

•临床研究•

[文章编号] 1007- 3949(2000)- 04- 0343- 03

冠心病患者一氧化氮、氧化型低密度脂蛋白和细胞间粘附分子- 1 与冠状动脉狭窄间的关系

吴忠均, 先德凤¹, 郭立新², 殷跃辉, 高大中, 吕 湛², 高根伍

(重庆医科大学附属第二医院心血管科, 重庆 400010; 1. 武警水电一总队医院内科,

广西百色市 533409; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管科, 重庆 400016)

[主题词] 冠状动脉疾病; 动脉粥样硬化; 一氧化氮; 脂蛋白; 细胞间粘附分子- 1

[摘要] 为探讨一氧化氮、氧化型低密度脂蛋白和细胞间粘附分子- 1 与冠心病患者病情变化的关系, 本文检测了 81 例冠心病患者和 35 例冠状动脉无病变者外周血清中一氧化氮、氧化型低密度脂蛋白和细胞间粘附分子- 1 水平的变化, 并进行对比分析。结果发现, 冠心病组一氧化氮水平低于无病变组, 而氧化型低密度脂蛋白和细胞间粘附分子- 1 水平高于无病变组, 差异有显著性($P < 0.05$)。冠心病组一氧化氮水平随冠状动脉狭窄支数的增多而降低($P < 0.001$), 氧化型低密度脂蛋白与细胞间粘附分子- 1 水平随冠状动脉狭窄支数的增多而增高($P < 0.05$)。相关分析发现, 一氧化氮与氧化型低密度脂蛋白与细胞间粘附分子- 1 呈负相关($r = -0.199$ 和 $r = -0.234$, $P < 0.05$), 而氧化型低密度脂蛋白和细胞间粘附分子- 1 呈正相关($r = 0.378$, $P < 0.01$)。结果提示, 一氧化氮、氧化型低密度脂蛋白和细胞间粘附分子- 1 与冠心病的发病和病情变化密切相关。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

The Relationship between Serum Levels of Nitric Oxide, Oxidized Low Density Lipoprotein, Intercellular Adhesion Molecule- 1 and Coronary Stenosis in Patients with Coronary Heart Disease

WU Zhong- Jun, XIAN De- Feng, YIN Yue- Hui, GAO Da- Zhong, LV Zhan, and GAO Gen- Wu

(Department of Cardiology, the 2nd Affiliated Hospital of Chongqing Medical Sciences University, Chongqing 400010, China)

MeSH Coronary Disease; Atherosclerosis; Nitric Oxide; Lipoproteins; Intercellular Adhesion Molecule- 1**ABSTRACT** **Aim** To study the relationship between nitric oxide (NO), oxidized low density lipoprotein (ox- LDL), intercellular adhesion molecule- 1 (ICAM- 1) and coronary stenosis in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods**The levels of NO, ox- LDL, ICAM- 1 of peripheral serum were determined in 81 CHD patients and 35 controls. **Results**

The levels of NO were significantly lower in CHD group than controls, while the levels of ox- LDL and ICAM- 1 were higher in CHD group than controls ($P < 0.05$). The levels of NO in CHD patients declined with the increasing extent of coronary stenosis ($P < 0.001$). The levels of ox- LDL and ICAM- 1 increased with the increasing extent of coronary stenosis ($P < 0.05$). NO was negatively related to ox- LDL and ICAM- 1 ($r = -0.199$ and $r = -0.234$, $P < 0.05$), ox- LDL was positively related to ICAM- 1 ($r = 0.378$, $P < 0.01$).

Conclusion The data suggests that the levels of serum NO, ox- LDL and ICAM- 1 are associated with the occurrence and progression of CHD.

近年来, 冠心病(coronary heart disease, CHD) 业已成为老年人主要死亡原因之一。除公认的冠状动脉粥样硬化(atherosclerosis, As) 危险因素外, 一氧化氮(nitric oxide, NO)、氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox- LDL) 和细胞间粘附分子- 1 (intercellular adhesion molecule- 1, ICAM- 1) 在

As 发生中的作用已有许多报道。本文通过对 81 例冠状动脉造影证实的不同狭窄程度 CHD 患者外周血中 NO、ox- LDL 和 ICAM- 1 水平变化观察, 探讨三者与冠状动脉狭窄程度之间的关系及三者之间的相关性。

1 对象和方法

1.1 对象

经临床检查拟诊或疑有 CHD 患者共 116 例, 其

[作者简介] 吴忠均, 男, 1966 年 3 月出生, 重庆市人, 主治医师, 硕士研究生, 主要从事动脉硬化发病机理研究。现攻读心血管科博士学位。

中男性 91 例, 女性 25 例, 平均年龄 57.1 ± 5.6 岁。根据冠状动脉造影结果分为三组: ①无病变组 35 例, 即冠状动脉中无明显狭窄性病变; ②单支狭窄组 42 例, 即一支主要冠状动脉或其分支的内径狭窄 $\geq 50\%$; ③多支狭窄组 39 例, 即 ≥ 2 支或在左主干受累患者。并将无病变组作为对照组, 冠状动脉狭窄组为 CHD 组。全部入选者在作冠状动脉造影前禁食 10 h 以上, 采肘静脉血作标本。

1.2 一氧化氮测定

药盒购自北京帮定泰克有限公司。取血清 0.1 mL, 加 0.15% 硫酸锌 0.6 mL 和双蒸水 0.4 mL, 混匀, 再加 4% 氢氧化钠 0.1 mL, 混匀, 冰上孵育 60 min 后离心 (12 000 r/min, 2 min), 取上清液 0.6 mL, 加 0.4 mL 双蒸水及 0.3% 磺胺 0.1 mL, 冰上孵育 15 min, 再加 6 mmol/L 羧乙烯二胺盐酸盐 0.1 mL, 室温放置 1 h, 545 nm 比色读 OD 值, 用亚硝酸钠为标准品, 作标准曲线计算 NO 含量。

1.3 氧化型低密度脂蛋白测定

采用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA), 试剂盒购自上海荣盛生物技术有限公司。

1.4 细胞间粘附分子-1 测定

采用 ELISA 法, 药盒购自美国 R&D system。

1.5 统计学处理

所有数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用 t 检验; 三组结果比较用方差分析, 并用 q 检验; 相关关系采用多元回归相关分析。

2 结果

2.1 冠心病患者血清一氧化氮、氧化型低密度脂蛋白和细胞间粘附分子-1 水平

CHD 组 NO 水平明显低于对照组, 而 ox-LDL 和 ICAM-1 水平明显高于对照组, 差异均有显著性 ($P < 0.05$), 见表 1 (Table 1)。

表 1 冠心病患者血清一氧化氮、氧化型低密度脂蛋白和细胞间粘附分子-1 水平

Table 1 The levels of serum NO, ox-LDL and ICAM-1 in CHD patients

Groups	n	NO	ox-LDL	ICAM-1
Control	35	50.1 ± 16.0	456.1 ± 233.9	204.5 ± 99.8
CHD	81	31.8 ± 14.8^b	611.2 ± 375.9^a	367.3 ± 167.7^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.001$, compared with control group.

2.2 冠状动脉不同狭窄程度冠心病患者血清一氧

化氮、氧化型低密度脂蛋白和细胞间粘附分子-1 水平

经方差分析发现, 冠状动脉单支狭窄组、多支狭窄组和对照组 NO、ox-LDL 和 ICAM-1 水平组间两两比较有显著性差异 ($P < 0.05$)。CHD 组 NO 水平随冠状动脉狭窄支数的增多而降低 ($P < 0.001$), ox-LDL 和 ICAM-1 水平随冠状动脉狭窄支数的增多而升高 ($P < 0.05$), 见表 2 (Table 2)。

表 2 冠状动脉不同狭窄程度冠心病患者血清一氧化氮、氧化型低密度脂蛋白和细胞间粘附分子-1 水平

Table 2 The levels of serum NO, ox-LDL and ICAM-1 in CHD groups with different extent of coronary stenosis

Groups	n	NO	ox-LDL	ICAM-1
Control	35	50.1 ± 16.0	456.1 ± 233.9	204.5 ± 99.8
Single stenosis	42	36.9 ± 15.9^a	555.8 ± 373.5^b	309.9 ± 172.4^a
Multiple stenosis	39	26.4 ± 12.5^{ac}	670.8 ± 374.1^{bd}	429.1 ± 140.0^{ac}

a: $P < 0.001$, b: $P < 0.05$, compared with control group; c: $P < 0.001$, d: $P < 0.05$, compared with single stenosis group.

2.3 冠心病患者血清一氧化氮、氧化型低密度脂蛋白和细胞间粘附分子-1 间的关系

相关分析发现, NO 与 ox-LDL 及 ICAM-1 呈负相关 ($r = -0.199$ 和 $r = -0.234$, $P < 0.05$), ox-LDL 与 ICAM-1 呈正相关 ($r = 0.378$, $P < 0.01$)。

3 讨论

近年来的研究发现, NO 有抗 As 发生的作用, 主要表现在能保持血管内皮依赖性舒张活动, 调节组织血流灌注, 预防发生血管痉挛或动力性狭窄; 抑制血小板和白细胞在内膜粘附、聚集和激活, 阻止附壁血栓形成; 抑制血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 增殖和防止内膜异常增生; 并抑制多种粘附分子的表达和低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 氧化修饰^[1-3]。本文结果显示, CHD 组 NO 水平比对照组明显降低, 且 NO 水平的降低随冠状动脉狭窄支数的增多更加明显, 提示 CHD 患者存在内皮功能失调, NO 可能与 CHD 的病情严重程度密切相关。

大量研究结果显示, LDL 是 CHD 的独立危险因素, 其致病原因主要在于氧化修饰的产物——ox-LDL。参与 As 形成的血管内皮细胞 (endothelial cell, EC)、VSMC 和巨噬细胞通过多种途径使 LDL 氧化为

ox- LDL^[4]。首先 ox- LDL 能无反馈地抑制清道夫受体摄入巨噬细胞、VSMC 等吞噬细胞, 导致大量胆固醇蓄积, 促使泡沫细胞形成^[5]。其次 ox- LDL 具高度细胞毒性^[6], 可损伤血管 EC, 使血管 EC 合成、分泌 NO 量绝对减少或血管 EC 对 NO 敏感性降低^[7], 导致血管收缩, 血小板和白细胞在内膜损伤处粘附、聚集和激活, VSMC 增殖和内膜异常增生, 降低了内源性抗 As 的机制。血管 EC 损伤后, 其脆性增强, 渗透性和粘附性变大, 使更多的 LDL 进入内膜下沉积, 并氧化修饰为 ox- LDL, 从而形成恶性循环。本文资料显示, CHD 患者血中 ox- LDL 明显升高, 并随冠状动脉狭窄支数的增多更加明显, 提示 ox- LDL 可能是 As 的关键危险因素。本文资料还发现, CHD 患者 NO 与 ox- LDL 呈负相关, 这与陈雪云等^[8]研究结果一致, 说明 CHD 患者 ox- LDL 水平升高, NO 分泌减少, 二者相互影响, 共同参与 CHD 的发生发展过程。近年来, 心脑血管病发生发展中的细胞粘附机制日益受到重视, 其中 EC 和血小板之间以及血管内皮基质间相互粘附、相互作用而导致炎症反应, 促进 CHD 的形成和发展^[9], 而 ICAM- 1 介导白细胞向血管内皮壁的移行和粘附, 据认为是 As 发生发展的关键性步骤^[10]。ICAM- 1 主要由血管 EC 表达, 血管 EC 受损后, ICAM- 1 表达增加^[11], 从而介导白细胞与血管 EC 的粘附加强, 白细胞在血管内滚动速度减慢, 进而附壁聚集迁移至内皮下激活为巨噬细胞, 摄取 LDL 并使其氧化成 ox- LDL^[4], 导致大量胆固醇蓄积, 最终成为充满脂质的泡沫细胞。ICAM- 1 还介导淋巴细胞聚集在损伤部位, 共同促进 As 的慢性炎症过程^[12]。本研究发现, ICAM- 1 与 NO 呈负相关, 而与 ox- LDL 呈正相关, 这与上面的观点相符合, 说明 ox- LDL、NO 和 ICAM- 1 三者 As 形成过程中相互独立且又彼此影响, 从而促进 As 发生的一个长期炎症反应过程。研究还发现, ICAM- 1 在 CHD 患者血中水平增高, 随冠状动脉支数增加而更加明显, 说明 ICAM- 1 与冠心病严重程度相关。

当然, As 的病因和发展机制是非常复杂的, 尽管人们已对它进行非常深入的研究, 然而在 As 的预防和使其消退方面进展尚缓慢, 还需要长期而艰苦的探研。针对 As 发生的各个环节和危险因素, 临床

上联合用药, 目前已不失为一种预防和治疗 As 的有效方法, 比如 NO 供体 L- 精氨酸、硝酸甘油、银杏叶等提高血中 NO 浓度, 使血管扩张、抑制血小板和白细胞在内膜损伤处粘附聚集。抗氧化剂维生素 E 能够增强机体抗氧化能力, 抑制 LDL 的氧化, 保护内皮功能。随着分子粘附机制认识的不断深入, 抑制粘附分子的表达, 阻断粘附分子的作用和抑制粘附分子的基因转录等不久将会有所进展。

参考文献

- [1] Wu ZJ, Qian XX, Cai DH, et al. Long- term oral administration of L- arginine enhances endothelium- dependent vasorelaxation and inhibits neointimal thickening after endothelial denudation in rats [J]. *Chin Med J*, 1996, **109** (8): 592- 596
- [2] Gibbons GH, Dzau VJ. Molecular therapies for vascular diseases [J]. *Science*, 1996, **272** (5262): 693- 698
- [3] 庞战军, 陈 瑗, 周 玫. 活性氧、一氧化氮与氧化修饰型低密度脂蛋白 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 1996, **4** (4): 300- 303
- [4] Jones SA, Donnell VB, Wood JD, et al. Expression of phagocyte NADPH oxidase components in human endothelial cells [J]. *Am J physiol*, 1996, **27** (4): 1 626- 629
- [5] Mougenot N, Lesnik P, Nataf P, et al. Effect of the oxidation state of LDL on the modulation of arterial vasometer response in vitro [J]. *Atherosclerosis*, 1997, **133** (2): 183- 185
- [6] Reid VC, Mithchinson MJ. Toxicity of oxidized low density lipoprotein towards mouse peritoneal macrophages in vitro [J]. *Atherosclerosis*, 1993, **98** (1): 17- 19
- [7] Liao LK, Shin WS, Lee WY, et al. Oxidized LDL decrease the expression of endothelial nitric oxide synthase [J]. *J Biol Chem*, 1995, **270** (1): 319- 322
- [8] 陈雪云, 马不义, 刘传民, 等. 冠心病患者血浆氧化修饰低密度脂蛋白与血清一氧化氮的变化及相关性研究 [J]. *临床心血管杂志*, 1999, **15** (2): 72- 73
- [9] Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective [J]. *Heart*, 1998, **79** (5): 429- 431
- [10] 王建国, 孙夕久. 健康人细胞间粘附分子- 1 血浆水平与心肌梗塞危险 [J]. *心血管病进展*, 1999, **20** (3): 189- 190
- [11] Khan BV, Parthasarathy S, Alexander RW, et al. Modified low density lipoprotein and its constituents augment cytokineactivated vascular cell adhesion molecule- 1 gene expression in human vascular endothelial cells [J]. *J Clin Invest*, 1995, **95** (3): 1 262- 265
- [12] 张宇辉, 刘国信. 粘附分子和粘附蛋白在冠心病发生发展中的作用 [J]. *心血管病进展*, 2000, **21** (2): 113- 125

(此文 2000- 03- 06 收到, 2000- 11- 02 修回)

(此文编辑 文玉珊)