

临床血清学研究

DOI:10.11699/cyxb20130523

血浆 E-FABP 与 FASN 蛋白水平与人股动脉粥样硬化关系

陈斌¹,周志强¹,陈杰²,杨国栋³,吴成稳¹,马速佳¹

(1. 郑州大学第二附属医院血管外科,郑州 450014;2. 郑州大学第二附属医院心内科,郑州 450014;

3. 河南科技大学第一附属医院血管外科,洛阳 471000)

【摘要】目的:探讨血浆表皮型脂肪酸结合蛋白(epidermal fatty acid binding protein,E-FABP)与脂肪酸合成酶(fatty acid synthase,FASN)蛋白水平与人股动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)及相关危险因素的关系。**方法:**对 178 例患者行股动脉彩超检查并测定股动脉内膜中层厚度(intimal medial thickness,IMT),根据股动脉 IMT 分为股 AS 组(128 例)和对照组(50 例),测定空腹血浆 E-FABP、FASN 蛋白水平,分析其与股 AS 及危险因素的关系。**结果:**与对照组比较,股 AS 患者血浆中 E-FABP 与 FASN 蛋白水平增高($P<0.05$),血浆 E-FABP 与 FASN 水平呈正相关($P<0.05$),血浆 E-FABP 水平与年龄、体质指数(body mass index,BMI)、甘油三酯(triglyceride,TG)、脂联素、C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)、IMT 呈正相关($P<0.05$),血浆 FASN 水平与年龄、BMI、空腹血糖(fasting blood-glucose,FPG)、稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance index,HOMA-IR)、TG、脂联素、CRP、IMT 呈正相关($P<0.05$),血浆 E-FABP、FASN 与高密度脂蛋白-胆固醇呈负相关($P<0.05$);Logistic 回归分析表明:年龄、FASN、E-FABP、HOMA-IR、CRP、TG 是股 AS 的危险因素($P<0.05$)。**结论:**股 AS 与血浆 E-FABP、FASN 水平相关联,可能成为新的诊断与评价人股 AS 的循环标志。

【关键词】股动脉粥样硬化;脂肪酸结合蛋白;脂肪酸合成酶**【中国图书分类法分类号】**R654.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-08-12

Relationship of plasma E-FABP and FASN with atherosclerosis of human femoral artery

CHEN Bin¹,ZHOU Zhiqiang¹,CHEN Jie²,YANG Guodong³,WU Chengwen¹,MA Sujia¹

(1. Department of Vascular Surgery,the Second Affiliated Hospital,Zhengzhou University;

2. Department of Cardiology,the Second Affiliated Hospital,Zhengzhou University;

3. Department of Vascular Surgery,the First Affiliated Hospital,Henan University of Science and Technology)

【Abstract】Objective:To investigate the relationship of plasma protein levels of epidermal fatty acid binding protein(E-FABP) and fatty acid synthase(FASN) with risk factors of human femoral atherosclerosis. **Methods:**One hundred and seventy-eight patients were detected by color Doppler with intimal-media thickness(IMT) measurement. Then,patients were divided into femoral atherosclerosis group($n=128$) and control group($n=50$) according to IMT. Fasting protein levels of E-FABP and FASN in plasma were detected and their relationship with femoral atherosclerotic risk factors was measured. **Results:**Plasma protein levels of E-FABP and FASN in atherosclerotic group were increased compared with those in control group($P<0.05$). Correlation analysis showed that there was a positive correlation between plasma levels of E-FABP and FASN($P<0.05$). E-FABP level was correlated positively with age,body mass index(BMI),triglyceride(TG),adiponection,C reactive protein(CRP) and IMT($P<0.05$). FASN level was correlated positively with age,BMI,fasting plasma glucose,homeostasis model assessment-insulin resistance(HOMA-IR),TG,adiponection,CRP and IMT($P<0.05$). Plasma levels of E-FABP and FASN were negatively correlated with high-density lipoprotein-cholesterol($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that age,FASN,E-FABP,HOMA-IR,CRP and TG were the risk factors of femoral atherosclerosis($P<0.05$). **Conclusions:**Femoral atherosclerosis associated with plasma levels of E-FABP and FASN,which maybe a new circulating biomarker in diagnosis and evaluation of human femoral atherosclerosis.

【Key words】femoral atherosclerosis;epidermal fatty acid binding protein;fatty acid synthase

股动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是全身 AS 病变的重要组成部分,研究^[1]表明 AS 是血脂紊乱和炎症反应共同参与的慢性疾病。表皮型脂肪酸结合

蛋白(epidermal fatty acid binding protein,E-FABP)是脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding proteins,FABPs)的一个亚型,是能把长链脂肪酸从细胞膜转运到细胞内利用位点,在长链脂肪酸的代谢中起重要作用的一种低分子质量的胞浆蛋白^[2]。脂肪酸合成酶(fatty acid synthase,FASN)是多功能酶,参与长链脂肪酸

作者介绍:陈斌,Email:chinachenbin000@163.com,

研究方向:外周血管疾病的诊断与治疗。

通信作者:周志强,Email:qiang6364@sohu.com。

的合成过程,研究表明乳腺癌中 E-FABP 可能结合和转运 FASN 合成的长链脂肪酸到细胞内代谢位点^[3]。血浆中 E-FABP 与 FASN 蛋白水平与人股 AS 的关系尚未见报道,本实验通过测定血浆 E-FABP 与 FASN 蛋白水平,旨在分析其与人股 AS 的发病及危险因素的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

178 例 2010 年 9 月至 2012 年 7 月在郑州大学第二附属医院行股动脉彩超的住院患者,根据股动脉内膜中层厚度(intimal medial thickness,IMT)分为 2 组:AS 组 128 例,年龄 40~85 岁,平均 (50.4 ± 10.8) 岁,男性 81 例,女性 47 例,纳入标准为彩超测定股动脉 $IMT \geq 1$ mm。对照组 50 例,年龄 30~81 岁,平均 (45.6 ± 12.1) 岁,男性 30 例,女性 20 例,纳入标准为彩超测定股动脉 $IMT < 1$ mm。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:所有患者均排除糖尿病,肿瘤、脑血管疾病、肾、肝、肺等慢性疾病、肝炎等传染病及近期应用调脂药者等。每位受试患者签订《股动脉粥样硬化斑块研究知情同意书》。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 所有受检验者均按统一表格进行问诊糖尿病病史、高血压病史、冠心病病史、脑血管病史、周围血管病史及最近服药病史;测量身高、体质量等,计算体质指数(body mass index,BMI)=体质量(kg)/身高(m²)。

1.2.2 彩超检查 使用 PHILIPS IE 33 型彩色多普勒超声显象仪,探头频率 7.5 MHz,受检者取平卧位,充分暴露双侧下肢,分别探查双侧股动脉测量 IMT,IMT 值范围界定为:IMT<

1 mm 定为无 AS 形成,IMT ≥ 1 mm 确定有 AS 形成。

1.2.3 实验室检查 空腹 12 h 抽取外周肘静脉血,血浆标本贮藏于-80 ℃ 冰箱,空腹胰岛素(fasting insulin,FINS)、脂联素采用放射免疫法;空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)、甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、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)、C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)的检测采用日产 7600 型全自动分析仪。酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immuno sorbent assay,ELISA)法检测血浆 E-FABP、FASN 水平。计算稳态模型胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment-insulin resistance index,HOMA-IR): $FPG(\text{mmol/L}) \times FINS(\text{U/L})/22.5$ 。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。数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;相关性分析采用 *Pearson* 相关分析法,探讨 1 个因变量与多个自变量之间的依存关系,用 *Logistic* 回归法分析。所有数据进行正态性分布及方差齐性检验,非正态性分布的变量经自然对数转换后进行统计分析,所有检验均为双侧,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

详细情况见表 1。

2.2 2 组血浆 E-FABP、FASN 水平及股动脉 IMT 比较

与对照组比较,股 AS 组血浆 E-FABP 与 FASN 蛋白水平增高($t_{E-FABP}=2.53, P=0.014; t_{FASN}=2.17, P=0.035$),股动脉 IMT 增厚($t=3.73, P<0.001$),见表 2。

表 1 2 组临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

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

组别	例数(<i>n</i>)	年龄(年)	BMI(kg/m ²)	FPG(mmol/L)	FINS(U/L)	HOMA-IR	脂联素(mg/L)
股 AS 组	128	50.42 $\pm$ 10.8	26.31 $\pm$ 3.1	5.35 $\pm$ 2.42	15.81 $\pm$ 9.52	4.67 $\pm$ 3.13	7.21 $\pm$ 3.76
对照组	50	45.63 $\pm$ 12.1	25.94 $\pm$ 2.7	5.15 $\pm$ 1.97	14.75 $\pm$ 6.38	3.94 $\pm$ 3.64	8.47 $\pm$ 4.61
<i>P</i> 值		0.059	0.083	0.090	0.091	0.061	0.102
组别	例数(<i>n</i>)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HOMA-IR	
股 AS 组	128	5.31 $\pm$ 1.19 ^a	1.84 $\pm$ 1.12 ^a	1.09 $\pm$ 0.16 ^a	3.59 $\pm$ 1.18	4.14 $\pm$ 2.44 ^a	
对照组	50	4.15 $\pm$ 0.96	1.05 $\pm$ 0.78	1.40 $\pm$ 0.57	2.76 $\pm$ 0.69	2.92 $\pm$ 1.66	
<i>P</i> 值		0.035	0.015	0.024	0.070	<0.001	

注:a,与对照组比较, $P<0.05$

表 2 2 组血浆 E-FABP 与 FASN 蛋白水平及股动脉 IMT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison on serum levels of E-FABP and FASN and femoral arteries IMT between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	E-FABP(μg/L)	FASN(μg/L)	IMT(mm)
股 AS 组	128	3.81 $\pm$ 2.61 ^a	11.43 $\pm$ 3.62 ^a	1.21 $\pm$ 0.35 ^a
对照组	50	1.22 $\pm$ 0.86	3.56 $\pm$ 1.37	0.64 $\pm$ 0.27
<i>P</i> 值		0.014	0.035	<0.001

注:a,与对照组比较, $P<0.05$

2.3 血浆 E-FABP、FASN 水平与 AS 危险因素的关联性分析

结果见表 3、表 4。

表 3 血浆 E-FABP 浓度与 AS 危险因素关联性分析
Tab.3 Correlations between serum E-FABP levels and atherosclerotic risk factors

危险因素	r 值	P 值
年龄(年)	0.280	<0.001
BMI(kg/m ²)	0.131	0.032
FPG(mmol/L)	0.156	0.085
FINS(U/L)	0.113	0.070
HOMA-IR	0.111	0.078
TC(mmol/L)	0.152	0.094
TG(mmol/L)	0.196	0.021
HDL-C(mmol/L)	-0.178	0.038
LDL-C(mmol/L)	0.099	0.097
CRP(mg/L)	0.301	<0.001
脂联素(mg/L)	-0.132	<0.001
FASN(μg/L)	0.673	<0.001
股动脉 IMT(mm)	0.374	<0.001

表 4 血浆 FASN 浓度与 AS 危险因素的关联性分析
Tab.4 Correlations between serum FASN levels and atherosclerotic risk factors

危险因素	r 值	P 值
年龄(年)	0.212	<0.001
BMI(kg/m ²)	0.247	0.022
FPG(mmol/L)	0.132	0.041
FINS(U/L)	0.130	0.069
HOMA-IR	0.310	0.006
TC(mmol/L)	0.148	0.081
TG(mmol/L)	0.311	0.019
HDL-C(mmol/L)	-0.217	0.035
LDL-C(mmol/L)	0.056	0.067
CRP(mg/L)	0.276	<0.001
脂联素(mg/L)	-0.230	<0.001
FASN(μg/L)	0.673	<0.001
股动脉 IMT(mm)	0.299	<0.001

2.4 股 AS 各危险因素的 Logistic 回归分析

选择年龄、BMI、FPG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、HDL-C、CRP、脂联素、FASN、E-FABP 等指标作为自变量,彩超测定股动脉 IMT ≥ 1 mm 界定为有 AS,股 AS 化作为因变量(有=1,无=0)行 Logistic 回归分析(筛选因素的判别水平设定为 0.05),结果示年龄、FASN、E-FABP、HDL-C、CRP、TG、HOMA-IR 进入方程,OR 值大于 1,说明年龄、FASN、E-FABP、HOMA-IR、CRP、TG 是股 AS 的危险因素($P<0.05$)。而 HDL-C 是股 AS 的保护因素($P<0.05$),见表 5。

表 5 股 AS 各危险因素的 Logistic 回归分析

Tab.5 Multi-factor Logistic regression analysis of risk factors for femoral arteries

参数	偏回归系数	标准回归系数	OR 值	P 值
年龄	0.047	0.042	1.048	<0.001
HOMA-IR	0.362	0.399	5.341	<0.001
HDL-C	-0.612	-0.589	0.872	0.002
CRP	0.578	0.631	1.342	0.003
FASN	0.597	0.612	1.453	0.012
E-FABP	0.510	0.544	1.399	0.025

3 讨论

随着生活水平提高和人口老龄化,AS 所致的心脑血管和外周动脉硬化闭塞等疾病已经严重威胁到人们的生命健康和生活质量,下肢 AS 闭塞是全身 AS 的局部表现。研究^[1]表明 AS 是血脂紊乱和炎症反应共同参与的慢性疾病。FABPs 最基本的功能是参与长链脂肪酸从细胞膜转运到脂肪酸在细胞内被利用的位置如巨噬细胞等的转运。E-FABP 是 FABPs 家族中一员,研究^[4]发现 ApoE-/-A-FABP-/- 鼠粥样斑块比(ApoE)-/-鼠减少,同时伴有巨噬细胞炎症蛋白 1 α 和肿瘤坏死因子- α 、单核细胞趋化蛋白 1 表达下降,表明脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(adipo-cyte fatty acid binding protein,A-FABP)促进 AS 发展的机制可能与炎症因子、化学趋化因子有关。长链脂肪酸可诱导 FABP 的表达^[5],研究^[6]显示 A-FABP 在人颈动脉粥样斑块中,特别是巨噬细胞中表达增高。FASN 是催化合成长链饱和脂肪酸的关键酶^[7]。Schneider 等^[8]研究发现,在特异性 FASN 基因缺失的巨噬细胞的 ApoE 敲除小鼠,给予高脂饮食后其动脉粥样斑块较野生小鼠明显缩小。Felton 等^[9]研究显示由 FASN 介导合成的饱和脂肪酸在不稳定斑块内的含量较高。既往的研究结果显示 E-FABP 与 FASN 在人股 AS 斑块中表达上调且呈正相关,且蛋白主要表达在炎性细胞和泡沫细胞浸润的区域。本实验结果显示,与对照组比较,股 AS 患者血浆中 E-FABP 与 FASN 蛋白水平增高,血浆 E-FABP 与 FASN 水平呈正相关,血浆 E-FABP 水平与年龄、BMI、TG、脂联素、CRP、IMT 呈正相关,血浆 FASN 水平与年龄、BMI、FPG、HOMA-IR、TG、脂联素、CRP、IMT 呈正相关,血浆 E-FABP、FASN 与 HDL-C 呈负相关;多因素分析表明:年龄、FASN、E-FABP、HOMA-IR、CRP、TG 是股 AS 的危险因素;HDL-C 是股 AS 的保护因素。提示血浆中 E-FABP 与 FASN 水平的上调可能与股 AS 的发生有关且其上调水平

临床血清学研究

DOI: 10.11699/cyxh20130524

新疆昌吉回族自治州结节性甲状腺肿术后
血清促甲状腺素水平与复发关系的研究曾剑锋¹, 杨跃超², 郭红², 吴亚涛², 刘雨雄², 卢璟²

(1. 福建医科大学附属第二医院普通外科, 泉州 362000; 2. 新疆昌吉回族自治州人民医院普通外科, 昌吉 831100)

【摘要】目的:研究新疆昌吉州结节性甲状腺肿术后血清促甲状腺素(thyroid-stimulating hormone, TSH)水平与复发的关系及影响因素, 进一步探讨结节性甲状腺肿术后抑制血清 TSH 值的合适水平。**方法:**回顾性分析新疆昌吉回族自治州人民医院 781 例结节性甲状腺肿手术患者, 按性别、年龄、最大结节径、结节数目及施行手术方式的不同分别统计不同术后血清 TSH 值范围内的患者例数, 统计分析术后复发率的差异。**结果:**结节性甲状腺肿术后复发组血清 TSH 水平为 (3.21 ± 1.34) mIU/L, 明显高于未复发组患者的 (1.09 ± 0.63) mIU/L, ($t=20.344$ 9, $P=0.000$ 0)。结节性甲状腺肿患者手术后随着血清中 TSH 水平的降低, 复发率逐渐降低, 但当 TSH 水平降低至 1.0 mIU/L 以下, 其复发率并不再继续下降。术后血清 TSH 水平在 4.5 mIU/L 以下, 甲状腺切除的范围越大, 其复发的机会就越低。当 TSH 水平超过 4.5 mIU/L, 仅甲状腺次全切除组复发率小于甲状腺部分切除术组及腺叶切除+峡部切除组, 后两组复发率差异无统计学意义($\chi^2=0.000$, $P=1.000$)。**结论:**在切除足够的甲状腺后, 抑制 TSH 至 1.0 mIU/L 以下水平, 能够最大限度地防止术后复发, 同时又可能降低因应用左旋甲状腺素带来的不良作用。

【关键词】促甲状腺素; 结节性甲状腺肿; 复发**【中国图书分类法分类号】**R653**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-11-18

作者介绍: 曾剑锋, Email: bbjian126@yahoo.com.cn,

研究方向: 甲状腺外科。

与脂质稳乱、胰岛素低抗和炎症有关, 而 HDL-C 是保护因素。故推测在高脂血症、胰岛素低抗、炎症及其它危险因素的暴露下, E-FABP 与 FASN 可能通过长链脂肪酸、氧化低密度脂蛋白等物质或其它途径激活上调相互促进表达, 而 E-FABP 的表达可能因 FASN 的过度表达而上调, 可能作为 FASN 信号系统的下游信号分子, 结合和转运 FASN 的合成产物至巨噬细胞等脂肪酸利用场所, 从而促使 AS 的发生发展。总之, 本研究初步表明, 股 AS 与血浆 E-FABP、FASN 水平相关联且随着脂质稳乱、胰岛素低抗和炎症等危险因素的增加, 表达水平越高, E-FABP、FASN 可能成为新的诊断与评价人股 AS 的循环标志。

参 考 文 献

- [1] Packard R R, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction[J]. Clin Chem, 2008, 54(1): 24-38.
- [2] Chmurzyńska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism[J]. J Appl Genet, 2006, 47(1): 39-48.
- [3] 李 华. 乳腺癌中脂肪酸合成酶相关信号转导分子的研究[D]. 四

川: 四川大学, 2007.

Li H. Detection and expression of FAS correlated signals in human breast cancer tissues[D]. Sichuan: Sichuan University, 2007.

- [4] Layne M D, Patel A, Chen Y H, et al. Role of macrophage-expressed adipocyte fatty acid binding protein in the development of accelerated atherosclerosis in hypercholesterolemic mice[J]. FASEB J, 2001, 15(14): 2733-2735.

- [5] Sharma M K, Denovan-Wright E M, Degraeve A, et al. Sequence, linkage mapping and early developmental expression of the intestinal-type fatty acid-binding protein gene (fabp2) from zebrafish (Danio rerio) [J]. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 2004, 138(4): 391-398.

- [6] Agardh H E, Folkersen L, Ekstrand J, et al. Expression of fatty acid-binding protein 4/aP2 is correlated with plaque instability in carotid atherosclerosis[J]. J Intern Medicine, 2011, 269(2): 200-210.

- [7] Puig T, Aguilar H, Cufi S, et al. A novel inhibitor of fatty acid synthase shows activity against HER2+ breast cancer xenografts and is active in anti-HER2 drug-resistant cell lines[J]. Breast Cancer Res, 2011, 13(6): R131.

- [8] Schneider J G, Yang Z, Chakravarthy M V, et al. Macrophage fatty acid synthase deficiency decreases diet-induced atherosclerosis[J]. J Biol Chem, 2010, 285(30): 23398-23409.

- [9] Felton C V, Crook D, Davies M J, et al. Dietary polyunsaturated fatty acids and composition of human aortic plaques[J]. Lancet, 1994, 344(8931): 1195-1196.

(责任编辑: 关蕴良)