

· 论著 ·

血清簇集蛋白水平与冠心病的关系研究

吴耀杰¹, 徐林², 陈玺宇², 范稣圳²

【摘要】 **目的** 探讨血清簇集蛋白水平与冠心病的关系。**方法** 选取 2017 年 2 月—2018 年 4 月在武汉大学人民医院行冠状动脉造影检查的患者 139 例, 根据冠状动脉造影结果分为冠心病组 81 例和非冠心病组 58 例。比较两组患者一般资料和实验室检查指标, 冠心病的影响因素分析采用二元 Logistic 回归分析。**结果** 冠心病组患者男性比例、吸烟史阳性率、糖尿病病史阳性率高于非冠心病组 ($P<0.05$) ; 两组患者年龄、饮酒史阳性率、高血压病史阳性率、高脂血症发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) 。冠心病组患者白细胞计数、血清簇集蛋白水平高于非冠心病组 ($P<0.05$) ; 两组患者血小板计数、尿酸及血清总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、纤维蛋白原水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$) 。二元 Logistic 回归分析结果显示, 男性 [$OR=3.154, 95\%CI(1.285, 7.736)$]、糖尿病病史 [$OR=3.624, 95\%CI(1.296, 10.136)$] 是冠心病的危险因素, 而血清簇集蛋白水平 [$OR=0.924, 95\%CI(0.859, 0.995)$] 是冠心病的保护因素 ($P<0.05$) 。**结论** 冠心病患者血清簇集蛋白水平明显升高, 是冠心病的保护因素。

【关键词】 冠心病; 簇集蛋白; 影响因素分析

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.07.006

吴耀杰, 徐林, 陈玺宇, 等. 血清簇集蛋白水平与冠心病的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(7): 26-29. [www.syxf.net]

WU Y J, XU L, CHEN X Y, et al. Relationship between serum clusterin level and coronary heart disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(7): 26-29.

Relationship between Serum Clusterin Level and Coronary Heart Disease WU Yao-jie¹, XU Lin², CHEN Xi-yu², FAN Su-zhen²

1. Department of Cardiovascular Medicine, the People's Hospital of Yunmeng County, Xiaogan, Xiaogan 432500, China

2. Department of Cardiology, the People's Hospital of Wuhan University (Institute of Cardiology, Wuhan University & Hubei Key Laboratory of Cardiovascular Diseases), Wuhan 430060, China

Corresponding author: XU Lin, E-mail: linxu2018@whu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum clusterin level and coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 139 patients undergoing coronary angiography examination were selected in the People's Hospital of Wuhan

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81370283) ; 国家自然科学基金青年科学基金项目 (81100130)

1.432500 湖北省孝感市云梦县人民医院心血管内科 2.430060 湖北省武汉市, 武汉大学人民医院心内科 武汉大学心血管病研究所 心血管病湖北省重点实验室

通信作者: 徐林, E-mail: linxu2018@whu.edu.cn

[13] 汪明星. 心肌蛋白和肌酸激酶同工酶作为心肌梗死标志物价值探讨 [J]. 检验医学与临床, 2011, 8(17): 2116-2117. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.17.037.

[14] 潘春梅, 向定成. 心肌损伤标志物检测方法进展 [J]. 标记免疫分析与临床, 2007, 14(4): 263-265. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1703.2007.04.023.

[15] GIBLER W B, RUNYON J P, LEVY R C, et al. A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department [J]. Ann Emerg Med, 1995, 25(1): 1-8.

[16] 卢雪冬, 卢秋冬, 刘阳贵, 等. 电化学发光免疫法检测血清心肌损伤标志物及心肌酶学在心肌梗死中的应用 [J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(23): 4545-4546. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6647.2006.23.022.

[17] 曾凯宏, 刘韧, 代惊, 等. 心肌肌钙蛋白检测方法的研究进展 [J]. 新医学, 2004, 35(1): 59-60. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2004.01.039.

(收稿日期 2018-04-26; 修回日期: 2018-07-19)

(本文编辑: 谢武英)

University from February 2017 to April 2018, and they were divided into CHD group ($n=81$) and non-CHD group ($n=58$) according to the coronary angiography examination results. General information and laboratory examination results were compared between the two groups, and binary Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of CHD. **Results** Male proportion, positive rates of smoking history and diabetes history in CHD group were statistically significantly higher than those in non-CHD group ($P<0.05$), while no statistically significant differences of age, positive rate of drinking history or hypertension history, or incidence of hyperlipidaemia was found between the two groups ($P>0.05$). WBC and serum clusterin level in CHD group were statistically significantly higher than those in non-CHD group ($P<0.05$), while no statistically significant differences of PLT, UA, serum level of TC, TG, HDL, LDL or FIB was found between the two groups ($P>0.05$). Binary Logistic regression analysis results showed that, male [$OR=3.154, 95\%CI(1.285, 7.736)$] and diabetes history [$OR=3.624, 95\%CI(1.296, 10.136)$] were risk factors of CHD, while serum clusterin level was the protective factor of CHD [$OR=0.924, 95\%CI(0.859, 0.995)$] ($P<0.05$). **Conclusion** Serum clusterin level is significantly elevated in patients with CHD, is the protective factor of CHD.

【Key words】 Coronary disease; Clusterin; Root cause analysis

近年来,我国冠心病诊断、治疗水平取得明显进步,但冠心病发病率、致死率仍呈现逐年升高趋势。目前,缺血再灌注治疗如经皮冠状动脉介入治疗(PCI)等是临床治疗冠心病的主要手段,但缺血再灌注损伤可导致心脏急性炎症、心肌梗死面积增大等^[1]。因此,积极寻找冠心病影响因素(危险因素和保护因素)以减少冠心病的发生仍是临床研究的重点之一。

簇集蛋白又称为载脂蛋白J(Apo J),是于1983年首次从公羊睾丸网液中分离得到,最初被命名为clustering,1992年更名为clusterin^[2];簇集蛋白的主要亚型是一种糖蛋白分泌的分子量为75~80 kDa的异源二聚体,其由 α 链和 β 链通过5个二硫键相连^[3]。近年研究表明,簇集蛋白是一种急性反应蛋白,可在心脏、肾脏、肺脏、胰腺、肝脏、脑、睾丸及前列腺等中合成^[4]并参与组织分化与重构、膜回收、脂质转运、细胞与基质间相互作用、细胞增殖、细胞凋亡等^[3]。正常生理情况下机体分泌的簇集蛋白量很少,脑梗死、2型糖尿病、动脉粥样硬化等患者体内簇集蛋白分泌明显增多并具有一定保护作用^[5-10],但目前簇集蛋白究竟是具有抗动脉粥样硬化作用还是促动脉粥样硬化作用仍存在一些争议。本研究旨在探讨血清簇集蛋白水平与冠心病的相关性,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2017年2月—2018年4月在武汉大学人民医院行冠状动脉造影检查的患者139例,根据冠状动脉造影结果分为冠心病组81例和非冠心病组58例。冠心病的诊断参照美国心脏病学会/美国心脏病协会(ACC/AHA)颁布的冠心病诊断标准^[11],排除伴有感染性疾病、自身免疫系统疾病(活动期)、肝肾功能不全、恶性肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、甲状腺功能亢进症者。本研究经武汉大学人民医院医学伦理委员会审核批准,所有患者签署知情同意书。

1.2 观察指标

1.2.1 一般资料 一般资料包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史、高脂血症发生情况,其中吸烟量 >1 支/d且吸烟时间持续1年以上定义为吸烟,饮酒量 >100 ml/d且饮酒时间持续1年以上定义为饮酒。

1.2.2 实验室检查指标 于入院后第2天采集所有患者空腹静脉血5 ml,置于血清分离管中,3 000 r/min离心10 min,取上清液并置于 -20 °C冰箱保存待测;采用全自动血液分析仪(日本Sysmex公司生产,型号:XE-2100)检测白细胞计数、血小板计数、尿酸;采用西门子ADIVA2400全自动生化分析仪检测血清总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白水平;采用Sysmex CA-7000全自动血凝仪检测血清纤维蛋白原水平;检测血清簇集蛋白水平前需将血标本在室温下放置2 h,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)进行检测,试剂盒购自武汉优尔生生命科学装备有限公司(编号:SEBI80Hu),并严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行数据处理,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用两独立样本 t 检验;计数资料分析采用 χ^2 检验;冠心病的影响因素分析采用二元Logistic回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 冠心病组患者男性比例、吸烟史阳性率、糖尿病病史阳性率高于非冠心病组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者年龄、饮酒史阳性率、高血压病史阳性率、高脂血症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表1)。

2.2 两组患者实验室检查指标比较 冠心病组患者白细胞计数、血清簇集蛋白水平高于非冠心病组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者血小板计数、尿酸及血清总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白、低密度脂蛋

白、纤维蛋白原水平比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$, 见表 2)。

2.3 冠心病的影响因素分析 以冠心病 (赋值: 否 =0, 是 =1) 为因变量, 以性别 (赋值: 女 =0, 男 =1)、吸烟史 (赋值: 无 =0, 有 =1)、糖尿病病史 (赋值: 无 =0, 有 =1)、白细胞计数 (赋值: 实测值)、血清簇集蛋白水平 (赋值: 实测值) 为自变量进行二元 Logistic 回归分析, 结果显示, 男性、糖尿病病史是冠心病的危险因素, 而血清簇集蛋白水平是冠心病的保护因素 ($P<0.05$, 见表 3)。

表 3 冠心病影响因素的二元 Logistic 回归分析
Table 3 Binary Logistic regression analysis on influencing factors of coronary heart disease

变量	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR (95%CI)
男性	1.149	0.458	6.292	0.012	3.154 (1.285, 7.736)
吸烟史	0.400	0.497	0.650	0.420	1.492 (0.564, 3.949)
糖尿病病史	1.288	0.525	6.021	0.014	3.624 (1.296, 10.136)
白细胞计数	-0.125	0.103	1.484	0.223	0.883 (0.722, 1.079)
簇集蛋白	-0.079	0.037	4.416	0.036	0.924 (0.859, 0.995)

3 讨论

目前, 我国冠心病发病率、致死率仍较高, 已成为严重威胁居民身心健康及生命安全的主要疾病之一, 明确冠心病危险因素是临床有效防治冠心病的前体, 也是心血管领域研究热点之一。既往研究表明, 簇集蛋白参与人体脂质转运、细胞增殖、细胞凋亡等, 并与多种心血管疾病有关^[3], 但簇集蛋白与冠心病的具体关系尚不十分清楚。有研究表明, 簇集蛋白可能通过逆向转运胆固醇而发挥心肌细胞保护作用, 其机制如下: 簇集蛋

白通过与载脂蛋白 A1 (Apo A1)、载脂蛋白 E (Apo E) 结合而构成高密度脂蛋白, 而高密度脂蛋白可将胆固醇转运至肝细胞并经肝细胞代谢为胆汁酸, 从而降低胆固醇含量, 减少冠状动脉粥样硬化的发生^[12]。此外, 簇集蛋白还可抑制血管平滑肌细胞增殖、迁移、黏附等^[13], 具有抗炎、抗氧化应激、抗细胞凋亡作用, 有利于保护受损的血管内皮^[14-15]。

HAMADA 等^[16] 研究发现, 簇集蛋白与心血管疾病如动脉粥样硬化、急性心肌梗死、心肌炎等密切相关; KRIJNEN 等^[7] 研究进行的体外试验结果显示, 簇集蛋白对心肌细胞具有保护作用, 心肌细胞诱导缺血后内源性簇集蛋白合成增加, 而给予外源性簇集蛋白有利于减轻心肌细胞缺血损伤^[7]; VAN 等^[17] 研究结果显示, 静脉给予簇集蛋白可使大鼠心肌梗死面积缩小 75%, 病死率降低 23% 并且对炎性反应无明显影响; POULAKOU 等^[18] 研究结果显示, 冠心病患者血清簇集蛋白水平高于非冠心病患者, 提示血清簇集蛋白水平可作为冠心病的新型生物学标志物; 翟天姝^[19] 研究发现, 早发冠心病患者血清簇集蛋白水平升高。

本研究结果显示, 冠心病患者男性比例、吸烟史阳性率、糖尿病病史阳性率、白细胞计数及血清簇集蛋白水平高于非冠心病组, 进一步行二元 Logistic 回归分析显示, 男性、糖尿病病史是冠心病的危险因素, 而血清簇集蛋白水平是冠心病的保护因素, 提示冠心病患者血清簇集蛋白水平明显升高, 簇集蛋白可能有一定抗动脉粥样硬化作用; 但本研究样本量较小, 可能存在一定选择偏移, 簇集蛋白与冠心病的具体关系及相关作用机制仍需前瞻性、多中心研究进一步明确, 以为临床有效治疗冠心病提供新靶点、新思路。

表 1 两组患者一般资料比较
Table 1 Comparison of general information between the two groups

组别	例数	男性 [n (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	吸烟史 [n (%)]	饮酒史 [n (%)]	高血压病史 [n (%)]	糖尿病病史 [n (%)]	高脂血症 [n (%)]
非冠心病组	58	26 (44.8)	63.1 \pm 11.7	10 (17.2)	6 (10.3)	29 (50.0)	7 (12.1)	12 (20.7)
冠心病组	81	62 (76.5)	64.6 \pm 10.5	30 (37.0)	13 (16.0)	52 (64.2)	27 (33.3)	13 (16.0)
$\chi^2 (t)$ 值		14.636	0.832 ^a	6.462	1.711	2.802	8.271	0.493
P 值		<0.001	0.407	0.011	0.425	0.094	0.004	0.482

注: ^a 为 t 值

表 2 两组患者实验室检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of laboratory examination results between the two groups

组别	例数	白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	血小板计数 ($\times 10^9/L$)	尿酸 ($\mu\text{mol/L}$)	总胆固醇 (mmol/L)	三酰甘油 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	纤维蛋白原 (g/L)	簇集蛋白 (ng/L)
非冠心病组	58	6.2 \pm 1.8	199.6 \pm 60.2	375.9 \pm 95.3	5.2 \pm 3.6	1.6 \pm 1.0	1.1 \pm 0.4	2.3 \pm 0.6	2.8 \pm 0.8	11.2 \pm 4.7
冠心病组	81	7.1 \pm 2.4	212.5 \pm 70.3	368.2 \pm 101.1	5.4 \pm 4.6	1.5 \pm 0.7	1.1 \pm 0.3	2.2 \pm 0.8	3.0 \pm 1.0	13.6 \pm 6.8
t 值		2.585	1.129	0.457	0.361	1.247	0.775	0.568	1.562	2.302
P 值		0.011	0.261	0.649	0.719	0.215	0.439	0.571	0.121	0.023

作者贡献: 吴耀杰进行试验设计与实施、资料收集、整理、撰写论文并对文章负责; 陈玺宇、范稣圳进行试验实施、评估、资料收集; 徐林进行质量控制及审校。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] KRIJNEN P A, MEISCHL C, NIJMEIJER R, et al. Inhibition of sPLA2-IIA, C-reactive protein or complement: new therapy for patients with acute myocardial infarction? [J]. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*, 2006, 6 (2): 113-123.
- [2] WU Z C, YU J T, LI Y, et al. Clusterin in Alzheimer's disease [J]. *Adv Clin Chem*, 2012, 56: 155-173.
- [3] RIZZI F, COLETTA M, BETTUZZI S. Clusterin (CLU): from one gene and two transcripts to many proteins [J]. *Adv Cancer Res*, 2009, 104: 9-23. DOI: 10.1016/S0065-230X(09)04013-5.
- [4] PARK S, MATHIS K W, LEE I K. The physiological roles of apolipoprotein J/clusterin in metabolic and cardiovascular diseases [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2014, 15 (1): 45-53. DOI: 10.1007/s11154-013-9275-3.
- [5] 王京娥, 陈燕, 高山, 等. 血清簇集蛋白、和肽素和抵抗素检测在2型糖尿病急性脑梗死治疗中的临床意义 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26 (29): 3257-3259.
- [6] POULAKOU M V, PARASKEVAS K I, VLACHOS I S, et al. Effect of statins on serum apolipoprotein j and paraoxonase-1 levels in patients with ischemic heart disease undergoing coronary angiography [J]. *Angiology*, 2008, 59 (2): 137-144. DOI: 10.1177/0003319707311722.
- [7] KRIJNEN P A, CILLESEN S A, MANOE R, et al. Clusterin: a protective mediator for ischemic cardiomyocytes? [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 289 (5): H2193-2202. DOI: 10.1152/ajpheart.00355.2005.
- [8] ZOUBEIDI A, GLEAVE M. Small heat shock proteins in cancer therapy and prognosis [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44 (10): 1646-1656. DOI: 10.1016/j.biocel.2012.04.010.
- [9] ZHENG X, VLADAU C, ZHANG X, et al. A novel in vivo siRNA delivery system specifically targeting dendritic cells and silencing CD40 genes for immunomodulation [J]. *Blood*, 2009, 113 (12): 2646-2654. DOI: 10.1182/blood-2008-04-151191.
- [10] KIM J H, YU Y S, KIM J H, et al. The role of clusterin in in vitro ischemia of human retinal endothelial cells [J]. *Curr Eye Res*, 2007, 32 (7/8): 693-698. DOI: 10.1080/02713680701487871.
- [11] FOX K, GARCIA M A, ARDISSINO D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27 (11): 1341-1381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl001.
- [12] BETTUZZI S. Conclusions and perspectives [J]. *Adv Cancer Res*, 2009, 105: 133-150. DOI: 10.1016/S0065-230X(09)05008-8.
- [13] SIVAMURTHY N, STONE D H, LOGERFO F W, et al. Apolipoprotein J inhibits the migration, adhesion, and proliferation of vascular smooth muscle cells [J]. *J Vasc Surg*, 2001, 34 (4): 716-723. DOI: 10.1067/mva.2001.116301.
- [14] STROCCHI P, SMITH M A, PERRY G, et al. Clusterin up-regulation following sub-lethal oxidative stress and lipid peroxidation in human neuroblastoma cells [J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27 (11): 1588-1594. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.09.019.
- [15] RATHORE J A, SALEEM M, AHMED M. Risk factors for acute myocardial infarction [J]. *Medical Forum Monthly*, 2014, 25 (4): 60-62.
- [16] HAMADA N, MIYATA M, ETO H, et al. Loss of clusterin limits atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via reduced expression of Egr-1 and TNF-alpha [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18 (3): 209-216.
- [17] VAN D A, VERMOND R A, KRIJNEN P A, et al. Intravenous clusterin administration reduces myocardial infarct size in rats [J]. *Eur J Clin Invest*, 2010, 40 (10): 893-902. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2010.02345.x.
- [18] POULAKOU M V, PARASKEVAS K I, WILSON M R, et al. Apolipoprotein J and leptin levels in patients with coronary heart disease [J]. *Vivo*, 2008, 22 (4): 537-542.
- [19] 翟天姝. 脂肪细胞因子 Proneurotensin、Clusterin 与肥胖及早发冠心病的相关性研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2017.
(收稿日期: 2018-05-13; 修回日期: 2018-07-20)
(本文编辑: 刘新蒙)