

哈萨克族、汉族冠心病患者血浆内脏脂肪素与冠状动脉粥样硬化程度的相关性

秦练¹, 王忠¹, 杨蓉², 张望强¹

(新疆石河子大学医学院第一附属医院 1. 心内二科, 2. 急诊科, 新疆石河子市 832002)

[关键词] 冠状动脉粥样硬化; 内脏脂肪素; Gensini 积分

[摘要] **目的** 探讨新疆哈萨克族和汉族冠心病患者血浆内脏脂肪素水平与冠状动脉粥样硬化病变程度的相关性。**方法** 选择哈萨克族冠心病患者 40 例及汉族患者 45 例, 年龄在 40~75 周岁, 均接受冠状动脉造影检查, 并采用 Gensini 积分系统评估冠状动脉粥样硬化严重程度, 将冠心病患者分为轻度和重度冠状动脉粥样硬化二个亚组, 以 40 名汉族、35 名哈萨克族健康人群作为对照组, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测各组血浆内脏脂肪素水平, 并检测肝、肾功能, 血脂、血糖等。**结果** 与对照组比较, 哈萨克族与汉族冠状动脉粥样硬化组血浆内脏脂肪素水平显著升高 ($P < 0.01$), 两民族中重度冠状动脉粥样硬化组血浆内脏脂肪素水平均高于轻度冠状动脉粥样硬化组, 血浆内脏脂肪素水平与冠状动脉病变 Gensini 积分呈正相关 (哈萨克族 $r = 0.925$, $P < 0.01$; 汉族 $r = 0.967$, $P < 0.01$)。**结论** 哈萨克族及汉族冠心病患者血浆内脏脂肪素水平均高于各自对照组; 两民族血浆内脏脂肪素水平与冠状动脉粥样硬化严重程度相关, 提示内脏脂肪素可能参与了冠状动脉粥样硬化的发生及发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation Between Plasma Visfatin and Coronary Atherosclerosis in Xinjiang Kazak and Han Patients

QIN Lian¹, WANG Zhong¹, YANG Rong², and ZHANG Wang-Qiang¹

(1. Department of Cardiology, 2. Emergency Department, The First Affiliated Hospital, Medical College of Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832002, China)

[KEY WORDS] Coronary Atherosclerosis; Visfatin; Gensini Score

[ABSTRACT] **Aim** To explore the correlation between plasma visfatin and coronary atherosclerosis in Kazak and Han patients with coronary heart disease. **Methods** Forty Kazak and forty-five Han patients with coronary heart disease were picked out randomly as test groups aging from forty to seventy-five, then both test groups were divided into two subgroups (mild sub-group and heavy subgroup) using Gensini score respectively. Thirty-five Kazak and forty Han healthy people were picked out as control groups. Plasma visfatin was measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), meanwhile liver function, renal function, blood lipids, blood glucose and fructosamine were measured. **Results** Kazak and Han patients with coronary heart disease had higher levels of plasma visfatin than control groups ($P < 0.01$); the heavy subgroup had higher levels of plasma visfatin than the mild subgroup in Kazak and Han patients with coronary heart disease; there was a positive correlation between the level of plasma visfatin and Gensini score in the two nationalities ($r = 0.925$ and $P < 0.01$ for Kazak; $r = 0.967$ and $P < 0.01$ for Han). **Conclusions** Kazak and Han patients with coronary heart disease had higher levels of visfatin than their control group. There was a positive correlation between the level of plasma visfatin and Gensini score in the two nationalities, indicating that visfatin might be involved in the occurrence and development of coronary atherosclerosis.

[收稿日期] 2013-05-13

[基金项目] 新疆生产建设兵团医药专项课题基金(2012AB014)

[作者简介] 秦练, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为冠心病发病机制, E-mail 为 951115422@qq.com。通讯作者王忠, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病发病机制, E-mail 为 www.wangzh@163.com。杨蓉, 主管护师, E-mail 为 23137420@qq.com。

我国每年约 300 万人死于心血管疾病,发病率和死亡率呈逐年递增趋势,其中冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD) 是心血管疾病中最常见的、多危险因素疾病。大量流行病学调查显示,不同种族的 CAD 患病率及病死率不相同。新疆地区哈萨克族世代聚居,以游牧民居多, CAD 发病率与汉族存在差别^[1]。人体脂肪组织不仅是能量贮存器官,而且能够分泌多种生物活性分子,如抵抗素(resistin)^[2]、脂联素(adiponectin)^[3]、瘦素(leptin)^[4]、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)等,统称脂肪因子。内脏脂肪素(visfatin)又称为前 B 细胞增强因子,在内脏脂肪特异性高表达,是一种新发现的脂肪细胞因子^[5]。研究报道内脏脂肪素能损伤内皮功能^[6,7],诱导炎症因子表达,同时发现该因子在动脉粥样斑块内其 mRNA 高表达^[7],提示内脏脂肪素可能与冠心病发生、发展相关。对于该因子在新疆哈萨克族、汉族人群中与冠心病关系的相关研究报道较少。本研究采用病例对照研究方法,探讨新疆哈萨克族、汉族人群内脏

脂肪素水平与冠状动脉病变严重程度的相关性。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2011 年 8 月至 2013 年 2 月于石河子大学医学院第一附属医院心内科住院,经冠状动脉造影确诊为冠心病患者为研究对象,年龄在 40~75 周岁之间。哈萨克族冠状动脉粥样硬化患者 40 人,其中男性 19 人(47.5%),女性 21 人(52.5%),平均年龄 52.08±12.21 岁;汉族冠状动脉粥样硬化患者 45 人,其中男 25 人(55.6%),女性 20 人(44.4%),平均年龄为 53.80±13.48 岁;哈族健康对照组 35 人,其中男性 17 人(48.6%),女性 18 人(51.4%),平均年龄为 54.09±14.18 岁;汉族健康对照组 40 人,其中男性 22 人(55.0%),女性 18 人(45.0%),平均年龄为 51.63±11.83 岁。经统计学检验,各组之间年龄及一般临床资料差异均无统计学意义($P>0.05$;表 1)。

表 1. 哈萨克族与汉族冠心病患者相关临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of clinical data in Kazak and Han coronary heart disease patients($\bar{x} \pm s$)

相关临床指标	哈萨克族		汉 族	
	冠心病组($n=40$)	对照组($n=35$)	冠心病组($n=45$)	对照组($n=40$)
年龄(岁)	52.08±12.21	54.09±14.18	53.80±13.48	51.63±11.83
收缩压(mmHg)	134.13±15.48	128.24±12.62	129.44±16.69	124.58±14.81
舒张压(mmHg)	84.75±13.01	81.52±11.18	81.11±11.62	79.36±10.04
葡萄糖(mmol/L)	5.33±0.61	4.96±0.55	5.18±0.39	4.83±0.42
果糖胺(μmol/L)	240.80±22.42	231.89±19.53	248.02±20.62	239.71±17.25
总胆固醇(mmol/L)	5.37±0.73	4.98±0.34	5.01±1.09	4.82±0.76
甘油三酯(mmol/L)	1.36±0.60	1.14±0.56	1.15±0.65	1.08±0.37
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.98±0.62	2.66±0.44	3.14±1.00	2.87±0.69
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.81±0.39	1.94±0.21	1.87±0.46	2.01±0.33

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:入选者心功能 NYHA 分级<II 级,心率控制在 60~100 次/分,为窦性心律。血压水平低于 140/90 mmHg。冠心病确诊以冠状动脉造影结果为标准,有一支冠状动脉主要血管狭窄直径>50% 判定为冠心病组,对照组定义为冠状动脉造影发现冠状动脉管壁光滑无斑块。

排除标准:合并糖尿病患者行简化葡萄糖耐量试验,明确糖代谢异常情况,排除肿瘤、强直性脊柱炎、合并自身免疫性疾病,严重肝、肾功能不全、近 1 月应用激素及各种急性慢性感染性疾病的患者。

1.3 标本收集及生化指标测定

所有受试者均于隔夜禁食 12 h 后晨起空腹时

取肘前静脉血 10 mL,分成两份,分别置于 5 mL EDTA 抗凝和普通离心管。将普通离心管中静脉血以 3 kr/min 于 4℃ 离心 15 min(湖南凯达科学仪器有限公司,型号 TGL-16M),取上清液血浆分装到 EP 管中,统一编号,于-70℃ 冰箱保存待测。应用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测内脏脂肪素浓度。各项指标均由同一人员,统一标准,同批完成检测。全自动生化检测仪(OLYMPUS AU-2700)检测总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、血糖、果糖胺等指标(由石河子大学医学院第一附属医院检验科完成)。

1.4 内脏脂肪素浓度的测定

外周血内脏脂肪素浓度应用酶联免疫吸附法测

定。试剂盒:北京绿源博德生物科技有限公司提供双抗体夹心酶联免疫试剂盒 96T(进口分装)。内脏脂肪素浓度的检测依据试剂盒说明书严格进行操作:抗人内脏脂肪素浓度多克隆抗体一抗预先包被于酶标板上,分别加入标准液和待测样本,内脏脂肪素浓度与一抗特异性结合。将未结合的标本洗去后加入酶标的内脏脂肪素浓度多克隆抗体(二抗),并加入底物显色,最后加入终止液。放入酶标分析仪中测量其 OD 值。人血清内脏脂肪素浓度与 OD 值(450 nm)成正比,从而得出实验结果(实验于石河子大学医学院第一附属医院中心实验室完成)。

1.5 冠状动脉造影及 Gensini 积分

冠状动脉造影采用经桡动脉径路进行,多体位投照。所用摄像系统为美国 GE 公司数字减影血管机(LCV+)。造影结果由两名有经验的医师分别采用国际通用的目测直径法,对左冠状动脉主干、左冠状动脉前降支、左冠状动脉回旋支和右冠状动脉 4 支血管狭窄程度进行定量分析。采用 Gensini 积分系统对每支血管病变部位和狭窄严重程度进行积分评定:冠状动脉管腔狭窄 $\leq 25\%$ 记 1 分,26%~50%记 2 分,51%~75%记 4 分,76%~90%记 8 分,91%~99%记 16 分,100%记 32 分,不同节段冠状动脉评分系数按 Gensini 标准:左主干病变:得分 $\times 5$;前降支病变:近段得分 $\times 2.5$ 、中段得分 $\times 1.5$ 、远段得分 $\times 1$;对角支病变:第一对角支得分 $\times 1$ 、第二对角支得分 $\times 0.5$;回旋支病变:近段得分 $\times 2.5$ 、远段和后降支得分 $\times 1$;右冠病变:近、中、远段得分 $\times 1$ 。每例患者冠状动脉病变程度的最终积分为各分支积分之和。按 Gensini 积分小于 16 分

表 3. 哈萨克族与汉族内脏脂肪素水平性别间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Comparison of visfatin level between Kazak and Han group by gender

分 组	哈萨克族		汉 族	
	男	女	男	女
冠心病组	85.68 \pm 13.59 ^{abc}	81.21 \pm 10.4 ^{ac}	65.02 \pm 14.76 ^a	66.66 \pm 17.85 ^a
对照组	54.75 \pm 5.96 ^{bc}	57.37 \pm 4.57 ^c	42.35 \pm 5.74 ^b	45.50 \pm 6.16

a 为 $P < 0.01$,与对照组比较;b 为 $P < 0.05$,与女性比较;c 为 $P < 0.01$,与汉族同性别比较。

2.2 轻度和重度冠状动脉粥样硬化患者内脏脂肪素水平比较

哈萨克族和汉族重度冠状动脉粥样硬化患者内脏脂肪素水平均高于轻度患者($P < 0.01$),且哈萨克族重度和轻度冠状动脉粥样硬化患者内脏脂肪素水平分别高于汉族重度和轻度冠状动脉粥样硬化患者($P < 0.01$;表 4)。

定义为轻度病变,大于 16 分为重度病变,将病例组划分为轻度和重度冠状动脉粥样硬化两个亚组。

1.6 统计学分析

采用 Excel2007 对数据进行双录,全部数据应用 SPSS17.0 统计软件进行分析处理。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间均数的比较用 t 检验,不满足 t 检验条件的,采用两独立样本秩和检验,分类资料的关联性分析用 χ^2 检验。

2 结 果

2.1 内脏脂肪素水平比较

哈萨克族和汉族冠状动脉粥样硬化患者内脏脂肪素水平明显高于各自对照组($P < 0.01$),且哈萨克族冠状动脉粥样硬化患者内脏脂肪素水平高于汉族冠状动脉粥样硬化患者及其对照组(表 2)。患者组与对照组同性别之间及两民族同性别之间比较均有统计学差异(表 3)。

表 2. 冠心病组与对照组内脏脂肪素水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Table 2. Comparison of visfatin level between coronary heart disease group and control group

分 组	内脏脂肪素
哈萨克族组	
冠心病组	83.33 \pm 12.08 ^{ab}
对照组	56.10 \pm 5.38 ^b
汉族组	
冠心病组	65.75 \pm 16.03 ^a
对照组	43.77 \pm 6.06

a 为 $P < 0.01$,与对照组比较;b 为 $P < 0.01$,与汉族组比较。

表 4. 不同冠状动脉粥样硬化病变程度患者内脏脂肪素水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Table 4. Comparison of visfatin level with different degree of coronary atherosclerosis in patients

分 组	重度	轻度
哈萨克族组	92.14 \pm 8.89 ^{ab}	73.60 \pm 6.16 ^b
汉族组	77.98 \pm 8.58 ^a	50.46 \pm 7.71

a 为 $P < 0.01$,与轻度组比较;b 为 $P < 0.01$,与汉族组比较。

2.3 内脏脂肪素与动脉硬化危险因素的相关性分析

根据实验结果,将两民族病例组及对照组内脏脂肪素水平进行分层,分析内脏脂肪素与动脉硬化危险因素相关指标的关联性,根据公式 $C = \sqrt{\frac{X^2}{n + X^2}}$ 求得哈

萨克族总胆固醇(total cholesterol, TC)与内脏脂肪素的关联系数为 0.391,汉族 TC 与内脏脂肪素的关联系数为 0.403。提示两民族内脏脂肪素均与 TC 有关联性,虽有统计学意义,但关系不密切(表 5)。

表 5. 两民族内脏脂肪素水平与动脉硬化危险因素关联性分析
Table 5. Correlation analysis of two nationalities between visfatin level and risk factors for atherosclerosis

民 族	分 组	血糖		TC		LDL		TG	
		对照组	冠心病组	对照组	冠心病组	对照组	冠心病组	对照组	冠心病组
哈萨克族	visfatin ≤60	4	1	2	2	5	1	4	2
	60 < visfatin ≤80	9	5	5	3	11	4	12	4
	Visfatin > 80	17	4	26	2	17	2	15	3
	合计	40		40		40		40	
	χ ²	1.321		7.223		1.516		0.812	
	P	0.517		0.027		0.469		0.666	
汉 族	visfatin ≤60	16	2	22	1	17	2	20	1
	60 < visfatin ≤80	13	4	7	5	12	4	12	4
	Visfatin > 80	8	2	6	4	6	4	6	2
	合计	45		45		45		45	
	χ ²	0.966		8.705		3.404		3.492	
	P	0.617		0.013		0.182		0.174	

2.4 内脏脂肪素水平与冠状动脉病变 Gensini 积分的相关性

经双变量相关分析发现哈萨克族冠心病组内脏脂肪素与 Gensini 积分呈正相关($r = 0.925, P < 0.01$),汉族冠心病组内脏脂肪素与 Gensini 积分呈也呈正相关($r = 0.967, P < 0.01$)。

3 讨 论

研究发现,循环中内脏脂肪素水平在多种心血管疾病时增加,对于冠心病患者血浆内脏脂肪素水平的变化,大多研究观察到冠心病患者组高于正常对照组,Adya 等^[9]研究证实内脏脂肪素可导致内皮功能失调、促进内皮源性新生血管生成。内脏白脂肪组织中的内脏脂肪素主要来源于巨噬细胞,由于巨噬细胞是参与炎症反应的主要细胞之一,内脏脂肪素很可能是一个重要的促炎症因子。Liu 等^[10]研究发现急性冠状动脉综合征,慢性冠心病患者巨噬细胞中的内脏脂肪素 mRNA 在不稳定型心绞痛患

者冠状动脉和颈动脉粥样斑块中呈高表达。本研究观察到哈萨克族及汉族冠状动脉粥样硬化患者内脏脂肪素水平均高于各自健康对照组,哈萨克族患者内脏脂肪素水平高于汉族,两民族中重度冠状动脉粥样硬化患者内脏脂肪素水平均高于轻度患者,两民族同性别之间比较有统计学差异。血浆内脏脂肪素水平愈高,冠状动脉病变程度越重,内脏脂肪素水平与冠状动脉病变呈正相关。通过对两民族患者血浆内脏脂肪素与动脉硬化危险因素关联性分析发现,两民族患者组内脏脂肪素水平与总胆固醇具有关联性,虽有统计学意义,但关系不密切。笔者认为伴随冠状动脉病变逐渐加重,持续的炎症反应、脂代谢异常及内皮功能损伤等因素不断进展,可能是参与其中 内脏脂肪素 升高的原因。

新疆为多民族聚居区,哈萨克族世代居住在西北地区,相对偏远,牧民居多,食物以牛羊肉、乳制品、馕为主,脂肪、蛋白、盐摄入量高^[11],蔬菜、水果摄入量少,高血压发病率高^[12]。同时有报道发现哈萨克族肥胖程度及血脂水平均高于汉族^[13,14],维吾

尔族中老年人代谢综合征总的患病率也高于汉族^[15]。本文以石河子市山区哈萨克族牧民及市区汉族冠心病患者为研究对象,两民族研究人群及生活环境相对固定,内脏脂肪素水平存在差异可能存在以下原因:①两民族间不同的基因遗传特性;②膳食习惯、生活方式方面因素;③哈萨克族患者居住相对偏远,疾病知晓率低、就诊率低,治疗依从性与汉族患者之间存在差别。由于以上原因可能导致不同民族间内脏脂肪素水平及冠状动脉粥样硬化病变程度存在差别。

本文观察到哈萨克族和汉族冠状动脉粥样硬化患者内脏脂肪素水平均高于各自健康对照组,两民族间冠状动脉粥样硬化患者内脏脂肪素水平差异有统计学意义,血浆内脏脂肪素水平升高均与冠状动脉粥样硬化程度呈正相关。预示该因子可能成为判断冠状动脉病变严重程度的血清学指标之一,并为冠心病治疗中调脂药物的选择^[16]提供新的线索。然而,内脏脂肪素促冠状动脉粥样硬化形成的具体分子机制仍须进一步研究。

[参考文献]

- [1] 黄文军,刘俊明,谢伟,等. 汉族、维吾尔族、哈萨克族冠心病患者冠状动脉病变的临床研究[J]. 中国介入心脏病志, 2012, 20 (4): 212-216.
- [2] Buldio C, Ferreira SR, Giufrida FM, et al. The new adipose tissue and adipocytokines EJ]. *Curt Diabetes Rev*, 2006, 2(1): 19-28.
- [3] 夏珂,郭兰燕,赵震宇,等. 合并糖代谢异常的冠心病患者血浆脂联素水平变化及其临床意义[J]. 中南大学学报(医学版), 2012, 37(2): 179-184.
- [4] 吕青山,谢秀梅,陈晓彬,等. 瘦素水平与冠状动脉 Gensin 积分及肥胖的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2009, 15 (6): 454-456.
- [5] McGlothlin JR, Gao L, Lavoie T, et al. Molecular cloning and characterizatin of canine pre-B-cell colony-enhancing factor [J]. *Biochem Genet*, 2005, 43(3/4):127-141.

- [6] Malyszko J, Myszkos, Pawlak K, et al. Visfatin and apelin, new adipocytokines, and their relation to endothelial function in patients with ehronicrenal failure[J]. *Adv lied Sci*, 2008, 53 (1): 32-36.
- [7] Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, et al. Association between plasma visfatin and vascular endothelial funotion in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Metabolism*, 2007, 56 (4): 451-458.
- [8] 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 (5 708): 426-430.
- [9] Adya R, Tan BK, Puma A, et al. Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 Production via MAPK and P13 K/Akt signaling pathways;novel insights into visfatin-induced anglogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78: 356-365.
- [10] Liu SW, Qiao SB, Yunan JS, et al. Association of plasma Visfatinlevels with inflammation, athemsclerosis and acute coronary syndromes(ACS) in humans [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2009, 71 (2): 202-207.
- [11] 谷 杨,马雅静,程 江,等. 435 例哈萨克族、汉族牧区与市区居民血脂调查分析[J]. 检验医学, 2005, 20 (4): 342-343.
- [12] 李 娜,郭淑霞,张翼华,等. 新疆哈萨克族居民高血压知识、态度、行为调查分析[J]. 石河子大学学报, 2007, 25 (2): 435-438.
- [13] 谢自敬,樊 勇. 遗传和环境因素在新疆汉族与维吾尔族 2 型糖尿病发病中的作用[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2008, 24 (1): 13-15.
- [14] 马儒林,郭淑霞,郭 恒,等. 新疆哈萨克族成人血脂异常及其影响因素[J]. 中国公共卫生, 2012, 28 (8): 109-113.
- [15] 周晓辉,卡尔努比·克依木,徐明明,等. 新疆维吾尔族和汉族中老年人代谢综合征的患病率调查[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20 (11): 1 026-040.
- [16] 李 慧,景 贤,邓晓兰,等. 调脂药物的作用靶点[J]. 中南大学学报(医学版), 2013, 38 (1): 101-108.

(此文编辑 李小玲)