

[文章编号] 1007-3949(2006)14-05-0441-03

•临床研究•

冠状动脉严重狭窄患者侧支循环形成与血清非对称性二甲基精氨酸和细胞间粘附分子 1 水平的关系

游咏, 杨天伦, 李传昶, 蒲晓群, 郑昭芬, 陈美芳

(中南大学湘雅医院心内科, 湖南省长沙市 410008)

[关键词] 内科学; 冠状动脉; 侧支循环; 非对称性二甲基精氨酸; 细胞间粘附分子

[摘要] 目的 大量研究显示非对称性二甲基精氨酸和细胞间粘附分子是内皮功能不全的标志因子, 而内皮损害程度和严重冠状动脉狭窄患者侧支循环形成密切相关。本实验旨在检测冠状动脉严重狭窄的冠心病患者血清非对称性二甲基精氨酸和细胞间粘附分子 1 水平, 探讨非对称性二甲基精氨酸和细胞间粘附分子 1 水平与冠状动脉侧支循环形成程度的相关性。方法 收集 2005 年 6 月至 10 月在我院行冠状动脉造影, 三支主要冠状动脉中至少有一支冠状动脉狭窄在 95% 以上的 85 例冠心病患者, 测定其血清非对称性二甲基精氨酸和细胞间粘附分子浓度。采用 Rentrop 方法对冠状动脉侧支循环进行分级, 0~1 级为侧支循环形成不良组 ($n=50$), 2~3 级为侧支循环形成良好组 ($n=35$)。结果 侧支循环形成不良组血清非对称性二甲基精氨酸浓度 ($2.23 \pm 0.59 \mu\text{mol/L}$) 明显高于侧支循环形成良好组 ($1.79 \pm 0.57 \mu\text{mol/L}$) ($P=0.001$); 侧支循环形成不良组血清细胞间粘附分子 1 浓度 ($272.4 \pm 68.3 \mu\text{g/L}$) 显著高于侧支循环形成良好组 ($225.0 \pm 61.9 \mu\text{g/L}$) ($P=0.002$)。结论 冠状动脉严重狭窄患者冠状动脉侧支循环形成不良与高非对称性二甲基精氨酸和细胞间粘附分子 1 水平有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

The Relationship between the Levels of Asymmetric Dimethylarginine and Inter cellular Adhesion Molecule-1 and the Development of Coronary Collateral Circulation in Patients with Severe Coronary Artery Stenosis

YOU Yong, YANG TianLun, LI ChuanChang, PU XiaoQun, ZHENG ZhaoFen, and CHEN MeiFang

(Department of Cardiology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[KEY WORDS] Coronary Artery; Collateral Circulation; Asymmetric Dimethylarginine; Inter cellular Adhesion Molecule

[ABSTRACT] **Aim** There is a growing evidence showing that asymmetric dimethylarginine (ADMA) and inter cellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) are markers of endothelial dysfunction and the degree of coronary collateral circulation in subjects with severe coronary artery stenosis is attributed to endothelial injury. In the present study, we examined the serum levels of ADMA and ICAM-1 in patients with severe coronary artery stenosis and furthermore to investigate the correlation between the serum levels of ADMA and ICAM-1 with the degree of coronary collateral circulation. **Methods** 85 patients at least with the stenosis of one vessel > 95% among three main vessels of coronary artery were consecutively enrolled in the study according to angiographic estimation in our hospital from June to November in 2005. Development of collaterals was classified by Rentrop's method. According to the collateral degree, patients were divided into two groups (poorly developed collateral group: 50 patients with grade 0 and 1; well developed collateral group: 35 patients with grade 2 and 3). The levels of ADMA and ICAM-1 were also determined. **Results** Compared with patients with poorly developed collateral group, the levels of ADMA of patients with well developed collateral group were significantly decreased ($2.23 \pm 0.59 \mu\text{mol/L}$ vs $1.79 \pm 0.57 \mu\text{mol/L}$, $P=0.001$). Similarly, the levels of ICAM-1 were also markedly reduced ($272.4 \pm 68.3 \mu\text{g/L}$ vs $225.0 \pm 61.9 \mu\text{g/L}$, $P=0.002$). **Conclusions** the present data suggest that poor collateral circulation is related to elevated levels of ADMA and ICAM-1 in patients with severe coronary artery stenosis.

冠状动脉侧支循环 (coronary collateral circulation, CCC) 形成对冠状动脉狭窄病人有着重要的功

能和预后价值^[1,2], 研究侧支动脉形成的相关因素, 探索如何有效地促进侧支动脉形成, 可能为冠心病的治疗提供新的方法。CCC 形成过程较复杂, 目前认为血管生成 (angiogenesis) 与动脉生成 (arteriogenesis) 是 CCC 的主要形成方式。血管生成的主要过程为内皮细胞和基底膜之间的连接溶解, 内皮细胞的迁移、粘附和再连接, 最后形成新的毛细血管管腔。内皮功能直接影响 CCC 的生成, 研究发现血清非对

[收稿日期] 2006-03-07

[修回日期] 2006-05-11

[作者简介] 游咏, 硕士, 研究方向为冠心病与高血压病的防治, 联系电话 13517403920, E-mail 为 yoyomo916@163.com。通讯作者杨天伦, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 联系电话 13707315500, E-mail 为 tianlun@163.com。李传昶, 副教授, 联系电话 13973161450, E-mail 为 lichuanchang@sina.com。

称性二甲基精氨酸(asymmetric dimethylarginine, ADMA)^[3,4]和细胞间粘附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)^[5]是内皮功能不全的标志因子,但关于严重冠状动脉狭窄患者侧支循环形成与血清ADMA和ICAM-1的关系目前国内尚无报道。本实验通过测定严重冠状动脉狭窄患者血清ADMA和ICAM-1浓度,探讨CCC形成与血清ADMA和ICAM-1的关系。

1 对象与方法

1.1 病例选择

在我院心导管室接受选择性冠状动脉造影(CAG)检查的CAD患者。入选标准为:左前降支(LAD)、左回旋支(LCX)和右冠状动脉(RCA)三支主要冠状动脉中最少一支直径狭窄 $\geq 95\%$,共85例CAD患者。排除标准为:(1)既往曾接受过PCI治疗或CABG治疗;(2)合并冠状动脉心肌桥;(3)合并先天性冠状动脉畸形;(4)急性心肌梗死急性期内紧急CAG或PCI治疗;(5)肝肾功能不全患者。

1.2 冠状动脉造影方法

采用右侧股动脉穿刺或桡动脉穿刺行选择性CAG检查。股动脉穿刺法按Seldinger法;桡动脉穿刺法者适应于桡动脉搏动好,且Allen试验阳性的患者;Allen试验阴性者,则改用股动脉穿刺方法。本研究42例患者采用股动脉穿刺法,43例患者采用桡动脉穿刺的方法行选择性CAG。

1.3 影像采集与处理

冠状动脉造影(CAG)在Philips HC5000型心血管专用X光机上进行,选用7英寸视野,造影图像以 512×512 矩阵、Dicom格式储存、刻盘。左侧CAG时采用右前斜 30° +足位 30° 、右前斜 30° +头位 30° 、后前位+头位 30° 、左前斜 30° +头位 30° 、左前斜 45° +足位 45° 等五个常规投照体位,必要时加照其它特殊投照体位;右侧CAG时采用左前斜 45° 、左前斜 0° 至 30° +头 30° 、右前斜 30° 三个常规投照体位。冠状动脉病变或CCC显示不清楚者根据具体情况加照其它特殊投照体位。影像采集3~5个以上心动周期,直到冠状动脉病变和CCC观察清楚或确认无CCC形成;造影过程中出现或怀疑冠状动脉痉挛者,冠状动脉内注射硝酸甘油 $0.2 \sim 0.4\text{mg}$ 。冠状动脉狭窄程度以造影导管为参照,采用冠状动脉直径减少的百分比定量评价。

1.4 冠状动脉侧支循环形成与功能评价

由两位经验丰富的心血管介入治疗医师选择

CCC显示最清楚的体位与影像,确定是否有CCC建立,并按照Rentrop^[6]分级方法对CCC进行分级。0级:不能观察到任何侧支循环通道的充盈;1级:可见侧支循环充盈病变血管的分支,但不能充盈心外膜下血管段;2级:侧支循环充盈部分心外膜下血管段;3级:侧支循环充盈整个心外膜下血管段。CCC形成分为CCC不良组和CCC良好组,前者包含0级和1级,12h后者2级和3级。

1.5 血清非对称性二甲基精氨酸和细胞间粘附分子1浓度测定

所有患者均禁食一晚,行CAG前从动脉鞘管内采集动脉血5mL,于 4°C 静置,30min内离心(3kr/min ,15min),分离血清置于 -20°C 冻存,采用酶联免疫吸附分析法(ELISA)测定血清ICAM-1浓度,HPLC法测定血清ADMA浓度。ELISA试剂盒购买于上海元象医疗器械有限公司,ADMA标准品系德国Sigma公司产品,中南大学分析测试中心陈本美教授惠赠。检测过程严格按照试剂说明书操作。

1.6 统计学方法

所有数据均经SPSS11.5软件检验呈正态性分布且方差齐性,数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本率之间的比较采用 χ^2 检验,多样本均数间比较采用单因素方差分析和协方差分析。所有统计学分析在SPSS11.5统计软件分析包上完成。 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

2 结果

2.1 冠状动脉病变与冠状动脉侧支循环形成

85例患者中单支病变5例,双支病变23例,三支病变57例,其中左主干狭窄 $\geq 90\%$ 者5例。85例CAD病人中,61例有CCC形成,占71.7%。

2.2 血清非对称性二甲基精氨酸和细胞间粘附分子1水平

按Rentrop^[11]标准将85例患者分为两组,0~1级为CCC形成不良组,2~3级为CCC形成良好组。两组年龄、性别、高血压、DM、吸烟、血清HDL-C和LDL-C水平均无统计学差异($P > 0.05$),侧支循环不同级别ADMA和ICAM-1浓度见表1,可见侧支循环形成不良组血清ADMA浓度($2.23 \pm 0.59\text{ }\mu\text{mol/L}$)明显高于侧支循环形成良好组($1.79 \pm 0.57\text{ }\mu\text{mol/L}$)($P < 0.01$);侧支循环形成不良组血清ICAM-1浓度($272.4 \pm 68.3\text{ }\mu\text{g/L}$)显著高于侧支循环形成良好组($225.0 \pm 61.9\text{ }\mu\text{g/L}$)($P < 0.01$)。

表 1. 各不同侧支循环组血清非对称性二甲基精氨酸和细胞间粘附分子 1 浓度($\bar{x} \pm s$)

侧支循环分级	n	ADMA 浓度 ($\mu\text{mol/L}$)	ICAM-1 浓度 ($\mu\text{g/L}$)
0 级组	24	2.30 \pm 0.56	277.7 \pm 60.0
1 级组	26	2.17 \pm 0.62	267.4 \pm 76.0
2 级组	23	1.83 \pm 0.59 ^{ac}	228.1 \pm 56.7 ^{ac}
3 级组	12	1.71 \pm 0.54 ^{ac}	219.1 \pm 73.2 ^{bd}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 0 级组比较; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与 1 级组比较。

3 讨论

血管生成与动脉生成是侧支循环的主要形成方式。血管生成的基本过程为: (1) 血管内皮细胞基底膜降解, 细胞外基质消化吸收; (2) 内皮细胞迁移和增殖; (3) 内皮细胞伸展连接成中空的管腔, 两个中空的管腔相连形成血管袢; (4) 随着血液的流动, 其周边的血管内皮细胞继续以发芽的方式形成新的血管^[7]。可见, 在冠状动脉侧支血管形成过程中, 内皮细胞功能状态起着重要作用, 内皮细胞功能失调将影响侧支血管的形成。

非对称性二甲基精氨酸(ADMA)是一种内源性 NOS 抑制剂, 血浆中 ADMA 水平的升高可导致血管舒张功能下降, 内皮细胞粘附性增加, 同时还抑制血管新生, 促进动脉内膜增厚^[3]。正常人血浆中 ADMA 浓度大约为 $1\mu\text{mol/L}$, 在离体和在体试验中, 外源性 ADMA 呈浓度依赖性减少内皮细胞的 NO 合成和抑制乙酰胆碱诱导的血管舒张反应, 动物实验与临床研究证明, 多种心血管疾病血浆 ADMA 水平明显升高, 并发现其与血管内皮功能不全密切相关, 故 ADMA 被认为是一个新的内皮功能不全的预测因子^[4]。目前, 已有动物实验证明, 下肢缺血诱发的血管生成受到损伤与组织及血浆 ADMA 浓度的升高有关^[8], 降低血浆及组织 ADMA 水平能增强血管生成反应^[9]。

细胞间粘附分子 1(ICAM-1) 又称 CD54, 是淋巴细胞功能相关抗原 1(LFA-1)、巨噬细胞分化抗原(MAC-1)的配体。ICAM-1 主要在内皮细胞、平滑肌细胞和纤维母细胞等细胞中表达, 其生物学作用主要是与其配体结合介导白细胞与血管内皮细胞的粘附, 促进炎症的发生与发展。sICAM-1 是由蛋白酶裂解使细胞外成分脱落而来, 其升高程度反映了细胞上 ICAM-1 的表达状况, 可作为炎症反应的标

志^[5]。血浆中细胞粘附分子的水平已被认为是一种潜在内皮功能的标志, 可以预测心血管疾病的发展^[10]。动物实验发现 ICAM 基因敲除鼠处理后的动脉形成明显受到抑制^[11]。但是临床实验发现侧支循环不良与高浓度的 ICAM-1 相关, 但其作用机制尚不清楚^[12]。最新的研究结果显示, ADMA 可以通过增加内皮细胞表达 sICAM-1 导致内皮功能失调, 补充 L-Arg 可改善由 ADMA 升高引起的内皮功能失调^[13]。

本实验研究发现, 严重冠状动脉狭窄患者 CCC 形成不良与高浓度 ADMA 和 ICAM-1 相关, 根据血管造影将侧支循环分为 4 级, 发现具有 0 级侧支血管的患者血清 ADMA 和 ICAM-1 浓度均明显高于具有 3 级侧支血管的患者。这说明内皮功能不全是损伤侧支循环生成的重要因素, 并且为促进侧支循环生成提供了一条新的治疗途径。但目前, 尚需要更多的动物及临床实验进一步研究。

[参考文献]

- [1] Fukai M, Li M, Nakakoji T, Kawakatsu M, Nariyama J, Yokota N, et al. Angiographically demonstrated coronary collateral predict residual viable myocardium in patients with chronic myocardial infarction: a regional metabolic study [J]. *Cardiol*, 2000, **35** (2): 103-111
- [2] 李永强, 董卫钢, 李怡, 马虹, 关永源. 血管内皮生长因子与冠状动脉粥样硬化及侧支循环形成的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (1): 47-49
- [3] Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (9): 2032-037
- [4] 熊燕, 李元建. 内源性一氧化氮合酶抑制物: 一种新的内皮功能不全预测因子[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2000, **14** (3): 161-166
- [5] Gearing AJ, Newman W. Circulating adhesion molecules in disease [J]. *Immunol Today*, 1993, **14** (10): 506-512
- [6] Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by angioplasty balloon in human subjects [J]. *Am Coll Cardiol*, 1985, **5** (3): 587-595
- [7] Risau W. Mechanism of angiogenesis [J]. *Nature*, 1997, **386**: 671-674
- [8] Duan J, Murohara T, Ikeda H, Katoh A, Shintani S, Sasaki K, et al. Hypercholesterolemia inhibits angiogenesis in response to hindlimb ischemia: nitric oxide dependent mechanism [J]. *Circulation*, 2000, **102** (3): 370-376
- [9] Jacobi J, Sydow K, von Degenfeld G, Zhang Y, Dayoub H, Wang B, et al. Overexpression of dimethylarginine dimethylaminohydrolase reduces tissue asymmetric dimethylarginine levels and enhances angiogenesis [J]. *Am Heart Ass*, 2005, **111** (11): 1431-438
- [10] Subota V, Todd JA. Fundamental of endothelial function for the clinical cardiologist [J]. *Circulation*, 2002, **105** (5): 546-549
- [11] Hoefer IE, Van Royen, Niels. Arteriogenesis Proceeds via ICAM-1/ Mac-1 Mediated Mechanisms [J]. *Am Heart Ass*, 2004, **94** (9): 1179-185
- [12] Guray U, Erbay AR, Guray Y, Yilmaz MB, Boyaci AA, Sasmaz H, et al. Poor coronary collateral circulation is associated with higher concentrations of soluble adhesion molecules in patients with single-vessel disease [J]. *Coron Art Dis*, 2004, **15** (7): 413-417
- [13] Blankenberg S, Rupprecht HJ, Bickel C, Peetz D, Hafner G, Tiret L, et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2001, **104** (12): 1336-342

(此文编辑 胡必利)