤的防治有重要意义。

#### [参考文献]

- [1] Paterek TE, Fletcher GF. Endothelial function and cardiovascular prevention: role of blood lipids, exercise, and other risk factors [J]. *Cardiol Rev*, 2001, **9** (5): 282-286
- [2] Hirsch AT. Vascular disease, hypertension, and prevention: "from endothelium to clinical events" [J]. *JACC*, 2003, **42** (2): 377-379
- [3] Wu KK, Aleksic N, Ballantyne CM, Ahn C, Juneja H, Boerwinkle E. Interaction between soluble thrombomodulin and intercellular adhesion molecule 1 in predicting risk of coronary heart disease [J]. *Circulation*, 2003, **107** (13): 1729-732
- [4] Powell JJ, Siriwardena AK, Fearon KC, Ross JA. Endothelial-derived selectins in the development of organ dysfunction in acute pancreatitis [J]. *Crit Care Med*, 2001, **29** (3): 567-572
- [5] O'leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults [J]. *N Engl J Med*, 1999, **340** (1): 14-22
- [6] Gnasso A, Irace C, Mattioli PL, Pujia A. Carotid intima-media thickness and coronary heart risk facts [J]. *Atherosclerosis*, 1996, **119** (1): 7-15
- [7] Nishizaka MK, Zaman MA, Green SA, Renfro KY, Calhoun DA. Impaired endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in hypertensive subjects with hyperaldosteronism [J]. *Circulation*, 2004, **109** (23): 2857-861
- [8] Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease [J]. *Am Heart Jm*, 1999, **138** (5pt2): S419-420
- [9] Salomaa V, Wu KK. Soluble thrombomodulin as predictor of incident coronary heart disease [J]. *Lancet*, 1999, **354** (9190): 1646-647
- [10] Salomaa V, Matei C, Aleksic N, Sansores-Garcia L, Folsom AR, Juneja H, et al. Soluble thrombomodulin as a predictor of incident coronary heart disease and symptomless carotid artery atherosclerosis in ARIC study: a case-cohort study [J]. *Lancet*, 1999, **353** (9166): 1729-734
- [11] Ishii H, Uchiyama M. Soluble thrombomodulin antigen in conditioned medium is increased by damage of endothelial cells [J]. *Thromb Haemost*, 1997, **65** (1): 618-623
- [12] 张宇辉, 刘国仗. 粘附分子和粘附蛋白在冠心病发生发展中的作用 [J]. *心血管病学进展*, 2000, **21** (2): 113-115
- [13] Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis [J]. *Am J Med*, 1999, **107** (1): 85-97
- [14] Mulvihill NT, Foley JB, Crean P, Walsh M. Prediction of cardiovascular risk using soluble cell adhesion molecules [J]. *Eur Heart J*, 2002, **23** (20): 1569-574
- [15] Schober A, Manka D, Von Hundelshausen P, Huo Y, Hanrath P, Sarenbock U, et al. Deposition of platelet RANTES triggering monocyte recruitment requires P-selectin and is involved in neointima formation after arterial injury [J]. *Circulation*, 2002, **106** (12): 1523-529

(此文编辑 文玉珊)