

· 临床研究 ·

脂肪因子 Vaspin 表达在急性冠脉综合征诊断及预后评估中的作用

张伟伟,程思源,张苑,孟浩宇,陈磊磊*

南京医科大学第一附属医院心血管内科,江苏 南京 210029

[摘要] **目的:**测定内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(vaspin)、心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)以及B型尿钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP)在急性冠脉综合征组(acute coronary syndrome, ACS)、稳定性冠心病组和对照组中的表达水平,比较它们在各组的差异,为ACS临床诊断及预后评估提供新依据。**方法:**随机选取经冠状动脉造影术诊断明确ACS 158例,稳定性冠心病80例,非冠心病90例(对照组)。通过酶联免疫吸附实验法检测入组患者血清 Vaspin 浓度,同时检测 cTnT 和 NT-pro-BNP 的表达水平。采用单因素方差分析法比较 ACS 组、稳定性冠心病组和对照组之间 Vaspin、cTnT、NT-pro-BNP 的表达水平差异。随访术后2年内心源性死亡、心源性再入院以及再血管化治疗的发生情况,采用多因素 Logistic 回归分析法评估 Vaspin 表达水平与心血管不良预后的差异,最终综合评价 Vaspin 表达水平在 ACS 早期诊断及预后评估中的作用。**结果:**Vaspin 表达:ACS 组<稳定性冠心病组<对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$);cTnT 表达:ACS 组>稳定性冠心病组>对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$);NT-pro-BNP 表达:ACS 组>稳定性冠心病组>对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。Vaspin 浓度与 NT-pro-BNP 和 cTnT 的水平呈显著负相关。Vaspin 表达水平越低,发生心源性死亡、心源性再入院以及再血管化等不良事件的风险越高。**结论:**Vaspin 在 ACS 中的表达水平显著低于稳定性冠心病和非冠心病患者,且与 NT-pro-BNP 和 cTnT 呈负相关。Vaspin 是 ACS 的独立危险因素,Vaspin 的表达水平越低则患者冠心病程度越重且预后越差。

[关键词] Vaspin;急性冠脉综合征;心肌肌钙蛋白T;B型尿钠肽前体

[中图分类号] R514.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2019)02-224-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20190213

The role of Vaspin expression in the diagnostic and prognostic evaluation of acute coronary syndrome

Zhang Weiwei, Cheng Siyuan, Zhang Yuan, Meng Haoyu, Chen Leilei*

Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** Observing the expression of visceral fat-specific serine protease inhibitor(Vaspin), cardiac troponin T(cTnT) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro-BNP) in acute coronary syndrome (ACS), stable coronary heart disease and control to provide new basis of Vaspin for clinical diagnostic and prognostic evaluation of ACS. **Methods:** A total of 158 patients with ACS, 80 patients with stable coronary heart disease and 90 patients without coronary heart disease were included. The expression of Vaspin was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, while the levels of cTnT and NT-pro-BNP were detected at the same time. The expression levels of Vaspin, cTnT and NT-pro-BNP were analyzed and compared in three groups by one-way ANOVA. A 2-year follow-up of clinical outcomes including cardiac death, rehospitalization and revascularization was conducted and logistic analysis was used to evaluate the relationship between Vaspin level and clinical prognosis. **Results:** The results showed significant difference of Vaspin, cTnT and NT-pro-BNP among three groups($P < 0.01$). The expression level of Vaspin was lowest in ACS group and highest in control group, while the expression level of cTnT and NT-pro-BNP were highest in ACS group and lowest in control group. There was significant negative correlations between Vaspin and NT-pro-BNP or cTnT. Furthermore, lower expression level of Vaspin indicated higher risk of cardiovascular adverse events, such as cardiac death, rehospitalization and revascularization. **Conclusion:** The

[基金项目] 江苏省六大人才高峰资助项目

*通信作者(Corresponding author), E-mail: chenlei19762002@163.com

expression level of Vaspin in ACS was significantly lower than that in stable and non-coronary heart disease, which was negatively correlated with NT-pro-BNP and cTnT. Vaspin is an independent risk factor for ACS, and the lower expression level of Vaspin, the worse prognosis of patients.

[Key words] vaspin; acute coronary syndrome; cardiac troponin T; N-terminal pro-brain natriuretic peptide

[J Nanjing Med Univ, 2019, 39(02): 224-227]

传统认知认为脂肪组织是人体的能量器官,没有其他功能,但是近些年来的研究却颠覆了这一认知。研究证明,脂肪组织是一个非常重要的内分泌器官,能够分泌多种脂肪因子,例如抵抗素、内脂素、瘦素等。脂肪组织与胰岛素抵抗、2型糖尿病、类风湿性关节炎、多囊卵巢综合征以及动脉粥样硬化等疾病密切相关^[1]。2005年Hida等^[2]在T2DM肥胖大鼠内脏脂肪组织中提取出一种物质,经过鉴定,发现该物质为一种新型脂肪因子,并命名为内脏脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂(visceral fat-specific serine protease inhibitor, Vaspin)。进一步研究发现Vaspin可显著增加胰岛素的敏感性,还可以显著抑制机体炎症反应,并且对脂蛋白生理代谢过程起调节作用。因此,目前认为Vaspin与2型糖尿病、肥胖以及心血管疾病等相关疾病的发生发展具有显著相关性。近年来研究还证实,血清Vaspin和冠心病发生风险相关,血清Vaspin浓度越低,患者冠心病发生风险和冠状动脉血管病变严重程度越高^[3-5]。

鉴于前期研究结果,本课题拟通过检测血清Vaspin浓度,以及心肌肌钙蛋白T(cardiac troponin T, cTnT)和B型尿钠肽(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-pro-BNP)的表达水平,探究Vaspin在冠心病不同分型中的差异,为冠心病尤其是急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)诊断、治疗及预后提供新思路。

1 对象和方法

1.1 对象

入组标准:根据2007年《心血管病治疗指南和建议》标准,抽样选择2014—2016年因胸痛来南京医科大学第一附属医院就诊并且经造影证实为冠心病的患者,其中ACS患者158例,平均年龄(64.4 ± 1.7)岁,稳定性冠心病患者80例,平均年龄(63.5 ± 2.2)岁;选择同时入院伴有胸痛等临床症状,但是没有心脏病和心脏病史,并且经冠脉造影证实冠状动脉无明显狭窄的非冠心病患者90例作为对照组,平均年龄(60.5 ± 2.2)岁。排除标准:①年龄≥80

岁;②原发性心肌病;③急性心肌梗死术后直接发生死亡;④患有恶性肿瘤;⑤肝、肾功能严重障碍;⑥凝血功能异常;⑦患有严重急、慢性感染性疾病。

1.2 方法

1.2.1 冠状动脉造影

冠心病和对照组患者均使用德国Siemens公司的Hicoracom大型X射线机和美国GE公司生产的Adantx LC心血管造影机,经桡动脉径路进行选择冠状动脉造影。冠心病确定标准:左前降支狭窄度≥50%、左回旋支狭窄度≥50%、右冠状动脉和主要分支狭窄度≥50%。为了避免主观臆断,保证结果的准确、可行性,所有影像结果均由2名经验丰富的冠心病介入医生进行综合评判,综合双方结果给出最终结论,如果结论差异较大无法统一则排除出组。

1.2.2 样本采集和后期检测

抽取入组对象5 mL静脉血,置于肝素抗凝管中,采集时间为患者住院的第2天清晨。采用全自动生化分析仪(奥林巴斯AU5400)检测血清甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)。通过酶联免疫吸附实验法检测入组患者的血清中Vaspin浓度,同时检测cTnT和NT-pro-BNP的表达水平。

1.2.3 临床事件随访

对入组的患者进行2年的临床随访,记录2年内心源性死亡、心源性再入院以及再血管化治疗等心血管不良事件的发生情况。所有入组患者均无手术后直接死亡,或2年内因感染性疾病或者癌症导致死亡等不良事件的发生而排除出组。

1.3 统计学方法

应用SPSS 17.0统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较均是采用单因素方差分析(one-way ANOVA)。计数资料采用率表示,采用直线相关分析计算相关系数 r ,评估指标间的共性关系。采用多因素Logistic回归分析评价相关危险因素与不良预后的关系。 $P \leq 0.05$ 为差异有

统计学意义。

2 结果

2.1 3组间年龄和脂代谢水平比较

对比3组年龄和血清脂代谢水平,结果发现:ACS组的TC和LDL-C水平明显高于其他两组,且组间差异具有统计学意义($P < 0.05$);年龄和其余脂代谢指标差异无统计学意义(表1)。

2.2 3组间Vaspin、cTnT、NT-pro-BNP表达水平比较

对比各组间Vaspin、cTnT、NT-pro-BNP的表达水平。Vaspin表达水平:ACS组<稳定性冠心病组<对照组,差异显著($P < 0.01$);cTnT表达水平:ACS

组>稳定性冠心病组>对照组,差异显著($P < 0.01$);NT-pro-BNP表达水平:ACS组>稳定性冠心病组>对照组,差异显著($P < 0.01$,表2)。进一步的线性相关分析显示:Vaspin浓度与NT-pro-BNP水平呈线性负相关($r = -0.43$, 95% CI: $-0.51 \sim -0.33$, $P < 0.001$);Vaspin浓度与cTnT水平也呈线性负相关($r = -0.60$, 95% CI: $-0.67 \sim -0.53$, $P < 0.001$)。

2.3 Vaspin水平与预后关系

通过对各组患者进行2年的临床随访。ACS组发生心源性死亡2例、心源性再入院14例、再血管化治疗6例;稳定性冠心病组发生心源性死亡0例、心源性再入院6例、再血管化治疗0例;对照组未发

表1 3组基本资料比较

组别	年龄(岁)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
ACS组(n=158)	64.4 ± 1.7	1.48 ± 0.14	4.47 ± 0.20	1.04 ± 0.04	2.93 ± 0.16
稳定性冠心病组(n=80)	63.5 ± 2.2	1.63 ± 0.26	4.22 ± 0.29	1.08 ± 0.06	2.65 ± 0.21
对照组(n=90)	60.5 ± 2.2	1.51 ± 0.17	4.40 ± 0.23	1.10 ± 0.05	2.85 ± 0.18
P值	> 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

表2 3组NT-pro-BNP、cTnT、Vaspin水平

组别	NT-pro-BNP(ng/L)	cTnT(ng/L)	Vaspin(μ g/L)
ACS组(n=158)	1 412.65 ± 559.02	1 486.53 ± 394.24	0.34 ± 0.02
稳定性冠心病组(n=80)	229.50 ± 86.86	11.72 ± 3.66	0.99 ± 0.02
对照组(n=90)	161.23 ± 42.28	7.32 ± 1.77	1.99 ± 0.03
P值	< 0.01	< 0.01	< 0.01

生不良事件。ACS组死亡、心源性再入院和再血管化治疗的人数最多,对照组最少。将Logistic单因素分析有统计学差异的4个变量(诊断、Vaspin浓度、cTnT、NT-pro-BNP)代入Logistic回归模型进行多因素分析,结果显示:Vaspin浓度(OR=0.301, 95% CI: 0.107~0.845, $P = 0.026$)是冠心病的保护因素,Vaspin浓度越低,则患者预后越差,即患者心源性死亡、心源性再入院以及再血管化治疗发生的可能性越大。

3 讨论

冠心病是一种多因素诱发的疾病,其发生发展是遗传因素和环境因素共同作用的结果。冠心病传统的危险因素包括性别、年龄、体重、吸烟史及高血压等。目前并不能完全解释冠状动脉疾病的发生、发展机制,越来越多的证据表明动脉粥样硬化的进展可能与血管内皮低程度慢性炎症性过程密切相关^[6-7]。

脂肪组织已经由过去单纯地认为是能量储存的器官变成重要的内分泌器官,许多脂肪细胞因子如瘦素、抵抗素、肿瘤坏死因子、脂联素均参与机体生理功能的维持,调节糖、脂类代谢,参与维护心血管内环境的稳定,并且与动脉粥样硬化的发生和发展具有很大相关性。进一步研究发现脂肪组织与多种代谢性疾病,如胰岛素抵抗、糖尿病等的发生、发展密切相关^[8-10]。

Vaspin是一种脂肪细胞因子,cDNA总长度为135 bp。人、大鼠、小鼠的Vaspin基因开放阅读框分别含有1 245、1 236、1 242个核苷酸。人Vaspin基因编码的蛋白由415个氨基酸残基组成,其相对分子量为45 kDa。关于Vaspin的蛋白质空间结构研究表明,其立体结构中共包括 α 螺旋9个、 β 折叠3个和反应中心环1个,这些特征和丝氨酸蛋白酶抑制剂家族(Serpin)的其他蛋白特征相同,表明其为Serpin家族成员^[11]。研究发现,Serpin家族可调节凝血

与纤溶、炎症反应、细胞增殖和凋亡,其作用机制是通过抑制丝氨酸蛋白酶或半胱氨酸蛋白酶,该家族成员在激素转运、血压调节以及抑制肿瘤生长中具有显著作用^[12]。

目前Vaspin在冠心病中的作用机制尚未完全研究清楚,已有研究结果表明:Vaspin可能是在抑制炎症反应,增强胰岛素敏感性和调节脂肪代谢等途径中发挥作用^[13-14]。临床上大量研究表明,随着冠心病的恶化,Vaspin表达水平会不断降低。

本研究将ACS组、稳定性冠心病组以及对照组Vaspin浓度进行比较,研究Vaspin浓度与冠心病严重程度以及Vaspin浓度与预后之间的相关性。我们发现,Vaspin表达:ACS组<稳定性冠心病组<对照组,与NT-pro-BNP和cTnT在3组间的分布相反,呈显著负相关,即Vaspin浓度越低冠心病越严重。2年临床随访发现:Vaspin浓度越低,患者心源性死亡、心源性再入院以及再血管化治疗发生率越高,即预后越差。

综上所述,本研究表明Vaspin在ACS患者中的表达水平显著低于稳定性冠心病和非冠心病患者,与NT-pro-BNP和cTnT呈负相关。Vaspin是ACS的独立危险因素,Vaspin的表达水平越低则患者预后越差。Vaspin可能在冠心病及相关疾病的发生发展中发挥着重要作用,可以为临床诊断、预后评估提供依据。

[参考文献]

[1] Iu S, Dong Y, Wang T, et al. Vaspin inhibited proinflammatory cytokine induced activation of nuclear factor-kappa B and its downstream molecules in human endothelial EA, hy926 cells[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 103(3):482-488

[2] Hida K, Wada J, Eguchi J, et al. Visceral adipose tissue derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(30):10610-10615

[3] 吕煜焱,徐亚伟. 新型脂肪因子Vaspin研究进展[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2013, 34(5):116-120

[4] 刘圣文,乔树宾. 急性冠脉综合征患者血浆内脏脂肪素水平及其影响因素研究[J]. *中国循环杂志*, 2010, 25(2):104-106

[5] 陈磊磊,王泽穆,陈波,等. 脂肪因子Vaspin表达水平与冠心病的相关性[J]. *江苏医药* 2014, 40(24):2981-2984

[6] 武丽娜,杜广胜,邱强. 内脏脂肪素与冠心病的相关性研究[J]. *实用临床医学*, 2014 15(4):4-7

[7] Jequier B, Jaszewski R, Kumatowski P, et al. Mycotic DNA in non-atherosclerotic aortic wall of coronary patients is associated with sICAM-1 expression [J]. *Circ J*, 2010, 74(4):749-753

[8] Heiker J. Vaspin (serpinA 12) in obesity, insulin resistance, and inflammation [J]. *J P EPT Sci*, 2014, 20(5):299-306

[9] Youn Bs, Kloting N, Kratzsch J, et al. Serum vaspin concentrations in human obesity and type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2008, 57:372-377

[10] Li Q, Chen R, Moriya J, et al. A novel adipocytokine, visceral adipose tissue - derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity [J]. *J Int Med Res*, 2008, 36:625-629

[11] Hidak, Wadaj, Eguchij, et al. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(30):10610-10615

[12] Law RH, Zhang Q, McGowan S, et al. An overview of the serpin superfamily [J]. *Genome Biol*, 2006, 7(5):1-11

[13] 李冰,闫宏,张阳德. 血清vaspin水平与冠心病的相关性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2012, 22(33):72-75

[14] Seeger J, Ziegelmeier M, Bachmann A, et al. Serum levels of the adipokine vaspin in relation to metabolic and renal parameters [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(1):247-251

[收稿日期] 2018-08-17