

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949 (2011) 19-07-0606-03

## 原发性高血压患者血清单核细胞趋化蛋白 1 水平与颈总动脉内膜中膜厚度的关系

李雪梅<sup>1</sup>, 石惠荣<sup>2</sup>, 冯玉平<sup>2</sup>, 王淑花<sup>2</sup>, 罗淑荣<sup>1</sup>, 张金凤<sup>3</sup>, 张文杰<sup>2</sup>

(1. 丰润区中医院儿科, 河北省唐山市 064000; 2. 丰润区人民医院心内科, 河北省唐山市 064000;

3. 河北联合大学医学院附属医院老年病科, 河北省唐山市 063000)

[关键词] 原发性高血压; 内膜中膜厚度; 单核细胞趋化蛋白 1

[摘要] 目的 观察原发性高血压患者血清单核细胞趋化蛋白 1 水平与颈总动脉内膜中膜厚度的关系。方法

选择 103 例原发性高血压患者和 43 例正常健康查体者, 前者根据血压的不同分为 3 个亚组。对所有受试者进行血压测量, 检测颈总动脉内膜中膜厚度、管腔内径和斑块厚度、性质、数量, 应用酶联免疫吸附法检测血清单核细胞趋化蛋白 1 水平。结果 原发性高血压患者内膜中膜厚度和单核细胞趋化蛋白 1 水平显著高于正常对照者 ( $P < 0.05$ )。内膜中膜厚度在 1 级与 2、3 级高血压之间比较有显著性差异 ( $P < 0.01$ ), 在 2、3 级高血压之间比较无显著性差异; 单核细胞趋化蛋白 1 水平在 3 级与 1、2 级高血压之间比较有显著性差异 ( $P < 0.01$ ), 在 1、2 级高血压之间比较无显著性差异。内膜中膜厚度与血清单核细胞趋化蛋白 1 水平呈正相关关系 ( $r = 0.38, P < 0.01$ )。结论 原发性高血压患者内膜中膜厚度和血清单核细胞趋化蛋白 1 水平明显高于健康人群。在动脉粥样硬化形成过程中, 单核细胞趋化蛋白 1 的作用值得关注。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Correlation Between Monocyte Chemoattractant Protein-1 and Intima-Media Thickness of Carotid Artery in Essential Hypertension

LI Xue-Mei<sup>1</sup>, SHI Hui-Rong<sup>2</sup>, FENG Yu-Ping<sup>2</sup>, WANG Shu-Hua<sup>2</sup>, LUO Shu-Rong<sup>1</sup>, ZHANG Jin-Feng<sup>3</sup>, and ZHANG Wen-Jie<sup>2</sup>

(1. Department of Pediatrics, Chinese Medicine Hospital of Fengrun District, Fengrun, Hebei 064000, China; 2. Department of Cardiology, People's Hospital of Fengrun District, Fengrun, Hebei 064000, China; 3. Department of Geriatrics, Affiliated Hospital, Medical College of Hebei Joint University, Tangshan, Hebei 063000, China)

[KEY WORDS] Essential Hypertension; Intima-Media Thickness; Monocyte Chemoattractant Protein-1

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between monocyte chemoattractant protein (MCP-1) and intima-media thickness (IMT) of carotid artery in essential hypertension (EH). **Methods** The experimental group included 103 cases from consecutive patients diagnosed as EH. The control group included 43 cases from those who accepted physical examination in the same setting. Three subgroups were divided in the experimental group according to the levels of blood pressure. Blood pressure was measured, IMT, inner diameter and the thickness, features, number of plaques were detected. ELISA was used to detect MCP-1 in the supernate. **Results** IMT and MCP-1 in EH differed significantly from those in the control group ( $P < 0.05$ ). IMT in the level 1 differed significantly from that in the level 2 and 3 ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between the level 2 and the level 1. MCP-1 in the level 3 differed significantly from that in the level 1 and 2, but there was no significant difference between the level 1 and level 2. IMT and serum MCP-1 correlated positively in the experimental group ( $r = 0.38, P < 0.01$ ). **Conclusion** IMT, MCP-1 in EH were obviously higher than those in the health. The effect of MCP-1 on atherosclerosis was worth attentioning.

原发性高血压是一种遗传与环境因素有关的疾病, 且有逐年增高趋势。高血压易导致动脉内膜损

伤、动脉壁损伤和修复失衡、动脉粥样硬化 (As), 且常常伴随着炎症反应。单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-

[收稿日期] 2010-11-12

[作者简介] 李雪梅, 主治医师, 研究方向为先天性心脏病的病理机制及临床诊治。石惠荣, 硕士, 主治医师, 研究方向为原发性高血压并发症的防治。冯玉平, 副主任医师, 研究方向为冠状动脉粥样硬化性疾病的防治。

1) 属于趋化细胞因子家族中的  $\beta$  (C-C 亚家族) 成员之一, 主要趋化单核细胞, 也可作用于淋巴细胞和嗜碱性粒细胞, 但对中性粒细胞不起作用。研究发现 As 病变的病理特点是内膜下有大量泡沫细胞形成, 泡沫细胞来源于中膜平滑肌细胞 (SMC) 和血液中的单核细胞。单核细胞黏附于血管壁并进入内皮下在 As 形成及发展中起重要作用<sup>[1,2]</sup>。颈总动脉内膜中膜厚度 (IMT) 的增加, 目前已被认为是高血压引起的早期 As 损伤的标志之一, 是预测心血管疾病患病率及病死率的独立危险因素。本研究探讨了原发性高血压患者血清 MCP-1 与 IMT 的关系, 从炎症角度观察 MCP-1 是否参与了 As 的发生和发展。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

原发性高血压患者 103 例, 男 51 例, 女 52 例, 年龄在 42 ~ 84 岁, 平均  $69.70 \pm 10.39$  岁, 诊断及分级按照《2004 中国高血压防治指南》, 其中 I 级 28 例, 2 级 33 例, 3 级 42 例。选取同期正常查体健康者 43 例, 男 23 例, 女 20 例, 年龄在 48 ~ 81 岁, 平均  $65.98 \pm 8.92$  岁。排除标准: ①继发性高血压; ②心脏病、心脏瓣膜病; ③脑出血或脑梗死; ④肾功能不全、明显肝功能异常或有迁延性慢性肝炎病史; ⑤妊娠、哺乳期; ⑥近期有各种感染; ⑦糖尿病、自身免疫性疾病、肿瘤。两组间年龄、性别、血糖无明显差异。

### 1.2 检测方法

应用美国 ATL5000 超声诊断仪, 10 MHz 高频探头测量颈总动脉 IMT、管腔内径, 同时记录斑块厚度、宽度、数目、性质和部位。IMT 评分标准<sup>[4]</sup>: 正常计 0 分 (内膜无增厚,  $IMT \leq 0.9$  mm); I 型计 1 分 (局限性内膜增厚, 但  $IMT \leq 1.2$  mm); II 型计 2 分 ( $IMT > 1.2$  mm, 但未造成明显狭窄); III 型计 3 分 ( $20\% \leq$  管腔狭窄  $< 50\%$ ); IV 型计 4 分 ( $50\% \leq$  管腔狭窄  $\leq 99\%$ ); V 型计 5 分 (血管完全阻塞)。血液标本于清晨空腹抽取静脉血 4 mL, 标本注入干试管内, 以 3000 r/min 离心 10 min, 取上清液, 于  $-70^\circ\text{C}$  保存待测。MCP-1 试剂盒购自武汉市博士德生物科技有限公司, 板内、板间变异系数均  $< 10\%$ 。采用 ELISA 检测血清 MCP-1。

### 1.3 统计学方法

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计数资料用  $\chi^2$  检验, 所有计量资料经  $t$  检验后均符合正态分布, 两组计量资料用  $t$  检验, 多组计量资料用方差分析、两两比较用  $q$  (SNK) 检验, 直线相关分析用于单变量的线性相关

分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况分析

两组间年龄、性别构成比差异无显著性, 而血压、血脂水平比较差异显著 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ; 表 1)。

表 1. 两组临床资料

Table 1. Clinical characteristics of the two groups

指 标	高血压病组 ( $n = 103$ )	正常对照组 ( $n = 43$ )
年龄 (岁)	$65.70 \pm 10.39$	$65.98 \pm 8.92$
男/女 (例)	51/51	23/20
收缩压 (mmHg)	$169.39 \pm 15.51$	$119.70 \pm 18.63^b$
舒张压 (mmHg)	$96.64 \pm 10.93$	$76.70 \pm 13.21^b$
平均压 (mmHg)	$120.89 \pm 10.39$	$91.03 \pm 11.55^b$
血糖 (mmol/L)	$5.16 \pm 0.71$	$4.99 \pm 0.71$
总胆固醇 (mmol/L)	$5.42 \pm 0.99$	$4.72 \pm 0.79^b$
甘油三酯 (mmol/L)	$2.27 \pm 1.35$	$1.26 \pm 0.75^b$
低密度脂蛋白 (mmol/L)	$3.19 \pm 0.92$	$2.75 \pm 0.51^a$
高密度脂蛋白 (mmol/L)	$1.22 \pm 0.54$	$1.50 \pm 0.57^a$

a 为  $P < 0.05$ , b 为  $P < 0.01$ , 与正常对照组比较。

### 2.2 原发性高血压患者与正常对照者 IMT 和血清 MCP-1 水平比较

原发性高血压患者 IMT 和血清 MCP-1 水平明显高于正常对照者 ( $P < 0.01$ ; 表 2)。

表 2. 原发性高血压患者与正常对照者 IMT 和血清 MCP-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. Comparison of IMT and serum MCP-1 level in the EH patients and the controls

分 组	例数	IMT (分)	MCP-1 (ng/L)
高血压病组	103	$2.28 \pm 1.35^a$	$411.88 \pm 60.69^a$
正常对照组	43	$0.40 \pm 0.62$	$281.24 \pm 20.19$

a 为  $P < 0.01$ , 与正常对照组比较。

### 2.3 不同级别原发性高血压患者 IMT 和血清 MCP-1 水平比较

IMT 在 I 级与 2、3 级高血压之间比较有显著性差异 ( $P < 0.01$ ), 在 2、3 级高血压之间比较无显著性; 血清 MCP-1 水平在 3 级与 1、2 级高血压之间比较有显著性差异 ( $P < 0.05$ ), 在 1、2 级高血压之间比较无显著性差异 (表 3)。

### 2.4 IMT 与 MCP-1 之间的关系

原发性高血压患者 IMT 与血清 MCP-1 水平呈正相关关系 ( $r = 0.38, P < 0.01$ )。

表3. 不同级别原发性高血压患者 IMT 和血清 MCP-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3. Comparison of IMT and serum MCP-1 level in the different level of EH

分 组	例数	IMT (分)	MCP-1 (ng/L)
原发性高血压 1 级	28	1.25 ± 1.14	358.67 ± 148.49
原发性高血压 2 级	33	2.39 ± 1.30 <sup>b</sup>	385.60 ± 140.35
原发性高血压 3 级	42	2.88 ± 1.13 <sup>b</sup>	468.00 ± 169.70 <sup>a</sup>

a 为  $P < 0.05$ , 与原发性高血压 1、2 级比较; b 为  $P < 0.01$ , 与原发性高血压 1 级比较。

3 讨 论

本研究中,原发性高血压患者 IMT、血清 MCP-1 水平明显高于正常对照者,且随着血压的增高 MCP-1 有增高趋势;相关分析显示血清 MCP-1 与 IMT 呈正相关。说明炎症因子 MCP-1 通过致 IMT 升高,从而参与了高血压 As 的形成和发展。MCP-1 导致 IMT 升高的机制可能有:① MCP-1 与内皮细胞。MCP-1 几乎占据了体外试验中由内皮细胞分泌单核细胞趋化活性的全部。机械压力促进了 MCP-1 的产生和释放,于是增加了单核细胞对内皮的黏附。陈志雄等<sup>[4]</sup>研究发现高血压病患者血清 MCP-1 浓度明显升高,且存在血管内皮功能不全。Rodriguez-Iturbe 等<sup>[5]</sup>研究发现升高的血压作用于血管壁,激活核因子 JB 信号途径诱导内皮和单核细胞活化表达 MCP-1。在 MCP-1 诱导下,单核细胞黏附于内皮表面,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,最终导致 IMT 升高,此亦为 As 发生的早期关键环节。这与本研究结果相似,说明 MCP-1 介导的炎症随着血压上升作用明显加强。② MCP-1 与平滑肌细胞。血管平滑肌细胞 (VSMC) 是参与 As 病理过程的重要细胞,它的增殖及向内膜下移行最终导致 IMT 升高,是 As 早期及经皮腔内冠状动脉成形术后再狭窄等血管闭塞性疾病的主要病理特征之一。官秀梅等<sup>[6]</sup>研究表明, MCP-1 在 0.1 ~ 100  $\mu\text{g/L}$  范围内能诱导人 VSMC 增殖,并且 MCP-1 的这种促增殖能力随着浓度的增加而增强,呈剂量依赖关系,说明 MCP-1 可作为人 VSMC 增殖诱导剂。Selzman 等<sup>[7]</sup>选用 0.1 ~ 100  $\mu\text{g/L}$  MCP-1 作用于人 VSMC,结果发现 MCP-1 在 1.0  $\mu\text{g/L}$  时对 VSMC 的增殖能力最强,而后随着 MCP-1 浓度的增加细胞增殖效应减弱。③ MCP-1 与 C 反应蛋白 (CRP)。CRP 是炎症时血浆浓度急剧升高的急性期蛋白,研究表明 CRP 不仅作为炎症标志物,而且直接参与了炎症

过程本身。Pasceri 等<sup>[8]</sup>报道 CRP 能够呈时间与剂量依赖性诱导人脐静脉内皮细胞分泌 MCP-1。Hattori 等<sup>[9]</sup>报道 100 mg/L CRP 能够诱导人主动脉平滑肌细胞 MCP-1、IL-6 与 NO 基因的表达,这种作用是通过激活 NF- $\kappa$ B 实现。谢良麟等<sup>[10]</sup>报道 CRP 也能够呈时间与浓度依赖性诱导人外周血 MCP-1、IL-8 分泌,同时初步证明此诱导作用由氧自由基、NF- $\kappa$ B 等参与。

通过本研究不难看出, MCP-1 在导致 IMT 升高过程中起到了重要的作用,从炎症的角度分析,炎症因子 MCP-1 在 As 的发生和发展过程中占有重要地位。随着 MCP-1 在 As 的形成和发展中的作用得到高度重视,最终将对 As 的预防和治疗开辟新的途径。

[参考文献]

[1] 李 薇, 杜军保. 动脉粥样硬化发病机制研究进展 [J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24 (1): 8-60.

[2] 汪 健, 胡业彬, 汪 玲, 等. 益气活血解毒汤对动脉粥样硬化患者血脂、细胞间黏附分子-1、C 反应蛋白的影响 [J]. 中国临床保健杂志, 2008, 11 (2): 126-128.

[3] Crouse JR, Harpold GH, Kahl FR, et al. Evaluation of a scoring system for extracranial carotid atherosclerosis extent with B mode ultrasound [J]. Stroke, 1986, 17: 270-275.

[4] 陈志雄, 杨天伦, 陈美芳, 等. 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 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15 (2): 125-128.

[5] Rodriguez-Iturbe B, Ferrebuz A, Vanegas, et al. Early and sustained inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2005, 315 (1): 51-57.

[6] 官秀梅, 钱民章. 单核细胞趋化蛋白 1 对人脐静脉平滑肌细胞增殖的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13 (3): 309-312.

[7] Selzman CH, Miller SA, Zimmerman MA, et al. Monocyte chemotactic protein-1 directly induces human vascular smooth muscle proliferation [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002, 283: H1 455-461.

[8] Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs [J]. Circulation, 2001, 103 (21): 2 531-534.

[9] Hattori Y, Matsumura M, Kasai K. Vascular smooth muscle cell activation by C-reactive protein [J]. Cardiovasc Res, 2003, 58 (1): 186-195.

[10] 谢良麟, 王 宪. C 反应蛋白与动脉粥样硬化 [J]. 生理科学进展, 2004, 35 (2): 113-118.

(此文编辑 文玉珊)