· 论 著 ·

冠心病患者血浆 Adropin 蛋白与同型半胱氨酸水平的相关性研究

景月月, 白宏兴, 梁延宏, 薛恩忠, 景强强, 刘春丽

(陕西省延安市人民医院心内科 716000)

摘要:目的 探讨冠心病患者血浆 Adropin 蛋白与同型半胱氨酸(Hcy)水平的相关性,以及二者与冠心病病情严重程度的关系。方法 选取 2014 年 5 月至 2016 年 5 月该院收治的 170 例冠心病患者作为研究对象,收集患者外周血检测血浆 Adropin 蛋白、Hcy 和其他常规生化指标。冠状动脉造影确立患者冠状动脉病变情况,冠状动脉病变严重度用 SYNTAX 评分表示。结果 170 例患者平均 Hcy 水平为 $(15.92 \pm 8.31) \mu\text{mol/L}$, 76 例(44.7%)伴高同型半胱氨酸血症(Hcy $> 15 \mu\text{mol/L}$),高 Hcy 组 Adropin 蛋白水平低于非高 Hcy 组,体质指数、SYNTAX 评分和肌酐水平均高于非高 Hcy 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。所有患者平均 SYNTAX 评分为 (21.51 ± 11.20) 分,血浆 Adropin 蛋白与 Hcy 水平呈负相关($r = -0.169, P = 0.028$),血浆 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 蛋白水平降低,SYNTAX 评分则增加($P = 0.019$),与不伴高 Hcy 患者比较,伴高 Hcy 患者 SYNTAX 评分更高($P = 0.005$)。结论 冠心病患者血浆 Adropin 蛋白与 Hcy 水平呈负相关,Adropin 蛋白越低,Hcy 水平越高,冠状动脉病变程度越严重。

关键词:冠心病; Adropin 蛋白; 同型半胱氨酸; 相关性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.24.019 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)24-3618-03

The correlation study between plasma adropin and homocysteine (Hcy) levels in patients with coronary artery disease

JING Yueyue, BAI Hongxing, LIANG Yanhong, XUE Enzhong, JING Qiangqiang, LIU Chunli

(Department of Cardiology, Yan'an People's Hospital, Shanxi Province 716000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between plasma adropin and homocysteine(Hcy) levels in patients with coronary artery disease, and discuss their relationship with disease severity of coronary heart disease. **Methods** 170 cases of patients with coronary artery disease were collected from May 2014 to May 2016 in the hospital, peripheral blood was collected for measuring plasma adropin, homocysteine(Hcy) and other conventional biochemical indicators, coronary artery lesions were detected by coronary angiography, and the severity of coronary artery disease was assessed by SYNTAX score. **Results** The average serum homocysteine level of 170 patients was $(15.92 \pm 8.31) \mu\text{mol/L}$, and 76(44.7%) patients were identified as Hyperhomocysteinemia with a serum homocysteine level $> 15 \mu\text{mol/L}$. The level of adropin in high Hcy group was lower than that of non-high Hcy group, and BMI index, SYNTAX scores and creatinine levels in high Hcy group were higher than those of non-high Hcy group, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). The average SYNTAX score of all patients was (21.51 ± 11.20) , plasma adropin level was negatively correlated with Hcy level($r = -0.169, P = 0.028$), Hcy level had no significant correlation with SYNTAX score($r = 0.124, P = 0.108$), and plasma adropin level was negatively correlated with SYNTAX score($r = -0.181, P = 0.018$). Generalized structural equation model shows that with the decrease of plasma adropin level, SYNTAX score was increased($P = 0.019$). Patients with hyperhomocysteinemia had a significantly higher average SYNTAX score compared with those without hyperhomocysteinemia($P = 0.005$). **Conclusion** Adropin level was negatively correlated with homocysteine(Hcy) level in patients with coronary heart disease. The lower of the adropin level, the higher of Hcy level, the more severe situation of coronary artery disease.

Key words: coronary heart disease; adropin level; homocysteine; correlation

高同型半胱氨酸血症与高血压、高脂血症、吸烟、肥胖、心脑血管病家族史等因素均为冠心病的危险因素,血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平升高与缺血性心脏病、脑血管事件的发生和发展密切相关^[1]。血浆 Adropin 是与能量代谢有关的 Enho 基因编码的一种蛋白质。最近研究发现,血浆 Adropin 对内皮细胞有保护作用。血浆 Adropin 可有效上调内皮一氧化氮合酶的表达和一氧化氮(NO)的合成,发挥血管保护功能^[2]。本研究探讨冠心病患者血浆 Adropin 蛋白与 Hcy 水平的相关性,以及二者与冠心病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 2014 年 5 月至 2016 年 5 月本院收治的 170 例冠心病患者作为研究对象,根据 Hcy 水平进行分组, Hcy $> 15 \mu\text{mol/L}$ 为高 Hcy 组共 76 例(44.7%),其余 94 例为非高 Hcy 组。冠心病诊断标准:冠状动脉主支血管(左前降支、左主干、右冠状动脉、左回旋支)任一主支血管狭窄大于或等于 50%。冠状动脉病变血管支数:冠状动脉造影示腔径狭窄大于或等于 50%的病变累及右冠状动脉、左前降支和回旋支的数目。排除标准:合并终末期肾衰竭,严重肝功能不全,

合并感染和恶性肿瘤者。

1.2 方法 收集患者外周血检测血浆 Adropin 蛋白、Hcy 和其他常规生化指标[快速血糖、胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、肌酐、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)],冠状动脉造影确立患者冠状动脉病变情况,冠状动脉病变严重程度用 SYNTAX 评分表示。SYNTAX 评分:由术者和 2 名以上介入专家采用 SYNTAX 评分计算器(2.11 版)进行,SYNTAX 评分主要包括冠状动脉优势型、病变数目和血管节段数。每处病变以数字序号标记。通过计算每处病变累及的节段得出评分。另外需根据病变的不良特征计算出每处病变的评分,二者相加得出 SYNTAX 总评分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件进行数据统计处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料如符合正态分布采用 *t* 检验,不符合正态分布或方差不齐则采用非参数检验,取双侧检验。相关性分析采用 Pearson 分析。计数资料以百分率表示,采用

χ^2 检验;建立广义结构方程模型(gSEM)确定高 Hcy 和 SYNTAX 评分的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料、血生化指标、临床特征和血管病变情况比较 见表 1。两组患者平均 Hcy 水平为 $(15.92 \pm 8.31) \mu\text{mol/L}$,高 Hcy 组 Adropin 蛋白水平低于非高 Hcy 组,体质量指数(BMI)、SYNTAX 评分和肌酐水平均高于非高 Hcy 组,单支血管病变率低于非高 Hcy 组,而 3 支血管病变率高于非高 Hcy 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),其他指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。所有患者平均 SYNTAX 评分为 (21.51 ± 11.20) 分,血浆 Adropin 蛋白与 Hcy 水平呈负相关($r = -0.169, P = 0.028$),血浆 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($r = -0.181, P = 0.018$)。

表 1 两组患者一般资料、血生化、临床特征和血管病变情况比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	吸烟 [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	糖尿病 [<i>n</i> (%)]	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	左心室射血分数 ($\bar{x} \pm s$, %)	Adropin 蛋白 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)
非高 Hcy 组	94	64.61 ± 11.50	44(46.81)	60(63.83)	17(18.09)	23.72 ± 3.11	61.83 ± 7.51	75.92 ± 55.70
高 Hcy 组	76	64.81 ± 11.62	39(51.32)	59(77.63)	18(23.68)	25.02 ± 4.31	55.32 ± 11.45	52.71 ± 13.02
χ^2/t		0.213	0.342	3.812	0.806	4.019	-2.065	6.326
<i>P</i>		0.923	0.559	0.061	0.369	0.033	0.054	0.000

组别	<i>n</i>	快速血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	三酰甘油 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	低密度脂蛋白 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	高密度脂蛋白 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	hs-CRP (mg/L)
非高 Hcy 组	94	5.81 ± 1.53	5.01 ± 2.42	1.82 ± 1.71	2.64 ± 0.91	1.15 ± 0.31	68.62 ± 22.11	12.46 ± 23.22
高 Hcy 组	76	6.72 ± 1.91	4.72 ± 2.90	2.11 ± 3.05	2.72 ± 1.11	1.04 ± 0.32	79.35 ± 30.81	18.92 ± 37.40
χ^2/t		0.967	0.393	0.584	0.382	0.667	2.496	-1.263
<i>P</i>		0.104	0.603	0.559	0.619	0.436	0.029	0.282

组别	<i>n</i>	临床表现[<i>n</i> (%)]			病变血管数[<i>n</i> (%)]			SYNTAX 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	
		ST 段抬高性 心肌梗死	非 ST 段抬高性 心肌梗死	不稳定性 心绞痛	稳定性心绞痛	1 支	2 支		3 支
非高 Hcy 组	94	24(25.53)	17(18.09)	31(32.98)	22(23.40)	43(45.74)	25(26.60)	26(27.66)	19.11 ± 10.30
高 Hcy 组	76	23(30.26)	15(19.74)	18(23.68)	20(26.32)	22(28.95)	21(27.63)	33(43.42)	24.56 ± 11.60
χ^2/t			1.805				6.126		-3.342
<i>P</i>			0.614				0.038		0.002

2.2 SYNTAX 评分和高 Hcy 的 gSEM gSEM 提示, Adropin 蛋白和肌酐水平是高 Hcy 重要的预测因素, Adropin 蛋白水平和高 Hcy 影响 SYNTAX 评分。在 SYNTAX 亚模型中, Adropin 蛋白和高 Hcy 与 SYNTAX 评分相关, 随着 Adropin 蛋白水平降低, SYNTAX 评分则增加($r = -0.04, 95\%CI: -0.06 \sim -0.01, P = 0.019$), 与不伴高 Hcy 者比较, 伴高 Hcy 者 SYNTAX 评分更高($r = 4.71, 95\%CI: 1.39 \sim 8.03, P = 0.005$), 随着年龄的增加, 冠心病患者 SYNTAX 评分亦增高($r = 0.19, 95\%CI: 0.04 \sim 0.34, P = 0.012$)。在高 Hcy 亚模型中, Adropin 蛋白与 Hcy 呈负相关($AOR = 0.95, 95\%CI: 0.93 \sim 0.98, P = 0.002$)。肌酐水平与 Hcy 相关

($AOR = 1.02, 95\%CI: 1.00 \sim 1.04, P = 0.046$)。合并高血压冠心病患者同时合并高 Hcy 的概率是无高血压冠心病患者的 1.87 倍, 但差异无统计学意义($AOR = 1.87, 95\%CI: 0.71 \sim 4.91, P = 0.210$)。

3 讨论

Adropin 是一种能量动态平衡相关基因编码的分泌性蛋白, 由 76 个氨基酸构成^[3]。有研究表明, 过表达 Adropin 可延缓小鼠体质量增加, 增加其对胰岛素的敏感性^[4]。Adropin 可促进脐静脉和冠状动脉内皮细胞的增殖、迁移, 减少内皮细胞凋亡, 且 Adropin 可通过激活 PI3K-Akt 通路使内皮一氧化氮合酶表达增加, 增加 NO 合成, 起到血管保护作用^[5]。血管功

能失调的糖尿病患者血浆 Adropin 水平明显低于内皮功能正常的糖尿病患者,考虑与 Adropin 增加 NO 的合成,起到血管内皮保护作用有关。血管内皮功能受损是动脉粥样硬化的发生基础,而 Adropin 的冠状动脉血管内皮保护作用可能在冠心病防治中发挥一定作用^[6]。血浆 Adropin 水平与造影显示的冠状动脉病变严重程度呈负相关,提示低 Adropin 水平与冠状动脉粥样硬化的进展有关^[7]。有研究表明,Adropin 在冠心病患者血清中的水平明显低于非冠心病患者,多因素回归分析结果提示,低血浆 Adropin 水平与冠心病发病独立相关^[8]。血浆 Adropin 水平变化可能在急性冠状动脉综合征的病理生理变化过程中起重要作用,可以预测急性冠状动脉综合征患者病情的严重程度^[9]。本研究中,随着 Adropin 蛋白水平降低,SYNTAX 评分则增加,由此提示 Adropin 蛋白与冠心病病情严重程度密切相关。

Hcy 水平与冠心病血管病变严重程度呈正相关,Hcy 水平越高,冠心病患者血管病变越严重,表现为病变支数越多、狭窄积分越高^[10]。本研究与上述结论一致,引入 SYNTAX 评分研究显示,Hcy 水平越高,SYNTAX 评分越高,即冠状动脉病变更严重。因此,冠心病患者检测 Hcy 有很深远的意义,其重要性不容忽视。高 Hcy 被认为是发生冠状动脉粥样硬化的一项独立危险因素,大量动物和体外试验结果均表明,高 Hcy 可通过促进血管损伤、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]。高水平 Hcy 并非是冠心病发病的原因,近年来有些研究结果提示,血浆 Hcy 水平与动脉粥样硬化无明显关系,高同型半胱氨酸血症并不增加冠状动脉病变血管数量,Hcy 升高可能是疾病发生过程中的环节,而非致病因素^[12]。血浆高 Hcy 水平、NO 合成或分泌减少均可损伤血管内皮,使血压升高,最终形成动脉粥样硬化。高 Hcy 作为脑梗死的危险因素,可与高血压共同促进动脉粥样硬化病变进程,增加其发生风险^[13]。本研究发现,冠心病患者血浆 Adropin 蛋白与 Hcy 水平呈负相关,且 Adropin 蛋白越低,Hcy 水平越高,冠状动脉病变情况越严重。提示 Adropin 蛋白和 Hcy 水平均可反映冠心病患者病情的严重程度。

有研究表明,血浆高 Hcy 水平是敏感性高血压发生的危险因素^[14]。本研究发现,合并高血压冠心病患者同时合并高 Hcy 的概率是无高血压冠心病患者的 1.87 倍,但差异无统计学意义($P > 0.05$),可能还需更大样本和多中心研究进一步证实。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 Hcy 组肌酐水平高于非高 Hcy 组,提示高 Hcy 水平可间接反映冠心病患者肾脏功能。有研究表明,随着 BMI 增加,男性和女性血 Hcy 水平亦逐渐升高^[15]。本研究亦提示,高 Hcy 组 BMI 高于非高 Hcy 组,提示肥胖与高 Hcy 有密切关系。本研究已初步证实冠心病患者血浆 Adropin 蛋白与 Hcy 水平呈负相关,Adropin 蛋白越低,Hcy 水平越高,冠状动脉病变情况则越严重。但还需多中心大样本本研究进一步证实,且 Adropin 蛋白与 Hcy 之间是否存在相互作用还需进一步研究。

参考文献

[1] Schaffer A, Verdoia M, Barbieri L, et al. Impact of Diabe-

tes on Homocysteine Levels and Its Relationship with Coronary Artery Disease: A Single-Centre Cohort Study [J]. *Ann Nutr Metab*, 2016, 68(3):180-188.

[2] Fromonot J, Deharo P, Bruzzese L, et al. Adenosine plasma 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 MN, 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 CM, Wang Y, Lee JT, 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 XL, et al. A novel peptide adropin in cardiovascular diseases [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 453(11):107-113.

[6] Zhao LP, Xu WT, Wang L, et al. Serum adropin level in patients with stable coronary artery disease [J]. *Heart Lung Circ*, 2015, 24(10):975-979.

[7] Yu HY, Zhao P, Wu MC, et al. Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction [J]. *Regul Pept*, 2014, 13(4):46-49.

[8] 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.

[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] 张秀洲, 刘福艳, 李静, 等. 血管内皮功能和同型半胱氨酸对老年冠心病患者发病的相关性探讨 [J]. *中华老年心血管病杂志*, 2015, 17(12):1268-1273.

[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(9):3057-3062.

[14] 韩珏, 李祖胜, 范敏华. 社区成年人盐敏感性高血压的影响因素研究 [J]. *中国全科医学*, 2015, 18(34):4196-4201.

[15] Villela MP, Andrade VL, 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.