

冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清骨形态发生蛋白4, N1-甲基烟酰胺和血管生成素样蛋白8水平检测的临床意义

关小明^a, 陈 锴^b, 王文会^c(佛山市中医院 a. 检验科 ;b. 内科 ;c. 心血管内科, 广东佛山 528000)

摘要: 目的 研究冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 患者血清骨形态发生蛋白4 (bone morphogenetic protein 4, BMP-4), N1-甲基烟酰胺 (N1-methylnicotinamide, me-Nam) 和血管生成素样蛋白8 (angiopoietin-like protein 8, ANGPTL8) 水平检测的临床意义。方法 选取2018年1月~2020年1月佛山市中医院诊治的86例CHD患者作为CHD组, 以健康体检的60例健康人群为对照组, 检测CHD组及对照组血清BMP-4, me-Nam, ANGPTL8, 血脂及炎症因子水平。比较不同冠状动脉狭窄程度、不同病变支数患者血清BMP-4, me-Nam及ANGPTL8水平。Pearson线性相关分析CHD组患者血清BMP-4, me-Nam和ANGPTL8之间的相关性及三者与Gensini积分、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和超敏C反应蛋白(hs-CRP)的相关性。ROC曲线分析血清BMP-4, me-Nam, ANGPTL8及联合检测对CHD组患者的诊断价值。结果 与对照组相比, CHD组患者高血压史、糖尿病史占比较高, TC, TG, LDL-C, IL-6, TNF- α 及hs-CRP水平明显增高, HDL-C水平明显降低, 差异均有统计学意义($t=5.950\sim 28.084$, 均 $P<0.05$)。与对照组相比, CHD组患者血清BMP-4, me-Nam, ANGPTL8水平明显增高, 差异均有统计学意义($t=14.201, 13.495, 37.538$, 均 $P<0.05$)。随着Gensini积分升高或病变支数的增加, CHD患者的血清BMP-4, me-Nam, ANGPTL8有逐渐升高的趋势($\chi^2=80.976, 75.688, 108.641$, 均 $P<0.05$)。CHD患者血清BMP-4表达与me-Nam, ANGPTL8表达呈显著正相关($r=0.567, 0.610$, 均 $P<0.05$), me-Nam与ANGPTL8的表达呈显著正相关($r=0.562, P=0.000$)。血清BMP-4, me-Nam, ANGPTL8及联合检测的曲线下面积分别为0.707 (95%CI:0.601~0.812), 0.713 (95%CI:0.612~0.833), 0.759 (95%CI:0.667~0.850)及0.847 (95%CI:0.722~0.908), 联合诊断的诊断效能大于任一单一指标的诊断效能。结论 CHD患者血清BMP-4, me-Nam及ANGPTL8水平升高, 三者与血脂、炎症因子、冠状动脉狭窄程度及病变支数有关, 检测其水平可为CHD病情评估提供一定参考。

关键词: 冠心病; 骨形态发生蛋白4; N1-甲基烟酰胺; 血管生成素样蛋白8; 血脂; 炎症因子; 冠脉病变
中图分类号: R541.4; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 04-015-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.04.004

Clinical Significance of Detection of Serum Bone Morphogenetic Protein 4, N1-Methylnicotinamide and Angiopoietin-Like Protein 8 Levels in Patients with Coronary Atherosclerotic Heart Disease

GUAN Xiao-ming^a, CHEN Kai^b, LIANG Wen-hui^c

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Internal Medicine; c. Department of Internal Medicine-Neurology, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Foshan 528000, China)

Abstract: Objective To study the clinical significance of detection of serum bone morphogenetic protein 4 (BMP-4), N1-methylnicotinamide (me-Nam) and angiopoietin-like protein 8 levels in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 86 patients with CHD diagnosed and treated in Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to January 2020 were selected as the CHD group, and 60 healthy people who received physical examination were selected as the control group. The serum BMP-4, me-Nam, ANGPTL8, blood lipids and inflammatory factors levels in CHD group and control group were detected. The serum BMP-4, me-Nam and ANGPTL8 levels were compared among patients with different degree of coronary artery stenosis and different number of coronary artery lesions. Pearson linear correlation analysis was used to analyze the correlation of serum BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 and their relationship with Gensini score, total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), high-density lipoprotein (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C), interleukin-6 (IL-6), tumor

基金项目: 2017年度广东省医学科研基金项目(2017G0195)。

作者简介: 关小明(1986-), 女, 本科, 检验主管技师, 研究方向: 临床医学检验, E-mail: guanxiaoming0715@163.com。

necrosis factor- α (TNF- α), high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in CHD group. The ROC curve was used to analyze the diagnostic value of serum BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 and combined detection for CHD patients. **Results** Compared with the control group, the proportion of hypertension history were history the levels of TC, TG, LDL-C, IL-6, TNF- α and hs-CRP were significantly higher in the CHD group, and the levels of HDL-C was significantly lower, the differences were statistically significant ($t=5.950\sim 28.084$, all $P<0.05$). Compared with the control group, the serum BMP-4, me-Nam and ANGPTL8 levels were significantly higher in the CHD group, the differences were statistically significant ($t=14.201, 13.495, 37.538$, all $P<0.05$). With the increase of Gensini score or the increase of the number of lesions, the serum BMP-4, me-Nam, and ANGPTL8 of patients with CHD had a gradually increasing trend ($\chi^2=80.976, 75.688, 108.641$, all $P<0.05$). The expression of serum BMP-4 in CHD patients was significantly positively correlated with the expression of me-Nam and ANGPTL8 ($r=0.567, 0.610$, all $P<0.05$), and the expression of me-Nam was significantly positively correlated with the expression of ANGPTL8 ($r=0.562, P=0.000$). The area under the curve of serum BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 and combined detection was 0.707(95%CI:0.601~0.812), 0.713(95%CI:0.612~0.833), 0.759(95%CI:0.667~0.850) and 0.847(95%CI:0.722~0.908), the diagnostic power of combined diagnosis is greater than that of any single index. **Conclusion** The serum BMP-4, me-Nam and ANGPTL8 levels in patients with CHD were elevated, and which were related to blood lipids, inflammatory factors, degree of coronary artery stenosis and the number of coronary artery lesions. The detection of the BMP-4, me-Nam and ANGPTL8 levels may provide some reference for the evaluation of CHD.

Keywords: coronary heart disease; bone morphogenetic protein 4; N1-methylnicotinamide; angiopoietin-like protein 8; blood lipids; inflammatory factors; coronary artery lesions

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称为冠心病 (coronary heart disease, CHD), 是心血管疾病中最常见的致死疾病。我国 CHD 的患病数约 1 100 万, 死亡率约为 140/10 万, 并且发病率及患病率有不断升高的趋势, 严重威胁我国人民的健康^[1]。CHD 常见的危险因素包括高血压、糖尿病、高血脂等, 多种因素共同作用, 损伤冠状动脉血管内皮细胞, 导致动脉粥样硬化的发生^[2]。深入研究反映冠脉狭窄程度及病变程度的血清学指标, 有助于 CHD 的早期诊断及治疗效果的评估。血清骨形态发生蛋白 4 (bone morphogenetic protein 4, BMP-4) 属于转化生长因子 β 家族成员, 研究表明, BMP-4 不仅具有促进成骨的功能, 在调控胚胎分化发育、肿瘤发生发展及心血管疾病中均发挥重要的功能^[3,4]。N1-甲基烟酰胺 (N1-methylnicotinamide, me-Nam) 是一种烟酰胺的代谢产物, 烟酰胺 N-甲基转移酶 (nicotinamide N-methyltransferase, NNMT) 可催化甲基从 s-腺苷甲硫氨酸向烟酰胺的转移, 产生 me-Nam 和 s-腺苷同型半胱氨酸。研究显示, 人类血清 me-Nam 活性增加与肥胖、糖尿病及 CHD 有关, 由于肥胖和糖尿病是 CHD 发展的危险因素, 因此血清 me-Nam 水平升高可能参与动脉粥样硬化的发生发展^[5]。血管生成素样蛋白 8 (angiopoietin like 8, ANGPTL8) 编码基因位于 19p13.2, 是一种由肝脏分泌的促炎因子, 在 CHD 等心血管疾病中存在 ANGPTL8 表达上调的现象, 其可通过抑制脂蛋白脂肪酶的活性促进动脉粥样硬化的进展^[6]。但目前三者 CHD 中的表达情况及临床意义尚不清楚, 本研究通过检测 CHD 患者血清 BMP-4, me-

Nam 及 ANGPTL8 水平, 初步分析三者与血脂、炎症因子及冠脉病变的关系。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1 月~2020 年 1 月佛山市中医院收治的 86 例 CHD 患者为 CHD 组。其中, 男性 53 例、女性 33 例, 平均年龄为 53.61 ± 5.63 岁, 平均体质量指数 (body mass index, BMI) 为 $25.72 \pm 3.15 \text{ kg/m}^2$, 并发高血压史 55 例, 并发糖尿病史 52 例, 并发吸烟史 33 例。CHD 组根据冠状动脉的狭窄程度和冠脉病变支数分为三个亚组, 其中单支病变组 (主要动脉有一支狭窄程度 $\geq 50\%$) 25 例, 两支病变组 (主要动脉有两支狭窄程度 $\geq 50\%$) 39 例及三支病变组 (主要动脉有三支狭窄程度 $\geq 50\%$) 22 例; CHD 组中稳定性冠心病 21 例、急性冠脉综合征 (ACS) 65 例, 其中急性冠脉综合征 (acute coronary syndromes, ACS) 中包括不稳定型心绞痛 47 例和急性心肌梗死 18 例。此外, 以同期我院健康查体的 60 例受试者为对照组, 其中, 男性 32 例、女性 28 例, 平均年龄为 54.93 ± 5.30 岁, 平均 BMI 为 $24.93 \pm 4.21 \text{ kg/m}^2$, 并发高血压史 28 例, 并发糖尿病史 23 例, 并发吸烟史 30 例。CHD 组与对照组在年龄、性别、BMI, 吸烟史之间相比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

CHD 组纳入标准: ① CHD 的诊断结合患者的临床症状、心肌酶学检查、冠状动脉造影等检查, 符合心血管病学分会介入心脏病学组制定的 CHD 诊断标准, 即冠状动脉 15 个不同节段中至少一个节段的管腔狭窄程度 $\geq 20\%$ ^[7]; ② CHD 患者及其家属对本研究知情同意并签字; ③ 半年内无创伤手

术史、心脏疾病治疗史等；④受试者签署知情同意协议。排除标准：①并发其他器官恶性肿瘤；②并发急慢性感染性疾病、自身免疫性疾病；③近一个月有糖皮质激素、免疫抑制剂的用药史。

对照组纳入标准：①既往无CHD症状及CHD病史；②半年内无创伤手术史、心脏疾病治疗史等。排除标准：并发其他器官恶性肿瘤、急慢性感染性疾病、自身免疫性疾病；③近期有糖皮质激素、免疫抑制剂的用药史。

1.2 仪器和试剂 BMP-4, me-Nam 和 ANGPTL8 检测试剂盒均购自上海颖心生物科技公司（货号 YX80322B, YX80061B 及 TX21792）；Beckman Coulter AU5800 全自动生化分析仪及配套试剂盒检测血生化指标。

1.3 方法

1.3.1 检验方法：患者于治疗前、体检者于体检当日取清晨空腹静脉血 5ml，以 3 000r/min 离心 10min，离心半径 10cm，取上层血清置于冻存管中，并于 -20℃ 保存，采用酶联免疫吸附法检测所有研究对象血清中的 BMP-4, me-Nam 和 ANGPTL8 水平，具体操作严格按照试剂盒说明书进行。应用氧化酶法检测总胆固醇（total cholesterol, TC），三酰甘油（triacylglycerol, TG）水平；应用酶法检测高密度脂蛋白（high density lipoprotein cholesterol, HDL-C），低密度脂蛋白（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）水平；应用乳胶凝集反应法检测超敏 C 反应蛋白（high sensitivity C reactive protein, hs-CRP）水平，白细胞介素 -6（interleukin-6, IL-6），肿瘤坏死因子 -α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）水平检测采用酶联免疫吸附实验进行。

1.3.2 冠状动脉狭窄程度评价方法：所有患者进行冠状动脉造影检查，检查成功后采用 Gensini 积分系统对冠状动脉狭窄程度进行评价^[7]，Gensini 积分 = Gensini 评分 × 各段系数。根据 Gensini 积分将 CHD 组患者进行分组，I 组（4~8 分）14 例，II 组（9 ~ 12 分）24 例，III 组（13~33 分）27 例，IV 组（34 分及以上）21 例。

1.4 统计学分析 使用 SPSS23.0 进行研究资料分析。观测资料中的计量数据，均通过正态性检验，以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述。两组间的比较为成组 *t* 检验或校正 *t* 检验（统计量为 *t*）。多组间的比较为单因素方差分析（统计量为 *F*）+ 两两比较 HSD-*q* 检验（统计量 HSD-*q*）。趋势检验为两分类转化后的 Cochran Armitage 趋势检验（统计量为 Cochran Armitage 趋势 χ^2 ）。此外，相关分析为 Pearson 相关检验，ROC 曲线分析血清 BMP-4,

me-Nam, ANGPTL8 及联合检测对 CHD 组患者的诊断价值。统计推断的检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 CHD 组与对照组血脂及炎症因子水平比较 见表 1。与对照组相比，CHD 组患者 TC, TG, LDL-C, IL-6, TNF-α 及 hs-CRP 明显较高，HDL-C 明显较低，差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。

表 1 CHD 组与对照组血脂及炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | CHD 组 (n=86) | 对照组 (n=60) | t 值 | P 值 |
|----------------|-----------------|---------------|--------|-------|
| TC (mmol/L) | 6.73 ± 0.86 | 4.30 ± 0.72 | 17.933 | 0.000 |
| TG (mmol/L) | 1.51 ± 0.34 | 1.03 ± 0.26 | 9.656 | 0.000 |
| LDL-C (mmol/L) | 4.82 ± 0.81 | 2.53 ± 0.70 | 17.753 | 0.000 |
| HDL-C (mmol/L) | 0.96 ± 0.41 | 1.32 ± 0.32 | 5.950 | 0.000 |
| IL-6 (pg/ml) | 8.18 ± 2.21 | 2.73 ± 0.73 | 18.398 | 0.000 |
| TNF-α (pg/ml) | 9.24 ± 2.53 | 4.52 ± 0.40 | 14.312 | 0.000 |
| hs-CRP (mg/L) | 1.87 ± 0.35 | 0.71 ± 0.13 | 28.084 | 0.000 |

2.2 血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 及 Gensini 积分对比 见表 2, 表 3。与对照组相比，CHD 组患者血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 水平明显增高，差异均有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。三支病变组患者血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8, Gensini 积分明显高于单支及双支病变组患者，双支病变组患者血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8, Gensini 积分高于单支病变组患者，差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。

表 2 CHD 组与对照组血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 及 Gensini 积分对比 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 对照组 (n=60) | CHD 组 (n=86) | t 值 | P 值 |
|----------------|----------------|-----------------|--------|-------|
| BMP-4 (μg/L) | 3.12 ± 1.27 | 6.67 ± 1.75 | 14.201 | 0.000 |
| me-Nam (ng/ml) | 5.21 ± 1.43 | 9.74 ± 2.60 | 13.495 | 0.000 |
| ANGPTL8 (μg/L) | 150.33 ± 29.63 | 502.12 ± 79.34 | 37.538 | 0.000 |
| Gensini 积分 | - | 32.73 ± 6.10 | - | - |

2.3 不同冠状动脉狭窄程度的血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 水平比较 见表 4。随着 Gensini 积分升高，CHD 患者的血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 有逐渐升高的趋势（均 $P < 0.05$ ）。

2.4 CHD 患者血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 水平与血脂、炎症因子和 Gensini 积分的相关性 见表 5。CHD 组患者血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 表达与 Gensini 积分, TC, TG, LDL-C, IL-6, TNF-α 及 hs-CRP 呈正相关，与 HDL-C 呈负相关（均 $P < 0.05$ ）。

表3 不同狭窄程度组血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 及 Gensini 积分对比 ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | 对照组 (n=60) | 单支病变组 (n=25) | 双支病变组 (n=39) | 三支病变组 (n=22) | 差异分析 | | 趋势分析 | |
|----------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|---------|-------|----------|-------|
| | | | | | F | P | χ^2 | P |
| BMP-4 ($\mu\text{g/L}$) | 3.12 ± 1.27 | 5.18 ± 1.35 [*] | 6.24 ± 1.57 [#] | 9.13 ± 2.14 ^{*#&} | 93.696 | 0.000 | 80.976 | 0.000 |
| me-Na(ng/ml) | 5.21 ± 1.43 | 8.31 ± 2.71 [*] | 9.79 ± 2.50 [#] | 11.30 ± 2.83 ^{*#&} | 55.515 | 0.000 | 75.688 | 0.000 |
| ANGPTL8($\mu\text{g/L}$) | 150.33 ± 29.63 | 468.94 ± 84.72 [*] | 503.34 ± 75.81 [#] | 537.66 ± 81.94 ^{*#&} | 359.259 | 0.000 | 108.641 | 0.000 |
| Gensini 积分 | - | 25.73 ± 7.13 | 34.73 ± 6.11 [#] | 37.14 ± 8.05 ^{#&} | - | - | - | - |

注: *与对照组相比, $P < 0.05$; #与单支病变组相比, $P < 0.05$; &与双支病变组相比, $P < 0.05$ 。

表4 不同冠状动脉狭窄程度的血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 指标 | I组 (n=14) | II组 (n=24) | III组 (n=27) | IV组 (n=21) | 差异分析 | | 趋势分析 | |
|----------------------------|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------------|--------|-------|----------|-------|
| | | | | | F | P | χ^2 | P |
| BMP-4($\mu\text{g/L}$) | 5.25 ± 1.03 | 6.04 ± 1.13 [*] | 6.81 ± 1.11 ^{*#} | 8.16 ± 1.14 ^{*#&} | 22.792 | 0.000 | 26.682 | 0.000 |
| me-Nam(ng/ml) | 7.22 ± 1.82 | 8.73 ± 1.97 [*] | 10.09 ± 2.03 [#] | 12.09 ± 2.19 ^{*#&} | 18.928 | 0.000 | 18.955 | 0.000 |
| ANGPTL8($\mu\text{g/L}$) | 343.01 ± 89.06 | 420.54 ± 74.75 [*] | 564.57 ± 79.12 [#] | 623.46 ± 80.85 ^{*#&} | 48.334 | 0.000 | 49.252 | 0.000 |

注: *与I组比较, $P < 0.05$; #与II组比较, $P < 0.05$, &与III组比较, $P < 0.05$ 。

表5 CHD患者血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 水平与血脂、炎症因子和 Gensini 积分的相关性

| 指标 | BMP-4 | | me-Nam | | ANGPTL8 | |
|---------------|--------|-------|--------|-------|---------|-------|
| | r值 | P值 | r值 | P值 | r值 | P值 |
| TC | 0.347 | 0.003 | 0.320 | 0.010 | 0.367 | 0.001 |
| TG | 0.432 | 0.000 | 0.371 | 0.002 | 0.446 | 0.000 |
| HDL-C | -0.346 | 0.005 | -0.482 | 0.000 | -0.386 | 0.001 |
| LDL-C | 0.410 | 0.000 | 0.447 | 0.000 | 0.435 | 0.000 |
| IL-6 | 0.401 | 0.000 | 0.378 | 0.000 | 0.420 | 0.000 |
| TNF- α | 0.352 | 0.001 | 0.387 | 0.004 | 0.396 | 0.000 |
| hs-CRP | 0.328 | 0.002 | 0.336 | 0.001 | 0.329 | 0.009 |
| Gensini 积分 | 0.447 | 0.000 | 0.432 | 0.000 | 0.445 | 0.000 |

2.5 CHD患者血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 表达的相关性 Pearson 线性相关分析结果 CHD 患者血清 BMP-4 表达与 me-Nam, ANGPTL8 表达呈显著正相关 ($r=0.567, 0.610, P=0.000, 0.000$), me-Nam 与 ANGPTL8 的表达呈显著正相关 ($r=0.562, P=0.000$)。

2.6 血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 及联合检测对 CHD 的诊断价值 见图1。血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 及联合检测的敏感度分别为 70.3%, 75.3%, 78.6% 及 87.3%, 特异度分别为 63.1%, 72.2%, 70.9% 及 62.4%。ROC 曲线分析显示, 血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 及联合检测的曲线下面积分别为 0.707(95%CI:0.601~0.812), 0.713(95%CI:0.612~0.833), 0.759(95%CI:0.667~0.850) 及 0.847(95%CI:0.722~0.908), 联合诊断的诊断效能大于任一单一指标的诊断效能。

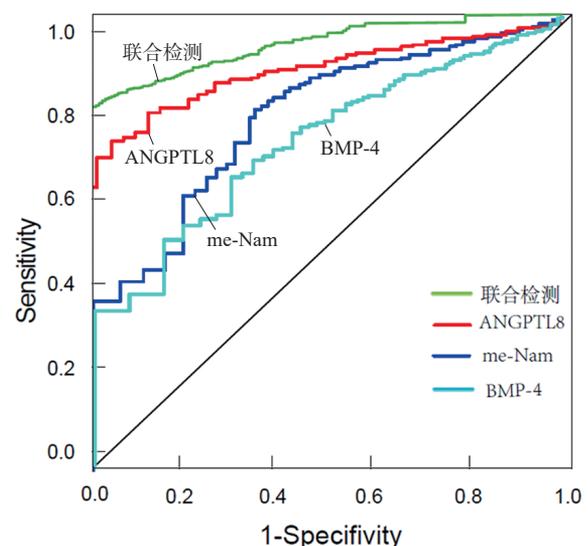


图1 血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 及联合检测对 CHD 的诊断价值

3 讨论

CHD 是严重威胁人类健康的心血管疾病,近年来随着我国经济发展水平的提高及人口老龄化的加剧,其发病率不断升高^[8]。病理上,CHD 主要表现为动脉粥样硬化及粥样硬化斑块的形成,伴有血管内皮细胞的损伤、单核巨噬细胞的浸润及泡沫细胞的形成。CHD 的发生和促炎与抗炎系统平衡失调有关,涉及血清白介素、基质金属蛋白酶等多种炎症及炎症因子的异常改变,导致血管内皮细胞的增殖、血管胶原蛋白的降解,促进 CHD 的发生发展^[9]。因此,有必要寻找反映 CHD 病情严重程度的血清标志物,探讨其在 CHD 发病中的作用,为 CHD 的早期诊断、风险评估及治疗提供新的思路。

BMP-4 是骨形态发生蛋白家族成员,主要在脉管系统中广泛表达,近年来研究发现,BMP-4 是血管稳态和疾病的关键调节因子,BMP-4 能够促进血管内皮细胞氧化的作用,并导致一氧化氮依赖性血管舒张受损,引起内皮细胞功能障碍^[10]。本研究中,CHD 组患者血清 BMP-4 水平较对照组人群均明显升高,提示 BMP-4 可能参与促进 CHD 的发生发展。此外,CHD 患者冠状动脉狭窄程度越重或病变支数越多,血清 BMP-4 水平越高。SUCOSKY 等^[11]学者报道,CHD 时血管内皮细胞处于氧化应激的状态,大量活性氧诱导 BMP-4 的表达上调,BMP-4 作为一种促炎因子,能够结合白细胞表面的细胞间黏附分子 1,促进白细胞的黏附、聚集及活化,加重冠脉的病变程度,促进 CHD 的病变进展。本研究中,BMP-4 与血脂相关指标 TC, TG, LDL-C 及炎症因子 IL-6, TNF- α 及 hs-CRP 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关,表明 BMP-4 还可能参与 CHD 中脂质代谢的生物学过程。目前 BMP-4 对脂质代谢调节的机制尚不清楚,WEI 等^[12]学者发现,BMP-4 能够诱导脂肪干细胞向成熟的脂肪细胞进行分化,发生 CHD 时 BMP-4 可能通过结合细胞表面的 BMPRII 受体,激活下游信号通路,促进冠状动脉脂质浸润和内皮损伤,导致 CHD 的病变进展。

me-Nam 作为一种反映尼克酰胺 -N- 甲基转移酶 (NNMT) 活性的血清学指标,主要在脂肪组织和肝脏中高表达,在其他器官组织中低表达。研究表明,肥胖症和 2 型糖尿病小鼠和人类的 NNMT 活性增加,而肥胖和糖尿病是 CHD 疾病发生发展的重要危险因素^[13-14]。因此,可以推测 CHD 患者血清 me-Nam 水平可能影响 CHD 的疾病进展。本研究中,CHD 患者冠状动脉狭窄程度越重或病变支数越多,血清 me-Nam 水平越高。MATEUSZUK 等^[15]研究证明,me-Nam 具有改善血管内皮细胞功能,抑制血小板活化和抑制炎症的作用,并且在载脂蛋

白 E/LDL 双敲除小鼠中显示出抗动脉粥样硬化作用。DOMAGALA 等^[16]研究发现,me-Nam 能通过增加内皮细胞中内皮型一氧化氮合酶介导的一氧化氮的释放来改善内皮功能障碍。因此,CHD 患者中血清 me-Nam 水平的增加可能作为一种防御反应,me-Nam 通过改善血管内皮功能障碍增加适应动脉粥样硬化的能力,导致动脉粥样硬化的程度不断加重。此外,me-Nam 水平与 TC, TG, LDL-C, IL-6, TNF- α 及 hs-CRP 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关,表明 me-Nam 与 CHD 中脂质代谢及炎症途径关系密切。PISSIOS 等^[17]发现,me-Nam 通过抑制活性氧的产生而具有抗炎特性和抗血栓的特性,对动脉粥样硬化中内源性 me-Nam 通路的激活能够抑制动脉粥样硬化的发生,因此 CHD 中血清 me-Nam 表达升高可能作为一种炎症反应补偿机制,增强机体抗炎能力。

ANGPTL8 主要表达于肝脏及脂肪组织中,结构上缺乏 C 端的纤维蛋白原样结构域,在 N 端与 ANGPTL3 和 ANGPTL4 具有共同的卷曲螺旋结构域。研究表明,ANGPTL8 参与炎症调节、脂肪代谢、葡萄糖代谢及动脉粥样硬化等病理生理过程,并影响疾病的发生发展,可能是反映病情的重要标志物^[18]。本研究发现,CHD 组患者血清 ANGPTL8 水平高于对照组,且血清 ANGPTL8 水平与冠状动脉的狭窄程度、病变支数有关,可能是 ANGPTL8 能促进胆固醇吸收的主要受体巨噬细胞清除受体 1 的表达,促进巨噬细胞中胆固醇的摄取并抑制胆固醇外排,促进泡沫细胞的形成^[19]。尚有研究发现,ANGPTL8 能够通过增加血浆 TG 水平,促进动脉粥样硬化的发生^[20]。本临床研究亦证实,CHD 组患者血清 ANGPTL8 表达与血脂相关指标 TC, TG, LDL-C 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关。因此,血清 ANGPTL8 的高表达参与 CHD 患者机体内脂质代谢的病理生理学过程,但具体机制有待深入研究。

本研究分析 CHD 患者血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 水平的相关性,结果三者之间存在显著正相关,三者之间的相互关系目前尚不清楚,结合本研究,三者可能通过参与调节慢性炎症因子的产生,影响脂质代谢的生物学过程,导致 CHD 病情的发生发展。本研究进一步分析三者对 CHD 的诊断价值,结果联合检测对 CHD 的诊断效能明显升高,表明联合检测可能有助于 CHD 的早期诊断,值得临床深入探索。

综上所述,血清 BMP-4, me-Nam, ANGPTL8 水平在 CHD 患者中表达升高,冠状动脉狭窄程度越重或病变支数越多,其水平越高,且三者与 CHD 患者血脂、炎症因子有关,检测其水平可为

CHD病情评估提供一定参考。

参考文献:

- [1] 王建南, 何青. 冠心病领域诊疗进展 [J]. 中国心血管杂志, 2019,24(4):301-303.
WANG Jiannan, HE Qing. Progress in diagnosis and treatment of coronary heart disease [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2019, 24(4):301-303.
- [2] WIRTZ P H, VON KÄNEL R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease[J]. Current Cardiology Reports, 2017, 19(11): 111.
- [3] SCIMECA M, ANEMONA L, GRANAGLIA A, et al. Plaque calcification is driven by different mechanisms of mineralization associated with specific cardiovascular risk factors[J]. Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: 2019, 29(12): 1330-1336.
- [4] XUE D, SUN J L, YANG J. Early L-T4 intervention improves fetal heart development in pregnant rats with subclinical hypothyroidism rats by activating BMP4/Smad4 signaling pathway[J]. BMC Cardiovascular Disorders, 2020, 20(1): 369.
- [5] LIU Ming, CHU Jihong, GU Yang, et al. Serum N1-methylnicotinamide is associated with coronary artery disease in Chinese patients[J]. Journal of the American Heart Association, 2017, 6(2): e004328.
- [6] OLDONI F, CHENG Haili, BANFI S, et al. ANGPTL8 has both endocrine and autocrine effects on substrate utilization[J]. JCI Insight, 2020, 5(17): 138777.
- [7] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 等. 稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2018,46(9): 680-694.
Section of Interventional Cardiology of Chinese Society of Cardiology, Section of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease of Chinese Society of Cardiology, Specialty Committee on Prevention and Treatment of Thrombosis of Chinese College of Cardiovascular Physicians, et al. Guideline on the diagnosis and treatment of stable coronary artery disease [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2018,46(9): 680-694.
- [8] 高婉琴, 李小丹. 冠心病患者血清 Mac-2 结合蛋白水平与低密度脂蛋白的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 54-57.
GAO Wanqin, LI Xiaodan. Correlation between serum Mac-2 binding protein and low-density lipoprotein in patients with different types of coronary heart disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1): 54-57.
- [9] 刘旭辉, 钱文浩, 方翔, 等. 替格瑞洛联合瑞舒伐他汀钙片对冠心病患者心功能、凝血功能及基质金属蛋白酶的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(15):2967-2970, 3000.
LIU Xuhui, QIAN Wenhao, FANG Xiang, et al. Effects of ticagrelor combined with risuvastatin calcium tablets on the cardiac function, blood coagulation function and matrix metalloproteinase in the patients with coronary heart disease [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2020,20(15): 2967-2970, 3000.
- [10] SOUILHOL C, GAUCI I, FENG Shuang, et al. Homeobox B9 integrates bone morphogenic protein 4 with inflammation at atheroprone sites[J]. Cardiovascular Research, 2020, 116(7): 1300-1310.
- [11] SUCOSKY P, BALACHANDRAN K, ELHAMMALI A, et al. Altered shear stress stimulates upregulation of endothelial VCAM-1 and ICAM-1 in a BMP-4- and TGF-beta1-dependent pathway[J]. Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology, 2009, 29(2): 254-260.
- [12] WEI Xiuquan, LI Gang, YANG Xiushan, et al. Effects of bone morphogenetic protein-4 (BMP-4) on adipocyte differentiation from mouse adipose-derived stem cells[J]. Cell Proliferation, 2013, 46(4): 416-424.
- [13] LIU Ming, LI Lihua, CHU Jihong, et al. Serum N(1)-methylnicotinamide is associated with obesity and diabetes in Chinese[J]. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2015, 100(8): 3112-3117.
- [14] 高建华, 何颖辉. 冠心病并发幽门螺杆菌感染患者血清 HP 抗体谱特征与炎性因子水平相关性分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2019,34(4):53-57.
GAO Jianhua, HE Yinghui. Correlation analysis of serum antibody spectrum and inflammatory factor level in patients with coronary heart disease complicated with *Helicobacter pylori* infection [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(4):53-57.
- [15] MATEUSZUK L, JASZTAL A, MASLAK E, et al. Antiatherosclerotic effects of 1-Methylnicotinamide in apolipoprotein E/Low-Density lipoprotein Receptor-Deficient mice: a comparison with nicotinic acid[J]. the Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2016, 356(2): 514-524.
- [16] DOMAGALA T B, SZEFFLER A, DOBRUCKI L W, et al. Nitric oxide production and endothelium-dependent vasorelaxation ameliorated by N1-methylnicotinamide in human blood vessels[J]. Hypertension, 2012, 59(4): 825-832.
- [17] PISSIOS P. Nicotinamide N-Methyltransferase: more than a vitamin B3 clearance enzyme[J]. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2017, 28(5): 340-353.
- [18] ZOU Huajie, DUAN Wu, ZHANG Zeqing, et al. The circulating ANGPTL8 levels show differences among novel subgroups of adult patients with diabetes and are associated with mortality in the subsequent 5 years[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 12859.
- [19] ABU-FARHA M, GHOSH A, AL-KHAIRI I, et al. The multi-faces of ANGPT18 in health and disease: Novel functions beyond lipoprotein lipase modulation[J]. Progress in Lipid Research, 2020, 80(4): 101067.
- [20] LU Xinjie. Structure and function of angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) in atherosclerosis[J]. Current Medicinal Chemistry, 2020, 27(31): 5159-5174.

收稿日期: 2020-12-30

修回日期: 2021-03-25