DOI:10.16016/j.1000-5404.201603027

血清胃泌素水平与冠心病相关性研究

贺卫辉,张小群,杨小利,王 伟,罗晓丽,王旭升,曾春雨,王红勇 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所心血管内科,重庆市心血管病研究所)

[摘要] **目的** 研究血清胃泌素(gastrin)水平与冠心病(coronary heart disease, CHD)之间的关系。**方法** 采用病例对照研究方法,收集2013-2014年在我科住院的冠心病患者83例资料,冠心病的诊断根据冠脉造影所显示的结果,根据病变涉及的冠脉支数将其分为单支、2支、3支病变组,按照Gensini积分计算冠心病组人群的冠脉病变严重程度。以年龄、性别、是否有消化道疾病与冠心病组进行1:1匹配,无冠心病且无重要脏器疾病为对照组。应用酶联免疫吸附法测定入选人群的空腹血清胃泌素水平(fasting serum gastrin,FG)及标准餐后1 h血清胃泌素(PG1h)水平。**结果** 冠心病组较对照组PG1h及PG1h/FG显著升高($P<0.01$);Logistic回归模型控制冠心病的危险因素后发现PG1h/FG是冠心病的危险因素;同时,在冠心病组中发现,PG1h/FG与冠脉病变严重程度的指标Gensini积分具有相关性,且成正相关($r^2=0.453$)。**结论** 餐后1 h血清胃泌素水平升高与冠心病相关,餐后1 h血清胃泌素/空腹胃泌素与冠心病病变严重程度呈正相关。

[关键词] 冠心病;胃泌素;Gensini积分
[中图法分类号] R181.32;R347.921;R541.4 [文献标志码] A

Correlation between coronary heart disease and serum gastrin level

He Weihui, Zhang Xiaoqun, Yang Xiaoli, Wang Wei, Luo Xiaoli, Wang Xukai, Zeng Chunyu, Wang Hongyong (Department of Cardiology, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, 400042, Chongqing, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation between serum gastrin level and coronary heart disease (CHD). **Methods** A case-control method was used in this research. Eighty-three patients were selected as the CHD group according to the results of coronary angiography in our department from January 2013 to December 2014. The CHD group was divided into single-branch lesion group, double-branch lesion group and triple-branch lesion group according to the results of coronary angiography. The lesion severity of CHD was calculated with Gensini scores. Participants of the control group had no CHD and other diseases of important organs. The age, gender and digestive tract disease of the control group were matched with those of the CHD group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure the levels of fasting serum gastrin (FG) and postprandial 1 h serum gastrin (PG1h). **Results** PG1h and PG1h/FG in the CHD group significantly increased compared with the control group ($P<0.01$). It showed that PG1h/FG was a risk factor of CHD after controlling the confounding factors of CHD with Logistic regression model. PG1h/FG was positively correlated with the lesion severity of CHD in the CHD group ($r^2=0.453$). **Conclusion** The increase of serum gastrin level is not only correlated with CHD, but also positively correlated with the lesion severity of CHD.

[**Key words**] coronary heart disease; gastrin; Gensini score

Supported by the Key Program of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2012jjB10020). Corresponding author: Wang Hongyong, E-mail: whysir@aliyun.com

[基金项目] 重庆市自然科学基金重点项目(CSTC2012jjB10020)
[通信作者] 王红勇,E-mail: whysir@aliyun.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160422.1533.007.html(2016-04-22)

冠心病是冠状动脉发生粥样病变或者痉挛,导致血管腔狭窄甚至阻塞,相应的心脏组织缺血、缺氧,甚至坏死的一种疾病[1]。在我国,冠心病的发病率迅速增高,并严重威胁着人们的身体健康与生命安全。在众多危险因素中,不良的饮食结构参与了冠心病的发生、发展过程。受饮食直接影响的激素主要是胃肠道激素,包括缩胆囊素(cholecystokinin,CCK)、胃泌素(gastrin)、促胰液素、血管活性肠肽、P 物质、蛙皮素、胰多肽(pancreatic polypeptide,PP)、神经肽 Y 等[2]。其中受进食影响较大的主要是 CCK、胃泌素、促胰液素等,而胃泌素分泌入血后在血液循环中的浓度显著升高,是 CCK 等的 10~20 倍[3]。饮食结构的差异可引起不同水平的胃泌素分泌,其中高蛋白饮食可促进其分泌,而高脂肪饮食下胃泌素的分泌几乎不受影响[4]。既往研究发现胃泌素受体在心脏组织中分布广泛,在心肌细胞、冠脉内皮细胞等高度表达[5]。已有研究报道胃泌素与心血管系统之间存在密切联系,急性心肌梗死患者胃泌素水平显著升高[6];另有研究发现健康人群中基础胃泌素水平较高者在未来 12 年急性心肌梗死的发病率亦显著升高[7]。那么,血清胃泌素水平是否与冠状动脉病变的严重程度相关呢? 因此,本研究检测 83 例冠心病患者的血清胃泌素水平,分析其与冠心病(coronary heart disease,CHD)之间的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2013-2014 年在第三军医大学大坪医院野战外科研究所心内科住院的 83 例冠心病患者为冠心病组,对照组按照性别、年龄、消化道疾病与冠心病组进行 1∶1配对,均在住院期间进行了冠脉造影检查术。纳入标准:①冠心病组冠状动脉造影显示至少1 支冠脉血管狭窄≥50%,对照组经冠脉造影检查证实无冠状动脉病变;②年龄≥40 岁;③患者本人及其家属知情同意,并签署了知情同意书。同时冠心病组按照病变支数进行分组:单支组为前降支、回旋支或右冠任意一支病变,血管狭窄≥50%;2 支组为前述 3 支冠脉中任意 2 支病变,且至少有 1 处血管狭窄≥70%,左主干病变为 2 支病变;3 支组为冠脉 3 大分支均有病变,至少有 1 处血管狭窄≥90%[8]。

排除标准:确诊或怀疑恶性肿瘤的人群;同时有严重的重要脏器(肝、脑、肾、血液)疾病;遭受严重创伤以及进行了外科手术时间少于 1 个月;发生急性心肌梗死后的时间少于 6 个月;心脏瓣膜重度疾病、非缺血性心肌病;重度感染(细菌、病毒等);自身免疫性疾病;滥用药物史以及嗜酒。

1.2 标准餐配制

标准餐统一由第三军医大学大坪医院野战外科研究所营养科供给。受试者食用以 100 g 富强面粉制成的馒头 1 个,鸡蛋 1 个(50±1) g,250 mL 天友纯牛奶 1 瓶。受试者应在 15 min 内进食完毕,从第 1 口开始计时。

1.3 样本收集

冠心病组及对照组均抽取清晨空腹和标准餐后 1 h 肘静脉血 5 mL,检测甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、肌酐等生化指标(大坪医院检验科)。

1.4 ELISA 法检测血清胃泌素水平

按照人胃泌素 ELISA 检测试剂盒(美国 USCN 公司)说明步骤进行操作。

1.5 Gensini 积分

按照美国心脏协会规定的冠状动脉血管图像分段评价标准结合 Gensini 积分系统计算积分值[9]。冠状动脉血管的狭窄程度:正常为 0 分,<25% 为 1 分,25%~50% 为 2 分,51%~75% 为 4 分,76%~90% 为 8 分,90%~99% 为 16 分,100% 为 32 分。冠状动脉系数:左主干病变×5,左前降支近段病变×2.5,中段病变×1.5,远段病变×1;第 1 对角支病变×1,第 2 对角支病变×0.5;回旋支近段病变×2.5,中段病变×1.5,远段和后降支病变×1;后侧支病变×0.5;右冠近、中、远段和后降支病变×1。计算冠脉单处病变狭窄程度积分与其系数的乘积,患者最终积分为各分支积分之和。

1.6 统计学分析

应用 SPSS 16.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布的两组间比较采用配对 t 检验,不符合正态分布的资料采用两相关配对样本的秩和检验,多组间差异采用单因素方差分析;计数资料采用 χ^2 检验;变量之间相关分析采用线性相关分析;采用 Logistic 回归模型来控制混杂因素,并计算 CHD 发病的调整比值比(*OR*)及其 95% 可信区间(*CI*)。

2 结果

2.1 两组一般情况

本实验采用配对设计原则,对照组和冠心病组在年龄、性别、消化道疾病上差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组和冠心病组的腰臀比、吸烟、质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)使用史、血清肌酐异常以及冠心病家族史之间差异亦无统计学意义($P>0.05$)。而高血压病史、糖尿病病史、TG、LDL,冠心病组较对照组升高,差异具有统计学意义($P<0.01$,表 1)。

表 1 对照组和冠心病组患者的一般情况($n=83$)

组别	年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	男/女[例(%)]	消化道疾病史[例(%)]	PPI 使用史[例(%)]	腰臀比($\bar{x}\pm s$)	吸烟[例(%)]
对照组	54.06±8.72	58/25(70/30)	24(29)	15(18)	0.97±0.16	38(46)
冠心病组	54.11±8.69	58/25(70/30)	24(29)	12(14)	0.98±0.13	44(53)
P 值	0.72	0.57	0.57	0.34	0.59	0.22
组别	高血压病史[例(%)]	糖尿病病史[例(%)]	血清肌酐异常[例(%)]	TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	LDL(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	冠心病家族史[例(%)]
对照组	27(33)	18(22)	3(4)	1.47±0.55	2.18±0.63	14(17)
冠心病组	52(63)	39(47)	5(6)	1.74±0.53	2.52±0.72	17(20)
P 值	0.00	0.00	0.36	0.00	0.00	0.35

2.2 两组空腹及餐后 1 h 血清胃泌素水平的比较

冠心病组和对照组的空腹血清胃泌素(fasting serum gastrin, FG)水平之间差异无统计学意义($P>0.05$)。而冠心病组餐后 1 h 胃泌素(postprandial 1 h serum gastrin, PG1h)和 PG1h/FG 水平较对照组均升高,差异有统计学意义($P<0.01$,表 2)。

表 2 对照组和冠心病组患者 FG、PG1、PG1h/FG 水平($n=83$, $\bar{x}\pm s$)

组别	FG(ng/L)	PG1h(ng/L)	PG1h/FG
对照组	88.80±16.20	130.35±42.29	1.48±0.48
冠心病组	92.27±12.18	200.61±63.61	2.19±0.69
P 值	0.17	<0.01	<0.01

2.3 Logistic 回归分析冠心病的危险因素

为了明确冠心病的危险因素,我们应用 Logistic 回归分析中的逐步后退法对冠心病危险因素进行分析。通过校正高血压、糖尿病、TG 以及 LDL 后,发现 PG1h/FG 为冠心病的危险因素(表 3)。

表 3 冠心病危险因素的 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald	*OR*	95% *CI*	*P* 值
高血压	2.286	0.544	17.631	9.836	3.384~28.592	<0.001
糖尿病	2.172	0.524	17.172	8.775	3.141~24.513	<0.001
TG	0.764	0.416	3.374	2.147	0.951~4.854	0.046
LDL	0.745	0.337	4.897	2.106	1.089~4.073	0.027
PG1h/FG	2.559	0.482	28.19	12.922	5.024~33.233	<0.001

变量赋值:有高血压=1,无=0;有糖尿病=1,无=0

2.4 冠心病组中各亚组血清胃泌素水平

单支组、2 支病变组以及 3 支病变组之间的 FG 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。2 支组和 3 支组 PG1h 较单支组均升高($P<0.01$),3 支组较 2 支组 PG1h 亦升高($P<0.01$)。同样地,2 支组和 3 支组 PG1h/FG 较单支组升高($P<0.01$),3 支组较 2 支组 PG1h/FG 亦升高($P<0.01$,表 4)。

2.5 冠心病各亚组 PG1h/FG 及其与 Gensini 积分的相关性分析

随着冠脉病变程度加重,Gensini 积分增高,PG1h/FG 亦随之升高(表 5)。线性回归分析结果显示:Gensini 积分与 PG1h/FG 呈曲线正相关($r^2=0.453$,图 1)。

表 4 冠心病各亚组血清 FG、PG1h 水平和 PG1h/FG($\bar{x}\pm s$)

组别	*n*	FG(ng/L)	PG1h(ng/L)	PG1h/FG
单支组	44	91.06±10.51	166.88±7.48	1.85±0.60
2 支组	27	94.80±14.70	219.70±47.05[a]	2.32±0.35[a]
3 支组	12	91.05±11.87	259.52±80.13[ab]	3.12±0.65[ab]

a:$P<0.01$,与单支组比较;b:$P<0.01$,与 2 支组比较

表 5 冠心病各亚组 PG1h/FG 和 Gensini 积分($\bar{x}\pm s$)

组别	*n*	PG1h/FG	Gensini 积分
单支组	44	1.85±0.6	9.39±4.43
2 支组	27	2.32±0.35[a]	22.59±7.14[a]
3 支组	12	3.12±0.65[ab]	65.04±15.63[ab]

a:$P<0.01$,与单支组比较;b:$P<0.01$,与 2 支组比较

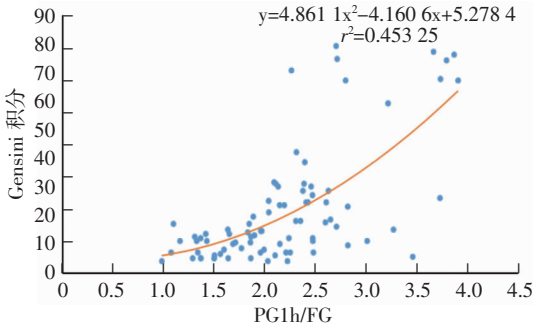


图 1 冠心病组各亚组 PG1h/FG 与冠脉 Gensini 积分的相关性分析

3 讨论

胃泌素是胃肠道分泌的重要激素,它主要是由胃、十二指肠的 G 细胞所合成并分泌,饮食结构中高蛋白饮食促进其分泌[4],分泌入血后便随着血液循环到达全身各个组织器官,并通过与其受体结合而发挥不同作用。既往研究发现胃泌素与心脑血管之间存在密切联系。在心脏中,胃泌素可与其高表达的受体结合,从而扩张冠脉、提高心输出量等[5]。而胃泌素基因水平升高可提高小鼠在缺氧环境中生理适应条件[10],同时,有研究发现胃泌素在离体心脏缺血再灌注损伤中可通过促进 STAT3 的磷酸化表达发挥对心脏的保护作用[11]。在严重的心脏疾病 Jervell and Lange-Nielsen 综合征中胃泌素水平亦显著升高[12]。高血压患者餐

后胃泌素显著升高被认为是机体自我保护从而使血压降低[13],后有研究证实胃泌素受体与多巴胺受体相互作用,促进大鼠利尿排钠,从而影响大鼠的血压[14]。在脑组织中,不仅发现高表达的胃泌素受体,而且发现脑细胞能旁分泌胃泌素,其对大脑的功能起着重要作用[15]。另有研究发现:胃泌素水平不仅能反映脑梗死病变的严重程度[16],亦能预测心肌梗死的发病率[7]。而既往研究对胃泌素与冠心病的相关性尚不清楚。本研究发现:在基础状态下,冠心病组与对照组比较,冠心病组患者的 FG 水平与对照组无明显差异,而当给予标准餐后 1 h 胃泌素则大量分泌,冠心病组较对照组显著增加,且增加的比例明显加大,这可能与高血压患者进食后的降压机制类似[13]——冠脉病变患者进食后需要分泌更多的胃泌素来扩张冠状动脉[5],从而保证心脏血供相关。同时发现餐后 1 h 胃泌素水平随着冠状动脉病变支数的增加而升高,且各组间差异具有统计学意义,这表明餐后 1 h 胃泌素增高与冠状动脉病变程度相关,其水平高低反映了冠状动脉病变的严重程度。另外,餐后 1 h 胃泌素水平与空腹胃泌素水平的比值亦随着冠脉病变支数的增加而增加,且与冠脉病变的 Gensini 积分呈正相关。从以上数据我们可以得出:餐后 1 h 胃泌素水平的变化情况与冠状动脉病变密切相关,而且与病变的严重程度呈正相关,可以作为冠状动脉病变严重程度的估测指标之一。在冠心病组与对照组,糖尿病、高血压、TG、LDL 差异均有统计学意义,是冠心病患者的共同危险因素。通过 t 检验以及协方差统计分析可知 PG1h/FG 也是冠心病的危险因素。因此,我们认为 PG1h/FG 与冠心病病变程度密切相关,且具有正相关关系。

本研究结果证实:对疑似冠心病的患者,检测其餐后 1 h 胃泌素水平,可以在一定程度上反映冠状动脉病变的严重程度,有助于我们预测其冠心病风险,并协助冠心病的诊断和治疗。

参考文献:

[1] Kones R. Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey[J]. Drug Des Devel Ther, 2011, 5: 325 – 380. DOI:10.2147/DDDT.S14934

[2] Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon J P, Giudice L C, *et al*. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement[J]. Endocr Rev, 2009, 30(4): 293 – 342. DOI:10.1210/er.2009-0002

[3] Rehfeld J F, Hansen H F, Larsson L I, *et al*. Gastrin and cholecystokinin in pituitary neurons[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1984, 81(6): 1902 – 1905.

[4] Korman M G, Soveny C, Hansky J. Effect of food on serum gastrin evaluated by radioimmunoassay[J]. Gut, 1971, 12(8): 619 – 624.

[5] Grossini E, Caimmi P, Molinari C, *et al*. Intracoronary gastrin 17 increases cardiac perfusion and function through autonomic nervous system, CCK receptors, and nitric oxide in anesthetized pigs[J]. J Appl Physiol (1985), 2011, 110(1): 95 – 108. DOI:10.1152/japplphysiol.00625.2010

[6] Tansey M J, Opie L H, Vinik A, *et al*. Plasma pancreatic polypeptide and gastrin in the assessment of autonomic activity in acute myocardial infarction[J]. Eur J Cardiol, 1981, 12(5): 243 – 259.

[7] Lindstedt G, Bengtsson C, Lapidus L, *et al*. Hypergastrinemia: a risk factor for myocardial infarction?[J]. Clin Chem, 1985, 31(4): 585 – 590.

[8] 张晓敏, 何美安, 程龙献, 等. 热休克蛋白60抗体与冠心病的关系研究[J]. 环境与职业医学, 2009, 26(1): 16 – 19. DOI:10.13213/j.cnki.jeom.2009.01.027

[9] Zhu R, Liu C, Tang H, *et al*. Serum Galectin-9 Levels Are Associated with Coronary Artery Disease in Chinese Individuals[J]. Mediators Inflamm, 2015, 2015: 1 – 13. DOI:10.1155/2015/457167

[10] Laval M, Baldwin G S, Shulkes A, *et al*. Increased gastrin gene expression provides a physiological advantage to mice under hypoxic conditions[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015, 308(2): G76 – G84. DOI:10.1152/ajpgi.00344.2014

[11] 杨小利, 张骏, 周平, 等. 胃泌素通过 STAT3 途径对大鼠离体心脏缺血再灌注损伤发挥保护作用[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(9): 896 – 901. DOI:10.16016/j.1000-5404.201412129

[12] Rice K S, Dickson G, Lane M, *et al*. Elevated serum gastrin levels in Jervell and Lange-Nielsen syndrome: a marker of severe KCNQ1 dysfunction[J]. Heart Rhythm, 2011, 8(4): 551 – 554. DOI:10.1016/j.hrthm.2010.11.039

[13] Jiang X, Wang W, Ning B, *et al*. Basal and postprandial serum levels of gastrin in normotensive and hypertensive adults[J]. Clin Exp Hypertens, 2013, 35(1): 74 – 78. DOI: 10.3109/10641963.2012.690474

[14] Chen Y, Asico L D, Zheng S, *et al*. Gastrin and D1 dopamine receptor interact to induce natriuresis and diuresis[J]. Hypertension, 2013, 62(5): 927 – 933. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01094

[15] Dockray G J. Immunochemical evidence of cholecystokinin-like peptides in brain[J]. Nature, 1976, 264(5586): 568 – 570.

[16] 李红, 安朋朋, 王燕燕, 等. 急性脑梗死患者血清胃泌素水平变化的探讨[J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 20(3): 158 – 160. DOI:10.11748/bjmy.issn.1006 – 1703.2013.03.012

(**收稿**:2016-03-04;**修回**:2016-04-08)

(编辑 王 红)