

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2008)16-03-0224-03

载脂蛋白 M 与冠状动脉病变的关系

胡志高¹, 屈晓冰¹, 胡敏²

(中南大学湘雅二医院 1. 老年病科, 2. 检验科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 内科学; 载脂蛋白 M; 动脉粥样硬化; 冠状动脉病变; 冠状动脉造影

[摘要] 目的 探讨冠心病患者血清载脂蛋白 M 水平与冠状动脉病变的关系。方法 根据冠状动脉造影结果, 将 120 例受试者分为冠心病组(73 例)和对照组(47 例), 应用酶联免疫吸附法检测受试者血清载脂蛋白 M 水平。比较冠心病组与对照组血清载脂蛋白 M 水平; 比较不同冠状动脉病变数量和狭窄程度血清载脂蛋白 M 水平。结果 冠心病患者血清载脂蛋白 M 水平(10.12 ± 1.79 mg/L)明显低于对照组(11.69 ± 2.02 mg/L, $P < 0.01$); 冠心病患者多支病变组载脂蛋白 M 水平(9.19 ± 1.22 mg/L)明显低于单支病变(11.22 ± 1.69 mg/L)和双支病变(10.36 ± 1.94 mg/L)组(P 均 < 0.01); 轻度狭窄组(11.39 ± 1.58 mg/L)、中度狭窄组(10.14 ± 1.46 mg/L)及重度狭窄组(9.04 ± 1.30 mg/L)载脂蛋白 M 水平逐渐降低($P < 0.05$); 冠状动脉病变数量($r = -0.485$)和狭窄程度($r = -0.508$)与血清载脂蛋白 M 水平呈负相关(P 均 < 0.01)。结论 载脂蛋白 M 可能是抑制动脉粥样硬化的保护因子。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Concentrations of Apolipoprotein M and Coronary Artery Lesions

HU Zhi-Gao¹, QU Xiao-Bing¹, and HU Min²

(1. Department of Geriatrics, 2. Department of Clinical Laboratories, the Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China)

[KEY WORDS] Apolipoprotein M; Coronary Heart Disease; Atherosclerosis; Coronary Artery Lesions; Coronary Angiography

[ABSTRACT] Aim To investigate the relationship between concentrations of apolipoprotein M and coronary artery lesions in patients with coronary heart disease (CHD). Methods According to coronary angiography, 73 patients with CHD were enrolled as CHD group and 47 non-CHD patients as control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the serum apolipoprotein M levels. The serum levels of apolipoprotein M in CHD patients were compared with control group; The serum levels of apolipoprotein M were compared in the different quantity and severity of coronary artery lesions.

Results The serum concentrations of apolipoprotein M in CHD patients (10.12 ± 1.79 mg/L) were significantly lower than in the controls (11.69 ± 2.02 mg/L, $P < 0.01$); The serum levels of apolipoprotein M were lower in multi-vessel coronary artery lesions group (9.19 ± 1.22 mg/L) than in double-vessel (10.36 ± 1.94 mg/L) and single-vessel group (11.22 ± 1.69 mg/L); The serum apolipoprotein M levels of light stenosis (11.39 ± 1.58 mg/L), moderate stenosis (10.14 ± 1.46 mg/L), severe stenosis group (9.04 ± 1.30 mg/L) were decreased gradually; The serum levels of apolipoprotein M negatively correlated with the quantity ($r = -0.485$) and severity ($r = -0.508$) of coronary artery lesions ($P < 0.01$). Conclusion Apolipoprotein M appears to play protective roles in prevention of atherosclerosis.

载脂蛋白 M (apolipoprotein M, ApoM) 是一种新近发现的载脂蛋白, 现有研究表明, 载脂蛋白 M 对高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL) 的代谢起重要作用, 它通过对前 β -HDL 的调节, 将胆固醇从外周细胞逆向转运至肝脏, 从而降低动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的发病率^[1]。为进一步探讨载脂蛋白 M 的生理功能和临床意义, 我们测定了 73 例冠心病 (coronary heart disease, CHD) 患者和 47 例对

照者血清载脂蛋白 M 水平, 观察载脂蛋白 M 水平与冠状动脉病变程度的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集 2007 年 5 月至 7 月在我院心内科和老年病科住院拟诊为冠心病并行冠状动脉造影检查的患者作为研究对象, 冠状动脉造影正常者为对照组, 冠状动脉造影凡左主干、左前降支、左回旋支或右冠状动脉至少有一支管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ 者为冠心病组。排除糖尿病、瓣膜性心脏病、心肌病、急性或慢性肝肾疾病、急性或慢性感染性疾病等。所有研究对象于术前询问并记录年龄、性别和吸烟史等, 测量

[收稿日期] 2007-11-15

[修回日期] 2008-03-03

[作者简介] 胡志高, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为血脂代谢与动脉粥样硬化, E-mail 为 huzhigao988@163.com。通讯作者屈晓冰, 教授, 硕士研究生导师, 从事老年心血管疾病的临床和基础研究, E-mail 为 quxiaobing1@163.com。胡敏, 博士研究生, 副主任技师, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化。

收缩压和舒张压, 计算体质指数 (body mass index, BMI); 清晨空腹安静状态下抽静脉血检测血清甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 和空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 等指标。

1.2 血清载脂蛋白 M 水平的测定

冠状动脉造影时采集受试者空腹股动脉或桡动脉血 5 mL, 室温放置 2 h 内 3 000 r/min 离心 10 min, 分离出血清于 -40℃ 冰箱保存。采用酶联免疫吸附法检测血清载脂蛋白 M 水平 (抗载脂蛋白 M 抗体 1E2 和辣根过氧化物酶标记抗载脂蛋白 M 8F12 抗体由湖南远泰生物科技有限公司馈赠)。为避免误差, 所有标本均于同一反应体系中进行, 每份血清重复检查 2 次, 取 2 次的平均值为最终检测结果。

1.3 冠状动脉造影及病变程度评估

以 Judkins 法行左、右冠状动脉选择性插管造影, 每支血管至少行 3 个以上的多体位投照。冠状动脉造影仪的厂商为美国 GE 公司 (LCN+ 双向数字血管摄影机), 造影结果由仪器的狭窄定量分析系统分析完成。按累及冠状动脉管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ 的病变血管支数分为单支、双支和多支病变三个等级。采用 Gensini 法对冠状动脉粥样硬化的狭窄程度评分^[2], 即狭窄程度以最严重狭窄处为标准: 狭窄直径 $< 25\%$ 计 1 分, $25\% \sim 50\%$ 计 2 分, $50\% \sim 74\%$ 计 4 分, $75\% \sim 90\%$ 计 8 分, $91\% \sim 99\%$ 计 16 分, 100% 计 32 分; 左主干病变 $\times 5$, 左前降支近段 $\times 2.5$, 左前降支中段 $\times 1.5$, 左前降支远段及对角支 1 均 $\times 1$, 对角支 2 $\times 0.5$, 左回旋支近段病变 $\times 2.5$, 左回旋支中段 $\times 1.5$, 左回旋支远段及后降支均 $\times 1$, 后侧支 $\times 0.5$, 右冠状动脉近、中、远段和后降支均 $\times 1$, 所得分相加即为该患者冠状动脉狭窄程度的总评分。再根据积分不同分成轻度狭窄组 (≤ 24 分)、中度狭窄组 (25 ~ 49 分) 和重度狭窄组 (≥ 50 分)^[3]。

1.4 统计学处理

正态分布的各统计指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组均数的比较采用两样本 t 检验, 多组均数间的比较采用 one-way ANOVA 检验, 组间两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 基线资料比较

经冠状动脉造影、病史询问和临床检查, 通过诊

断和剔除标准, 共 120 例对象入选, 其中男 89 例, 女 31 例, 年龄 59.4 ± 11.4 岁。冠心病组 73 例, 对照组 47 例, 冠心病组与对照组的年龄、性别、吸烟史、血压、BMI、TG、TC、HDLC、LDLC 和 FBG 等指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1. 冠心病组与对照组一般临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

指 标	冠心病组 ($n = 73$)	对照组 ($n = 47$)	P 值
年龄 (岁)	61.6 ± 10.2	58.2 ± 10.2	0.141
男/女 (比)	56/17	33/14	0.427
吸烟史 (例)	43 (58.9%)	27 (57.4%)	0.874
BMI (kg/m^2)	23.48 ± 2.87	23.48 ± 2.65	0.994
收缩压 (mm Hg)	125 ± 21	128 ± 23	0.305
舒张压 (mm Hg)	75 ± 12	78 ± 12	0.306
TG (mmol/L)	2.13 ± 1.28	1.84 ± 1.19	0.317
TC (mmol/L)	4.17 ± 0.86	4.10 ± 1.02	0.755
HDLC (mmol/L)	1.13 ± 0.34	1.32 ± 0.49	0.085
LDLC (mmol/L)	2.82 ± 0.92	2.53 ± 0.74	0.165
FBG (mmol/L)	5.53 ± 0.89	5.33 ± 0.88	0.411

2.2 冠心病组与对照组血清载脂蛋白 M 水平比较

与对照组 (11.69 ± 2.02 mg/L) 比较, 冠心病组血清载脂蛋白 M 水平 (10.12 ± 1.79 mg/L) 明显降低, 差异有统计学意义 ($t = 3.670, P = 0.001$)。

2.3 不同病变数量组血清载脂蛋白 M 水平

将冠心病患者分为单支、双支和多支病变三个等级, 结果发现, 多支病变组血清载脂蛋白 M 水平明显低于对照组、单支病变组和双支病变组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 双支病变组血清载脂蛋白 M 水平明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2. 不同病变数量组间血清载脂蛋白 M 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	载脂蛋白 M (mg/L)
对照组	47	11.69 ± 2.02
单支病变组	22	11.22 ± 1.69
双支病变组	20	10.36 ± 1.94^a
多支病变组	31	9.19 ± 1.22^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比; c 为 $P < 0.01$, 与单支病变组和双支病变组比。

2.4 不同狭窄程度组血清载脂蛋白 M 水平

将冠心病患者分成轻度、中度和重度狭窄三组,

结果发现重度狭窄组血清载脂蛋白 M 水平显著低于对照组、轻度狭窄组和中度狭窄组($P < 0.05$);而中度狭窄组血清载脂蛋白 M 水平低于对照组和轻度狭窄组($P < 0.05$, 表 3)。

表 3. 不同狭窄程度组间血清载脂蛋白 M 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	载脂蛋白 M (mg/L)
对照组	47	11.69 \pm 2.02
轻度狭窄组	28	11.39 \pm 1.58
中度狭窄组	14	10.14 \pm 1.46 ^a
重度狭窄组	31	9.04 \pm 1.30 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组和轻度狭窄组比; c 为 $P < 0.05$, 与中度狭窄组比。

2.5 血清载脂蛋白 M 水平与冠状动脉病变数量及狭窄程度的关系

将冠心病患者血清载脂蛋白 M 水平与冠状动脉病变数量行 Pearson 相关分析,发现血清载脂蛋白 M 水平与冠状动脉病变数量呈负相关($r = -0.485$, $P = 0.000$);根据 Gensini 冠状动脉评分法对冠状动脉病变狭窄程度积分与血清载脂蛋白 M 水平行 Pearson 相关分析,发现冠心病患者血清载脂蛋白 M 水平与 Gensini 积分呈负相关($r = -0.508$, $P = 0.000$)。

3 讨论

随着对冠状动脉粥样硬化性疾病研究的深入,新的动脉粥样硬化抑制和促进因子不断被发现。载脂蛋白 M 是一种新近发现的载脂蛋白,它主要存在于 HDL 中,少量存在于富含 TG 脂蛋白和 LDL 中,其基因位于 6 号染色体的主要组织相容性复合物 ④ 区,在组织中特异表达于肝实质细胞和肾脏远曲小管上皮细胞^[4,5]。国外 Richter 和国内荆氏等^[6,7]研究表明,糖尿病患者血清载脂蛋白 M 水平明显低于健康对照者,提示低载脂蛋白 M 水平可增加人类患动脉粥样硬化的易感性。为排除糖尿病对冠心病的影响,本研究选择研究对象时,通过糖耐量试验剔除糖尿病患者,且两组年龄、性别、吸烟史、BMI、血脂、血糖和血压等因素比较均衡,结果发现冠心病患者血清载脂蛋白 M 水平明显低于对照者($P < 0.001$),

提示低载脂蛋白 M 水平与冠心病的发生有关,载脂蛋白 M 可能具有抑制动脉粥样硬化的作用。

冠心病的发生发展与冠状动脉病变的数量、部位、程度和范围等密切相关,冠状动脉病变数量及狭窄程度是反映冠状动脉病变严重程度的指标。本研究结果发现,随着冠状动脉病变数量的增加及狭窄程度加重,血清载脂蛋白 M 水平逐渐降低。这提示血清载脂蛋白 M 水平不仅与冠心病的发病有关,而且与冠心病的进展有关,冠状动脉病变程度越重,血清载脂蛋白 M 水平越低。因此,载脂蛋白 M 可能作为反映冠状动脉粥样硬化程度和数量标记物之一。

目前, HDL 被广泛认为具有心脏保护和抗动脉粥样硬化的作用,而胆固醇逆向转运是影响动脉粥样硬化的重要机制。HDL 的心脏保护作用主要是通过胆固醇逆向转运机制来实现的。目前关于载脂蛋白 M 抗动脉粥样硬化机制的研究主要集中于载脂蛋白 M 对前 β -HDL 的调节来影响胆固醇逆向转运进程。Richter 和 Wolfrum^[6,8]等均发现载脂蛋白 M 对小鼠前 β -HDL 的形成起重要作用,具有抗动脉粥样硬化效应。虽然,目前的研究已发现载脂蛋白 M 可能参与体内胆固醇代谢,具有抗动脉粥样硬化和心脏保护作用,但均未系统全面的阐明其机制。因此,载脂蛋白 M 在冠心病发生发展中的作用机制还需做进一步的探讨与研究。

[参考文献]

- [1] Björn Dahlbäck, Lars B. Nielsen. Apolipoprotein M: a novel player in high density lipoprotein metabolism and atherosclerosis [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2006, 17 (3): 291-295.
- [2] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51 (5): 606-609.
- [3] 谭小进, 王岳林. 冠心病患者心电图 ST 段水平延长与冠状动脉狭窄程度的相关性及其诊断价值[J]. *临床研究*, 2004, 12 (6): 710-712.
- [4] Luo GH, Zhang XY, Nilsson-Ehle, et al. Apolipoprotein M [J]. *Lipids Health Dis*, 2004, 3 (10): 21.
- [5] Zhang XY, Dong X, Zheng L, et al. Specific tissue expression and cellular localization of human apolipoprotein M as determined by in situ hybridization [J]. *Acta Histochemical*, 2003, 105 (1): 67-72.
- [6] Richter S, Shih DQ, Pearson ER, et al. Regulation of apolipoprotein M gene expression by MODY3 gene hepatocyte nuclear factor-1 alpha: haploinsufficiency is associated with reduced serum apolipoprotein M levels [J]. *Diabetes*, 2003, 52 (12): 2989-995.
- [7] 荆朝辉, 张晓鹰, 徐宁, 等. 2 型糖尿病患者中载脂蛋白 M 与脂蛋白 a、载脂蛋白 AI 的关系研究[J]. *现代医学*, 2006, 34 (2): 96-100.
- [8] Wolfrum C, Poy MN, Stoffel M. Apolipoprotein M is required for pre- β -HDL formation and cholesterol efflux to HDL and protects against atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2005, 11 (4): 418-422.

(此文编辑 许雪梅)