论著

文章编号:1000-5404(2006)18-1888-03

冠心病患者冠脉循环 ox-LDL 水平与内皮依赖舒张功能关系的研究

董红梅[1],黄 岚[1],宋耀明[1],李爱民[1*],于学军[1],耿召华[1],晋 军[1],覃 军[1],赵 刚[1],周小波[1],高云华[2],夏红梅[2]
(第三军医大学新桥医院:[1]心血管内科,全军心血管内科中心,[2]超声诊断科,重庆 400037)

提 要:目的 探讨冠心病患者冠脉循环 ox-LDL 变化与内皮依赖舒张功能的变化及临床意义。**方法** 临床及选择性冠状动脉造影确定冠心病患者 96 例,其中急性心肌梗死(AMI)22 例,不稳定性心绞痛(UA)29 例,稳定性心绞痛(SA)25 例,排除冠心病组 20 例;利用心导管技术采其冠状窦血通过夹心双抗酶联免疫法测定氧化低密度脂蛋白(ox-LDL),利用高分辨率超声测肱动脉反应性充血引起的流量介导血管扩张(FMD)与硝酸甘油介导的血管扩张(NTG)。**结果** 冠心病组患者冠状窦血中 ox-LDL 水平均明显增高($P<0.01$)。AMI 组、UA 组量较 SA 明显增高($P<0.01$)。AMI 组较 UA 组明显增高($P<0.05$)。冠心病组 FMD 均降低($P<0.05$),AMI、UA 两组相比无显著差异($P>0.05$)。AMI、UA 组与 SA 相比有显著差异($P<0.05$),而 NTG 在 3 组之间无显著差异($P>0.05$)。**结论** 冠心病患者冠脉局部 ox-LDL 升高,过氧化所致血管内皮功能损伤,内皮依赖舒张功能降低,可能参与其发病过程及临床表现。

关键词:冠状动脉疾病;氧化低密度脂蛋白;内皮,血管;血管舒张
中图法分类号:R331.1;R331.33;R541.402 **文献标识码**:A

Relationship between blood ox-LDL levels in coronary sinus and impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with coronary artery disease

DONG Hong-mei[1], HUANG Lan[1], SONG Yao-ming[1], LI Ai-min[1], YU Xue-jun[1], GENG Zhao-hua[1], JIN Jun[1], QIN Jun[1], ZHAO Gang[1], ZHOU Xiao-bo[1], GAO Yun-hua[2], XIA Hong-mei[2]([1]Cardiovascular Disease Research Center, [2]Department of Ultrasonic Diagnosis, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) in the blood from the coronary sinus and impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with coronary artery disease (CHD). **Methods** Four groups of patients were subjected, including acute myocardial infarction group (AMI, $n=22$), unstable angina group(UA, $n=29$), and stable angina group (SA, $n=25$) and control group ($n=20$) who was first suspected as CHD and then verified with normal coronary angiograms. Blood form the coronary sinus was collected through cardiac cathetering and the ox-LDL level was measured by Sandwich ELISA method. Brachial arterial hyperemia-induced flow mediated dilation (FMD) and sublingual nitroglycerin (NTG) mediated vasodilation were measured by high resolution ultrasound. **Results** The blood level of ox-LDL in patients with CHD was markedly higher than those in control group ($P<0.01$), with those of AMI and UA significantly higher than those of the SA group ($P<0.01$), and those of AMI group higher than those of UA group ($P<0.05$). Compared with control group, the FMD in CHD group was significantly decreased ($P<0.05$), but no significantly difference was seen in NTG between the CHD and control groups. As for the FMD, there was no difference between in AMI and UA groups, though these 2 groups were lower than SA group ($P<0.05$). **Conclusions** In the CHD patients, their blood ox-LDL level in coronary sinus is increased and FMD is decreased, indicating that ox-LDL and endothelium-dependent vasodilation may be one of the pathophysiological basis of acute coronary syndrom.

Key words: coronary disease; oxidative low density lipoprotein; endothelium, vascular; vasodilation

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30470729)
Supported by National Natural Science Foundation of China (30470729)
作者简介:董红梅(1972-),女,陕西省洛南县人,硕士,主治医师,主要从事内皮损伤及修复与冠心病防治方面的研究。电话:13452373934
通讯作者:黄 岚,电话:(023)68755601,E-mail:huanglans@21cn.com
收稿日期:2006-01-04;**修回日期**:2006-03-18

血管内皮细胞损伤是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)发病的主要环节,而 ox-LDL 是损伤内皮细胞导致 As 形成的关键原因[1],已发现在冠心病患者外周血 ox-LDL 升高且与病变程度相关[2],大量的前瞻性研究表明内皮依赖性血管舒张功能(FMD)在健康人群中进行调查可预测心血管事件[1],但对于冠脉循环局部 ox-LDL 的变化与外周血管 FMD 关系研究则少有报道。本研究主要测定冠心病患者冠状窦血液中氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)、反应性充血后肱动脉 FMD,探讨冠脉循环 ox-LDL 对内皮功能的影响,并观察与冠心病病情程度的变化的关系。

1　资料与方法

1.1　研究对象

收集 2004 年 3 - 10 月第三军医大学新桥医院心血管内科住院患者 96 例,其中,男性 50 例,女性 46 例,平均年龄 56(30 ~ 78)岁,病程 1.5 个月至 32 年,分为急性心肌梗死组 AMI(n = 22),不稳定性心绞痛组 UA(n = 29),稳定性心绞痛组 SA(n = 25),对照组(n = 20)。

入选标准:冠心病组:临床表现及心电图变化均符合 1979 年国际心脏病学会和协会及 WHO 冠心病诊断标准;经选择性冠状动脉造影术判断至少有 1 处狭窄 50% 以上。AMI 的诊断标准按照国内 2001 年的诊断标准[3],UA 的诊断标准按照国内 2000 年"不稳定性心绞痛诊断和治疗建议"的标准[4]。对照组:临床表现或心电图变化怀疑冠心病,经选择性冠状动脉造影术证实无狭窄。每例入院时均经询问病史、体格检查、X 线检查、心电图、心脏超声检查以及相关实验室检查等。

排除标准:难以控制的原发性高血压;外周血管疾病;慢性心力衰竭;甲状腺疾病;糖尿病;肝肾功能不全;并发炎症;肿瘤;严重的其他系统疾病;近 2 周服用抗氧化及他汀类药物。

1.2　方法

1.2.1　标本采集　　患者平卧导管床,常规消毒铺巾,1% 普鲁卡因局部麻醉,Seldinger 法穿刺右侧股静脉,置入 7F 鞘管,经鞘管注入肝素 3 000 IU,经静脉鞘管沿导引钢丝送入右心导管至冠状静脉窦,采集血标本,采血前先抽血 2 ml 并弃之,以排除导管中滞留血液。退出右心导管,经鞘管采集外周血标本。

1.2.2　ox-LDL 测定　　标本采集后,加入保护剂(ox-LDL 检测试剂盒配备,内含抗氧化剂及抗凝剂)混匀,于 2 h 内以 3 000 r/min 离心 10 min,提取血浆,标本于 -70 ℃冰箱中保存,待标本留齐后,采用夹心双抗酶联免疫法成批检测。试剂盒购自美国 TPI 公司。

1.2.3　肱动脉 FMD 测定　　入院按 Celermajer 等[5]的方法行肱动脉超声检查,此前停用血管活性药物 12 h,包括钙拮抗剂、β 阻滞剂、硝酸酯类和血管紧张素转化酶抑制剂。检测所有试验患者肱动脉对反应性充血的 FMD 和硝酸甘油诱导的 NTG。试验过程中室温保持在 22 ~ 25 ℃,患者休息 10 min 后,取仰卧位,左上臂充分暴露,同步记录心电图,在血管舒张末期测量肱动脉前后内膜之间的距离,每次测 3 个心动周期,取其均值。将 7.5 MHz 的超声探头(HPsonos2500 超声心动图仪)置于肘窝上方 3 ~ 7 cm 处,受试者在测试前休息 10 min,在测定基础值(D_0)后进行反应性充血试验:将血压计袖带置于靶动脉远端,充气加压至 300 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),4 min 后放气,放气后 0 ~ 90 s 测肱动脉的内径(D_1);休息 10 min 后舌下含服硝酸甘油 0.5 mg,3.5 ~ 4 min 时再测肱动脉内径(D_2)。内皮舒张功能用反应性充血内径变化率(FMD)、含硝酸甘油后内径变化率(NTG)表示,即 FMD = ($D_1 - D_0$)/ $D_0 \times 100\%$,NTG = ($D_2 - D_0$)/ $D_0 \times 100\%$。测定由不知临床资料的固定专人操作。

1.3　统计学处理

各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 10.0 软件,进行两组之间比较 t 检验,3 组之间单因素方差分析,组内比较用 Tukey's post-hoc 检验。分类资料分析采用 χ^2 检验。多元线性回归逐步法分析冠脉循环 ox-LDL 及其他危险因素与 FMD 的关联,结果以比值比(odds ratio,OR)和 95% 可信区间(95%,CI)表示。

2　结果

2.1　患者的基本临床资料

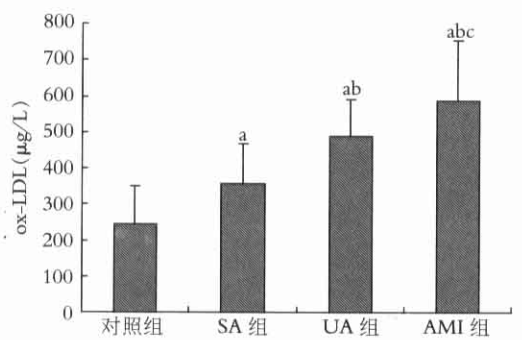
收集 2004 年 3 - 10 月于我院住院的行选择性冠状动脉造影术的患者 96 例,分为急性心肌梗死组 AMI(n = 22),不稳定性心绞痛组 UA(n = 29),稳定性心绞痛组 SA(n = 25),对照组(n = 20),各组在年龄、性别、体质量、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症等方面没有统计学差异($P > 0.05$)(表 1)。

表 1　一般临床资料

指标	性别(男/女)	年龄(岁)	体质量(kg)	吸烟(例数%)	高血压(例数%)	糖尿病(例数%)	高脂血症(例数%)
对照组	9/11	52.6 ± 6.2	58.6 ± 5.2	7(35.0)	5(25.0)	0(0.0)	6(30.0)
SA 组	12/13	59.4 ± 5.6	57.3 ± 6.9	8(32.0)	7(28.0)	2(8.0)	8(32.0)
UA 组	15/14	60.6 ± 4.6	58.9 ± 5.6	10(34.4)	8(27.5)	3(10.3)	9(31.0)
AMI 组	12/10	58.6 ± 5.2	59.1 ± 6.2	8(36.3)	7(27.2)	2(9.0)	8(36.3)

2.2　AMI、UA、SA 组及对照组各组间冠脉局部 ox-LDL 水平比较

冠心病组患者冠状窦血中 ox-LDL 水平均明显增高($P < 0.01$)。AMI 组、UA 组量较 SA 明显增高($P < 0.01$)。AMI 组较 UA 组明显增高($P < 0.05$)。见图 1。



a:$P < 0.01$,与对照组比较;b:$P < 0.01$,与 SA 组比较;c:$P < 0.05$,与 UA 组比较

图 1　各组冠状动脉 ox-LDL 变化

2.3 AMI、UA、SA 组与对照组肱动脉 FMD 相比

冠心病组 FMD 均降低($P<0.05$),AMI 组与 UA 两组相比无显著性差异($P>0.05$)。AMI、UA 组与 SA 组相比有显著性差异($P<0.05$),而 D_0、NTG 在 3 组之间无显著性差异($P>0.05$)。见表 2。

表 2 冠心病患者肱动脉内皮依赖舒张功能的改变($\bar{x}\pm s$)

组别	n	D_0(mm)	D_1(mm)	FMD(%)	D_2(mm)	NTG(%)
对照组	20	4.05±0.63	4.40±0.58	15.46±1.20	4.78±0.54	14.0±1.12
SA 组	25	4.02±0.61	4.20±0.56	10.40±1.20[a]	4.58±0.55	13.8±1.28
UA 组	29	3.98±0.57	4.05±0.62	7.60±1.12[ab]	4.60±0.52	14.2±1.22
AMI 组	22	3.90±0.62	4.02±0.70	7.20±1.42[ab]	4.55±0.54	13.95±1.24

a:$P<0.05$,与对照组相比;b:$P<0.05$,与 SA 组相比

2.4 冠脉循环 ox-LDL、肱动脉 FMD 与冠心病的关系分析

多元线性回归逐步法分析:以年龄、性别、体质量、吸烟、高血压、糖尿病、高脂血症、冠脉循环 ox-LDL 水平为自变量(X),FMD 作为因变量(Y),自变量的筛选采用逐步法(S)。将 AMI 和 UA 作为整体进行分析时,冠脉循环 ox-LDL 水平对 FMD 有显著影响($OR=0.627$,95% CI 为 3.735~6.712,$P=0.002$)。将全体研究对象作为整体进行分析时,冠脉循环 ox-LDL 水平对 FMD 有显著影响($OR=0.765$,95% CI 为 4.786~7.523,$P=0.001$)。

3 讨论

血管内皮不仅是位于血管内层的被动屏障层,而且还是人体最大的内分泌和旁分泌器官,调节血管的功能,对血栓形成、血管张力调节和免疫反应等方面具有重要的生物学意义。许多冠心病心脏事件的发生并不能完全归咎于冠状动脉机械性狭窄,而是与内皮功能损伤密切相关[6]。ox-LDL 是导致血管内皮损伤引起 As 的主要原因之一,但冠脉循环局部 ox-LDL 水平变化与 FMD 障碍的关系,以及在冠心病的发生、发展中的临床意义尚不清。本研究利用心导管技术直接测定冠状窦血中 ox-LDL 的变化,探讨 ox-LDL 水平在冠脉局部改变与 FMD 的关系及与冠心病的病情的关系。

本研究结果显示冠心病组患者冠状窦血中 ox-LDL 水平均明显增高,AMI、UA 组量较 SA 组明显增高,AMI 组增高更显著。冠心病组 FMD 均降低,AMI、UA 组与 SA 组相比降低,提示内皮依赖舒张功能与冠心病病情严重程度相一致。提示冠脉局部的 ox-LDL 水平升高,导致内皮功能损伤,FMD 降低,与冠心病病情严重程度相一致,可能参与病情恶化以及冠脉事件发生。ox-LDL 对内皮分泌的舒血管物质 NO 的失活作用决定于其中的氧化脂质成分,还干扰受体介导的细胞内 NO 的前体物质 L-精氨酸的储备,抑制 L-精氨酸的合成及释放,导致 NO 合成不足,FMD 障碍。多数研究显示 ox-LDL 促进内皮细胞产生 ET,抑制 PGI_2 生成,ET 可增加单核细胞迁移,启动动脉粥样硬化发生[7,8]。ox-LDL 还促进单核细胞活化,在抗 ox-LDL 抗体升高的冠心病患者血浆中单核细胞源性微颗粒明显升高,使得冠脉易损斑块更不稳定[9]。

冠脉局部的 ox-LDL 水平升高导致内皮损伤,已有研究表明冠状窦血中 NO 和 CEC 数量变化比外周血能更直接、准确地反映冠脉内皮损伤情况[10],但检测手段复杂,不易应用。本研究表明冠脉循环 ox-LDL 水平对 FMD 有相关性,肱动脉的内皮功能变化可间接反映冠状动脉的内皮功能情况。采用高分辨率的血管外超声法检测外周动脉的内皮依赖性舒张,该方法简便易行,重复性好,无创,能较好反应冠心病患者内皮功能明显受损。

本研究结果显示,冠心病患者冠脉局部 ox-LDL 升高,内皮受损及功能紊乱与病情严重程度相一致,在冠心病的预防和治疗策略中,调脂并预防 LDL 氧化以改善血管内皮功能可作为一个环节加以考虑。肱动脉的内皮功能变化可间接反映冠状动脉的内皮功能情况,可能为评价冠心病高危人群提供了一种无创性检测方法。

参考文献:

[1] LERMAN A, ZEIHER A M. Endothelial function: cardiac events [J]. Circulation, 2005, 111(3): 362-368.

[2] BING H, WANG J, ZHANG C, *et al*. Positive correlation between in vivo oxidized LDL and LDL immune complexes[J]. Clin Biochem, 2004, 37(1): 72-75.

[3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,中国循环杂志编辑委员会. 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): 710-725.

[4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 409-412.

[5] CELERMAJER D S, SORENSEN K E, GOOCH V M, *et al*. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis[J]. Lancet, 1992, 340(8828): 1111-1115.

[6] SZEKANECZ Z, KOCH A E. Endothelial cells in inflammation and angiogenesis[J]. Curr Drug Targets Inflamn Allergy, 2005, 4(3): 319-323.

[7] CATHCART M K. Regulation of superoxide anion production by NADPH oxidase in monocytes/macrophages: contributions to atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(1): 23-28.

[8] TSIMIKAS S, BERGMARK C, BEYER R W, *et al*. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(3): 360-370.

[9] MATSUMOTO N, NOMURA S, KAMIHATA H, *et al*. Increased level of oxidized LDL-dependent monocyte-derived microparticles in acute coronary syndrome[J]. Thromb Heamost, 2004, 91(1): 146-154.

[10] 于世勇, 黄 岚, 宋耀明, 等. 心绞痛患者冠状动脉内皮损伤及意义[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(7): 473-475.

(编辑 陈聪连)