

血清瘦素水平与冠心病危险分层及冠脉病变程度的相关性*

杨 军¹,王光辉^{1△},丁赛良¹,王苏燕¹,邝 宇¹,邓 彪¹,褚 春²,江振涛¹,文格波¹

(1. 南华大学第一附属医院心血管内科,湖南衡阳 421001;2. 南华大学第二附属医院药剂科,湖南衡阳 421001)

摘要:目的 观察不同危险分层冠心病患者血清瘦素(leptin)水平的变化,探讨血清 leptin 浓度与冠脉病变程度和冠脉 Gensini 评分的相关性及其在冠心病危险分层中的价值。方法 120 例研究对象分为 4 组,分别为非冠心病组,稳定性心绞痛(SAP)组,不稳定性心绞痛(UAP)组及心肌梗死(AMI)组,检测并分析各组 leptin 水平与冠心病危险因素、危险评估生化标志物的相关性。结果 AMI 组血清 leptin 水平显著高于非冠心病组和 SAP 组,leptin 水平随着冠脉病变程度及 Gensini 积分的增加有逐步上升趋势,并与常用冠心病危险分层指标心肌肌钙蛋白、吸烟指数呈线性正相关,与尿酸呈负相关。结论 leptin 水平可作为评估急性冠脉事件发生有价值的标志物,并与常用冠心病危险分层生化标志物及冠脉病变程度具有较好的相关性。

关键词:冠心病;leptin;Gensini 评分;危险分层;生化标志物

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.02.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)02-0158-03

Correlation between serum leptin level with coronary heart disease risk stratification and lesion degree of coronary artery*

Yang Jun¹,Wang Guanghui^{1△},Ding Sailiang¹,Wang Suyan¹,Kuang Bei¹,Deng Biao¹,Chu Chun²,Jiang Zhentao¹,Wen Gebo¹

(1. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China;

2. Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: Objective To observe the change of serum leptin in different risk stratifications of coronary heart disease(CHD) and to investigate its relationship with the severity of coronary artery lesion and the coronary artery Gensini score and its value in the coronary heart disease risk stratification. **Methods** According to coronary angiography, 120 research subjects were enrolled and divided into 4 groups: the non-CHD group, stable angina(SAP) group, unstable angina pectoris(UAP) group and myocardial infarction group(AMI), respectively. The serum leptin levels in 4 groups were determined by immunoassay and the correlation between the leptin level with the coronary heart disease risk factor and biochemical markers of risk assessment was analyzed. **Results** The serum leptin level in the AMI group was significantly higher than that in the non-CHD group and the SAP group, the leptin level showed the increasing trend with the increase of the coronary lesion severity and the Gensini scores and was positively related with the CHD risk stratification indicators cTnT and smoking index, and negatively related with blood uric acid. **Conclusion** The serum leptin may be used as the valuable marker for evaluating the occurrence of acute coronary event and has good correlation with usual biochemical markers of CHD risk stratification and the severity of coronary artery lesion.

Key words: coronary heart disease; leptin; Gensini score; risk stratification; biochemical markers

冠心病近年在我国的发病率、死亡率均呈迅猛递增态势,已经成为严重威胁人类健康及生命安全的最重要因素。而危险分层不同的冠心病患者发生严重心血管事件的风险差异很大;危险分层有助于早期治疗策略正确选择,对患者具体的危险因素进行人为干预,可减少冠心病发病率、病死率、致残率及再住院率,明显提高冠心病患者生存质量。但目前冠心病危险分层的依据和指标并不完善,尚不能完全甄别出高危的冠心病患者。有研究表明血清瘦素(leptin)与冠心病的发生发展密切相关,并与冠心病危险分层有关,本研究通过观察其在不同类型冠心病患者和非冠心病患者中的表达水平,并联合冠脉病变程度的 Gensini 评分系统及与目前公认的冠心病生化标记物相关性,初步评估血清 LEP 水平在冠心病危险分层中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 1 月至 2012 年 1 月入住南华大学第一附属医院心血管内科,拟诊为冠心病并行冠状动脉造影术的患者共 120 例,其中男 75 例,女 45 例。包括急性心肌梗死组(acute myocardial infarction, AMI) 29 例,年龄(59.90 ±

10.62)岁;不稳定型心绞痛组(unstable angina pectoris, UAP) 29 例,年龄(61.55 ± 6.94)岁;稳定性心绞痛组(stable angina pectoris, SAP) 31 例,年龄(62.48 ± 4.27)岁;非冠心病组 31 例,年龄(59.16 ± 6.84)岁,所有研究对象疾病最终诊断均符合世界卫生组织诊断标准且均签署参与研究知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组标准 临床诊断均符合中华医学会心血管病学分会和中华心血管病杂志编辑委员会制定的符合缺血性心脏病的命名和诊断标准和《急性心肌梗死诊断和治疗指南》的冠心病分类诊断标准。所有病例均行冠脉造影检查证实(数字减影血管造影机, INOVA2100-IQ, 美国通用电气公司)。按冠脉造影显示血管病变程度进行 Gensini 积分统计方法。根据总积分数值分为轻度(积分 1~30 分)、中度(积分 30~60 分)、重度(积分大于 60 分)。

1.2.2 排除标准 心脏瓣膜病、心肌病、心力衰竭(美国纽约心脏协会心功能分级: III~IV 级)、既往曾行冠状动脉旁路术和(或)冠状动脉介入治疗、肺栓塞、近期手术史、外伤、急慢性感

表 1 研究对象基本临床资料对比

项目	非冠心病组(n=31)	SAP 组(n=31)	UAP 组(n=29)	AMI 组(n=29)
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.16 ± 6.84	62.48 ± 4.27	61.55 ± 6.94	59.90 ± 10.62
男性(n)	20	19	18	18
女性(n)	11	12	11	11
舒张压(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	81.55 ± 11.53	85.94 ± 13.69	84.00 ± 15.01	82.03 ± 11.05
体质量指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.50 ± 2.50	22.65 ± 3.40	22.70 ± 2.10	23.50 ± 2.40
糖尿病(%)	20	21	22	24
心率(次/分, $\bar{x} \pm s$)	76.94 ± 11.14	78.94 ± 12.21	79.14 ± 14.63	75.59 ± 13.66
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.38 ± 0.52	4.53 ± 0.62	4.56 ± 0.40	4.64 ± 0.60
尿酸(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	300.04 ± 82.53	369.57 ± 98.72	362.78 ± 119.55	365.31 ± 158.29
血清钾(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.71 ± 0.36	3.94 ± 0.49	3.98 ± 0.51	3.83 ± 0.53
纤维蛋白原(g/L, $\bar{x} \pm s$)	2.75 ± 0.71	2.94 ± 0.55	3.05 ± 0.77	3.08 ± 1.03

染性疾病(活动性结核、慢性阻塞性肺疾病迁延期)、败血症、肝、肾功能不全(肝功能转氨酶大于 120 U/L, 肾功能肌酐大于 225 μ mol/L, 除去肾前性原因等可逆性原因外)、已知患恶性肿瘤的患者、结缔组织病、免疫系统疾病或精神病、肾动脉狭窄以及其他原因不能耐受血管紧张素转氨酶抑制剂和他汀类药物者。

1.2.3 观察指标 在患者住院期间收集吸烟指数、高血压、糖尿病等临床资料, 检测超敏 C 反应蛋白、心肌酶、B 型脑钠肽前体、超敏肌钙蛋白 T(hs-TnT) 等血液生化指标。血标本的采集: 所有患者均于冠脉造影时采血, 1 h 后常温下离心, 3 000 r/min 离心 10 min, 取上清(血清和血浆)后分装, 每管 500 μ L, 做好标记后于 -80 $^{\circ}$ C 保存待测 leptin。血清 leptin 的浓度检测, 采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定, 试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司, 批号: CSB-E12009h。操作步骤严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件及 Excel2010 进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以个数和百分比表示, 不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位间距表示; 正态分布计量资料组间比较采用方差分析, 不服从正态分布计量资料采用非参数检验。两个或两个以上总体率(构成比)的比较采用 χ^2 检验。描述血清 leptin 和生化指标的相关性, 采用多元线性回归分析。检验水准 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

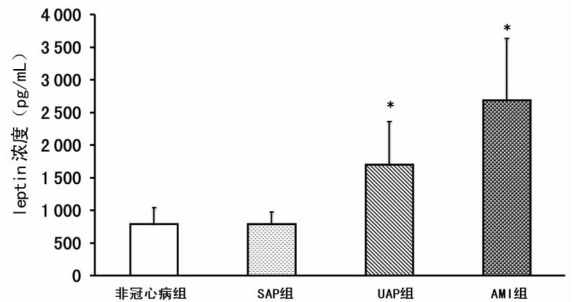
2 结果

2.1 临床资料对比 各组患者临床资料见表 1。

2.2 血清 leptin 水平比较 AMI 组血清 leptin 水平显著高于非冠心病组 [(2 691.71 ± 954.02) pg/mL vs. (792.28 ± 258.18) pg/mL, $P < 0.01$] 和 SAP 组 [(2 691.71 ± 954.02) pg/mL vs. (795.53 ± 184.75) pg/mL, $P < 0.01$]; UAP 组与 SAP 组和非冠心病组比较差异有统计学意义 [(1 707.08 ± 657.83) pg/mL vs. (795.53 ± 184.75) pg/mL, $P < 0.01$; (1 707.08 ± 657.83) pg/mL vs. (792.28 ± 258.18) pg/mL, $P < 0.01$]。与非冠心病组比较, SAP 组血清 leptin 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 1。

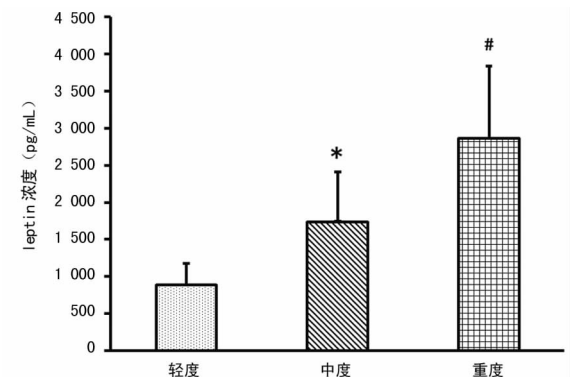
2.3 血清 leptin 水平与 Gensini 评分的关系 分别统计 Gensini 国际评分轻、中和重度各组患者血清 leptin 水平后发现, 冠心病患者血清 leptin 水平随着 Gensini 积分的增加有逐

步上升趋势, 中度血管病变者和重度血管病变者血清 leptin 水平均明显高于轻度血管病变者 [(1 742.04 ± 667.75) pg/mL、(2 860.01 ± 971.56) pg/mL vs. (894.59 ± 285.98) pg/mL, $P < 0.01$]; 重度血管病变者高于中度血管病变者 [(2 860.01 ± 971.56) pg/mL vs. (1 742.04 ± 667.75) pg/mL, $P < 0.01$], 中度和重度血管病变者与轻度血管病变者比较 leptin 浓度差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。见图 2。



*: $P < 0.01$, 与非冠心病组和 SAP 组比较。

图 1 各组血清 leptin 水平比较



*: $P < 0.01$, 与轻度冠脉血管病变者比较; #: $P < 0.01$, 与轻度、中度血管病变者比较。

图 2 不同 Gensini 评分的 leptin 水平

2.4 血清 leptin 与冠心病危险分层生化标志物的相关性 将血清 leptin 水平作为独立变量, 与冠心病危险分层的心肌损伤生化标志物和独立危险因素心肌肌钙蛋白(cTnT)、尿酸(UA)、血小板计数(PLT)、Gensini 评分及吸烟指数进行多元线性回归分析, 结果显示血清 leptin 水平与 cTnT、吸烟指数、

Gensini 评分均呈线性正相关,与 UA 呈负相关,见表 2。

表 2 血清 leptin 与冠心病危险分层标志物及独立危险因素的相关性

项目	非标准化系数	95%CI	P
cTnT	1.335	0.712~1.958	<0.01
尿酸	-1.585	-2.670~0.500	0.005
吸烟指数	0.734	0.060~1.408	0.033
Gensini 评分	17.878	10.747~25.008	<0.01

3 讨论

leptin 是一种多靶器官、功能广泛的蛋白激素,在促进心脏病的发生及发展过程中起着重要作用。有研究显示,血清 leptin 水平在正常组与冠心病组差异有统计学意义,提示高 leptin 水平是冠心病发病的独立危险因素^[1]。Lieb 等^[2]以社区为基础的中等规模的老人样本的研究显示,循环高 leptin 水平与心血管疾病和充血性心力衰竭风险相关,研究表明 leptin 水平与死亡率呈 U 形曲线关系,提示 leptin 是一个预测心肌梗死患者死亡率和急性充血性心力衰竭发生风险的标志物。说明当临床医生对初诊冠心病患者进行危险分层和选择治疗措施时,leptin 可作为一个非常有潜力的评估标志物。Soderberg 等^[3]采用单因素分析后认为,吸烟、高 leptin 血症、高胆固醇血症及低载脂蛋白是心肌梗死发生的危险因素,在对结果进行多变量分析后显示高 leptin 血症和高胆固醇血症仍然是心肌梗死的独立危险因素。并认为无论在 UAP 患者,还是 AMI 患者中,血清 leptin 均可作为筛选高危患者和判断预后的生物标志物。但有研究发现经扩大样本分析后显示 leptin 水平升高与冠心病罹患风险增高间关系显然被过度高估,在较大样本受试冠心病患者中则显示 leptin 升高与冠心病罹患风险增高间仅存在部分和较低相关关系^[4]。也有研究显示 leptin 水平升高与冠心病风险不相关,如 Couillard 等^[5]发现,冠心病组和对照组的基线 leptin 水平差异无统计学意义,血浆 leptin 浓度与体质量指数、空腹胰岛素浓度、三酰甘油水平呈显著正相关,但血浆 leptin 水平仍然不能作为独立预测缺血性心脏病发生的危险因素。近来甚至有学者发现血浆 leptin 低水平与稳定性冠心病患者中增加的急性冠脉事件和死亡率有关^[6]。其结论的不同可能与入选病例的不同,以及临床掺杂干预因素较多有关,尤其是肥胖和糖尿病的影响。

本研究结果表明,与非冠心病患者相比,冠心病患者血浆 leptin 水平明显升高,且与冠心病危险分层有着密切关系,随着冠状动脉病变程度的增加,冠心病患者其血浆 leptin 水平也逐渐增加,相关分析结果表明:冠心病患者血浆 leptin 水平与其冠状动脉病变程度呈正相关。这一结果与国内外大多数研究发现冠心病组患者血清 leptin 水平显著高于非冠心病组的结果一致^[7-12]。本研究也发现,血清 leptin 水平在 UAP 和急性心肌梗死等高危冠心病升高得更为明显,与非冠心病对照组比较差异有统计学意义,而 SAP 组患者血浆 leptin 水平与非冠心病,对照组相比则未见明显升高,提示血清 leptin 水平与冠心病的危险分层有关,同时可能也与本研究的对照组为非冠心病对照组并非正常对照组有关。同时还发现血清 leptin 水平与冠脉 Gensini 评分呈正相关,提示 leptin 水平与冠心病病

变及病情程度相关,这与目前大多数的研究相符。本研究还发现 leptin 水平与常用冠心病危险分层指标 cTnT、吸烟指数呈线性正相关,与尿酸呈负相关。因此,本研究提示:血清 leptin 水平可作为在冠心病危险分层和评估急性冠脉事件发生有价值的标志物,并与常用冠心病危险分层生化标志物及冠脉病变程度具有较好的相关性。而联合 cTnT 和临床心血管相关危险因素(年龄、性别、血小板计数、血肌酐、血脂水平、肾功能、病变血管数、左心射血分数、吸烟指数等)可能能进一步增加冠心病危险分层的准确性。

参考文献:

- [1] 樊丽琳,赵春艳.瘦素功能的研究进展[J].重庆医学,2003,32(10):1420.
- [2] Lieb W, Sullivan LM, Harris TB, et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals [J]. Diabetes Care, 2009, 32(4): 612-616.
- [3] Soderberg S, Ahren B, Jansson JI, et al. Leptin is associated with increased risk of cardiac infarction [J]. J Intern Med, 1999, 246(4): 409.
- [4] Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 53(2): 167.
- [5] Couillard C, Lamarche B, Mauriège P, et al. Leptinemia is not a risk factor for ischemic heart disease in men. Prospective results from the Quebec Cardiovascular Study [J]. Diabetes Care, 1998, 21(5): 782.
- [6] Rajendran K, Devarajan N, Ganesan M, et al. Obesity, inflammation and acute myocardial infarction - expression of leptin, IL-6 and high sensitivity-CRP in Chennai based population [J]. Thromb J, 2012, 10(1): 13.
- [7] Ku IA, Farzaneh-Far R, Vittinghoff E, et al. Association of low leptin with cardiovascular events and mortality in patients with stable coronary artery disease: the Heart and Soul Study [J]. Atherosclerosis, 2011, 217(2): 503.
- [8] 陈杰,张丽华,牛少辉,等.瘦素、脂肪酸合成酶、雌激素与冠状动脉血管钙化的关系[J].重庆医科大学学报,2013,38(2):194-196.
- [9] 吴秀娟,夏大胜,卢成志,等.血清瘦素与早发冠心病及血浆组织因子的关系[J].临床心血管病杂志,2013,29(1): 11-14.
- [10] 王岩.冠心病与瘦素的相关性分析[J].中国实用医药,2011,6(32):49-50.
- [11] 王学英,高炜,薛军,等.血浆瘦素水平与冠心病患者冠状动脉病变程度及预后的相关性分析[J].中国心血管杂志,2011,16(1):12-15.
- [12] 武文峰,蔡鑫.瘦素与冠心病发病机制的研究进展[J].心血管病学进展,2008,29(3):416-418.

(收稿日期:2013-08-07 修回日期:2013-10-15)