

# 冠心病患者血浆环氧二十碳三烯酸与高敏 C 反应蛋白及血脂的关系

杨天, 彭然, 许丹焰, 赵水平

(中南大学湘雅二医院心内科, 湖南省长沙市 410011)

[关键词] 冠心病; 动脉粥样硬化; 环氧二十碳三烯酸; 高敏 C 反应蛋白; 血脂

[摘要] **目的** 观察冠心病患者血浆环氧二十碳三烯酸浓度变化与高敏 C 反应蛋白及血脂的关系。**方法** 以冠心病患者及对照组各 30 例为研究对象, 取其清晨空腹外周静脉血。用酶联免疫吸附法测定血浆环氧二十碳三烯酸浓度; 并测定高敏 C 反应蛋白、血浆总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇及肝肾功能等生物化学指标。**结果** 冠心病患者血浆环氧二十碳三烯酸浓度低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 高敏 C 反应蛋白水平显著高于对照组 ( $P < 0.01$ )。血浆环氧二十碳三烯酸浓度与高敏 C 反应蛋白浓度呈明显负相关 ( $r = -0.286, P = 0.027$ )。血浆环氧二十碳三烯酸与血浆总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇及高密度脂蛋白胆固醇之间未发现明显相关性。**结论** 冠心病患者血浆中血管活性物质环氧二十碳三烯酸浓度显著低于对照组, 且与高敏 C 反应蛋白呈显著负相关, 提示血浆环氧二十碳三烯酸浓度下降可能参与了动脉粥样硬化的炎症过程。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

## Relationship Between Epoxyeicosatrienoic Acids and High Sensitivity C-Reactive Protein and Blood Lipoprotein in Patients with Coronary Heart Disease

YANG Tian, PENG Ran, XU Dan-Yan, and ZHAO Shui-Ping

(Department of Cardiology, the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Atherosclerosis; Epoxyeicosatrienoic Acids; High Sensitivity C-Reactive Protein; Blood Lipoprotein

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the plasma epoxyeicosatrienoic acids (EET) levels in patients with coronary heart disease, in order to investigate the relationship between EET and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and blood lipoprotein. **Methods** Plasma samples of peripheral venous blood of 30 patients and 30 controls were drawn. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the plasma EET levels. hs-CRP, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein-cholesterol (HDL), and low density lipoprotein-cholesterol (LDL) levels were measured with a Hirachi 7170A analyzer. **Results** The levels of EET ( $60.01 \pm 35.06 \mu\text{g/L}$ ) were significantly lower in patients with coronary heart disease compared with those in control group ( $88.07 \pm 33.60 \mu\text{g/L}, P < 0.05$ ), and the EET levels were inversely correlated with hs-CRP ( $r = -0.286, P = 0.027$ ). **Conclusions** The levels of EET were significantly lower in patients with coronary heart disease, and the levels of EET were inversely correlated with hs-CRP.

It is suggested that the decrease of plasma EET might be involved in the atherosclerosis inflammatory process.

环氧二十碳三烯酸 (EET) 是近年来在心血管疾病中备受重视的一种具有强大生物活性的内生性脂质环氧化合物, 具有舒张血管、减少内皮黏附因

子表达、抑制血小板的聚集、抑制血管内皮细胞的炎症反应及平滑肌细胞的迁移、增强纤维蛋白的溶解、促进内皮细胞增殖和迁移、促进新生血管生成等

[收稿日期] 2011-10-22

[基金项目] 国家自然科学基金 (81170190)、教育部新世纪优秀人才支持计划 (NCET-08-0566)、湖南省自然科学基金 (10JJ3026)、中南大学代谢与内分泌研究所基金 (DY-2008-02-04)

[作者简介] 杨天, 硕士研究生, 研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化, E-mail 为 minnie.y@163.com。彭然, 技师, 研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化。通讯作者许丹焰, 硕士研究生导师, 研究方向为血脂异常与动脉粥样硬化, E-mail 为 xudanyan02@sina.com。

作用<sup>[14]</sup>。本文通过研究 EET 在冠心病(CHD)患者血浆中的浓度与高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及血脂的关系,旨在为动脉粥样硬化(As)的防治提供新的研究思路和方向。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选择自 2009 年 9 月至 2010 年 12 月在我院住院并完成冠状动脉造影确诊患有冠心病者 30 例为冠心病组(男 21 例,女 9 例,年龄  $60.42 \pm 8.75$  岁,有一支或一支以上主要冠状动脉狭窄  $> 50\%$ ,且合并有临床上心肌缺血的表现),另选取本院例行体检的 30 例健康者作对照(男 23 例,女 7 例,年龄  $61.09 \pm 8.87$  岁)。两组均排除糖尿病(餐后血糖  $< 7.8$  mmol/L、空腹血糖  $< 5.6$  mmol/L),两组间年龄和性别因素相匹配。所有实验均符合中南大学湘雅二医院伦理委员会规定。

### 1.2 血浆 EET 浓度测定

两组均收集清晨空腹外周静脉血,离心分离上清血浆。用酶联免疫吸附法测定血浆 EET 浓度,EET 浓度检测使用美国 Detroit R&D 公司生产的 14,15-DHET ELISA 试剂盒,按说明书规范步骤操作。

### 1.3 血脂、hs-CRP 及肝肾功能等生物化学指标的测定

采集肘静脉血测定血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、hs-CRP 及肝肾功能等生物化学指标,由检验科专人检验并质控。

### 1.4 统计学处理

全部数据采用 SPSS16.0 统计软件进行统计学处理。经对数转换后 hs-CRP 及其它计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示。组间两两比较采用  $t$  检验,两因素相关性分析采用 Spearman 相关分析,多因素分析采用多元线性逐步回归。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

对两组研究对象进行基本资料的收集和比较,冠心病组 TG、LDLC 水平较对照组升高( $P < 0.05$ ),HDL 降低( $P < 0.05$ );其它指标如年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟、糖尿病、血压、空腹血糖(FBS)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)、谷丙转氨酶

(ALT)、谷草转氨酶(AST)等比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ;表 1)。

表 1. 一般临床资料( $n = 30$ )

Table 1. General clinical data( $n = 30$ )

临床资料	对照组	冠心病组
年龄(岁)	$61.09 \pm 8.87$	$60.42 \pm 8.75$
男/女(例)	23/7	21/9
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$24.63 \pm 2.91$	$24.59 \pm 3.36$
吸烟(例)	18	19
糖尿病(例)	0	0
高血压(例)	0	13
阿司匹林(例)	0	30
ACEI/ARB(例)	0	24
$\beta$ 受体阻滞剂(例)	0	19
钙离子拮抗剂(例)	0	10
利尿剂(例)	0	9
他汀类药(例)	0	30
收缩压(mmHg)	$118 \pm 20$	$121 \pm 18$
舒张压(mmHg)	$76 \pm 13$	$78 \pm 12$
TG(mmol/L)	$1.33 \pm 0.68$	$1.75 \pm 0.91^a$
TC(mmol/L)	$4.19 \pm 0.92$	$4.48 \pm 1.01$
HDL(mmol/L)	$1.20 \pm 0.28$	$1.04 \pm 0.29^a$
LDLC(mmol/L)	$2.24 \pm 0.71$	$2.78 \pm 1.10^a$
FBS(mmol/L)	$5.94 \pm 2.79$	$6.49 \pm 3.06$
BUN(mmol/L)	$5.67 \pm 1.40$	$5.51 \pm 1.80$
Cr( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	$78.85 \pm 16.87$	$81.61 \pm 19.33$
ALT(mmol/L)	$20.58 \pm 8.21$	$24.68 \pm 9.99$
AST(mmol/L)	$24.24 \pm 7.44$	$26.79 \pm 9.45$

a 为  $P < 0.05$ ,与对照组比较。

### 2.2 血浆 EET 和 hs-CRP 水平

冠心病组血浆 EET 浓度显著低于对照组( $P < 0.05$ );hs-CRP 水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ;表 2)。

表 2. 两组血浆 EET 和 hs-CRP 水平( $n = 30$ )

Table 2. EET and hs-CRP levels in two groups( $n = 30$ )

分 组	EET( $\mu\text{g}/\text{L}$ )	hs-CRP(mg/L)
对照组	$88.07 \pm 33.60$	$1.89 \pm 1.09$
冠心病组	$69.01 \pm 35.06^a$	$2.92 \pm 1.20^b$

a 为  $P < 0.05$ ,b 为  $P < 0.01$ ,与对照组比较。

### 2.3 血浆 EET 与 hs-CRP 及血脂的相关性分析

将两组数据合并后采用 Spearman 相关分析发现,EET( $\mu\text{g}/\text{L}$ )与 hs-CRP(mg/L)之间呈显著负相关( $P < 0.05$ ),采用多因素回归分析发现两者为独

立相关。而 EET 与 TC、TG、LDLC 及 HDLC 之间未发现明显相关性 ( $P > 0.05$ ; 表 3 和图 1)。

表 3. EET 与 hs-CRP 及血脂的相关性分析

Table 3. The correlation analysis of EET, hs-CRP and blood lipoprotein

	hs-CRP	TG	TC	LDLC	HDLC
<i>r</i> 值	-0.286	-0.053	-0.134	-0.058	0.005
<i>P</i> 值	0.027	0.638	0.304	0.652	0.968

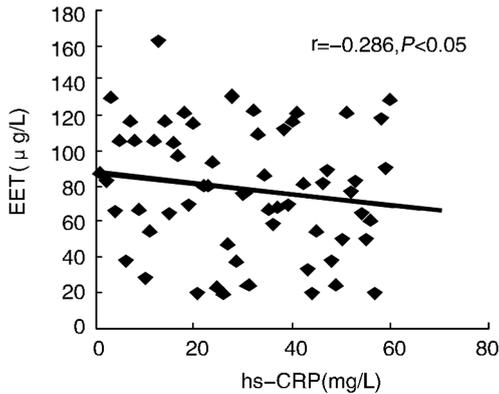


图 1. 血浆 EET 与 hs-CRP 的相关性散点图

Figure 1. The correlation of EET and hs-CRP

### 3 讨论

冠心病的发生发展与冠状动脉内皮损伤、功能障碍及心肌缺血密切相关。EET 是近年来备受重视的具有强大生物活性的内生性脂质环氧化物,是由花生四烯酸(AA)经细胞色素 P450 环氧化酶(CYP450)催化产生的代谢产物<sup>[5]</sup>。EET 可舒张血管、减少内皮黏附因子表达抑制血小板的聚集、抑制血管内皮细胞的炎症反应及平滑肌细胞的迁移、增强纤维蛋白的溶解、促进内皮细胞增殖和迁移及促进新生血管生成等作用<sup>[14]</sup>。

EET 基于其在心血管系统中强大的生物学效应,很可能在高血压病、动脉粥样硬化、心肌缺血再灌注、心功能不全等心血管疾病中有着重要作用。但 EET 在细胞内半衰期短,经可溶性环氧化物水解酶(sEH)代谢后失活。通过 sEH 抑制剂(sEHi)可稳定体内 EET 浓度,为预防及治疗许多心血管疾病如高血压、动脉粥样硬化等提供了新的研究方向。

本研究发现,冠心病患者血浆 EET 浓度较对照组下降,提示 EET 对心血管系统具有保护作用。Nithipatikom 等<sup>[6]</sup>研究发现,在犬类中外源性 EET

可显著降低心肌梗死面积。Gross 等<sup>[7]</sup>研究阐明增加内源性 EET 浓度或阻断内源性 EET 水解对心血管保护具有巨大好处,包括减轻缺血再灌注损伤、降低心肌梗死面积、减少炎症反应、预防左心室肥大及心脏重构以及导致的心力衰竭,并减少因心力衰竭引起的心律失常等。这些结果与我们的研究结果靶向一致,进一步验证了 EET 具有积极的心血管系统保护作用,EET 浓度的检测以及 EET 浓度的提高在冠心病患者中有着重要意义。

hs-CRP 作为血管炎性标志物,它与心血管病密切相关。许多研究表明<sup>[8,9]</sup>,动脉粥样硬化是冠心病的病理基础,而炎症又是动脉粥样硬化斑块的重要特征,冠心病心绞痛患者,从稳定型到不稳定型,最后到心肌梗死,随着病情的加重,血清 C 反应蛋白(CRP)水平逐渐增高,其原因可能是因为心绞痛发作使局部组织缺血、缺氧,造成局部组织损伤,心肌梗死使心肌纤维变性、坏死并有中性粒细胞浸润,从而刺激机体产生 CRP,这充分提示血清 CRP 水平与冠心病的发生、发展相关联。崔元勇<sup>[10]</sup>研究表明,在急性冠状动脉综合征患者中,CRP 水平显著增高。hs-CRP 是临床实验室采用超敏感检测技术,准确地检测低浓度 CRP,提高了试验的灵敏性和准确度,是区分低水平炎症状态的灵敏指标。Schnell-Inderst 等<sup>[11]</sup>研究发现 hs-CRP 与心血管事件的发生率密切相关,检测 hs-CRP 可作为心血管事件发生的风险预测指标。血浆 hs-CRP 水平检测的临床应用有助于识别高危急性冠状动脉综合征患者,提高对活动性炎症反应的认识,这种炎症反应可促使易损的动脉粥样硬化斑块不稳定性及急性冠状动脉综合征的发生<sup>[12]</sup>。本研究亦发现,冠心病患者血浆 hs-CRP 水平显著高于对照组,提示 hs-CRP 与冠心病的发生发展相关联,支持了炎症参与冠状动脉粥样硬化的形成过程。

Node 等<sup>[2]</sup>研究表明,EET 可降低细胞因子诱导的内皮细胞黏附分子的表达,通过 NF- $\kappa$ B 和 I $\kappa$ B 激酶的抑制机制防止白细胞黏附至血管壁,这一作用独立于 EET 的扩血管作用,在血管炎症方面具有重要意义。本研究发现,冠心病患者血浆 EET 浓度与 hs-CRP 呈显著负相关,提示 EET 可能通过抑制炎症反应参与抗动脉粥样硬化作用。

当前大多数的研究认为<sup>[13]</sup>,血脂对促发冠心病起着关键作用。血浆 TC 及 LDLC 水平的升高和 HDLC 水平的降低,可大大增加冠心病的危险性<sup>[14]</sup>。本研究旨在了解 EET 与血脂之间的关系,但研究发现 EET 与 TC、TG、LDLC、HDLC 之间未见

明显相关性。然而,Zhang 等<sup>[15]</sup>研究发现,在 ApoE 基因缺陷型小鼠中,使用 sEHi(AR9276)4 周的小鼠与空白对照组相比,TC 水平显著降低了 25%,提示 sEHi 能够降低循环胆固醇水平。这一结果与本研究结果不同,sEHi 是否是通过提高 EET 浓度影响血脂水平,或者是 sEHi 直接影响血脂水平,目前国内相关文献较少,还有待进一步探究。本研究结果不排除样本量过小所致。

综上所述,冠心病患者血浆 EET 浓度显著降低,且与 hs-CRP 显著负相关,提示 EET 浓度下降可能参与了动脉粥样硬化的炎症反应过程。EET 与血脂之间未发现明显相关性,其关系有待进一步的研究和探讨。

#### [参考文献]

- [1] Spector AA, Fang X, Snyder GD, et al. Epoxyeicosatrienoic acids (EETs): metabolism and biochemical function [J]. *Prog Lipid Res*, 2004, 43(1): 55-90.
- [2] Node K, Huo YQ, Yang R, et al. Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase derived eicosanoids [J]. *Science*, 1999, 285: 1 276-279.
- [3] Node K, Ruan XL, Dai JW, et al. Activation of Galphas mediates induction of tissue-type plasminogen activator gene transcription by epoxyeicosatrienoic acids[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276: 15 983-989.
- [4] Wang Yan, Wang JN, Liu ZJ, et al. Arachidonic acid epoxygenases and their metabolites promote angiogenesis[J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2005, 33(12): 1 122-131.
- [5] Roman RJ. P-450 metabolites of arachidonic acid in the control of cardiovascular function[J]. *Physiol Rev*, 2002, 82(1): 131-185.
- [6] Nithipatikom K, Moore JM, Isbell MA, et al. Epoxyeico-

satrienoic acids in cardioprotection: ischemic versus reperfusion injury[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291(2): H537-H542.

- [7] Gross GJ, Nithipatikom K. Soluble epoxide hydrolase: a new target for cardioprotection [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2009, 10(3): 253-258.
- [8] Biasucci LM, Aantamaria M, Liuzzo G. Inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes [J]. *Minerva Cardioangiolog*, 2002, 50: 475-486.
- [9] Johann Auer, Robert Berent, Elisabeth Lassnig, et al. C-reactive protein and coronary arterial disease [J]. *Japan Heart J*, 2002, 43: 607-619.
- [10] 崔元勇. 急性冠状动脉综合征患者血浆干扰素  $\gamma$ 、白细胞介素 10 和 C 反应蛋白水平的变化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(9): 741-743.
- [11] Schnell-Inderst P, Schwarzer R, Göhler A, et al. Prognostic value, clinical effectiveness and cost-effectiveness of high sensitivity C-reactive protein as a marker in primary prevention of major cardiac events [J]. *GMS Heart Technol Assess*, 2009, 5: Doc06.
- [12] 郑刚, 张承宗. 高敏 C 反应蛋白与急性冠状动脉综合征相关的临床证据[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, 11(7): 691-694.
- [13] Cullen Paul. Evidence that triglycerides are an independent coronary heart disease risk factor[J]. *Am J Cardiol*, 2000, 86(9): 943-949.
- [14] 袁铭, 贾国良, 王海昌. 胰岛素抵抗与血脂在冠心病中的作用与关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2002, 12(18): 3-5.
- [15] Zhang LN, Vincelette J, Cheng Y, et al. Inhibition of soluble epoxide hydrolase attenuated atherosclerosis, abdominal aortic aneurysm formation, and dyslipidemia[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 1 265-270.

(此文编辑 许雪梅)