

脂联素及髓样过氧化物酶与冠状动脉慢血流的相关性

危小良, 陈柏荣*, 朱晓丽, 肖宏凯, 林岫芳
(中山大学附属第五医院心血管内科, 广东 珠海 519000)

摘要:【目的】探讨脂联素(APN)、髓样过氧化物酶(MPO)与冠状动脉慢血流(CSF)之间的相关性。【方法】采用校正的TIMI血流帧数(CTFC)作为测定慢血流指标,随机选择经冠脉造影(CAG)确诊无冠脉狭窄病变并确诊为冠状动脉慢血流的50例患者作为研究组,另随机入选冠脉血流正常的50例患者作为对照组;收集两组患者临床指标并测定血浆MPO、APN浓度及血液生化指标,分析两组之间的差异,采用Logistic回归法筛选CSF的危险因素。【结果】冠状动脉慢血流组MPO浓度(ng/mL)明显高于对照组(93.70 ± 37.75 vs 26.76 ± 6.20 , $P < 0.001$),APN水平(mg/mL)较对照组显著减低(4.06 ± 0.20 vs 8.78 ± 0.75 , $P < 0.001$),差异有统计学意义;Logistic回归分析表明血浆MPO($\text{OR} = 1.23$, $P = 0.001$)水平升高、APN浓度降低($\text{OR} = 0.92$, $P = 0.040$)与CSF有独立相关性。【结论】MPO、APN水平与冠状动脉慢血流发生密切相关,可以作为预测冠状动脉慢血流的血液生化指标。

关键词: 脂联素;髓样过氧化物酶;冠状动脉慢血流;冠脉造影;校正的TIMI血流帧数

中图分类号:R541.7

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2014)06-0870-04

Relationship between Adiponectin, Myeloperoxidase and Coronary Slow Flow

WEI Xiao-liang, CHEN Bai-rong*, ZHU Xiao-li, XIAO Hong-kai, LIN Xiu-fang

(Department of Cardiology, The Fifth Affiliated Hospital of SUN Yat-sen University, Zhuhai 519000, China)

Abstract: 【Objective】 To investigate the correlation of coronary slow flow (CSF) between the plasma levels of adiponectin (APN) and medullary peroxidase (MPO). 【Methods】 The study population were consisted of 50 SCF patients and 50 normal controls, without coronary artery stenosis by coronary angiography (CAG). Coronary flow rates were documented by TIMI frame count (TFC). Plasma levels of adiponectin (APN), myeloperoxidase (MPO) and other blood biochemical index were obtained in all participants, and analysis of the difference between the two groups, logistic regression analysis was used to screen the risk factors of coronary slow flow. 【Results】 MPO levels of the CSF patients were significantly higher (93.70 ± 37.75 vs 26.76 ± 6.20 ng/mL , $P < 0.001$), but the APN concentrations were lower than control group (4.06 ± 0.20 vs 8.78 ± 0.75 mg/mL , $P < 0.001$), there difference was statistically significant ($P < 0.05$); Logistic regression analysis show that high plasma MPO levels ($\text{OR} = 1.23$, $P = 0.001$), and low concentrations of APN were related to CSF ($\text{OR} = 0.92$, $P = 0.040$). 【Conclusion】 The levels of plasma MPO and APN were closely related to coronary slow flow, can be used as a predictive indicator of coronary slow flow.

Key words: adiponectin; myeloperoxidase; coronary slow flow; coronary angiography; corrected TIMI frame count.

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2014, 35(6): 870-873]

目前,冠状动脉慢血流(coronary slow flow, CSF)确切机制尚不明确,可能与炎症、内皮功能失调、微动脉疾病等有关,Yucel等^[1]认为CSF现象是冠状动脉硬化的早期阶段,炎症标志物在动脉硬化发生、发展中发挥重要作用,目前很少研究关注炎症标志物在冠状动脉慢血流中的作用及其相关性。而髓样过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、

脂联素(adiponectin, APN),与动脉硬化发生发展、冠心病的发生、冠状动脉病变严重程度及急性冠脉综合征等密切相关^[2-4],但其与CSF的相关性研究国内外文献鲜有报道。本研究尝试通过检测CSF病人血浆MPO、APN等炎症标志物水平,并与冠脉血流正常组比较分析,从而揭示其与冠状动脉慢血流的关系并初步探讨其临床意义。

收稿日期:2014-06-14

作者简介:危小良,医学硕士,住院医师,研究方向:心血管病,E-mail:zhuxiaoliweiliang@163.com; *通信作者:陈柏荣,主治医师,研究方向:心血管介入研究,E-mail:chenbairong@163.com

1 资料和方法

1.1 病例资料

计算机随机选择 2011 年 1 月至 2013 年 12 月中山大学附属第五医院内科住院的均为疑似心绞痛症状行冠状动脉造影确诊无冠脉狭窄病变的患者。经校正的 TIMI 血流帧数(CTFC)筛选出 50 例冠状动脉慢血流患者作为研究组, 另外随机入选 50 例无冠状动脉慢血流患者作为对照组。其中研究组男性 29 例, 女性 21 例; 年龄 43 ~ 68 (56.67 ± 6.64) 岁; 对照组男性 35 例, 女性 15 例; 年龄 42 ~ 69 (55.48 ± 7.74) 岁; 排除标准: ①既往冠心病; ②冠状动脉异常扩张和痉挛; ③急性冠脉综合征已行经皮冠状动脉介入术(PCI)或溶栓治疗的患者; ④急慢性心功能不全者; ⑤先天性心脏病; ⑥心脏瓣膜病; ⑦各种心肌病; ⑧炎症或感染性疾病; ⑨结缔组织病。

1.2 CSF 的诊断

所有患者均经桡动脉或股动脉采用 Judkins 法进行冠脉造影检查, 冠脉造影影像采用校正的 TIMI 血流帧数法(CTFC)^[5]评价冠状动脉血流速度, 大于已公布冠状动脉正常血流速度的 2 个标准差即可诊断 CSF, 在正常血流速度的 2 个标准差之内则认为冠状动脉血流速度正常, 因此 CTFC 帧数大于 27 帧定义为 CSF。

1.3 标本采集及测定

所有患者入院后在行冠脉造影前 1 天禁用高脂肪饮食、保持空腹 12 h 后抽取静脉血 5 mL, 肝素抗凝, 30 min 内以 3 000 r/min 离心 15 min (离心半径 $r = 4.5$ cm), 取血浆 -80 °C 低温保存待用。测定空腹血糖(FPG)、尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血常规, 采用同相夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆髓样过氧化物酶。所需试剂盒均由美国 ADL 公司提供, 脂联素 ELSA 试剂盒(DRP300, 美国 R&D systems 公司)检测血浆 APN。严格按照说明书操作。

1.4 统计学方法

所有计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料间比较采用成组 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, 采用 Logistic 回归法筛选引起 CSF 的危险因素。以上均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。全部数据采

用 SPSS 13.0 统计学软件进行处理。

2 结 果

2.1 一般资料

两组患者在年龄、性别、血压、吸烟、糖尿病、肥胖、血脂水平等方面差异无统计学意义, 血尿酸水平 CSF 组高于对照组, 差异有统计学意义($P = 0.008$; 表 1)。

表 1 两组对象的临床特征, 实验室指标与 TIMI 帧计数
Table 1 Clinical features, laboratory characteristics and TIMI frame counts of the study population

(n = 50, $\bar{x} \pm s$)			
Characteristics	CSF patients (n = 50)	Controls (n = 50)	P
Clinical features			
Age/years	56.7 $\pm$ 6.6	55.5 $\pm$ 7.7	0.401
Gender (female/male)	29/21	27/23	0.694
SBP/mmHg	125 $\pm$ 18	131 $\pm$ 14	0.061
DBP/mmHg	75.2 $\pm$ 8.2	77.7 $\pm$ 6.4	0.085
Smoking History (cases)	12	13	0.819
Diabetes mellitus (cases)	8	7	0.780
BMI/(kg/m ²)	24.1 $\pm$ 3.1	24.9 $\pm$ 3.7	0.232
Laboratory examinations			
TG/(mmol/L)	1.64 $\pm$ 0.75	1.52 $\pm$ 0.48	0.349
TC/(mmol/L)	4.64 $\pm$ 0.95	4.95 $\pm$ 0.88	0.093
HDL-c/(mmol/L)	1.13 $\pm$ 0.17	1.08 $\pm$ 0.14	0.163
LDL-c/(mmol/L)	2.85 $\pm$ 0.60	2.95 $\pm$ 0.51	0.373
FPG/(mmol/L)	5.61 $\pm$ 0.36	5.50 $\pm$ 0.31	0.074
WBC/ 10^9 L ⁻¹	6.69 $\pm$ 1.34	6.05 $\pm$ 2.03	0.282
UA/(μ mol/L)	356 $\pm$ 58	249 $\pm$ 48	0.008
MPO/(ng/mL)	93.7 $\pm$ 37.8	26.8 $\pm$ 6.2	<0.001
APN/(mg/mL)	4.06 $\pm$ 0.20	8.78 $\pm$ 0.75	<0.001
Correct TIMI frame	55.1 $\pm$ 11.9	21.7 $\pm$ 2.6	<0.001
Drug therapy [n(%)]			
β -block	14(28)	11(22)	0.472
ACEI/ARB	6(12)	9(18)	0.314
CCB	5(10)	7(14)	0.537
Statins	9(18)	6(12)	0.435

TC: Total cholesterol; HDL-c: High density lipoprotein cholesterol; LDL-c: Low density lipoprotein cholesterol; WBC: White blood cell count; FPG: Fasting plasma glucose; UA: Uric acid; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; ACEI: angiotensin-converting enzyme inhibitors; ARBs: angiotensin receptor blocking agents; CCB: calcium channel blockers.

2.2 两组 MPO、APN 检测结果比较

CSF 组血浆 MPO 浓度明显高于冠状动脉血流正常的对照组, APN 较对照组明显减低, 差异有显著统计学意义 ($P < 0.001$, 表 1, 图 1、2)。

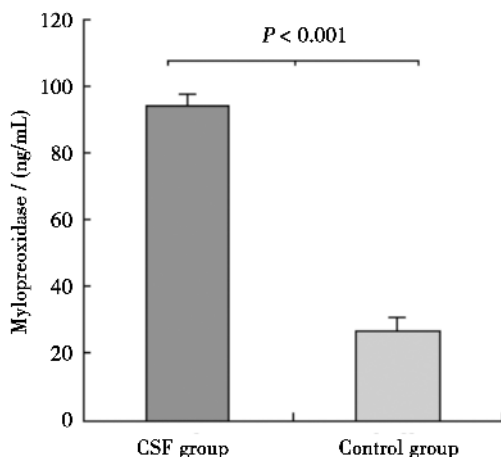


图 1 两组 MPO 水平

Fig.1 The levels of MPO between the two groups

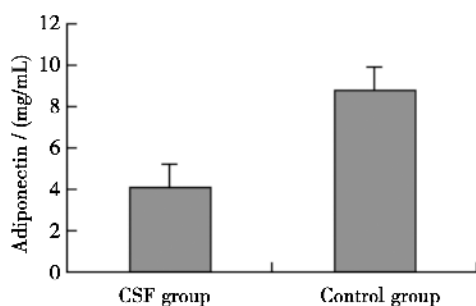


图 2 两组 APN 水平

Fig.2 The levels of APN between the two groups

2.3 Logistic 回归法筛选引起 CSF 的危险因素

以冠状动脉血流平均帧数为因变量。以性别、吸烟、糖尿病、年龄、收缩压、舒张压、体质量指数、总胆固醇水平、甘油三酯水平、高密度脂蛋白水平、低密度脂蛋白水平、尿酸、白细胞计数、空腹血糖及 MPO 水平为自变量, 用 Forward Conditional 法作 Logistic 回归分析筛选 CSF 的危险因素, 并计算 OR 值。结果表明排除混杂因素影响 MPO、APN 水平变化与冠脉慢血流具有独立相关性(表 2)。

3 讨 论

CSF 指在冠脉造影(CAG)时心外膜血管没有发现明显狭窄病变, 但却存在造影剂滞留、血管远

表 2 研究对象 CSF 影响因素的 logistic 回归分析

Table 2 Logistic regression analysis of CSF influencing factors

	B	S.E.	OR	95%CI	P
MPO	0.21	0.06	1.23	1.09-1.39	0.001
APN	-0.08	0.04	0.92	0.86-1.00	0.040

MPO: myeloperoxidase; APN: adiponectine

端灌注延迟的现象, 但必须排除溶栓治疗后、冠状动脉成形术后、冠状动脉痉挛、冠状动脉扩张、心肌病、瓣膜病等因素^[6]。冠状动脉慢血流现象随着目前冠脉造影检查的广泛普及, 其检出率已经明显升高。CSF 不仅引起心肌缺血的症状, 还可以导致急性冠脉综合征、致命性心律失常甚至猝死^[7], 应引起临床的足够重视, 探讨其病因及病理机制是近年来的研究热点。但其确切机制尚不明确, 现有研究表明 CSF 可能与血管内皮功能障碍、微血管病变、炎症反应、动脉粥样硬化、血小板活性与功能异常、胰岛素抵抗等因素相关^[8-9], 其也可能是多种机制联动发挥作用所致。

MPO 是由活化中性粒细胞脱颗粒所形成的一种重要的过氧化酶类, 其在心血管疾病的发生发展中, 从早期内皮功能障碍到形成粥样斑块炎症反应贯穿了整个过程。MPO 能在体内产生一系列可扩散的强氧化剂^[10], 如次氯酸、超氧亚硝酸阴离子、活性醛等氧化修饰低密度脂蛋白和高密度脂蛋白, 促进动脉粥样硬化形成。而产生的次氯酸也可以导致内皮细胞凋亡和形成氧化型高密度脂蛋白从而抑制 NO 的生物合成引起内皮功能障碍。此外, Olza 等^[11]发现在胰岛素抵抗患者中存在较高水平 MPO 的表达。本研究结果显示 CSF 患者的血浆 MPO 浓度高于冠脉血流正常者, 这与 Yurtdas 等^[12]研究结果相一致。而两组在年龄、性别、血压、吸烟、糖尿病、肥胖、血脂水平等方面差异无统计学意义, Logistic 回归分析则显示 MPO 水平与 CSF 之间具有相关性。这可能与 MPO 直接或间接引起血管内皮功能障碍, 促进炎症反应、动脉粥样硬化、胰岛素抵抗等病理过程而参与了 CSF 的形成和发展有关, 从而发生心肌缺血临床症状, 甚至增加出现急性冠脉综合征等严重心血管事件的概率。

脂联素(Adiponectin, APN) 是脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽或蛋白质。在能量代谢、胰岛素抵抗、炎症和动脉粥样硬化的形成等生

理及病理过程中发挥重要的调节作用。脂联素还能通过减少黏附因子的表达,抑制血小板黏附血管壁,同时抑制血小板之间的相互聚集,从而减少血栓事件的发生^[13]。

Okada 等^[14]研究发现,脂联素水平能预示冠心病和Ⅱ型糖尿病的发展,表现出抗动脉粥样硬化和炎症的潜力。新发现的脂联素受体兴奋剂(Adipors)有望成为冠脉疾病、高血压、糖尿病病人新的治疗靶点。Omea 等^[15]的研究证实,脂联素通过 AMPK 的磷酸化,激活 NO 产生和抑制血管炎症反应产生抗动脉粥样硬化作用。低脂联素引起 NO 生成减少,血管内皮舒张功能障碍,进而导致慢血流的发生。Selcuk 等^[16]研究发现冠脉慢血流组病人血浆 APN 水平较正常对照组明显减低,且与冠脉慢血流独立相关。我们研究结果发现 CSF 组血浆脂联素水平比正常对照组明显降低,与之一致。这表明低脂联素水平可能与冠脉慢血流有关,分析其可能机制与明显降低的血浆脂联素水平使 NO 生成减少从而引发微血管炎症反。

综上所述,本研究发现 MPO、APN 与 CSF 具有相关性,血浆 MPO 升高、APN 降低可能导致冠脉慢血流现象,为临床治疗冠脉慢血流提供新的切入点及理论依据,还有望成为治疗冠脉慢血流新的靶点。故检测血浆 MPO、APN 水平有助于 CSF 的预测,同时拓宽 CSF 防治的思路和措施,但本研究样本量较小,且没有纳入更多炎症标志物如:黏附分子、外周血其他多形核细胞等,有待进一步研究证实。

参考文献:

- [1] Yucel H, Ozaydin M, Dogan A, et al. Evaluation of plasma oxidative status in patients with slow coronary flow[J]. Kardiol Pol, 2013, 71(6): 588-594.
- [2] Amhoid J. Properties functions and secretion of human myeloperoxidase[J]. Biochemistry (mose), 2004, 69(1): 4-15.
- [3] Zhang R, Brennan ML, Fu X. Association between myelopemxidase levels and risk of coronary disease [J]. JAMA, 2001, 286(17): 2136-2142.
- [4] Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serumlevels predict risk in patients with acute coronary syndromes [J]. Circulation, 2003, 10(8): 1440.
- [5] Jespersen L, Abildstrøm SZ, Peña A, et al. Predictive value of the corrected TIMI frame count in patients with suspected angina pectoris but no obstructive coronary artery disease at angiography [J]. Clin Res Cardiol, 2014, 103(5): 381-387.
- [6] Fineschi M, Coil T. Coronary slow-flow phenomenon or syndrome Y: a microvascular angina awaiting recognition [J]. Am Coll Cardiol, 2010, 56(3): 239-240.
- [7] Saya S, Hennebry TA, Lozano P, et al. Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias: a case report and review of literature[J]. Clin Cardiol, 2008, 31(8): 352-355.
- [8] Luo C, Liu D, Wu G, et al. Effect of enhanced external counterpulsation on coronary slow flow and its relation with endothelial function and inflammation: a mid-term follow-up study[J]. Cardiology, 2012, 122(4): 260-268.
- [9] Kopetz V, Kennedy J, Heresztyn T, et al. Endothelial function, oxidative stress and inflammatory studies in chronic coronary slow flow phenomenon patients [J]. Cardiology, 2012, 121(3): 197-203.
- [10] Bergt C, Pennathur S, Fu X, et al. The myeloperoxidase product hypochlorous acid oxidizes HDL in the human artery wall and impairs ABCA1-dependent cholesterol transport[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(35): 13032-13037.
- [11] Olza J, Aguilera CM, Gil-Campos M, et al. Myeloperoxidase is an early biomarker of inflammation and cardiovascular risk in prepubertal obese children [J]. Diabetes Care, 2012, 35(11): 2373-2376.
- [12] Yurtda M, Yaylali YT, Kaya Y, et al. Increased plasma high-sensitivity C-reactive protein and myeloperoxidase levels may predict ischemia during myocardial perfusion imaging in slow coronary flow[J]. Arch Med Res, 2014, 45(1): 63-69.
- [13] Lee S, Kwak HB. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease[J]. Exerc Rehabil, 2014, 10(2): 54-59.
- [14] Okada-Iwabu M, Yamauchi T, Iwabu M, et al. A small-molecule AdipoR agonist for type 2 diabetes and short life in obesity [J]. Nature, 2013, 503(7477): 493-499.
- [15] Omae T, Nagaoka T, Tanano I, et al. Adiponectin-induced dilation of isolated porcine retinal arterioles via production of nitric oxide from endothelial cells [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(7): 4586-4594.
- [16] Selcuk H, Selcuk MT, Temizhan A, et al. Decreased plasma concentrations of adiponectin in patients with slow coronary flow[J]. Heart Vessels, 2009, 24(1): 1-7.

(编辑 刘清海)