

冠心病合并糖尿病患者冠脉狭窄程度与氧化应激水平的相关性研究

张继军,王美雪,刘岱,辛宏

(西安医学院第一附属医院,陕西 西安 710077)

摘要:目的 探讨冠心病(CHD)合并2型糖尿病(DM)患者冠状动脉狭窄与体内氧化应激水平的相关性。方法 选择冠状动脉造影确诊的CHD患者110例,其中59例合并2型DM(DM组),51例为单纯冠心病组(对照组)。冠状动脉狭窄程度用Gensini积分法评估,并与血清氧化应激水平进行相关性分析。结果 冠心病合并糖尿病组血清AGEs、MDA水平和Gensini积分明显高于对照组($P < 0.05$),冠心病合并糖尿病组血清AGEs、MDA水平与Gensini积分呈正相关。结论 血清氧化应激水平升高与冠心病合并糖尿病患者冠脉病变严重程度密切相关。

关键词:冠心病;糖尿病;氧化应激;糖基化终末产物;丙二醛

中图分类号:R392.11,R543.3 文献标识码:A 文章编号:1672-2639(2017)03-0007-04

Correlation between coronary stenosis degree and plasma oxidative stress in patients with coronary heart disease complicating diabetes mellitus

ZHANG Ji-jun, WANG Mei-xue, LIU Dai, XIN Hong

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710077, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between coronary stenosis degree and plasma oxidative stress in patients with coronary heart disease(CHD) complicating type 2 diabetes mellitus(DM). **Methods** The patients($n = 110$) diagnosed as CHD by coronary angiography were chosen and were divided into DM group(CHD complicating DM, $n = 59$) and control group(without DM, $n = 51$). The degree of coronary stenosis was reviewed by using Gensini integral method. The level of plasma AGEs and MDA were detected by using ELISA. Gensini integrals and indexes related to plasma oxidative stress were analyzed by using linear correlation analysis. **Results** The levels of AGEs and MDA were significantly higher in DM group than those in control group($P < 0.05$), The levels of AGEs and MDA in DM group were positively correlated to Gensini integrals. **Conclusion** Plasma oxidative stress may be one of causes of exacerbated coronary stenosis in the patients with CHD complicating DM.

Key words: Coronary heart disease; Diabetes mellitus; Oxidative stress; Advanced glycation end products; Malondialdehyde

冠心病(coronary heart disease, CHD)是威胁人类健康与生命的严重疾病,糖尿病(diabetes mellitus, DM)是冠心病(CHD)的重要危险因素之一,CHD患者中DM发生率明显高于一般人群,冠心病合并糖尿病的患者,冠脉狭窄程度、多支病变发生率及心功能损害程度明显加重^[1-2]。血糖长期升高使

糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)增多致氧化应激和炎症反应加剧^[3-4]。本研究通过测定血清AGEs以及氧化损伤标志物丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平高低,探讨CHD合并DM患者体内氧化应激水平与冠状动脉狭窄程度的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

选自 2016 - 01 ~ 2017 - 02 期间西安医学院第一附属医院心内科住院患者 110 例,男 67 例,女 43 例;年龄(53 ± 12.1 岁)。冠心病的标准:至少一支主要冠状动脉直径狭窄 ≥ 50%。根据冠状动脉造影结果以及病史分为单纯冠心病组 51 例,冠心病合并糖尿病组 59 例,糖尿病人选标准符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。所有受检者排除严重心、肝、肾功能不全、恶性肿瘤、慢性感染、自身免疫性疾病。研究经医院伦理学委员会批准,患者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 样本采集和指标测定 所有研究对象均于清晨空腹采集肘静脉血 5 mL,室温静置 30 min,离心分离血清, - 70℃ 冻存待测。ELISA 检测血清 AGEs 及 MDA 水平,操作中严格依照说明书进行。

1.2.2 冠状动脉狭窄程度的判断方法 采用 Judkins 法经右桡动脉途径行冠状动脉造影,根据 Gensini 积分评价冠状动脉狭窄程度:狭窄程度 < 25% 为 1 分,25% ~ 49% 为 2 分,50% ~ 74% 为 4 分,75% ~ 89% 为 8 分,90% ~ 99% 为 16 分,完全闭塞为 32 分,同时对不同节段冠状动脉进行评分。每例患者冠状动脉病变程度的最终积分为各分支积分之和。

1.2.3 统计学分析 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,计数资料的比较,采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析和多元线性回归分析冠脉 Gensini 积分与血清 AGEs、MDA 的关系, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病合并糖尿病组与单纯冠心病组血清 AGEs 和 MDA 检测结果比较

2 组间性别、年龄、BMI、血压、血液生化指标等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。冠心病合并糖尿病组与单纯冠心病组血清 AGEs、MDA 水平和 Gensini 积分相比,出现明显升高,之间的差异具有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

表 1 两组患者一般临床资料比较 $\bar{x} \pm s$,例数及百分率(%)

项目	合并 DM 组	对照组	P
例数	59	51	
年龄(年)	53.17 ± 10.1	52.02 ± 9.51	0.775
男性	36(61.01)	31(60.78)	0.543
吸烟	25(42.37)	21(41.17)	0.372
高血压	27(45.76)	24(47.05)	0.269
TC(mmol/L)	4.27 ± 0.79	4.18 ± 0.45	0.384
TG(mmol/L)	1.69 ± 0.19	1.57 ± 0.13	0.451
HDL-C(mmol/L)	1.28 ± 0.21	1.37 ± 0.27	0.628
LDL-C(mmol/L)	3.34 ± 0.43	3.17 ± 0.38	0.217

表 2 2 组血清 AGEs 和 MDA 水平比较

组别	n	AGEs(ng/L)	MDA(mmol/mL)	Gensini 积分
对照组	51	99.4 ± 12.1	5.17 ± 0.79	26.43 ± 10.28
合并 DM 组	59	152.7 ± 20.3	7.16 ± 1.03	37.19 ± 12.79

2.2 相关性分析

Pearson 相关分析显示:糖尿病合并冠心病组血清 AGEs、MDA 水平与 Gensini 积分呈正相关,(r 分别为 0.872 和 0.704, $P < 0.05$ 图 1,图 2)。

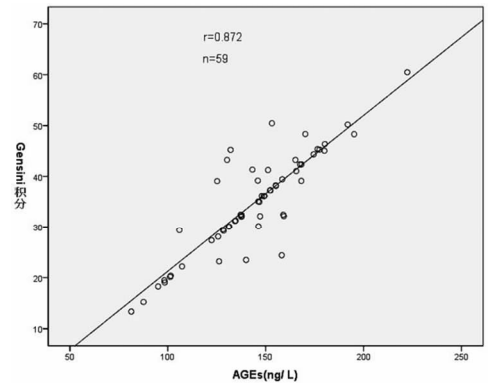


图 1 AGEs 和 Gensini 积分相关分析

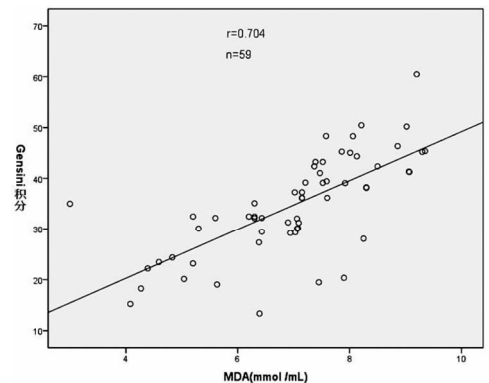


图 2 MDA 和 Gensini 积分相关分析

2.3 Gensini 积分的危险因素的多元回归分析

本研究以 Gensini 积分为因变量,以年龄、性别、高血压、吸烟、TC、TG、HDL - C、LDL - C、AGEs、

MDA 为自变量,进行多元回归分析,结果显示: AGEs 对冠脉狭窄程度有独立的预测价值(见表 3)。

表 3 Gensini 积分的 Logistic 回归分析

变量	B	SE	OR	Wals	95% CI	P
AGEs	0.613	0.235	2.267	7.5216	1.096 ~ 2.732	0.013
MDA	0.312	0.183	1.459	3.584	0.874 ~ 1.254	0.087
TG	0.134	0.151	1.124	1.815	0.673 ~ 1.136	0.231
HDL ~ C	0.189	0.127	0.627	1.794	0.452 ~ 1.289	0.273
LDL ~ C	0.213	0.254	1.338	2.625	0.821 ~ 1.632	0.105
TC	0.283	0.345	1.725	2.1027	0.746 ~ 1.532	0.123
年龄	0.025	0.034	1.005	1.137	0.667 ~ 1.174	0.134
吸烟	0.292	0.218	1.873	2.132	0.693 ~ 1.180	0.282
高血压	0.323	0.316	1.863	2.324	0.753 ~ 1.235	0.307
男性	0.256	0.175	1.235	0.982	0.043 ~ 1.064	0.417

3 讨论

本研究结果显示,冠心病合并糖尿病患者的冠脉 Gensini 积分较单纯冠心病组患者显著升高,表明合并糖尿病的冠心病病人冠状动脉狭窄程度明显加重。有研究表明,分析了冠状动脉病变血管数量、完全闭塞血管比例和 Gensini 评分后,发现冠状动脉血管的严重程度随着空腹血糖水平增加而加重^[5]。DM 患者出现上述冠状动脉病变加重的具体机制尚不明确,心血管系统并发症是 DM 患者死亡的主要原因。糖尿病加重血管病变的发病机制及如何有效的干预动脉粥样硬化的发生发展是目前研究的热点和难题。

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^[6-7]。氧化应激是指机体内活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)在体内大量蓄积而引起的氧化损伤过程。ROS 氧化多不饱和脂肪酸,形成丙二醛,目前认为 MDA 是反映机体氧化应激的重要指标^[8-9]。本研究中,冠心病合并糖尿病组血清 MDA 水平较单纯冠心病组明显升高,表明合并糖尿病患者体内有更高的氧化应激水平。因此推测,氧化应激水平升高可能是导致糖尿病患者冠状动脉狭窄程度加重的原因之一。在高糖环境下,升高的血糖与蛋白质或脂质发生非酶糖基化生成 AGEs。循环中的 AGEs 可与内皮细

胞上的 RAGE 结合而启动细胞内多种信号因子,其中 AGE - RAGE 与氧化应激的关系成为近年关注的热点^[10]。一方面,AGE - RAGE 受体途径通过氧化应激导致了内皮细胞处于持续炎症状态,另一方面,AGE - RAGE 受体途径通过氧化应激导致血管内皮功能障碍^[11-12],进而促进糖尿病患者冠状动脉粥样硬化的发展^[13-14]。在本研究中,冠心病合并糖尿病组血清 AGEs 水平和 Gensini 积分呈正相关,多元线性回归分析显示,AGEs 对 Gensini 积分的影响作用更大,提示血清 AGEs 水平越高冠脉病变越重。

综上所述。冠心病合并 DM 组相比单纯冠心病组,冠状动脉狭窄程度更重,可能与 DM 造成的氧化应激损伤有关,氧化应激损伤程度越重则冠状动脉病变越严重。对 CHD 合并 DM 患者,血清 AGEs 水平可作为预测冠状动脉病变狭窄程度的指标及治疗的靶目标。

参考文献:

[1] Soleimani A, Abbasi A, Kazzazi EH, et al. Prevalence of left main coronary artery disease among patients with ischemic heart disease: insights from the Tehran Angiography Registry [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2009, 57(2): 175 - 183.

[2] Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart [J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(21): 1880 - 1890.

- [3] Alikhani M, Maclellan CM, Raptis M, et al. Advanced glycation end products induce apoptosis in fibroblasts through activation of ROS, MAP kinases, and the FOXO1 transcription factor[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(2): C850 - 856.
- [4] Vasudevan AR, Burns A, Fonseca VA. The effectiveness of intensive glycemic control for the prevention of vascular complications in diabetes mellitus [J]. *Treat Endocrinol*, 2006, 5(5): 273 - 286.
- [5] Gui MH, Li X, Lu ZQ, et al. Fasting plasma glucose correlates with angiographic coronary artery disease prevalence and severity in Chinese patients without known diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(3): 333 - 40.
- [6] Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2017, 17, 120(4): 713 - 735.
- [7] Bryk D, Olejarz W, Zapolska - Downar D. The role of oxidative stress and NADPH oxidase in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2017, 28, 71(0): 57 - 68.
- [8] Antus B. Oxidative Stress Markers in Sputum[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 2930434.
- [9] Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological

- marker of oxidative stress [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2005, 15(4): 316 - 328.
- [10] Saremi A, Howell S, Schwenke DC, et al. Advanced Glycation End Products, Oxidation Products, and the Extent of Atherosclerosis During the VA Diabetes Trial and Follow - up Study [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(4): 591 - 598.
- [11] Nam MH, Son WR, Lee YS, et al. Glycolaldehyde - derived advanced glycation end products (glycol - AGEs) - induced vascular smooth muscle cell dysfunction is regulated by the AGEs - receptor (RAGE) axis in endothelium [J]. *Cell Commun Adhes*, 2015, 22(2 - 6): 67 - 78.
- [12] Kajikawa M, Nakashima A, Fujimura N, et al. Ratio of serum levels of AGEs to soluble form of RAGE is a predictor of endothelial function [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(1): 119 - 125.
- [13] Prasad A, Bekker P, Tsimikas S. Advanced glycation end products and diabetic cardiovascular disease [J]. *Cardiol Rev*, 2012, 20(4): 177 - 183.
- [14] Suchal K, Malik S, Khan SI, et al. Protective effect of mangiferin on myocardial ischemia - reperfusion injury in streptozotocin - induced diabetic rats: role of AGE - RAGE/ MAPK pathways [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 42027.

[收稿日期 2017 - 03 - 20; 责任编辑 梁毅]

(上接第 6 页) 究中, 研究组的阳性率高于其他文献的原因可能是由于收集样本不足, 或者与实验条件存在差异有关, 以及可能是 AIB1 过表达对宫颈癌有一定影响。研究结果显示: 对照组阳性率为 12.82%, 研究组阳性率为 25.64%; 两组样本的阳性率差异不大, 不具统计学意义 ($P > 0.05$); 三种分化程度宫颈癌中 AIB1 蛋白的表达方式存在显著差异, 具统计学意义 ($P < 0.05$); 由此可见, AIB1 表达方式与宫颈癌的恶化程度息息相关。

综上所述, 在宫颈癌的发生和发展中, AIB1 蛋白的表达存在重要意义。

参考文献:

- [1] 许静洪, 庞秋霞, 王爱红, 等. 宫颈癌中 AIB1 蛋白的表达及其临床意义 [J]. *延安大学学报(医学科学版)*, 2011, 09(2): 1 - 2.
- [2] 韩肖燕, 郗明蓉. 宫颈癌中 AIB1 蛋白表达水平的初步研究 [J]. *西部医学*, 2006, 18(5): 542 - 544.
- [3] 奚美丽, 李俊, 鹿欣, 等. Ezrin 蛋白在宫颈癌中表达的临

床意义及其与 PCNA、MMP - 2、MMP - 9、HPV6 蛋白的关系 [J]. *中国癌症杂志*, 2013, 26(11): 904 - 909.

- [4] 杨建敏, 胡静文. Foxm1 蛋白在人宫颈癌组织中的表达及与病理类型、分级、分期之间的关系 [J]. *广东医学*, 2016, 37(14): 2150 - 2154.
- [5] 靳荣, 李红芳, 张立东, 等. 蛋白基因产物 9.5 与宫颈癌临床病理表现的关系及其作用机制的实验研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(7): 1235 - 1240.
- [6] 张涛, 毛世华, 唐良菖, 等. 宫颈上皮内瘤变及早期宫颈癌组织中 P16、HPV1 - 1 壳蛋白的表达及与 HR - HPV 载量相关性研究 [J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(7): 536 - 539.
- [7] 王淑琴, 黄利鸣, 钱洪鑫, 等. 宫颈癌组织中 APC、E - cadherin、ASC 及 FHIT 基因启动子区域甲基化观察 [J]. *山东医药*, 2016, 12(7): 39 - 41.
- [8] 周娜, 吴宜林. MACC1、c - Met 蛋白在宫颈癌中的表达及与盆腔淋巴结转移的关系研究 [J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(3): 199 - 203.

[收稿日期 2017 - 03 - 28; 责任编辑 梁毅]