

- 人使用他汀类药物中国专家共识[J].中华内科杂志,2015,54(5):467-477.
- [8] JACOBSON T A, ITO M K, MAKI K C, et al. National lipid association recommendations for patient - centered management of dyslipidemia: part 1 executive summary[J]. J Clin Lipidol, 2014, 8(5): 473-488.
- [9] DRAPALA A, SIKORA M, UFNAL M. Statins, the rennin-angiotensin-aldosterone system and hypertension- a tale of another beneficial effect of statins[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2014, 15(3):250-258.
- [10] SANO H, KASAMA S, FUJIMOTO S, et al. Effects of statin therapy on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with chronic heart failure: a propensity score -matched analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(27):e214.
- [11] HORITA N, MIYAZAWA N, KOJIMA R, et al. Statins reduce all-cause mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. Respir Res, 2014, 15(1):80-86.
- [12] LOWE R N, VANDE GRIEND J P, SASEEN J J. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease in the elderly[J]. Consult Pharm, 2015, 30(1):20-30.
- [13] GAGGIN H K, JANUZZI J L J R. Natriuretic peptides in heart failure and acute coronary syndrome[J]. Clin Lab Med, 2014, 34(1):43-58.
- [14] ZHAO Y, YU P, WU R, et al. Renal celcarcinoma-adjacent tissues enhance mobilization and recruitment of endothelial progenitor cells to promote the invasion of the neoplasm[J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(7):643-649.
- [15] NICHOLLS S J, PURL R, ANDERSON T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GIAGOV randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 316(22): 2373-2384.
- [16] BLE A, HUGHES P M, DELGADO J, et al. Safety and effectiveness of statins for prevention of recurrent myocardial infarction in 12 156 typical older patients: a quasi-experimental study[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2017, 72(2):243-452.

(收稿日期:2018-06-25)
(本文编辑 王丽)

冠心病病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9、APN 的变化特点及与冠状动脉病变程度的关系



常方圆,冯泽瑞,王志敏

摘要:目的 探讨冠心病(CHD)病人血清血管性血友病因子(vWF)、前蛋白酶枯草溶菌素 9(PCSK-9)、生长分化因子-15(GDF-15)、脂联素(APN)的水平与冠状动脉病变程度的关系。**方法** 选取 2016 年 2 月—2016 年 12 月我院经冠状动脉造影或血管内超声确诊的冠心病病人(CHD 组)128 例,另选择 60 名非冠心病志愿者作为对照组。检测两组血清 vWF、GDF-15、PCSK-9、APN 水平,并分析冠心病病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9、APN 水平与冠状动脉病变程度的关系。**结果** CHD 组血清 vWF、GDF-15、PCSK-9 水平均高于对照组($P < 0.05$),APN 低于对照组($P < 0.05$);CHD 组单支病变、双支病变、三支病变病人的血清 vWF、GDF-15、PCSK-9 水平呈逐渐升高的趋势($P < 0.05$),APN 水平呈逐渐降低趋势($P < 0.05$);冠心病病人的血清 vWF、GDF-15、PCSK-9 水平与 Gensini 评分呈正相关($P < 0.05$),APN 水平与 Gensini 评分呈负相关($P < 0.05$)。**结论** 冠心病病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9 水平升高,APN 水平降低,并且与冠状动脉病变程度关系密切。

关键词:冠心病;血管性血友病因子;前蛋白酶枯草溶菌素 9;生长分化因子-15;脂联素;冠状动脉;病变程度;相关

中图分类号:R541.4 R256.2 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.22.031

冠心病(coronary heart disease, CHD)的发生能够加剧心肌细胞的缺血和坏死,增加病人的病死率。对于不同血管病变程度的 CHD 病人的准确诊断和病情评估具有重要的临床意义,能够指导临床上介入或

者早期抗凝等治疗,进而改善预后^[1-2]。常规超声心动图检查虽然能够评估心脏的结构性改变,但对于冠状动脉病变程度评估价值不高。螺旋 CT 冠状动脉造影检查的费用较高,难以在基层医疗机构广泛开展。血清学指标的评估能够在心血管疾病的诊断或者临床预后中发挥重要的作用。血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)、前蛋白酶枯草溶菌素 9(protease subtilisin 9, PCSK-9)、生长分化因子-15(growth differentiation factor -15, GDF-15)等能够加剧氧化应

作者单位 聊城市第二人民医院(山东临清 252600), E-mail: chenhouy6@163.com

引用信息 常方圆,冯泽瑞,王志敏.冠心病病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9、APN 的变化特点及与冠状动脉病变程度的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(22):3570-3573.

激性损伤,促进病人体内炎症因子的富集和浸润,促进冠状动脉内皮细胞的病变,导致粥样硬化和动脉狭窄的发生^[3-5]。脂联素(adiponectin, APN)的表达能够通过保护体内的氧化应激障碍,降低局部趋化因子的富集,保护血管内皮细胞,减轻病情程度^[6]。为了进一步揭示冠心病病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9、APN 的变化及其与冠状动脉病变程度的关系,从而为临床上冠心病病人的血管病变程度评估提供参考。本研究选取我院经冠状动脉造影确诊的冠心病病人 128 例,探讨相关血清学指标与病人冠状动脉病变的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 2 月—2016 年 12 月我院经冠脉造影或血管内超声确诊的冠心病病人 128 例(CHD 组),另选择 60 例非冠心病志愿者作为对照组。CHD 组:男 70 例,女 58 例;年龄 52~79(64.5±12.3)岁;体质指数(BMI)为(22.2±2.3)kg/m²;单支病变 39 例,双支病变 52 例,三支病变 37 例;稳定型心绞痛 39 例,不稳定型心绞痛 60 例,急性心肌梗死 29 例。对照组,男 37 例,女 23 例;年龄 48~79(63.2±10.9)岁;BMI(22.4±2.0)kg/m²。两组病人的年龄、性别、BMI 等一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①冠心病病人的诊断标准参考中华医学会制定的标准;②冠心病病人经冠状动脉造影检查证实,至少有 1 支血管的狭窄程度超过 50%;③年龄 19~79 岁;④对照组来源于我院门诊体检未发现冠心病的志愿者;⑤本研究获得医学伦理委员会的批准。

1.2.2 排除标准 ①恶性肿瘤;②伴有感染性疾病;③认知功能障碍病人;④长期使用糖皮质激素类药物。

1.3 观察指标 ①采用化学发光法检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG),检测仪器为 MAGLUMI 化学发光免疫分析仪及其配套试剂。②采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测 vWF、GDF-15、PCSK-9、APN,检测仪器为美国 Bio-Bad 全自动酶标仪,试剂盒购自南京建成生物工程研究所,严格按照试剂盒说明书操作。③冠状动脉评分采用 Gensini 法进行评分,根据狭窄程度评分:狭窄程度<25%计 1 分,25%~49%计 2 分,50%~74%计 4 分,75%~89%计 8 分,90%~99%计 16 分,100%计 32 分;根据病变部位评分:左主干 5 分,左前降支或回旋支 2.5 分,左前降支中段 1.5 分,左前降支远段 1.0 分,左回旋支中、远段 1.0 分,右冠状动脉 1.0 分,小分支 0.5 分。两类积分求和,即为总分。总分≤24 分为轻度狭窄,25~49 分为中度狭窄,≥50 分为重度狭窄。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验或方差分析;计数资料采用 χ^2 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 CHD 组和对照组的年龄、性别、BMI、饮酒、吸烟情况比较,差异无统计学意义(P>0.05);CHD 组的 TC、TG、LDL-C、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、FPG 均高于对照组(P<0.05),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)低于对照组(P<0.05)。详见表 1。

表 1 两组临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(例)		BMI(kg/m ²)	饮酒史(例)	吸烟史(例)
			男	女			
CHD 组	128	64.5±12.3	70	58	22.2±2.3	43	32
对照组	60	63.2±10.9	37	23	22.4±2.0	20	14
统计值		t=0.700	$\chi^2=0.811$		t=-0.579	$\chi^2=0.001$	$\chi^2=0.061$
P		0.485	0.368		0.564	0.972	0.804
组别	FPG(mmol/L)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
CHD 组	5.30±0.55	132.6±8.9	78.5±6.3	4.43±0.48	1.76±0.32	1.20±0.18	2.95±0.53
对照组	4.75±0.54	123.4±7.9	72.0±6.8	4.10±0.39	1.52±0.20	1.44±0.24	2.37±0.58
统计值	t=6.428	t=6.841	t=6.428	t=4.652	t=5.337	t=-7.632	t=6.785
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:1 mmHg=0.133 kPa

2.2 两组血清 vWF、GDF-15、PCSK-9、APN 水平比较 对照组 ($P < 0.05$), APN 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。CHD 组血清 vWF、GDF-15、PCSK-9 水平均高于对 详见表 2。

表 2 两组血清 vWF、GDF-15、PCSK-9、APN 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	vWF($\mu\text{mol/L}$)	GDF-15(ng/L)	PCSK-9(ng/mL)	APN($\mu\text{g/mL}$)
CHD 组	128	18.5 \pm 6.3	100.4 \pm 38.6	387.4 \pm 29.6	15.5 \pm 4.9
对照组	60	7.4 \pm 2.7	39.6 \pm 9.3	326.0 \pm 22.0	26.3 \pm 7.2
t 值		13.082	12.022	14.313	-12.046
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同冠状动脉病变支数 CHD 病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9、APN 水平比较 单支病变、双支病变、三支病变的 CHD 病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9 水平呈逐渐升高的趋势 ($P < 0.05$), APN 水平呈逐渐降低的趋势 ($P < 0.05$)。详见表 3。

表 3 不同冠状动脉病变支数 CHD 病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9、APN 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	vWF($\mu\text{mol/L}$)	GDF-15(ng/L)	PCSK-9(ng/mL)	APN($\mu\text{g/mL}$)
单支病变组	39	11.3 \pm 4.8	56.3 \pm 33.0	348.9 \pm 28.1	19.5 \pm 4.5
双支病变组	52	18.7 \pm 5.8	104.2 \pm 29.7	390.2 \pm 29.4	14.3 \pm 4.7
三支病变组	37	23.9 \pm 5.5	142.8 \pm 35.5	428.0 \pm 23.2	11.6 \pm 3.8
F 值		28.109	25.501	17.440	27.784
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 CHD 病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9 水平与 Gensini 评分相关性分析 CHD 病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9 水平与 Gensini 评分呈正相关 ($P < 0.05$), APN 与 Gensini 评分呈负相关 ($P < 0.05$)。详见表 4。

表 4 CHD 病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9 水平与 Gensini 评分相关性分析结果

项目	r 值	P
vWF	0.719	<0.001
GDF-15	0.644	<0.001
PCSK-9	0.608	<0.001
APN	-0.557	<0.001

3 讨论

高血压、动脉血管内皮细胞的损伤、粥样硬化等,均可以促进冠心病的发生。临床上冠心病能够导致病人致残率的上升,增加远期恶性心血管结局事件的发生风险^[7]。冠心病的早期诊断具有重要的意义,其能够降低 5%左右的急性心肌梗死的发生,并能够在指导用药、筛查高危预后人群等方面发挥作用^[8-9]。现阶段临床上主要通过动脉造影或者联合多层螺旋 CT 检查评估冠状动脉的病变程度,但相关检查多数属于有创检查,且检查费用偏高,在临床上的应用具有一定的局限性^[10]。

vWF 能够通过诱导血小板的活性,促进血小板性血栓的形成,加剧微血栓的形成及局部心肌组织的缺血和损伤,vWF 的上升还能够通过诱导血小板在冠状动脉内皮下的富集和黏附,促进血栓的形成,增加冠状动脉狭窄的风险^[4]; GDF-15 作为生长因子家族成员,其对于炎症反应、氧化应激障碍、自身免疫性损伤等均具有一定促进作用,GDF-15 能够诱导单核细胞或者嗜酸性粒细胞在冠状动脉内皮细胞处的富集,增加其对于血管内皮下组织的损伤,促进循环血中免疫复合物的沉积^[11-12]; PCSK-9 能够靶向性沉默低密度脂蛋白受体,提高局部环境中低密度脂蛋白的浓度,从而影响泡沫细胞在冠状动脉内皮下的沉积,导致动脉管壁的脆性增加; APN 作为脂质代谢的保护性指标,能够在抑制炎症反应、减轻氧化应激障碍、抑制自身免疫性复合物的沉积等方面发挥作用,抑制病情进展,促进血管内皮细胞的修复^[13-14]。

一般性临床指标的分析可见,冠心病病人中多数存在明显的血脂代谢紊乱,其收缩压或者舒张压的上升较为明显,同时空腹血糖的上升也较为明显。在探讨血清指标的变化过程中发现,vWF、GDF-15、PCSK-9 水平的表达明显上升,而 APN 的下降同样较为明显,提示不同的血清学炎症因子或者氧化应激相关指标均会影响冠心病的发生、发展过程:①vWF 的上升主要

与血栓形成、血小板活化导致的凝血功能异常有关；② GDF-15、PCSK-9 的上升则主要通过影响低密度脂蛋白的代谢、增加泡沫细胞对于内皮的侵蚀等过程参与 CHD 病情进展过程；③ APN 的下降提示了自身氧化自由基损伤的增加，谷胱甘肽芳基转移酶的活性下降，冠状动脉血管内皮细胞膜完整性的破坏。毛华陵等^[15]研究了不同严重程度 CHD 病人的血清学资料，发现 vWF 的阳性表达率或者血清定量表达值均明显上升，高于非心血管病病人，同时病人冠状动脉血管狭窄程度越高，血清中 vWF 的上升越明显。在探讨 vWF、GDF-15、PCSK-9 等指标与冠状动脉血管病变数量关系的过程中发现，血管病变的数量越多，血清中 vWF、GDF-15、PCSK-9 的表达上升越明显，而 APN 的下降也越明显，提示不同指标在冠状动脉病变过程中具有直接性的作用，主要由于不同的因素均能够影响血管内皮细胞的迁移、分化、凋亡，并影响冠状动脉粥样硬化斑块的形成和病理性免疫复合物在内皮下的沉积过程。但部分研究者并不认为 vWF、GDF-15、PCSK-9 等指标与血管病变数量的绝对值具有线性关系，认为相关指标只与病人的血管狭窄程度相关，结论的差别可能与指标检测敏感性的差别、相关指标的影响因素混杂偏移有关。Gensini 评分是评估冠心病病人血管病变程度的重要指标，本研究中 vWF、GDF-15、PCSK-9 水平与 Gensini 评分呈正相关，而 APN 水平与 Gensini 评分呈负相关，进一步揭示了 vWF、GDF-15、PCSK-9 等指标与血管病变的关系。

本研究探讨了 vWF、GDF-15、PCSK-9、APN 等与 Gensini 评分的关系，发现冠心病病人血清 vWF、GDF-15、PCSK-9 水平明显上升，而 APN 水平明显下降，且相关指标与 CHD 病人的动脉病变程度密切相关。

参考文献：

[1] TULLY P J, COSH S M, BAUMEISTER H. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease[J]. *Journal of Psychosomatic Research*, 2014, 77(6): 439-448.

[2] ESPINOLA-KLEIN C, SAVVIDIS S, KOPP H. Peripheral artery disease as supplemental diagnosis in coronary heart disease—influence

ondiagnosics, treatment and prognosis [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2014, 139(S1): S40.

[3] 吴娜琼, 李莎, 郭远林, 等. 血浆 PCSK9 水平与冠状动脉狭窄程度的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(3): 260-264.

[4] 门剑龙, 任静, 张伯玮, 等. 血管性血友病因子预测非体外循环冠状动脉旁路移植术后缺血事件风险的研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2014, 33(11): 1171-1175.

[5] 王勇, 徐锐, 赖红梅, 等. 血浆生长分化因子-15 与急性冠状动脉综合征患者预后的关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(1): 42-44.

[6] 李国栋, 郑燕列. 冠状动脉支架术后狭窄血管重构与脂联素、高敏 C 反应蛋白和内皮功能的相关性研究[J]. *岭南心血管病杂志*, 2016, 22(2): 131-133.

[7] RAHMAN M A, EDWARD K, MONTGOMERY L, et al. Is there any gender difference for smoking persistence or relapse following diagnosis or hospitalization for coronary heart disease? evidence from a systematic review and meta-analysis[J]. *Nicotine & Tobacco Research*, 2016, 18(6): 1399-1407.

[8] 齐欣. 超声心动图检查在冠状动脉疾病中的应用(一)[J]. *中国心血管杂志*, 2015, 20(6): 420-423.

[9] KAZMI N, GAUNT T R. Diagnosis of coronary heart diseases using gene expression profiling; stable coronary artery disease, cardiac ischemia with and without myocardial necrosis[J]. *PLoS ONE*, 2016, 11(3): 475-477.

[10] 黄乐生, 刘金丰, 刘海龙, 等. 640 层螺旋 CT 结合心脏超声对冠状动脉迂曲的初步分析[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2015, 26(7): 473-475.

[11] 孙铃, 王庆捷. 生长分化因子 15 对急性冠状动脉综合征患者中期预后的预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2017, 25(5): 505-508.

[12] LINDHOLM D, HAGSTR M E, JAMES S K, et al. 急性冠状动脉综合征发生 1 个月后的生长分化因子 15 水平与主要出血风险增加相关[J]. *中华高血压杂志*, 2017, 25(5): 499.

[13] 杨萌, 王显良, 王萃楠, 等. 冠状动脉病变程度及 Gemini 积分与血清脂联素和高敏 C 反应蛋白的相关性[J]. *新乡医学院学报*, 2014 (2): 131-133.

[14] 台晓琳, 李放. 2 型糖尿病、冠状动脉硬化性心脏病与血清脂联素、网膜素、内脏脂肪素的相关性探索[J]. *中国实用医药*, 2015, 10(1): 3-5.

[15] 毛华陵, 杨奇盛. 急性冠状动脉综合征患者外周血血管性血友病因子水平与冠状动脉病变程度的相关性研究[J]. *中国医师进修杂志*, 2014, 37(7): 28-30.

(收稿日期: 2018-03-07)

(本文编辑 王丽)