

冠心病患者血清同型半胱氨酸 对血脂和锰超氧化物歧化酶的影响*

赵佳^{1a}, 姚创利^{1a}, 左林², 黎阳^{1a}, 姜小建^{1a}, 杨军乐^{1b}, 辛渭川^{1c}

(1. 西安市中心医院 a. 检验科; b. 放射科; c. 心内科, 西安 710003;

2. 第四军医大学唐都医院放射科, 西安 710038)

摘要:目的 探讨冠心病患者血清同型半胱氨酸(Hcy)水平与血脂水平和锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)活性的关系。方法 选取2014年3月~10月期间入住西安市中心医院的82例冠心病患者作为研究对象,应用酶法测定血清Hcy水平,应用终点法测定血清胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,应用免疫比浊法测定血清载脂蛋白A I(ApoA I)和载脂蛋白B(ApoB)水平,应用比色法测定血清Mn-SOD活性,将Hcy水平与血脂水平和Mn-SOD活性进行Pearson相关分析。结果 冠心病组血清Hcy水平高于对照组,差异具有统计学意义($t=3.65, P<0.05$)。冠心病组血清Hcy水平与TC、TG、HDL-C和LDL-C水平无明显相关性;冠心病组血清Hcy水平与ApoA I和ApoB水平呈负相关($r=-0.276, P<0.05$; $r=-0.239, P<0.05$)。冠心病组血清Hcy水平与Mn-SOD活性呈负相关($r=-0.218, P<0.05$)。结论 高Hcy是冠心病的危险因素之一。高Hcy可能通过影响ApoA I和ApoB参与脂质的代谢和动脉粥样硬化的形成,进而促进冠心病的发生发展。高Hcy可能通过抑制Mn-SOD的活性而削弱机体抗氧化的能力,造成血管内皮细胞过氧化损伤。

关键词:同型半胱氨酸;冠心病;血脂;锰超氧化物歧化酶

中图分类号:R541.4;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)05-044-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.05.013

Effects of Homocysteine on Blood Lipid and Manganese Superoxide Dismutase in Patients with Coronary Heart Disease

ZHAO Jia^{1a}, YAO Chuang-li^{1a}, ZUO Lin², LI Yang^{1a}, JIANG Xiao-jian^{1a}, YANG Jun-le^{1b},

XIN Wei-chuan^{1c} (1a. Department of Clinical Laboratory; 1b. Department of Radiology;

1c. Department of Cardiology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China; 2. Department of Radiology, Tangdu Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between homocysteine level and blood lipid and manganese superoxide dismutase level in patients with coronary heart disease. **Methods** 82 patients with coronary heart disease in Xi'an Central Hospital from March to October 2014 were selected as research subjects. Homocysteine (Hcy) level was detected by enzymatic method, cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels were detected by end-point method, apolipoprotein AI (ApoA I) and apolipoprotein B (ApoB) levels were detected by immune turbidimetric method. Colorimeter was used to detect the serum manganese superoxide dismutase (Mn-SOD) activity. The results were analyzed using Pearson correlation analysis. **Results** Compared with the control group, the serum Hcy level in the coronary heart disease group was significantly higher, the difference was statistically significant ($t=3.65, P<0.05$). In the coronary heart disease group, there was no significant correlation between the serum Hcy level and TC, TG, HDL-C and LDL-C levels; the serum Hcy level and ApoA I and ApoB levels showed a negative correlation ($r=-0.276, P<0.05$; $r=-0.239, P<0.05$). In the coronary heart disease group, the serum Hcy level and Mn-SOD level showed a negative correlation ($r=-0.218, P<0.05$). **Conclusion** Hyperhomocysteinemia is a risk factor for coronary heart disease. Hyperhomocysteinemia may be involved in lipid metabolism and atherosclerosis formation by influencing ApoA I and ApoB. Hyperhomocysteinemia may inhibit Mn-SOD activity and weaken antioxidant ability, resulting in endothelial cell peroxidation injury.

Keywords: homocysteine; coronary heart disease; blood lipid; manganese superoxide dismutase

冠状动脉性心脏病,简称冠心病(coronary heart disease, CHD),是一种由于冠状动脉器质性(动脉粥样硬化或动力性血管痉挛)狭窄或阻塞引

起的心肌缺血缺氧或心肌坏死的心脏病,也称为缺血性心脏病。冠心病发病机制复杂,目前学术界普遍认为促进粥样斑块形成的原因主要有脂质浸润

* 基金项目:陕西省科学技术研究发展计划项目(项目编号:2013K12-02-10)。

作者简介:赵佳(1984-),女,博士,主管检验师,主要从事临床生物化学检验工作, E-mail:84911zj@163.com。

通讯作者:姜小建(1968-),男,本科,主任检验师,主要从事临床医学检验工作, E-mail:jiangxiaojian1005@126.com。

学说、炎症反应学说、血管内皮细胞的损伤学说、血小板聚集和凝血因子的活化学说和血流动力学改变学说等^[1]。在众多学说中,脂质浸润学说贯穿疾病发展的始终,已成为现在研究的热点。国内外研究显示,同型半胱氨酸(Hcy)的升高与冠心病的发生发展密切相关,Hcy已成为冠心病新的独立危险因素^[2]。锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)是SOD同工酶中的一种,也是体内最重要的抗氧化酶之一,在对抗氧自由基损伤和脂质过氧化损伤的过程中发挥重要作用^[3]。研究发现,动脉粥样硬化的发生与Mn-SOD的活性降低有关^[4]。本研究拟探讨冠心病患者血清Hcy对血脂和Mn-SOD的影响,为冠心病的早期诊断和预防提供临床依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 随机选取2014年3月~10月期间入住西安市中心医院的冠心病患者82例,男性48例,女性34例,年龄54~74岁。全部病例均符合2010年卫生部冠状动脉粥样硬化性心脏病的诊断标准(WS 319-2010)。所有患者均排除其它脑血管疾病、糖尿病和肝肾疾病。对照组选取西安市中心医院体检中心的经询问病史、体检、心电图和实验室检查均无异常者,共57例,男性25例,女性32例,年龄55~64岁。

1.2 试剂和仪器 Hcy水平测定应用北京九强生物技术股份有限公司生产的同型半胱氨酸测定试剂盒;总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白A I(ApoAI)和载脂蛋白B(ApoB)的测定应用北京利德曼生化股份有限公司测定试剂盒;血清超氧化物歧化酶(Mn-SO)活性的测定应用南京建成生物工程研究所生产的分型测试盒。血清Hcy, TC, TG, HDL-C, LDL-C, ApoA I和ApoB水平的检测应用日立7600全自动生化分析仪。

1.3 方法

1.3.1 血液标本采集:分别采集冠心病组和对照组的空腹外周静脉血3 ml,加入促凝管中,以3 000 r/min离心10 min,分离上层血清,于-80℃冰箱保存备用。

1.3.2 血清Hcy, TC, TG, HDL-C, LDL-C, ApoA I和ApoB水平测定:应用酶法测定血清Hcy水平,应用终点法测定血清TC, TG, HDL-C和LDL-C水平,应用免疫比浊法测定血清ApoA I和ApoB水平。

1.3.3 血清Mn-SOD活性测定:严格按照试剂说明书的方法进行操作,在可见分光光度计532 nm处测定Mn-SOD活性。

1.4 统计学分析 应用SPSS 13.0软件进行统计分析,所有数据均用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料两组数据间的比较采用独立样本的 t 检验,两变量的相关分析采用Pearson相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病组和对照组血清Hcy水平的比较

冠心病组血清Hcy水平为 $21.43 \pm 5.09 \mu\text{mol/L}$,对照组血清Hcy水平为 $11.37 \pm 3.26 \mu\text{mol/L}$ 。两组比较,差异具有统计学意义($t = 3.65, P < 0.05$)。

2.2 冠心病组血清Hcy水平与血脂的相关性

见表1。冠心病组血清Hcy水平与TC, TG, HDL-C和LDL-C水平无明显的相关性,冠心病组血清Hcy水平与ApoA I和ApoB水平呈负相关,差异均有统计学意义($r = -0.276, P < 0.05$; $r = -0.239, P < 0.05$)。

表1 冠心病组血清Hcy水平与血脂的相关性

项 目	$\bar{x} \pm s$	r	P
TC(mmol/L)	4.47 ± 0.83	-0.191	0.078
TG(mmol/L)	1.63 ± 0.57	0.209	0.057
HDL-C(mmol/L)	1.16 ± 0.26	-0.199	0.066
LDL-C(mmol/L)	2.46 ± 0.71	0.178	0.106
ApoA I (mmol/L)	1.13 ± 0.15	-0.276	0.014
ApoB(mmol/L)	1.01 ± 0.18	-0.239	0.031

2.3 冠心病组血清Hcy水平与Mn-SOD活性的相关性 冠心病组血清Mn-SOD活性为 $22.98 \pm 7.61 \text{ U/ml}$,经统计学分析,冠心病组血清Hcy水平与Mn-SOD活性呈负相关,差异有统计学意义($r = -0.218, P < 0.05$)。

3 讨论 Hcy是存在于血浆中的一种含硫氨基酸,是机体蛋氨酸循环的重要中间产物,近年来许多研究证实高Hcy血症增加了心脑血管疾病发生的风险,高Hcy是除了高血压、高脂血症、吸烟和肥胖等因素以外的冠心病新的独立危险因素^[5]。本研究中,冠心病组血清Hcy水平高于对照组,证实了Hcy水平影响了冠心病的发生发展,是冠心病的危险因素之一。

相关性分析显示,冠心病组血清Hcy水平与ApoA I和ApoB水平呈负相关,这提示Hcy可能通过影响ApoA I和ApoB进而参与冠心病的发病。ApoB是LDL的主要载脂蛋白,Hcy可使ApoB的游离氨基巯基化,导致Hcy与LDL形成复合物,修饰后的LDL易被巨噬细胞吞噬,形成泡沫细胞,沉积于血管壁,使TC堆积^[5]。ApoA I是HDL的主要载脂蛋白,HDL的主要作用是对胆固醇的逆向转运。HDL结合卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)后,与ApoA I和

(下转49页)

(上接 45 页)胆固醇酯转运蛋白(CETP)一起组成复合物。周围组织中的胆固醇在复合物的作用下变成胆固醇酯,并被运送到肝脏进一步代谢,这样可以清除周围组织中的胆固醇,预防动脉粥样硬化的形成。ApoA I 是 LCAT 的辅助因子,可以激活并调节该酶的活性。LCAT 可以促进新生的 HDL 转变为成熟的 HDL,还可以介导 VLDL, LDL 和 TG 中过剩的胆固醇转移至 HDL 颗粒^[6]。CETP 可将 LCAT 催化生成的胆固醇由 HDL 转移至 VLDL, IDL 和 LDL 中,在 HDL 和 ApoA I 代谢中发挥重要作用^[7]。Hcy 是否通过影响 ApoA I, LCAT 和 CETP 进而影响 HDL 的代谢,其具体机制将在后续研究中进一步探讨。

活性氧簇(ROS)是需氧细胞在代谢过程中产生的,它与动脉粥样硬化的形成有一定关系。机体在正常状态下,ROS 的产生和清除保持着动态平衡。但是在动脉粥样硬化状态下,ROS 浓度过高,产生氧化应激,导致血管损伤,进而加剧动脉粥样硬化的发展^[8]。Mn-SOD 是体内重要的抗氧化剂,它可以保护血管内皮细胞免受氧自由基和过氧化物的损伤。研究发现,Mn-SOD 的活性降低与冠心病的发生密切相关^[4]。本研究中,冠心病组血清 Hcy 水平与 Mn-SOD 活性呈负相关,提示高 Hcy 可能会抑制 Mn-SOD 的活性,使细胞抗氧化的能力降低。Hcy 可以自身氧化产生过量的 ROS,使清除氧自由基的酶活性降低,引起组织细胞发生炎症反应,加剧动脉粥样硬化的进展^[9]。有文献报道,Hcy 可以通过抑制 SOD 的活性减少氧自由基的清除,削弱机体抗氧化保护机制,引起脂质过氧化,导致血管内皮损伤^[10]。至于 Hcy 引起脂质氧化和炎症反应的具体机制还有待进一步的研究。

参考文献:

[1] Wong BW, Meredith A, Lin D, et al. The biological

role of inflammation in atherosclerosis[J]. Can J Cardiol, 2012, 28(6): 631-641.

[2] Hu YH, Ma YT. Advances in research in relationship between hyperhomocysteinemia and coronary heart disease [J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2009, 30(4): 682-685.

[3] Kakko S, Paivansalo M, Koistinen P, et al. The signal sequence polymorphism of the MnSOD gene is associated with the degree of carotid atherosclerosis[J]. Atherosclerosis, 2003, 168(1): 147-152.

[4] 姚创利, 赵佳, 黎阳, 等. 锰超氧化物歧化酶 9 Ala/Val 基因多态性对冠心病的影响[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(2): 1-2, 6.

Yao CL, Zhao J, Li Y, et al. Effects of manganese superoxide dismutase 9 Ala/Val genetic polymorphisms on coronary heart disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(2): 1-2, 6.

[5] Guthikonda S, Haynes WG. Homocysteine: role and implications in atherosclerosis [J]. Curr Atheroscler Rep, 2006, 8(2): 100-106.

[6] Weers PM, Patel AB, Wan LC, et al. Novel n-terminal mutation of human Apolipoprotein A-I reduces self-association and impairs LCAT activation[J]. J Lipid Res, 2011, 52(1): 35-44.

[7] Charles MA, Kane JP. New molecular insights into CETP structure and function; a review [J]. J Lipid Res, 2012, 53(8): 1451-1458.

[8] Mladenka P, Simunek T, Hubl M, et al. The role of reactive oxygen and nitrogen species in cellular iron metabolism[J]. Free Radic Res, 2006, 40(3): 263-272.

[9] Antoniadis C, Shirodaria C, Stefanadis C, et al. Homocysteine lowering: any use in atherosclerosis [J]. Hellenic J Cardiol, 2007, 48(5): 249-251.

[10] Caylak E, Aytekin M, Halifeoglu I. Antioxidant effects of methionine, alpha-lipoic acid, N-acetylcysteine and homocysteine on lead-induced oxidative stress to erythrocytes in rats [J]. Exp Toxicol Pathol, 2008, 60(4/5): 289-294.

收稿日期: 2015-04-20

修回日期: 2015-05-26