

高血压颈动脉硬化患者血清 Chemerin 与 MMPs 及血管内皮功能关系

蒋建文¹⁾, 杨雅梅²⁾

(1) 陕西能源职业技术学院医学校区基础二部, 陕西 西安 710613; 2) 宝鸡市人民医院检验科, 陕西 宝鸡 721000)

[摘要] **目的** 探讨高血压颈动脉硬化患者血清 chemerin 与 MMPs 及血管内皮功能关系及临床意义. **方法** 选择高血压患者 124 例, 分为高血压无颈动脉硬化组 (A 组) 63 例, 高血压合并颈动脉硬化组 (B 组) 61 例, 同时选择健康人群 40 例作为对照组 (C 组). 分别检测 Chemerin 及 MMP-3、MMP-9、TIMP-1 及 ICAM-1、VCAM-1.

结果 A 组 Chemerin 较 C 组均存在显著性升高 ($P < 0.05$), ICAM-1、VCAM-1 未见显著性差异 ($P > 0.05$). B 组 Chemerin、ICAM-1、VCAM-1 较 A 组、C 组均有显著升高 ($P < 0.05$). A 组 MMP-9 较 C 组均存在显著性升高 ($P < 0.05$), MMP-3、TIMP-1 未见显著性差异 ($P > 0.05$). B 组 MMP-3、MMP-9、TIMP-1 较 A 组、C 组均有显著性差异 ($P < 0.05$). Chemerin 与 ICAM-1、VCAM-1、MMP-3 呈显著正相关 ($P < 0.05$), TIMP-1 与 Chemerin 显著负相关 ($P < 0.05$), MMP-9 与 Chemerin 极显著正相关 ($P < 0.01$). **结论** 高血压患者 chemerin 与 MMPs 及粘附因子密切相关, 是高血压病患者发生颈动脉粥样硬化的重要危险因素之一.

[关键词] 高血压; 颈动脉硬化; Chemerin; MMPs; 粘附因子

[中图分类号] R544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 03 - 0098 - 03

Correlations of Serum Chemerin with MMPs and Vascular Endothelial Function in Carotid Atherosclerosis in Patients with Hypertension

JIANG Jian - wen¹⁾, YANG Ya - mei²⁾

(1) Second Dept. of Basic Medical Science, Medicine Campus, Shaanxi Energy Vocational and Technical College, Xi'an Shanxi 710613; 2) Dept. of Laboratory Diagnosis, People's Hospital of Baoji, Baoji Shanxi 721000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlations of serum chemerin with MMPs and vascular endothelial function in carotid atherosclerosis in patients with hypertension. **Methods** One hundred and twenty-four patients with hypertension were divided into high blood pressure without carotid atherosclerosis group (Group A, 63 cases) and hypertension with carotid atherosclerosis group (Group B, 61 cases), while 40 cases of healthy people were selected as a control group (Group C). Chemerin, MMP-3, MMP-9, TIMP-1, ICAM-1 and VCAM-1 were detected. **Results** Chemerin in group A increased significantly than group C ($P < 0.05$), while ICAM-1 and VCAM-1 showed no significant differences between the two groups ($P > 0.05$). Compared with groups A and C, chemerin, ICAM-1 and VCAM-1 have significantly increased in group B ($P < 0.05$). MMP-9 in group A were significantly higher than that in group C ($P < 0.05$), but MMP-3 and TIMP-1 showed no significant differences ($P > 0.05$). MMP-3, MMP-9 and TIMP-1 in Group B showed significant differences in comparison with groups A and C ($P < 0.05$). Chemerin showed significant positive correlations with ICAM-1, VCAM-1 and MMP-3 ($P < 0.05$), a significant negative correlation with TIMP-1 ($P < 0.05$), and a significant positive correlation with MMP-9 ($P < 0.01$). **Conclusion** Chemerin is closely related to MMPs and adhesion molecules in hypertension

[基金项目] 陕西省教育科学“十一五”规划立项课题 (SGH10300)

[作者简介] 蒋建文 (1959~), 男, 江苏镇江市人, 医学学士, 副教授, 主要从事生理学教学和研究工作.

patients, which is an important risk factor for carotid atherosclerosis in patients with hypertension.

[Key words] Hypertension; Carotid atherosclerosis; Chemerin; MMPs; Adhesion molecule

随着高血压发病率的增高以及老龄化的加剧, 糖尿病所致血管病变等并发症引起了广泛的重视^[1], 高压血流长期冲击动脉壁引起动脉内膜机械性损伤, 造成血脂易在动脉壁沉积, 形成脂肪斑块并造成大血管如颈动脉动脉硬化狭窄, 颈动脉粥样硬化轻者可只出现头晕、目眩等症状, 随病情进展会增加患者缺血性脑梗死的发生率^[2]. Chemerin 是近年来新确定的脂肪因子, 通过调控脂肪细胞分泌瘦素等影响机体能量代谢^[3], 在肥胖、高血压等疾病病理生理变化过程中起重要作用. 细胞间黏附分-1(ICAM-1)和血管细胞黏附分-1(VCAM-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)参与细胞之间及细胞与细胞外基质(ECM)之间相互作用及信号传导^[4], 该类患者 MMPs 活性升高参与纤维帽中的胶原纤维降解, 导致纤维帽变薄及破裂风险增加. 笔者对自2012年1月至2013年6月对就诊于陕西能源职业技术学院医学校区的高血压颈动脉硬化患者检测了血清 chemerin 与 MMPs 并评估了 ICAM-1、VCAM-1 等血管内皮功能相关指标, 旨在明确相关因子病情评估中的意义及与病情进展的关系, 现报告如下.

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2012年1月至2013年6月期间到陕西省宝鸡市人民医院就诊高血压患者的124例, 男性71例, 女性53例, 年龄42~74岁, 平均(57.5±13.5)岁, 均符合2010年我国最新修订的高血压诊断标准. 所有患者入选后采用颈动脉超声明确颈动脉硬化发生情况, 分为单纯高血压组(A组,

IMT<1.5 mm), 高血压合并颈动脉硬化组(B组, IMT≥1.5 mm), 分别有63例、61例. 同时选择同期行健康体检的40例研究对象为对照组(C组), 均无糖尿病及高血压等疾病. 所有入选患者均无恶性肿瘤, 无近期服用激素类药物史, 3组之间年龄、性别构成等具有可比性.

1.2 检测方法与观察指标

1.2.1 Chemerin 测定 3组患者均于入选后次日晨抽取静脉血5 mL, 室温静止30 min后离心, 取血清留存待检. 采用ELISA法测定Chemerin, 试剂盒由陕西晶科技生物有限公司提供

1.2.2 血清基质金属蛋白酶检测 采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测MMP-3、MMP-9及TIMP-1, 试剂由陕西博达生物公司提供.

1.2.3 血清粘附因子检测 采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测ICAM-1、VCAM-1, 试剂由陕西博达生物公司提供.

1.3 统计学方法

应用SPSS软件进行统计分析, 计量资料均采用($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 各组 Chemerin 及 ICAM-1、VCAM-1 比较

C组研究对象Chemerin、ICAM-1、VCAM-1检测结果均在参考值范围内, A组Chemerin较C组均存在显著性升高($P < 0.05$), ICAM-1、VCAM-1未见显著性差异($P > 0.05$). B组Chemerin、ICAM-1、VCAM-1较A组、C组均有显著升高($P < 0.05$), 见表1.

表1 各组 Chemerin 及 ICAM-1、VCAM-1 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of chemerin, ICAM-1 and VCAM-1 among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Chemerin (ng/mL)	ICAM-1 ($\mu\text{g/L}$)	VCAM-1 ($\mu\text{g/L}$)
A组	63	178.04 ± 24.52*	412.59 ± 50.16	532.48 ± 60.77
B组	61	243.67 ± 38.19**	596.18 ± 65.01**	643.53 ± 81.15**
C组	40	130.26 ± 15.28	308.59 ± 43.65	462.89 ± 41.53

与C组相比, * $P < 0.05$; 与A组患者相比, ** $P < 0.05$.

2.2 血清基质金属蛋白酶水平比较

C组研究对象MMP-3、MMP-9、TIMP-1检测结果均在参考值范围内, A组MMP-9较C组均存

在显著性升高($P < 0.05$), MMP-3、TIMP-1未见显著性差异($P > 0.05$). B组MMP-3、MMP-9、TIMP-1较A组、C组均有显著性差异($P <$

0.05), 见表 2.

2.3 Chemerin 与粘附因子及 MMPs 相关性分析
分析 Chemerin 与粘附因子及 MMPs 相关性,
Chemerin 与 ICAM-1、VCAM-1、MMP-3 呈正相关

($P < 0.05$), TIMP-1 与 Chemerin 负相关 ($P < 0.05$), MMP-9 与 Chemerin 正相关 ($P < 0.01$), 见表 3.

表 2 血清基质金属蛋白酶水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of MMP-3, MMP-9 and TIMP-1 among the three groups ($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	MMP-3 (ng/L)	MMP-9(ng/L)	TIMP-1 (ng/L)
A 组	63	59.10 ± 8.29	231.47 ± 21.76*	322.54 ± 31.87
B 组	61	82.58 ± 10.37**	359.82 ± 47.38**	238.93 ± 27.41**
C 组	40	41.73 ± 6.15	126.58 ± 16.50	375.24 ± 26.73

与 C 组相比, * $P < 0.05$; 与 A 组患者相比, ** $P < 0.05$.

表 3 Chemerin 与粘附因子及 MMPs 相关性分析

Tab. 3 The correlation analysis of chemerin, adhesion molecules and MMPs

项 目	ICAM-1(μg/L)	VCAM-1(μg/L)	MMP-3 (ng/L)	MMP-9(ng/L)	TIMP-1(ng/L)
Chemerin					
<i>r</i>	0.435	0.382	0.346	0.637	-0.399
<i>P</i>	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.01	< 0.05

3 讨论

近年来, 随着高血压发病率增高, 高血压合并颈动脉粥样硬化的患者逐渐增多^[5]. Chemerin 是近年来新确定的脂肪因子, 除可调节脂类和葡萄糖代谢外, 还可以调节机体免疫反应, 可促进前脂肪细胞分化为成熟脂肪细胞, 并通过调控脂肪细胞分泌瘦素等影响机体能量代谢^[6]. 泡沫细胞是导致颈动脉粥样硬化早期的病理细胞之一, 在动脉粥样硬化的发生和发展过程中起着重要作用, 且泡沫细胞等均可表达 Chemerin, 但 Chemerin 与其他因子在高血压颈动脉硬化发病过程中的意义及相互关系尚未完全明确.

由本研究可以看出, 单纯高血压组 Chemerin 较对照组均存在显著性升高, 高血压合并颈动脉硬化组 Chemerin、ICAM-1、VCAM-1 较对照组及单一高血压组均有显著升高. 单纯高血压组 MMP-9 较对照组存在显著性升高, 高血压合并颈动脉硬化组 MMP-3、MMP-9、TIMP-1 较其余两组均有显著性差异. 目前的研究表明, Chemerin 不仅作为脂肪细胞因子发挥作用, 而且可作为趋化因子通过旁分泌途径, 使巨噬细胞向泡沫细胞等进而释放 TNF- α 、IL-6 等炎症因子^[7], 导致血管炎症反应增强及参与颈动脉粥样硬化的发生. 目前多认为内皮功能失调等可导致血管病变的发生, ICAM-1 和 VCAM-1 在动脉中表达明显

上调会加重血管内皮炎症的发生发展以及炎症细胞浸润^[8], 最终导致颈动脉硬化及斑块的形成. 而 ICAM-1 和 VCAM-1 水平的增高, 会促进白细胞黏附于血管内皮细胞, 进而释放多种炎症介质^[9], 导致下游级联反应的出现^[10]. MMPs 家族在细胞外基质降解过程中起关键作用, MMP-9 过度表达可分解 ECM 中四型胶原成分^[11], 导致正常状态下隐藏的功能位点暴露, 而该位点暴露参与基膜降解及细胞外机制重塑、细胞迁移等过程^[12], 加剧血管内皮病变的进展. 分析 Chemerin 与 MMPs 及粘附因子的相关性, Chemerin 与 ICAM-1、VCAM-1、MMP-3 及 MMP-9 呈显著正相关, TIMP-1 与 Chemerin 显著负相关. 由此可看出, 颈动脉粥样硬化发展过程可能与 Chemerin 升高密切相关, 引起血管粘附因子升高, 并导致细胞外基质降解失衡, 通过对巨噬细胞募集及炎症因子释放, 导致血管内皮损伤, 最终导致粥样硬化改变的发生.

综上所述, Chemerin 作为国内新开展的检验项目, 在反映高血压动脉粥样硬化发病过程所涉及的粘附因子及 MMPs 家族变化等方面, 具有较好的相关性, 具有广阔的前景.

[参考文献]

- [1] LI X, ZHU M, PENFOLD M E, et al. Activation of CXCR7 (下转第 108 页)

- [7] GERALD F, GREIL, MATTHIAS S, et al. Coronary magnetic resonance angiography in adolescents and young adults with kawasaki disease: circulation, 2002, 105(8):908 - 911.
- [8] 杨艳章. 直线回归方程 Z 值评价儿童川崎病合并冠状动脉损害的相关研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2010.
- [9] 李艳飞. Z 值评价川崎病患儿冠状动脉损害的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2013.
(2014 - 01 - 21 收稿)

(上接第 100 页)

- limits atherosclerosis and improves hyperlipidemia by increasing cholesterol uptake in adipose tissue [J]. Circulation, 2013, 25(2):65 - 70.
- [2] JANSEN K W, PEELEN L M, SPANJERSBERG S J, et al. Added value of modified transoesophageal echocardiography in the diagnosis of atherosclerosis of the distal ascending aorta in cardiac surgery patients [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013, 89(8):1 092 - 1 097.
- [3] GAO X, MI S, ZHANG F, et al. Association of chemerin mRNA expression in human epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis [J]. Cardiovasc Diabetol, 2011, 10(5):87.
- [4] SAND J M, LARSEN L, HOGABOAM C, et al. MMP mediated degradation of type IV collagen alpha 1 and alpha 3 chains reflects basement membrane remodeling in experimental and clinical fibrosis - validation of two novel biomarker assays [J]. PLoS One, 2013, 8(12):e84 934.
- [5] FORBANG N I, IX J H, ALLISON M A, et al. Associations of cardiovascular disease risk factors and calcified atherosclerosis with aortoiliac bifurcation position: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. Angiology, 2013, 19(3): 172 - 182.
- [6] RHEE E J. Chemerin: a novel link between inflammation and atherosclerosis [J]. Diabetes Metab J, 2011, 35(3): 216 - 218.
- [7] BECKER M, RABE K, LEBHERZ C, et al. Expression of human chemerin induces insulin resistance in the skeletal muscle but does not affect weight, lipid levels, and atherosclerosis in LDL receptor knockout mice on high-fat diet [J]. Diabetes, 2010, 59(11):2 898 - 2 903.
- [8] YILMAZ U, ZEYBEK U, KAHRAMAN O T, et al. Investigation of ICAM-1 and beta3 integrin gene variations in patients with brain tumors [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2013, 14(10):5 929 - 5 934.
- [9] XU T, LIU W, LUO J, et al. Lipid Raft Is Required for PS-GL-1 Ligation Induced HL-60 Cell Adhesion on ICAM-1 [J]. PLoS One, 2013, 8(12):e81 807.
- [10] 申红霞. 糖尿病足下肢动脉病变的诊断及介入治疗进展 [J]. 国外医学(医学地理分册), 2012, 32(4):288 - 290.
- [11] HUGHES B G, FAN X, CHO W J, et al. MMP-2 is localized to the mitochondria-associated membrane of the heart [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2013, 53(4):19 - 24.
- [12] SINGAM E R, RAJAPANDIAN V, SUBRAMANIAN V. Molecular dynamics simulation study on the interaction of collagen like peptides with gelatinase-a (mmp-2) [J]. Biopolymers, 2013, 14(1):31 - 40.
(2014 - 01 - 05 收稿)