

临床研究

DOI: 10.3969/j.issn.0253-3626.2013.02.022

瘦素、脂肪酸合成酶、雌激素与冠状动脉血管钙化的关系

陈 杰¹, 张丽华¹, 牛少辉¹, 杨继涛²

(郑州大学第二附属医院 1. 心血管内科; 2. 心外科, 郑州 450014)

【摘要】目的:探讨瘦素、脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase, FAS)以及雌激素(estrogen, E)与冠脉血管钙化的关系。**方法:**将研究对象根据冠脉造影分为冠心病组(98 例:男 53 例,女 45 例)和非冠心病组(89 例:男 47 例,女 42 例),对纳入对象分别计算各冠状动脉钙化积分及冠脉总钙化积分,同时用放射免疫法检测血清瘦素、FAS、E、甘油三酯(triglyceride, TG)、胆固醇(total cholesterol, TC)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、血清磷(P^{3-})、血清钙(Ca^{2+})水平。**结果:**冠心病组血清 FAS、瘦素及钙化积分显著高于非冠心病组($P<0.05$),而血清 E 水平显著低于非冠心病组($P<0.05$);冠脉钙化水平与瘦素($r=0.640, P<0.05$)、FAS($r=0.420, P<0.05$)、TG($r=0.120, P<0.05$)、TC($r=0.179, P<0.05$)、CRP($r=0.125, P<0.05$)呈正相关,与 E($r=-0.453, P<0.05$)、HDL-C($r=-0.110, P<0.05$)呈负相关;进入回归方程的因素为瘦素、FAS、E、TG、TC、HDL-C。**结论:**冠心病患者血清 E 水平显著低,提示 E 可能具有保护血管、拮抗钙化的效应;而患者血清瘦素、FAS 浓度水平明显升高,瘦素、FAS 水平可能参与血管钙化的发生发展。

【关键词】瘦素;脂肪酸合成酶;雌激素;冠状动脉血管钙化**【中国图书分类法分类号】**R541.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-07-08

Relationship between serum levels of leptin, FAS, estrogen and cardiovascular calcification

CHEN Jie¹, ZHANG Lihua¹, NIU Shaohui¹, YANG Jitao²

(1. Department of Vasculocardiology; 2. Department of Cardiac Surgery, the Second Affiliated Hospital, Zhengzhou University)

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between serum levels of leptin, fatty acid synthase (FAS), estrogen (E) and cardiovascular calcification. **Methods:** Totally 187 patients were divided into two groups by coronary angiography: coronary heart disease group ($n=98$, 53 males and 45 females) and non-coronary heart disease group ($n=89$, 47 males and 42 females). Coronary artery calcification scores were calculated respectively in two groups. Meanwhile, serum levels of leptin, FAS, E, triglyceride (TG), total cholesterol (TC), C-reactive protein (CRP), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), P^{3-} and Ca^{2+} of the two groups were measured by radioimmunoassay. **Results:** Serum leptin and FAS concentrations as well as coronary artery calcification scores were significantly higher in coronary heart disease group than in non-coronary heart disease group ($P<0.05$). But the serum level of E was lower in coronary heart disease group than in non-coronary heart disease group ($P<0.05$). Level of cardiovascular calcification was positively correlated with leptin ($r=0.640, P<0.05$), FAS ($r=0.420, P<0.05$), TG ($r=0.120, P<0.05$), TC ($r=0.179, P<0.05$), CRP ($r=0.125, P<0.05$) but negatively with E ($r=-0.453, P<0.05$) and HDL-C ($r=-0.110, P<0.05$). Stepwise multiple regression analysis showed that factors of leptin, FAS, E, TG, TC and HDL-C entered the regression equation. **Conclusions:** Serum level of E is lower in those with coronary heart disease, which suggests that E may protect cardiovascular by antagonizing vascular calcification. Serum leptin and FAS concentrations of those with coronary heart disease are significantly increased indicating that leptin and FAS may promote the development of cardiovascular calcification.

【Key words】leptin; fatty acid synthase; estrogen; cardiovascular calcification

随着 CT 技术的逐渐成熟,冠心病患者存在的冠状动脉血管钙化的问题引起了人们的重视,冠脉钙化是指冠脉硬化斑中的钙盐沉积,尸检和冠状动

脉造影均已证实冠脉钙化与冠脉粥样硬化以及冠脉疾病有直接联系。因此,冠脉钙化的检出即意味着亚临床动脉粥样硬化的存在,其病因学方面的研究已成为热点。研究显示^[1-2]冠脉钙化积分越高,狭窄的程度越严重和(或)冠脉狭窄支数越多,两者呈正相关。由冠脉钙化诊断冠状动脉重度狭窄($\geq$

作者介绍:陈 杰, Email: chenjie19870218@126.com,

研究方向:动脉硬化治疗与研究。

通信作者:张丽华, Email: zlhxp@126.com。

75%)的敏感性为 94%特异性为 76%。有研究提出瘦素可能是冠状动脉粥样硬化发生的重要机制之一,Casabiell 等^[3]研究表明雌激素(estrogen,E)可以促进脂肪细胞分泌瘦素,而脂肪酸合成酶(fatty acid synthetase,FAS)脂肪合成过程的关键酶之一。本研究通过对冠脉血管钙化患者血清瘦素、FAS、E 浓度的检测,探讨血清瘦素、FAS、E 浓度水平与血管钙化的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 冠心病患者的选择 收集 2008 年 1 月至 2012 年 1 月在郑州大学第二附属医院心血管内科住院患者 187 例。其中经冠脉造影分为冠心病组[共 98 例,男 53 例,女 45 例,年龄 30~70 岁,平均(47.5±11.6)岁]和非冠心病组[共 89 例,男 47 例,女 42 例,年龄 31~72 岁,平均(45.3±13.3)岁]。冠心病的诊断按照 WHO 冠心病诊断标准为冠脉造影至少 1 支主要冠状动脉或其分支的内径有≥50%的狭窄,非冠心病组冠状动脉内径狭窄不超过 50%。凡入选者均进行详细的病史询问和仔细的体格检查,排除标准:使用过利尿剂的患者和有严重感染、肿瘤、外伤、脑、肺、肝、肾及内分泌疾病者等。

1.2 研究方法

1.2.1 CT 检查及钙化积分的计算 常规扫描范围从气管隆突水平至心尖部,覆盖整个心脏。以单层扫描方式,扫描厚度 3 mm,间距 3 mm,射线条件 130 kV,630 mA,扫描时间 100 ms。Agaston 首次报道冠状动脉钙化的积分方法并为大多数人所接受,钙化积分条件为:CT 值>130 HU,钙化面积>1 mm²;钙化积分=钙化面积×钙化灶峰值记分。记分规定:1 分:130~199 HU;2 分:200~299 HU;3 分:300~399 HU;4 分:≥400 HU,通过计算机自动计算各支冠脉钙化面积及积分,各冠脉的钙化积分总和为冠脉总钙化积分^[4]。当钙化积分为 100~400,一般意味着有冠状动脉狭窄或冠心病存在;如钙化积分高于 400,则提示有严重的冠脉狭窄。

1.2.2 标本的采集 所有入选者禁食 12~14 h,于晨起空腹取肘静脉血 6 ml,检测常规项目包括总胆固醇(total chole-

sterol,TC),高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol,HDL-C),低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol,LDL-C),甘油三酯(triglyceride,TG),血清钙(Ca²⁺),血清磷(P³⁺),C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP);ELISA 法测定血清瘦素、FAS、E 的水平。如血样不能即刻分析则于-20℃冰箱保存备用。

1.2.3 实验室检查 使用日立 7600 全自动生化分析仪测定常规项目,ELISA 法测定血清瘦素、FAS 及 E 浓度水平,试剂盒购自郑州博瑞生物科技有限公司。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间瘦素、FAS 及 E 浓度的比较采用两独立样本 *t* 检验;冠心病危险因素相关性分析采用 Spearman 相关分析法;多重线性回归分析各因素对血管钙化的影响。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般临床指标水平比较

冠心病组患者血 TG、TC、HDL-C、CRP 水平高于非冠心病组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 2 组患者钙化积分比较

冠心病组患者钙化积分高于非冠心病组($P < 0.05$),见表 2。

2.3 2 组患者血清瘦素、FAS 及 E 浓度水平比较

冠心病组血 E 水平显著低于非冠心病组($P < 0.05$),而血清瘦素、FAS 显著高于非冠心病组($P < 0.05$),见表 2。

2.4 关联性分析

2.4.1 瘦素、FAS、E 与冠脉血管钙化相关性分析 瘦素、FAS 分别与冠脉血管钙化指标冠脉钙化积分($r_{s_leptin}=0.640, P < 0.05$; $r_{s_FAS}=0.420, P < 0.05$)呈正相关,E 与冠脉血管钙化指标冠脉钙化积分($r_{s_E}=-0.453, P < 0.05$)呈负相关。

2.4.2 冠脉血管钙化与一般危险因素的相关性 冠脉血管钙化指标冠脉钙化积分分别与 TG($r_s=0.120, P < 0.05$),TC($r_s=0.179, P < 0.05$),CRP($r_s=0.125, P < 0.05$)呈正相关;与 HDL-C($r_s=-0.110, P < 0.05$)呈负相关。

2.5 以钙化积分为因变量的多元逐步线性回归分析

冠心病组中模型诊断入选的因素有:瘦素、FAS、E、TG、

表 1 2 组临床指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of clinical index between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	CRP (mg/L)	Ca ²⁺ (mmol/L)	P ³⁺ (mmol/L)
冠心病组	98	2.31 ± 0.79 ^a	5.88 ± 1.12 ^a	0.99 ± 0.13 ^a	3.51 ± 1.05	20.34 ± 0.45 ^a	2.47 ± 0.55	1.99 ± 0.11
非冠心病组	89	1.35 ± 1.96	4.05 ± 1.38	1.06 ± 0.27	2.90 ± 1.29	17.92 ± 0.56	1.78 ± 0.34	1.12 ± 0.23

注:a,与非冠心病组比较, $P < 0.05$

表 2 两组血清瘦素、FAS、E 浓度及钙化积分水平比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum levels of leptin,FAS,E and cardiovascular calcification scores between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	瘦素 (ng/ml)	FAS (μg/L)	E (ng/L)	钙化积分
冠心病组	98	12.31 ± 0.81 ^a	14.78 ± 1.02 ^a	78.16 ± 9.13 ^a	612 ± 105 ^a
非冠心病组	89	4.95 ± 0.76	3.45 ± 0.83	55.16 ± 8.77	85 ± 23

注:a,与非冠心病组比较, $P < 0.05$

表 3 以钙化积分为因变量的多元逐步线性回归分析
Tab.3 Stepwise multiple linear regression for cardiovascular calcification scores

变量	偏回归系数 (β)	标准回归系数	t 值
瘦素	0.349	0.587	11.451
FAS	0.378	0.274	4.980
E	-0.297	-0.308	3.701
TC	0.471	0.193	5.640
TG	0.377	0.209	4.432
HDL	-0.440	-0.140	3.970

注:均为 $P < 0.05$

TC、HDL-C,见表 3。

3 讨 论

冠心病是一种发病率高且严重危害健康的心血管疾病,其病因的研究主要包括脂质过氧化物作用、钙超负荷、溶酶体作用、线粒体受损以及代谢终产物作用等学说^[5]。冠状动脉粥样硬化早期病理表现为脂质沉着。以后平滑肌细胞逐渐增生、泡沫细胞形成、纤维组织沉积,使动脉内膜发生局灶性增厚形成向管腔内突出的纤维斑块。纤维斑块伴随钙化、出血和血栓称为复合斑块。钙复合颗粒主要沉积在粥样瘤深部,使斑块变硬、变脆,容易碎裂,从而导致局部出血及血栓形成,使斑块扩大^[6]。瘦素是脂肪细胞肥胖基因表达的一种激素,主要由脂肪组织合成。Kang 等^[7]研究发现,高浓度瘦素可使巨噬细胞内胆固醇酯化,促进泡沫细胞形成,还可通过慢性氧化应激,引起内皮细胞损伤及平滑肌细胞增殖,是动脉粥样硬化的始发机制。FAS 是脂肪酸合成过程中的一个关键酶,脂肪的沉积是冠状动脉粥样硬化进展的重要因素。研究表明,瘦素可通过 JAK-STAT 途径介导的细胞因子信号转导抑制因子-3 信号通路导致 FAS 的表达量增加^[8-9]。流行病学资料显示,绝经后女性、男性冠心病发病率高于绝经前女性。Casabiell 等^[3]研究显示,雌二醇和地塞米松能够刺激女性离体的脂肪细胞,使其分泌瘦素增加,但对男性脂肪细胞却不起作用。本研究结果显示,冠心病患者 TC、TG、LDL-C 及 CRP 显著高于非冠心病组,而 HDL-C 显著低于非冠心病组,且冠脉钙化程度与 TC、TG、LDL-C 及 CRP 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关;冠心病组瘦素、FAS 水平、冠脉钙化积分高于非冠心病组,并与钙化程度成正相关;而血清 E 水平低于非冠心病,并与钙化程度成负相关,提示血清瘦素、FAS、冠脉钙化积分水平的升高,E 水平的降低可能与冠心病的发生有关,冠脉钙化积分越高,冠心病发作可能性越大。多元线性逐步回归分析,对冠脉血管钙化影响大小依次为瘦素、E、FAS,

TG、TC、HDL-C,其中 E、HDL-C 为保护因素,而瘦素、FAS 为冠心病致病因素,提示瘦素、FAS 水平是冠心病的危险因素,而 E 可能是冠心病的保护因素。推测在肥胖、高血脂、吸烟等危险因素影响下,患者体内血清瘦素、FAS 水平表达的升高,E 水平表达的降低,可能通过某种途径促进冠状动脉血管钙化,而导致冠心病的发生,具体机制尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 汪蔚青,金惠根,尚孝堂,等.多排螺旋 CT 冠状动脉钙化积分与冠心病关系的研究[J].介入放射学杂志,2003,12(6):454-455.
Wang W Q, Jin H G, Shang X T, et al. The relationship between multi-slice spiral CT coronary artery calcification score and coronary heart disease[J]. Interventional Radiology, 2003, 12(6):454-455
- [2] Moser K W, O'Keefe J H Jr, Bateman T M, et al. Coronary calcium screening in asymptomatic patients as a guide to risk factor modification and stress myocardial perfusion imaging[J]. J Nucl Cardiol, 2003, 10(5):590-598.
- [3] Casabiell X, Pineiro V, Peino R, et al. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate Leptin release in women, but not in men[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(6):2149-2155.
- [4] 孙福成, 吴国庚, 杨 明, 等. 电子束 CT 冠状动脉钙化积分测定在老年人冠心病诊断中的意义[J]. 中华老年医学杂志, 2001, 2(20): 16-18.
Sun F C, Wu G G, Yang M, et al. The significance of coronary artery calcification score by electric beam computed tomography for diagnosis of coronary heart disease in the elderly[J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2001, 2(20):16-18.
- [5] 杨海玉, 曾玉杰, 黄占军. 曲美他嗪对心肌缺血时细胞骨架损伤的作用[J]. 中国心血管杂志, 2003, 6(8):425-428.
Yang H Y, Zeng Y J, Huang Z J. Effects of trimetazidine on myocytoskeleton in ischemic myocardium[J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2003, 6(8):425-428.
- [6] 魏岚萍, 赵成英. 冠脉钙化与冠心病[J]. 国外医学·心血管疾病分册, 1996, 23(1):6-9.
Wei L P, Zhao C Y. Coronary calcification and coronary heart disease[J]. Foreign Medical Science·Section of Cardiovascular Disease, 1996, 23(1):6-9.
- [7] Kang S M, Kwon H M, Hong B K, et al. Expression of leptin receptor (Ob-R) in human atherosclerotic lesions: potential role in intimal neovascularization[J]. Yonsei Med J, 2000, 41(1):68-75.
- [8] 冷俊楠, 赵素梅, 高士争. Leptin 介导的 SOCS3 信号通路研究进展[J]. 云南农业大学学报, 2011, 26(3):405-411.
Leng J N, Zhao S M, Gao S Z. Research progress on leptin-mediated SOCS3 signaling pathway[J]. Journal of Yunnan Agricultural University, 2011, 26(3):405-411.
- [9] Bullock A N, Rodriguez M C, Debreczeni J E, et al. Structure of the SOCS4-ElonginB/C complex reveals a distinct SOCS box interface and the molecular basis for SOCS-dependent EGFR degradation[J]. Structure, 2007, 15(11):1493-1504.

(责任编辑:关蕴良)