

[文章编号] 1007-3949(2010)18-05-0475-04

• 临床研究 •

冠心病患者血浆脂联素、血红素加氧酶 1 与冠状动脉病变程度的相关性

刘福成, 陈鲁原, 黎励文, 武杰, 吴桔

(广东省心血管病研究所 广东省人民医院 广东省医学科学院, 广东省广州市 510100)

[关键词] 冠心病; 脂联素; 血红素加氧酶 1; 氧化应激

[摘要] 目的 通过测定冠心病患者血浆脂联素和血红素加氧酶 1 水平, 分析其与冠状动脉病变程度之间的相关性, 探讨两者在冠心病中的相互作用。方法 ELISA 法测定冠心病组、非冠心病对照组血浆脂联素、血红素加氧酶 1 的水平, 分别比较二者之间的相关性及其与冠状动脉病变程度(Gensini 积分)的相关性。结果 冠心病组血浆脂联素、血红素加氧酶 1 水平均较对照组显著降低(4.87 ± 0.24 vs 13.51 ± 0.93 mg/L, $P < 0.001$; 38.85 ± 2.86 vs 220.00 ± 28.11 μ g/L, $P < 0.001$)。按冠状动脉病变支数进一步分组, 冠状动脉病变支数多者血浆脂联素、血红素加氧酶 1 水平较冠状动脉病变支数少者亦显著降低。脂联素与血红素加氧酶 1 呈正相关($r = 0.551$, $P < 0.001$), Gensini 积分分别与血浆脂联素、血红素加氧酶 1 水平呈负相关($r = -0.526$, $P < 0.001$; $r = -0.451$, $P < 0.001$)。结论 冠心病患者血浆脂联素与血红素加氧酶 1 密切相关, 且与冠状动脉病变程度密切相关, 两者之间可能存在相互调节的作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association Between Plasma APN, Hemoxxygenase-1 and Severity of Coronary Artery Lesions in Patients With Coronary Artery Disease

LIU Fu-Cheng, CHEN Lu-Yuan, LILi Wen, WU Jie, and WU Jie

(GuangDong Provincial Cardiovascular Institute, GuangDong Provincial People's Hospital, GuangDong Provincial Academy of Medical Science, GuangZhou, GuangDong 510100)

[KEY WORDS] Coronary Artery Disease; Adiponectin; Hemoxxygenase-1; Oxidative Stress

[ABSTRACT] **Aim** The present study was aimed to analyze the associations between plasma adiponectin, hemoxxygenase-1 and severity of coronary artery lesions in patients with coronary artery disease to explore the interaction between adiponectin and hemoxxygenase-1. **Methods** The plasma levels of adiponectin and hemoxxygenase-1 were determined by ELISA in the coronary artery disease group including 81 patients and the control group including 35 patients. Correlations were analyzed between these two biochemistry marks and the severity of coronary artery lesions(Gensini integrals).

Results Plasma levels of adiponectin and hemoxxygenase-1 of coronary artery disease group were significantly lower than that of control group(4.87 ± 0.24 vs 13.51 ± 0.93 mg/L, $P < 0.001$; 38.85 ± 2.86 vs 220.00 ± 28.11 μ g/L, $P < 0.001$). Plasma levels of adiponectin and coronary artery disease in patients with more coronary artery lesions were also significantly lower than the patients with less coronary artery lesions after classification by the number of coronary artery lesions. Adiponectin was significantly associated with coronary artery disease positively($r = 0.551$, $P < 0.001$). Gensini integrals was significantly correlated with adiponectin and hemoxxygenase-1 negatively($r = -0.526$, $P < 0.001$; $r = -0.451$, $P < 0.001$). **Conclusion** Plasma adiponectin and hemoxxygenase-1 were closely associated with each other and with the severity of coronary artery lesions in patients with coronary artery disease. There're possible regulatory interactions between adiponectin and hemoxxygenase-1.

脂联素(adiponectin, APN)是由脂肪细胞分泌的胶原样蛋白, 对维持胰岛素(insulin, INS)的敏感性及抑制糖原异生过程起关键作用, 与动脉粥样硬化

(atherosclerosis, As)的发生、发展有着重要联系^[1-3]。研究表明^[4-6], 血浆 APN 水平与冠心病患者冠状动脉病变程度密切相关, 但 APN 在 As 发生发展中的作用及机制尚未完全明确。近年来认为血红素加氧酶 1(hemoxxygenase-1, HO-1)具有重要的抗氧化防御作用, HO-1 及其催化产物可以恢复血管内皮细胞的氧化-抗氧化平衡, 起到改善 As 的作用^[7-8]; 其血浆水平与冠状动脉 As 的程度密切相关^[9-10]。

APN 及 HO-1 在冠心病的发生发展过程中均发

[收稿日期] 2009-10-20 [修回日期] 2010-03-04

[作者简介] 刘福成, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为代谢综合征的分子生物学机制及药物治疗。联系电话为 020-83827812-70610。Email 为 laifucheng@163.com。陈鲁原, 硕士, 主任医师, 研究方向为高血压、研究方向为高血压、冠心病及代谢综合征的临床及药物治疗, Email 为 zyl2010@yahoo.com.cn。黎励文, 博士研究生, 副主任医师, 研究方向为高血压、冠心病及代谢综合征的临床及药物治疗。

挥重要的作用,但对于二者之间是否存在相互调节作用,目前知之甚少。本研究通过测定冠心病患者血浆 APN、HO-1水平,分析它们与冠状动脉病变程度的相关性以及二者之间的相关性,探讨 APN、HO-1与冠状动脉病变程度的相关性以及二者之间是否具有相互调节的作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象

116例我院心内科的住院患者分为冠心病组 81例和对照组 35例,包括陈旧性心肌梗死 25例、不稳定型心绞痛 36例及慢性稳定性心绞痛 20例。参照 2005年 AHA/ACC 关于上述疾病的诊断标准进行筛选,并经冠状动脉造影证实至少有一条主要冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 。根据 1984年美国心脏协会规定的冠状动脉血管图像分段评价标准和 Gensini积分系统对狭窄程度进行定量分析:狭窄 $\leq 25\%$ 为 1分, $\sim 50\%$ 为 2分, $\sim 75\%$ 为 4分, $\sim 90\%$ 为 8分, $\sim 99\%$ 为 16分, 100% (闭塞) 为 32分。按冠状动脉病变支数进一步分组,其中三支病变患者 33例,占 40%;二支病变患者 28例,占 35%;单支病变患者 20例,占 25%;对照组 35例,系因胸闷、胸痛查因收住院的患者,行冠状动脉造影排除冠心病和冠状动脉轻度狭窄。各组患者均排除中度以上肝功能不全 (ALT \geq 正常上限 3倍) 和肾功能不全 (Scr ≥ 265 mmol/L)、妊娠、传染性疾病、糖尿病及中、重度心功能不全患者 (NYHA 心功能 3~4级)。

1.2 研究方法

全部患者于入院时测量身高、体重,并计算体质指数 (body mass index, BMI),记录收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)。次日晨空腹采血送检血糖、血脂等生化指标,由医院检验科自动生化分析仪测定。同时取 4 mL 静脉血注入肝素钠试管,30分钟内常温下 3 kr/m 离心 15分钟,分离血浆置入 -70°C 冰箱保存待测 APN、HO-1。血浆 APN、HO-1采用定量的酶联免疫法 (ELISA 法) 测定。APN 的测定使用美国 AssayPro 公司试剂盒 (批内变异为 4.5%, 批间变异为 6.5%), HO-1 的测定使用美国 USC SCIENCE & TECHNOLOGY 公司试剂盒 (批内变异为 3.3%, 批间变异为 9%)。

1.3 统计学分析

所有数据输入计算机,使用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 *t* 检验,多组均数比较采用方差分

析,进一步两两比较采用 LSD 法。计数资料的比较采用 χ^2 检验。直线相关分析采用 Pearson 法。 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 两组患者基本资料的比较

两组之间性别、吸烟年支数、血压、BMI 及甘油三酯 (TG) 水平差异无显著性。冠心病组年龄、空腹血糖 (FPG)、餐后两小时血糖 (H2PPG)、总胆固醇 (TC) 及 LDLC 水平显著高于对照组,高密度脂蛋白胆固醇 (HDL) 水平显著低于对照组 (表 1)。

表 1 基本资料的比较

| 指 标 | 冠心病组 | 对照组 |
|--------------------------------|------------------------------|------------------|
| <i>n</i> | 81 | 35 |
| 性别 (男/女) | 61/20 | 21/14 |
| 年龄 (岁) | 60.9 \pm 1.0 ^a | 52.4 \pm 1.7 |
| 吸烟年支数 | 306.2 \pm 55.2 | 130.6 \pm 50.7 |
| SBP (mmHg) | 132.1 \pm 2.4 | 133.2 \pm 3.1 |
| DBP (mmHg) | 77.7 \pm 1.3 | 79.9 \pm 2.2 |
| BMI (kg/m^2) | 24.7 \pm 1.1 | 24.4 \pm 1.1 |
| FPG (mmol/L) | 5.62 \pm 0.17 | 4.96 \pm 0.12 |
| H2PPG (mmol/L) | 8.39 \pm 0.37 ^a | 6.14 \pm 0.23 |
| TC (mmol/L) | 4.97 \pm 0.15 ^a | 3.64 \pm 0.11 |
| HDL (mmol/L) | 0.83 \pm 0.02 ^a | 1.04 \pm 0.05 |
| LDL (mmol/L) | 2.69 \pm 0.07 ^a | 2.07 \pm 0.07 |
| TG (mmol/L) | 1.84 \pm 0.21 | 1.60 \pm 0.19 |

a为 $P < 0.01$ 与对照组比较。

2.2 两组患者血浆脂联素和血红素加氧酶-1水平的比较

冠心病患者血浆 APN 及 HO-1 水平均显著低于对照组 ($P < 0.005$, 表 2)。

表 2 两组患者血浆脂联素和血红素加氧酶-1水平的比较

| 分 组 | <i>n</i> | APN (mg/L) | HO-1 ($\mu\text{g}/\text{L}$) |
|------|----------|------------------------------|---------------------------------|
| 冠心病组 | 81 | 4.87 \pm 0.24 ^a | 38.85 \pm 2.86 ^a |
| 对照组 | 35 | 13.51 \pm 0.93 | 220.00 \pm 28.11 |

a为 $P < 0.005$ 与对照组比较。

2.3 冠心病患者按冠状动脉病变支数分组比较血浆脂联素和血红素加氧酶-1水平

按冠状动脉病变支数将冠心病患者进一步分组后的方差分析结果显示,各组之间血浆 APN、HO-1

水平差异有显著。进一步两两比较结果显示,三支病变患者血浆 APN 水平较二支病变及单支病变患者显著降低,且二支病变患者亦显著低于三支病变患者;三支病变患者血浆 HO-1 水平较三支以下病变患者显著降低,但与二支病变患者差异无显著性 ($P > 0.05$),二支病变患者较单支病变患者差异亦无显著性 ($P > 0.05$ 表 3)。

表 3 按冠状动脉病变支数分组冠心病患者血浆脂联素、血红素加氧酶 1 水平的比较

| 分 组 | n | APN (mg/L) | HO-1 ($\mu\text{g/L}$) |
|-------|----|-------------------------------|-------------------------------|
| 三支病变组 | 33 | 2.68 \pm 0.21 ^{ab} | 28.78 \pm 3.58 ^a |
| 二支病变组 | 28 | 5.62 \pm 0.12 ^a | 40.71 \pm 3.67 |
| 单支病变组 | 20 | 7.43 \pm 0.12 | 52.86 \pm 7.58 |

a为 $P < 0.05$ 与单支病变比较; b为 $P < 0.05$ 与二支病变比较。

2.4 血浆脂联素和血红素加氧酶 1 水平的相关性分析

血浆 APN 与 HO-1 水平呈显著正相关 ($r = 0.551, P < 0.001$; 图 1),校正性别、年龄、吸烟、血糖、血脂各项生化指标后,APN 仍与 HO-1 呈显著正相关 ($r = 0.364, P < 0.001$)。

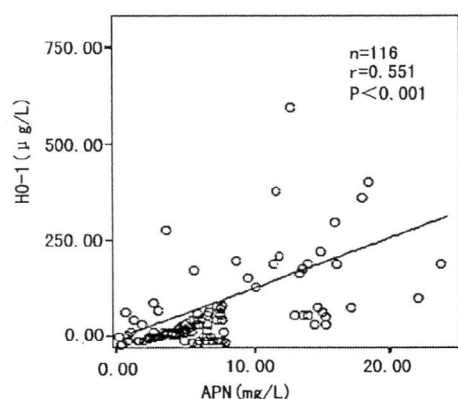


图 1 脂联素与血红素加氧酶 1 的相关性

2.5 冠心病组血浆脂联素和血红素加氧酶 1 水平与 Gensini 积分的相关性分析

血浆 APN、HO-1 水平分别与 Gensini 积分呈显著负相关 ($r = -0.739, P < 0.001$, 图 2; $r = -0.334, P < 0.001$, 图 3)。校正性别、年龄、血压、血糖、血脂各项指标后, Gensini 积分仍与 APN、HO-1 呈显著负相关 ($r = -0.971, P < 0.001$; $r = -0.323, P = 0.006$)。

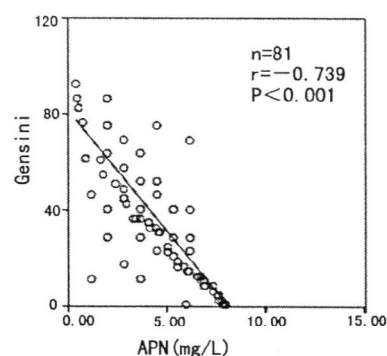


图 2 脂联素与 Gensini 积分的相关性

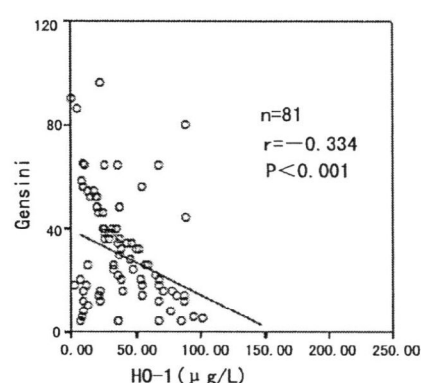


图 3 血红素加氧酶 1 与 Gensini 积分的相关性

3 讨论

As 的形成和发展是一个复杂的病理生理过程,涉及多种机制参与,其中包括了脂肪细胞因子的代谢紊乱和氧化应激机制。

冠心病组患者血浆 APN 水平较对照组显著降低,反映了冠心病患者 APN 的代谢发生了紊乱。不仅如此,本研究结果还显示如按 Gensini 积分四分位由低到高,可见血浆 APN 水平依次降低,且相互之间的差异十分显著,说明随着冠状动脉病变程度的增加,血浆 APN 的代谢紊乱逐步加重。血浆 APN 水平与冠状动脉病变程度呈显著负相关,在校正了性别、年龄、血压、血糖、血脂各项指标后,这种相关性依然存在,这与既往的研究结果一致^[4-5]。而 Broedl 等^[6]的研究结果发现, APN 不仅与冠状动脉的病变程度有关,还与混合性非钙化斑块的不稳定性有关。因此, APN 在冠心病的发生发展过程中可能发挥重要的负调控作用。

氧化应激主要通过氧化作用诱导血管基因表达、促进局部炎症反应和细胞增殖,多途径参与 As

的形成与发展。HO-1通过其降解产物 CO、胆红素和铁蛋白发挥抗氧化应激、保护细胞免受氧化应激损伤^[11],据此推测其在As的发生发展过程中可能发挥重要的病理生理效应。动物实验表明^[7] HO-1表达缺失或减少的小鼠氧化应激反应产物增加,表现为不同形式的As。Brydun A等^[12]研究发现,冠心病患者外周单核细胞中HO-1的表达显著降低,且其表达水平与冠状动脉评分呈显著的负相关。而陈宋明等人发现冠心病患者外周血白细胞HO-1的表达水平显著高于冠状动脉正常患者,且随着冠状动脉病变程度的增加其表达水平升高^[9]。两项研究结果的矛盾,说明HO-1在冠心病患者中的作用尚未明确。

本研究结果显示,冠心病患者血浆HO-1水平较非冠心病患者显著降低,二者水平相差近5.8倍。本研究中冠心病组患者的年龄、血糖、血脂差异均与对照组有显著性,这有可能导致了不同机体的炎症水平和氧化应激方面的差异,但尚不能完全解释两组HO-1水平的差异之大。冠心病患者血浆HO-1水平与冠状动脉病变程度(Gensini积分)呈显著负相关。校正性别、年龄、血压、血糖、血脂各项指标后,这种相关性依然存在,提示HO-1有可能通过调节机体的抗氧化应激能力发挥抗As作用。然而按冠状动脉病变程度分组,三支以下病变患者血浆HO-1水平虽较三支病变患者显著降低,但与二支病变患者差异无显著性。HO-1水平与冠状动脉病变程度的相关性,还有待扩大样本量作进一步的研究。

ANP及HO-1均在冠心病的病理生理过程中发挥重要的作用,那么二者之间是否存在相互调节的作用?动物实验表明^[13],通过对一氧化氮合酶表达和活性的调节,大鼠心脏HO-1的表达及血浆APN水平均显著升高。Joseph等^[14]研究发现,用血红素诱导糖尿病大鼠HO-1表达增加的同时,血浆APN水平亦升高。Cao等^[15]研究亦发现,在自发性高血压糖尿病大鼠中,HO-1表达上调的同时血浆APN水平升高。这些动物实验的结果显示,APN和HO-1的代谢之间可能存在着某种联系。本研究直线相关分析结果显示冠心病患者血浆APN与HO-1呈正相关,进一步校正性别、年龄和相关生化指标后,APN与HO-1仍呈正相关,由此推测APN与HO-1的表达可能具有互相促进的作用,这也得到动物实验结果的间接支持。虽然血浆低APN水平可促进冠状动脉As的发生和发展,但其具体的病理生理机制尚不完全明确。本研究中血浆ANP和HO-1之间

存在的显著正相关表明,APN可能参与调节机体的抗氧化应激能力,从而发挥抗冠状动脉As的作用,但这一推测还需要更深入和更多的研究证实。

综上所述,本研究进一步证实血浆APN、HO-1水平与冠状动脉As的程度密切相关,同时提示血浆两者之间关系密切,可能存在互相促进的作用。但APN、HO-1在冠心病患者中水平变化的因果关系尚未明确,需进一步的研究来证实。

[参考文献]

- [1] Yamauchi T, Kanon J, Waki H, et al. Globular APN protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278 (4): 2461-468.
- [2] Scott M, Grundy. Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(6): 2595-600.
- [3] Pischon T, Gimani CJ, Hotamisliligil GS, et al. Plasma APN levels and risk of myocardial infarction in men [J]. *JAMA*, 2004, 291 (14): 1730-737.
- [4] Yu YW, Qu X, Li JJ, et al. The relationship between plasma level of APN and coronary lesion complexity in the population of north-east China [J]. *J Int Med Res*, 2009, 37 (5): 1479-485.
- [5] Gksoy H, Dursumolu D. The association between serum APN levels and the severity of coronary artery lesions on the angiogram [J]. *Turk Kardiyol Dem Ars*, 2009, 37 (4): 241-245.
- [6] Broedl UC, Leberer C, Lehnke M, et al. Low APN levels are an independent predictor of mixed and non-calcified coronary atherosclerotic plaques [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2009, 10 (4): 310-315.
- [7] Orozco LD, Kapturczak MH, Barajas B, et al. Heme oxygenase-1 expression in macrophages plays a beneficial role in atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2007, 100 (12): 1703-711.
- [8] Betowski J, Janroz A, Borkowska E, et al. Heme oxygenase and carbon monoxide in the physiology and pathology of the cardiovascular system [J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2004, 3 (58): 83-99.
- [9] 陈宋明, 李玉光, 王东明, 等. 冠心病患者外周血白细胞血红素氧合酶1的表达与冠状动脉病变程度有关 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, 12 (5): 581-584.
- [10] 王迎洪, 马依彤, 付真彦, 等. 血红素加氧酶1基因启动子区多态性与冠心病的相关性及其对血清胆红素水平的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16 (10): 834-837.
- [11] Soares MP, Ushewa H, Brouard S, et al. Modulation of endothelial cell apoptosis by heme oxygenase-1 derived carbon monoxide [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2002, 4 (2): 321-329.
- [12] Brydun A, Watari Y, Yamamoto Y, et al. Reduced expression of heme oxygenase-1 in patients with coronary atherosclerosis [J]. *Hypertens Res*, 2007, 30 (4): 341-348.
- [13] L'Abbate A, Neglia D, Vecoli C, et al. Beneficial effect of heme oxygenase-1 expression on myocardial ischemia-reperfusion involves an increase in APN in mildly diabetic rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293 (6): H3532-541.
- [14] Ndisang JF, Jadhav A. Heme oxygenase system enhances insulin sensitivity and glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetes [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296 (4): E829-841.
- [15] Cao J, Drummond G, Inoue K, et al. Upregulation of heme oxygenase-1 combined with increased APN lowers blood pressure in diabetic spontaneously hypertensive rats through a reduction in endothelial cell dysfunction, apoptosis and oxidative stress [J]. *Int J Mol Sci*, 2008, 9 (12): 2388-406.

(此文编辑 李玲玲)