

血清 Adropin 水平与冠状动脉支架内再狭窄的关系

张诚佳, 赵良平, 徐卫亭, 李建凤, 王兵, 陈建昌

(苏州大学附属第二医院心脏内科, 江苏省苏州市 215004)

[关键词] Adropin; 支架内再狭窄; 胰岛素抵抗; 高敏 C 反应蛋白

[摘要] 目的 探讨血清 Adropin 水平与冠状动脉支架内再狭窄的关系。方法 选择 176 例冠状动脉支架植入术后 10~12 个月内复查冠脉造影的患者, 分为支架内无再狭窄组 ($n=158$) 与再狭窄组 ($n=18$)。检测血清 Adropin、空腹血糖、空腹血浆胰岛素、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白。计算胰岛素抵抗指数 (IRI), 并进行统计学分析。结果 两组间靶病变部位和病变类型相似, 使用金属裸支架和药物洗脱支架比例相似, 术后用药无明显差异。再狭窄组患者的血清 Adropin 浓度明显低于无再狭窄组 ($P < 0.01$), 而空腹血浆胰岛素、hs-CRP、IRI 以及糖尿病比例明显高于无再狭窄组 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示低血清 Adropin 水平是冠状动脉支架内再狭窄的独立危险因素 ($P < 0.01$)。相关性分析显示, Adropin 与 IRI、hs-CRP 呈显著负相关 ($P < 0.01$)。结论 低血清 Adropin 水平是冠状动脉支架内再狭窄的危险因素, 并与 IRI、hs-CRP 呈负相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Association of Serum Adropin Level with Coronary Artery In-Stent Restenosis

ZHANG Cheng-Jia, ZHAO Liang-Ping, XU Wei-Ting, LI Jian-Feng, WANG Bing, and CHEN Jian-Chang

(Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215004, China)

[KEY WORDS] Adropin; In-Stent Restenosis; Insulin Resistance; High Sensitivity C-reactive Protein

[ABSTRACT] **Aim** To explore the association of serum Adropin level with in-stent restenosis (ISR) after stent implantation in coronary artery. **Methods** A total of 176 patients underwent coronary artery stent implantation were divided into two groups of ISR (18 cases) and Non-ISR (158 cases) according to coronary angiography at 10~12 months later after stent implantation. The serum Adropin level, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and other metabolic parameters were measured. Insulin resistance index (IRI) was calculated. **Results** Serum Adropin level was significantly lower, whereas hs-CRP, fasting plasma insulin, IRI were significantly higher in group ISR than those in group Non-ISR ($P < 0.05$). Diabetes were more common in patients with ISR than those without ISR ($P < 0.05$). Multivariate regression analysis revealed that Adropin was the independent risk factor for ISR ($P < 0.01$). Adropin was negatively correlated with IRI and hs-CRP ($P < 0.01$). **Conclusions** Lower serum Adropin level was significantly associated with ISR after coronary artery stent implantation, indicating the possible role of Adropin in the prevention of ISR.

冠状动脉内支架植入术是冠心病介入治疗的一个巨大飞跃, 显著降低了冠心病患者心血管事件的发生率和死亡率。在此同时, 支架内再狭窄问题也日益突出。随着药物洗脱支架第一代、第二代、第三代的临床应用, 支架内再狭窄率控制在 5%~10% 以内, 但对于复杂病变和高危患者, 仍可能超过

10%^[1]。Adropin 是近期发现的一种新型能量动态平衡调节因子。研究显示, Adropin 具有改善胰岛素抵抗和保护血管内皮细胞功能作用^[2,3], 而且与冠状动脉病变的严重程度呈负相关^[4]。本研究通过检测患者血清 Adropin 浓度, 分析两者之间的关系。

[收稿日期] 2014-02-18

[基金项目] 苏州大学青年自然科学基金 (SDY2013A32)

[作者简介] 张诚佳, 硕士研究生, E-mail 为 zhang598744268@163.com。赵良平, 硕士, 主治医师, 研究方向为动脉粥样硬化与冠心病, E-mail 为 zhaoliangping1234@aliyun.com。通讯作者徐卫亭, 硕士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病的基础与临床, E-mail 为 xuwt1968@aliyun.com。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象均为我院心脏内科 2009 年 12 月 ~ 2012 年 12 月的住院患者,经择期冠状动脉造影证实三支主要冠状动脉(右冠状动脉、左前降支、左回旋支)中至少有一支狭窄 $\geq 70\%$,并行介入治疗。术后常规服用氯吡格雷、拜阿司匹林、他汀类、 β -受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂。术后 1 年内复查冠状动脉造影。入选患者共 176 例,分为支架内无再狭窄组:支架内狭窄 $< 50\%$ (158 例);支架内再狭窄组:支架内狭窄 $\geq 50\%$ (18 例)。排除标准为:①年龄 < 18 岁;②心力衰竭(NYHA 分级 3 ~ 4 级);③严重肝、肾功能不全者;④重度贫血;⑤近期感染性疾病者;⑥恶性肿瘤;⑦胰岛素治疗史。

1.2 冠状动脉造影

冠状动脉造影术采用 Judkins 法经桡动脉或股动脉进行穿刺。由两位经验丰富的介入心脏病医师根据量化冠状动脉造影(quantitative coronary angiography, QCA)判断冠状动脉病变。根据美国 ACC/AHA 病变分类方法将靶病变分为低危、中危和高危病变^[5]。经验丰富的介入医师对靶病变植入一枚支架,造影显示残余狭窄 $< 15\%$ 。

1.3 血液检测

采集患者支架植入后 10 ~ 12 个月复查冠状动脉造影前的血液标本。所有入选患者禁食 12 小时以上,于次日晨采取外周静脉血,分别保存于非抗凝试管和 EDTA 抗凝试管,分离血清与血浆并保存于 -80°C 冰箱待检。采用 ELISA 法测定血清 Adropin 水平(试剂盒购自上海基尔顿生物科技有限公司)。采用 ELISA 法测定高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C reactive protein, hs-CRP)(试剂盒购于 Biocheck Laboratories 公司)。采用葡萄糖氧化酶法测定血糖。采用放射免疫测定法测定血浆胰岛素。总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL)采用全自动生化分析仪进行测定。胰岛素抵抗采用自我平衡模型分析法(HOMA)指数进行评价,计算胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, IRI) = [空腹血糖(mmol/L) \times 空腹胰岛素(mU/L) \div 22.5]^[6]。并以 IRI < 2.69 为胰岛素敏感,以 IRI ≥ 2.69 为胰岛素抵抗^[7]。空腹时测量患者身高与体重,计算体质指数(kg/m^2) = 体重/身高²。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 进行数据统计分析。计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布资料,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。Adropin 与其他变量的相关性采用 Pearson 相关分析法。多因素 Logistic 回归评估各变量对冠状动脉支架内再狭窄的独立危险性。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究总体 176 例患者中,男性 131 例,女性 45 例,平均年龄 62.38 ± 12.15 岁。两组患者的性别、年龄、吸烟、高血压以及术后用药差异均无显著性。再狭窄组患者的血清 Adropin 浓度明显低于无再狭窄组($P < 0.01$),而空腹血浆胰岛素、IRI、hs-CRP 以及患糖尿病比率明显高于无再狭窄组($P < 0.05$;表 1)。

表 1. 两组患者的一般资料

Table 1. The baseline characters of the two groups

变 量	无再狭窄组 ($n = 158$)	再狭窄组 ($n = 18$)
男性 [例(%)]	118(74.7%)	13(72.2%)
年龄(岁)	62.84 ± 12.34	58.33 ± 9.67
BMI(kg/m^2)	24.20 ± 4.07	25.18 ± 4.11
吸烟 [例(%)]	66(41.8%)	11(61.1%)
高血压 [例(%)]	113(71.5%)	13(72.2%)
糖尿病 [例(%)]	27(17.1%)	7(38.9%) ^a
空腹血糖(mmol/L)	5.84 ± 1.52	6.21 ± 1.01
空腹胰岛素(mmol/L)	8.75 ± 3.41	10.15 ± 4.03^a
IRI	2.27 ± 1.09	2.98 ± 1.24^a
IRI ≥ 2.69 [例(%)]	32(20.3%)	5(27.8%)
总胆固醇(mmol/L)	4.53 ± 1.78	4.71 ± 1.24
甘油三酯(mmol/L)	1.56 ± 1.23	1.61 ± 0.74
LDLC(mmol/L)	2.57 ± 1.05	2.97 ± 1.00
HDL(mmol/L)	1.14 ± 0.33	0.98 ± 0.27
hs-CRP(mmol/L)	4.65 ± 1.94	7.31 ± 3.04^b
Adropin(ng/L)	76.65 ± 16.71	56.72 ± 9.17^b

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$,与无再狭窄组比较。

2.2 靶病变特征

两组患者靶病变部位、病变类型、病变长度以及植入支架类型差异均无显著性(表 2)。

表 2. 靶病变特征与处理

Table 2. The characters and treatment of target lesions

项 目	无再狭窄组 (n = 158)	再狭窄组 (n = 18)
病变部位		
前降支	58(36.7%)	7(38.9%)
回旋支	29(18.4%)	3(16.7%)
右冠状动脉	71(44.9%)	8(44.4%)
病变类型		
低危险病变	34(21.5%)	4(22.2%)
中危险病变	55(34.8%)	7(38.9%)
高危险病变	69(43.7%)	7(38.9%)
病变长度(mm)	16.22 ± 6.52	15.42 ± 5.41
植入支架类型		
金属裸支架	25(15.8%)	4(22.2%)
西罗莫司药物洗脱支架	21(13.3%)	2(11.1%)
佐他莫司药物洗脱支架	112(70.9%)	12(66.7%)

2.3 相关性分析结果

Pearson 相关分析显示, Adropin 与 IRI、hs-CRP、空腹胰岛素呈明显负相关($r = -0.219, P < 0.01$; $r = -0.204, P < 0.01$; $r = -0.236, P < 0.01$; 表 3)。

表 3. Adropin 与其他变量相关分析

Table 3. Correlations of Adropin with other variables

变 量	相关系数 r
年龄	-0.086
体重指数	-0.055
空腹血糖	-0.060
空腹胰岛素	-0.219 ^a
IRI	-0.204 ^a
总胆固醇	-0.132
甘油三酯	-0.057
LDLC	-0.066
HDLC	0.020
hs-CRP	-0.236 ^a

2.4 冠状动脉支架内再狭窄的危险因素分析

单因素分析评估各变量对支架内再狭窄的危险性, 将 $P < 0.10$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示血清低 Adropin 水平($P < 0.01$)、高 hs-CRP 水平($P < 0.05$) 与冠状动脉支架内再狭窄显著相关(表 4)。

3 讨 论

支架内再狭窄是冠状动脉支架植入术后的常见问题。随着药物洗脱支架的广泛应用, 支架内再狭窄已控制在一个理想范围, 但对于一些复杂病变

表 4. 支架内再狭窄的多因素 Logistic 回归分析结果

Table 4. Results of multivariate logistic regression analysis for in-stent restenosis

变 量	B 值	风险比值(OR)	95% 可信区间(95% CI)
糖尿病	1.01	2.73	0.68 ~ 10.92
空腹胰岛素	0.06	1.06	0.80 ~ 1.41
IRI	0.48	1.62	0.52 ~ 5.04
LDLC	0.30	1.35	0.83 ~ 2.18
HDLC	-0.05	1.06	0.11 ~ 10.10
hs-CRP	0.30	1.35	1.05 ~ 1.73
Adropin	-0.10	1.10	1.05 ~ 1.16

和高危患者仍有较高的发生率。因此, 探求与再狭窄有关的新因素显得尤为重要。而本研究显示, 新型能量动态平衡调节因子 Adropin 在冠状动脉支架内再狭窄患者血清中的浓度显著低于无再狭窄患者, 多因素回归分析结果提示血清低 Adropin 水平与冠状动脉支架内再狭窄显著相关。提示, 血清 Adropin 浓度对支架内再狭窄有一定的预测价值。

冠状动脉支架内再狭窄与多种因素有关, 如病变的部位、病变的长度、病变的类型、支架的种类、是否合并糖尿病、高血压、吸烟等^[8]。其发生机制主要包括: 冠状动脉支架植入时损伤血管内皮, 血小板激活, 黏附于血管损伤处, 进一步形成血栓, 进而引起机体血管的一系列修复反应; 支架作为外来物体必然会引起免疫应答, 炎症细胞(如淋巴细胞、中性粒细胞、单核巨噬细胞)迁移、浸润。炎症细胞和血小板共同作用, 释放多种细胞因子(如血小板源生长因子、血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子、白介素 1 等), 激活血管中层平滑肌细胞, 使得平滑肌细胞的一系列基因(如 c-myc、c-myb、c-fos、cyclin、CDK、PCNA 等)异常表达, 促进其迁移与增殖, 分泌细胞外基质, 终致内膜增厚和血管重塑^[9]。

Adropin 是 Kumar 等^[2]在研究下丘脑性肥胖小鼠肝脏基因表达时发现的一种由 76 个氨基酸构成、由能量动态平衡相关基因(enho)编码的分泌性蛋白, 在小鼠肝脏、脑部、血管内皮细胞、心肌细胞均有表达。Lovren 等^[3]研究发现 Adropin 不仅能减少由肿瘤坏死因子 α 诱导的内皮细胞凋亡, 而且可有效促进脐静脉内皮细胞与冠状动脉内皮细胞的增殖、迁移与微血管样结构的形成, 深入研究发现 Adropin 能够激活 PI3K-Akt 通路, 增加 Akt 的磷酸化, 进而上调内皮一氧化氮合酶的表达, 增加 NO 的合成, 起到血管保护作用。Celik 等^[10]检测心脏 X

综合症患者的血液 Adropin 和 NO 浓度,结果显示 X 综合症患者的血浆 Adropin 和 NO 浓度均显著低于健康患者,且 Adropin 与 NO 显著正相关。Topuz 等^[11]研究结果显示,糖尿病患者中内皮功能失调组的血液 Adropin 浓度显著低于内皮功能正常组。提示 Adropin 可能通过增加 NO 的生成发挥血管内皮保护作用。血管内皮功能受损是冠脉支架内再狭窄的关键因素,因此 Adropin 可能通过保护血管内皮功能在冠状动脉支架内再狭窄的防治中起一定作用。

本研究还显示,Adropin 与 IRI、hs-CRP 呈显著负相关。胰岛素抵抗和高胰岛素血症是代谢综合征的重要组成部分,也与冠心病、动脉粥样硬化等有重要关联^[12-13]。胰岛素抵抗病理过程的诸多因素与冠状动脉支架内再狭窄有关,改善胰岛素抵抗和高胰岛素血症可以预防冠状动脉介入术后再狭窄^[14-15]。Trovati 等^[16]研究显示,胰岛素上调血管平滑肌细胞内皮素的表达,促进血管平滑肌的增殖,而血管平滑肌细胞的内迁与增殖是支架内再狭窄的核心。Kumar 等^[2]发现转基因过表达 Adropin 能明显延缓小鼠体重的增加速度,并改善胰岛素抵抗。因此,Adropin 可能通过改善胰岛素抵抗,抑制血管平滑肌细胞增殖,起抗支架内再狭窄作用。hs-CRP 是炎症反应的重要蛋白之一,而且对支架内再狭窄具有一定的预测价值^[17]。Adropin 与 hs-CRP 呈负相关,提示 Adropin 可能具有抗炎作用,进而发挥抗支架内再狭窄作用。

总之,低血清 Adropin 水平可能是冠状动脉支架内再狭窄的原因之一。Adropin 可能通过保护血管内皮细胞功能、改善胰岛素抵抗以及抗炎在支架内再狭窄的防治中起一定作用。但其具体作用机制有待于更深入的研究。

[参考文献]

[1] 随永刚,吴永健. 药物洗脱支架内再狭窄研究进展[J]. 心血管病学进展, 2012, 33(4): 414-477.

[2] Kumar KG, Trevaskis JL, Lam DD, et al. Identification of adropin as a secreted factor linking dietary macronutrient intake with energy homeostasis and lipid metabolism[J]. *Cell Metab*, 2008, 8(6): 468-481.

[3] Lovren F, Pan Y, Quan A, et al. Adropin is a novel regulator of endothelial function[J]. *Circulation*, 2010, 122(11Suppl): 185-192.

[4] Wu L, Fang J, Chen L, et al. Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2013, 12

(9): 1-8.

[5] Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures [J]. *Circulation*, 1988, 78(2): 486-502.

[6] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. *Diabetologia*, 1985, 28(7): 412-419.

[7] Pan XR, Yang WY, Li GW, et al. Prevalence of diabetes and its risk factors in China, 1994. National Diabetes Prevention and Control Cooperative Group [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(11): 1 664-669.

[8] 杨蕾,王丽娟. 冠状动脉支架内再狭窄的相关性因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(5): 449-453.

[9] 李建军. 炎症与支架内再狭窄[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(7): 566-569.

[10] Celik A, Balin M, Kobat MA, et al. Deficiency of a new protein associated with cardiac syndrome X; called adropin[J]. *Cardiovasc Ther*, 2013, 31(3): 174-178.

[11] Topuz M, Celik A, Aslantas T, et al. Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Investig Med*, 2013, 61(8): 1 161-164.

[12] 赵良平,徐卫亭,陈建昌,等. 尿微量白蛋白和胰岛素抵抗在非糖尿病患者冠心病发病中的作用[J]. *江苏医药*, 2013, 39(2): 194-196.

[13] Kareinen A, Viitanen L, Halonen P, et al. Cardiovascular risk factors associated with insulin resistance cluster in families with early-onset coronary heart disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001, 21(8): 1 346-352.

[14] 刘海伟,韩雅龄,邢全民,等. 胰岛素抵抗中诸多因素与冠状动脉再狭窄的相关性[J]. *中国临床康复*, 2004, 8(9): 1 652-653.

[15] Galluccio E, Piatti P, Citterio L, et al. Hyperinsulinemia and impaired leptin-adiponectin ratio associate with endothelial nitric oxide synthase polymorphisms in subjects with in-stent restenosis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(5): E978-986.

[16] Trovati M, Anfossi G. Influence of insulin and of insulin resistance on platelet and vascular smooth muscle cell function[J]. *J Diabetes Complications*, 2002, 16(1): 35-40.

[17] 刘晓红,洪苍浩,汤国法,等. 氧化低密度脂蛋白、高敏 C 反应蛋白与冠状动脉支架植入术后再狭窄的关系 [J]. *临床心血管病杂志*, 2012, 26(5): 326-328.

(此文编辑 李小玲)