

• 论 著 •

# 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分析\*

张 鑫, 闫业军<sup>△</sup>

(宝鸡市中心医院心内科, 陕西宝鸡 721008)

**摘要:**目的 观察冠心病(CHD)患者血清脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(vaspin)与炎症因子的相关性。方法 选取 2010 年 4 月至 2015 年 4 月该院 CHD 患者 114 例作为 CHD 组,按疾病类型又分为稳定性心绞痛组、不稳定性心绞痛组、急性心肌梗死组,按冠状动脉病变支数又分为 1 支病变组、2 支病变组、3 支及以上病变组。同时选取健康人群 45 例作为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测 vaspin、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-6、IL-10 和 C 反应蛋白(CRP)水平变化。结果 CHD 组 vaspin 水平明显低于健康对照组,而 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10 和 CRP 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。稳定性心绞痛组、不稳定性心绞痛组和急性心肌梗死组中 vaspin 水平依次降低,CRP、IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  水平依次升高;1 支病变组、2 支病变组和 3 支及以上病变组中 vaspin 水平依次降低,CRP、IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  水平依次升高;各组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。CHD 病变严重程度与 CRP、IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  水平呈正相关( $P$  分别为 0.007、0.003、0.004、0.005),与 vaspin 水平呈负相关( $P = 0.002$ )。结论 vaspin 水平与 CHD 患者的炎症因子紧密相关,与 CHD 血管病变严重程度有关。

**关键词:**冠心病; 脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂; 炎症因子; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.21.007

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)21-2961-03

## Correlation between serum lipid specific serine protease inhibitors and inflammatory factors in patients with coronary heart disease\*

ZHANG Xin, YAN Yejun<sup>△</sup>

(Department of Cardiology, Baoji Municipal Central Hospital, Baoji, Shaanxi 721008, China)

**Abstract:** Objective To observe the correlation between serum fatty specific serine protease inhibitor(vaspin) and inflammatory factors in the patients with coronary heart disease(CHD). **Methods** 114 cases of CHD(CHD group) in our hospital from April 2010 to April 2015 were selected and divided into the stable angina group, unstable angina group and acute myocardial infarction group according to the disease type, and divided into the 1-vessel lesion group, 2-vessel lesion group and 3 or more vessel lesion group according to the coronary lesion vessels. At the same time 45 healthy persons were selected as the healthy control group. The enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) was adopted to detect the levels of vaspin, tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-6, IL-10 and C reactive protein(CRP). **Results** The vaspin level in the CHD group was significantly lower than that in the healthy control group, while the levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10 and CRP were significantly higher than those in the healthy control group, the difference between the two groups was statistically significant( $P < 0.05$ ). The levels of vaspin in the stable angina pectoris group, unstable angina group and acute myocardial infarction group decreased in turn, and the levels of vaspin in the 1-vessel lesion group, 2-vessel lesion group and 3 or more vessel lesion group decreased in turn; the levels of CRP, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  in the stable angina pectoris group, unstable angina group and acute myocardial infarction group increased in turn, and the levels of CRP, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  in the 1-vessel lesion group, 2-vessel lesion group and 3 or more vessel lesion group increased in turn; the difference between the groups was statistically significant( $P < 0.05$ ). The CHD severity was positively correlated with the levels of CRP, IL-6, IL-10 and TNF- $\alpha$ ( $P = 0.007, 0.003, 0.004, 0.005$ ), and negatively correlated with the vaspin level( $P = 0.002$ ). **Conclusion** The vaspin level is closely related to the inflammatory factors in CHD patients, and is related with the vascular lesions severity of CHD.

**Key words:** coronary heart disease; fatty specific serine protease inhibitor; inflammatory factors; correlation

在近年因生活水平提高、饮食结构和生活方式改变,冠心病(CHD)等心血管疾病发病率、病死率持续升高,由此造成的劳动力损伤和疾病负担也随之增加。随着对 CHD 研究的深入,多种脂肪因子在冠状动脉粥样硬化发病机制上越来越受临床关注。脂肪组织不仅可以贮存和释放能量,且能分泌多种激素和细胞因子。研究指出,血清脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(vaspin)水平和冠状动脉疾病有相关性,与腰臀比、年龄

等呈正相关,对动脉粥样硬化发生发展有一定预测性<sup>[1]</sup>。CHD 发生、发展重要原因是体内促炎和抗炎机制的失衡,本研究通过观察 CHD 患者 vaspin 和炎症因子的相关性,以期为临床提供参考依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2010 年 4 月至 2015 年 4 月 CHD 患者 114 例作为 CHD 组,其中男 66 例,女 48 例;年龄 29~81 岁,

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(30770823)。

作者简介:张鑫,女,主治医师,主要从事冠心病及介入治疗研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: yejunshandong@163.com。

平均(56.4±2.7)岁;体质量指数 16.7~29.3 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.1±1.2)kg/m<sup>2</sup>;收缩压 134.5~167.3 mmHg,平均(141.2±2.4)mmHg;舒张压 78~102 mmHg,平均(91.2±1.6)mmHg。CHD 组按疾病类型又分为:稳定性心绞痛组 48 例,其中男 30 例,女 18 例,平均年龄(55.8±2.4)岁;不稳定性心绞痛组 34 例,其中男 19 例,女 15 例,平均年龄(55.5±2.1)岁;急性心肌梗死组 32 例,其中男 17 例,女 15 例,平均年龄(55.3±2.7)岁。CHD 组按冠状动脉病变支数又分为 1 支病变组 67 例、2 支病变组 31 例、3 支及以上病变组 16 例。入选标准:所有患者均根据冠状动脉造影明确诊断,即发现左前降支、左回旋支、右冠状动脉及其分支狭窄在 50%以上<sup>[2]</sup>。排除标准:排除糖尿病、严重肝肾功能损害、家族中无肿瘤或遗传病史,心、肝、肾功能检查均正常。同时,选取健康体检者 45 例作为健康对照组,其中男 29 例,女 17 例;年龄 30~80 岁,平均(56.2±2.5)岁;体质量指数 16.4~29.1 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.3±1.4)kg/m<sup>2</sup>;收缩压 134.8~167.7 mmHg,平均(141.5±2.2)mmHg;舒张压 80~100 mmHg,平均(91.0±1.4)mmHg。两组研究对象在年龄、性别和血压方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 方法** 空腹抽取静脉血 5 mL,在恒温下放置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min 后分离血清。采用酶联免疫吸附法检测血清 vaspin、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-6、IL-10 和 C 反应蛋白(CRP)水平,所有仪器和试剂均购自北京 R&D 公司。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS15.0 软件进行统计学处理;计量资料采用  $\bar{x}\pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用方差分析;相关性采用 Spearman 秩相关分析;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 CHD 组和健康对照组相关指标比较** CHD 组 vaspin 水平明显低于健康对照组,而 CRP、IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

**2.2 CHD 组在不同疾病类型和病变支数上各指标比较** 稳定性心绞痛组、不稳定性心绞痛组和急性心肌梗死组中 vaspin 水平依次降低,CRP、IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  水平依次升高;1 支病变组、2 支病变组和 3 支及以上病变组中 vaspin 水平依次降低,CRP、IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  水平依次升高;各组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2、3。

表 1 CHD 组和健康对照组相关指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	vaspin(ng/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	CRP(mg/L)
CHD 组	114	4.52±1.43	0.85±0.13	1.57±0.72	2.99±0.96	18.67±3.46
健康对照组	45	7.82±1.46	0.45±0.05	0.51±0.36	1.03±0.51	4.63±1.34
t		8.935	8.925	9.123	9.785	9.514
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 2 CHD 不同疾病类型组各指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	vaspin(ng/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	CRP(mg/L)
稳定性心绞痛组	48	5.11±1.33	0.63±0.14	1.44±0.45	2.31±0.89	6.12±1.46
不稳定性心绞痛组	34	4.01±1.14	0.74±0.15	1.61±0.51	2.91±1.01	14.68±1.78
急性心肌梗死组	32	2.34±0.77	0.96±0.23	1.99±0.62	3.25±1.14	21.23±2.34
F		12.467	13.172	12.389	15.114	14.278
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 3 CHD 不同病变支数组各指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	vaspin(ng/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	CRP(mg/L)
1 支病变组	67	6.14±1.34	0.51±0.21	1.22±0.34	2.31±1.04	6.78±1.11
2 支病变组	31	4.21±1.01	1.13±0.52	1.71±0.42	4.11±1.45	11.34±1.57
3 支及以上病变组	16	2.01±0.67	2.11±0.88	2.35±0.57	8.25±1.67	23.27±4.32
F		9.478	12.346	14.589	13.462	12.358
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 CHD 各指标之间相关性比较

检测指标	r	P	OR	95%CI
vaspin	-0.320	0.002	0.633	1.233~15.789
TNF- $\alpha$	0.351	0.005	0.524	1.111~13.216
IL-6	0.533	0.003	0.371	0.935~12.351
IL-10	0.224	0.004	0.516	0.789~11.347
CRP	0.328	0.007	0.413	0.986~10.318

**2.3 CHD 各指标之间相关性比较** CHD 病变严重程度与 CRP、IL-6、IL-10 和 TNF- $\alpha$  水平呈正相关,与 vaspin 水平呈负相关( $P<0.05$ )。见表 4。

**3 讨 论**

vaspin 是近些年新发现的一种细胞脂肪因子,由 1 245 个核苷酸组成开放阅读框;编码的 vaspin 由 415 个氨基酸残基组成,相对分子质量为  $45\times 10^3$ <sup>[3]</sup>。有研究证实,vaspin 在糖尿病、胰岛素抵抗、肥胖、脂质代谢紊乱等发生发展上有一定作

用<sup>[4]</sup>。研究文献表明,vaspin 在心血管上的作用机制主要是:(1)vaspin 能诱导 PI3K-AKT 信号传导,从而保护内皮细胞免受游离脂肪酸诱导的细胞凋亡侵犯。有报道指出,vaspin 能通过信号转导与转录激活子-3 信号通路促使内皮源性一氧化氮合酶(eNOS)磷酸化,从而增加 eNOS 活血,增加二甲基精氨酸二甲胺水解酶活血,进而降低非对称二甲基精氨酸水平,起到抗动脉粥样硬化作用<sup>[5]</sup>。(2)vaspin 能通过阻止血小板生长因子引起平滑肌迁移,同时阻断血小板生长因子诱导 p38 和 HSP27 磷酸化,从而阻止血管平滑肌增殖和迁移<sup>[6-7]</sup>。(3)vaspin 能增加内脏脂肪堆积和代谢紊乱,可通过增强脂肪酸氧化,降低肝脏和脂肪组织胆固醇合成,从而调节脂质代谢,并与炎症反应有关<sup>[8]</sup>。

CHD 本身是一种慢性炎症血管性疾病,其最终结局是大中动脉内膜形成动脉粥样硬化斑块。研究指出,炎症因子 CRP 能调节巨噬细胞摄入低密度脂蛋白胆固醇,促进泡沫细胞形成,刺激巨噬细胞产生血栓前组织因子,激活粥样斑块内补体系统,造成斑块不稳定,增加血管活性,诱导黏连分子表达,致使内皮细胞损伤<sup>[9-10]</sup>。而 IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$  均是临床上常见促炎因子,其在内膜下沉积,在血液炎症细胞中浸润和激活,在活性氧簇和蛋白水解酶下降解,造成动脉粥样硬化斑块不稳定<sup>[11]</sup>。研究指出,CRP 等炎症指标和冠状动脉程度呈正相关,可作为动脉病变严重程度和冠状动脉斑块稳定性敏感指标<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示,炎症因子水平在急性心肌梗死组、3 支及以上病变组中最高,分别与稳定性心绞痛组、1 支病变组形成明显对比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。这表明炎症因子参与 CHD 病情演变,与上述研究结果一致。

综上所述,vaspin 在 CHD 中起保护作用,通过对内皮细胞和局部内分泌调节体内炎症反应,从而促进斑块稳定性<sup>[14]</sup>,在 CHD 病情严重程度的评估中灵敏性较高,在血管炎症程度评估中差异性较大,其联合炎症因子可作为 CHD 疗效评估的重要指标。但是,CHD 影响因素较多,如年龄、性别、遗传、环境和种族差异等<sup>[15]</sup>。这些因素是否与 vaspin 和炎症因子有关联性,目前仍存在争议,需广泛深入研究。

## 参考文献

- [1] 孔瑞. 脂肪因子在 SLE 动脉粥样硬化中的炎性作用[J]. 医学综述, 2010, 16(19): 2915-2917.
- [2] 李凝旭,涂艳,刘晓霞,等. 糖尿病合并骨质疏松症患者炎症因子、脂肪因子变化的研究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(5): 438-440.
- [3] 郑梅,闫颖,张爱莲,等. 脂肪细胞因子 Chemerin 在急性心肌梗死患者血清中的表达及意义[J]. 中国综合临床, 2015, 31(11): 982-985.
- [4] 蒯正平,龚庆悦,严建军,等. 通心络胶囊对冠心病患者血清 Visfatin 和 IL-6 表达及颈动脉粥样斑块的影响[J]. 江苏医药, 2012, 38(8): 904-906.
- [5] 宋宏毅. 脂肪因子内脂素与缺血性脑卒中的相关性研究[J]. 中国医刊, 2012, 47(9): 61-62.
- [6] 周月亮,宫剑滨,李德闽,等. 心外膜脂肪定量及其炎症因子基质金属蛋白酶 9 与冠状动脉粥样硬化血管重构的关系[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 4(11): 1966-1971.
- [7] 张正伟,刘明. 肿瘤坏死因子相关蛋白 9 与冠心病的关系[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(5): 478-481.
- [8] 高秀莹,陶红,米树华,等. 心外膜脂肪组织中他扎罗汀诱导基因 2 表达与冠状动脉粥样硬化相关性的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(3): 232-236.
- [9] 孙奕飞,杨占凤,郁海燕,等. 冠心病并发非酒精性脂肪肝中脂联素肿瘤细胞因子- $\alpha$  及胰岛素抵抗的表达[J]. 河北医学, 2015, 6(1): 13-16.
- [10] 李红杰. 冠心病患者腹部内脏脂肪分布与超敏 C-反应蛋白的相关性分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [11] 杨文东. 脂肪细胞因子、CRP 及 IR 与 T2DM 合并 CHD 的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(14): 1820-1822.
- [12] 吴心语,张朝明,王刚,等. 脂肪细胞因子 Chemerin 对冠心病的预警作用[J]. 现代临床医学, 2015, 4(1): 33-34.
- [13] 曹志伟. 参麦注射液对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血脂及心肌损伤因子的影响[J]. 中国药业, 2016, 25(11): 40-42.
- [14] 马莉莉,戴晓敏,孙颖,等. 脂肪因子与大动脉炎血管炎症相关性的临床分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2015, 19(5): 338-342.
- [15] 肖瑶,沈伟,张静,等. 脂肪因子 Vaspin 与老年缺血性脑血管病的相关性及其作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(16): 3940-3942.

(收稿日期:2017-03-13 修回日期:2017-06-19)

(上接第 2960 页)

- [17] Yazdanpanah L, Nasiri M, Adarvishi S. Literature review on the management of diabetic foot ulcer[J]. World J Diabetes, 2015, 6(1): 37-53.
- [18] 陈丹丹. 三黄冰湿敷治疗糖尿病足 Wagner 2~3 级溃疡的疗效观察[J]. 护士进修杂志, 2016, 31(13): 1239-1241.
- [19] 谭红梅,许国春,谭万慈,等. 高压氧辅助治疗糖尿病足的

疗效研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(34): 4844-4845.

- [20] 张林重,任力,李德昌,等. 糖尿病足坏疽合并恶性肿瘤 8 例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2016, 23(7): 491-495.

(收稿日期:2017-04-16 修回日期:2017-07-18)