

参考文献

- 1 Mattaj IW, Engelmeier L. Nucleocytoplasmic transport: the soluble phase[J]. Annu Rev Biochem, 1998, 67: 265 - 306
- 2 Garmanik AV, Andino R. Two functional complexes formed by KH domain containing proteins with the 5' noncoding region of poliovirus RNA[J]. RNA, 1997, 3 (8): 882 - 892
- 3 Ostareck DH, Ostareck - Lederer A, Wilm M, et al. mRNA silencing in erythroid maturation; hnRNP K and hnRNP E1 regulate 15 - lipoxygenase translation from the 3'end[J]. Cell, 1997, 89 (4): 597 - 606
- 4 Reimann I, Huth A, Thiele H, et al. Suppression of 15 - lipoxygenase synthesis by hnRNP E1 is dependent on repetitive nature of LOX mRNA 3' - UTR control element DICE[J]. J Mol Biol, 2002, 315 (5): 965 - 974
- 5 霍丽蓉, 王晓民. 多种功能的 poly(C) - 结合蛋白[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2011, 27 (3): 205 - 211
- 6 胡德庆, 杨晓明. PCBP1: 一种在多水平上参与基因表达调控的蛋白因子[J]. 军事医学科学院院刊, 2007, 31 (3): 268 - 271

- 7 Thyagarajan A, Szaro BG. Phylogenetically conserved binding of specific K homology domain proteins to the 3' - untranslated region of the vertebrate middle neurofilament mRNA[J]. J Biol Chem, 2004, 279 (48): 49680 - 49688
- 8 Kosturko LD, Maggipinto MJ, Korza G, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) E1 binds to hnRNP A2 and inhibits translation of A2 response element mRNAs[J]. Mol Biol Cell, 2006, 17 (8): 3521 - 3533
- 9 Ostareck - Lederer A, Ostareck DH. Control of mRNA translation and stability in haematopoietic cells: the function of hnRNPs K and E1/E2[J]. Biol Cell, 2004, 96 (6): 407 - 411
- 10 Thyagarajan A, Szaro BG. Dynamic endogenous association of neurofilament mRNAs with K - homology domain ribonucleoproteins in developing cerebral cortex[J]. Brain Research, 2008, 1189: 33 - 42

(收稿: 2011 - 08 - 14)

(修回: 2011 - 09 - 05)

维持性血液透析患者血浆血管细胞黏附分子 - 1 的变化和意义

姜立萍 黄 雯

摘 要 **目的** 探讨尿毒症维持性血液透析(MHD)患者血浆可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)的变化及其意义。**方法** 应用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定 48 例尿毒症维持性血液透析患者(MHD 组)和 20 例健康志愿者(对照组)血浆 sVCAM-1、CRP 和 sCD40L 的水平。**结果** MHD 组血浆 sVCAM-1、CRP 和 sCD40L 的水平均明显高于对照组($P < 0.01$), MHD 伴冠心病组 sVCAM-1、CRP 和 sCD40L 水平明显高于不伴冠心病组($P < 0.01$); 直线相关分析表明 sVCAM-1 水平与 CRP 呈正相关($r = 0.413, P < 0.01$), 与 sCD40L 呈正相关($r = 0.368, P < 0.05$)。**结论** MHD 患者尤其是合并冠心病患者 sVCAM-1 的水平升高, 可能参与动脉粥样硬化的形成。

关键词 血液透析 冠心病 血管细胞黏附分子-1 C 反应蛋白 CD40 配体

Changes of Plasma Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule - 1 in Uremic Patients with Maintenance Hemodialysis and Its Significance.

Jiang Liping, Huang Wen. Division of Nephrology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Abstract Objective To investigate the changes of plasma soluble vascular cell adhesion molecule - 1 (sVCAM - 1) and its significance in uremic patients undergoing maintenance hemodialysis (MHD). **Methods** Enzyme - linked Immunosorbent Assay was used to measure the plasma sVCAM - 1, CRP and sCD40L in maintenance hemodialysis patients (MHD group, $n = 48$) and healthy volunteers (control group, $n = 22$). **Results** The levels of sVCAM - 1, CRP and sCD40L were significantly higher in MHD patients than those in control ($P < 0.01$), and the levels of sVCAM - 1, CRP and sCD40L were also higher in MHD patients with coronary heart disease (CHD) than those without CHD ($P < 0.01$). The linear correlation analysis showed that sVCAM - 1 level was positively related to CRP ($r = 0.413, P < 0.01$) and sCD40L ($r = 0.368, P < 0.05$). **Conclusion** The elevated levels of sVCAM - 1 in MHD patients, particularly in those with CHD, suggested the possible relation to the pathogenesis of atherosclerosis.

Key words Hemodialysis; Coronary heart disease; Vascular cell adhesion molecule - 1; C - reactive protein; CD40 ligand

动脉粥样硬化所致的心血管疾病是维持性血液透析(MHD)患者常见的并发症和主要的死亡原因。研究认为炎症与动脉粥样硬化的关系密切,而由黏附分子介导的炎症细胞和血管内皮细胞发生黏附是炎症反应的关键环节。近年来,黏附分子在冠心病发病机制中的作用日益受到重视。血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)是一种重要的黏附分子,主要表达于血管内皮细胞,参与免疫细胞的黏附和迁移。活化的血管内皮可释放可溶性 VCAM-1(sVCAM-1),并可在血液中检测到,因此 sVCAM-1 的水平可反映血管内皮细胞的激活状态,为 VCAM 的临床检测提供方便^[1]。目前,有许多研究报道急性冠脉综合征患者血中 sVCAM-1 的水平明显升高,且可预测未来心血管事件的发生^[2-4]。MHD 患者发生心血管疾病的危险性显著高于一般人群,但国内有关 MHD 合并冠心病患者血中 sVCAM-1 水平变化的研究较少。本文观察了 MHD 患者血浆 sVCAM-1 的水平变化以及与 C-反应蛋白(CRP)和可溶性 CD40 配体(sCD40L)的相关性,进一步探讨 MHD 患者动脉粥样硬化的发病机制。

资料与方法

1. 一般资料:(1)MHD 组:选择笔者医院透析中心维持性血液透析患者 48 例,男性 28 例,女性 20 例。年龄 46~72 岁,平均年龄 62.8±9.0 岁。透析病程 4~62 个月。原发病:糖尿病 16 例,慢性肾小球肾炎 15 例,高血压 11 例,慢性肾盂肾炎 3 例,不明原因 3 例。病情稳定,除外急、慢性感染性疾病,自身免疫性疾病,肿瘤,外伤和手术等情况。依据血液透析患者是否合并冠心病,又将 MHD 组分为 MHD 伴冠心病组 20 例,男性 11 例,女性 9 例;MHD 不伴冠心病组 28 例,男性 17 例,女性 11 例。MHD 合并冠心病的诊断标准:有慢性肾衰竭的基础疾病,同时有发作性胸闷症状,发作时心电图有 ST 段压低、变平或 T 波倒置等表现,或既往有心肌梗死病史^[5]。(2)对照组:健康志愿者 20 例。男性 10 例,女性 10 例。年龄 45~73 岁,平均年龄 60.3±7.1 岁。无心脑血管疾病、糖尿病、血脂异常及肝肾等疾病。MHD 与对照组之间在年龄和性别上无显著性差异。

2. 观察指标:所有受检对象禁食 10h 后,清晨空腹静脉取血。采用 ELISA 法测定 sVCAM-1 和 sCD40L。试剂盒购自

美国 RB 公司,严格按照说明要求操作。MHD 组同时测定空腹血糖(FBG)、尿素氮(Bun)、血肌酐(Scr)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)和 C 反应蛋白(CRP),透析后测定肾功能,计算尿素清除指数(k_t/V)。记录统计同期的收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。

3. 统计学方法:采用 SPSS 11.5 版统计软件,主要统计指标均进行正态检验,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 相关性分析,*P*<0.05 为有显著性差异。

结 果

1. MHD 伴冠心病和不伴冠心病组患者一般情况比较:两组患者在年龄、性别、原发病、透析病程、透析充分性、血压、血糖、肾功能和血脂各指标等间差异均无统计学意义(*P*>0.05)(表 1)。

表 1 MHD 伴和不伴冠心病组一般情况的比较

指 标	MHD 不伴冠心病组	MHD 伴冠心病组
例数(<i>n</i>)	28	20
年龄(岁)	61.1±9.2	64.6±8.6
性别(男性/女性)	11/9	17/11
原发病(<i>n</i>)		
慢性肾炎	11	4
糖尿病	7	9
高血压	5	6
慢性肾盂肾炎	2	1
不明原因者	3	0
透析病程(月)	25.7±21.6	20.5±15.3
透析充分性(k _t /V)	1.6±0.4	1.4±0.4
SBP(mmHg)	145.6±22.8	150.7±23.9
DBP(mmHg)	79.5±12.1	81.3±11.2
FBG(mmol/L)	6.6±1.5	7.5±3.0
Bun(mmol/L)	24.2±7.8	24.6±7.2
Scr(μmol/L)	778.5±260.4	763.7±191.5
TC(mmol/L)	4.4±1.2	4.3±0.8
TG(mmol/L)	1.2±0.4	1.5±0.9
HDL(mmol/L)	1.3±0.4	1.2±0.3
LDL(mmol/L)	2.4±0.6	2.7±1.0

2. MHD 组和对照组血浆 sVCAM-1、CRP 和 sCD40L 的水比较:MHD 组 sVCAM-1、CRP 和 sCD40L 水平均明显高于对照组(*P*<0.01)。MHD 伴冠心病组 sVCAM-1、CRP 和 sCD40L 明显高于不伴冠心病组(*P*<0.01)(表 2)。

表 2 MHD 组和对照组血浆 sVCAM-1、CRP 和 sCD40L 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	sVCAM-1(ng/ml)	CRP(mg/L)	sCD40L(ng/ml)
对照组	20	3019.9±1376.8	3.2±1.3	4.7±3.9
MHD 组	48	7186.6±1218.8*	9.3±5.4*	194.2±139.2*
不伴冠心病组	28	6654.0±564.8	6.8±3.1	134.5±107.5
伴冠心病组	20	7719.2±1460.6▲	11.8±6.1▲	253.8±144.1▲

与对照组相比,**P*<0.01,与不伴冠心病组相比,▲*P*<0.01

3. MHD 组血浆 sVCAM-1、CRP 和 sCD40L 的相关性分析:对 sVCAM-1 水平与 CRP 和 sCD40L 进行线性相关分析,结果表明 sVCAM-1 水平与 CRP 呈正相关($r=0.413, P<0.01$),与 sCD40L 呈正相关($r=0.368, P<0.05$)。

讨 论

冠心病的病理基础是冠状动脉粥样硬化,以及因此引起的心肌缺血、坏死的病理改变。研究表明动脉粥样硬化是一种由细胞介导的慢性炎症过程。尿毒症患者长期存在以炎症细胞因子轻度升高为特征的微炎症状态,有可能参与心血管疾病的发生、发展。血管内皮细胞的激活是触发炎症反应的始动因素,其中细胞黏附机制是近年来冠心病研究的热点之一。

VCAM-1 属于免疫球蛋白超家族成员,在生理情况下呈低水平表达,当受各种炎症和细胞因子(如 IL-1、TNF- α 等)影响后表达增加,并释放入血循环中,成为 sVCAM-1,其浓度可反映体内 VCAM-1 的水平。CRP 是目前公认的反映机体炎症状态的一项客观、敏感的指标。CD40L 是肿瘤坏死因子超基因家族成员,sCD40L 是 CD40L 的可溶性分子片段,可与其受体 CD40 相互作用产生一系列炎症反应^[6]。

在本研究中,MHD 患者血浆 sVCAM-1、CRP 和 sCD40L 的水平升高,合并冠心病者 sVCAM-1、CRP 和 sCD40L 的水平升高更明显,与文献报道相似,提示 MHD 患者体内存在微炎症状态,合并冠心病患者体内的炎症反应更强烈,VCAM-1 及炎症机制可能参与动脉粥样硬化的形成^[7]。内皮细胞表达黏附分子是炎症细胞向动脉粥样硬化斑块游走和浸润的必要条件。有文献报道,在动脉粥样硬化患者的病变组织中 VCAM-1 大量表达,主要分布在内皮和平滑肌细胞周围,VCAM-1 在动脉粥样硬化斑块形成中发挥主要作用^[8,9]。在动脉粥样硬化早期 VCAM-1 主要是促进单核细胞向内皮黏附,标志着炎症反应的开始。在进展期主要促进单核细胞迁移入内皮下层,转化为巨噬细胞,摄取脂质转化为泡沫细胞,并分泌多种细胞因子,促进平滑肌细胞的转化和增殖,形成纤维斑块。

在近年来的研究中,CRP 成为联系慢性炎症和心血管病变的重要纽带。本研究中 sVCAM-1 水平与 CRP 之间显著相关,也提示了 sVCAM-1 介导的炎症反应可能参与动脉粥样硬化的过程。CD40-CD40L 是免疫和炎症反应中的重要信号转导系统,参与了动脉粥样硬化发生、发展的各个阶段^[10]。体外实验证实 CD40-CD40L 在血管内皮细胞和平滑

肌细胞中可诱导黏附分子的表达^[11]。本研究中 sVCAM-1 水平与 sCD40L 之间呈正相关,由此推测 sCD40L 与 CD40 相结合后,可上调 VCAM-1 等黏附分子的表达以及细胞因子的释放,促进动脉粥样斑块局部炎症反应。黏附分子的过度表达,白细胞的黏附增加也可促进斑块的不稳定性,削弱斑块处的纤维帽,加速斑块裂隙,最终促进斑块破裂,血栓形成,临床表现为不稳定性心绞痛和心肌梗死^[12]。

综上所述,MHD 患者尤其是合并冠心病患者 sVCAM-1 的水平升高,可能参与动脉粥样硬化的形成,具体机制还有待于进一步研究。

参考文献

- 魏玉杰,刘惠亮,荆丽敏,等.血清 sVCAM-1 和 vWF 的水平与冠脉病变程度的相关性[J].心血管康复医学杂志,2006,15(5):452-455
- Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, *et al.* Plasma soluble adhesion molecules; inter-cellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia[J]. Coron Artery Dis, 2005,16(1):45-50
- Postadzhiyan AS, Tzontcheva AV, Keh ayov I, *et al.* Circulating soluble adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndromes[J]. Clin Biochem, 2008,41(3):126-133
- Lu HH, Sheng ZQ, Wang Y, *et al.* Levels of soluble adhesion molecules in patients with various clinical presentations of coronary atherosclerosis[J]. Chin Med J, 2010, 123 (21): 3123-3126
- 王丽芳,赵兴,王凤霞,等.慢性肾功能衰竭维持性血液透析患者血清脂蛋白(a)和 C-反应蛋白的变化及其临床意义[J].中国综合临床,2006,22(12):1087-1088
- Viallard JF, Anne S, Bruno G, *et al.* Increased soluble and platelet-associated CD40 ligand in essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis[J]. Blood, 2002,99(7):2612-2614
- Lim PS, Wu MY, Chien SW, *et al.* Elevated circulating levels of soluble CD40 ligand in haemodialysis patients with symptomatic coronary heart disease[J]. Nephrology,2008,13(8):677-683
- 隋璐,沈薇,苏禄辉.正常动脉和动脉粥样硬化动脉内膜上血管细胞黏附因子 1 的表达和分布[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(14):2708-2710
- Cybulsky MI, Liyama K, Li H, *et al.* A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis [J]. J Clin Invest,2001, 107(10):1255-1262
- Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes [J]. Heart, 2002,87(3):201-204
- Mach F, Schonbeek U, Sukhova GK, *et al.* Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cell and macrophages; implication for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci U SA, 1997,94(5):1931-1936
- Parker C, Vita JA, Freedman JE, *et al.* Soluble adhesion molecules and unstable coronary artery disease [J]. Atherosclerosis, 2001,156(2):417-424

(收稿:2011-04-08)

(修回:2011-05-03)