

血清内脂素水平与慢性稳定性冠心病的关系

彭红玉¹, 郑绪伟¹, 柳景华¹, 吕志阳², 李芳¹

(1. 首都医科大学附属北京安贞医院 北京心肺血管病研究所, 心内科 28 病房, 北京市 100029;

2. 湖北省宜昌市中心人民医院心内科, 湖北省宜昌市 443003)

[关键词] 内脂素; 慢性稳定性冠心病; 相关性

[摘要] **目的** 评价外周血清内脂素水平与慢性稳定性冠心病的相关性。**方法** 76 例住院患者根据冠状动脉造影结果和临床表现分为慢性稳定性冠心病组($n=54$)和非冠心病组($n=22$)。用酶联免疫吸附法测定血清内脂素水平。比较两组临床资料及血清内脂素水平的差异。分析内脂素水平的影响因素。用 Logistic 回归模型分析血清内脂素水平与慢性稳定性冠心病的相关性。**结果** 慢性稳定性冠心病组的血清内脂素水平的中位数为 $2.79 \mu\text{g/L}$ ($2.03 \mu\text{g/L}, 5.08 \mu\text{g/L}$), 明显高于非冠心病组 [$2.54 \mu\text{g/L}$ ($1.48 \mu\text{g/L}, 2.97 \mu\text{g/L}$)] ($P=0.040$)。多变量线性回归分析显示, 慢性稳定性冠心病组血清内脂素水平受高敏 C 反应蛋白的影响 ($\beta=0.458, 95\% \text{ CI } 0.065 \sim 0.308, P=0.004$)。Logistic 回归分析显示, 血清内脂素水平是慢性稳定性冠心病的一个独立危险因素 ($\text{OR } 2.086, 95\% \text{ CI } 1.046 \sim 4.160, P=0.037$)。**结论** 血清内脂素水平在慢性稳定性冠心病患者中明显升高, 可能与该疾病的发生密切相关。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Relationship Between Serum Level of Visfatin and Chronic Stable Coronary Artery Disease

PENG Hong-Yu¹, ZHENG Xu-Wei¹, LIU Jing-Hua¹, LV Zhi-Yang², and LI Fang¹

(1. 28th Division of Cardiovascular Department, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases & Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 2. Department of Cardiology, Central People's Hospital of Yichang, Yichang, Hubei 443003, China)

[KEY WORDS] Visfatin; Chronic Stable Coronary Artery Disease; Correlation

[ABSTRACT] **Aim** To evaluate the relationship between visfatin level of peripheral blood and chronic stable coronary artery disease (SCAD). **Methods** According to the result of coronary angiography and clinical presentation, 76 patients were divided into two groups: chronic SCAD group ($n=54$) with significant coronary stenosis and non-CAD group ($n=22$) without significant lesions. Serum level of visfatin was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The differences of clinical data and serum visfatin level in the two groups were compared. The factors affecting visfatin level were analyzed. The correlation between serum level of visfatin and chronic SCAD was analyzed by Logistic regression model. **Results** Serum level of visfatin was significantly higher in the chronic SCAD group [$2.79 \mu\text{g/L}$ ($2.03 \mu\text{g/L}, 5.08 \mu\text{g/L}$)] than that in the non-CAD group [$2.54 \mu\text{g/L}$ ($1.48 \mu\text{g/L}, 2.97 \mu\text{g/L}$)] ($P=0.040$). Multivariate linear regression analysis showed serum visfatin level was affected by high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in the chronic SCAD group ($\beta=0.458, 95\% \text{ CI } 0.065-0.308, P=0.004$). Logistic regression analysis revealed that serum visfatin level was an independent risk factor for chronic SCAD ($\text{OR } 2.086, 95\% \text{ CI } 1.046-4.160, P=0.037$). **Conclusion** Serum visfatin level is significantly elevated in patients with chronic SCAD, which may be closely related to the occurrence of the disease.

[收稿日期] 2015-02-27

[修回日期] 2015-07-27

[基金项目] 首都医科大学基础临床科研合作基金资助项目(12JL57)

[作者简介] 彭红玉, 博士研究生, 主治医师, 研究方向为冠心病的诊断治疗, E-mail 为 physinoble@139.com。郑绪伟, 在读博士研究生, 研究方向为血管流体力学与冠心病, E-mail 为 zhengxuwei3688@163.com。通讯作者柳景华, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病的介入治疗, E-mail 为 liujinghua@vip.sina.com。

内脂素(visfatin)是一种脂肪源性的肽类分子,具有尼克酰胺磷酸核糖转移酶活性、拟胰岛素活性和致炎效应,在动脉粥样硬化进程中发挥着重要的致病作用^[1]。在急性冠状动脉综合征中,血清内脂素水平明显升高,并与其他炎症因子水平呈正相关,可作为反映易损斑块的一种生物标记物^[2]。但对于包括稳定型心绞痛和无症状冠心病在内的慢性稳定性冠心病(stable coronary artery disease, SCAD),内脂素的临床意义则存在着争议。因此,本研究拟通过比较慢性 SCAD 患者与非冠心病患者内脂素水平的差异,旨在评价血清内脂素水平与慢性 SCAD 的关系和可能病理生理作用。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

入选 2013 年 7 月至 2013 年 9 月在安贞医院心内科 28 病房住院接受诊断性冠状动脉造影患者,共计 76 例,其中男性 49 例,女性 27 例。根据冠状动脉造影结果和临床表现诊断慢性 SCAD 患者 54 例(慢性 SCAD 组),非冠心病患者 22 例(非冠心病组)。入选标准包括:冠状动脉造影和血液标本采集须同期完成;病历资料完整;患者签署知情同意书。排除标准包括:急性冠状动脉综合征;陈旧性心肌梗死;急性心包炎、心肌炎;心力衰竭或原发性心肌病;既往有心胸外科手术史、结缔组织疾病史及肿瘤病史。

1.2 诊断性冠状动脉造影

所有患者择期接受诊断性冠状动脉造影。左侧冠状动脉造影至少采用 4 个常规投照体位,而右侧冠状动脉则至少采用 2 个常规投照体位外,必要时增加特殊体位以充分显示血管病变。冠状动脉造影结果由 2 名有经验的介入心脏病学医师进行判读。造影诊断的冠心病定义为:主要心外膜冠状动脉(包括左主干、左前降支及回旋支、右冠状动脉)及其大的分支任何一段直径狭窄≥50%。

1.3 临床资料记录和血样标本采集

记录入选患者的基本临床资料,包括年龄、性别、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、血脂异常和早发心血管病家族史等。高血压、糖尿病、血脂异常及早发心血管病家族史的诊断参照 2011 年《中国心血管病预防指南》^[3]。

所有患者的血样标本均于清晨采集,患者需空腹 10 h 以上。同时对患者身高、体重及腰围进行测量,并计算体质指数(body mass index, BMI), BMI =

体重/身高²(kg/m²)。肘静脉血样标本送至我院检验科进行常规实验室检查,项目包括血常规、血脂、高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、同型半胱氨酸等;同时留取血样标本,用酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清内脂素水平。

1.4 血清内脂素水平测定

采集肘静脉血 3 mL 放入乙二胺四乙酸抗凝管,摇匀后 2000 r/min 离心 20 min,分离上清液冻存于 -80℃,用于集中测定血清内脂素水平。采用内脂素 K4907-100 ELISA 分析试剂盒(Biovision, California, USA)进行血清内脂素水平测定。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 16 软件,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 *t* 检验;非正态分布的计量资料用中位数(*Q*₂₅, *Q*₇₅)表示,组间比较用 Mann-Whitney *U* 秩和检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较用卡方检验。对于非正态分布的连续性变量进行对数转换,使其符合正态分布,然后进行 Pearson 相关分析。采用多变量线性回归分析评价血清内脂素水平的影响因素。以慢性 SCAD 为因变量,采用非条件二元 Logistic 回归分析评价各协变量与慢性 SCAD 发生的相关性。*P* < 0.05 为差异或相关性有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本临床资料的比较

非冠心病组(*n* = 22)和慢性 SCAD 组(*n* = 54)的基本临床资料、常规实验室检查结果见表 1。慢性 SCAD 组 BMI、腰围均明显高于非冠心病组(*P* < 0.05),而且高血压患者比例也高于非冠心病组(*P* = 0.05)。其他指标在两组之间则无统计学差异。

2.2 两组血清内脂素水平的比较

研究对象总体的血清内脂素水平为 2.70 μg/L (2.01 μg/L, 4.29 μg/L)。非冠心病组和慢性 SCAD 组的血清内脂素水平分别为 2.54 μg/L (1.48 μg/L, 2.97 μg/L) 和 2.79 μg/L (2.03 μg/L, 5.08 μg/L),两组差异有统计学意义(*P* = 0.040;图 1)。

2.3 血清内脂素水平的影响因素

由于研究对象总体的血清内脂素、甘油三酯、hs-CRP 水平均呈偏态分布,故对这些变量进行对数转换。Pearson 相关分析显示,lg[内脂素]与年龄呈显著负相关(*r* = -0.314, *P* = 0.006),与 lg[hs-CRP]、血小板(platelet, PLT)水平呈显著正相关(*P*

<0.01),而与白细胞(white blood cell,WBC)数量则具有正相关的趋势($P=0.075$)(图2)。其他连续性参数(BMI、腰围、甘油三酯、总胆固醇、HDLc、LDLc、同型半胱氨酸)则与血清内脂素水平不相关。

表 1. 非冠心病组与慢性 SCAD 组临床资料比较
Table 1. Comparison of clinical characteristics between non-CAD group and chronic SCAD group

项 目	非冠心病组 (<i>n</i> = 22)	慢性 SCAD 组 (<i>n</i> = 54)	<i>P</i> 值
年龄(岁)	56.55 ± 8.72	59.15 ± 10.10	0.294
男性(例)	16(72.7%)	33(61.1%)	0.337
BMI(kg/m ²)	23.86 ± 1.89	25.61 ± 2.21	0.002
腰围(cm)	88.48 ± 6.31	90.88 ± 5.48	0.006
高血压(例)	8(36.4%)	33(61.1%)	0.050
糖尿病(例)	3(13.6%)	14(25.9%)	0.388
血脂异常(例)	4(18.2%)	12(22.2%)	0.935
吸烟史(例)	16(72.7%)	29(53.7%)	0.126
冠心病早发家族史(例)	3(13.6%)	4(7.4%)	0.679
甘油三酯(mmol/L)	1.14(0.96,1.97)	1.48(0.98,2.54)	0.325
总胆固醇(mmol/L)	3.91 ± 1.07	4.00 ± 1.06	0.742
HDLc(mmol/L)	0.96 ± 0.18	0.95 ± 0.22	0.910
LDLc(mmol/L)	2.28 ± 0.79	2.47 ± 0.77	0.328
hs-CRP(mg/L)	1.02(0.38,1.71)	1.35(0.55,4.74)	0.118
同型半胱氨酸(μmol/L)	18.39 ± 11.89	16.54 ± 8.20	0.481
白细胞计数(×10 ⁹ /L)	6.10 ± 1.90	6.29 ± 1.77	0.691
血红蛋白水平(g/L)	143.82 ± 15.80	138.87 ± 13.34	0.170
血小板计数(×10 ⁹ /L)	205.23 ± 47.73	203.62 ± 53.42	0.903

HDLc:高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol);LDLc:低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol)。

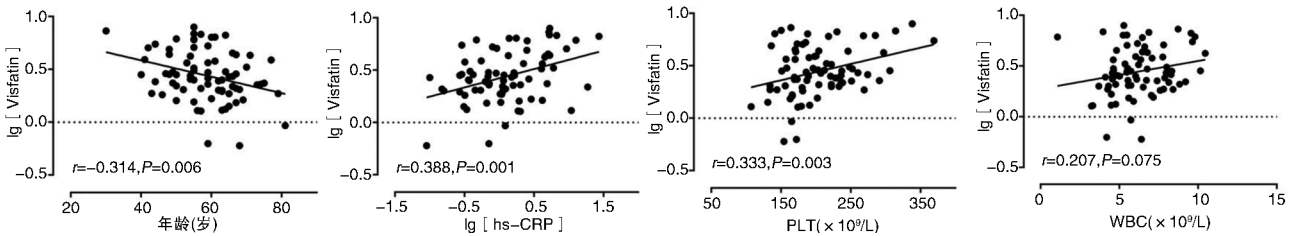


图 2. 研究对象总体的血清内脂素水平与年龄、hs-CRP、血小板及白细胞的相关性
内脂素、hs-CRP 呈偏态分布,故进行对数转换。

Figure 2. Correlation between serum visfatin and age, hs-CRP, platelet and white blood cell in overall patients

2.4 内脂素与慢性 SCAD 发生的关系

以是否发生慢性 SCAD 为因变量,将已知的冠心病危险因素(男性、年龄、高血压病、糖尿病、高脂血症、吸烟、冠心病早发家族史、甘油三酯、总胆固醇、HDLc、LDLc、hs-CRP 及同型半胱氨酸)和血清

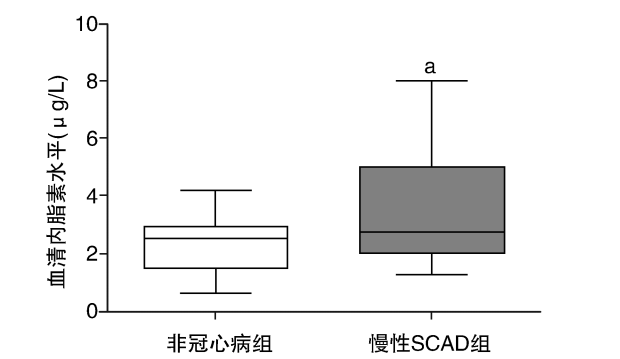


图 1. 非冠心病组与慢性 SCAD 组血清内脂素水平比较
a 为 $P<0.05$,与非冠心病组比较。

Figure 1. Comparison of serum visfatin level between non-CAD group and chronic SCAD group

将慢性 SCAD 组的血清内脂素水平作为因变量,将年龄、男性、BMI、腰围、高血压、糖尿病、是否吸烟、早发冠心病家族史及包括 hs-CRP 在内的各实验室检查指标作为自变量纳入多变量线性回归模型(Stepwise 法)。结果显示,男性、hs-CRP 均是慢性 SCAD 组血清内脂素水平的独立影响因素(表2)。

表 2. 慢性 SCAD 组血清内脂素水平的多变量线性回归分析
Table 2. Multivariate linear regression analysis of serum visfatin level in chronic SCAD group

变 量	β 值	95% CI	<i>P</i> 值
lg[hs-CRP]	0.458	0.065 ~ 0.308	0.004
男性(性别)	0.303	0.002 ~ 0.279	0.046

$R^2=0.261, P=0.001$ 。

内脂素水平作为协变量,带入多因素逐步二元 Logistic 模型(采用 Enter 法)进行分析。经变量筛选,腹型肥胖(OR 8.716,95% CI 1.425 ~ 53.318, $P=0.019$)和血清内脂素水平(OR 2.086,95% CI 1.046 ~ 4.160, $P=0.037$)可能是慢性 SCAD 发生的独立

危险因素(表3)。

表 3. 慢性 SCAD 发生的二元 Logistic 回归分析

Table 3. Dualistic Logistic regression analysis for chronic SCAD occurrence

变量及相关赋值	β 值	SE 值	Wald	95% CI	OR 值	P 值
性别(男性)	-0.916	1.414	0.419	0.025 ~ 6.399	0.400	0.517
年龄	0.021	0.053	0.158	0.921 ~ 1.132	1.021	0.691
高血压病史	1.297	0.924	1.970	0.598 ~ 22.400	3.659	0.160
糖尿病史	1.075	1.140	0.890	0.314 ~ 27.378	2.931	0.345
高脂血症史	0.446	1.179	0.143	0.155 ~ 15.763	1.562	0.705
冠心病早发家族史	0.754	1.347	0.314	0.152 ~ 29.822	2.127	0.575
吸烟	-0.024	1.279	0.000	0.080 ~ 11.969	0.976	0.985
BMI(kg/m ²) 正常(BMI < 25)	-	-	2.990	-	-	0.224
超重(25 ≤ BMI < 30)	1.704	0.985	2.990	0.797 ~ 37.899	5.495	0.084
肥胖(BMI ≥ 30)	20.586	4019	0.000	0.000	872100000	1.000
腰围(腹型肥胖:男性 ≥ 90 cm, 女性 ≥ 80 cm)	2.165	0.924	5.490	1.425 ~ 53.318	8.716	0.019
甘油三酯(> 1.7 mmol/L)	0.500	1.098	0.208	0.192 ~ 14.179	1.649	0.649
总胆固醇(> 5.18 mmol/L)	0.078	1.798	0.002	0.032 ~ 36.685	1.081	0.965
LDLC 升高(> 3.37 mmol/L)	0.369	1.454	0.065	0.084 ~ 24.985	1.447	0.799
HDLc 降低(男性 < 1.04 mmol/L, 女性 < 1.2 mmol/L)	-0.074	1.008	0.005	0.129 ~ 6.688	0.928	0.941
hs-CRP 升高(≥ 1 mg/L = 1)	0.541	0.892	0.368	0.299 ~ 9.868	1.717	0.544
同型半胱氨酸升高(> 10 μmol/L)	0.068	1.391	0.002	0.070 ~ 16.342	1.070	0.961
内脂素水平	0.735	0.352	4.363	1.046 ~ 4.160	2.086	0.037

3 讨 论

2005 年,Fukuhara 在小鼠内脏脂肪组织中发现一种具有类胰岛素效应的“新型”脂肪因子,相对分子质量为 52 kDa,命名为内脂素(visfatin)^[4]。随后的研究却显示,内脂素并非一种新型的肽类大分子,实际上与前 B 细胞克隆增强因子(pre-B cell colony-enhancing factor,PBEF)、细胞内的尼克酰胺磷酸核糖转移酶(nicotinamide phosphoribosyl transferase,NAMPT)为同一种分子,故目前也统称为“NAMPT/PBEF/Visfatin”。Spiroglou 等^[5]研究发现,在动脉粥样硬化斑块中平滑肌细胞和泡沫细胞均高表达内脂素。局部组织和循环血液中的内脂素水平与易损斑块、急性冠状动脉综合征密切相关。但对于血清内脂素水平与慢性 SCAD 之间的关系,目前研究相对较少,且缺乏一致的结论。

本研究尽管样本例数相对较小,但结果已初步显示慢性 SCAD 患者外周血中的内脂素水平明显升

高。与冠心病对照组相比,慢性 SCAD 患者外周血液中内脂素水平的这种差异具有统计学意义。此外,本研究还显示血清内脂素水平可能是冠心病发生的一个独立危险因素。本研究结论与一个来自于希腊人群的小样本临床研究基本一致,而且入选人群也均为慢性 SCAD^[6]。但另外一个来自于韩国的临床研究则得出完全相反的研究结果^[7];在该研究中,血清内脂素水平与造影诊断冠心病之间并不存在相关性。对于这种结论的差异,可能的解释是与入选患者临床情况不完全相同有关。在韩国的研究中,造影诊断的冠心病患者中并非全部是慢性 SCAD,还纳入了部分急性冠状动脉综合征患者。

在本研究中,循环血中内脂素水平与 hs-CRP、血小板总数密切相关,也与血液中白细胞数量有一定程度的相关性。而且在慢性 SCAD 患者中,内脂素水平直接受血液 hs-CRP 水平的影响。由于 hs-CRP、血小板和白细胞数量均与机体炎症状态有关,故本研究提示血清内脂素可作为一种炎症标志物,

用来反映机体全身的炎症状态。但值得注意的是,本研究结果显示血清内脂素水平与反映脂肪堆积程度的物理指标(体重、腰围)并不相关。Chang 等^[8]对 53 例非糖尿病患者的皮下脂肪和腹腔内脏脂肪组织进行逆转录-聚合酶链反应检测发现,脂肪组织的内脂素 mRNA 表达与肥胖无关,而与包括 CD68(巨噬细胞特异性标记物)、肿瘤坏死因子 α 在内的致炎基因表达密切相关。综合这些研究证据,说明内脂素虽然是一种脂肪因子,但脂肪组织尤其是脂肪细胞并非机体内脂素的唯一来源。循环血液中的内脂素作为一种炎症标志物,可能更多的是来源于循环血液中的炎症细胞、肝脏、脾脏等非脂肪组织。

在动脉粥样硬化进程中,内脂素可参与炎症、血管内皮功能障碍、平滑肌细胞增殖、泡沫细胞形成^[9]。本研究证实,血清内脂素水平在慢性 SCAD 患者中明显升高,并与炎症标记物 hs-CRP 密切相关,是慢性 SCAD 的独立危险因素。对于血清内脂素在冠心病中的临床价值和病理生理机制,尚需更深入的研究加以阐述。

[参考文献]

- [1] Montecucco F, Cea M, Cagnetta A, et al. Nicotinamide phosphoribosyl transferase as a target in inflammation-related disorders[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(23): 2930-938.
- [2] Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M, et al. Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable ca-

- rotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization[J]. *Circulation*, 2007, 115(8): 972-980.
- [3] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(1): 3-22.
- [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] Spiroglou SG, Kostopoulos CG, Varakis JN, et al. Adipokines in periaortic and epicardial adipose tissue: differential expression and relation to atherosclerosis[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2010, 17(2): 115-130.
- [6] Kadoglou NP, Gkонтopoulos A, Kapelouzou A, et al. Serum levels of vaspin and visfatin in patients with coronary artery disease-Kozani study[J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(1-2): 48-52.
- [7] Choi KM, Lee JS, Kim EJ, et al. Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(2): 203-207.
- [8] Chang YC, Chang TJ, Lee WJ, et al. The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyl transferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids[J]. *Metabolism*, 2010, 59(1): 93-99.
- [9] 江高峰, 秦旭平, 李洁, 等. 免疫炎症反应在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J]. *中南医学科学杂志*, 2015, 43(2): 212-216.

(此文编辑 曾学清)