· 论　著 ·

血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平在冠心病伴颈动脉粥样硬化患者中的表达及临床意义*

肖志娇[1]，王玲玲[2△]，郭晓雷[1]，郭晓伟[1]，王鸿章[2]，付　鹏[2]，姚新艳[1]，赵丽娜[1]
邯郸市中医院：1. 检验科；2. 老年科，河北邯郸 056000

摘　要：目的　探究血清视黄醇结合蛋白 4（RBP4）、内脏脂肪素（visfatin）、受体相互作用蛋白激酶 1（RIPK1）水平在冠心病伴颈动脉粥样硬化（CAS）患者中的表达及临床意义。**方法**　选取 2020 年 2 月至 2021 年 2 月于该院就诊的 163 例冠心病患者作为研究对象，按是否伴 CAS 分为冠心病组 79 例和冠心病伴 CAS 组 84 例。同期选取 72 例于该院进行体检的体检健康者作为健康组，检测上述研究对象血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平并分析其与冠心病伴 CAS 组的相关性。**结果**　与健康组、冠心病组相比，冠心病伴 CAS 组血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平较高，差异有统计学意义（$P<0.05$）。与中度、轻度冠心病伴 CAS 患者相比，重度冠心病伴 CAS 患者血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平较高，差异有统计学意义（$P<0.05$）；Pearson 相关性分析显示，RBP4、Gensini 评分呈正相关（$r=0.429$，$P=0.001$）；RBP4、Gensini 评分呈正相关（$r=0.486$，$P=0.001$）；visfatin、Gensini 评分呈正相关（$r=0.630$，$P=0.001$）。RBP4、visfatin 呈正相关（$r=0.364$，$P=0.001$）；RBP4、RIPK1 呈正相关（$r=0.272$，$P=0.012$）；visfatin、RIPK1 呈正相关（$r=0.481$，$P=0.001$）。**结论**　血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平在冠心病伴 CAS 中异常升高，是冠心病伴 CAS 的独立危险因素，早期检测冠心病伴 CAS 患者血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平对评估病情、指导治疗有积极意义。

关键词：冠心病伴颈动脉粥样硬化；　视黄醇结合蛋白 4；　内脏脂肪素；　受体相互作用蛋白激酶 1
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2022.05.010　　**中图法分类号：**R541.4
文章编号：1673-4130(2022)05-0559-05　　**文献标志码：**A

Expression and clinical significance of serum RBP4, visfatin, RIPK1 level in patients with coronary heart disease and carotid atherosclerosis*

XIAO Zhijiao[1], *WANG Lingling*[2△], *GUO Xiaolei*[1], *GUO Xiaowei*[1], *WANG Hongzhang*[2], *FU Peng*[2], *YAO Xinyan*[1], *ZHAO Lina*[1]
1. *Department of Clinical Laboratory*; 2. *Department of Geriatrics*, *Handan Hospital of Traditional Chinese Medicine*, *Handan*, *Hebei* 056000, *China*

Abstract: Objective　To investigate the expression and clinical significance of serum retinol binding protein 4 (RBP4), visfatin and receptor interacting protein kinase 1 (RIPK1) levels in patients with coronary heart disease with carotid atherosclerosis (CAS). **Methods**　Totally 163 patients with coronary heart disease treated in the hospital from February 2020 to February 2021 were selected as the research object. They were divided into 79 cases of coronary heart disease group and 84 cases of coronary heart disease with CAS group according to whether they were accompanied by CAS or not. In the same period, 72 healthy people who underwent physical examination in the hospital were selected as the healthy group. The levels of serum RBP4, visfatin and RIPK1 were detected, and their correlation with CHD with CAS group was analyzed. **Results**　Compared with healthy group and CHD group, serum RBP4, visfatin and RIPK1 levels were higher in CHD with CAS group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of serum RBP4, visfatin and RIPK1 in severe CHD with CAS were higher than those in moderate and mild CHD with CAS, the differences were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed a positive correlation between RBP4 and Gensini scores ($r=0.429$, $P=0.001$). RBP4 and Gensini scores were positively correlated ($r=$

* **基金项目：**河北省中医药管理局（2015055）。
作者简介：肖志娇，女，主管技师，主要从事医学检验方面的研究。　△ **通信作者：**E-mail：yxh730889@21cn.com。
本文引用格式：肖志娇，王玲玲，郭晓雷，等. 血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平在冠心病伴颈动脉粥样硬化患者中的表达及临床意义[J]. 国际检验医学杂志，2022，43(5)：559-563.

0.486, P=0.001). visfatin and Gensini scores were positively correlated (r=0.630, P=0.001). RBP4 and Visfatin were positively correlated (r=0.364, P=0.001). RBP4 and RIPK1 were positively correlated (r=0.272, P=0.012). visfatin and RIPK1 were positively correlated (r=0.481, P=0.001). **Conclusion**　Abnormally elevated levels of serum RBP4, visfatin and RIPK1 in CHD with CAS are independent risk factors for CHD with CAS. Early detection of serum RBP4, Visfatin and RIPK1 levels in patients with CHD with CAS are of positive significance for assessing the condition and guiding the treatment.

Key words: coronary heart disease with carotid atherosclerosis;　retinol binding protein 4;　visfatin;　receptor-interacting protein kinase 1

冠心病一般是指冠状动脉粥样硬化性心脏病，其中颈动脉粥样硬化(CAS)与冠心病关系密切，CAS 严重程度可有效反映冠状动脉的病变程度，早期检测 CAS 有助于早期诊断冠心病及其严重程度，进而提出积极的治疗方案，在一定程度上有助于改善患者的预后[1-2]。临床研究显示，视黄醇结合蛋白 4(RBP4)是一种循环性脂肪源性因子，与胰岛素抵抗、向心型肥胖等糖脂代谢紊乱疾病密切相关，但与 CAS 的相关报道较少[3]。内脏脂肪素(visfatin)、受体相互作用蛋白激酶 1(RIPK1)分别为新型脂肪因子、程序性坏死中关键的蛋白质分子，前者在各种代谢、应激反应、炎性反应中起着关键作用，后者参与动脉粥样硬化。心力衰竭等多种心血管疾病发生、发展[4-5]。但 RBP4、visfatin、RIPK1 三者联合在冠心病患者 CAS 中报道鲜少，故本研究主要通过检测冠心病患者血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平变化分析 RBP4、visfatin、RIPK1 与冠心病伴 CAS 的关系，并探讨可能的作用机制，现将结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2020 年 2 月至 2021 年 2 月于本院就诊的 163 例冠心病患者作为研究对象，其中男 81 例，女 82 例；年龄 18～80 岁，平均(46.55±29.45)岁；病程 4～7 年，平均(5.23±1.42)年；体质量指数(BMI) 20.68～24.59 kg/m^2，平均(21.50±1.86) kg/m^2；基础疾病：高血压 21 例，高血脂 38 例，高血糖 42 例。根据是否伴 CAS 分为冠心病组 79 例和冠心病伴 CAS 组 84 例。选取同期 72 例于本院进行体检的健康者作为健康组，年龄 19～88 岁，平均(50.83±32.77)岁。所有研究对象均自愿参与本次研究且其家属对本次研究均知情并签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会讨论通过。

纳入标准：(1)冠心病组符合《稳定性冠心病诊断与治疗指南》[6]中冠心病诊断标准；(2)入组前 3 个月未接受降脂药治疗且无降脂药服药史；(3)健康组无心血管疾病，身体健康。

排除标准：(1)主动脉弓及以上 CT 血管造影(CTA)显示脑血管动脉瘤、动静脉畸形、夹层、动脉炎及烟雾病者；(2)伴有出血性疾病者；(3)患有心力衰竭、严重心律失常者。

1.2　方法

1.2.1　标本采集　在所有研究对象入组后次日清晨抽取 3 mL 空腹 8～12 h 静脉血，以 3 000 r/min 离心 10 min，将上层血清储存于 1.5 mL PE 管，−80 ℃冰箱保存备用，以便后续实验检测血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平。

1.2.2　血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平检测方法　采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平，实验步骤：制作标准品，稀释样品；在反应孔中加入以稀释的标准品 100 μL/孔，在 35 ℃、温育 2 h；将反应板洗涤 3 次后，加入抗体工作液 100 μL/孔，放于 35 ℃、湿育 45 min；将 100 μL/孔 TMB 溶液加入至反应孔并放置于 35 ℃下反应 45 min 后，加入终止液以终止反应，采用酶标仪检测上述指标水平(颜色反应深浅与上述指标呈正比)。RBP4、visfatin 酶联免疫试剂盒购自上海邦景实业有限公司，货号：BJ-0615R、BJ-0555R；RIPK1 酶联免疫试剂盒购自无锡云萃生物科技有限公司，货号：YRX102846H。

1.2.3　冠心病伴 CAS 严重程度　采用 Gensini 评分[7]评估冠心病伴 CAS 严重程度，轻度(Gensini 评分<20 分)、中度(20 分≤Gensini 评分<40 分)、重度(Gensini 评分≥40 分)。

1.3　统计学处理　采用 SPSS26.0 统计学软件进行分析处理。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述，组间比较采用独立样本 t 检验，组内比较采用配对 t 检验，多组间比较采用 F 检验，计数资料采用百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验，相关性采用 Pearson 相关性分析。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平在各组中表达情况比较　如表 1 所示，冠心病伴 CAS 组、冠心病组血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平均高于健康组，差异有统计学意义(P<0.05)；冠心病伴 CAS 组血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平高于冠心病组，差异有统计学意义(P<0.05)。

2.2　血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平在不同严重程

度冠心病伴 CAS 中比较　如表 2、图 1 所示，血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平随着疾病程度加重而升高，重度、中度冠心病伴 CAS 患者血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平明显高于轻度冠心病伴 CAS 患者，差异有统计学意义（$P<0.05$）；重度冠心病伴 CAS 患者血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平高于中度冠心病伴 CAS 患者，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

2.4　Gensini 评分、RBP4、visfatin、RIPK1 的相关性分析　Pearson 相关性分析显示，RBP4、Gensini 评分呈正相关（$r=0.429$，$P=0.001$）；RBP4、Gensini 评分呈正相关（$r=0.486$，$P=0.001$）；visfatin、Gensini 评分呈正相关（$r=0.630$，$P=0.001$）。Pearson 相关性分析显示，RBP4、visfatin 之间呈正相关（$r=0.471$，$P=0.001$）；RBP4、RIPK1 之间呈正相关（$r=0.449$，$P=0.012$）；visfatin、RIPK1 之间呈正相关（$r=0.481$，$P=0.001$）。见图 1、2。

表 1　血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平在各组中表达情况比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	RBP4（μg/mL）	visfatin（ng/mL）	RIPK1（μg/mL）
健康组	72	35.26±3.54	37.69±3.78	1.85±0.19
冠心病组	79	42.58±4.27[a]	45.12±4.53[a]	3.67±0.38[a]
冠心病伴 CAS 组	84	49.71±5.02[ab]	79.86±8.02[ab]	9.65±0.97[ab]
F		30.675	61.320	100.665
P		0.001	0.001	0.001
t（冠心病组 *vs*. 健康组）		11.410	20.450	9.738
P		0.001	0.001	0.001
t（冠心病伴 CAS 组 *vs*. 健康组）		10.890	40.880	33.760
P		0.001	0.001	0.001
t（冠心病伴 CAS 组 *vs*. 冠心病组）		36.670	65.550	51.220
P		0.001	0.001	0.001

注：与健康组相比，[a]$P<0.05$；与冠心病相比，[b]$P<0.05$。

表 2　血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平在不同严重程度冠心病伴 CAS 中比较（$\bar{x}\pm s$）

不同严重程度	n	RBP4（μg/mL）	visfatin（ng/mL）	RIPK1（μg/mL）	Gensini 评分
轻度	41	44.36±4.45	62.38±6.25	6.48±0.65	12.35±1.26
中度	28	48.69±4.88[a]	72.59±7.28[a]	8.73±0.89[a]	29.16±3.05
重度	15	54.37±5.46[ab]	80.36±8.05[ab]	9.86±0.99[ab]	48.59±4.93
F		10.514	13.217	22.305	65.880
P		0.001	0.001	0.001	0.001
t（中度 *vs*. 轻度）		3.816	3.737	3.491	31.640
P		0.001	0.001	0.001	0.001
t（重度 *vs*. 轻度）		6.231	8.811	3.216	43.920
P		0.001	0.001	0.003	0.001
t（中度 *vs*. 重度）		31.640	43.920	15.990	15.990
P		0.001	0.001	0.001	0.001

注：[a]$P<0.05$，与轻度相比；[b]$P<0.05$，与中度相比。

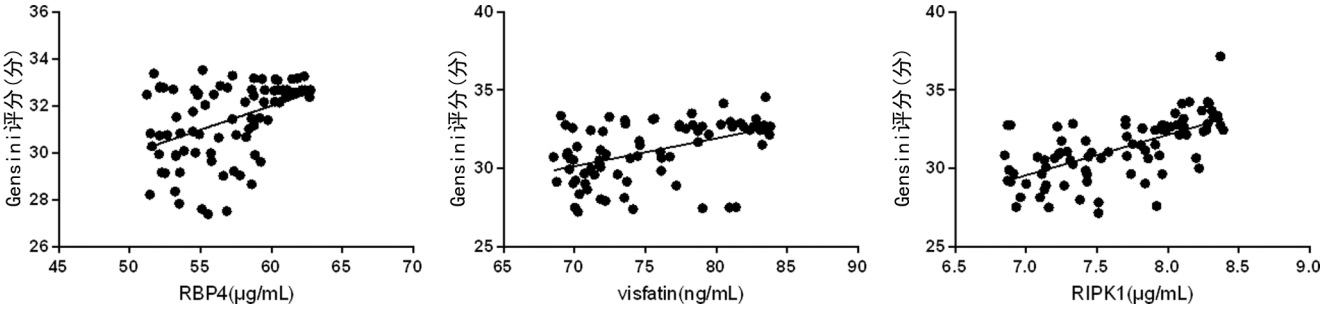

图 1　血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平与 Gensini 评分相关性分析图

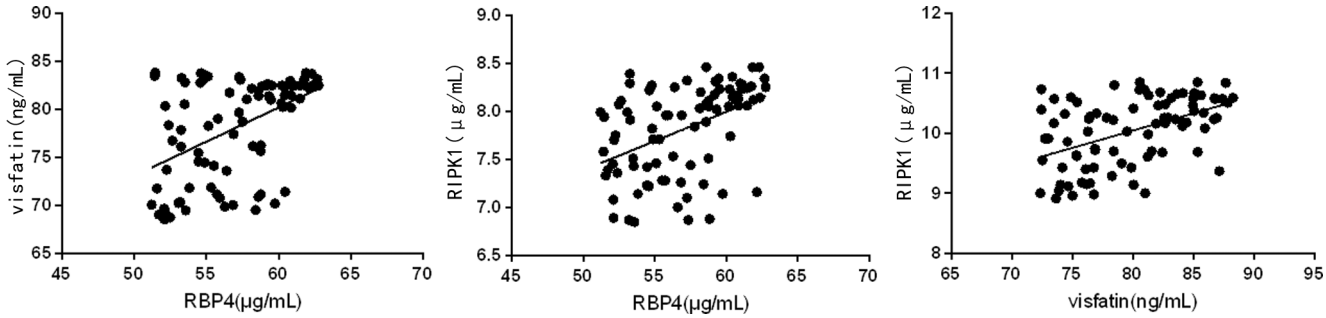

图 2　RBP4、visfatin、RIPK1 之间相关性分析图

3 讨　论

有研究显示，RBP4 水平随冠状动脉病变程度、冠状动脉病变支数增加逐渐升高，且与冠状动脉病变范围、狭窄程度呈正相关[8-10]；visfatin 具有广泛的内分泌和心血管系统活性，在动脉粥样硬化发病过程中起着一定作用；RIPK1 是程序性坏死因子中关键蛋白质分子之一，可通过激活 RIPK1/RIPK3/MLKL 通路，导致程序性坏死发生且参与动脉粥样硬化的发生。冠状动脉内硬化是全身动脉硬化的局部表现，颈动脉在动脉硬化病变中是最容易受累的部位，可根据 CAS 程度变化判断冠心病的严重程度[11-12]。在本文研究中，对冠心病组患者及健康者进行对照研究，结果发现冠心病患者血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平较高且与 CAS 程度密切相关。

RBP4 是一种脂肪细胞因子，主要参与维生素 A 的储存、代谢和转运，在一定程度上有助于维持视黄醇稳定，既往研究证实，其在冠心病患者血清中呈异常高表达且与炎症因子水平密切相关[13]。临床研究证实，RBP4 对冠心病的发展具有促进作用，其原因可能为 RBP4 可诱导磷酸烯醇、丙酮酸激酶的基因表达，减少肝脏和肌肉组织对葡萄糖的利用，引起糖脂代谢紊乱，进而导致冠心病，且其与冠心病患者冠状动脉病变严重程度密切相关[14-15]。目前临床上鲜见血清 RBP4 水平与冠心病伴颈动脉粥样硬化的报道。本研究发现，RBP4 水平在冠心病伴 CAS 患者中显著高于冠心病患者，且 RBP4 水平变化与颈动脉粥样硬化呈正相关，与上述研究基本一致，其原因可能为 RBP4 主要参与结合、转运维生素 A，维持视黄醇稳定，其可通过影响脂代谢、糖代谢促进动脉粥样硬化。此外，在本文研究中并未探究 RBP4 与冠心病患者炎性因子的相关性，存在一定的局限性，有待后续深入研究。

visfatin 经临床证实为一种多效性因子，可作为调节因子参与促炎与免疫调节过程，参与包括动脉粥样硬化等多种疾病的发展过程[16]。钟素等[17]研究报道，visfatin 在冠心病患者血清中呈异常高表达且与颈动脉粥样硬化密切相关，与本文研究结果一致。有研究显示，visfatin 水平与冠心病患者氧化应激、颈动脉内-中膜厚度及斑块面积密切相关，有望成为评估冠心病患者预后的指标之一[18]。在本研究中，血清 visfatin 水平在冠心病伴 CAS 患者显著升高，且与 CAS 严重程度呈正相关，说明降低血清 visfatin 水平可能发挥抗 CAS 的作用，其原因可能为冠心病患者动脉粥样硬化斑块的泡沫细胞和巨噬细胞中均可发现高表达 visfatin，其可通过 PPARγ 信号转导通路诱导泡沫细胞形成，还可通过激活 NF-κB 信号通路在动脉粥样硬化的形成和斑块稳定性降低方面发挥关键作用；但在本文研究中并未探究血清 visfatin 水平变化与冠心病患者氧化应激的相关性，以及 visfatin 水平在冠心病伴 CAS 中的具体机制尚未明确，存在一定局限性。

临床研究显示，RIPK1 可参与心肌缺血等多种疾病发生及发展过程，抑制其表达可降低心肌细胞凋亡率、Bax 蛋白水平、MDA 水平，缓解心肌细胞氧化损伤，可能为心肌缺血再灌注损伤治疗的新靶点[19-20]。在肖真等[21]研究中，RIPK1 在单支病变、双支病变及多支病变冠心病患者中表达存在显著差异，且与病变支数密切相关，对冠心病患者预后的评估具有一定的预测价值。本研究结果显示，血清 RIPK1 水平与冠心病伴 CAS 患者密切相关，且与 CAS 程度呈正相关，RIPK1 与 CAS 密切相关，是严重 CAS 的独立危险因素，其原因可能为 RIPK1 水平升高可通过激活 PIPK1-PIPK3-MLKL 信号通路，诱导巨噬细胞程序性坏死，进而对冠状动脉粥样硬化的发展起促进作用。

综上所述，本文研究结果显示，血清 RBP4、visfatin、RIPK1 水平在冠心病伴 CAS 患者中异常高表达，且与 CAS 疾病严重程度密切相关，临床可根据上述指标水平变化，早期诊断冠心病伴 CAS，有助于患者积极治疗、提高预后。但本研究为单中心研究，病例数偏少，需要多中心、大样本佐证本文得出结果，为临床上冠心病伴 CAS 的早期诊断提供理论支持；此外，本研究未对 RBP4、visfatin、RIPK1 在冠心病伴 CAS 中具体机制进行探究，今后还需深入分析其指标具体

机制。

参考文献

[1] TZOULAKI I,CASTAGNÉ R,BOULANGÉ CL,et al. Serum metabolic signatures of coronary and carotid atherosclerosis and subsequent cardiovascular disease[J]. Eur Heart J,2019,40(34):2883-2896.

[2] LEBLANC S,BIBEAU K,BERTRAND OF,et al. Carotid versus coronary atherosclerosis burdens in acute compared with chronic symptomatic coronary artery disease[J]. Can J Physiol Pharmacol,2017,95(8):878-887.

[3] 曹健锋,孙艳霞,李丹. 冠心病患者血清 RBP-4 水平变化及其与冠状动脉病变严重程度的相关性[J]. 海南医学,2017,28(17):2779-2781.

[4] 王庆丽,卢颖,赵慧颖. 冠心病患者血清 visfatin、A-FABP、IL-6 水平与冠状动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2016,8(7):865-867.

[5] KARUNAKARAN D,NGUYEN M A,GEOFFRION M,et al. RIPK1 expression associates with inflammation in early atherosclerosis in humans and can be therapeutically silenced to reduce NF-κB activation and atherogenesis in mice[J]. Circulation,2021,143(2):163-177.

[6] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(9):680-694.

[7] 郝美嘉,陈文卫,王氡,等. 冠心病患者颈动脉粥样硬化超声相关参数与病变严重程度的关系[J]. 现代生物医学进展,2017,17(12):2275-2278.

[8] 孙惠娴,沈茜煜,张康振,等. 老年冠心病患者血清视黄醇结合蛋白 4 水平与氧化应激和颈动脉粥样硬化的关系研究[J]. 中国心血管病研究,2019,17(7):607-610.

[9] 胡凌云,雷娇,唐昕. 血清 GGT、ApoAⅠ、Visfatin 与冠心病患者动脉粥样硬化程度的关系[J]. 中南医学科学杂志,2021,49(2):228-232.

[10] 陆立慧,赵明月,吴思媛,等. 抑制程序性坏死对缺氧/复氧 H9c2 心肌细胞损伤的影响[J]. 生物医学工程学杂志,2015,32(2):393-399.

[11] JUÁREZ-ROJAS J G,POSADAS-ROMERO C,MARTÍNEZ-ALVARADO R,et al. Type 2 diabetes mellitus is associated with carotid artery plaques in patients with premature coronary heart disease[J]. Rev Invest Clin,2018,70(6):301-309.

[12] KIM H,KIM J Y,MIN P K,et al. Outcomes and associated factors of discrepant coronary and carotid atherosclerosis[J]. Int Heart J,2020,61(6):1142-1149.

[13] 黄乐,林德智,倪卫,等. 冠心病患者血清 RBP4、hs-CRP、IL-6 水平检测的临床意义[J]. 中国循证心血管医学杂志,2019,11(6):691-693.

[14] 卢杰,付鑫,张继红,等. RBP4/TNF-α 在冠心病患者血浆中的表达情况及与冠脉病变程度的相关性研究[J]. 安徽医药,2017,21(11):1998-2001.

[15] 何小静,樊伟军. 老年冠心病患者血清小而密低密度脂蛋白和视黄醇结合蛋白 4 及纤维蛋白表达特点与冠状动脉病变程度及预后的关系研究[J]. 中国心血管病研究,2020,18(7):621-625.

[16] 胡剑威,于洪尧,刘欣欣,等. 内脂素、视黄醇结合蛋白 4 与冠心病的相关性分析[J]. 现代预防医学,2020,47(1):181-184.

[17] 钟素,余研,苏晓娟,等. 冠心病患者血清 visfatin 水平与氧化应激及颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中国医药导报,2019,16(29):68-71.

[18] 严建军,刘倩,张贞胜,等. 血清内脏脂肪素水平与冠心病患者氧化应激、颈动脉粥样硬化的相关性及通心络胶囊的干预作用[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2018,26(4):54-57.

[19] 汪鲁青,姜花,郑生. 微小 RNA-124-3p 通过靶向抑制 RIPK1 的表达对缺氧/复氧心肌细胞损伤中的保护作用及其机制研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2019,11(11):1322-1326.

[20] 秦东泽,张涌,郭林静,等. Necrostatin-1 stable variant 通过抑制细胞程序性坏死减轻心肌缺血再灌注损伤的实验研究[J]. 临床心血管病杂志,2017,33(5):455-460.

[21] 肖真,张银妆,匡圆圆,等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血浆 RIPK1,RIPK3 及 MLKL 水平变化及其临床预测价值[J]. 中南大学学报(医学版),2020,45(9):1096-1103.

(收稿日期:2021-07-29　修回日期:2021-11-16)