维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253 - 3626(2005)06 - 0791 - 03

急性冠脉综合征患者血清脂联素与高敏 C 反应蛋白的关系

罗素新[1],雷 寒[1],马康华[1], 柳 青[2]

(重庆医科大学附属第一医院 1. 心内科;2. 临床研究中心,重庆 400016)

【摘要】目的:探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清脂联素与高敏 C 反应蛋白(hsCRP)的关系。方法:收集行冠状动脉造影术的冠心病患者 90 例,其中急性心肌梗死(AMI)41 例,不稳定性心绞痛(UAP)27 例;稳定性心绞痛(SAP)22 例,健康对照组 20 例。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清脂联素,采用免疫散射比浊法测定 hsCRP。结果:ACS 组血清脂联素浓度显著低于 SAP 组($P<0.05$)和对照组($P<0.01$),hsCRP 浓度显著高于 SAP 组($P<0.05$)和对照组($P<0.01$),且 ACS 组血清脂联素与 hsCRP 呈负相关($r=-0.33$,$P<0.05$)。结论:脂联素具有抗炎、抗动脉粥样硬化的保护作用,对 ACS 的发生和发展有一定的预测价值。

【关键词】急性冠状动脉综合征;脂联素;高敏 C 反应蛋白

【中国图书分类法分类号】R542.2 【文献标识码】A 【收稿日期】2005 - 08 - 12

The relationship between serum adiponectin and high sensitivity C - reactive protein in patients with acute coronary syndrome

LUO suxin, et al

(*Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between serum adiponectin and high sensitivity C - reactive protein (hsCRP) in patients with acute coronary syndrome ACS). Methods: Serum adiponectin were measured by enzyme linked immunosorbent assay in patients with acute myocardial infarction ($n=41$), unstable angina pectoris ($n=27$), stable angina pectoris ($n=22$) and control group ($n=20$). Their serum hsCRP were measured by scatter velocity turbidimethy. All subjects were confirmed by coronary angiography. Results: Serum adiponectin concentrations in ACS group were significantly lower than those in SAP group ($P<0.05$) and control group ($P<0.01$), accompanied with higher hsCRP ($P<0.05$, $P<0.01$). Serum adiponectin concentrations were correlated negatively with hsCRP ($r=-0.33$, $P<0.05$). Conculusion: Adiponectin have anti - inflammatory and anti - atherogenic properties, which may play a predictive value for the origin and development of ACS.

【Key words】Acute coronary syndrome; Adiponectin; High sensitivity C - reactive protein

动脉粥样硬化(AS)是一种炎症性疾病,各种炎症细胞和大量炎性介质参与了 AS 病变发生发展的全过程;急性冠状动脉综合征(ACS)不仅是由于动脉粥样硬化在进展,更重要的是易损斑块不稳定、破裂、血管收缩和局部血栓形成,导致部分或全部血管阻塞[1]。脂联素则是近年来发现的一种由脂肪组织特异分泌的细胞因子,在人血循环中大量存在,具有抗炎、抗动脉粥样硬化等作用。已有研究提示脂联素在肥胖[2],2 型糖尿病[3],冠心病[4]等患者中明显降低。本研究通过检测(急性冠脉综合征)ACS 患者的血清脂联素和高敏 C 反应蛋白(hsCRP)的水平及其相关性,以探讨脂联素的抗炎、抗动脉粥样硬化的保护作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2004 年 3 月至 2005 年 6 月本院住院经临床及冠脉造影证实的冠心病患者 90 例,其中急性心肌梗死(AMI)41 例,不稳定性心绞痛(UAP)27 例;稳定性心绞痛(SAP)患者 22 例,后两者经冠脉造影证实至少一支主要的冠状动脉直径狭窄≥50% ;对照组 20 例,为疑诊冠心病经冠脉造影证实冠状动脉正常且常规检查正常。各组之间年龄和体重

作者介绍:罗素新(1969 -),女,副教授,博士生,
主要研究方向:冠心病的诊断与治疗。

基金项目:重庆市自然科学基金资助项目(2005 BB5321)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

指数无显著性差异。所有对象均接受常规心电图、超声心动图、血生化检查,排除合并急性感染、结缔组织病、肿瘤、严重肝肾功能不全等疾病。

1.2 脂联素的测定方法

冠状动脉造影时,通过放置的股动脉鞘采血,将开始采 2ml 血弃去,然后采血 10ml,离心处理后分离血清,-80℃冰箱保存待测。血清脂联素的测定采用美国 ASSAYPRO 公司(上海船夫生物科技有限公司购买)的 ELISA 试剂盒。各步骤严格按说明书操作。批内和批间变异系数分别为 4.5% 和 6.7%。

1.3 高敏 C 反应蛋白(hsCRP)的测定

患者入院后清晨空腹采血 2ml,分离血清,采用免疫散射比浊法定量测定 hsCRP 浓度,正常参考值 <3 mg/l。

1.4 统计学处理

全部数据用 SPSS11.5 软件包进行统计学处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验分析,两变量之间的关系用直线相关分析。

2 结 果

2.1 AMI 组、UAP 组、SAP 组和对照组血清脂联素和 hsCRP 浓度比较(见表 1)

SAP 组、UAP 组和 AMI 组的血清脂联素逐渐降低,与正常对照组比较,均明显降低,两两比较差异有显著性。

SAP 组、UAP 组和 AMI 组的血清 hsCRP 逐渐升高,与正常对照组比较,均明显升高,两两比较差异有显著性。

表 1 各组血清脂联素和 hsCRP 浓度均数的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	脂联素(mg/l)	hsCRP(mg/l)
对照组	20	13.30 ± 5.0	2.05 ± 1.21
SAP 组	22	8.31 ± 3.5 *	4.25 ± 3.11 *
UAP 组	27	5.62 ± 2.8 * *Δ	9.37 ± 3.88 * *Δ
AMI 组	41	4.66 ± 2.6 * *Δ	12.15 ± 3.20 * *Δ

与对照组比较 * $P<0.05$ * * $P<0.01$,与 SAP 组比较 Δ $P<0.05$

2.2 ACS 患者(包括 AMI 组和 UAP 组病例)和所有冠心病患者(包括 AMI 组、UAP 组和 SAP 组病例)血清脂联素与 hsCRP 的相关性分析

将 ACS 患者的血清脂联素浓度与 hsCRP 浓度做直线相关分析,二者呈显著负相关关系($r = -0.33$, $P<0.05$)。

将冠心病患者血清脂联素浓度与 hsCRP 浓度做直线相关分析,$r = -0.25$, $P=0.062$,二者呈负相关,但关系无统计学意义。

3 讨 论

急性冠状动脉综合征包括急性心肌梗死和不稳定性心绞痛,斑块破裂和血栓形成是其主要的病理生理基础,其中炎症反应在 AS 急性斑块破裂和血栓形成过程中起着中心和主导作用[5]。血清 C 反应蛋白(CRP)是冠状动脉粥样斑块的炎症标记物,与斑块的进展密切相关,是冠心病的重要独立危险因子[6]。多项研究表明检测炎性介质 CRP 可预测 ACS 事件的危险性。正常人血中 CRP 含量极微,hsCRP 可作为冠心病危险因素的标志物。

脂联素则作为脂肪组织分泌的唯一具有保护作用的细胞因子,已越来越受到研究人员的关注和重视。脂联素参与 AS 发病机制的各个重要环节,可抑制 AS 过程中的炎症反应。研究报道[7-10]生理浓度的人重组脂联素明显抑制肿瘤坏死因子诱导内皮黏附分子的表达,巨噬细胞向泡沫细胞转化,以及肿瘤坏死因子在巨噬细胞和脂肪组织中的表达。而且,脂联素还抑制成熟巨噬细胞的功能,培养的巨噬细胞用脂联素处理后,可明显抑制吞噬活性和脂多糖诱导的肿瘤坏死因子 -α(TNF -α)的产生。由此,脂联素对急、慢性炎症反应具有负调控作用,能中和过度的炎症反应,从而可能阻断动脉粥样硬化的过程。

本研究显示,SAP 组较对照组的血清脂联素水平明显减低($P<0.05$),同时伴 hsCRP 的明显升高($P<0.05$);ACS 组血清脂联素进一步减低($P<0.01$)伴 hsCRP 进一步升高($P<0.01$),即随着 AS 病变的发生和发展,脂联素水平越来越低,与 Nakamura 等[4]报道的一致。提示低脂联素血症不仅是冠心病的一个高危因素,而且与 ACS 的发病密切相关。

目前认为冠心病患者血清脂联素降低的原因有四:1、冠心病患者炎症性介质 TNF -α 和白细胞介素 -6 水平增高,二者[11,12]均能明显抑制和减少脂联素在脂肪组织中的表达和分泌,从而导致了血清脂联素水平的降低;2、脂联素沉积在受损的动脉壁,抑制内皮的炎症反应,导致低脂联素血症[13];3、ACS 患者冠状动脉内不稳定斑块存在强炎症反应,血清脂联素进一步积聚在受损伤的血管壁甚至斑块内,使血清中脂联素的半衰期缩短,进一步使血清脂

维普资讯 http://www.cqvip.com

联素水平降低[14],同时低脂联素水平可能再引起斑块不稳定性增加。4、Ishikawa Y 等[15]报道心肌梗死的早期、肉芽形成阶段,脂联素分布于病灶的间质组织、周围存活心肌细胞四周;而在疤痕组织中未发现。这导致 AMI 患者血清脂联素水平更降低。

载脂蛋白 E(Apo E)缺乏型小鼠存在高胆固醇血症及严重的 AS, Okamoto Y 等[16]研究发现对部分此类型小鼠转染脂联素基因后,AS 病变的面积较未转染脂联素基因型小鼠显著缩小。该研究对脂联素在体内具有抗动脉粥样硬化作用第一次提供了直接的证据。动物实验[17]已证实选择性的使用重组脂联素可以阻止斑块的发展,球形脂联素使载脂蛋白 E(Apo E)缺陷小鼠的粥样硬化病变明显减轻。

Ouchi 等[18]首次发现人类脂肪组织亦能表达 CRP ,并观察到在冠心病患者中血浆和脂肪组织中的 CRP 与脂联素呈负相关。本研究也发现,ACS 患者血清中 hsCRP 水平与脂联素呈明显负相关,这一结果表明脂联素和 hsCRP 可能相互影响,二者之间的严重失调可能导致 ACS 的发生和发展。进一步证实脂联素是 AS 的保护因子,可以拮抗炎症介质对动脉壁的损伤,对急性冠脉事件的发生和发展有一定的预测价值。

总之,脂联素作为脂肪组织细胞分泌的唯一一个与冠心病呈负相关的细胞因子,提示给冠心病患者补充外源性的脂联素将为其治疗提供一种新的思路和途径。

参 考 文 献

[1] Fuster V, Adimon L, Badimon J, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and Acute coronary syndromes[J]. N Engl J Med, 1992;326(4):242 - 250.

[2] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose - specific protein, adiponectin, in obesity [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1999 ;257:79 - 83.

[3] Hotta K, Funahashi T, Arita Y, et al. Plasma concentrations of a novel, adipose - specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000; 20:1595 - 1599.

[4] Nakamura Y, Shimada K, Fukuda D, et al. Implications of plasma concentrations of adiponectin in patients with coronary artery disease [J]. Heart, 2004;90:528 - 533.

[5] Ross A. Atherosclerosis - an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999;340(2):115 - 126.

[6] 孙 烈,张 钲,白 峰,等. 关于 C 反应蛋白与冠状动脉粥样硬化性心脏病关系的临床研究[J]. 中华心血管病杂志,2001;299(8):499 - 501.

[7] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte - derived plasma protein adiponectin[J]. Circulation, 1999;100:2473 - 2476.

[8] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adipocyte - derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte - derived macrophages[J]. Circulation, 2001;103:1057 - 1063.

[9] Yokata T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a novel member of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelo - monocytic progenitors and the functions of macrophages[J]. Blood, 2000;96:1723 - 1732.

[10] Maeda N, Shimomura I, Kishida K, et al. Diet - induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30[J]. Nat Med, 2002;8:731 - 737.

[11] Fasshauer M, Klein J, Neumann S, et al. Hormonal regulation of adiponectin gene expression in 3T3 - L1 adipocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2002;290:1084 - 1089.

[12] Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin - 6 in 3T3 - L1 adipocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003;301: 1045 - 1050.

[13] Okamoto Y, Ar ita Y, Nishida M, et al. An adipocyte - derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls[J]. Horm Metab Rs, 2000;32:47 - 50.

[14] 葛庆峰,闫 杰. 急性心肌梗死患者血清脂联素水平的动态变化[J]. 临床荟萃,2005;20(11):601 - 603.

[15] Ishikawa Y, Akasaka Y, Ishii T, et al. Changes in the distribution pattern of gelatin binding protein of 28kDa (adiponectin) in myocardial remodeling after ischaemic injury[J]. Histopathology, 2003;42(1):43 - 52.

[16] Okamoto Y, Kihara S. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E - deficient mice[J]. Circulation, 2002; 106:2767 - 2770.

[17] Yamauchi T, Kamon J, Waki H, et al. Globular adiponectin protected ob/ ob mice from diabetes and apoE deficient mice from Atherosclerosis[J]. J Biol Chem , 2003;278:2461 - 2468.

[18] Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, et al. Reciprocal association of C - reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue [J]. Circulation, 2003;107: 671 - 674.