

冠心病患者 adropin 蛋白与同型半胱氨酸水平的相关性研究*

纪 昕,岳晓乐,赵丹丹,张晓斌,张 瑞,李永军[△]

(河北医科大学第二医院检验科,石家庄 050000)

摘要:目的 探讨冠心病(CAD)患者血清 adropin 蛋白与同型半胱氨酸(Hcy)水平的相关性,并研究二者与 CAD 病情严重程度之间的关系。**方法** 选取 2015 年 8 月至 2016 年 10 月该院收治的 170 例 CAD 患者作为研究对象,收集外周血并检测 adropin 蛋白、Hcy 和其他常规生化指标,检测冠脉病变情况,冠脉病变严重程度用 SYNTAX 评分表示。**结果** 170 例 CAD 患者 Hcy 水平为 $(15.92 \pm 8.31) \mu\text{mol/L}$,高同型半胱氨酸血症组 adropin 蛋白水平低于非高同型半胱氨酸血症组,体质指数、SYNTAX 评分和肌酐水平均高于非高同型半胱氨酸血症组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。所有患者 SYNTAX 评分为 (21.51 ± 11.20) 分,血清 adropin 蛋白与 Hcy 水平呈负相关($r = -0.169, P = 0.028$);血清 Hcy 水平与 SYNTAX 评分无明显相关性($r = 0.124, P = 0.108$);adropin 蛋白与 SYNTAX 评分呈负相关($r = -0.181, P = 0.018$)。广义结构方程模型显示随着 adropin 蛋白水平的降低,SYNTAX 评分则增加($P = 0.019$);和不伴有高同型半胱氨酸血症患者比较,伴有高同型半胱氨酸血症患者 SYNTAX 评分更高($P = 0.005$)。**结论** CAD 患者 adropin 蛋白水平越低,Hcy 水平越高,冠脉病变情况则越严重。

关键词:冠心病; adropin 蛋白; 同型半胱氨酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.02.002

中图法分类号:R541.4

文章编号:1673-4130(2018)02-0133-04

文献标识码:A

Study on correlation between adropin protein and homocysteine level in patients with coronary artery disease*

JI Xin, YUE Xiaole, ZHAO Dandan, ZHANG Xiaobin, ZHANG Rui, LI Yongjun[△]

(Department of Clinical laboratory, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum adropin protein and homocysteine (Hcy) level in the patients with coronary artery disease(CAD), and to study their relationship with CAD severity. **Methods** One hundred and seventy cases of CAD in this hospital from August 2015 to October 2016 were selected as the research subjects. Peripheral blood was collected for measuring serum adropin protein, Hcy and other conventional biochemical indicators, and the coronary artery lesion was detected by coronary angiography, the severity of coronary artery lesion was assessed by SYNTAX score. **Results** In 170 cases of CAD, mean serum Hcy level was $(15.92 \pm 8.31) \mu\text{mol/L}$, the adropin protein level in the hyperhomocysteinemia group was lower than that in the non-hyperhomocysteinemia group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Mean SYNTAX score in all cases was (21.51 ± 11.20) points, and serum adropin protein was negatively correlated with Hcy level ($r = -0.169, P = 0.028$), serum Hcy level had no obvious correlation with SYNTAX score ($r = 0.124, P = 0.108$), the adropin protein level was negatively correlated with SYNTAX score ($r = -0.181, P = 0.018$). Generalized structural equation model showed that with the decrease of adropin protein level, the SYNTAX score was increased ($P = 0.019$), compared with the patients without complicating hyperhomocysteinemia, the SYNTAX score in the patients with hyperhomocysteinemia was much higher ($P = 0.005$). **Conclusion** The lower the adropin protein level, the higher the Hcy level and the severe the coronary artery lesion.

Key words: coronary heart disease; adropin protein; homocysteine

* 基金项目:国家高技术研究发展计划“863 计划”资助项目(2014AA022304);河北省卫生厅医学科学研究课题计划资助项目(20130466)。

作者简介:纪昕,男,副主任技师,主要从事临床生物化学和免疫学检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: lyjj221@sina.com。

本文引用格式:纪昕,岳晓乐,赵丹丹,等.冠心病患者 adropin 蛋白与同型半胱氨酸水平的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2018,39

高同型半胱氨酸血症是近年来被高度关注的冠状动脉粥样硬化性疾病的独立危险因素。多项研究表明,体内同型半胱氨酸(Hcy)水平升高是冠心病(CAD)、脑卒中等心脑血管事件发生的重要危险因素之一^[1]。adropin 蛋白是与人体能量代谢相关且由 Enho 基因编码的一种分泌性蛋白质。最近研究发现,adropin 蛋白表达在冠状动脉血管内皮细胞,对血管内皮细胞具有潜在保护作用。adropin 蛋白可有效上调内皮一氧化氮合酶(eNOS)的表达,增加一氧化氮(NO)的合成,起到血管保护作用^[2]。本研究分析了 CAD 患者血清 adropin 蛋白与 Hcy 水平的相关性,并探讨二者与 CAD 患者病情严重程度的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 8 月至 2016 年 10 月河北医科大学第二医院收治的 170 例 CAD 患者作为研究对象,其中男 116 例,女 54 例。参照世界卫生组织(WHO)的诊断标准,依据冠状动脉造影结果,CAD 入选病例冠状动脉主要血管,包括左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉及主要分支(如对角支、钝缘支)中,至少 1 支主支血管狭窄 $\geq 50\%$ 。冠状动脉病变血管支数判断标准:依据冠状动脉造影结果显示血管管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ 的病变,判定累及的血管支数。按照病变血管支数分为单支病变、双支病变和 3 支病变,其中对于左主干病变者,无论是否累及前降支及回旋支,均归为双支病变,若同时伴有右冠状动脉则归为 3 支病变。排除标准:患者无恶性肿瘤、严重肝肾功能不全、自身免疫性疾病或结缔组织疾病,近 3 个月未服用叶酸和维生素 B₁₂、非甾体抗炎药、激素等药物。

1.2 仪器与试剂 Hcy、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肌酐、葡萄糖、超敏 C 反应蛋白检测采用瑞士罗氏公司 Cobas8000-c701 全自动生化分析仪,该检测系统近 3 年参加国家卫生和计划生育委员会临床检验中心室间质评临床化学项目全部合格。总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、肌酐、葡萄糖检测采用瑞士罗氏公司试剂及 C-fas 校准品。Hcy、超敏 C 反应蛋白检测采用金斯尔试剂,配套校准品,购自北京九强生物技术有限公司。生化指标检测严格按照实验室标准程序操作,室内质控在控。人 adropin 蛋白检测采用 Thermo 公司 Multiskan FC 型酶标仪,酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒购自武汉华美生物有限公司,配套校准品,严格按照试剂说明书操作。

1.3 方法 采集 CAD 患者空腹外周血,分别检测 adropin 蛋白、Hcy 和其他常规生化指标。冠状动脉造影确定患者冠状动脉病变情况,冠脉病变严重程度用 SYNTAX 评分表示。SYNTAX 评分:使用 SYNTAX 评分计算器(<http://www.SYNTAXscore.com>),由术者及 2 名以上相关的 CAD 介入治疗专家进行 SYNTAX 评分;通过计算机程序计算得出 SYNTAX 评分,其中主要包括冠状动脉优势型、病变数及病变的血管节段数。每个病变数按照 1、2、3 等数字排号,依此类推。每个病变可能累及 1 个或多个节段。通过累及的节段可算出每个病变的评分。另外 SYNTAX 评分还需要了解病变的不良特征,根据不良特征得出每个病变的评分,每个病变积分相加得出最终 SYNTAX 评分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料符合正态分布采用 *t* 检验进行组间比较,不符合正态分布或方差不齐采用非参数检验,取双侧检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。计数资料采取 χ^2 检验进行组间比较。建立广义结构方程模型(gSEM)确定 Hcy 和 SYNTAX 评分的影响因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料、生化指标、临床特征及血管病变情况比较 170 例 CAD 患者 Hcy 水平为 $(15.92 \pm 8.31) \mu\text{mol/L}$,76 例 CAD 患者伴高同型半胱氨酸血症(Hcy $> 15 \mu\text{mol/L}$)作为高同型半胱氨酸血症组,其余患者为非高同型半胱氨酸血症组。高同型半胱氨酸血症组 adropin 蛋白水平低于非高同型半胱氨酸血症组,而体质量指数、SYNTAX 评分和肌酐水平均高于非高同型半胱氨酸血症组,差异有统计学意义($P < 0.05$);高同型半胱氨酸血症组单支血管病变率低于非高同型半胱氨酸血症组,而 3 支血管病变率高于非高同型半胱氨酸血症组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。所有患者 SYNTAX 评分为 (21.51 ± 11.20) 分。血清 adropin 蛋白与 Hcy 水平呈负相关($r = -0.169, P = 0.028$),血清 Hcy 水平与 SYNTAX 评分无明显相关性($r = 0.124, P = 0.108$),adropin 蛋白与 SYNTAX 评分呈负相关($r = -0.181, P = 0.018$)。

2 结果

2.2 gSEM 模型分析 gSEM 模型提示 adropin 蛋白和肌酐水平是高同型半胱氨酸血症重要的预测因素,adropin 蛋白和 Hcy 水平影响 SYNTAX 评分。在 SYNTAX 亚模型中,adropin 蛋白、Hcy 与 SYNTAX 评分相关,随着 adropin 蛋白水平的降低,SYNTAX 评分增加(95% CI: $-0.06 \sim -0.01, P = 0.019$),和不伴有高同型半胱氨酸血症者比较,伴高同型半胱氨酸血症者 SYNTAX 评分更高(95% CI: $1.39 \sim 8.03, P = 0.005$)。随着年龄的增加,CAD 患者的 SYNTAX 评分亦增高($r = 0.19, 95\% \text{ CI}: 0.04 \sim 0.34, P = 0.012$)。在高同型半胱氨酸血症亚模型中,adropin 蛋白与 Hcy 呈负相关(OR: $0.95, 95\% \text{ CI}: 0.93 \sim 0.98, P = 0.002$)。肌酐水平与 Hcy 相关(OR: $1.02, 95\% \text{ CI}: 1.00 \sim 1.04, P = 0.046$)。合并高

血压 CAD 患者同时患高同型半胱氨酸血症的风险是无合并高血压的 CAD 患者的 1.87 倍,但差异无统计学意义($P=0.210$)。

表 1 两组一般资料、生化指标、临床特征及血管病变情况比较

| 变量 | 非同型半胱氨酸血症组($n=94$) | 高同型半胱氨酸血症组($n=76$) | χ^2/t | P |
|--|----------------------|----------------------|------------|-------|
| 年龄($\bar{x}\pm s$,岁) | 64.61±11.50 | 64.81±11.62 | 0.213 | 0.923 |
| 男性[$n(\%)$] | 62(65.95) | 54(71.05) | 0.503 | 0.478 |
| 吸烟者[$n(\%)$] | 44(46.80) | 39(51.31) | 0.342 | 0.559 |
| 高血压[$n(\%)$] | 60(63.82) | 59(77.63) | 3.812 | 0.061 |
| 糖尿病[$n(\%)$] | 17(18.08) | 18(23.68) | 0.806 | 0.369 |
| 体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²) | 23.72±3.11 | 25.02±4.31 | 4.019 | 0.033 |
| 左心射血分数($\bar{x}\pm s$,%) | 61.83±7.51 | 55.32±11.45 | -2.065 | 0.054 |
| adropin 蛋白($\bar{x}\pm s$,pg/mL) | 75.92±55.70 | 52.71±13.02 | 6.326 | 0.000 |
| 血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 5.81±1.53 | 6.72±1.91 | 0.967 | 0.104 |
| 胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 5.01±2.42 | 4.72±2.90 | 0.393 | 0.603 |
| 三酰甘油($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 1.82±1.71 | 2.11±3.05 | 0.584 | 0.559 |
| 低密度脂蛋白($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 2.64±0.91 | 2.72±1.11 | 0.382 | 0.619 |
| 高密度脂蛋白($\bar{x}\pm s$,mmol/L) | 1.15±0.31 | 1.04±0.32 | 0.667 | 0.436 |
| 肌酐($\bar{x}\pm s$, μ mol/L) | 68.62±22.11 | 79.35±30.81 | 2.496 | 0.029 |
| 超敏 C 反应蛋白($\bar{x}\pm s$,mg/L) | 12.46±23.22 | 18.92±37.40 | -1.263 | 0.282 |
| 临床表现[$n(\%)$] | | | 1.805 | 0.614 |
| ST 段抬高性心肌梗死 | 24(25.53) | 23(30.26) | | |
| 非 ST 段抬高性心肌梗死 | 17(18.08) | 15(19.73) | | |
| 不稳定性心绞痛 | 31(32.97) | 18(23.68) | | |
| 稳定性心绞痛 | 22(23.40) | 20(26.31) | | |
| 病变血管数[$n(\%)$] | | | 6.126 | 0.038 |
| 单支 | 43(45.74) | 22(28.94) | | |
| 双支 | 25(26.60) | 21(27.63) | | |
| 3 支 | 26(27.66) | 33(43.42) | | |
| SYNTAX 评分($\bar{x}\pm s$,分) | 19.11±10.30 | 24.56±11.60 | -3.342 | 0.002 |

3 讨 论

adropin 蛋白是一种近年研究发现的由能量动态平衡相关基因 Enho 编码且具有生物活性的分泌性蛋白质,由 76 个氨基酸构成,含有 33 个氨基酸残基^[3]。应用转基因技术过表达 adropin 蛋白能够明显延缓小鼠体质量的增长速度,增强胰岛素的灵敏度,纠正和改善胰岛素抵抗,并可以促进脂肪组织中过氧化物酶增殖物激活型受体 γ 的生成,进而显著增加血液中高密度脂蛋白胆固醇的水平,对心血管系统起到保护作用^[4]。adropin 蛋白能有效促进冠状动脉内皮细胞和脐静脉内皮细胞的迁移、增殖,并促进微血管样结构的形成,减少由肿瘤坏死因子- α (TNF- α)诱导的内皮细胞凋亡,且 adropin 蛋白通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(PI3K/Akt)通路,增加 Akt 的磷酸化,上调 eNOS 的表达,增加 NO 合成,从而起到血管保护作用^[5]。糖尿病内皮功能失调患者

的血液 adropin 蛋白水平显著低于内皮功能正常患者,亦提示 adropin 蛋白可能通过增加 NO 的生成发挥血管内皮保护作用。血管内皮细胞功能损伤是动脉粥样硬化的始动因素和关键环节,因此 adropin 蛋白可能通过保护冠状动脉血管内皮细胞功能在 CAD 的防治中起一定作用^[6]。有研究表明,adropin 蛋白在 CAD 患者血清中水平显著低于非 CAD 患者,多因素回归分析结果提示血清低 adropin 蛋白水平与 CAD 发病独立相关^[7]。血清 adropin 蛋白水平与造影结果显示的冠状动脉病变严重程度呈负相关,提示低 adropin 蛋白水平与冠状动脉粥样硬化的进展相关^[8]。血清 adropin 蛋白水平变化可能在急性冠脉综合症的病理生理发展过程中起重要作用,可以预测急性冠脉综合征患者的病情严重程度^[9]。本研究中,随着 adropin 蛋白水平的降低,SYNTAX 评分则增加,提示 adropin 蛋白与 CAD 患者的病情严重程度密切

相关。

Hcy 水平与 CAD 患者血管病变严重程度关系密切,且二者呈正相关,Hcy 水平越高,CAD 患者血管病变支数越多、狭窄评分越高,病变越严重^[10]。本研究与上述结论一致,通过引入 SYNTAX 评分,研究显示,Hcy 水平越高,SYNTAX 评分越高,即冠脉病变更严重。因此,CAD 患者检测 Hcy 具有深远的意义,其重要性不容忽视。高同型半胱氨酸血症被认为是发生冠状动脉粥样硬化的一项独立的危险因素,大量动物和体外试验均表明,Hcy 可通过促进内皮损伤、血管平滑肌细胞增殖、氧化应激、炎症反应和免疫反应等引起动脉粥样硬化的进展^[11]。前期研究结果表明,Hcy 可通过促进 CAV1 蛋白表达,抑制 eNOS 活性和 NO 释放,活化 PI3K/Akt 信号通路关键蛋白和分子表达,促进早期生长反应因子 Egr-1 的转录及翻译,诱导平滑肌细胞的迁移和增殖,从而加速动脉粥样硬化发生^[12]。血清 Hcy 水平升高、血管内皮细胞 NO 合成或分泌减少可损伤血管内皮舒张功能,引起血压升高,最终导致血管内皮功能损伤及动脉粥样硬化。高同型半胱氨酸血症可与高血压相互作用,加剧动脉粥样硬化病变进程,增加急性脑梗死发生风险^[13]。本研究发现 CAD 患者 adropin 蛋白与 Hcy 水平呈负相关,且 adropin 蛋白越低,Hcy 水平越高,冠脉病变情况则越严重,提示 adropin 蛋白和 Hcy 水平均可反映 CAD 患者病情严重程度。

本研究发现,合并高血压 CAD 患者同时患高同型半胱氨酸血症的风险是无合并高血压的 CAD 患者的 1.87 倍,但差异无统计学意义($P=0.210$),可能还需更大样本和多中心的研究以进一步证实。Hcy 的代谢和清除绝大部分在肾脏完成,表明 Hcy 水平和肾功能关系密切。本研究中,高同型半胱氨酸血症组肌酐水平高于非高同型半胱氨酸血症组,提示高 Hcy 水平可间接反映 CAD 患者肾脏功能。有研究发现,随着体质指数增加,血 Hcy 水平逐渐升高,且无性别差异^[14]。本研究亦提示高同型半胱氨酸血症组体质指数高于非高同型半胱氨酸血症组,提示肥胖与其有着密切关系。本研究初步证实 CAD 患者 adropin 蛋白与 Hcy 水平呈负相关,adropin 蛋白越低,Hcy 水平越高,冠脉病变情况则越严重,但仍需多中心大样本的研究以进一步证实,且 adropin 蛋白与 Hcy 之间是否存在相互作用也需进一步研究。

参考文献

[1] SCHAFFER A,VERDOIA M,BARBIERI L,et al. Impact

of diabetes on homocysteine levels and its relationship with coronary artery disease: a Single-Centre cohort study[J]. *Annals Nutri Metab*,2016,68(3):180-188.

- [2] FROMONOT J,DEHARO P,BRUZZESE L,et al. Adenosine serum level correlates with homocysteine and uric acid concentrations in patients with coronary artery disease[J]. *Can J Physiol Pharmacol*,2016,94(3):272-277.
- [3] AYDIN S,EREN M N,YILMAZ M,et al. Adropin as a potential marker of enzyme-positive acute coronary syndrome[J]. *Cardiovasc J Afr*,2016,28(1):40-47.
- [4] WONG C M,WANG Y,LEE J T,et al. Adropin is a brain membrane-bound protein regulating physical activity via the NB-3/Notch signaling pathway in mice [J]. *J Biol Chem*,2014,289(37):25976-25986.
- [5] LI L,XIE W,ZHENG X L,et al. A novel peptide adropin in cardiovascular diseases [J]. *Clin Chim Acta*,2016,453(1):107-113.
- [6] ZHAO L P,XU W T,WANG L,et al. Serum adropin level in patients with stable coronary artery disease [J]. *Heart Lung Circ*,2015,24(10):975-979.
- [7] 张诚佳,赵良平,徐卫亭,等. 血清 adropin 蛋白水平与冠心病的相关性[J]. *中华医学杂志*,2014,94(16):1255-1261.
- [8] YU H Y,ZHAO P,WU M C,et al. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction [J]. *Regul Pept*,2014,190(1):46-49.
- [9] 穆展,吴志红,闰书彩,等. 急性冠脉综合征患者血清 Adropin 水平变化及意义[J]. *中日友好医院学报*,2014,28(5):273-278.
- [10] 鄢高亮,王栋,乔勇,等. 高同型半胱氨酸水平对冠心病严重程度及支架置入治疗预后的影响[J]. *中华心血管病杂志*,2015,43(11):943-949.
- [11] 赵新秀,王仁萍,胡松,等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清同型半胱氨酸与氧化高密度脂蛋白水平及其相关性研究[J]. *中国全科医学*,2014,17(12):1338-1345.
- [12] 纪昕,郭玉楷,岳晓乐,等. 同型半胱氨酸通过 PI3K/Akt 信号通路诱导人主动脉平滑肌细胞增殖[J]. *中国卫生检验杂志*,2017,27(1):1-5.
- [13] 邓远琼,刘伯胜,邓远琪,等. 急性脑梗死患者血管内皮功能和同型半胱氨酸水平变化及其治疗[J]. *中国全科医学*,2013,16(26):3057-3061.
- [14] VILLELA M P,ANDRADE V L,ECCARD B,et al. Homocysteine and nitrite levels are modulated by MTHFR 677C> T polymorphism in obese women treated with simvastatin [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*,2014,41(10):744-747.

(收稿日期:2017-07-20 修回日期:2017-09-28)