

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.09.037

血清 Ghrelin 水平对冠心病发病风险的预测价值分析

张 慧, 马海娥, 贺晓丹[△]

陕西省榆林市第一医院心内科, 陕西榆林 719000

摘要:目的 分析血清生长素(Ghrelin)对冠心病发病风险的预测价值。方法 选取2018年3月至2019年11月于该院心内科住院并接受冠状动脉造影术的100例患者作为研究对象,其中冠心病患者38例(冠心病组)、非冠心病患者62例(非冠心病组)。比较冠心病组与非冠心病组的性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、冠心病家族史、收缩压、舒张压、白细胞计数、红细胞计数、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、胱抑素C(Cys C)、血尿酸、血肌酐、Ghrelin、脂蛋白相关磷脂酶A2(LP-PLA2)、甲壳质酶蛋白40(YKL-40)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)。采用多因素Logistic回归分析冠心病发病的影响因素,绘制受试者工作特征曲线分析血清Ghrelin水平对冠心病发病的预测价值。结果 冠心病组年龄>60岁的患者比例、hs-CRP、Cys C、LP-PLA2、YKL-40水平及LVEDD明显高/大于非冠心病组,HDL-C、Ghrelin水平及LVEF明显低于非冠心病组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,HDL-C、hs-CRP、Ghrelin、LP-PLA2、YKL-40、LVEDD、LVEF是冠心病发病的影响因素($P<0.05$)。血清Ghrelin预测冠心病发病的曲线下面积为0.829(95%CI:0.694~0.938),最佳临界值为2.58 pg/mL,此时灵敏度为0.867,特异度为0.681。结论 血清Ghrelin是冠心病发病的影响因素,较高水平的血清Ghrelin对心血管有保护作用,有利于降低冠心病发病风险。积极监测血清Ghrelin水平可有效预测冠心病发病风险。

关键词:冠心病; 生长素; 炎症因子; 左心室射血分数**中图分类号:**R541.4**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2022)09-1279-04

冠心病为常见的心血管疾病,多发于老年人。研究表明,冠心病病死率较高,且易引发不良心血管事件,积极识别冠心病发病的危险因素是预防该病的重要措施^[1]。已有研究证实,冠心病的发生与多种因素有关,包括吸烟史、高血压等,此外炎症因子超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平升高也是冠心病发病的影响因素^[2-3]。生长素(Ghrelin)是内源性促生长激素受体的配体,可与促生长激素受体结合发挥调节生长激素分泌及能量代谢的作用^[4]。研究认为,Ghrelin对心血管有保护作用,当Ghrelin水平异常下降时,可诱导体内细胞炎症反应,并损伤血管内皮功能,造成糖类和脂肪代谢紊乱,增加冠心病发病风险,但有关血清Ghrelin水平对冠心病发病的影响研究仍较为缺乏^[5]。本研究以100例接受冠状动脉造影术的住院患者作为研究对象,分析血清Ghrelin水平检测对冠心病发病风险的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年3月至2019年11月于本院心内科住院并接受冠状动脉造影术的患者100例作为研究对象,所有患者均详细询问病史,并进行体格检查、实验室检查等。其中冠心病患者38例(冠心病组),非冠心病患者62例(非冠心病组)。冠心病诊断标准:冠状动脉造影术显示至少1支冠状动脉狭

窄程度>50%。纳入标准:临床资料完善。排除标准:伴急慢性感染性疾病者;伴血液系统、自身免疫性疾病者;伴恶性肿瘤者;伴精神疾病者;无法配合本研究者;既往诊断为冠心病或其他心血管疾病者(除高血压外)。研究对象对本研究知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法 收集患者的临床资料,(1)基本资料:包括性别、年龄、体质量指数、吸烟史(有吸烟史判定标准为烟龄5年以上,至少10支/天)、饮酒史(有饮酒史判定标准为饮酒5年以上,至少每周1次)、高血压史、糖尿病史、冠心病家族史等。(2)临床指标:包括收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、白细胞计数(WBC)、红细胞计数(RBC)、空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、hs-CRP、胱抑素C(Cys C)、血尿酸(UA)、血肌酐(Scr)、Ghrelin、脂蛋白相关磷脂酶A2(LP-PLA2)、甲壳质酶蛋白40(YKL-40)、左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室射血分数(LVEF)。

血清学指标均于行冠状动脉造影术当天清晨检测,采集6 mL空腹肘静脉血,分为两管,其中1管采用血细胞分析仪(MEK-6318K)检测WBC和RBC;另1管离心(2 500 r/min、10 min)后置于-80℃保存待

[△] 通信作者,E-mail:190555881@qq.com。

本文引用格式:张慧,马海娥,贺晓丹.血清Ghrelin水平对冠心病发病风险的预测价值分析[J].检验医学与临床,2022,19(9):1279-1282.

测。采用葡萄糖氧化酶法检测 FPG; TG、TC、HDL-C、LDL-C、UA、SCr 水平检测采用全自动生化分析仪(Beckman Au5800); hs-CRP 采用免疫比浊法检测; Cys C 采用免疫荧光层析法检测; LP-PLA2、YKL-40、Ghrelin 采用酶联免疫吸附试验检测,检测试剂盒购自上海基尔顿生物科技有限公司。LVEDD 和 LVEF 于冠状动脉造影术前使用 IE33 彩色超声诊断仪(飞利浦公司)进行扫描测量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归进行影响因素分析;绘制受试者工作特征(ROC)曲线进行预测效能评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 两组性别、体质量指数、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、冠心病家族史、SBP、DBP、WBC、RBC、TG、TC、LDL-C、FPG、UA、

SCr 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。冠心病组年龄 > 60 岁的患者比例、hs-CRP、Cys C、LP-PLA2、YKL-40 水平及 LVEDD 明显高/大于非冠心病组,HDL-C、Ghrelin 水平及 LVEF 明显低于非冠心病组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 冠心病发病的多因素 Logistic 回归分析 将单因素分析中差异有统计学意义的指标及既往报道中可能影响冠心病发病的因素(吸烟史、糖尿病史、LDL-C)^[6]作为自变量,以是否确诊冠心病作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,HDL-C($OR = 0.321, 95\% CI: 0.104 \sim 0.723$)、hs-CRP($OR = 5.882, 95\% CI: 1.899 \sim 18.219$)、Ghrelin($OR = 0.244, 95\% CI: 0.089 \sim 0.669$)、LP-PLA2($OR = 7.686, 95\% CI: 2.379 \sim 24.832$)、YKL-40($OR = 3.784, 95\% CI: 1.222 \sim 11.717$)、LVEDD($OR = 2.767, 95\% CI: 1.381 \sim 5.544$)、LVEF($OR = 0.287, 95\% CI: 0.101 \sim 0.816$)是冠心病发病的影响因素($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组临床资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女, <i>n/n</i>)	年龄(> 60 岁/ ≤ 60 岁, <i>n/n</i>)	体质量指数 ($\bar{x} \pm s, \text{kg/m}^2$)	吸烟史 (<i>n</i>)	饮酒史 (<i>n</i>)	高血压史 (<i>n</i>)	糖尿病史 (<i>n</i>)	冠心病家族史(<i>n</i>)
冠心病组	38	21/17	24/14	22.68 $\pm$ 2.41	22	16	23	13	14
非冠心病组	62	35/27	25/37	21.94 $\pm$ 2.62	40	20	41	12	19
χ^2/t		0.014	4.916	1.413	0.058	0.992	0.321	1.264	0.409
<i>P</i>		0.907	0.027	0.161	0.809	0.319	0.571	0.261	0.522

组别	<i>n</i>	SBP ($\bar{x} \pm s, \text{mm Hg}$)	DBP ($\bar{x} \pm s, \text{mm Hg}$)	WBC ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$)	RBC ($\bar{x} \pm s, \times 10^{12}/\text{L}$)	TG ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	TC ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)
冠心病组	38	137.69 $\pm$ 17.34	82.53 $\pm$ 7.59	7.11 $\pm$ 1.31	4.24 $\pm$ 0.87	1.56 $\pm$ 0.42	4.58 $\pm$ 1.03
非冠心病组	62	134.52 $\pm$ 15.39	80.69 $\pm$ 6.58	6.85 $\pm$ 1.14	4.07 $\pm$ 0.76	1.47 $\pm$ 0.39	4.49 $\pm$ 0.98
χ^2/t		0.953	1.280	1.045	1.027	1.088	0.049
<i>P</i>		0.343	0.204	0.298	0.307	0.279	0.961

组别	<i>n</i>	HDL-C ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	LDL-C ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	FPG ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)	hs-CRP ($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)	Cys C ($\bar{x} \pm s, \text{mg/L}$)	UA ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)
冠心病组	38	1.22 $\pm$ 0.24	3.09 $\pm$ 0.61	6.11 $\pm$ 1.32	11.35 $\pm$ 3.41	0.90 $\pm$ 0.24	346.74 $\pm$ 47.37
非冠心病组	62	1.37 $\pm$ 0.28	2.95 $\pm$ 0.58	5.89 $\pm$ 1.04	4.54 $\pm$ 1.28	0.78 $\pm$ 0.19	336.17 $\pm$ 42.32
χ^2/t		2.741	1.149	0.926	14.211	2.770	1.158
<i>P</i>		0.007	0.253	0.357	< 0.001	0.007	0.250

组别	<i>n</i>	SCr ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	Ghrelin ($\bar{x} \pm s, \text{pg/mL}$)	LP-PLA2 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	YKL-40 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)	LVEDD ($\bar{x} \pm s, \text{mm}$)	LVEF ($\bar{x} \pm s, \%$)
冠心病组	38	71.06 $\pm$ 11.33	2.15 $\pm$ 0.43	279.46 $\pm$ 41.16	121.77 $\pm$ 23.43	44.53 $\pm$ 3.17	53.96 $\pm$ 5.46
非冠心病组	62	73.77 $\pm$ 10.07	2.97 $\pm$ 0.54	221.65 $\pm$ 37.68	93.65 $\pm$ 18.79	41.77 $\pm$ 2.69	57.99 $\pm$ 7.31
χ^2/t		1.245	7.939	7.189	6.605	4.651	2.932
<i>P</i>		0.216	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.004

2.3 血清 Ghrelin 对冠心病发病风险的预测价值

血清 Ghrelin 预测冠心病发病的曲线下面积(AUC)

为 0.829 (95% CI: 0.694 ~ 0.938), 最佳临界值为 2.58 pg/mL, 此时灵敏度为 0.867, 特异度为 0.681,

见图 1。

表 2 冠心病发病的多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	>60 岁=1, ≤60 岁=0	0.550	0.464	1.410	0.235	1.734	0.699~4.302
吸烟史	有=1, 无=0	0.532	0.319	2.771	0.096	1.702	0.901~3.183
糖尿病史	有=1, 无=0	0.605	0.349	3.016	0.082	1.833	0.925~3.632
HDL-C	—	-0.639	0.314	4.143	0.042	0.321	0.104~0.723
LDL-C	—	0.469	0.298	2.475	0.116	1.599	0.891~2.870
hs-CRP	—	1.772	0.577	9.436	0.002	5.882	1.899~18.219
Cys C	—	0.691	0.407	2.876	0.090	1.951	0.898~4.432
Ghrelin	—	-1.411	0.515	7.515	0.006	0.244	0.089~0.669
LP-PLA2	—	2.039	0.598	11.618	0.001	7.686	2.379~24.832
YKL-40	—	1.331	0.577	5.325	0.021	3.784	1.222~11.717
LVEDD	—	1.018	0.354	8.239	0.004	2.767	1.381~5.544
LVEF	—	-1.248	0.533	5.488	0.019	0.287	0.101~0.816

注: — 为未进行赋值, 直接使用原始数据。

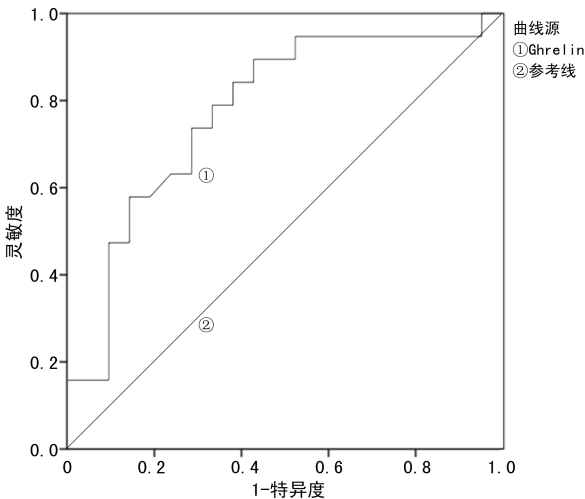


图 1 血清 Ghrelin 预测冠心病发病风险的 ROC 曲线

3 讨 论

关于引起冠心病发病的危险因素相关研究已有报道, 但囊括的因素并不全面^[7]。本研究纳入 100 例接受冠状动脉造影术的住院患者, 分析了患者基本信息、既往病史、血糖、血压、血脂、WBC、RBC、hs-CRP、Cys C、UA、SCr、Ghrelin、LP-PLA2、YKL-40 以及 LVEDD、LVEF 等诸多因素对冠心病患者发病的影响, 与以往研究相比所囊括的影响因素更全面, 所得结果可靠性更高。

本研究通过单因素比较和多因素 Logistic 回归分析证实, HDL-C、hs-CRP、Ghrelin、LP-PLA2、YKL-40、LVEDD、LVEF 是冠心病发病的影响因素。血脂对冠心病发病的影响已被证实, 本研究结果显示, HDL-C 水平升高是冠心病发病的保护因素, 较高的 HDL-C 水平可降低冠心病发病风险。HDL-C 包含

较多的蛋白质和磷脂, 而所含的 TG 和 TC 较少, 可减少血浆中 TC 和 TG 进入血管内皮后发生沉积, 改善血管弹性, 避免管腔变小^[8]。动脉粥样硬化是冠心病进展的基础, 而血管内炎性反应参与动脉粥样硬化过程。hs-CRP 为非特异性炎症标志物, 与心血管事件有较大关联。研究发现, hs-CRP 可诱导细胞黏附分子表达, 促使单核细胞趋化蛋白的分泌, 造成血管功能失调, 使斑块稳定性降低^[9]。LP-PLA2 和 YKL-40 是新型炎症标志物, 可反映血管炎性反应, 且独立于传统炎症标志物。在炎症环境下, LP-PLA2 和 YKL-40 可由局部活化的巨噬细胞和中性粒细胞异常分泌、释放, 与全身性炎症标志物相比具有更高的特异性^[10]。有研究发现, LP-PLA2 和 YKL-40 在破裂的动脉粥样硬化斑块的坏死核心区异常高表达, 推测二者是通过激活增加动脉粥样硬化斑块不稳定性的相关途径诱发冠心病^[11]。LVEDD 可反映机体心室重构情况, LVEDD 越大, 心室重构风险越大, 发生不良心血管事件的风险越大, LVEF 反映心功能状态, LVEDD 越大, LVEF 越低, 心肌损害越严重, 心脏处于超负荷状态, 心输出量不足, 血液静脉回流, 心肌收缩力减弱, 冠心病发生风险越高^[12]。郑志君等^[13]的研究也证实, LVEF 下降是冠心病发病的危险因素, 与本研究结论一致。徐玲等^[14]研究表明, 有吸烟史、高血压史等是冠心病发病的危险因素。本研究中吸烟史和高血压史并未入选冠心病患者发病的影响因素, 与上述研究结论不同, 可能与患者 SBP、DBP 具体水平以及对吸烟史的定义不同有关。

Ghrelin 是一种多肽, 最早在实验小鼠的胃组织中发现, Ghrelin 被证实与其受体结合后可发挥广泛

的生物学效应,包括促进生长激素释放,减少脂肪利用,调节能量平衡,调节糖脂代谢等。近年来研究发现,Ghrelin 和 Ghrelin 受体在人体心血管系统中也广泛存在,血清 Ghrelin 对心血管结构和功能可产生明显影响,与冠心病、糖代谢异常关系密切^[15]。本研究结果证实,血清 Ghrelin 水平升高是冠心病的保护因素,血清 Ghrelin 水平越高,冠心病发病风险越低。研究显示,高水平血清 Ghrelin 可通过扩张血管、改善心肌缺血、改善细胞内皮功能等机制发挥对心血管的保护作用,而低水平血清 Ghrelin 则会造成冠心病的发生与发展^[16-17]。外源性补充 Ghrelin 可显著改善心功能,抑制心室重构,从而降低冠心病患者的早期病死率。有研究发现,血清 Ghrelin 水平与 LVEDD 之间呈明显负相关($P < 0.05$),与 LVEF 呈明显正相关($P < 0.05$)^[18]。本研究结果显示,冠心病组患者的 LVEDD 较非冠心病组更大,血清 Ghrelin 水平和 LVEF 更低。也有研究认为,Ghrelin 可有效抑制细胞炎症反应,阻碍交感神经活动,从而抑制动脉粥样硬化^[19]。目前,内皮细胞功能障碍被认为是动脉粥样硬化的始动环节,也是引发心血管疾病的重要原因,而 Ghrelin 可通过改善冠状动脉内皮细胞功能来调节动脉粥样硬化,抑制内皮细胞凋亡,最终实现对心血管的保护作用。此外,Ghrelin 可通过对糖调节蛋白 78、AMP 激活的蛋白激酶、Caspase-12 蛋白表达水平的调节抑制缺血和缺氧等诱发的内质网应激,从而减轻心肌细胞缺血-再灌注损伤,降低冠心病发病风险。Ghrelin 对交感神经活性也有抑制作用,可通过对胶原 mRNA 表达、胶原纤维比例的调控作用抑制心肌重构,降低左心室收缩/舒张末期压力,减轻心肌损伤。绘制的 ROC 曲线发现,血清 Ghrelin 预测冠心病发病风险的 AUC 为 0.829,有较高的预测价值,最佳临界值为 2.58 pg/mL,当血清 Ghrelin 低于 2.58 pg/mL 时,应注意预防冠心病的发生。

综上所述,血清 Ghrelin 是冠心病发病的影响因素,较高水平的血清 Ghrelin 对心血管具有保护作用,监测血清 Ghrelin 水平可有效预测冠心病的发病风险。

参考文献

- [1] 王学惠,赵文鸽,李慧丹,等. 同型半胱氨酸和脂蛋白 a 对冠心病影响的性别差异性分析[J]. 重庆医学,2019,48(19):3270-3274.
- [2] DHAR I, GFT S, PEDERSEN E R, et al. Plasma cystathionine and risk of acute myocardial infarction among patients with coronary heart disease: results from two independent cohorts[J]. Int J Cardiol, 2018, 266(1): 24-30.
- [3] 冯丹阳,孙强,陈莉娜,等. Ghrelin 对糖尿病大鼠心肌动作电位和瞬时外向钾电流的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版),2017,38(5):661-664.
- [4] 沈潇,汤涌,张晓峰. 不同种族冠心病患者心血管危险因素
- 素的对比研究[J]. 徐州医科大学学报,2019,39(7):507-509.
- [5] MA J, WANG X, LV T, et al. Effects of Ghrelin on the apoptosis of rheumatoid arthritis fibroblast-like synovio-cyte MH7A cells[J]. Biol Pharm Bull, 2018, 42(2): 158-163.
- [6] 武俊呈,杨娜,姚志鹏,等. 经皮冠脉介入治疗术后死亡率与冠心病危险因素的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2018,38(6):1529-1532.
- [7] 张迪铭,张晓峰,李俊. 心脏彩色多普勒超声和血脂诊断冠心病的临床价值[J]. 第二军医大学学报,2019,40(7):776-781.
- [8] 董秋婷,张彦,李莎,等. 单核细胞与高密度胆固醇比值可预测冠心病患者心血管事件[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2018,20(7):686-690.
- [9] ABHISHEK A K, CHRISTINA M P. Inhibition of mammalian glycoprotein YKL-40: identification of the physiological ligand[J]. J Biol Chem, 2017, 292(7): 2624-2636.
- [10] 李青松,杨川油. 早发冠心病临床危险因素分析及其与预后的相关性探讨[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(10):56-58.
- [11] 倪占玲,杨宏辉,陈岩,等. 血清甲壳质酶蛋白 40 水平与冠状动脉粥样硬化斑块易损性的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志,2019,27(4):288-292.
- [12] CHO D H, KIM M A, CHOI J, et al. Sex differences in the relationship between left ventricular diastolic dysfunction and coronary artery disease: from the Korean women's chest pain registry [J]. J Womens Health (Larchmt), 2018, 27(7): 912-919.
- [13] 郑志君,王晓蕊,苗昌荣,等. LVEF、hs-CRP、CysC 及 HMGB1 与冠心病患者危险分层的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(23):2897-2900.
- [14] 徐玲,尹婷婷,俞吉,等. 冠心病冠状动脉粥样硬化发生的危险因素多因素 Logistic 分析[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(6):626-629.
- [15] 刘蕾,魏李江,殷兆芳,等. 冠状动脉病变与冠心病危险因素相关性分析[J]. 心血管康复医学杂志,2019,28(5):561-564.
- [16] 张丽娜,岳子勇. 生长激素释放肽对失血性休克大鼠心肌保护作用及对核因子- κ B 的影响[J]. 中国急救医学,2019,39(1):66-70.
- [17] 付鹏宇,龚丽景,朱镕鑫,等. 有氧运动对肥胖小鼠胃组织 Ghrelin 和下丘脑 GHSR-1a 表达的影响[J]. 中国运动医学杂志,2019,38(8):685-690.
- [18] MARWA H, SAMAR K K, EMAN K, et al. Ghrelin gene polymorphism as a genetic biomarker for prediction of therapy induced clearance in Egyptian chronic HCV patients[J]. Gene, 2018, 649(5): 74-79.
- [19] 郑海崇,曾勉,何婉媚,等. Ghrelin 对脓毒症大鼠肺泡巨噬细胞炎症信号通路 Akt、NF- κ B 和 iNOS 的影响[J]. 中山大学学报(医学科学版),2018,39(1):1-8.