

冠状动脉病变与血浆氧化低密度脂蛋白的相关性研究

唐庆¹, 李茜¹, 赵伊婷¹, 白利萍², 刘世豫^{1*}

(1. 新疆医科大学第六附属医院, 乌鲁木齐 830002; 2. 北京万全药业有限公司, 北京 100097)

[摘要] 目的:探讨冠心病患者氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)的变化,评估 ox-LDL 水平检测的临床意义。方法:采用 ELISA 法测定 139 例冠心病患者[急性冠状动脉综合征(ACS)103 例,非 ACS 组 86 例]和 210 例健康对照人群血浆 ox-LDL 水平;根据冠状动脉造影结果将冠心病组分为多支病变组、双支病变组和单支病变组进行比较分析。结果:ACS 组患者和非 ACS 组患者 ox-LDL 水平均显著高于健康对照组[ACS 组为(185.44 ± 70.11)mg·L⁻¹,非 ACS 组(139.51 ± 58.790)mg·L⁻¹,对照组为(80.47 ± 25.96)mg·L⁻¹,*P* 均 < 0.001];且 ACS 组患者 ox-LDL 水平显著高于非 ACS 组(*P* < 0.001)。冠状动脉多支、双支、单支病变组 ox-LDL 水平分别为(180.34 ± 76.92), (149.18.15 ± 64.80), (137.74 ± 58.09)mg·L⁻¹,多支高于单支(*P* < 0.01)。多因素分析显示冠状动脉病变程度仅与 ox-LDL 相关(*R*² = 0.046, *β* = 0.208, *P* = 0.000)。结论:冠心病患者 ox-LDL 水平升高与病变程度相关,急性冠脉综合征患者变化尤为明显。

[关键词] 氧化型低密度脂蛋白;急性冠状动脉综合征;冠状动脉造影

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)12-0282-04

[DOI] CNKI:11-3495/R.20120411.0913.011 **[网络出版时间]** 2012-04-11 9:16

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120411.0916.011.html>

A Study on Serum Oxidized Low-density Lipoprotein in Patients with Coronary Artery Disease

TANG Qing¹, LI Qian¹, ZHAO Yi-ting¹, BAI Li-ping², LIU Shi-yu^{1*}

(1. Sixth Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830002, China;
2. China Beijing Wanquan Pharmaceutical Company Limited, Beijing 100097, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the changes in plasma oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) in the patients with coronary heart disease, and to evaluate the clinical value of detection for ox-LDL level. **Method:** Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the plasma ox-LDL in 189 patients with coronary heart disease, among them 103 were acute coronary syndrome (ACS) and 86 were non-ACS patients, and in additional 210 healthy controls. The patients were divided by coronary angiography into multi-vessel disease group, double-vessel group and mono-vessel disease group. **Result:** The ox-LDL levels of the patients in both ACS and non-ACS groups [(185.44 ± 70.11), (139.51 ± 58.790) mg·L⁻¹] were significantly higher than that in normal controls group [(80.47 ± 25.96 mg·L⁻¹), (*P* < 0.001), and the ox-LDL level of patients in ACS group was significantly higher than that in non-ACS group (*P* < 0.001). Different plasma levels of ox-LDL were found in the multi-vessel, double-vessel and mono-vessel disease group, [(180.34 ± 76.92), (149.18.15 ± 64.80), (137.74 ± 58.09) mg·L⁻¹]. The ox-LDL levels in multi-vessel disease group were significantly higher than that in mono-vessel group (*P* < 0.01). Multiple linear regression analysis showed that ox-LDL levels significantly correlated with the sevesity of coronary artery disease (*R*² = 0.046, *β* = 0.208, *P* = 0.000). **Conclusion:** Elevated ox-LDL presented in patients with coronary heart disease is correlated with the

[收稿日期] 20111231(851)

[第一作者] 唐庆,副主任医师,从事心血管内科疾病临床与研究,Tel:13609950822,E-mail:316122730@qq.com

[通讯作者] *刘世豫,主管检验技师,从事生物化学临床医学检验,Tel:13309912107,E-mail:1078189757@qq.com

severity coronary artery lesion, especially in the patients with acute coronary syndrome.

[Key words] oxidized low-density lipoprotein; acute coronary syndrome; coronary angiography

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)不稳定斑块的糜烂、破裂、血小板聚集和血栓形成是急性冠脉综合征(ACS)的发病机制, AS的发展是个慢性炎症过程,炎症反应是导致斑块不稳定性、发生 ACS 的重要因素^[1]。大量研究表明氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)水平高低是 AS 发生的强危险指标,与冠心病发生及其程度密切相关^[2-3]。近年研究显示 ACS 患者外周血 ox-LDL 水平升高,可能与 AS 斑块的不稳定性有关,但结果不一。笔者旨在分析 ACS、非 ACS 患者 ox-LDL 水平变化,评估 ox-LDL 水平检测的临床意义。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择 2009 年 1 月至 2010 年 12 月我院心血管内科住院确诊为冠心病的患者 189 例,男性 102 例,女性 87 例,年龄(57.4 ± 9.5)岁,全部做冠脉造影检查。其中 ACS 组 103 例,男 56 例,女 47 例,年龄(58.7 ± 6.4)岁;非 ACS 组 86 例,男 46 例,女 40 例,年龄为(56.7 ± 6.5)岁。健康对照组 210 例,其中男 127 例,女 83 例,年龄(57.0 ± 8.1)岁。

1.2 入选标准 ACS 组经冠状动脉造影(CAG)证实至少一支主要的冠状动脉血管狭窄 ≥ 50%;健康对照组经过询问病史、体格检查、心电图、胸片及实验室检查等排除了心血管疾病,部分做冠状动脉造影,结果正常者。

1.3 排除标准 严重呼吸道、肺部、肝胆道感染;严重肾病、糖尿病、自身免疫疾病、血液疾病、恶性肿瘤以及使用抗菌药物或降脂药物者。

1.4 方法

1.4.1 标本收集 采集禁食 12 h 以上受试者的静脉血, EDTA-Na₂ 抗凝血浆, -40 °C 保存。

1.4.2 血脂及脂蛋白指标检测 甘油三酯(TG), 总胆固醇(TC), 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C), 载脂蛋白 A (apo A1)

和载脂蛋白 B (apo B) 均用 Olympus 试剂盒。测定仪器用 Olympus1000 全自动生化分析仪。

1.4.3 ox-LDL 的测定 ox-LDL 试剂盒由美国 Gene May 公司出品,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,严格按说明书操作,用 MK-3 酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度,该试剂的平均批内与批间变异系数应分别小于 9% 和 11%。

1.4.4 分组 按冠状动脉造影(CAG)结果进行冠心病组患者采用 Judkins 法分别进行左右冠状动脉造影,常规体位投射对病变部位进行病变程度评价。根据 CAG 结果按狭窄累及左冠状动脉的左前降支、左回旋支及右冠状动脉的支数,分为单支病变组、双支病变组和多支病变组。其中显著累及左主干者算 2 支。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 12.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐时两两组间比较采用 LSD 检验,方差不齐采用 T2 检验。以 $P < 0.05$ 作为有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 ox-LDL、血脂及载脂蛋白水平比较 与健康对照组相比, ACS 组与非 ACS 组患者 ox-LDL 水平均显著升高,且 ACS 患者 ox-LDL 水平高于非 ACS 患者, ACS 组 TG, TC, LDL-C, 和 apo B 水平显著高于非 ACS 组, ACS 与非 ACS 患者的 TG, TC, LDL-C, apoA1, apo B 水平均高于健康对照组 ($P < 0.01$), 而 HDL-C 水平显著低于健康对照组 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 不同检测项目与 ACS、非 ACS 的相关性分析 在 TC, LDL-C, ox-LDL 不同水平下(健康对照组 ± 1 个标准差), 预测 ACS 的 r 分别为 0.461, 0.399, 0.816 ($P < 0.05$, ox-LDL $P < 0.01$); ox-LDL 预测非 ACS 的 r 为 0.728 ($p < 0.05$), 见表 2。

表 1 ACS 与非 ACS 患者 ox-LDL、血脂及载脂蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TC /mmol·L ⁻¹	TG /mmol·L ⁻¹	HDL-C /mmol·L ⁻¹	apo A1 /g·L ⁻¹	apo B /g·L ⁻¹	LDL-C /mmol·L ⁻¹	ox-LDL /mg·L ⁻¹
ACS	103	5.64 ± 1.37 ^{1,2)}	2.11 ± 1.00 ^{1,2)}	1.30 ± 0.41 ²⁾	1.34 ± 0.25 ²⁾	1.28 ± 0.33 ^{1,2)}	3.49 ± 1.40 ^{1,2)}	185.44 ± 70.1 ^{1,2)}
非 ACS	86	5.10 ± 0.89 ²⁾	1.77 ± 0.98 ²⁾	1.27 ± 0.40 ²⁾	1.30 ± 0.22 ²⁾	1.14 ± 0.25 ²⁾	3.10 ± 0.98 ²⁾	139.51 ± 58.79 ²⁾
健康对照	189	4.69 ± 0.97	1.38 ± 0.77	1.42 ± 0.26	1.47 ± 0.34	0.99 ± 0.23	2.63 ± 0.59	80.47 ± 25.96

注:与非 ACS 组比较¹⁾ $P < 0.01$;与健康对照组比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 不同检测项目对于 ACS, 非 ACS 的相关性分析 ($\bar{x} \pm s$)

项目	健康对照	ACS			非 ACS		
		检出率/%	r	P	检出率/%	r	P
TC/mm \cdot L $^{-1}$	4.69 \pm 0.97	24.61	0.461	<0.05	16.44	0.541	>0.05
TG/mm \cdot L $^{-1}$	1.38 \pm 0.77	9.25	0.259	>0.05	5.08	0.384	>0.05
HDL-C/mm \cdot L $^{-1}$	1.42 \pm 0.26	11.07	0.271	>0.05	7.29	0.403	>0.05
LDL-C/mm \cdot L $^{-1}$	2.63 \pm 0.59	53.14	0.399	<0.05	35.11	0.685	>0.05
ox-LDL/mg \cdot L $^{-1}$	80.47 \pm 25.96	91.06	0.816	<0.01	63.27	0.728	<0.05

2.3 冠心病患者冠状动脉不同病变程度组 ox-LDL 水平 冠状动脉多支(75 例)、双支(43 例)、单支(71 例)病变组间 ox-LDL 水平不同,分别为(180.34 \pm 76.92), (149.18.15 \pm 64.80), (137.74 \pm 58.09) mg \cdot L $^{-1}$,且多支高于单支($P < 0.01$)。单因素分析显示冠状动脉病变程度与 ox-LDL ($r = 0.220, P < 0.01$)、LDL-C ($r = 0.195, P < 0.05$)和 TC ($r = 0.214, P < 0.05$)水平呈正相关;多因素分析显示冠状动脉病变程度仅与 ox-LDL 相关($R^2 = 0.046, \beta = 0.208, P = 0.000$)。

3 讨论

ox-LDL 在动脉粥样硬化性心脑血管疾病发生发展过程中起着十分重要的作用,Huntley^[4]等研究发现 AS 程度与 ox-LDL 抗体呈正相关,且与冠心病发生及程度密切相关;近年来研究显示,ACS 患者外周血 ox-LDL 水平升高,可反映 AS 斑块的不稳定性,有助于鉴别 ACS 和非 ACS。本研究显示,冠心病患者 ox-LDL 水平显著升高,且与病变的严重程度相关,并以 ACS 患者尤为突出。

本文采用抗人 ox-LDL 多克隆抗体检测 ox-LDL,其结果显示冠心病患者体内的 ox-LDL 水平显著升高,以 ACS 患者尤为显著,ox-LDL 在 ACS 中异常检出率和 r 值均高于非 ACS 患者;不同病变程度组间的 ox-LDL 水平不同,动脉病变程度分别与 ox-LDL, LDL-C, TC 水平呈正相关,此研究结果与文献报道一致^[5-6],多因素分析显示冠状动脉病变程度仅与 ox-LDL 相关。

AS 斑块破裂、出血及继发血栓形成可导致不稳定型心绞痛、急性心肌梗死及猝死等 ACS 的发生。目前对易破裂的不稳定斑块的识别及预防尚无有效的方法,因而研究 AS 斑块破裂机制,寻找预防斑块破裂的方法具有重要的意义。体内多种机制导致脂蛋白发生氧化,血浆中 ox-LDL 的来源尚不明确,动物试验证明了 LDL 的氧化过程不是发生在血液中而在动脉血管壁。AS 斑块中含有大量的 ox-LDL,

血管壁 AS 斑块部位及外周血中均存在 ox-LDL, ox-LDL 通过损伤内皮细胞、影响白细胞、血小板的功能,促进凝血过程、抑制纤溶系统活性而导致血栓形成;其次 ox-LDL 在体内诱导自身抗体并与之结合,形成 ox-LDL 循环免疫复合物(LDL-IC)^[7],被吞噬细胞吞噬后,产生炎症免疫过程的级联效应,促进 AS 的发生,促进泡沫细胞的形成,促进白细胞黏附及血管平滑肌细胞的增殖等多种途径发挥致 AS 的作用。ox-LDL 除了促进动脉粥样硬化的形成外,还参与 AS 斑块的破裂,ox-LDL 导致斑块稳定性降低的机制尚不清楚。但有资料证实冠状 AS 斑块由稳定转为不稳定,继而破裂导致血栓形成是 ACS 最主要的发病机制,ox-LDL 与 AS 斑块演进及稳定性有关^[8]。ox-LDL 可通过促进细胞外基质的降解及减少胶原的合成,降低斑块的稳定性,增加斑块破裂的危险^[9]。如若 AS 斑块不稳定,血浆中的部分氧化 LDL 可直接来源于不稳定斑块的释放。在 AS 斑块较稳定的患者中,高浓度的 ox-LDL 可能反映出动脉中新形成的、或斑块进一步损伤处的 ox-LDL 的变化。若动脉中含有大量的 ox-LDL,其周围的 LDL 也容易被氧化,因而蕴含发生 AS 的风险。因而,ox-LDL 在斑块尤其是晚期斑块内聚集的作用及其机制正逐渐成为斑块稳定性研究的一个新课题。

综上所述,严重 ACS 病变组的 ox-LDL 较非 ACS 组有显著升高,提示 ox-LDL 可能与冠脉的病变及其严重程度相关,检测血浆中 ox-LDL 水平肯定有助于预测冠脉病变程度。有关 ox-LDL 水平高低与疾病发展、预后的关系均是有待研究的课题。

[参考文献]

[1] 杨新春,邹阳春,王乐丰.急性冠脉综合征基础与临床[M].北京:人民军医出版社,2003:1.
[2] Fraley A E, Tsimikas S. Clinical applications of circulating oxidized low-density lipoprotein biomarkers in cardiovascular disease [J]. Curr Opin Lipid, 2006, 17 (5):502.

补阳还五汤佐治肺心病的疗效及其 对血液流变学指标的影响

孙智霞*

(郑州大学第五附属医院中医科, 郑州 450052)

[摘要] 目的:观察补阳还五汤佐治慢性肺心病的疗效及其对血液流变学指标的影响。方法:随机将80例慢性肺心病患者分为观察组和对照组各40例。对照组给予常规西医治疗,观察组在上述西医治疗基础上加用补阳还五汤口服。两组均治疗30d。观察治疗前后的血液流变学指标、D-二聚体含量及心肺功能指标的变化。结果:治疗后两组的血液流变学指标及D-二聚体含量均显著优于治疗前($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);但观察组改善程度显著优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。治疗后两组的心肺功能及动脉血气指标均显著优于治疗前($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);但观察组改善程度显著优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。观察组服用中药后未发生不良反应。结论:补阳还五汤佐治慢性肺心病疗效确切,可降低血液黏度,改善心肺功能,且安全性好。

[关键词] 补阳还五汤;肺源性心脏病;心功能;肺功能;血液流变学

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)12-0285-04

[DOI] CNKI:11-3495/R.20120411.0913.010 **[网络出版时间]** 2012-04-11 9:16

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120411.0916.010.html>

Effect of Buyang Huanwu Decoction on Clinical Efficacy and Hemorheological Indicators in Treatment of Pulmonary Heart Disease

SUN Zhi-xia*

(Department of Traditional Chinese Medicine, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Buyang Huanwu decoction on clinical efficacy and hemorheological indicators in treatment of pulmonary heart disease. **Method:** Eighty patients with pulmonary heart

[收稿日期] 20120201(145)

[通讯作者] * 孙智霞,本科,主治医师,从事中医内科, Tel:13937122180, E-mail:sunzhixia@163.com

- [3] Holvoet P, Vanhaecke J, Janssens S, et al. Oxidized LDL and malondialdehyde-modified LDL in patients with acute coronary syndromes and stable coronary artery disease [J]. *Circulation*, 1998, 98(15):1487.
- [4] Hunlthe J, Bokemark L, Faqerberg B. Antibodies to oxidized LDL in relation to intima-media thickness in carotid and femoral arteries in 58-year-old subjectively clinically healthy men. [J]. *Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(1):101.
- [5] 庄一义,汪俊军,李勇,等. 心脑血管疾病患者胆固醇转运蛋白及某些基因缺陷[J]. *中华检验医学杂志*, 2001, 24(2):98.
- [6] 林荔,李颂文. 胆固醇转运蛋白活性测定在心脑血管疾病检测中的意义[J]. *国际检验学杂志*, 2006, 27(6):493.
- [7] 罗根燕,宫剑滨,汪俊军,等. 复杂冠状动脉病变患者血清低密度脂蛋白免疫复合物的变化及意义[J]. *医学研究生学报*, 2007, 20(9):934.
- [8] 韦立新,唐庆贺,孙璐,等. 人体冠状动脉粥样硬化斑块中氧化低密度脂蛋白和新生血管与斑块稳定性的关系[J]. *中华病理学杂志*, 2006, 8(3):216.
- [9] 何喜民. 心绞痛患者低密度脂蛋白水平[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 5(5):13.

[责任编辑 何伟]