

• 论 著 •

ADMA 水平与急性冠状动脉综合征危险因素的相关性分析*

陈 敏, 滕永生, 黄恒柳, 段 梦, 陈 鸣, 邓少丽[△]
(第三军医大学大坪医院野战外科学研究所检验科, 重庆 400042)

摘 要:目的 分析急性冠状动脉综合征(ACS)及其不同亚组的血浆非对称二甲基精氨酸(ADMA)浓度,并分析 ADMA 与 ACS 传统危险因素的关系。方法 根据临床诊断、心电图检查及冠状动脉造影结果,将 ACS 组患者 101 例分为不稳定型心绞痛(UA)组(70 例)和急性心肌梗死(AMI)组(31 例),其中 AMI 组包括非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)组(19 例)和 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)组(12 例);对照组(40 例)为同期冠状动脉造影显示冠状动脉正常的患者。通过酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血浆标本 ADMA 水平,同时应用全自动生化分析仪测血脂[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、C 反应蛋白(CRP)及肌钙蛋白水平。结果 与对照组比较,ACS 组血浆 ADMA 浓度增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。AMI 组、UA 组血浆 ADMA 浓度均高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。AMI 组血浆 ADMA 浓度高于 UA 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。血浆 ADMA 水平与 HDL-C 呈负相关($r=-0.222, P<0.05$),与 LDL-C 呈正相关($r=0.357, P<0.05$),与 CRP 呈正相关($r=0.619, P<0.05$)。结论 血浆 ADMA 水平与 ACS 的发生及其部分危险因素有一定相关性。

关键词:非对称性二甲基精氨酸; 急性冠状动脉综合征; 急性冠状动脉综合征危险因素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.20.001

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)20-2921-03

Analysis on the correlation between ADMA concentration and acute coronary syndrome's risk factors*

Chen Min, Teng Yongsheng, Huang Hengliu, Duan Meng, Chen Ming, Deng Shaoli[△]

(Department of Clinical Laboratory, Daping Hospital, Field Surgery Institute, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: **Objective** To study the asymmetric dimethylarginine(ADMA) concentrations in plasma of acute coronary syndrome (ACS) and its various subgroups, and analyze the relationship between ADMA and traditional risk factors of ACS. **Methods** 101 ACS patients were enrolled in the study, which were divided into several subgroups according to clinical diagnosis, ECG and coronary angiography. ACS group were divided into unstable angina(UA) group($n=70$) and acute myocardial infarction(AMI) group($n=31$), then AMI group was divided into non-ST segment elevation myocardial infarction(NSTEMI) group($n=19$) and ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) group($n=12$). The control group($n=40$) were recruited in the study during the same period, who showed normal coronary arteries in coronary angiography. All the patients received coronary artery angiography. The plasma ADMA concentration was measured by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and serum contents of lipid(TC, TG, HDL-C, LDL-C), C-reactive protein(CRP), troponin were detected by automatic biochemic analysis apparatus. **Results** Compared with the control group, plasma ADMA concentration of ACS group increased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The concentrations of ADMA in AMI group and UA group were higher than those in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The concentrations of ADMA in AMI group were significantly higher than those in UA group ($P<0.05$). Plasma ADMA negatively correlated with HDL-C concentrations($r=-0.222, P<0.05$), positively correlated with LDL-C concentration($r=0.357, P<0.05$), and positively correlated with CRP($r=0.619, P<0.05$). **Conclusion** The occurrence of ACS and some of its related risk factors are correlated with plasma ADMA concentration.

Key words: asymmetric dimethylarginine; acute coronary syndrome; risk factors

非对称二甲基精氨酸(ADMA)是一种天然的氨基酸,广泛存在于人体内。ADMA 是主要的内源性一氧化氮合酶(NOS)抑制剂,该酶为合成一氧化氮(NO)所必需,具有重要的抗动脉粥样硬化特性^[1-2]。ADMA 通过抑制 NO 合成进而引起血管内皮功能损伤,促进动脉粥样硬化的发生、发展^[3],被认为可能是预测心血管事件的一个新的危险因子^[4]。自从 ADMA 被证实抑制 NO 的合成,它在心脏中的作用,尤其是在冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)血管功能障碍方面的作用得到广泛研究^[5-6]。血浆 ADMA 可能是急性冠状动脉综

合征(ACS)的一个独立危险因素^[7]。国内血浆 ADMA 水平与 ACS 发生、发展的相关性研究较少。本研究检测了 ACS 各临床类型患者及对照组的血浆 ADMA 浓度,旨在探讨 ADMA 这种预测心血管事件的新的危险因子与 ACS 发生、发展的传统危险因素的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取第三军医大学第三附属医院 2014 年 2~5 月心内科住院患者 101 例,根据临床表现、心电图、冠状动脉造影及心肌损伤标志物检查等将其分型为不稳定型心绞痛

* 基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(2011AA02A111)。 作者简介:陈敏,女,技师,主要从事医学基础研究。
[△] 通讯作者, E-mail: dengsl072@aliyun.com。

(UA)组(70 例),急性心肌梗死(AMI)组(31 例)包括非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)患者 19 例和 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者 12 例。以同期冠状动脉造影正常者 40 例作为对照组。UA 诊断标准参照《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》^[8],NSTEMI 和 STEMI 诊断标准参考《急性心肌梗死诊断和治疗指南》^[9]。所有入选对象均为首诊发作性胸痛(48 h 内)的患者,既往无 ACS 病史。排除急、慢性感染性疾病、严重血液病、肝肾功能不全、骨髓移植术后、风湿性瓣膜性心脏病、严重创伤或肿瘤、免疫性疾病及其他影响炎症指标的疾病。高血压患者血压控制在 140/90 mm Hg 以下,糖尿病患者血糖控制在正常范围且没有发现眼底及神经系统的并发症。各组患者入组当日记录患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、是否吸烟、血压、是否患糖尿病及心电图影像学检查等情况,采集静脉血,分离血清检测血脂、C 反应蛋白(CRP)、肌钙蛋白等。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 所有纳入研究者于住院第 2 日早晨抽取静脉血 5 mL,注入蓝头管中肝素抗凝,低温(0~4 ℃)静置 1 h

后,于 4 ℃下离心 20 min 左右(2 000~3 000 r/min)。收集上清液,置-20 ℃冰箱保存。在保存过程中应保证没有沉淀形成,如有沉淀形成,需再次进行离心。

1.2.2 ADMA 的检测 采用生物素双抗体夹心酶联免疫吸附测定(ELISA)检测样品中的 ADMA 水平。

1.2.3 血脂、CRP、肌钙蛋白测定 贝克曼库尔特 DxC800 全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、CRP 及肌钙蛋白浓度。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS18.0 进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间计量资料比较采用 *t* 检验或秩和检验;相关分析采用 Pearson's 检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ACS 组与对照组一般情况的比较 ACS 患者与对照组比较,年龄、TC、TG、肌钙蛋白水平差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

表 1 ACS 组与对照组一般情况的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	年龄 (岁)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	CRP (mg/L)	肌钙蛋白 (mmol/L)
ACS 组	62.01±11.09	1.11±0.27*	2.84±0.84*	4.44±1.14	1.51±0.89	3.65±2.13*	0.06±0.30
对照组	63.01±12.00	1.34±0.29	2.92±0.72	4.82±0.90	1.46±0.87	2.74±1.26	0.01±0.01

*:*P*<0.05,与对照组比较。

2.2 血浆 ADMA 水平与 HDL-C、LDL-C、CRP 的相关性分析 血浆 ADMA 水平与 HDL-C 呈负相关(*r*=-0.222,*P*<0.05),与 LDL-C 呈正相关(*r*=0.357,*P*<0.05),与 CRP 呈正相关(*r*=0.619,*P*<0.05)。

2.3 各组血浆 ADMA 水平的比较 见表 2。

表 2 各组间 ADMA 水平的比较

分组	<i>n</i>	ADMA(μmol/L)
ACS 组	101	5.07±4.97*
UA 组	70	4.47±3.14*△
AMI 组	31	5.49±4.86*
NSTEMI 组	19	6.57±7.17*
STEMI 组	12	4.83±4.51*
对照组	40	4.07±3.24

*:*P*<0.05,与对照组比较;△:*P*<0.05,与 AMI 组比较。

3 讨 论

ACS 是由于冠状动脉粥样硬化(AS)使血管腔狭窄或阻塞,或因冠状动脉功能性改变导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏疾病。AS 是一种血管重塑过程,包括内皮细胞受损、平滑肌细胞侵入血管内膜、血管平滑肌细胞增殖。其中,血管内皮功能障碍被认为是 AS 发生、发展的始动环节^[10]。NO 则是由内皮细胞在 NOS 的作用下合成,是调节血流和血压的重要因子,还能抑制血小板的黏附和聚集等病理生理过程。

ADMA 是一种广泛存在于人体的天然氨基酸,作为血浆中主要的 NOS 抑制剂,通过竞争性抑制 NOS 的结合位点,抑制 NOS 的活性,促进其解偶联^[11],从而使内源性 NO 生成减少,导致血管张力调节机制受损,促进血小板活化和聚集及单

核细胞、中性粒细胞活化、黏附,血管痉挛,平滑肌增殖,血管内膜下脂质沉积,动脉粥样斑块形成,最终导致 AS 形成。所以 ADMA 可能是内皮依赖性血管舒张功能的决定因素和动脉粥样硬化的一种危险因子。

近年来一系列相关研究^[12-15]提示,血浆 ADMA 浓度与 ACS 的发生有一定的相关性,ADMA 浓度升高增加 ACS 发生的风险。本次研究发现:ACS 组血浆 ADMA 浓度高于对照组(*P*<0.05)。此外,本研究还根据患者的心电图检查结果将 AMI 组患者分为 NSTEMI 组和 STEMI 组,NSTEMI 组血浆 ADMA 水平高于对照组(*P*<0.05),STEMI 组血浆 ADMA 水平也高于对照组(*P*<0.05)。UA 和 AMI 组血浆 ADMA 浓度比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。

ACS 的传统危险因素包括年龄、高血压、糖尿病、血脂异常等,血浆 ADMA 浓度与许多心血管危险因素相关^[16]。本研究发现血浆 ADMA 水平与 HDL-C 呈负相关、与 LDL-C 呈正相关,提示临床可能通过改变 HDL-C、LDL-C 水平来降低血 ADMA 浓度,进而减缓动脉粥样硬化的发生、发展。本研究还发现 ADMA 浓度与 CRP 呈正相关,提示动脉粥样硬化的发生、发展与炎症反应有关。

综上所述,血浆 ADMA 水平是 ACS 的危险因素,与传统危险因素存在一定的相关性并与 ACS 的各个分型相关,其水平升高对 ACS 有一定的诊断价值。由于本次病例数量有限,结果仍需大规模临床试验和循证医学证据去验证。

参考文献

- [1] 王建秋,路以荣,任彩连.非对称性二甲基精氨酸与高血压、急性冠脉综合征的相关性研究[J].医学检验与临床,2012,23(6):53-55.
(下转第 2925 页)

ISCR 可以在种属间传递耐药基因。此次调查本院铜绿假单胞菌中 I 类整合子和 ISCR 的携带率分别高达 84.91% 和 76.42%, 对于菌株移动元件携带的耐药基因分布, 有待于对其开放读码框架的进一步测序研究。铜绿假单胞菌的多重耐药性的产生和播散与 I 类整合子和 ISCR 有一定的相关性。

本院铜绿假单胞菌的科室分布相对集中, 科室以肺病科为主, 标本以痰为主; 对氨基糖苷类抗菌药物敏感性相对较好, 慎用第二、三代头孢菌素和碳青霉烯类抗菌药物进行治疗; I 类整合子和 ISCR 与铜绿假单胞菌耐药性的产生有一定关系。

参考文献

[1] 沈继录, 朱德妹, 王明贵, 等. 泛耐药铜绿假单胞菌耐药机制研究[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(26): 1859-1862.

[2] 吴奎海. 临床分离非发酵 G-杆菌 I 类整合子及 ISCR1 的结构研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2011.

[3] 王凤平. 1 800 株 G-杆菌插入序列共同区和整合子的耐药机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2010.

[4] 庞杏林, 陈守义, 邓志爱, 等. 重症监护病房医院感染铜绿假单胞菌耐药性及脉冲场凝胶电泳分型[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(1): 17-20.

[5] 卓超, 伍晓峰, 金光耀, 等. 广州地区泛耐药铜绿假单胞菌的分子流行病学调查[J]. 中华检验医学杂志, 2008, 31(6): 643-647.

[6] 林冬玲, 陈茶, 曾建明, 等. 铜绿假单胞菌耐药机制研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(3): 91-95.

[7] 伍育旗, 单红卫, 赵贤瑜, 等. 重症监护病房铜绿假单胞菌医院感

染病例对照研究[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(2): 88-90.

[8] 侯飞, 王玲, 崔伟锋, 等. 铜绿假单胞菌医院感染的危险因素及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(16): 4050-4052.

[9] 施晓群, 孙景勇, 倪语星, 等. 2011 年中国 CHINET 铜绿假单胞菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2013, 13(3): 218-221.

[10] 窦懿, 张勤. 烧伤病房六年内铜绿假单胞菌的耐药性及抗菌药物使用情况分析[J]. 中华烧伤杂志, 2014, 30(1): 9-14.

[11] 叶志强, 钟新华, 席云. 192 株铜绿假单胞菌的耐药性调查分析[J]. 广东医学, 2009, 30(7): 1089-1090.

[12] 郭仲辉, 黎毓光, 卓超. 抗生素压力下铜绿假单胞菌耐药机制变化的动态研究[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(9): 715-720.

[13] 王颖, 黄梅, 奚海燕等. 耐喹诺酮铜绿假单胞菌药物作用靶位改变的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(6): 18-20.

[14] 侯杰. β -内酰胺酶, 膜通透性及外膜蛋白介导铜绿假单胞菌多重耐药性研究[D]. 北京: 北京大学, 2001.

[15] 李显志. 铜绿假单胞菌主动外排泵介导的多重抗生素耐药性(英文)[J]. 中国抗生素杂志, 2003, 28(10): 577-596.

[16] 徐笑洋, 邱晨. 铜绿假单胞菌生物膜耐药的研究进展[J]. 广东医学, 2012, 33(10): 1509-1513.

[17] 余广超, 徐霖, 袁广卿, 等. 铜绿假单胞菌中 I 类整合子及携带的耐药基因研究[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(9): 711-714.

[18] 孙静静. 耐碳青霉烯 G-杆菌碳青霉烯酶基因、整合子和 ISCR1 结构特征及基因分型研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2012.

(收稿日期: 2015-04-28)

(上接第 2922 页)

[2] Cao Y, Yang K, Zhang Z, et al. Correlation between plasma asymmetric dimethylarginine and different types of coronary heart disease[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2010, 35(4): 301-306.

[3] Lu TM, Ding YA, Charng MJ, et al. Asymmetrical dimethylarginine: a novel risk factor for coronary artery disease[J]. Clin Cardiol, 2003, 26(10): 458-464.

[4] Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(1): 170-176.

[5] Kocaman SA, Sahinarslan A, Biberoglu G, et al. Asymmetric dimethylarginine and coronary collateral vessel development [J]. Coron Artery Dis, 2008, 19(7): 469-474.

[6] Nijveldt RJ, Teerlink T, Van Der Hoven B, et al. Asymmetrical dimethylarginine (ADMA) in critically ill patients: high plasma ADMA concentration is an Independent risk factor of ICU mortality[J]. Clin Nutr, 2003, 22(1): 23-30.

[7] Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, et al. Relation of baseline plasma ADMA levels to cardiovascular morbidity and mortality at two years in men with diabetes mellitus referred for coronary angiography[J]. Atherosclerosis, 2010, 210(1): 226-231.

[8] 佚名. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中国循环杂志, 2001, 16(3): 226-226.

[9] 高润霖. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(12): 9-24.

[10] 中华医学会传染病学与寄生虫病学分会、肝病学会. 病毒学肝病防治方案[J]. 中华肝病杂志, 2000, 8(6): 324-329.

[11] Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor[J]. Cardiovasc Res, 2003, 59(4): 824-833.

[12] Krempel TK, Maas R, Sydow K, et al. Elevation of asymmetric dimethylarginine in patients with unstable angina and recurrent cardiovascular events[J]. Eur Heart J, 2005, 26(18): 1846-1851.

[13] Landim MB, Casella Filho A, Chagas AC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and endothelial dysfunction: implications for atherogenesis[J]. Clinics (Sao Paulo), 2009, 64(5): 471-478.

[14] 吴宗虎, 耿英杰. 血清非对称二甲基精氨酸水平与急性冠状动脉综合征的相关性研究[J]. 现代预防医学, 2011, 38(15): 3147-3148.

[15] 王洪巨, 刘俊, 史晓俊, 等. 血浆非对称二甲基精氨酸浓度与急性冠状动脉综合征的关系[J]. 临床心血管病杂志, 2008, 24(2): 106-108.

[16] 黄日茂, Jiang HH, 罗万俊, 等. 冠心病患者血清非对称二甲基精氨酸水平与冠状动脉狭窄程度的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(7): 549-552.

(收稿日期: 2015-04-13)