

· 临床研究 ·

[文章编号] 1007-3949(2019)27-06-0512-05

血清 Betatrophin 在新疆哈萨克族及汉族冠状动脉病变中的价值评估

孟幼保, 秦练, 李桂花

(新疆石河子大学第一附属医院急诊科, 新疆石河子市 832000)

[关键词] 血清 Betatrophin; Betatrophin/ANGPTL3/LPL 通路; 冠状动脉病变; Gensini 积分

[摘要] 目的 探讨血清 Betatrophin 在新疆哈萨克族及汉族冠状动脉病变中的评估价值。方法 选择经动脉造影检查后且无糖尿病的患者为研究对象, 其中哈萨克族 108 例, 汉族 115 例, 采用 Gensini 积分系统评估冠状动脉病变程度, 并依据 Gensini 积分将研究对象分为病例组与对照组, 其中病例组 132 例, 对照组 91 例; 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测血清 Betatrophin 水平, AB-ELISA 法测定血清 ANGPTL3 含量, ELISA 法测定血清脂蛋白脂肪酶 (LPL) 含量, 并检测两组甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、空腹血糖 (FBG) 等水平。结果 ①与对照组比较, 病例组的体质指数 (BMI)、TC、TG、低密度脂蛋白胆固醇 (LDLC) 水平升高 (P 均 <0.05); 与汉族病例组比较, 哈萨克族病例组的 BMI、TC、TG、LDLC 水平升高 (P 均 <0.05)。②病例组与对照组的空腹胰岛素 (FINS)、FBG、HOMA-IR、HOMA- β 差异无显著性 (P 均 >0.05)。③哈萨克族病例组血清 Betatrophin、ANGPTL3、LPL 均高于汉族病例组 (P 均 <0.05)。④哈萨克族病例组 Gensini 积分与 TC、TG、LDLC、Betatrophin 呈正相关 (r 分别为 0.204、0.454、0.452、0.446, P 均 <0.05); 汉族病例组 Gensini 积分与 BMI、TC、TG、LDLC、Betatrophin 呈正相关 (r 分别为 0.438、0.195、0.296、0.357、0.393, P 均 <0.05)。多元线性回归分析显示 TG、哈萨克族为 Betatrophin 增高的因素; Logistic 回归分析显示 BMI、LDLC、Betatrophin 是影响汉族冠状动脉病变的因素, LDLC、Betatrophin、ANGPTL3、LPL 是影响哈萨克族冠状动脉病变的因素。结论 Betatrophin 水平升高可能加重新疆哈萨克族及汉族人群的冠状动脉病变, TG、哈萨克族可能是影响 Betatrophin 血清学水平的因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Evaluation of serum Betatrophin in coronary artery disease of Kazak and Han nationality in Xinjiang

MENG Youbao, QIN Lian, LI Guihua

(Emergency Department, the First Affiliated Hospital, Shihezi University, Shihezi, Xinjiang 832000, China)

[KEY WORDS] serum Betatrophin; Betatrophin/ANGPTL3/LPL pathway; coronary artery disease; Gensini integral

[ABSTRACT] Aim To evaluate the value of serum Betatrophin in coronary artery disease of Kazak and Han nationality in Xinjiang. Methods Patients without diabetes mellitus after arteriography were selected as study subjects, including 108 Kazak and 115 Han. The degree of coronary artery lesion was evaluated by Gensini integral system. The patients were divided into two groups according to the Gensini score: the case group and the control group. There were 132 patients in the case group and 91 in the control group. Double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum Betatrophin level; AB-ELISA method was used to determine serum ANGPTL3 content; ELISA method was used to detect serum lipoprotein lipase (LPL) content; triglyceride (TG), total cholesterol (TC), fasting blood glucose (FBG) was detected in two groups. Results Compared with the control group, the level of body mass index (BMI), TC, TG, low density lipoprotein cholesterol (LDLC) were increased in the coronary heart disease group ($P < 0.05$) and the BMI, TC, TG, LDLC level in the Kazak coronary heart disease group were higher than that in the

[收稿日期] 2018-11-07

[修回日期] 2019-01-08

[基金项目] 石河子大学 2017 年度校级课题项目 (ZZZC201712A)

[作者简介] 孟幼保, 硕士研究生, 主要从事冠心病临床研究, E-mail 为 1773015481@qq.com。通信作者秦练, 副主任医师, 主要从事冠心病发病基础及临床研究, E-mail 为 951115422@qq.com。

Han nationality coronary heart disease group ($P<0.05$) ; There was no significant difference in fasting insulin (FINS), FBG, homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), HOMA- β between the case group and the control group ($P>0.05$) ; The serum Betatrophin, angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3), LPL of Kazak patients with coronary artery disease was higher than that of Han patients with coronary artery disease ($P<0.05$) ; There was a positive correlation between Gensini score and TC, TG, LDLC, Betatrophin in Kazak coronary artery disease group ($r=0.204, 0.454, 0.452, 0.446, P<0.05$) ; There was a positive correlation between Gensini score and BMI, TC, TG, LDLC, Betatrophin in patients with coronary heart disease in Han nationality ($r=0.438, 0.195, 0.296, 0.357, 0.393, P<0.05$) . Linear regression analysis showed that TG and Kazak were the factors of increasing Betatrophin, regression analysis showed that BMI, LDLC, Betatrophin was the factor influencing coronary artery lesion in Han nationality, and LDLC, Betatrophin, ANGPTL3, LPL was the factor influencing coronary artery disease in Kazak nationality. **Conclusion** The increase of Betatrophin level may aggravate coronary artery lesion of Kazak and Han nationality in Xinjiang; TG, Kazak may be the factor influencing Betatrophin serological level.

血管生成素样蛋白 8 (angiopoietin-like protein 8, ANGPTL8) 又叫 Betatrophin, 是 Yi 等^[1]发现的一种分泌性糖蛋白, 在肝脏和脂肪组织中表达, 能够抑制脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)^[2]、参与调节血浆甘油三酯(triglyceride, TG)水平^[3-5]; 血管生成素样蛋白 3 (ANGPTL3) 是在肝脏中特异性表达的分泌性蛋白, 具有剂量依赖性地抑制 LPL 活性而影响脂质代谢、转运功能^[6-7], 使血浆 TG 水平升高, 并产生脂解产物残留等生物效应, 导致动脉粥样硬化的发生、发展; LPL 是降解 TG 的限速酶, 主要在肝脏的实质细胞合成, 可在肝素的刺激下分泌到细胞外^[6], 主要降解极低密度脂蛋白(VLDL)及乳糜微粒(CM)中的 TG, LPL 活性降低可导致高甘油三酯、高胆固醇血症及动脉粥样硬化的形成。

Betatrophin 通过促进肝细胞 ANGPTL3 裂解^[3]或与 ANGPTL3 形成复合体^[8]来激活 ANGPTL3, 激活的 ANGPTL3 通过抑制 LPL 活性进一步对脂质进行调控, 从而形成了 Betatrophin/ANGPTL3/LPL 通路系统, 该通路可能成为冠心病血脂调控及治疗过程中新的药物靶点, 其临床研究极具价值。本研究以新疆哈萨克族及汉族冠状动脉病变人群为研究对象, 通过对血清 Betatrophin 及 Betatrophin/ANGPTL3/LPL 通路水平变化的检测, 探讨该通路与冠心病冠状动脉病变程度的相关性, 为冠心病发病机制研究提供新的线索和理论基础。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选自 2017 年 10 月至 2018 年 10 月在新疆石河子大学医学院第一附属医院急诊科、心内二科住院的患者为研究对象。纳入标准:①年龄在 35~75 岁之间;②急诊或住院期间行冠状动脉造影;③心功

能 I ~ II 级;④患者冠心病诊断符合《2015 年中国急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断及治疗指南》或符合《2014 ACC/AHA 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征(NSTE-ACS)管理指南》。排除标准:①确诊的心肌病、严重心脏瓣膜病、先天性心脏病、肺源性心脏病合并肺动脉高压患者;②明确诊断恶性肿瘤并行放化疗, 肝肾功能严重异常及合并重症感染的患者;③明确诊断糖尿病(I 型或 II 型)及糖耐量异常患者;④长期大量吸烟戒烟时间小于 6 个月, 心力衰竭合并心源性休克;近一年内新发脑出血、脑梗死行手术或静脉溶栓治疗患者;⑤应用药物(他汀类、抗血小板聚集类、硝酸酯类)停药时间小于 2 周患者。其中哈萨克族患者 108 例, 汉族患者 115 例进入本研究。

1.2 冠状动脉造影检查及评分

对纳入研究对象由专人行冠状动脉造影检查, 并同期采用 Gensini 积分^[9]对冠状动脉病变程度评分:冠状动脉管腔狭窄≤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×5;前降支病变:近段得分×2.5, 中段得分×1.5, 远段得分×1;对角支病变:第一对角支得分×1, 第二对角支得分×0.5;回旋支病变:近段得分×2.5, 远段和后降支得分×1;右冠状动脉病变:近、中、远段得分×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。定义 Gensini 积分≤24 分为对照组, Gensini 积分≥25 分为病例组。其中病例组 132 例, 对照组 91 例。

1.3 血清 Betatrophin 含量测定

使用伊艾伯生物科技有限公司的 Betatrophin ELISA 试剂盒, 采用酶联免疫吸附法测定血清 Betatrophin 水平; 检测的敏感度为 4 pg/mL, 批内变异系

数小于9%，批间变异系数小于15%。

1.4 血清 ANGPTL3 含量测定

采用双抗体夹心 ELISA 法测定血清 ANGPTL3 含量，使用酶标仪读取各孔 OD 值，采用标准曲线法计算结果。

1.5 血清 LPL 含量测定

采用 ELISA 法检测 LPL 含量，自动生化仪读取 OD 值对应的浓度值。

1.6 血清生物化学指标检测

抽取两组患者空腹外周肘静脉血 5 mL, 4 000 r/min 现场离心 5 min, 取上清液，保存在 -80 ℃ 冰箱待测。采用全自动生化检测仪（型号：OLYMPUS AU-2700）检测总胆固醇（total cholesterol, TC）、甘油三酯（triglyceride, TG）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol, HDLC）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDLC）、空腹血糖（fasting blood glucose, FBG）及血清空腹胰岛素（fasting insulin, FINS）等。稳态模型评估胰岛素抵抗指数（homeostatic model assessment for insulin resistance, HOMA-IR）=（FINS × FBG）/ 22.5；HOMA-β = 20 × FINS / (FBG - 3.5)。

1.7 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用独立样本 *t* 检验；多组

间比较采用方差分析；相关性分析采用 Pearson 相关；危险因素评估采用有序 Logistic 回归及多元线性回归； $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 哈萨克族和汉族一般基线资料比较

两民族病例组和对照组中年龄、收缩压、舒张压差异无显著性（ $P > 0.05$ ）；两民族病例组体质指数（body mass index, BMI）、TC、TG、LDLC、HDLC 较对照组升高（ $P < 0.05$ ）；哈萨克族病例组 BMI、TC、TG、LDLC 较汉族病例组升高（ $P < 0.05$ ）（表 1）。

2.2 哈萨克族和汉族病例组与对照组糖耐量异常指标比较

哈萨克族和汉族病例组与对照组果糖胺、FBG、FINS、HOMA-IR、HOMA-β 差异无显著性（ $P > 0.05$ ；表 1），排除了糖尿病及糖耐量异常在本研究中对血脂的影响。

2.3 哈萨克族和汉族血清 Betatrophin、ANGPTL3 和 LPL 水平

哈萨克族和汉族病例组血清 Betatrophin、ANGPTL3 和 LPL 水平高于各自对照组（ $P < 0.05$ ）；哈萨克族病例组血清 Betatrophin、ANGPTL3 和 LPL 水平分别高于汉族病例组（ $P < 0.05$ ；表 2）。

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

Table 1. Comparison of clinical indexes between Kazak and Han nationality patients ($\bar{x} \pm s$)

临床指标	哈萨克族		汉族	
	病例组 (n=63)	对照组 (n=45)	病例组 (n=69)	对照组 (n=46)
年龄(岁)	53.13±12.23	51.13±13.45	53.77±13.36	53.36±12.37
收缩压 (mmHg)	132.15±15.64	129.24±14.24	129.41±15.38	125.24±15.72
舒张压 (mmHg)	82.95±13.22	81.34±12.32	81.28±14.39	79.36±12.24
BMI (kg/m ²)	27.43±2.37 ^{ac}	24.66±3.21	26.84±2.56 ^b	24.23±3.73
FBG (mmol/L)	5.63±0.63	4.97±0.52	5.26±0.25	4.37±0.42
果糖胺 (μmol/L)	242.73±22.51	234.79±19.36	243.02±21.23	239.74±19.32
FINS (mIU/L)	14.23±1.52	12.67±0.97	13.85±1.44	12.59±1.35
HOMA-IR	2.92±2.11	2.83±1.73	2.83±2.62	2.78±2.80
HOMA-β	5.08±0.39	4.73±0.35	4.86±0.38	4.70±0.41
TC (mmol/L)	5.37±0.73 ^{ac}	4.28±0.34	5.01±1.09 ^b	4.12±0.76
TG (mmol/L)	1.36±0.60 ^{ac}	1.14±0.56	1.15±0.65 ^b	1.08±0.37
LDLC (mmol/L)	3.15±0.62 ^{ac}	2.56±0.44	2.98±1.02 ^b	2.87±0.56
HDLC (mmol/L)	1.85±0.39 ^a	1.93±0.23	1.87±0.38 ^b	2.01±0.36

a 为 $P < 0.05$ ，与哈萨克族对照组比较；b 为 $P < 0.05$ ，与汉族对照组比较；c 为 $P < 0.05$ ，与汉族病例组比较。

表 2. 病例组与对照组血清 Betatrophin、ANGPTL3 和 LPL 水平($\bar{x} \pm s$)Table 2. Serum Betatrophin, ANGPTL3 and LPL levels in coronary heart disease group and control group ($\bar{x} \pm s$)

临床指标	哈萨克族		汉族	
	病例组(n=63)	对照组(n=45)	病例组(n=69)	对照组(n=46)
Betatrophin(ng/L)	455.22±61.64 ^{ac}	242.18±60.34	404.51±59.46 ^b	217.93±60.24
ANGPTL3(μg/L)	3.44±1.56 ^{ac}	2.73±1.25	3.38±1.45 ^b	2.53±1.47
LPL(μg/L)	57.74±13.22 ^{ac}	42.41±13.46	54.25±14.52 ^b	42.46±12.36

a 为 $P < 0.05$, 与哈萨克族对照组比较; b 为 $P < 0.05$, 与汉族对照组比较; c 为 $P < 0.05$, 与汉族病例组比较。

2.4 哈萨克族 Gensini 积分与冠状动脉粥样硬化传统危险因素及血清 Betatrophin 的相关性分析

哈萨克族 Gensini 积分与 TC、TG、LDLC 呈正相关($r = 0.204, 0.454, 0.452, P$ 均 < 0.05 ; 表 3), 与 Betatrophin 亦呈正相关($r = 0.446, P < 0.05$, 图 1)。

表 3. 哈萨克族 Gensini 积分与冠状动脉粥样硬化传统危险因素正相关

Table 3. Positive correlation between Gensini score and traditional risk factors of coronary atherosclerosis in Kazakh nationality

参数	TC	TG	LDLC
r	0.204	0.454	0.452
P	0.043	0.048	0.008

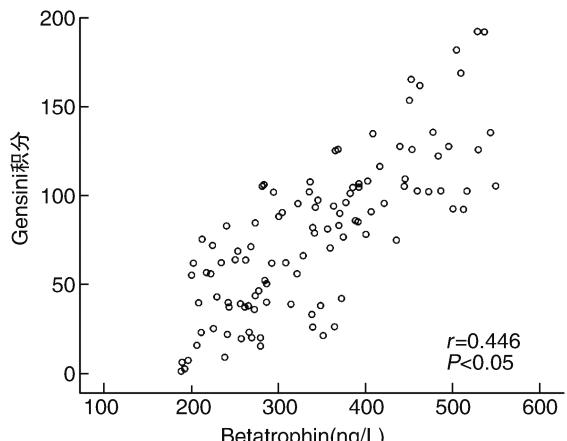


图 1. 哈萨克族 Gensini 积分与血清 Betatrophin 正相关

Figure 1. Positive correlation between Gensini scores and serum Betatrophin in Kazakh nationality

2.5 汉族 Gensini 积分与冠状动脉粥样硬化传统危险因素及血清 Betatrophin 的相关性分析

汉族 Gensini 积分与 BMI、TC、TG、LDLC 正相关($r = 0.438, 0.195, 0.296, 0.357, P$ 均 < 0.05 ; 表 4), 与 Betatrophin 也呈正相关($r = 0.393, P < 0.05$; 图 2)。

表 4. 汉族 Gensini 积分与冠状动脉粥样硬化传统危险因素正相关

Table 4. Positive correlation between Gensini score and traditional risk factors of coronary atherosclerosis in Han nationality

参数	BMI	TC	TG	LDLC
r	0.438	0.195	0.296	0.357
P	0.044	0.026	0.003	0.020

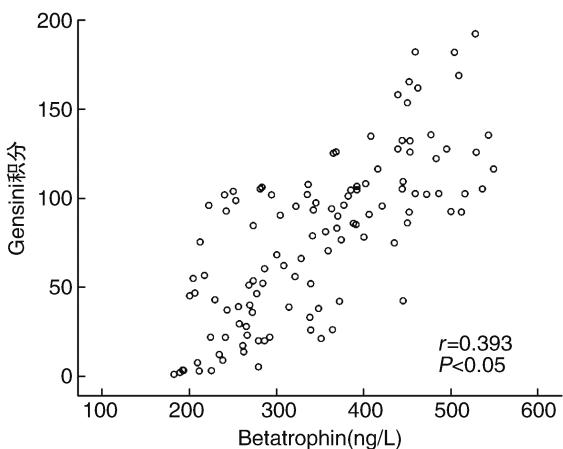


图 2. 汉族 Gensini 积分与血清 Betatrophin 正相关

Figure 2. Positive correlation between Gensini score and serum Betatrophin in Han nationality

2.6 Logistic 回归分析及多元线性回归分析

在哈萨克族中以冠状动脉病变为因变量 Y (Gensini 积分 ≤ 24 为 0, Gensini 积分 ≥ 25 为 1), 以 TC、TG、LDLC、Betatrophin、ANGPTL3、LPL 为自变量 (X_1, X_2, \dots, X_6), Logistic 回归分析显示 LDLC、Betatrophin、ANGPTL3、LPL 为影响哈萨克族冠状动脉病变的因素; 在汉族中以冠状动脉病变为因变量 Y (Gensini 积分 ≤ 24 为 0, Gensini 积分 ≥ 25 为 1), 以 BMI、TC、TG、LDLC、Betatrophin、LPL 为自变量, Logistic 回归分析显示 BMI、LDLC、Betatrophin 为影响汉族冠状动脉病变的因素(表 5)。

以 Betatrophin 为因变量 Y, 纳入标准 $\alpha_{\lambda} =$

0.05, $\alpha_{\text{出}} = 0.10$, 以年龄、收缩压、舒张压、FBG、TC、TG、LDLC、HDLC、民族(哈萨克族=0, 汉族=1)为自变量, 行多元线性回归分析显示 TG、哈萨克族为促进 Betatrophin 增高的因素(表6)。

表5. Logistic 回归分析

Table 5. Logistic regression

民族	变量	P	OR	95% CI
哈萨克族	LDLC	0.030	4.695	1.000 ~ 22.036
	Betatrophin	0.035	1.864	1.076 ~ 3.230
	ANGPTL3	0.043	1.502	1.113 ~ 1.990
	LPL	0.009	5.939	1.012 ~ 34.857
汉族	BMI	0.025	2.387	2.164 ~ 2.633
	LDLC	0.001	2.250	1.064 ~ 4.757
	Betatrophin	0.036	1.723	1.049 ~ 2.829

表6. 线性回归分析

Table 6. Linear regression

变量	b	t	P
TG	2.392	2.732	0.025
哈萨克族	-0.285	2.881	0.044

3 讨 论

Betatrophin 是在肝脏和组织细胞中表达的糖蛋白, 与糖脂代谢关系密切^[10]。Betatrophin 具有促进 β 细胞增殖、改善胰岛素抵抗及糖耐量的作用^[1,11], 其在糖尿病中关于 β 细胞研究较多, 但冠心病人群特别是人体内环境下该通路对脂质调控的相关性研究较少, 本研究以无糖尿病及糖耐量异常的哈萨克族及汉族冠状动脉病变人群为研究对象, 发现哈萨克族及汉族病例组 Betatrophin、ANGPTL3、LPL 均高于各自对照组, Logistic 回归分析显示 Betatrophin 是影响两民族冠状动脉病变的因素, 提示当无糖尿病或糖耐量异常时, Betatrophin/ANGPTL3/LPL 通路水平增高所引起的血脂紊乱可能加重冠状动脉病变。

哈萨克族世代居住在我国西北地区, 属游牧民族, 食物以牛羊肉、乳制品为主, 脂肪、蛋白、盐摄入量高, 蔬菜、水果摄入量少^[12]。有研究发现哈萨克族肥胖程度、血脂水平均高于汉族^[13-14]。本研究中哈萨克族病例组 Betatrophin/ANGPTL3 /LPL 通路水平高于汉族, Logistic 回归分析显示 Betatrophin、ANGPTL3、LPL 均是哈萨克族冠状动脉病变的影响因素, 提示 Betatrophin/ANGPTL3/LPL 通路在哈萨克族冠状动脉病变过程中发挥了一定作用。以 Betatrophin 为因变量, 以民族为自变量, 线性回归分析

发现哈萨克族是 Betatrophin 增高的因素之一, 提示 Betatrophin 在哈萨克族人群高表达可能与基因相关, 进一步需对哈萨克族基因及分子机制进行研究。

血清 Betatrophin/ANGPTL3/LPL 通路水平在调控血清中 TG 水平及冠状动脉病变中发挥重要的作用, 该通路中 Betatrophin 可作为治疗冠心病药物研究、研发的靶点, 对未来 Betatrophin 蛋白表达、基因多态性的基础研究奠定一定的基础, 关于血清 Betatrophin/ANGPTL3/LPL 通路水平与冠心病的确切关系仍需分子机制进一步研究。

[参考文献]

- [1] Yi P, Park JS, Melton DA. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic beta cell proliferation [J]. Cell, 2013, 153(4): 747-758.
- [2] Ren G, Kim JY, Sams CM. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism [J]. 2012, 303(3): E334-E351.
- [3] Quagliarini F, Wang Y, Kozlitina J, et al. A typical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2012, 109(48): 19751-19756.
- [4] Zhang R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 424(4): 786-792.
- [5] Romeo S, Yin W, Kozlitina J, et al. Rare loss-of-function mutation in ANGPTL family members contribute to plasma triglyceride levels in humans[J]. J Clin Invest, 2009, 119(1): 70-79.
- [6] Shan L, Yu XC, Liu Z, et al. The angiopoietin-like proteins ANGPTL3 and ANGPTL4 inhibit lipoprotein lipase activity through distinct mechanisms [J]. BiolChem, 2009, 284(3): 1419-1424.
- [7] 田国平, 陈五军, 何平平, 等. 脂蛋白酯酶研究进展及对动脉粥样硬化的影响[J]. 生理科学进展, 2012, 43(5): 345-350.
- [8] Wang Y, Quagliarini F, Gusarov V, et al. Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2013, 110(40): 16109-16114.
- [9] Sinning C, Lillpop L, Appelbaum S, et al. Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application [J]. Clin Res Cardiol, 2013, 102(7): 495-503.
- [10] Mattijssen F, Kersten S. Regulation of triglyceride metabolism by angiopoietin-like proteins[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1821(5): 782-789.
- [11] Fu z, Berhance F, Fite A, et al. Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity[J]. Sci Rep, 2014 (4): 5013.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [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.

(此文编辑 许雪梅)