

高血压合并糖尿病患者血清粘附因子与炎症因子水平及相关性研究

薛恩忠¹⁾, 张再伟²⁾

(1) 延安市人民医院心血管内科, 陕西延安 716000; 2) 西安交通大学医学院第一附属医院心血管病医院, 陕西西安 710061)

[摘要] **目的** 探讨高血压合并糖尿病患者血清粘附因子与炎症因子水平及并进行相关性分析. **方法** 选择高血压患者 164 例, 为单纯高血压组 (A 组), 高血压合并糖耐量受损组 (B 组), 高血压合并糖尿病组 (C 组), 同时选择同期进行健康体检的 40 例为对照组 (D 组), 分别检测各组 ICAM-1、VCAM-1、MMP-9、IL-6、IL-8、TNF- α 水平. **结果** A 组 VCAM-1 较对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), B 组 ICAM-1、VCAM-1、MMP-9 较 D 组均差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 组 ICAM-1、VCAM-1、MMP-9 较 D、A 组均差异有统计学意义 ($P < 0.05$). A 组 IL-8 较 D 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), B 组 IL-6 较 D 组均差异有统计学意义 ($P < 0.05$), IL-8、TNF- α 较 D、A 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$), C 组 IL-6、IL-8 较 D、A、B 组均出现升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), TNF- α 较 D、A 组升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$). IL-6 与 ICAM-1、VCAM-1 呈显著正相关 ($P < 0.05$), IL-8 与 ICAM-1、VCAM-1、MMP-9 呈显著正相关 ($P < 0.05$), TNF- α 与 ICAM-1、VCAM-1 呈显著正相关 ($P < 0.05$). **结论** 血糖水平升高可加重高血压患者血清粘附因子与炎症因子水平紊乱, 增加心血管并发症风险.

[关键词] 高血压; 糖尿病; 粘附因子; 细胞因子

[中图分类号] R544.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X (2014) 06 - 0042 - 04

Analysis of Adhesion Molecules and Inflammatory Cytokines and Their Correlation in Patients with Hypertension and Diabetes

XUE En-zhong¹⁾, ZHANG Zai-wei²⁾

(1) Dept. of Cardiology, People's Hospital of Yan'an City, Yan'an Shaanxi 716000; 2) Dept. of Cardiovascular Diseases, First Affiliated Hospital, Medical School, Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710061, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the adhesion molecules and inflammatory cytokines and their correlation in patients with hypertension and diabetes. **Methods** 164 cases of patients with hypertension were divided into the hypertensive group (A group), hypertension and impaired glucose tolerance group (B), hypertension and diabetes group (C group), and selected healthy 40 cases as the control group (D group). ICAM-1, VCAM-1, MMP-9, IL-6, IL-8, TNF- α levels were detected in each group. **Results** VCAM-1 of A group were significantly higher than the control group ($P < 0.05$), ICAM-1, VCAM-1, MMP-9 of B group were significantly higher than D group ($P < 0.05$), ICAM-1, VCAM-1, MMP-9 of C group were significantly higher than D, A group ($P < 0.05$). IL-8 of A group were significantly higher than group D ($P < 0.05$), IL-6 in B group was significantly higher than D group ($P < 0.05$), IL-8, TNF- α in B group were significantly higher than D, A group ($P < 0.05$). IL-8, IL-6 in C group were significantly higher than D, A, B group ($P < 0.05$).

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (31070725)

[作者简介] 薛恩忠 (1978~), 男, 陕西宜川县人, 医学学士, 主治医师, 主要从事临床心血管病研究工作.

[通讯作者] 张再伟. E-mail: zhzw2001@stu.xjtu.edu.cn

TNF- α in C group was significantly higher than D, A group ($P < 0.05$). IL-6 and ICAM-1, VCAM-1 showed a significant positive correlation ($P < 0.05$), IL-8 and ICAM-1, VCAM-1, MMP-9 showed a significant positive correlation ($P < 0.05$), TNF- α and ICAM-1, VCAM-1 showed a significant positive correlation ($P < 0.05$). **Conclusion** Elevated blood glucose levels in patients with hypertension can increase serum levels of inflammatory cytokines and adhesion molecules disorders, and increase the risk of cardiovascular complications.

[**Key words**] Hypertension; Diabetes; Adhesion molecules; Cytokine

近年来, 随着生活方式的改变与饮食结构的变化, 高血压合并2型糖尿病(T2DM)的发生率逐年上升, 2种疾病均为动脉粥样硬化的重要危险因素^[1]. 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^[2]. IL-6、TNF- α 及IL-8是反映血管内皮炎症的重要指标, 但上述血清学指标在高血压合并糖尿病患者发病过程中的作用及相关性尚未完全明确^[3]. 笔者对自2012年1月至2013年6月就诊于延安市人民医院的高血压合并糖尿病患者患者检测了相关指标, 为明确相关因子在疾病进展中的意义提供理论依据.

1 资料与方法

1.1 研究对象

治疗组选择自2012年1月至2013年6月期间延安市人民医院内就诊的高血压患者164例, 年龄41~73岁, 平均(56.4 \pm 13.5)岁, 男性89例, 女性75例, 均符合1999年WHO/ISH制定的高血压诊断标准. 所有入选患者均行口服葡萄糖耐量实验, 将入选患者分为单纯高血压组(A组), 高血压合并糖耐量受损组(B组)、高血压合并糖尿病组(C组), 分别有71例、53例、40例. 同时选择同期行健康体检的40例研究对象为对照组(D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, 4组之间年龄、性别构成等具有可比性($P > 0.05$).

1.2 检验指标

1.2.1 血清粘附因子检测 所有研究对象均于入选后次日早晨抽取静脉血5 mL, 静止30 min后离心, 取血清留存待检. 采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测ICAM-1、VCAM-1、MMP-9, 试剂由陕西博达生物公司提供.

1.2.2 血清炎症因子检测 采用酶联免疫吸附实验(ELISA)法检测白介素6(IL-6)、白介素8

(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α). 检测由延安市人民医院检验科完成, 操作严格按照说明进行, 并保证在试剂有效期内使用且保证质控符合国家标准.

1.3 统计学处理

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 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 血清粘附因子水平比较

对各组粘附因子进行分析, A组VCAM-1较对照组有升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), B组ICAM-1、VCAM-1、MMP-9较D组均出现升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), C组ICAM-1、VCAM-1、MMP-9较D、A组均出现升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1.

2.2 血清炎症因子水平比较

对各组炎症因子水平进行分析, A组IL-8较D组有升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), B组IL-6较D组均出现升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), IL-8、TNF- α 较D、A组升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), C组IL-6、IL-8较D、A、B组均出现升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), TNF- α 较D、A组升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2.

2.3 粘附因子与炎症因子相关性分析

分析粘附因子与炎症因子相关性, IL-6与ICAM-1、VCAM-1呈显著正相关($P < 0.05$), IL-8与ICAM-1、VCAM-1、MMP-9呈显著正相关($P < 0.05$), TNF- α 与ICAM-1、VCAM-1呈显著正相关($P < 0.05$), 见表3.

3 讨论

随着高血压及高血压合并糖尿病发病率的增高以及老龄化的加剧, 2种合并疾病所致血管病变等

表 1 血清粘附因子水平比较 [$\mu\text{g/L}$, ($\bar{x} \pm s$)]Tab. 1 Comparison of serum levels of adhesion molecules between different groups [$\mu\text{g/L}$, ($\bar{x} \pm s$)]

组别	n	ICAM-1	VCAM-1	MMP-9
A 组	71	395.93 \pm 40.78	583.34 \pm 45.92*	392.08 \pm 69.74
B 组	53	468.59 \pm 53.13*	642.88 \pm 61.04*	470.38 \pm 79.43*
C 组	40	594.73 \pm 69.74* Δ \blacktriangle	793.52 \pm 81.30* Δ \blacktriangle	595.44 \pm 91.52* Δ
D 组	40	316.57 \pm 42.18	465.84 \pm 40.13	341.59 \pm 47.41

与 D 组比较, * $P < 0.05$; 与 A 组比较, $\Delta P < 0.05$; 与 B 组比较, $\blacktriangle P < 0.05$.

表 2 血清炎症因子水平比较 [ng/L , ($\bar{x} \pm s$)]Tab. 2 Comparison of serum levels of inflammatory cytokines between different groups [ng/L , ($\bar{x} \pm s$)]

组别	n	IL-6	IL-8	TNF- α
A 组	71	69.13 \pm 8.57	219.82 \pm 25.77*	123.42 \pm 31.08
B 组	53	83.52 \pm 10.91*	365.48 \pm 50.41* Δ	254.71 \pm 45.87* Δ
C 组	40	154.90 \pm 28.46* Δ \blacktriangle	534.79 \pm 72.25* Δ \blacktriangle	368.93 \pm 67.13* Δ
D 组	40	48.74 \pm 6.12	132.53 \pm 21.86	84.36 \pm 21.57

与 D 组比较, * $P < 0.05$; 与 A 组比较, $\Delta P < 0.05$; 与 B 组比较, $\blacktriangle P < 0.05$.

表 3 粘附因子与炎症因子的相关性分析

Tab. 3 Correlation between adhesion molecules and inflammatory cytokines

项目	IL-6	IL-8	TNF- α
ICAM-1			
<i>r</i>	0.385	0.427	0.398
<i>P</i>	< 0.05	< 0.05	< 0.05
VCAM-1			
<i>r</i>	0.418	0.403	0.423
<i>P</i>	< 0.05	< 0.05	< 0.05
MMP-9			
<i>r</i>	0.207	0.446	0.156
<i>P</i>	> 0.05	< 0.05	> 0.05

并发症引起了广泛的重视, 如可导致颈动脉粥样硬化及冠状动脉粥样硬化的发生, 增加缺血性脑梗死及心肌梗死的发生率^[4]. 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性细胞浸润^[5], 最终导致颈动脉硬化及斑块的形成. 但目前多局限于单一病症的研究, 对于高血压合并 IGT 及糖尿病患者炎症因子及粘附因子等的研究较少.

本研究发现, 单一高血压组 VCAM-1 较对照组有显著升高, 高血压合并 IGT 组 ICAM-1、VCAM-1、MMP-9 较对照组均出现显著升高, 高血压合并糖尿病组 ICAM-1、VCAM-1、MMP-9 较对照组及高血压组均出现显著升高. 对炎症因子

的检查可以看出, 随着血糖水平升高, 高血压合并 IGT 组 IL-6 较对照组均出现显著升高, IL-8、TNF- α 较对照组及高血压组显著升高, 高血压合并糖尿病组 IL-6、IL-8 较其余 3 组均出现显著升高. IL-6、IL-8 可促进淋巴细胞增殖及吸引并激活中性粒细胞, 产生的最终效应包括促进自身抗体的产生并诱导血管内皮炎症的发生^[6]. TNF- α 则在促进早期炎症反应发生方面起重要的促进作用, 具有启动及触发炎症反应的作用^[7]. 在炎症因子诱导下, ICAM-1 和 VCAM-1 的表达会出现上调, 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, 导致下游级联反应的出现^[8]. MMP-9 过度表达可分解 ECM 中四型胶原成分, 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基质重塑、细胞迁移等过程^[9], 加剧血管内皮病变的进展. 分析炎症因子与粘附因子相关性, IL-6 与 ICAM-1、VCAM-1 呈显著正相关, IL-8 与 ICAM-1、VCAM-1、MMP-9 呈显著正相关, TNF- α 与 ICAM-1、VCAM-1 呈显著正相关, 提示血糖水平升高及糖耐量失调, 可导致炎症因子表达的上调, 进而激活血清粘附因子等^[10], 整个过程参与血管内皮病变的发生及发展, 对其水平检测有助于早期发现和干预亚临床期血管病变的进展.

综上所述, 高血压合并糖耐量受损及糖尿病合并糖尿病患者存在血清粘附因子失调及炎症因子的紊乱, 早期进行相关干预并积极控制血糖水

平有助于阻断血管病变的病理生理过程。同时,有必要进一步开展相关临床研究,探索可能的治疗方式对微血管及大血管病变的治疗作用,为2种合并症的治疗提供一条新的路径。

[参考文献]

- [1] CHRYSANT S G. Effectiveness of the fixed-dose combination of olmesartan amlodipine hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in patients stratified by age, race and diabetes, CKD and chronic CVD[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(9):1 115 - 1 124.
- [2] BENDERSKY M, SANCHEZ R. Arterial hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*, 2013, 70(2):83 - 90.
- [3] MAKUSIDI M A, LIMAN H M, YAKUBU A, et al. Prevalence of non-communicable diseases and its awareness among inhabitants of sokoto metropolis: outcome of a screening program for hypertension, obesity, diabetes mellitus and overt proteinuria [J]. *Arab J Nephrol Transplant*, 2013, 6(3):189 - 191.
- [4] 郭晨佳, 李芳, 陆荣柱. 地理环境因素对糖尿病患者健康的影响 [J]. *国外医学医学地理分册*, 2013, 34(4): 163 - 265.
- [5] ZHOU J, LIU C, SHAN P, et al. Characteristics of white coat hypertension in chinese han patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2013, 89(8):1 092 - 1 097.
- [6] COLOSIA A D, PALENCIA R, KHAN S. Prevalence of hypertension and obesity in patients with type 2 diabetes mellitus in observational studies: a systematic literature review [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2013, 31(6):327 - 338.
- [7] HA D J, LEE H S, HA J H, et al. The effect of autotransfusion system in minimally invasive total knee arthroplasty [J]. *Knee Surg Relat Res*, 2013, 25(2):65 - 70.
- [8] SELASSIE A, SNIPE L, FOCHE K L, et al. Baseline prevalence of heart diseases, hypertension, diabetes, and obesity in persons with acute traumatic spinal cord injury: potential threats in the recovery trajectory [J]. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2013, 19(3):172 - 182.
- [9] ZVEREVA T N, CHERNIAVSKAIA E, BARBARASH O L. Effect of perindopril on the processes of subclinical inflammation in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus [J]. *Kardiologia*, 2013, 53(4):19 - 24.
- [10] MUCALO I, JOVANOVSKI E, RAHELIC D, et al. Effect of american ginseng (panax quinquefolius L.) on arterial stiffness in subjects with type-2 diabetes and concomitant hypertension [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 14(1):31 - 40.

(2014 - 03 - 24 收稿)

版权声明

本刊已许可中国学术期刊(光盘版)电子杂志社在中国知网及其系列数据库产品中以数字化方式复制、汇编、发行、信息网络传播本刊全文,作者向本刊提交文章发表的行为即视为同意编辑部上述声明。