

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.03.016

◇临床医学◇

可溶性血管黏附蛋白-1 与动脉僵硬度的相关性分析

张艳迪^a, 陈大伟^a, 姜树强^b, 龙丽娟^b, 张婧^c, 靳英^c, 郭广晋^d, 王建昌^e作者单位: 空军总医院,^a 神经内科;^b 体检中心;^c 干部病房;^d 中心实验室;^e 老年病科, 北京 100142

通信作者: 王建昌, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向为老年心血管病防治, E-mail: kzd66@sohu.com

基金项目: 全军保健专项科研课题(12bJZ21)

摘要: **目的** 研究可溶性血管黏附蛋白-1(sVAP-1)与动脉硬度指标(踝-臂动脉脉搏波传导速度 baPWV)的相关性。**方法** 对 579 例健康体检者进行一般资料的采集,采用自动生化分析仪测定血糖、血脂、尿酸等生化指标,sVAP-1 浓度采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定。应用动脉硬化检测仪器测 baPWV。**结果** ①baPWV 与年龄、收缩压、舒张压、体质质量指数、空腹血糖、三酰甘油、胆固醇、低密度脂蛋白、C 反应蛋白、肾小球滤过率、高血压、糖尿病存在相关性($r=0.561, 0.539, 0.29, 0.186, 0.201, 0.114, 0.155, 0.111, 0.202, -0.174, 0.382, 0.174, P<0.05$);sVAP-1 与年龄、体质质量指数、空腹血糖、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、糖尿病具有相关性($r=0.273, -0.176, 0.179, -0.130, 0.110, 0.129, 0.141, P<0.05$),且 sVAP-1 与 baPWV 的 Pearson 相关分析,两者相关性($r=0.134, P<0.001$)。②sVAP-1 与 baPWV 在多重线性回归分析无相关性($\beta=-0.002, P>0.05$),但将年龄分为三组后,在 55 岁以上人群中,sVAP-1 与平均 baPWV 及最大 baPWV 均具有明显的相关性($\beta=0.052, 0.05, P<0.05$),而且在控制了年龄、性别、体质质量指数、血糖、三酰甘油、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、糖尿病后仍具有明显的独立相关性($\beta=0.049, 0.048, P<0.05$)。**结论** sVAP-1 与年龄具有明显的相关性,随着年龄的增加,sVAP-1 升高,在 55 岁以上的一般人群中 sVAP-1 与 baPWV 存在明显的独立相关性。

关键词: 血管黏附蛋白-1; 臂-踝脉搏波传导速度; 年龄; 动脉硬化

Correlation analysis of vascular adhesion protein-1 and arterial stiffness

ZHANG Yandi^a, CHEN Dawei^a, JIANG Shuqiang^b, LONG Lijuan^b, ZHANG Jing^c,JIN Ying^c, GUO Guangjin^d, WANG Jianchang^e

Author Affiliation: ^aNeurology, ^bMedical Examination Centre, ^cCadre Ward, ^dCentral Laboratory, ^eGeriatrics, General Hospital of the Air Force PLA, Beijing 100142, China

Abstract: **Objective** To study the vascular adhesion protein-1 (sVAP-1) and arterial stiffness index (brachial-ankle pulse wave velocity) correlation. **Methods** 579 people in our hospital were collected. Blood glucose, blood lipid, uric acid and other biochemical parameters were measured by automatic biochemical analyzer. The concentration of sVAP-1 enzyme-linked was determined by immunosorbent assay (ELISA). And the detection of brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) was detected by arteriosclerosis detector. **Results** baPWV is correlated with age, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, BMI, fasting blood glucose, triglyceride, cholesterol, low density lipoprotein, C reactive protein, glomerular filtration rate, hypertension, diabetes ($r=0.561, 0.539, 0.29, 0.186, 0.201, 0.114, 0.155, 0.111, 0.202, 0.382, \text{and } -0.174, 0.174, P<0.05$). sVAP-1 is correlated with age, BMI, fasting blood glucose, triglyceride, low density lipoprotein, high density lipoprotein, diabetes ($r=0.273, -0.176, 0.179, -0.130, 0.110, 0.129, 0.141, P<0.05$), and Pearson correlation analysis of sVAP-1 and baPWV is correlation ($r=0.134, P<0.001$). The sVAP-1 and baPWV in the multiple linear regression analysis showed no correlation ($\beta=-0.002, P>0.05$), however, when divided into three groups by age, sVAP-1 and the average baPWV and maximum baPWV of people over 55 were significantly correlated (and maximum baPWV multi. By controlling the obvious correlation age, sex, body mass index, blood glucose, triglyceride, cholesterol, high density lipoprotein, low density lipoprotein and diabetes ($\beta=0.049, 0.048, P<0.05$), sVAP-1 and baPWV is still correlation. **Conclusion** There was a significant correlation between sVAP-1 and baPWV in the general population over 55 years of age.

Key words: Vascular adhesion protein-1; Ankle pulse wave velocity; Age; arteriosclerosis

VAP-1 是一种双功能蛋白,以可溶性和膜结合型两种形式存在,在内皮细胞、平滑肌细胞、脂肪细胞等细胞中均有表达。它是由 Marko Salmi^[1] 首先发现,内皮 VAP-1 可以参与炎症反应,同时具有氨

基豚敏感胺氧化酶 SSAO 酶活性,SSAO 的终产物可促进动脉硬化的发展。目前的研究已经证实 VAP-1 在急性和慢性高血糖或糖尿病病人^[2]、慢性肾脏病^[3]、吸烟人群^[4] 中水平是升高的,与蛋白尿

水平^[3]呈正相关。这些研究与动脉硬化危险因素密切相关,但目前关于两者的研究在国内外较少,笔者选择评估动脉硬化度的非侵入性方法踝-臂动脉脉搏波传导速度(baPWV),来研究 sVAP-1 与动脉硬化的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2013—2014 年空军总医院健康体检中心的 579 例体检者,年龄(56.62 ± 8.02)岁,年龄范围为 34~86 岁,男性 361 例,年龄(49.63 ± 7.54)岁,年龄范围为 33~78 岁,女性 215 例,年龄(52.3 ± 8.02)岁,年龄范围为 38~86 岁。

1.2 排除标准 排除了影响 sVAP-1 的因素:炎症性肝疾病、终末期肾病、炎症性皮肤病(如银屑病和湿疹)、炎症性神经系统疾病(如多发性硬化症和阿尔茨海默症)、炎症相关的眼部疾病(如色素性视网膜炎、年龄相关性黄斑变性)、充血性心力衰竭。

1.3 一般资料 所有研究对象被要求在健康体检前的 12 h 进食易消化食物,避免剧烈运动、暴饮暴食、饮用咖啡、酒精。测量身高和体质量,计算体质量指数(BMI);血压的测量,体检者取仰卧位,测量两次间隔 5 min 的血压值;询问慢性病患病史(高血压病史、糖尿病病史、脑梗死病史、动脉硬化病史),家族史、吸烟史、饮酒史等,每天或每周吸烟、饮酒至少 6 个月以上者可认为有吸烟、饮酒史,每天服用降压药物或测得血压 ≥ 140/90 mmHg 则为高血压,注射胰岛素或服用降糖药物或空腹血糖 ≥ 7 mmol/L 为糖尿病;抽取静脉血在我院临床化验实验室中心化验血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、血肌酐、血尿素氮、血尿酸等生化指标。动脉硬化检测仪测定动脉僵硬度指标 baPWV,取两侧的平均值为最后分析数据。向参与者提供书面知情同意,对于不识字者提供口头知情同意,本项研究经空军总医院机构伦理审查委员会同意。

1.4 sVAP-1 的测量 根据试剂盒说明(MedSystem Diagnostic GmbH, Vienna, Austria)用 ELISA 测定 sVAP-1 的浓度,单位 ng/mL。将分析血清样品用缓冲液稀释 1:100,然后转移到微孔板涂抗 sVAP-1 抗体。添加与生物素结合的小鼠抗体后,将该板在室温下孵育 2 h 并以 300 轮/分钟摇动。孵育后,将链霉亲和素辣根过氧化物酶添加到每个孔内和以 300 轮/分钟摇动 1 h。最后,使用 450 型酶标仪及 620 nm 波长读取每个样品在 450 nm 处的吸光度。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差

分析,组间两两比较采用 S-N-K 分析方法。采用 Pearson 相关分析 sVAP-1 及 baPWV 与动脉硬化危险因素的相关性,以 baPWV 为因变量,sVAP-1 及其它因素为自变量,采用多重线性逐步回归方法分析 baPWV 及 sVAP-1 的关系, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 sVAP-1 及 baPWV 与临床特征的相关性分析 结果 baPWV 与年龄、收缩压、舒张压、体质量指数、空腹血糖、三酰甘油、胆固醇、低密度脂蛋白、C 反应蛋白、肾小球滤过率、高血压、糖尿病存在相关性($r = 0.561、0.539、0.29、0.186、0.201、0.114、0.155、0.111、0.202、-0.174、0.382、0.174, P < 0.05$);sVAP-1 与年龄、体质量指数、空腹血糖、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、糖尿病具有相关性($r = 0.273、-0.176、0.179、-0.130、0.110、0.129、0.141, P < 0.05$)。见表 1。在控制了体质量指数、空腹血糖、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、糖尿病等因素后偏相关分析结果显示,sVAP-1 与 baPWV 仍具有相关性($r = 0.233, P < 0.001$),见图 1。

表 1 baPWV 及 sVAP-1 与临床特征的相关性的相关性分析结果

因素	baPWV		sVAP-1	
	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄	0.561	<0.001	0.273	0.001
收缩压	0.539	<0.001	0.001	0.995
舒张压	0.290	<0.001	-0.098	0.091
体质量指数	0.186	<0.001	-0.176	<0.001
空腹血糖	0.201	<0.001	0.179	<0.001
三酰甘油	0.114	0.006	-0.130	0.002
胆固醇	0.155	<0.001	0.071	0.089
低密度脂蛋白	0.111	0.008	0.110	0.008
高密度脂蛋白	-0.005	0.908	0.129	0.002
载脂蛋白 A	0.037	0.414	-0.005	0.912
载脂蛋白 B	0.220	<0.001	0.037	0.411
C 反应蛋白	0.202	0.202	-0.056	0.237
肾小球滤过率	-0.174	<0.001	0.046	0.267
sVAP-1	0.134	0.001	—	—
高血压	0.382	0.001	-0.028	0.500
糖尿病	0.174	0.001	0.001	0.001

2.2 年龄分组后三组间 sVAP-1 比较 将年龄分为 ≤ 45 岁、> 45~55 岁、≥ 55 岁三组,三组间 sVAP-1 水平差异有统计学意义[(306.84 ± 7.15)比(341.61 ± 106.2)比(374.83 ± 98.27), $P <$

0.001],随着年龄的增加水平增加,见表2。sVAP-1与baPWV在多重线性回归分析无相关性($b = -0.002, P > 0.05$),但将年龄分为三组后,在55岁以上人群中,sVAP-1与平均baPWV及最大baPWV均具有明显的相关性($\beta = 0.052, 0.05, P < 0.05$),而且在控制了年龄、性别、体质量指数、血糖、三酰甘油、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、糖尿病后仍具有明显的独立相关性($\beta = 0.049, 0.048, P < 0.05$),见表3。

表2 年龄分组后三组间 sVAP-1 比较 9

组别	例数	SVAP-1 浓度/(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	F 值	P 值
≤45 岁	163	306.84 ± 7.15	17.971	<0.001
>45 ~ <55 岁	270	341.61 ± 106.2		
≥55 岁	146	374.83 ± 98.27		

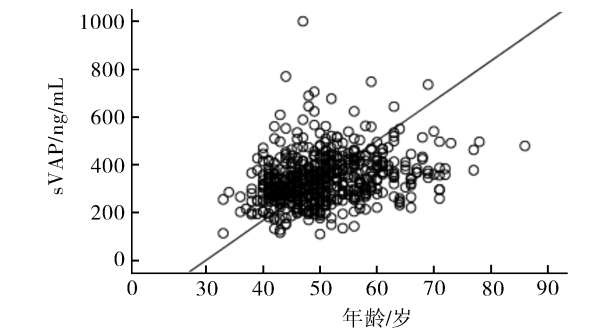


图1 sVAP-1 和年龄间的相关性

3 讨论

sVAP-1 作为一个非经典内皮黏附分子^[5],可通过调控转录因子、趋化因子和其他黏附分子来调节炎症微环境,参与白细胞的滚动^[6],黏附和迁移至炎症环境,各种趋化因子、细胞因子和酶的分泌,损伤血管内皮,导致动脉硬化,是其致动脉硬化的重要机制。而且它也是一种氨基脲敏感胺氧化酶(SSAO),这种酶^[7]可催化伯胺生成醛、过氧化氢、和氨,其中过氧化氢是氧化应激的来源并可促进动

脉硬化病变,而醛基和氨则有助于自由基的产生、氧化低密度脂蛋白胆固醇和寡糖的修饰,最终导致蛋白质变性、晚期糖基化终末产物(AGEs)的形成、血管内皮细胞的损伤,在一项动物研究^[8]中发现小鼠内皮 VAP-1 过度表达得出血清 AGEs 浓度增加,白细胞结合力增强,肝脏氧化还原敏感的蛋白表达上调,并加速动脉硬化。这些是动脉硬化病变的主要机制之一。同时内皮中 sVAP-1 也可借助于SSAO 酶活性通过与淋巴细胞,粒细胞和单核细胞的结合参与炎症反应。sVAP-1 在动脉硬化的形成过程中可能发挥一定作用,或许是动脉硬化的一种新型的危险因素。

从目前的临床研究中我们可以发现,sVAP-1与年龄^[9]、三酰甘油^[10]、体质量指数^[11]、糖尿病^[3]、吸烟^[4]等动脉硬化危险因素均一定关联,同样的在我们的研究中发现 sVAP-1 与体质量指数、三酰甘油呈负相关($r = -0.176, -0.130, P < 0.05$),与糖尿病也具有密切的相关性,这与最近的几项研究结果一致,在一项非糖尿病^[12]病人中通过改变血清 sVAP-1 的浓度,其与颈动脉内中膜厚度独立相关,此研究说明了血清 sVAP-1 的急性改变是血糖引起动脉硬化一种新型的标志物,颈动脉内中膜厚度是动脉硬化指数。Aalto 等^[9,13]的两项研究中证实 VAP-1 早期动脉硬化有相关性,有研究中还发现 VAP-1 可预测心血管事件和动脉硬化的全因死亡率。在我国的一项综述研究^[14]中,通过抑制 VAP-1/SSAO,可减轻炎症反应,减缓甚至阻断 AS 的进展。VAP-1 与动脉硬化危险因素、心血管事件相关性的研究结果,更加证实了 VAP-1 与动脉硬化的关联性。

在本研究中选择一种重要的评估动脉硬化度无创方法 baPWV,它可反应动脉弹性及硬度,是评估动脉硬化的经典指标,其值越大,动脉弹性越差,而年龄也是血管弹性改变的重要原因,随着年龄的增加,血管弹性逐渐减退,僵硬程度增加,一项研究^[16]

表3 sVAP-1 与 baPWV 的多重线性分析结果

因素	平均 baPWV				最大 baPWV			
	β 值	SE	t 值	P 值	β 值	SE	t 值	P 值
模型 1								
≤45 岁	0.006	0.037	0.165	0.869	0.007	0.035	0.187	0.852
>45 ~ <55 岁	-0.060	0.028	-2.151	0.032	-0.061	0.027	-2.268	0.024
≥55 岁	0.052	0.020	2.572	0.011	0.050	0.019	2.612	0.010
模型 2								
≤45 岁	-0.009	0.040	-0.228	0.736	-0.001	0.039	-0.277	0.782
>45 ~ <55 岁	-0.044	0.029	-1.554	0.121	-0.044	0.027	-1.606	0.109
≥55 岁	0.049	0.022	2.220	0.028	0.048	0.021	2.319	0.022

注:模型 1:未校正;模型 2:校正了年龄、性别、体质量指数、血糖、三酰甘油、胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、糖尿病因素

发现随着年龄的增长,baPWV 呈现一定的线性曲线,同时发现 baPWV 可能是老年人动脉硬化度较敏感的一项指标。在我们的研究中发现年龄、sVAP-1 与 baPWV 均具有相关性,在 55 岁以上人群中 sVAP-1 与 baPWV 具有独立的相关性,而在先前的几项研究^[3,13,17]已经证实,SSAO 的酶活性和可溶性血管黏附蛋白浓度与年龄呈正相关,大量的实验和临床数据^[18]中显示这一关联性可能与炎症有关,随着年龄的增长一些炎症因子(细胞因子、趋化因子、黏附分子等)可能有轻微上调;而且也发现在人类年龄与多种炎症独立相关(血管细胞黏附分子-1、细胞间黏附分子-1、E-选择素),sVAP-1 同样是一种黏附分子,毋庸置疑其水平将随年龄而增加,在本研究也证实了这一结论,年龄在 55 岁以上人群其 sVAP-1 浓度最高,这说明当 sVAP-1 达到足够水平时对老年人群动脉硬化有独立影响。

总结,就本研究而言,sVAP-1 对动脉硬化存在影响,尤其在老年人群中与 baPWV 具有独立的相关性,因为 sVAP-1 酶和黏附能力的双重作用,以及其与炎症性疾病的强关联,使 sVAP-1 成为药物发现的一个有趣的治疗靶点。因此,同时监测老年人群 baPWV 和 sVAP-1 水平,对血管动脉硬化的预防可能起到一定作用,并且 sVAP-1 可能成为治疗动脉硬化一个新的靶点。

参考文献

- [1] SALMI M, JALKANEN S. A 90-kilodalton endothelial cell molecule mediating lymphocyte binding in humans[J]. Science, 1992, 257:1407-1409.
- [2] LIN MS, LI HY, WEI JN, et al. Serum vascular adhesion protein-1 is higher in subjects with early stages of chronic kidney disease [J]. Clin biochem, 2008, 41:1362-1367.
- [3] LI HY, WEI JN, LIN MS, et al. Serum vascular adhesion protein-1 is increased in acute and chronic hyperglycemia[J]. Clin Chim Acta, 2009, 404:149-153.
- [4] WANG YC, LI HY, WEI JN, et al. Serum vascular adhesion protein-1 level is higher in smokers than non-smokers[J]. Annals of Human biology, 2013, 40(5):413-418.
- [5] MERINEN M, IRJALA H, SALMI M, et al. Vascular adhesion protein-1 is involved in both acute and chronic inflammation in the mouse[J]. Am J Pathol, 2005, 166:793-800.
- [6] LIASKOU E, KARIKOSKI M, REYNOLDS GM. Regulation of mucosal addressin cell adhesion molecule 1 expression in human and mice by vascular adhesion protein 1 amine oxidase activity[J]. Hepatology, 2011, 53:661-672.
- [7] YU PH, WRIGHT S, FAN EH, et al. Physiological and pathological implications of semicarbazide-sensitive amine oxidase[J]. biochim biophys Acta, 2003, 1647:193-199.
- [8] STOLEN CM, MADANAT R, MARTI L, et al. Semicarbazide sensitive amine oxidase overexpression has dual consequences: insulin mimicry and diabetes like complications[J]. FASEB J, 2004, 18:702-704.
- [9] AALTO K, MAKSIMOW M, JUONALA M. Soluble vascular adhesion protein-1 correlates with cardiovascular risk factors and early atherosclerotic manifestations[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular biology, 2012, 32(2):523-532.
- [10] NUNES SF, FIGUEIREDO IV, SOARES PJ. Semicarbazide-sensitive amine oxidase activity and total nitrite and nitrate concentrations in serum: novel biochemical markers for type 2 diabetes? [J]. Acta Diabetol, 2009, 46:135-140.
- [11] KARADII, MESZAROS Z, CSA NYI A, et al. Serum semicarbazide-sensitive amine oxidase (SSAO) activity is an independent marker of carotid atherosclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2002, 323:139-146.
- [12] LI HY, LIN MS, WEI JN, et al. Change of serum vascular adhesion protein-1 after glucose loading correlates to carotid intima-medial thickness in non-diabetic subjects [J]. Clin Chim Acta, 2009, 403:97-101.
- [13] AALTO K, HAVULINNA AS, JALKANEN S. Soluble vascular adhesion protein-1 predicts incident major adverse cardiovascular events and improves reclassification in a Finnish prospective cohort study[J]. Circulation Cardiovascular Genetics, 2014, 7(4):529-535.
- [14] ZHANG LI, LI SUMEI. Vascular adhesion protein 1 and diabetic vascular complications[J]. Int J Endocrinol Metab, 2009, 29(4):60-62.
- [15] VLACHOPOULOS C, AZNAOURIDIS K, STEFANADIS C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2010, 55(13):1318-1327.
- [16] LEE HY, OH BH. Aging and arterial stiffness [J]. Circulation Journal, 2010, 74(11):2257-2262.
- [17] CHEN DW, ZHAO RM, JIN Y, et al. Plasma soluble vascular adhesion protein-1 concentration correlates with arterial stiffness: a cross-sectional study[J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2015, 61:67-71.
- [18] UNGVARI Z, KALEY G, DE CABO R, et al. Mechanisms of vascular aging: new perspectives [J]. The Journals of Gerontology, 2010, 65(10):1028-1241.

(收稿日期:2016-12-06,修回日期:2017-02-11)