

## • 临床研究 •

## 动脉粥样硬化患者血浆 apelin 水平的变化

王大为 付研 张立克 唐朝枢

**【摘要】** 目的 研究动脉粥样硬化患者血浆 apelin 水平的变化,并探讨 apelin 与动脉粥样硬化的关系及可能的影响因素。方法 选择动脉粥样硬化患者 40 例,非动脉粥样硬化对照者 30 例,用放射免疫法测定两组血浆 apelin 的水平,并测定两组体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)等指标并进行分析。结果 动脉粥样硬化组血浆 apelin 水平明显高于非动脉粥样硬化对照组,两组间 BMI、WHR、TC、LDL 有显著性差异。血浆 apelin 水平与 BMI、WHR 呈正相关。结论 动脉粥样硬化患者血浆 apelin 水平升高,并与 BMI 及 WHR 呈正相关,提示 apelin 可能参与肥胖相关的动脉粥样硬化的病理生理过程。

**【关键词】** 动脉粥样硬化;apelin

Plasma apelin concentration in patients  
with atherosclerosis

WANG Dawei, FU Yan, ZHANG Like, et al

Department of Internal Medicine, Affiliated Beijing Tongren Hospital, Capital Medical  
University, Beijing 100730, China

**【Abstract】** Objective To study the change of plasma apelin in patients with atherosclerosis and its relationship with atherosclerosis, and to analyse the possible relative factors. Methods Forty patients with atherosclerosis and other 30 patients without atherosclerosis as the control were enrolled. The concentration of plasma apelin was measured with radioimmunoassay. Body mass index (BMI), waist-hip ratio (WHR), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL) were measured and analysed. Results The plasma apelin level of the group with atherosclerosis was significantly higher than that of the control group without atherosclerosis, the differences in BMI, WHR, TC, LDL of two groups were statistically significant. The plasma apelin concentration was positively correlated with BMI and WHR. Conclusion Plasma apelin concentration is increased in the patients with atherosclerosis, and positively correlates with BMI and WHR. Apelin might be involved in the pathogenesis of obesity-related atherosclerosis.

**【Key words】** atherosclerosis; apelin

动脉粥样硬化是一个以局部突出表现为为主的全身性疾病,累及供应不同脏器或系统的动脉血管,可以导致一过性脑缺血发作、脑卒中,心绞痛、心肌梗死,间歇性跛行等严重后果。研究证实,动脉粥样硬化由多种危险因素促成,包括脂质代谢紊乱、高血压、吸烟、肥胖、糖尿病及糖耐量减低、高同型半胱氨酸血症、高尿酸血症等,斑块的易损性则与炎症、细胞凋亡、新生血管、血管重构等有关,但因其机制复

杂,尚有一些重要的相关因素还未被充分认识。apelin 是 1998 年 Tatemoto 等<sup>[1]</sup>提取并纯化出的新的活性多肽,它是孤儿 G 蛋白偶联受体 APJ 的内源性配体。apelin 作为一种新的心血管活性多肽,具有内皮依赖性的舒张血管作用<sup>[2]</sup>,同时也是一种有效的内源性正性变力物质<sup>[3,4]</sup>。研究还发现 apelin 可以促进新生血管的形成,并与肥胖及胰岛素分泌密切相关。apelin 及其受体 APJ 在体内分布广泛,

收稿日期:2008-01-07

作者单位:100730 北京市,首都医科大学附属北京同仁医院经济开发区院区综合内科(王大为、付研);首都医科大学病理生理教研室(张立克);北京大学医学部生理学与病理生理学系(唐朝枢)

作者简介:王大为,女,1980年5月生,河北唐山市人,医学硕士,医师。Tel:010-58266168, E-mail:swdw@sohu.com

通讯作者:付研, Tel:010-58266098

尤其在心血管组织的冠状动脉、大动脉和隐静脉、各种器官的小动脉内皮及人心脏、肾脏、肺脏和肾上腺的血管内皮细胞及大血管的内皮细胞中均有分布<sup>[5]</sup>,故推测 apelin-APJ 系统可能与动脉内皮损伤、功能失调及动脉粥样硬化等有关。本文旨在通过比较动脉粥样硬化患者与对照者血浆 apelin 的变化,初步探讨 apelin 与动脉粥样硬化的关系及可能的相关因素。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 选择首都医科大学附属北京同仁医院综合内科 2006 年 10 月至 2007 年 5 月间行冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)、经颅多普勒(transcranial Doppler sonography, TCD)及双侧颈及下肢动脉 B 超检查的住院患者,确诊为动脉粥样硬化的患者 40 名,平均年龄为(65.0±9.8)岁。动脉粥样硬化组同时符合以下标准:(1)经 CAG 证实至少有一支冠状动脉狭窄≥50%诊断为冠心病。(2)经 TCD 证实双侧大脑中动脉、双侧大脑前动脉、双侧大脑后动脉、基底动脉及双侧椎动脉至少一处存在血流频谱改变,S1 峰、S2 峰融合或 S2 峰大于 S1 峰,或高阻波形,或收缩峰流速与舒张峰流速比值、搏动指数、阻力指数明显增高,诊断为脑动脉粥样硬化。(3)血管超声提示平均颈动脉内膜中层厚度≥0.9mm,或粥样斑块形成;下肢动脉内膜中层厚度>0.7mm 或粥样斑块形成。非动脉粥样硬化对照组为同期入院经上述三项检查排除动脉粥样硬化的患者 30 名,平均年龄(60.9±7.9)岁。所有人选者无严重肺实质疾病、自身免疫系统疾病、自身免疫缺陷病、肿瘤、血液系统疾病、急性或慢性感染性疾病、孤立性心房颤动、各种病因导致的心力衰竭,并排除急性心肌梗死或脑梗死 1 个月内的患者。两组间年龄、性别无显著性差异。

**1.2 临床参数及检测方法** (1)测量身高、体重、腰围、臀围,计算体重指数及腰臀比,休息 5min 以上测血压 3 次取平均值,询问冠心病、高血压、2 型糖

尿病、脑血管病病史,行 CAG、TCD、下肢动脉超声、颈动脉超声检查。(2)禁食 10~12h,次日清晨抽血,分别测定甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)。

**1.3 放射免疫法测定 apelin-36 含量** 所有人选者取晨起空腹肘静脉血 2ml,注入含有 10%EDTA 二钠 30μl 和抑肽酶 40μl 的试管中,混匀,4℃,3000rpm 离心 10min,分离出血浆,置于-70℃保存备测。采用放射免疫法测定血浆 apelin 含量。试剂盒由美国 Phoenix Pharmaceuticals, Tnc. 公司提供。与 apelin-36 人、apelin-16(人,牛)、apelin-13(人,牛)、apelin-12(人,牛)交叉反应性 100%,与其他血管活性肽内皮素-1、尾加压素、生长抑素均无交叉反应;Binding 为 38%。待所有样本收集完毕,将样本置于 4℃复溶,混匀,再次 4℃,3000rpm 离心 10min,取上清按说明书操作。

**1.4 统计学分析** 计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间样本均数的比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验;正态多个连续变量的相关检验采用 Pearson 相关分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。应用 SPSS11.5 统计软件进行统计学分析。

## 2 结果

**2.1 两组一般情况的比较** 表 1 显示,两组间性别、年龄、高血压及 2 型糖尿病患病比例的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。动脉粥样硬化组体重指数、腰臀比较对照组明显增高,提示肥胖尤其是中心型肥胖可能是动脉粥样硬化的危险因素,参与动脉粥样硬化的发生和发展。两组间 TG、HDL 差异无显著性,动脉粥样硬化组 TC、LDL 较正常对照组增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示动脉粥样硬化患者多存在脂代谢紊乱。

**2.2 两组血浆 apelin 水平** 动脉粥样硬化组血浆 apelin(183.78±40.32ng/L)较非动脉粥样硬化对照组(126.60±32.09ng/L)明显增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 两组临床资料及生化指标的比较

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	高血压病史	2 型糖尿病病史	体重指数(kg/m <sup>2</sup> )
动脉粥样硬化 (n=40)	20/20	65.0±9.8	17/40	15/40	26.59±4.66
非动脉粥样硬化 (n=30)	16/14	60.9±7.9	9/30	8/30	24.25±2.97
P 值	0.782	0.065	0.284	0.340	0.032

续表 1

组别	腰臀比	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL(mmol/L)	HDL(mmol/L)
动脉粥样硬化 (n=40)	0.97±0.07	1.85±1.22	5.40±1.51	3.45±1.25	1.28±0.47
非动脉粥样硬化 (n=30)	0.92±0.08	1.47±0.77	3.96±1.22	2.67±0.93	1.11±0.22
P 值	0.015	0.138	0.000	0.006	0.076

2.3 apelin 相关因素分析 对血浆 apelin 水平、年龄、体重指数、腰臀比、收缩压、舒张压、TG、TC、LDL、HDL 进行多元相关分析,结果显示 apelin 与体重指数、腰臀比呈正相关( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

近年来,对动脉粥样硬化发病机制及危险因素的研究在许多方面都取得了重要进展,其中有研究报道血管活性调节因子也共同参与动脉粥样硬化发生发展的复杂过程。

apelin 是孤儿 G 蛋白偶联受体 APJ 的天然配体,在体内具有广泛的组织学分布,尤其在心血管组织的冠状动脉、大动脉和隐静脉、各种器官的小动脉内皮及人心脏、肾脏、肺脏和肾上腺的血管内皮细胞及大血管的内皮细胞中均有分布<sup>[5]</sup>,提示其具有重要的血管内皮病理生理调节功能。同时,apelin 可以促进血管平滑肌增殖、诱导内皮细胞迁移、增殖及血管形成。因此,推测 apelin 可能与动脉粥样硬化的形成和发展有关。

本研究比较了动脉粥样硬化组与非动脉粥样硬化对照组血浆 apelin 的变化,且两组样本在性别、年龄、高血压及 2 型糖尿病患病比例上均无统计学差异,排除了以上因素对血浆 apelin 的影响,结果显示,动脉粥样硬化组血浆 apelin 水平较对照组明显升高,差异有显著性。结合本研究动脉粥样硬化组体重指数及腰臀比较对照组明显升高及目前已有的研究结论,推测动脉粥样硬化患者血浆 apelin 水平增高可能与肥胖时脂肪细胞过表达 apelin 有关。2005 年 Boucher 等<sup>[6]</sup>对比研究非药物性肥胖患者及年龄匹配的健康人,发现肥胖患者血浆 apelin 浓度显著高于健康人( $P<0.015$ )。同年 Heinonen 等<sup>[7]</sup>研究发现,血浆 apelin 浓度在肥胖相关疾病时上调,且与体重指数呈正相关。本研究结果与以上实验结论一致,显示血浆 apelin 水平与体重指数呈正相关,与腰臀比也呈正相关,提示 apelin 可能与肥胖尤其是中心型肥胖相关,并可能参与肥胖相关的

动脉粥样硬化的发生和发展。Boucher 等<sup>[6]</sup>的研究还表明,脂肪细胞分泌的 apelin 和高胰岛素血症有关,并参与胰岛素分泌的调节,提示 apelin 与胰岛素抵抗密切相关。

肥胖和胰岛素抵抗都是动脉粥样硬化公认的危险因素,而已有的研究证实 apelin 与肥胖和胰岛素抵抗密切相关,提示 apelin 可能通过相关途径参与动脉粥样硬化的发生和发展,但目前国内外尚无关于两者具体关系及可能机制的相关报道。本研究结果显示动脉粥样硬化患者血浆 apelin 水平明显高于对照组,推论 apelin 可能参与动脉粥样硬化的复杂病理过程。另外,肥胖诱导脂肪组织中的巨噬细胞,导致巨噬细胞和循环的单核细胞产生肿瘤坏死因子  $\alpha$  增加<sup>[8]</sup>。近年还有研究发现,在人类的脂肪组织中,apelin 与肿瘤坏死因子  $\alpha$  的表达存在明显的正相关<sup>[9]</sup>。肿瘤坏死因子  $\alpha$  和 apelin 表达的相关性提示两者可能在肥胖和胰岛素抵抗等相关疾病的发展中具有协同作用,由此推论脂肪细胞分泌的 apelin 可能参与动脉粥样硬化的形成和发展。

综上所述,笔者根据已有的研究结论并结合本研究结果推测,脂肪细胞分泌的血管活性多肽 apelin 可能直接或间接参与动脉粥样硬化的病理生理过程,尤其与肥胖相关的动脉粥样硬化关系密切。本研究旨在通过比较动脉粥样硬化组与对照组血浆 apelin 的变化,初步探讨血浆 apelin 与动脉粥样硬化的关系,但 apelin 对动脉粥样硬化的具体作用及调节途径和机制还未完全阐明,尚待进一步研究。

### 参考文献

- [1] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 251:471-476.
- [2] Kagiya S, Fukuhara M, Matsumura K, et al. Central and peripheral cardiovascular actions of apelin in conscious rats. *Regul Pept*, 2005, 125:55-59.

病变支数均呈正相关(无 T2DM 组  $r=0.827, P<0.01$ ; 合并 T2DM 组  $r=0.897, P<0.01$ )。Logistic 回归分析表明,年龄、吸烟史、hs-CRP、葡萄糖、低密度脂蛋白及总胆固醇等是冠心病合并 T2DM 患者冠脉病变严重程度的危险因素(均  $P<0.05$ ),且 hs-CRP 是其中最重要的危险因素;而性别、甘油三酯、高密度脂蛋白及平均动脉压不是冠心病合并 T2DM 患者冠脉病变严重程度的危险因素(均  $P>0.05$ )。本研究提示,冠心病合并 T2DM 组炎症反应水平明显强于非糖尿病组,且患者炎症反应水平与冠脉损伤呈正相关;糖尿病可能通过炎症反应促进冠心病的发生及发展。监测冠心病合并 T2DM 患者血清 hs-CRP 水平,对预测其冠状动脉粥样硬化病变的严重程度有一定意义。笔者通过较大规模的临床病例研究,客观地证实了 hs-CRP 对冠心病合并 T2DM 患者冠脉病变的作用,为冠心病临床诊断及危险评估提供了一定的参考。

参 考 文 献

[1] Ross R. Atherosclerosis, an inflammatory disease. *N Engl J Med*,1999,340:115-119.  
 [2] Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation are the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*,2000,342:836-840.  
 [3] Haidari M, Javadi E, Sadeghi B, et al. Evaluation of C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, as

a risk factor for stable coronary artery disease. *Clin Biochem*,2001,33:309-312.  
 [4] Annel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease; the Framingham Study. *JAMA*, 1979, 241: 2053-2058.  
 [5] Siamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care*,1993,16:434-444.  
 [6] Danesh J, Whincup P, Walker M, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease; prospective study and updated meta-analysis. *Br Med J*,2000,321: 199-203.  
 [7] Daniel G, Hackam MD, Sonia S. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease. *JAMA*,2003,290: 932-938.  
 [8] Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*,1994, 331:417-424.  
 [9] Ridker PM, Morrow D. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular risk; rationale for screening and primary prevention. *Am J Cardiol*,2003, 92 (Suppl):17-22.  
 [10] Pickup JC, Crook MA. Is type 2 diabetes mellitus a disease of the immune system? *Diabetologia*, 1998, 41:1241-1244.

(上接第 378 页)

[3] Szokodi I, Tavi P, Fldes G, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ. *J Circ Res*, 2002, 91:434-440.  
 [4] Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V, et al. Apelin has *in vivo* inotropic effects on normal and failing hearts. *J Circ*, 2004, 110:187-193.  
 [5] Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regul Pept*, 2004, 118:119-125.  
 [6] Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and

obesity. *J Endocrinol*, 2005, 146: 1764-1771.  
 [7] Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *J Regul Pept*, 2005, 130: 7-13.  
 [8] Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*, 2003, 112: 1796-1808.  
 [9] Castan-Laurell I, Boucher J, Dray C, et al. Apelin, a novel adipokine over-produced in obesity; friend or foe? *J Mol Cell Endocrinol*, 2005, 245: 7-9.