红斑狼疮患者外周血内皮祖细胞数量与颈动脉内膜-中膜厚度相关性研究

陈小强，朱秀丽 （解放军第161中心医院皮肤性病科，湖北 武汉 430052）

［摘 要］ **目的** 探讨系统性红斑狼疮（SLE）患者外周血内皮祖细胞（EPC）与颈动脉内膜-中膜厚度（IMT）的关系。**方法** 连续选入40例SLE患者做为SLE组，超声检测颈动脉IMT按IMT增厚与否分为IMT正常组和IMT增厚组，20名门诊健康体检者为对照组。流式细胞分析计量外周血EPC（CD34和KDR双阳性细胞）；比较各组EPC数量及直线相关分析EPC数量和IMT相关性。**结果** SLE组外周血EPC数量较对照组显著减少，$P<0.01$；同时在SLE组中IMT增厚组EPC数量低于IMT正常组，$P<0.01$，且IMT与外周血EPC数量呈负相关（$n=40$，$r=-0.494$，$P=0.006$）。**结论** SLE患者存在早期动脉粥样硬化，外周血EPC数量降低与颈动脉IMT增加密切相关，外周血EPC数量降低可能是SLE引起早期动脉粥样硬化的重要原因之一。

［关键词］系统性红斑狼疮；内皮祖细胞；颈动脉内、中膜厚度

［中图分类号］R593.24 ［文献标识码］A ［文章编号］1672-5042(2010)02-0123-02

The correlation between peripheral endothelial progenitor cells levels and the intima-mediathickness of carotid artery in patients with systemic lupus erythematosus

CHEN Xiao-qiang, ZHU Xiu-li (Department of Dermatovenereology, The 161st Hospital of PLA, Wuhan, Hubei, 430052, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between peripheral endothelial progenitor cells (EPC) levels and the intima-media thickness (IMT) of carotid artery in patients with systemic lupus erythematosus (SLE). **Methods** Peripheral EPC was enumerated as CD34+/KDR+ cell via fluorescence-activated cell sorter analysis, and the IMT of carotid artery was measured, respectively in 40 SLE patients and 20 controls. The patients with SLE were divided into two subgroups according to IMT≥1.0 mm and IMT<1.0 mm. **Results** The number of EPC was decreased in SLE, $P<0.01$. In addition, The number of EPC in the IMT≥1.0 mm subgroup was observed lower than that in the IMT<1.0 mm subgroup, $P<0.01$, the number of EPC was negatively related to the IMT in patients with SLE ($r=-0.494$, $P=0.006$). **Conclusions** Premature atherosclerosis exists in SLE patients, there is a correlation between peripheral EPC level and the IMT of carotid artery. The decrease of EPC may be an important factor of the SLE induced atherosclerosis.

Keywords: systemic lupus erythematosus; endothelial progenitor cells; intima-media thickness

系统性红斑狼疮（systemic lupus erythematosus，SLE）是一种可累及全身任何脏器的慢性自身免疫性疾病。心脑血管病变特别是冠状动脉粥样硬化是SLE最常见的远期并发症和重要死因[1]。研究SLE致动脉粥样硬化的机制及早期预防成为国内外学者关注的热点之一。超声检测的颈动脉内膜-中膜厚度（IMT）是动脉粥样硬化的早期特征，方亮等[2]报道SLE患者存在早期动脉粥样硬化。内皮祖细胞（endothelial progenitor cell，EPC）在修复内皮细胞中发挥着重要作用，可在防止或延缓动脉粥样硬化的进展中发挥重要作用[3]。我们在预实验中发现SLE患者外周血内皮祖细胞数量下降，而EPC数量和SLE患者动脉内膜增厚程度有无相关性目前尚不清楚，本研究旨在探讨这一问题。

［作者简介］陈小强（1969-），浙江省义乌市人，主治医师，医学硕士，主要从事系统性红斑狼疮的发病机制与治疗方面的研究。电话：(027)50169054

［收稿日期］2010-01-21 ［修回日期］2010-02-16

1 资料与方法

1.1 临床资料

2008年2月至2009年12月收治40例初诊SLE患者，诊断符合1997年美国风湿病协会修订的SLE诊断标准。其中女性38例，男性2例，年龄13~64岁，平均（32.18±16.61）岁。按颈动脉内膜-中膜厚度将SLE患者分为两个亚组，颈动脉系统任意一点最大IMT<1.0 mm定为IMT正常组，IMT≥1.0 mm定为增厚组[4]。排除标准：近3个月内曾全身应用糖皮质激素、免疫抑制剂者；近3个月内服用他汀类药物；合并其他结缔组织病；药物性狼疮症候群；既往有冠心病、高血压病、糖尿病及脑血管意外者；合并肝、肾和造血系统等严重原发性疾病；精神病患者。选取健康查体者20人作为对照组。

1.2 研究方法

1.2.1 外周血EPC数量测定 取入选对象外周血1 mL，密度梯度离心法分离单个核细胞，收集1×10^6个细胞重悬于100 μl的PBS中，按说明书浓度加入FITC标记的CD34小鼠抗人单克隆IgG1抗体（Ancell公司）、PE标记的小鼠抗人KDR（血管内皮生长因子受体2）单克隆IgG1抗体（R&D公司），同型对照为FITC标记和PE标记的小鼠IgG1（R&D公司），避光

4 ℃孵育30 min,PBS洗涤2次。采用FACSCalibur流式细胞仪(BD公司),以CellQuest软件进行流式细胞分析,对淋巴细胞群设门,以此群体统计CD34+/KDR+细胞千分率。

1.2.2 颈动脉IMT测量 HP 5500彩色多普勒显像仪,探头频率7.5~10 MHz,患者平卧位,纵向探查颈总动脉,在左室舒张末期固定颈动脉窦以下10 mm处的图像,每侧测试3个心动周期,颈总动脉后壁表现为由相对较低回声分隔的2条平行亮线,取其间垂直距离计算,左右两侧颈动脉测量6次,6次检测平均值即为IMT。正常参考值小于1.0 mm,颈动脉系统任意一点最大IMT水平大于1.0 mm为增厚。所有操作均由同一名超声科医师执行。

1.3 统计学处理

数据以均值±标准差表示,临床资料两组间均数比较采用独立样本t检验,多组间均数比较采用单因素方差分析,相关性分析采用直线相关分析,$P<0.05$认为差异有统计学意义。统计学处理采用SPSS13.0软件完成。

2 结果

SLE组与对照组、SLE组两亚组间年龄、血脂、血糖、BMI、吸烟史均无统计学差异,见表1。

表1 SLE组与对照组临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	BMI (kg/m^2)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三脂 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	空腹血糖 (mmol/L)	吸烟 n(%)
对照组	20	22.58±1.88	3.35±1.02	1.70±1.12	1.80±1.42	1.54±0.20	4.61±0.72	3(15%)
IMT正常组	18	22.82±2.10	3.26±0.79	1.81±1.46	1.89±0.87	1.69±0.66	4.80±0.51	2(11%)
IMT增厚组	22	23.39±2.57	3.42±0.84	1.64±1.03	2.04±1.25	1.89±0.74	4.83±0.54	2(9%)

SLE组外周血EPC数量为(0.211±0.007)‰,明显少于对照组(0.392±0.009)‰,$P<0.01$;同时在SLE组中IMT增厚组外周血EPC数量(0.182±0.007)‰,低于IMT正常组(0.268±0.007)‰,$P<0.01$。直线相关分析显示,SLE患者的IMT与外周血EPC数量呈负相关($n=40$,$r=-0.494$,$P=0.006$)。

3 讨论

随着SLE短期预后的改善及生存期的延长,作为SLE晚期死亡的主要并发症,以动脉粥样硬化为基础的心、脑血管病变,其危险逐渐凸显出来。内皮损伤是动脉粥样硬化的始动因素,内皮损伤后常引起新生内膜过度增生和内皮功能不全,进一步促进动脉粥样硬化进展。越来越多的研究表明,EPC作为血管内皮细胞的前体细胞,可以动员到外周血,通过自身分化和旁分泌内皮生长因子等途径在血管内皮损伤和修复过程中发挥极其重要的作用从而防止或延缓动脉粥样硬化的进展。相反,EPC的数量减少和功能受损均可导致与动脉粥样硬化有关的疾病发生。

以CD34+/KDR+标记的外周血内皮祖细胞数量减少是健康体检者早期动脉粥样硬化的独立危险因素[5]。在预实验中发现SLE患者外周血CD34+/KDR+细胞数量减少,通过检测SLE外周血EPC数量和颈动脉IMT,发现在SLE患者中有55%(22/40)患者存在颈动脉IMT增厚,SLE合并颈动脉IMT增厚患者其外周血EPC水平较颈动脉IMT正常者降低,提示EPC数量下降可能是SLE早期动脉粥样硬化发生的原因之一。将SLE患者的EPC数量和颈动脉IMT进行直线相关分析,发现两者呈负相关,提示EPC数量减少的程度与SLE早期动脉粥样硬化的严重程度关系密切。SLE可能通过减少外周血EPC数量导致动脉粥样硬化进展。SLE患者多处于慢性反复性炎症和机体氧化应激状态[6],目前认为炎症和氧化应激可以导致EPC凋亡增加,骨髓EPC储存耗竭和EPC功能受损。因此通过抗炎治疗和抗氧化应激治疗,提高外周血EPC数量有望成为SLE患者早期预防脉粥样硬化的途径之一。总之,SLE患者存在早期动脉粥样硬化,外周血EPC数量降低与颈动脉IMT增加密切相关,外周血EPC数量降低可能是SLE引起早期动脉粥样硬化的重要原因之一。由于本研究为单中心小样本实验,所观察现象还有待进一步多中心大样本实验验证。

[参考文献]

[1] 陈顺乐. 重视系统性红斑狼疮早发冠状动脉粥样硬化的临床及免疫机制研究[J]. 上海医学,2003,26(7):447-448.

[2] 方 亮,曾 抗,孙乐栋,等. 系统性红斑狼疮患者血浆同型半胱氨酸与颈动脉内膜中层厚度的关系[J]. 实用医学杂志,2007,23(9):1309-1311.

[3] Fadini GP, Agostini C, Sartore S, et al. Endothelial progenitor cells in the natural history of atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2007, 194(1): 46-54.

[4] 许竹梅,赵水平,范 平. 超声测量颈动脉内中膜厚度与颈动脉斑块的关系[J]. 中国动脉硬化杂志,2000,8(2):165-168.

[5] Chironi G, Walch L, Pernollet MG, et al. Decreased number of circulating CD34+KDR+ cells in asymptomatic subjects with preclinical atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2007, 191(1): 115-120.

[6] Watson T, Goon PK, Lip GY. Endothelial progenitor cells, endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress in hypertension[J]. Antioxid Redox Signal, 2008, 10(6): 1079-1088.

(编辑:左艳芳)