

脂肪酸结合蛋白 4 基因启动子 rs77878271 多态性与颈动脉粥样硬化的关系研究

焦荣红¹, 于明月¹, 张明明², 牛慧敏¹, 刘欣¹

【摘要】 **目的** 探究脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4) 基因启动子 rs77878271 多态性与颈动脉粥样硬化的关系。**方法** 选取 2013 年 10 月—2014 年 9 月在河北省人民医院就诊的颈动脉粥样硬化患者 580 例, 采用 TaqMan SNP 基因分型技术检测 rs77878271 多态性; 采用实时荧光定量聚合酶链反应 (qPCR) 检测 FABP4 mRNA 相对表达量, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测 FABP4 蛋白。rs77878271 基因型与颈动脉中层内膜厚度 (IMT) 的关系分析采用多元线性回归分析, 与颈动脉斑块的关系分析采用多因素 Logistic 回归分析。**结果** 本组患者中携带 TT 基因型者占 88.6% (514/580)、携带 TC 基因型者占 10.0% (58/514)、携带 CC 基因型者占 1.4% (8/58)。不同 rs77878271 基因型患者随访期间心血管事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同 rs77878271 基因型患者男性比例、年龄、吸烟率、肥胖发生率、高血压发生率、糖尿病发生率、使用降压药物者所占比例、使用降糖药物者所占比例、使用降脂药物者所占比例、使用抗栓药物者所占比例及总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL)、三酰甘油 (TG)、空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (INS)、C 反应蛋白 (CRP) 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 不同 rs77878271 基因型患者体质指数 (BMI)、IMT、颈动脉斑块者所占比例及低密度脂蛋白 (LDL) 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。多元线性回归分析结果显示, rs77878271 基因型与颈动脉粥样硬化患者颈动脉 IMT 有关 ($\beta = 0.23, P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, rs77878271 基因型是颈动脉粥样硬化患者颈动脉斑块的影响因素 [$OR = 3.02, 95\% CI (1.46, 7.97), P < 0.05$]。TC 基因型患者 FABP4 mRNA 相对表达量和蛋白相对表达量均低于 CC 基因型患者 ($P < 0.05$)。**结论** FABP4 基因启动子 rs77878271 多态性与颈动脉粥样硬化程度有关。

【关键词】 颈动脉硬化; 脂肪酸结合蛋白 4; rs77878271; 多态性, 单核苷酸

【中图分类号】 R 543.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.11.012

焦荣红, 于明月, 张明明, 等. 脂肪酸结合蛋白 4 基因启动子 rs77878271 多态性与颈动脉粥样硬化的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25 (11): 46-50. [www.syxnf.net]

JIAO R H, YU M Y, ZHANG M M, et al. Relationship between FABP4 gene promoter rs77878271 polymorphism and carotid atherosclerosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2017, 25 (11): 46-50.

Relationship between FABP4 Gene Promoter rs77878271 Polymorphism and Carotid Atherosclerosis JIAO Rong-hong¹, YU Ming-yue¹, ZHANG Ming-ming², NIU Hui-min¹, LIU Xin¹

1. Department of Ultrasonography, the People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050051, China

2. Clinical Laboratory, the People's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang 050051, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between FABP4 gene promoter rs77878271 polymorphism and carotid atherosclerosis. **Methods** A total of 580 patients with carotid atherosclerosis were selected in the People's Hospital of Hebei Province, TaqMan SNP genotyping technique was used to detect the FABP4 gene promoter rs77878271 polymorphism; real-time fluorescence quantitative PCR was used to detected the relative expression quantity of FABP4 mRNA, enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the relative expression quantity of FABP4 protein. Multivariate linear regression analysis was used to analyze the influencing factors of carotid IMT, meanwhile multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of carotid plaques. **Results** Of the 580 patients, 514 cases were TT genotype (accounting for 88.6%), 58 cases were TC genotype (accounting for 10.0%), 8 cases were CC genotype (accounting for 1.4%). No statistically significant differences of incidence of diovascular events was found in patients with different genotypes of FABP4 gene promoter

基金项目: 河北省重点课题计划项目 (20150137)

1. 050051 河北省石家庄市, 河北省人民医院超声科

2. 050051 河北省石家庄市, 河北省人民医院检验科

rs77878271 during the follow-up ($P > 0.05$). No statistically significant differences of male proportion, age, smoking rate, incidence of fat, hypertension or diabetes, proportion of patients using antihypertensive drugs, antidiabetic drugs, lipid-lowering drugs or antithrombotic drugs, TC, HDL, TG, FBG, INS or CRP was found in patients with different genotypes of FABP4 gene promoter rs77878271 ($P > 0.05$), while there were statistically significant differences of BMI, carotid IMT, proportion of patients with carotid plaques and LDL in patients with different genotypes of FABP4 gene promoter rs77878271 ($P < 0.05$). Multivariate linear regression analysis results showed that, genotypes of FABP4 gene promoter rs77878271 was significantly correlated with carotid IMT in patients with carotid atherosclerosis ($\beta = 0.23$, $P < 0.05$); multivariate Logistic regression analysis results showed that, genotypes of FABP4 gene promoter rs77878271 was one of influencing factors of carotid plaques in patients with carotid atherosclerosis [$OR = 3.02$, 95% $CI (1.46, 7.97)$, $P < 0.05$]. Relative expression quantity of FABP4 mRNA and protein in patients with TC genotypes were statistically significantly lower than those in patients with CC genotypes ($P < 0.05$). **Conclusion** FABP4 gene promoter rs77878271 polymorphism is significantly correlated with carotid atherosclerosis.

[Key words] Carotid atherosclerosis; Fatty acid-binding protein 4; rs77878271; Polymorphism, single

脂肪酸结合蛋白 4 (fatty acid-binding protein 4, FABP4) 是脂肪细胞和巨噬细胞中表达水平较高的一种脂质分子伴侣, 可调节机体新陈代谢、炎症并促进动脉粥样硬化的发生发展^[1-2]。FABP4 基因是定位于 8q21 的单拷贝基因, 含 4 个外显子和 3 个内含子。董美玲等^[3] 研究结果显示, FABP4 基因第四号外显子上的单核苷酸多态位点 rs1054135 与儿童肥胖无关, 但 rs16909187、rs16909196 多态性与女性青少年肥胖有关。动物实验结果显示, FABP4 基因缺陷或口服 FABP4 小分子抑制剂可有效抑制动脉粥样硬化进展^[4-5]、改善肥胖相关代谢紊乱及降低 2 型糖尿病发生率^[6]。人类 FABP4 基因启动子 rs77878271 (T-87C) 多态性破坏了 CAAT 盒子/增强子结合蛋白 α 结合序列, 导致体外和体内脂肪组织中 FABP4 基因转录降低, 且 FABP4 变异体低表达降低了冠心病发病风险^[7]。本研究旨在探讨 FABP4 基因启动子 rs77878271 多态性与颈动脉粥样硬化的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 10 月—2014 年 9 月在河北省人民医院就诊的颈动脉粥样硬化患者 580 例, 均经颈动脉超声检查或数字减影血管造影确诊。纳入标准: 年龄 ≥ 30 岁。排除标准: (1) 合并颈动脉畸形、颈动脉瘤、动脉炎、自身免疫系统疾病、肿瘤、血液系统疾病、肝肾功能不全及慢性炎性疾病者; (2) 近 30 d 内有输血史者。本研究经医院医学伦理委员会审核批准, 所有患者知情同意并签署知情同意书。

1.2 观察指标 分析所有患者的临床特征, 包括性别、年龄、体质指数 (BMI)、心血管危险因素、颈动脉中层内膜厚度 (IMT)、颈动脉斑块、药物使用情况及实验室检查指标。心血管危险因素包括吸烟、肥胖 (BMI $\geq 28.0 \text{ kg/m}^2$)、高血压、糖尿病; 采用彩色多普勒超声诊断仪检测颈动脉 IMT, 其中颈动脉 IMT $\geq 1.2 \text{ mm}$ 定

义为颈动脉斑块; 药物使用情况包括降压药物、降糖药物、降脂药物及抗栓药物使用情况; 实验室检查指标包括总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、三酰甘油 (TG)、空腹血糖 (FBG)、空腹胰岛素 (INS) 及 C 反应蛋白 (CRP)。

1.3 随访 所有患者进行电话随访, 随访截至 2016 年 9 月。记录患者随访期间心血管事件发生情况, 包括死亡、缺血性卒中、短暂性脑缺血发作 (TIA)、心肌梗死及冠心病等。

1.4 基因分型 采集所有患者全血 2 ml, 采用苯酚-氯仿法提取基因组 DNA, 通过 TaqMan SNP 基因分型技术检测 FABP4 基因启动子 rs77878271 多态性。PCR 反应体系为 5 μl , 包括模板 10 ng, 2 \times TaqMan PCR MasterMix 2.5 μl 、20 \times SNP Assay 0.25 μl 。反应条件为 95 $^{\circ}\text{C}$ 10 min; (92 $^{\circ}\text{C}$ 15 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 1 min) $\times 40$ 个循环。聚合酶链反应 (PCR 反应) 和荧光信号读取均在 ABI7900HT Sequence Detector 上完成, 采用 SDS 2.0 图像分析软件进行终点分析, 通过检查不同等位基因所标记的荧光强度判断待测样本基因型。

1.5 FABP4 mRNA 和蛋白检测方法 切除患者整块颈动脉粥样硬化组织, 0.9% 氯化钠溶液冲洗, 取一小块组织剪碎后加入 1 ml TRIzol 不断研磨, 待组织细胞溶解后转移至 1.5 ml Eppendorf 管中。使用氯仿-异戊醇法提取 RNA, 使用 PrimeScript[®] RT 试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA。使用 SYBR Green 荧光染料作为检测信号, 在 FTC-3000 qPCR 仪上进行扩增, 采用相对定量法 ($2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$) 分析 FABP4 mRNA 相对表达量。另取一小块组织剪碎后加入 1 ml RIPA 裂解液 (含 1 mM PMSF) 研磨, 充分裂解细胞后, 将液体转移至无菌 Eppendorf 管中。采用人 FABP4 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒检测 FABP4 蛋白相对表达量。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据

处理, 计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用成组 t 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; rs77878271 基因型与颈动脉 IMT 的关系分析采用多元线性回归分析; rs77878271 基因型与颈动脉斑块的关系分析采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 rs77878271 基因型患者心血管事件发生率比较 本组患者中携带 TT 基因型者占 88.6% (514/580)、携带 TC 基因型者占 10.0% (58/514)、携带 CC 基因型者占 1.4% (8/58)。随访期间, 携带 TT 基因型者心血管事件发生率为 31.7% (163/514), 携带 TC 基因型者为 34.5% (20/58), 携带 CC 基因型者为 12.5% (1/8); 不同 rs77878271 基因型患者随访期间心血管事件发生率比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 3.924, P = 0.140$, 见表 1)。

表 1 不同 rs77878271 基因型患者心血管事件发生情况 (例)

Table 1 Incidence of cardiovascular events in patients with different rs77878271 genotypes

rs77878271 基因型	例数	缺血性卒中	TIA	心肌梗死	冠心病
TT	514	28	40	38	57
TC	58	2	4	3	3
CC	8	0	0	0	1

注: TIA = 短暂性脑缺血发作

2.2 不同 rs77878271 基因型患者临床特征比较 不同 rs77878271 基因型患者男性比例、年龄、吸烟率、肥胖发生率、高血压发生率、糖尿病发生率、使用降压药物

者所占比例、使用降糖药物者所占比例、使用降脂药物者所占比例、使用抗栓药物者所占比例及 TC、HDL、TG、FBG、INS、CRP 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 不同 rs77878271 基因型患者 BMI、颈动脉 IMT、颈动脉斑块者所占比例及 LDL 水平比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

2.3 颈动脉粥样硬化患者颈动脉 IMT 的影响因素分析 多元线性回归分析结果显示, rs77878271 基因型与颈动脉粥样硬化患者颈动脉 IMT 有关 ($P < 0.05$, 见表 3)。

表 3 颈动脉粥样硬化患者颈动脉 IMT 影响因素的多元线性回归分析
Table 3 Multivariate linear regression analysis on influencing factors of carotid IMT in carotid atherosclerotic patients

变量	β	SE	t 值	P 值
年龄	0.33	0.39	0.86	0.41
性别	0.37	0.39	0.53	0.57
BMI	-0.52	0.39	-0.09	0.93
使用降脂药物	0.34	0.11	1.51	0.16
rs77878271 基因型	0.23	0.07	3.26	0.03

2.4 颈动脉粥样硬化患者颈动脉斑块的影响因素分析 将年龄 (赋值: < 65 岁 = 0, ≥ 65 岁 = 1)、性别 (赋值: 女性 = 0, 男性 = 1)、肥胖 (赋值: 否 = 0, 是 = 1)、使用降脂药物 (赋值: 无 = 0, 有 = 1)、rs77878271 基因型 (赋值: CC = 0, TC/TT = 1) 作为自变量, 将颈动脉斑块 (赋值: 无 = 0, 有 = 1) 作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, rs77878271 基因型是颈动脉粥样硬化患者颈动脉斑块的影响因素 ($P < 0.05$, 见表 4)。

表 2 不同 rs77878271 基因型患者临床特征比较

Table 2 Comparison of clinical characteristics of patients with different rs77878271 genotypes

基因型	例数	男性 [$n(\%)$]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	心血管危险因素($n(\%)$)				颈动脉 IMT ($\bar{x} \pm s$, mm)	颈动脉斑块 [$n(\%)$]
					吸烟	肥胖	高血压	糖尿病		
TT	514	248(48.2)	55.5 ± 15.2	25.0 ± 1.3	105(20.4)	113(22.0)	261(50.8)	42 (8.2)	0.95 ± 0.24	78(15.1)
TC	58	28(48.3)	54.2 ± 15.7	24.3 ± 1.8	12(20.7)	13(22.4)	30(51.7)	5 (8.6)	0.85 ± 0.21	2 (3.4)
CC	8	4(50.0)	52.9 ± 12.1	25.4 ± 2.1	2(25.0)	2(25.0)	4(50.0)	1(12.5)	0.95 ± 0.18	1(12.5)
$t(\chi^2)$ 值		1.37 ^a	0.67	7.27	0.10 ^a	3.56 ^a	0.02 ^a	0.20 ^a	4.77	7.58 ^a
P 值		0.11	0.39	<0.01	0.95	0.17	0.99	0.90	0.01	0.02

基因型	药物使用情况($n(\%)$)				实验室检查指标($\bar{x} \pm s$)						
	降压药物	降糖药物	降脂药物	抗栓药物	TC (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)	TG (mmol/L)	FBG (mmol/L)	INS (mU/L)	CRP (mg/L)
TT	126(24.5)	24 (4.5)	43(8.4)	96(18.7)	5.05 ± 1.32	1.39 ± 0.19	3.78 ± 1.27	1.66 ± 1.05	5.70 ± 1.40	10.05 ± 5.27	2.44 ± 5.03
TC	14(24.1)	3 (5.2)	5 (8.6)	10(17.2)	4.93 ± 1.17	1.35 ± 0.12	3.31 ± 1.27	1.60 ± 1.12	5.50 ± 1.19	9.13 ± 3.05	1.92 ± 1.30
CC	2(25.0)	1(12.5)	1(12.5)	1(12.5)	4.75 ± 1.32	1.32 ± 0.21	3.43 ± 1.04	1.58 ± 1.08	5.60 ± 1.23	8.64 ± 7.27	1.52 ± 1.07
$t(\chi^2)$ 值	0.01 ^a	1.07 ^a	0.18 ^a	0.26 ^a	0.41	1.73	3.81	0.10	0.56	1.10	0.44
P 值	0.10	0.59	0.92	0.88	0.66	0.18	0.02	0.90	0.57	0.33	0.64

注: BMI = 体质指数, IMT = 内膜中层厚度, TC = 总胆固醇, HDL = 高密度脂蛋白, LDL = 低密度脂蛋白, TG = 三酰甘油, FBG = 空腹血糖, INS = 空腹胰岛素, CRP = C 反应蛋白; ^a 为 χ^2 值

表 4 颈动脉粥样硬化患者颈动脉斑块影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic analysis on influencing factors of carotid plaques in carotid atherosclerotic patients

变量	β	SE	Wald χ^2 值	df	P 值	OR(95% CI)
年龄	0.39	0.11	0.48	1	0.55	1.43(0.55, 3.11)
性别	0.43	0.07	0.55	1	0.59	1.57(0.82, 2.55)
BMI	0.75	0.88	1.51	1	0.21	1.18(0.45, 2.12)
降脂药物	0.89	1.23	3.34	1	0.07	1.781(0.73, 4.32)
rs77878271 基因型	1.61	1.53	4.09	1	0.02	3.02(1.46, 7.97)

2.5 不同 rs77878271 基因型患者 FABP4 mRNA 和蛋白相对表达量比较 以携带 TT 基因型患者 FABP4 mRNA 和蛋白相对表达量作为 1, 携带 TC 基因型患者 mRNA 和蛋白相对表达量均低于携带 CC 基因型患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 5)。

表 5 不同 rs77878271 基因型患者 FABP4 mRNA 和蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison of relative expression quality of FABP4 mRNA and protein in patients with different rs77878271 genotypes

基因型	例数	mRNA 相对表达量	蛋白相对表达量
TC	58	0.31 \pm 0.07	0.33 \pm 0.05
CC	8	0.84 \pm 0.10	0.75 \pm 0.11
t 值		6.65	3.27
P 值		0.01	0.03

3 讨论

FABP4 主要表达于脂肪细胞和巨噬细胞, 是脂肪酸的转运蛋白, 可影响脂肪酸代谢及脂肪酸信号传导, 与动脉粥样硬化密切相关。既往研究结果显示, 颈动脉斑块中 FABP4 高表达与卒中发生有关^[8], 分析其机制可能如下: FABP4 激活未折叠蛋白应答 (UPR) 信号通路^[4], 导致血管壁巨噬细胞中的游离胆固醇进入内质网, 进而增加内质网应激并扰乱其功能^[6], 导致无法修复的细胞凋亡^[9-10]。动物实验结果显示, 2 周龄载脂蛋白 E 缺陷小鼠经致死性放射后, 分别移植 FABP4 突变和缺陷型小鼠的骨髓, 结果显示, 正常饮食喂养 13 周后移植 FABP4 缺陷型骨髓的小鼠动脉粥样硬化斑块体积明显缩小^[11]; 小鼠口服 FABP4 小分子抑制剂可防止动脉粥样硬化发生发展及血管病变发生^[12], 提示 FABP4 可能具有促动脉粥样硬化作用。虽然 FABP4 缺乏抗动脉粥样硬化机制已在动物实验中证实, 但 FABP4 基因启动子 rs77878271 多态性与人类动脉粥样硬化的关系尚需进一步研究。本研究结果显示, 不同 rs77878271 基因型患者随访期间心血管事件发生率间无差异, 分析其原因可能与本研究随访时间短及纳入的部分患者较年

轻有关。

颈动脉 IMT 增加是亚临床动脉粥样硬化的临床标志, 其与心肌梗死和卒中发生风险升高有关^[12]。既往研究结果显示, 小鼠 FABP4 基因缺陷可改善脂质代谢、保护胰腺 β 细胞, 进而预防肥胖诱导的胰岛素抵抗和 2 型糖尿病^[13-14]。本研究结果显示, rs77878271 基因型与颈动脉粥样硬化患者颈动脉 IMT 有关, 且 rs77878271 基因型是颈动脉粥样硬化患者颈动脉斑块的影响因素, 提示 rs77878271 基因型与颈动脉粥样硬化程度有关。

综上所述, FABP4 基因启动子 rs77878271 多态性与颈动脉粥样硬化程度有关, FABP4 可能成为动脉粥样硬化新的治疗靶点。

作者贡献: 焦荣红进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析, 撰写论文, 负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责, 监督管理; 于明月、张明明、刘欣进行数据收集、整理、分析; 牛慧敏进行结果分析与解释; 于明月、刘欣进行论文及英文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] CABRÉ A, BABIO N, LÁZARO I, et al. FABP4 predicts atherogenic dyslipidemia development. The PREDIMED study [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222 (1): 229-234. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.003.
- [2] ARAGONÈS G, FERRÉ R, LÁZARO I, et al. Fatty acid-binding protein 4 is associated with endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213 (1): 329-331. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.026.
- [3] 董美玲, 王世东, 孙臣忠, 等. FABP4 基因与中国汉族青少年肥胖相关性研究 [J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31 (6): 533-537. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2013.06.010.
- [4] ERBAY E, BABAEV V R, MAYERS J R, et al. Reducing endoplasmic reticulum stress through a macrophage lipid chaperone alleviates atherosclerosis [J]. *Nat Med*, 2009, 15 (12): 1383-1391. DOI: 10.1038/nm.2067.
- [5] FURUHASHI M, TUNCMAN G, GÖRGÜN C Z, et al. Treatment of diabetes and atherosclerosis by inhibiting fatty-acid-binding protein aP2 [J]. *Nature*, 2007, 447 (7147): 959-965.
- [6] HOTAMISLIGIL G S, ERBAY E. Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8 (12): 923-934. DOI: 10.1038/nri2449.
- [7] TUNCMAN G, ERBAY E, HOM X, et al. A genetic variant at the fatty acid-binding protein aP2 locus reduces the risk for hypertriglyceridemia, type 2 diabetes, and cardiovascular disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103 (18): 6970-6975. DOI: 10.1073/pnas.0602178103.
- [8] HOLM S, UELAND T, DAHL T B, et al. Fatty Acid binding protein 4 is associated with carotid atherosclerosis and outcome in patients with acute ischemic stroke [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (12): e28785. DOI: 10.1371/journal.pone.0028785.

- [9] FENG B, YAO P M, LI Y, et al. The endoplasmic reticulum is the site of cholesterol - induced cytotoxicity in macrophages [J]. Nat Cell Biol, 2003, 5 (9): 781 - 792.
- [10] TABAS I. Macrophage apoptosis in atherosclerosis; consequences on plaque progression and the role of endoplasmic reticulum stress [J]. Antioxid Redox Signal, 2009, 11 (9): 2333 - 2339. DOI: 10.1089/ARS. 2009. 2469.
- [11] MAKOWSKI L, BOORD J B, MAEDA K, et al. Lack of macrophage fatty - acid - binding protein aP2 protects mice deficient in apo - lipoprotein E against atherosclerosis [J]. Nat Med, 2001, 7 (6): 699 - 705. DOI: 10. 1038/89076.
- [12] O'LEARY D H, POLAK J F, KRONMAL R A, et al. Carotid - artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group [J]. N Engl J Med, 1999, 340 (1): 14 - 22.
- [13] 沈丽芳, 宋歌, 黄庆, 等. 妊娠糖尿病患者血清 FABP4、Chemerin、Nesfatin - 1 与胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能的关系分析 [J]. 疑难病杂志, 2017, 16 (2): 160 - 163. DOI: 10.3969/j. issn. 1671 - 6450. 2017. 02. 014.
- [14] UYSAL K T, SCHEJA L, WIESBROCK S M, et al. Improved glucose and lipid metabolism in genetically obese mice lacking aP2 [J]. Endocrinology, 2000, 141 (9): 3388 - 3396.
- (收稿日期: 2017 - 09 - 21; 修回日期: 2017 - 11 - 20)
(本文编辑: 谢武英)

· 指南 · 共识 · 标准 ·

慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识 (2017) 更新要点

于 2017 年 7 月发布的慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识详细介绍了慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (AECOPD) 患者机械通气治疗的可用方案、选择依据、适应证、禁忌证及相关注意事项等, 现摘录其更新要点如下。

▲ AECOPD 患者应用机械通气治疗的目的和方法

1. AECOPD 患者并发呼吸衰竭时应用机械通气治疗的目的包括: (1) 纠正严重低氧血症, 提高动脉血氧分压 (PaO_2) 并维持动脉血氧饱和度 (SaO_2) $>90\%$, 以改善重要脏器氧供; (2) 治疗急性呼吸性酸中毒, 纠正危及生命的急性高碳酸血症, 但不必急于恢复 PaCO_2 至参考范围; (3) 缓解呼吸窘迫及呼吸困难症状; (4) 缓解呼吸肌群疲劳; (5) 降低全身肌肉或心肌氧耗量。
2. 机械通气治疗的主要方法包括无创机械通气 (NIV) 和有创机械通气两种。

▲ NIV 的注意事项

1. 无创呼吸机与患者连接的舒适性、密封性和稳定性对治疗效果和患者耐受性会产生很大影响, 而面罩的合理选择是决定 NIV 成败的关键。因此, 除应准备好大小不同的鼻罩和口鼻面罩供患者试用外, 还应注意固定带松紧适度并尽量减少漏气、避免面部皮肤破溃。
2. 常用的 NIV 通气模式包括持续气道正压通气 (CPAP)、压力/容量控制通气 (PCV/VCV)、比例辅助通气 (PAV)、压力支持通气 + 呼气末正压通气 (PSV + PEEP), 其中 PSV + PEEP 模式最为常用。
3. 参数调节应采取适应性调节方式: 呼气相压力 (EPAP) 从 2 ~ 4 $\text{cm H}_2\text{O}$ (1 $\text{cm H}_2\text{O} = 0.098 \text{ kPa}$) 开始逐渐上调, 尽量保证患者每 1 次吸气动作均能触发呼吸机送气; 吸气相压力 (IPAP) 从 4 ~ 8 $\text{cm H}_2\text{O}$ 开始, 待患者耐受后再逐渐上调, 直至达到满意通气水平或患者可耐受的最高通气支持水平, 但一般不超过 25 ~ 30 $\text{cm H}_2\text{O}$ 。

▲ 有创机械通气的参数调节及注意事项

1. 动态肺过度充气 (DPH) 和内源性呼气末正压 (PEEP_i) DPH 和 PEEP_i 是导致 AECOPD 并发呼吸衰竭患者呼吸力学改变的重要原因, 为了缓解其不利影响, 可采用限制潮气量和呼吸频率、增加吸气流速、延长呼气时间等措施促进呼气, 同时给予合适的外源性呼气末正压 (PEEP_e), 以降低吸气触发功耗、改善人机协调性。
2. 目标潮气量 (VT) 一般情况下, VT 达到 7 ~ 9 ml/kg 即可, 或控制平台压不超过 30 $\text{cm H}_2\text{O}$ 和/或气道峰压不超过 35 ~ 40 $\text{cm H}_2\text{O}$, 以免 DPH 进一步加重或引发气压伤; 同时要配合一定的通气频率以保证基本的分钟通气量, 使 PaCO_2 逐渐恢复到缓解期水平, 以避免 PaCO_2 下降过快所致碱中毒的发生。
3. 通气频率 通气频率需与潮气量配合, 以保证基本的分钟通气量, 一般以 10 ~ 15 次/min 为宜。
4. 吸气流速 通常选择较高的吸气流速 (峰流速 $>60 \text{ L/min}$), 但也有选用更高吸气流速者 (100 L/min), 以改善机体氧合、增加通气 - 灌注匹配。
5. PEEP_e 适当的 PEEP_e 可降低 AECOPD 患者气道与肺泡间的压差, 从而降低患者吸气负荷及呼吸功耗, 改善人机协调性。
6. 吸入氧浓度 (FiO_2) AECOPD 患者通常只需低水平的氧浓度就可维持基本氧合, 因此除严重慢性阻塞性肺疾病外, 需更高水平的氧浓度来维持基本氧合者多存在某些合并症和/或并发症, 如肺炎、肺不张、肺栓塞、气胸和心功能不全等。

(来源: 丁香园)