

吸烟对短暂性脑缺血发作和脑梗死患者血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平的影响

柳忠兰, 万功山, 徐爱华

(中国医科大学附属第一医院神经内科, 辽宁省沈阳市 110001)

[关键词] 神经病学; 可溶性细胞间粘附分子 1; 脑梗死; 短暂性脑缺血发作; 吸烟

[摘要] 目的 研究吸烟健康人群、短暂性脑缺血发作和脑梗死患者血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平的变化, 探讨吸烟在脑梗死发生发展中的作用。方法 采用双抗体夹心法测定 31 例脑梗死吸烟者和 31 例脑梗死不吸烟者、31 例短暂性脑缺血发作吸烟者和 25 例短暂性脑缺血发作不吸烟者以及 26 例健康吸烟者和 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测定脑血流速度和吸烟后 10 min 脑血流速度。结果 脑梗死吸烟组、短暂性脑缺血发作吸烟组和健康吸烟人群血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平分别高于脑梗死不吸烟组、短暂性脑缺血发作不吸烟组和健康不吸烟人群 ($P < 0.05$), 血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平升高与吸烟指数呈正相关 ($r = 0.428, P < 0.01$); 吸烟 10 min 后双侧大脑中动脉血流速度较吸烟前明显加快 ($P < 0.05$)。结论 吸烟使健康人、短暂性脑缺血发作和脑梗死患者血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平升高。可溶性细胞间粘附分子 1 参与了脑梗死的发生发展过程。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

The Effect of Cigarette Smoking on the Soluble Intercellular Adhesion Molecule Level of Transient Ischemic Attack and Infarction Patients

LIU Zhong-Lan, WAN Gong-Shan, and XU Ai-Hua

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

[KEY WORDS] Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1; Cerebral Infarct; Transient Ischemic Attack; Cigarette Smoking

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the changes of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) concentration among healthy smokers, transient ischemic attack (TIA) and cerebral infarct patients and to study the effects of smoking on the occurrence and development of cerebral infarct. **Methods** The level of serum sICAM-1 was measured by two layer antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in 31 cases of smokers with cerebral infarct and 31 cases of non-smokers with cerebral infarct, 31 cases of smokers with TIA and 25 cases of non-smokers with TIA, 26 healthy smokers and 28 healthy non-smokers. The cerebral blood flow velocities were measured by transcranial doppler (TCD). **Results** The level of serum sICAM-1 in cases of smokers with cerebral infarct, TIA and healthy smokers were higher than that of non-smokers with cerebral infarct, TIA and healthy non-smokers respectively ($P < 0.05$). The level of serum sICAM-1 was well correlated with smoking index ($r = 0.428, P < 0.01$). The blood flow velocity in bilateral MCA increased compared to that before smoking cigarette ($P < 0.05$). **Conclusion** Smoking elevates the sICAM-1 level of the health, transient ischemic attack and infarction patients. sICAM-1 is involved in the process of the occurrence and development of cerebral infarct.

吸烟是脑动脉粥样硬化和脑梗死的重要可干预的独立危险因素之一。细胞间粘附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 在动脉粥样硬化形成中起重要作用。故研究吸烟在脑动脉粥样硬化和脑梗死的不同阶段对 ICAM-1 表达的影响对研究吸烟在脑血栓形成中的作用有重要意义。本研究采

用酶联免疫吸附法检测脑梗死和短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 吸烟患者及健康吸烟者血清可溶性细胞间粘附分子 1 (soluble ICAM-1, sICAM-1) 水平, 研究吸烟对 sICAM-1 水平变化的影响, 探讨吸烟对脑梗死的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

健康吸烟组 26 例, 其中男 16 例, 女 10 例, 年龄 57.69 ± 9.61 岁; 健康不吸烟组 28 例, 男 16 例, 女 12 例, 年龄 55.29 ± 7.03 岁; 该两组受检者均来自我院

[收稿日期] 2007-11-13

[修回日期] 2008-09-01

[基金项目] 卫生部科学研究基金 (98-1-196) 和辽宁省科学基金 (9810500303) 资助

[作者简介] 柳忠兰, 教授, 主要从事脑血管病研究。万功山, 硕士研究生。徐爱华, 博士研究生。

健康体检者。TIA 吸烟组 31 例,男 20 例,女 11 例,年龄 58.58 ± 12.07 岁;TIA 不吸烟组 25 例,男 16 例,女 9 例,年龄 62.92 ± 11.52 岁;所有 TIA 患者为我院同期神经内科门诊、急诊和住院患者,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],为近两周颈内动脉系统频繁发作的 TIA 患者。脑梗死吸烟组 31 例,男 19 例,女 12 例,年龄 59.11 ± 9.77 岁;脑梗死不吸烟组 31 例,男 17 例,女 14 例,年龄 60.50 ± 5.58 岁;脑梗死患者为同期我院住院患者,符合第四届全国脑血管病会议修订的诊断标准。全部病例均经头颅 CT 或 MRI 扫描确诊的颈内动脉系统血栓发病 3 天以内者。按 Pullicino 提出的公式计算梗死灶体积,大于 10 cm^3 为大梗死灶, $5 \sim 10 \text{ cm}^3$ 为中梗死灶,小于 5 cm^3 为小梗死灶。其中吸烟组大梗死灶为 14 例,中梗死灶为 6 例,小梗死灶为 11 例;不吸烟组大梗死灶为 7 例,中梗死灶为 5 例,小梗死灶为 19 例。按 WHO(1984) 关于吸烟调查方法标准的建议:每天吸 1 支以上,超过 1 年以上为吸烟者。吸烟指数为每天吸烟支数 \times 吸烟年限。小于 200 支/年为轻度吸烟,200~400 支/年为中度吸烟,大于 400 支/年为重度吸烟。本组受检者吸烟史为 10~45 年,平均 24.31 ± 8.79 年;每日吸烟 5~30 支,平均 20.46 ± 6.23 支。各组受检者均排除以下情况:①高血压、糖尿病、心脏病、高血脂、高粘滞血症等其他脑血管病危险因素;②近两周有严重的感染性疾病;③自身免疫性疾病;④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

分别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 Ependrof 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

试剂盒购自法国 GMK 公司,采用 ELISA 法测定,具体操作方法严格按说明书进行。

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 TIA 患者和健康人群双侧大脑中动脉(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速(Vs)、平均峰流速(Vm)、舒张期末峰流速(Vd)及动脉指数(PI)数据。并检测吸烟者在吸一支烟后 10 min 上述指标。

1.5 统计学方法

运用 SPSS11.0 统计软件进行统计分析。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验和方差分析。

2 结果

2.1 血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平

脑梗死吸烟组血清 sICAM-1 水平高于脑梗死不吸烟组($P < 0.05$),TIA 吸烟组血清 sICAM-1 水平高于 TIA 不吸烟组($P < 0.05$),健康吸烟组血清 sICAM-1 水平高于健康不吸烟组($P < 0.05$);脑梗死吸烟组血清 sICAM-1 水平高于健康吸烟组($P < 0.01$),脑梗死不吸烟组血清 sICAM-1 水平高于健康不吸烟组($P < 0.05$);TIA 吸烟组与健康吸烟组及 TIA 不吸烟组与健康不吸烟组相比差异无显著性(表 1)。

表 1. 吸烟对脑梗死、TIA 患者及健康人血清 sICAM-1 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	sICAM-1($\mu\text{g/L}$)
脑梗死不吸烟组	31	237.48 ± 55.42^b
脑梗死吸烟组	31	272.22 ± 35.93^{ab}
TIA 不吸烟组	25	198.36 ± 62.48
TIA 吸烟组	31	244.42 ± 56.07^{ab}
健康不吸烟组	28	175.93 ± 66.72
健康吸烟组	26	218.92 ± 65.32^a

a 为 $P < 0.05$, 与不吸烟组相比; b 为 $P < 0.05$, 与健康吸烟组相比。

2.2 不同吸烟指数对血清可溶性细胞间粘附分子 1 的影响

重度吸烟组血清 sICAM-1 水平明显高于轻度吸烟组和健康不吸烟组($P < 0.01$),中度吸烟组血清 sICAM-1 高于轻度吸烟组和健康不吸烟组($P < 0.05$),血清 sICAM-1 水平与吸烟指数呈正相关($r = 0.428$, $P < 0.01$; 表 2)。

表 2. 不同吸烟指数对血清 sICAM-1 水平的影响($\bar{x} \pm s$)

分 组	<i>n</i>	sICAM-1($\mu\text{g/L}$)
重度吸烟组	32	251.33 ± 90.06^{bd}
中度吸烟组	30	242.11 ± 82.72^{ac}
轻度吸烟组	26	185.00 ± 32.07
健康不吸烟组	28	175.93 ± 66.72

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

2.3 脑血流速度改变

吸烟 10 min 后左、右两侧大脑中动脉平均峰流速较吸烟前明显加快(表 3)。

表 3. 吸烟前后大脑中动脉平均峰流速($\bar{x} \pm s$, cm/s)

时 间	右侧	左侧
吸烟前	65.14 ± 20.93	59.19 ± 14.37
吸烟 10 min	70.31 ± 19.33 ^a	65.02 ± 12.24 ^a

a 为 $P < 0.05$, 与吸烟前相比。

3 讨论

单核细胞粘附于血管内皮细胞并迁入内皮摄取脂质转化为泡沫细胞是动脉粥样硬化形成的早期事件, ICAM-1 在介导单核细胞与血管内皮细胞粘附中起重要作用。ICAM-1 在体内分布较广, 在血管内皮细胞表达最强^[1]。ICAM-1 可作为配基与白细胞表面表达的 LFA-1 (CD11a/CD18) 和 Mac-1 (CD11b/CD18) 分子结合, 介导白细胞与血管内皮细胞粘附及穿出血管壁^[2]。正常情况下, ICAM-1 仅在血管内皮细胞及其它细胞有低水平表达。但在内毒素、白细胞介素 1、肿瘤坏死因子 α 及干扰素 γ 等组织因子的刺激下, 其在血管内皮细胞表达明显升高^[3]。ICAM-1 可以从血管内皮细胞表面脱落成为 sICAM-1。研究发现, 在缺血性卒中危险因素人群和缺血性卒中患者中有 sICAM-1 含量的变化^[4,7], 故检测体液中 sICAM-1 水平, 对探讨缺血性脑血管病发生机制和指导临床治疗有潜在价值。

急性脑梗死患者血清 sICAM-1 水平高于 TIA 患者和健康人群, TIA 患者 sICAM-1 水平高于健康人群^[8]。本研究中, 健康人群、TIA、脑梗死患者血清 sICAM-1 水平呈逐渐增高趋势, 脑梗死吸烟组血清 sICAM-1 水平最高。提示 sICAM-1 参与了脑血栓及脑动脉粥样硬化的发生。动物实验发现, 吸烟鼠脑动脉内皮细胞 ICAM-1 mRNA 表达明显高于不吸烟鼠。吸烟鼠大脑中动脉梗死灶体积明显大于不吸烟鼠, 且与吸烟量及吸烟时间呈正相关。神经功能评分也明显高于对照组^[9]。吸烟鼠脑细胞凋亡细胞数及 Fas 蛋白表达明显高于不吸烟鼠^[10]。本研究中, 脑梗死吸烟组、TIA 吸烟组和健康吸烟人群血清 sICAM-1 水平分别高于脑梗死不吸烟组、TIA 不吸烟组和健康不吸烟组。且血清 sICAM-1 水平与吸烟指数呈正相关。吸烟致 sICAM-1 水平升高, 可能是吸烟引起或加重脑损伤的主要途径之一。

研究表明, 既不主动也不被动吸烟者颈动脉内膜中膜厚度平均值最低。被动吸烟者内膜中膜厚度高于前者, 主动吸烟者内膜中膜厚度高于被动吸烟

者, 当前吸烟者内膜中膜厚度最高^[11]。本研究中, 吸烟后 10 min 双侧大脑中动脉血流速度明显加快。提示吸烟致颈动脉内膜增厚和血流动力学改变而产生脑血管内皮细胞结构和功能改变, 使肿瘤坏死因子 α 等细胞因子表达增加, 是诱导 sICAM-1 水平升高的主要原因。而 sICAM-1 水平升高, 介导白细胞与血管内皮细胞粘附, 形成小栓子, 堵塞微血管, 导致微血管循环障碍。

依据卒中危险因素理论, 具有卒中中危险因素者比无危险因素者更易更早发病。如果消除危险因素或使其影响下降, 则患脑卒中及相应并发症的危险性下降。动物实验表明, 戒烟后脑血管内皮细胞 ICAM-1 mRNA 表达下调, 脑梗死体积缩小^[9]。CD11b/CD18 和 sICAM-1 单克隆抗体能明显减少脑内白细胞浸润和缩小脑梗死面积^[12]。本研究中, 吸烟对脑梗死发生发展的不同阶段(健康人、脑梗死前兆、脑梗死) sICAM-1 水平变化的影响对于适时地阻断吸烟对脑血管的损害提供依据。对防治和减少脑梗死的发生有重要意义。

[参考文献]

- [1] 王新德. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, **29**: 379.
- [2] Sobel RA, Mitchell ME, Fondren G. Interleukin adhesion molecule-1 (ICAM-1) in cellular immune reactions in the human central nervous system [J]. *Am J Pathol*, 1990, **136**: 1 309-316.
- [3] Marlin SD, Springer TA. Purified intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is a ligand for lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1) [J]. *Cell*, 1987, **51**: 813-819.
- [4] Buemi M, Allegra A, Aloisi C, et al. Cold pressor test raises serum concentrations of ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin in normotensive and hypertensive patients [J]. *Hypertension*, 1997, **30**: 845-847.
- [5] Hackman A, Abe Y, Insull W, et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidemia [J]. *Circulation*, 1996, **93**: 1 334-338.
- [6] McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, et al. Enhanced expression of intercellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroids [J]. *Am J Pathol*, 1995, **147**: 642-653.
- [7] 黄玉宇, 陆建荣, 闻应时, 等. 主动脉粥样斑块稳定性与粘附分子相关性研究[J]. 实用全科医学, 2007, **5** (12): 1 042-043.
- [8] 张彩玉, 刘美萍, 刘志辉, 等. 急性脑梗死血清可溶性粘附分子的变化及意义[J]. 中风与神经疾病杂志, 2001, **18** (2): 95-96.
- [9] 柳忠兰, 孙大勇, 李 华, 等. 烟草烟雾对大鼠脑血管内皮细胞间粘附分子 1 表达及脑梗死体积的影响[J]. 中华神经科杂志, 2003, **36** (5): 370-373.
- [10] 李 华, 柳忠兰, 薛喜峰. 吸烟大鼠脑细胞凋亡与 Fas 蛋白表达[J]. 中风与神经疾病杂志, 2003, **20** (3): 216-218.
- [11] Diez-Roux AV, Nieto FJ, Comstock GW, et al. The relationship of active and passive smoking to carotid atherosclerosis 12-14 years later [J]. *Prev Med*, 1995, **24**: 48-55.
- [12] Mazzone A, Pasotti D, De Servi S, et al. Correlation between CD11b/CD18 and increase of aggregability of granulocytes in coronary artery disease [J]. *Inflammation*, 1992, **16**: 315-323.

(此文编辑 文玉珊)