

老年冠心病与脂联素及 N 端脑钠肽前体水平的相关性研究*

廖雪梅¹, 王洪宇¹, 钟伟^{1△}, 李家富²

(1. 重庆市荣昌县人民医院心内科 402460; 2. 西南医科大学附属医院心内科, 四川泸州 646000)

[摘要] 目的 探讨老年冠心病(CHD)患者血浆脂联素(APN)与 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)水平的相关性。方法 选择老年 CHD 患者 50 例,分为急性心肌梗死(AMI)组(16 例)、不稳定型心绞痛(UAP)组(18 例)、稳定型心绞痛(SAP)组(16 例)、对照组(50 例),测定 APN 和 NT-proBNP 水平,进行对比分析。结果 老年 CHD 组患者 APN 水平明显降低,且 SAP、UAP 组、AMI 组 3 组 APN 依次降低,各组间差异有统计学意义($P < 0.05$);老年 CHD 组患者 NT-proBNP 水平明显升高,且 SAP、UAP 组、AMI 组 3 组 NT-proBNP 依次升高,各组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。老年 CHD 组患者 APN 水平与 NT-proBNP 呈负相关($r = -0.236, P < 0.05$)。结论 APN 和 NT-proBNP 水平检测对老年 CHD 的预防、疗效判断和预后判断均有重要价值。

[关键词] 脂联素; N 端脑钠肽前体; 老年; 冠状动脉粥样硬化性心脏病

[中图分类号] R541.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)17-2355-02

Relationship between plasma adiponectin and NT-proBNP in senile patients with coronary heart disease*

Liao Xuemei¹, Wang Hongyu¹, Zhong Wei^{1△}, Li Jiafu²

(1. Department of Cardiology, Rongchang People's Hospital, Chongqing 402460, China; 2. Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the plasma adiponectin in senile patients with coronary heart disease and NT-proBNP expression and correlation. **Methods** 50 cases of coronary heart disease senile patients who were chosen, were divided into acute myocardial infarction group (16 cases), not stable angina pectoris group (18 cases), stable angina pectoris group (16 cases) and normal group (50 cases). The determination of plasma adiponectin and NT-proBNP level were analyzed. **Results** Plasma adiponectin levels in senile patients with coronary heart disease group was obviously reduced, and stable angina pectoris, not stable angina pectoris, acute myocardial infarction 3 group serum adiponectin in turn reduce, the difference between groups was statistically significant ($P < 0.05$); plasma NT-proBNP levels increased significantly, and stable angina pectoris, not stable angina pectoris, acute myocardial infarction 3 group serum NT-proBNP increased in turn, the difference between groups was statistically significant ($P < 0.05$). APN level was correlated negatively with NT-proBNP ($r = -0.236, P < 0.05$). **Conclusion** There might be important value of APN and NT-proBNP for the prevention, treatment and prognosis of coronary heart disease senile patients.

[Key words] adiponectin; NT-proBNP; senile; coronary heart disease

随着我国人口老龄化问题日益严峻,冠心病(CHD)对老年人群的危害性也越加显著。CHD被认为是一种多因素引起的慢性炎症性疾病,动脉粥样硬化和斑块的形成是其主要的病理基础;脂联素(adiponectin, APN)是由脂肪细胞分泌的一种血浆蛋白,属于内源性生物多肽,其主要生物活性特点为:抗动脉粥样硬化、改善胰岛素抵抗、抗炎性反应等^[1]; N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)是脑钠肽前体(proBNP)裂解成脑钠肽(BNP)时的产物,血浆水平较 BNP 高,半衰期长,临床易于检测^[2-3]。临床试验研究表明其具有促进排钠、排尿,以及较强的舒张血管作用,可以对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统的缩血管作用,是人体抵御容量负荷过重及高血压的一个主要工具。将老年 CHD 患者血浆中 APN、NT-proBNP 水平的相关性进行研究,对于老年 CHD 患者的快速诊断、治疗及预后的判断有非常重要的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择荣昌县人民医院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月接诊的老年(≥ 60 岁)CHD 患者(观察组)50 例和体检科参加体检的 50 例健康者(对照组)作为研究对象。观察组中男

29 例(58%),女 21 例(42%),年龄 60~80 岁,平均(63.35±7.56)岁;观察组又可分为急性心肌梗死(AMI)组 16 例,包括男 10 例,女 6 例,平均年龄(62.59±5.39)岁;不稳定型心绞痛(UAP)组 18 例,包括男 10 例,女 8 例,平均年龄(63.45±6.67)岁;稳定型心绞痛(SAP)组 16 例,包括男 9 例,女 7 例,平均年龄(63.45±6.67)岁。对照组 50 例,包括男 28 例,女 22 例,平均年龄(62.12±8.87)岁。各组间年龄、性别、体质指数(BMI)等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。CHD 的诊断标准参照人民卫生出版社出版的第 7 版《内科学》。排除标准:所有病例均排除神经系统疾病、免疫性疾病、严重肝肾功能障碍、心力衰竭、感染、近期有创伤及手术、糖尿病酮症、甲状腺及传染性疾病、自身免疫性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤,精神障碍者等。

1.2 方法

1.2.1 临床指标 两组分别记录性别及年龄,均在清晨平静状态下测量身高、体质量和血压,同时计算 BMI=体质量/身高²(kg/m²)。

1.2.2 实验室生化指标 均在禁食 12 h 后于次日清晨抽取

* 基金项目:重庆市卫生局医学科研计划项目(2012-2-327) 作者简介:廖雪梅(1972-),副主任医师,本科,主要从事心血管病的研究。

△ 通讯作者, Tel:15298274636; E-mail:zhongwei20090321@163.com。

表 1 各组一般资料比较

临床指标	对照组($n=50$)	观察组($n=50$)	SAP 组($n=16$)	UAP 组($n=18$)	AMI 组($n=16$)
性别(男/女, n/n)	28/22	29/21	9/7	10/8	10/6
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	62.12 \pm 8.87	63.35 \pm 7.56	62.01 \pm 3.21	63.45 \pm 6.67	62.59 \pm 5.39
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	25.00 \pm 2.30	25.33 \pm 5.51	25.12 \pm 3.23	25.36 \pm 1.56	25.46 \pm 2.36
收缩压($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	126.26 \pm 16.35	138.00 \pm 12.36 [#]	137.36 \pm 13.56	138.10 \pm 19.54 [#]	138.39 \pm 23.18 [#]
舒张压($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	76.12 \pm 11.25	83.45 \pm 12.30 [#]	82.24 \pm 10.20	83.12 \pm 8.86	83.98 \pm 6.85 [#]
FBG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.12 \pm 0.68	5.52 \pm 0.85 [#]	5.26 \pm 0.56	5.53 \pm 0.65 [#]	5.64 \pm 0.32 [#]
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.36 \pm 0.65	5.26 \pm 1.11	5.12 \pm 0.82	5.23 \pm 0.86	5.36 \pm 0.37
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.52 \pm 0.96	2.92 \pm 1.32 [#]	2.36 \pm 1.23	2.85 \pm 2.36	2.96 \pm 1.68 [#]
LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	2.92 \pm 0.92	3.45 \pm 0.82 [#]	3.32 \pm 0.95	3.46 \pm 0.56 [#]	3.46 \pm 0.32 [#]
HDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.24 \pm 0.36	1.25 \pm 0.45	1.24 \pm 0.46	1.25 \pm 0.32	1.25 \pm 0.69
Cr($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	81.23 \pm 15.25	85.36 \pm 21.31	83.26 \pm 18.87	84.23 \pm 16.25	85.63 \pm 10.21
BUN($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	5.72 \pm 14.24	6.31 \pm 1.62	6.23 \pm 1.25	6.30 \pm 0.87	6.34 \pm 1.20
AST($\bar{x}\pm s$, U/L)	21.72 \pm 6.12	24.10 \pm 8.23	23.56 \pm 8.87	24.05 \pm 9.23	24.26 \pm 9.12
ALT($\bar{x}\pm s$, U/L)	24.68 \pm 11.62	25.31 \pm 6.25	24.30 \pm 7.21	24.62 \pm 8.82	62.12 \pm 8.87

: $P < 0.05$, 与对照组比较。

肘静脉血标本 20 mL, 使用日本 AU-640 全自动生化分析仪及配套试剂测定天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C); 采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血浆 APN 水平, 试剂盒购自美国 TPI 公司, 严格按照说明书进行操作。应用乐普免疫定量分析仪采用胶体金免疫层析法检测 NT-proBNP 水平, 严格按照说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析; APN 与 NT-proBNP 相关性, 采用直线相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组一般资料比较 观察组与对照组的年龄、性别分布、体质量指数(BMI), 以及肝肾功能指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$), FBG、血压、血脂(HDL-C 除外)水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 5 组血浆 APN 和 NT-proBNP 水平比较 SAP 组、UAP 组、AMI 组与对照组比较, 血浆 APN 水平依次降低, 差异有统计学意义($F = 3.122, P < 0.05$)。SAP 组、UAP 组、AMI 组与对照组比较, 血浆 NT-proBNP 水平显著升高, 差异有统计学意义($F = 70.162, P < 0.05$), 见表 2。

表 2 5 组血浆 APN 和 NT-proBNP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	APN(mg/L)	NT-proBNP(pg/mL)
对照组	50	12.26 \pm 1.16	70.22 \pm 10.32
观察组	50	10.22 \pm 1.20*	422.26 \pm 80.18*
AMI 组	16	8.36 \pm 1.26*	456.12 \pm 90.20*
UAP 组	18	9.92 \pm 1.48*	420.81 \pm 88.26*
SAP 组	16	10.46 \pm 1.86*	406.64 \pm 82.16*

* : $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.3 血浆 APN 与 NT-proBNP 水平的相关性分析 直线相关分析显示, 血浆 APN 与 NT-proBNP 水平之间呈负相关($r = -0.236, P < 0.05$)。

3 讨 论

APN 是脂肪细胞分泌的一种脂肪细胞因子, 由 Scherer 等^[4]于 1995 年首先从鼠的脂肪细胞分离出来, 是炎症反应过程中的保护因子, 具有抗动脉粥样硬化和血管炎症的作用^[5]。健康人血浆 APN 水平为 5~30 mg/L, 与 CHD、高脂血症、胰岛素抵抗(IR)、2 型糖尿病(T2DM)和高血压等疾病密切相关。其机制包括以下几点: (1) 能够抑制血管内皮细胞中多种生长因子的分泌, 从而抑制血管平滑肌细胞的增殖、迁移; (2) 能够减少血管细胞间黏附分子及细胞间黏附分子的表达, 从而抑制血小板黏附于损伤的血管壁, 并且可以通过抑制血小板的聚集, 达到减少血栓事件的发生; (3) 参与脂肪酸转运、氧化和能量的释放, 减少 TG 及游离脂肪酸的浓度, 改善脂质代谢; (4) 抑制肿瘤坏死因子介导的单核细胞的聚集; (5) 抑制巨噬细胞受体的表达, 从而抑制炎症细胞的聚集^[6-7]。多项研究证实, APN 与 CHD 的关系密切, 与冠状动脉的狭窄程度呈负相关, 是冠状动脉狭窄程度的独立危险因素^[8]。

BNP 是由 32 个氨基酸组成的利钠肽, 是在心室容积扩张和压力负荷增加时, 心肌内存储的 BNP 前体(pro-BNP)即被分泌释放出来, 并很快在心肌细胞外分解为无生物活性的氨基末端 pro-BNP(NT-proBNP)及有生物活性的 BNP, 它是一种心脏神经激素, 具有重要的病理生理学意义, 临床上通过检测外周血液中 NT-proBNP 的水平来反映心功能情况。有研究发现, 随着冠状动脉狭窄的程度越重、支数越多 NT-proBNP 水平越高, 说明冠状动脉狭窄时虽然无心衰表现, 但可能已出现心室扩张与功能紊乱。

本研究中, 老年 CHD 组患者 APN 水平明显降低, 且 SAP 组、UAP 组、AMI 组 APN 依次降低, 各组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明 APN 与冠状动脉粥样硬化程度有关。老年 CHD 组患者 NT-proBNP 水平明显升高, 且 SAP 组、UAP 组、AMI 组 NT-proBNP 依次升高, 各组间差异有统计学意义($P < 0.05$), 表明 NT-proBNP 与冠状动脉粥样硬化程度也有关系。血浆 APN 与 NT-proBNP 水平的相关性分析显示, 二者呈负相关($r = -0.236, P < 0.05$)。提示冠状动脉粥样硬化程度, 心肌坏死程度与 NT-proBNP 升高密切相关。有报道显示, NT-proBNP 与 AMI 患者心室扩张、重构、功能紊乱、充血性心力衰竭和死亡相关^[9]。

(下转第 2359 页)

组织中,但其淋巴结转移灶却未见表达,认为 NGAL 在转移过程中作用可能没有发挥主要作用^[10],在体外试验中,异常表达的 NGAL 可抑制结肠癌细胞的浸润及肝转移^[11],NGAL 可能不能作为腺瘤癌变的标志物^[12]。

本研究提示,PHC 组 NGAL 及 MMP9 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Ⅲ~Ⅳ期 NGAL、MMP9 水平明显高于 I~II 期,经长期随访调查显示,血清中 NGAL 阳性的肝癌患者的生存率低于 NGAL 阴性的 PHC 患者,NGAL 阳性患者的中位生存期明显低于 NGAL 阴性,提示血清中 NGAL 水平与患者的预后密切相关。血清 MMP9 水平与患者生存时间无明显相关性,可能与样本量偏小有关。ROC 分析得出,单独检测血清 NGAL、MMP9 水平,其敏感度均较低,二者联合检测可明显提高其敏感度,而其特异度有所下降,可能由于血清 MMP9 和 NGAL 可在多种肿瘤中异常表达,故缺乏对于 PHC 特异性,但二者作为诊断及判断 PHC 预后的指标仍有一定的价值。

参考文献

- [1] Kjeldsen JA. Primary structure of NGAL. A novel protein associated with human neutrophil gelatinase[J]. *J Biol Chem*, 1993, 268(14): 10425-10432.
- [2] Hepatol JG. Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region: consensus statements[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(4): 657-663.
- [3] Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs [J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 69(3): 562-573.
- [4] Flannery CR. MMPs and ADAMTSs: functional studies [J]. *Front Biosci*, 2006(11): 544-569.
- [5] Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil ge-

latinase-associated lipocalin from humans[J]. *Genomics*, 1997, 45(1): 17-23.

- [6] Coles M, Diercks T, Muehlenweg B, et al. The solution structure and dynamics of human neutrophil gelatinase-associated lipocalin[J]. *J Mol Biol*, 1999, 289(1): 139-157.
- [7] Zhang Y, Fan Y, Mei Z. NGAL and NGALR overexpression in human hepatocellular carcinoma toward a molecular prognostic classification. [J]. *Cancer Epidemiology*, 2012, 36(5): 294-299.
- [8] Wang HJ, He XJ, Ma YY, et al. Expressions of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in gastric cancer: a potential biomarker for prognosis and an ancillary diagnostic test [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2010, 293(11): 1855-1863.
- [9] Hu L, Hittelman W, Lu T, et al. NGAL decreases E-cadherin-mediated cell-cell adhesion and increases cell motility and invasion through Rac1 in colon carcinoma cells[J]. *Lab Invest*, 2009, 89(5): 531-548.
- [10] Candido S, Maestro R, Polesel J, et al. Roles of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(6): 1576-1594.
- [11] Lee HJ, Lee EK, Lee KJ, et al. Ectopic expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin suppresses the invasion and liver metastasis of colon cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(10): 2490-2497.
- [12] Mclean MH, Thomson AJ, Murray GI, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in colorectal neoplastic progression: a marker of malignant potential? [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(12): 2537-2541.

(收稿日期: 2015-12-12 修回日期: 2016-02-02)

(上接第 2356 页)

综上所述,随着我国人口老龄化问题日益多样化、严峻化,心血管疾病在老年人群的发病率也呈逐年递增的态势,其中 CHD 对老年人群的危害性日渐加重。APN 与冠状动脉粥样硬化有关,可做为冠状动脉粥样硬化的一个预测因子。而 NT-proBNP 水平升高与心室扩张、重构、功能紊乱及死亡相关,是 CHD 患者一个特异性较好的监测指标,也是早期危险分层的独立预测因子,两者结合起来可能对 CHD 的诊断及预后判断具有重要意义。从而可能为老年 CHD 的防治及预后判断、评估病情提供一定的依据。

参考文献

- [1] 金静, 彭道泉, 龚浩, 等. 血清脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白及脂联素水平与冠心病的相关性[J]. *中华心血管杂志*, 2010, 38(8): 706-710.
- [2] Cakir Z, Saritas A, Emet M, et al. A prospective study of brain natriuretic peptide levels in three subgroups: Stroke with hypertension, stroke without hypertension, and hypertension alone[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2010, 13(1): 47-51.
- [3] 刘雅, 刘阔, 楼煜清, 等. 冠心病经皮冠脉介入治疗患者 N 末端脑钠肽前体水平与冠脉病变严重程度的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2011, 14(16): 1785-1788.

- [4] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes [J]. *J Biol Chem*, 1995, 270(45): 26746-26749.
- [5] Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoalbuminemia with coronary artery disease in men [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(1): 85-89.
- [6] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adipocyte-derived plasma protein adiponectin acts as a platelet-derived growth factor-BB-binding protein and regulates growth factor-induced common postreceptor signal in vascular smooth muscle cell[J]. *Circulation*, 2002, 105(24): 2893-2898.
- [7] Kobashi C, Urakaze M, Kishida M, et al. Adiponectin inhibits endothelial synthesis of interleukin-6 [J]. *Cite Res*, 2005, 97(12): 1245-1252.
- [8] 陈然, 黄红光, 戴海鹰, 等. 冠心病患者血清脂联素水平的检测及意义[J]. *中国医师杂志*, 2010, 12(11): 1548-1550.
- [9] Richards AM, Nicholis MG, Buttimore RC, et al. Neuroendocrine prediction of left ventricular function and heart failure after acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1997, 96(8S): 2182.

(收稿日期: 2015-11-08 修回日期: 2016-02-26)