

老年冠心病患者血浆网膜素 1 及内脂素水平分析

王小清¹, 窦灵芝¹, 王秀华²

(1. 中南大学湘雅二医院老年病科, 湖南省长沙市 410011; 2. 中南大学护理学院, 湖南省长沙市 410013)

[关键词] 冠心病; 网膜素 1; 内脂素; 稳定型心绞痛; 不稳定型心绞痛

[摘要] **目的** 观察老年冠心病患者血浆网膜素 1、内脂素水平的变化, 并探讨其临床意义。**方法** 采用酶联免疫吸附法测定 59 例老年冠心病患者(年龄 ≥ 60 岁; 冠心病组)及 31 例健康者(年龄 ≥ 60 岁; 对照组)的血浆网膜素 1、内脂素浓度。依据临床症状将冠心病组分为 2 个亚组: 稳定型心绞痛(SAP)组 29 例, 不稳定型心绞痛(UAP)组 30 例; 依据 NYHA 心功能分级将冠心病组分为 3 个亚组: 即心功能 I 级组 11 例, 心功能 II、III 级组 36 例, 心功能 IV 级组 12 例。**结果** (1) 冠心病组血浆网膜素 1 水平显著低于对照组(717.63 ± 229.11 ng/L 比 1115.49 ± 361.41 ng/L, $P=0.000$); SAP 组、UAP 组均显著低于对照组(780.32 ± 273.19 ng/L 比 1115.49 ± 361.41 ng/L, 652.81 ± 152.94 ng/L 比 1115.49 ± 361.41 ng/L, 均 $P < 0.05$)。 (2) 冠心病组血浆内脂素水平显著高于对照组(19.22 ± 6.73 $\mu\text{g/L}$ 比 13.31 ± 1.69 $\mu\text{g/L}$, $P=0.002$), 且 SAP 组、UAP 组显著高于对照组(17.92 ± 4.19 $\mu\text{g/L}$ 比 13.31 ± 1.69 $\mu\text{g/L}$, 20.43 ± 8.31 $\mu\text{g/L}$ 比 13.31 ± 1.69 $\mu\text{g/L}$, 均 $P < 0.05$)。 (3) 心功能 I 级组、II 和 III 级组、IV 级组, 血浆网膜素 1 水平(1033.87 ± 277.84 ng/L, 676.58 ± 137.25 ng/L, 540.35 ± 59.49 ng/L) 逐渐下降, 内脂素水平(13.00 ± 1.19 $\mu\text{g/L}$, 19.08 ± 2.97 $\mu\text{g/L}$, 25.23 ± 11.30 $\mu\text{g/L}$) 逐渐升高, 3 组之间比较这两项指标均有显著差异(均 $P < 0.05$)。 (4) 血浆网膜素 1 水平与收缩压呈显著负相关($r = -0.264$, $P = 0.041$), 与血浆高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)水平呈显著正相关($r = 0.271$, $P = 0.038$); 血浆内脂素水平与总胆固醇呈显著正相关($r = 0.292$, $P = 0.025$), 与 HDLC 水平呈显著负相关($r = -0.266$, $P = 0.039$)。 (5) 血浆网膜素 1 与内脂素水平之间呈显著负相关($r = -0.280$, $P = 0.032$); 多元线性逐步回归分析显示网膜素 1、内脂素均可能受 HDLC 水平的影响; Logistic 回归分析显示在冠心病的发生中内脂素可能是危险因素。**结论** (1) 网膜素 1 水平的降低及内脂素水平的升高均可能参与了冠心病的发生发展过程。 (2) 网膜素 1 与内脂素可能分别为保护因子及致炎因子, 且均可能与脂代谢有关。 (3) 内脂素是冠心病发生的独立危险因素。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

Analysis of the Plasma Levels of Omentin-1 and Visfatin in Senile Coronary Heart Disease Patients

WANG Xiao-Qing¹, DOU Ling-Zhi¹, and WANG Xiu-Hua²

(1. Department of Geriatrics, Second Hospital of Xiangya, Central South University, Changsha, Hunan 410011, China; 2. School of Nursing, Central South University, Changsha, Hunan 410013, China)

[KEY WORDS] Coronary Heart Disease; Omentin-1; Visfatin; Stable Angina Pectoris; Unstable Angina Pectoris

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the alteration of plasma levels of omentin-1, visfatin in old patients with coronary heart disease (CHD) and to explore its clinical significance. **Methods** Plasma omentin-1, visfatin levels were measured in 90 subjects [29 stable angina pectoris (SAP) cases, 30 unstable angina pectoris (UAP) cases and 31 age- and sex-matched healthy controls, age ≥ 60 years] using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) methods. According to the NYHA classification, 59 CHD were divided into three groups: functional I class for 11 cases, functional II/III class for 36 cases, functional IV class for 12 cases. **Results** (1) The plasma level of omentin-1 in coronary heart disease patients was significantly lower than that of the control group (717.63 ± 229.11 ng/L vs 1115.49 ± 361.41 ng/L, $P =$

[收稿日期] 2013-06-05

[基金项目] 湖南省自然科学基金课题(12JJ5044)

[作者简介] 王小清, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事老年心血管病研究, E-mail 为 hnxiaoqingw@sohu.com。窦灵芝, 硕士研究生, 研究方向为老年心血管病, E-mail 为 dlz052628@126.com。通讯作者王秀华, 博士, 副教授, 硕士研究生导师, 主要从事医学教育以及老年心血管病研究, E-mail 为 xiuhua203@163.com。

0.000), and SAP group's, UAP group's were all significantly lower than control group (respectively 780.32 ± 273.19 ng/L vs 1115.49 ± 361.41 ng/L, 652.81 ± 152.94 ng/L vs 1115.49 ± 361.41 ng/L, all $P < 0.05$). (2) The plasma level of visfatin in CHD patients was significantly higher than the control group (19.22 ± 6.73 $\mu\text{g/L}$ vs 13.31 ± 1.69 $\mu\text{g/L}$, $P = 0.002$), the level of visfatin of SAP group and UAP group were all significantly higher than that of the control group (17.92 ± 4.19 $\mu\text{g/L}$ vs 13.31 ± 1.69 $\mu\text{g/L}$, 20.43 ± 8.31 $\mu\text{g/L}$ vs 13.31 ± 1.69 $\mu\text{g/L}$, respective, all $P < 0.05$). (3) With the increase of NYHA class, the plasma omentin-1 level decreased, while visfatin levels increased gradually, and among the three groups, there were significant differences (omentin-1 respectively 1033.87 ± 277.84 ng/L, 676.58 ± 137.25 ng/L, 540.35 ± 59.49 ng/L, visfatin respectively 13.00 ± 1.19 $\mu\text{g/L}$, 19.08 ± 2.97 $\mu\text{g/L}$, 5.23 ± 11.30 $\mu\text{g/L}$, all $P < 0.05$). (4) The plasma omentin-1 level was negative correlated with systolic blood pressure (SBP) ($r = -0.264$, $P < 0.05$), positively correlated with high density lipoprotein cholesterol (HDLC) level ($r = 0.271$, $P < 0.05$). The plasma visfatin level was positively correlated with total cholesterol (TC) ($r = 0.292$, $P < 0.05$), negatively correlated with HDLC level ($r = -0.266$, $P < 0.05$). (5) There was negative correlation between plasma omentin-1 and visfatin levels ($r = -0.280$, $P < 0.05$). Multiple linear stepwise regression analysis showed that omentin-1 and visfatin levels all might be affected by HDLC level. Logistic regression analysis showed that visfatin may be independent risk factor of CHD. **Conclusions** (1) Decreased levels of omentin-1 and increased levels of visfatin may be involved in the occurrence and development of CHD. (2) Omentin-1 and visfatin separately may be protection and proinflammatory cytokines and may be related to lipid metabolism. (3) Visfatin may be an independent risk factor for coronary heart disease.

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 是指由于冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或阻塞导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病, 为动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 导致器官病变最常见的类型, 其病理基础是冠状动脉粥样硬化。冠状动脉粥样硬化不仅仅是一种动脉壁内脂质堆积性疾病, 炎症反应及免疫过程也参与了 As 的发生、发展。近年来研究发现某些脂肪细胞因子除了参与糖脂代谢的调节, 在调节免疫反应及炎症反应中也发挥了重要的作用^[1], 其与 As 的关系也初步为人们所认识。网膜素 (omentin) 是在 2003 年新发现的由人类网膜组织表达并分泌的一种脂肪细胞因子; 网膜素有两种形式, 即网膜素 1 和网膜素 2, 其中外周血中主要以网膜素 1 的形式存在。研究表明: 网膜素 1 是一种新的抗炎细胞因子。有研究发现, 冠心病患者血浆网膜素 1 水平下降, 由此推测网膜素 1 也可能参与冠状动脉粥样硬化的发生。但网膜素 1 是否参与了冠心病的发展过程, 相关研究甚少。内脂素 (visfatin) 是 2005 年由 Fukuhara 等^[2] 发现的新的脂肪细胞因子, 主要由内脏脂肪组织分泌, 有类胰岛素作用, 具有降低血糖、调节糖脂代谢、参与炎症应答、免疫调节等多种生物学活性, 与肥胖、2 型糖尿病及胰岛素抵抗有关。相关研究认为由于内脂素有致炎症作用, 增加了肥胖患者发生心血管事件的危险性。但也有研究发现内脂素与高敏 C 反应蛋白 (high-sensitive C-reactive protein, hs-CRP) 无相关性, 可能其与致炎作用无关。尽管对于内脂素是致炎因子还是抗炎因子尚存在分歧, 但近年来的研究更倾向于

认为内脂素是一种新的炎症调节剂, 具有致炎作用。研究表明内脂素在粥样硬化斑块的不稳定性过程中也可能起重要作用^[3], 但其在心血管疾病中的具体作用机制尚不明确。

基于上述论述, 本研究拟通过一组老年冠心病患者, 观察血浆网膜素 1、内脂素水平的变化, 初步探讨它们在冠心病的发生、发展过程中的作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象及分组

选择 2012 年 7 月至 12 月在中南大学湘雅二医院通过冠状动脉造影或冠状动脉 CT 血管造影 (CT angiography, CTA) 等明确诊断为冠心病的老年患者 59 例 (冠心病组), 其中男性 36 例, 女性 23 例; 另选同期健康体检者 31 例作为对照组, 其中男性 20 例, 女性 11 例。冠心病组、对照组年龄均 ≥ 60 岁。根据临床症状将冠心病组分为 2 个亚组: 稳定型心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 组 29 例, 不稳定型心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 组 30 例; 按美国纽约心脏病学会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级法将冠心病组分为 3 个亚组: 心功能 I 级组 11 例, 心功能 II、III 级组 36 例, 心功能 IV 级组 12 例。所有研究对象都签署知情同意书。

病例排除标准: 严重肝、肾功能不全; 严重全身疾病 (如呼吸系统、消化系统、神经系统等疾病); 恶性肿瘤; 各种急、慢性感染性疾病; 自身免疫性疾病或结缔组织病; 最近 3 个月有过重大创伤、外科

手术。

1.2 诊断标准

稳定型心绞痛及不稳定型心绞痛诊断标准:按照 2009 年中华医学会心血管分会制订的指南标准评定。心功能分级:按照 1928 年美国纽约心脏病学会提出的 NYHA 分级法,即按诱发心力衰竭症状的活动程度将心功能的受损状况分为 4 级。老年人冠心病诊断标准:按照 1979 年 WHO 推荐的冠心病诊断标准及 1990 年中华医学会老年分会制订的老年人标准选择老年冠心病患者,年龄 ≥ 60 岁。

1.3 仪器设备和试剂

80-2 台式离心机,由上海手术机械厂生产; ELX800 全自动酶标分析仪,由 Bio-EK Instrument Inc 公司生产;网膜素酶联免疫吸附测定 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 试剂盒及内脂素 ELISA 试剂盒,均由长沙维尔生物科技公司提供。

1.4 标本处理

冠心病组及对照组均于清晨空腹 10 h 以上,分别测量身高、体重、血压,计算体质指数 (body mass index, BMI),抽取肘静脉血测定血常规、肝肾功能、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 等指标 (由检验科专人质控检验)。同时采集肘静脉血 3 mL 放入乙二胺四乙酸 (ethylenediamine tetraacetic acid, EDTA) 抗凝管,摇匀,2000 r/min 离心 20 min 后,分离上清液冰冻存于 -80°C ,用于集中测定血浆网膜素 1 和内脂素。

1.5 血浆网膜素 1 及内脂素的测定

采用 ELISA 法测定血浆网膜素 1 及内脂素的浓度。网膜素 1 检测范围为 50 ~ 1000 ng/L,内脂素检测范围为 1 ~ 20 $\mu\text{g/L}$ 。

1.6 血清 CRP 及血脂的测定

CRP 及血脂检测均在我院检验科全自动生物化学检测仪上完成,由检验科专人检测。

1.7 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件做统计学分析,各组数据均进行正态性检验和方差齐性检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,性别构成比采用 χ^2 检验,两组数据比较采用独立样本 t 检验,3 组数据比较采用单因素方差分析 (ANOVA);相关性分析采用 Pearson 相关分析方法,多因素分析采用多元线性逐步回归分析;应用二元 Logistic 回归分析评价各变量与冠心病的独立相关性。双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病组与对照组临床资料比较

与对照组相比,冠心病组 BMI、血清总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、CRP 水平均显著升高,高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 水平显著下降,两组间差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$);其他指标如年龄、血压、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、谷丙转氨酶 (alanine transaminase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST)、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐 (serum creatinine, SCr),两组间比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 1)。

表 1. CHD 组与对照组临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data between CHD group and control group

项 目	对照组 ($n = 31$)	CHD 组 ($n = 59$)	P 值
男/女 (例)	20/11	36/23	-
年龄 (岁)	75.85 \pm 8.99	73.90 \pm 8.39	0.321
BMI (kg/m^2)	22.32 \pm 2.61	24.05 \pm 2.92	0.007
SBP (mmHg)	132.84 \pm 12.55	134.83 \pm 14.31	0.515
DBP (mmHg)	75.81 \pm 7.92	74.81 \pm 10.31	0.641
TC (mmol/L)	4.20 \pm 0.57	4.72 \pm 0.86	0.004
TG (mmol/L)	1.20 \pm 0.48	1.55 \pm 0.62	0.006
LDLC (mmol/L)	2.72 \pm 0.78	2.85 \pm 1.03	0.542
HDLC (mmol/L)	1.20 \pm 0.22	1.03 \pm 0.23	0.001
ALT (U/L)	15.82 \pm 6.19	20.74 \pm 14.96	0.080
AST (U/L)	20.92 \pm 4.94	22.76 \pm 8.81	0.283
BUN (mmol/L)	6.10 \pm 1.99	6.16 \pm 2.24	0.899
SCr (mmol/L)	79.33 \pm 30.40	87.58 \pm 23.69	0.159
CRP (mg/L)	3.66 \pm 1.02	7.51 \pm 2.30	0.003

SBP:收缩压 (systolic blood pressure); DBP:舒张压 (diastolic blood pressure)。

2.2 冠心病临床亚组与对照组临床资料比较

SAP 组、UAP 组、对照组 3 组比较, SAP 组、UAP 组血清 TC、TG、CRP 较对照组均升高,差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), HDLC 较对照组显著降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); UAP 组 TC、TG、CRP、HDLC 与 SAP 组比较均无显著差异 (均 $P > 0.05$)。其他指标,3 组间比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$) (表 2)。

表 2. SAP 组、UAP 组与对照组临床资料比较

Table 2. Comparison of clinical data between SAP group, UAP group and control group

项 目	对照组($n=31$)	SAP 组($n=29$)	UAP 组($n=30$)	P_1 值	P_2 值	P_3 值
男/女(例)	20/11	20/9	16/14	-	-	-
SBP(mmHg)	132.84 ± 12.55	133.38 ± 13.28	136.23 ± 15.23	0.880	0.338	0.428
DBP(mmHg)	75.81 ± 7.92	73.61 ± 10.91	75.97 ± 9.73	0.379	0.948	0.349
TC(mmol/L)	4.20 ± 0.57	4.68 ± 0.91	4.75 ± 0.83	0.020	0.007	0.715
TG(mmol/L)	1.20 ± 0.48	1.51 ± 0.61	1.60 ± 0.64	0.037	0.008	0.574
LDLC(mmol/L)	2.72 ± 0.78	2.82 ± 1.20	2.87 ± 0.86	0.685	0.524	0.823
HDLC(mmol/L)	1.20 ± 0.22	1.05 ± 0.24	1.01 ± 0.22	0.010	0.001	0.497
ALT(U/L)	15.82 ± 6.19	20.52 ± 15.90	21.00 ± 14.27	0.157	0.119	0.895
AST(U/L)	20.92 ± 4.94	21.88 ± 8.43	23.62 ± 9.22	0.629	0.176	0.391
BUN(mmol/L)	6.10 ± 1.99	5.63 ± 1.68	6.68 ± 2.60	0.394	0.295	0.063
SCr(mmol/L)	79.33 ± 30.40	88.26 ± 25.89	86.92 ± 21.78	0.192	0.263	0.846
CRP(mg/L)	3.66 ± 1.02	5.79 ± 2.01	6.83 ± 2.72	0.036	0.002	0.316

P_1 值为 SAP 组与对照组比较; P_2 值为 UAP 组与对照组比较; P_3 值为 SAP 组与 UAP 组比较。

2.3 冠心病组与对照组血浆网膜素 1、内脂素水平比较

冠心病组血浆网膜素 1 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义(717.63 ± 229.11 ng/L 比 1115.49 ± 361.41 ng/L, $P=0.000$)。冠心病组血浆内脂素水平显著高于对照组, 差异有统计学意义(19.22 ± 6.73 $\mu\text{g/L}$ 比 13.31 ± 1.69 $\mu\text{g/L}$, $P=0.002$)。

2.4 冠心病临床亚组与对照组血浆网膜素 1、内脂素水平比较

SAP 组、UAP 组血浆网膜素 1 水平与对照组比较均显著下降(780.32 ± 273.19 ng/L 比 1115.49 ± 361.41 ng/L, $P=0.003$; 652.81 ± 152.94 ng/L 比 1115.49 ± 361.41 ng/L, $P=0.000$); UAP 组血浆网膜素 1 水平与 SAP 组比较有下降趋势, 但差异无统计学意义(652.81 ± 152.94 ng/L 比 780.32 ± 273.17 ng/L, $P>0.05$)。

SAP 组、UAP 组血浆内脂素水平与对照组比较均显著升高(17.92 ± 4.19 $\mu\text{g/L}$ 比 13.31 ± 1.69 $\mu\text{g/L}$, $P=0.002$; 20.43 ± 8.31 $\mu\text{g/L}$ 比 13.31 ± 1.69 $\mu\text{g/L}$, $P=0.000$); UAP 组血浆内脂素水平较 SAP 组有升高趋势, 但差异无统计学意义(20.43 ± 8.31 $\mu\text{g/L}$ 比 17.92 ± 4.19 $\mu\text{g/L}$, $P>0.05$)。

2.5 冠心病心功能亚组间血浆网膜素 1、内脂素水平比较

根据 NYHA 分级法将冠心病组分为 3 个亚组

后, 心功能 I 级组血浆网膜素 1 水平较心功能 II、III 级组显著升高, 差异有统计学意义(1033.87 ± 277.84 ng/L 比 676.58 ± 137.25 ng/L, $P=0.000$); 心功能 I 级组血浆网膜素 1 水平较心功能 IV 级组显著升高, 差异有统计学意义(1033.87 ± 277.84 ng/L 比 540.35 ± 59.49 ng/L, $P=0.015$); 心功能 II、III 级组血浆网膜素 1 水平较心功能 IV 级组显著升高, 差异有统计学意义(676.58 ± 137.25 ng/L 比 540.35 ± 59.49 ng/L, $P=0.000$)。

血浆内脂素水平从心功能 I 级组、心功能 II、III 级组至心功能 IV 级组有逐渐上升趋势。心功能 I 级组与心功能 II、III 级组比较, 差异有显著性(13.00 ± 1.19 $\mu\text{g/L}$ 比 19.08 ± 2.97 $\mu\text{g/L}$, $P=0.002$); 心功能 I 级组与心功能 IV 级组比较, 差异有显著性(13.00 ± 1.19 $\mu\text{g/L}$ 比 25.23 ± 11.30 $\mu\text{g/L}$, $P=0.000$); 心功能 II、III 级组与心功能 IV 级组比较, 差异亦有显著性(19.08 ± 2.97 $\mu\text{g/L}$ 比 25.23 ± 11.30 $\mu\text{g/L}$, $P=0.002$)。

2.6 冠心病组血浆网膜素 1、内脂素水平与临床一般资料的关系

冠心病患者血浆网膜素 1 水平与 SBP 呈显著负相关($r = -0.264$, $P < 0.05$), 与 HDLC 呈显著正相关($r = 0.271$, $P < 0.05$), 与性别、年龄、BMI、DBP、TC、TG、LDLC、CRP 之间没有相关性。冠心病患者血浆内脂素水平与 TC 呈显著正相关($r =$

0.292, $P < 0.05$), 与 HDLC 呈显著负相关 ($r = -0.266, P < 0.05$), 与性别、年龄、BMI、血压、TG、LDLC、CRP 无相关性。

2.7 血浆网膜素 1 与内脂素水平的关系

Pearson 相关性分析结果显示, 冠心病患者血浆网膜素 1 水平与内脂素水平呈显著负相关 ($r = -0.280, P = 0.032$)。

2.8 血浆网膜素 1、内脂素影响因素的多元线性逐步回归分析

分别以网膜素 1、内脂素为因变量, 以年龄、性别、BMI、SBP、DBP、TC、TG、LDLC、HDLc、CRP、ALT、AST、BUN、SCr 为自变量, 进行多元线性逐步回归分析, 按 $\alpha = 0.05$ 水准, 结果显示血浆网膜素 1 水平可能受 HDLC ($P = 0.006$) 水平的影响, 回归方程为 $Y = 240.100 + 563.067X_{\text{高密度脂蛋白}}$; 血浆内脂素可能受 HDLC ($P = 0.025$) 的影响, 回归方程为 $Y = 25.529 - 7.720X_{\text{高密度脂蛋白}}$ 。

2.9 Logistic 回归分析

以是否存在冠心病为因变量, 调整性别、年龄、BMI、血压、血脂、CRP 等因素后, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示内脂素、CRP 水平的升高及 HDLC 水平的降低为冠心病发生的独立危险因素 (表 3)。

表 3. 各变量与冠心病相关性的 Logistic 回归分析

Table 3. Logistic regression analysis for correlation between variables and CHD

因素	OR	95% CI	P
HDLc	0.007	0.000 ~ 0.194	0.003
CRP	2.030	1.387 ~ 2.972	0.000
内脂素	1.948	1.302 ~ 2.914	0.001

3 讨论

冠心病是当今世界导致死亡的主要疾患之一, As、血脂代谢异常是其病理基础; 到目前为止大多数学者认为动脉粥样硬化的发生是多种因素综合作用的结果, 涉及遗传, 环境等因素之间的复杂关系。除了传统的危险因素外, 炎症反应、血栓形成及其相关的生物标记物, 如 C 反应蛋白、纤维蛋白原、可溶性细胞黏附因子、白细胞介素 (interleukin, IL)、脂蛋白、同型半胱氨酸等, 均参与了冠心病的发生与发展^[4]。

3.1 冠心病与网膜素 1 的关系

脂肪因子学说是一种已被广泛接受的学说, 脂

肪因子参与炎症反应成为当今研究的热点, 它们直接促进冠心病的发生。网膜素 1 是一种特异性表达于网膜脂肪组织的脂肪细胞因子, 研究发现网膜素是一种新的抗炎细胞因子^[5]。已有的研究^[6]发现网膜素 1 mRNA 主要在人心外膜和网膜脂肪组织中表达, 在皮下和乳内动脉外膜脂肪组织中的表达水平较低, 心外膜脂肪组织和肠系膜脂肪组织与网膜脂肪组织有着共同的胚胎起源。

既往研究^[7,8]发现冠心病组血浆网膜素 1 水平较正常对照组显著下降, 血浆网膜素 1 水平下降为冠心病的独立危险因素。近来研究^[8]还发现急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 亚组血清网膜素 1 水平较 SAP 亚组显著下降, 且差异有统计学意义。但也有研究^[7]认为 ACS 组血浆网膜素水平与 SAP 组比较无变化。本研究发现冠心病组血浆网膜素 1 水平显著低于对照组, 且差异有统计学意义, UAP 组血浆网膜素 1 水平较 SAP 组有下降趋势, 但差异无统计学意义, 与后者研究的结论相符; 这进一步说明了血浆网膜素 1 水平的下降可能与冠心病的发生有关, 但与疾病的急缓似无明显关系。

本研究表明血浆网膜素 1 水平与血清 HDLC 水平呈显著正相关。推测网膜素 1 可能通过调节丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (Akt) 的磷酸化参与了脂质代谢、动脉硬化的发展过程。有人研究发现网膜素可能通过增加 Akt 的磷酸化来增强胰岛素的敏感性^[9], 网膜素 1 水平的降低与胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 的增强有关^[5], 而 IR 所致的高胰岛素血症不仅能够促进肝脏合成 TC, 还使脂蛋白酶活性降低导致 TG 分解障碍, TG 水平升高阻碍了极低密度脂蛋白 (very low density lipoprotein, VLDL) 转变为 HDL, 使 VLDL 水平上升, HDLC 降低。近来研究^[5]也发现血浆网膜素 1 与 HDLC 水平呈正相关, 且研究^[10]证实 HDLC 是血清网膜素 1 变化的独立相关因素, 这些研究支持我们分析的结果。推测网膜素 1 可能是冠心病的“保护因子”。但它的降低能否作为评价冠心病的危险因素指标, 尚需大量临床研究进一步证实。

Duan 等^[11]研究首次发现, 在体外网膜素 1 通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶 (phosphatidylinositol 3 kinase/serine/threonine-specific protein kinase, PI3K/Akt) 信号转导通路来抑制血管平滑肌细胞钙化过程中成骨细胞的分化, 表明低水平的网膜素是动脉钙化的危险因素, 因此, 网膜

素 1 可能具有抗动脉钙化的作用。Xie 等^[12]研究发现,在体内网膜素 1 通过调节核因子 κ B 受体活化因子 (receptor activator for nuclear factor kappa B, RANK) 信号转导通路来改善动脉钙化和骨丢失。动脉钙化通常是在动脉硬化的基础上发生的,动脉硬化是由多种原因如弹力纤维的退变、动脉粥样硬化等导致的主动脉弹性减退,合并有动脉钙化的血管,其硬化程度相对更严重。随着年龄的增加,大动脉弹性逐渐下降,从而出现 SBP 升高, DBP 下降,脉压差增大,若合并小动脉硬化,则 SBP、DBP 均升高。我们的研究也发现,血浆网膜素 1 水平与 SBP 呈显著负相关,即收缩压越高,血浆网膜素 1 水平越低,其动脉硬化程度可能越重。Shibata 等^[13]在对一组男性冠心病患者的研究支持我们的结果。但目前,对冠状动脉钙化认识的观点尚不统一,有的研究认为冠状动脉钙化属“不良”现象,是因为钙化斑块的数量大约反映了在冠状动脉分支中动脉粥样硬化区域的总和,然而,决定冠状动脉预后的因素不仅仅是动脉粥样硬化数量,而且也与每一斑块易于破裂的可能性等有关。从某种意义上来说,钙化可能意味着一种保护作用。因此,网膜素 1 在动脉粥样硬化发展过程中是否具有“有益”作用,尚需进一步研究来证实。由于关于网膜素 1 与血压的关系研究甚少,具体机制还不清楚。

肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 参与了充血性心力衰竭 (congestive heart failure, CHF) 的发病机理已被人们所认识。近来研究^[14]发现网膜素 1 可通过抑制 TNF- α 诱导的超氧化物或血管炎症来发挥抗炎作用。Zhong 等^[15]还发现网膜素 1 可能通过阻断细胞外信号调节激酶/细胞核转录因子 κ B (extracellular signal-regulated kinase/nuclear factor- κ B, ERK/NF- κ B) 通道来抑制 TNF- α 介导的细胞黏附分子即细胞间黏附分子 1 (intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达。本研究表明随着 NYHA 分级的升高,血浆网膜素 1 水平逐渐降低,提示网膜素 1 的下降可能与心力衰竭患者的加重有关。这进一步说明网膜素 1 在冠心病的发展过程中也可能起着重要的作用。但其作用机理还不清楚。我们认为网膜素 1 有可能通过阻断 ERK/NF- κ B 通路抑制 TNF- α 的产生及其介导的 VCAM-1 等炎症因子的产生,从而对冠心病心力衰竭患者起到保护作用,具体作用机制有待进一步研究。这也将为心力衰竭的治疗提供新的方向。

3.2 冠心病与内脂素的关系

内脂素是新近发现的另一种脂肪细胞因子,可能与肥胖、血糖调节和心血管危险因素等相关。内脂素主要由内脏脂肪组织分泌,与皮下脂肪组织无关。Lecleraq 等^[16]认为内脂素是一种前炎症反应因子,可以上调 TNF- α 、IL-8、IL-6 等炎症因子的表达,从而加速心血管疾病的发生发展。Dahl 等^[3]发现内脂素在 CHD 患者的动脉粥样硬化斑块的泡沫细胞和巨噬细胞中均高表达,且急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 患者破裂斑块局部中也有内脂素的高表达,表明不稳定血管损伤时内脂素的表达是增加的,提示内脂素可能介导了斑块的不稳定性及 AMI 的发生,而且在斑块的不稳定性中发挥着重要作用。而 Lim 等^[17]研究发现内脂素具有直接的心脏保护作用。因此,在心血管疾病的发生发展中,内脂素是保护因子还是促炎因子,尚存在分歧,但目前的研究更倾向于认为内脂素加快了心血管疾病的发生与发展。最近一篇 Meta 分析^[18]表明心血管疾病患者有较高的循环内脂素水平。本研究结果也发现 CHD 组血浆内脂素水平显著高于对照组, UAP 组血浆内脂素水平较 SAP 组有升高趋势,但无显著性差异,提示在冠心病患者体内存在内脂素的异常表达,内脂素可能参与了冠心病的发生,但与该疾患的发作急缓似无关系。内脂素具有胰岛素样作用,能够降低血糖水平^[2]。研究发现内脂素可能通过上调髓过氧化物酶增殖体激活受体 γ (PPAR γ) mRNA 水平和胰岛素受体底物 1 (IRS-1) 酪氨酸磷酸化水平使机体胰岛素敏感性增加,进而调节脂质代谢^[19,20]。在小鼠体内,内脂素可能通过促进胆固醇调节元件结合蛋白 2 (SREBP2) 和 HMG CoA 还原酶表达来调节体内胆固醇代谢,使血浆胆固醇 (包括 HDLC) 水平下降^[21],或内脂素可能通过改变主导 TG 代谢上游的某个 (或几个) 基因产生变化,而使整个 TG 代谢受到影响,同时能调节胆固醇代谢^[22]。Mu 等^[23]发现内脂素水平与 BMI、TC、TG、LDLC 呈正相关,与 HDLC 呈负相关。本研究表明血浆内脂素水平与 TC 水平呈显著正相关,与血清 HDLC 呈显著负相关,多元线性逐步回归分析结果提示血浆内脂素水平可能受 HDLC 水平的影响, Logistic 回归分析结果示内脂素为冠心病的独立危险因素。以上研究结果提示内脂素可能参与血脂紊乱的病理生理过程,进而引起冠心病的发生。

Kim 等^[24]的实验发现内脂素可通过诱导信号传导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 中酪氨酸磷酸化,增加

其核移位及 DNA 结合活性,进而上调 IL-6 的表达。研究发现 CHF 患者血清 IL-6、TNF- α 水平显著高于对照组,且 IL-6、TNF- α 水平与左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)呈显著负相关^[25],表明血清 IL-6、TNF- α 在 CHF 的发病机理中发挥着重要作用。推测血浆内脂素有可能通过诱导 STAT3 中酪氨酸磷酸化来上调 IL-6 等炎症因子的表达,参与心力衰竭的发展过程。Kim 等^[26]研究发现内脂素可以通过激活依赖活性氧族(reactive oxygen species, ROS)的 NF- κ B,从而增加细胞黏附分子 ICAM-1、VCAM-1 在血管内皮细胞中的表达。推测内脂素也可能通过激活依赖 ROS 的 NF- κ B 进而增加 VCAM-1 的表达来参与心力衰竭的发展过程。本研究发现,随着 NYHA 分级的逐渐升高,血浆内脂素水平也逐渐升高,且心功能 I 级组、心功能 II、III 级组、心功能 IV 级组组间比较均有显著差异,证实了内脂素水平可能参与心力衰竭的发展过程,今后能否作为心功能严重程度的评价指标值得进一步观察。

3.3 网膜素 1 与内脂素的相关性

有研究发现网膜素 1 通过抑制 TNF- α 诱导的超氧化物或血管炎症来发挥抗炎作用^[20]。Zhong 等^[15]研究结果表明网膜素 1 可能通过阻断 ERK/NF- κ B 通道来抑制 TNF- α 介导的内皮细胞黏附分子即 ICAM-1、VCAM-1 的表达。而内脂素可上调多种炎症因子(如 IL-6、TNF- α 、IL-8、MCP-1 等)的表达而起致炎作用。Kim 等^[26]研究发现内脂素可以通过激活依赖 ROS 的 NF- κ B,来增加细胞黏附分子即 ICAM-1、VCAM-1 在血管内皮细胞中的表达。推测网膜素 1 和内脂素可能通过上述不同的途径来调节 VCAM-1、IL-6 等多种炎症因子的表达,进而参与心力衰竭的发展过程。我们的研究发现,在老年冠心病心力衰竭患者中,血浆网膜素 1 与内脂素水平呈显著负相关,提示在冠心病患者心力衰竭的发展过程中,网膜素 1 和内脂素均发挥着重要作用,但二者作用是相反的。二者变化孰先孰后,是否相互作用尚不能肯定,有待进一步研究。

综上所述,我们的研究将可能为临床检测血浆网膜素 1、内脂素水平的意义提供理论依据,并为冠心病的防治提供新的思路。但该研究存在一些局限性:(1)本研究是一个现况研究,仅能够表明血浆网膜素 1、内脂素水平与冠心病有关系,不能证实血浆网膜素 1 水平的下降和血浆内脂素水平的升高是原发性的还是继发性的;(2)样本量偏小,进一步研究尚需扩大样本量;(3)该研究的人群仅为老年患

者,影响因素多且复杂。

[参考文献]

- [1] Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, et al. The emerging role of adipokines as mediators of inflammation and immune responses[J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2007, 18(34): 313-325.
- [2] 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(5): 426-430.
- [3] 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.
- [4] 李兆亮, 许娟. 血清内脏脂肪素水平与 2 型糖尿病并颈动脉硬化的相关性研究[J]. *中国医师杂志*, 2011, 13(2): 194-196.
- [5] Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408(2): 339-343.
- [6] Fain JN, Sacks HS, Buehrer B, et al. Identification of omentin mRNA in human epicardial adipose tissue: comparison to omentin in subcutaneous, internal mammary artery periaortic and visceral abdominal depots[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2008, 32(5): 810-815.
- [7] 冯小萌, 徐援. 血浆网膜素与冠心病的研究[J]. *中国医师进修杂志*, 2009, 32(34): 21-23.
- [8] Zhong X, Zhang HY, Tan H, et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2011, 32(7): 873-878.
- [9] Yang RZ, Lee MJ, Hu H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(6): 1 253-261.
- [10] 蔡润策, 魏丽, 吴海娅, 等. 肥胖及 2 型糖尿病患者血清网膜素水平及其相关因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88(16): 1 096-099.
- [11] Duan XY, Xie PL, Ma YL, et al. Omentin inhibits osteoblastic differentiation of calcifying vascular smooth muscle cells through the PI3K/Akt pathway[J]. *Amino Acids*, 2011, 41(5): 1 223-231.
- [12] Xie H, Xie PL, Wu XP, et al. Omentin-1 attenuates arterial calcification and bone loss in osteoprotegerin-deficient mice by inhibition of RANKL expression[J]. *Cardiovasc Res*, 2011, 92(2): 296-306.
- [13] Shibata R, Ouchi N, Kikuchi R, et al. Circulating omentin is associated with coronary artery disease in men[J].

- Atherosclerosis, 2011, 219(2): 811-814.
- [14] Yamawaki H, Kuramoto J, Kameshima S, et al. Omentin, a novel adipocytokine inhibits TNF-induced vascular inflammation in human endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 408(2): 339-343.
- [15] Zhong X, Li X, Liu F, et al. Omentin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK/NF- κ B pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(2): 401-406.
- [16] Lecleraq IA, Da Silva Morais A, Schroyen B, et al. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: Mechanisms and consequences [J]. *J Hepatol*, 2007, 47(1): 142-156.
- [17] Lim SY, Davidson SM, Paramanathan AJ, et al. The novel adipocytokine visfatin exerts direct cardioprotective effects [J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 12(4): 1 395-403.
- [18] Chang YH, Chang DM, Lin KC, et al. Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a Meta-analysis and systemic review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(6): 515-527.
- [19] 杨艳, 杨刚毅, 李伶, 等. 内脂素对改善胰岛素抵抗及相关基因的作用 [J]. *解放军医学杂志*, 2009, 34(4): 474-477.
- [20] 王淑艳, 孟晓梅, 陈述林. 内脂素在 2 型糖尿病伴高甘油三酯血症患者网膜脂肪组织中的表达与血脂的关系 [J]. *中国医师杂志*, 2012, 14(5): 615-617, 621.
- [21] 李仁哲, 杨刚毅, 李伶, 等. Visfatin 对大鼠肝脏胆固醇代谢及 SREBP-2 的调控作用 [J]. *第四军医大学学报*, 2008, 29(15): 1 382-384.
- [22] 张亚丽, 李伶, 杨刚毅, 等. Visfatin 基因表达下调对小鼠脂肪细胞及肝细胞脂代谢的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(1): 77-79.
- [23] Mu J, Feng B, Ye Z, et al. Visfatin is related to lipid dysregulation, endothelial dysfunction and atherosclerosis in patients with chronic kidney disease [J]. *J Nephrol*, 2011, 24(2): 177-184.
- [24] Kim JY, Bae YH, Bae MK, et al. Visfatin through STAT3 activation enhances IL-6 expression that promotes endothelial angiogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(11): 1 759-767.
- [25] Tang FK, Hua N, Lu H, et al. Effects of bisoprolol on serum interleukin-6 and tumor necrosis factor- α level in patients with congestive heart failure [J]. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*, 2008, 24(12): 1 177-179.
- [26] 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]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2008, 1783(5): 886-895.
- (此文编辑 曾学清)