

· 论 著 ·

血清标志物与冠心病患者动脉病变严重程度的关系

胡其源,徐颖杰,岳静雯,沈泽宁[△]

(上海交通大学医学院附属同仁医院心内科,上海 200336)

摘要:目的 探讨同型半胱氨酸(Hcy)、脑钠肽(BNP)、半乳糖凝集素-3(Gal-3)与冠心病患者冠状动脉病变的严重程度关系。方法 选取 168 例行冠状动脉造影的患者,根据结果分为冠心病组(至少 1 支冠状动脉狭窄大于或等于 50%, $n=88$)和对照组(冠状动脉造影正常, $n=80$)。冠心病组根据 Gensini 积分四分位分为 4 个亚组:第 1 亚组(积分 ≤ 18.5 , $n=24$),第 2 亚组(积分为 $18.5\sim\leq 45.0$, $n=28$),第 3 亚组(积分为 $45.0\sim\leq 71.5$, $n=22$),第 4 亚组(积分 > 71.5 , $n=14$)。检测各组研究对象的血浆 Hcy、BNP、Gal-3 水平,分析其对冠状动脉病变严重程度的影响。结果 冠心病患者体质量(BMI)、吸烟史比例、高血压史比例、左心室射血分数(LEVF)、血浆 Hcy、BNP、Gal-3 水平均高于对照组($P<0.05$)。随 Gensini 评分增加,冠心病患者血浆 Hcy、BNP、Gal-3 水平增加,经 Pearson 相关分析 Hcy、BNP、Gal-3 水平与冠状动脉病变 Gensini 评分呈正相关($P<0.05$)。经 Logistic 多因素分析显示,高血压史、Hcy、BNP、Gal-3 水平是影响冠心病的独立危险因素。结论 血浆 Hcy、BNP、Gal-3 与冠心病患者冠状动脉狭窄程度及病情进展密切相关,是影响冠心病的独立危险因素。

关键词:同型半胱氨酸; 脑钠肽; 半乳糖凝集素-3; 冠状动脉病变

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.011 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)14-2033-03

The relationship between serum marker and the severity of arterial disease in patients with coronary heart disease

HU Qiyuan, XU Yingjie, YUE Jingwen, SHEN Zening[△]

(Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Tongren Hospital Affiliated of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200336, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum marker of homocysteine(Hcy), brain natriuretic peptide (BNP), galectin-3(Gal-3) and the severity of arterial disease in patients with coronary heart disease. **Methods** A total of 168 cases of routine coronary angiography in patients with coronary artery disease by coronary angiography were divided into coronary heart disease group(at least one coronary artery stenosis higher than 50%, $n=88$) and control group(normal coronary arteries, $n=80$). The coronary heart disease group were divided into four subgroups:the first subgroup(integral ≤ 18.5 , $n=24$),a second subgroup (integral higher than 18.5 but lower than 45.0, $n=28$),a third subgroup(integral higher than 45.0 but lower than 75.0, $n=22$), the fourth sub-group(score higher than 71.5 min, $n=14$) according to CHD Gensini score quartile. The levels of Hcy, BNP, Gal-3 of each groups was measured with ELISA. The relationship between serum marker of Hcy, BNP, Gal-3 and the severity of arterial disease in patients with coronary heart disease were analyzed. **Results** The levels of BMI, the proportion of smoking history, history of hypertension proportion of left ventricular ejection fraction(LEVF), plasma Hcy, BNP, Gal-3 of CHD patients were higher than those in the control groups($P<0.05$). With Gensini score increased in patients with coronary heart disease of plasma, the levels of Hcy, BNP, Gal-3 were increased. The levels of Hcy, BNP, Gal-3 were positively correlated with coronary artery disease Gensini scores($P<0.05$). After Logistic multivariate analysis, history of hypertension, Hcy, BNP and Gal-3 level were independent risk factors for coronary heart disease. **Conclusion** Plasma Hcy, BNP, Gal-3 in patients with coronary heart disease are closely related with coronary artery stenosis and progression, which are independent risk factors for coronary heart disease.

Key words: Homocysteine; brain natriuretic peptide; galectin-3; coronary artery disease

冠心病是目前危害人类健康的主要疾病之一,尽早对患者冠状动脉病变程度进行评价对改善预后具有重要的临床意义^[1]。血浆生物化学因子是临床早期诊断冠心病并判断其预后的重要指标。血浆同型半胱氨酸(Hcy)属于含硫氨基酸,可通过多种生理生物化学反应诱发血小板聚集及凝血酶产生,造成动脉粥样硬化及血栓形成^[2]。脑钠肽(BNP)主要由心室分泌,检测 BNP 水平有助于判断冠心病患者病情进展及远期预后情况^[3]。半乳糖凝集素-3(Gal-3)作为强大的炎症因子在冠心病形成、发展及预后过程中起重要的作用^[4]。现探讨血浆 Hcy、BNP、Gal-3 水平对冠状动脉病变严重程度的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取该院 168 例行冠状动脉造影的患者,根

据冠状动脉造影结果分为冠心病组(至少 1 支冠状动脉狭窄大于或等于 50%, $n=88$)和对照组(冠状动脉造影正常, $n=80$)。冠心病组包括稳定型心绞痛 38 例,急性心肌梗死 32 例,不稳定型心绞痛 18 例。纳入标准:(1)均为初诊者。(2)经冠状动脉造影确诊。(3)均签署知情同意书,且经该院伦理医学委员会批准。排除既往有心肌梗死病史者、瓣膜病者、血运重建者、心肌疾病者、左束支传导阻滞、心力衰竭、心肌炎、心肌感染、肺动脉高压、射血分数小于 45%、肝肾功能衰竭者及合并恶性肿瘤。

1.2 方法

1.2.1 收集资料 收集入选对象基本资料,问卷内容包括:姓名、性别、年龄、体质量、身高、学历、职业、吸烟史、饮酒史、血

压、血脂等,并根据身高、体质量计算体质量指数(BMI)。BMI=体质量(kg)/身高(m²)。采用标准欧姆龙上臂式电子血压计测量血压,连续测量3次,取平均值。使用罗氏生化分析仪检测2组研究对象的血清三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

1.2.2 标本采集 冠心病组患者于PCI术前、术后采集静脉血5 mL,对照组于体检当天采集静脉血5 mL,2.5 mL的抗凝剂试管中加入0.109 mol/L枸橼酸,3 000 r/min离心处理血清标本,留取沉淀物,并置于-80℃中保存,待测。

1.2.3 血浆Hcy测定 应用酶联免疫吸附试验测定冠心病PCI术前、术后Hcy水平及对照组血浆Hcy水平,试剂盒由挪威Axis-shield公司提供,采用ALISER全自动化酶联分析系统。

1.2.4 血浆BNP测定 运用罗氏E601化学荧光全自动化生化分析仪测定,试剂盒由上海超研生物科技有限公司提供,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.5 半乳糖凝集素-3测定 应用ELISA法测定血浆Gal-3水平,试剂盒购于美国Sigma公司,仪器为美国Bio-Rad公司提供的全自动酶标仪,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 冠状动脉狭窄程度评价 采用Gensini评分标准,每处病变积分狭窄程度×病变部位则为病变积分总和。冠心病组根据Gensini积分四分位分为4个亚组:第1亚组(积分≤18.5,*n*=24),第2亚组(积分为18.5~≤45.0,*n*=28),第3亚组(积分为45.0~≤71.5,*n*=22),第4亚组(积分>71.5,*n*=14)。

1.4 统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行数据分析,计量资料统计描述以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用*t*检验,多组比较采用LSD-*t*分析。计数资料统计描述以百分率表示,组间比较应用 χ^2 检验。冠心病患者Gensini评分与血浆Hcy、BNP、Gal-3的关系应用Pearson相关分析;影响冠心病发生的独立危险因素应用Logistic多因素分析。*P*<0.05为差异有统计学意义。

表 3 影响冠心病严重程度的 Logistic 多因素分析

变量	回归系数	标准差	SE	χ^2	OR	95%CI	P
BMI	0.425	0.112	0.213	0.986	0.996	0.910~4.963	0.478
吸烟史	0.556	0.145	0.369	0.963	1.856	1.326~5.126	0.752
高血压史	0.523	0.138	0.358	4.566	1.785	1.236~6.325	0.000
Hcy	0.517	0.133	0.342	4.369	1.365	1.085~5.023	0.004
BNP	0.702	0.412	0.396	8.022	2.022	1.663~7.252	0.002
Gal-3	0.622	0.396	0.412	5.236	1.912	1.711~8.022	0.000

2.2 冠心病各亚组患者血浆Hcy、BNP、Gal-3水平及相关性 随着Gensini评分增加,冠心病患者血浆Hcy、BNP、Gal-3水平增加,经Pearson单因素分析显示,Hcy、BNP、Gal-3水平与冠状动脉病变Gensini评分呈正相关(*r*=0.312,0.342,0.332,*P*<0.05)。见表2。

2.3 Logistic多因素分析 以冠心病Gensini评分为因变量,以影响冠心病Gensini评分相关因素为自变量,进行Logistic多因素分析,结果显示,高血压、血浆Hcy、BNP、Gal-3水平是影响冠心病冠状动脉病变的独立危险因素。见表3。

2 结 果

2.1 2组研究对象一般资料结果比较 冠心病患者BMI、吸烟史比例、高血压史比例、血浆Hcy、BNP、Gal-3水平均高于对照组,而左心室射血分数(LEVF)低于对照组(*P*<0.05)。见表1。

表 1 2 组研究对象一般资料结果比较

项目	冠心病组 (<i>n</i> =88)	对照组 (<i>n</i> =80)	χ^2/t	P
性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	48/40	42/38	0.070	0.790
吸烟[<i>n</i> (%)]	38(43.18)	20(25.00)	6.128	0.013
高血压[<i>n</i> (%)]	70(79.54)	12(15.00)	69.871	0.000
糖尿病[<i>n</i> (%)]	22(25.00)	18(20.45)	0.144	0.704
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	58.22±3.96	57.98±4.02	0.389	0.697
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	25.02±1.45	22.89±1.56	5.896	0.000
LEVF($\bar{x}\pm s$,%)	68.25±4.02	62.02±3.45	10.727	0.000
TG($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	3.02±0.75	2.89±0.62	1.217	0.225
TC($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.98±1.02	4.80±0.98	1.164	0.246
LDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.85±0.78	2.79±0.69	0.526	0.599
HDL-C($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.63±0.82	2.59±0.79	0.321	0.748
Hcy($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	7.02±2.52	32.02±5.96	-35.978	0.000
BNP($\bar{x}\pm s$,pg/mL)	35.26±4.26	45.02±5.63	-12.739	0.000
Gal-3($\bar{x}\pm s$,μg/L)	1.45±0.52	10.78±2.58	-33.199	0.000

表 2 冠心病各亚组患者血浆 Hcy、BNP、Gal-3 水平结果比较 ($\bar{x}\pm s$)

冠心病组	例数 (<i>n</i>)	Hcy (μmol/L)	BNP (pg/mL)	Gal-3 (μg/L)
第1亚组	24	10.98±2.02	38.96±5.48	2.98±0.48
第2亚组	28	15.96±3.02*	42.52±6.98*	6.25±1.45*
第3亚组	22	25.25±3.59*#	48.96±8.02*#	9.22±1.98*#
第4亚组	14	48.96±5.78*#△	54.98±10.45*#△	12.66±2.45*#△
<i>F</i>		384.25	16.328	120.753
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与第1亚组比较,**P*<0.05;与第2亚组比较,#*P*<0.05;与第3亚组比较,△*P*<0.05

3 讨 论

有研究表明,高Hcy血症是心血管疾病发生的独立危险因素,且血浆Hcy水平与冠状动脉病变程度呈正相关,随患者病情加重,血浆Hcy水平呈阶梯状上升^[5]。血浆高Hcy水平会损伤心脑血管,加速动脉粥样硬化发生,造成血栓形成^[6]。相关动物研究报道,血浆Hcy水平升高会增强血小板聚集功能,导致血液黏度增加,致使血栓素TXB2水平随之升高^[7]。高Hcy水平还会损伤血管内皮细胞,活化血小板及相关炎症因子,导致脂质沉积在动脉血管壁中,从而加速血管动脉粥样

硬化^[8]。本研究结果显示,冠心病组患者血浆 Hcy 水平显著高于对照组($P<0.05$),且随冠心病患者冠状动脉病变程度加重,患者血浆 Hcy 水平显著升高,经 Logistic 多因素分析显示,Hcy 是冠心病患者动脉病变的独立危险因素。原因可能是血浆 Hcy 可生成氧自由基及超氧因子(O_2^-),间接促进 TC、LDL-C 等脂质过氧化反应,加速自由基生成,引起血管内皮细胞损伤^[9]。

BNP 属于心脏利钠肽,具有利钠、利尿、扩张血管及对抗醛固酮分泌的作用。在心肌梗死、心力衰竭等病理状态下,血浆 BNP 显著升高^[10]。冠心病患者由于早期部分心肌梗死,在非梗死区域及梗死区域交接部位会产生牵拉,导致心室壁会由于张力增加而促使 BNP 分泌。BNP 在冠心病患者中水平升高,可作为冠心病患者预后的标志物。郑虹等^[11]研究表明,血浆 BNP 水平与冠心病严重程度密切相关,患者病变涉及的血管越多,范围越广,血管受累越显著,患者相应心肌坏死数量越明显,心室重构越显著,导致心功能受损越明显。本研究结果显示,冠心病患者血清 BNP 水平显著高于对照组($P<0.05$),且随冠状动脉病变严重程度增加,BNP 水平显著升高,是冠心病动脉病变的独立危险因素。可能由于心肌缺血导致室壁张力增加并引起左心室功能不全,导致心肌细胞缺血缺氧性损伤,致使血管扩张及左心室透壁压升高而引起 BNP 分泌及释放^[12]。

Gal-3 作为炎症信号调控因子,众多研究表明 Gal-3 在冠心病病情发生及进展过程中起到重要的作用^[13]。Lisowska 等^[14]对动脉粥样病变大鼠进行研究发现,其血管外皮组织中 Gal-3 水平显著增加。给予高脂肪饮食的大鼠敲除 Gal-3 基因时,病变程度较未敲除大鼠轻。对未敲除 Gal-3 组大鼠进一步研究报道,给予 Gal-3 抑制剂喂养大鼠后其动脉粥样硬化程度显著减轻。目前认为, Gal-3 主要通过增加冠状动脉炎症反应,促使巨噬细胞、单核细胞及血管平滑肌细胞吞噬 LDL-C,从而抑制脂质过氧化反应,减轻动脉粥样硬化形成^[15]。本研究结果证实,冠心病组患者血清 Gal-3 水平显著高于对照组($P<0.05$),且随着 Gensini 评分增加,血浆 Gal-3 水平显著升高,是冠心病冠状动脉严重程度的独立危险因素,冠心病患者 Gensini 评分与血浆 Gal-3 水平呈正相关,从而表明血浆 Gal-3 参与冠心病冠状动脉病变发生及进展。考虑可能原因为血浆 Gal-3 可通过激活血管平滑肌细胞、巨噬细胞吞噬脂肪,抑制脂肪与糖基化终末产物结合及在血管壁沉积,从而能有效抑制动脉粥样硬化。

综上所述,血浆 Hcy、BNP、Gal-3 与冠心病患者冠状动脉狭窄程度及病情进展密切相关,是影响冠心病的独立危险因素。

参考文献

[1] 况刚,陈庆伟,李兴升,等.老年女性冠心病危险因素和冠状动脉病变特点临床研究[J].中华老年医学杂志,2013,32(10):1076-1079.

[2] 刘玲,殷屹岗,阮中宝,等.血清 Cys C 和 Hcy 对冠状动脉病变严重程度的评估及瑞舒伐他汀的干预作用[J].中国实验诊断学,2014,28(10):1626-1628.

[3] 王爽,杨水祥,高军毅,等.血浆脑钠肽水平和中心动脉压与冠状动脉病变程度的相关性研究[J].重庆医学,2014,36(27):3559-3561.

[4] 刘亮,戴海鹰,赵扬程,等.急性心肌梗死患者血清半乳凝素-3 水平变化及其相关性研究[J].中国医师杂志,2015,17(5):729-731.

[5] 周志兰,刘超英,李晓轅,等.血浆 Hcy 水平与冠状动脉病变程度的相关性[J].中国老年学杂志,2013,33(3):659-660.

[6] Kwon SW, Kim JY, Suh YJ, et al. Prognostic value of elevated homocysteine levels in korean patients with coronary artery disease: a propensity score matched analysis [J]. Korean Circ J, 2016, 46(2): 154-160.

[7] Schaffer A, Verdoia M, Barbieri L, et al. Impact of diabetes on homocysteine levels and its relationship with coronary artery disease: a Single-Centre cohort study[J]. Ann Nutr Metab, 2016, 68(3): 180-188.

[8] Fromonot J, Deharo P, Bruzzese L, et al. Adenosine plasma level correlates with homocysteine and uric acid concentrations in patients with coronary artery disease[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2016, 94(3): 272-277.

[9] Li F, Chen Q, Song XW, et al. MiR-30b is involved in the Homocysteine-Induced apoptosis in human coronary artery endothelial cells by regulating the expression of caspase 3[J]. Int J Mol Sci, 2015, 16(8): 17682-17695.

[10] 赵磊,张鹏飞,张鹏翔,等.血浆 B 型脑钠肽在不同病因及类型心力衰竭中的变化及意义[J].中国医科大学学报,2013,42(12):1079-1082.

[11] 郑虹,米树华,赵全明,等.血浆 B 型脑钠肽与急性冠状动脉综合征患者冠状动脉病变 Gensini 积分关系的研究[J].中国医药,2015,10(1):46-50.

[12] Wang BC, Cheng ZY, Ge ZW, et al. Level of perioperative B-type natriuretic peptide associates with heart function after on-pump coronary artery bypass graft surgery on a beating heart[J]. Pak J Med Sci, 2015, 31(2): 379-382.

[13] 张育民,李庆宽,全勇,等.急性心肌梗死患者血清半乳糖凝集素 3 水平与冠状动脉病变的相关性[J].中国动脉硬化杂志,2014,22(6):591-594.

[14] Lisowska A, Knapp M, Tycińska A, et al. Predictive value of Galectin-3 for the occurrence of coronary artery disease and prognosis after myocardial infarction and its association with carotid IMT values in these patients: A mid-term prospective cohort study[J]. Atherosclerosis, 2016, 246(4): 309-317.

[15] 王锐.急性心肌梗死患者半乳凝素-3 血清水平变化及其相关性研究[J].中国心血管病研究,2015,13(10):901-904.