

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-05-0392-03

冠心病患者溶血磷脂酸水平与冠状动脉狭窄程度的关系

金培印^{1,2}, 李凌¹, 韩勤甫², 王淑红², 张海三¹

(1. 郑州大学附属第一医院心内科, 河南省郑州市 450052 2. 安阳市人民医院心内科, 河南省安阳市 455000)

[关键词] 冠状动脉狭窄; 溶血磷脂酸; 高敏 C 反应蛋白; Jenkins 评分; 低密度脂蛋白胆固醇

[摘要] 目的 观察冠心病患者血浆溶血磷脂酸水平与冠状动脉狭窄程度的关系, 并探讨溶血磷脂酸与炎症和脂质过氧化反应的关系。方法 按照美国心脏病学会/美国心脏协会冠心病处理指南的诊断标准并经冠状动脉造影确诊的 85 例患者纳入该研究, 分为三组: 急性心肌梗死组 31 例, 不稳定型心绞痛组 30 例, 稳定型心绞痛组 24 例; 并选择冠状动脉造影正常的 20 例非冠心病患者作为对照组。测定入选者溶血磷脂酸、C 反应蛋白和低密度脂蛋白胆固醇水平, 并行冠状动脉造影, 按照 Jenkins 评分系统进行评分。比较各组溶血磷脂酸水平, 并对溶血磷脂酸与 Jenkins 评分、高敏 C 反应蛋白、低密度脂蛋白胆固醇进行 Spearman 直线相关分析。结果 急性心肌梗死组、不稳定型心绞痛组和稳定型心绞痛组溶血磷脂酸水平 (分别为 $4.85 \pm 0.36 \mu\text{mol/L}$, $3.67 \pm 0.84 \mu\text{mol/L}$ 和 $3.11 \pm 0.76 \mu\text{mol/L}$) 明显高于对照组 ($2.15 \pm 0.57 \mu\text{mol/L}$), 急性心肌梗死组溶血磷脂酸水平明显高于不稳定型心绞痛组和稳定型心绞痛组, 不稳定型心绞痛组溶血磷脂酸水平明显高于稳定型心绞痛组 (P 均 < 0.01)。冠心病患者溶血磷脂酸的表达水平与 Jenkins 评分 ($r = 0.901$, $P < 0.01$)、高敏 C 反应蛋白 ($r = 0.755$, $P < 0.01$) 和低密度脂蛋白胆固醇 ($r = 0.549$, $P < 0.01$) 水平呈正相关。结论 冠心病患者血浆溶血磷脂酸水平明显升高, 溶血磷脂酸水平可反映冠状动脉的狭窄程度, 溶血磷脂酸可能与炎症和脂质过氧化反应有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

An Association Between Plasma Lysophosphatidic Acid and Coronary Stenosis with Coronary Heart Disease

JIN Pei-Yin^{1,2}, LI Ling¹, HAN Qin-Fu², WANG Shu-Hong², and ZHANG Hai-San¹

(1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052 China; 2. Department of Cardiology, Anyang People's Hospital, Anyang, Henan 455000 China)

[KEY WORDS] Coronary Stenosis Lysophosphatidic Acid High Sensitivity C-Reactive Protein Jenkins Score Low Density Lipoprotein Cholesterol

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between plasma lysophosphatidic (LPA) and coronary stenosis with coronary heart disease (CHD) as well as the roles of LPA in inflammation and lipid peroxidation. **Methods** Eighty-five patients were diagnosed as CHD according to the results of coronary angiography and ACC/AHA diagnostic criteria. The patients were divided into 3 groups: acute myocardial infarction (AMI) group ($n = 31$), unstable angina (UA) group ($n = 30$), stable angina (SA) group ($n = 24$). Another 20 patients with normal coronary artery served as control. All patients underwent coronary angiography and the results were further evaluated by Jenkins score. The levels of plasma LPA and serum high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and low density lipoprotein cholesterol (LDLC) were measured. **Results** The levels of LPA in AMI, UA and SA ($4.85 \pm 0.36 \mu\text{mol/L}$, $3.67 \pm 0.84 \mu\text{mol/L}$ and $3.11 \pm 0.76 \mu\text{mol/L}$) were significantly higher than that in the control group ($2.15 \pm 0.57 \mu\text{mol/L}$), the levels of LPA in AMI group were significantly higher than that in UA and SA, the levels of LPA in UA were significantly higher than that in the SA group ($P < 0.01$). The levels of plasma LPA were positively correlated with Jenkins score ($r = 0.901$, $P < 0.01$), hs-CRP ($r = 0.755$, $P < 0.01$) and LDLC ($r = 0.549$, $P < 0.01$). **Conclusion** The levels of plasma LPA increased significantly in CHD patients and was positively related with coronary stenosis and serum hs-CRP and LDLC.

脂质过氧化与炎症反应是冠状动脉粥样硬化发生发展的重要机制。溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA) 是目前已知体内结构最简单的水溶性

甘油磷脂, 被称为细胞间的“多功能磷脂信使”, 具有广泛的生物学效应, 可促进细胞增殖、凋亡、血小板聚集、细胞骨架改变、神经递质释放等。近年来, LPA 作为心血管活性物质可能直接参与动脉粥样硬化^[1]。因此, 本研究观察冠心病患者血浆 LPA 水平与冠状动脉狭窄程度的关系, 并探讨 LPA 在冠心病危险分层中的意义。

[收稿日期] 2009-12-17

[修回日期] 2010-04-20

[作者简介] 金培印, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为冠心病的介入治疗。Email为 13323729039@189.cn。李凌, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为冠心病的诊治。韩勤甫, 主任医师, 研究方向为冠心病的介入治疗。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择经冠状动脉造影确诊的 85 例冠心病患者, 其中男 55 例, 年龄 42~81 岁, 平均 61.1 ± 9.2 岁。按照美国心脏病学会/美国心脏协会冠心病处理指南的诊断标准分为三组: 急性心肌梗死 (AMI) 组 31 例, 不稳定型心绞痛 (UA) 组 30 例, 稳定型心绞痛 (SA) 组 24 例。入选标准为近期末服用抗生素等影响 LPA 活性的药物, 无严重肝、胆、肾系统疾病及感染性疾病, 并排除出血性脑病和肿瘤性疾病。

1.2 血液标本的采集及检测

所有入选对象均于急性发病住院 3 h 内从外周静脉取血, 留取标本行 LPA、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 及血细胞分类计数, 入院次日空腹状态行血糖、血脂及肝肾功能等生物化学指标检测。参照 Kishimoto 等^[2]循环酶法检测 LPA, 试剂盒由 Sigma 公司提供, 检测范围 $0.03 \sim 18.60 \mu\text{mol/L}$, 批内和批间变异系数分别为 5.1% 和 6.9%, 试剂与血液中其它磷脂类无交叉反应性。hs-CRP 的测定采用免疫比浊法, 使用日本 OLYMPUS AU 2700 全自动免疫生化分析仪。

1.3 冠状动脉造影和评分

采用 Judkins 法选择性冠状动脉造影, 按照按照 Jenkins 评分系统^[3]进行评分。Jenkins 评分标准:

把冠状动脉系统分为以下 8 个部分: 冠状动脉主干、左前降支到第二对角支开口、左前降支主间隔支起始段 1/3、左前降支主对角支起始段 1/3、左回旋支到第二钝缘支开口、左回旋支主钝缘支起始段 1/3、右冠状动脉到后降支开口、后降支起始段 1/3。④冠状动脉病变评分: 按每支血管近、中段最狭窄处累计计分, 0 分为 $< 25\%$, 1 分为 $25\% \sim 49\%$, 2 分为 $50\% \sim 74\%$, 3 分为 $75\% \sim 89\%$, 4 分为 $90\% \sim 100\%$ 。

1.4 统计学方法

根据正态性检验及方差性检验结果, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较应用 LSD-t 检验。Spearman 直线相关分析 Jenkins 评分、hs-CRP 和 LDLC 间的关系。

2 结果

2.1 一般资料比较

对照组、急性心肌梗死组、不稳定型心绞痛组和稳定型心绞痛组间性别、年龄、高血压病史、吸烟史、糖尿病史及服用他汀类药物无明显差异, 但急性心肌梗死组、不稳定型心绞痛组和稳定型心绞痛组 hs-CRP 和 LDLC 水平明显高于对照组, 且三组冠心病患者组间也存在显著性差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$; 表 1)。

表 1 一般临床资料及冠心病危险因素比较

项 目	AMI 组 ($n=31$)	UA 组 ($n=30$)	SA 组 ($n=24$)	对照组 ($n=20$)
男性 (例)	19 (61.3%)	18 (60.0%)	13 (54.2%)	12 (60.0%)
年龄 (岁)	59.5 ± 11.7	61.8 ± 11.4	63.1 ± 11.5	62.8 ± 15.4
高血压病史 (例)	11 (35.4%)	10 (33.3%)	8 (33.3%)	6 (30.0%)
吸烟史 (例)	6 (19.3%)	5 (16.7%)	4 (16.7%)	3 (15.0%)
糖尿病史 (例)	5 (16.1%)	5 (16.7%)	4 (16.7%)	3 (15.0%)
hs-CRP (mg/L)	16.69 ± 3.82^{bc}	13.76 ± 2.62^{cd}	8.18 ± 1.85^e	7.68 ± 2.90
LDLC (mmol/L)	3.12 ± 0.23^{bc}	2.57 ± 0.35^{cd}	2.29 ± 0.78^e	2.22 ± 0.58
服用他汀类 (例)	4 (12.9%)	3 (10.0%)	3 (12.5%)	2 (10.0%)
中性粒细胞 ($10^9/L$)	5.57 ± 2.24^a	4.77 ± 1.05	4.66 ± 1.36	4.26 ± 1.24

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 UA 组、SA 组和对照组比较; c 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; d 为 $P < 0.05$, 与 SA 组和对照组比较。

2.2 溶血磷脂酸水平比较

急性心肌梗死组、不稳定型心绞痛组和稳定型心绞痛组溶血磷脂酸水平 (分别为 $4.85 \pm 0.36 \mu\text{mol/L}$, $3.67 \pm 0.84 \mu\text{mol/L}$ 和 $3.11 \pm 0.76 \mu\text{mol/L}$) 明显高于对照组 ($2.15 \pm 0.57 \mu\text{mol/L}$), 急性心肌梗死组溶血磷脂酸水平明显高于不稳定型

心绞痛组和稳定型心绞痛组, 不稳定型心绞痛组溶血磷脂酸水平明显高于稳定型心绞痛组 (P 均 < 0.01)。

2.3 冠状动脉造影情况

急性心肌梗死患者冠状动脉造影可见左前降支中段以远完全闭塞, 第一对角支近段狭窄约 85.0%,

Jenkins评分 7分;不稳定型心绞痛患者冠状动脉造影可见左回旋支中远段狭窄 90.0%,左前降支近段狭窄 50.0%, Jenkins评分 5分;稳定型心绞痛患者冠状动脉造影可见右冠状动脉中段狭窄 70.0%, Jenkins评分 3分;对照组患者冠状动脉造影显示左右冠状动脉各段均未见狭窄, Jenkins评分 0分。

2.4 相关性分析

Spearman直线相关分析显示, LPA 的表达水平与 Jenkins评分 ($r=0.901, P<0.01$)、hs-CRP ($r=0.755, P<0.01$)和 LDLC ($r=0.549, P<0.01$)水平呈正相关。

3 讨论

LPA 是一种很小而简单的磷脂,是细胞膜的组成成分,是磷脂生物合成早期阶段的关键性前体。近年 LPA 在血栓形成中的重要作用逐渐被人们认识,其过度生成对高血压、动脉粥样硬化、心肌梗死和脑卒中等疾病的发生有重要意义^[4,5]。

目前, LPA 促进动脉粥样硬化的机制尚未完全阐明,现有的研究表明可能存在以下几种机制:

LPA 可促进血管平滑肌细胞增殖、分化和迁移,促进纤维细胞增殖和炎症细胞活化^[6,7],导致血管新内膜形成和动脉纤维化。局部炎症反应, LPA 可通过活化转录因子增加 CRP、细胞间黏附分子 1 及白细胞介素 8 等炎症因子表达,形成了一个由 LPA 介导的炎症信号传导通路,启动和维持血管壁炎症反应,过度的炎症反应促进内皮下的低密度脂蛋白的氧化及内皮损伤,引发冠状动脉病变进程^[7]。LPA 可诱导内皮细胞功能障碍,增加血管内皮细胞的通透性,并促进内皮细胞和单核细胞的黏附,促使泡沫细胞的形成,进而形成粥样斑块^[7]。LPA 可以与 LDLC 结合,并活化血小板,刺激血管内皮细胞应力纤维以及内皮细胞间隙的形成。LPA 作为氧化型低密度脂蛋白的活性成分,是 LDLC 促进动脉粥样硬化的介导分子^[8]。LPA 可诱导血管收缩^[9],降低粥样斑块的稳定性,增加红细胞黏附性和促进血小板的聚集、活化。

本研究中,三组冠心病患者血浆 LPA 水平明显升高,提示其反映了斑块的稳定性,对于指导冠心病分型、评估冠心病患者的危险性具有一定的临床意义。相关分析显示冠心病患者血浆 LPA 水平与冠状动脉 Jenkins评分呈正相关,提示 LPA 水平与冠

状动脉粥样硬化狭窄病变程度有关。

炎症是导致动脉粥样硬化的一个重要因素,一般资料比较显示中性粒细胞计数急性心肌梗死组明显高于其他各组,不稳定型心绞痛组明显高于对照组,反映白细胞可能通过直接浸润、分泌细胞因子参机制与血管壁的炎症和动脉粥样硬化的发生发展。CRP作为急性期反应蛋白,参与了局部或全身反应,引起血管内皮细胞受损,从而加速动脉粥样硬化的形成^[10]。如上所述 LPA 通过多种途径调控炎症反应,相关分析显示 LPA 与 CRP 呈正相关,进一步证实 LPA 与炎症密切相关,通过调控炎症反应而参与动脉粥样硬化的发生发展。LDLC 是脂质过氧化反应的底物,高 LDLC 血症可促发脂质过氧化反应增强。一般资料显示不稳定型心绞痛组、急性心肌梗死组 LDLC 水平明显高于稳定型心绞痛组和对照组,相关分析显示 LPA 与 CRP 呈正相关,表明 LPA 可能参与了脂质过氧化反应的过程。LPA 系统有望成为冠心病、动脉粥样硬化防治的新靶点,冠心病患者 LPA 水平升高的分子机制及如何应用细胞因子对 LPA 系统进行干预值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] Berg K, Svindland A, Smith AJ, et al. Spontaneous atherosclerosis in the proximal aorta of LPA transgenic mice on a normal diet [J]. *Atherosclerosis* 2006; **163** (1): 99-104.
- [2] Kishimoto T, Matsuoka T, Inamura S, et al. A novel colorimetric assay for the determination of lysophosphatidic acid in plasma using an enzymatic cycling method [J]. *Clinical Chemistry* 2003; **333** (1): 59-67.
- [3] Jenkins PJ, Harper RW, Nestel PJ. Severity of atherosclerosis related to lipoprotein concentration [J]. *Br Med J* 1978; **2** (6134): 388-391.
- [4] Pagès C, Simon MF, Valet P, et al. Lysophosphatidic acid synthesis and release [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2001; **64** (1-4): 1-10.
- [5] Xie Y, Gibbs TC, Meier KE, et al. Lysophosphatidic acid as an autocrine and paracrine mediator [J]. *Biochim Biophys Acta* 2002; **1582** (1-3): 270-281.
- [6] Ceruti DR, Dreyer AC. Lysophosphatidic acid modulates the healing responses of human periodontal ligament fibroblasts and enhances the actions of platelet-derived growth factor [J]. *J Periodontol* 2007; **78** (6): 201-205.
- [7] 亢爱春, 霍勇, 齐丽彤. 溶血磷脂酰胆碱在动脉粥样硬化中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006; **14** (12): 1083-1084.
- [8] Gouni-Berthold I, Sachinidis A. Possible non-classic intracellular and molecular mechanisms of LDL cholesterol action contributing to the development and progression of atherosclerosis [J]. *Curr Vasc Pharmacol* 2004; **2** (4): 363-370.
- [9] Ye X, Fukushima N, Kingsbury MA, et al. Lysophosphatidic acid in neural signaling [J]. *Neuroreport* 2002; **13** (17): 2169-175.
- [10] Wilson AM, Moller HJ, Bailey B, et al. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen [J]. *Int J Cardiol* 2006; **106** (3): 291-297.

(此文编辑 文玉珊)