

## 不稳定型心绞痛患者血清内脏脂肪素水平的变化及与血管内皮细胞黏附分子的相关性

刘海宁, 孙金玲, 夏尉珉

(滨州医学院附属淄博市中心医院心内科, 山东省淄博市 255036)

[关键词] 不稳定型心绞痛; 内脏脂肪素; 黏附分子; 血管内皮

[摘要] **目的** 观测不稳定型心绞痛(UA)患者血清内脏脂肪素(visfatin)水平的变化,并探讨血清 Visfatin 与可溶性血管细胞黏附分子 1(sVCAM-1)、可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)之间的相关性。**方法** 采用定量夹心酶联免疫检测技术对 80 例 UA 患者(UA 组)、68 例稳定型心绞痛(SA)患者(SA 组)及 60 例健康对照者(对照组)血清 Visfatin、sVCAM-1、sICAM-1 水平的变化进行检测,同时常规检测其他临床生物化学指标。在 UA 组,采用 Pearson 相关检验对血清 Visfatin 与 sVCAM-1、sICAM-1、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及其他生物化学指标进行相关性分析。**结果** UA 组血清 Visfatin、sVCAM-1、sICAM-1 水平显著高于 SA 组及对照组( $P<0.05$ 、 $P<0.01$ )。UA 组血清 Visfatin 水平与 sVCAM-1( $r=0.332$ ,  $P<0.01$ )、sICAM-1( $r=0.479$ ,  $P<0.01$ )、hs-CRP( $r=0.521$ ,  $P<0.01$ ) 水平呈显著正相关,而与腰围、体质指数、血压及其他生物化学指标无明显相关性。SA 组、对照组血清 Visfatin、sVCAM-1、sICAM-1 水平没有显著性差异( $P>0.05$ )。**结论** UA 患者血清 Visfatin 水平显著升高,并与 sVCAM-1、sICAM-1、hs-CRP 呈正相关,提示血清 Visfatin 与血管内皮损伤及斑块的不稳定性密切相关,可能为血管内皮损伤的标志物。

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

### Study on the Change of Serum Visfatin Level in Patients with Unstable Angina and Its Correlation with Vascular Endothelial Cell Adhesion Molecules

LIU Hai-Ning, SUN Jin-Ling, and XIA Wei-Min

(Department of Cardiology, Zibo Central Hospital Affiliated to Binzhou Medical College, Zibo, Shandong 255036, China)

[KEY WORDS] Unstable Angina; Visfatin; Adhesion Molecule; Vascular Endothelium

[ABSTRACT] **Aim** To observe the change of serum Visfatin level in patients with unstable angina (UA); To investigate the correlation between serum Visfatin and soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1), soluble intercellular cell adhesion molecule-1 (sICAM-1). **Methods** The changes of serum Visfatin, sVCAM-1 and sICAM-1 levels were detected by using quantitative sandwich enzyme-linked immunosorbent assay in 80 UA patients (UA group), 68 patients with stable angina (SA group) and 60 healthy subjects (control group). Other clinical biochemical indexes were routinely detected at the same time. In the UA group, the relationships between serum Visfatin and sVCAM-1, sICAM-1, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), other biochemical indexes were analysed by Pearson correlation test. **Results** The levels of serum Visfatin, sVCAM-1 and sICAM-1 in UA group were significantly higher than those in SA group and control group ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). In the UA group, serum Visfatin level was significantly positively correlated with sVCAM-1 ( $r=0.332$ ,  $P<0.01$ ), sICAM-1 ( $r=0.479$ ,  $P<0.01$ ), hs-CRP ( $r=0.521$ ,  $P<0.01$ ), but there was no significant correlation between serum Visfatin and waist circumference, body mass index, blood pressure, other biochemical indexes. There were no significant differences in serum Visfatin, sVCAM-1 and sICAM-1 levels between the SA group and the control group ( $P>0.05$ ). **Conclusions** The level of serum Visfatin is significantly increased, and is positively correlated with sVCAM-1, sICAM-1 and hs-CRP in UA patients. It is suggested that serum Visfatin is closely related to vascular endothelial injury and plaque instability, so it may be a marker of vascular endothelial injury.

[收稿日期] 2015-07-30

[修回日期] 2016-01-03

[作者简介] 刘海宁, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向为冠状动脉粥样硬化性心脏病的基础与临床, E-mail 为 dhdsym@sina.cn。孙金玲, 硕士研究生, 主治医师, 主要从事冠心病及心力衰竭的研究, E-mail 为 sjl328855@163.com。夏尉珉, 大学本科, 副主任技师, 从事生物化学检验工作, E-mail 为 zbzxwm@126.com。

动脉粥样硬化是一种进展性炎性疾病,多种免疫细胞和炎症因子参与其中。这些炎症因子参与动脉粥样硬化形成和发展的机制及病理生理过程仍在被不断地深入研究和认识。肥胖一直是冠状动脉粥样硬化非常重要的危险因素,不断增加的研究证据表明,脂肪组织不仅是能量储存的器官,而且具有内分泌特性,分泌多种促炎症或抗炎症介质,统称“脂肪因子”,这些脂肪因子参与了动脉粥样硬化形成的不同阶段,从内皮损伤到斑块的不稳定性及破裂<sup>[1]</sup>。其中内脏脂肪素(visfatin)是近年来新发现的脂肪因子,除了与肥胖及糖尿病密切相关外,还在人的动脉粥样硬化不稳定斑块中检测到了高表达的内脏脂肪素<sup>[1-2]</sup>;而黏附分子在血管内皮细胞的表达是导致动脉粥样硬化的始动因素,是血管内皮损伤的标志物<sup>[3]</sup>。本文对不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)患者血清内脏脂肪素水平的变化以及与可溶性血管细胞黏附分子1(soluble vascular cell adhesion molecule-1, sVCAM-1)、可溶性细胞间黏附分子1(soluble intercellular cell adhesion molecule-1, sICAM-1)表达的相关性进行了研究。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2013年6月至2014年5月住院的UA患者共80例,所有入选患者均符合2012年中华医学会“非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南”中UA的诊断标准,其中32例接受了冠状动脉CT血管成像检查,48例接受了冠状动脉造影检查。选择2013年6月至2014年12月住院及门诊的稳定型心绞痛(stable angina, SA)患者68例,所有入选患者均符合2007年中华医学会“慢性稳定型心绞痛诊断和治疗指南”中SA的诊断标准,其中32例接受了冠状动脉CT血管成像检查,36例接受了冠状动脉造影检查。排除标准:(1)肝肾功能异常;(2)自身免疫性疾病;(3)发热及感染性疾病;(4)肿瘤;(5)血液系统疾病;(6)糖尿病;(7)其他器质性心脏病。选择年龄、性别、体重相匹配的健康者60例作为对照组,对照组健康者均来自本院体检中心。

### 1.2 Visfatin、sVCAM-1、sICAM-1的测定

采用定量夹心酶联免疫检测技术进行测定。患者清晨抽空腹外周静脉血,使用乙二胺四乙酸抗凝剂收集血浆,30 min内用离心机离心(离心力

1000 g)15 min。移取上层血清,存放于-70℃超低温冰箱,标本在1个月内测定。人Visfatin、sVCAM-1、sICAM-1酶联检测试剂盒均购自美国Aviscera Bioscience公司,产品批号分别为:SK00121-01(批内误差4%~8%,批间误差8%~12%,规格96T,灵敏度0.2 μg/L)、SK00251-01(批内误差4%~8%,批间误差6%~10%,规格96T,灵敏度7.8 ng/L)、SK00250-02(批内误差4%~6%,批间误差8%~12%,规格96T,灵敏度7.8 ng/L)。

### 1.3 血生物化学指标检测

清晨抽空腹外周静脉血,室温下存放,2 h内送检。采用Beckman 5800型血生物化学分析仪进行生物化学指标常规检测。

### 1.4 体质指数测量

体质指数(body mass index, BMI)计算公式: BMI=体重/身高<sup>2</sup>(kg/m<sup>2</sup>)。测量时,身高精确到0.1 cm,体重精确到0.1 kg。18 kg/m<sup>2</sup>≤BMI<24 kg/m<sup>2</sup>为正常,24 kg/m<sup>2</sup>≤BMI<28 kg/m<sup>2</sup>为超重, BMI≥28 kg/m<sup>2</sup>为肥胖。

### 1.5 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件对数据进行统计处理。所有计量资料均呈正态或偏正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析和 $q$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,血清Visfatin与sVCAM-1、sICAM-1、高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)及其他指标的相关性分析采用Pearson相关检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般临床资料

UA组、SA组、对照组间年龄、性别、BMI、血脂、空腹血糖、肌酐、尿酸等指标比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。UA组和SA组间收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、hs-CRP水平无明显差异( $P>0.05$ ),但均显著高于对照组( $P<0.01$ ;表1)。

### 2.2 血清Visfatin、sVCAM-1、sICAM-1水平的变化

UA组血清Visfatin、sVCAM-1、sICAM-1水平均显著高于SA组及对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ;表2),SA组血清Visfatin、sVCAM-1及sICAM-1水平与对照组相比没有显著差异( $P>0.05$ )。

表 1. 3 组研究对象一般临床资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1. Comparison of general clinical data in the three groups( $\bar{x}\pm s$ )

项 目	UA 组 (n=80)	SA 组 (n=68)	对照组 (n=60)
年龄(岁)	63.25±8.46	62.07±8.51	61.98±8.93
男/女(例)	44/36	37/31	39/21
腰围(cm)	102.13±11.54	102.70±11.32	101.27±10.36
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.19±3.07	24.23±2.92	23.49±2.78
SBP(mmHg)	135.55±23.62 <sup>a</sup>	134.95±22.47 <sup>a</sup>	124.61±17.95
DBP(mmHg)	84.18±13.43 <sup>a</sup>	84.04±13.28 <sup>a</sup>	78.31±10.29
总胆固醇(mmol/L)	4.89±1.29	4.83±1.23	4.74±1.15
甘油三酯(mmol/L)	2.32±1.50	2.33±1.49	1.65±0.54
LDLC(mmol/L)	2.80±0.79	2.65±0.67	2.69±0.65
HDLc(mmol/L)	1.16±0.23	1.17±0.21	1.28±0.24
肌酐(mg/L)	74.19±21.06	73.69±20.58	73.80±22.19
尿酸(mmol/L)	372.35±94.83	370.19±95.82	368.94±95.28
空腹血糖(mmol/L)	5.41±1.01	5.46±1.06	5.19±1.04
hs-CRP(mg/L)	11.08±7.79 <sup>a</sup>	9.93±5.14 <sup>a</sup>	4.62±1.82

LDLC:低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol); HDLC:高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol)。a 为  $P<0.01$ ,与对照组相比。

表 2. 3 组血清 Visfatin、sVCAM-1、sICAM-1 水平比较

Table 2. Comparison of serum Visfatin, sVCAM-1 and sICAM-1 in the three groups

项 目	UA 组	SA 组	对照组
Visfatin( $\mu\text{g/L}$ )	6.24±1.95 <sup>a</sup>	5.59±1.27	5.53±1.23
sVCAM-1( $\mu\text{g/L}$ )	378.36±112.14 <sup>b</sup>	334.71±80.14	321.42±73.17
sICAM-1( $\mu\text{g/L}$ )	301.92±112.23 <sup>b</sup>	242.58±76.07	218.63±62.48

a 为  $P<0.05$ ,b 为  $P<0.01$ ,与 SA 组及对照组比较。

### 2.3 UA 组血清 Visfatin 与 sVCAM-1、sICAM-1 及其他指标的相关性分析

UA 组血清 Visfatin 水平与 sVCAM-1、sICAM-1、hs-CRP 均呈显著正相关( $P<0.01$ ;表 3、图 1),而与腰围、BMI、SBP、DBP、总胆固醇、甘油三酯、LDLC、HDLc、肌酐、尿酸、空腹血糖等均无明显相关性( $P>0.05$ )。

表 3. UA 组血清 Visfatin 与各指标的 Pearson 相关性分析

Table 3. Pearson correlation analysis between serum Visfatin and various indexes in the UA group

指 标	相关系数	P 值
sVCAM-1	0.332	<0.01
sICAM-1	0.479	<0.01
腰围	0.190	>0.05
BMI	0.203	>0.05
SBP	0.197	>0.05
DBP	0.184	>0.05
总胆固醇	0.151	>0.05
甘油三酯	-0.208	>0.05
LDLC	0.169	>0.05
HDLc	0.176	>0.05
肌酐	0.018	>0.05
尿酸	0.059	>0.05
空腹血糖	0.122	>0.05
hs-CRP	0.521	<0.01

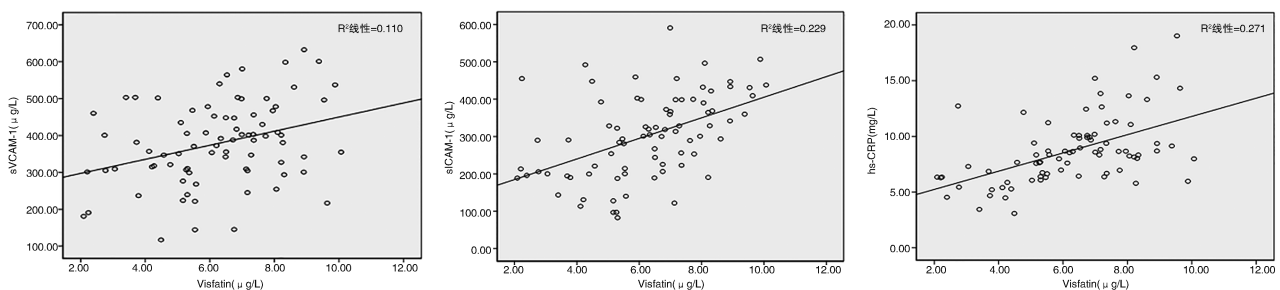


图 1. UA 组血清 Visfatin 与 sVCAM-1、sICAM-1、hs-CRP 相关性分析散点图

Figure 1. Scatter diagram of correlation analysis between serum Visfatin and sVCAM-1, sICAM-1, hs-CRP in the UA group

### 3 讨 论

本研究结果显示,UA 组患者血清内脏脂肪素水平明显高于正常对照组,这与目前的基础研究结果相一致,提示 Visfatin 可能参与了动脉粥样硬化的形成,并与粥样硬化斑块的不稳定性密切相关。

以往研究认为 Visfatin 主要在内脏脂肪组织中

产生,具有类胰岛素样作用,与肥胖、2 型糖尿病、代谢综合征等慢性炎症性疾病密切相关<sup>[4-5]</sup>。但是新近的研究发现,Visfatin 具有直接的促动脉粥样硬化作用,研究证据如下:(1) Dahl 等<sup>[2]</sup>发现,在冠心病患者的颈动脉粥样硬化斑块中,Visfatin 无论是 mRNA 转录水平还是蛋白的表达水平均明显增高,通过免疫组织化学法发现 Visfatin 主要定位于富含脂质的

CD68<sup>+</sup>巨噬细胞中;(2)通过对急性心肌梗死破裂斑块组织的免疫染色,发现 Visfatin 表达显著升高<sup>[2]</sup>;(3) Visfatin 可诱导单核细胞基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的分泌及活性增强,诱导外周血单核细胞白细胞介素 8 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  的表达,具有降解基质和促炎症作用<sup>[2]</sup>;(4) Adya 等<sup>[6]</sup>在体外培养的人脐静脉内皮细胞中,发现 Visfatin 可诱导血管内皮细胞生长因子和 MMP2/9 表达增强及基质金属蛋白酶组织抑制因子表达下降,这是通过 MAPK/P13K 通路完成的。在本研究中,UA 组的 Visfatin 水平与 hs-CRP 水平呈显著正相关,说明 Visfatin 与炎症反应密切相关,因而我们推测 Visfatin 是又一促炎症脂肪因子,可以导致动脉粥样硬化斑块的不稳定,诱发心绞痛发作。因此,Visfatin 的测定对于 UA 患者具有重要的临床意义。尽管 Visfatin 具有类胰岛素样作用,但糖尿病患者血清 Visfatin 的变化,目前的研究结果不一致;为了排除血糖对 Visfatin 水平的影响,本研究剔除了糖尿病及糖代谢异常的冠心病患者。

黏附分子如 VCAM-1、ICAM-1、E-选择素等在内皮细胞表面的表达是导致动脉粥样硬化发生的极其重要的始动因素,可介导炎性细胞如巨噬细胞滚动及黏附于内皮细胞,进而导致动脉粥样硬化的发生,因此这些黏附分子可以作为血管内皮损伤的标志物<sup>[3]</sup>。以往大量研究已证实,可溶性黏附分子 sVCAM-1、sICAM-1 水平与冠心病发病是密切相关的,可以作为冠心病的风险预测因子<sup>[7]</sup>。本研究中我们亦发现,在 UA 患者中,其血清 sVCAM-1、sICAM-1 的表达显著高于 SA 患者及正常对照者,说明 sVCAM-1、sICAM-1 与血管内皮的损伤及斑块的不稳定性密切相关。Lee 等<sup>[8]</sup>研究发现,在人脐静脉内皮细胞中,Visfatin 通过激活 NF- $\kappa$ B 诱导 VCAM-1、ICAM-1、E-选择素的表达,导致内皮功能障碍。本研究通过分析发现 UA 患者血清 Visfatin 水平与血清 sVCAM-1、sICAM-1 的表达呈明显正相关。Axelsson 等<sup>[9]</sup>发现在慢性肾功能衰竭患者中,Visfatin 与血清 sVCAM-1 水平独立相关,而 Lu 等<sup>[10]</sup>则发现在慢性肾功能衰竭患者中,Visfatin 与血清 E-选择素水平独立相关,这些临床研究进一步证明了 Visfatin 与血管内皮功能的损伤是密切相关的。

关于 Visfatin 与肥胖、血糖、血脂之间的关系,至今为止的临床研究结果不一致,目前认为可能与 Visfatin 基因启动子的-4689G/T 基因多型性有关<sup>[11]</sup>。在本研究中,血清 Visfatin 水平与腰围、BMI、血压、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固

醇、高密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、肌酐、尿酸等均未见明显关联。

由于 Visfatin 功能的多效性和复杂性,目前的研究结果尚有许多不一致。本研究结果表明 Visfatin 与血管内皮损伤密切相关,可导致动脉粥样硬化斑块的不稳定,是 UA 的炎症标志物。对这一脂肪因子的深入了解,仍需要大量的基础研究以及大规模的临床研究,Visfatin 与冠心病之间的因果关系仍需要进一步证实。

#### [参考文献]

- [1] Wang ZX, Nakayama T. Inflammation, a link between obesity and cardiovascular disease [J]. *Mediators Inflamm*, 2010, 2010(1): 535-518.
- [2] 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.
- [3] Ling S, Nheu L, Komesaroff PA. Cell adhesion molecules as pharmaceutical target in atherosclerosis [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2012, 12(2): 175-183.
- [4] Stastny J, Bienertova-Vasku J, Vaska A. Visfatin and its role in obesity development [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2012, 6(2): 120-124.
- [5] Kocelak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Owczarek AJ, et al. Plasma visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase (visfatin/NAMPT) concentration in elderly subjects with metabolic syndrome [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2015, 125(6): 402-413.
- [6] Adya R, Tan BK, Punn A, et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MARK and PI3K/Akt signaling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78(2): 356-365.
- [7] Hulok A, Sciborski K, Marczak J, et al. Soluble cell adhesion molecules--Does estimating sVCAM-1 and sICAM-1 concentration provide additional information about cardiovascular risk in patients with coronary artery disease? [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2014, 23(5): 735-741.
- [8] Lee WJ, Wu CS, Lin H, et al. Visfatin-induced expression of inflammatory mediators in human endothelial cells through the NF- $\kappa$ B pathway [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2009, 33(4): 465-472.
- [9] Axelsson J, Witasp A, Carrero JJ, et al. Circulating levels of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor 1 in relation to genotype, GFR, body composition, and survival in patients with CKD [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2): 237-244.
- [10] Lu YC, Hsu CC, Yu TH, et al. Association between visfatin levels and coronary artery disease in patients with chronic kidney disease [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2013, 7(6): 446-452.
- [11] Mirzaei K, Hosseini-zhad A, Javad HM, et al. Visfatin genotype may modify the insulin resistance and lipid profile in type 2 diabetes patients [J]. *Minerva Endocrinol*, 2009, 34(4): 273-279.

(此文编辑 曾学清)