

晚期糖基化终末产物、臂-踝脉搏波传导速度与冠状动脉狭窄程度的相关性

高锦雄, 梁碧霞, 彭海军, 严炳存, 李明光, 石延科

(中山市博爱医院心内科, 广东省中山市 528403)

[关键词] 晚期糖基化终末产物; 臂-踝脉搏波传导速度; 冠状动脉狭窄

[摘要] **目的** 探讨晚期糖基化终末产物(AGE)、动脉硬化与冠状动脉病变狭窄程度间的关系。**方法** 采用VP1000动脉硬化检测仪测定105例冠状动脉轻中度狭窄患者、130例冠状动脉重度狭窄患者和150例年龄相当的健康对照者的臂-踝动脉脉搏波传导速度(baPWV),同时检测受试者外周血清中AGE含量。**结果** 与健康对照者相比,冠状动脉轻中度狭窄患者血清AGE、baPWV均显著升高($P < 0.001$),且在冠状动脉重度狭窄患者中增高更明显($P < 0.001$);Logistic回归分析显示AGE、baPWV均为冠状动脉病变严重程度的一项重要危险因素($P < 0.001$);相关分析显示血清AGE水平与baPWV呈显著正相关($r = 0.692, P < 0.001$)。**结论** 血清AGE为冠状动脉病变狭窄程度的一项独立危险因素,可能在冠状动脉病变狭窄程度的发生发展过程中起一定作用。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Advanced Glycation End Products, Brachial-ankle Pulse Wave Velocity and Severity of Coronary Artery Disease

GAO Jin-Xiong, LIANG Bi-Xia, PENG Hai-Jun, YAN Bing-Cun, LI Ming-Guang, and SHI Yan-Ke

(Department of Cardiology, Boai Hospital of Zhongshan City, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

[KEY WORDS] Advanced Glycation End Products; Brachial-ankle Pulse Wave Velocity; Coronary Artery Stenosis

[ABSTRACT] **Aim** To elucidate the relationship between advanced glycation end products (AGE), arterial stiffness and the degree of coronary artery stenosis in Chinese Han patients. **Methods** The serum concentration of AGE was measured and the brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) was detected in 105 cases of mild/moderate coronary stenosis, 130 cases of serious coronary stenosis and 150 aged-matched control subjects. **Results** Serum AGE and baPWV were significantly higher in the mild/moderate coronary stenosis and serious coronary stenosis patients when compared with the control subjects ($P < 0.001$). In Logistic regression analysis, serum AGE and baPWV were independently associated with the degree of coronary artery stenosis ($P < 0.001$). Further analysis showed that AGE was significantly and positively correlated with baPWV ($r = 0.692, P < 0.001$). **Conclusions** Serum AGE was an independent risk factor of the severity of coronary artery disease and might be involved in the development of coronary artery stenosis through inducing arterial stiffness.

晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGE)是体内蛋白质中赖氨酸部分、脂类或核酸与还原糖的羰基在无酶的条件下发生反应,形成Schiff碱,经Amadori反应重排后形成相对稳定的糖基化产物^[1]。AGE通过直接修饰蛋白质、脂质、核酸等以及与AGE受体结合的方式直接或间接导致血管疾病的发生发展^[2]。有报道冠心病患

者血清中羧甲基赖氨酸(Nε-carboxymethyl-lysine, CML)的含量较正常对照组明显增高,支持AGE在冠心病的发病中起重要作用^[3]。进一步研究发现,机体内AGE与动脉硬化密切相关。最近报道在一相对健康、社区居住的成年人队列中血清AGE升高与动脉僵硬增加呈独立相关^[4]。然而,目前对于AGE、动脉硬化及冠状动脉病变严重程度三者

[收稿日期] 2013-04-15

[基金项目] 中山市卫生局医学科研立项项目(J2011095)

[作者简介] 高锦雄,博士,主治医师,主要从事冠心病机制及临床研究,E-mail为 wishabc@hotmail.com。梁碧霞,主管护师,主要从事冠心病护理研究。彭海军,主治医师,主要从事高血压发病机制及临床研究。通讯作者石延科。

之间的关系报道甚少。本研究旨在探讨 AGE、动脉硬化及冠状动脉病变狭窄程度的相关性。

1 对象和方法

1.1 研究对象

回顾分析 2010 年 1 月至 2012 年 9 月在中山市博爱医院心内科的住院患者,均系无血缘关系的中国汉族人,共 385 例。其中冠心病以冠状动脉造影为确诊依据,根据冠状动脉造影结果将研究对象分为两组:冠状动脉管径狭窄 $\geq 50\%$ 且 $< 75\%$ 者为轻中度狭窄组,管径狭窄 $\geq 75\%$ 为重度狭窄组。入选轻中度狭窄组 105 例,男性 69 例,女性 36 例,年龄 62.6 ± 11.9 岁;重度狭窄组 130 例,男性 106 例,女性 24 例,年龄 62.5 ± 9.4 岁。健康对照者来自同期中山市博爱医院健康体检中心,经询问病史、体检、实验室检查、心电图、胸片检查等排除冠心病、高血压、肿瘤、严重肝肾疾病等,家族中一、二级亲属无原发性高血压、心脑血管疾病和糖尿病史,健康对照者 150 例,男性 66 例,女性 84 例,年龄 63.1 ± 9.7 岁。上述入选对象均排除肾功能不全、肝脏疾病、恶性肿瘤和自身免疫性疾病。

1.2 标本采集与临床指标检测

所有入选患者均在入院 24 h ~ 72 h 内清晨空腹抽肘静脉血,其中 4 mL 经乙二胺四乙酸二钠抗凝后用于检测 AGE,其余按相应要求送检血生化、血脂、血糖等项目,均由中山市博爱医院检验科全自动生化分析仪测量。入选患者根据病情在入院一周内行超声心动图检查,采用 Acuson-Sequoia512 超声心动仪检测,探头频率 3.5 MHz。通过 Devereux 公式^[5]计算左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)。以美国超声学会推荐的标准^[6]平面测量左心室结构指标如左心室收缩期末内径(left ventricular end systolic dimension, LVESD)及左心室舒张期末内径(left ventricular end diastolic dimension, LVEDD)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)等。各项指标均连续测量 3 个周期,取平均值。

1.3 冠状动脉造影

采用 Judkin's 法,多体位左、右冠状动脉造影。由两位介入治疗专家在不知道各项检测指标的情况下共同判断病变血管的狭窄程度。冠心病的诊断标准为:至少有 1 支主要血管(左主干、左前降支、回旋支和右冠状动脉及其主要分支)狭窄程度 $\geq 50\%$ 。冠状动脉管径狭窄 $< 75\%$ 者为轻中度狭

窄,管径狭窄 $\geq 75\%$ 为重度狭窄。

1.4 血清 AGE 浓度测定

血清 AGE 浓度采用 Human ELISA 试剂盒(R&D Systems, Inc, USA)测定,按制造商提供的试剂盒说明书制作标准曲线和标本测定。由中山市博爱医院检验科全自动酶标仪、生化分析仪测量。

1.5 脉搏波传导速度的检测

采用 BP-203RPE II (VP1000)动脉硬化检测仪(OMRON, Japan)测定,所有受试者在检测前一天及当天禁止饮酒、咖啡、浓茶,禁止吸烟,受检者取仰卧位,闭目休息 5 ~ 10 min,将容积感受器分别夹于左右手臂内侧、左右脚踝内侧,开始预采集左右肱动脉段及胫动脉段的脉搏波,并调节波幅大小,待波形稳定、波幅适中后正式采集各段动脉的脉搏波,采集时间自动设置为 5 min,脉搏波采集完毕后计算机自动获取波形数据并加以分析得出各段动脉左右侧的脉搏波传导速度,取其平均值获得臂-踝脉搏波传导速度(brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)。

1.6 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用独立样本 *t* 检验,多组间比较用方差分析(one-way ANOVA),计量资料不满足方差齐性时采用 Welch 法,组间两两比较方差齐性用 LSD 法,方差不齐用 Tamhane 法;组间计数资料的比较采用 Pearson chi-square 检验;Spearman's 相关分析用于确定血清 AGE、baPWV 水平与冠状动脉狭窄程度的两两相关性强度。用 Logistic 回归分析确定 AGE、baPWV 水平与冠状动脉狭窄程度的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各项临床检测指标比较

轻中度狭窄组收缩压、舒张压、甘油三酯(triglyceride, TG)和空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)显著高于健康对照组($P < 0.05$),E/A 低于健康对照组($P < 0.01$);而重度狭窄组收缩压、舒张压、TG 和 FBG 显著高于健康对照组($P < 0.05$),高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和 E/A 显著低于健康对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。其余指标包括年龄、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、LVEF、LVEDD 及 LVESD 在三组间均无统计学差异($P > 0.05$;表 1)。

表 1. 各组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of general clinical indexes in each group

项目	健康对照组 (n = 150)	轻中度狭窄组 (n = 105)	重度狭窄组 (n = 130)
年龄(岁)	63.1 ± 9.7	62.6 ± 11.9	62.5 ± 9.4
男性	44.0%	65.7%	81.5%
吸烟情况			
不吸烟	84.7%	68.6%	60.0%
曾吸烟	5.3%	20.0%	34.6%
目前吸烟	10.0%	11.4%	5.4%
饮酒情况			
极少/不饮酒	90.7%	85.7%	86.2%
曾饮酒	5.3%	13.3%	11.5%
饮酒	4.0%	1.0%	2.3%
收缩压(mmHg)	118.2 ± 20.0	141.4 ± 27.6 ^a	131.9 ± 26.1 ^{ab}
舒张压(mmHg)	71.7 ± 14.7	80.3 ± 16.8 ^a	77.4 ± 14.4 ^a
TG (mmol/L)	1.4 ± 0.9	1.76 ± 1.2 ^a	2.0 ± 1.6 ^a
TC (mmol/L)	4.6 ± 1.0	4.7 ± 1.0	4.7 ± 1.1
HDLc (mmol/L)	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.3	1.1 ± 0.3 ^a
LDLc (mmol/L)	2.5 ± 0.7	2.64 ± 0.7	2.6 ± 0.8
FBG (mmol/L)	5.1 ± 1.0	5.5 ± 1.1 ^a	5.6 ± 1.5 ^a
LVEF (%)	59.0 ± 11.2	55.8 ± 13.7	56.2 ± 13.4
E/A	1.2 ± 0.7	0.9 ± 0.4 ^a	1.0 ± 0.8 ^a
LVEDD (mm)	48.7 ± 11.1	47.9 ± 9.0	47.8 ± 7.6
LVESD (mm)	30.8 ± 12.1	30.3 ± 11.8	29.9 ± 9.8
高血压病史	0	27.6%	28.5%
糖尿病史	0	30.5%	25.4%
服用药物			
阿司匹林	16.0%	62.9%	76.9%
ACEI/ARB	18.7%	57.1%	61.5%
β受体阻滞剂	12.0%	43.8%	57.7%
他汀治疗	14.0%	43.8%	81.5%
二甲双胍	0	25.7%	24.6%

a 为 $P < 0.05$, 与健康对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与轻中度狭窄组比较。

2.2 各组 AGE、baPWV 比较

与健康对照者相比,轻中度狭窄患者血清 AGE 水平和 baPWV 显著升高 ($P < 0.001$),且重度狭窄患者血清 AGE 水平和 baPWV 增高更明显 ($P < 0.001$;表 2)。

表 2. 各组 AGE、baPWV 比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of serum AGE, baPWV in each group

分组	AGE ($\mu\text{g/L}$)	baPWV (cm/s)
健康对照组 (n = 150)	115.31 ± 12.98	1279.12 ± 149.34
轻中度狭窄组 (n = 105)	150.27 ± 36.47 ^a	1583.82 ± 211.72 ^a
重度狭窄组 (n = 130)	213.43 ± 36.41 ^{ab}	1855.90 ± 140.81 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与健康对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与轻中度狭窄组比较。

2.3 血清 AGE、baPWV 与冠状动脉狭窄程度的关系

相关分析显示,血清 AGE 水平与冠状动脉狭窄程度呈正相关 ($r = 0.805$, $P < 0.001$),即使在校正了年龄、性别、烟酒史、血压、血脂、药物治疗史和有

否合并糖尿病等潜在混杂因素后,同样得出上述相似结果 ($r = 0.719$, $P < 0.001$;图 1)。baPWV 与冠状动脉狭窄程度也呈正相关 ($r = 0.833$, $P < 0.001$),即使在校正了相同潜在混杂因素后也得出上述相似结果 ($r = 0.733$, $P < 0.001$;图 2)。Logistic 回归分析显示,经校正多重动脉粥样硬化危险因素后,AGE 为冠状动脉轻中度狭窄及重度狭窄的一项重要危险因素 (OR 值为 1.074, 95% CI 为 1.040 ~ 1.110, $P < 0.001$; OR 值为 1.107, 95% CI 为 1.026 ~ 1.194, $P = 0.009$); baPWV 为冠状动脉轻中度狭窄及重度狭窄的一项重要危险因素 (OR 值为 1.011, 95% CI 为 1.007 ~ 1.015, $P < 0.001$; OR 值为 1.010, 95% CI 为 1.000 ~ 1.020, $P = 0.046$)。

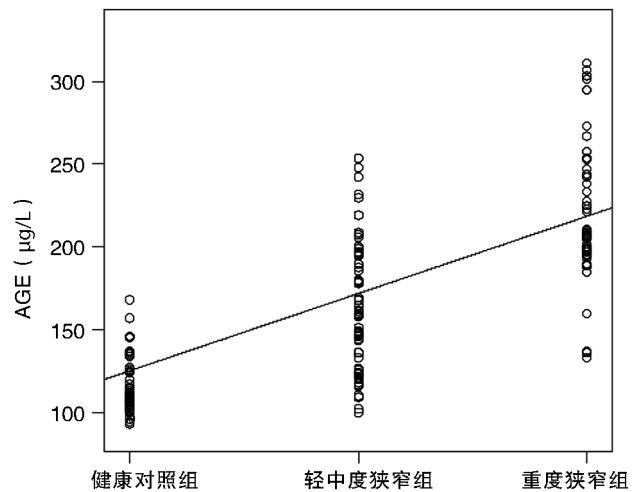


图 1. 血清 AGE 水平与冠状动脉狭窄程度的相关性分析
Figure 1. Correlation between serum levels of AGE and the degree of coronary artery stenosis

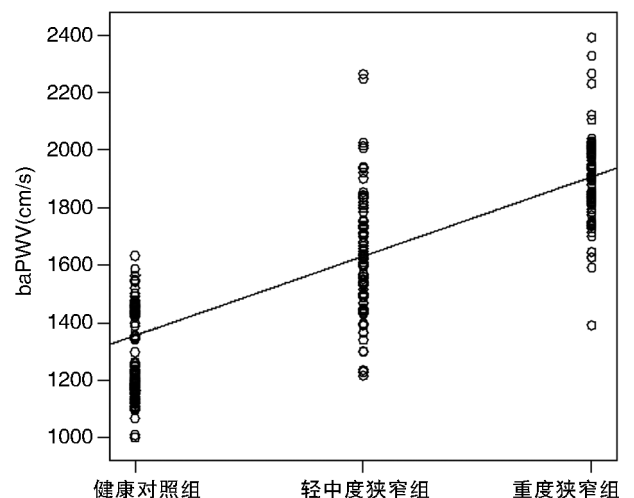


图 2. baPWV 与冠状动脉狭窄程度的相关性分析
Figure 2. Correlation between baPWV and the degree of coronary artery stenosis

2.4 AGE 与 baPWV 的相关性

血清 AGE 水平与 baPWV 呈显著正相关 ($r = 0.692, P < 0.001$; 图 3)。

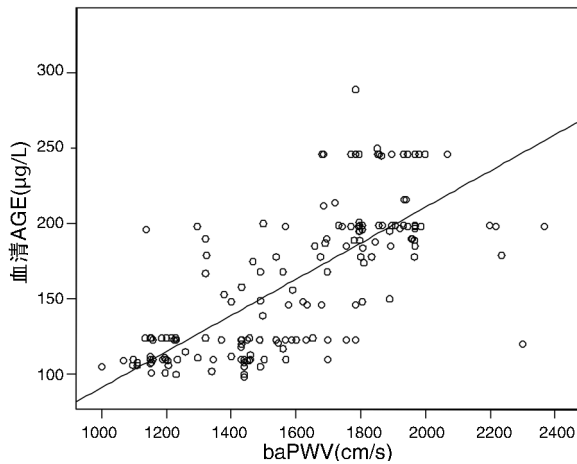


图 3. AGE 与 baPWV 的相关性分析

Figure 3. Correlation between serum levels of AGE and baPWV

3 讨论

AGE 是蛋白或脂质的非酶促糖基化和氧化产物,在诸如糖尿病、心血管疾病、炎症、肾衰及衰老等各种不同的生物学背景下在体内不断蓄积。在外部刺激如缺血应激、免疫/炎症刺激、机械损伤或脂质变性时 AGE 主要通过与其细胞表面特异受体—晚期糖基化终末产物受体 (receptor for advanced glycation end product, RAGE) 相互作用,激活多种信号转导机制,引起 NF- κ B 和 cAMP 效应元件结合蛋白 (cAMP response element binding protein, CREB) 激活以及 ROS 快速生成,上调炎症因子及促凝因子的表达,扩大免疫/炎症反应,导致一连串促炎/促凝的级联反应,引起平滑肌细胞增殖和细胞外基质形成,导致内膜过度增生和再狭窄,从而认为与冠状动脉狭窄程度的发病机制有关^[7-10]。有研究报道血清 AGE 水平与合并/不合并糖尿病的冠心病患者冠状动脉粥样硬化程度相关^[11,12];相关研究表明血清 AGE 是冠状动脉支架内再狭窄 (in-stent restenosis, ISR) 的一项极好的预测因子^[13,14]。我们的研究为上述观点提供了有力的依据。本研究不仅证实了血清 AGE 水平与冠状动脉病变狭窄程度呈正相关,还发现 AGE 为冠状动脉病变严重程度的一项重要危险因素,支持血清 AGE 浓度的变化与动脉粥样硬化斑块形成及冠状动脉病变严重程度密切相关。

动脉硬化是血管老化的一项必要条件,近年来其无创性检测备受关注。而 PWV 作为一项动脉硬化指数,已被广泛应用。相关研究表明, PWV 是一项反映血管状况,甚至是心血管疾病风险的可靠指标,可用于对无症状及冠心病患者进行危险分层^[15]。Yamashina 等^[16]研究提示 PWV 增加与冠状动脉粥样硬化程度呈正相关。Tsuchiya 等^[17]发现在无症状的 2 型糖尿病患者小腿动脉硬化与冠状动脉钙化的严重性相关。本研究同样证实 baPWV 增加与冠状动脉狭窄程度呈正相关,进一步研究发现 baPWV 为冠状动脉病变严重程度的一项独立危险因素,这与上述的观点相一致,支持 PWV 是冠状动脉病变的独立的强预测因子。

研究显示 AGE 与动脉硬化密切相关。AGE 介导动脉管壁分子内及分子间的胶原交联,通过改变其表面电荷和填充密度从而使酶蛋白水解及降解的速度下降,最终降低动脉顺应性^[18]。本研究探讨了 AGE、动脉硬化及冠状动脉病变严重程度三者之间的关系,发现 AGE、baPWV 均为冠状动脉病变严重程度的一项重要危险因素,通过相关性分析还发现 AGE 与 baPWV 呈显著正相关,从而证实了 AGE 与动脉硬化的密切关系,同时也说明 AGE 可能通过加速动脉硬化从而在冠状动脉狭窄程度的发生发展过程中发挥重要作用。可以理解为:①AGE 尤其蓄积在动脉粥样硬化斑块中,与再狭窄有关的所有细胞如炎症细胞、平滑肌细胞上表面特异性受体 RAGE 相互作用;在血管壁 AGE-RAGE 的相互作用引起炎症反应、平滑肌细胞增殖和细胞外基质形成,导致内膜过度增生和再狭窄^[7];②循环 AGE 与血管内皮细胞上的 RAGE 结合后增加血管通透性、促进血液成分在血管壁沉积,造成血管基底膜增厚变硬,加速动脉硬化进程;同时通过增加氧自由基产生、减少内皮细胞 NO 合成等损伤内皮细胞功能,影响血管收缩舒张功能^[1];③动脉损伤后引起 AGE 与表达 RAGE 的单核细胞相互作用,促使炎症细胞迁移至损伤处并释放生长因子与细胞因子;平滑肌细胞上 AGE-RAGE 的相互结合加速其超化性移行,以及细胞增殖。AGE 促使活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 快速生成,并上调多功能转录因子 NF- κ B 及转化生长因子 β 的表达,扩大细胞外基质形成^[7]。

综上所述,血清 AGE 为冠状动脉病变严重程度的一项重要独立危险因素,可能通过导致以动脉粥样硬化和动脉硬化为典型特征的动脉血管结构与功能病变,从而促进冠状动脉斑块形成及冠状动脉狭窄

程度的发生发展。

[参考文献]

- [1] Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SSD, et al. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration, and inflammation[J]. *Glycobiology*, 2005, 15 (7): 16-28.
- [2] Ziemann SJ, Kass DA. Advanced glycation end products cross-linking in the cardiovascular system potential therapeutic target for cardiovascular disease[J]. *Drugs*, 2004, 64: 2 459-470.
- [3] 许顶立, 刘艳玲, 孟素荣, 等. 冠心病患者血清糖基化终极产物 N^ε-羧甲基赖氨酸含量变化[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2000, 2 (3): 161-163.
- [4] Semba RD, Najjar SS, Sun K, et al. Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults[J]. *Am J Hypertens*, 2009, 22 (1): 74-79.
- [5] Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method[J]. *Circulation*, 1977, 55 (4): 613-618.
- [6] Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2005, 12 (18): 1 440-463.
- [7] Aronson D. Potential role of advanced glycosylation end products in promoting restenosis in diabetes and renal failure[J]. *Med Hypotheses*, 2002, 59 (3): 297-301.
- [8] Mosquera JA. Role of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) in inflammation[J]. *Invest Clin*, 2010, 51 (2): 257-268.
- [9] Volz HC, Seidel C, Laohachewin D, et al. HMGB1: the missing link between diabetes mellitus and heart failure[J]. *Basic Res Cardiol*, 2010, 105 (6): 805-820.
- [10] Tzoporis JN, Izhar S, Leong-Poi H, et al. S100B interaction with the receptor for advanced glycation end products (RAGE): a novel receptor-mediated mechanism for myocyte apoptosis postinfarction[J]. *Circ Res*, 2010, 106 (1): 93-101.
- [11] Kiuchi K, Nejima J, Takano T, et al. Increased serum concentrations of advanced glycation end products: a marker of coronary artery disease activity in type 2 diabetic patients[J]. *Heart*, 2001, 85: 87-91.
- [12] Kanauchi M, Tsujimoto N, Hashimoto T. Advanced glycation end products in nondiabetic patients with coronary artery disease[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24: 1 620-623.
- [13] McNair ED, Wells CR, Mabood Qureshi A, et al. Soluble receptors for advanced glycation end products (sRAGE) as a predictor of restenosis following percutaneous coronary intervention[J]. *Clin Cardiol*, 2010, 33 (11): 678-685.
- [14] Choi EY, Kwon HM, Ahn CW, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with in-stent restenosis in diabetic patients[J]. *Yonsei Med J*, 2005, 46 (1): 78-85.
- [15] Mendona MI, Reis RP, Sousa AC, et al. Pulse wave velocity and coronary risk stratification[J]. *Rev Port Cardiol*, 2009, 28 (2): 155-171.
- [16] Yamashina A, Tomiyama H, Arai T, et al. Brachialankle pulse wave velocity as marker of atherosclerotic vascular damage and cardiovascular risk[J]. *Hypertens Res*, 2003, 26 (8): 615.
- [17] Tsuchiya M, Suzuki E, Egawa K, et al. Stiffness and impaired blood flow in lower-leg arteries are associated with severity of coronary artery calcification among asymptomatic type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27: 2 409-415.
- [18] Tsilibary EC, Charonis AS, Reger LA, et al. The effect of nonenzymatic glucosylation on the binding of the main noncollagenous NC1 domain to type IV collagen[J]. *J Biol Chem*, 1988, 263: 4 302-308.

(此文编辑 文玉珊)