

血脂康对冠心病粘附分子表达的影响

董玉江, 王 萍

作者单位: 250001 济南, 山东中医药大学第二附属医院心内科(董玉江); 276002 临沂, 临沂市肿瘤医院(王 萍)

作者简介: 董玉江(1966-), 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 心血管疾病研究及临床诊治。E-mail: dongyjiang@sina.com

【摘要】 目的 探讨动脉粥样硬化(AS)时血脂异常对单核细胞(MC)粘附分子表达及调脂干预对其产生的影响。方法 选择冠心病不稳定性心绞痛(UA)患者30例, 并经血脂康调脂治疗3个月后随访, 同时选取正常对照者30例, 检测研究对象的TC、LDL-c、MC表面CD11a、CD11b和CD18阳性细胞百分率, 观察其变化以及测定冠心病患者血脂康调脂治疗前后血清P-选择素、ICAM-1、Ox-LDL的水平, 分析之间的相关性。结果 不稳定性心绞痛患者血清Ox-LDL水平明显增高, 与血清P-选择素水平呈显著正相关关系; LDL与CD11a、CD18相关显著。经血脂康调脂治疗后, 患者在血清TC、LDL-c水平下降的同时, 血清P-选择素、ICAM-1、Ox-LDL水平也显著降低, 提示通过血脂康调脂干预治疗, 能够阻止不稳定性心绞痛患者冠状动脉粥样病变的炎症反应, 改善血管内皮细胞功能, 延缓冠状动脉粥样病变的进展。结论 血脂康抑制Ox-LDL诱导的粘附分子表达是其独立于调脂之外的另一抗AS作用。

【关键词】 血脂康; 调脂治疗; 细胞粘附分子; 冠心病; P-选择素

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2009)11-1140-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.11.08

Effect of xuezhikang on adhesion molecules expression in patients with coronary heart disease DONG Yujang, WANG Ping. Department of Cardiology, Second Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Jinan 250001, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of lipid abnormality and lipid-modulating therapy on monocyte adhesion molecules expression in patients with atherosclerosis. **Methods** Thirty patients with unstable angina (UA) and 30 normal controls were enrolled in this study. After 3 months of treatment, the percentage of CD11a, CD11b and CD18 positive monocytes were measured. The levels of serum P-selectin, ICAM-1 and Ox-LDL in these patients before and after treatment with XZK were determined. Then relevant correlations were further studied. **Results** Serum Ox-LDL levels significantly increased in patients with UA and positively correlated with serum P-selectin. Meanwhile there were also positive relationships between LDL and CD11a, CD18. Furthermore, after lipid-modulating therapy, with decrease of serum TC and LDL-c, the serum P-selectin, ICAM-1 and Ox-LDL levels were also decreased significantly, which suggested XZK could prevent inflammatory reaction of atherosclerosis, improve the function of vascular endothelial cells and delay the process of coronary artery atherosclerosis. **Conclusion** XZK could decrease Ox-LDL induced adhesion molecules expression, which may be its another anti-atherosclerosis mechanism independent of lipid-modulating role.

【Key words】 Xuezhikang (XZK); Lipid-modulating therapy; Cellular adhesion molecules; Coronary heart disease; P-selectin

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)的病理基础是动脉粥样硬化(AS), 为探讨AS时血脂异常对MC粘附分子表达的影响, 用碱性磷酸酶-抗碱性磷酸酶(APAAP)桥联酶免疫细胞化学法检测了研究对象TC、LDL-c、MC表面CD11a、CD11b和CD18阳性细胞百分率, 观察其变化以及测定冠

心病患者经血脂康调脂治疗前后血清P-选择素、ICAM-1、Ox-LDL的水平。结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 所有病例均来源于2008-01~2009-01本院心内科门诊及住院病人。根据临床表现及生生化全套、血心肌酶谱、心电图、动态心电图、

运动试验、心脏超声、心脏 ECT 冠脉造影等检查结果,按 WHO 冠心病诊断标准^[1]确诊冠心病病人 30 例(均为不稳定性心绞痛病人)为治疗组。另选 30 例健康体检者及有不典型胸痛而冠脉造影结果阴性者为正常对照组。以上病例均排除免疫系统疾病、

血液系统疾病及肿瘤,3 个月内无发热、急慢性感染、脑血管意外、创伤及外科手术史。两组间年龄、性别比较差异无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。见表 1。

表 1 两组间年龄和性别比较

组 别	例数	年龄(岁)				平均年龄(岁)	男/女
		40~49	50~59	60~69	70~		
治疗组	30	2	4	16	8	62.22 ± 6.29	14/16
对照组	30	3	3	19	5	61.77 ± 5.76	14/16

注:两组比较 P 均 >0.05

1.2 研究方法 标本采集及检测:对照组采集空腹静脉血;不稳定性心绞痛(UA)组在入院次日晨未服血脂康调脂药物前及用药 3 个月后分别空腹采血,经肘静脉抽取 10 ml 血液后,分装备用。其中一份应用 2% 乙二胺四乙酸二钠(EDTA- Na_2)抗凝酶标多克隆抗体夹心法测定 P-选择素(P-selection,又称 GMP-140)及 Ox-LDL(试剂盒由上海荣盛生物制药厂提供);一份室温下 3 000 r/min,离心 10 min,分离血清置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存,用酶联免疫吸附法(ELISA 法)进行 sICAM-1 的检测(试剂盒由苏州国际免疫技术有限公司提供);另一份加入肝素抗凝,即时取 100 μl ,加 ULFITC 标记的 CD11a、CD11b 及 CD18 单克隆抗体,震荡混匀,避光保存 15 min 使抗体与抗原充分结合,用流式细胞仪检测 CD11a、CD11b、

CD18 白细胞的阳性百分率。应用全自动生化分析仪测定血清总胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-c)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)。治疗组在常规治疗基础上加用血脂康 2 粒(由北大维信制药有限公司生产),2 次/d,3 个月为一疗程。

1.3 统计学方法 各项数据应用美国 SPSS/PC 数据处理软件包进行统计学处理。计量资料比较采用 t 检验,各因素间相关关系研究采用线性相关分析,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学显著意义。

2 结果

2.1 治疗组治疗前后与对照组各项指标结果比较 见表 2。

表 2 治疗组治疗前后与对照组各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	CAM-1(g/L)	P-选择素($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	Ox-LDL($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	LDL-c($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照组	30	229.35 ± 27.22	19.32 ± 1.93	0.82 ± 0.10	2.58 ± 0.32
治疗组	治疗前	385.40 ± 64.45**	27.20 ± 5.27**	1.53 ± 0.27**	2.92 ± 0.49*
	治疗后	282.49 ± 54.77 ^Δ	21.61 ± 3.61 ^Δ	0.93 ± 0.18 ^Δ	2.62 ± 0.51 ^Δ

组 别	例数	TC($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	CD11a(%)	CD11b(%)	CD18(%)	CD11a/CD18(%)
对照组	30	4.79 ± 0.76	54.5 ± 5.45	25.35 ± 2.54	46.51 ± 4.66	20.13 ± 2.01
治疗组	治疗前	5.95 ± 0.69*	78.91 ± 13.20	31.07 ± 5.27*	78.93 ± 11.20	40.09 ± 6.63**
	治疗后	5.09 ± 0.51 ^Δ	60.91 ± 11.73 ^Δ	26.11 ± 5.01 ^Δ	59.46 ± 11.52 ^Δ	27.56 ± 5.31 ^Δ

注:治疗组治疗前与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;治疗组治疗前后比较,^Δ $P < 0.01$

2.2 UA 患者治疗后 ICAM-1、P-选择素与 Ox-LDL、LDL-c 间的相关性分析 见表 3。

表 3 UA 患者治疗后 ICAM-1、P-选择素与 Ox-LDL、LDL-c 间的相关系数分析(r, P)

项 目	Ox-LDL	LDL-c
ICAM-1	0.376, <0.05	0.17, >0.05
P-选择素	0.842, <0.001	0.625, <0.001

2.3 UA 患者 LDL-c 与 CD11a、CD11b、CD18 间的相关性分析 30 例正常人与 30 例 CHD 患者血浆 LDL-c 浓度与相应 CD11a、CD11b、CD18、白细胞阳性百分率作相关分析,相关系数依次为 0.460($P < 0.05$)、0.088($P > 0.05$)和 0.393($P < 0.05$),其中 LDL-c 与 CD11a、CD18 明显相关。

3 讨论

3.1 AS是导致CHD产生的最主要原因,而血脂异常作为AS独立的致病因素已得到广泛的认可。1993年Ross等^[2]研究指出,动脉粥样硬化斑块的脂质核心及破裂斑块肩区有大量炎症细胞浸润,提示CHD的发病过程中有炎症反应的参与;并同时提出了“内皮细胞损伤反应学说”。1996年Navab等^[3]又提出了氧化修饰脂蛋白学说,为Ross等人的学说作了新的注解。2002年金永娟等^[4]进一步提出,血清胆固醇升高可引起血小板膜组成发生改变,反应性增强,对血管壁粘附性增强,并引发AS和血栓形成。这些学的研究都表明,由粘附分子介导的炎症反应的关键步骤——炎症细胞与血管内皮细胞(EC)的粘附在冠心病的发病过程中有重要作用。

3.2 粘附分子(CAMS)是介导细胞间或细胞与细胞外基质(ECM)间相互接触和结合的分子的统称。CAMS以受体-配体结合的形式发挥作用,参与细胞的识别、细胞的活化和信号转导,细胞的增殖与活化、细胞的伸展与移动是炎症反应、免疫应答、肿瘤、血栓形成等一系列重要的生理和病理过程的分子基础。目前粘附分子在血栓性疾病中的作用正在引起关注。粘附分子主要分四类:其中整合素家族中的CD11/CD18复合物中,CD11有三个亚单位,即CD11a/CD18、CD11b/CD18和CD11c/CD18,CD18是它们共同的 β 链。其中CD11b/CD18,即巨噬细胞分化抗原(MAC-1)。免疫球蛋白超家族中的细胞间粘附分子(ICAM-1)又称CD54,正常情况下,它仅在细胞表面有低水平表达,但在组织受损,如缺血、损伤、炎症等时,则可受到干扰素、肿瘤坏死因子、脂多糖等的刺激而使其表达上调,它可作为配基与白细胞表面的淋巴细胞功能相关抗原LFA-1(CD11a/CD18)和巨噬细胞分化抗原MAC-1(CD11b/CD18)分子结合,介导白细胞穿出血管壁;选择素家族中的P-选择素(血小板选择素),又称颗粒膜蛋白140(GMP-140)主要介导白细胞与内皮细胞的起始粘附,活化血小板,也可通过其表达的P-选择素与不同类型的白细胞结合。研究发现,细胞间粘附分子-1(ICAM-1)、P-选择素通过介导内皮细胞、白细胞及血小板间相互粘附作用,促进炎症反应和促凝及血栓形成,从而在冠心病发生、发展中起重要作用。Tenaglia^[5]发现不稳定斑块内皮细胞上ICAM-1表达增加。ICAM-1可促进白细胞的粘附聚集,聚集的白细胞可释放干扰素而降解细胞外基质成分,使斑块易于破裂,并可提高平滑肌细胞对缩血

管物质的敏感性,诱发痉挛使斑块破裂。血清Ox-LDL水平增高,一方面加速与巨噬细胞结合和泡沫细胞的形成,促进脂核增大,造成粥样斑块不稳定;另一方面Ox-LDL还可启动细胞内转录因子nf-kb,使内皮细胞产生P-选择素增加,进一步加剧血管粥样病变的炎症反应。提示脂质过氧化及内皮细胞失功能与冠状动脉粥样病变的炎症反应共同参与了冠状动脉粥样硬化的发生和发展,且与血清P-选择素水平的变化和冠状动脉粥样病变炎症发展相一致。血管内皮细胞受损后,ICAM-1表达增加,粘附以单核细胞为主的白细胞能力增强,进而单核细胞迁移内皮下,摄取Ox-LDL转化为激活的巨噬细胞,并最终成为充满脂质的泡沫细胞^[6]。Ox-LDL为通过内皮细胞后的脂蛋白,它可增强白细胞与内皮细胞的粘附,离体的内皮细胞上,脂蛋白和脂类可诱导ICAM-1的表达。Ox-LDL促进粘附分子表达可能代表了其在AS形成发展中的一个关键环节^[7]。洛伐他汀能降低细胞粘附分子水平^[8]。血脂康是以红曲为原料精炼而成的国产调脂药物,富含天然洛伐他汀,近年来广泛证实其调脂治疗的有效性和安全性^[9]。

3.3 本研究得出结论:UA病人血中LDL显著增高,对血浆LDL浓度与各被测CAMS阳性MC百分率进行相关分析证明LDL-c与CD11a、CD18相关显著。研究发现血脂康抑制Ox-LDL诱导的粘附分子表达是其独立于调脂之外的另一抗AS作用。血脂康调脂同时,使P-选择素、ICAM-1浓度下降,长期使用可改善血管内皮功能,减缓动脉粥样硬化的发展。

3.4 不稳定性心绞痛患者血清Ox-LDL水平明显增高,与血清P-选择素水平呈显著正相关关系。经血脂康调脂治疗后,患者在血清TC、LDL-c水平下降的同时,血清P-选择素、Ox-LDL水平也显著降低,提示通过血脂康调脂干预治疗,能够阻止不稳定性心绞痛患者冠状动脉粥样病变的炎症反应,减少粘附分子的表达,改善血管内皮细胞功能,延缓冠状动脉粥样病变的进展。

3.5 血脂异常影响CAMS表达可以从以下两方面得到证明:(1)血脂异常,CAMS表达异常;(2)调脂治疗后,CAMS表达随之改变。ICAM-1在UA中水平升高,进一步揭示炎症参与斑块的稳定性有关。调脂治疗后ICAM-1水平下降,因此ICAM-1可用来诊断和预测UA发生的敏感指标,ICAM-1在动脉硬化形成中的作用机理等问题还待进一步研究。

参考文献

- 1 叶任高. 内科学[M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 310 - 311.
 - 2 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis; a perspective for 1990s [J]. Nature, 1993, 362(6423): 801 - 809.
 - 3 Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1996, 16(7): 831 - 842.
 - 4 金永娟, 李宏妹, 等. 高血脂对血细胞和血管内皮细胞的损伤 [J]. 中国微循环, 2002, 6(1): 22 - 24.
 - 5 Tenaglia AN, Buda AJ, Wilkins RC, et al. Levels of expression of P-selection, E-selection and intercellular adhesion molecule-1 in coronary atherectomy specimens from patients with stable and unstable angina pectoris [J]. AM J Cardiol, 1997, 79(6): 742 - 747.
 - 6 Takami S, Yamashita S, Kihara S, et al. Lipoprotein enhances the expression of intercellular adhesion molecule-1 in cultured human umbilical vein endothelial cells [J]. Circulation, 1998, 97(8): 721 - 728.
 - 7 张新超, 徐成斌, 等. 氧化型低密度脂蛋白和普伐他汀对人脐静脉内皮细胞间粘附分子-1 表达的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2000, 8(3): 229 - 232.
 - 8 季新明. 洛伐他汀的降脂作用及其对高血脂症者粘附分子表达的影响 [J]. 心脑血管病防治, 2003, 3(5): 40 - 41.
 - 9 寇文容. 血脂康基础与临床研究概述 [J]. 中华内科杂志, 1998, 37: 364 - 366.
- [收稿日期 2009-07-06] [本文编辑 谭毅 黄晓红]

论 著

原发性高血压患者颈动脉粥样硬化与脂代谢的关系探讨

王荣桂, 梁浩

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院神经内科

作者简介: 王荣桂 (1961 -), 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 脑血管疾病。E-mail: xjw2008911@163.com

[摘要] 目的 探讨原发性高血压患者脂代谢与颈动脉粥样硬化的关系。方法 检测 122 例原发性高血压患者 (观察组) 与 34 例血压正常者 (对照组) 的血总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 A、载脂蛋白 B、脂蛋白 a 水平, 同时进行颈动脉超声检查。结果 与对照组比较, 观察组颈动脉内 - 中膜明显增厚、斑块形成明显增多; 甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B、脂蛋白 a 明显增高。结论 原发性高血压患者的脂类代谢异常与颈动脉内 - 中膜增厚及斑块形成有关。及时检测原发性高血压患者的血脂和颈动脉粥样硬化情况, 评价病变程度, 对疾病的早期防治具有重要的价值。

[关键词] 高血压; 动脉粥样硬化; 脂代谢

[中图分类号] R 544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2009)11-1143-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2009.11.09

Relationship between lipid metabolism and carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients WANG Rong-gui, LIANG Hao. Department of Neurology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between lipid metabolism and carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients. **Methods** The total cholesterol (TC), triglyceride (TG), HDL-C, LDL-C, ApoA, ApoB, lipoprotein-a were tested and carotid artery ultrasonography were undergone in 122 essential hypertensive patients (observed group) and 34 normotensive persons (control group). **Results** Compared with control group, the intima-media thickness was thicker, the number of atherosclerotic plaques was larger and the level of TG, LDL-C, ApoB, lipoprotein-a were higher in observed group. **Conclusion** Abnormal lipid metabolism is related to the intima-media thickness and formation of plaque in hypertensive patients. Timely detecting the level of blood lipid and degree