· 临床研究 ·

血清超敏 C - 反应蛋白、视黄醇结合蛋白 4 及血浆结合珠蛋白水平在冠心病患者中的变化及其意义

李宇林*, 彭军, 文俊杰, 郭俊林
(广安市人民医院心血管内科, 638500 广安)

【摘 要】 **目的** 探讨冠心病(CHD)患者血清超敏 C - 反应蛋白(hs-CRP)、视黄醇结合蛋白 4(RBP4)及血浆结合珠蛋白(Hp)水平的变化及其临床意义。**方法** 选取 2014 年 2 月至 2017 年 2 月广安市人民医院心血管内科经冠状动脉造影检查确诊的 CHD 患者 140 例作为 CHD 组,另选取同期在我院心血管内科住院的非 CHD 患者 60 例作为对照组。将 CHD 组患者根据临床表现分为 3 个亚组:急性心肌梗死(AMI)组(n = 38)、不稳定型心绞痛(UAP)组(n = 62)和稳定型心绞痛(SAP)组(n = 40)。依据病变支数分为 3 个亚组:单支病变组(n = 27)、双支病变组(n = 54)和三支病变组(n = 59)。检测各组患者的血清 hs-CRP、RBP4、Gensini 评分及血浆 Hp 水平,并分析各指标与病情严重程度的关系。采用 SPSS 16.0 软件进行数据处理。依据数据类型,组间比较分别采用 t 检验和 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 线性相关分析法。**结果** CHD 组患者的血清hs-CRP[(7.29 ± 3.65) *vs* (2.84 ± 1.16) mg/L]、RBP4[(49.64 ± 8.32) *vs* (42.07 ± 5.51) ng/ml]及血浆 Hp[(95.26 ± 19.14) *vs* (70.13 ± 16.33) mg/L]水平均显著高于对照组(P < 0.05)。AMI 亚组患者的血清 hs-CRP、RBP4、Gensini 评分及血浆 Hp 水平均显著高于 SAP 亚组和 UAP 亚组患者(P < 0.05);UAP 亚组患者的血清 hs-CRP、RBP4、Gensini 评分及血浆 Hp 水平均显著高于 SAP 亚组患者(P < 0.05)。三支病变亚组患者的血清 hs-CRP、RBP4、Gensini 评分及血浆 Hp 水平均显著高于双支病变和单支比病变亚组患者(P < 0.05);双支病变亚组患者的血清 hs-CRP、RBP4、Gensini 评分及血浆 Hp 水平均显著高于单支病变亚组患者(P < 0.05)。CHD 患者的 Gensini 评分与血清 hs-CRP(r = 0.619)、RBP4(r = 0.554)及血浆 Hp(r = 0.592)水平均呈显著正相关(P < 0.05)。**结论** CHD 患者血清 hs-CRP、RBP4 及血浆 Hp 水平显著升高,且与冠状动脉病变严重程度密切相关。

【关键词】 冠心病;C 反应蛋白质;视黄醇结合蛋白质类;结合珠蛋白
【中图分类号】 R541.4 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.11.197

Changes of serum high-sensitivity C-reactive protein, retinol-binding protein 4 and plasma haptoglobin levels in patients with coronary heart disease and its significance

LI Yu-Lin*, PENG Jun, WEN Jun-Jie, GUO Jun-Lin
(Department of Cardiology, Guang'an People's Hospital, Guang'an 638500, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the serum levels of high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and retinol-binding protein 4 (RBP4) and plasma level of haptoglobin (Hp) in the patients with coronary heart disease (CHD) and their clinical significance. **Methods** A total of 140 CHD patients diagnosed by coronary angiography in our department from February 2014 to February 2017 were recruited in this study, and assigned into CHD group. Another 60 patients hospitalized due to non-CHD in our department during the same period were assigned as control group. According to the clinical manifestations, the patients in the CHD group were further divided into 3 subgroups: acute myocardial infarction (AMI) group (n = 38), unstable angina pectoris (UAP) group (n = 62) and stable angina pectoris (n = 40). And they were also assigned into single-vessel disease group (n = 27), double-vessel disease group (n = 54) and triple-vessel disease group (n = 59) according to the number of involved vessels. Gensini score, serum levels of hs-CRP and RBP4, and plasma level of Hp were evaluated and detected respectively. The relationship of these indices with the severity of CHD was analyzed. SPSS statistics 16.0 was used for data processing. Student's t test or Chi-square test were adopted for comparison of different data types between groups. Correlation between indices was analyzed by Pearson linear correlation analysis. **Results** The CHD group had significantly higher serum levels of hs-CRP[(7.29 ± 3.65) *vs* (2.84 ± 1.16)) mg/L], RBP4 [(49.64 ± 8.32) *vs* (42.07 ± 5.51) ng/ml] and plasma level of Hp [(95.26 ± 19.14) *vs* (70.13 ± 16.33) mg/L] than the control group (P < 0.05).

收稿日期: 2017 - 07 - 26; **修回日期**: 2017 - 09 - 03
通信作者: 李宇林, E-mail: gaslyl@163.com

The serum levels of hs-CRP and RBP4, Gensini score and plasma Hp level were significantly higher in the AMI patients than the SAP and UAP patients ($P<0.05$). So were in the UAP patients than the SAP patients ($P<0.05$). The triple-vessel disease subgroup also had higher above indices than the double-vessel disease subgroup ($P<0.05$), and such trends were also seen between the double-vessel and single-vessel disease subgroups ($P<0.05$). Gensini score of the CHD patients were positively correlated with serum levels of hs-CRP ($r=0.619$), RBP4 ($r=0.554$), and plasma Hp level ($r=0.592$, all $P<0.05$). **Conclusion** The CHD patients have obviously higher serum levels of hs-CRP, RBP4 and plasma level of Hp, which are significantly related to the severity of coronary lesions.

【Key words】 coronary heart disease; C-reactive protein; retinol binding protein; haptoglobin

Corresponding author: LI Yu-Lin, E-mail: gaslyl@163.com

冠心病(coronary heart disease, CHD)是一种常见的心血管类疾病,主要是指冠状动脉粥样硬化导致管腔狭窄或阻塞并引起患者心肌缺血、缺氧或坏死的疾病,多发于中老年人群,且发病率非常高[1,2]。CHD 又可分为不稳定型心绞痛、心肌梗死等类型,临床表现多为胸痛、心前区不适、心悸、乏力等,甚至会出现心力衰竭、猝死等症状,严重威胁人类的生命健康[3,4]。CHD 的具体发病机制目前尚不完全清楚,多认为与炎性反应和氧化应激反应等有关,其中血清超敏 C-反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、视黄醇结合蛋白 4(retinol-binding protein 4, RBP4)及血浆结合珠蛋白(haptoglobin, Hp)可能在这一过程中发挥了重要作用[5-7]。为此,本研究对 CHD 患者和非 CHD 患者的血清 hs-CRP、RBP4 及血浆 Hp 水平进行了检测分析,并探讨了其与 CHD 患者病情严重程度的关系,旨在为临床提供一定的理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 2 月至 2017 年 2 月广安市人民医院心血管内科经冠状动脉造影检查确诊的 CHD 患者 140 例,其中男性 80 例,女性 60 例,年龄 49~83(68.2±10.8)岁。CHD 患者的诊断参考 2002 年美国心脏病学会公布的诊断标准[8],所有患者均经过心电图、冠状动脉造影检查确诊。另选取同期在我院心血管内科住院的非 CHD 患者 60 例作为对照组,其中男性 35 例,女性 25 例,年龄 45~77(67.0±13.5)岁。纳入本研究前获得研究对象的知情同意。排除标准:(1)近 6 个月内具有严重的创伤、重大手术病史;(2)纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)分级≥3 级;(3)合并心瓣膜病、严重的心律失常、房室传导阻滞、置入心脏起搏器;(4)合并感染、肿瘤及甲状腺功能障碍;(5)严重的肝肾功能不全。

将 CHD 组患者根据临床表现分为 3 个亚组:急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)组($n=38$)、不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)组($n=62$)和稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)组($n=40$)。依据病变支数分为 3 个亚组:单支病变组($n=27$)、双支病变组($n=54$)和三支病变组($n=59$)。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查 所有受试者均于清晨采取空腹静脉血约 10 ml 并分作 2 份。一份自然抗凝后以 3000 转/min 离心 10 min 后取上清液,利用酶标仪(德国拜发仪器公司,型号 880)采用酶联免疫吸附法检测血清 RBP4 水平,检测试剂盒均购自北京中杉金桥生物有限公司;采用乳胶比浊法测定血清 hs-CRP 水平,试剂盒购自西班牙 Biosystems SA 公司,采用全自动生化分析仪(BECKMAN COULTER AU 5800)进行分析。另一份加抗凝剂后以 3000 转/min 离心 10 min 后,取上层血浆采用双光路免疫浊度分析仪(Beckman 公司,美国)定量测定 Hp 水平,Hp 试剂盒购自美国 Beckman 公司。

1.2.2 冠状动脉造影检查 所有患者均由两名心脏介入医师和 1 名放射影像医师采用 Judkin's 法以数字造影设备行常规冠状动脉造影(coronary angiography, CAG),利用定量分析软件对各血管进行心肌梗死溶栓治疗(thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)分级并分析斑块的密度和形态,依据 CAG 获得的血管各段血流 TIMI 分级及斑块的密度、形态和狭窄程度分析 CAG 结果。观察管腔直径,若减少 50% 以上则判断为显著性狭窄。

1.2.3 冠状动脉评分标准 采用 Gensini 法进行评分。(1)根据狭窄程度评分:狭窄程度 <25% 记为 1 分,25%~49% 为 2 分,50%~74% 为 4 分,75%~89% 为 8 分,90%~99% 为 16 分,100% 为 32 分。(2)根据病变部位:左主干 5.0 分,左前降支或回旋支 2.5 分,左前降支中段 1.5 分,左前降支远段 1.0 分,左回旋支中、远段 1.0 分,右冠状动脉 1.0 分,小分支 0.5 分。以上两类积分求和,即为总分。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件进行数据处理。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 线性相关分析法。$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 基线资料

两组患者基线资料间差异无统计学意义($P > 0.05$;表 1)。

表 1 基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	CHD group (n = 140)	Control group (n = 60)	P value
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	68.2 ± 10.8	67.0 ± 13.5	0.506
BMI(kg/m^2, $\bar{x} \pm s$)	23.6 ± 1.8	23.4 ± 2.0	0.487
Male[n(%)]	80(57.14)	35(58.33)	0.876
Smoking[n(%)]	47(33.6)	19(31.7)	0.793
Diabetes[n(%)]	37(26.43)	18(30.00)	0.604
Hypertension[n(%)]	56(40.00)	26(43.33)	0.660
Hyperlipidemia[n(%)]	33(23.57)	16(26.67)	0.641

CHD: coronary heart disease; BMI: body mass index

2.2 各组患者实验室指标及 Gensini 评分比较

CHD 组患者的血清 hs-CRP[(7.29 ± 3.65) *vs* (2.84 ± 1.16) mg/L]、RBP4[(49.64 ± 8.32) *vs* (42.07 ± 5.51) ng/ml]及血浆 Hp[(95.26 ± 19.14) *vs* (70.13 ± 16.33) mg/L]水平均显著高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。AMI 亚组患者的血清 hs-CRP、RBP4、Gensini 评分及血浆 Hp 水平均显著高于 SAP 亚组和 UAP 亚组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$);UAP 亚组患者的血清hs-CRP、RBP4、Gensini 评分及血浆 Hp 水平均显著高于 SAP 亚组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。三支病变亚组患者的血清 hs-CRP、RBP4、Gensini 评分及血浆 Hp 水平均显著高于双支病变和单支病变亚组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$);双支病变亚组患者的血清 hs-CRP、RBP4、Gensini 评分及血浆 Hp 水平均显著高于单支病变亚组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$;表 2)。

2.3 血清 hs-CRP、RBP4 及血浆 Hp 水平与 Gensini 评分的相关性分析

CHD 患者的 Gensini 评分与血清 hs-CRP(r = 0.619)、RBP4(r = 0.554)及血浆 Hp(r = 0.592)水平均呈显著正相关($P < 0.05$)。

3 讨 论

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称 CHD,是指由于脂质代谢不正常,血液中的脂质沉着在原本光滑的动脉内膜上形成的一些类似粥样的脂类物质,由此堆积而成白色斑块,称为动脉粥样硬化病变。CHD 是临床上最为常见的心血管疾病之一,其发病率较高,在我国约有 2 亿患者,现已成为威胁国人健康的主要杀手[9]。CHD 的危险因素有很多,高龄、高脂、高胆固醇、高血压、糖尿病、吸烟、超重、肥胖、痛风等都与该病的发生和发展有着一定关系,但具体发病机制尚不清楚,可能与炎症反应有关[10]。

hs-CRP 是血浆中的一种 C - 反应蛋白,主要由肝脏合成,也是一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志物,是心血管事件危险最强有力的预测因子之一。多项研究表明[11,12],血清 hs-CRP 水平与动脉粥样硬化及急性脑梗死(acute cerebral infarction,ACI)的发生、严重程度及预后密切相关。视黄醇结合蛋白是一种单一肽链的蛋白质,属于 Lipocalin 超家族,主要负责结合并转运维生素 A 的各种活性代谢物,RBP4 在维生素 A 从肝脏转运至靶组织的过程中发挥着重要的作用。目前也有多项研究表明[13],RBP4 与肥胖发展、炎症有一定的关系。也有

表 2 各亚组患者实验室指标及 Gensini 评分比较

Table 2 Comparison of laboratory indices and Gensini score among subgroups ($\bar{x} \pm s$)

Subgroup	n	hs-CRP (mg/L)	RBP4 (ng/ml)	Hp (mg/L)	Gensini score
According to clinical manifestation					
AMI	38	12.54 ± 3.17$^{\#}$	56.33 ± 7.85$^{\#}$	110.27 ± 16.52$^{\#}$	47.8 ± 11.3$^{\#}$
UAP	62	7.11 ± 3.27*	48.15 ± 6.40*	93.61 ± 15.07*	28.6 ± 8.3*
SAP	40	4.38 ± 2.54$^{*\#}$	45.03 ± 5.94$^{*\#}$	86.15 ± 17.038$^{*\#}$	22.0 ± 6.9$^{*\#}$
According to number of involved vessels					
Single-vessel disease	27	4.70 ± 2.61$^{\triangle\blacktriangle}$	46.38 ± 6.22$^{\triangle\blacktriangle}$	88.03 ± 18.15$^{\triangle\blacktriangle}$	25.0 ± 6.4$^{\triangle\blacktriangle}$
Double-vessels disease	54	7.26 ± 3.19$^{\triangle}$	49.17 ± 6.83$^{\triangle}$	95.00 ± 16.28$^{\triangle}$	33.5 ± 9.2$^{\triangle}$
Triple-vessels disease	59	10.35 ± 2.87$^{\blacktriangle}$	54.33 ± 5.94$^{\blacktriangle}$	105.62 ± 13.35$^{\blacktriangle}$	42.8 ± 10.9$^{\blacktriangle}$

hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein; RBP4: retinol-binding protein 4; Hp: haptoglobin; AMI: acute myocardial infarction; UAP: unstable angina pectoris; SAP: stable angina pectoris. Compared with AMI subgroup, $^{*}P < 0.05$; compared with UAP subgroup, $^{\#}P < 0.05$; compared with triple vessels disease subgroup, $^{\triangle}P < 0.05$; compared with double vessesls disease subgroup, $^{\blacktriangle}P < 0.05$

研究表明[14]，RBP4 的浓度与伴随的冠状动脉疾病有关，可作为胰岛素抵抗和亚临床炎症的触发因素，并最终导致糖尿病和 CHD 的发生。Hp 在机体处于应激状态时明显增多，应激状态包括心肌梗死、肿瘤、炎症、创伤、感染等病理状态以及应用某些激素（如皮质激素和雄性激素）后，与严重程度和预后有关。有研究表明[15]，CHD 患者的 Hp 水平比健康人高，这与本研究的结果基本一致。本研究发现，CHD 组患者的血清 hs-CRP、RBP4 和血浆 Hp 水平均显著高于对照组，提示血清 hs-CRP、RBP4 和 Hp 与 CHD 的发生和发展有着密切的关系。

本研究发现，AMI 亚组患者的血清 hs-CRP、RBP4、Hp 水平显著高于 SAP 和 UAP 亚组患者，而 UAP 亚组患者的血清hs-CRP、RBP4、Hp 水平显著高于 SAP 亚组；三支病变的 CHD 患者血清 hs-CRP、RBP4、Hp 水平显著高于双支病变和单支病变患者，而双支病变患者的血清 hs-CRP、RBP4、Hp 水平显著高于单支病变患者，提示血清 hs-CRP、RBP4、Hp 水平与 CHD 患者的病情严重程度有着密切关系。进一步做相关性分析发现，CHD 患者的 Gensini 评分与血清 hs-CRP（$r=0.619$）、RBP4（$r=0.554$）及血浆 Hp（$r=0.592$）水平均呈显著正相关（$P<0.05$），这与文献的结果基本一致[16]。

综上所述，CHD 患者血清 hs-CRP、RBP4 及血浆 Hp 水平显著升高，并且与 CHD 患者冠状动脉病变严重程度密切相关。但本研究限于研究样本量不足，未能对各项指标之间的关系和机制做深入研究，将在后续工作中予以完善。

【参考文献】

[1] May HT, Nelson JR, Lirette ST, *et al*. The utility of the apolipoprotein A1 remnant ratio in predicting incidence coronary heart disease in a primary prevention cohort: the Jackson Heart Study[J]. Eur J Prev Cardiol, 2015, 23(7): 52-53. DOI: 10.1177/2047487315612733.

[2] Moriyama Y, Okamura T, Inazu A, *et al*. A low prevalence of coronary heart disease among subjects with increased high-density lipoprotein cholesterol levels, including those with plasma cholesteryl ester transfer protein deficiency[J]. Prev Med, 1998, 27(5 Pt 1): 659-667.

[3] 韩雅玲. 老年冠心病患者的介入治疗[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(2): 81-84. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.02.020.
Han YL. Interventional therapy for elderly patients with coronary heart disease[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(2): 81-84. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.02.020.

[4] 孟培娜, 叶飞, 尤威, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 在不同类型冠心病患者中的分布[J]. 安徽医药, 2015, 19(11): 2107-2110. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2015.11.019.
Meng PN, Ye F, You W, *et al*. Lipoprotein associated phospholipase A2 in different types of coronary heart disease[J]. Anhui Med Pharm J, 2015, 19(11): 2107-2110. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2015.11.019.

[5] 崔艳, 李艳, 戴雯, 等. 冠心病患者血清超敏 C 反应蛋白及胱抑素 C 水平分析[J]. 微循环学杂志, 2015, 25(4): 57-60. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2015.04.014.
Cui Y, Li Y, Dai W, *et al*. Analysis of serum high sensitive C reactive protein and cystatin C levels in patients with coronary heart disease[J]. Chin J Microcirc, 2015, 25(4): 57-60. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2015.04.014.

[6] 高兰兰, 王邦宁. 血清视黄醇结合蛋白 4 水平与冠状动脉病变程度的相关性[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(A2): 68-69.
Gao LL, Wang BN. Correlation between serum retinol binding protein 4 levels and the severity of coronary artery lesions[J]. J Chin Rehabil Tis Eng Res, 2016, 20(A02): 68-69.

[7] 赵琛, 王航, 肖芝秀. 急性心肌梗死患者血浆结合珠蛋白的变化及其意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(8): 837-839.
Zhao C, Wang H, Xiao ZX. Patients with acute myocardial infarction haptoglobin changes and significance[J]. Chin J Arterioscler, 2015, 23(8): 837-839.

[8] Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, *et al*. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho[J]. Science, 2005, 309(5742): 1829-1833. DOI: 10.1126/science.1112766.

[9] Clark LT, Emerole O. Coronary heart disease in African Americans: primary and secondary prevention[J]. Cleve Clin J Med, 1995, 62(5): 285-292.

[10] Kromhout D. N-3 fatty acids and coronary heart disease: epidemiology from Eskimos to Western populations[J]. J Int Med Suppl, 2015, 225(S731): 47-51.

[11] 江明宏, 王祥贺, 张龙飞, 等. 冠心病合并肺栓塞 2 例临床分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2017, 16(4): 298-299. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.04.069.
Jiang MH, Wang XH, Zhang LF, *et al*. Clinical analysis of 2 cases of coronary heart disease complicated with pulmonary embolism[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2017, 16(4): 298-299. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2017.04.069.

[12] 赖永坤, 吕伟标, 李锦荣, 等. 冠心病患者超敏 C 反应蛋白及平均血小板体积的预测价值[J]. 热带医学杂志, 2016, 16(3): 336-339.
Lai YK, Lyu WB, Li JR, *et al*. Predictive value of hypersensitive C reactive protein and mean platelet volume in patients with coronary heart disease[J]. J Trop Med, 2016, 16(3): 336-339.

[13] Thiruvengadam V, Amperayani S, Babu RP, *et al*. Correlation of childhood obesity and related insulin resistance with leptin and retinol binding protein 4[J]. Indian J Pediatr, 2015, 82(9): 799-804. DOI: 10.1007/s12098-015-1706-6.

[14] 张小芳, 赵巍, 李守霞. 视黄醇结合蛋白 4 在心血管疾病中的作用新进展[J]. 岭南心血管病杂志, 2017, 23(1): 105-108. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9688.2017.01.29.
Zhang XF, Zhao W, Li SX. New advances in the role of retinol binding protein 4 in cardiovascular diseases[J]. South China J Cardiovasc Dis, 2017, 23(1): 105-108. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9688.2017.01.29.

[15] 李垚, 杨平. 早发冠心病触珠蛋白水平及其在免疫调节中的作用研究[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(1): 98-100. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.027.
Li Y, Yang P. Role of haptoglobin in the immunomodulatory in patients with premature coronary heart disease[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(1): 98-100. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2015.01.027.

[16] 王魁风. 视黄醇结合蛋白 4、高敏 C 反应蛋白与冠心病及冠脉病变特征的关系[D]. 郑州大学, 2010.
Wang KF. Retinol binding protein 4 and high sensitive C reactive protein in relation to coronary heart disease and coronary artery lesion[D]. Zhengzhou Univ, 2010.

（编辑：吕青远）