

## 血清内脂素与急性冠状动脉综合征的相关性

华启洋<sup>1</sup>, 张宁汝<sup>2</sup>, 周桂建<sup>2</sup>, 张恒<sup>2</sup>

**[摘要]**目的:探讨血清内脂素与急性冠状动脉综合征(ACS)的关系及其在斑块失稳定性中的作用。方法:采用 ELISA 方法分别检测 40 例 ACS(ACS 组)、22 例稳定型心绞痛(SAP 组)和 26 例非冠心病患者(对照组)的血清内脂素及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,并比较两者相关性。结果:ACS 组血清内脂素和 MMP-9 水平均显著高于 SAP 组和对照组( $P < 0.01$ )。ACS 患者中血清内脂素与 MMP-9 呈显著正相关关系( $P < 0.01$ )。结论:血清内脂素与 ACS 具有相关性,可作为预测斑块稳定性的标志物,对其测定有助于 ACS 的早期防治。

**[关键词]** 冠状动脉疾病;急性冠状动脉综合征;内脂素;基质金属蛋白酶-9;易损斑块

[中国图书资料分类法分类号] R 543.3

[文献标识码] A

### Study on the relationship between serum visfatin levels and acute coronary syndrome

HUA Qi-yang<sup>1</sup>, ZHANG Ning-ru<sup>2</sup>, ZHOU Gui-jian<sup>2</sup>, ZHANG Heng<sup>2</sup>

(1. Department of Internal Medicine, The Fourth People's Hospital of Kunshan, Kunshan, Jiangsu 215300;

2. Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the relationship of serum visfatin levels and acute coronary syndrome(ACS) and the role of serum visfatin in vulnerable plaques. **Methods:** The serum levels of visfatin and matrix metalloproteinase-9(MMP-9) in 40 cases with ACS, 22 cases with stable angina pectoris(SAP) and 26 control cases were measured by ELISA, and the correlation between visfatin and MMP-9 was evaluated. **Results:** The levels of visfatin and MMP-9 in cases with ACS were significantly higher than those in SAP and control groups( $P < 0.01$ ). Significant positive correlation of visfatin and MMP-9 in patients with ACS were found( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** The serum levels of visfatin and ACS exist correlation. Visfatin may act as the biomarkers of vulnerable plaques and be applied in the early prevention and management of ACS.

**[Key words]** coronary disease; acute coronary syndrome; visfatin; matrix metalloproteinase-9; vulnerable plaques

急性冠状动脉综合征(ACS)是急性心血管事件发生的重要原因,不稳定斑块破裂继发血栓形成为其主要病理基础。因此寻找能反映不稳定斑块特点的、特异性较高的生化标志物,早期识别并预防其进展,对降低 ACS 的发生具有重要意义。本研究通过测定不同类型冠心病患者血清内脂素和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平的变化及两者相关性,并进一步探讨其在斑块失稳定性中的作用机制,为判断斑块稳定性和预测急性心血管事件的发生提供血清学依据。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 所选病例均为江苏省昆山市第四人民医院 2009 年 10 月至 2010 年 5 月住院患者。非冠心病患者(对照组) 26 例,男 12 例,女 14 例;年龄 52~65 岁;因胸部不适入院,经生化检查、胸部

X 线片、心电图、超声心动图及冠状动脉造影等检查排除冠心病;4 例有吸烟史,13 例有高血压病史。稳定型心绞痛(SAP 组) 22 例,男 12 例,女 10 例;年龄 56~68 岁;8 例有吸烟史,12 例有高血压病史。ACS 组 40 例,男 22 例,女 18 例;年龄 53~70 岁;其中不稳定型心绞痛(UAP) 22 例,急性心肌梗死(AMI) 18 例;14 例有吸烟史,19 例有高血压病史。入选时均排除糖尿病、脑血管疾病、急慢性感染性疾病、心力衰竭、严重肝肾疾病、肺栓塞和下肢动静脉血栓病史。

1.2 标本采集及测定 所有入选者均于入院后第 2 天清晨抽取空腹静脉血 3~5 ml,不抗凝。3 000 r/min 离心 10 min,提取血清,−80℃保存待测。用 ELISA 法测定血清内脂素和 MMP-9 水平(试剂盒均购自武汉华美生物工程有限公司),操作严格按试剂盒说明书进行。血糖、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和肌酐(Cr)应用酶法(日本 Olympus AU5400 型全自动生化分析仪)。高密度脂蛋白(HDL)应用免疫抑制法(奥地利全自动酶免疫分析仪 TECAN RMO200)。

[收稿日期] 2011-03-14

[作者单位] 1. 江苏省昆山市第四人民医院 内科 215300; 2. 蚌埠医学院第一附属医院 心血管科 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 华启洋(1970-) 男 主治医师。

1.3 冠状动脉造影 冠状动脉造影术式采用股动脉途径,选择 Judkins 3.5~5.0F 导管,对部分冠状动脉开口异常者选取 Amplatz 导管。造影结果由两位专科心脏介入医生阅读分析。

1.4 统计学方法 采用方差分析和  $q$  检验及直线

相关分析。

## 2 结果

2.1 一般临床资料比较 3 组一般临床资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ) (见表 1)。

表 1 3 组患者一般临床资料比较

分组	$n$	体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	空腹血糖(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	Cr( $\mu$ mol/L)
对照组	26	24.33 ± 2.27	5.24 ± 0.82	4.55 ± 0.96	1.63 ± 0.92	1.22 ± 0.35	66.46 ± 11.52
SAP 组	22	24.34 ± 2.68	5.33 ± 0.85	4.77 ± 0.80	1.83 ± 0.76	1.11 ± 0.21	66.91 ± 8.50
ACS 组	40	24.65 ± 2.27	5.23 ± 1.04	4.60 ± 0.98	1.66 ± 0.66	1.07 ± 0.23	69.03 ± 11.22
$F$	—	0.19	0.09	0.36	0.47	2.53	0.54
$P$	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
$MS_{组内}$	—	5.654	0.873	0.87	0.592	0.071	114.643

2.2 血清内脂素及 MMP-9 水平比较 ACS 组中的 UAP 和 AMI 亚组患者,血清内脂素和 MMP-9 水平均明显高于 SAP 组及对照组( $P < 0.01$ ),SAP 组亦均高于对照组( $P < 0.05$ ),AMI 亚组两指标均明显高于 UAP 亚组( $P < 0.01$ ) (见表 2)。

表 2 3 组患者血清内脂素及 MMP-9 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	$n$	内脂素( $\mu$ g/L)	MMP-9( $\mu$ g/L)
对照组	26	7.13 ± 2.06	0.89 ± 0.36
SAP 组	22	8.61 ± 1.83*	1.39 ± 0.52**
ACS 组			
UAP 亚组	22	10.95 ± 1.86 $\Delta\Delta$ **	2.27 ± 0.39 $\Delta\Delta$ **
AMI 亚组	18	13.20 ± 2.03 $\Delta\Delta$ **##	2.84 ± 0.44 $\Delta\Delta$ **##
$F$	—	39.72	89.91
$P$	—	<0.01	<0.01
$MS_{组内}$	—	3.799	0.183

$q$  检验:与对照组比较\*  $P < 0.01$ ,\*\*  $P < 0.001$ ;与 SAP 组比较  $\Delta\Delta P < 0.01$ ;与 UAP 亚组比较##  $P < 0.01$

2.3 血清内脂素与 MMP-9 的相关性分析 相关分析显示,ACS 组血清内脂素与 MMP-9 呈显著正相关关系( $r = 0.669$ ,  $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

内脂素又称前 B 细胞克隆增强因子,是由 Fukuhara 等<sup>[1]</sup>发现并命名的一种新的脂肪细胞因子。研究<sup>[1-3]</sup>发现,内脂素可加速葡萄糖合成三酰甘油,促进三酰甘油在前脂肪细胞蓄积,并且还能诱导过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ 、脂联素等多种脂肪细胞分化关键因子基因的表达,还可以降低葡萄糖和胰岛素的水平,与糖脂代谢及肥胖密切相关。内脂素还参与了动脉粥样硬化(AS)的形成过程。

血管内皮功能不全是 AS 的起始病变,内脂素可以通过 MCP-1、ICAM-1、VCAM-1 和 IL-6 等炎症介质损伤内皮细胞,并激活单核细胞穿过内皮细胞转化为泡沫细胞,参与动脉粥样硬化的形成<sup>[4-5]</sup>。本研究显示在冠心病患者中血清内脂素水平明显高于对照组,提示内脂素同样参与了冠状动脉粥样硬化的形成。

内脂素还通过上调烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的生物合成,增强依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸蛋白的脱乙酰基作用,从而增加血管平滑肌细胞的存活力,促进血管平滑肌的成熟,有助于血管重构<sup>[6]</sup>。

Dahl 等<sup>[7]</sup>在研究内脂素和炎症及斑块不稳定性的关系时发现,在有症状组患者的颈动脉粥样硬化斑块中,内脂素 mRNA 表达水平以及蛋白的表达水平均较无症状组显著升高;免疫组织化学染色显示内脂素集中于急性心肌梗死患者斑块破裂区,并且内脂素还可使粥样斑块中单核细胞(THP-1)中的 MMP-9 活性增强。同样有研究<sup>[8]</sup>发现,在体外培养的人脐静脉内皮细胞,内脂素明显呈剂量依赖性上调 MMP( MMP-2 和 MMP-9) 的基因表达和蛋白产生。而尤其 MMP-9 是参与动脉粥样硬化斑块发生、发展和破裂过程的关键酶,可以降解细胞外基质,使纤维帽变薄,使动脉粥样硬化斑块变得不稳定,最终导致斑块破裂<sup>[9]</sup>。本研究结果显示,ACS 中 AMI 亚组血清内脂素和 MMP-9 水平均明显高于 SAP 组及对照组( $P < 0.01$ )。相关分析显示,ACS 患者中血清内脂素与 MMP-9 呈显著正相关关系( $P < 0.01$ ),提示血清内脂素水平升高对 ACS 的发生,尤其对 AMI 的发生有一定的预测价值,内脂素可能通过

(下转第 1345 页)

道亦不多见。本研究发现, syndecan-1 在脑胶质瘤的表达中较良性脑肿瘤明显下降, 且随着脑胶质瘤的恶性程度升高, syndecan-1 的表达水平明显降低。这说明 syndecan-1 的表达水平与脑胶质瘤的病理分级及预后可能存在负相关。

本研究结果表明, 在脑胶质瘤中乙酰肝素酶与 syndecan-1 的表达之间呈负相关关系, 即随着胶质瘤恶性程度升高, 乙酰肝素酶表达增加, syndecan-1 表达降低。乙酰肝素酶在恶性肿瘤的发生、发展中通过特异性地切断 HSPGs 上的聚糖侧链, 降解后引起的生物学效应, 以及乙酰肝素酶促进肿瘤血管的形成; 而 syndecan-1 分子的低表达, 通过控制碱性纤维母细胞生长因子的生物学效应, 以及正常细胞的失黏附, 促进了恶性肿瘤的侵袭与转移。除此之外, 乙酰肝素酶的表达增加与 syndecan-1 降低之间存在相互作用, 分析可能的原因是肿瘤细胞表面 syndecan-1 表达减少或缺失, 可能与肿瘤状态下肝素酶活性增高, 降解 syndecan-1 分子胞外 HS 链有关, 并进而影响预后。研究显示, 乙酰肝素酶能裂解位于转移性黑素瘤细胞表面上的 HS 侧链, 且还能特定降解纯化的 syndecan-1 的 HS 侧链; 并通过体外化学侵袭测定证实, 外源性的 syndecan-1 存在可抑制乙酰肝素酶调节黑素瘤细胞的侵袭性行为, 提示黑素瘤细胞表面 syndecan-1 表达及由乙酰肝素酶引起的降解作用是控制肿瘤细胞侵袭和转移的重要决定因素。

总之, 乙酰肝素酶和 syndecan-1 与人脑胶质瘤

的发生、发展及恶性程度密切相关, 乙酰肝素酶 mRNA 和 syndecan-1 mRNA 在人脑胶质瘤的表达水平呈负相关, 两者可能存在协同作用, 共同对人脑胶质瘤的发生、发展起作用。两者的联合检测可以作为判断人脑胶质瘤恶性程度的参考。目前, 脑胶质瘤的治疗还是以手术为主的综合治疗, 有研究<sup>[6]</sup>表明手术后 3 周开始放化疗, 有利于提高疗效, 但是随着转基因技术、基因沉默技术等的发展, 我们相信以乙酰肝素酶和 syndecan-1 为靶点的手段可能成为治疗人脑胶质瘤的有效方法之一。

#### [参 考 文 献]

- [1] Parish CR, Coombe DR, Jakobsen KB *et al.* Evidence that sulphated polysaccharides inhibit tumour metastasis by blocking tumour-cell-derived heparanases [J]. *Cancer*, 1987, 40(4): 511-518.
- [2] Choi DS, Kim JH, Ryu HS *et al.* Syndecan-1, a key regulator of cell viability in endometrial cancer [J]. *Cancer*, 2007, 121(4): 741-750.
- [3] Arvatz G, Shafat I, Levy-Adam F *et al.* The heparanase system and tumor metastasis: is heparanase the seed and soil? [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2011, 30(2): 253-268.
- [4] Zhang YF, Tang XD, Gao JH *et al.* Heparanase: a universal immunotherapeutic target in human cancers [J]. *Drug Discov Today*, 2011, 16(9/10): 412-417.
- [5] Manon-Jensen T, Itoh Y, Couchman JR. Proteoglycans in health and disease: the multiple roles of syndecan shedding [J]. *FEBS*, 2010, 277(19): 3876-3889.
- [6] 段宝奇, 高觉民, 李海林, 等. 恶性胶质瘤综合治疗的疗效观察 [J]. *临床神经外科杂志*, 2009, 6(3): 142-144.

(本文编辑 姚仁斌)

(上接第 1342 页)

MMP-9 及其他炎症因子作用于动脉粥样硬化斑块, 使斑块变得不稳定, 最终导致斑块破裂。

#### [参 考 文 献]

- [1] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M *et al.* Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin [J]. *Science*, 2005, 307(5708): 426-430.
- [2] Chang YC, Chang TJ, Lee WJ *et al.* The relationship of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor/nicotinamide phosphoribosyltransferase in adipose tissue with inflammation, insulin resistance, and plasma lipids [J]. *Metabolism*, 2010, 59(1): 93-99.
- [3] Chen MP, Chung FM, Chang DM *et al.* Elevated plasma level of visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(1): 295-299.
- [4] Kim SR, Bae YH, Bae SK *et al.* Visfatin enhances ICAM-1 and VCAM-1 expression through ROS-dependent NF- $\kappa$ B activation in endothelial cells [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783(5): 886-895.

- [5] Liu SW, Qiao SB, Yuan JS *et al.* Visfatin stimulates production of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-6 in human vein umbilical endothelial cells [J]. *Horm Metab Res*, 2009, 41(4): 281-286.
- [6] van der Veer E, Nong Z, O'Neil C *et al.* Pre-B-cell colony-enhancing factor regulates NAD<sup>+</sup>-dependent protein deacetylase activity and promotes vascular smooth muscle cell maturation [J]. *Circ Res*, 2005, 97(1): 25-34.
- [7] Dahl TB, Yndestad A, Skjelland M *et al.* Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization [J]. *Circulation*, 2007, 115(8): 972-980.
- [8] Adya R, Tan BK, Punn A *et al.* Visfatin induces human endothelial VEGF and MMP-2/9 production via MAPK and PI3K/Akt signalling pathways: novel insights into visfatin-induced angiogenesis [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78(2): 356-365.
- [9] 李骊华, 雷寒. 基质金属蛋白酶-9 与动脉粥样硬化及斑块稳定性 [J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(3): 771-773.

(本文编辑 刘畅)