

## 急性心肌梗死患者血清载脂蛋白 CⅢ水平的意义分析

王一同, 贾志梅

(中国医科大学附属第一医院心血管内科, 辽宁省沈阳市 110000)

[关键词] 急性心肌梗死; 载脂蛋白 CⅢ; 炎症反应

[摘要] **目的** 研究载脂蛋白 CⅢ在急性心肌梗死患者和非冠心病患者血清中的水平是否具有显著性差异, 并探讨其临床意义。**方法** 选取心内科住院治疗的患者共 110 例, 将其分为急性心肌梗死组(84 例)与非冠心病组(26 例)。收集患者住院期间的一般临床资料, 包括年龄、性别、是否有高血压、糖尿病、血脂异常症、吸烟史; 血生化指标等资料, 包括血清肌钙蛋白 I、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、尿酸、同型半胱氨酸、血清脑钠肽、射血分数; 血清炎症指标资料, 包括血清胱抑素 C 及高敏 C 反应蛋白。测定每位患者血清载脂蛋白 CⅢ的浓度, 比较急性心肌梗死组与非冠心病组患者各项临床资料及载脂蛋白 CⅢ的水平。**结果** 心肌梗死组患者中男性较非冠心病组更多( $P<0.05$ ), 吸烟率较非冠心病组更高( $P<0.05$ ); 心肌梗死组患者血清肌钙蛋白 I、血清脑钠肽水平高于非冠心病组( $P<0.05$ ), 而 HDL、射血分数低于非冠心病组( $P<0.05$ ); 心肌梗死组血清胱抑素 C、高敏 C 反应蛋白水平显著高于非冠心病组( $P<0.01$ ), 同时测定结果显示心肌梗死组血清载脂蛋白 CⅢ水平显著高于非冠心病组( $P<0.01$ )。多元线性回归分析显示, 载脂蛋白 CⅢ与性别、吸烟史、HDL、肌钙蛋白 I、脑钠肽、射血分数、胱抑素 C、高敏 C 反应蛋白之间无显著相关性。**结论** 急性心肌梗死患者血清载脂蛋白 CⅢ水平显著高于非冠心病患者, 考虑载脂蛋白 CⅢ通过影响血脂代谢来促进动脉粥样硬化形成, 其过程中有多种炎症介质参与, 推测载脂蛋白 CⅢ可能成为急性心肌梗死炎症反应程度的预测指标。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

### The level of serum apolipoprotein CⅢ in patients with acute myocardial infarction and its significance

WANG Yi-Tong, JIA Zhi-Mei

(The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110000, China)

[KEY WORDS] Acute myocardial infarction; Apolipoprotein CⅢ; Inflammatory response

[ABSTRACT] **Aim** To observe the level of apolipoprotein CⅢ (ApoCⅢ) in the serum between the patients with acute myocardial infarction and non-coronary heart disease whether they were significantly different, and to explore its clinical significance. **Methods** A total of 110 patients were enrolled. They were divided into acute myocardial infarction group and non-coronary heart disease group, including 84 people in acute myocardial infarction group, and 26 people in non-coronary heart disease group. The clinical data of patients during hospitalization were collected, including general information such as age, sex, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking history, and blood biochemical index data, including serum troponin I (cTnI), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL), high density lipoprotein cholesterol (HDL), uric acid (UA), homocysteine, serum brain natriuretic peptide (BNP), ejection fraction (EF), and serum inflammation index data, including serum cystatin C (CysC) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP). The levels of serum apolipoprotein CⅢ in each patient were measured. **Results** Compared with non-coronary heart disease group ( $P<0.05$ ), there were more males in the myocardial infarction group, and smoking rate was higher than that of non-coronary heart disease group ( $P<0.05$ ). Serum cTnI and serum BNP in patients with myocardial infarction were higher than those in non-coronary heart disease group ( $P<0.05$ ), while HDL and EF were lower than those of non-coronary heart disease group ( $P<0.05$ ). The levels of serum CysC, hs-CRP and apolipoprotein CⅢ in the myocardial infarction group were significantly higher than those in the non-coronary heart disease group ( $P<$

[收稿日期] 2017-09-07

[修回日期] 2017-10-14

[作者简介] 王一同, 硕士, 医师, 研究方向为冠心病, E-mail 为 693028383@qq.com。贾志梅, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病、高血压及心力衰竭, E-mail 为 jia2015010101@126.com。

0.01)。Multivariate linear regression analysis showed that there was no significant correlation between apolipoprotein CIII and sex, smoking history, HDLC, cTnI, BNP, EF, CysC, hs-CRP which were significantly different between the two groups.

**Conclusion** The levels of serum apolipoprotein C III in patients with acute myocardial infarction were significantly higher than those in patients without coronary heart disease. Considering that apolipoprotein C III promotes the formation of atherosclerosis by affecting blood lipid metabolism and the process involves a variety of inflammatory mediators, apolipoprotein C III may be a predictor of inflammatory response to acute myocardial infarction.

近年来研究发现,在急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者血清中某些炎症指标呈现高水平,本课题选取载脂蛋白 C III (apolipoprotein C III, ApoC III)作为重点研究指标,比较其血清水平在急性心肌梗死患者与非冠心病患者中是否具有显著性差异,并分析其临床意义。ApoC III在富含甘油三酯(triglyceride, TG)的脂蛋白(triglyceride-rich lipoproteins, TRL)代谢中具有关键作用,其通过不同的机制影响 TRL 代谢,主要通过抑制脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)的活性,并抑制肝脏对 TRL 的摄取,从而延迟 TRL 残留物的分解代谢<sup>[1]</sup>。研究显示 TRL 能促进动脉粥样硬化形成,TRL 可穿透动脉壁到达内皮下层,引起内皮脂质沉积、单核细胞黏附、炎症介质的产生和氧化应激反应<sup>[2]</sup>。所以血浆中 ApoC III 的高表达提示 TRL 残留物增多,动脉粥样硬化持续进展,提示与冠心病及急性心肌梗死相关。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象和分组

选取 2015 年 12 月至 2016 年 5 月期间,于中国医科大学附属第一医院心内科住院治疗的患者共 110 例,将其分为急性心肌梗死组(以下简称心肌梗死组)与诊断排除冠心病组(以下简称非冠心病组)。心肌梗死组共 84 例,包括急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 60 例和急性非 ST 段抬高型心肌梗死患者 24 例。其入选标准须满足以下①~④中至少前 3 条<sup>[3]</sup>:①缺血性胸痛的临床病史;②心电图的动态演变;③血清心肌坏死标志物浓度的升高:本研究采取血清肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI)升高超过参考范围上限的第 99 百分位点<sup>[4]</sup>,即 0.26 mmol/L;④经冠状动脉造影证实存在冠状动脉严重狭窄或阻塞者。非冠心病组共 26 例,规定其入选标准为:疑诊冠心病入院行冠状动脉 CTA 或冠状动脉造影检查,冠状动脉 CTA 或冠状动脉造影示任一支血管狭窄程度小于 20% 的患者<sup>[3]</sup>。排除标准:①合并急性感染、近期(1 个月内)创伤或手术、肿瘤、血液系统疾病、自身免疫性疾病等的患者;②合

并原发性心肌病、风湿性心脏瓣膜病、先天性心脏病、主动脉夹层、动脉瘤、肺动脉栓塞的患者;③合并肝、肾功能不全,既往心功能衰竭的患者;④近期(3 个月内)发生脑卒中的患者;⑤ 24 h 内死亡患者。

### 1.2 检测方法

ApoC III 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,血脂分析采用免疫比浊法测定,尿酸(uric acid, UA)采用过氧化物酶偶联法测定,cTnI、血清脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)采用化学发光微粒子免疫分析法测定,胱抑素 C(cystatin C, CysC)采用胶乳免疫比浊法测定,高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)采用散射比浊法测定。

### 1.3 研究对象住院期间临床资料

收集两组患者住院期间的各项临床资料:患者的一般临床资料,包括年龄、性别、是否伴有高血压、糖尿病及血脂异常症、是否有吸烟史;患者的血生化指标资料,包括患者的血清 cTnI、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDLC)、UA、Hcy、血清 BNP、超声心动图测定的射血分数(ejection fractions, EF);患者的血清炎症指标资料,包括 CysC、hs-CRP 及研究指标 ApoC III 的水平。所有临床资料收集均在患者及家属的知情同意下进行。

### 1.4 统计学分析方法

采用 SPSS24.0 统计软件对数据进行分析处理。计量资料服从正态分布采用  $\bar{x} \pm s$  表示,计量资料不服从正态分布采用中位数(25 百分位数,75 百分位数)表示,计数资料采用百分比表示;对于呈正态分布的资料,两组间差异性比较采用两独立样本 *t* 检验,对于偏态分布的资料,两组间差异性比较采用非参数检验 Mann-Whitney U 检验。对于变量之间的相关性采用多元线性回归分析。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

两组在性别、吸烟史方面存在显著差异( $P <$

0.05), 心肌梗死组患者中男性较非冠心病组更多, 吸烟率较非冠心病组高, 而两组患者在年龄、糖尿病、高血压、血脂异常症方面差异无显著性( $P>0.05$ ; 表 1)。

## 2.2 血生化指标

两组患者的血清 cTnI、HDLc、BNP、EF 之间存

在显著性差异( $P<0.05$ ), 即心肌梗死组患者血清 cTnI、BNP 高于非冠心病组, 而 HDLc、EF 低于非冠心病组; 两组患者在血清 TG、TC、LDLc、Hcy、UA 方面差异无显著性( $P>0.05$ ; 表 1)。

表 1. 两组一般临床资料及血生化指标比较

Table 1. Comparison of general clinical data and blood biochemical indexes between two groups

资 料	非冠心病组 ( $n=26$ )	心肌梗死组 ( $n=84$ )	$P$ 值
年龄(岁)	57.52±6.45	61.75±10.64	0.074
男性[例(%)]	9(34.6)	60(71.4)	0.001
高血压[例(%)]	17(65.4)	47(56.0)	0.394
糖尿病[例(%)]	6(23.1)	24(28.6)	0.583
血脂异常症[例(%)]	13(50.0)	52(61.9)	0.281
吸烟史[例(%)]	8(30.8)	53(63.1)	0.004
cTnI( $\mu\text{g/L}$ )	0.002(0.001, 0.003)	35.09(6.11, 125.96)	<0.001
TG( $\text{mmol/L}$ )	1.40±0.54	1.55±0.68	0.334
TC( $\text{mmol/L}$ )	4.56±0.91	4.50±0.86	0.759
LDLc( $\text{mmol/L}$ )	2.99±0.78	3.03±0.84	0.815
HDLc( $\text{mmol/L}$ )	1.16±0.19	0.97±0.22	<0.001
BNP( $\text{ng/L}$ )	10.00(10.00, 19.25)	75.00(30.00, 187.00)	<0.001
UA( $\mu\text{mol/L}$ )	286.39±8.51	307.15±9.51	0.108
Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	8.77(7.03, 18.46)	10.73(8.63, 14.23)	0.141
EF(%)	65.12±3.89	54.73±7.70	<0.001

## 2.3 胱抑素 C 和高敏 C 反应蛋白水平

心肌梗死组 CysC 平均浓度、hs-CRP 中位浓度显著高于非冠心病组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ; 表 2)。

## 2.4 载脂蛋白 C III 浓度

心肌梗死组 ApoC III 浓度显著高于非冠心病组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ; 表 2)。

表 2. 两组 CysC、hs-CRP 和 ApoC III 比较

Table 2. Comparison of CysC, hs-CRP and ApoC III between two groups

指 标	非冠心病组 ( $n=26$ )	心肌梗死组 ( $n=84$ )	$P$ 值
CysC( $\text{mg/L}$ )	0.80±0.12	1.00±0.24	<0.001
hs-CRP( $\text{mg/L}$ )	0.70(0.46, 2.04)	8.79(3.58, 25.63)	<0.001
ApoC III( $\mu\text{g/L}$ )	85.52±7.97	180.52±18.97	<0.001

## 2.5 载脂蛋白 C III 与多因素相关性的多元线性回归分析

以上述两组间差异有显著性的指标为自变量、ApoC III 为应变量做多元线性回归分析, 显示模型拟

合 ANOVA 显著性为 0.985( $>0.05$ ), 各自变量系数的显著性均大于 0.05, 均没有通过显著性检验, 不能拒绝回归系数为 0 的原假设, 说明 ApoC III 与性别、吸烟史、HDLc、cTnI、BNP、EF、CysC、hs-CRP 之间无显著相关性, 各解释变量的方差膨胀因子(VIF)值都较小( $<10$ ), 说明各解释变量之间不具有共线性, 即各解释变量之间无显著相关性(表 3)。

## 3 讨 论

ApoC III 在富含甘油三酯的脂蛋白(TRL)代谢中具有关键作用<sup>[1]</sup>。ApoC III 通过不同的机制影响 TRL 代谢: (1) 有利于极低密度脂蛋白(very low-density lipoprotein, VLDL)在肝脏中的装配和生产; (2) 抑制脂蛋白脂肪酶(LPL)的活性; (3) 干扰 ApoB 或 ApoE 与肝受体的结合, 从而导致 TRL 残留物的延迟分解代谢。TRL 可穿透动脉壁到达内皮下层, 引起内皮脂质沉积、单核细胞黏附、炎症介质的产生和氧化应激反应<sup>[2]</sup>。TRL 到达内皮细胞(en-

表 3. ApoCⅢ与多因素相关性的多元线性回归分析

Table 3. Multivariate linear regression analysis between ApoCⅢ and multiple variables

	B	标准误	Beta	t	显著性	容许度	VIF
性别	-2.76	54.00	-0.01	-0.05	0.96	0.71	1.42
吸烟史	-5.40	56.57	-0.02	-0.10	0.92	0.61	1.65
HDLc	-102.09	114.21	-0.15	-0.89	0.38	0.75	1.34
BNP	-0.04	0.20	-0.04	-0.18	0.86	0.53	1.91
EF	0.26	3.59	0.01	0.07	0.94	0.55	1.81
cTnI	-0.05	0.28	-0.03	-0.19	0.85	0.78	1.28
CysC	49.83	104.90	0.07	0.48	0.64	0.81	1.23
hs-CRP	0.54	0.84	0.12	0.64	0.52	0.61	1.65

注: VIF: 方差膨胀因子, 用来验证解释变量之间是否存在共线性, VIF 的值越大, 共线性的可能越大。容许度: 方差膨胀因子的倒数, 其值越小, 共线性的可能越大。显著性: Sig 值, 即变量的显著性概率, 大于 0.05 为没有通过显著性检验, 表示线性回归效果在显著性水平  $\alpha$  下不显著。

dothelial cells, EC) 后激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 和核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B), NF- $\kappa$ B 是一种在 EC 的激活中具有重要作用的转录因子<sup>[5]</sup>。TRL 通过激活 MAPK 和 NF- $\kappa$ B, 增加白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) 和黏附分子, 包括血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、血小板/内皮细胞黏附分子、内皮/白细胞黏附分子 1 (endothelial/leukocyte adhesion molecule-1, ELAM-1) 的表达<sup>[6]</sup>。这些细胞因子均参与了动脉血管壁的炎症反应, 导致内皮细胞的破坏和粥样斑块形成。此外, TRL 的脂解产物通过增加内皮细胞的通透性来营造一个促进动脉粥样硬化的环境<sup>[6]</sup>。由此可见, ApoC Ⅲ通过影响 TRL 代谢来影响血脂的代谢, 从而促进脂质沉积及炎症反应, 促进动脉粥样硬化斑块的形成。

本研究中急性心肌梗死组和非冠心病组患者血浆 TG、TC 及 LDLc 水平差异无显著性, 而两组间 HDLc 水平有显著性差异, 急性心肌梗死组低于非冠心病组。研究表明含有 ApoC Ⅲ的 HDL 表现出较低的抗炎活性<sup>[7]</sup>。蛋白质组学分析显示, 从稳定型冠状动脉疾病或急性冠状动脉综合征患者血浆分离出的 HDL, 与从健康受试者血浆中分离出的 HDL 相比, 富含更多的 ApoC Ⅲ, 富含 ApoC Ⅲ的 HDL 不能诱导抗凋亡蛋白的表达和刺激内皮细胞中的凋亡通路<sup>[8]</sup>, 由此可以推测急性心肌梗死患者血浆 HDLc 的保护作用减弱, 其与 ApoC Ⅲ水平升高有关。

脂质沉积作用及氧化应激等炎症反应参与了动脉粥样硬化斑块的形成, 炎症介质可以刺激动脉血管平滑肌细胞分泌半胱氨酸蛋白酶, CysC 作为一

种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 可以抑制其表达, 降低其对组织的损伤作用<sup>[9]</sup>。当动脉粥样硬化斑块由于急性缺血发生破裂时, 血小板血栓形成, 活化的血小板进一步释放更多的炎症因子, 更加促进平滑肌细胞增殖分泌, 血管壁结构被进一步破坏, CysC 迅速生成。大量研究证实血清 CysC 水平在急性心肌梗死患者中显著升高<sup>[10-14]</sup>。

动脉粥样硬化斑块的主要成分是脂质池和纤维帽, 其周围有大量的炎性细胞浸润, 当不稳定性粥样斑块发生破裂时, 破裂的斑块能够释放组织因子和血小板活化因子, 同时暴露内皮下的胶原组织使血液中血小板迅速黏附聚集并且活化, 形成血栓, 导致冠状动脉短时间内闭塞, 心肌组织因急性缺血缺氧而导致坏死, 此时这些炎性细胞被迅速激活, 释放大量炎症介质, 刺激肝脏产生 hs-CRP<sup>[15]</sup>。

本研究两组间 CysC 和 hs-CRP 水平也存在显著性差异 ( $P < 0.01$ ), 即急性心肌梗死组患者 CysC 和 hs-CRP 水平显著升高, 说明急性心肌梗死患者机体内存在炎症反应。而 ApoC Ⅲ可能成为急性心肌梗死一种新的炎症评估指标。

综上所述, 急性心肌梗死患者血清载 ApoC Ⅲ水平显著高于非冠心病患者, 考虑 ApoC Ⅲ通过影响血脂代谢来促进动脉粥样硬化形成, 其过程中有多种炎症介质参与, 推测 ApoC Ⅲ可能成为急性心肌梗死炎症反应程度的预测指标。

#### [参考文献]

- [1] Norata GD, Tsimikas S, Pirillo A, et al. Apolipoprotein C-Ⅲ: From pathophysiology to pharmacology [J]. Trends Pharmacol Sci, 2015, 36(10): 675-687.
- [2] Proctor SD, Vine DF, Mamo JC. Arterial retention of apolipoprotein B(48)- and B(100)-containing lipoproteins in



- atherogenesis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2002, 13(5): 461-470.
- [3] 高润霖. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(12): 9-24.
- [4] 潘柏申. 心肌损伤标志物的研究进展与心肌梗死诊断标准的修订[J]. *临床检验杂志*, 2002, 20(3): 129-132.
- [5] Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I, et al. Very low-density lipoprotein activates nuclear factor-kappaB in endothelial cells[J]. *Circ Res*, 1999, 84(9): 1 085-094.
- [6] Norata GD, Grigore L, Raselli S, et al. Triglyceride-rich lipoproteins from hypertriglyceridemic subjects induce a pro-inflammatory response in the endothelium: molecular mechanisms and gene expression studies[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2006, 40(4): 484-494.
- [7] Marcoux C, Tremblay M, Fredenrich A, et al. Lipoprotein distribution of apolipoprotein C-III and its relationship to the presence in plasma of triglyceride-rich remnant lipoproteins[J]. *Metabolism*, 2001, 50(1): 112-119.
- [8] Sacks FM. The crucial roles of apolipoproteins E and C-III in apoB lipoprotein metabolism in normolipidemia and hypertriglyceridemia[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2015, 26(1): 56-63.
- [9] 刘亚斌, 刘俊. 胱抑素 C 与心血管病相关性的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2010, 31(6): 864-868.
- [10] Waldeyer C, Karakas M, Scheurle C, et al. The predictive value of different equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with coronary artery disease- Results from the AtheroGene study[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 221: 908-913.
- [11] 王金行, 刘青鹏, 刘柏新, 等. 急性心肌梗死患者血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸的水平变化[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(7): 1 626-628.
- [12] 汪芳, 刘敏. 急性心肌梗死患者胱抑素 C、白介素-6 水平变化及对远期预后的判定意义[J]. *临床急诊杂志*, 2016, 17(1): 44-47.
- [13] Abid L, Charfeddine S, Kammoun S, et al. Cystatin C: A prognostic marker after myocardial infarction in patients without chronic kidney disease[J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2016, 28(3): 144-151.
- [14] Bi M, Huang Z, Li P, et al. The association between elevated cystatin C levels with myocardial infarction: a meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(11): 20 540-547.
- [15] Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive Protein[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(47): 48 487-490.
- (此文编辑 许雪梅)