

• 论 著 •

冠心病患者血清三酰甘油脂肪酶与炎症因子水平的相关性研究*

安仲武, 李海英[△], 杨收平, 冯小娟, 吴兆增

(连云港市东方医院检验科, 江苏连云港 222042)

摘要:目的 探讨冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)患者血清三酰甘油脂肪酶(ATGL)与炎症因子的关系。方法 选择 CHD 患者 135 例,健康对照者 50 例,依据相关诊断标准将 CHD 患者分为稳定性心绞痛(SAP)组(53 例)、不稳定性心绞痛(UAP)组(46 例)、急性心肌梗死(AMI)组(36 例)。采用 ELISA 法测定血清 ATGL、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、1,25 二羟维生素 D₃[1,25(OH)₂D₃],并做统计学处理。结果 CHD 组 ATGL、1,25(OH)₂D₃ 水平低于健康对照组,TNF- α 、IL-6、IL-10 水平高于对照组($P < 0.05$)。按临床类型分组:AMI 组 ATGL、1,25(OH)₂D₃ 水平明显低于 SAP 组和 UAP 组,TNF- α 、IL-6、IL-10 水平高于 SAP 组、UAP 组($P < 0.05$);UAP 组 ATGL、1,25(OH)₂D₃ 水平低于 SAP 组,TNF- α 、IL-10 高于 SAP 组($P < 0.05$)。Spearman 相关分析显示,在 CHD 组血清 ATGL 水平与 TG、LDL-C、LP(a)、TNF- α 、IL-6、IL-10 呈负相关($r = -0.289, -0.227, -0.359, -0.243, -0.205, -0.337, P < 0.05$),与年龄、HDL-C、1,25(OH)₂D₃ 呈正相关($r = 0.267, 0.356, 0.229, P < 0.05$)。结论 CHD 患者 ATGL 含量随炎症因子升高而下降,在 CHD 进展中发挥一定的抗炎作用,可以作为提示 CHD 病情变化的监测指标之一。

关键词:冠状动脉粥样硬化性心脏病; 三酰甘油脂肪酶; 肿瘤坏死因子; 白细胞介素; 维生素 D

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.13.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)13-1746-03

Relationship between serum ATGL and inflammatory factors in patients with coronary heart disease*

AN Zhongwu, LI Haiying[△], YANG Shouping, FENG Xiaojuan, WU Zhaozeng

(Department of Clinical Laboratory, East Hospital of Lian Yungang, Lian Yungang, Jiangsu 222042, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum three triacylglycerol lipase (ATGL) and inflammatory factors in patients with coronary atherosclerotic heart disease (CHD). **Methods** 135 cases of CHD patients, and 50 healthy people were enrolled in the study. CHD patients were divided into stable angina pectoris (SAP) group (53 cases), unstable angina pectoris (UAP) group (46 cases) and acute myocardial infarction (AMI) group (36 cases) according to relevant diagnostic criteria. The serum levels of ATGL, tumor necrosis factor (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), 1,25 dihydroxy vitamin D₃ [1,25 (OH)₂D₃] were measured by ELISA, and statistical treatment was performed. **Results** The levels of ATGL, 1,25(OH)₂D₃ in CHD group were lower than that in control group, and the levels of TNF- α , IL-6 and IL-10 were higher than those of control group ($P < 0.05$). Comparison among different clinical types of CHD patients showed that ATGL, 1,25 (OH)₂D₃ levels of AMI group were significantly lower than those of SAP group and UAP group, while TNF- α , IL-6 and IL-10 were higher than those of SAP group and UAP group ($P < 0.05$); the levels of ATGL, 1,25(OH)₂D₃ in UAP group were lower than those in SAP group, and TNF- α and IL-10 were higher than those in SAP group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that in the CHD group the serum levels of ATGL negatively correlated with TG, LDL-C, LP (a), TNF- α , IL-6, IL-10 ($r = -0.289, -0.227, -0.359, -0.243, -0.205, -0.337, P < 0.05$), while positively correlated with age, HDL-C, 1,25(OH)₂D₃ ($r = 0.267, 0.356, 0.229, P < 0.05$). **Conclusion** The ATGL levels in patients with CHD decreases with the increase of inflammatory factors, and plays a certain anti-inflammatory role in the progression of CHD. It can be used as a monitoring indicator to reflex the progress of CHD.

Key words: coronary atherosclerotic heart disease; adipose triglyceride lipase; tumor necrosis factor; interleukin; vitamin D

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)作为当今世界上导致死亡的主要病症之一,吸烟、高血压、糖尿病、胰岛素抵抗(IR)、高血脂、炎症反应等许多危险因素参与 CHD 的发生、发展过程。三酰甘油脂肪酶(ATGL)是三酰甘油(TG)分解的限速酶,其表达与葡萄糖耐受性及胰岛素敏感性密切相关^[1]。白细胞介素-10(IL-10)、1,25 二羟维生素 D₃ [1,25(OH)₂D₃] 是体内重要的抗炎因子,对血管内皮和心脏有保护作用^[2-3]。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)是较有影响的炎症因子,参与机体的损伤修复和炎症反应^[4],本文分析 CHD 患

者血清 ATGL、TNF- α 、IL-6、IL-10 和 1,25(OH)₂D₃ 水平,并研究其中的相关性,探讨 ATGL 在 CHD 发生、发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2015 年 6 月至 2016 年 6 月门诊及住院 CHD 患者共 135 例,男 75 例,女 60 例,平均年龄 61.6 岁。其中稳定性心绞痛(SAP)53 例,男 29 例、女 24 例,平均年龄 59.7 岁;不稳定性心绞痛(UAP)46 例,男 26 例、女 21 例,平均年龄 62.3 岁;急性心肌梗死(AMI)36 例,男 21 例、女 15 例,平均年龄 63.5 岁。所有患者均行冠状动脉造影检查,分别

* 基金项目:连云港市卫生科技项目(连卫局 1424)。

作者简介:安仲武,男,主管技师,主要从事临床生化检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:77079279@qq.com。

依据慢性稳定性心绞痛诊断治疗指南^[5]、不稳定性心绞痛诊断和治疗建议^[6]、AMI 诊断和治疗指南^[7]确诊 SAP、UAP、AMI。另选本院同期 50 例健康体检者作为健康对照组,男 29 例、女 23 例,平均 56.7 岁,排除肝、肾、心血管系统、内分泌系统、肿瘤等疾病,家族中均无遗传病史,心、肺、肝、肾功能检查均正常。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 生化指标检测 德国西门子公司全自动生化分析仪及配套试剂测定 TG、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、脂蛋白 a[Lp(a)]。

1.2.2 ATGL、炎性因子的检测 ATGL 试剂由美国 R&D 公司提供、1,25(OH)₂D₃ 试剂由上海江莱生物科技有限公司提供;TNF-α、IL-6、IL-10 试剂由上海恒远生物科技有限公司提供,用北京普朗新技术有限公司 NDM-9602G 酶标分析仪读取结果。

1.3 方法 所有入选对象均空腹 10 h 以上,于第 2 天清晨抽血静脉血,3 000 r/min 离心 15 min 分离血清。采用 ELISA 法测定 ATGL 及各炎性因子。检测入选对象血压、身高、体质量,并计算体质量指数(BMI)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件进行统计处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异的分析用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,计数资料组间比较采用 χ^2 检验,Spearman 相关分析血清 ATGL 与其他指标之间的关系,*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般指标比较 CHD 组与健康对照组的性别、年龄、血压、BMI 比较差异无统计意义(*P* > 0.05),见表 1。

2.2 检测指标比较 CHD 组 HDL-C、ATGL、1,25(OH)₂D₃ 低于健康对照组,TG、LDL-C、LP(a)、TNF-α、IL-6、IL-10 高于健康对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),TC 和健康对照组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2.3 CHD 组按不同临床类型亚组指标比较 3 组间比较各指标水平差异有统计学意义(*P* < 0.05)。组间比较:AMI 组 ATGL、1,25(OH)₂D₃ 低于 SAP 组、UAP 组;TNF-α、IL-6、IL-10 高于 SAP 组、UAP 组;UAP 组 ATGL、1,25(OH)₂D₃ 低于 SAP 组,TNF-α、IL-10 高于 SAP 组,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 1 CHD 组与健康对照组检测指标比较

组别	<i>n</i>	BMI (kg/m ²)	BSP (kPa)	HSP (kPa)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
CHD 组	139	22.87±1.85	13.97±4.02	9.62±2.68	4.75±1.53	1.41±0.65*	1.27±0.54*	2.89±1.19*
健康对照组	52	23.36±1.73	13.58±3.89	9.81±2.95	4.63±1.51	1.16±0.48	1.39±0.36	2.29±0.52

续表 1 CHD 组与健康对照组检测指标比较

组别	<i>n</i>	LP(a) (mg/L)	ATGL (μg/L)	TNF-α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	1,25(OH) 2D3(ng/mL)
CHD 组	139	395.63±140.9*	39.32±11.92*	0.72±0.18*	1.26±0.37*	2.96±1.11*	32.85±10.32*
健康对照组	52	154.72±38.9	69.63±15.96	0.55±0.12	0.75±0.23	1.63±0.52	42.85±5.86

注:*表示与健康对照组比较,*P* < 0.05。

表 2 CHD 组按不同临床类型亚组检测指标比较

组别	<i>n</i>	ATGL (μg/L)	TNF-α (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	1,25(OH) 2D3(ng/mL)
SAP 组	53	42.62±14.12	0.61±0.23	1.39±0.29	2.69±0.78	35.44±7.86
UAP 组	46	39.77±13.36	1.40±0.69 ^a	1.58±0.41	4.39±0.97 ^a	20.44±4.96 ^a
AMI 组	36	28.63±10.87 ^{ab}	1.96±0.88 ^{ab}	2.32±0.96 ^{ab}	7.99±1.26 ^{ab}	12.96±2.14 ^{ab}

注:与 SAP 组比较,^a*P* < 0.05;与 UAP 组比较,^b*P* < 0.05。

2.4 ATGL 与各因子相关性分析 血清 ATGL 与 TG、LDL-C、LP(a)、TNF-α、IL-6、IL-10 呈负相关(*r* = -0.289、-0.227、-0.359、-0.243、-0.205、-0.337, *P* < 0.05),与年龄、HDL-C、1,25(OH)₂D₃ 呈正相关(*r* = 0.267、0.356、0.229, *P* < 0.05),与 BSP、HSP、TC 无相关性(*P* > 0.05)。

3 讨论

CHD 是一种由冠状动脉器质性狭窄或阻塞引起的心肌缺血缺氧(心绞痛)或心肌梗死(心肌梗死)的心脏病,严重危害人类的健康。它主要是由于供应心肌血液的动脉发生了粥样硬化,也就是说在某些冠状动脉和极其分支内发生了粥样硬化斑块,导致动脉管腔狭窄,血流减慢受阻。当管腔狭窄超过 75% 时,就有可能引起心肌缺血,发生心绞痛。若完全发生堵塞,就

会发生心肌梗死。传统观点认为高血压、高血脂、高血糖等疾病可导致的血管内皮损伤,引起内皮功能紊乱、炎症细胞趋化、脂质累积,导致动脉粥样硬化斑块的形成,在这过程中有大量的炎性因子参与^[8]。

ATGL 作为催化 TG 第一步水解的重要脂肪酶,在机体脂质代谢调节中发挥重要作用,研究表明 ATGL 的单核苷酸多态性与血浆游离脂肪酸、葡萄糖水平以及 2 型糖尿病危险因素都具有明显相关性^[9],另有研究提示在 CHD 患者疾病进展过程中也有 ATGL 的参与^[10],本文从炎症反应的角度进一步阐述 ATGL 如何参与 CHD 的疾病过程。本研究发现 CHD 患者血清 ATGL 水平低于健康对照组(*P* < 0.05),按不同临床类型分组后 AMI 组 ATGL 最低,与 SAP 组、UAP 组比较差异均有

统计学意义($P<0.05$)。说明 CHD 患者血清 ATGL 水平低,且参与调节体内脂质代谢,与他人报道一致^[9],并随着 CHD 患者体内炎症反应的加重,ATGL 水平逐渐下降。

IL-6、TNF- α 是重要的炎性细胞因子,在 CHD 患者机体的免疫与炎症反应中发挥重要调节作用。当患者出现感染、炎症时,IL-6 可诱使人体出现一系列的炎症损伤。高水平的 TNF- α 可通过刺激内皮细胞,诱导合成黏附因子、趋化蛋白,引起血管平滑肌细胞增生、内皮细胞通透性增加,引起动脉管壁粥样硬化^[11]。本文研究显示 CHD 患者较健康对照组有更高炎症因子水平,印证了 CHD 患者本身存在的炎症反应。IL-10 是体内重要的抗炎因子,通过抑制 Th1 类淋巴因子的合成及其活性、T 淋巴细胞凋亡以及抑制单核细胞表面 MHC I 类分子表达,降低单核细胞抗原呈递能力等作用抑制炎症反应^[12]。研究表明,IL-10 通过抑制 TNF- α 、IL-6 等炎症因子的产生,下调炎症反应,减轻炎症对血管的损伤^[13]。本研究显示 CHD 患者 1,25(OH)₂D₃ 显著下降,且随着疾病的加重水平逐渐下降,这与以往研究也是一致的^[13]。维生素 D 在肝脏和肾脏羟化酶作用下转化为活性形式 1,25(OH)₂D₃,维生素 D 能通过免疫细胞的维生素 D 受体介导而发挥免疫调节作用,抑制血管形成和血管平滑肌细胞增殖,下调 NF- κ B 活性、增加 IL-10、降低 IL-6、TNF- α 的产生;能抑制巨噬细胞活性,减少动脉钙化和动脉粥样硬化的发生^[14]。

本文还通过 Spearman 相关分析显示,血清 ATGL 水平与炎症因子呈负相关,与 1,25(OH)₂D₃ 呈正相关。因此,我们推测 ATGL 在脂质代谢过程中发挥作用的同时可能发挥一定抗炎作用,但其具体机制还有待进一步研究。

总之,CHD 患者本身存在炎症反应,随着疾病的进展炎症进一步加重,且在这一过程中有 ATGL 的参与发挥作用,因此监测血清 ATGL 及炎症因子的浓度对判断 CHD 病情进展有重要的价值。

参考文献

[1] Ong KT, Mashek MT, Bu SY, et al. Hepatic ATGL knockdown uncouples glucose intolerance from liver TAG accumulation[J]. FASEB J, 2013, 27(1): 313-321.

[2] Lakoski SG1, Liu Y, Brosnihan KB, et al. Interleukin-10 concentration and coronary heart disease (CHD) event risk in the estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study [J]. Atherosclerosis, 2008, 197(1): 443-447.

[3] Wong MS, Leisegang MS, Kruse C, et al. Vitamin D promotes vascular regeneration [J]. Circulation, 2014, 130(12): 976-986.

[4] 董军, 姜华, 陈树涛. 老年冠心病与血清炎症因子的关系 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(1): 90-91.

[5] 中华医学会心血管病学分会中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.

[6] 中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议 [J]. 中华心血管病杂志, 2000, 28(6): 409-412.

[7] 中华医学会心血管病学分会、中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(5): 380-393.

[8] 赵伟, 李婷婷, 李莹. 冠心病患者炎症因子水平与急性冠状动脉综合征的相关性分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(2): 207-208.

[9] 刘晓华, 魏丽, 贾伟平. 脂肪甘油三酯脂酶与脂代谢的研究新进展 [J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(11): 872-874.

[10] 李海英, 杨收平, 秦继宝等. 冠心病患者血清脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂与炎症因子的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(16): 3957-3959.

[11] Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop I, et al. The role of gene variants of the inflammatory markers CRP and TNF- α in cardiovascular heart disease: systematic review and meta-analysis [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8): 11958-11984.

[12] Rohm I, Ratka J, Pistulli R, et al. Impact of systemic normobaric short-term hypoxia on pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in healthy volunteers [J]. Clin Lab, 2015, 61(8): 1053-1059.

[13] Bing XJ, Sun XJ, Shen GH, et al. Levels of IL-8, IL-10 in patients with chronic periodontitis and coronary heart disease [J]. Shanghai Kou Qiang Yi Xue, 2015, 24(5): 598-601.

[14] 姚维, 张振建, 钱进. 血清 2 5-羟维生素 D 浓度与 2 型糖尿病并发症的关系 [J]. 临床荟萃, 2013, 28(1): 7-10.

(收稿日期: 2017-02-04 修回日期: 2017-04-04)

(上接第 1745 页)

列腺增生与前列腺癌诊断中的应用价值 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(2): 177-178.

[15] 涂学亮, 薛燕平, 常英英. 游离前列腺特异性抗原与总前列腺特异性抗原比值诊断前列腺癌价值 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(7): 691-692.

[16] Blanchard P, Bakkour M, De Crevoisier R, et al. Early PSA level decline is an Independent predictor of biochemical and clinical control for salvage postprostatectomy radiotherapy [J]. Urol Oncol, 2015, 33(3): 15-20.

[17] Alberts AR, Bokhorst LP, Roobol MJ. Guidelines on the early detection of prostate cancer [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2015, 159: 8811.

[18] Shoag J, Halpern J, Eisner B, et al. Efficacy of Prostate-Specific Antigen Screening: Use of Regression Discontinuity in the PLCO Cancer Screening Trial [J]. JAMA Oncol, 2015, 1(7): 984-986.

(收稿日期: 2017-02-08 修回日期: 2017-04-02)