

氧化型低密度脂蛋白和同型半胱氨酸与冠状动脉病变的相关性研究[△]

陈美玉, 黄 武, 范海燕, 陈海红

(佛山市第二人民医院心内科, 广东佛山 528000)

摘要:目的 通过研究冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)患者血浆氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein cholesterol, OX-LDL-C)和同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)浓度与 Gensini 评分的相关性,探讨其对冠状动脉病变严重程度的预测价值。方法 选择疑似冠心病患者 86 例,据冠状动脉造影结果分为冠心病组(67例)及对照组(19例),冠心病组根据 Gensini 评分分为轻度亚组(23例)、中度亚组(22例)和重度亚组(22例)。分析各组血浆 OX-LDL-C 和 HCY 浓度与 Gensini 评分的相关性。结果 (1)冠心病组与对照组血浆 OX-LDL-C、HCY 浓度比较,冠心病组较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。(2)Gensini 评分三个亚组间血浆 OX-LDL-C 和 HCY 浓度比较,差异有统计学意义($P<0.05$);随着冠状动脉狭窄程度加重,血浆 OX-LDL-C、HCY 浓度有增高趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。(3)Gensini 评分与血浆 OX-LDL-C ($r=0.805$, $P<0.01$)、HCY ($r=0.700$, $P<0.01$)浓度呈正相关,且 OX-LDL-C 与 Gensini 评分相关性较 HCY 高;血浆 OX-LDL-C 与 HCY 浓度呈正相关($r=0.698$, $P<0.01$)。结论 血浆 OX-LDL-C 和 HCY 浓度与 Gensini 评分有关,血浆 OX-LDL-C 与 HCY 具有相关一致性,联合检测血浆 OX-LDL-C 和 HCY 浓度可更好地了解病情、指导治疗及判断预后。

关键词:冠状动脉疾病;氧化型低密度脂蛋白;同型半胱氨酸;Gensini 评分

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

文章编号:1007-9688(2014)05-0587-04

Correlation of plasma oxidized low-density lipoprotein cholesterol, homocysteine and coronary artery disease

CHEN Mei-yu, HUANG Wu, FAN Hai-yan, CHEN Hai-hong

(Department of Cardiology, The Second People's Hospital of Foshan, Foshan, Guangdong 528000, China)

Abstract: Objectives To investigate the clinical significance of plasma concentrations of oxidized low-density lipoprotein cholesterol (OX-LDL-C) and homocysteine (HCY) in patients with coronary heart diseases (CHD). **Methods** Totally 86 cases were divided into coronary heart disease group ($n=67$) and control group ($n=19$) according to the results of coronary angiographic examination. Patients in CHD group were further divided into mild subgroup ($n=23$), moderate subgroup ($n=22$) and sever subgroup ($n=22$) according to Gensini score. Plasma concentrations of OX-LDL-C and HCY were measured and their correlations with coronary artery lesions were analyzed. **Results** (1) Plasma concentrations of OX-LDL-C and HCY were significantly higher in CHD group than those in control group ($P<0.05$). (2) Differences in plasma concentrations of OX-LDL-C and HCY of the three subgroups were obvious. They increased by the severity of coronary artery stenoses ($P<0.05$). (3) Plasma concentrations of OX-LDL-C ($r=0.805$, $P<0.01$) and HCY ($r=0.700$, $P<0.01$) were positively related with Gensini score in patients with CHD. A significant positive correlation was found between plasma concentrations of OX-LDL-C and HCY ($r=0.698$, $P<0.01$). **Conclusions** Plasma concentrations of OX-LDL-C and HCY are closely related to coronary atherosclerosis, which suggests that OX-LDL-C and HCY may be indicators to evaluate the severity of coronary artery stenoses.

Key words: coronary artery disease; oxidized low-density lipoprotein cholesterol; homocysteine; Gensini score

[△]基金项目:2011年佛山市医学科学技术研究计划项目(项目编号:2011092)。

作者简介:陈美玉(1979-),女,主治医师,硕士研究生,研究方向为心血管内科。

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是世界范围内死亡的首要原因之一,原发性高血压(高血压)、糖尿病、高脂血症、老年、肥胖、吸烟、早发冠心病家族史都是冠心病的传统危险因素,现已普遍应用于冠心病诊断的危险分层。近年来,研究倾

向于循环血液中与动脉粥样硬化进程有关的新危险标志物, 血浆氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein cholesterol, OX-LDL-C)浓度对血管内皮细胞的结构和功能有很大损伤作用, 可能是动脉粥样硬化的独立危险因素^[1,2]; 同时, 同型半胱氨酸(homocysteinemia, HCY)与动脉粥样硬化的发病关系也日益受到人们的关注, 可能是冠心病的一个独立危险因素^[3], 但也有不同结论的研究^[4]。本研究通过分析冠心病患者血浆 OX-LDL-C 和 HCY 浓度的变化, 探讨 OX-LDL-C 和 HCY 与冠状动脉病变程度的关系, 揭示其在冠心病的发生、发展及预后中的意义。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 1 月至 2013 年 6 月在佛山市第二人民医院心内科住院的 86 例疑似冠心病住院患者为研究对象。患者因出现胸闷、胸痛等临床症状, 和(或)心电图提示心肌缺血改变, 或者运动负荷试验呈阳性, 拟诊冠心病。所有患者均经穿刺右桡动脉或右股动脉进行选择性冠状动脉造影, 其中男 55 例, 女 31 例, 年龄(67.65±10.52)岁, 年龄范围 43~85 岁。所有患者均排除肝及肾功能不全、服用抗氧化剂、恶性贫血、糖尿病及营养不良。

1.2 方法

所有患者抽血前 3 d 忌食高动物蛋白饮食, 并禁食 12 h, 清晨平卧位休息, 取肘静脉血常规分离血浆, 分别测定 HCY、OX-LDL-C、肝肾功能、血糖、血脂等指标。OX-LDL-C 采用单抗酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定, 药盒由上海荣盛生物技术有限公司提供。

所有患者入院后均进行选择性冠状动脉造影, 采用 Judkins 法, 常规投照体位行左、右冠状动脉造影, 测定其病变直径狭窄的百分数, 主要观察左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉。采用美国心脏协会制定的 Gensini 评分系统对每支血管病变程度进行定量评分, 其评分标准由两部分组成。(1)根据狭窄程度评估积分: ①无狭窄计 0 分; ②≤25%狭窄计 1 分; ③25%~<50%狭窄计 2 分; ④50%~<75%狭窄计 4 分; ⑤75%~<90%狭窄计 8 分; ⑥90%~<99%计 16 分; ⑦99%~100%狭窄计 32 分。(2)根据冠状动脉病变部位确定评分系数, 求出单处病变积分与系数乘积: ①左主干病变×5; ②前降支近端×2.5; ③前降支中段×1.5; ④回旋支

开口处×3.5; ⑤回旋支近端×2.5; ⑥前降支第二对角支×0.5; ⑦前降支第一对角支、心尖部, 回旋支的钝缘支、远端, 右冠状动脉近端、中段、远端、后降支×1。以上积分求和为每位患者的 Gensini 总积分。根据冠状动脉造影结果分组, 非冠心病组(对照组) 19 例, 冠心病组 67 例, 依据 Gensini 评分的三分位间距将冠心病组患者分 3 个亚组: 轻度组为 0~22.00 分, 中度组为 22.01~37.33 分, 重度组为 37.34~85 分。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 11.0 统计分析软件行统计学分析, 首先进行组间均衡性检验, 所有数据以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验或方差分析, 两变量间相互关系的分析采用直线相关分析, 并对相关系数作 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料比较

冠心病组及对照组在性别、年龄、体质量指数、血压、血糖、吸烟等方面比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 两组血浆氧化型低密度脂蛋白、同型半胱氨酸浓度比较

与对照组比较, 冠心病组血浆 OX-LDL-C、HCY 浓度明显升高, 详见表 1。

表 1 对照组及冠心病组血浆 OX-LDL-C、HCY 浓度比较

[$\bar{x} \pm s$]			
组别	<i>n</i>	OX-LDL-C/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	HCY/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
对照组	19	391.00±92.11	9.53±2.84
冠心病组	67	744.18±214.48*	16.12±6.36*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$

2.3 Gensini 评分三个亚组间血浆氧化型低密度脂蛋白、同型半胱氨酸浓度比较

随着冠状动脉狭窄程度加重, 血浆 OX-LDL-C、HCY 浓度有增高趋势, Gensini 评分重度组 OX-LDL-C、HCY 明显高于轻度和中度组; 中度组与轻度组相比, 血浆 OX-LDL-C、HCY 浓度差异有统计学意义, 见表 2。

2.4 冠心病组血浆氧化型低密度脂蛋白、同型半胱氨酸浓度与 Gensini 评分之间的关系

Gensini 评分与血浆 OX-LDL-C($r=0.805$, $P < 0.01$, 见图 1)、HCY($r=0.700$, $P < 0.01$, 见图 2)浓度呈正相关; 且 OX-LDL-C 与 Gensini 评分相关性

表 2 Gensini 评分三个亚组间血浆 OX-LDL-C、HCY

Gensini 评分	n	浓度比较	
		OX-LDL-C/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	HCY/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
轻度组	23	617.35±138.97	12.22±4.04
中度组	22	710.77±101.82*	15.45±3.17*
重度组	22	910.18±257.54* ¹⁾ *	20.86±7.69* ¹⁾ *

注:与轻度组比较,* $P<0.05$;与中度组比较,¹⁾ $P<0.05$

较 HCY 高。血浆 OX-LDL-C 浓度与 HCY 浓度呈正相关($r=0.698, P<0.01$, 见图 3)。

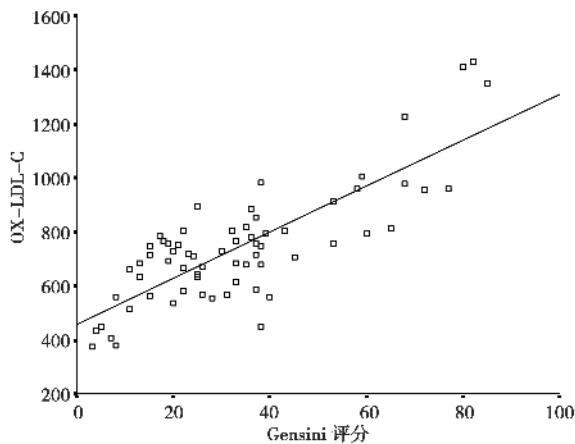


图 1 冠心病患者 OX-LDL-C 与 Gensini 评分相关性分析散点图

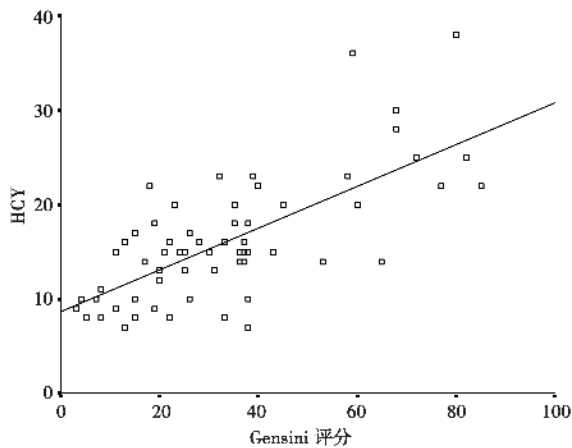


图 2 冠心病患者 HCY 与 Gensini 评分相关性分析散点图

3 讨论

尽管冠状动脉造影是诊断冠状动脉病变的“金标准”,但因操作有一定的创伤性,且价格较昂贵,限制其使用。然而 OX-LDL-C、HCY、可溶性 CD40 配体^[5]这些生化标志物可能捕捉到在造影中难以发现的血管早期细微的变化,反映其中的病理生理改变,从而可能提高冠心病预测能力并

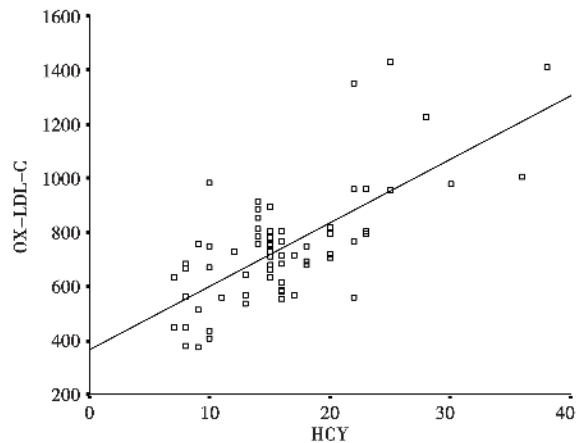


图 3 冠心病患者 OX-LDL-C 与 HCY 相关性分析散点图

发现新的治疗机制,有效预防和治疗冠心病。本研究发现,与对照组患者相比,冠心病组血浆 OX-LDL-C、HCY 浓度明显升高。

OX-LDL-C 由低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 氧化修饰生成后不再被 LDL-C 受体识别,而被清道夫受体识别、结合进入细胞内,并且 OX-LDL-C 摄入速度是 LDL-C 的 3~10 倍,且不受游离胆固醇的负反馈调节,能够更容易被巨噬细胞识别并吞噬形成泡沫细胞。泡沫细胞形成是整个动脉粥样硬化进程中最重要病理学标志,且已确认动脉壁中 OX-LDL-C 的存在是造成动脉壁持续性损伤最重要的因素之一^[6]。OX-LDL-C 是动脉粥样硬化斑块发生、发展及破裂的中心环节。

多项研究认为 OX-LDL-C 是冠心病患者全因死亡、主要心血管事件及心力衰竭事件的高危因素^[1,2,7]。我国李美婷^[7]研究结果显示氧化型低密度脂蛋白浓度的平方根与颈动脉内膜中层厚度呈正相关。2012 年 Huang 等^[6]分析血浆 OX-LDL-C 浓度在冠心病诊断及预后评价的价值,结果显示 OX-LDL-C 浓度在冠心病患者中明显高于健康对照人群,其诊断冠心病的受试者工作曲线下面积大于 0.50($P<0.001$)。本研究结果表明,冠心病组血浆 OX-LDL-C 浓度较对照组明显升高,且随着血浆 OX-LDL-C 浓度的升高,Gensini 评分逐渐升高,与 Gensini 评分有明显的正相关性,说明冠心病患者病变越重,其 OX-LDL-C 浓度越高,与文献报道结果^[1,7,9]一致。由于 Gensini 评分是评价冠状动脉病变严重程度的经典评分方法,血浆 OX-LDL-C 浓度与 Gensini 评分保持线性关系,因此,检测冠心病患者血浆 OX-LDL-C

浓度,有助于判断患者冠状动脉病变的严重程度,可以作为评估冠心病患者病情严重程度的一个指标。

高 HCY 血症的致动脉粥样硬化作用受到广泛的关注,正常人群高 HCY 血症发病率大约在 1.5%,而在动脉粥样硬化性疾病如冠心病、脑血管疾病、外周血管疾病患者中发病率大约在 40%,学者们倾向于认为高 HCY 血症是冠心病的一个独立危险因素。2008 年 Humphrey 等^[3]对血浆 HCY 是否为冠心病的危险因素进行了 Meta 分析,血浆 HCY 浓度每升高 5 μmol/L,冠心病患病的危险性增加 20%~50%。我国简政威等^[10]也报告 HCY 浓度越高其颈动脉内膜中层厚度越大,高浓度的 HCY 会加速动脉粥样硬化,增加冠心病发生的危险性。国外有研究认为 HCY 浓度与冠心病患者的病死率存在强烈的相关性^[11]。

本研究结果表明,冠心病组 HCY 浓度较对照组明显升高,且随着 HCY 浓度的升高,Gensini 评分逐渐升高,与 Gensini 评分有明显的正相关性,说明冠心病患者病变越重,HCY 浓度越高,HCY 浓度升高是冠心病的独立危险因素。HCY 介导血管损害的机制研究提示,高浓度的 HCY 引起内皮细胞功能紊乱,影响凝血机制,促进血管平滑肌细胞增殖、细胞凋亡与损伤等。HCY 本身不导致血小板聚集,并且可以和内皮源性舒张因子(一氧化氮)反应生成 5-亚硝基同型半胱氨酸,后者有极强的抗血小板聚集作用,因此,正常情况下 HCY 无害。当 HCY 浓度升高超过与一氧化氮反应的饱和极限时,多余的 HCY 就可以损伤内皮细胞,导致一氧化氮生成减少,从而进一步减少 5-亚硝基同型半胱氨酸的生成,最终导致血液凝集倾向。

本研究的另一项结果提示了 OX-LDL-C 与 HCY 的关系:随着 OX-LDL-C 浓度的升高,HCY 浓度逐渐升高,两者有明显的正相关性。可能是 HCY 代谢过程中产生的大量氧自由基增加了 LDL-C 对氧化易感性,生成 OX-LDL-C,进而导致动脉粥样硬化^[12]。

综上所述,血浆 OX-LDL-C 和 HCY 浓度与 Gensini 评分有关,以及血浆 OX-LDL-C 与 HCY 具有相关一致性。联合检测血浆 OX-LDL-C 和 HCY 浓度,可更好地了解病情、指导治疗及判断预后,但因影响机体内 OX-LDL-C 和 HCY 的因素很多,两者的相关性是否如此强、是否确为冠心病的独立危险因素、在动脉粥样硬化的发生发展中是相互协同

作用或是在动脉粥样硬化发病机制内不同环节分别起作用等,有待进一步前瞻性的队列研究证实。

参考文献:

- [1] HOLVOET P, JENNY N S, SCHREINER P J, et al. The relationship between oxidized LDL and other cardiovascular risk factors and subclinical CVD in different ethnic groups: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)[J]. *Atherosclerosis*, 2007, 194(1): 245-252.
- [2] KOUGIALIS S, SKOPELITIS E, GIALERNIOS T, et al. Atorvastatin therapy is associated with improvement of oxidized low-density lipoprotein cholesterol levels, which correlates with the degree of stenosis in patients with carotid atheromatosis with and without prior angioplasty [J]. *Int Angiol*, 2010, 29(4): 338-347.
- [3] HUMPHREY L L, FU R, ROGERS K, et al. Homocysteine level and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mayo Clin Proc*, 2008, 83(11): 1203-1212.
- [4] CLARKE R, BENNETT DA, PARISH S, et al. Homocysteine and coronary heart disease: meta-analysis of MTHFR case-control studies, avoiding publication bias [J]. *PLoS Med*, 2012, 9(2): e1001177.
- [5] 朱贵忠,孙莉,齐志华. 血浆 PAPP-A 与 sCD40L 检测在急性冠脉综合征中的应用价值[J]. *实用医学杂志*, 2013, 42(4): 619-621.
- [6] HUANG H, MA R, LIU D, et al. Oxidized low-density lipoprotein cholesterol and the ratio in the diagnosis and evaluation of therapeutic effect in patients with coronary artery disease[J]. *Dis Markers*, 2012, 33(6): 295-302.
- [7] HUANG Y, HU Y, MAI W, et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein is an independent risk factor in young patients with coronary artery disease[J]. *Dis Markers*, 2011, 31(5): 295-301.
- [8] 李美婷. 外周动脉疾病患者脂联素、氧化型低密度脂蛋白与 IMT 的相关性[J]. *岭南心血管病杂志*, 2011, 17(6): 463-466.
- [9] INDERMUEHLE A, CRAKE T, MEIER P. Oxidized low-density lipoprotein cholesterol and coronary artery disease[J]. *Cardiology*, 2011, 119(2): 106-107.
- [10] 简政威,赵洪磊. 不同血压分级患者同型半胱氨酸水平与颈动脉内膜中层厚度的关系[J]. *广东医学*, 2013, 34(5): 752-753.
- [11] SUN Y, CHIEN K L, HSU H C, et al. Use of serum homocysteine to predict stroke, coronary heart disease and death in ethnic Chinese. 12-year prospective cohort study[J]. *Circ J*, 2009, 73(8): 1423-1430.
- [12] MERCIE P, GARNIER O, LASCOSTE L, et al. Homocysteine-thiolactone induces caspase-independent vascular endothelial cell death with apoptotic features[J]. *Apoptosis*, 2000, 5(5): 403-411.

(收稿日期:2014-01-17)