

青年人急性心肌梗死血清晚期糖基化终末产物 N^ε-羧甲基赖氨酸含量的变化

贺 桦¹, 许顶立¹, 谭家余², 任国红³

(1. 中国人民解放军第一军医大学南方医院心内科, 广东省广州市 510515; 2. 中国人民解放军兰州军区总医院, 甘肃省兰州市 730000; 3. 新疆生产建设兵团奎屯医院, 新疆维吾尔自治区奎屯市 833200)

[关键词] 内科学; 青年人急性心肌梗死血清晚期糖基化终末产物含量的变化; 酶联免疫吸附测定法; 急性心肌梗死; 糖基化终末产物; N^ε-羧甲基赖氨酸; 冠状动脉粥样硬化

[摘要] 为观察青年人(< 40 岁)急性心肌梗死血清晚期糖基化终末产物—N^ε-羧甲基赖氨酸含量的变化, 探讨其发病机制。采用抗蓝蛋白晚期糖基化终末产物抗体竞争酶联免疫吸附测定法测定 32 例青年人急性心肌梗死、47 例中老年人急性心肌梗死和 38 例健康年轻自愿者血清中 N^ε-羧甲基赖氨酸含量。结果发现, 年轻对照组中有 5 例血清 N^ε-羧甲基赖氨酸含量 > 0.1 mg/L, 青年人急性心肌梗死组有 14 例, 两组差异显著 ($P < 0.05$), 其中冠状动脉单支病变组与多支病变组相比具有显著性差异 ($P < 0.05$); 但中老年人急性心肌梗死组 N^ε-羧甲基赖氨酸水平较青年人急性心肌梗死组显著增加 ($P < 0.001$), 冠状动脉单支病变与多支病变相比具有显著性差异 ($P < 0.05$)。中老年人急性心肌梗死中合并糖尿病患者与不合并糖尿病患者血清 N^ε-羧甲基赖氨酸水平无显著性差异 ($P > 0.05$)。结果提示, 机体内晚期糖基化终末产物的产生增多部分参与了青年人冠状动脉粥样硬化的形成和急性心肌梗死的发病机制。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGE) 是一组在蛋白质的氨基和糖的醛基之间非酶性糖基化反应终产物的总称, N^ε-羧甲基赖氨酸 [Nεpsilorr (carboxymethyl) lysine, CML] 是 AGE 分子的结构成分之一。Sakata 等^[1]曾报道, 在非糖尿病患者主动脉组织发现 CML 修饰的蛋白, 指出 CML 可能在冠状动脉粥样硬化斑块的形成中起重要作用。我们以前的研究表明, 冠心病患者血清 CML 含量较正常对照组明显增高, 且合并高血压的冠心病患者血清 CML 增高更明显^[2]。但青年人急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者 (< 40 岁) 血清 CML 是否有同样的变化还不得而知。

1 对象与方法

1.1 临床资料

青年人 AMI 患者 32 例, 年龄 35.0 ± 5.6 岁, 冠状动脉单支病变 28 例 (冠状动脉畸形 4 例), 多支病变 4 例, 均无糖尿病史。中老年人 AMI 患者 47 例, 年龄 58.0 ± 7.3 岁, 冠状动脉单支病变 30 例, 多支

病变 17 例, 糖尿病史 18 例。以上患者均经心电图、心肌酶谱检测和冠状动脉造影确诊。年轻对照组为健康自愿者 38 例, 年龄 34.0 ± 5.7 岁。以上入选者均无其它严重内科疾病以及半年内未行外科手术。

1.2 测定方法

全部受检者于清晨 6~7 时采集空腹静脉血 3 mL, 4℃、3 000 r/min 离心, 血清于 -70℃超低温冰箱保存。血清 CML 定量分析采用抗蓝蛋白晚期糖基化终末产物抗体 (John W. Baynes 教授惠赠, South Carolina University, USA) 竞争性酶联免疫吸附测定法^[2], 最低检测浓度为 0.1 mg/L。

1.3 统计学方法

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行非配对 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

年轻对照组有 5 例血清 CML 含量 > 0.1 mg/L, 青年人 AMI 组有 14 例血清 CML 含量 > 0.1 mg/L, 两组比较差异显著 ($P < 0.05$)。青年人 AMI 组冠状动脉单支病变组血清 CML > 0.1 mg/L 10 例, 多支病变组 4 例, 两者差异显著 ($P < 0.05$)。4 例冠状动脉畸形者血清 CML 含量 < 0.1 mg/L。47 例中老年人 AMI 患者血清 CML 含量均 > 0.1 mg/L, 与青年人 AMI 组相比差异显著 ($P < 0.001$)。中老年人 AMI 组冠状

[收稿日期] 2003-04-21

[修回日期] 2004-01-13

[基金项目] 广东省自然科学基金研究团队项目 (10717) 资助

[作者简介] 贺桦, 硕士研究生。许顶立, 主任医师, 教授, 心血管内科副主任, 本文通讯作者, E-mail 为 dinglixu@fimmu.edu.cn。谭家余, 硕士, 主治医师。

动脉单支病变组血清 CML 含量(0.47 ± 0.42 mg/L)与多支病变组(0.81 ± 0.51 mg/L)比较差异显著($P < 0.05$)。中老年人 AMI 组合并糖尿病患者血清 CML 含量(0.61 ± 0.52 mg/L)与不合并糖尿病患者(0.55 ± 0.43 mg/L)比较无显著性差异。

3 讨论

既往青年人 AMI 作为 AMI 中的一个特殊群体比较罕见,近年有明显增高的趋势。Brscic 等^[3]报道 106 例青年人 AMI 经冠状动脉造影证实 93% 为冠状动脉粥样硬化所致。先天性血管畸形、冠状动脉栓塞、心肌桥的形成、家族性高胆固醇血症、自发性冠状动脉破裂及冠状动脉痉挛等亦可引起 AMI。但是为何在较小的年龄就出现致命的动脉硬化,是否与老年动脉硬化产生机理一致,还不清楚。另外有部分病例并不存在明显冠状动脉病变,其发病机理为何,可能与冠状动脉畸形有关。因本研究例数较少,还有待进一步研究。

研究表明,AGE 在伴冠状动脉粥样硬化性心脏病的 2 型糖尿病组比不伴冠状动脉粥样硬化性心脏病组明显增高。Kilhovd 等^[4]亦报道了同样的结果,但未发现 CML 在两组中有明显差异,提出可能是非 CML 的 AGE 参与了 2 型糖尿病微血管病变的发生。亦有报道认为,具有梗阻性冠状动脉疾病的 2 型糖尿病组 AGE 明显高于不伴梗阻性冠状动脉疾病组,也同时高于伴与不伴梗阻性冠状动脉疾病的非 2 型糖尿病组^[5]。冠状血管造影发现 AGE 在非糖尿病冠状动脉疾病患者血液中亦明显增高,并与狭窄数量呈正相关,提示 AGE 与非糖尿病冠状动脉疾病的严重程度相关^[6]。上述研究表明,测定血清 AGE 可以预测血管的损害程度,但是 AGE 不只存在糖尿病患者血中,非糖尿病患者亦可以生成。

本研究发现,青年人 AMI 患者血清中可检测出 CML,与年轻对照组相比较具有显著性差异,但是青年人 AMI 组中 CML 检出率又明显低于老年人 AMI 组。此外,虽然老年人 AMI 中合并糖尿病患者要比不合并糖尿病患者的血清 CML 水平高,但是两者间并无明显差异,这同我们以往的研究一致^[2]。本研究结果表明,同老年人 AMI 一样,AGE 也可能参与了青年人 AMI 的发生,通过促进冠状动脉硬化的形成而起作用但是也可以看出,有部分青年人 AMI 患者血清中并不能检出 CML,说明除 AGE 外还有许多其他因素参与了青年人 AMI 的发生。

近年的研究表明,高血糖可引起 AGE 的产生,

并主要通过受体起作用,特别是 AGE 受体(RAGE)。Sakata 等^[1]报告在非糖尿病患者的动脉粥样硬化斑块中发现有 CML 修饰蛋白的存在,为 AGE 在动脉粥样硬化的形成中起重要作用的假设提供了理论依据。在动脉壁中,AGE 修饰蛋白具有增加血管通透性、抑制一氧化氮活性等作用^[7]。也有研究表明,AGE 通过修饰低密度脂蛋白在动脉粥样硬化发生中起到主要作用^[8]。我们的前期研究发现 AGE 刺激心肌细胞可使 p27、p57 蛋白表达增加^[9,10]。在 RAGE 基因型的增强子中有两种功能多态性(-429 T/C 和 -374 T/A),在 1 型糖尿病中,具有 -374T/A 多态性 AA 基因型患者少有 CHD、AMI 和外周血管病变,提示 AA 基因型与心血管疾病有关^[11]。然而,AGE 在青年人 AMI 的发生中到底起到什么样的作用,仍有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] Sakata N, Imanaga Y, Meng J, Tachikawa Y, Takebayashi S, Nagai R, et al. Immunohistochemical localization of different epitopes of advanced glycation end products in human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis*, 1998, **141** (1): 61-75
- [2] 许顶立, 刘艳玲, 孟素荣, 翁昌鸿, 刘志强, 刘伊丽. 冠心病患者血清晚期糖基化终产物 N^ε-羧甲基赖氨酸含量的变化. *中华老年心脑血管病杂志*, 2000, **2** (3): 161-163
- [3] Brscic E, Bergerone S, Gagnor A, Colajanni E, Matullo G, Scaglione L, Cas-sader M, et al. Acute myocardial infarction in young adults: prognostic role of angiotensin converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor, apolipoprotein E, endothelial constitutive nitric oxide synthase, and glycoprotein IIb genetic polymorphisms at medium term follow-up. *Am Heart J*, 2000, **139** (6): 979-984
- [4] Kilhovd BK, Berg TJ, Birkeland KI, Thorsby P, Hanssen KF. Serum levels of advanced glycation end products are increased in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Care*, 2000, **23** (9): 1441-442
- [5] Kiuchi K, Nejima J, Takano T, Ohta M, Hashimoto H, BAXTER GF. Increased serum concentrations of advanced glycation end products: a marker of coronary artery disease activity in type 2 diabetic patients. *Heart*, 2001, **85** (1): 87-91
- [6] Kanauchi M, Tsujimoto N, Hashimoto T. Advanced glycation end products in nondiabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care*, 2001, **24** (9): 1620-1623
- [7] Nakamura Y, Horii Y, Nishino T, Shiiki H, Sakaguchi Y, Kagoshima T, et al. Immunohistochemical localization of advanced glycosylation end products in coronary atheroma and cardiac tissue in diabetes mellitus. *Am J Pathol*, 1993, **143** (6): 1649-656
- [8] Makita Z, Yanagisawa K, Kuwajima S, Bucala R, Vlassara H, Koike T. The role of advanced glycosylation end products in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, **11**: 31-33
- [9] 曾平, 许顶立, 李针, 任昊, 赖文岩. 晚期糖基化终产物对心肌细胞 p21、p27 和 p57 蛋白表达的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (增刊): 116-117
- [10] 汪明慧, 许顶立, 刘煜, 赖文岩. 血小板源生长因子和血管紧张素 II 对血管平滑肌细胞中 p57 基因表达的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (5): 376-379
- [11] Pettersson-Fernholm K, Forsblom C, Hudson BI, Perola M, Grant PJ, Groop PH. The functional -374 T/A RAGE gene polymorphism is associated with proteinuria and cardiovascular disease in type 1 diabetic patients. *Diabetes*, 2003, **52** (3): 891-894

(此文编辑 文玉珊)