

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.12.015

冠状动脉粥样硬化患者血脂及修饰化脂蛋白水平研究*

罗 薇, 郭 英, 都向阳, 丁 霏, 李小玲, 贺 勇, 聂 鑫, 宋昊岚, 李贵星[△]
(四川大学华西医院实验医学科, 成都 610041)

摘要:目的 分析冠状动脉粥样硬化患者血脂、修饰化脂蛋白及脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平, 探究修饰化脂蛋白及脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠状动脉粥样硬化发生的关系。方法 选取 2016 年 9—12 月因急性心肌梗死就诊于华西医院急诊科、最终诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 220 例作为病例组, 以同期在该院体检中心健康体检者 200 例作为对照组, 比较病例组和对照组血脂及修饰化脂蛋白水平的差异。结果 病例组空腹血糖、糖化血红蛋白高于对照组, 胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 三酰甘油水平两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。病例组氧化低密度脂蛋白、氧化高密度脂蛋白、糖化低密度脂蛋白、糖化高密度脂蛋白、脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血脂不是冠状动脉粥样硬化发生和发展的主要因素, 高血糖和高水平修饰化脂蛋白及脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠状动脉粥样硬化的形成关系密切。

关键词: 心肌梗死; 冠状动脉粥样硬化; 修饰化脂蛋白; 脂蛋白相关磷脂酶 A2

中图分类号: R543.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)12-1749-04

Study on the blood lipid and the modified lipoprotein level in patients with coronary atherosclerosis*

LUO Wei, GUO Ying, DU Xiangyang, DING Fei, LI Xiaoling, HE Yong,
NIE Xin, SONG Haolan, LI Guixing[△]

(Department of Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan
University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To analyze the levels of serum lipid, modified lipoprotein and lipoprotein related phospholipase A2 in patients with coronary atherosclerosis, and to explore the relationship between modified lipoprotein and lipoprotein related phospholipase A2 and the occurrence of coronary atherosclerosis. **Methods** A total of 220 cases who came to Emergency Department of West China Hospital from September 2016 to December 2016 due to acute myocardial infarction and were diagnosed as coronary atherosclerotic were taken as a case group, 200 healthy individual were taken as a control group. The differences of serum lipids and modified lipoprotein levels between case group and control group were compared. **Results** The fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin in the case group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference on the level of triacylglycerol ($P > 0.05$). The levels of cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in the case group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of oxidized low density lipoprotein, oxidized high density lipoprotein, glycosylated low density lipoprotein, glycosylated high density lipoprotein and lipoprotein related phospholipase A2 in the case group were all higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Blood lipid is not a major factor in the occurrence and development of coronary atherosclerosis. Hyperglycemia, high level of modified lipoprotein and lipoprotein related phospholipase A2 are closely related to the formation of coronary atherosclerosis.

Key words: myocardial infarction; coronary atherosclerosis; modified lipoprotein; lipoprotein related phospholipase A2

急性心肌梗死(AMI)是指心肌缺血导致的心肌细胞缺氧坏死而引起的急重症, 是大多数国家人口死亡的主要原因之一, 冠状动脉粥样硬化(AS)是 AMI

发生的主要病理基础^[1-2]。传统研究认为, 引发 AS 的危险因素有高血脂症、高血压、吸烟、糖尿病、肥胖和缺乏体力活动等^[3]。近年来有研究表明, 修饰化脂蛋

* 基金项目: 四川省科技支撑项目(2016SC0044)。

作者简介: 罗薇, 女, 在读硕士研究生, 主要从事动脉粥样硬化发生机制研究。 △ 通信作者, E-mail: liguixing27@163.com。

白与 AS 的形成密切相关^[4-5]。本研究分析 AS 患者血脂及修饰化脂蛋白水平,比较其与对照组之间的差异,探究血脂及修饰化脂蛋白与 AS 发生的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 病例组 纳入 2016 年 9—12 月因 AMI 就诊于四川大学华西医院急诊科、最终诊断为冠状动脉粥样硬化性心脏病的 220 例患者作为病例组,其中男 142 例,女 78 例;年龄 54~73 岁,平均(56.35±2.35)岁。纳入标准:患者为首次发作,影像学检查提示冠状动脉粥样斑块,符合 2015 欧洲心脏病学会急性冠状动脉综合征诊断标准,最终均行冠状动脉造影确诊为 AMI^[6]。排除标准:既往有陈旧性 AMI、糖尿病、高血压病史的患者;严重肝肾疾病或恶性肿瘤患者;病历资料不全及不愿意提供基础信息患者。

1.1.2 对照组 纳入同期四川大学华西医院体检中心健康体检者 200 例作为对照组,其中男 130 例,女 70 例;年龄 51~64 岁,平均(51.28±1.72)岁。纳入标准:无冠心病、高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病、周围血管疾病、高脂血症、严重肝肾疾病病史;无心血管药物服用史;心电图和心脏彩超显示心脏功能正常。

1.2 生化指标测定 采集所有研究对象空腹外周静脉血 5 mL,颠倒混匀后取全血检测患者糖化血红蛋白(HbA1c),以 3 000 r/min、离心 10 min,取上清液检测空腹血糖(FBG)、三酰甘油(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。所有指标均采用德国 ROCHE 公司 Cobas 8000 全自动生化分析仪及其配套试剂及校准品进行测定。所有标本检测均于华西医院实验医学科完成,

符合试验项目标准化程序和美国病理家协会认可要求。检测完成后,将剩余血清标本分别用 EP 管分装置于-20℃冰柜冷冻保存备用。

1.3 修饰化脂蛋白及脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)测定 修饰化脂蛋白及 Lp-PLA2 检测均采用酶联免疫吸附试验(ELISA),将-20℃保存的研究对象血清复温,离心后取上层血清进行测定。氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、氧化高密度脂蛋白(ox-HDL)测定采用美国 CELL BIOLABS 公司提供的 ELISA Kit 试剂及其配套标准品。糖化低密度脂蛋白(gly-LDL)、糖化高密度脂蛋白(gly-HDL)测定采用美国 TSZ 公司提供的 Human gly-HDL/LDL ELISA Kit 试剂及其配套标准品。Lp-PLA2 测定采用美国 R&D Systems 公司提供的 Human PLA2G7/PAF-AH/Lp-PLA2 Immunoassay 试剂及其配套标准品。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据分析处理,正态性检验采用 Kolmogorov-smirnov 分析,所有指标均为非正态分布资料,故采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组修饰化脂蛋白与 Lp-PLA2 水平比较 见图 1、表 1。病例组 ox-LDL、ox-HDL、gly-LDL、gly-HDL 及 Lp-PLA2 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1、图 1。

2.2 病例组与对照组血糖及血脂水平比较 见表 2。由表 2 可见,病例组 FBG 和 HbA1c 高于对照组,而 TC、HDL-C、LDL-C 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组间 TG 差异无统计学意义($P>0.05$)。

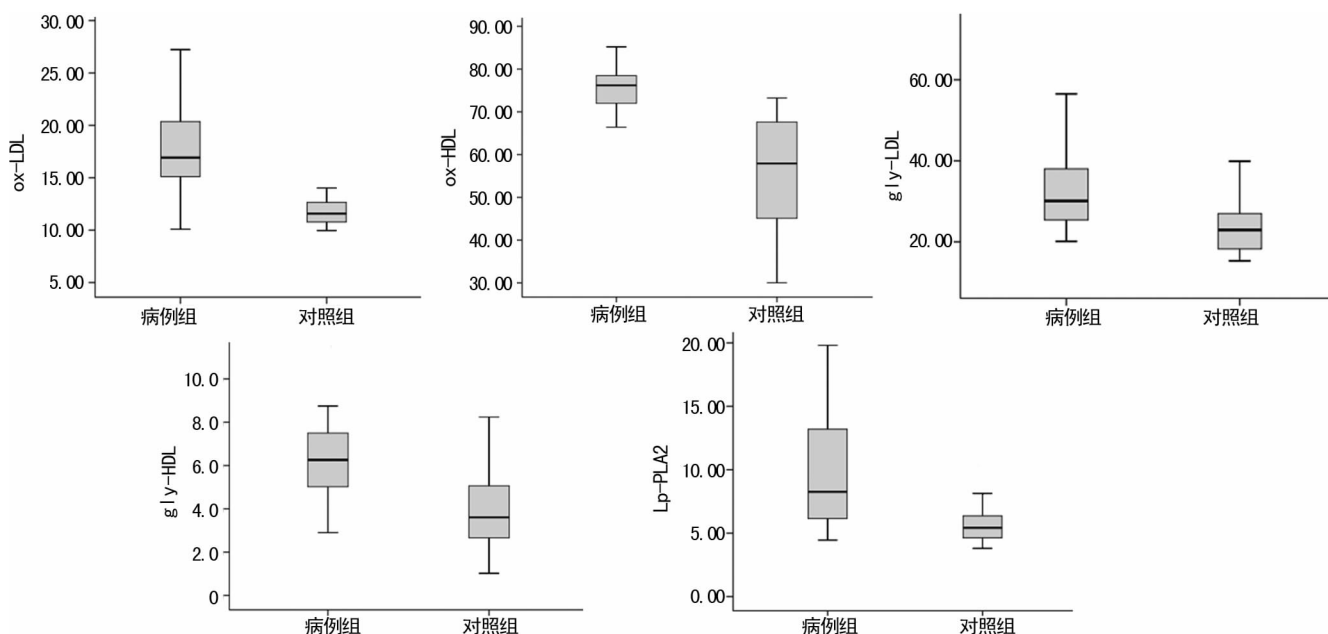


图 1 病例组与对照组 ox-LDL、gly-LDL、ox-HDL、gly-HDL、Lp-PLA2 水平比较

表 1 病例组与对照组修饰化脂蛋白与 Lp-PLA2 水平比较[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	n	ox-LDL(μg/mL)	ox-HDL(μg/mL)	gly-LDL(ng/mL)	gly-HDL(ng/mL)	Lp-PLA2(ng/mL)
病例组	220	16.92(14.96,20.60)	76.19(71.90,78.86)	30.08(25.04,40.17)	6.26(4.95,7.50)	8.26(5.65,13.29)
对照组	200	11.58(10.73,12.72)	57.92(43.40,67.86)	22.95(18.14,27.06)	3.61(2.66,5.15)	5.42(4.63,6.44)
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 病例组与对照组血糖及血脂水平比较[M(P₂₅, P₇₅)]

组别	n	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
病例组	220	7.10(5.68,9.27)	6.8(6.3,7.4)	1.27(0.90,1.68)	3.90(3.23,4.42)	1.09(0.83,1.38)	2.22(1.68,2.81)
对照组	200	4.84(4.68,5.07)	5.9(5.6,6.1)	1.32(0.95,2.10)	5.16(4.86,5.77)	1.46(1.15,1.80)	2.95(2.60,3.27)
P		<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

AS 是指动脉内膜的脂质和血液成分的沉积,平滑肌细胞及胶原纤维增生,同时伴有坏死及钙化等不同程度病变的一类慢性进行性病理过程^[7]。AS 所致 AMI 是由于冠状动脉血管腔狭窄、闭塞引起心肌供血不足,导致心肌缺血缺氧性坏死,具有高复发率、高致残率、高病死率等特点,严重威胁中老年患者身心健康^[8]。有关 AS 的形成机制尚不完全清楚,传统观点认为,高脂血症特别是高 LDL 是动脉粥样硬化发生的主要危险因素^[9]。但有研究显示,血脂水平与 AS 的关系并不密切^[10-11]。2015 年《美国居民膳食指南》去除了对居民 TC 摄入量的限制,膳食指南咨询委员会认为人体摄入 TC 量无须顾虑,建议控制糖摄入^[12]。

正常情况下,LDL 可与 LDL 受体结合,通过 LDL 受体途径进入细胞,当细胞 TC 水平过高时可通过下调 LDL 受体表达量减少 LDL 的摄入;另一方面可通过抑制羟甲基戊二酰辅酶 A 还原酶活性减少细胞内 TC 的合成,从而维持 TC 水平的稳定。HDL 可将过量的 TC 从外周组织转运到肝脏进行清除,同时 HDL 还有抗炎、抗氧化功能,从而起到 AS 的作用。但 LDL、HDL 发生糖化或氧化修饰后,由于其结构改变,无法与正常受体结合。国外研究显示,修饰化的 LDL、HDL 只能通过清道夫受体摄入细胞,而通过清道夫受体摄入的脂质不能下调清道夫受体的表达。因此,修饰化的脂蛋白通过清道夫受体不断摄入细胞,引起 TC 不断堆积,最终引起细胞泡沫化,导致 AS 形成^[13-14]。

Lp-PLA2 又称血小板活化因子乙酰水解酶,是由成熟的巨噬细胞和淋巴细胞合成分泌的一种炎性标志物,能催化 LDL 中氧化磷脂水解释放出溶血卵磷脂和氧化型游离脂肪酸,生成的炎症因子吸引更多单核粒细胞聚集到病变部位形成巨噬细胞,进而吞噬修饰化脂蛋白形成更多的泡沫细胞,导致 AS 形成^[15-17]。有研究显示,Lp-PLA2 表达水平与动脉粥样硬化斑块稳定性及严重程度相关,且 Lp-PLA2 水平越高,斑块

稳定性越差^[18]。

本研究结果显示,病例组患者血脂水平与对照组比较无明显升高,TC、HDL-C、LDL-C 水平低于对照组,但修饰化脂蛋白(ox-HDL、ox-LDL、gly-HDL、gly-LDL)及 Lp-PLA2 水平均明显高于对照组。表明常规降脂治疗可有效降低患者的血脂水平,AS 患者并不存在高脂血症,但是修饰化脂蛋白水平明显高于对照组。因此,高水平的修饰化脂蛋白是促进 AS 发生和发展的重要因素,常规降脂治疗并不能明显延缓 AS 的发生和发展,在降脂治疗的同时更应控制修饰化脂蛋白形成。

值得注意的是,本研究结果显示,病例组 FBG 水平明显高于对照组,高血糖可通过对脂蛋白进行糖化形成糖基化终末产物,进而形成修饰化脂蛋白而促进泡沫细胞形成^[14]。糖基化终末产物还可以趋化和活化单核巨噬细胞,并最终引发 AS 产生^[19]。近年来,高血糖在 AS 发生中的作用受到越来越多的重视^[10-11]。

综上所述,血脂水平并不是 AS 发生和发展的主要因素,而修饰化脂蛋白水平与 AS 的发生和发展密切相关。应进一步研究修饰化脂蛋白的形成机制及其途径,从而在降脂治疗的同时控制脂蛋白糖化和氧化,减少修饰化脂蛋白形成,这对延缓 AS 的发生和发展,减少动脉粥样硬化性心脏病的发生具有重要意义。

参考文献

- [1] LINDAHL B. Acute coronary syndrome-the present and future role of biomarkers[J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(9): 1699-1706.
- [2] DHOOT J, TARIQ S, ERANDE A, et al. Effect of morbid obesity on in-hospital mortality and coronary revascularization outcomes after acute myocardial infarction in the United States[J]. Am J Cardiol, 2013, 111(8): 1104-1110.
- [3] KASCHINA E, GRZESIAK A, LI J, et al. Angiotensin II type 2 receptor stimulation: a novel option of therapeutic interference with the renin-angiotensin system in myocar-

- dial infarction[J]. *Circulation*, 2008, 118(24):2523-2532.
- [4] CHISTIakov D A, OREKHOV A N, BOBRYsheV Y V. Contribution of neovascularization and intraplaque haemorrhage to atherosclerotic plaque progression and instability[J]. *Acta Physiol*, 2015, 213(3):539-553.
- [5] KOULIS C, KANELLAKIS P, PICKERING R J, et al. Role of bone-marrow-and non-bone-marrow-derived receptor for advanced glycation end-products(RAGE) in a mouse model of diabetes-associated atherosclerosis [J]. *Clin Sci*, 2014, 127(7/8):485-497.
- [6] DAMMAN P, VAN'T HOF A W, TEN BERG J M, et al. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation; comments from the Dutch ACS working group[J]. *Neth Heart J*, 2017, 25(3):181-185.
- [7] TABAS I, GARCÍACARDEÑA G, OWENS G K. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis [J]. *J Cell Biol*, 2015, 209(1):13-22.
- [8] GOODACRE S, CROSS E, ARNOLD J, et al. The health care burden of acute chest pain[J]. *Heart*, 2005, 91(2):229-230.
- [9] WILLIAMS P T, ZHAO X Q, MARCOVINA S M, et al. Levels of cholesterol in small LDL particles predict atherosclerosis progression and incident CHD in the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS) [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56782.
- [10] DINICOLANTONIO J J, LUCAN S C, O'KEEFE J H. The evidence for saturated fat and for sugar related to coronary heart disease[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016, 58(5):464-472.
- [11] LI Y, HRUBY A, BERNSTEIN A M, et al. Saturated fats compared with unsaturated fats and sources of carbohydrates in relation to risk of coronary heart disease; a prospective cohort study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(14):1538-1548.
- [12] TAGTOW A, RAHAVI E, BARD S, et al. Coming together to communicate the 2015-2020 dietary guidelines for americans[J]. *J Acad Nutr Diet*, 2016, 116(2):209-212.
- [13] DAI Y, CONDORELLI G, MEHTA J L. Scavenger receptors and non-coding RNAs; relevance in atherogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 109(1):24-33.
- [14] CHISTIakov D A, MELNICHENKO A A, OREKHOV A N, et al. How do macrophages sense modified low-density lipoproteins[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 230(2):232-240.
- [15] RIBA-LLENA I, PENALBA A, PELEGRÍ D, et al. Role of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity for the prediction of silent brain infarcts in women[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 237(2):811-815.
- [16] MAIOLINO G, BISOGNI V, ROSSITTO G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 prognostic role in atherosclerotic complications[J]. *World J Cardiol*, 2015, 7(10):609-620.
- [17] FENNING R S, BURGERT M E, HAMAMDZIC D, et al. Atherosclerotic plaque inflammation varies between vascular sites and correlates with response to inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A2[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(2):e001477.
- [18] BONNEFONT-ROUSSELOT D. Lp-PLA2, a biomarker of vascular inflammation and vulnerability of atherosclerosis plaques[J]. *Ann Pharm Fr*, 2016, 74(3):190-197.
- [19] RIZWAN H, MOHANTA J, SI S, et al. Gold nanoparticles reduce high glucose-induced oxidative-nitrosative stress regulated inflammation and apoptosis via tuberin-mTOR/NF- κ B pathways in macrophages[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12(1):5841-5862.

(收稿日期:2017-11-26 修回日期:2018-02-15)

(上接第 1748 页)

- cardiac troponin T levels in a community-dwelling population [J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9(1):79-84.
- [11] 曹立平,徐青,洪丽萍,等.原发性高血压患者同型半胱氨酸水平与动脉病变及左心室肥厚关系的临床研究[J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(2):133-135.
- [12] ZHENG M, HUO Y, WANG X, et al. A prospective study on pulse wave velocity (PWV) and response to anti-hypertensive treatments:PWV determines BP control[J]. *Int J Cardiol*, 2015, 178(15):226-231.
- [13] 庄微,蔡晓敏.高同型半胱氨酸血症与心血管疾病相关性研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(5):433-435.
- [14] KIENREICH K, TOMASCHITZ A, VERHEYEN N, et al. Vitamin D and cardiovascular disease[J]. *Nutrients*, 2013, 5(8):3005-3021.
- [15] AFZAL S, BOJESEN S E, NORDESTGAARD B G. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes; a prospective cohort study and metaanalysis[J]. *Clin Chem*, 2013, 59(2):381-391.
- [16] 白熙,陈哲,张辉,等.高同型半胱氨酸血症对老年原发性高血压患者动脉僵硬度的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(1):28-30.
- [17] VERDOIA M, SCHAFFER A, SARTO C, et al. Vitamin d deficiency is independently associated with the extent of coronary artery disease [J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(7):634-642.

(收稿日期:2017-11-21 修回日期:2018-02-21)