

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20161008.014

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20161008.0930.028.html>

## 高胆固醇血症患者氧化指标、炎症因子及血管内皮功能的变化及意义

杜平<sup>1</sup>, 曹邓晗<sup>2</sup>

(郑州市第一人民医院, 1. 体检科; 2. 内分泌科, 河南 郑州 450000)

**[摘要]** **目的:** 探究高胆固醇血症患者氧化应激指标、炎症因子及血管内皮功能的变化及意义, 为高胆固醇血症患者的临床治疗提供相关支持。 **方法:** 选取本院检测的 120 例高胆固醇血症患者按病程分为两组: 高胆固醇血症 I 组 (48 例)、高胆固醇血症 II 组 (72 例), 选取 80 例健康人群作为对照组。通过酶联免疫吸附法和彩色多普勒超声诊断仪检测三组人群的氧化应激指标丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 以及谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、血管内皮功能指标 E-选择素 (SE)、内皮依赖性舒张功能 (FMD) 以及硝酸甘油介导的血管扩张 (NMD) 以及炎症因子 IL-6 (白介素-6)、IL-10 (白介素-10)、TNF- $\alpha$  (肿瘤坏死因子- $\alpha$ ) 以及 hs-CRP (超敏 C-反应蛋白) 的变化。 **结果:** 检测三组人群的氧化应激指标发现: 对照组人群 MDA 水平最低, 高胆固醇血症 II 组人群 MDA 水平最高; 对照组人群 SOD 以及 GSH-Px 水平最高, 高胆固醇血症 II 组人群 SOD 以及 GSH-Px 水平显著低于高胆固醇血症 I 组人群 ( $P < 0.05$ )。高胆固醇血症 II 组人群 IL-6、TNF- $\alpha$  以及 hs-CRP 水平显著高于高胆固醇血症 I 组人群 ( $P < 0.05$ ), 且对照组人群最低; IL-10 水平在高胆固醇血症 II 组人群中最低, 其次是高胆固醇血症 I 组。高胆固醇血症 II 组人群 SE 以及 NMD 水平显著高于高胆固醇血症 I 组人群 ( $P < 0.05$ ), 且高胆固醇血症 I 组高于对照组 ( $P < 0.05$ ); FMD 水平在高胆固醇血症 II 组人群中最低, 其次是高胆固醇血症 I 组。 **结论:** 高胆固醇血症患者体内的氧化应激反应、血管内皮功能以及血清炎症因子发生了显著的改变, 对高胆固醇血症的机制了解以及相关治疗具有十分重要的意义。

**[关键词]** 高胆固醇血症; 氧化应激; 血管内皮功能; 炎症因子

**[中图分类号]** R589.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2016)23-2818-04

### Variation and significance of oxidative indexes, inflammatory factors and function of vascular endothelium in hypercholesterolemia patients

DU Ping<sup>1</sup>, CAO Deng-han<sup>2</sup>

(Zhengzhou First People's Hospital; 1. Department of Physical Examination; 2. Department of Endocrine Secretion, Zhengzhou City, Henan Province, 450000)

**[Foundation Project]:** This study was supported by Henan Provincial Natural Science Research Project (grant No.201528911028).

**[Author]:** DU Ping (1980-), Female, Zhengzhou Henan, Residency, M.B., Tel: 18737178852, E-mail: duping493@163.com.

**Received:** 2016-09-19 **Revised:** 2016-09-27

JHMC, 2016; 22(23); 2818-2821

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

**[ABSTRACT] Objective:** To investigate the variation and significance of oxidative stress indexes, inflammatory factors and function of vascular endothelium in hypercholesterolemia patients and to provide relevant supports on clinical therapy for hypercholesterolemia patients. **Methods:** A total of 120 patients with hypercholesterolemia confirmed in our hospital were selected,

**[基金项目]** 河南省自然科学研究计划项目 (201528911028)

**[作者简介]** 杜平 (1980-), 女, 河南郑州人, 住院医师, 本科, 联系电话: 18737178852, 电子信箱: duping493@163.com.

**[收稿日期]** 2016-09-19 **[修回日期]** 2016-09-27 **网络出版时间:** 2016-10-8 9:30

and divided to two groups based on the course of disease; hypercholesterolemia group I (48 cases) and hypercholesterolemia group II (72 cases). 80 cases of healthy population were selected as the control group. ELISA and color doppler ultrasonic diagnostic apparatus were utilized to detect the variations of oxidative stress indexes (MDA, SOD and GSH-Px), indexes of vascular endothelial function (SE, FMD and NMD), and inflammatory factors (IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  and hs-CRP) in the three groups of people. **Result:** Detection of oxidative stress indexes found that MDA levels were the lowest in control group, MDA levels were highest in hypercholesterolemia group II; SOD and GSH-Px levels were highest in control group, and compared with hypercholesterolemia group I, SOD and GSH-Px levels were significantly lower in group I. IL-6, TNF- $\alpha$  and hs-CRP levels were significantly higher in hypercholesterolemia group II than group I, and were lowest in control group; IL-10 levels were lowest in hypercholesterolemia group II, and were followed by group I. SE and NMD levels in hypercholesterolemia group II were significantly higher than in group I, and levels in group I were higher than in control group; FMD levels were lowest in hypercholesterolemia group II, and were followed by group I. **Conclusion:** Significant changes appeared on oxidative stress indexes, inflammatory factors and function of vascular endothelium in hypercholesterolemia patients. It is of vital significance for understanding the mechanism of hypercholesterolemia and relevant therapies.

[KEY WORDS] Hypercholesterolemia; Oxidative stress; Function of vascular endothelium; Inflammatory factors

高胆固醇血症是许多常见心血管疾病的诱导因素,对人们的生命健康造成了严重的威胁,对高胆固醇血症的治疗以及发病机制的研究变得尤为重要<sup>[1,2]</sup>。氧化应激、血管内皮功能以及血清炎症因子是与心血管、血液有密切相关的3种因素,了解高胆固醇血症患者体内这3种因素的变化对高胆固醇血症的治疗及机制的了解具有重要的帮助意义<sup>[3,4]</sup>。本研究探究高胆固醇血症患者氧化应激指标、血管内皮功能指标以及炎症因子的变化及意义,为高胆固醇血症的机制了解以及相关治疗提供相关帮助。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集本院2014年1月~2016年1月检测的120例高胆固醇血症患者,根据病程时间分为高胆固醇血症I组[2年以内,平均(1.1 $\pm$ 0.4)年]和高胆固醇血症II组[2年及以上,平均(2.7 $\pm$ 0.6)年],所有患者符合《内科学》第7版中的诊断标准。高胆固醇血症I组患者48例,其中男性32例,女性16例,年龄35~65岁,平均(45.7 $\pm$ 3.3)岁;高胆固醇血症II组患者72例,其中男性49例,女性23例,年龄35~65岁,平均(45.2 $\pm$ 3.4)岁。选取同期在本院体检的80例健康人群,作为对照组,对照组人群中男性50例,女性30例,年龄35~65岁,平均(46.1 $\pm$ 3.4)岁。

### 1.2 入选和排除标准

三组人群在年龄情况、性别、身体状况等方面不存在差异( $P>0.05$ ),三组人群均不存在其他心、肝、肾、甲状腺、血管、内分泌等疾病,所有人群能够积极配合相关检测;高胆固醇血症人群停止服用相关药物2周后进行相关检测;三组人群检测前均有详细的资料;本研究经本院伦理委员会批准同意,并且经三组人群签署知情同意后开展实施。

### 1.3 血液样本采集

在空腹状态下抽取高胆固醇血症组和对照组人群外周

血5 mL进行相关指标检测。

### 1.4 相关因子检测

采用酶联免疫吸附法测定血清丙二醛(MDA)、白介素-6(IL-6)、超氧化物歧化酶(SOD)、白介素-10(IL-10)、E-选择素(SE)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)以及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),试剂盒由上海江莱生物科技有限公司提供。应用酶标分析仪(型号:Infinite 200,公司:TECAN,瑞士)在测定450nm处的吸光度OD值,并通过标准曲线计算相应的浓度,操作流程严格按照说明书进行。

### 1.5 血管内皮功能检测

采用彩色多普勒超声诊断仪(徐州派尔电子有限公司,型号:PL-6018 II)检测三组人群的内皮依赖性舒张功能(FMD)和硝酸甘油介导的血管扩张(NMD),操作严格按照相关程序进行。

### 1.6 统计学处理

利用SPSS19.0统计软件进行相关数据的统计和分析,氧化应激指标、血管内皮功能指标以及炎症因子采用 $\bar{x}\pm s$ 的方式表示,组间比较通过 $t$ 检验进行; $P<0.05$ 时差异存在统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 高胆固醇血症组与对照组人群炎症因子比较

应用酶联免疫吸附法测定高胆固醇血症组与对照组人群血清炎症因子IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 以及hs-CRP,检测分析发现:高胆固醇血症组人群IL-6、TNF- $\alpha$ 以及hs-CRP水平显著高于对照组人群,存在统计学差异( $P<0.05$ );高胆固醇血症II组人群IL-6、TNF- $\alpha$ 以及hs-CRP水平显著高于高胆固醇血症I组人群,存在统计学差异( $P<0.05$ )。高胆固醇血症组人群IL-10水平显著低于对照组人群,存在统计学差异( $P<0.05$ ),且高胆固醇血症II组人群IL-10水平显著低于高胆固醇血症I组人群,存在统计学差异( $P<0.05$ )。见表1。

表1 高胆固醇血症组与对照人群炎症因子比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (ng/mL)	TNF- $\alpha$ (ng/mL)	hs-CRP (mg/L)
对照组	80	120.17 $\pm$ 6.43	26.05 $\pm$ 3.46	1.25 $\pm$ 0.32	3.21 $\pm$ 0.67
高胆固醇血症I组	48	207.33 $\pm$ 7.15 *	21.87 $\pm$ 3.10 *	2.62 $\pm$ 0.41 *	7.01 $\pm$ 1.12 *
高胆固醇血症II组	72	275.40 $\pm$ 7.46 * #	16.11 $\pm$ 2.84 * #	3.15 $\pm$ 0.50 * #	9.48 $\pm$ 1.22 * #

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与高胆固醇血症I组相比,# $P < 0.05$ 。

## 2.2 高胆固醇血症组与对照人群血管内皮功能指标比较

对高胆固醇血症组与对照人群血管内皮功能 FMD、SE 以及 NMD 检测分析发现:与对照人群相比,高胆固醇血症组人群 SE 以及 NMD 水平显著升高,且高胆固醇血症 II 组人群 SE 以及 NMD 水平显著高于高胆固醇血症 I 组人群,存在统计学差异( $P < 0.05$ );高胆固醇血症组人群 FMD 水平显著低于对照人群,且高胆固醇血症 II 组人群 FMD 水平显著低于高胆固醇血症 I 组人群,存在统计学差异( $P < 0.05$ )。见表 2。

表2 高胆固醇血症组与对照人群血管内皮功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FMD(%)	SE( $\mu$ g/L)	NMD(%)
对照组	80	16.76 $\pm$ 1.28	37.84 $\pm$ 4.68	11.35 $\pm$ 0.46
高胆固醇血症I组	48	12.15 $\pm$ 1.03 *	49.11 $\pm$ 5.19 *	12.94 $\pm$ 1.32 *
高胆固醇血症II组	72	9.23 $\pm$ 0.95 * #	58.97 $\pm$ 5.30 * #	14.22 $\pm$ 1.35 * #

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与高胆固醇血症I组相比,# $P < 0.05$ 。

## 2.3 高胆固醇血症组与对照人群氧化应激指标比较

对高胆固醇血症组与对照人群氧化应激指标 MDA、SOD 以及 GSH-Px 检测分析发现:与对照人群相比,高胆固醇血症组人群 MDA 水平显著升高,且高胆固醇血症 II 组人群 MDA 水平显著高于高胆固醇血症 I 组人群,存在统计学差异( $P < 0.05$ );高胆固醇血症组人群氧化应激相关酶类 SOD 以及 GSH-Px 水平显著低于对照人群,且高胆固醇血症 II 组人群 SOD 以及 GSH-Px 水平显著低于高胆固醇血症 I 组人群,存在统计学差异( $P < 0.05$ )。见表 3。

表3 高胆固醇血症组与对照人群患者氧化应激指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	MDA (mmol/L)	SOD (ng/mL)	GSH-Px (U/L)
对照组	80	5.65 $\pm$ 0.88	52.54 $\pm$ 3.38	131.27 $\pm$ 4.46
高胆固醇血症I组	48	6.43 $\pm$ 1.04 *	46.47 $\pm$ 3.12 *	112.81 $\pm$ 4.01 *
高胆固醇血症II组	72	7.35 $\pm$ 1.12 * #	40.14 $\pm$ 3.14 * #	97.57 $\pm$ 4.08 * #

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与高胆固醇血症I组相比,# $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

高胆固醇血症在多种心血管系统疾病的发生以及发展过程中发挥着相当重要的作用<sup>[5]</sup>,患者体内的低密度脂蛋白胆固醇水平异常升高,血清中胆固醇含量的升高导致高血压、冠心病等心血管疾病的发生率以及死亡率持续升高<sup>[6,7]</sup>。随着我国社会的快速发展,人们的生活质量、饮食结构发生了重大变化,高脂肪食物的摄入量增加,导致高胆固醇血

症的患者人数逐渐增加,给人们的身心健康造成了严重的威胁<sup>[8,9]</sup>。因此,对高胆固醇血症的治疗以及发病机制的研究变得尤为重要<sup>[10,11]</sup>。

血脂水平的改变常常导致患者体内多种炎症因子水平发生改变,因此了解高胆固醇血症患者体内炎症因子的变化有利于了解高胆固醇血症对机体的影响和高胆固醇血症的治疗<sup>[12,13]</sup>。本研究发现高胆固醇血症患者 IL-6、TNF- $\alpha$  以及 hs-CRP 水平显著高于正常人群、IL-10 水平低于正常人群,且随着病程的延长变化更明显。大量研究表明,高胆固醇血症患者胆固醇、25-羟胆固醇以及 7-酮胆固醇显著升高,直接抑制了 IL-10 的产生<sup>[14]</sup>。IL-10 是由 Th2 细胞、单核细胞以及 B 淋巴细胞产生的,具有抑制促炎因子产生的作用以及降低组织因子表达的作用,同时还具有间接的抗动脉粥样硬化的用处。因此,高胆固醇血症患者体内 IL-10 的降低促进了炎症的发生和动脉粥样硬化的产生,加剧了身体的损伤。高胆固醇血症患者 IL-6、TNF- $\alpha$  以及 hs-CRP 水平的升高进一步说明了高胆固醇血症易引起炎症反应的发生。相关研究表明,血脂特别是低密度脂蛋白的异常升高导致磷脂酶 A2 活性提高,从而促进了下游代谢物质溶性磷脂胆碱的升高,溶性磷脂胆碱具有诱导炎症因子产生的作用,炎症因子能够影响脂质代谢、粘附因子表达以及平滑肌增殖,从而影响了患者的心血管系统<sup>[15]</sup>。因此,对高胆固醇血症患者进行消炎处理有利于减少高胆固醇引起的并发症。

相关研究表明,血脂水平的改变可引起氧化应激反应的发生,从而引起大量自由基的产生,导致多种脂蛋白的化学性修饰,对身体造成严重损伤<sup>[16,17]</sup>。本研究发现,高胆固醇血症人群 MDA 水平显著高于正常人群,氧化应激相关酶类 SOD 以及 GSH-Px 水平则低于正常人群,且随着病程的延长变化更明显。MDA 是脂质发生过氧化的常见产物,MDA 的含量与体内脂质发生过氧化的速率相关,能够反映自由基损伤细胞的严重程度,高胆固醇血症人群 MDA 水平的升高说明患者体内的氧自由基生成量过多、氧化应激反应严重<sup>[18]</sup>。SOD 和 GSH-Px 是常见的自由基清除剂。SOD 能将体内的超氧阴离子转化成为过氧化氢,然后通过过氧化物酶或者过氧化氢酶转化为无毒物质;GSH-Px 是体内的一种常见的过氧化物分解酶,使过氧化物还原为安全的羟基化合物;SOD 和 GSH-Px 一起保护细胞组织免受自由基的损伤。高胆固醇血症患者体

内 SOD 和 GSH-Px 的减少可能原因是体内过多的自由基消耗了 SOD 和 GSH-Px 的量<sup>[19]</sup>。高胆固醇血症患者体内的氧化应激反应程度增加。因此,减少患者体内的氧化应激反应有助于高胆固醇血症的治疗和相关并发症的发生,对高胆固醇血症患者具有重要的意义<sup>[20]</sup>。

胆固醇以及炎症因子和氧化应激反应导致内皮细胞摄取胆固醇量增多,对血管内皮功能造成严重影响,本研究证实高胆固醇血症人群 SE 以及 NMD 水平显著升高、FMD 水平显著降低,且随着病程的延长变化更明显。预示着胆固醇水平与 FMD 可能呈负相关、与 SE 以及 NMD 水平可能成正相关。高胆固醇血症人群的脂质沉淀在血管内膜,从而引起内皮功能障碍,影响了平滑肌的增生,导致动脉粥样硬化等的发生。高胆固醇血症患者体内血管内皮功能相关指标的检测有利于预测身体损伤程度和相关并发症的发生可能性<sup>[21]</sup>。

综上所述,本研究检测了高胆固醇血症患者体内氧化应激指标(MDA、SOD 以及 GSH-Px)、血管内皮功能指标(SE、FMD 以及 NMD)以及炎症因子(IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  以及 hs-CRP)的变化,为高胆固醇血症的机制了解以及相关治疗提供帮助。

## 参考文献

- Lammi C. The role of grain legumes in the prevention of hypercholesterolemia and hypertension[J]. *Crit Rev Plant Sci*, 2015, 34(3):1025-1031.
- Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163(3):242-243.
- Singh S, Bittner V. Familial hypercholesterolemia-epidemiology, diagnosis, and screening[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(2):1-8.
- Moyer AM, Baudhuin LM. Genetic considerations in the treatment of familial hypercholesterolemia[J]. *Clin Lipidol*, 2015, 10(5):387-403.
- Desai NR, Sabatine MS. PCSK9 inhibition in patients with hypercholesterolemia[J]. *Trends Cardiovas Med*, 2015, 25(7):567-574.
- France M, Schofield J, Kwok S, et al. Treatment of homozygous familial hypercholesterolemia[J]. *Clin Lipidol*, 2016, 9(1):101-118.
- Hopkins PN. Encouraging appropriate treatment for familial hypercholesterolemia[J]. *Clin Lipidol*, 2015, 5(3):339-354.

- Pokharel Y, Virani SS, Ballantyne CM. The promise of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors for the treatment of familial hypercholesterolemia[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2015, 17(5):1-9.
- 卢亚敏, 霍丽静, 张明明, 等. 冠心病患者高胆固醇血症与血浆血小板因子 4 及  $\beta$ -血小板球蛋白的关系[J]. *实用老年医学*, 2016, 30(2):108-110.
- Najam O, Ray KK. Familial hypercholesterolemia: a review of the natural history, diagnosis, and management[J]. *Cardiology Therapy*, 2015, 4(1):1-14.
- 蔡高军. 家族性高胆固醇血症的诊治及管理新进展[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(33):4126-4131.
- Mahmoudabady M, Kazemi N, Niazmand S, et al. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on inflammatory and angiogenic factors in hypercholesterolemia[J]. *Pharmacol Rep Pr*, 2015, 67(5):837-841.
- Zu YD, Meng MH, Yan FX, et al. Resveratrol alleviates vascular inflammatory injury by inhibiting inflammasome activation in rats with hypercholesterolemia and vitamin D2 treatment[J]. *Agents Actions*, 2015, 64(5):321-332.
- 陈昊, 曹直, 王亚玲, 等. 不同熔附金属全冠对种植体周围组织中炎症因子、黏附分子、OPG/RANKL 表达的影响[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(2):278-280.
- Rao LN, Ponnusamy T, Philip S, et al. Hypercholesterolemia induced immune response and inflammation on progression of atherosclerosis in Apob tm2Sgy Ldlr tm1Her /J mice[J]. *Lipids*, 2015, 50(8):785-797.
- Chtourou Y, Slima AB, Makni M, et al. Naringenin protects cardiac hypercholesterolemia-induced oxidative stress and subsequent necroptosis in rats[J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(6):1090-1097.
- El-Sheakh AR, Ghoneim HA, Suddek GM, et al. Attenuation of oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in hypercholesterolemic rabbits by allicin[J]. *Can J Physiol Pharm*, 2015, 94(2):216-224.
- 岳惠玉, 韩丽春, 郑全庆. 地佐辛复合舒芬太尼自控镇痛对肺叶切除术后血清  $\beta$ -EP、炎症和氧化应激反应的影响[J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(2):227-230.
- Meng Q, Shi D, Feng J, et al. Hypercholesterolemia up-regulates the expression of intermedin and its receptor components in the aorta of rats via inducing the oxidative stress[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2016, 46(1):5-17.
- 汤锋, 胡系伟, 孙立, 等. 维生素 C 联合维生素 E 对 COPD 患者氧化应激的影响[J]. *贵州医药*, 2015, 39(5):395-397.
- Velmurugan S, Gan JM, Rathod KS, et al. Dietary nitrate improves vascular function in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 103(1):25-38.