

高血压病患者血管内皮功能和单核细胞趋化蛋白 1 变化的临床意义

陈志雄¹, 杨天伦¹, 陈美芳¹, 张 菁²

(中南大学湘雅医院 1. 心内科, 2. 内分泌科, 湖南省长沙市 410008)

[关键词] 内科学; 高血压病; 单核细胞趋化蛋白 1; 血管内皮; 一氧化氮; 肱动脉血流介导血管舒张功能

[摘要] 目的 评估高血压病患者血管内皮功能状态, 并探讨其与血浆中单核细胞趋化蛋白 1 水平变化的临床意义。方法 应用高分辨率 B 超检测肱动脉血流介导血管舒张功能, 采用酶联免疫吸附法检测血浆单核细胞趋化蛋白 1、血管性假血友病因子的浓度, 硝酸还原酶法间接反应血浆中一氧化氮水平。结果 与对照组相比, 高血压病患者肱动脉血流介导血管舒张功能($6.6\% \pm 2.6\%$ 比 $10.7\% \pm 1.8\%$) 和血浆中一氧化氮浓度($16.90 \pm 5.49 \mu\text{mol/L}$ 比 $24.55 \pm 7.32 \mu\text{mol/L}$) 明显下降 ($P < 0.01$); 血管性假血友病因子($122.02 \pm 63.53 \text{ ng/L}$ 比 $90.27 \pm 38.38 \text{ ng/L}$, $P < 0.01$)、单核细胞趋化蛋白 1($19.94 \pm 8.95 \text{ ng/L}$ 比 $15.93 \pm 6.78 \text{ ng/L}$, $P < 0.05$) 的浓度升高, 单核细胞趋化蛋白 1 和肱动脉血流介导血管舒张功能呈低度负相关($r = -0.278$, $P < 0.05$)。结论 高血压病患者存在血管内皮功能不全, 可能与单核细胞趋化蛋白 1 水平升高有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Clinical Implications Between the Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Vascular Endothelial Dysfunction in Individuals with Essential Hypertension

CHEN Zhi-Xiong¹, YANG Tian-Lun¹, CHEN Mei-Fang¹, and ZHANG Wei²

(1. Department of Cardiology, 2. Department of Endocrinology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[KEY WORDS] Essential Hypertension; Monocyte Chemoattractant Protein-1; Endothelium; Nitric Oxide; Flow-Mediated Dilation

[ABSTRACT] **Aim** To explore the clinical implications between plasma monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels and flow-mediated dilation (FMD) of brachial arteries in individuals with essential hypertension. **Methods** 42 patients with essential hypertension and 40 healthy controls were enrolled in the study. FMD on brachial artery at rest and during reactive hyperemia was assessed by high resolution, two-dimensional ultrasonography. Plasma MCP-1, nitric oxide (NO) and von Willebrand factor (vWF) levels were also determined. **Results** Compared with controls, brachial artery FMD and NO level of hypertensive patients were significantly decreased ($6.6\% \pm 2.6\%$ vs $10.7\% \pm 1.8\%$, $16.90 \pm 5.49 \mu\text{mol/L}$ vs $24.55 \pm 7.32 \mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$). Plasma vWF, MCP-1 of hypertensive patients were markedly increased ($122.02 \pm 63.53 \text{ ng/L}$ vs $90.27 \pm 38.38 \text{ ng/L}$, $P < 0.01$; $19.94 \pm 8.95 \text{ ng/L}$ vs $15.93 \pm 6.78 \text{ ng/L}$, $P < 0.05$). The levels of MCP-1 were negatively correlated with FMD ($r = -0.278$, $P < 0.05$). **Conclusions** Endothelium-dependent vasodilation is impaired in patients with essential hypertension, which is associated with the increased MCP-1 level.

大量研究表明, 高血压和动脉粥样硬化(atherosclerosis, As) 一样也是一种慢性炎症反应^[1-4], 血管内皮借助其巨大的表面积提供了各种活性物质相互作用的充裕位点, 是炎症反应的中心部位。炎症反应可能是高血压、As 和血管内皮功能不全的中心环节, 单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 是促进单核细胞粘附到内皮细胞介

导血管炎症反应的重要因子。有文献报道^[4], 高血压的持续存在引起血管内皮功能不全, 而 MCP-1 在高血压患者血浆中水平升高, 两者之间是否相关目前尚无研究报道。因此, 本研究拟通过评估高血压患者的血管内皮功能状态, 进而探讨肱动脉血流介导血管舒张功能(flow-mediated dilation, FMD) 与 MCP-1 水平变化之间的相关性及其临床意义。

[收稿日期] 2006-06-13

[修回日期] 2006-12-25

[作者简介] 陈志雄, 硕士, 医师, 主要从事高血压病的防治工作, E-mail 为 czonline@126.com。通讯作者杨天伦, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事心血管疾病的科研和临床工作, E-mail 为 tianlun@163.com。陈美芳, 博士, 主要研究方向为高血压的防治。

1 对象与方法

1.1 研究对象

42 名门诊和住院的原发性未服用降压药物的高血压初诊患者及 40 名门诊健康体检者, 年龄 35~

60岁,男43例,女39例。高血压诊断标准依据1999年WHO/ISH诊断标准,即在不同日期测量3次收缩压 ≥ 140 mmHg和/或舒张压 ≥ 90 mmHg,排除继发性高血压、恶性高血压、糖尿病(1型或2型)、高血脂,排除既往有晕厥、严重心律失常、充血性心功能衰竭、脑血管意外、妊娠妇女、严重肝肾功能不全及心脏瓣膜病患者,经临床体格检查、心电图、运动平板、心脏B超等检查排除冠心病。

1.2 肱动脉血流介导血管舒张功能检测

肱动脉血流介导血管舒张功能检测参考 Celermajer 和 Park 等^[5,6]方法,稍加改良,患者休息10 min以后,取平卧位,右上肢外展15°,采用美国惠普5500彩色多普勒超声诊断仪,将血管超声探头放在患者右侧肘窝上2~5 cm处,探头频率7.0 MHz,对肱动脉进行纵向扫描,使动脉前后壁内膜显示清楚,测量静息时肱动脉舒张末期内径 D_0 (心电图R波出现时)。再将血压计袖带放置在右前臂(被测血管远端)充气加压至250 mmHg后,维持5 min,随后放气,按上述方法测量放气后60~90 s期间的肱动脉舒张末期内径 D_1 。上述每个指标均连续测量3个心动周期,取其平均值。测定过程中,探头始终处于固定位置,且每次测量均取同一位置,并由专人操作。FMD为放气后60~90 s时血管内径与静息时血管内径之差再除以静息时内径所得百分率,即 $FMD = (D_1 - D_0)/D_0$ 。

1.3 标本收集与检测

受检者于肱动脉超声检测当日取肘静脉血,测定总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白和空腹血糖。一氧化氮(nitric oxide, NO)采用硝酸还原酶法检测,试剂由南京聚力生物有限公司提供;MCP-1检测采用酶联免疫吸附法,试剂盒购自上海森雄生物有限公司;血管性假血友病因子(von Willebrand factor, vWF)检测采用酶联免疫吸附法,试剂盒购自上海太阳生物有限公司。

1.4 统计学方法

所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组比较用 t 检验,血压与FMD关系用直线相关分析,MCP-1与FMD关系采用Pearson相关分析,检验水准 $\alpha = 0.05$,以双侧 $P < 0.05$ 判断为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较

高血压组除血压较健康对照组高外,两组年龄、性别、体质指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白和空腹血糖差异均无统计学意义(表1)。

白、高密度脂蛋白和空腹血糖差异均无统计学意义(表1)。

表1. 健康对照组和高血压组基线资料比较

基线资料	健康对照组	高血压组
男/女(例)	23/17	20/22
年龄(岁)	45.3 \pm 7.5	46.8 \pm 6.8
体质指数(kg/m ²)	22.7 \pm 2.5	23.5 \pm 2.7
总胆固醇(mmol/L)	4.52 \pm 0.64	4.56 \pm 0.62
甘油三酯(mmol/L)	1.12 \pm 0.35	1.22 \pm 0.34
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.49 \pm 0.66	2.57 \pm 0.55
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.51 \pm 0.34	1.42 \pm 0.41
空腹血糖(mmol/L)	4.52 \pm 0.59	4.69 \pm 0.77
收缩压(mmHg)	118.3 \pm 9.8	157.2 \pm 12.5 ^a
舒张压(mmHg)	74.9 \pm 8.0	99.5 \pm 9.9 ^a

a为 $P < 0.01$,与对照组比较。

2.2 高血压组与健康对照组血浆单核细胞趋化蛋白1、一氧化氮和血管性假血友病因子水平比较

高血压组血浆vWF、MCP-1水平明显高于健康对照组($P < 0.01$ 和 $P < 0.05$),而NO明显低于健康对照组($P < 0.01$,表2)。

表2. 健康对照组和高血压组血浆单核细胞趋化蛋白1、一氧化氮和血管性假血友病因子的比较($\bar{x} \pm s$)

分 组	MCP-1 (ng/L)	NO (μ mol/L)	vWF (ng/L)
健康对照组	15.93 \pm 6.78	24.55 \pm 7.32	90.27 \pm 38.38
高血压组	19.94 \pm 8.95 ^a	16.90 \pm 5.49 ^b	122.02 \pm 63.53 ^b

a为 $P < 0.05$, b为 $P < 0.01$,与健康对照组比较。

2.3 高血压组与健康对照组肱动脉血流介导血管舒张功能比较

高血压组29例、健康对照组28例完成肱动脉FMD检测。与健康对照组相比,肱动脉基础内径高血压组稍宽,但差异没有统计学意义,而加压释放后的肱动脉内径在高血压组降低,因此计算所得FMD高血压组较健康对照组明显降低(表3)。

表3. 健康对照组和高血压组肱动脉血流动力学各参数比较($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	D_0 (mm)	D_1 (mm)	FMD
健康对照组	28	3.22 \pm 0.57	3.56 \pm 0.62	10.7% \pm 1.8%
高血压组	29	3.31 \pm 0.64	3.52 \pm 0.68	6.6% \pm 2.6% ^a

a为 $P < 0.01$,与健康对照组比较。

2.4 血压与肱动脉血流介导的血管舒张功能相关性分析

血压与 FMD 线性相关分析发现, FMD 与收缩压、舒张压和平均动脉压($r^2 = 0.477 \sim 0.579$)呈负相关(图 1~ 图 3)。

2.5 血浆中单核细胞趋化蛋白 1 水平与肱动脉血流介导血管舒张功能的相关分析

相关分析显示血浆中 MCP-1 与 FMD 的 Pearson 相关系数为 -0.279 , $P = 0.038$ 。提示血浆中 MCP-1 与 FMD 呈低度负相关。

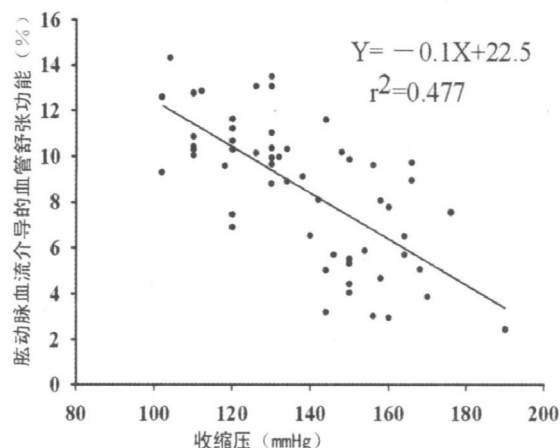


图 1. 肱动脉血流介导的血管舒张功能与收缩压的相关分析

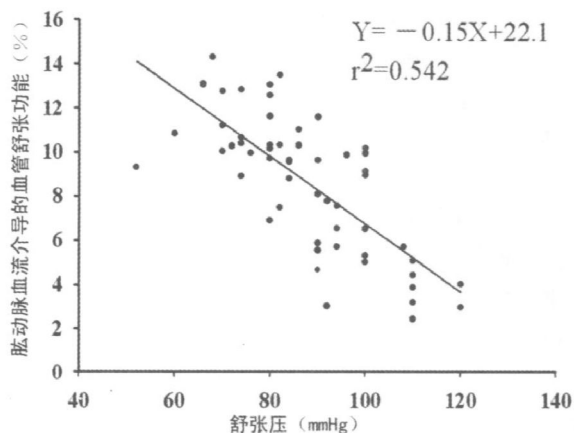


图 2. 肱动脉血流介导的血管舒张功能与舒张压的相关分析

3 讨论

血管内皮是存在于血液和血管平滑肌之间的一层屏障,可分泌多种血管活性物质如内皮素 1、一氧化氮和血管性假血友病因子。目前临床血管内皮功能状态的评价主要分为内皮细胞分泌物的直接测定(如血浆中 NO 和 vWF 的测定)和高分辨率超声检测肱动脉血流介导血管舒张功能。高血压时,血管内皮细胞受损,NO 生成释放减少。本实验结果发现,NO 在高血压病患者外周血中明显减少,提示高血压影响血管内皮 NO 的生成与释放。vWF 主要由血管

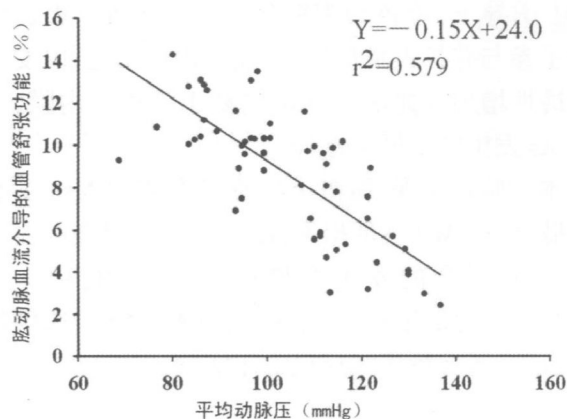


图 3. 肱动脉血流介导的血管舒张功能与平均动脉压的相关分析

内皮细胞合成,储存在 Weibel-Palade 小体中。当血管内皮受损时,Weibel-Palade 小体发生变形性损害,vWF 被释放,血浆中 vWF 水平升高,因此,血浆 vWF 是反映血管内皮细胞受损的重要指标。本实验发现,vWF 在高血压病患者血浆中含量明显增加,其升高水平与血压相关,说明高血压病患者存在血管内皮功能不全。

肱动脉血流介导血管舒张功能(FMD)被认为是内皮依赖性的,是反映高血压病患者早期血管内皮功能的良好指标,我们应用 FMD 评价高血压病患者血管内皮功能。本实验观察到,高血压病患者肱动脉基础内径较健康对照组轻度增宽,但差异无统计学意义,肱动脉基础内径增加可能是血管壁对血压升高的一种适应性扩张。本组资料显示,与对照组相比,高血压患者 FMD 明显降低,提示高血压病患者存在内皮功能不全,与 Chung 及 Furumoto 等^[7,8]观察到高血压病患者内皮功能受损的结果相一致。本实验还发现,FMD 分别与收缩压、舒张压和平均动脉压呈较强的线性负相关,即血压愈高,FMD 下降愈明显,血管内皮功能受损愈严重。

高血压和 As 是一种慢性炎症过程^[1-3],血管炎症可能是联系高血压和 As 的“桥梁”。MCP-1 是由机体多种细胞(主要是单核/巨噬细胞和内皮细胞)合成并分泌到外周血液的一类趋化蛋白,在体内及体外均有强大的诱导单核/巨噬细胞聚集、附壁、游走的功能,是炎症的始动因子及标志^[9,10]。本实验发现,与对照组相比,高血压病患者血浆中 MCP-1 水平明显升高,这说明炎症反应可能参与高血压发生和发展,与 Madej 等^[4]研究结果吻合。其机制可能是升高的血压作用于血管壁,激活核因子 κB 信号途径诱导内皮和单核细胞活化表达 MCP-1^[11]。在

MCP-1 诱导下,单核细胞粘附于内皮表面,表达细胞因子参与并扩大炎症反应,损伤内皮细胞,内皮细胞通透性增加使血液中的脂质易于沉积在内膜,此亦为 As 发生的早期关键环节^[3,4,12]。

本实验还发现,高血压病患者血浆中 MCP-1 水平与肱动脉 FMD 呈负相关,提示 MCP-1 可能在血管内皮功能不全的发生发展中发挥作用,但 $r = -0.279$,仅为低度相关,这可能与本研究入选例数偏少有关,还有待于大规模临床实验证实。

[参考文献]

- [1] Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men [J]. *Hypertension*, 2001, **38** (3): 399-403.
- [2] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Nature*, 2002, **420** (6917): 868-874.
- [3] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease [J]. *N Engl J Med*, 1999, **340** (2): 115-126.
- [4] Madej A, Okopien B, Kowalski J, Haberk M, Herman ZS. Plasma concentrations of adhesion molecules and chemokines in patients with essential hypertension [J]. *Pharmacol Rep*, 2005, **57** (6): 878-881.
- [5] Celebmajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, **340** (8828): 1111-1115.
- [6] Park JB, Charbonneau F, Schiffrin EL. Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension [J]. *J Hypertens*, 2001, **19** (3): 415-420.
- [7] Chung NA, Beevers DG, Lip G. Effects of losartan versus hydrochlorothiazide on indices of endothelial damage/dysfunction, angiogenesis and tissue factor in essential hypertension [J]. *Blood Press*, 2004, **13** (3): 179-183.
- [8] Furumoto T, Saito N, Dong J, Mikami T, Fujii S, Kitabatake A. Association of cardiovascular risk factors and endothelial dysfunction in Japanese hypertensive patients: implications for early atherosclerosis [J]. *Hypertens Res*, 2002, **25** (3): 475-480.
- [9] De Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, Murphy SA, Gibler CM, Antman EM, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein 1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes [J]. *Circulation*, 2003, **107** (5): 690-695.
- [10] Martinovic I, Abegunewardene N, Seul M, Vosseler M, Horstick G, Buerke M, et al. Elevated monocyte chemoattractant protein 1 serum levels in patients at risk for coronary artery disease [J]. *Circ J*, 2005, **69** (12): 1484-489.
- [11] Rodriguez-Iturbe B, Ferrebuz A, Vanegas V, Quiroz Y, Mezzano S, Vaziri ND. Early and sustained inhibition of nuclear factor-kappaB prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, **315** (1): 51-57.
- [12] Blandberg FG, Wen P, Dai M, Zhu D, Panchal SN, Tait JF, et al. Detection of early atherosclerosis with radiolabeled monocyte chemoattractant protein 1 in prediabetic Zucker rats [J]. *Pediatr Radiol*, 2002, **31** (12): 827-835.

(此文编辑 许雪梅)

《中国实用医药》杂志稿约

《中国实用医药》杂志是由中华人民共和国卫生部主管、中国康复医学会主办,国内外公开发行的国家级专业性学术期刊。国际标准刊号:ISSN1673-7555;国内统一刊号:CN11-5547/R。以广大临床医务工作者为读者对象,报道医疗领域内领先的科研成果和临床诊疗经验,帮助广大临床医师提高学术水平,解决在临床中遇到的具体问题。办刊宗旨:充分利用广泛的专家资源、技术资源和人力资源,科学化组织和出版医药卫生知识和相关信息,为医药卫生行业和医药卫生工作者提供交流与探索的园地,成为具有现实性和实用性的知识平台。

本刊辟有论著、临床医学、病例报告、综述、讲座、全科护理、误诊分析、医学影像等栏目。

1、文稿。来稿应能反映该学术领域的最新进展与水平。论点明确,论据充分,数据可靠,条理清晰,题文相符,文字简明。论著、综述、讲座一般不超过 4 000 字,病例报告 1 000 字左右,其余 2 000 字为宜。

2、题名。力求简明、醒目、反映文章的主题。中文文题一般不超过 20 个汉字,尽量不用简称、缩写、药物商品名等不规范名词,英文题名不宜超过 10 个实词。中、英文题名含义应一致。

3、作者。作者姓名在文题下按序排列;作者单位名称及邮政编码角注在同页左下方;并附第一作者简介(性别、出生年月、最高学历、职务、职称、工作单位、详细通信地址、邮政编码和联系电话以及 E-mail)。

4、摘要。论著请附 400 字左右英文中摘要。论著类文章采用结构性摘要,必须包括目的、方法、结果、结论(Objective, Methods, Results, Conclusion)四部分,采用第三人称撰写。英文摘要还应包括文题、作者姓名(汉语拼音)、单位名称、所在城市及邮政编码。

5、关键词。摘要下标引关键词 2~5 个。请尽量使用美国国立医学图书馆编辑的最新版《Index Medicus》中医学主题词表(MeSH)内所列的词。如果最新版 MeSH 中尚无相应的词,处理办法有:(1)可选用直接相关的几个主题词进行组配。(2)可根据树状结构表选用最直接的上位主题词。(3)必要时,可采用习用的自由词并排列于最后。关键词中的缩写词应按 MeSH 表还原为全称,如“HBsAg”应标引为“乙型肝炎表面抗原”。每个英文关键词第一个字母大写。

6、正文层次编号。正文中标准层次的编号按 GB1.1-1993 和 GB7713-87 的规定,采用阿拉伯数字分别编号,一般不超过 4 级。第一级标题 1;第二级标题 1.1;第三级标题 1.1.1;第四级标题 1.1.1.1。编号一律左顶格写,不要空格。无编号段落开头可空 2 格。文字中间的层次排列可用(1)或等。

7、医学名词。以全国自然科学名词审定委员会(1997 年更名为全国科学技术名词审定委员会)公布的《医学名词》和相关学科的名词为准,暂未公布者仍以人民卫生出版社编的《英汉医学词汇》为准。

(下转第 154 页)

(上接第 128 页)

8、药物名称。以最新版本《中华人民共和国药典》和卫生部药典委员会编写的《中国药品通用名称》中的名称为准。英文药物名称则采用国际非专利药名,不用商品名。

9、缩用语。中外文医学名词,皆使用全称;如使用简称,首次出现处注出中文或英文全称及缩略语并加括号,后两者间用“,”分开。

10、图表。如果能用文字简洁说明的内容就不必列表。图、表按其在正文中出现的先后次序连续编码。每幅图表冠有图(表)序号及表题。表格采用三线表,不得有竖线。

11、计量单位。以国务院 1984 年 2 月颁布的《中华人民共和国法定计量单位》为准,具体可参照 1991 年中华医学会编辑出版部编辑的《法定计量单位在医学上的应用》一书。计量单位的书写必须规范,不应使用已废止的单位。在一个组和单位中,斜线不得多于一条,如 mg/kg/min,应采用 mg/(kg·min)。

12、统计学符号。按国家标准《统计学名词及符号》(GB3358-82)的有亲规定书写,常用统计学符号规定如下:样本总数用 N ,样本数为 n ,平均数为 M (不再使用),标准差为 SD , t 检验为 t , F 检验为 F ,卡方检验为 χ^2 ,相关系数为 r ,显著性为 P 。除希腊字母外,以上符号均为斜体。

13、参考文献。将参考文献按在文中出现的先后顺序排列编号,并用方括号标注在文中引用处的右上角。参考文献应为正式出版物发表的作品,所引文献务必与原著核实,内容、版本、卷期、页码、年份应准确无误。参考文献中的作者 1~3 名全部列出,3 名以上只列前三名,后加“等”。日文汉字勿与中文汉字及简化字混淆。外文期刊名称用缩写,以 *Index Medicus* 中的格式为准,文题和书名只有首字母大写,其他一律小写(特殊要求大写的单词除外);中文期刊用全名。英文标点符号应留一空格。每条文献后末尾无点号。

14、著作权相关事宜。作者文责自负。本刊可对来稿做文字修改、删节,凡有涉及原意的修改,则征求作者同意。来稿决定刊用后,由作者亲笔签署论文专有使用权授权书,专有使用权归本刊所有。除以纸载体形式出版外,本刊有权以光盘、网络期刊等其他方式出版决定录用的文稿。来稿刊登后,酌致稿酬,并赠送当期杂志 2 册。

15、快速通道。对重大研究成果及国家自然科学基金等论文,可使用“快速通道”在最短时间内发表。

16、投稿。欢迎使用 E-mail: yyyz010@163.com 投稿,纸稿需打印,附软盘(Word 格式)。

17、来稿请寄:北京市东城区和平里七区乙 16 号楼 312 室《中国实用医药》杂志编辑部 邮编:100013。

18、联系电话为(010)63240136 64299143;汪莉 E-mail 为 yyyz010@163.com。

《中国实用医药》编辑部