

原发性高血压患者缺血性脑血管病与颈动脉粥样硬化及碱性成纤维细胞生长因子的关系

沈庆乐, 张晓东, 洪婧贞

(三明市第一医院, 福建省三明市 365000)

[关键词] 内科学; 原发性高血压; 缺血性脑血管病; 碱性成纤维细胞生长因子; 颈动脉粥样硬化

[摘要] 目的 探讨原发性高血压患者缺血性脑血管病与颈动脉粥样硬化及碱性成纤维细胞生长因子之间的关系及临床意义。方法 采用惠普彩色多普勒仪测定颈动脉, 观察颈总动脉、颈内动脉和颈动脉分叉部的图像。采用酶联免疫吸附试验方法测定外周血中碱性成纤维细胞生长因子。结果 与高血压不伴缺血性脑血管病组比, 高血压伴缺血性脑血管病组碱性成纤维细胞生长因子水平(364.5 ± 91.0 mg/L 比 283.4 ± 91.2 mg/L)、软斑检出率(92.3% 比 52.4%)和右侧颈内动脉收缩期峰值流速(57.65 ± 7.34 mm/s 比 52.41 ± 7.97 mm/s)均显著升高($P < 0.05$ 或 0.01); 软斑组碱性成纤维细胞生长因子水平比硬斑组明显升高(319.7 ± 93.6 mg/L 比 252.2 ± 77.9 mg/L, $P < 0.05$)。结论 碱性成纤维细胞生长因子和动脉粥样硬化斑块的形成在高血压缺血性脑血管病的发生发展过程中起重要作用, 对判别高血压病变的程度、预防脑梗死提供了重要依据, 有利于临床采取正确的干预治疗措施。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Basic Fibroblast Growth Factor, Carotid Artery Atherosclerosis and Cerebral Ischemic in Patients of Essential Hypertension

SHEN Qing-Le, ZHANG Xiao Dong, HONG Jir Zhen

(Sanming First Hospital of Fujian Province, Sanming 365000, China)

[KEY WORDS] Essential Hypertension; Cerebral Ischemia; Basic Fibroblast Growth Factor; Carotid Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the relationship between basic fibroblast growth factor (bFGF), carotid artery atherosclerosis and cerebral ischemic in patients of essential hypertension. **Methods** B-mode ultrasound examination of common carotid artery (CCA) and internal carotid artery (ICA), bifurcation of carotid artery (BIF) was used. bFGF was measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) methods. **Results** The levels of bFGF (364.5 ± 91.0 mg/L vs 283.4 ± 91.2 mg/L), the incidents of soft plaques (92.3% vs 52.4%) and the peak of blood flow in stage with systole of right internal carotid artery (57.65 ± 7.34 mm/s vs 52.41 ± 7.97 mm/s) increased in patients of essential hypertension with cerebral ischemic group than those in patients of essential hypertension without cerebral ischemic group ($P < 0.05$ or 0.01). The levels of bFGF in soft plaques group increased than that in flat plaques group ($P < 0.05$). **Conclusion** Levels of bFGF and forming atherosclerosis may be an important factor during the development and discovery of cerebral ischemia, providing important basis for distinguishing the degree of disease with essential hypertension and preventing cerebral infarction, which contributes to intervene treatment.

缺血性脑卒中是严重威胁人类生命健康的主要疾病之一。在缺血性脑卒中的病因中, 颈内动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块的形成, 尤其是易脱落的不稳定斑——软斑的形成是一个直接而重要的危险因素。碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)是体内分布最广的生长因子之一, 具有多种生物学活性, 对维持各组织、器官的正常生理活性具有重要意义, 甚至在含量极微(ng水平)即可表现出来。因此结合临床探讨原发性高血压患者缺血性脑血管病与颈动脉粥样硬化(carotid artery atherosclerosis, CAs)及bFGF之间的关系具有

重大意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象为在我院住院的原发性高血压患者, 共55例, 其中男性49例, 女性6例, 平均年龄 71.78 ± 5.29 岁。其中高血压不伴缺血性脑血管病42例, 高血压伴缺血性脑血管病13例。高血压病诊断标准根据1999年《中国高血压防治指南》, 排除继发性因素引起的血压增高; 缺血性脑卒中诊断标准根据全国第四届脑血管病学术会议制订的各类脑血管疾病诊断要点及临床神经功能缺损程度评分标准^[2], 且都经过头颅CT或MRI证实。30例健康者

被列入对照组, 平均年龄 65.81 ± 0.63 岁, 血压为 $90/60 \sim 120/80$ mmHg, 均排除心脏、脑、肾脏、肺部疾患及糖尿病等疾病。

1.2 血清碱性成纤维细胞生长因子水平测定

分别在入院后, 抽取清晨空腹肘静脉血, $5\,000\text{ r/min}$ 离心 15 min , 分离血清, $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱低温保存待测。bFGF 检测试剂盒由美国公司提供, 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 方法测定, 按说明书操作步骤测定。批内差异 5.1% , 批间差异 6.4% 。

1.3 颈动脉超声测定

采用惠普公司生产 HPSONS 1000 彩色多普勒仪, 探头频率 5.5 MHz 。被检查者取仰卧位, 颈部放松, 头部向检查区对侧, 先从锁骨内侧端横向检查双侧颈总动脉 (common carotid artery, CCA), 然后将探头沿其走向逐步从前、侧、后三个方向观察双侧颈总动脉、颈内动脉 (internal carotid artery, ICA) 和颈动脉分叉部的图像, 尽可能探查至颈部最高点。彩色多普勒观察整个管腔和血流动力学情况, 记录左侧颈内动脉收缩期峰值流速 (left internal carotid artery peak systolic velocity, LICAPSV) 和右侧颈内动脉收缩期峰值流速 (right internal carotid artery peak systolic velocity, RICAPSV), 观测血管内膜中膜厚度 (intima-media thickness, IMT)、有无斑块和斑块性质 (以局部 $\text{IMT} > 1.0\text{ mm}$ 定义为斑块), 根据斑块回声强度分为: ①较为均匀的低回声脂质型软斑块; ②等回声的纤维型斑块; ③强回声或伴声影的钙化型硬斑块; ④回声强弱不等的溃疡型混合斑块^[3]。

1.4 统计学处理

用 SPSS11.5 软件包处理数据, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间的比较采用 t 检验, 多组间比较采用方差分析, 率的比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 碱性成纤维细胞生长因子水平

与对照组比较, 高血压伴和不伴脑缺血组 bFGF 水平明显增高 ($P < 0.01$), 且高血压伴脑缺血组较高血压不伴脑缺血组 bFGF 水平明显增高 ($P < 0.01$, 表 1)。高血压动脉粥样硬化软斑块患者血 bFGF 水平较动脉粥样硬化硬斑块患者明显升高 ($P < 0.05$, 表 2)。

2.2 颈动脉超声测定

高血压伴脑缺血组与高血压不伴脑缺血组相

比, 动脉粥样硬化软斑块检出率明显增多 ($P < 0.05$), 且右侧颈内动脉收缩期峰值流速也明显增高 ($P < 0.05$, 表 3)。

表 1. 不同人群血中碱性成纤维细胞生长因子水平比较

分 组	<i>n</i>	bFGF (mg/L)
对照组	30	227.8 ± 9.0
高血压不伴脑缺血组	42	283.4 ± 91.2^a
高血压伴脑缺血组	13	364.5 ± 91.0^{ab}

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 与高血压不伴脑缺血组比较。

表 2. 不同颈动脉硬化斑块患者血中碱性成纤维细胞生长因子水平比较

分 组	<i>n</i>	bFGF (mg/L)
动脉粥样硬化硬斑块组	14	252.2 ± 77.9
动脉粥样硬化软斑块组	34	319.7 ± 93.6^a

a 为 $P < 0.05$, 与动脉粥样硬化硬斑块组比较。

表 3. 颈动脉超声测定结果

分 组	<i>n</i>	As 软斑数	RICAPSV (mm/s)	LICAPSV (mm/s)
高血压不伴脑缺血	42	22 (52.4%)	52.41 ± 7.97^a	53.90 ± 7.50
高血压伴脑缺血	13	12 (92.3%) ^a	57.65 ± 7.34	50.79 ± 4.32

a 为 $P < 0.05$, 与高血压不伴脑缺血组比较。

3 讨论

缺血性脑血管病是老年人三大死亡原因之一, 该类患者有高血压病史者占 76.5% , 而高血压患者缺血性脑血管病发生率比正常血压者高 6 倍。颈内动脉病变是导致颅内动脉缺血的重要原因, 而颈内动脉病变的主要原因是动脉粥样硬化斑块的形成, 尤其是易脱落的不稳定斑——软斑的形成是导致颈动脉缺血性脑血管病的重要因素^[4], 因此积极发现、预防和治疗 As 是防治颈动脉缺血性脑血管病、降低脑缺血病死率的关键。

碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) 是体内广泛分布的一种多功能生长因子。分子质量为 16 kDa , 为不含糖单链多肽类, pH 值为 9.5 , 故称为碱性 FGF。bFGF 具有多种生物活性, 包括促有丝分裂、驱化性和诱导分化作用, 能够促进内皮细胞、成纤维细胞、血管平滑肌的增殖和移行; 调节心肌细胞等的分化、发育; 促进新生血管形成。高血压患者 bFGF 的高表达及其产生的生物学影响已日益引起人们的重视, 在既往的研究中, 人们发现高血压伴缺血性脑血管病的患者中 bFGF 水平明显增高, 并发现其对

缺血脑组织具有保护作用,但机制还不十分明了,此外 bFGF 与缺血性脑血管病的高危因素——颈动脉粥样硬化的发生、发展有着密切的联系。但到目前为止,还未发现有人探讨 bFGF 与颈动脉粥样硬化、缺血性脑血管病三者之间的关系,因此全面探讨三者之间的关系,为应用于临床作好各项准备,将是该因子未来的主要研究方向之一^[5]。

本研究资料表明,在高血压伴缺血性脑血管病的患者中,颈动脉软斑数明显增多,血清 bFGF 水平明显增高,右侧颈内动脉收缩期峰值流速明显增高,而左侧颈内动脉收缩期峰值流速差异不显著,可能是病例数不够,或者是所选病例构成上的一种巧合。以上结果提示原发性高血压患者中缺血性脑血管病的发生与颈动脉粥样硬化形成和 bFGF 水平有着密切的关系。这可能是在斑块形成中 bFGF 促进斑块内新生血管的形成,并营养动脉斑块,使得动脉斑块脆性增加,并且在增高血流速度的切应力作用下,极易脱落,从而增加脱落斑块栓塞所致的缺血性脑血管病的发生率。

碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)是一个血管源性多效能生长因子,有资料显示,bFGF 主要集中在动脉粥样斑块中接近泡沫细胞区域的增生 VSMC 区域,在泡沫细胞区域也有分布,钙化的部位几乎没有分布^[6]。本研究资料亦显示,软斑块组的 bFGF 水平显著高于斑块钙化的硬斑块组($P < 0.05$)。提示

bFGF 与 As 的发生发展,尤其是软斑的发生,有着密切的关系。

综上所述,bFGF 的测定对高血压患者病情的判断和治疗观察有一定的意义。随着人们生活水平的提高及生活方式的改变,高血压患者并发脑梗死的发生率正在逐渐上升,而脑梗死患者如再次卒中则致死致残率将明显增高,残废严重程度增加。而颈动脉彩色多普勒超声检查和血 bFGF 检测费用低、操作方便,结合 bFGF 检测结果和颈动脉彩色多普勒超声斑块的情况,有助于提示潜在脑梗死的发生或预测脑梗死复发,以便及时采取正确的临床防治干预措施,以改善高血压患者并发脑梗死的预后,降低致残率和病死率。

[参考文献]

- [1] 邢成名. 缺血性脑血管病[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:1.
- [2] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [3] 赵玉霞,刘运芳,张梅. 声学密度定量技术检测动脉粥样斑块的临床研究[J]. 中国超声医学杂志,2002,8(10):762-764.
- [4] 华扬. 实用颈动脉与颅脑血管超声诊断学[M]. 北京:科学出版社,2002:167.
- [5] 姜志胜,唐朝枢. 成纤维细胞生长因子的心血管效应[R]. 汤健,周爱儒,陈保生. 心血管分子生物学[C]. 北京:北京医科大学出版社,1999:119-124.
- [6] 张大伟,张立燕,金星. 31 例人体股动脉粥样斑块中碱性成纤维细胞生长因子的表达及分布特点[J]. 中国动脉硬化杂志,2006,14(7):593-594.

(此文编辑 许雪梅)