

# 血清 YKL-40 水平与 2 型糖尿病患者冠状动脉病变程度的相关性

郑建雷<sup>1</sup>, 孙政<sup>2</sup>, 陆林<sup>2</sup>, 张奇<sup>2</sup>, 张瑞岩<sup>2</sup>, 沈卫峰<sup>2</sup>

(1. 浙江省人民医院心内科, 浙江省杭州市 310014; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院心内科, 上海市 200025)

[关键词] 2 型糖尿病; 冠状动脉病变; YKL-40

[摘要] **目的** 探讨血清 YKL-40 水平与 2 型糖尿病患者冠状动脉病变程度的关系。**方法** 选择因心绞痛行冠状动脉造影的 2 型糖尿病患者 197 例, 根据造影结果, 冠状动脉正常为对照组 ( $n=89$ ), 冠状动脉病变为冠心病组 ( $n=108$ )。根据冠状动脉病变支数分为单支病变、双支病变和三支病变; Gensini 积分评价冠状动脉病变狭窄程度。ELISA 测定血清 YKL-40 和高敏 C 反应蛋白水平 (hs-CRP)。**结果** 冠心病组和对照组间血清 YKL-40、hs-CRP、收缩压、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B、脂蛋白 (a)、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白水平及吸烟率存在明显的差异 ( $P < 0.05$ )。不同冠状动脉病变支数组血清 YKL-40 水平和 Gensini 积分存在显著差异 ( $P < 0.01$ ); 血清 YKL-40 与 Gensini 积分存在明显相关性 ( $r=0.611, P < 0.01$ )。Logistic 回归分析显示, 血清 YKL-40 是 2 型糖尿病患者罹患冠心病的危险因素 (OR = 1.229, 95% CI 为 1.086 ~ 1.427,  $P = 0.003$ )。**结论** YKL-40 可能参与 2 型糖尿病粥样硬化的发生发展过程, 血清 YKL-40 水平与 2 型糖尿病患者冠状动脉病变的严重性相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## Association Between Serum YKL-40 Level and Degree of Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

ZHENG Jian-Lei<sup>1</sup>, SUN Zheng<sup>2</sup>, LU Lin<sup>2</sup>, ZHANG Qi<sup>2</sup>, ZHANG Rui-Yan<sup>2</sup>, and SHEN Wei-Feng<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, People's Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou, Zhejiang 310014, China; 2. Department of Cardiology, Ruijin Hospital, School of Medicine of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China)

[KEY WORDS] Type 2 Diabetes Mellitus; Coronary Artery Disease; YKL-40

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the association between serum YKL-40 and degree of coronary artery disease (CAD) in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** 197 patients with type 2 diabetes mellitus undergoing coronary angiography because of angina-like symptoms were divided into control group ( $n=89$ ) and CAD group ( $n=108$ ) according to the absence or presence of significant coronary stenosis (luminal diameter narrowing of  $\geq 50\%$ ). The degree of CAD was graded as single-, double- or three-vessel disease, and Gensini score was used to evaluate the extent of CAD. Serum YKL-40 and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels were assessed by ELISA. **Results** Compared with control group, CAD patients were more cigarette smoker and had higher systolic blood pressure and serum levels of total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDLC), apolipoprotein B (ApoB), lipoprotein (a) (Lp(a)), 2 h postprandial blood glucose (2h BG), HbA1c, YKL-40, and hs-CRP (all  $P < 0.05$ ). Serum YKL-40 level was increased in patients with CAD, which was more remarkable in those with two- or three-vessel disease ( $P < 0.01$ ), and the Gensini score of single-vessel disease was lower than that of two-disease and three-disease vessel ( $P < 0.01$ ). Furthermore, significant correlation between serum YKL-40 and Gensini score was observed ( $r=0.611, P < 0.01$ ). Multivariate Logistic regression analysis indicated that serum YKL-40 was a risk factor for CAD in patents with 2 diabetes mellitus (OR = 1.229, 95% CI was 1.086 ~ 1.427,  $P = 0.003$ ). **Conclusions** YKL-40 may be involved in the initiation and development of atherosclerosis in diabetic patients, and serum YKL-40 level is associated with the severity of CAD in patients with type 2 diabetes mellitus.

糖尿病患者冠心病的发生率是非糖尿病患者 的 2~4 倍, 这与糖尿病患者存在严重的血脂紊乱、

[收稿日期] 2012-03-13

[作者简介] 郑建雷, 博士, 研究方向为冠心病介入, E-mail 为 zhengjianlei@yahoo.com.cn。通讯作者沈卫峰, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠状动脉粥样硬化的基础与临床, E-mail 为 rjshenweifeng@yahoo.com.cn。

血压及血糖水平控制不佳以及加剧的炎症反应相关<sup>[1,2]</sup>。YKL-40是一个新近发现的炎症因子,也称人软骨糖蛋白39(HC-gp39),其血清浓度升高与冠状动脉病变进展以及临床不良事件发生率成正相关<sup>[3,4]</sup>。1型和2型糖尿病患者较非糖尿病患者血清YKL-40水平明显升高<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨血清YKL-40水平升高与2型糖尿病患者冠状动脉病变程度的关系。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选择2008年9月~2009年3月因胸痛行冠状动脉造影的197例2型糖尿病患者,其中男性106例,女性91例,年龄 $65.3 \pm 9.6$ 。108例经冠状动脉造影证实至少一支冠状动脉主干或其主要分支内径狭窄 $\geq 50\%$ 为冠心病组;另外89例冠状动脉造影正常或无严重狭窄为对照组。根据冠状动脉病变支数分为单支、双支和三支病变。如果左主干狭窄 $\geq 50\%$ ,判断为双支病变。排除标准:近3个月内发生ST段抬高和非ST段抬高的心肌梗死患者,2周内发生过不稳定型心绞痛、严重心功能不全(NYHA III-IV级)、恶性肿瘤、感染或严重肝肾功能不全。

### 1.2 资料收集及生化指标测定

收集所有患者的临床资料,包括年龄、性别、体质指数(BMI)、吸烟史、血压等。收集空腹非抗凝全血标本,3000 r/min离心15 min,分装血清于1.5 mL EP管中,储存于 $-80^\circ\text{C}$ 冰箱中备用。采用标准法在Hitachi 912分析仪(Roche Diagnostics, Germany)上测定血糖、HbA1c以及血脂,包括甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、载脂蛋白A(ApoA)、载脂蛋白B(ApoB)和脂蛋白(a)[Lp(a)]。

### 1.3 血清YKL-40和高敏C反应蛋白测定

ELISA测定血清YKL-40和高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,YKL-40试剂盒由美国Quidel公司提供,YKL-40最低测试灵敏度为 $20 \mu\text{g/L}$ ,组内和组间差异分别为 $5.6\% \sim 6.6\%$ 和 $6.0\% \sim 7.0\%$ ;hs-CRP试剂盒由美国Biocheck, Laboratories, Toledo, OH公司提供。以上操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

### 1.4 冠状动脉造影及病变评分

冠状动脉病变内径狭窄程度采用Gensini评分标准<sup>[6]</sup>进行:狭窄 $\leq 25\%$ 为1分, $26\% \sim 50\%$ 为2分, $51\% \sim 75\%$ 为4分, $76\% \sim 90\%$ 为8分, $91\% \sim$

$99\%$ 为16分, $100\%$ 为32分。不同节段冠状动脉评分还应乘以相应系数:左主干 $\times 5$ ,左前降支近端 $\times 2.5$ ,中段 $\times 1.5$ ,远段 $\times 1$ ;第1对角支 $\times 1$ ,第2对角支 $\times 0.5$ ;回旋支近段 $\times 2.5$ ,远段及后降支均 $\times 1$ ,后侧支 $\times 0.5$ ;右冠状动脉近、中、远及后降支均 $\times 1$ ,后侧支 $\times 0.5$ 。每例患者冠状动脉狭窄的最终积分为各分支积分之和。狭窄程度的冠状动脉造影定量分析(QCA)借助影像分析系统(Centricity Cardiology CA 1000. v1.0, USA),由2名经验丰富的心导管医师对左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉管腔内径狭窄情况进行评价。

### 1.5 统计学方法

连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量以频数表示。两组间计数资料比较用 $\chi^2$ 检验,计量资料利用非配对 $t$ 检验,或者非参数Mann-Whitney U检验。多变量Logistic回归分析评估2型糖尿病合并冠心病的独立危险因素;方差分析分别评价YKL-40和Gensini积分与冠状动脉病变支数之间的关系;YKL-40和Gensini积分相关性分析采用Spearman检测。

## 2 结果

### 2.1 基线特征

冠心病组吸烟比例增高,收缩压、TC、LDLC、ApoB、Lp(a)、2hBG、HbA1c以及血清YKL-40和hs-CRP水平均显著高于对照组(表1)。

表1. 两组基线特征

Table 1. The baseline characteristics in the two groups

项目	对照组 (n=89)	冠心病组 (n=108)	P值
年龄(岁)	64.4 $\pm$ 8.4	66.1 $\pm$ 10.4	0.152
男性(例)	48(53.9%)	58(53.7%)	0.642
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.9 $\pm$ 2.8	26.5 $\pm$ 2.5	0.082
高血压(例)	58(65.2%)	75(69.4%)	0.524
吸烟(例)	19(21.3%)	39(36.1%)	0.024
收缩压(mmHg)	130.7 $\pm$ 15.3	137.7 $\pm$ 22.1	0.014
舒张压(mmHg)	80.9 $\pm$ 8.3	82.6 $\pm$ 8.3	0.336
TC(mmol/L)	4.53 $\pm$ 0.79	4.84 $\pm$ 0.91	0.005
TG(mmol/L)	2.10 $\pm$ 0.98	2.17 $\pm$ 1.08	0.840
HDL(mmol/L)	1.08 $\pm$ 0.21	1.04 $\pm$ 0.17	0.241
LDLC(mmol/L)	2.81 $\pm$ 0.62	3.11 $\pm$ 0.67	0.001
ApoA(g/L)	1.15 $\pm$ 0.12	1.12 $\pm$ 0.11	0.072
ApoB(g/L)	0.94 $\pm$ 0.17	1.02 $\pm$ 0.15	0.003
Lp(a)(g/L)	0.21 $\pm$ 0.09	0.25 $\pm$ 0.13	0.047
空腹血糖(mmol/L)	6.50 $\pm$ 1.30	6.93 $\pm$ 2.09	0.401
2hBG(mmol/L)	9.98 $\pm$ 3.76	11.86 $\pm$ 3.55	<0.001
HbA1c	6.56% $\pm$ 1.01%	6.98% $\pm$ 0.84%	0.001
hs-CRP(mg/L)	2.78 $\pm$ 1.36	3.70 $\pm$ 1.99	0.002
YKL-40( $\mu\text{g/L}$ )	75.28 $\pm$ 35.23	109.62 $\pm$ 64.66	<0.001

## 2.2 多变量分析

将表 1 中两组在单变量分析中存在统计学差异的参数以及年龄和性别进行多变量 Logistic 回归分析,结果发现,吸烟、收缩压、LDLC、2hBG、YKL-40 和 hs-CRP 水平是 2 型糖尿病患者罹患冠心病的独立危险因素(表 2)。

表 2. 多变量 Logistic 回归分析

Table 2. Multivariate Logistic regression analysis

指标	OR	95% CI	P 值
吸烟	2.426	1.058 ~ 5.567	0.036
收缩压	1.021	1.001 ~ 1.042	0.046
LDLC	2.677	1.045 ~ 6.857	0.040
2hBG	1.160	1.042 ~ 1.291	0.007
YKL-40	1.229	1.086 ~ 1.427	0.003
hs-CRP	1.420	1.127 ~ 1.789	0.003

## 2.3 血清 YKL-40 水平与冠状动脉病变程度的关系

单支病变组( $n=30$ )、双支病变组( $n=54$ )和三支病变组( $n=24$ )血清 YKL-40 水平分别为  $80.35 \pm 33.31 \mu\text{g/L}$ 、 $108.71 \pm 62.78 \mu\text{g/L}$  和  $148.26 \pm 79.30 \mu\text{g/L}$ ,组间比较差异显著( $P < 0.01$ );Gensini 积分显示单支病变组( $16.83 \pm 6.01$ 分)、双支病变( $25.74 \pm 8.09$ 分)和三支病变组( $41.88 \pm 9.63$ 分)组间存在明显的差异( $P < 0.01$ )。血清 YKL-40 水平和 Gensini 积分之间存在明显的相关性( $r = 0.611, P < 0.01$ ;图 1)。

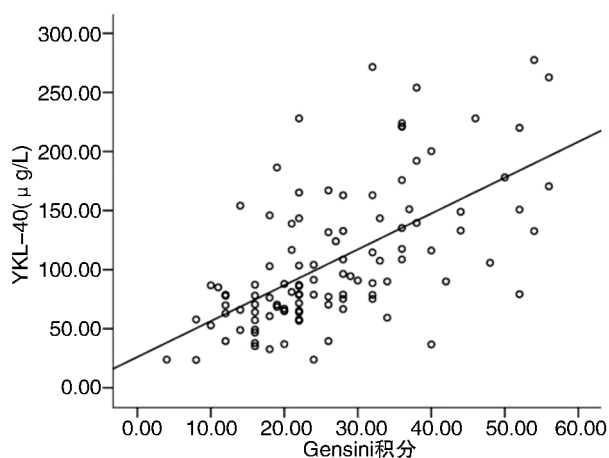


图 1. 血清 YKL-40 水平与 Gensini 积分之间的相关性分析

Figure 1. The correlation between serum YKL-40 and Gensini score

## 3 讨论

以往的研究证实,炎症在动脉粥样硬化过程中起重要的作用。糖尿病时,由于糖脂代谢紊乱和血压异常,因此引起持续的低度炎症反应,进而导致心血管并发症。YKL-40 被认为是粥样硬化、胰岛素抵抗及内皮功能异常相关的炎症因子<sup>[5]</sup>。本研究中,2 型糖尿病并发冠心病患者血清 YKL-40 水平明显升高,后者与冠状动脉病变严重程度呈正相关。并且,升高的血清 YKL-40 水平可能参与 2 型糖尿病冠心病的发生发展。

在粥样病变早期,当巨噬细胞进入内皮下较深的部位,YKL-40 mRNA 表达增高。这说明 YKL-40 在诱导单核细胞进入血管内皮下进而形成泡沫细胞和促进粥样斑块方面起着重要的作用。通过 ox-LDL 刺激巨噬细胞转变成泡沫细胞的上清液中大量表达 YKL-40。另外,YKL-40 具有促进血管平滑肌细胞迁移和脐静脉内皮细胞分支性管状形成<sup>[5]</sup>。研究发现,急性冠状动脉综合征患者血清 YKL-40 水平明显升高,且其程度与冠状动脉病变进展相关<sup>[3]</sup>。在稳定型冠心病及老年患者,血清 YKL-40 水平与全因及心血管死亡相关<sup>[4,7]</sup>。这些研究表明,YKL-40 可能参与粥样硬化的发生和发展过程。

研究已发现,糖尿病患者较正常对照者血清 YKL-40 水平明显升高<sup>[5]</sup>,而且,糖尿病患者尿蛋白水平随 YKL-40 水平升高而增加<sup>[8,9]</sup>。蛋白尿是肾血管内皮损伤的标志,也是糖尿病心血管并发症的独立预测因子,尿蛋白的增加与冠状动脉病变严重程度呈正相关<sup>[10]</sup>。2 型糖尿病合并肥胖患者血清 YKL-40 水平与胰岛素抵抗及炎症因子存在相关性,经低热量摄入减轻体重后 YKL-40 水平亦随之下降<sup>[11]</sup>。这些研究提示,血清 YK-40 与糖尿病患者内皮损伤及胰岛素抵抗存在相关性,从而促进糖尿病粥样硬化的发生。

本研究结果发现,2 型糖尿病合并冠心病患者血清 YKL-40 水平较糖尿病非冠心病患者明显升高,除血清 YKL-40 外,吸烟、收缩压、LDLC、2hBG 及血清 hs-CRP 均是 2 型糖尿病合并冠心病的危险因素。这些说明,除了持续的低度炎症状态外,血糖和血脂紊乱以及控制不佳的血压,共同促进糖尿病粥样硬化的发生和发展。此外,本研究结果还发现血清 YKL-40 随着冠状动脉病变血管支数增加而逐渐升高,血清 YKL-40 与 Gensini 积分之间存在正相关,进一步证实冠状动脉病变严重性与炎症反应之

间存在一致性<sup>[12,13]</sup>。因此, YKL-40 不仅与糖尿病冠心病的严重性相关, 并且可能参与 2 型糖尿病患者粥样硬化的发生发展过程。

本研究不足之处包括: 横断面研究不能反映血清 YKL-40 水平与糖尿病冠心病之间的因果关系, 因此, 在判断 YKL-40 是糖尿病冠心病的始动因素还是糖尿病炎症反应过程中的伴随因子, 有待于前瞻性地研究进一步证实。另外, 由于本研究的样本量相对较少, 可能造成某些参数在统计学上的偏倚, 因此, 有必要设计更大样本量的相关性研究, 进一步论证血清 YKL-40 与糖尿病合并冠心病之间的关系。

#### [参考文献]

- [1] Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial[J]. *Diabetes Care*, 1993, 16 (2): 434-444.
- [2] 卢雪玲, 谢自敬, 王宁, 等. 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化若干危险因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14 (5): 426-429.
- [3] Zheng JL, Lu L, Hu J, et al. Increased serum YKL-40 and C-reactive protein levels are associated with angiographic lesion progression in patients with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210 (2): 590-595.
- [4] Kastrup J, Johansen JS, Winkel P, et al. CLARICOR Trial Group. High serum YKL-40 concentration is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with stable coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30 (9): 1 066-072.
- [5] Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40-an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 8: 61.
- [6] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51 (3): 606.
- [7] Rathcke CN, Raymond I, Kistorp C, et al. Low grade inflammation as measured by levels of YKL-40: association with an increased overall and cardiovascular mortality rate in an elderly population [J]. *Int J Cardiol*, 2010, 143 (1): 35-42.
- [8] Rathcke CN, Persson F, Tarnow L, et al. YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32 (2): 323-328.
- [9] Brix JM, Höllerl F, Koppensteiner R, et al. YKL-40 in type 2 diabetic patients with different levels of albuminuria [J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41 (6): 589-596.
- [10] Hoseini VN, Rasouli M. Microalbuminuria correlates with the prevalence and severity of coronary artery disease in non-diabetic patients[J]. *Cardiol J*, 2009, 16 (2): 142-145.
- [11] Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, et al. Increased circulating and visceral adipose tissue expression levels of YKL-40 in obesity-associated type 2 diabetes are related to inflammation: impact of conventional weight loss and gastric bypass[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96 (1): 200-209.
- [12] Zouridakis E, Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris [J]. *Circulation*, 2004, 110 (13): 1 747-753.
- [13] 陈启, 马礼坤, 孙向东, 等. 冠心病患者血清脂联素、YKL-40 水平的变化及其与冠状动脉病变程度的关系 [J]. *蚌埠医学院学报*, 2010, 35 (4): 361-363.

(此文编辑 文玉珊)