

• 论著 •

急性心肌梗死患者血清 Leptin 增高与其他相关因素的分析

颜光涛 薛辉 林季 郝秀华 张凯 王录煊

【摘要】目的 探讨急性心肌梗死(AMI)和冠状动脉硬化(CS)患者血清瘦素(Leptin)的变化及与 C 反应蛋白(CRP)、肌钙蛋白 T(TnT)、内皮素(ET)的相关性。**方法** 收集临床确诊的 AMI 和 CS 患者血清,采用高灵敏的 Leptin 及 ET 放射免疫分析法、TnT 的自动生化分析及高灵敏的 CRP 酶联免疫吸附法(ELISA)测定相应指标的血清水平。**结果** AMI 组患者血清 Leptin、TnT、CRP 和 ET 水平均较正常对照组显著增高(P 均 <0.01);而 CS 组患者除 TnT 外,其他 3 种因子血清水平也明显高于正常对照组(P 均 <0.01);相关分析显示,上述增高因素互不相关,均为独立的影响因素之一,AMI 组和 CS 组间仅 TnT 显示出差异有显著性($P<0.01$)。**结论** AMI 和 CS 组患者血清 Leptin 水平均明显上升,但两组间差异无显著性;两组患者血清 Leptin 水平与 CRP、TnT 以及 ET 水平不存在相关性。

【关键词】 心肌梗死,急性; 冠状动脉硬化; 瘦素; C 反应蛋白; 肌钙蛋白 T; 内皮素

Correlation analysis of increase in serum level of leptin with that of C reactive protein, troponin T and endothelin in patients with acute myocardial infarction YAN Guang-tao, XUE Hui, LIN Ji, HAO Xiu-hua, ZHANG Kai, WANG Lu-huan. Research Laboratory of Biochemistry, Basic Medical Research Institute, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

【Abstract】Objective To determine serum leptin levels in patients with acute myocardial infarction (AMI) and coronary atherosclerosis (CS), and to analyze its correlation with C reactive protein (CRP), troponin T (TnT) and endothelin (ET). **Methods** Serum samples from confirmed AMI and CS patients were collected. Leptin and ET were assayed with high sensitive radioimmunoassay, TnT was determined with automatic biochemical analyser, and CRP was determined with enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA). **Results** Compared with normal control group, serum leptin, TnT, CRP and ET levels increased significantly (all $P<0.01$) in AMI patients. Serum levels of other cytokines, except TnT in CS patients, increased significantly compared with normal control group (all $P<0.01$). Correlation analysis showed that all the changes were not correlated with each other, each being an independent factor. Only serum TnT levels of AMI and CS patients showed a significant difference ($P<0.01$). **Conclusion** Serum leptin levels of both AMI and CS patients increase significantly without a significant difference between each other, and there is no correlation for leptin with CRP, TnT and ET.

【Key words】 acute myocardial infarction; coronary atherosclerosis; leptin; C reactive protein; troponin T; endothelin

我们前期的研究显示,瘦素(Leptin)可能参与了机体早期的应激反应,并起一定的保护作用,在晚期又逐渐恢复到正常水平,甚至高于正常水平^[1,2]。此外,在强烈的外周诱导性应激反应过程中,Leptin 对机体能量合成、免疫功能、造血活性、血管生成和细胞增殖分化有一定的影响^[3,4]。关于血清 Leptin 水平与肥胖及血脂增高之间的联系,已有研究显示,Leptin 水平在高血脂、肥胖患者明显上升,老年人高于青年人^[5]。但 Leptin 水平增高是否与血管粥样硬化和冠心病急性心肌梗死(AMI)相关,是否对 AMI 的发生有诊断意义等问题仍没有明确的报道。我们

推测高血脂导致的 AMI 和 Leptin 之间可能存在某种联系,为此进行了本研究。

1 资料和方法

1.1 资料来源:19 例 AMI 患者资料来自我院急诊科,其临床诊断经心电图和心肌酶谱所证实;同期 23 例冠状动脉硬化(CS)患者来自我院心内科,经心电图、心血管造影确诊。AMI 患者于发病后 6 h 抽取静脉血,CS 患者(未发生 AMI)于入院后首日抽取静脉血,离心分离血清后保存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下待测。另外以同期 60 例健康查体者的血清作为正常对照。

1.2 检测方法:Leptin 及内皮素(ET)测定采用高灵敏的放射免疫(放免)分析法,试剂盒购自北京北方生物技术研究所;肌钙蛋白 T(TnT)由我院生化科自动生化分析仪测定;C 反应蛋白(CRP)测定采用高灵敏的酶联免疫吸附法(ELISA),方法为我室自己建立^[6]。样品收集完成后经离心去除杂质和纤

基金项目:国家自然科学基金资助项目(39970717)

作者单位:100853 北京,解放军总医院基础医学研究所生化研究室

作者简介:颜光涛(1960-),男(汉族),四川省宜宾市人,研究员,博士研究生导师(Email:YAN301@263.net)。

凝块,按药盒说明书操作。Leptin 和 ET 放免测量时每人取血清 100 μ l 加样;CRP 测定时将血清先用缓冲液稀释 10 倍,再取 100 μ l 加样;TnT 在生化分析仪上常规进行测量。分别经 γ -计数器 and ELISA 读数仪分析,并计算出结果。

1.3 数据统计分析方法:采用 Stata 7.0 统计分析软件处理。对于正态分布、样本之间方差齐的数据,采用参数统计分析(*t* 检验或单因素方差分析);而不符合正态分布、样本间方差不齐的数据,则采用非参数统计(秩和检验)。检测结果以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 CRP、TnT 和 ET 水平(表 1~3):与正常对照组相比,AMI 和 CS 组患者血清 CRP 水平均显著增高(P 均 <0.01),但两组患者之间差异无显著性,提示 CRP 对两种疾病可能没有鉴别诊断的意义,但至少表明我们所选择的患者样品可信度较高。与正常对照组相比,AMI 组患者血清 TnT 水平显著增高($P<0.01$),CS 组则差异无显著性,而且 AMI 组高于 CS 组($P<0.01$),表明我们所选病例均符合临床诊断,两组间 TnT 差异有显著性,说明 TnT 对 AMI 具备诊断价值,但 Leptin 水平和 TnT 水平之间没有相关性。与正常对照组相比,AMI 和 CS 组患者血清 ET 水平均显著增高(P 均 <0.01),提示 ET 增高是心血管损伤的危险因子,但它与 Leptin、CRP 和 TnT 之间不存在相关性。

表 1 各组血清 Leptin、CRP、TnT 及 ET 水平($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Serum Leptin, CRP, TnT and ET levels of each group($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	Leptin(μ g/L)	CRP(mg/L)	TnT(μ g/L)	ET(ng/L)
正常对照组	60	1.55 \pm 1.29	0.57 \pm 2.99	<0.01	51.33 \pm 16.58
AMI 组	19	7.87 \pm 5.12*	27.21 \pm 38.67*	1.68 \pm 2.00*#	78.15 \pm 31.54*
CS 组	23	7.07 \pm 5.80*	13.65 \pm 12.79*	0.39 \pm 0.64	83.42 \pm 44.26*

注:与正常对照组比较:* $P<0.01$;与 CS 组比较:# $P<0.01$

表 2 AMI 及 CS 组患者血清各细胞因子水平间的相关性(r 值)分析

Table 2 Correlation analysis (r value) for serum levels of each factor in AMI and CS groups

组别	Leptin/CRP	Leptin/TnT	Leptin/ET	CRP/TnT	CRP/ET	TnT/ET
AMI 组	-0.170	0.046	0.290	-0.400	0.020	0.060
CS 组	0.233	0.003	0.101	0.280	0.106	-0.258

注:“/”代表左右两因子之间进行相关分析

2.2 各组血清 Leptin 水平及与其他细胞因子的相关性(表 1~3):与正常对照组相比,AMI 和 CS 组患者血清 Leptin 水平均显著增高(P 均 <0.01),大

约增高近 5 倍,但两组患者之间差异无显著性,且 Leptin 的增高与 CRP、TnT 及 ET 的增高均无相关性。提示 Leptin 是一种独立的、但特异性不强的全身性应激反应因子。

表 3 AMI 及 CS 组患者血清样品测量结果大于正常水平的比例分析

Table 3 Analysis for results of serum samples measurement of AMI and CS groups 例(%)

组别	例数(例)	Leptin	CRP	TnT	ET
AMI 组	19	18(94.7)	12(63.1)	16(84.2)	9(47.4)
CS 组	23	15(65.2)	22(95.6)	19(82.6)	15(65.2)

注:“大于正常”是指该组患者该指标的测量值超出正常对照组测量值 95% 可信区间($\bar{x}\pm 1.96s$)上限的例数;“%”是指“大于正常”的例数占本组患者总例数的百分比

3 讨论

Leptin 作为一种参与摄食、能量代谢和体重调节的重要细胞因子,在心血管病发病过程中的作用越来越受到人们的重视。有研究报道,Leptin 可能通过神经内分泌、内毒素和血脂含量的调节而维持对全身血管增生的调节作用^[7],提示 Leptin 不仅只是通过调节脂质水平而影响血管壁的硬化过程。还有报道显示,AMI 患者发病第 1 d 时血清 Leptin 即高于正常水平 2 倍以上,然后逐渐下降,其水平变化类似于应激性皮质醇的增高变化;但两者之间不存在相关性^[8]。有报道进一步指出,2 型糖尿病合并冠心病患者的血清 Leptin 水平明显增高,其与血压和甘油三酯水平相关,显示其参与了心血管并发症发生的病理生理过程^[9]。

尽管研究结果逐渐增多,但不完全一致,仅仅 Leptin 在 AMI 和 CS 中升高的结论是无疑的。但是 Leptin 升高的意义以及与其他心血管损害的血清指标之间的关联性仍不清楚。Leptin 是否作为一种独立的 AMI 和 CS 危险因子,或者 Leptin 升高是否作为一种损伤性抑或对心脏有保护作用的机制,需要深入研究。

本研究证实,在 AMI 和 CS 患者血清中 Leptin 水平高于正常对照组近 5 倍,但两组间差异无显著性,提示 Leptin 水平不能作为发生 AMI 与否的辅助诊断指标。同时,Leptin 水平与目前判断 AMI 和血管硬化的通用血清指标之间不存在相关性,表明 Leptin 是一种独立的因素。对于 Leptin 增高的意义,我们很难作出判断,可能同以下几个方面有关:①Leptin 可能是一种应激性反应蛋白,参与心肌坏死的修复和心肌细胞内环境的平衡;②Leptin 在血管增生和修复过程中发挥的作用可能有助于冠脉损

伤后反复修复、增生所导致的血管硬化过程。

总之, Leptin 增高对心血管病的意义可能在不同情况下有差别。相关的证据有: ①低 Leptin 水平的 AMI 患者血清乳酸脱氢酶显著高于正常 Leptin 水平的 AMI 患者, 但高 Leptin 水平的 AMI 患者血清中心肌损害的指标与正常水平差异没有显著性。表明 AMI 发作时, Leptin 可能是一种应激性心肌保护因子^[10]。②Leptin 缺失或抵抗的小鼠易于诱导产生左心室肥大, 而全身性应用 Leptin 可明显减轻左心室肥大的发生, 提示 Leptin 是一种心脏肥大的有效抑制因子^[11]。③在心脏造影确诊的冠状血管梗死患者, Leptin 水平是一种独立于脂质水平和 CRP 的新型心脏病发作危险因子^[12]。因此, 已有的结果仅能显示出 Leptin 是冠心病发生过程和发作过程中的重要因素, 但机制尚未证明。但是, Leptin 在血中浓度的增高与体重指数、腰围、CRP、禁食后胰岛素水平、血压等呈正相关^[13]; 还与血清中抗氧化物 β-胡萝卜素和隐黄素水平呈负相关, 提示其同氧化应激反应和慢性持续的炎症反应相关, 有助于发展为心血管堵塞和心肌梗死^[14]。已经发现在大鼠心脏存在 Leptin 和 Leptin 受体, 其自分泌和旁分泌作用均参与心脏功能的调节^[15]。推测 Leptin 抵抗或者失效可导致脂质积聚, 后者又引发肌肉、胰岛细胞、心脏组织细胞脂质毒性, 继而促进胰岛素抵抗和内分泌紊乱^[16]。

综上所述, 本研究结果显示, Leptin 是 AMI 和 CS 发生的重要独立因素, 其功能意义尚未得到进一步探讨和明确。

参考文献:

- 1 林季, 颜光涛, 王录焕, 等. 肠缺血-再灌注损伤对 Leptin 蛋白质及 mRNA 水平的影响[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16: 651-655.
- 2 林季, 颜光涛, 郝秀华, 等. 肠缺血-再灌注损伤对 Leptin 浓度变化影响的初探[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 722-725.
- 3 Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity,

inflammation, and hematopoiesis [J]. J Leukoc Biol. 2000, 68: 437-446.

- 4 Lin J, Yan G T, Hao X H, et al. Effect of intestinal ischemia-reperfusion injury on protein levels of leptin and orexin-A in peripheral blood and central secretory tissues [J]. World J Gastroenterol. 2005, 11: 1000-1004.
- 5 颜光涛, 郝秀华, 薛辉, 等. 高血脂症患者血清放免法测定瘦素水平的分析研究[J]. 中华中西医杂志, 2001, 2: 865-867.
- 6 薛辉, 颜光涛, 张凯, 等. C 反应蛋白酶联免疫分析和化学发光免疫分析的建立及其初步应用[J]. 标记免疫分析与临床, 2004, 11: 154-156.
- 7 Ring B D, Scully S, Davis C R, et al. Systemically and topically administered leptin both accelerate wound healing in diabetic ob/ob mice [J]. Endocrinology, 2000, 141: 446-449.
- 8 Meisel S R, Ellis M, Pariente C, et al. Serum leptin levels increase following acute myocardial infarction [J]. Cardiology, 2001, 95: 206-211.
- 9 Owen K R, Donohoe M, Ellard S, et al. Response to treatment with rosiglitazone in familial partial lipodystrophy due to a mutation in the LMNA gene [J]. Diabet Med, 2003, 20: 823-827.
- 10 Fujimaki S, Kanda T, Fujita K, et al. The significance of measuring plasma leptin in acute myocardial infarction [J]. J Int Med Res, 2001, 29: 108-113.
- 11 Barouch L A, Berkowitz D E, Harrison R W, et al. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice [J]. Circulation, 2003, 108: 754-759.
- 12 Wolk R, Berger P, Lennon R J, et al. Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 44: 1819-1824.
- 13 Abdella N A, Mojiminiyi O A, Moussa M A, et al. Plasma leptin concentration in patients with Type 2 diabetes: relationship to cardiovascular disease risk factors and insulin resistance [J]. Diabet Med, 2005, 22: 278-285.
- 14 Moore M A, Kunitomo T, Tsuda H. Cancer screening literature in the period 2000-2002: pointers to future research avenues [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2003, 4: 57-60.
- 15 Purdham D M, Zou M X, Rajapurohitam V, et al. Rat heart is a site of leptin production and action [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287: H2877-2884.
- 16 Mark A L, Correia M L, Rahmouni K, et al. Loss of leptin actions in obesity: two concepts with cardiovascular implications [J]. Clin Exp Hypertens, 2004, 26: 629-636.

(收稿日期: 2005-04-01 修回日期: 2005-08-22)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

抑制内源性硫化氢的生成可减轻内毒素血症引起的器官损害

硫化氢(H₂S)是一种体内产生的化学介质, 在生理状态或疾病过程中都发挥重要作用。最近英国科研人员研究了 H₂S 在严重内毒素血症时器官损伤中的作用。研究者给 Wistar 雄性大鼠静脉输注脂多糖(LPS)6 mg/kg, 持续 6 h, 制成急性内毒素血症模型, 然后将动物分为对照组(静脉输注生理盐水 1 mg/kg)和 PAG 治疗组(静脉输注 PAG, 10~100 mg/kg)。PAG 是 H₂S 合成酶胱硫醚-γ-裂解酶的抑制剂。在内毒素血症发生前 30 min 或发生后 1 h 使用 PAG 治疗。结果显示, PAG 能剂量依赖性地减轻内毒素血症引起的肝脏、胰腺以及神经肌肉损伤, 但不能改善循环衰竭。研究人员认为 H₂S 合成酶抑制剂可能是减轻脓毒症和休克引起的器官损伤的有效药物。

杨国兴, 周国勇, 编译自《Br J Pharmacol》, 2005-08-15(电子版); 胡森, 审校