

脂肪因子 METRNL、总胆红素水平与冠心病患者冠状动脉病变程度的相关性分析

Correlation Analysis of Peripheral Blood Adipocytokine Metrnl and Bilirubin Levels with the Degree of Coronary Artery Disease in Patients with Coronary Heart Disease

孟兵兵 丁振江 樊华

Bingbing Meng Zhenjiang Ding Hua Fan

承德医学院附属医院心脏内科 中国·河北承德 067000

Cardiac Medicine, Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde, Hebei, 067000, China

摘要:目的:探讨冠心病患者血清 METRNL、TBIL 水平与冠状动脉病变严重程度相关性,以及对冠心病的临床预测价值。方法:选自 2019 年 7 月至 2020 年 1 月于某院行冠状动脉造影术检查符合纳入标准者 258 人,将入选患者按 Gensini 评分以三分位法分为高、中、低三组,分析 METRNL、TBIL 水平在各组间的差异及与 Gensini 评分的相关性。结果:对照组 METRNL、TBIL 水平高于 CHD 组;METRNL、TBIL 水平与 Gensini 评分呈负相关 ($P < 0.01$),发现低 METRNL ($< 149.48\text{pg/mL}$) 水平和低 TBIL ($< 11.99\text{umol/l}$) 水平为 CHD 独立危险因素,通过绘制 ROC 曲线确定了 METRNL、TBIL 在预测 CHD 发生的最优截断值分别是 161.7pg/mL 、 15.355umol/l , AUC 为 0.852、0.632。结论:冠心病患者血清 METRNL、TBIL 水平与冠状动脉病变程度密切相关,低 METRNL、TBIL 水平可作为 CHD 独立危险因素,对 CHD 有较高的预测价值。

Abstract: Objective: To investigate the correlation between serum metrnl and TBIL levels and the severity of coronary artery disease in patients with coronary heart disease, and its clinical predictive value for coronary heart disease. **Methods:** 258 patients who met the inclusion criteria underwent coronary angiography in a hospital from July 2019 to January 2020. The selected patients were divided into high, medium and low groups according to Gensini score. The differences of metrnl and TBIL levels among each group and their correlation with Gensini score were analyzed. **Results:** the levels of metrnl and TBIL in the control group were higher than those in the CHD group; Metrnl and TBIL levels were negatively correlated with Gensini score ($P < 0.01$). It was found that low metrnl ($< 149.48\text{pg/mL}$) and low TBIL ($< 11.99\text{umol/L}$) levels were independent risk factors for CHD. By drawing ROC curve, it was determined that the optimal cut-off values of metrnl and TBIL in predicting CHD were 161.7pg/ml and 15.355umol/l respectively, and AUC was 0.852 and 0.632. **Conclusion:** the levels of serum metrnl and TBIL in patients with coronary heart disease are closely related to the degree of coronary artery disease. Low metrnl and TBIL levels can be used as independent risk factors for CHD and have high predictive value for CHD.

关键词: 冠心病; METRNL; 总胆红素; Gensini 评分

Keywords: coronary heart disease; METRNL; total bilirubin; Gensini score

基金项目: 河北省政府资助专科带头人培养项目 (项目编号: 361008)。

DOI: 10.12346/pmr.v4i3.6681

1 引言

冠心病 (Coronary heart disease, CHD) 是常见的心血管疾病之一,动脉粥样硬化是其病理基础,氧化应激、炎症反应途径与动脉粥样硬化的发生发展密切相关^[1]。镍纹

样蛋白 (METRNL) 是新发现的一种脂肪因子,通过增加 METRNL 水平可刺激产生抗炎基因表达所需要的产物,从而抑制体内炎症反应^[2]。有研究表明^[3],血清 METRNL 可能与冠心病的发病机制有关,但目前相关研究较少。血清胆

【作者简介】孟兵兵 (1992-),男,中国河南周口人,在读硕士,从事内科学—心血管病方向研究。

红素 (TBIL) 是人体内天然的抗氧化剂, 是心血管疾病的预测因子^[4]。本研究拟探讨 CHD 患者的血清 METRNL、胆红素水平及其在 CHD 患者病情评估及诊断中的临床意义。

2 资料与方法

2.1 一般资料

选取 2019 年 7 月—2020 年 1 月于某院行冠状动脉造影术检查者 258 例, 其中 CHD 患者 181 例, 包括急性心肌梗死 (Acute myocardial infarction, AMI) 68 例设为 AMI 组, 不稳定性心绞痛 (Unstable angina, UA) 113 例设为 UA 组。同期行冠状动脉造影检查排除冠心病患者为对照组 (77 例) (即冠状动脉主干或其主要分支管腔无狭窄或狭窄 < 50%)。纳入标准: UA 组符合 ESC 最新 2020UA 诊断标准^[5]; AMI 组符合中华医学会心血管病学分会最新 2019STEMI 诊断标准^[6]或 ESC2020NSTEMI 诊断标准^[5]。排除标准: 合并有感染、严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、近期卒中病史、血液疾病、自身免疫疾病、心肌病、严重心脏瓣膜病、房颤的患者 (符合上述之一均予以排除)。本研究通过医院委员会批准。

2.2 方法

2.2.1 资料收集

收集入组患者的性别、年龄、家族史、吸烟史、饮酒史、糖尿病病史、白细胞 (WBC)、红细胞 (RBC)、淋巴细胞 (LYMBH)、中性粒细胞绝对值 (NEUT)、总胆固醇 (TCH)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-c)、高密度脂蛋白 (HDL-c)、TBIL 等临床资料。

2.2.2 冠状动脉病变严重程度的评估

采用目前国际公认的 Gensini 评分体系定量评价冠状动脉狭窄程度, 计算方法: 冠状动脉狭窄积分: < 26% 计 1 分, 26%~ < 51% 计 2 分, 51%~ < 76% 计 4 分, 76%~ < 91% 计 8 分, 91%~ < 100% 计 16 分, 血管完全闭塞计 32 分。不同病变的冠状动脉相应系数: ①左主干病变为 5.0; ②左前降支病变近段为 2.5、中段为 1.5、远段为 1.0; 二对角支分别为 1.0、0.5; ③左回旋支病变近段为 2.5、中段为 1.5、远段为 1.0, 钝缘支为 1.0; ④右冠状动脉病变近段、中段、远段、后降支均为 1.0。每支冠状动脉狭窄积分乘以其相应系数为该血管积分, 对于一支血管多处狭窄病变, 应按狭窄最严重处计算, 所有病变冠状动脉积分之和即为该研究对象的 Gensini 积分, 分值越高, 则提示冠状动脉狭窄程度越重。将所有患者按照 Gensini 评分系统对冠状动脉病变程度进行评分, 以三分位法分为低分组 (评分 < 9 分), 中分组 (9 ≤ 评分 ≤ 34 分), 高分组 (评分 > 34 分)。

2.3 统计学分析

采用 SPSS24.0 统计软件进行统计分析, 对计量资料进

行正态性检验, 符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间分析采用 one-wayANOVA; 偏态分布用 M (P25, P75) 表示, 组间分析采用 Kruskal-WallisH 检验; 计数资料比较采用 χ^2 检验; 相关性分析选用 Spearman 秩相关; CHD 的危险因素采用二元 Logistic 多因素回归分析方法, 对 CHD 的预测价值通过描绘 ROC 曲线来观测。上述均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 三组一般临床资料比较

三组年龄、体重指数、饮酒史、糖尿病史、家族史、RBC、LYMPH、TG 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 三组性别、吸烟史、高血压病史、WBC、NEUT、TCH、LDL-c、HDL-c、TBIL、METRNL 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

3.2 不同 Gensini 评分外周血中 Metrnl、TBiL 水平的比较

利用 SPSS 软件将 Gensini 评分按照三分位法, 分为低分组 (评分 < 9 分, 85 例), 中分组 (9 ≤ 评分 ≤ 34 分, 90 例), 高分组 (> 34 分, 83 例) 三组。采用 Kruskal-Wallis H 检验进行组间比较发现, 低分组 METRNL、TBiL 水平高于中分组、高分组, 且差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 2。

3.3 CHD 患者循环血中 METRNL、TBIL 与 Gensini 的相关分析

通过 Spearman 相关分析显示, METRNL、水平与 Gensini 评分呈负相关 ($r = -0.502, P < 0.001$), TBIL 水平与 Gensini 评分也呈负相关 ($r = -0.160, P < 0.05$)。

3.4 CHD 多重危险因素的回归分析

以是否患有 CHD 作为因变量, 对 TBIL 水平 (高水平 > 11.99umol/L, 赋值=0, 低水平 < 11.99umol/L, 赋值=1)、METRNL 水平 (高水平 > 149.48pg/ml, 赋值=0, 低水平 < 149.48pg/ml, 赋值=1) 作为自变量, 通过 Logistic 分析提示, 低 METRNL 水平 {OR=9.831, 95%CI (4.400~21.969)}, $P < 0.001$ 和低 TBIL 水平 {OR=2.608, 95%CI (1.194~5.697)}, $P=0.016$ 是 CHD 的独立危险因素。

3.5 循环血中 METRNL、TBIL 水平对 CHD 的诊断效能

METRNL、TBIL 对 CHD 的预测诊断价值, ROC 曲线下面积分别为 0.852 ($P < 0.001, 95\%CI: 0.806\sim 0.898$)、0.632 ($P=0.001, 95\%CI: 0.556\sim 0.709$)。评价 METRNL、TBIL 水平联合对 CHD 的诊断价值, ROC 曲线下面积 0.853 ($P < 0.001, 95\%CI: 0.807\sim 0.899$) 并无明显升高。

表 1 对照组、UA 组、AMI 组一般临床资料及实验室指标比较

	对照组 (n=77)	CHD 组 (n=181)		F/X ² /H	P
		UA 组 (n=113)	AMI 组 (n=68)		
Age(year)	59.22±9.25	61.10±9.32	58.84±12.44	1.312	0.271
Sex(male)	29 (37.7)	73 (64.6)	48 (70.6)	19.535	0.000
BMI(kg/m ²)	24.49 (22.49,26.74)	24.68 (22.22,27.26)	24.34 (22.42,27.04)	0.471	0.625
Smoke	13 (16.9)	33 (29.2)	35 (51.2)	21.648	0.000
Alcoholism	16 (20.8)	16 (14.2)	6 (8.8)	4.162	0.125
Hypertension	10 (13.0)	62 (54.9)	33 (48.5)	35.627	0.000
Diabetes	10 (13.0)	25 (22.1)	12 (17.6)	2.586	0.274
Family history	9 (11.7)	20 (17.7)	20 (17.7)	1.481	0.477
RBC(×10 ¹² /L)	4.63 (4.34,4.91)	4.68 (4.37,4.96)	4.76 (4.40,5.04)	1.161	0.560
WBC(×10 ⁹ /L)	6.10 (5.11,7.40)	6.38 (5.65,7.23)	8.15 (6.96,10.46)	35.051	0.000
NEUT(×10 ⁹ /L)	3.73 (2.89,4.93)	3.96 (3.38,4.71)	3.96 (3.38,4.71)	39.214	0.000
LYMPH(×10 ⁹ /L)	1.67 (1.32, 2.25)	1.62 (1.35,2.10)	1.54 (1.11,2.00)	2.773	0.250
FPG(mmol/L)	6.09 (5.46,6.97)	6.66 (5.38,8.66)	6.84 (5.79,8.65)	6.553	0.038
TCH(mmol/L)	3.80 (3.20,4.75)	3.92 (3.14,4.76)	4.30 (3.73,5.05)	7.798	0.020
TG(mmol/L)	1.47 (1.04,2.34)	1.70 (1.18,2.34)	1.64 (1.15,2.52)	2.144	0.342
LDL-c(mmol/L)	1.78 (1.38, 2.57)	1.99 (1.44,2.41)	2.43 (1.77,3.11)	12.33	0.002
HDL-C(mmol/L)	1.15 (0.99, 1.40)	0.98 (0.82,1.20)	1.00 (0.87,1.25)	12.736	0.002
TBIL (umol/L)	12.70 (10.44, 16.25)	11.03 (8.03,13.89)	10.97 (8.34,12.95)	10.924	0.004
METRNL (pg/mL)	196.71 (165.93,244.31)	98.40 (75.53,157.38)	91.86 (75.05,118.83)	82.403	0.000

表 2 不同 Gensini 评分组 METRNL、TBIL 水平比较

	低分组	中分组	高分组	H	P
METRNL (pg/mL)	188.84 (146.91,221.34)	124.72 (92.88,187.21)	78.24 (69.50,96.74)	99.030	0.000
TBIL (umol/L)	12.15 (10.21,1702)	11.78 (8.40,14.95)	10.80 (7.65,12.61)	17.626	0.000

4 讨论

目前中国心血管病患病率处于持续上升阶段,冠心病在心血管疾病中是最常见的疾病之一,且其发病率仍呈上升趋势,由该病引起的死亡率仍然较高^[7],故早期识别冠心病,并早期明确病变程度,对降低死亡率有重要意义。

METRNL 是由脂肪组织分泌的一种激素,在促进神经轴突延长、增强白脂肪褐变、改善胰岛素敏感性、调节脂质代谢和调节炎症反应等方面发挥重要作用。Rao 等^[2]通过增加 METRNL 的循环水平刺激能量消耗,可改善糖耐量及米色脂肪产热和抗炎细胞因子相关的基因表达;同时,其具有通过协调嗜酸性粒细胞依赖性 IL4/IL13 表达增加,替代性巨噬细胞活化下的产热基因表达作用,这是抗炎基因表达所必要存在的过程,这就决定 METRNL 能将宿主适应性反应与能量稳态和组织炎症联系起来,并决定其在具有治疗代谢性疾病中的潜力^[2]。高血糖及肥胖是冠心病的传统危险因素。而脂肪组织产热增加或白色/棕色脂肪褐变可增加机体能

量消耗和改善体内葡萄糖稳态^[8,9]。同时在 Chiang 等^[10]发现,棕色和米色脂肪产热的增加通常与炎症基因表达的变化呈负相关。此外, Jung 等^[11]发现 METRNL 通过小鼠骨骼肌 AMPK 或 PPAR δ 依赖途径减轻脂质诱导的炎症和胰岛素抵抗。在 Chung 等^[12]发现循环血中 Metrnl 水平与心脏代谢危险因素呈负相关。在本研究中提示 CHD 组在 WBC、NEUT、FPG 水平均高于对照组 ($P < 0.05$),且 METRNL 水平低于对照组。本研究提示 CHD 组 METRNL 水平低于对照组, METRNL 水平与 Gensini 评分呈负相关 ($r = -0.502$, $P < 0.001$),与既往研究结果一致^[13,14]。通过绘制 ROC 曲线,曲线下面积分别为 0.852 ($P < 0.001$, 95%CI: 0.806 ~ 0.898), METRNL 水平对诊断冠心病有一定价值,为临床诊治提供依据。

TBIL 主要由血红蛋白在肝细胞内代谢转化,为天然内源性抗氧化剂,具有抗脂质过氧化、清除自由基等作用,减少氧化低密度脂蛋白形成,防止动脉粥样硬化^[15]。

同时在 Zhu 等^[16]的研究表明,血清 TBIL 水平降低是冠状动脉斑块形成的重要因素。通过本研究发现,低 TBIL 水平是 ACS 的独立危险因素, TBIL 水平与 Gensini 评分呈负相关,与既往研究^[17]结果一致。表明冠心病患者机体氧化应激损伤严重,随着 TBIL 水平减低,冠状动脉病变程度逐渐加重。然而在 Hamur 等^[18]的研究中发现高 TBIL 水平是 STEMI 患者冠状动脉血栓负荷的独立危险因素,这说明 TBIL 在 CHD 患者中的研究需要进一步加深。本研究结果提示检测低 TBIL 水平为 CHD 独立危险因素, TBIL 水平与 CHD 患者 Gensini 评分呈负相关,通过绘制 ROC 曲线, TBIL 对 CHD 有预测价值,曲线下面积为 0.632 (P=0.001, 95%CI: 0.556~0.709)。在依据本研究结果及既往研究提示积极监测 TBIL 水平有助于评估 CHD 患者冠脉病变程度,为临床诊治提供依据。

综上所述,低血清 METRNL、TBIL 水平为 CHD 的独立危险因素, MENRNL、TBIL 水平与 Gensini 评分呈负相关,对 CHD 的诊断具有一定的价值意义,监测血清 METRNL、TBIL 水平有利于 CHD 的早期诊断。本实验为单中心、小样本研究,仍需要在未来多中心、大样本数据下行进一步的临床研究。

参考文献

- [1] Tzoulaki I, Castagné R, Boulangé CL, et al. Serum metabolic signatures of coronary and carotid atherosclerosis and subsequent cardiovascular disease[J]. *European heart journal*,2019,40(34):2883-2896.
- [2] Rao RR, Long JZ, White JP, et al. Meteorin-like is a Hormone that Regulates Immune-Adipose Interactions to Increase Beige Fat Thermogenesis[J]. *Cell*,2014,157(6):1279-1291.
- [3] Dadmanesh M, Aghajani H, Fadaei R, et al. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines[J]. *PLoS one*,2018,13(9):204180.
- [4] 刘睦胜,晏景红,王冬莉.血清胆红素、糖化血红蛋白水平与老年冠心病合并2型糖尿病患者冠脉病变程度的相关性[J]. *中国老年学杂志*,2021,41(9):1808-1811.
- [5] Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. *Eur Heart J*,2021,42(14):1289-1367.
- [6] 急性ST段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南(2019)[J]. *中华心血管病杂志*,2019(10):766-783.
- [7] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J]. *中国循环杂志*,2019,34(3):209-220.
- [8] Bostrom P, Wu J, Jedrychowski MP, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis[J]. *Nature*,2012,481(7382):463-468.
- [9] Cederberg A, Grønning LM, Ahrén B, et al. FOXC2 is a Winged Helix Gene that Counteracts Obesity, Hypertriglyceridemia, and Diet-Induced Insulin Resistance[J]. *Cell*,2001,106(5):563-573.
- [10] Chiang SH, Bazuine M, Lumeng CN, et al. The Protein Kinase IKKε Regulates Energy Balance in Obese Mice[J]. *Cell*,2009,138(5):961-975.
- [11] Jung TW, Lee SH, Kim HC, et al. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPARdelta-dependent pathways in skeletal muscle of mice[J]. *Experimental and Molecular Medicine*,2018,50(S2):1-11.
- [12] Chung HS, Hwang SY, Choi JH, et al. Implications of circulating Meteorin-like (Metrl) level in human subjects with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*,2018(136):100-107.
- [13] Liu ZX, Ji HH, Yao MP, et al. Serum Metrl is associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. *Journal of cellular and molecular medicine*,2019,23(1):271-280.
- [14] 汪琳,刘书芳,王明磊,等.老年冠心病患者血清Metrl、Perilipin5联合检测的临床意义[J]. *中国老年学杂志*,2020,40(13):2693-2697.
- [15] 李慧华,吕慧,陆建灿,等.糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉病变程度与糖化血红蛋白及胆红素水平相关性分析[J]. *上海交通大学学报(医学版)*,2016,36(2):233-236+242.
- [16] Zhu KF, Wang YM, Wang YQ, et al. The relationship between serum levels of total bilirubin and coronary plaque vulnerability[J]. *Coron Artery Dis*,2016,27(1):52-58.
- [17] 丁宁,陈长强,樊绮诗.红细胞分布宽度、血清总胆红素与冠心病及冠状动脉病变程度相关性研究[J]. *检验医学*,2019,34(10):889-893.
- [18] Hamur H, Duman H, Bakirci EM, et al. Bilirubin Levels and Thrombus Burden in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction[J]. *Angiology*,2016,67(6):565-570.