

Advances in Research on Non-Traditional Risk Factors for Premature Coronary Heart Disease

Yiqing Feng, Fei Li

Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi
Email: 765838407@qq.com, lf.ya@163.com

Received: Nov. 1st, 2019; accepted: Nov. 14th, 2019; published: Nov. 21st, 2019

Abstract

In recent years, the incidence and mortality of cardiovascular diseases have been younger. Among the patients with premature coronary heart disease, smoking, obesity, overeating, eating salty, alcoholism, little exercise, and staying up late are increasingly common, and cardiovascular risk events are increasing. Age, smoking, total cholesterol, LDL-C, diabetes, and hypertension are the main risk factors for the onset of coronary heart disease in young people. With the deepening of research, some non-traditional risk factors have also been discovered, such as the relationship between Galectin-3 (Gal-3) and Cystatin-C (cys-c) and coronary heart disease. This article aims to explain the latest research progress of risk factors for premature coronary heart disease, to explore the characteristics of clinical risk factors in patients with premature coronary heart disease, to provide new ideas for early clinical prevention, and to provide reference value for clinical.

Keywords

Premature Coronary Heart Disease, Non-Traditional Risk Factors, Advances in Research

早发冠心病非传统危险因素的研究进展

冯逸清, 李 飞

延安大学附属医院心内科, 陕西 延安
Email: 765838407@qq.com, lf.ya@163.com

收稿日期: 2019年11月1日; 录用日期: 2019年11月14日; 发布日期: 2019年11月21日

摘 要

近年来, 心血管疾病的发病率和病死率呈年轻化趋势。早发冠心病患者中吸烟、肥胖、暴饮暴食、饮食

偏咸、酗酒、运动量少、熬夜等生活不良习惯越来越普遍, 心血管风险事件日趋增加。年龄、吸烟、总胆固醇、LDL-C、糖尿病、高血压病是影响青年冠心病发病的主要危险因素。随着研究的深入, 一些非传统危险因素也先后被发现, 如半乳糖凝集素-3 (Gal-3)、胱抑素-C (cys-c)等与冠心病的关系日益受到关注。本文旨在阐述早发性冠心病危险因素的最新研究进展, 探讨早发性冠心病患者临床危险因素的特点, 为早期临床预防提供新思路, 为临床提供参考价值。

关键词

早发冠心病, 非传统危险因素, 研究进展

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

随着人们生活水平的提高和生活方式的改变, 冠心病已成为威胁中国人民生命和健康的头号杀手。冠心病的发病年龄正在逐渐年轻化, 并且近年来呈上升趋势, 因此受到越来越多的关注。根据 NECP-ATP III, 发病年龄是界限, 男性 ≤ 55 岁, 女性 ≤ 65 岁是早发性冠心病(PCHD)。由于 PCHD 患者在预后、劳动力丧失等方面遭受的伤害远高于晚发冠心病。心血管疾病的传统危险因素已被越来越多的研究证实, 但是这些已建立的传统心血管危险因素无法解释 50% 的 PCHD 患者的危险[1]。一些新的检测指标在心血管疾病中的作用受到重视。半乳糖凝集素-3 (Gal-3)、胱抑素-C (cys-c)、缺血修饰白蛋白(IMA)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)、脂联素(APN)、颈动脉内中膜厚度(CIMT)等是近年研究较多的心肌缺血检测指标, 是冠心病和动脉粥样硬化新的、重要的危险因素[2]。因此, 研究早发性冠心病的新危险因素, 及早有效地干预某些可控的危险因素对预防和减少早发性冠心病具有重要意义。

2. 正文

2.1. 半乳糖凝集素-3

半乳糖凝集素-3 (Gal-3)是哺乳动物凝集素家族的成员, 其碳水化合物识别区(carbohydraterecognition domain, 简称 CRD)可以与 β -半乳糖结合作为其主要特征。Gal-3 是通过 CRD 与细胞表面的含半乳糖的糖复合物相结合。已经有足够的证据表明 Gal-3 在炎症和纤维化中的作用。首先, 发现在饲喂高胆固醇的兔动脉和人的动脉粥样硬化斑块中, Gal-3 表达水平升高。后来, 越来越多的研究表明, Gal-3 参与了冠心病发展的所有过程。Gal-3 促进冠心病的机制如下[3]: 1) 作为强大的炎症信号传导因子, 将会产生大量的炎症因子, 加剧了血管壁的损伤。Gal-3 主要由巨噬细胞分泌, Gal-3 可以促进巨噬细胞分泌大量化学催化因子和炎症因子(TNF- α L-6), 从而增加组织的炎症反应。2) 对单核细胞具有很强的趋化作用, 增加单核细胞趋化因子的表达, 促进单核细胞向巨噬细胞的分化, 并通过胶原纤维 IV, 层粘连蛋白, 纤连蛋白和弹性蛋白使其与血管内皮细胞结合; 3) 促进巨噬细胞, 血管内皮细胞和平滑肌细胞对 ox-LDL 的摄取, 促进泡沫细胞的形成, 加速动脉粥样硬化的进程; 4) Gal-3 可以增加组织缺血和再灌注部位的氧化应激加剧血管损伤。Gal-3 激活嗜中性粒细胞中还原型辅酶 II (NADPHII), 促进超氧化物的产生, 从而增强氧化应激。

2.2. 胱抑素 C

胱抑素 C 是在所有细胞类型中发现的内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂。1983 年, Anas-tasi 等从蛋清中

分离并纯化了它。过去, 作为早期肾脏损害的标志, 有许多研究发现在血管壁蛋白酶和抗蛋白酶活性之间的平衡中, 冠心病患者的血清 CysC 水平升高, 这可能是 CysC 作为最重要的内源性组织蛋白酶抑制剂。它在动脉粥样硬化期间组织蛋白酶的主动表达以及组织蛋白酶抑制剂 CysC 的相应上调中起重要作用。血清 CysC 作为一种新型的活性蛋白, 不受年龄, 性别和其他因素的影响。如果可以将其用作心血管疾病的早期诊断指标, 它将具有其独特的优势。可能的机制是炎性介质刺激血管平滑肌分泌大量组织蛋白酶 K 和 S, 导致动脉弹性蛋白损伤处弹性组织解离特异性半胱氨酸蛋白酶的过表达。胱抑素 C 抑制某些半胱氨酸蛋白酶, 当其浓度降低时, 会导致蛋白酶和抑制剂的平衡被破坏, 从而导致病理损害。目前, 国内外大多数学者认为, 胱抑素 C 的浓度与冠心病的严重程度呈正相关。治疗组的 Cys-C 和 hs-CRP 水平在治疗后 72 h 和 1 周分别显著高于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$) [4]。

2.3. 缺血修饰白蛋白

缺血修饰白蛋白(IMA)是一种新型的心肌缺血标记物, 近年来已在美国发现并上市。IMA 在心肌缺血的几分钟内开始上升, 在 4 至 6 小时内达到峰值, 并在 12 至 24 小时内恢复正常水平。在缺血和缺氧条件下, IMA 暴露于 Alb 的 N 末端。破坏和修饰, 当心肌缺血持续时, 血清 IMA 浓度将继续增加。在急性冠脉综合征患者中, 冠脉血流相对减少, 导致内皮功能障碍, 内皮细胞和局部组织氧化应激, 活性氧活性产物增加, 而无氧糖酵解, 微环境中毒加重了内皮细胞的损害。缺血过程中的活性氧会修饰体内白蛋白, 或与细胞器损伤相关的各种离子泵破坏都会导致 IMA 的形成。根据其形成机理, 我们可以判断 IMA 没有良好的心肌特异性。国内外的各种研究也表明, IMA 不仅在心源性缺血性疾病中增加, 而且在非心脏性缺血中也增加。在肺梗死, 肺栓塞, 严重肢体出血和脑血管疾病中, IMA 水平也会增加。因此, 在将 IMA 用于冠心病的早期诊断时, 我们需要排除其他缺血性疾病的干扰, 或者与肌钙蛋白(cTnI)等其他心肌特异性指标联合检测 IMA。提高诊断特异性。肌酸激酶同工酶, 肌钙蛋白等传统标志物可以评估心肌缺血后的心肌损伤, 甚至是不可逆的缺血性坏死, 但不能反映尚未形成不可逆损害的早期心肌缺血。IMA 具有高灵敏度, 低检测成本和快速响应的特点。这对心血管疾病的早期诊断和预后评估以及风险分层具有重要意义[5] [6] [7]。

2.4. 脂蛋白相关磷脂酶 A2

脂蛋白相关的磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)属于磷脂酶 A2 家族, 主要由巨噬细胞, 淋巴细胞和其他炎症细胞分泌的一种蛋白质[8]。Lp-PLA2 具有降解血小板活化因子(PAF)的作用, PAF 又可以促进血小板的聚集, 单核细胞和中性粒细胞的趋化性以及炎性介质(如白三烯)的释放, 而 Lp-PLA2 可以水解 PAF, 它是一种溶血性 PAF, 因此可以减少炎症反应并对血管具有保护作用。Lp-PLA2 是一种与血管特异性炎症相关的酶, 其血浆浓度与心血管事件的发作有关[9]。急性冠状动脉综合征早期浓度的动态变化间接证明了 Lp-PLA2 在冠心病发病机理中的作用。Lp-PLA2 除了保护血管外, 还可以损害血管。Lp-PLA2 可以水解沉积在血管内皮上的 ox-LDL, 并水解 LDL 上的氧化卵磷脂, 形成溶血卵磷脂和氧化的游离脂肪酸。后两者可以促进炎症反应, 刺激粘附因子和细胞因子的产生, 从而促进单核细胞在血管内皮中的积累, 转化为巨噬细胞, 并且巨噬细胞将 ox-LDL 吞噬成泡沫细胞, 从而加重血管损伤。尽管 Lp-PLA2 可以水解 PAF 并发挥其抗 AS 作用, 但其主要功能是水解氧化的卵磷脂以产生大量的氧化的游离脂肪酸和溶血卵磷脂, 后两者具有很强的血管损伤作用, 因此 Lp-PLA2 具有促进 AS 的作用, 而且占据主导地位。

2.5. 脂联素

脂联素(APN)是在血液中循环的脂肪细胞分泌的细胞因子。脂联素参与体内糖和脂肪的代谢。临床研

研究表明, 糖尿病和代谢综合征是心血管疾病的“罪魁祸首”, 而脂联素含量和/或循环血液中活性的降低是糖尿病和代谢综合征诱发心血管疾病的“杀手”, 具有明显的抗炎和抗动脉粥样硬化作用[9]。许多研究表明脂联素浓度与冠心病之间存在显著相关性, 并且冠心病患者血浆脂联素水平显著降低。国内外研究发现, 脂联素浓度与冠心病的程度和进展密切相关。对照组的脂联素浓度最高, 根据疾病的程度, 稳定型心绞痛组, 不稳定型心绞痛组和急性心肌梗塞组脂联素的浓度依次降低, 急性心肌梗死组下降最明显。急性心肌梗死患者的血清脂联素浓度明显降低, 表明脂联素不仅参与炎症反应的调节, 而且参与梗死后的心肌重塑。脂联素在心血管疾病的诊断, 治疗和预后中的应用具有良好的临床应用价值。

2.6. 纤维蛋白原

纤维蛋白原(FIB)作为冠心病的危险因素已引起越来越多的关注。它增加纤维蛋白的形成, 促进血小板聚集和白细胞粘附, 并在凝血机制中起重要作用, 促进血栓形成, 刺激血管平滑肌细胞增殖并参与。平滑肌细胞迁移激活等。现有研究发现, 早发性冠心病组的纤维蛋白原水平远高于普通人群。纤维蛋白原及其降解产物已显示出刺激平滑肌细胞增殖和迁移, 这是动脉粥样硬化所必需的两种机制。先前的研究表明, 冠心病的发生与动脉粥样硬化斑块的形成有关, 并且与凝血, 纤维蛋白溶解和血栓形成有关, 认为冠状动脉血栓形成是冠心病发展的最后阶段, 凝血系统功能障碍在促进冠心病中起重要作用。FIB作为重要的凝血因子之一, 可以直接促进冠状动脉疾病的发生和发展。最近的临床研究证实, FIB水平升高是心血管和脑血管疾病的独立危险因素。PCAD具有很高的FIB级别, 并且明显高于LCAD。

2.7. 尿酸

随着人们生活水平的提高和饮食结构的变化, 尿酸水平与冠心病早期发作之间的相关性越来越引起人们的关注。尿酸水平越高, 发生心血管事件的风险越大。血清尿酸对早发性冠心病的影响可能与其他心血管危险因素(如遗传易感性)协同作用, 以增加动脉粥样硬化的严重程度并导致心血管事件。尿酸促进脂质过氧化, 增加氧自由基的产生, 并促进动脉硬化。先前的研究发现, 高尿酸血症不是冠心病的危险因素, 而高尿酸血症对冠心病的影响是通过冠心病的其他危险因素, 例如高血压, 血脂, 胰岛素抵抗等, 才会导致动脉斑块的形成和血管壁细胞的增殖。尿酸是人体嘌呤代谢的最终产物。嘌呤代谢异常, 尿酸过多产生或排泄减少, 循环尿酸浓度升高, 早期发作的冠心病的可能机制如下: 1) 促进动脉粥样硬化的形成, 高尿酸血症可引起代谢异常, 如血脂和载脂蛋白, 以及低密度脂蛋白胆固醇的大量积累, 可促进低密度脂蛋白胆固醇的氧化和脂质过氧化, 并加重动脉硬化的形成。2) 引起高血压, 高尿酸血症可刺激肾素分泌, 激活肾素-血管紧张素, 进一步诱导血管平滑肌细胞增生, 肥大和管壁炎性细胞浸润, 并促进高血压的发生和发展; 并且尿酸盐可引起肾小管间质发炎和纤维化, 从而加重高血压。3) 诱导冠状动脉血栓形成, 高尿酸血症导致血液粘度增加, 通过嘌呤代谢促进血栓形成, 小便结晶引起炎症, 激活血小板和凝血功能, 并促进血栓形成。4) 其他情况, 高尿酸血症增加氧自由基的产生, 血管内皮功能障碍, 并损害心肌和血管内皮细胞的结构和功能。

2.8. 踝肱指数

踝肱指数(ABI)是在踝部测得的收缩压与上肢肱动脉收缩压之比。它是评估外周血管疾病(PAD)的可靠指标, 可反映系统性动脉粥样硬化的严重程度, 其临床应用价值已得到广泛认可。它可以反映系统性动脉粥样硬化的严重程度, 其临床应用价值已得到广泛认可。随着人口的老齡化, 心血管疾病对国家社会的负担将越来越重。尽管已经明确确定了心血管疾病的主要决定因素, 并将其用于预测未来的心血管风险。但是简单, 非侵入性和廉价的测试也有助于预测心血管风险。下肢周围动脉疾病的患者是全身动

脉粥样硬化的高危患者。它可以反映其他部位的血管, 例如冠状动脉, 颈动脉和脑血管。此外, ABI 的预测价值高于单个风险因素。低 ABI 值比吸烟, 糖尿病和高血压等心血管疾病危险因素更常见, 并且与其他血管疾病测试指标(包括微量白蛋白尿和颈动脉内膜中层厚度)负相关。一些研究表明, 在调整了传统的心血管危险因素后, 低 ABI 仍是心血管危险的独立预测因子。美国心脏协会(AHA)将 ABI 描述为心血管疾病死亡的独立危险因素, 建议将其用于亚临床预防心血管疾病死亡率和中风[10]。AHA 建议 ABI 在冠心病患者(尤其是 50 岁以上的人群或被传统危险因素评估确定为中度或高危人群)的风险评估中具有其他补充作用。较低的 ABI 会随着年龄的增长而显著增加发病率, 并且该研究还认识到大多数风险因素会随着年龄的增长而增加, 这可能就是为什么较低的 ABI 与年龄呈负相关的原因。尽管年轻人中低 ABI 的发生率正在下降, 但这一发现与心血管结局的影响相似。这表明, 提倡对所有成年人进行常规 ABI 筛查是没有意义的。因此, AHA 建议根据年龄或心血管危险因素简化 ABI 的使用是合理的。ABI 是潜在的冠心病风险预测工具。与冠状动脉钙化评分或颈动脉内膜中层厚度相比, ABI 在主要医疗机构和社区中具有优势。

2.9. 颈动脉内中膜厚度

颈动脉内膜中层厚度(CIMT)是指颈动脉内、中膜平滑肌的厚度。在动脉粥样硬化的发展过程中, 血管内膜是受累最早的部分, 因此 IMT 是另一种反映动脉粥样硬化的准确无创的检测方法。目前, 已经广泛研究了使用颈动脉超声来测量无症状人群中的颈动脉内膜中层厚度和颈动脉斑块, 以筛查心血管疾病。许多研究调查了 CIMT 与心血管事件之间的关系, 发现 CIMT 可以预测未来冠心病的发生率。CIMT 不仅可以预测冠状动脉事件的发生, 而且对脑血管事件的发生具有参考意义。系统评价显示, 他汀类药物疗法延迟或逆转了 CIMT 所测量的动脉硬化过程, 进一步证明了 CIMT 与冠状动脉粥样硬化之间的关系。但是, 目前尚无明确的 CIMT 指标作为评估心血管危险因素的标准。与冠状动脉钙化评分相比, ABI 和颈动脉 IMT 的测量方法简单, 重复性好。它已成为临床实践中一种有效的非侵入性方法。但是, 用于联合检测 ABI 和颈动脉。关于 IMT 在 PCAD 患者人群中的临床诊断价值的报道很少。ABI 和颈动脉 IMT 与冠状动脉病变密切相关。ABI 值越低, 颈动脉 IMT 越高, 发生冠状动脉疾病或冠心病的可能性就越大, 并且可以预测冠状动脉病变。门诊 ABI 和颈动脉 IMT 联合检测对预测早发性冠心病及其冠状动脉病变的严重程度具有一定的临床价值, 可指导早期临床干预。两者无创, 成本低, 操作简单, 重复性好, 使用准确有效, 安全可靠, 易于患者接受。它可以用作筛查冠心病, 尤其是门诊筛查的有效方法。

3. 结语

近几十年来, 全球范围内由于 PCHD 引发的发病率和死亡率有逐年增加趋势。PCHD 是遗传和环境影响相结合的结果, 是一种多风险疾病。对于早发性冠心病的患者, 应控制各种危险因素。因此从年轻时代开始, 就应该鼓励健康的生活方式, 及时地控制和预防各种危险因素, 不仅能有效延缓冠状动脉粥样硬化的进程, 而且对预防心脑血管疾病具有重要意义。

参考文献

- [1] 张巨荣. 早发冠心病的影响因素研究[J]. 现代预防医学, 2014, 41(14): 2521-2522, 2543.
- [2] 刘炎, 蔡安平, 周颖玲. 早发冠状动脉粥样硬化性心脏病病因及危险因素研究进展[J]. 岭南心血管病杂志, 2017, 23(5): 643-648.
- [3] Kulkarni, K.P., Kim, M., Song, J.T., Bilyeu, K.D. and Lee, J.-D. (2017) Genetic Improvement of the Fatty Acid Biosynthesis System to Alter the ω -6/ ω -3 Ratio in the Soybean Seed. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, **94**, 1403-1410.

-
- [4] Tan, Z., Li, L., Ma, Y. and Geng, X. (2019) Clinical Significance of Cys-C and hs-CRP in Coronary Heart Disease Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, **34**, 17-21. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2018-0171>
- [5] 肖平喜, 谭明娟, 万芳, 等. 血清缺血修饰白蛋白在冠心病患者中的临床应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(4): 374-377.
- [6] 付建平, 张羽, 徐彬, 等. 血清缺血修饰白蛋白和同型半胱氨酸与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性及联合检测对疾病的临床诊断价值[J]. 中国医药, 2019, 14(5): 664-668.
- [7] 陈庆宇, 王宝, 侯秀伟, 等. 缺血修饰白蛋白在心血管病中的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2018, 45(3): 143-145.
- [8] 古杰超, 冯秀兰, 范修敬. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与缺血修饰白蛋白在冠心病诊断中的表达与相关性[J]. 实用检验医师杂志, 2017, 9(1): 34-36.
- [9] 杨惠月. 脂联素与早发冠心病的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 晋中: 山西医科大学, 2015.
- [10] Yeboah, J., Polonsky, T.S., Young, R., *et al.* (2015) Utility of Nontraditional Risk Markers in Individuals Ineligible for Statin Therapy According to the 2013 American College of Cardiology. American Heart Association Cholesterol Guidelines. *Circulation*, **132**, 916-922. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016846>