

[文章编号] 1000-2200(2010)04-0374-03

· 临床医学 ·

## 急性冠状动脉综合征合并代谢综合征患者 血浆脂联素与脑钠肽相关性研究

王献军, 夏勇

**[摘要]** 目的:探讨急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)合并代谢综合征(metabolism syndrome, MS)患者血浆脂联素(adiponectin, APN)与脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)相关性以及对 ACS 危险分层中可能的临床意义。方法:采用快速荧光免疫法测定 36 例 ACS 合并 MS 患者(ACS 合并 MS 组)、36 例 ACS 患者(ACS 组)及 36 例健康人(对照组)血浆 BNP 水平,ELISA 法测定血浆 APN 水平。结果:ACS 合并 MS 组、ACS 组 APN 和 BNP 水平均显著高于对照组( $P < 0.01$ ),ACS 组及 ACS 合并 MS 组血清脂联素与 BNP 呈正相关关系( $P < 0.05$ )。结论:ACS 患者血清 APN、BNP 水平升高,合并 MS 的 ACS 患者上述指标改变更为显著。血清 APN 与血清 BNP 呈正相关关系。BNP 与 APN 可能与 ACS 病的发生、发展有关。高 BNP、APN 血症的 ACS 患者危险性高。

**[关键词]** 冠心病;冠状动脉综合征;代谢综合征;脑钠肽;脂联素

**[中国图书资料分类法分类号]** R 541.4

**[文献标识码]** A

### Correlation between plasma adiponectin and brain natriuretic peptide in acute coronary syndrome patients with metabolism syndrome

WANG Xian-jun<sup>1</sup>, XIA Yong<sup>2</sup>

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the association between plasma adiponectin (APN) and brain natriuretic peptide (BNP) in acute coronary syndrome patients (ACS) complicated with metabolism syndrome (MS). **Methods:** The plasma APN and BNP in 36 cases of ACS complicated with MS, 36 cases of simplex ACS and 36 healthy controls were determined by using ELISA method and rapid fluorescence-based immunoassay, respectively. **Results:** The plasma APN level increased significantly in both ACS with MS group and simplex ACS group compared with that of the control ( $P < 0.01$ ). The BNP level had a positive correlation with APN level in ACS group and ACS complicated with MS group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** Plasma APN and BNP are increased in simplex ACS patients and patients with ACS complicated with MS. The change is more obvious in patients with ACS complicated with MS. Plasma APN is positively associated with BNP. BNP and APN may be related to the occurrence and development of acute coronary syndrome. High APN and BNP levels are dangerous for patients with acute coronary syndrome.

**[Key words]** coronary disease; acute coronary syndrome; metabolism syndrome; brain natriuretic peptide; adiponectin

脂联素(adiponectin, APN)是脂肪细胞分泌的特异性蛋白<sup>[1]</sup>,临床研究发现,代谢综合征(metabolism syndrome, MS)患者 APN 水平显著降低<sup>[2]</sup>,是冠心病发病的独立危险因素<sup>[3]</sup>,是抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的保护性因子。脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)是由 32 个氨基酸残基组成的 17 环状多肽,1988 年由日本学者最先从猪脑组织中分离出来,主要由心室细胞在容量或压力负荷过重时分泌<sup>[4-5]</sup>。目前,BNP 在心力衰竭诊治中的作用已得到专家共识,成为国际公认的诊断心力衰竭的血浆标志物。有研究<sup>[6]</sup>结果显示,急

性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者中 BNP 水平显著升高,BNP 对 ACS 的诊断、治疗以及预后等方面均有重要的意义。目前,APN、BNP 单独在 ACS、MS 及 ACS 合并 MS 患者中研究较多,且认为两者是 ACS 的独立危险因素。而在 ACS 合并 MS 患者中两者有否相关性目前未见报道。因此,本研究通过检测 ACS 合并 MS 患者血浆 APN 及 BNP 水平来探讨两者是否相关。

#### 1 资料与方法

1.1 一般资料 (1) ACS 合并 MS 组:选自我院 2008 年 3 月至 2009 年 4 月临床诊断 ACS 合并 MS 患者 36 例,其中男 20 例,女 16 例;年龄 43~78 岁。(2) ACS 组:选自同期临床诊断 ACS 患者 36 例,其中男 22 例,女 14 例;年龄 47~76 岁。(3) 对照组:选自我院体检正常人 36 名,其中男 18 名,女 18 名;

[收稿日期] 2009-06-05

[作者单位] 徐州医学院附属医院 心内科,江苏 徐州 221000

[作者简介] 王献军(1973-),男,硕士研究生。

[通讯作者] 夏勇,研究生导师,教授。

年龄 45 ~ 76 岁。3 组年龄、性别具有可比性。排除原有肾功能不全、慢性阻塞性肺疾病等可使血浆 BNP 水平升高的患者。ACS 患者诊断标准采用 2002 年美国心脏病学院/美国心脏病协会 (ACC/AHA) ST 段抬高型心肌梗死治疗指南及不稳定型心绞痛及非 ST 段抬高型心肌梗死治疗指南 (2007 修订版)。MS 诊断标准采用 2004 年中国糖尿病学会 MS 诊断标准。

1.2 检测方法 患者于入院当天或次日清晨采集空腹肘静脉血 6 ml, 取样时间在症状发作后 (34.2 ± 16.3) h, 分装保存于 -80 °C 冰箱低温保存, 待批量测定 BNP 及 APN。采用快速荧光免疫法 (Triage 测试仪, 美国博适公司) 测定血浆 BNP 水平, 正常参考值为 0 ~ 100 ng/L。采用 ELISA 法测定血清 APN, 按试剂盒 (Quantikine, R&D Systems, Minneapolis, MN) 说明书操作。

1.3 统计学方法 数据经自然对数转换后采用单因素方差分析和  $q$  检验及直线相关分析。

## 2 结果

2.1 3 组血浆 APN、BNP 水平比较 ACS 组、ACS 合并 MS 组 APN、BNP 高于对照组 ( $P < 0.05$ ); ACS 组合并 MS 组显著高于 ACS 组 ( $P < 0.01$ ) (见表 1)。

表 1 3 组 APN 和 BNP 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

分组	$n$	lgAPN	lgBNP
对照组	36	0.42 ± 0.21	4.10 ± 0.14
ACS 组	36	2.23 ± 0.59 <sup>▲▲</sup>	5.80 ± 0.26 <sup>▲▲</sup>
ACS 合并 MS 组	36	2.45 ± 0.64 <sup>▲▲</sup>	7.79 ± 0.33 <sup>▲▲</sup>
$F$	—	167.15	1 878.59
$P$	—	<0.01	<0.01
MS 组内	—	0.267	0.065

$q$  检验: 与对照组比较<sup>▲▲</sup> $P < 0.01$ ; 与 ACS 组比较<sup>\*</sup> $P < 0.01$

2.2 血清 APN、BNP 相关分析 直线相关分析显示, ACS 组和 ACS 合并 MS 组 APN 和 BNP 间均有相关关系 ( $r = 0.348$  和  $r = 0.527$ ,  $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

APN 是迄今发现的唯一与 MS 呈负相关的脂肪细胞特异性蛋白, 是一种具有抗炎症、抗糖尿病、抗动脉粥样硬化特性的脂肪细胞因子。有研究<sup>[7-8]</sup>发现, 在受损伤的血管壁上存在 APN 的浓集, 可剂量依赖性地抑制肿瘤坏死因子  $\alpha$  诱导的动脉内皮细

胞黏附分子的表达。细胞培养证实 APN 具有抑制造血细胞分化的功能, 可抑制巨噬细胞的吞噬活性及向泡沫细胞的转化<sup>[9]</sup>; 抑制动脉血管内皮细胞的增殖、分化及向内皮下损伤区的迁移<sup>[10]</sup>。内皮细胞、巨噬细胞和平滑肌细胞正是构成 AS 灶的三要素。APN 基因缺陷小鼠 (adipo - / -) 动脉内膜明显增厚<sup>[11]</sup>。研究<sup>[12]</sup>发现 MS 个体血清 APN 下降, MS 患者过多的脂肪组织释放非脂化的脂肪酸、APN 等细胞因子、纤溶酶原激活剂抑制物-1 诱发胰岛素抵抗, 进而促进血栓形成, 增加 ACS 的危险性。大量研究证明, APN 是与 AS 发生关系最为密切的因子, 低 APN 是 AS 发生的独立危险因素。本研究发现, ACS 及 ACS 合并 MS 患者血清 APN 较正常人增高, 与文献研究结果相反。分析可能因为 ACS 患者尤其是合并 MS 患者往往多合并心力衰竭。George 等<sup>[13]</sup>研究发现, 慢性心力衰竭患者血浆 APN 水平升高, APN 可能参与了心力衰竭的病理生理过程, 具体机制有待进一步研究。推测 APN 的升高可能起到拮抗神经内分泌炎性介质长期、慢性激活, 防止心肌重构的作用。本研究与 George 等<sup>[13]</sup>研究结果一致。

BNP 是由心肌细胞合成和分泌的, 影响 BNP 分泌的关键在于心室负荷及室壁张力的改变。近期研究<sup>[14]</sup>表明, 急性心肌缺血缺氧也可以激发 BNP 的释放。一过性缺血可能使 BNP 与心肌缺血成比例地合成和释放。因而 BNP 水平能反映缺血损伤的范围和严重程度。急性心肌缺血激发 BNP 释放的机制, 可能与急性心肌缺血时冠状动脉内斑块处于不稳定状态, 发生破裂及表面血栓形成, 病变远端血管完全性或非完全性闭塞, 导致局部心肌收缩力减退, 增加了局部室壁的紧张度, 所以 ACS 患者血浆 BNP 水平高于正常人。而当发生急性心肌梗死时, 不但有心肌缺血存在, 还存在着由心肌坏死引起的心室功能障碍及心室重构, 进一步影响了室壁张力, 故急性心肌梗死患者血浆 BNP 水平高于不稳定型心绞痛患者。本研究结果与上述报道相同。

本研究发现, 血清 APN 与 BNP 在 ACS 及 ACS 合并 MS 患者中较正常组增高, 且两者有同步性, 经自然对数转换后两者具有正相关关系。提示 APN 不但反映的是 MS 合并 ACS 患者冠状动脉粥样硬化严重程度及斑块不稳定程度, 同时可能也参加了缺血后心肌重构过程, 而 ACS 患者危险性主要取决于冠状动脉病变程度和心功能。血浆 BNP 和 APN 水平与 ACS 临床事件的严重程度密切相关, 对 ACS 患

者危险性分层有指导意义。

[ 参 考 文 献 ]

- [1] 陈月,邹大进. 脂联素——新型的脂源激素[J]. 解放军医学杂志,2003,28(2):183-185.
- [2] 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 (6): 1595-1599.
- [3] Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(1):85-89.
- [4] McCullough PA. Clinical applications of B-type natriuretic peptide levels in the care of cardiovascular patients [J]. *Minerva Cardioangiologica*, 2004, 52(6):479-489.
- [5] Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A natriuretic peptide in porcine brain [J]. *Nature*, 1998, 332(6159):78-81.
- [6] Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide [J]. *Circulation*, 2002, 105(5):1760-1763.
- [7] Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls [J]. *Horm Metab Res*, 2000, 32(2):47-50.
- [8] Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF- $\kappa$ B signaling through a cAMP dependent pathway [J]. *Circulation*, 2000, 102 (11):1296-1301.
- [9] Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages [J]. *Blood*, 2000, 96(5):1723-1732.
- [10] Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(40):37487-37491.
- [11] Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(29):25863-25866.
- [12] Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex [J]. *Diabetologia*, 2003, 46(4):459-469.
- [13] George J, Patal S, Wexler D, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure [J]. *Heart*, 2006, 92(10):1420-1424.
- [14] Toth M, Vuorinen KH, Vuolteenaho O, et al. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium [J]. *Am J Physiol*, 1994, 266(4 Pt 2):H1572-H1580.

(上接第 373 页) 食管鳞状上皮良性增生性病变主要病理改变是鳞状上皮增生或伴有不典型, 提示有癌变的可能, 在临床上要注意复查, 其 p21 表达可达到 33.33%。因此, 检测 p21 的表达对食管癌前病变的监测及对食管癌的早期诊断具有重要价值, p21 可作为食管癌早期诊断的一个较为可靠的标志物。在本组研究中, 我们对于 3 例术前胃镜检查病理报告仅提示中重度不典型增生的患者, 通过 p21 表达水平的测定, 果断地对 p21 表达阳性的患者行标准的食管癌根治术, 术后大体标本的病理诊断均证实为食管鳞状细胞癌。在本组研究中, 有 2 例患者胃镜检查病理仅提示食管鳞状上皮良性增生性病变, 但测定 p21 表达阳性, 结合临床症状(有典型吞咽困难病史), 再次行胃镜细致检查, 发现原病变旁的另一“癌灶”。后经手术再次证实了多发的病变组织, 病理为食管鳞状细胞癌, 从而避免了对患者的误诊和对病情的延误。

[ 参 考 文 献 ]

- [1] 郑芝田. 胃肠病学 [M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 165.
- [2] Lightdale CJ. Practice guidelines esophageal cancer [J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94 (1):20-29.
- [3] 李作生, 李保庆. p21 和 p27 基因多态性与肿瘤的相关性 [J]. *国际遗传学杂志*, 2006, 29 (4):317-320.
- [4] 张春林. 细胞周期调控基因 p21<sup>WAF1</sup> 与肿瘤 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2002, 14(2):141-143.
- [5] 李向荣, 林星余, 肖忠秀, 等. p21 结构与功能与研究新进展 [J]. *医学综述*, 2008, 14(14):2094-2097.
- [6] 林子洪, 廖威明, 傅明, 等. p21<sup>WAF1</sup> 的功能研究新进展 [J]. *广东医学*, 2007, 28(3):483-484.
- [7] 田兴松, 王新刚, 周文红, 等. 乳腺癌细胞中 p16, p21, cyclinD1 的表达及临床意义 [J]. *山东大学学报: 医学版*, 2005, 43(6):532-535.
- [8] 陈惠新, 许岸高, 刘集鸿, 等. p21<sup>WAF1</sup> 在胃癌癌变多阶段组织中的表达及其意义 [J]. *中国医师杂志*, 2006, 8(5):687-688.
- [9] 廖芝玲, 何伟民, 张斌, 等.  $\Delta$ Np63, p21<sup>WAF1</sup> 及 MDM2 基因蛋白在鼻咽癌组织表达的研究 [J]. *广西医学*, 2003, 25 (11):2101-2106.
- [10] 冯震博, 吕自力, 何如昆, 等. p21 和 IGF2 II 在肝癌、肝硬化组织中表达的研究 [J]. *肿瘤防治研究*, 2003, 30(4):270-272.
- [11] 陆澄, 曾水林, 张鄂华, 等. 胰腺癌组织中 p21<sup>WAF1</sup>、转化生长因子  $\alpha$ 、表皮生长因子受体表达与神经浸润转移的关系 [J]. *南通大学学报: 医学版*, 2006, 26(1):31-32.
- [12] 潘琦, 陈福春, 陈洪雷, 等. 人非小细胞肺癌组织中 Survivin 的表达及与 caspase-3 和 p21<sup>WAF1</sup> 表达的意义 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2006, 13(2):97-100.
- [13] 张建中, 吕怀盛, 景丽, 等. 食管癌组织中 p21<sup>clp1/WAF</sup>、p53 表达及 HPV-16 感染的意义 [J]. *实用癌症杂志*, 2004, 19(5):488-490.
- [14] 王建芳, 吴东平, 孙彩萍. p21 和 p53 在食管癌中的表达及其临床意义 [J]. *肿瘤研究与临床*, 1999, 11(3):157-158.