

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.11.010

◇临床医学◇

血清脂质过氧化物水平在冠心病合并糖尿病介入治疗后的变化

杨宏飞, 鄢高亮

作者单位: 东南大学附属中大医院江北院区心内科, 江苏 南京 210009

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81600227)

摘要:目的 探究血清脂质过氧化物水平在冠心病合并糖尿病介入治疗后的变化规律。方法 选取2017年1月至2018年1月东南大学附属中大医院江北院区收治的行经皮冠状动脉介入治疗的冠心病病人94例作为研究对象, 将其中单纯冠心病病人41例纳入对照组, 冠心病合并糖尿病病人53例纳入观察组。对比两组介入治疗前后血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平变化及不良事件发生率。结果 观察组术后30 min、1 h、12 h、24 h、3 d的MDA水平分别为 (53.57 ± 13.48) 、 (50.38 ± 16.41) 、 (47.91 ± 16.04) 、 (45.29 ± 14.59) 、 (57.41 ± 12.63) 均低于对照组的 (70.42 ± 12.73) 、 (68.38 ± 15.53) 、 (65.39 ± 14.52) 、 (63.59 ± 13.53) 、 (70.53 ± 10.58) , 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组术后30 min、1 h、12 h、24 h、3 d的SOD水平 (37.76 ± 6.27) 、 (38.55 ± 5.65) 、 (36.96 ± 6.54) 、 (35.24 ± 6.64) 、 (29.37 ± 5.65) 均高于对照组 (28.42 ± 6.42) 、 (29.76 ± 5.37) 、 (28.76 ± 5.48) 、 (27.53 ± 6.52) 、 (23.57 ± 5.65) , 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组冠脉再狭窄(15.09%)、急性心肌梗死(18.87%)、卒中(11.32%)及死亡率(45.28%)均高于对照组2.44%、4.88%、0.00%、14.63%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 冠心病合并糖尿病病人介入治疗后血清脂质过氧化物水平出现明显变化, 且持续时间长, 糖尿病或起到一定催化作用。

关键词: 脂质过氧化作用; 冠心病; 糖尿病; 介入治疗; 不良事件

Research of the changes of serum lipid peroxide level after interventional therapy for coronary heart disease combined with diabetes

YANG Hongfei, YAN Gaoliang

Author Affiliation: Department of Cardiology, Jiangbei District of Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China

Abstract: Objective To investigate the changes and its law of serum lipid peroxide levels after interventional therapy for coronary heart disease combined with diabetes. **Methods** A total of 94 patients with coronary heart disease who underwent percutaneous coronary intervention in our hospital from January 2017 to January 2018 were enrolled. Among them, 41 patients with coronary heart disease were included in the control group, and 53 patients with coronary heart disease and diabetes were enrolled in the observation group. The changes of malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) levels and adverse events were compared before and after intervention. **Results** The MDA levels in the observation group at 30 min, 1 h, 12 h, 24 h and 3 d were lower than those in the control group [(53.57 ± 13.48) vs. (70.42 ± 12.73) , (50.38 ± 16.41) vs. (68.38 ± 15.53) , (47.91 ± 16.04) vs. (65.39 ± 14.52) , (45.29 ± 14.59) vs. (63.59 ± 13.53) , (57.41 ± 12.63) vs. (70.53 ± 10.58)] ($P < 0.05$). The SOD levels at 30 min, 1 h, 12 h, 24 h and 3 d in the observation group were observed [(37.76 ± 6.27) vs. (28.42 ± 6.42) , (38.55 ± 5.65) vs. (29.76 ± 5.37) , (36.96 ± 6.54) vs. (28.76 ± 5.48) , (35.24 ± 6.64) vs. (27.53 ± 6.52) , (29.37 ± 5.65) vs. (23.57 ± 5.65)]. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). The coronary restenosis (15.09%), acute myocardial infarction (18.87%), stroke (11.32%) and mortality (45.28%) were higher in the observation group than in the control group (2.44%, 4.88%, 0.00%, 14.63%) ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum lipid peroxide levels in patients with coronary heart disease and diabetes have significant changes after long-term intervention, and diabetes has a certain catalytic effect.

Key words: Lipid peroxidation; Coronary heart disease; Diabetes; Interventional therapy; Adverse events

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病, 是由于冠状动脉出现粥样硬化病变引起血管狭窄, 造成

心肌缺血、缺氧而导致的心脏病^[1]。糖尿病并发冠心病发病率逐年上升, 超过4/5的糖尿病病人是因

并发心血管疾病最终导致死亡,冠心病病死率约为非糖尿病病人的3倍^[2-3]。目前对糖尿病导致冠状动脉血管的损伤机制仍不是十分清楚,有研究认为^[4],胰岛素抵抗在心血管疾病发病中起着重要作用,且可以很好地解释两者之间关系,已被广泛认可。研究表明,氧自由基参与冠脉血管病变的整个过程,其参与脂质过氧化反应引起的血管内皮损伤,是动脉粥样化的主要原因^[5]。对比单纯冠心病病人,合并糖尿病患者冠状动脉病变更为严重,通常是多支血管同时性损害,并且在每支血管中呈弥漫性损伤^[6]。国内目前关于冠心病合并糖尿病病人血管病变脂质过氧化损伤的报道已有许多,但检索发现,探究介入治疗前后糖尿病对血清脂质过氧化物水平影响的文献尚且不多^[7]。本研究旨在探究血清脂质过氧化物水平在冠心病合并糖尿病介入治疗后的变化规律,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年1月至2018年1月东南大学附属中大医院江北院区收治的行经皮冠状动脉介入治疗的冠心病病人94例作为研究对象,将其中单纯冠心病病人41例分为对照组,冠心病合并糖尿病病人53例分为观察组。对照组男26例,女15例;年龄范围为48~84岁,年龄为 (60.57 ± 9.57) 岁;病程范围为6~19 d,病程为 (11.46 ± 3.58) d;Gensini评分范围为38~62分,评分为 (51.37 ± 8.53) 分。观察组男31例,女22例;年龄范围为46~82岁,年龄为 (60.52 ± 9.63) 岁;病程范围为4~17 d,病程为 (10.84 ± 3.76) d;Gensini评分范围为39~64分,评分为 (51.24 ± 8.38) 分。两组一般资料的差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 入选标准 经检查确诊为冠心病病人(有典型胸痛症状,辅助检查发现心肌缺血或冠脉阻塞,心肌损伤标志物判定有心肌坏死);意识及精神状态均正常,配合治疗;病人及其家属签署知情同意书。

1.3 排除标准 伴有严重肝、肾等脏器功能障碍;合并良、恶性肿瘤;微生物感染;脑血管疾病;血液、免疫系统障碍;既往有PCI手术史、心力衰竭病史;造血功能障碍;伴有严重感染或风湿免疫疾病;使用维生素、谷胱甘肽等抗氧化药物。

1.4 分组标准 将空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,和(或)餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L者分为观察组,其余为对照组。

1.5 方法 两组在介入手术前根据各自病情进行扩血管(硝酸酯类)、抗血小板(阿司匹林)、调脂(他

汀类)治疗,同时给予 β 肾上腺素受体阻滞药物口服。观察组在此基础上同时进行降糖治疗即予以胰岛素调节治疗。两组均在介入手术前及术后30 min、1 h、12 h、24 h、3 d抽取外周静脉血,再加入30 μ L浓度为2 g/L的EDTA-Na和40 μ L抑肽酶,摇晃均匀,以3 000 r/min的转速离心10 min,分离上层血清,置于-80 $^{\circ}$ C待检。丙二醛(MDA)水平采用巴比妥酸比色法测定,超氧化物歧化酶(SOD)水平采用黄嘌呤氧化法测定,操作过程严格按照试剂说明书进行。

1.5.1 血清MAD水平测定 采用巴比妥酸比色法检测MAD含量。实验原理:MAD可与硫代巴比妥酸(TBA)缩合形成三甲双酮,这种物质呈紫红色,分光光度计下最大吸收峰为532 nm。研究采用752型分光光度计,测定(532 nm处)三甲双酮吸光光度值,然后根据公式计算MAD水平。

1.5.2 血清SOD水平测定 采用黄嘌呤氧化法检测SOD含量。实验原理:SOD可产生超氧阴离子自由基,胺化后会生成亚硫酸盐(酸酐为二氧化硫 SO_2),与显色剂反应呈紫红色。当样品中含有SOD时标本中的SOD能消除酸酐中的 O^{2-} ,从而减少亚硝酸盐生成量,降低吸光值,在紫外线可见分光光度计下测定(550 nm处)吸光光度值,然后根据公式计算SOD活力水平。

1.5.3 不良事件发生率 通过门诊、电话随访等统计并记录术后6个月内两组出现冠脉再狭窄、急性心肌梗死、卒中及死亡病人例数,分别计算发生率,进行比较分析。

1.6 统计学方法 用SPSS 20.0进行数据分析。血清MAD、SOD水平资料均为多时点重复观测数据,均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行两因素重复测量方差分析+组间LSD- t 检验+组内差值 t 检验。两组不良事件发生率用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组手术前后血清MAD水平比较 整体比较(两因素重复测量方差分析)知:组间、时间及交互作用均差异有统计学意义($P < 0.05$)。两两精细比较并结合主要数据分析:观察组术后30 min、1 h、12 h、24 h、3 d的MDA水平均低于对照组($P < 0.05$)。两组术后血清MAD均持续下降,24 h后到达最低值,随后上升;对照组术后12、24 h血清MAD水平、观察组术后各时间段血清MAD水平与两组术前相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组手术前后血清SOD水平比较 整体比较

知:组间、时间及交互作用均差异有统计学意义($P < 0.05$)。两两精细比较并结合主要数据分析:观察组术后 30 min、1 h、12 h、24 h、3 d 的 SOD 水平均高于对照组($P < 0.05$)。两组术后 1 h 血清 SOD 均达到最高值,随后逐渐下降;两组术后各时间段的血清 SOD 水平与术前相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 经皮冠状动脉介入治疗的冠心病病人 94 例介入治疗前后血清 MAD 及 SOD 水平比较/ $\bar{x} \pm s$

时间	血清MAD水平		血清SOD水平	
	对照组 (n=41)	观察组 (n=53)	对照组 (n=41)	观察组 (n=53)
手术前	74.64±15.63	72.49±18.48	17.64±5.63	19.49±7.48
术后30 min	70.42±12.73	53.57±13.48 ^{ab}	28.42±6.42 ^b	37.76±6.27 ^{ab}
术后1 h	68.38±15.53 ^b	50.38±16.41 ^{ab}	29.76±5.37 ^b	38.55±5.65 ^{ab}
术后12 h	65.39±14.52 ^b	47.91±16.04 ^{ab}	28.76±5.48 ^b	36.96±6.54 ^{ab}
术后24 h	63.59±13.53 ^b	45.29±14.59 ^{ab}	27.53±6.52 ^b	35.24±6.64 ^{ab}
术后3 d	70.53±10.58	57.41±12.63 ^{ab}	23.57±5.65 ^b	29.37±5.65 ^{ab}
整体分析(HF系数)	0.915 4		0.962 8	
组间F,P值	98.031,0.000		109.744,0.000	
时间F,P值	21.641,0.000		101.849,0.000	
交互F,P值	4.521,0.001		5.617,0.000	

注:整体分析为两因素重复测量方差分析,资料球形校正采用 HF 系数法。组间精细比较为 LSD-*t* 检验,显著性标记 a 为两组同时点相比 $P < 0.05$ 。时间精细比较为差值 *t* 检验,显著性标记 b 为和组内手术前比较 $P < 0.05$,MDA 为丙二醛,SOD 为超氧化物歧化酶

2.3 两组术后 6 个月不良事件发生率比较 观察组冠脉再狭窄、急性心肌梗死、卒中及死亡率均高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 经皮冠状动脉介入治疗的冠心病病人 94 例介入治疗术后 6 个月不良事件发生率比较/例(%)

组别	例数	冠脉再狭窄	急性心肌梗死	卒中	死亡
对照组	41	1(2.44)	2(4.88)	0(0.00)	6(14.63)
观察组	53	8(15.09)	10(18.87)	6(11.32)	24(45.28)
χ^2 值		4.276	4.063	4.958	9.993
P值		0.039	0.044	0.026	0.002

3 讨论

糖尿病是冠心病最为重要的危险因素,统计表明^[8],糖尿病病人心血管病发生率高达 40%,由此造成的死亡率更是超过了总死亡率的 6 成以上。持续性的高浓度血糖是冠状动脉损伤且恶化的重要原因,一旦糖基化血红蛋白增多,打破血管舒张平衡,加之脂质过氧化作用便极易导致冠脉弥漫性狭窄^[9]。金鹏等^[10]通过检测冠脉严重病变需植入支架治疗病人手术前后 MDA、D-二聚体的变化,证实介

入手术会导致脂质过氧化物水平上升,虽然是暂时的。马建林等^[11]研究发现,冠心病病人经介入治疗后会出现脂质过氧化损害,研究中两组病人 MDA、SOD 水平均较术前均变化明显,且血管内皮功能指标变化显著,实验组更为表现突出,持续时间在 1 周左右。

近年来,随着血运重建技术不断更新和心肌再灌注损伤研究的深入,临床上对自由基团损伤血管及动脉粥样化导致的脂质过氧化反应动脉斑块形成机制亦有了新的认识,自由基的产生与消除是相互影响的,若机体的氧化代谢效率高,那么其抗氧化能力也会同样强,而当这种平衡关系遭到被破坏后,便会产生氧化应激反应^[12]。在本次研究中,观察组术后 30 min、1 h、12 h、24 h、3 d 的 MDA 水平均低于对照组($P < 0.05$),SOD 水平均高于对照组($P < 0.05$)。说明冠心病合并糖尿病病人介入治疗后血清脂质过氧化物水平会出现明显变化,且持续时间较长。同时观察到,两组术后血清 MAD 均持续下降,24 h 后到达最低,随后回升,而 SOD 则在术后 1 h 上升至顶峰,后逐渐下降,经统计发现,观察组术后 3 d 血清 MAD、SOD 水平变化较对照组更为明显,说明介入治疗对冠心病合并糖尿病病人更能发挥其降低氧化应激反应的作用。MDA 和 SOD 均是抗氧化重要物质,其通过中和超氧阴离子自由基,以降低活性氧含量,起主要的拮抗作用^[13]。众所周知,血脂异常(尤其是低密度脂蛋白水平上升)是动脉粥样化的重要因素,而氧化后的脂蛋白致病作用更强,有研究表明^[14],病变血管中可检测出自由基的抗原决定簇,两者结合后会导致局部炎症因子大量释放、活化血小板,刺激细胞外基质过度增生,以促进斑块形成。MDA 是脂质氧化反应的终极产物,可通过降低相关酶活性(主要是线粒体呼吸)干扰代谢,对细胞具有一定毒害作用,临床上常根据 MDA 的检测水平来判断脂质过氧化程度^[15]。而 SOD 作用则与 MAD 相反,它主要是清除自由基,当 SOD 含量减少时,自然其对自由基的清除效用便会降低,病人便容易致病,在心血管病变中体现为阻碍低密度脂蛋白氧化的能力降低,导致血管脂质毒性增加^[16]。

Smirnova 等^[17]通过观察介入治疗后冠心病病人主要发生的心血管事件,发现合并糖尿病者心肌梗死及死亡率上均明显高于其他冠心病病人。在本次研究中,观察组冠脉再狭窄、急性心肌梗死、卒中及死亡率均高于对照组($P < 0.05$)。与上述报道结果相似。考虑可能病人是介入治疗后缺血再灌注

损伤再次刺激了自由基含量上升,从而加重脂质过氧化损伤^[18]。因此冠心病病人经介入手术治疗后,伴有糖代谢异常者需合理控制血糖,稳定在正常范围内,对改善疾病预后具有重要作用。此外,同时重视他汀类药物的使用,以减轻脂质过氧化作用,降低不良事件发生率。

综上所述,冠心病合并糖尿病病人介入治疗后血清脂质过氧化物水平出现明显变化,且持续时间较长,糖尿病或起到一定催化作用。

参考文献

- [1] 邱丹,王凡,赵涛.丹参多酚酸盐治疗冠心病心绞痛的疗效及其对血液流变学、氧化应激的影响[J].安徽医药,2018,22(1):147-151.
- [2] 周方,赵志刚,潘化平,等.电针联合有氧运动对冠心病患者心率及运动能力的影响[J].中国康复医学杂志,2016,31(6):647-653.
- [3] PAQUIN A, YE D, TESTER DJ, et al. Even pore-localizing missense variants at highly conserved sites in KCNQ1-encoded Kv7.1 channels may have wild-type function and not cause type 1 long QT syndrome: Do not rely solely on the genetic test company's interpretation[J]. Heart Rhythm Case Rep, 2017, 4(2): 37-44.
- [4] 黄学健.探讨瓜蒌薤白半夏汤合血府逐瘀汤治疗冠心病心绞痛痰瘀互结证的临床疗效[J].中医临床研究,2018,10(2):38-39.
- [5] 麦瑞林,程青,向四国,等.辛伐他汀联合丹田降脂丸对冠心病合并糖尿病患者炎症介质的影响[J].中国实用医药,2017,12(10):1-4.
- [6] 胡晓鸥.灯盏花素联合阿司匹林对老年冠心病患者阿司匹林抵抗的影响[J].中国生化药物杂志,2017,10(7):149-151.
- [7] DELGADO CA, GÓMEZ PEM, VELÁSQUEZ P, et al. Continuous training and certification in neonatal resuscitation in remote areas using a multi-platform information and communication technology intervention, compared to standard training: A randomized cluster trial study protocol[J]. Version, 2017, 6(30): 1599.
- [8] 孙凤娟,许建江,赵圣刚,等.雷公藤甲素对H9c2心肌细胞缺氧再灌注损伤保护作用的研究[J].中华急诊医学杂志,2017,26(10):1164-1166.
- [9] 敖勇,罗杨,杨建,等.丹参注射液对冠心病患者血清LPO、SOD、NO及MDA的影响[J].中国生化药物杂志,2016,1(1):139-140.
- [10] 金鹏,牟春平,杨光远.冠心病介入术后氧自由基的生成及其对脂质过氧化和纤溶的影响[J].心血管康复医学杂志,2006,15(3):220-222.
- [11] 马建林,李斌,张家明,等.冠心病伴发高血压病患者PCI后脂质过氧化损伤指标的、动态变化及临床意义[J].临床心血管病杂志,2013,29(8):567-569.
- [12] 傅永平,钟慧婷.阿托伐他汀联合麝香通心滴丸治疗颈动脉粥样硬化的疗效观察[J].浙江医学,2015,37(7):604-605,613.
- [13] 王辉宇,赵光焯.胰岛素抵抗与冠心病严重程度关系研究[J].中华实用诊断与治疗杂志,2015,29(7):689-691.
- [14] AMK A, ELSERAFY AS, HZA A. Effect of chronic pretreatment with beta-blockers on no-reflow phenomenon in diabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention [J]. Egypt Heart J, 2017, 69(3):171-175.
- [15] 王四坤,蒋毅,李云杉,等.普罗布考对冠心病合并糖尿病患者经皮冠状动脉介入术后对比剂肾病的影响[J].内科急危重症杂志,2015,21(2):111-113.
- [16] 潘丽,潘宝龙,杨宇溪.类风湿性关节炎并发冠心病患者血清学指标分析[J].中国实用医刊,2018,45(11):7-10.
- [17] SMIRNOVA EA, TEREKHINA OL, MATZIEVSKI DD. Effect of the alloxane diabetes on the cardio-vascular system function and lipid peroxidation in rats of different genetic strains [J]. Patol Fiziol Eksp Ter, 2014, 3(1): 37-43.
- [18] 邱洁瑜.不同他汀类药物对早发冠心病急性心肌梗死患者近期临床随访研究[J].中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(15):30-31.

(收稿日期:2018-08-21,修回日期:2018-10-15)