

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.12.015

急性冠脉综合征患者血清脂肪因子表达水平研究

黄玉惠¹, 张波^{2△}

(1. 四川省成都市双流区第一人民医院, 四川 成都 610200; 2. 中国人民解放军陆军军医大学附属新桥医院, 重庆 400037)

摘要:目的 研究脂肪因子影响急性冠脉综合征(ACS)进程及转归的特点。方法 选取 ACS 患者 60 例作为试验组,另选取冠脉造影完全正常者 20 例作为对照组。采用酶联免疫分析法(ELISA 法)检测并对比两组受试者空腹时血清抵抗素、脂联素、内脂素水平。结果 ACS 组血清脂联素及内脂素水平明显高于对照组[(7.62±2.91)μg/mL 比 (5.81±1.55)μg/mL, $P=0.01$; (21.40±9.25)ng/mL 比 (15.92±3.43)ng/mL, $P=0.014$];ACS 组抵抗素水平亦有高于对照组的趋势[(4.53±3.03)μg/L 比 (3.34±0.85)μg/L],但差异无统计学意义($P=0.086>0.05$)。结论 抵抗素、脂联素以及内脂素可能不同程度参与了 ACS 的病理进程并影响疾病转归。

关键词:急性冠脉综合征;脂肪因子;抵抗素;内脂素;脂联素

中图分类号:R543.3

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)12-0046-03

Study on Expression Level of Serum Adipokine in Patients with Acute Coronary Syndrome

Huang Yuhui¹, Zhang Bo²

(1. The First People's Hospital of Shuangliu District, Chengdu, Sichuan, China 610200; 2. Xinqiao Hospital, Army Medical University, Chongqing, China 400037)

Abstract: Objective To study the characteristics of adipokines on the progression and prognosis of acute coronary syndrome(ACS).

Methods Totally 60 patients with ACS were selected as the experimental group, and 20 patients with normal coronary angiography were selected as the control group. The levels of serum resistin, adiponectin and visfatin during fasting were detected and compared by enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) method. **Results** The levels of serum adiponectin and visfatin in the ACS group were significantly higher than those in the control group[(7.62±2.91) μg/mL vs. (5.81±1.55) μg/mL, $P=0.01$, (21.40±9.25) ng/mL vs. (15.92±3.43) ng/mL, $P=0.014$]. The level of serum resistin in ACS group was higher than that in the control group[(4.53±3.03) μg/L vs. (3.34±0.85) μg/L], but the difference was not statistically significant($P=0.086>0.05$). **Conclusion** Serum resistin, adiponectin and visfatin may be involved in the pathological process of ACS and affect the prognosis of the disease in different degrees.

Key words: acute coronary syndrome; adipokines; resistin; visfatin; adiponectin

第一作者:黄玉惠,女,大学本科,主治医师,主要从事心脏相关病理研究,(电话)028-60621388(电子信箱)584875943@qq.com。

△通信作者:张波,男,博士研究生,副主任医师,主要从事冠脉疾病相关机制研究,(电子信箱)19341704@qq.com。

- [7] Meijden PE, Heemskerk JW, Hamulyák K, et al. Classification of venous thromboembolism[J]. J Thromb Haemost, 2005, 3(11): 2575-2577.
- [8] Vyshevska A, Galian SL, El'detsova SN, et al. The role of platelets in the protective effect of a combination of vitamins A, E, C and P in thrombinemia[J]. Gematol Transfuziol, 1995, 40(5): 9-11.
- [9] Zucker MB, Wu YS, Mauss EA. Decrease in platelet ascorbic acid produced by aggregation[J]. Thromb Haemost, 1990, 64(1): 179.
- [10] Imai A, Sugiyama M, Furui T, et al. Treatment of perimenopausal women with uterine myoma: success use of a depot GnRH agonist leading to natural menopause[J]. J Obstet Gynaecol, 2003, 23(5): 518-520.
- [11] Parsanezhad ME, Azmoon M, Alborzi S, et al. A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status[J]. Fertil Steril, 2010, 93(1): 192-198.
- [12] Murphy AA, Morales AJ, Kettel LM, et al. Regression of uterine leiomyomata to antiprogesterone RU486: dose-response effect[J]. Fertil Steril, 1995, 64(1): 187-190.
- [13] Huang JY, Kafy S, Dugas A, et al. Failure of uterine fibroid embolization[J]. Fertil Steril, 2006, 85(1): 30-35.
- [14] Steward EA, Gostout B, Rabinovici J, et al. Sustained relief of leiomyoma symptoms by using focused ultrasound surgery[J]. Obstet Gynecol, 2007, 110(2 pt 1): 279-287.
- [15] Rabinovici J, David M, Fukunishi H, et al. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids[J]. Fertil Steril, 2010, 93(1): 199-209.
- [16] Fukushima R, Yamazaki E. Vitamin C requirement in surgical patients[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2010, 13(6): 669-676.
- [17] Berger MM, Soguel L, Shenkin A, et al. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients[J]. Crit care, 2008, 12(4): 101.
- [18] He D, Hou L. Effects of high dose ascorbic acid on haemostasis during and after cardiopulmonary bypass[J]. Perfusion, 1988, 3(4): 281-286.

(收稿日期:2018-03-15)

急性冠脉综合征(ACS)包括急性不稳定型心绞痛、急性非ST段抬高型心肌梗死、ST段抬高型心肌梗死。脂肪组织同时也是一种内分泌器官,可分泌多种脂肪因子,包括脂联素、内脂素、抵抗素等。既往研究发现,冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清脂联素水平降低^[1];内脂素在易损斑块内的泡沫细胞中表达增加,与冠脉斑块的易损性相关^[2];血清抵抗素水平在ACS患者较稳定型心绞痛患者明显升高^[3]。易损斑块是发生急性冠脉综合征的病理基础,其破裂继发血栓形成是急性冠脉综合征发病的主要病理机制。3种脂肪因子可能因为不同程度参与炎症反应或动脉粥样硬化进程而影响急性冠脉综合征的进程和转归。本研究中通过分析脂联素、内脂素、抵抗素水平在急性冠脉综合征患者外周血清中的变化,为脂肪因子参与ACS的病理进程且影响疾病转归寻找依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

诊断标准:有典型缺血性胸痛,心电图出现短暂或持续的ST段压低 ≥ 1 mm,新出现的T波倒置或原倒置的T波假性正常化,不合并肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酸激酶(CK)或肌钙蛋白I/T(TnI/TnT)升高,诊断为不稳定型心绞痛;有典型缺血性胸痛,心电图出现短暂或持续的ST段压低 ≥ 1 mm,新出现的T波倒置或原倒置的T波假性正常化,合并CK-MB,CK大于正常上限值的2倍或TnI/TnT升高,诊断为急性非ST段抬高型心肌梗死;持续胸痛超过20 min,含服硝酸酯或亚硝酸酯类药物不能缓解,心电图ST段在连续2个特异性导联抬高超过1 mm或新出现的左束支传导阻滞,CK-MB,CK或/和TnI/TnT超过正常参考上限值2倍,诊断为急性ST段抬高型心肌梗死。

纳入标准:符合前述诊断标准,因典型的胸痛症状接受冠状动脉造影检查,冠脉血管壁光滑,无明显狭窄病变,可排除冠状动脉粥样硬化性心脏病。本研究由中山大学附属东华医院医学伦理委员会讨论并通过,最终所有纳入研究者均被充分告知研究的必要性及可能的风险,并签署知情同意书。

排除标准:排除合并严重肝、肾功能衰竭;心源性休克(收缩压 < 90 mmHg);恶性肿瘤;发热性疾病。

病例选择与分组:连续收集2011年6月至2013年12月在中山大学附属东华医院住院并诊断为急性冠脉综合征(包括急性心肌梗死和不稳定型心绞痛)的患者60例作为试验组,另随机选取进行过冠状动脉造影检查但结果显示完全正常者20例作为对照组。

1.2 血液标本检查方法

ACS组与对照组均在行冠脉造影检查期间用乙二

胺四乙酸钠(EDTA-Na)抗凝收集空腹静脉血液5 mL,以3 000 r/min的速率离心后,留取上层血清,集中统一编号后存放于 -70°C 冰箱待测。应用固相夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血液标本中脂联素、内脂素以及抵抗素的浓度。3种分析试剂盒均由美国R&D公司提供,板内变异系数10%,板间变异系数15%,将已知浓度的标准品及未知浓度的样品加入96孔的微孔酶标板内进行检测,具体步骤按照试剂盒说明书进行。采用美国AWARENESS公司Stat Fax-2100自动酶标仪进行比色分析,获取样品的吸光度值,根据美国R&D公司提供的标准品绘制标准品曲线,将待测标本的吸光度值转化为浓度值。

1.3 危险因素和临床症状判定

根据空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L和(或)糖耐量试验餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或者正在接受降糖治疗(胰岛素或口服降糖治疗)可确定糖尿病诊断。若不同时间测得两次或两次以上血压大于140/90 mmHg或正在接受降压治疗则可作出高血压诊断;吸入香烟、雪茄、烟斗均属于吸烟;体质指数为体质与身高平方的比值;腰臀比为腹部过肚脐处的围径与臀部最大围径的比值。记录实验室检查所得的CK,CKMB,TnT、白细胞(WBC)、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇以及三酰甘油水平。常规进行心脏超声检查,记录左室射血分数值。

1.4 统计学处理

采用SPSS 16.0统计学软件分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验或Fisher精确检验;计数资料采用率或百分比表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表1和表2。ACS患者中诊断急性ST段抬高型心肌梗死者有3例(5.00%),急性非ST段抬高型心肌梗死2例(3.33%),不稳定型心绞痛55例(91.67%)。最终确定罪犯病变60个,其中12个(20.00%)位于右冠状动脉,16个(26.67%)位于左回旋支,32个(53.33%)位于左前降支。

3 讨论

脂联素主要由脂肪细胞分泌,被认为是保护性的脂肪因子,具有抗炎、抗动脉粥样硬化作用。有研究表明^[4],升高血浆脂联素水平能对人体产生多种有益作用,但脂联素并不适用于通过外源性方式注入人体,因其需要较高的血浆浓度和高分子量的多聚体才能发挥其最高活性,小分子脂联素受体激动剂能通过调节脂联素受体而影响体内脂联素的表达,可能为冠脉疾病的治疗和预防提供一种新方式。

表1 两组受试者ACS危险因素比较($\bar{X} \pm s$)

项目	ASC组 (n=60)	对照组 (n=20)	χ^2/t 值	P值
男性[例(%)]	40(80.00)	14(70.00)	0.076	0.783
高血压[例(%)]	30(50.00)	7(35.00)	1.358	0.244
糖尿病[例(%)]	14(23.33)	5(25.00)	0.230	0.879
吸烟[例(%)]	22(36.76)	4(20.00)	1.899	0.168
年龄($\bar{X} \pm s$,岁)	61.85 $\pm$ 10.79	57.60 $\pm$ 8.31	1.607	0.112
体质指数($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	26.33 $\pm$ 3.12	25.67 $\pm$ 2.31	0.868	0.389
腰臀比($\bar{X} \pm s$)	0.97 $\pm$ 0.05	0.92 $\pm$ 0.09	3.115	0.003
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.87 $\pm$ 1.72	6.79 $\pm$ 1.53	2.496	0.015
三酰甘油($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	1.85 $\pm$ 0.86	1.44 $\pm$ 0.95	1.799	0.076
高密度脂蛋白胆固醇($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	1.08 $\pm$ 0.33	1.13 $\pm$ 0.24	0.624	0.535
低密度脂蛋白胆固醇($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	2.94 $\pm$ 1.10	2.59 $\pm$ 0.92	1.280	0.204
总胆固醇($\bar{X} \pm s$,mmol/L)	4.78 $\pm$ 1.28	4.08 $\pm$ 1.39	2.073	0.041
左室射血分数($\bar{X} \pm s$,%)	64.45 $\pm$ 6.82	71.25 $\pm$ 8.05	3.689	<0.01

表2 两组受试者脂肪因子表达水平比较($\bar{X} \pm s$)

指标	ASC(n=60)	对照组(n=20)	t值	P值
脂联素($\mu g/mL$)	7.62 $\pm$ 2.91	5.81 $\pm$ 1.55	2.651	0.010
内脂素(ng/mL)	21.40 $\pm$ 9.52	15.92 $\pm$ 3.43	2.511	0.014
抵抗素($\mu g/L$)	4.54 $\pm$ 3.03	3.34 $\pm$ 0.85	1.742	0.086

即使在健康人群中,低脂联素水平也意味着发生冠脉事件的风险增加^[5]。既往研究发现,脂联素水平在ACS患者中较稳定型冠脉疾病患者中更低^[6]。本研究结果却显示,脂联素水平在ACS患者外周血清中升高,可能是因为本研究中急性心肌梗死患者不足10%,绝大部分为不稳定型心绞痛,在这个最危重状态占比较低的人群中可能出现了一过性的脂联素的升高以对抗疾病的进展,这种一过性的升高可能也正是机体自我保护机制的体现,而在疾病继续发展中,升高的脂联素可能因为被消耗而下降^[7-8]。但尚需进一步研究。

相对于保护性的脂联素,内脂素被认为是一种破坏性的脂肪因子。内脂素能促进炎症介质表达,在慢性炎症性疾病中水平普遍升高。内脂素通过刺激IL-6等炎症介质生成,激活金属基质蛋白酶-9,促进新生血管生成,从而增加斑块的易损性^[9-10]。

脂肪细胞虽可分泌抵抗素,但抵抗素在人体内主要由巨噬细胞分泌,甚至有研究指出抵抗素本质上就是一种炎症因子^[11]。冠状动脉粥样硬化性疾病的发生伴随着整个冠脉

激发机制之一。既往研究发现^[12],急性心肌梗死者的血清抵抗素水平明显高于不稳定型心绞痛者,血清抵抗素水平可能还与心肌损伤水平相关。本研究中ACS组急性心肌梗死不足10%,纳入的急性冠脉综合征患者病情程度相对较轻,故而不难解释抵抗素水平上升并不十分明显,组间差异无统计学意义。

综上所述,急性冠脉综合征患者外周血清中脂联素、内脂素、抵抗素3种脂肪因子水平均升高,其可能不同程度参与到了急性冠脉综合征的病理进程并可能影响疾病的转归。但本研究样本量较少,尚需进一步证实。

参考文献:

- [1] Putz DM, Goldner WS, Bar RS, et al. Adiponectin and C-reactive protein in obesity, type 2 diabetes, and mono drug therapy[J]. Metabolism, 2004, 53(14): 54-61.
- [2] Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation[J]. Circulation, 2003, 108(19): 17-23.
- [3] Bajaj M, Suraamornkul S, Romanelli A, et al. Effect of a sustained reduction in plasma free fatty acid concentration on intramuscular long-chain fatty acyl-CoA and insulin action in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes, 2005, 54(31): 48-53.
- [4] 杨靛洪, 沈文, 姜宁, 等. 小分子脂联素受体激动剂作用机制的研究进展[J]. 广东医学, 2016, 15(3): 81.
- [5] Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis[J]. Circulation, 2006, 114(62): 3-9.
- [6] Frystyk J, Berne C, Berglund L, et al. Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow up study in elderly men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2007, 92(57): 1-6.
- [7] Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48(11): 55-62.
- [8] Otake H, Shite J, Shinke T, et al. Relation between plasma adiponectin, high-sensitivity C-reactive protein, and coronary plaque components in patients with acute coronary syndrome[J]. Am J Cardiol, 2008(101): 1-7.
- [9] 陶弢, 刘伟. 内脂素研究进展[J]. 中华内分泌杂志, 2007, 28(1): 92-93.
- [10] 潘博, 林宁, 蔡东联. 内脂素与代谢综合征[J]. 肠外与肠内营养, 2009, 16(1): 48-50.
- [11] 孙晓牧, 姜长涛, 李茵. 抵抗素与动脉粥样硬化[J]. 生理科学进展, 2007(8): 255-257.
- [12] 李潞, 赵红丽, 张晓丹. 非ST段抬高急性冠脉综合征患者高敏C反应蛋白与抵抗素、脂联素的关系及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2011, 11(16): 3132-3134.

(收稿日期: 2017-12-28)

本栏目由

国药控股云南有限公司

协办

系统的弥漫性炎症反应,抵抗素可能正好是这种炎症反应的