

· 论 著 ·

溶血磷脂酸在冠心病患者中的表达及其与冠状动脉病变的关系

金培印^{1,2#}, 韩勤甫², 王淑红², 张海三¹, 李 凌¹

(1. 郑州大学第一附属医院心内科 450052; 2. 河南省安阳市人民医院心内科 455000)

摘要:目的 观察溶血磷脂酸(LPA)在冠心病患者中的表达及其与冠状动脉病变的关系,并探讨 LPA 与炎症和脂质过氧化反应的关系。方法 将按照美国心脏病学会/美国心脏协会冠心病处理指南的诊断标准并经冠状动脉造影确诊的 85 例患者纳入研究,分为 3 组,急性心肌梗死(AMI)组 31 例,不稳定型心绞痛(UA)组 30 例,稳定型心绞痛(SA)组 24 例;选择冠状动脉造影正常的 20 例非冠心病患者作为对照组。入选者均测定其 LPA、C-反应蛋白(CRP)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,并进行冠状动脉造影,按照 Jenkins 评分系统进行评分。比较各组 LPA 的表达情况,并对 LPA 与 Jenkins 评分、CRP、LDL-C 进行 Spearman 直线相关分析。结果 4 组患者 LPA 的表达水平比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。AMI 组 LPA 的表达水平 $[(4.85 \pm 0.36) \mu\text{mol/L}]$ 明显高于 UA 组 $[(3.67 \pm 0.84) \mu\text{mol/L}]$ 、SA 组 $[(2.61 \pm 0.73) \mu\text{mol/L}]$ 和对照组 $[(1.75 \pm 0.49) \mu\text{mol/L}]$,UA 组 LPA 表达水平明显高于 SA 组和对照组,SA 组表达水平明显高于对照组。冠心病患者 LPA 的表达水平与 Jenkins 评分($r = 0.901$)、CRP 水平($r = 0.755$)和 LDL-C 水平($r = 0.549$)均呈正相关,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 随着冠心病病情加重,LPA 的表达水平升高,LPA 的表达水平可反映冠状动脉病变的严重程度,LPA 与炎症和脂质过氧化反应有关。

关键词:冠状动脉疾病;溶血磷脂酸;C-反应蛋白

中图分类号:R543.3;R541.4

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)11-1365-02

Association between plasma lysophosphatidic acid expression and coronary atherosclerotic severity in patients with coronary heart disease

JIN Pei-yin^{1,2#}, HAN Qin-fu², WANG Shu-hong², et al.

(1. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China;

2. Department of Cardiology, Anyang People's Hospital, Anyang, Henan 455000, China)

Abstract: Objective To investigate the association between Plasma Lysophosphatidic expression and coronary atherosclerotic severity in patients with coronary heart disease as well as the roles of LPA in inflammation and lipid peroxidation. **Methods** Eighty-five patients were diagnosed as CHD according to the results of coronary angiography and ACC/AHA diagnostic criteria. The patients were divided into 3 groups: acute myocardial infarction(AMI) group($n = 31$), unstable angina(UA) group($n = 30$), stable angina(SA) group($n = 24$). Another 20 patients with normal coronary artery served as control. All patients underwent coronary angiography and the results were further evaluated by Jenkins score. Expression of LPA and serum CRP were measured as well as LDL-C. **Results** The expression of LPA were significantly higher in CHD patients compared to controls ($P < 0.01$) in order of AMI group $[(4.85 \pm 0.36) \mu\text{mol/L}] > \text{UA group}[(3.67 \pm 0.84) \mu\text{mol/L vs AMI}, P < 0.01] > \text{SA group}[(2.61 \pm 0.73) \mu\text{mol/L vs AMI and UA}, P < 0.01] > \text{SA group}[(1.75 \pm 0.49) \mu\text{mol/L vs AMI, UA and SA}, P < 0.01]$. The expression of LPA were positively correlated with Jenkins score($r = 0.901, P < 0.01$), CRP($r = 0.755, P < 0.01$) and LDL-C($r = 0.549, P < 0.01$). **Conclusion** Expression of LPA was significantly increases in patient with CHD and positively with coronary heart disease severity and serum CRP and LDL-C.

Key words: coronary disease; lysophosphatidic acid; C-reactive protein

冠心病是当今严重危害人体健康的高发疾病之一。脂质过氧化与炎症反应是冠状动脉粥样硬化发生、发展的重要机制。溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)是目前已知体内结构最简单的水溶性甘油磷脂,被称为细胞间的“多功能磷脂信使”,具有广泛的生物学效应,可促进细胞增殖、凋亡、血小板聚集、细胞骨架改变、神经递质释放等。近年来,LPA 作为心血管活性物质可能直接参与动脉粥样硬化(AS)而备受关注^[1]。本研究观察 LPA 在冠心病患者中的表达及其与冠状动脉病变程度的关系,探讨 LPA 在冠心病危险分层中的意义。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2007 年 8 月至 2008 年 7 月在郑州大学

第一附属医院心内科住院经冠状动脉造影确诊的 85 例冠心病患者纳入研究,其中男 55 例,年龄 42~81 岁,平均 (61.1 ± 9.2) 岁。按照美国心脏病学会/美国心脏协会冠心病处理指南的诊断标准分为 3 组,急性心肌梗死(AMI)组 31 例、不稳定型心绞痛(UA)组 30 例、稳定型心绞痛(SA)组 24 例。入选者为近 1 个月内未服用抗生素等影响 LPA 活性的药物,无严重肝、胆、肾系统疾病及感染疾病,并排除出血性脑病与肿瘤性疾病等。选择冠状动脉造影正常的 20 例中冠心病患者作为对照组。

1.2 血液标本的采集及检测 所有入选对象均于急性发病住院 3 h 内从外周静脉取血,留取标本进行 LPA、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及血细胞分类计数,入院次日空腹状态

郑州大学在读博士。

表 1 4 组患者一般资料及冠心病危险因素比较

组别	n	男性 [n(%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	高血压病史 [n(%)]	吸烟史 [n(%)]	糖尿病 [n(%)]	CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	服用他汀类 [n(%)]	中性粒细胞 ($\bar{x} \pm s$, $10^9/L$)
AMI 组	31	19(61.3)	59.5 \pm 11.7	11(35.4)	6(19.3)	5(16.1)	16.69 \pm 3.82 ^c	3.12 \pm 0.23 ^c	4(12.9)	5.57 \pm 2.24 ^a
UA 组	30	18(60.0)	61.8 \pm 11.4	10(33.3)	5(16.1)	5(16.7)	13.76 \pm 2.62 ^d	2.57 \pm 0.35 ^b	3(10.0)	4.77 \pm 1.05 ^c
SA 组	24	13(54.2)	63.1 \pm 11.5	8(33.3)	4(16.7)	4(16.7)	8.18 \pm 1.85	2.29 \pm 0.78	3(12.5)	4.66 \pm 1.36
对照组	20	12(60.0)	62.8 \pm 15.4	6(30.0)	3(15.0)	3(15.0)	7.68 \pm 2.90	2.22 \pm 0.58	2(10.0)	4.26 \pm 1.24

与 UA、SA、对照组比较, ^a: $P < 0.05$; 与 SA、对照组比较, ^b: $P < 0.01$; 与 UA、SA、对照组比较, ^c: $P < 0.01$; 与 SA、对照组比较, ^d: $P < 0.05$; 与对照组比较, ^e: $P < 0.05$ 。

进行血糖、血脂及肝、肾功能等生化指标检测。参照 Kishimoto 等^[2]循环酶法检测 LPA, 试剂盒由 Sigma 公司提供, 检测范围 0.03~18.60 $\mu\text{mol/L}$, 批内和批间变异系数分别为 5.1% 和 6.9%, 试剂与血液中其他磷脂类无交叉性反应。CRP 测定采用免疫比浊法, 使用日本 OLYMPUS AU 2700 全自动免疫生化分析仪, 试剂采用该公司提供的 CRP 试剂盒。

1.3 冠状动脉造影和评分 采用 Jenkins 法选择性冠状动脉造影, 按照 Jenkins 评分系统进行评分^[3]。Jenkins 评分标准: (1) 把冠状动脉系统分为 8 个部分, 冠状动脉主干、左前降支到第二对角支开口、左前降支主干间隔支起始段 1/3, 左前降支主干对角支起始段 1/3, 左回旋支到第二钝缘支开口、左回旋支主干钝缘支起始段 1/3, 右冠状动脉到后降支开口、后降支起始段 1/3 等; (2) 冠脉病变评分按每支血管近、中段最狭窄处累计计分, 0 分: $< 25\%$; 1 分: $25\% \sim 49\%$; 2 分: $50\% \sim 74\%$; 3 分: $75\% \sim 89\%$; 4 分: $90\% \sim 100\%$ 。

1.4 统计学方法 所有数据应用 SPSS15.0 统计软件分析, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 根据正态性检验及方差性检验结果, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较应用 LSD-*t* 检验。Spearman 直线相关分析 Jenkins 评分、CRP 和 LDL-C 间的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况及冠心病危险因素比较 见表 1, 4 组患者年龄、性别构成及 AMI、UA、SA 组 2 型糖尿病、吸烟、高血压的病例构成比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。而 4 组患者的 CRP、LDL-C 及中性粒细胞计数差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.2 4 组患者 LPA 的表达水平比较 4 组患者间 LPA 表达水平差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。两两比较显示: [(4.85 \pm 0.36) $\mu\text{mol/L}$] 明显高于 UA 组 [(3.67 \pm 0.84) $\mu\text{mol/L}$]、SA 组 [(2.61 \pm 0.73) $\mu\text{mol/L}$] 和对照组 [(1.75 \pm 0.49) $\mu\text{mol/L}$]。差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。UA 组 LPA 表达水平明显高于 SA 组和对照组, SA 组表达水平明显高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.3 冠状动脉造影结果 AMI 组患者冠状动脉造影见左前降支中段以远完全闭塞, 第一对角支近段狭窄约 85.0%, Jenkins 评分 7 分; UA 组患者冠状动脉造影见左回旋支中段狭窄 90.0%, 左前降支近段狭窄 50.0%, Jenkins 评分 5 分; SA 组患者冠状动脉造影见右冠状动脉中段狭窄 70.0%, Jenkins 评分 3 分; 对照组患者冠状动脉造影均未见左右冠状动脉各段狭窄, Jenkins 评分 0 分。

2.4 相关性分析 Spearman 直线相关分析 AMI、UA、SA 组患者 LPA 的表达水平与 Jenkins 评分 ($r = 0.901$, $P < 0.01$)、CRP 水平 ($r = 0.755$, $P < 0.01$) 和 LDL-C 水平 ($r = 0.549$, $P <$

0.01) 均呈正相关。

3 讨论

LPA 是一种很小而简单的磷脂, 是一种细胞膜脂类衍生物, 是目前已知的最小、最简单的甘油磷脂分子, 系统命名为 1-脂酰-甘油-3-磷酸, 其被认为是磷脂生物合成早期阶段的关键性前体。近年 LPA 在血栓形成中的重要作用逐渐被人们认识, 其过度生成对高血压、AS、心肌梗死和脑卒中等疾病的发生有重要意义, 从而影响 AS 斑块形成及稳定性的许多病理过程^[4-5]。

目前, LPA 促进 AS 的机制尚未完全阐明, 有研究表明可能存在以下几种机制: (1) LPA 可促血管平滑肌细胞增生、分化和迁移, 促进成纤维细胞的增生和炎性细胞的活化^[6-7], 导致血管新内膜形成、动脉纤维化和局部炎症反应。LPA 可通过活化转录因子增加 CRP、细胞间黏附分子-1 及白细胞介素-8 等炎症因子表达, 形成一个由 LPA 介导的炎症信号传导通路, 启动和维持血管壁炎症反应, 过度的炎症反应促进内皮下的低密度脂蛋白的氧化及内皮损伤, 引发冠状动脉病变进程^[7]。(2) LPA 可诱导内皮细胞功能障碍, 增加血管内皮细胞的通透性, 并促进内皮细胞和单核细胞的黏附, 促使泡沫细胞的形成, 进而形成粥样斑块^[7]。(3) LPA 可以与 LDL-C 结合, 并活化血小板, 刺激血管内皮细胞应力纤维以及内皮细胞间隙的形成。LPA 作为氧化低密度脂蛋白的活性成分, 是 LDL-C 促进 AS 的介导分子^[8]。(4) LPA 可诱导血管收缩, 降低粥样斑块的稳定性^[9]。本研究发现, 血清 LPA 的表达水平随冠心病病情加重而升高, 提示其反映了斑块的稳定性, 对于指导冠心病分型和评估冠心病患者的危险性具有一定的临床意义。

相关分析显示 LPA 表达水平与冠状动脉造影 Jenkins 评分呈正相关, 提示冠心病患者 LPA 水平越高, 体内的粥样硬化负荷就越重, LPA 表达水平与冠状动脉粥样硬化狭窄病变程度有关。

随着不同类型冠心病病情的加重, 斑块的不稳定性增加, 与之相关的炎症反应和脂质过氧化反应亦不断增强。炎症是导致 AS 的一个重要因素, 本组结果显示中性粒细胞计数 AMI 组明显高于其他各组, UA 组明显高于对照组, 反映白细胞可能通过直接浸润、分泌细胞因子参与血管壁的炎症和 AS 的发生与发展机制。CRP 作为急性期反应蛋白, 参与了局部或全身反应, 引起血管内皮细胞受损, 从而加速 AS 的形成^[10]。

LPA 通过多种途径调控炎症反应, 本研究相关分析显示 LPA 与 CRP 水平呈正相关, 进一步证实 LPA 与炎症密切相关, 通过调控炎症反应而参与 AS 的发生与发展。LDL-C 是脂质过氧化反应的底物, 高 LDL-C 血症可促发脂质过氧化反应增强。本组结果显示 AMI、UA 组 LDL-C 水(下转第 1369 页)

- [12] 孙宝昌, 靳宝锋, 佟冬青, 等. 荧光素酶标记的 BEL-7405 细胞体内外成像及肿瘤动物模型建立[J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(1): 1.
- [13] Mocanu JD, Moriyama EH, Chia MC, et al. Combined in vivo bioluminescence and fluorescence imaging for cancer gene therapy[J]. *Mol Imaging*, 2004, 3(4): 352.
- [14] Wilson JB, Weinberg W, Johnson R, et al. Expression of the BNLFl oncogene of Epstein-Barr virus in the skin of transgenic mice induces hyperplasia and aberrant expression of keratin 6[J]. *Cell*, 1990, 61(7): 1315.
- [15] 何迎春, 田道法, 卢芳国, 等. 人突变型 p53 和 EB 病毒 LMP1 转基因小鼠的建立[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27(1): 6.
- [16] 张玲, 蓝珂, 姚开泰, 等. 用鼻咽相对特异性调控区建立 N-LMP1 转基因小鼠[J]. 生物化学与生物物理学报, 2003, 35(12): 1072.
- [17] 蓝珂, 乔贵林, 沈新民, 等. 鼻咽癌来源 LMP1 转基因小鼠的制备[J]. 动物医学进展, 2002, 23(1): 69.
- [18] 吕丽春, 何英, 蓝珂, 等. 人多聚免疫球蛋白受体转基因鼠的建立[J]. 第一军医大学学报, 2003, 17(2): 127.
- [19] 张勇, 于斌. 鼻咽癌远处转移 63 例的临床分析[J]. 广西医学, 2008, 30(11): 1668.
- [20] Tanaka H. Differential gene expression screening between parental and highly metastatic pancreatic cancer variants using a DNA microarray[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2003, 22(2): 307.
- [21] 韩春, 王爽, 刘莉, 等. 鼻咽癌细胞肝转移亚株的建立[J]. 南方医科大学学报, 2006, 26(5): 654.
- [22] 黄剑, 唐慰平, 姚运红, 等. 人鼻咽癌自发性高淋巴道转移模型的建立及生物学特性研究[J]. 中华医学杂志, 1998, 78(10): 725.
- [23] 李晓华, 詹志荣, 孙建设, 等. 鼻咽癌细胞株裸鼠肝异位种植瘤肺转移动物模型的建立[J]. 江西医学院学报, 2008, 48(2): 32.
- [24] Leng L, Liu TF, Huang ZX, et al. Establishment of a nude mouse model of nasopharyngeal carcinoma lymph node metastasis and screening of the metastasis-related signature genes[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2008, 28(9): 1519.
- [25] 黄江琼, 王安宇, 朱小东, 等. 免鼻咽 VX2 移植瘤模型的建立及其生长转移特性[J]. 中国肿瘤临床, 2009, 36(4): 222.
- [26] 田庆镠, 李玛琳. 人肿瘤细胞悬液裸鼠皮下接种及影响移植成功的因素[J]. 实验动物科学与管理, 2004, 21(3): 47.

(收稿日期: 2009-08-11 修回日期: 2009-11-16)

(上接第 1366 页)

平明显高于 SA 组和对照组, LPA 与 LDL-C 水平呈正相关, 表明 LPA 可能参与了脂质过氧化反应的过程. LPA 系统有望成为冠心病和 AS 防治的新靶点, 冠心病患者 LPA 表达升高的分子机制及如何应用细胞因子对 LPA 系统进行干预尚有待进一步研究.

参考文献:

- [1] Berg K, Svinland A, Smith AJ, et al. Spontaneous atherosclerosis in the proximal aorta of LPA transgenic mice on a normal diet[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 163(1): 99.
- [2] Kishimoto T, Matsuoka T, Imamura S, et al. A novel colorimetric assay for the determination of lysophosphatidic acid in plasma using an enzymatic cycling method[J]. *Clin Chim Acta*, 2003, 333(1): 59.
- [3] Jenkins PJ, Harper RW, Nestel PJ. Severity of atherosclerosis related to lipoprotein concentration[J]. *Br Med J*, 1978, 2(6134): 388.
- [4] Celine P, Marie FS, Philippe V, et al. Lysophosphatidic acid synthesis and release[J]. *Prostaglandin Other Lipid Mediat*, 2001, 64(1-4): 1.
- [5] Yu HX, Terra CG, Kathryn EM, et al. Lysophosphatidic acid as an autocrine and paracrine mediator[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1582(1-3): 270.
- [6] Ceruti DR, Andrew C, Dreyer, et al. Lysophosphatidic acid modulates the healing responses of human periodontal ligament fibroblasts and enhances the actions of platelet-derived growth factor[J]. *J Periodontology*, 2007, 78(6): 201.
- [7] 石伟彬, 杨成明, 方玉强, 等. Cl-通道在溶血磷脂酸引起的血管平滑肌细胞增殖中的作用[J]. 重庆医学, 2008, 37(6): 580.
- [8] Gouni-Berthold I, Sachinidis A. Possible nonclassical intracellular and molecular mechanisms of LDL cholesterol action contributing to the development and progression of atherosclerosis[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2004, 2(4): 363.
- [9] Rother E, Brandl R, Baker DL, et al. Subtype-selective antagonists of lysophosphatidic acid receptors inhibit platelet activation triggered by the lipid core of atherosclerotic plaques[J]. *Circulation*, 2003, 108(6): 741.
- [10] Wilson AM, Moller HJ, Bailey B, et al. The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 106(3): 291.

(收稿日期: 2009-09-13 修回日期: 2010-01-24)