

冠心病患者血清同型半胱氨酸水平 与氧化应激的关系研究*

赵佳¹, 左林², 姚创利¹, 黎阳¹, 姜小建¹

(1. 西安市中心医院检验科, 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(coronary heart disease, CHD)患者血清同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)水平与氧化应激的关系。方法 按照2010年卫生部CHD诊断标准(WS 319-2010), 选取2014年6~12月期间入住西安市中心医院的79例CHD患者作为实验组, 并选取同期55例健康体检者作为正常对照组。通过检测血清中氧化应激标志物丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平和抗氧化酶超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性, 对机体氧化应激状态进行分析, 再检测血清中HCY水平, 将HCY水平与MDA水平及SOD活性进行相关性分析。结果 CHD组MDA水平显著高于对照组, 而SOD活性显著低于对照组, 差异具有统计学意义($t=3.112, 2.684$, 均 $P<0.05$)。CHD组HCY水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义($t=3.268, P<0.05$)。CHD组HCY水平与MDA水平呈正相关($r=0.236, P<0.05$), 与SOD活性呈负相关($r=-0.221, P<0.05$)。结论 CHD患者血清HCY水平升高, 氧化应激反应增强。氧化应激与血清HCY水平升高有关, 血清HCY水平升高和氧化应激在CHD发生发展过程中发挥重要作用。

关键词:冠心病; 同型半胱氨酸; 氧化应激

中图分类号: R541.4; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2016)05-027-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.05.007

Study on the Relationship between Serum Homocysteine Levels and Oxidative Stress in Patients with Coronary Heart Disease

ZHAO Jia¹, ZUO Lin², YAO Chuang-li¹, LI Yang¹, JIANG Xiao-jian¹ (1. Department of Clinical Laboratory, 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 serum homocysteine (HCY) levels and oxidative stress in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** According to the diagnostic criteria of CHD in 2010 (WS 319-2010) issued by the Ministry of Health, 79 patients with CHD in Xi'an Central Hospital from June 2014 to December 2014 were selected as the experimental group, and 55 cases of healthy physical examination for the same period were selected as the normal control group. The levels of oxidative stress marker malondialdehyde (MDA) and the activity of antioxidant enzyme superoxide dismutase (SOD) in serum were detected to analyze the state of oxidative stress. The levels of serum HCY were detected, and the correlation between HCY levels and MDA levels and SOD activity was analyzed. **Results** The levels of MDA in the CHD group were significantly higher than that in the control group, while SOD activity was significantly lower than that in the control group, the differences were statistically significant ($t=3.112, 2.684$, all $P<0.05$). The levels of HCY in the CHD group were significantly higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($t=3.268, P<0.05$). In the CHD group, the levels of HCY were positively correlated with the levels of MDA ($r=0.236, P<0.05$), and negatively correlated with SOD activity ($r=-0.221, P<0.05$). **Conclusion** Serum HCY levels were increased and oxidative stress reaction was enhanced in patients with CHD. Oxidative stress was associated with elevated serum HCY levels. Serum HCY levels and oxidative stress played an important role in the occurrence and development of CHD.

Keywords: coronary heart disease; homocysteine; oxidative stress

冠心病(coronary heart disease, CHD)现已成为威胁人类健康的头号杀手, 其发病率和致死率呈逐年上升的趋势。研究显示, 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的形成和发展可能与氧化应激有关。氧化应激是指机体内氧化与抗氧化作用失衡, 导致活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)在体内大量蓄积而引起的氧化损伤过程。ROS可以氧

化多不饱和脂肪酸, 形成丙二醛(malondialdehyde, MDA); 还可以氧化蛋白质, 使蛋白羰基化。目前认为MDA和蛋白羰基化是反映氧化应激的重要指标。SOD是机体最重要的抗氧化酶, 可以在一定程度上减轻ROS对内皮细胞的损伤, 具有抗AS的能力^[1]。本研究通过检测血清MDA水平和SOD活性, 了解CHD患者氧化应激状态, 再通过

* 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: 姚创利(1962-), 男, 本科, 副主任检验师, 主要从事临床生物化学检验工作, E-mail: yaocl7270@163.com。

检测血清 HCY 水平,探讨 CHD 患者血清 HCY 水平与氧化应激的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 实验组选取 2014 年 6~12 月期间入住西安市中心医院的 CHD 患者 79 例,男性 47 例,女性 32 例,年龄 53~72 岁,诊断按照 2010 年卫生部 CHD 诊断标准(WS 319-2010),所有患者均排除其他脑血管疾病、糖尿病和肝肾疾病。正常对照组选取同期西安市中心医院体检中心经询问病史、体检、心电图和实验室检查均无异常的健康体检者 55 例,男性 30 例,女性 25 例,年龄 55~67 岁。

1.2 试剂和仪器 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)和血糖(GLU)水平测定应用北京利德曼生化股份有限公司生产的 TC, TG, HDL-C, LDL-C 和 GLU 测定试剂盒;MDA 水平测定应用南京建成生物工程研究所生产的 MDA 检测试剂盒;SOD 活性测定应用宁波美康生物科技股份有限公司生产的 SOD 检测试剂盒;HCY 水平测定应用北京九强生物技术股份有限公司生产的 HCY 测定试剂盒。TC, TG, HDL-C, LDL-C, GLU, HCY 水平和 SOD 活性的检测应用日立 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 CHD 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 一般临床资料统计:统计 CHD 组和对照组的性别、年龄和体重指数(BMI),其中 BMI=体重(kg)/身高(m)²,应用终点法测定血清 TC, TG, HDL-C 和 LDL-C 水平,应用葡萄糖氧化酶法测定血清 GLU 水平。

1.3.3 MDA 水平测定:应用 TBA 法测定血清 MDA 水平,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 处测定吸光度值。

1.3.4 SOD 活性测定:应用比色法测定血清 SOD 活性。

1.3.5 HCY 水平测定:应用酶法测定血清 HCY 水平。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析,所有数据均采用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)的形式表示。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 一般临床资料的比较 见表 1。CHD 组性别、年龄、BMI、TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 水平与对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);CHD 组 GLU 水平与对照组比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 CHD 组和对照组一般临床资料的比较

项 目	对照组 (<i>n</i> =55)	CHD 组 (<i>n</i> =79)	<i>t</i>	<i>P</i>
男/女(例)	30/25	47/32	1.957	0.062
年龄(岁)	61.42±3.2	65.34±3.6	1.796	0.081
BMI(kg/m ²)	23.78±3.52	24.64±3.63	1.654	0.104
TC(mmol/L)	4.38±0.66	4.43±0.92	1.708	0.093
TG(mmol/L)	1.36±0.54	1.42±0.87	1.856	0.072
HDL-C(mmol/L)	1.09±0.23	1.15±0.25	1.901	0.069
LDL-C(mmol/L)	2.46±0.63	2.51±0.76	1.734	0.088
GLU(mmol/L)	5.02±0.61	5.73±1.12	2.063	0.041

2.2 MDA 水平及 SOD 活性的比较 见表 2。CHD 组 MDA 水平及 SOD 活性与对照组比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 HCY 水平的比较 对照组 HCY 水平为 10.74±3.41 μmol/L,CHD 组 HCY 水平为 20.76±5.12 μmol/L。两组比较,差异具有统计学意义($t=3.268, P=0.012 < 0.05$)。

表 2 CHD 组和对照组 MDA 水平及 SOD 活性的比较

项 目	对照组 (<i>n</i> =55)	CHD 组 (<i>n</i> =79)	<i>t</i>	<i>P</i>
MDA(nmol/ml)	4.87±2.14	8.06±3.37	3.112	0.016
SOD(U/ml)	135.91±11.86	107.73±9.34	2.684	0.028

2.4 CHD 组 HCY 水平与 MDA 水平和 SOD 活性的相关性分析 经统计学分析,CHD 组 HCY 水平与 MDA 水平呈正相关($r=0.236, P=0.030 < 0.05$),与 SOD 活性呈负相关($r=-0.221, P=0.042 < 0.05$)。

3 讨论 HCY 是一种含硫氨基酸,是蛋氨酸循环的重要中间产物。大量研究证实,高 HCY 是 AS 的独立危险因素,且 HCY 水平与血管危险程度呈正相关^[2,3]。本研究结果显示,CHD 组 HCY 水平显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),进一步证实了高 HCY 是 CHD 的危险因素。促进粥样斑块形成的原因在学术界有多种学说,其中氧化应激学说占重要地位。高 HCY 导致 AS 的机制尚不十分清楚,其氧化应激损伤的机制可能为:① HCY 自身氧化时产生过氧化氢等 ROS,释放氧自由基,引起血管内皮细胞损伤^[4]。② HCY 可以促进动脉壁 LDL 氧化形成氧化型低密度脂蛋白(oxidized-LDL, ox-LDL),后者被巨噬

细胞吞噬后成为泡沫细胞,启动 AS 过程^[5]。③ HCY 可以通过抑制细胞抗氧化酶如 SOD 的活性,减少活性氧清除,加速动脉壁损伤^[6]。

ROS 可氧化多不饱和脂肪酸,形成 MDA,氧化修饰 LDL 形成 ox-LDL,巨噬细胞吞噬氧化修饰的 ox-LDL 转变为泡沫细胞,沉积于血管壁,导致 AS 的形成,由此可见,MDA 不仅是反映氧化应激的重要指标,还参与了 AS 的形成过程。SOD 等抗氧化酶可以有效清除由氧化反应产生的超氧阴离子自由基 O_2^- ,保护组织细胞免受过氧化损伤。前期研究显示,CHD 患者血清 T-SOD 和 Mn-SOD 活性降低,机体的抗氧化能力下降^[7]。本研究结果显示,CHD 组 MDA 水平显著高于对照组,而 SOD 活性显著低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),说明 CHD 患者机体氧化应激反应增强,体内抗氧化系统不足以对抗氧化系统的作用。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 AS 状态下,ROS 产生过度且清除减弱,导致机体氧化应激,血管持续损伤,进而加剧 AS 的进展^[8]。

本研究结果显示,CHD 组 HCY 和 MDA 水平均升高,且两者呈正相关,说明 HCY 和 MDA 水平升高是 CHD 的影响因素之一,提示 HCY 和 MDA 均参与了 AS 的形成和发展,HCY 及其产生的 ROS 导致的氧化应激反应是 CHD 血管损伤的重要作用机制之一。本研究结果显示,CHD 组 HCY 水平与 SOD 活性呈负相关,说明高 HCY 可通过抑制 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^[9]。

参考文献:

- [1] Makino J, Nii M, Kamiya T, et al. Oxidized low-density lipoprotein accelerates the destabilization of extracellular-superoxide dismutase mRNA during foam cell formation[J]. Arch Biochem Biophys, 2015(575): 54-60.
- [2] Hu H, Wang C, Jin Y, et al. Alpha-lipoic acid defends homocysteine-induced endoplasmic reticulum and oxidative stress in HAECs[J]. Biomed Pharmacother, 2016(80): 63-72.
- [3] Xiao Y, Su X, Huang W, et al. Role of S-adenosylhomocysteine in cardiovascular disease and its potential epigenetic mechanism[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2015(67): 158-166.
- [4] Antoniadou C, Shirodaria C, Stefanadis C, et al. Homocysteine lowering: any use in atherosclerosis[J]. Hellenic J Cardiol, 2007, 48(5): 249-251.
- [5] Karalezli A, Parlak ES, Kanbay A, et al. Homocysteine and serum-lipid levels in pulmonary embolism[J]. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis, 2011, 17(6): E186-E189.
- [6] 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.
- [7] 赵佳, 左林, 姚创利, 等. 锰超氧化物歧化酶基因变异与血脂和同型半胱氨酸水平的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(3): 12-15.
- [8] Zhao J, Zuo L, Yao CL, et al. Study on the relationship between manganese superoxide dismutase gene variants and the levels of blood lipid and homocysteine[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(3): 12-15.
- [9] 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.
- [10] 赵佳, 姚创利, 左林, 等. 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[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(5): 44-45, 49.
- [11] Zhao J, Yao CL, Zuo L, et al. Effects of homocysteine on blood lipid and manganese superoxide dismutase in patients with coronary heart disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(5): 44-45, 49.
- [12] (上接 26 页)
- [13] Lee M, Hong KS, Chang SC, et al. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid in stroke prevention a meta-analysis[J]. Stroke, 2010, 41(6): 1205-1212.
- [14] Wu XQ, Ding J, Ge AY, et al. Acute phase homocysteine related to severity and outcome of atherothrombotic stroke[J]. European Journal of Internal Medicine, 2013, 24(4): 362-367.
- [15] 张伟丽, 祝立新, 孙凯, 等. 高同型半胱氨酸水平与脑卒中患者心脑血管事件再发风险的关系[J]. 临床内科杂志, 2009, 26(10): 666-668.
- [16] Zhang WL, Zhu LX, Sun K, et al. Elevated plasma homocysteine levels contribute to the risk of secondary cardio-cerebrovascular disease in a prospective stroke population[J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2009, 26(10): 666-668.
- [17] Temple ME, Luzier AB, Kazierad DJ. Homocysteine as a risk factor for atherosclerosis[J]. Annals of Pharmacotherapy, 2000, 34(1): 57-65.
- [18] Yang Q, Botto LD, Erickson JD, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002[J]. Circulation, 2006, 113(10): 1335-1343.
- [19] Wang X, Qin X, Demirtas H, et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis[J]. The Lancet, 2007, 369(9576): 1876-1882.

收稿日期: 2016-03-08
修回日期: 2016-06-13