

[文章编号] 1007-3949(2010)18-08-0639-04

• 临床研究 •

稳定型心绞痛患者血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 与冠状动脉复杂病变相关

祝雪丽^{1,2}, 赵子文^{1,2}, 方军^{1,2}, 蔡炜^{1,2}, 吴黎明^{1,3}, 陈良龙^{1,2}

(1. 福建医科大学附属协和医院内科; 2. 福建省冠心病研究所; 3. 福建省老年医学研究所, 福建省福州市 350001)

[关键词] 稳定型心绞痛; 凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1; 冠状动脉复杂病变; 不稳定性斑块

[摘要] 目的 通过检测稳定型心绞痛患者血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 水平, 探讨其与冠状动脉复杂病变的存在及病变严重程度关系, 明确血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 水平对稳定型心绞痛患者冠状动脉不稳定性斑块的预测及评估意义。方法 纳入 108 例行冠状动脉造影检查的稳定型心绞痛患者, 根据冠状动脉病变特征分为简单病变组 ($n=46$) 和复杂病变组 ($n=62$)。采用 Gensini 评分系统评价冠状动脉病变的严重程度, 酶联免疫吸附法检测所有患者血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 水平。结果 复杂病变组血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 [$1.12(0.34 \sim 1.68) \mu\text{g/L}$] 明显高于简单病变组 [$0.28(0.14 \sim 0.64) \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$]。多项二元 Logistic 回归分析显示, 患者血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 是冠状动脉病变复杂性的独立预测因子 (OR 为 2.99, 95% CI 为 1.47 ~ 6.08, $P = 0.003$)。Pearson 相关分析显示, 血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 对数值与 Gensini 评分对数值之间呈正相关关系 ($R = 0.458$, $P < 0.05$)。以 $1.10 \mu\text{g/L}$ 为临界值, 血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 诊断稳定型心绞痛的敏感度为 54.8%、特异度为 93.5% ($P < 0.05$)。结论 血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 的水平是稳定型心绞痛患者存在复杂病变的独立危险因子, 它还可作为预测不稳定性斑块的血清学指标。同时, 血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 水平也与稳定型心绞痛患者冠状动脉狭窄程度相关, 可以作为判断预后的指标用于临床。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Serum Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Correlates with Coronary Lesion Complexity in Patients with Stable Angina

ZHU Xue-Li, ZHAO Zi-Wen, FANG Jun, CAI Wei, WU Li-Ming and CHEN Liang-Long

(Fujian Institute of Coronary Artery Disease & Union Hospital, Fujian Medical University, Fujian, Fuzhou 350001, China)

[KEY WORDS] Stable Angina; Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1; Coronary Lesion Complexity; Vulnerable Plaque

[ABSTRACT] **Aim** To assess whether levels of serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (sLOX-1) are correlated with angiographic coronary lesion complexity in patients with stable angina pectoris (SAP), and evaluate the value of sLOX-1 in early prediction of the vulnerable coronary atherosclerotic plaque. **Methods** Levels of sLOX-1 were measured in 108 stable angina pectoris patients (46 with simple coronary lesions and 62 with complex coronary lesions). Coronary lesions were classified as of simple or complex appearance. Gensini score system was used to measure the severity of coronary artery disease. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure sLOX-1 levels. **Results** sLOX-1 levels were significantly higher in stable angina pectoris patients with complex coronary lesions [$1.12(0.34 \sim 1.68) \mu\text{g/L}$, $n=62$] than those with simple lesions [$0.28(0.14 \sim 0.64) \mu\text{g/L}$, $n=46$] ($P < 0.05$). Polytomous Logistic regression analysis demonstrated that serum sLOX-1 level was independently associated with complex lesions (odds ratio 2.99, 95% confidence interval 1.47 to 6.08, $P = 0.003$). Pearson correlation analysis showed a positive correlation between $\log(s\text{LOX-1})$ and $\log(\text{Gensini Score})$ (correlation coefficient = 0.458, $P < 0.05$).

$1.10 \mu\text{g/L}$ is the critical value of serum sLOX-1 in the diagnosis of stable angina with sensitivity of 54.8% and specificity of 93.5% ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum sLOX-1 level is related to coronary lesion complexity in patients with stable angina pectoris which may be an independent risk factor for prediction of coronary plaque vulnerability and rupture.

研究证实, 即使稳定型心绞痛 (SAP) 患者也常有不稳定的易损斑块, 比例高达 31%^[1], 并可发生

[收稿日期] 2010-05-27 [修回日期] 2010-07-23

[基金项目] 卫生部科学研究基金-福建卫生教育联合攻关计划项目 (wk2008-2-xx)

[作者简介] 祝雪丽, 硕士研究生, 主要从事缺血再灌注损伤基础及临床研究, E-mail 为 zhuxueli7@yahoo.com.cn。通讯作者吴黎明, 硕士, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事缺血再灌注损伤基础及临床研究。通讯作者陈良龙, 博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事冠心病基础及临床研究, E-mail 为 lianglongchen@126.com。

破裂导致急性冠状动脉综合征 (ACS)。对于这类患者,用复杂昂贵的影像学方法如血管内超声 (IVUS)、断层显像 (OCT) 等来评价斑块稳定性或易损性显然不合适,简便的血清学指标是否有预测价值仍未定论。鉴此,本研究以酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (sLOX-1) 水平、冠状动脉造影 (CAG) 评价冠状动脉病变严重程度,探讨 SAP 患者 sLOX-1 水平与冠状动脉病变的关系及其临床意义。

1 对象与方法

1.1 病例及纳入标准

为福建医科大学附属协和医院心内科 2009 年 1 月至 12 月间住院患者。入选标准: 符合 2006 年欧洲心脏病学会 (ESC)《稳定型心绞痛诊治指南》标准的稳定型心绞痛患者^[2]; ④ CAG 冠状动脉至少有 1 支冠状动脉血管直径狭窄率大于 50%。排除标准: 目前发生各类型的急性冠状动脉综合征者; ④既往冠状动脉血运重建 (冠状动脉搭桥术和经皮冠状动脉介入治疗) 术者; ④合并其他器质性心脏病, 如心肌病、心瓣膜病或先天性心脏病等;

肝肾功能不全患者; 患者不愿意参加此研究。按以上标准共纳入病例 108 例, 所有患者均签署知情同意书。研究符合相关伦理规定并获得福建医科大学附属协和医院临床研究伦理委员批准。

1.2 病变分析与评分

所有病例均接受 CAG 检查, 由两个有经验的医生分别对 CAG 检查结果进行独立分析。首先, 对 CAG 影像进行 Gensini 评分^[3]以获得 Gensini 积分以评价冠状动脉病变的严重程度。

1.3 病例分组与方法

对临床 CAG 检查结果进行分析, 按照冠状动脉病变表面形态分为简单病变和复杂病变。有下列特征之一的定义为复杂病变: 病变弥漫或形态不规则或存在扇形边缘; ④管腔内充盈缺损; ④病变为息肉状突出或造影提示血栓形成。次全闭塞 (TIMI 血流 1 级) 或完全闭塞病变也作为复杂病变^[4]。无上述特征的为简单病变。按病变的特征分组: 冠状动脉简单病变组 46 例, 男 34 例, 女 12 例, 年龄 60.5 ± 11.6 岁; 冠状动脉复杂病变组 62 例, 男 37 例, 女 25 例, 年龄 59.3 ± 12.1 岁, 两组基本临床特征见表 1。

1.4 血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 水平检测

所有入选的研究对象均在入院后即采集静脉血

5 mL, 置于普通离心管, 在 2 h 内以 3 000 r/min 离心 15 min 分离血清, 以 Eppendorf 管分装后置于 -80°C 冰箱中贮存。应用 sLOX-1 试剂盒 (USCN Life 公司提供), 严格按照说明书操作以酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血清 sLOX-1 水平。

1.5 统计学处理方法

采用 SPSS13.0 软件包处理数据。以 Kolmogorov-Smirnov 检验评价数据分布的正态性, 正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布的计量资料采用中位数 (四分位间距) 表示, 计数资料以率表示。正态分布资料的两两比较采用 t 或 t' 检验, 非正态分布资料的两两比较采用 Mann-Whitney U 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。采用二项二元 Logistic 回归分析比较两组间 sLOX-1 水平及其余基线数据, 根据需要分别采取多项二元 Logistic 回归分析评价 sLOX-1 水平与稳定型心绞痛患者冠状动脉复杂病变的独立相关性; 根据血清 sLOX-1 水平和冠状动脉病变程度绘制 ROC 曲线、进行血清 sLOX-1 的诊断价值分析; 对非正态分布的 sLOX-1 水平与 Gensini 积分进行对数转换后, 采用 Pearson 相关分析法评价 sLOX-1 水平与 Gensini 积分的关系。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

两组间年龄、体质指数、收缩压、舒张压、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL)、甘油三酯 (TG)、空腹血糖等差异均无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 两组病例基本资料

基本资料	简单病变组 ($n=46$)	复杂病变组 ($n=62$)	P 值
年龄 (岁)	60.5 ± 11.6	59.3 ± 12.1	0.606
体质指数 (kg/m^2)	24.3 ± 4.6	25.0 ± 2.7	0.397
收缩压 (mmHg)	137.2 ± 22.6	136.1 ± 15.1	0.765
舒张压 (mmHg)	83.1 ± 12.8	84.5 ± 10.8	0.536
总胆固醇 (mmol/L)	4.3 ± 1.0	4.5 ± 1.0	0.322
HDL (mmol/L)	1.1 ± 0.3	1.0 ± 0.2	0.088
LDL (mmol/L)	2.5 ± 0.8	2.8 ± 0.9	0.031
甘油三酯 (mmol/L)	1.9 ± 2.5	2.4 ± 1.0	0.186
空腹血糖 (mmol/L)	5.5 ± 1.0	6.0 ± 2.0	0.154
高血压 (例)	34 (73.9%)	42 (67.7%)	0.487
2 型糖尿病 (例)	14 (30.4%)	23 (37.1%)	0.471

2.2 血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 水平

复杂病变组血清 sLOX-1 值比简单病变组显著升高 [1.12 (0.34~1.68) $\mu\text{g/L}$ 比 0.28 (0.14~0.64) $\mu\text{g/L}$, $P < 0.01$].

2.3 冠状动脉病变的 Gensini 积分值

复杂病变组冠状动脉病变的 Gensini 积分值比简单病变组显著升高 [30.50 (17.75~47.25) 比 5.0 (0.50~16.25), $P < 0.01$].

2.4 血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 与冠状动脉病变程度的关系

分别对血清 sLOX-1 水平和冠状动脉 Gensini 积分进行对数转换后,发现 sLOX-1 与冠状动脉病变程度间呈正相关关系 ($R = 0.458$, $P < 0.05$).

2.5 血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 对稳定型心绞痛患者冠状动脉病变复杂性的预测价值

将二项二元 Logistic 回归分析 (表 2) 中, P 值小于 0.05 的统计指标 (sLOX-1、LDLC), 采用多项二元 Logistic 回归向后分析法, 得出 sLOX-1 的 P 值是 0.003 ($P < 0.05$), LDLC 的 P 值是 0.189 ($P > 0.05$). 因此, 稳定型心绞痛患者血清 sLOX-1 是冠状动脉病变复杂性的独立预测因子 ($P < 0.05$).

表 2 二项二元 Logistic 回归分析

指 标	OR (95% CI)	P 值
年龄 (岁)	0.991 (0.960~1.024)	0.602
体质指数 (kg/m^2)	1.051 (0.936~1.180)	0.400
男/女 (例)	1.914 (0.834~4.395)	0.126
收缩压 (mmHg)	0.097 (0.977~1.018)	0.762
舒张压 (mmHg)	1.011 (0.978~1.045)	0.532
总胆固醇 (mmol/L)	1.223 (0.823~1.816)	0.319
HDLC (mmol/L)	0.267 (0.058~1.234)	0.091
LDLC (mmol/L)	1.639 (1.036~2.593)	0.035
甘油三酯 (mmol/L)	1.242 (0.888~1.737)	0.206
空腹血糖 (mmol/L)	1.285 (0.879~1.878)	0.196
高血压	0.741 (0.318~1.728)	0.488
2型糖尿病	1.544 (0.689~3.463)	0.291
sLOX-1 ($\mu\text{g/L}$)	3.296 (1.629~6.671)	0.001

2.6 血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 对稳定型心绞痛患者冠状动脉病变复杂性检测界值与价值

两组血清 sLOX-1 水平以复杂组病变作为阳性

对照, 根据血清 sLOX-1 水平和冠状动脉病变两个因素绘制 ROC 曲线 (图 1)。取敏感度与特异度之和最大时 sLOX-1 水平作为临界值, 计算灵敏度等指数, 可得 sLOX-1 值为 1.10 $\mu\text{g/L}$ 时诊断价值最大, 灵敏度为 54.8%, 特异度为 93.5%, sLOX-1 可作为稳定型心绞痛患者冠状动脉复杂病变的一个排除性指标。

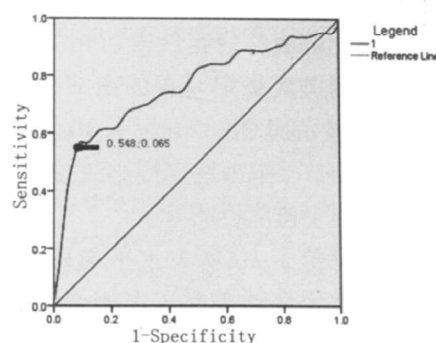


图 1 根据血清 sLOX-1 水平和冠状动脉病变绘制的 ROC 曲线

3 讨论

冠状动脉不稳定性斑块包括易破损的斑块、可能含有血栓成分的斑块及进展迅速的斑块。冠状动脉造影的复杂病变往往能反映冠状动脉斑块的不稳定性, 并且能提供冠心病患者的预后信息。因此, 有必要寻找无创的血清学标志物来评价其与冠状动脉复杂病变的关系, 以用于对稳定型心绞痛患者的诊断、危险分级及治疗作指导^[5]。然而, 国内外却只有少量的研究来评价血清学标志物与稳定型心绞痛患者冠状动脉复杂病变的关系^[6-7]。

LOX-1 主要表达在内皮细胞 (EC), 在血管平滑肌细胞 (VSMC)、巨噬细胞、血小板、纤维细胞也有表达^[8-12], 主要功能是结合、内吞并降解 ox-LDL^[13], 在动脉粥样硬化和 ACS 的发生和发展中起重要作用^[14-15]。与许多具有单个跨膜结构的膜表面受体一样, LOX-1 可以被蛋白水解为可溶性的 sLOX-1^[16], sLOX-1 能够反映 LOX-1 的表达水平^[17] 并被视为冠心病尤其是 ACS 的血清学预测因子^[18-19]。然而, sLOX-1 水平与斑块的稳定性及冠状动脉病变严重程度之间的关系尚不明确, 尤其是在稳定型心绞痛患者中。

我们发现, 在稳定型心绞痛患者中, 冠状动脉复杂病变者血清 sLOX-1 水平明显高于冠状动脉简单病变组。同时, 通过多项二元 Logistic 分析进一步发现, sLOX-1 水平为稳定型心绞痛患者中存在冠状动

脉复杂病变的独立预测因子。近年来,无论在基础研究领域还是临床研究领域,有大量的证据证明 LOX-1 与冠心病的始动密切相关。Hayashida 等^[20]研究发现,ACS 患者中血清 sLOX-1 水平明显高于正常者及稳定型心绞痛患者;Kamezaki 等^[21]研究发现稳定型心绞痛患者中血清 sLOX-1 水平与氧化应激水平独立相关。与前面的研究一致,本研究进一步提示了 sLOX-1 水平可能与稳定型心绞痛患者冠状动脉粥样硬化斑块的稳定性密切相关, sLOX-1 水平可能成为预测斑块稳定与否的血清学指标,并且 ROC 曲线结果显示 sLOX-1 值为 1.10 $\mu\text{g/L}$ 时诊断价值最大, sLOX-1 可作为稳定型心绞痛患者冠状动脉复杂病变的一个排除性指标。

本研究还评价了 sLOX-1 水平与稳定型心绞痛患者冠心病严重程度的关系。由于 Gensini 评分更有效并能够提供客观的具体数值^[22],我们选择 Gensini 评分系统来评价冠状动脉病变严重程度。Lubrano 等^[19]证明在冠心病患者中,冠状动脉病变较严重的患者血清 sLOX-1 水平较病变较轻的患者明显升高。与前面的研究一致,本研究通过分析发现血清 sLOX-1 水平与稳定型心绞痛患者 Gensini 评分密切相关,从而进一步证明了血清 sLOX-1 水平可以成为稳定型心绞痛患者中预测冠状动脉严重程度的指标。

本研究最主要的局限在于样本量相对较少,并且是一个横断面研究。因此,本研究的结果需要在大量样本的前瞻性研究中得到进一步证实。

综上所述,本研究发现血清 sLOX-1 水平为稳定型心绞痛患者中存在冠状动脉复杂病变的独立危险因素,并且其水平与冠心病病变的严重程度密切相关。因此,血清 sLOX-1 水平可能成为预测稳定型心绞痛患者冠状动脉斑块不稳定性及病变严重程度的重要指标。

[参考文献]

- [1] Myeong-Ki Hong, Mintz GS, CheolWan Lee, et al. Comparison of coronary plaque rupture between stable angina and acute patients myocardial infarction: a three-vessel intravascular ultrasound study in 235 patients [J]. *Circulation*, 2004, **110** (8): 928-933.
- [2] Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide [J]. *J Clin Invest*, 1991, **87** (4): 1402-412.
- [3] Gensini GC. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, **51** (3): 606.
- [4] Ambrose JA, Winters SL, Stem A, et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina pectoris [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1985, **5** (3): 609-616.
- [5] Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine [J]. *Heart*, 2006, **92** (6): 843-849.
- [6] Fumiyuki Otsuka, Seigo Sugiyama, Sunao Kojima, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48** (6): 1155-162.
- [7] Brilakis ES, McConnell JR, Lennon RJ, et al. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up [J]. *Eur Heart J*, 2005, **26** (2): 137-144.
- [8] 魏春阳, 刘昌慧, 赵志明. 血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 与动脉粥样硬化 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, **12** (3): 367-369.
- [9] Chen M, Kakutani M, Nankai T. Activation-dependent surface expression of LOX-1 in human platelets [J]. *Biochim Biophys Res Commun*, 2001, **282** (1): 153-158.
- [10] Kataoka H, Kume N, Miyamoto S. Oxidized LDL modulates Bax/Bcl-2 through the lectin-like ox-LDL receptor-1 in vascular smooth muscle cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, **21** (6): 955-960.
- [11] Yoshida H, Kondratenko N, Green S. Identification of the lectin-like receptor of oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor [J]. *Biochem J*, 1998, **334** (Pt1): 9-13.
- [12] Chen K, Chen J, Liu Y, et al. Adhesion molecule expression in fibroblasts: A alteration in fibroblast biology after transfection with LOX-1 plasmids [J]. *Hypertension*, 2005, **46** (3): 622-627.
- [13] Sawamura T, Kume N, Aoyama T, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein [J]. *Nature*, 1997, **386** (6620): 73-77.
- [14] 尹凯, 涂玉林, 桂庆军. 凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 与动脉粥样硬化易损斑块 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, **16** (7): 572-574.
- [15] Hayashida K, Kume N, Murase T, et al. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis [J]. *Circulation*, 2005, **112** (6): 812-818.
- [16] Murase T, Kume N, Kataoka H, et al. Identification of soluble forms of lectin-like oxidized LDL receptor-1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, **20** (3): 715-720.
- [17] Brinkley TE, Kume N, Mitsuoka H, et al. Variation in the human lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (LOX-1) gene is associated with plasma soluble LOX-1 levels [J]. *Exp Physiol*, 2008, **93** (9): 1085-090.
- [18] Fumihiko Kamezaki, Kazuhito Yamashita, Hiromi Tasaki, et al. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 correlates with oxidative stress markers in stable coronary artery disease [J]. *Int J Cardiol*, 2009, **134** (2): 285-287.
- [19] Lubrano V, DelTurco S, Nicolini G, et al. Circulating levels of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 are associated with inflammatory markers [J]. *Lipids*, 2008, **43** (10): 945-950.
- [20] Hayashida K, Kume N, Murase T, et al. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: a novel marker for early diagnosis [J]. *Circulation*, 2005, **112** (6): 812-818.
- [21] Kamezaki F, Yamashita K, Tasaki H, et al. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 correlates with oxidative stress markers in stable coronary artery disease [J]. *Int J Cardiol*, 2009, **134** (2): 285-287.
- [22] Yavuz B, Kabakci G, Aksoy H, et al. Determining the relationship between metabolic syndrome score and angiographic severity of coronary artery disease [J]. *Int J Clin Pract*, 2008, **62** (5): 717-722.

(此文编辑 许雪梅)