

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2009)17-02-0206-03

血浆内脏脂肪素水平与冠状动脉粥样硬化程度的相关性

曹宇^{1,3}, 肖丽², 姜德建³, 肖坚³

(中南大学湘雅三医院 1. 心内科, 2. 超声科, 湖南省长沙市 410013)

3. 中南大学药学院药理学系, 湖南省长沙市 410078)

[关键词] 冠状动脉粥样硬化; 内脏脂肪素; Gensini积分

[摘要] 目的 研究血浆内脏脂肪素水平是否与冠状动脉粥样硬化严重程度存在相关性。方法 62名患者接受冠状动脉造影检查,按造影结果分为对照组 13例和冠状动脉硬化组 49例,并采用 Gensini积分系统评估冠状动脉粥样硬化严重程度,将冠状动脉粥样硬化组患者分为轻度和重度冠状动脉粥样硬化组二个亚组。ELISA法检测各组血浆内脏脂肪素水平,比色法检测血脂水平。结果 与对照组比较,冠状动脉粥样硬化组血浆内脏脂肪素水平显著升高;重度冠状动脉粥样硬化组血浆内脏脂肪素水平显著高于轻度冠状动脉粥样硬化组;血浆内脏脂肪素水平与冠状动脉 Gensini积分呈正相关($r=0.359, P<0.01$)。结论 血浆内脏脂肪素水平与冠状动脉粥样硬化严重程度相关,提示内脏脂肪素可能参与了冠状动脉粥样硬化的发生发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Plasma Visfatin Level and Coronary Artery Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Diseases

CAO Yu¹, XIAO Li², JIANG De-Jian³, and XIAO Jian³

(1 Department of Cardiology, 2 Department of Ultrasound, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410013 China; 3 Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410078 China)

[KEY WORDS] Visfatin; Atherosclerosis; Gensini Score

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship between plasma visfatin level and coronary artery atherosclerosis (As) in patients with coronary artery diseases (CAD). **Methods** 62 cases were undergone coronary angiography and divided into control group of 13 cases and As group of 49 cases. The severity of coronary stenosis was determined by Gensini score and based on the results, the As group were classified into two sub-groups: mild and severe groups. The plasma levels of visfatin were measured by ELISA kits. **Results** Compared with control group, plasma level of visfatin was significantly elevated in As group. In As groups, patients with severe As have higher plasma level of visfatin than those in patients with mild As. Moreover, plasma level of visfatin was positively correlated with Gensini ($r=0.359, P<0.01$). **Conclusions** The plasma level of visfatin is closely correlated with the severity of coronary artery in CAD patients, suggesting that visfatin may be involved in the process of As.

目前认为,脂肪组织除了贮藏营养物质同时也分泌多种细胞因子如瘦素、脂联素和抵抗素等。这些脂肪细胞因子具有广泛的心血管效应,在动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生发展中起重要作用^[1-3]。内脏脂肪素(visfatin)又称为前B细胞增强因子,在内脏脂肪特异性高表达,是一种新的脂肪细胞因子^[4]。研究发现,visfatin能损伤内皮功能^[5,6],诱导炎症因子表达^[7],促进过度的血管新生^[8],且在动脉粥样斑块内 visfatin mRNA 高表达^[9],提示

visfatin可能与As发生发展相关。本研究通过检测疑似冠心病患者血浆 visfatin水平,进一步探讨其与冠状动脉病变严重程度的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

根据纳入与排除标准,选取2005年12月~2006年12月间因为胸痛、心悸在湘雅三医院心内科住院,并经过选择性冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)患者,共62例,均排除严重肝、肾功能不全及各种慢性感染性疾病、肿瘤患者,其中经CAG结果诊断冠状动脉病变者49例,无冠状动脉病变者13例。

1.2 冠状动脉造影及 Gensini积分

冠状动脉造影术式采用经桡动脉入路进行,多

[收稿日期] 2009-01-12 [修回日期] 2009-03-12

[基金资助] 国家自然科学基金项目(30700319, 30800477), 国家大学生创新性实验计划项目(081053349)

[作者简介] 曹宇, 硕士, 研究方向为动脉粥样硬化与冠心病, E-mail为 caoyuxiao1@hotmail.com。通讯作者姜德建, 博士, 副研究员, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的发病机制及药物防治, E-mail为 de-jianjiang@mail.csu.edu.cn。肖丽, 硕士, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化和血管内皮功能评定。

体位投照。所用摄像系统为德国西门子公司 C 臂数字减影血管机 (ANGELSTAR)。造影结果由两名有经验的医师分别采用国际通用的目测直径法,对冠状动脉中左冠状动脉主干、左冠状动脉前降支、左冠状动脉回旋支和右冠状动脉 4 支血管狭窄程度进行定量分析。采用 Gensini 积分系统^[4]对每支血管病变部位和狭窄严重程度进行积分评定:冠状动脉管腔狭窄 $\leq 25\%$ 记 1 分, $26\% \sim 50\%$ 记 2 分, $51\% \sim 75\%$ 记 4 分, $76\% \sim 90\%$ 记 8 分, $91\% \sim 99\%$ 记 16 分, 100% 记 32 分,不同节段冠状动脉评分系数按 Gensini 标准:左主干病变:得分 $\times 5$,前降支病变:近段得分 $\times 2.5$,中段得分 $\times 1.5$,远段得分 $\times 1$;对角支病变:第一对角支得分 $\times 1$,第二对角支得分 $\times 0.5$;回旋支病变:近段得分 $\times 2.5$,远段和后降支得分 $\times 1$;右冠病变:近、中、远段得分 $\times 1$ 。每例患者冠状动脉病变程度的最终积分为各分支积分之和。根据冠状动脉病变程度的将患者分为 3 组:对照组 (冠状动脉管壁光滑),早期冠状动脉粥样硬化组 (冠状动脉狭窄程度小于 50%) 和严重冠状动脉粥样硬化组 (冠状动脉狭窄程度大于等于 50% 即冠心病组)。

1.3 标本收集及生化指标测定

所有患者均于清晨空腹取肘前静脉血 10 mL,分成两份,分别置于 10 mL EDTA 抗凝和普通离心管,摇匀, 2.5 kr/min 离心 20 min,取上清液血浆和血清分装到 EP 管,置于 -80°C 冰箱保存待测。全自动生化检测仪检测肾功能、血脂等指标 (由湘雅三医院检验科完成)。

1.4 血浆内脏脂肪素测定

采用人内脂素 / 内脏脂肪素酶联免疫分析试剂盒 (美国 ADL 公司) 检测血浆 visfatin 水平。参照说明书,在包被二抗的 96 孔板中,每孔加入 $50 \mu\text{L}$ 待测样品 (稀释 10 倍) 和 $25 \mu\text{L}$ 一抗 (鼠抗人) 以及 $25 \mu\text{L}$ 酰化肽, $20 \sim 30^\circ\text{C}$ 孵育 2 h 甩去板内液体,加入 $300 \mu\text{L}$ 缓冲液冲洗 3 次,接着加入 $100 \mu\text{L}$ SA-HRP 溶液 (抗生物素蛋白链因子-辣根过氧化物酶)。室温孵育 1 h 后甩去板内液体,加入 $300 \mu\text{L}$ 分析缓冲液冲洗 3 次,再加入 $100 \mu\text{L}$ TMB 溶液,显色室温孵育 1 h 后加入 $100 \mu\text{L}$ 2 mol/L HCL 终止反应,酶板仪在 450 nm 测定 OD 值。

1.5 统计学分析

两组内比较采用两独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析,以及相关分析和单变量回归分析。显著性水准均为 $P < 0.05$ 。

2 结果

2.1 研究对象的一般临床资料

对照组、早期动脉粥样硬化组和严重动脉粥样硬化组各组间年龄、总胆固醇、甘油三脂、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、肌酐及体重差异均无显著性 ($P > 0.05$, 表 1), 具有可比性。

表 1 3 组研究对象的一般临床资料比较

项 目	对照组 (n=13)	早期动脉粥样 硬化组 (n=14)	严重动脉粥样 硬化组 (n=35)
年龄 (岁)	54.0 \pm 9.54	56.3 \pm 7.6	54.1 \pm 10.57
性别 (男/女)	8/5	9/5	21/14
TG (mmol/L)	2.17 \pm 0.64	1.80 \pm 1.34	1.45 \pm 0.93
TC (mmol/L)	5.19 \pm 0.6	4.59 \pm 1.22	4.70 \pm 0.91
HDL (mmol/L)	1.02 \pm 0.32	1.02 \pm 0.17	0.97 \pm 0.24
LDL (mmol/L)	3.18 \pm 0.75	2.73 \pm 0.68	3.04 \pm 0.73
Cr (mmol/L)	108 \pm 28.5	112 \pm 17.3	106 \pm 34.6
体重 (kg)	72.3 \pm 9.71	66.8 \pm 12.67	68.0 \pm 7.42

2.2 血浆内脏脂肪素水平比较

对照组血浆 visfatin 浓度为 $11.70 \pm 1.81 \mu\text{g/L}$, 而冠状动脉粥样硬化组为 $23.92 \pm 4.72 \mu\text{g/L}$, 两组比较差异具有显著性 ($P < 0.01$)。在冠状动脉粥样硬化患者组,早期冠状动脉粥样硬化组和严重冠状动脉粥样硬化组血浆 visfatin 浓度分别为 $18.78 \pm 3.82 \mu\text{g/L}$ 和 $25.98 \pm 6.15 \mu\text{g/L}$, 两组比较差异具有显著性 ($P < 0.05$, 表 2)。

表 2 三组血浆内脏脂肪素水平 ($\mu\text{g/L}$)

分 组	n	内脏脂肪素
对照组	13	11.70 \pm 1.81
早期动脉粥样硬化组	14	18.78 \pm 3.82 ^a
严重动脉粥样硬化组	35	25.98 \pm 6.15 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$ 与对照组比较; b 为 $P < 0.05$ 与早期动脉粥样硬化组比较。

2.3 血浆内脏脂肪素水平与冠状动脉 Gensini 积分的关系

Gensini 积分为正偏态分布,血浆 visfatin 与 Gensini 积分呈正相关关系, Spearman 相关系数为 0.359 ($P = 0.008$, 图 1)。以 Gensini 为因变量,以

visfatin为自变量,采用单变量回归分析, $F = 10.03$, $P = 0.002$ 有统计学意义。

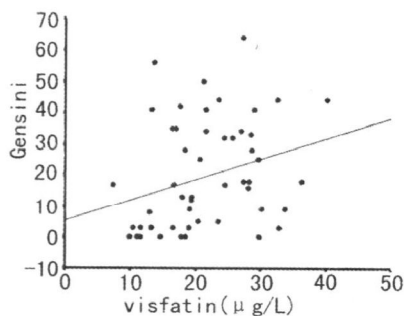


图 1 血浆内脏脂肪素与 Gensini 的关系

3 讨论

内脏脂肪素是近期报道的一种新型脂肪细胞因子,在内脏脂肪组织呈高表达,其基因位于染色体 7q22.1 和 7q31.33 之间,长 37.4 kb,其分子量为 52 kDa^[4]。已知除了内脏脂肪高表达外,visfatin 广泛表达于肝脏、肺、骨骼肌、骨髓、外周血淋巴细胞、心脏、脑、胰腺、小肠、肾上腺、肾脏、胎盘等组织中。visfatin 与其他的脂肪细胞因子一样,通过旁分泌/自分泌或血液循环发挥作用,具有广泛的内分泌系统和心血管系统活性。近期多个临床研究发现,血液循环中 visfatin 水平在多种心血管疾病时显著增加^[10-11]。Dahi 等^[9]发现在不稳定型心绞痛患者颈动脉和冠状动脉粥样斑块中巨噬细胞表达高水平的 visfatin mRNA,可能与粥样斑块形成及破裂有关。本研究通过对冠状动脉粥样硬化患者进行冠状动脉造影,并以冠状动脉 Gensini 积分反映冠状动脉粥样硬化狭窄程度以及心肌缺血程度和范围,研究了血浆 visfatin 水平与冠状动脉 AS 严重程度的关系,结果发现,冠状动脉粥样硬化患者血浆 visfatin 水平显著高于非冠状动脉粥样硬化患者对照组,重度冠状动脉粥样硬化组血浆 visfatin 水平也显著高于轻度冠状动脉粥样硬化组。相关分析发现 AS 患者血浆 visfatin 水平与冠状动脉 Gensini 积分呈显著正相关。以 Gensini 为因变量,采用单变量回归分析,血浆 visfatin 进入了回归方程,其中回归系数为 10.03,且方程有意义。这些结果提示 visfatin 在冠状动脉粥样硬化的进展发挥作用,其血浆水平对冠状动脉 AS 严重程度可以起到一定的评估作用。

Visfatin 致 AS 的机制可能涉及多个方面:损伤内皮功能。血管内皮功能障碍是 AS 形成过程中

的一个早期事件^[12]。多个临床研究发现,血浆 visfatin 水平与糖尿病和慢性肾功能衰竭患者血管内皮依赖性舒张功能成负相关^[5-6]。④诱导炎症因子生成。最近的研究显示,visfatin 能诱导内皮细胞细胞间粘附分子 1 和血管粘附分子 1 生成,诱导单核细胞-内皮细胞粘附^[7]。此外,visfatin 也被报道能诱导内皮细胞合成肿瘤坏死因子 α ^[13]。④促进过度的血管新生。血管内膜的过度增生是 AS 斑块形成的一个关键病理过程。Kim 等^[8]报道 visfatin 诱导鸡胚尿囊膜血管生成,同时能促进内皮细胞管腔样结构形成。

综上所述,冠状动脉粥样硬化时血浆 visfatin 水平显著升高且与冠状动脉病变程度呈正相关,其可能参与了冠状动脉粥样硬化的发生发展。然而,visfatin 促冠状动脉粥样硬化形成的具体分子机制须进一步研究。

[参考文献]

- [1] Buleño C, Ferreira SR, Guffrida FM, et al. The new adipose tissue and adipocytokines [J]. *Curr Diabetes Rev*, 2006, 2 (1): 19-28
- [2] 吕青山,谢秀梅,陈晓彬,等. 瘦素水平与冠状动脉 Gensini 积分及肥胖的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, 15 (6): 454-456
- [3] 徐昶,周强,马业新. 脂联素与冠心病及其危险因素关系的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16 (2): 158-160
- [4] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin [J]. *Science*, 2005, 307 (5708): 426-430
- [5] Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak K, et al. Visfatin and apelin, new adipocytokines, and their relation to endothelial function in patients with chronic renal failure [J]. *Adv Med Sci*, 2008, 53 (1): 32-36
- [6] Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, et al. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2007, 56 (4): 451-458
- [7] Kim SR, Bae YH, Bae SK, et al. Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF- κ B activation in endothelial cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783 (5): 886-895
- [8] Adya R, Tan BK, Punj A, et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78 (2): 356-365
- [9] Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization [J]. *Circulation*, 2007, 115 (8): 972-980
- [10] Zhong M, Tan HW, Gong HP, et al. Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2008, 69 (6): 878-884
- [11] Kostapanos MS, Derdenez CS, Filippatos TD, et al. Effect of rosuvastatin treatment on plasma visfatin levels in patients with primary hyperlipidemia [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 578 (2-3): 249-252
- [12] 王义成,袁桂莉,赵九安. 冠心病患者颈动脉粥样硬化与血管内皮舒张功能的临床研究 [J]. *河北北方学院学报(医学版)*, 2007, 2 (1): 9-11
- [13] Adya R, Tan BK, Chen J, et al. Nuclear factor- κ B induction by visfatin in human vascular endothelial cells: its role in MMP-2/9 production and activation [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31 (4): 758-760

(此文编辑 李玲玲)