

视黄醇结合蛋白 4 和脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与冠心病及冠状动脉病变特征的相关性分析

葛 玲¹, 程训民¹, 杨 松¹, 唐杨章², 谢义民²

[摘要] **目的:**探讨血清视黄醇结合蛋白 4(RBP4)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)水平与冠心病的稳定性、恶化及选择性冠状动脉(冠脉)造影结果的关系。**方法:**将 89 例冠心病患者根据冠脉造影结果分为 4 组,造影结果正常者 14 例为对照组,异常者根据冠脉病变支数,分为单支病变组 22 例,2 支病变组 21 例和 3 支病变组 32 例。于造影前采集血标本,酶联免疫吸附法分别定量测定 4 组患者 Lp-PLA2、RBP4 水平。**结果:**3 支病变组患者血清 RBP4 和 Lp-PLA2 水平均明显高于对照组、单支和 2 支病变组($P < 0.01$),而 2 支病变组患者血清 Lp-PLA2 水平亦均显著高于对照组和单支病变组($P < 0.01$);单支病变与对照组 Lp-PLA2 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),单支和 2 支病变组及对照组血清 RBP4 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**冠心病患者血清 Lp-PLA2、RBP4 水平与冠脉病变支数有关,可以在一定程度上反映冠脉的狭窄程度。

[关键词] 冠状动脉疾病;脂蛋白相关磷脂酶 A2;视黄醇结合蛋白 4;冠脉造影

[中图分类号] R 543.3

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.08.039

The relationships between the levels of retinol binding protein 4 and lipoprotein associated phospholipase A2, and coronary heart disease and coronary artery lesion characteristics

GE Ling¹, CHENG Xun-min¹, YANG Song¹, TANG Yang-zhang², XIE Yi-min²

(1. Department of Clinical Laboratory, 2. Department of Cardiovascular Medicine, The People's Hospital of Huaibei, Huaibei Anhui 235000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationships between the levels of retinol binding protein 4 (RBP4) and lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), and stability of deterioration of coronary heart disease and selective coronary angiography results. **Methods:** Eighty-nine patients with coronary heart disease were divided into the control group (without vessel lesion), 1 vessel lesion group, 2 branches lesion group and 3 branches lesion group according to the results of coronary angiography. The levels of Lp-PLA2 and RBP4 in 4 groups before angiography were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results:** The levels of Lp-PLA2 and RBP4 in 3 branches lesion group were significantly higher than those in control group, 1 vessel lesion group and 2 branches lesion group ($P < 0.01$). The level of Lp-PLA2 in 2 branches lesion group was significantly higher than those in control group and 1 vessel lesion group ($P < 0.01$). The difference of the Lp-PLA2 levels between 1 branch lesion group and control group was not statistically significant ($P > 0.05$). The difference of the RBP4 levels between 1 branch lesion group, 2 branches lesion group 2 and control group were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions:** The levels of serum Lp-PLA2 and RBP4 in patients with coronary heart disease are related to the number of coronary artery lesion, which can predict the stenosis degree of coronary artery in a certain extent.

[Key words] coronary heart disease; lipoprotein associated phospholipase A2; retinol binding protein 4; coronary angiography

冠心病是动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型,也是严重危害人类健康的常见病。近年来我国冠心病发病率呈增长趋势,已经成为我国居民死亡因素的第 3 位^[1]。脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2) 和视黄醇结合蛋白 4 (RBP4) 是近年新发现的与冠心病发病有密切关系的炎性标志物。Lp-

PLA2 主要由动脉粥样硬化斑块的特征细胞所产生,促进巨噬细胞转化成泡沫细胞,形成动脉粥样硬化斑块,还可使血小板源生长因子和表皮生长因子表达增加,诱导细胞凋亡坏死^[2]。RBP4 为脂肪源性信号,可通过一系列复杂的途径,参与形成代谢综合征、脂代谢紊乱、动脉粥样硬化和高血压等疾病,是心血管疾病的危险因素之一。本研究对不同类型冠心病及对照组患者进行选择性冠状动脉(冠脉)造影检查,并比较各组血浆中 Lp-PLA2 及 RBP4 水平,探讨 Lp-PLA2、RBP4 与冠心病患者冠脉病变支数、冠脉狭窄程度及斑块稳定程度的关系。现作报道。

[收稿日期] 2014-07-08

[基金项目] 安徽省淮北市科技局资助项目(20120314)

[作者单位] 安徽省淮北市人民医院 1. 检验科, 2. 心血管内科, 235000

[作者简介] 葛 玲(1972-),女,主管检验师。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 9 月至 2014 年 1 月我院冠心病患者 89 例,其中男 45 例,女 44 例;年龄 44 ~ 89 岁。均依据 WHO 诊断标准和中华医学会的相关指南诊断为冠心病。所有患者均经过临床、实验室诊断、电生理检查及选择性冠脉造影检查或冠脉血管成像(CTA)确诊。冠脉 CTA 采用我院 CT 室 64 排 CT。选择性冠脉造影采用 Judikin's 导管技术,大部分经右桡动脉途径,少数经右股动脉或左侧桡动脉进行,常规多体位投照。造影结果由 2 名以上有经验的心内科介入专家判定。冠心病诊断标准为选择性冠脉造影显示左前降支、左回旋支、右冠脉中至少 1 支血管内径狭窄 > 50%,左主干受累 > 50% 计为双支,左主干与左前降支、左回旋支不重复累计;冠脉造影血管内径狭窄 < 50% 为正常。将 89 例冠心病患者根据冠脉造影结果分为 4 组,造影结果正常者 14 例为对照组,异常者根据病变支数,分为单支病变组 22 例,2 支病变组 21 例,3 支病变组 32 例。

1.2 标本采集 患者均于入院时采集静脉血,肝素抗凝后离心分离并分装血浆, - 20 °C 保存,于 2 个月内完成 Lp-PLA2、RBP4 测定。

1.3 测定方法 采用酶联免疫吸附试验法定量测定 Lp-PLA2、RBP4 水平,试剂盒由武汉华美生物科技有限公司提供,酶标仪由北京天石科技有限公司提供。

1.4 统计学方法 采用方差分析和 q 检验及 t 检验。

2 结果

3 支病变组患者血清 RBP4 和 Lp-PLA2 水平均明显高于对照组、单支病变组和 2 支病变组 ($P < 0.01$),而 2 支病变组患者血清 Lp-PLA2 水平亦均显著高于对照组和单支病变组 ($P < 0.01$);单支病变与对照组 Lp-PLA2 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$),单支和 2 支病变组及对照组血清 RBP4 水平差异均无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 1)。糖尿病合并冠心病患者血清 RBP4 水平明显高于无糖尿病的冠心病患者 ($P < 0.01$),而 2 组患者血清 Lp-PLA2 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 2)。

3 讨论

动脉粥样硬化是一种长期慢性炎症、增殖性疾病,炎症在脂质条纹形成、粥样斑块形成及发展急性

表 1 4 组患者 RBP4 和 Lp-PLA2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	RBP4/($\mu\text{g/ml}$)	Lp-PLA2/(ng/ml)
对照组	14	11.56 \pm 3.21 **	188.69 \pm 106.17 $\Delta\Delta$
单支病变组	22	12.52 \pm 3.98 **	222.09 \pm 110.62 $\Delta\Delta$
2 支病变组	21	14.54 \pm 3.21 **	467.76 \pm 212.00 **
3 支病变组	32	19.61 \pm 6.04	782.18 \pm 355.12
<i>F</i>	—	15.26	30.31
<i>P</i>	—	< 0.01	< 0.01
<i>MS</i> 组内	—	21.219	61 315.365

q 检验:与 3 支病变组比较 * * $P < 0.01$;与 2 支病变组比较 $\Delta\Delta P < 0.01$

表 2 冠心病合并糖尿病组与无糖尿病冠心病组 RBP4 和 Lp-PLA2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	RBP4/($\mu\text{g/ml}$)	Lp-PLA2/(ng/ml)
糖尿病组	16	19.65 \pm 7.13	511.70 \pm 305.84
无糖尿病组	73	14.46 \pm 5.07	468.40 \pm 360.55
<i>t</i>	—	3.43	0.45
<i>P</i>	—	< 0.01	> 0.05

冠脉综合征各个阶段均发挥作用。触发动脉粥样硬化的危险因素众多,RBP4、Lp-PLA2 是近年新发现与冠心病发病有密切关系的炎性标志物。Lp-PLA2 产生促炎调节物溶血卵磷脂和氧化性脂肪酸,在动脉粥样硬化斑块发展和坏死形成中起重要作用,相关报道^[3]表明 Lp-PLA2 促进动脉粥样硬化的形成,是心血管事件的独立预测因子。流行病学研究^[4]证实,循环系统 Lp-PLA2 水平升高,增加了心肌梗死的危险性和心血管疾病死亡率。

而 RBP4 属于脂溶性维生素运载蛋白家族,主要由肝细胞和脂肪细胞分泌。近年研究^[5]发现,作为一种循环性脂肪细胞因子,RBP4 增高是一种新的危险因素,与一些经典指标共同预测动脉粥样硬化的发生发展。血清 RBP4 增高也有望作为评估代谢综合征、动脉粥样硬化及心血管疾病的血清学标志^[6]。

本研究结果显示,冠脉造影结果异常的患者,血清中 RBP4、Lp-PLA2 水平高于无病变对照组,随着病变支数增加,RBP4、Lp-PLA2 浓度逐步升高。在对两者浓度水平与冠脉病变支数的关系进行分析后发现,3 支病变患者的 Lp-PLA2 水平均明显高于单支和 2 支病变患者 ($P < 0.01$),表明 Lp-PLA2 的水平与病变支数和管腔狭窄弥漫程度有密切关系,其原因可能与 Lp-PLA2 有直接促进动脉粥样硬化的作用有关。对 RBP4 水平分析后发现,3 支病变组患

者均明显高于对照组与和单支与2支病变组患者 ($P < 0.01$), 而单支、2支病变组 RBP4 水平与对照组差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。原因可能是 RBP4 在其他人体机能代谢如肥胖、胰岛素抵抗、代谢综合征、高血压等均发挥作用^[7], 本实验在选择研究对象时, 没能完全考虑排除这些因素的影响, 致使 RBP4 结果在本实验中差异性低于 Lp-PLA2, 但两者在冠脉综合征研究与病变支数仍成显著正相关。

本研究还发现, 糖尿病合并冠心病患者血清 RBP4 水平明显高于同组内无糖尿病的冠心病患者, 提示在合并糖尿病的冠心病患者中冠脉病变更广泛更严重, 与张敏等^[8]报道一致。过高的 RBP4 抑制了骨骼肌细胞和血管内皮细胞中胰岛素的活性, 可导致血管内皮细胞功能受损, 进而影响血管内皮细胞功能^[9]。因此, 对于合并糖尿病的冠心病患者, 积极控制血糖, 改善胰岛素抵抗, 抑制 RBP4 的活性可能有助于延缓冠脉病变的进展和心血管并发症的发生。

本实验过程中观察到, 急性心肌梗死(心梗)患者 Lp-PLA2 水平升高不明显, 可能是因为 Lp-PLA2 的水平与患者的冠脉病变支数和狭窄程度相关, 据报道^[10], 急性心梗患者的闭塞血管在斑块破裂之前梗阻并不严重, 65% 的患者冠脉管腔狭窄直径 $< 50\%$, 这可能是急性心梗组中 Lp-PLA2 水平增高不明显的原因。

综上所述, 作为一种新近发现的脂肪细胞因子, RBP4 可能通过多种途径直接或间接地参与冠心病的发生发展, 其可能是联系代谢信号炎症氧化应激反应和动脉粥样硬化的纽带, 对其进行深入的研究, 可以为心血管疾病的早期预防及干预治疗提供更多的理论证据, 具有重要的意义。Lp-PLA2 的水平与冠脉的病变支数有着密切关系, 可以在一定程度上反映冠脉的狭窄程度。血清 Lp-PLA2 水平可作为反映冠脉硬化病变程度的指标, 直接参与冠脉硬化斑块的形成, 是冠心病发生的独立危险因素, 而且还

有望作为冠心病病变严重程度判断的有效循环标志物^[11]。据此, 血清 RBP4、Lp-PLA2 的水平与冠脉的病变支数有着密切关系, 可以在一定程度上反映冠脉的狭窄程度。联合检测血清中 RBP4、Lp-PLA2 水平, 对冠脉综合征的判断、治疗及疗效观察有重要的临床参考价值。

[参 考 文 献]

- [1] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008; 274.
- [2] Khuseynova N, Koenig W. Predicting the risk of cardiovascular disease; where does lipoprotein-associated phospholipase A(2) fit in? [J]. Mol Diagn Ther, 2007, 11(4): 203-217.
- [3] Papathanasiou AI, Lourida ES, Tsironis LD, et al. Short-and long-term elevation of autoantibody titers against oxidized LDL in patients with acute coronary syndromes. Role of the lipoprotein-associated phospholipase A2 and the effect of atorvastatin treatment [J]. Atherosclerosis, 2008, 196(1): 289-297.
- [4] Tselepis AF, Rizzo M, Goudevenos IA. Therapeutic modulation of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) [J]. Curr Pharm Des, 2011, 17(33): 3656-3661.
- [5] Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2006, 64(4): 355-365.
- [6] 刘更夫, 左华泽, 骆明波, 等. 血清视黄醇结合蛋白4水平与动脉粥样硬化危险因素的相关性分析 [J]. 微循环学杂志, 2009, 19(3): 61-63.
- [7] 谢玉婷, 汪年松. 视黄醇结合蛋白4与心血管疾病的研究进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(6): 1698-1700.
- [8] 张敏, 唐荣珍, 曹晓江, 等. 冠心病合并2型糖尿病血清视黄醇结合蛋白4水平与冠状动脉病变程度的相关性研究 [J]. 华西医学, 2011, 26(12): 1818-1821.
- [9] 周海艳, 岳晓丽, 石建华. 视黄醇结合蛋白4与老年2型糖尿病视网膜病变的相关性研究 [J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(7): 803-808.
- [10] 洪衡, 王明生, 王河, 等. 不同类型急性心肌梗死冠状动脉病变特点的观察 [J]. 中国循环杂志, 2007, 22(3): 187-190.
- [11] 时永辉, 牛冬梅, 吴嘉, 等. 冠心病患者血清脂蛋白相关磷脂酶A2与氧化低密度脂蛋白水平 [J]. 临床检验杂志, 2013, 31(2): 92-95.

(本文编辑 卢玉清)