

冠心病患者低密度脂蛋白与血小板 GMP-140 水平相关性研究

高 珊¹ 刘克坚² 邱 强^{2△}

(1 石河子大学医学院 新疆 石河子 832000; 2 石河子大学医学院第一附属医院 心内一科 新疆 石河子 832000, 中国)

摘要 目的:探讨冠心病患者低密度脂蛋白与血小板功能活化产物 GMP-140 的关系。**方法:**应用酶联免疫分析法对 120 例研究对象进行了血浆 LDL、GMP-140 水平的测定,其中包括急性冠脉综合征组 40 例,稳定性心绞痛组 40 例,并与 40 例正常健康人作比较。**结果:**ACS 患者血浆 LDL 和 GMP-140 水平均非常显著的高于正常人组 ($P < 0.01$),ACS 组又高于 SAP 组 ($P < 0.05$),且血浆 LDL 与 GMP-140 水平呈正相关。**结论:**检测 CHD 患者血浆 LDL 和 GMP-140 水平的变化对 CHD 的发生和发展以及疗效和预后观察均具有重要的临床意义。

关键词:冠心病;低密度脂蛋白;血浆 α 颗粒膜蛋白-140

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2011)03-552-03

Correlation of Low Density Lipoprotein Cholesterol and GMP-140 in Patients with Coronary Heart Disease

GAO Shan¹, LIU Ke-jian², QIU Qiang^{2△}

(1 The medical college of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang Uygur Autonomous Region, 832000, China;

2 Department of Cardiology, first affiliated hospital of the medical college, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang Uygur Autonomous Region, 832000, China)

ABSTRACT Objective: To study the correlation between LDL and GMP-140 in Coronary Heart Disease. **Methods:** LDL and GMP-140 levels (with ELISA) were determined in 80 patients with CHD (40 ACS, 40SAP) and 40 controls. **Results:** LDL and GMP-140 levels in patients with CHD were significantly higher than those in controls ($P < 0.01$). Among the CHD patients, magnitude of changes of the levels of LDL and GMP-140 in ACS groups were larger than those in SAP groups ($P < 0.05$). LDL levels were positively correlated with GMP-140 levels. **Conclusion:** The LDL and GMP-140 levels were closely related to the diseases process of CHD and were of great clinical importance.

Key words: coronary heart diseases; low density lipoprotein cholesterol; granular membranous protein

Chinese Library Classification(CLC): R 541.4 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2011)03-552-03

前言

国内外大量心血管疾病临床及病理生理研究表明冠心病(coronary heart disease, CHD)是由许多危险因素相互作用所致的一类多因素性疾病。在众多的危险因素中,血浆胆固醇特别是低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)升高,是 CHD 发生和发展的促进条件,LDL-C 也是动脉粥样硬化(atherosclerosis AS)最重要的致病性危险因素之一。血小板活化指标血浆 α 颗粒膜蛋白(Granule Membrane Protein-140, GMP-140),是血小板膜糖蛋白中的一类,整合在活化的血小板表面表达^[1]。因其只能在脱颗粒的血小板表面表达,所以被认为是血小板活化后期的标志物,是血小板活化最敏感的标志物之一^[2,3],在血小板黏附、聚集和释放反应中起着关键作用。国内尚少见不同临床分型 CHD 患者血浆 LDL 与

GMP-140 水平变化的报道。为此,我们进行了探讨,先将结果报告如下:

1 材料与方法

1.1 临床资料

CHD 组:选 2010 年 1 月至 2010 年 6 月在我院心内科住院的患者共 80 例,所有患者均存在胸闷和/或胸痛症状,经临床明确诊断为冠心病。其中包括急性冠脉综合征(Acute coronary syndrome ACS)组和稳定性心绞痛(stable angina pectoris SAP)组。① ACS 组:40 例,主要包括 ST 段抬高型急性心肌梗死(acute myocardial infarction AMI)、非 ST 段抬高型 AMI 和不稳定心绞痛(unstable angina pectoris UAP)。严格按照 "ACS" 新的分型及诊断标准进行诊断。② SAP 组:40 例,按照 WHO 标准进行诊断。主要表现为近期出现典型劳力型心绞痛症状,有固定的诱发因素,发作持续时间较短,休息或含服硝酸甘油可使之迅速缓解,其病程稳定在 1 个月以上。

对照组:40 例,为同期我院经健康体检合格的健康人,既往无冠心病史,肝肾功测定正常。

所有病例经生化、心脏彩超等检查手段排除感染、冠状动脉以外的血栓性疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、心功能不全

作者简介:高珊(1983-),女,硕士研究生,研究方向:冠心病的临床与基础研究电话:13677562956,13611095467,

E-mail:gs830330@163.com

△通讯作者:邱强,1961-,男,主任医师,硕士生导师,

电话:0993-2857939,E-mail:lkj666lkj@163.com

(收稿日期:2010-10-18 接受日期:2010-11-15)

及严重的肝、肾疾病。各组之间性别、年龄配对,均具有可比性。

1.2 方法

所有入选的住院患者均于入院次日空腹状态行 LDL、肝肾功等生物化学指标检测,并同时留取静脉血 3ml,及时分离血浆标本,-70℃保存,所有标本批量检测 GMP-140。LDL 的测定结果由本院生化室提供。GMP-140 采用酶联免疫分析法测定,样品线性回归与预期浓度相关系数 R 值为 0.95 以上,检测范围 0.5μ g/L-15μ g/L,严格按试剂盒操作说明进行。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件包进行统计分析,计量资料以表示。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,P<0.05 为差异有统计学意义。相关分析采用直线回归。

2 结果

2.1 ACS 组、SAP 组和正常人组年龄、性别等一般资料对比见表 1。

2.2 各组间 LDL、GMP-140 水平的比较:见表 2。

表 1 ACS 组、SAP 组和正常人组一般资料对比
Table 1 The comparison of common condtion in ACS group,SAP group and Control group

项目(item)	ACS 组 (ACS group)	SAP 组 (SAP group)	对照组 (Control group)
Age(year)	61.25± 10.29	59.10± 11.68	57.83± 10.71
sex(male/female)	30/10	33/7	30/10
TC(mmol/L)	4.68± 0.95	4.19± 1.11	4.12± 0.77
TG(mmol/L)	1.98± 1.13	1.66± 0.90	1.41± 0.72
LDL(mmol/L)	2.88± 0.70	2.41± 0.79	2.23± 0.52

表 2 不同临床分型 CHD 患者和正常健康人血浆 LDL、GMP-140 含量比较
Table 2 The comparison of LDL and GMP-140 between control group and different groups in CHD patients

组别(group)	N	LDL-C(mmol/L)	GMP-140(μ g/L)
ACS 组(ACS group)	40	△△2.88± 0.70☆	△△12.94± 1.17☆
SAP 组(SAP group)	40	△2.41± 0.79	△△9.53± 0.97
对照组(Control group)	40	2.23± 0.52	8.07± 1.43

△ P<0.05 △△P<0.01(与正常人组比较)(compared to Control group)
☆P<0.01(与 SAP 组比较)(compared to SAP group)

2.3 血浆 LDL 水平与 GMP-140 水平进行相关分析,结果呈明显正相关(r=0.351 P<0.01)。

3 讨论

LDL 是存在于人类血浆中含量最多的脂蛋白,携带人体血液中 2/3 以上的胆固醇。LDL 的代谢异常是 AS 众多病因和机制中的一种。本实验结果中 CHD 患者血浆 LDL 水平非常显著地高于正常人组(P<0.01),进一步说明 LDL 在 AS 斑块的形成中发挥重要作用,加速了 AS 的进程。LDL 为异质性颗粒,其颗粒体积小而且结构致密,容易进入动脉壁内,对动脉内膜造成损伤。CHD 治疗最新指南指出积极降低血浆 LDL,是 AS 相关性疾病预防的一项重要措施^[4]。这也使 LDL 及其影响 AS 进程的相关因素和指标,逐渐成为目前 CHD 研究的热点,其中 LDL 与血小板功能的相关性研究备受关注。

血小板在心脑血管疾病的发生发展中起着至关重要的作用,血小板参与的炎症反应贯穿于 AS 病变发生、发展的全过程,并在一定程度上决定 AS 斑块的稳定性和自然进程^[5,6]。诸多分子机制可以引起粥样斑块从慢性到急性的变化:从白细胞的招募到斑块的破裂,炎症递质发挥了关键性的作用,

GMP-140 则是这一环节的关键黏附分子。其介导血小板黏附于内皮细胞,释放血管活性物质和氧代谢产物,导致血管收缩,启动血栓形成过程,在炎症反应和血栓形成中起着重要作用。现已明确 ACS 共同发病机制主要是由不稳定性动脉粥样斑块破裂、继发血栓形成所致^[7],即 CHD 临床起病的急缓并非依赖管腔的狭窄程度,而取决于斑块的结构是否稳定。血小板 α 颗粒膜蛋白 GMP-140 在斑块稳定性和冠脉血栓形成中扮演重要角色^[8,9]。本研究结果表明 ACS 患者血浆中 GMP-140 水平非常显著的高于正常人组(P<0.01),且 ACS 组又明显高于 SAP 组(P<0.05)。说明在冠状动脉粥样病变时,血管内皮损伤使 GMP-140 表达明显升高,GMP-140 在活化血小板的表达与血小板的聚集程度成正相关。更进一步验证周围循环血中 GMP-140 浓度的变化可反映 ACS 患者冠状动脉内血小板活化与凝血系统激活的严重程度及心肌缺血的严重程度,可成为动脉粥样硬化斑块的炎症反应程度及其稳定性的指标,可对 CHD 的严重程度进行评估。

一项通过测定高脂血症大鼠体内血小板活化产物 CD62P、GMP-140 水平的实验表明:高脂血症能够促使血小板活化^[10]。高脂血症病人血小板具有高促凝作用,在细胞因子、炎性递质

等因素刺激下,单核巨噬细胞诱导性表达 Cox-2, 导致斑块破裂,促血小板聚集,从而发生 AS。本研究显示:LDL 与 GMP-140 水平进行相关性分析,结果呈明显正相关($R=0.351$ $P<0.01$)。表明在 CHD 患者中,高浓度 LDL 促进血小板活化,LDL 与血小板结合后,活化血小板,其标志物 GMP-140 明显升高,特别是高胆固醇血症患者血小板膜上 α 肾上腺素受体密度增加,可改变血小板膜磷脂及胆固醇的结构,并增加血小板胞质内 Ca^{2+} 的含量。LDL 与血小板结合后,通过转移 LDL 的脂质至血小板膜上影响血小板的功能,而后血小板活化指标 GMP-140 升高,促进血小板对致聚剂敏感性增加。

本研究通过检测不同临床分型 CHD 患者 LDL 与 GMP-140 的水平,来探讨 CHD 患者 LDL 与血小板功能活化产物 GMP-140 的关系,以期在临床工作中能够早期识别 CHD 高危患者,并及时采取有效的干预措施。为 CHD 的临床研究、进一步防治主要不良心脏事件、以及优化个体治疗方案提供更新的监测指标。

参考文献(References)

- [1] 苏焱伦. CHD 患者血浆 ET-1、GMP-140 和血清 cTn I 检测的临床意义[J]. 放射免疫学杂志, 2009 年第 22 卷第 3 期
Su Yanlun. Clinical Significance of Determination of Plasma ET-1, GMP-140 and Serum Tn I Levels in Patients with Coronary Heart Disease. J of Radioimmunology, 2009, 22 (3)
- [2] BLAKE G J, RIDKER P M. Novel clinical markers of vascular wall inflammation[J]. Circ Res, 2001, 89(9): 763-771
- [3] 陈可冀, 薛梅, 殷惠军. 血小板活化与冠状动脉粥样硬化性心脏病和血瘀证的关系 [J]. 首都医科大学学报, 2008 年 6 月 第 29 卷 第 3 期, 267-269
- Chen Keji, Xue Mei, Yin Huijun. The Relationship between Platelet Activation and Coronary Heart Disease and Blood-stasis Syndrome [J]. Journal of Capital Medical University, Jun, 2008 Vol.9 No.3: 267-269
- [4] Steinberg D, Glass CK, Witztum JL. Evidence mandating earlier and more aggressive treatment of hypercholesterolemia [J]. Circulation, 2008, 118 (6): 672-677
- [5] VOLCIK K A, BALLANTYNE C M, CORESH J, et al. P-selectin in Thr715Pro polymorphism predicts P-selectin levels but not risk of incident coronary heart disease or ischemic stroke in a cohort of 1459 participants: the Atherosclerosis Risk in Communities Study [J]. Atherosclerosis, 2006, 186 (1): 74-79
- [6] Jenid H, Bhatt DL, Corti R, et al. Aspirin and Clopidogrel in acute coronary syndrome: therapeutic insight from the CDRE Study [J]. A
- [7] Kabbani SS, Watkins MW, Holoch PA, et al. Platelet reactivity in coronary ostial blood: a reflection of the thrombotic state accompanying plaque rupture and of the adequacy of anti-thrombotic therapy [J]. J Thromb Thrombolysis, 2001, 12: 171-176
- [8] Shebuski RJ, Kilgore KS. Role of inflammatory mediators in thrombo-genesis [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 300 : 729-735
- [9] Carter AM, Anagnostopoulou K, Mansfield MW, et al. Soluble P-selectin levels, P-selectin polymorphisms and cardiovascular disease [J]. J Thromb Haemost, 2003, 1: 1718-1723
- [10] 王志军, 柯元楠, 程文立等. 高脂血症大鼠血小板活化功能分析 [J]. 中国比较医学杂志, 2008, 18(3): 10-13
Wang Zhijun, Ke Yuan-nan, Cheng Wen li, et al. Analysis of the Platelet Activated Function of Hyperlipemia Rats [J]. Chinese Journal of comparative medicine. March, 2008 Vol. 18 No. 3: 10-13