

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.01.020  
文章编号: 1005-8982 (2018) 01-0103-05

## 原发性高血压患者血清 Fractalkine 水平与 血管内皮功能损伤的相关性研究\*

吴森, 钟江华, 彭振宇, 黄康, 陆士娟

[海南省海口市人民医院(中南大学湘雅医院附属海口医院)心内科, 海南 海口 570208]

**摘要: 目的** 研究原发性高血压患者 Fractalkine (FKN) 与血管内皮功能的相关性。**方法** 纳入 50 例原发性高血压患者作为高血压组, 50 例健康体检者为对照组。使用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血清 FKN 水平, 使用高效液相色谱法测定血浆非对称性二甲基精氨酸 (ADMA) 水平, 硝酸还原酶法测定血清一氧化氮 NO 水平。使用高分辨超声检测肱动脉血流介导的内皮依赖性血管舒张功能 (FMD) 及非内皮依赖性舒张功能 (NMD)。38 例原发性高血压患者 (剔除 12 例) 接受 3 个月的规范降压治疗。比较治疗前后收缩压、FKN、ADMA、NO、FMD 的变化水平, 进一步分析 FKN 治疗前后变化量绝对值与收缩压、ADMA、NO、FMD 变化量绝对值的相关性。**结果** 与对照组比较, 高血压组的血清 FKN、血浆 ADMA 水平升高 ( $P < 0.05$ ), FMD、血清 NO 水平降低 ( $P < 0.05$ )。FKN 与 ADMA、收缩压、舒张压呈正相关 ( $r = 0.785$ 、 $0.730$  和  $0.785$ , 均  $P = 0.000$ ), 与 NO、FMD 呈负相关 ( $r = -0.800$  和  $-0.783$ , 均  $P = 0.000$ )。经过 3 个月的降压治疗, 发现收缩压、舒张压、FKN、ADMA 比治疗前降低, NO、FMD 比治疗前升高。其中 FKN 治疗变化绝对值 ( $\Delta$  FKN) 与  $\Delta$  收缩压、 $\Delta$  舒张压、 $\Delta$  FMD、 $\Delta$  ADMA、 $\Delta$  NO 呈正相关 ( $r = 0.720$ 、 $0.405$ 、 $0.707$ 、 $0.687$  和  $0.726$ ,  $P = 0.000$ 、 $0.012$ 、 $0.001$ 、 $0.032$  和  $0.001$ )。**结论** 原发性高血压患者血清 FKN 水平的升高与血管内皮功能的损伤可能有关。降压治疗可改善原发性高血压患者的内皮功能, 降低血清中的 FKN 水平。

**关键词:** 原发性高血压; Fractalkine; 非对称性二甲基精氨酸; 内皮依赖性血管舒张功能; 一氧化氮  
**中图分类号:** R544.1 **文献标识码:** A

## Correlation between serum Fractalkine and impaired vascular endothelial function in primary hypertension patients\*

Miao Wu, Jiang-hua Zhong, Zhen-yu Peng, Kang Huang, Shi-juan Lu

[Department of Cardiology, Haikou People's Hospital (Affiliated Haikou Hospital, Xiangya School of Medicine of Central South University), Haikou, Hainan 570208, China]

**Abstract: Objective** To assess whether Fractalkine is involved in the impaired vascular endothelial function in primary hypertension patients. **Methods** Fifty primary hypertensive patients and 50 healthy volunteers were recruited. Serum Fractalkine was determined by ELISA. Plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) was determined by high performance liquid chromatography (HPLC). Serum nitric oxide (NO) was determined by nitrate reductase method. Brachial artery flow-mediated vasodilation (FMD) and non-endothelium mediated vasodilation (NMD) were determined by high-frequency ultrasonography. Thirty-eight hypertensive patients (12 of the 50 patients were excluded) received 3 months of standard antihypertensive treatment. Correlations of the Fractalkine change with the changes in NO, ADMA, FMD and systolic pressure levels before and after antihypertensive treatment were evaluated. **Results** Baseline characteristics of the two groups were similar. Serum Fractalkine level and plasma ADMA level in the primary hypertension group were higher than those in the controls ( $P < 0.05$ ). FMD and serum

收稿日期: 2016-12-22

\* 基金项目: 2013 年度海南省海口市重点科技计划项目 (No: 2013-59)

[通信作者] 陆士娟, E-mail: l\_shijuan@outlook.com; Tel: 0898-66151132

NO level in the primary hypertension group were lower than those in the controls ( $P < 0.05$ ). Fractalkine was positively correlated with ADMA, systolic blood pressure and diastolic blood pressure ( $r = 0.785, 0.730$  and  $0.785, P = 0.000$ ), but negatively correlated with NO and FMD ( $r = -0.800$  and  $-0.783, P = 0.000$ ). After antihypertensive treatment for 3 months, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, Fractalkine and ADMA levels decreased, whereas NO and FMD were improved. The decline in Fractalkine level was positively correlated with the decrease of systolic blood pressure, diastolic blood pressure and ADMA, increase of FMD and NO ( $r = 0.720, 0.405, 0.687, 0.707$  and  $0.726; P = 0.000, 0.012, 0.032, 0.001$  and  $0.001$ ). **Conclusions** Fractalkine is a sensitive surrogate marker of endothelial dysfunction in primary hypertension. Antihypertensive therapy improves endothelial function in patients with essential hypertension, and decrease the serum Fractalkine level.

**Keywords:** primary hypertension; Fractalkine; asymmetric dimethylarginine; flow-mediated vasodilation; nitric oxide

原发性高血压患者血管壁应力和剪切力升高, 促使血管活性物质释放增多, 早期可发生血管内皮功能紊乱<sup>[1]</sup>。目前早期评估内皮功能成为研究的热点。内皮功能检测方法主要包括两种方法, 检测血管内皮细胞合成的血管活性物质和通过超声测量血流介导的血管舒张功能。后者是评价血管内皮功能的重要无创方法<sup>[2]</sup>。Fractalkine (FKN) 是 1997 年发现的趋化因子 CXC3 亚类中的唯一成员。近期研究提示, 高血压可引起 FKN 表达增多, 同时 FKN 表达增多可导致内皮细胞紊乱而加重高血压, 形成恶性循环<sup>[3-4]</sup>。目前国内外关于 FKN 与高血压内皮功能的研究仅存在于体外实验以及动物模型中, 尚无评价原发性高血压患者血清 FKN 水平与血管内皮功能的研究。本文拟研究原发性高血压患者 FKN 与血管内皮功能的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

符合 2010 年中国高血压防治指南中关于原发性高血压的诊断标准, 选择 2013 年 1~12 月海南省海口市人民医院心内科住院或门诊的初诊高血压或自行停用降压药物  $\geq 2$  周的高血压患者, 共 50 例。排除继发性高血压、心力衰竭、糖尿病、脑梗死、肿瘤、严重肾功能不全者、近 1 个月接受过他汀类药物及不配合试验者。选取同期体检中心健康对照者 50 例。

### 1.2 方法

**1.2.1 一般资料** 姓名、性别、年龄、身高、体重、体重指数 (BMI)、收缩压、舒张压、家族史、既往史、吸烟史、饮酒史、服药史、月经史、血常规、肝肾功能、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、血脂、心电图、胸片、心脏彩超、联系电话、家庭住址等。

**1.2.2 降压治疗** 50 例高血压患者中, 共剔除 12 例

患者, 其中 7 例血压轻度升高的患者使用生活方式改变, 3 例不配合, 2 例失访。38 例患者经 3 个月的规范降压治疗。降压方案使用钙离子拮抗剂, ACEI/ARB 或利尿剂, 单独使用或者联合使用。

**1.2.3 肱动脉内皮依赖性血管舒张功能 (FMD) 及非内皮依赖性血管舒张功能 (NMD) 测定** 肱动脉血管内皮功能测定采用 SONOS-5500 型多普勒超声诊断仪, 周围血管高频探头 (4 ~ 10 MHz), 同步记录心电图。用二维超声成像检测肱动脉内径, 探查深度 4cm, 在心室舒张末期 (即同步心电图 R 波顶点时) 检测肱动脉内径血管前后内膜间的宽度, 每次测量取同一部位, 超声探头始终处于固定位置, 分别测量 3 个心动周期, 取其平均值作为基础值 ( $D_0$ )。然后将血压计袖带缚于患者右前臂肘关节下 2 ~ 3 cm, 给袖带充气至 250 mmHg 后, 维持 4 min 后迅速放气, 60 ~ 90 s 时测定肱动脉内径 ( $D_1$ )。休息 15 min, 待血管内径恢复试验前水平时, 嘱患者舌下含服硝酸甘油 0.5 mg, 3 ~ 4 min 后再次记录肱动脉内径 ( $D_2$ )。反应性充血试验诱发的 FMD =  $(D_1 - D_0) / D_0 \times 100\%$ , 硝酸甘油介导的 NMD =  $(D_2 - D_0) / D_0 \times 100\%$ 。以上操作均由固定人员实施。

**1.2.4 FKN、非对称性二甲基精氨酸 (asymmetric dimethylarginine ADMA)、一氧化氮 NO 测定** 采集清晨空腹肘静脉血。血清 FKN 测定使用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定, 采用高效液相色谱法分析法测定血浆 ADMA 浓度。血清 NO 浓度测定采用硝酸还原酶法测定。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 用  $t$  检验, 计数资料用  $\chi^2$  检验, 双变量相关采用 Pearson 相关分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料比较

高血压组与对照组的性别、年龄、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、体重指数 (body mass index, BMI)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (Triglycerides, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、肌酐 (serum creatinine, Scr) 比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组收缩压和舒张压比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 高血压组高于对照组。见表 1。

### 2.2 观察前两组血清 FKN、ADMA、NO 和内皮功能水平比较

两组血清 FKN、血浆 ADMA 水平比较, 高血压组高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组血清 NO 水平比较, 高血压组低于对照组 ( $P < 0.05$ ); 两组 FMD 水平比较,

高血压组低于对照组 ( $P < 0.05$ )。两组 NMD 水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 血清 FKN 与年龄、收缩压、舒张压、ADMA、FMD、NO 的相关性

血清 FKN 与年龄、收缩压、舒张压、ADMA 呈正相关 ( $r_s = 0.335$ 、 $0.730$ 、 $0.785$  和  $0.785$ , 均  $P = 0.000$ ), 与 FMD、NO 呈负相关 ( $r = -0.783$  和  $-0.800$ , 均  $P = 0.000$ )。

### 2.4 高血压组降压治疗前后血压及内皮功能的变化

高血压组经过 3 个月的降压治疗后, 收缩压、舒张压、FKN、ADMA 比治疗前降低, NO、FMD 比治疗前升高 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

### 2.5 高血压组治疗前后血压与内皮功能变化量绝对值的相关性分析

分析 FKN 与收缩压、ADMA、NO 和 FMD 治疗

表 1 两组患者基线资料比较 ( $n = 50$ )

组别	男/女/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$ )	空腹血糖/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	餐后 2 h 血糖/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	收缩压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	舒张压/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )
对照组	24/26	56.60 ± 6.47	5.25 ± 0.52	7.53 ± 0.68	115.40 ± 11.23	69.36 ± 6.16
高血压	26/24	55.72 ± 5.82	5.30 ± 0.42	7.45 ± 0.80	175.62 ± 12.95	99.00 ± 11.34
$\chi^2/t$ 值	0.160	1.350	1.392	1.293	61.915	34.599
$P$ 值	0.689	0.178	0.164	0.197	0.000	0.000

组别	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	Scr/( $\mu$ mol/L, $\bar{x} \pm s$ )	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )
对照组	4.72 ± 0.66	1.53 ± 0.34	2.47 ± 0.63	80.22 ± 18.95	23.85 ± 2.00
高血压	4.76 ± 0.71	1.61 ± 0.48	2.55 ± 0.70	83.08 ± 14.63	23.70 ± 1.77
$t$ 值	0.811	1.769	1.537	1.723	0.614
$P$ 值	0.418	0.077	0.125	0.086	0.539

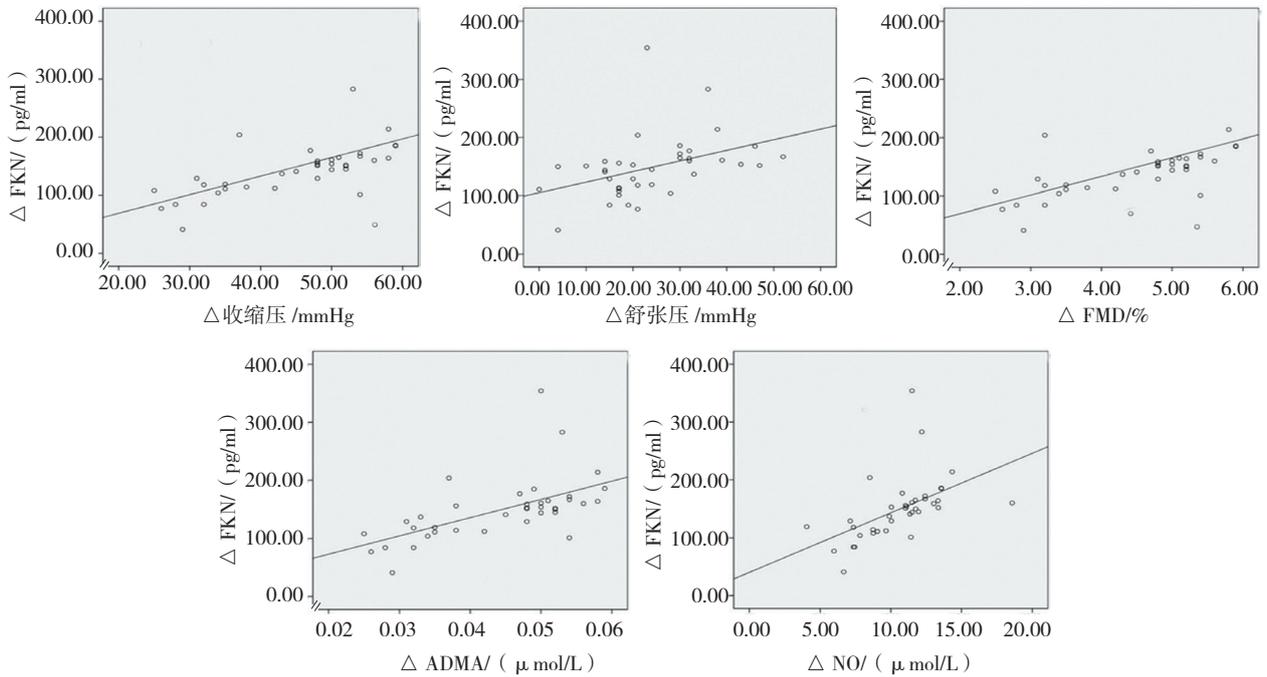
表 2 观察前两组血清 FKN、ADMA、NO 和内皮功能比较 ( $n = 50$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	FKN/(pg/ml)	ADMA/( $\mu$ mol/L)	NO/( $\mu$ mol/L)	FMD/%	NMD/%
对照组	140.74 ± 38.31	0.20 ± 0.07	54.24 ± 5.40	8.20 ± 0.87	14.95 ± 1.09
高血压组	414.24 ± 98.65	0.44 ± 0.10	31.64 ± 5.80	5.49 ± 0.47	15.39 ± 1.43
$t$ 值	18.274	12.660	20.144	19.259	1.750
$P$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.083

表 3 高血压组治疗前后血压、FKN、ADMA、NO 和 FMD 比较 ( $n = 38$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	收缩压/mmHg	舒张压/mmHg	FKN/(pg/ml)	ADMA/( $\mu$ mol/L)	NO/( $\mu$ mol/L)	FMD/%
治疗前	180.92 ± 9.44	102.18 ± 10.26	470.76 ± 80.38	0.53 ± 0.15	31.52 ± 5.88	8.01 ± 0.93
治疗后	136.37 ± 11.00	78.07 ± 9.28	321.68 ± 83.97	0.46 ± 0.13	41.87 ± 6.80	12.49 ± 1.20
$t$ 值	18.943	10.733	7.905	2.018	7.099	18.134
$P$ 值	0.000	0.000	0.000	0.047	0.000	0.000

前后变化量绝对值的相关性。其中  $\Delta$  FKN 与  $\Delta$  收缩压、 $\Delta$  舒张压、 $\Delta$  FMD、 $\Delta$  ADMA、 $\Delta$  NO 呈正相关 ( $r=0.720, 0.405, 0.707, 0.687$  和  $0.726, P=0.000, 0.012, 0.001, 0.032$  和  $0.001$ )。见附图。



$\Delta$  FKN、 $\Delta$  收缩压、 $\Delta$  ADMA、 $\Delta$  FMD、 $\Delta$  NO 代表高血压患者治疗前后变化的绝对值

附图 治疗前后  $\Delta$  FKN 与  $\Delta$  收缩压、 $\Delta$  舒张压、 $\Delta$  FMD、 $\Delta$  ADMA、 $\Delta$  NO 的 Spearman 相关分析散点图

### 3 讨论

原发性高血压患者由于血管壁应力和剪切力增加, 血管活性物质释放增多, 早期即发生血管内皮功能紊乱。完整的血管内皮功能对维持正常的血管稳态起着重要作用。内皮功能紊乱不仅可导致异常的血管收缩、血小板聚集、平滑肌细胞增殖, 且能增加外周血管阻力, 加速高血压进程, 启动动脉粥样硬化, 认为是大多数血管疾病的前兆<sup>[5-6]</sup>。

目前临床中早期检测内皮功能紊乱和早期干预已成为研究的热点。检测方法主要包括以下 2 个方面: 一方面, 血管内皮细胞合成的血管活性物质 (如 NO) 可以反应内皮功能。NO 是血管内皮释放的重要内源性舒血管物质, 是正常内皮功能的标志物之一。NO 减少或生物利用度下降会导致内皮依赖性血管舒张功能障碍。因此检测血清中 NO 水平是评价内皮功能的重要方法<sup>[2]</sup>。另一方面, 原发性高血压患者血管内皮功能受损会导致 FMD 降低, 通过超声检测肱动脉 FMD 可以反映患者内皮功能, 这是评价血管内皮功能的重要无创方法<sup>[7-8]</sup>。与以往研究结果一致, 本研究结果提示, 原发性高血压患者血清 NO 及肱动脉 FMD 均

较正常对照组降低。

ADMA 是合成 NO 的底物左旋精氨酸的类似物, 能竞争性抑制 NO 合成酶的活性, 减少 NO 合成, 最终导致内皮依赖性血管舒张功能下降<sup>[9]</sup>。体内和体外研究表明 ADMA 可以损伤血管结构, 诱导氧化应激, 促进血管炎症反应并加强脂质摄取<sup>[10]</sup>。因此, 近年来 ADMA 成为评价内皮功能的重要指标之一。本研究结果显示, 原发性高血压患者血浆中 ADMA 水平比对照组升高, 并且和肱动脉 FMD、血清 NO 呈负相关, 提示 ADMA 可能在原发性高血压患者内皮功能损伤过程中起一定作用。

FKN 最开始认为是一种趋化因子, 其后发现其在炎症反应中起重要作用<sup>[11-14]</sup>。SULLIVAN 等<sup>[15]</sup>发现, 自发性高血压大鼠肠系膜动脉 FKN 水平高于正常血压 WKY 大鼠。上述研究提示, 高血压可引起 FKN 表达增多, 同时 FKN 表达增多可导致内皮细胞紊乱而加重高血压, 形成恶性循环。目前尚无报道 FKN 在原发性高血压患者血清中的表达水平。本研究结果显示, 与正常人群比较, FKN 在原发性高血压患者血清中的水平升高。且与 NO、FMD 呈负相关, 而与 ADMA 呈正相关。

为进一步明确 FKN 和血管内皮功能之间的关系,本实验比较了高血压患者治疗前后 FKN 和血管内皮功能变化的关系。经过规范的降压治疗后,患者的血压基本控制在正常范围, FKN 降低,而反应内皮功能的指标 NO、AMDA、FMD 均较治疗前有了改善。进一步通过 Spearman 秩相关分析发现, FKN 变化的绝对值与收缩压、NO、AMDA、FMD 的变化存在相关性。提示高血压可以对患者的内皮功能造成损伤,而通过降压药物降低血压后,内皮功能得到改善。并且内皮功能改善和 FKN 降低具有相关性。提示 FKN 在预测高血压内皮功能损伤中可能具有一定的作用, FKN 可能是血管内皮功能损伤的早期标志物之一,但仍需要进一步地明确。

本研究结果显示,降低血压可以改善内皮功能,并且减少 FKN 水平。提示血清中 FKN 可能参与了高血压内皮功能损伤过程,可能是血管内皮功能损伤的标志物之一。FKN 是否具有致内皮功能损伤的作用,干预 FKN 是否影响内皮功能,未来是否能用于动脉粥样硬化的危险分层,还有待更多的基础和临床研究来明确。

#### 参 考 文 献:

- [1] HIRSCH A T. Vascular disease, hypertension, and prevention: from endothelium to clinical events[J]. *Journal of the American College of Cardiology*, 2003, 42(2): 377-379.
- [2] BIAN K, DOURSOUT M F, MURAD F. Vascular system: role of nitric oxide in cardiovascular diseases[J]. *Journal of Clinical Hypertension*, 2008, 10(4): 304-310.
- [3] IMAIZUMI T, YOSHIDA H, SATOH K. Regulation of CX3CL1/fractalkine expression in endothelial cells[J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2004, 11(1): 15-21.
- [4] IMAIZUMI T, YOSHIDA H, SATOH K. The CX3C chemokine fractalkine induces vascular dysfunction by generation of superoxide anions[J]. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 2007, 27(1): 55-62.
- [5] VERSARI D, DAGHINI E, VIRDIS A, et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension[J]. *British Journal of Pharmacology*, 2009, 157(4): 527-536.
- [6] TADDEI S, VIRDIS A, GHIADONI L, et al. The role of endothelium in human hypertension[J]. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 1998, 7(2): 203-209.
- [7] DATTILO G, LAMARI A, CROSCA S, et al. Correlation between insulin resistance and endothelial dysfunction assessed by flow-mediated dilation[J]. *Recenti Progressi in Medicina*, 2012, 103(9): 328-332.
- [8] PADILLA J, JOHNSON B D, NEWCOMER S C, et al. Adjusting flow-mediated dilation for shear stress stimulus allows demonstration of endothelial dysfunction in a population with moderate cardiovascular risk[J]. *Journal of Vascular Research*, 2009, 46(6): 592-600.
- [9] PERTICONE F, SCIACQUA A, MAIO R, et al. Endothelial dysfunction, ADMA and insulin resistance in essential hypertension[J]. *International Journal of Cardiology*, 2010, 142(3): 236-241.
- [10] SIBAL L, AGARWAL S C, HOME P D, et al. The role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in endothelial dysfunction and cardiovascular disease[J]. *Current Cardiology Reviews*, 2010, 6(2): 82-90.
- [11] MOATTI D, VELE O, NEMERSON Y. Induction of fractalkine by endothelial cells under shear stress[J]. *Blood Coagulation Fibrinolysis*, 2004, 15(2): 197.
- [12] MORARI J, ANHE G F, NASCIMENTO L F, et al. Fractalkine (CX3CL1) is involved in the early activation of hypothalamic inflammation in experimental obesity[J]. *Diabetes*, 2014, 63(11): 3770-3784.
- [13] CLARK A K, STANILAND A A, MALCANGIO M. Fractalkine/CX3CR1 signalling in chronic pain and inflammation[J]. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2011, 12(10): 1707-1714.
- [14] 姚康,张书宁,吴彦,等.慢性充血性心力衰竭患者新型趋化因子循环 Fractalkine 及其受体 CX3CR1 水平研究[J].*中国循环杂志*, 2014, 29(4): 992-995.
- [15] SULLIVAN J C, PARDIECK J L, DORAN D, et al. Greater fractalkine expression in mesenteric arteries of female spontaneously hypertensive rats compared with males. *American journal of physiology*[J]. *Heart and Circulatory Physiology*, 2009, 296(4): H1080-H1088.

(张西倩 编辑)