

原发性高血压合并冠心病患者血清 Apelin 水平及其意义

杨树涵, 韩明磊, 刘艳宾, 王 成, 刘 振

(新乡市中心医院内科, 河南省新乡市 453000)

[关键词] 原发性高血压; Apelin; Syntax 评分; 冠心病

[摘要] **目的** 观察原发性高血压(EH)合并冠心病(CHD)患者血清 Apelin 水平,并探讨其在冠心病中的意义。**方法** 选择 2013 年 6 月至 2013 年 12 月原发性高血压患者 96 例作为观察对象,根据有无合并冠心病分为原发性高血压并冠心病组(EH 并 CHD 组)53 例、原发性高血压组(EH 组)43 例。检测两组血清 Apelin 水平、生物化学指标,计算体质指数, EH 并 CHD 组行冠状动脉造影,计算 Syntax 评分,并进行统计学分析。**结果** (1)EH 并 CHD 组血清 Apelin 水平明显低于 EH 组($1.83 \pm 0.71 \mu\text{g/L}$ 比 $2.28 \pm 0.82 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$)。(2)随着 Syntax 评分增高, Apelin 水平越低。(3)经 Pearson 相关分析, EH 并 CHD 组血清 Apelin 与体质指数、收缩压、舒张压、空腹血糖呈负相关。(4) Logistic 回归分析显示:血清 Apelin 降低是高血压患者发生冠心病的一个独立危险因素($OR = 0.475$, $95\% \text{ CI}: 0.163 \sim 0.838$, $P < 0.05$)。**结论** 与原发性高血压患者相比,原发性高血压合并冠心病患者血清 Apelin 水平进一步降低,提示血清 Apelin 水平测定可预测原发性高血压患者合并冠心病的风险。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Serum Levels of Apelin and Its Significance in Essential Hypertension with Coronary Heart Disease

YANG Shu-Han, HAN Ming-Lei, LIU Yan-Bin, WANG Cheng, and LIU Zhen

(Department of Cardiology, Xinxiang Central Hospital, Xinxiang, Henan 453000, China)

[KEY WORDS] Essential Hypertension; Apelin; Syntax Score; Coronary Heart Disease

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the serum level of Apelin and its clinical significance in essential hypertension (EH) patients accompanied with coronary heart disease (CHD). **Methods** 96 EH cases from the 1st June 2013 to the 1st December 2013 were divided into EH + CHD group and EH group according to the presence of CHD. Fasting venous blood was drawn to detect the serum Apelin level and biochemical parameters. Blood pressure and body mass index (BMI) were recorded. **Results** (1) The serum Apelin level in EH + CHD group was significantly lower than that in EH group ($1.83 \pm 0.71 \mu\text{g/L}$ vs $2.28 \pm 0.82 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$). (2) The serum level of Apelin was lower with the increase of Syntax score. (3) The serum Apelin level was negatively correlated with BMI, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and fasting plasma glucose in EH + CHD group. (4) Logistic regression analysis results showed that low serum Apelin was an independent risk factor for CHD in EH patients ($OR = 0.475$, $95\% \text{ CI}: 0.163 \sim 0.838$, $P < 0.05$). **Conclusion** Serum Apelin level of EH with CHD is lower than that in EH, which show that serum Apelin level can be used to predict the risk of EH accompanied with CHD.

Apelin 是于 1998 年从牛胃中提取的一种活性肽,在多种器官、组织中均有表达。越来越多证据表明,心血管系统是其产生的主要来源和发挥作用的主要靶器官,通过自分泌和旁分泌途径, Apelin 具有扩血管、正性肌力、利尿、抗纤维化、血管再生等作用。原发性高血压(essential hypertension, EH)、

冠心病(coronary heart disease, CHD)、心力衰竭等多种心血管疾病中血清 Apelin 水平降低,恢复其平衡有助于恢复心血管稳态。Apelin 是心血管病的一种保护性因子^[1]。目前有关 Apelin 在 EH 合并 CHD 患者中的研究较少,因此本文对 EH 合并 CHD 这一人群中的 Apelin 水平进行测定,并探讨其意义。

[收稿日期] 2014-07-08

[作者简介] 杨树涵, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病的介入治疗, E-mail 为 zhoukoyang@126.com。韩明磊, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病的介入治疗。刘艳宾, 硕士, 主治医师, 研究方向为心脏电生理。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取2013年6月至2013年12月在新乡市中心医院心内科住院的96例EH病人作为研究对象,所有对象均有胸痛或胸痛类似症状,均常规服用阿司匹林、硫酸氢氯吡格雷、阿托伐他汀钙、硝酸酯类药物,根据血压、心率和心绞痛症状选择合适降压药物。所有对象均行冠状动脉造影术,根据有无合并冠心病分为两组:(1)原发性高血压并冠心病组(EH并CHD组)53例,其中男33例,女20例,年龄 47.42 ± 10.21 岁;(2)原发性高血压组(EH组)43例,其中男24例,女19例,年龄 46.34 ± 8.27 岁。CHD的诊断标准为冠状动脉造影至少有1支主要血管内径狭窄 $>50\%$ 。EH纳入标准:(1)根据《2010年中国高血压防治指南》的高血压诊断标准:收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg;(2)年龄在35~75岁之间。排除标准:(1)肝肾功能异常;(2)急性心肌梗死发病 <4 周;(3)中重度心功能衰竭;(4)甲状腺或肾上腺功能紊乱;(5)心肌病、瓣膜病、先心病;(6)继发性高血压;(7)1型和2型糖尿病。所有患者均由本人签署知情同意书,整个研究经医院伦理委员会批准同意。

1.2 一般检查

所有患者入院时测身高、体重、血压,计算体质指数(body mass index, BMI),检查血液生物化学全项,包括肝肾功能、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(insulin)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)。同时检查血、尿、粪常规和心电图、心脏超声心动图等。选择胰岛素抵抗指数(insulin resistance index, IRI)[$IRI = FPG(\text{mmol/L}) \times \text{胰岛素水平}(\text{U/L})/22.5$]作为胰岛素敏感性评价指标。

1.3 Apelin 检测

入选对象均禁食8 h以上,第2天清晨抽取空腹静脉血10 mL,将血标本加入含有依地酸二钠抗凝剂的试管中,充分混合均匀,10 min后以3000 r/min离心15 min,收集血清,放在 -70°C 低温冰箱中保存备测。应用ELISA法检测血清Apelin,试剂盒由上海瑞联生物有限公司提供。所有标本均测定2次,取其平均值。检测符合实验室质控标准。

1.4 冠状动脉造影及 Syntax 评分

由经验丰富的心内科介入医师完成所有冠状

动脉造影操作,造影结果均由3位取得介入资质的心血管介入医师判断。依据冠状动脉病理解剖学特点(冠状动脉树16分段法,根据冠状动脉的优势分布、病变部位、狭窄程度与病变特征:完全闭塞、分叉、主动脉、开口病变、严重迂曲、严重钙化、血栓等,对直径 ≥ 1.5 mm的血管进行评分)给出EH并CHD组各病人冠状动脉Syntax总分,然后依据风险级别进行分组:低危组(0~22分),22例;中危组(23~32分),18例;高危组(≥ 33 分),13例。

1.5 统计学分析

应用SPSS 17.0软件包进行统计学分析,计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。两组数据比较采用 t 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析,两组间两两比较采用SNK法。相关性评价采用Pearson相关分析。高血压合并冠心病独立危险因素的筛选采用多因素Logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况和 Apelin 比较

两组年龄、性别、吸烟、BMI、收缩压、舒张压、胰岛素、FPG、IRI、TC、TG、LDLC、HDLc、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)等差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者入院后均按CHD应用阿司匹林、氯吡格雷、他汀类药物、硝酸酯类药物治疗。两组在应用降压药物方面无明显差异($P > 0.05$)。两组Apelin水平差异有统计学意义($P < 0.05$)(表1)。

2.2 冠状动脉病变程度与血清 Apelin 水平的关系

血清Apelin水平在Syntax积分各组中分布有明显差异,在低危组、中危组、高危组Apelin水平分别为 0.974 ± 0.12 、 1.34 ± 0.34 、 2.027 ± 0.43 $\mu\text{g/L}$,危险级别越高,血清Apelin水平越低($F = 41.942$, $P < 0.01$)。

2.3 Pearson 相关分析

在EH并CHD患者,将血清Apelin与BMI、收缩压、舒张压、FPG等作Pearson相关分析,结果显示:血清Apelin与BMI、收缩压、舒张压、FPG呈负相关(r 值分别为 -0.152 、 -0.381 、 -0.274 、 -0.533 ,均 $P < 0.05$)。

2.4 原发性高血压患者冠心病危险因素的 Logistic 回归分析

在所有研究对象中以是否合并CHD为应变量,将患者年龄、性别、收缩压、舒张压、吸烟、BMI、胰岛素、IRI、FPG、TC、TG、LDLC、HDLc、LVEF、Apelin指

标作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,以 $P < 0.25$ 为标准筛选各自变量纳入方程,采用逐步回归法筛选变量。结果变量吸烟、BMI、IRI、TC 与 Apelin 被入选,显示 EH 患者吸烟、BMI、IRI、TC 与发生 CHD 有相关性($P < 0.05$),而 Apelin 水平较低是 EH 合并 CHD 的独立危险因素($OR = 0.475$, $95\% CI: 0.163 \sim 0.838$, $P < 0.05$;表 2)。

表 1. 两组一般情况及 Apelin 水平比较
Table 1. Comparison of general data and Apelin level in the two groups

项 目	EH 并 CHD 组 (<i>n</i> = 53)	EH 组 (<i>n</i> = 43)
年龄(岁)	64.7 ± 8.3	65.3 ± 7.8
男性(例)	30(57%)	24(56%)
吸烟(例)	10(19%)	7(16%)
BMI(kg/m ²)	23.5 ± 9.0	22.4 ± 5.0
收缩压(mmHg)	158.2 ± 16.3	155.7 ± 17.4
舒张压(mmHg)	98.6 ± 11.6	102.7 ± 12.7
胰岛素(U/L)	11.83 ± 3.53	11.56 ± 3.16
FPG(mmol/L)	5.14 ± 0.63	4.98 ± 0.35
IRI	3.31 ± 1.35	2.81 ± 1.25
TC(mmol/L)	4.98 ± 1.61	4.53 ± 1.32
TG(mmol/L)	1.68 ± 0.41	1.57 ± 0.35
LDLC(mmol/L)	2.92 ± 1.02	2.57 ± 0.82
HDLC(mmol/L)	1.46 ± 0.34	1.35 ± 0.27
LVEF	59.52% ± 6.62%	62.12% ± 6.14%
Apelin(μg/L)	1.83 ± 0.71 ^a	2.28 ± 0.82
降压药使用(例)		
ACEI 或 ARB	23(43%)	20(47%)
CCB	35(66%)	32(74%)
β 受体阻断剂	43(81%)	33(78%)
利尿剂	2(4%)	2(5%)

ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor);ARB:血管紧张素受体阻断剂(angiotensin receptor blockade);CCB:钙通道阻滞剂(calcium channel blocker)。a 为 $P < 0.05$,与 EH 组比较。

表 2. 原发性高血压患者冠心病危险因素的 Logistic 回归分析
Table 2. Logistic regression analysis for CHD risk factor in essential hypertension patients

指标	β	Wald χ ²	Df	<i>P</i>	OR	95% CI
吸烟	0.058	4.781	1	0.031	2.071	1.007 ~ 2.323
BMI	2.123	2.371	1	0.042	1.248	1.215 ~ 1.827
IRI	0.148	1.840	1	0.037	1.104	0.843 ~ 1.437
TC	1.821	4.821	1	0.027	1.321	1.281 ~ 1.713
Apelin	-2.632	4.532	1	0.042	0.475	0.163 ~ 0.838
常数项	5.004	1.606	1	0.002	0.007	

3 讨 论

Apelin 和其受体组成的信号系统在多种组织中均有表达。目前认为心血管系统是其产生的主要来源和发挥作用的主要靶器官,其参与多种心血管疾病的发生和进展^[1]。本研究证实:在 EH 并 CHD 患者血清 Aplelin 水平较未合并 CHD 的 EH 患者进一步降低,与 CHD 的血管病变的复杂程度相关,与收缩压、舒张压呈负相关;Aplelin 是 CHD 的一种保护性因子,Apelin 水平较低是发生 CHD 的独立危险因素。

许多动物和临床试验显示:血清 Apelin 降低和血压相关。EH 患者 Apelin 血清水平降低,并可能参与 EH 心室重构和动脉硬化的发生与发展过程^[2]。给自发性高血压大鼠静脉注射 Apelin 引起收缩压、舒张压下降,其机制可能是 Apelin 通过增加 L 精氨酸转运及一氧化氮合酶活性,增加一氧化氮的生成,通过环氧鸟苷途径或通过激活过氧化体增植物激活受体途径实现其强力舒张血管,从而引起血管扩张,发挥降血压的作用^[3]。应用非对称性二甲基精氨酸损伤大鼠血管内皮后,尾静脉注射 Apelin 引起血压显著升高,显示 Apelin 的血管扩张作用是内皮细胞依赖性的^[4]。本研究显示:EH 合并 CHD 患者中 Apelin 与收缩压、舒张压呈负相关,提示内皮细胞受损、分泌 Apelin 水平降低、扩血管作用受到抑制均与高血压的形成有关。

EH 参与并加速 CHD 发生和发展,增加心血管事件的发生。但是,EH 导致冠状动脉狭窄的机制尚未明确。Urbietta-Caceres 等^[5]通过 EH、CHD、EH 合并 CHD 模型进行研究,发现 EH 合并 CHD 组对心肌纤维化和血管重建的加重作用远远大于 EH 组。本研究显示:和 EH 患者相比,EH 合并 CHD 患者血清 Apelin 水平进一步降低,表明 EH 血清 Ape- lin 水平降低可能是 EH 易于发生冠状动脉粥样硬化的一个重要原因;Logistic 分析表明:EH 患者中 Apelin 水平降低是发生 CHD 的独立预测因素。Apelin 抗 CHD 机制可能包括:(1) Apelin 能对抗血管紧张素 II 致动脉粥样硬化作用^[6];(2) Apelin 能促进内皮细胞一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性增强,通过 NO 清除氧自由基,降低内皮细胞的炎症反应^[7];(3) Apelin 通过激活蛋白激酶 C 抑制钙蛋白酶(Calpain)磷酸化和稳定 ATP 结合盒转运体^[8],促进内皮细胞内胆固醇逆向转运,抑制泡沫细胞的形成^[9]。目前认为,CHD 的发病机制复杂,EH、高血糖、吸烟、血脂异常均是明确的动脉粥

样硬化危险因素。本研究显示:血清 Apelin 与 BMI、收缩压、舒张压、FPG 呈负相关,Apelin 可能通过影响 BMI、血压、血糖危险因素而发挥抗动脉粥样硬化作用。

临床试验表明:与健康组相比,不稳定型心绞痛和急性心肌梗死患者血清 Apelin 水平降低,且和 CHD 的严重程度呈负相关^[10]。Syntax 评分是评价冠状动脉病变复杂程度的一个客观指标^[11]。本研究显示:EH 合并 CHD 者 Syntax 评分越高,Apelin 水平越低,表明 Apelin 可能参与影响斑块的形成和发展。究其原因可能是在 CHD 患者中由于血管内膜受损,直接影响了 Apelin 在内皮细胞中合成和分泌,导致 Apelin 在血清中的水平下降;在心肌梗死模型中,恢复 Apelin 平衡有助于减轻心肌损伤^[12]。

综上所述,EH 合并 CHD 患者血清 Apelin 水平较 EH 患者进一步降低,是 EH 发生 CHD 的独立预测因素,和冠状动脉病变的复杂程度相关。因此,对 EH 患者检测血清 Apelin 水平有助于将患者进行危险分层,根据病情提前采取干预措施。

[参考文献]

- [1] Yu XH, Tang ZB, Liu LJ, et al. Apelin and its receptor APJ in cardiovascular diseases [J]. Clin Chim Acta, 2014, 428(20): 1-8.
- [2] 李莉,李瑞杰,宋丽芬,等. 高血压患者血浆 Apelin 与左心室肥厚及颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2008, 16(7): 556-558.
- [3] Jia YX, Lu ZF, Zhang J, et al. Apelin activates L-arginine/nitric oxide synthase/nitric oxide pathway in rat aortas [J]. Peptides, 2007, 28(10): 2 023-029.
- [4] 韩雪,张东亮,尹道馨,等. ADMA 损伤血管内皮后 Apelin-13 对大鼠血压的影响[J]. 临床和实验医学杂

志, 2013, 12(5): 321-327.

- [5] Urbieto-Caceres VH, Lin J, Zhu XY, et al. Early experimental hypertension preserves the myocardial microvasculature but aggravates cardiac injury distal to chronic coronary artery obstruction[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 300(2): 693-701.
- [6] Chun HJ, Ali ZA, Kojima Y, et al. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis [J]. J Clin Invest, 2008, 118(10): 3 343-354.
- [7] Fukushima H, Kobayashi N, Takeshima H, et al. Effects of olmesartan on Apelin/APJ and Akt/endothelial nitric oxide synthase pathway in Dahl rats with end-stage heart failure[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2010, 55(1): 83-88.
- [8] Liu XY, Lu Q, Ouyang XP, et al. Apelin-13 increases expression of ATP-binding cassette transporter A1 via activating protein kinase C α signaling in THP-1 macrophage-derived foam cells [J]. Atherosclerosis, 2013, 226(2): 398-407.
- [9] Yu XH, Fu YC, Zhang DW, et al. Foam cells in atherosclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2013, 424(23): 245-252.
- [10] Kadooglou NP, Lampropoulos S, Kapelouzou A, et al. Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease--Kozani Study[J]. Transl Res, 2010, 155(5): 238-246.
- [11] Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, et al. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the Clinical Syntax Score[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2010, 3(4): 317-326.
- [12] Azizi Y, Faghihi M, Imani A, et al. Post-infarct treatment with [Pyr1]-apelin-13 reduces myocardial damage through reduction of oxidative injury and nitric oxide enhancement in the rat model of myocardial infarction[J]. Peptides, 2013, 46(5): 76-82.

(此文编辑 曾学清)