[文章编号] 1007-3949(2019)27-09-0769-05

・临床研究・

稳定型心绞痛患者血浆甘氨酸与冠状动脉 SYNTAX 积分的关系

彭明,肖杰,王岚,成忠

(武汉市第四医院 华中科技大学同济医学院附属普爱医院心内科,湖北省武汉市 430022)

[关键词] 稳定型心绞痛: 甘氨酸: SYNTAX 积分: 冠心病

[摘 要] 目的 观察稳定型心绞痛(SAP)患者血浆甘氨酸水平与冠状动脉 SYNTAX 积分的关系。方法 采用病例对照研究设计,将 120 例 SAP 患者设为 SAP 组,同期年龄、性别匹配的 120 例体检者设为对照组。 SAP 组行冠状动脉造影检查,根据 SYNTAX 积分(SS)分为低 SS 组、中 SS 组和高 SS 组。比较 SAP 组与对照组临床资料,并比较 SAP 各亚组与对照组临床资料,采用 Logistic 回归分析 SAP 的影响因素及血浆甘氨酸与 SYNTAX 积分的关系。结果 SAP 组高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)水平明显低于对照组(P<0.05),低密度脂蛋白胆固醇(LDLC)、高敏 C反应蛋白(hs-CRP)、血浆甘氨酸水平均明显高于对照组(P<0.05)。 SAP 各亚组与对照组 HDLC、LDLC、hs-CRP 和甘氨酸水平差异均有统计学意义(P<0.05)。 Logistic 回归分析显示,随着血浆甘氨酸、LDLC、SYNTAX 积分的增高,SAP 的患病率有增加的趋势,血浆甘氨酸(OR=1.146,95% CI: $1.013\sim1.246,P<0.01$)为中、高 SYNTAX 积分的独立预测因素。结论 血浆甘氨酸、LDLC、SYNTAX 积分是 SAP 的影响因素,其中血浆甘氨酸为中、高 SYNTAX 积分的独立预测因素。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Relationship between plasma glycine level and coronary SYNTAX score in patients with stable angina pectoris

PENG Ming, XIAO Jie, WANG Lan, CHENG Zhong

(Department of Cardiology, Wuhan Fourth Hospital & Puai Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China)

[KEY WORDS] stable angina pectoris; glycine; SYNTAX scores; coronary heart disease

[ABSTRACT] Aim To observe the relationship between plasma glycine level and coronary SYNTAX scores in patients with stable angina pectoris (SAP). Methods Using case-control study design, 120 patients with SAP were assigned to SAP group and 120 age-matched and gender-matched physical examinees were assigned to control group. Coronary angiography was performed in SAP group. According to SYNTAX scores (SS), SAP group was divided into low SS group, middle SS group and high SS group. The clinical data of SAP group and control group were compared. The clinical data of SAP subgroup and control group were compared by variance analysis. The influencing factors of SAP and the relationship between plasma glycine and SYNTAX scores were analyzed by logistic regression. **Results** High density lipoprotein cholesterol (HDLC) in SAP group was significantly lower than that in control group (P<0.05), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and plasma glycine were significantly higher than those in control group (P<0.05). There were significant differences in HDLC, LDLC, hs-CRP and glycine levels between SAP subgroup and control group (P<0.05). Logistic regression analysis showed that the prevalence of SAP increased with the increase of plasma glycine, LDLC and SYNTAX scores, and plasma glycine (OR = 1.146, 95% CI: 1.013 ~ 1.246, P<0.01) was an independent predictor of moderate and high SYNTAX scores. plasma glycine, LDLC and SYNTAX scores were the influencing factors of SAP, and plasma glycine was the independent predictor of high and medium SYNTAX scores.

「收稿日期] 2018-10-11

「修回日期] 2018-12-19

[作者简介] 彭明,硕士,住院医师,研究方向为冠心病介入治疗,E-mail 为 papengming@ 163. com。通信作者成忠,主任医师,研究方向为冠心病及心律失常介入治疗。

炎症在冠心病(coronary heart disease, CHD)等动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)性疾病的发生发展中起关键作用。As 的病理变化存在炎症的基本特征,从脂质条纹到粥样斑块,以及易损斑块的生成、破裂及血栓形成,都有炎症细胞及炎性介质的参与。近年研究发现,初始及被动免疫启动且调节As 的进程,免疫细胞启动早期As 损伤,效应分子进一步加速损伤,激活炎症而引发As^[1]。稳定型心绞痛(stable angina pectoris,SAP)虽然是冠心病的较轻类型,但预后却大不相同,因此,早期、准确识别SAP高危患者对预防心血管事件具有重要临床意义。为寻找预示高危SAP的特异性生物标志物,本研究观察SAP患者血浆甘氨酸与冠状动脉狭窄严重度的关系,为冠心病的早期防治提供依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 10 月至 2018 年 6 月我院收治的 120 例 SAP 患者为观察组 (SAP 组)。 SAP 的诊断 依据典型心肌缺血所致心绞痛,休息或舌下含服硝酸甘油可缓解,胸痛性质稳定 ≥ 1 个月;冠状动脉造影显示冠状动脉心外膜直径狭窄 ≥ 50%,排除急性心肌梗死、收缩性或舒张性心力衰竭、心肌病及瓣膜病。选择同期年龄、性别匹配的 120 例无心脏病史,心电图及负荷试验均正常的健康体检者为对照组。两组排除标准:急性或慢性感染;炎症或免疫相关性疾病;出血性疾病;入院前 12 周内手术或外伤;肝肾功能损伤及恶性肿瘤;服用他汀类及抗感染药物者。本研究经过我院伦理委员会批准,取得研究对象知情同意并均签署同意书。

1.2 冠状动脉造影

冠状动脉造影采用常规 Judkin's 法,冠状动脉任何主要分支(包括左冠状动脉主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉及其它分支)存在阻塞性狭窄,管腔直径狭窄超过 50% 者均接受冠状动脉造影检查。采用 Seldinger 穿刺技术,穿刺前行双侧桡动脉Allen 试验,经右侧桡动脉行左、右冠状动脉造影。冠状动脉病变程度采用 SYNTAX 积分(SYNTAX score, SS)系统,由两位经验丰富的心内科介入医师计算得出,其对患者的临床及实验室检查结果不知晓。使用 SYNTAX 评分 网站(www. syntaxscore. com)2.1 版本 SS 计算器,对冠状动脉病变直径≥1.5 mm,血管狭窄≥50%的冠状动脉病变进行测定。根据 SYNTAX 积分分为低 SS 组、中 SS 组和高

SS 组。SS ≤ 22 分为低 SS 组,22 分 < SS ≤ 32 分为中 SS 组,SS > 32 分为高 SS 组。

1.3 实验室指标

采集患者空腹 12 h 静脉血 5 mL 于 EDTA 抗凝的真空采血管中,于 1 h 内以 4 000 g 离心 10 min,分离血浆,存放于-80 % 冰箱保存。SAP 组患者于冠状动脉造影后取血。使用入院时采集的外周静脉血,测定完整的血细胞计数和分类计数。采用全自动生化分析仪测定高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、肌酐、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 和高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)。采用酶联免疫吸附法测定血浆甘氨酸水平。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件分析数据,连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 或中位数(第 25 和第 75 百分位数)表示,偏态分布的变量对数变换进行进一步的统计检验。正态分布的计量资料组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以频率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析 SAP 的影响因素及血浆甘氨酸与 SYNTAX 积分的关系。

2 结 果

2.1 SAP 组与对照组临床资料比较

两组年龄、性别、体质指数 (body mass index, BMI)、TC、TG、N 端前脑钠尿肽 (N terminal pro brain natriuretic peptide, NT-proBNP) 差异无统计学意义 (P>0.05);两组高血压、糖尿病、吸烟史及服用阿司匹林、钙通道阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂 (ACEI)、 β 受体阻滞剂者,差异无统计学意义 (P>0.05)。SAP 组 HDLC 水平明显低于对照组,而 LD-LC、hs-CRP 水平高于对照组 (P<0.05),血浆甘氨酸水平明显高于对照组,差异有统计学意义 (P<0.01;表 1)。

2.2 SAP 各亚组与对照组临床资料比较

性别、年龄、BMI、糖尿病、高血压、吸烟史、TC、TG及用药史在各组间差异无统计学意义(P>0.05)。低、中、高SS组患者hs-CRP、LDLC和甘氨酸水平均显著高于对照组,中、高SS组患者hs-CRP、LDLC和甘氨酸水平均显著高于低SS组患者,高SS组患者hs-CRP、LDLC和甘氨酸水平均显著高

于中 SS 组患者。高 SS 组患者 HDLC 明显低于其余 三组患者(P<0.05);中 SS 组患者的 HDLC 与低 SS 组比较差异无显著性(P>0.05),但显著低于对照组(P<0.05;表 2)。

表 1. SAP 组与对照组临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data between SAP group and control group

临床资料	对照组(n=120)	SAP组(n=120)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	51.90±7.65	52.50±8.12	1.136	0. 276
男/女(例)	92/28	89/31	0.202	0.653
$BMI(kg/m^2)$	24.32±3.23	25.23±3.09	0.895	0. 272
高血压[例(%)]	66(55.0)	77(64.2)	2.094	0.148
糖尿病[例(%)]	22(18.3)	26(21.7)	0.417	0.518
吸烟[例(%)]	64(53.3)	61 (50.8)	0.150	0.699
TC(mg/dL)	248.50 ± 30.06	253.83±29.75	0.937	0.626
TG(mg/dL)	186.42 ± 15.30	201.35±16.48	1.270	0.437
HDLC(mg/dL)	47.35 ± 7.60	31.25±6.70	2.035	0.015
LDLC(mg/dL)	143.16±20.16	176. 24±25. 32	2.346	0.013
NT-proBNP(ng/L)	97.36±7.65	101.51 ± 8.43	0.894	0.125
hs-CRP(mg/L)	1.07 ± 0.13	2.03 ± 0.11	3.653	< 0.001
甘氨酸(µg/L)	11.08±1.73	19.16±1.66	4.230	< 0.001
用药史[例(%)]				
阿司匹林	13(10.8)	18(15.0)	0.926	0.336
钙通道阻滯剂	24(20.0)	25(20.8)	0.205	0.872
ACEI	15(12.5)	24(20.0)	2.480	0.115
β受体阻滞剂	32(26.7)	45(37.5)	3.232	0.072

表 2. SAP 各亚组与对照组临床资料比较

Table 2. Comparison of clinical data between SAP subgroups and control group

临床资料	对照组(n=120)	低 SS 组(n=48)	中 SS 组(n=34)	高 SS 组(n=38)	F/χ^2 值	P 值
男性[例(%)]	92(76.7)	30(62.5)	22(64.7)	24(63.2)	0.432	0.503
年龄(岁)	51.90±7.65	51.25±6.50	52.30±6.75	52.42±7.50	1.366	0.125
$BMI(kg\!/m^2)$	24.32±3.23	24.50±3.10	24.35±3.23	24.83±3.36	1.120	0.122
糖尿病[例(%)]	22(18.3)	10(20.8)	8(23.5)	8(21.1)	0.645	0.364
高血压[例(%)]	66(55.0)	29(60.4)	23(67.6)	25(65.8)	0.620	0.408
吸烟[例(%)]	64(53.3)	26(54.2)	17(50.0)	18(47.4)	0.605	0.467
TC(mg/dL)	248.50 ± 30.06	251.50±26.60	252.50±28.39	252.81±31.72	0.924	0.585
TG(mg/dL)	186.42±15.30	204.56 ± 9.25	209.37 ± 7.90	212.50±9.17	1.232	0.327
HDLC(mg/dL)	47.35 ± 7.60	34.23 ± 3.12	32.75±3.60°	35.06 ± 3.30^{ac}	2.027	0.016
$LDLC(mg\!/dL)$	143.16±20.16	172.50±15.33°	177.48 ± 12.50^{ab}	$182.53\pm18.74^{\mathrm{abc}}$	2.318	0.014
hs-CRP(mg/L)	1.07±0.13	1.81±0.07 ^a	1.92 ± 0.08^{ab}	2.67 ± 0.12^{abc}	3.550	< 0.001
甘氨酸(μg/L)	11.08±1.73	12.57±2.10 ^a	14.48 ± 2.23^{ab}	$21.50\pm2.85^{\rm abc}$	4. 123	< 0.001
用药史[例(%)]						
阿司匹林	13(10.8)	7(14.6)	5(14.7)	6(15.8)	0.820	0.379
钙通道阻滞剂	24(20.0)	11(22.9)	6(17.6)	8(21.1)	0.312	0.790
ACEI	15(12.5)	9(18.8)	7(20.6)	8(21.1)	2. 143	0.106
β受体阻滞剂	32(26.7)	16(33.3)	14(41.2)	15(39.5)	2.850	0.061

a 为 P < 0.05, 与对照组比较; b 为 P < 0.05, 与低 SS 组比较; c 为 P < 0.05, 与中 SS 组比较。

2.3 Logistic 回归分析 SAP 的影响因素

以是否诊断 SAP 作为因变量(是=1,否=0), 年龄、HDLC、LDLC、hs-CRP、甘氨酸、SYNTAX 积分 为协变量,糖尿病、高血压病史为分类协变量(是= 1,否=0,以否作为参照),行 Logistic 回归分析,结果 表明年龄、糖尿病史、高血压病史、hs-CRP、HDLC 无统计学意义,LDLC、甘氨酸、SYNTAX 积分有统计学意义。随 LDLC、甘氨酸、SYNTAX 积分的增高,SAP的患病率有增加的趋势(表3)。

表 3. Logistic 回归分析 SAP 的影响因素

Table 3. Logistic regression analysis of influencing factors of SAP

因素	В	SE	Wald	df	P	OR	95% CI
年龄	0.615	0.415	2.783	1	0.087	1.070	0.834 ~ 1.253
糖尿病	0.720	0.432	2.821	1	0.075	2.013	0.802 ~4.126
高血压	0.635	0.754	0.762	1	0.367	1.840	0.450 ~ 7.643
hs-CRP	0.532	0.836	0.810	1	0.215	1.506	0.643 ~ 5.120
HDLC	0.575	0.823	0.937	1	0.258	1.549	0.592 ~ 3.328
LDLC	0.092	0.045	5.437	1	0.020	1.036	1.025 ~ 1.136
甘氨酸	0.065	0.038	6.346	1	0.033	1.087	1.017 ~ 1.180
SYNTAX 积分	0.052	0.017	8.460	1	0.005	0.959	0.942 ~ 1.054

2.4 血浆甘氨酸与 SYNTAX 积分的关系

以年龄、糖尿病史、高血压病史、hs-CRP、HDLC、LDLC、甘氨酸为自变量,SYNTAX 积分为因变量,进行多元回归分析,结果表明 LDLC、hs-CRP、甘氨酸与 SYNTAX 积分独立相关(表4)。以 SYN-TAX 积分分组作为因变量,以年龄、糖尿病史、高血压病史、hs-CRP、HDLC、LDLC、甘氨酸为协变量,经Logistic 回归分析表明,甘氨酸(OR=1.146,95% CI: 1.013~1.246, P<0.01)为中、高 SYNTAX 积分的

独立预测因素(表5)。

表 4. SYNTAX 积分的多元线性回归分析

Table 4. Multivariate linear regression analysis of syntax integral

因素	β	T-stat	P
LDLC	0.021	3.125	0.041
hs-CRP	0.045	3.670	0.036
甘氨酸	0.073	5.237	0.007

表 5. SYNTAX 积分的多元 Logistic 回归分析

Table 5. Multivariate Logistic regression analysis of syntax integral

	0 0	•	•	0			
因素	В	SE	Wald	df	P	OR	95% CI
年龄	0.647	0.425	2.560	1	0.079	1.021	0.810 ~ 1.195
糖尿病	0.658	0.512	2.305	1	0.067	0.956	$0.857 \sim 3.460$
高血压	0.023	0.053	0.190	1	0.663	0.987	0.912 ~ 1.052
hs-CRP	0.002	0.006	0.573	1	0.446	1.003	0.915 ~ 1.026
HDLC	-0.024	0.049	0.189	1	0.523	0.967	0.823 ~ 1.021
LDLC	0.308	0.765	0.132	1	0.635	1.246	0.212 ~ 6.470
甘氨酸	0.135	0.027	22.167	1	0.009	1.146	1.013 ~ 1.246

3 讨论

甘氨酸是胶原蛋白的组成部分,属于非必需氨基酸^[2-3],可经饮食摄取,也可由苏氨酸、丝氨酸、胆碱等由人体肝脏及肾脏合成^[4]。甘氨酸是蛋白多糖,参与谷胱甘肽、肌酸、嘌呤等多种重要生物化合物的合成。炎性细胞合成甘氨酸,贮存于颗粒中,

以备与蛋白酶、趋化因子、细胞因子、生长因子等炎症介质相互作用,其依赖的生物学反应与体内脂质稳态及胆固醇转运有关^[5]。甘氨酸也参与 As 的形成,已有研究表明,巨噬细胞的脂多糖、内皮细胞的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF-α)、平滑肌细胞的白细胞介素 1β(interleukin, IL-1β)均能促进甘氨酸的表达^[6],甘氨酸在炎症及血管疾病中发

挥一定的作用[7-8]。

冠心病是一种炎症介导的动脉硬化性疾病,多种炎性细胞及介质参与、维持及放大前炎症信号,参与动脉斑块形成、破裂、血栓形成。As 与炎症反应密切相关,冠状动脉血管内皮受损引起炎症细胞聚集及炎症介质生成,进一步促进动脉粥样斑块形成及破裂、血栓形成^[9]。粥样硬化易损斑块的形成与白细胞迁移及黏附有关,存在于动脉粥样斑块的巨噬细胞和泡沫细胞来自于单核细胞,以低密度脂蛋白为主的脂质颗粒诱导血液循环中的单核细胞迁移到血管内皮下,单核细胞继而转化为巨噬细胞去吞噬脂质颗粒。近年研究发现,甘氨酸是冠状动脉疾病患者心外膜脂肪组织中表达最丰富的蛋白质之一,TNF-α可诱导脂肪细胞分泌甘氨酸,提示甘氨酸通过巨噬细胞和脂肪细胞之间的相互联系而促进冠心病的发生、发展。

SYNTAX 积分是以冠状动脉解剖为基础的影像评分系统,可全面评估患者的冠状动脉解剖特点,提供精确、量化的数据指标,根据 SYNTAX 积分的高低可指导冠状动脉病变患者选择恰当的血运重建方式^[10]。SYNTAX 积分不仅能对冠心病复杂性进行分级,协助制定患者冠状动脉再血管化策略,还是冠心病患者死亡率和致残率的独立预测因素。目前,用 SYNTAX 积分评价冠心病的严重程度已在国内得到认同和运用^[11]。

本研究发现:①SAP 组 HDLC 明显低于对照组, LDLC、hs-CRP 高于对照组,血浆甘氨酸水平明显高 于对照组,提示 SAP 患者血浆 LDLC、hs-CRP 及甘 氨酸均升高,血浆甘氨酸水平升高可能是 SAP 患者 慢性炎症状态的结果,这与 Waem 等^[12]的研究结果 相一致。②LDLC、甘氨酸、SYNTAX 积分是 SAP 的 影响因素,随 LDLC、甘氨酸、SYNTAX 积分的增高, SAP 患病率有增加趋势;提示 SAP 患者血浆甘氨 酸、SYNTAX 积分均升高。

本研究进一步采用 Logistic 回归分析血浆甘氨酸与 SYNTAX 积分的关系,结果表明, LDLC、hs-CRP、甘氨酸与 SYNTAX 积分独立相关,血浆甘氨酸为中、高 SYNTAX 积分的独立预测因素(OR = 1.146,95% CI 1.013~1.246, P<0.01)。提示虽然hs-CRP 对冠心病有诊断价值,与冠状动脉病变严重度有关,但甘氨酸更有助于诊断合并高 SYNTAX 积分的 SAP 患者,对疑似冠心病合并重度冠状动脉狭窄患者具有更大的诊断价值。既要考虑节约医疗费用支出,又要兼顾降低重度冠状动脉狭窄 SAP 患者的心血管事件风险,血浆甘氨酸是有价值的临床

筛选指标,即对血浆甘氨酸明显升高的 SAP 患者需进一步做冠状动脉造影检查。

本研究也存在局限性,如样本量偏小,尚需大 样本进一步验证;横断面设计未分析心血管事件及 预后价值,尚需在今后研究中进一步完善。

综上所述,血浆甘氨酸与 SAP 患者冠状动脉狭窄的存在、严重程度密切相关,是 SAP 合并高 SYN-TAX 积分患者的独立危险因素及 SAP 患者冠状动脉严重狭窄的潜在预测指标。

[参考文献]

- [1] Bolayir HA, Kivrak T, Gunes H, et al. The association between serum serglycin level and coronary artery disease severity in patients with stable angina pectoris [J]. Kardiol Pol, 2018, 76 (4): 783-790.
- [2] Roy A, Attarha S, Weishaupt H, et al. Serglycin as a potential biomarker for glioma; association of serglycin expression, extent of mast cell recruitment and glioblastoma progression [J]. Oncotarget, 2017, 8(15): 24815-24827.
- [3] Gruber HE, Hanley EN Jr. Expression of serglycin in human disc is increased in degenerated discs and up-regulated in vitro by exposure to IL-1 β or TNF- α [J]. Biotech Histochem, 2018, 93 (2): 109-117.
- [4] Meen AJ, Drevon CA, Pejler G, et al. Serglycin protects against high fat diet-induced increase in serum LDL in mice [J]. Glycoconj J, 2015, 32(9): 703-714.
- [5] 张 慧, 朱 艳, 周岩芬. 稳定型心绞痛患者血浆甘氨酸水平与急性心肌梗死风险关系的研究[J]. 现代医学, 2017, 45(1):
- [6] Reine TM, Vuong TT, Rutkovskiy A, et al. Serglycin in quiescent and proliferating primary endothelial cells [J]. PLoS One, 2015, 10(12): 1-28.
- [7] D'Ascola A, Scuruchi M, Avenoso A, et al. Serglycin is involved in inflammatory response in articular mouse chondrocytes [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 499(3): 506-512.
- [8] Kolseth IB, Reine TM, Vuong TT, et al. Serglycin is part of the secretory repertoire of LPS-activated monocytes [J]. Immun Inflamm Dis, 2015, 3(1): 23-31.
- [9] 王 莹, 郑海生, 陈 平, 等. 绝经后女性单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇与冠状动脉 SYNTAX 评分的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(10); 1036-1040.
- [10] 陈桂坚,彭志坚,蔡建生. SYNTAX 积分与临床 SYNTAX 积分 对经皮冠状动脉介入治疗的临床疗效与预测作用研究[J]. 中国医学创新,2016,13(36);89-92.
- [11] 林晓燕, 屈朝阳, 苏津自, 等. 稳定型冠状动脉性心脏病患者 心肌纵向应变变化与 SYNTAX 评分的关系[J]. 中华高血压杂志, 2016, 24(10): 932-937.
- [12] Waern I, Karlsson I, Pejler G, et al. IL-6 and IL-17A degradation by mast cells is mediated by a serglycin; serine protease axis [J]. Immun Inflamm Dis, 2015, 4(1); 70-79.

(此文编辑 许雪梅)