

超氧化物歧化酶及其同工酶和超敏C-反应蛋白与冠心病的关系*

姚创利, 黎 阳, 鲁旭娟, 姜小建 (西安市中心医院检验科, 西安 710003)

摘要:目的 探讨超氧化物歧化酶(T-SOD)及其同工酶锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)活性、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)浓度变化与冠心病(CHD)的关系。**方法** 共81例冠心病患者及60例健康体检者参与研究,分别采用比色法和胶乳增强免疫比浊法测定被检者血清T-SOD, Mn-SOD和Hs-CRP。**结果** 和健康对照组相比,冠心病患者组T-SOD和Mn-SOD的活性显著降低($t=9.41, 6.34$, 均 $P<0.01$), Hs-CRP浓度显著增高, 差异有统计学意义($t=3.09$, $P<0.05$); T-SOD, Mn-SOD活性和Hs-CRP浓度呈负相关, 差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** T-SOD, Mn-SOD和Hs-CRP水平变化与冠心病的发生、发展密切相关, 可作为冠心病患者危险因素评估的重要指标, 联合检测分析T-SOD, Mn-SOD和hs-CRP的相关性对冠心病的临床诊治及预后有一定的指导意义。

关键词:冠心病; 超敏C-反应蛋白; 氧化物歧化酶; 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(2016)05-073-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.05.019

Relationship of Superoxide Dismutase Isoenzyme and High Sensitive C-Reactive Protein with Coronary Heart Disease

YAO Chuang-li, LI Yang, LU Xu-juan, JIANG Xiao-jian

(Department of Clinical Laboratory, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the activity of superoxide dismutase (T-SOD) as well as its manganese superoxide dismutase isozyme (Mn-SOD), concentration levels of hypersensitive c-reactive protein(hs-CRP) and coronary heart disease. **Methods** The levels of serum T-SOD, Mn-SOD and hs-CRP were measured in 81 patients with coronary heart disease and 60 healthy controls, respectively. T-SOD was measured by colorimetric method and hs-CRP was measured by latex enhanced immune turbidimetric assay. **Results** Compared with the control group, activity of T-SOD, Mn-SOD in CHD group were significantly decreased ($t=9.41, 6.34$, all $P<0.01$). However, hs-CRP in CHD group were significantly increased to those in controls ($t=3.09$, $P<0.05$). The activity of T-SOD, Mn-SOD were negatively correlated with hs-CRP ($P<0.01$). **Conclusion** The variation of T-SOD, Mn-SOD activity and hs-CRP content were closely related to the occurrence and development of CHD, they could be the important indicators for risk factors assessment of CHD. Moreover, joint analysis the correlation of T-SOD, Mn-SOD and hs-CRP has certain guiding significance for the clinical treatment and prognosis of coronary heart disease.

Keywords: coronary heart disease; hs-CRP; T-SOD; Mn-SOD

冠心病(CHD)是全球死亡率最高的疾病之一,动脉粥样硬化和机体的氧化应激反应密切相关。氧化应激通过诱导各种细胞因子和黏附分子的表达,促进炎症细胞浸润血管壁,刺激血管平滑肌的肥厚和增生^[1],同时动脉管壁氧化型低密度脂蛋白(LDL)的生成增多,不饱和脂肪酸等物质发生过氧化反应^[2],促进动脉粥样硬化(AS)的发生。大量研究资料表明,动脉硬化斑块的形成,不仅是简单的脂质沉积,而且是全身动脉的一种慢性炎症反应结果^[3]。抗氧化酶的第一道防线是超氧化物歧化酶(SOD),在防止自由基损伤中起关键作用,

人类SOD有3种同工酶: Cu, Zn-SOD(SOD1), Mn-SOD(SOD2)和EC-SOD(SOD3),其中血液中Mn-SOD同工酶浓度水平与冠心病(CHD)的发生密切相关^[4]。因此,超氧化物歧化酶(SOD)作为检测指标之一,对冠心病的诊断有很大的指导意义,超敏C反应蛋白(hs-CRP)浓度水平是反映炎症病变的主要生物标志物之一,在各种类型的心血管疾病中得到广泛研究^[5]。但是目前对于超氧化物歧化酶及其同工酶和超敏C反应蛋白的联合检测及其意义还未见有报道,其病理机制也还不清楚。笔者通过对西安市中心医院81例冠心病患者及

* 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: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。

通讯作者:鲁旭娟(1966—),女,本科,主管检验师, E-mail: 1323878654@qq.com。

60例健康体检者血清中的T-SOD, Mn-SOD同工酶进行分析,以观察氧自由基对冠心病发展演变的病理作用和意义,同时定量检测hs-CRP并观察其浓度水平在冠心病患者血清中的变化情况。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2014年3~10月期间西安市中心医院心脏内科的汉族冠心病住院患者81例,男性47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)。剔除急性心肌梗死、不稳定性心绞痛、脑血管疾病、糖尿病、感染和严重肝、肾疾病患者。对照组选取同期西安市中心医院体检中心的健康体检人群,经询问病史、体检、心电图和实验室检查均无异常者,共60例,男性28例,女性32例,年龄55~64岁,且两组间年龄性别差异无统计学意义。

1.2 实验方法

1.2.1 标本制备:冠心病(CHD)患者入院后,在治疗前,肘静脉采血3ml;对照组早晨空腹肘静脉采血3ml,置于玻璃试管中。采取的血液标本在1min内,3000 r/min离心10min,分离血清备用。

1.2.2 主要仪器:西门子BN II特种蛋白分析仪,上海分析仪器厂72-2型分光光度计。

1.2.3 SOD及Mn-SOD同工酶活性的测定,血清T-SOD和Mn-SOD活性测定:应用南京建成生物工程研究所生产的超氧化物歧化酶分型测试盒(A001-2),按照试剂说明书的方法进行操作,分别在可见分光光度计550nm和532nm波长处测定T-SOD和Mn-SOD活性。

1.2.4 hs-CRP的测定:由西门子公司提供试剂盒、校准品和质控品,应用免疫散射比浊法原理定量测定hs-CRP,检测时室内质控(IQC)结果在控。

1.3 统计学分析 采用SPSS18.0统计软件对数据进行统计分析。符合正态分布的数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用成组设计两样本均数比较的 t 检验;不符合正态分布的数据用中位数(四分位数间距)表示,两组间比较采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病组与健康对照组T-SOD, Mn-SOD活性及hs-CRP浓度 见表1。81例冠心病患者T-SOD, Mn-SOD明显低于60例健康对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$);hs-CRP水平高于健康对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 冠心病患者hs-CRP浓度与T-SOD, Mn-SOD活性相关性分析 将81例冠心病患者的hs-CRP与T-SOD, Mn-SOD指标作Spearman相关

性分析,结果hs-CRP与T-SOD, Mn-SOD呈高度负相关,差异具有统计学意义($r = -0.92, -0.95$, 均 $P < 0.01$)。

表1 冠心病组与健康对照组血清T-SOD, Mn-SOD和hs-CRP测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

项目	冠心病组 ($n=81$)	健康对照组 ($n=60$)	t	P
T-SOD(U/ml)	60.75±8.45	83.86±7.81	9.41	<0.01
Mn-SOD(U/ml)	37.32±6.21	53.79±7.34	6.34	<0.01
hs-CRP(mg/L)	5.38±1.56	0.95±0.28	3.09	<0.05

3 讨论 冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生机制比较复杂,其病理基础是冠状动脉内壁斑块和粥样硬化,血管壁细胞的氧化还原状态异常可导致冠状动脉粥样硬化的发生。有研究发现动脉粥样硬化病人和实验诱发的动脉粥样硬化动物的血浆和动脉的脂质过氧化物增加^[6]。氧化应激反应时由于机体氧化系统和抗氧化防御系统的不平衡所致,众多实验表明,氧化应激通路是动脉粥样硬化和冠心病发展的一个重要因素,因此检测抗氧化酶的活性对人体是一种非侵入性的评估方法^[7]。自由基是氧与机体某些物质发生化学反应产生的具有毒性的物质,如果自由基生成增加或清除减少,即引起一系列病理过程。超氧化物歧化酶(SOD)是人体中最重要的抗氧化酶之一,一方面它通过催化超氧自由基发生歧化反应,清除氧自由基,保护生物膜免受自由基的损害;另一方面SOD通过去除脂质过氧化物调节机体的氧化和抗氧化的平衡,防止动脉粥样硬化的形成^[8]。

我们的研究显示,在本院住院期间的冠心病患者血清中总的超氧化物歧化酶(T-SOD)和其锰同工酶(Mn-SOD)的活性明显低于健康对照组,提示冠心病患者的抗氧化能力下降,机体不能及时清除氧自由基,导致脂质过氧化物生成增加,又进一步促进疾病的发展。Mn-SOD是超氧化物歧化酶同工酶,研究显示Mn-SOD有以下重要作用:对转基因鼠的心肌缺血有保护作用;在体外抑制内皮细胞的LDL氧化;缺乏Mn-SOD的apoE缺陷鼠的动脉粥样硬化改变更严重^[9],提示Mn-SOD在冠心病的发生与发展过程中起到关键的作用。而且本团队之前的研究发现,Mn-SOD 9Val等位基因携带者比Mn-SOD 9Ala等位基因携带者患冠心病的危险增大^[10],说明T-SOD和Mn-SOD活性与冠心病的发生发展呈负相关,推测在冠心病患者血清中,9Val基因型Mn-SOD活性高于Mn-SOD 9Ala基因型,提示基因型不同导致疾病的发生风险不

同,可视为评估动脉粥样硬化和冠心病的重要危险因素之一。

大量证据表明,超敏C反应蛋白(hs-CRP)作为临床监测系统炎症的敏感指标,机体的糖酵解代谢途径、脂肪代谢途径等等都与炎症作用有关,但具体的机制还不清楚,尤其在慢性冠状动脉疾病急性期 hs-CRP 有明显的变化^[11],可作为一个有效的预测心血管事件的标志。有研究表明,在冠状动脉粥样硬化过程中,hs-CRP 通过与 LDL 结合,由经典途径激活补体系统,产生大量终末攻击产物和蛋白 C3b-9,造成血管膜受损。实验还发现,在本院住院期间的冠心病患者血清的 hs-CRP 明显高于健康组,差异有统计学意义,这提示冠心病患者体内存在一定的慢性炎症过程。在冠心病的发展中,伴随着慢性炎症的发展过程,随着病情的加重,血清 hs-CRP 的浓度逐渐增高,也说明 hs-CRP 水平是急性冠状动脉综合征患者早期危险性分级的一个重要诊断指标^[12]。从实验结果还可以发现老年人冠心病的发生风险较高。

研究还发现,联合检测冠心病患者血清的 T-SOD, Mn-SOD 和 hs-CRP 指标,发现 T-SOD, Mn-SOD 的活性与 hs-CRP 水平呈负相关性,也就是说以上酶活性降低的同时,hs-CRP 水平有升高,这在临床诊断治疗中有非常重要的价值。因此冠心病早期患者,综合分析 hs-CRP, T-SOD, Mn-SOD 指标,结合临床症状,对于疾病的早期确诊及治疗预后具有指导性的意义。

总之,除了传统的心血管疾病危险因素,超氧化物歧化酶及其同工酶和超敏C反应蛋白已然逐渐成了被广泛接受的非传统危险因素,作为敏感性高特异性强的早期标志物,尤其 hs-CRP, T-SOD 与 Mn-SOD 指标联合检测已被许多临床医生所接受,用于冠心病的早期诊断及预后判断。随着中国日益增长的人口老龄化,冠心病的发病率和死亡率逐年上升,亟需找到更有效的方法来诊断早期冠心病。

参考文献:

- [1] Artenjak A, Lakota K, Frank M, et al. Antiphospholipid antibodies as non-traditional risk factors in atherosclerosis based cardiovascular diseases without over autoimmunity. A critical updated review[J]. Autoimmun Rev, 2012, 11(12): 873-882.
- [2] Zhang PY, Xu X, Li XC. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2014, 18(20): 3091-3096.
- [3] Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, a novel and promising marker of coronary heart disease[J]. Clin Chem, 2001, 47(3): 403-411.
- [4] Lubrano V, Balzan S. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease[J]. World J Exp Med, 2015, 5(4): 218-224.
- [5] 简序, 王金和, 程佩兰. C反应蛋白的临床研究进展[J]. 国外医学: 临床生物化学与检验学分册, 2004, 25(5): 471-473.
Jian X, Wang JH, Cheng PL. Clinical research progress of C-reactive protein[J]. Foreign Medical Sciences: Clinical Biochemistry and Laboratory Section, 2004, 25(5): 471-473.
- [6] Marti-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, et al. Homocysteine-lowering interventions for preventing cardiovascular events[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(1): CD00 6612.
- [7] Jensen MK, Wang Y, Rimm EB, et al. Fluorescent oxidation products and risk of coronary heart disease: a prospective study in women[J]. J Am Heart Assoc, 2013, 2(5): e000195.
- [8] Su X, He Y, Yang W, et al. Effect of Dan Hong injection on PON1, SOD activity and MDA levels in elderly patients with coronary heart disease[J]. Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12): 5886-5889.
- [9] 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.
- [10] 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]. J Mod Lab Med, 2015, 30(2): 1-2, 6.
- [11] Grossman AN, Opie LH, Beshansky JR, et al. Glucose-insulin-potassium revived: current status in acute coronary syndromes and the energy-depleted heart[J]. Circulation, 2013, 127(9): 1040-1048.
- [12] 杨胜利, 何秉贤. C-反应蛋白与冠心病[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(3): 187-188.
Yang SL, He BX. C-reactive protein and coronary heart disease[J]. Chin J Cardiol, 2001, 29(3): 187-188.