

血清 chemerin 水平与代谢综合征患者合并冠心病的相关性研究

李维琴 王 兴 胡晓燕 陈丽霞 常 君

(延长油田股份有限公司职工中心医院内科 陕西 延安 717208)

摘要 目的:旨在探讨血清脂肪因子 chemerin 水平与代谢综合征患者合并冠心病的相关性。方法:共纳入 116 名代谢综合征患者,将所有患者分为两组,合并冠心病组(CAD⁺, n=47)及未合并冠心病组(CAD⁻, n=69),使用酶联免疫吸附(ELISA)法测量每组血清的血清 chemerin 水平。结果:CAD⁺ 组患者的血清 chemerin 水平较 CAD⁻ 组患者显著升高 (129.83± 29.18 vs 94.01± 23.54 ng/mL; P<0.01),多元 Logistic 回归分析结果显示血清 chemerin 水平与代谢综合征患者合并冠心病存在独立相关性 (优势比 1.565, 95% 可信区间 1.104-2.876; P<0.05)。结论:血清 chemerin 水平是代谢综合征患者合并冠心病的独立危险因子,血清 chemerin 可能是预测代谢综合征患者发生冠心病风险的重要生物学标记物。

关键词: 代谢综合征 冠心病 脂肪因子 生物学标记物

中图分类号: R541.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273 (2012) 18-3544-03

The Association of Serum Chemerin Levels with the Presence of Coronary Artery Disease in Patients with Metabolic Syndrome*

LI Wei-qin, WANG Xing, HU Xiao-yan, CHEN Li-xia, CHANG Jun

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Staff's Central Hospital of Yanchang Petroleum Chemical Engineering Co. LTD, Yanan, , Shaanxi, 717208, China)

ABSTRACT Objectives: The aim of this study is to investigate the correlation of serum chemerin levels with coronary artery disease (CAD) in patients with metabolic syndrome (MetS). **Methods:** 116 patients with MetS were included in this study. All the patients were classified as patients with CAD (CAD⁺, n=47) or as without CAD (CAD⁻, n=69). Serum chemerin levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** Serum chemerin levels were significantly higher in MetS patients with CAD compared with those without CAD (129.83± 29.18 vs 94.01± 23.54 ng/mL; P<0.01). Multivariate logistic regression revealed that serum chemerin levels were independently associated with the presence of CAD in patients with MetS (odds ratio 1.565, 95% confidence interval 1.104-2.876; P<0.05). **Conclusion:** Serum chemerin levels were an independent determinant of the presence of CAD in MetS patients. These results demonstrated that chemerin might be a potentially useful biomarker for predicting the presence of CAD in MetS patients.

Key words: Metabolic syndrome; Coronary artery disease; Adipokine; Biomarker

Chinese Library Classification: R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)18-3544-03

前言

随着人们生活水平的提高,代谢综合征在人群中的发病率越来越高,对人类健康构成了巨大的威胁。众多流行病学调查及临床研究显示,代谢综合征患者罹患冠心病的风险是普通人群的 3 倍^[1]。鉴于冠心病已经成为人类因疾病死亡的“头号杀手”,对代谢综合征患者发生冠心病的风险进行早期预测具有十分重要的意义^[2]。无创的生物学标记物在疾病的早期诊断和预后评估中起着越来越重要的作用^[3-7]。

近年来的研究认为,内脏脂肪组织也是一种重要内分泌器官,它所分泌的产物被称为脂肪因子^[8-12]。chemerin 是一种新发现的脂肪因子,它广泛地被肝脏、胰腺、肺等部位的内脏脂肪组织所分泌^[13]。它在正常脂肪细胞的分化中起着重要的作用,并通过其受体参与调控葡萄糖转运蛋白-4、脂肪酸合成酶等一系列维持糖脂代谢的关键蛋白^[14]。研究表明,血清 chemerin 水平

与体重指数、甘油三酯水平、胰岛素抵抗水平及血压水平呈正相关^[15,16],而上述指标的升高也是代谢综合征患者致冠心病的重要危险因素。然而,血清 chemerin 水平与代谢综合征患者合并冠心病风险的独立相关性仍然未能明确。因此,本研究旨在探讨血清 chemerin 水平与代谢综合征患者合并冠心病的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究共纳入 2009-09 至 2011-09 在我院内科住院的代谢综合征患者 116 例,根据患者是否同时合并冠心病,将所有患者分为合并冠心病组 (CAD⁺, n=47) 及未合并冠心病组 (CAD⁻, n=69)。代谢综合征的诊断参照 2007 年中国成人血脂异常防治指南^[17],冠心病的诊断则参照患者的临床表现、心电图及运动平板试验明确。主要排除标准为合并下列情况之一者: (1) 心脏病、心瓣膜病或先天性心脏病等其他心脏器质性疾病; (2) 合并严重的肝肾功能障碍; (3) 急性细菌、病毒感染性疾病; (4) 恶性肿瘤性疾病; (5) 风湿、结缔组织疾病。

作者简介: 李维琴 (1968-), 本科, 主治医师, 主要研究方向: 生物学

标记物, 电话: 13772276459, Email: sxlweiqin@126.com

(收稿日期: 2011-11-30 接受日期: 2011-12-23)

1.2 血生化检测

空腹抽取静脉血，使用抗 chemerin 人酶联免疫吸附法 (ELISA) 试剂盒检测各组患者的血清 chemerin 水平,ELISA 试剂盒购自美国凤凰公司,采用 Multiskan MK3 型酶标仪,严格按照说明书要求进行检测。其余各项常规血生化指标由由 WD75-0045 全自动生化分析仪检测。

1.3 统计分析

应用 F 检验检测各组间变量是否符合正态分布。正态分布的计量资料以均数± 标准差表示,计数资料以率表示。计量资

料两组间差异比较采用两样本 t 检验,计数资料两组间差异比较采用卡方检验。采用单元及多元 Logistic 回归法评价各变量与合并冠心病之间的相关性。使用 SPSS13.0 软件包进行统计学分析,以双尾 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床资料

两组间患者基本临床资料如表 1 所示,CAD⁺ 组患者较 CAD⁻ 组患者年龄偏大,且 CAD⁺ 组患者中低密度脂蛋白水平偏高。其余各基本临床资料方面两组间无显著统计学差异。

表 1 两组患者的基本临床特征

Table1 Baseline clinical characteristics of the two groups

	CAD ⁺ 组 (n=47)	CAD ⁻ 组 (n=69)
年龄 (岁)	62.46± 9.54*	56.10± 10.73
Age (years)		
体重指数 (kg/m ²)	24.54± 3.01	23.76± 2.68
BMI (Kg/mm ²)		
男性,n (%)	29 (61.7%)	41(59.4%)
Male, n (%)		
收缩压 (mmHg)	132.46± 16.55	130.90± 18.37
SBP (mm/Hg)		
舒张压 (mmHg)	80.04± 10.41	78.25± 9.86
DBP (mm/Hg)		
总胆固醇 (mmol/L)	4.73± 1.26	4.55± 1.10
TC (mmol/L)		
高密度脂蛋白 (mmol/L)	0.98± 0.29	1.14± 0.32
HDL(mmol/L)		
低密度脂蛋白 (mmol/L)	3.46± 1.23*	2.75± 1.17
LDL(mmol/L)		
甘油三酯 (mmol/L)	3.37± 1.26	3.14± 1.29
TG (mmol/L)		
空腹血糖 (mmol/L)	9.98± 2.13	9.37± 1.94
FBG (mmol/L)		

注 * 与 CAD⁻ 组相比,P<0.05。

Note: * Compared with CAD-group, P<0.05.

2.2 血清 chemerin 水平

结果显示,CAD⁺ 组患者血清 chemerin 水平较 CAD⁻ 组患者显著升高,(129.83± 29.18 vs 94.01± 23.54 ng/mL),差异有统计学意义(P<0.01)。

2.3 Logistic 回归分析

单元 Logistic 回归结果显示,在代谢综合征患者中,年龄、

性别、低密度脂蛋白水平及血清 chemerin 水平等均有与合并冠心病相关的趋势 (P<0.20) 在将这些因素纳入多元 Logistic 回归模型后,分析结果显示,高血清 chemerin 水平是代谢综合征患者合并冠心病的唯一的独立危险因素 (OR 1.565, 95% CI 1.104-2.876; P<0.05)。

表 2 Logistic 回归分析

Table 2 The analysis of logistic regression

	单元 Logistic 回归		多元 Logistic 回归	
	Simple logistic regression		Multiple logistic regression	
	OR	(95%CI)	OR	(95%CI)
年龄 Age	1.532	(0.921-1.853)*	1.459	(0.865-2.134)
体重指数 BMI	1.336	(0.645-2.023)		
男性 Male	1.483	(0.763-2.846)*	1.662	(0.640-3.212)
收缩压 SBP	1.132	(0.358-1.683)		

舒张压 DBP	1.086	(0.482-1.792)		
总胆固醇 TC	1.573	(0.593-2.573)		
高密度脂蛋白 HDL	0.743	(0.243-1.417)		
低密度脂蛋白 LDL	1.803	(1.003-3.148)**	1.727	(0.815-3.347)
甘油三酯 TG	1.364	(0.368-1.894)		
空腹血糖 FBG	1.476	(0.483-1.853)		
Chemerin	1.682	(1.345-3.003)**	1.565	(1.104-2.876) **

注：* P<0.20,** P<0.05 OR= 优势比,CI= 可信区间。
Note: * P<0.20,** P<0.05 OR= odds ratio, CI= confidence interval.

3 讨论

本研究检测了代谢综合征患者血清 chemerin 的水平,并探讨了血清 chemerin 水平与代谢综合征患者合并冠心病的相关性,结果显示,合并冠心病的代谢综合征患者血清 chemerin 水平较未合并冠心病者显著升高;进一步的研究发现,高血清 chemerin 水平是代谢综合征患者罹患冠心病合并症的独立危险因子。

代谢综合征包括了一组代谢相关性心血管功能失调的临床特征,包括中心性肥胖、高血压、高血糖、血脂异常等^[18]。代谢综合征患者中冠心病的发病率及死亡率均较正常人群显著升高。对代谢综合征患者合并冠心病的特异性生物学标记物的研究,有利于早期发现和诊断冠心病,并有利于加深对代谢相关型心血管疾病的发病机制的认识。近年来的研究提示,内脏脂肪组织及其分泌的脂肪因子在代谢综合征与冠心病直接的复杂的网络状发病机制中起着重要的作用,从而为我们研究代谢相关性心血管疾病的特异性生物学标记物提供了一个新的研究方向。

既往对于 chemerin 的研究主要集中在其免疫调节方面,认为其是一种细胞趋化因子。近年来的研究发现,chemerin 也是脂肪因子的一种,具有调节脂肪形成和脂质代谢的功能,且在一系列的代谢相关性疾病的发表机制中扮演着重要的角色^[13]。本研究首先发现,在代谢综合征患者中,合并冠心病者的血清 chemerin 水平较未合并冠心病者明显升高。在晚近的一项研究中,Dong 等也发现,合并冠心病的代谢综合征患者的血清 chemerin 水平较未合并冠心病者明显升高^[19]。Yang 等也证明,在新发的 2 型糖尿病患者中,合并高血压者的血清 chemerin 水平较未合并高血压者明显升高^[20]。上述研究与本研究一致,都提示在代谢紊乱状态下,chemerin 可能参与代谢相关性心血管疾病的发生发展。其相关机制可能是代谢综合征时机体的 chemerin 表达水平升高,而 chemerin 的表达升高可以引起下游的 IL-6、CRP 等炎症因子释放增多,从而使血管局部炎症反应增强,而炎症反应似乎是代谢综合征与冠心病发病机制的 " 共同通路 " ^[10]。然而,chemerin 至代谢相关性心血管疾病的具体机制仍然有待明确。

本研究通过多元 logistics 回归分析进一步发现,在排除了年龄、低密度脂蛋白水平等不一致的基线因素后,血清 chemerin 水平是代谢综合征患者合并冠心病的唯一的独立危险因子。该研究结果进一步反映了 chemerin 在联系代谢综合征与冠心病之间的桥梁作用,并提示血清 chemerin 有望成为

预测代谢综合征患者罹患冠心病风险的重要的血清生物学标记物。

总之,血清 chemerin 水平是代谢综合征患者合并冠心病的独立危险因子,血清 chemerin 可能是预测代谢综合征患者发生冠心病风险的重要的生物学标记物。然而,由于本研究是一个单中心的横断面研究,且样本量偏小,因此,在将该研究结论应用于临床之前,尚需大样本多中心的前瞻性研究来进一步研究本研究的结论。

参 考 文 献 (References)

[1] Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men [J]. JAMA, 2002,288(21):2709-2716

[2] 虞莹,姜红,葛均波,等. 高迁移族率蛋白 1 在炎症和心血管疾病中的作用[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2010,10 (4): 245-248
Yu Ying, Jiang Hong, Ge Jun-bo, et al. The role of HMGB-1 of inflammation and cardiovascular disease [J]. Molecular Cardiology of China, 2010,10 (4): 245-248

[3] Zhang FX, Yang B, Chen HW, et al. Myocardial injury resulting from radiofrequency catheter ablation: comparison of circumferential pulmonary vein isolation and complex fractionated atrial electrograms ablation [J]. Chin Med J, 2011,124(17):2674-2647

[4] Kassa FA, Shio MT, Bellemare MJ, et al. New Inflammation-Related Biomarkers during Malaria Infection [J]. PLoS One, 2011,6 (10): e26495

[5] Hirche TO, Stein J, Hirche H, et al. Increased levels of anti-glycan antibodies in patients with cystic fibrosis [J]. Eur J Med Res, 2011,16 (9):385-390

[6] Miyahara K, Nouse K, Tomoda T, et al. Predicting the treatment effect of sorafenib using serum angiogenesis markers in patients with hepatocellular carcinoma [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011,26 (11): 1604-1611

[7] Jeray KJ. Can serum biomarkers help predict normal and delayed fracture healing? [J]. J Bone Joint Surg Am, 2011,93(19):1-2

[8] Deng Y, Scherer PE. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome [J]. Ann N Y Acad Sci, 2010,1212:E1-E19

[9] Hashimoto H, Ebukuro S, Nozu R, et al. Vinyl Isolator Breeding Induces Insulin Resistance in C57BL/6Jcl Mice. Exp Anim, 2011,60 (5):497-508

[10] Kang SW, Kim JL, Kwon GT, et al. Sensitive Fern (Onoclea sensibilis) Extract Suppresses Proliferation and Migration of Vascular Smooth Muscle Cells Inflamed by Neighboring Macrophages[J]. Biol Pharm Bull, 2011,34(11):1717-1723

(下转第 3518 页)

- my for carcinoma [J]. British journal of cancer, 2004, 90 (10): 1888-1892
- [6] Gunther, K. D3 lymph node dissection in gastric cancer: evaluation of postoperative mortality and complications [J]. Surgery Today, 2000, 30(8):700-705
- [7] Hirose, K. Surgical results of pancreaticoduodenectomy for carcinoma of the distal third of the stomach[J]. International surgery, 1999,84(1): 18
- [8] Soga, J. The role of lymphadenectomy in curative surgery for gastric cancer[J]. World journal of surgery, 1979,3(6): 701-707
- [9] Saka, M. Pancreaticoduodenectomy for advanced gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2005,8(1): 1-5
- [10] Nakajima, T. Gastric cancer treatment guidelines in Japan. Gastric Cancer, 2002. 5(1): 1-5
- [11] Roder, D.M. The epidemiology of gastric cancer [J]. Gastric Cancer, 2002, 5:5-11
- [12] Guilford, P. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer [J]. Nature, 1998, 392(6674):402-405
- [13] Gastric, J. Japanese classification of gastric carcinoma-2nd English edition[J]. Gastric Cancer, 1998,1(1):10-24
- [14] Queiroz, D., A. Rocha, and F. Melo. Clinicopathological Features and Prognostic Factors of Proximal Gastric Carcinoma in High H. ptlori Prevalence Country[J]. Gastroenterol, 2009,136(5): A462
- [15] Shimizu, K. Diagnosis of gastric cancer with MDCT using the water-filling method and multiplanar reconstruction: CT-Histologic correlation [J]. American Journal of Roentgenology, 2005,185 (5): 1152-1158
- [16] Machara, Y. Prognosis and surgical treatment of gastric cancer invading the pancreas. Oncology, 2000, 59(1):1-6
- [17] Martin, R.C.G. Extended local resection for advanced gastric cancer: increased survival versus increased morbidity [J]. Annals of surgery, 2002,236(2):159
- [18] Menjo, M. Ten-year survival after pancreatoduodenectomy for advanced gastric cancer: report of two cases[J]. Hepato-gastroenterology, 1999,46(26):1253-1256
- [19] Otsuji, E. Total gastrectomy with simultaneous pancreaticosplenectomy or splenectomy in patients with advanced gastric carcinoma[J]. British journal of cancer, 1999,79(11/12): 1789
- [20] Sasako, M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch Gastric Cancer Trial[J]. British journal of surgery, 1997,84(11): 1567-1571
- [21] Lo, S.S. Higher morbidity and mortality after combined total gastrectomy and pancreaticosplenectomy for gastric cancer[J]. World journal of surgery, 2002,26(6): 678-682
- [22] Miyaguni, T. Synchronous double cancers of the remnant stomach and pancreas: Report of a case [J]. Surgery Today, 1995, 25 (12): 1038-1042
- [23] Kodama, I. Gastrectomy with combined resection of other organs for carcinoma of the stomach with invasion to adjacent organs: clinical efficacy in a retrospective study [J]. J Am Coll Surg, 1997,184(1): 16-22

(上接第3546页)

- [11] Katsiki N, Yovos JG, Gotzamani-Psarrakou A, et al. Adipokines and vascular risk in type 2 diabetes mellitus [J]. Angiology, 2011,62(8): 601-604
- [12] Fonfara S, Hetzel U, Tew SR, et al. Leptin expression in dogs with cardiac disease and congestive heart failure [J]. J Vet Intern Med, 2011,25(5):1017-1024
- [13] Rhee EJ. Chemerin: A Novel Link between Inflammation and Atherosclerosis[J]? Diabetes Metab J, 2011,35(3):216-218
- [14] Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity [J]. Trends Endocrinol Metab, 2010,21(11):660-667
- [15] Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome [J]. Endocrinology, 2007,148(10): 4687-4694
- [16] Bozaoglu K, Segal D, Shields KA, et al. Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a Mexican-American population [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2009,94(8):3085-3088
- [17] **中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2007,35(5):390-409**
Committee of China adult dyslipidemia Prevention Guide. China adult dyslipidemia Prevention Guide [J]. Chin J Cardiol, 2007,35(5): 390-409
- [18] Ninomiya T. Is metabolic syndrome a risk factor for cardiovascular disease in late elderly[J]? Am J Hypertens, 2011,24(11):1193
- [19] Dong B, Ji W, Zhang Y. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome [J]. Intern Med, 2011,50(10):1093-1097
- [20] Yang M, Yang G, Dong J, et al. Elevated plasma levels of chemerin in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with hypertension [J]. J Investig Med, 2010,58(7): 883-886