

DOI:10.3724/SP.J.1008.2010.00850

## 冠心病患者血浆 salusin- $\alpha$ 水平及其临床意义

石建波, 郑兴\*, 古晓松, 雷军平

第二军医大学长海医院心内科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 探讨 salusin- $\alpha$  水平与冠心病冠脉病变稳定性、严重程度及冠心病危险因素的关系。**方法** 选择住院的 122 例经冠状动脉造影确诊的冠心病患者作为病例组, 病例组再分别根据临床类型、冠脉病变支数、Gensini 积分为若干个亚组; 门诊健康受试者 60 例作为对照组。所有受试者均测定外周血 salusin- $\alpha$  水平及一般生化指标, 收集一般临床资料。**结果** 冠心病患者外周血 salusin- $\alpha$  水平明显低于正常对照组  $[(0.50 \pm 0.18) \text{ ng/ml vs } (0.69 \pm 0.23) \text{ ng/ml}, P < 0.01]$ 。急性冠脉综合征患者 salusin- $\alpha$  水平明显低于稳定性心绞痛患者  $[(0.46 \pm 0.17) \text{ ng/ml vs } (0.56 \pm 0.19) \text{ ng/ml}, P < 0.01]$ ; Salusin- $\alpha$  水平在 Gensini 积分 0~20 组、20~40 组和  $\geq 40$  组 3 组间无统计学差异, 在单支病变组、双支病变组、三支病变组间亦无统计学差异。**结论** 冠心病患者 salusin- $\alpha$  水平可能与冠脉病变的稳定性相关, 但不能反映冠脉粥样硬化病变的严重程度。

**[关键词]** salusin- $\alpha$ ; 冠心病; 血管造影术; Gensini 积分; 动脉粥样硬化

**[中图分类号]** R 541.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2010)08-0850-03

### Plasma level of salusin- $\alpha$ in patients with coronary heart disease and its clinical implications

SHI Jian-bo, ZHENG Xing\*, GU Xiao-song, LEI Jun-ping

Department of Cardiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship of plasma salusin- $\alpha$  level with the stability, severity, and other risks of coronary atherosclerosis. **Methods** The patient group included 122 hospitalized patients with coronary artery disease (CAD), whose diagnoses were confirmed by coronary angiography (CAG). The CAD group was further divided into subgroups according to the clinical types, the number of diseased coronary branches, and Gensini's scores. Control group included 60 healthy subjects who underwent physical examination in our hospital. Salusin- $\alpha$  level and other general biochemical indicators were determined, and the general clinical data were obtained before CAG in all subjects. **Results** The peripheral blood salusin- $\alpha$  level in CAD patients was significantly lower than that in the controls  $[(0.50 \pm 0.18) \text{ ng/ml vs } [0.69 \pm 0.23) \text{ ng/ml}], P < 0.01$ , and that in the acute coronary syndrome patients was significantly lower than that in the stable angina pectoris patients  $[(0.46 \pm 0.17) \text{ ng/ml vs } [0.56 \pm 0.19) \text{ ng/ml}, P < 0.01$ ). Salusin- $\alpha$  levels were not significantly different between patients with different Gensini's scores or between patients with 1, 2 and 3 diseased branches. **Conclusion** Peripheral blood salusin- $\alpha$  level might be associated with stability of the CAD, but not with the severity of coronary atherosclerosis.

**[Key words]** salusin- $\alpha$ ; coronary disease; angiography; Gensini's score; atherosclerosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2010, 31(8):850-852]

冠心病(CAD)是严重危害人类生命健康的常见病,其病理基础是动脉粥样硬化及以动脉粥样硬化斑块形成特征的动脉内膜慢性炎症,是由遗传因素及环境因素共同决定的,病因和发病机制极其复杂。研究表明泡沫细胞形成在冠状动脉(冠脉)粥样硬化的发生中有至关重要的作用<sup>[1]</sup>。Salusins 是一类新发现的心血管活性肽,包含 28 个氨基酸的 salusin- $\alpha$  和 20 个氨基酸的 salusin- $\beta$  两种,在人血浆、尿液及大多数组织中均可检测到 salusin- $\alpha$  和 salusin- $\beta$ <sup>[2]</sup>。研究还发现 salusin- $\alpha$  可通过下调胆固醇

酰基转移酶 1 和脂酰辅酶 A,抑制泡沫细胞形成,从而发挥显著的抗动脉粥样硬化作用<sup>[3]</sup>。但 salusin- $\alpha$  水平与 CAD 冠脉病变严重程度和稳定性的关系尚未明确。本研究拟探讨 salusin- $\alpha$  水平与 CAD 冠脉病变稳定性、严重程度及危险因素的关系。

### 1 资料和方法

1.1 研究对象 选择 2008 年 10 月至 2009 年 1 月在我科住院的 122 例经冠状动脉造影(CAG)证实的冠心病患者作为病例组,其中稳定性心绞痛(SAP)

[收稿日期] 2009-10-27 [接受日期] 2010-04-26

[作者简介] 石建波, 博士生, 住院医师. E-mail: stevenshi12@126.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81870540, E-mail: zhengxing57530@163.com

48例、急性冠脉综合征(ACS)74例,单支病变45例、双支病变46例、三支病变31例,Gensini积分0~20分61例、20~40分27例、 $\geq 40$ 分34例。所有患者均接受心电图、胸部正侧位片、超声心动图及肝肾功等检查,排除瓣膜性心脏病、心肌病、恶性肿瘤、阻塞性肺部疾病、尿崩症、感染性疾病、创伤烧伤、血液病、严重肝肾功不全、急性脑血管意外及1个月内接受放射线操作者等。另选择60例年龄与病例组相匹配的门诊健康受试者作为对照组。

1.2 CAG及冠脉狭窄程度的评价 CAG由经验丰富的内科介入组医师完成,采用标准Judkins法,每一血管至少3个以上的多体位投照。CAG结果均由同一位放射科医师进行分析,其对患者临床情况和化验结果并不知晓。根据美国1984年心脏协会规定的冠脉血管图像分段评价标准和Gensini积分系统对每支血管狭窄程度进行定量分析。

1.3 酶免法(EIA)检测 salusin- $\alpha$  冠脉造影当天接受检者晨起空腹肘静脉血2 ml,置于事先加入抑肽酶的试管,EDTA-K<sub>2</sub>抗凝,离心后抽取血浆置于-80℃冰箱冰冻保存待测。所有样本的检测均同一批次完成,应用 salusin- $\alpha$  试剂盒(美国Phoenix Pharmaceuticals公司)检测。

1.4 生化指标的测定 以HITACHI 7600-020自动生化分析仪统一测定血脂、血糖,包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)。TC、TG采用酶法测定,LDL-C、HDL-C采用直接匀相法测定。

1.5 统计学处理 所有数据均采用SAS 9.1.3软件进行统计分析。两组间均数的比较采用成组 $t$ 检验,多组均数比较用方差分析再进行两组均数间的两两比较。检验水平( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 CAD组与对照组各指标的比较 两组年龄、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、体质量指数(BMI)等一般指标无统计学差异。酶免法检测结果显示,CAD组外周血 salusin- $\alpha$  水平明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。生化检测结果显示,CAD组TC、LDL-C、FPG水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );余指标差异无统计学意义。详见表1。

2.2 Salusin- $\alpha$ 水平与冠心病临床类型和病变程度的关系 按临床类型分组进行统计分析,结果显示:与对照组相比,SAP组和ACS组 salusin- $\alpha$  水平明显降低( $P < 0.01$ ),而且ACS组患者 salusin- $\alpha$  水平

明显低于SAP患者( $P < 0.01$ );按冠状动脉病变支数分组进行统计分析,结果显示:与对照组相比,CAD单支病变组、双支病变组、三支病变组 salusin- $\alpha$  水平均明显降低( $P < 0.01$ ),而单支病变组、双支病变组、三支病变组之间比较无统计学差异;按Gensini积分分组进行统计分析,结果显示:与对照组相比,Gensini积分0~20组、20~40组和 $\geq 40$ 组中 salusin- $\alpha$  水平均明显降低( $P < 0.01$ ),但Gensini积分0~20组、20~40组和 $\geq 40$ 组3组间比较差异无统计学意义。详见表2。

表1 冠心病组与对照组各指标的比较

Tab 1 Clinical characteristics of patients in CAD and control groups

Index	$(\bar{x} \pm s)$	
	Control ( $n=60$ )	CAD ( $n=122$ )
Age (year)	65.62 $\pm$ 11.64	65.11 $\pm$ 9.92
BMI (kg $\cdot$ m <sup>-2</sup> )	26.17 $\pm$ 3.49	25.32 $\pm$ 2.72
SBP $\rho$ /mmHg	135.47 $\pm$ 26.28	139.58 $\pm$ 22.61
DBP $\rho$ /mmHg	84.09 $\pm$ 14.76	85.48 $\pm$ 13.79
TC $c_B$ /(mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	4.31 $\pm$ 1.10	5.03 $\pm$ 1.28**
TG $c_B$ /(mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	1.55 $\pm$ 0.76	1.71 $\pm$ 0.73
LDL-C $c_B$ /(mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	2.27 $\pm$ 0.87	3.03 $\pm$ 0.88**
HDL-C $c_B$ /(mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	1.12 $\pm$ 0.46	1.17 $\pm$ 0.34
FPG $c_B$ /(mmol $\cdot$ L <sup>-1</sup> )	5.52 $\pm$ 1.19	6.07 $\pm$ 1.51*
salusin- $\alpha$ $\rho_B$ /(ng $\cdot$ ml <sup>-1</sup> )	0.69 $\pm$ 0.23	0.50 $\pm$ 0.18**

CAD: Coronary atherosclerotic heart disease; BMI: Body mass index; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; TC: Total cholesterol; TG: Triglyceride; LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol; FPG: Fasting plasma glucose. 1 mmHg=0.133 kPa. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs control group

表2 Salusin- $\alpha$ 水平与冠心病临床类型和病变程度的关系

Tab 2 Association of plasma salusin- $\alpha$  level with clinical subtypes and severities of CAD patients

Group	$n$	$(\bar{x} \pm s)$
		Salusin- $\alpha$ $\rho_B$ /(ng $\cdot$ ml <sup>-1</sup> )
Control	60	0.69 $\pm$ 0.23
Clinical type		
SAP	48	0.56 $\pm$ 0.19**
ACS	74	0.46 $\pm$ 0.17**▲▲
Diseased coronary branches		
One-vessel	45	0.49 $\pm$ 0.18**
Two-vessel	46	0.50 $\pm$ 0.19**
Three-vessel	31	0.51 $\pm$ 0.19**
Gensini's score		
$< 20$	61	0.51 $\pm$ 0.20**
20-40	27	0.49 $\pm$ 0.14**
$\geq 40$	34	0.49 $\pm$ 0.19**

SAP: Stable angina pectoris; ACS: Acute coronary syndrome. \*\*  $P < 0.01$  vs control group; ▲▲  $P < 0.01$  vs SAP

### 3 讨论

Salusins 是一种以自分泌和(或)旁分泌方式发挥生物学效应的活性肽,包含 salusin- $\alpha$  和 salusin- $\beta$  两种,是编码人类扭转应力障碍基因家族(TOR2A)的选择性剪接产物<sup>[4]</sup>,具有降低血压、减轻钙超载、保护心肌等重要功能<sup>[4-9]</sup>。Watanabe 等<sup>[10]</sup>为明确临床 salusin- $\alpha$  水平与高血压病及其合并症的关系,测定 70 例高血压患者和 20 名正常血压对照者的 salusin- $\alpha$  水平和动脉内中膜厚度(IMT),结果发现高血压病患者 salusin- $\alpha$  水平明显低于血压正常者,而且 salusin- $\alpha$  水平与 IMT 呈负相关,因此推测 salusin- $\alpha$  可能具有抗动脉粥样硬化的作用。Watanabe 等<sup>[3]</sup>进一步研究了 salusin- $\alpha$  水平与冠心病的临床关系,发现 173 例冠心病患者血浆 salusin- $\alpha$  水平显著低于 40 例仅患轻度高血压的患者和 55 名健康志愿者;冠状动脉粥样硬化斑块内均可检测出 salusin- $\alpha$  和 salusins- $\beta$ ,而且 salusin- $\alpha$  抑制而 salusins- $\beta$  加速冠状动脉粥样硬化。

本研究发现,CAD 组外周血 salusin- $\alpha$  水平显著低于对照组( $P < 0.01$ );但对于 CAD 患者,salusin- $\alpha$  水平在 Gensini 积分 0~20 组、20~40 组和  $\geq 40$  组 3 组间无统计学差异,在单支病变组、双支病变组、三支病变组之间差异亦无统计学意义。表明 salusin- $\alpha$  虽然可能具有抑制冠状动脉粥样硬化的作用,但 salusin- $\alpha$  水平不能反映冠脉病变的严重程度。

本研究还发现,与对照组相比,SAP 组和 ACS 组 salusin- $\alpha$  水平显著降低( $P < 0.01$ ),而且 ACS 患者 salusin- $\alpha$  水平明显低于 SAP 患者( $P < 0.01$ ),提示 salusin- $\alpha$  水平与 CAD 冠脉病变的稳定性相关。因此,它可能是急性阶段的保护性因子,并有可能起维持急性阶段冠状动脉粥样硬化斑块稳定性的作用。

目前认为动脉粥样硬化过程以一系列复杂的细胞事件和发生在粥样斑块病变产物间相互作用为特征<sup>[1]</sup>。动脉粥样硬化早期阶段是脂质条纹出现,其可以引起后来的粥样斑块。脂质条纹的开始事件是低密度脂蛋白(LDL)数量增加,LDL 被巨噬细胞摄取前先氧化。随后,氧化修饰的 LDL 迅速被巨噬细胞通过一系列“清除剂受体”摄取,形成泡沫细胞。泡沫细胞聚集成动脉粥样硬化斑块,斑块能释放细胞因子和蛋白酶,降解纤维帽的平滑肌细胞和胶原基质,使斑块变得脆弱,溃疡或破裂后形成血栓,导致心血管事件的发生<sup>[11]</sup>。CAD 患者冠状动脉粥样硬化损伤中,平滑肌细胞和成纤维细胞可表达大量的 salusin- $\alpha$ ,salusin- $\alpha$  通过下调胆固醇酰基转移酶 1

和脂酰辅酶 A,抑制泡沫细胞形成,从而发挥抗动脉粥样硬化作用<sup>[3]</sup>。

综上所述,CAD 患者 salusin- $\alpha$  水平可能与冠脉病变的稳定性相关,与冠脉病变支数和 Gensini 积分无关,不能反映冠脉粥样硬化病变的严重程度。salusin- $\alpha$  可能参与了抑制动脉粥样硬化的作用,有望成为 CAD 一个潜在的治疗靶。

### [参考文献]

- [1] Andreassi M G. Coronary atherosclerosis and somatic mutations: an overview of the contributive factors for oxidative DNA damage[J]. *Mutat Res*,2003,543:67-86.
- [2] Sato K,Koyama T,Tateno T,Hirata Y,Shichiri M. Presence of immunoreactive salusin-alpha in human serum and urine[J]. *Peptides*,2006,27: 2561-2566.
- [3] Watanabe T,Nishio K,Kanome T,Matsuyama T A,Koba S,Sakai T,et al. Impact of salusin-alpha and -beta on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis[J]. *Circulation*,2008,117:638-648.
- [4] Shichiri M,Ishimaru S,Ota T,Nishikawa T,Isogai T,Hirata Y. Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities[J]. *Nat Med*,2003,9:1166-1172.
- [5] Yu F,Zhao J,Yang J,Gen B,Wang S,Feng X,et al. Salusins promote cardiomyocyte growth but does not affect cardiac function in rats[J]. *Regul Pept*,2004,122:191-197.
- [6] Wang Z,Takahashi T,Saito Y,Nagasaki H,Ly N K,Nothacker H P,et al. Salusin beta is a surrogate ligand of the mas-like G protein-coupled receptor MrgA1 [J]. *Eur J Pharmacol*,2006,539:145-150.
- [7] Takenoya F,Hori T,Kageyama H,Funahashi H,Takeuchi M,Kitamura Y,et al. Coexistence of salusin and vasopressin in the rat hypothalamo-hypophyseal system[J]. *Neurosci Lett*,2005,385:110-113.
- [8] Saito T,Dayanithi G,Saito J,Onaka T,Urabe T,Watanabe T X,et al. Chronic osmotic stimuli increase salusin-beta-like immunoreactivity in the rat hypothalamo-neurohypophyseal system: possible involvement of salusin-beta on  $[Ca^{2+}]_i$  increase and neurohypophyseal hormone release from the axon terminals [J]. *J Neuroendocrinol*,2008,20:207-219.
- [9] 于芳,赵晶,杨靖辉,常林,王述姮,唐朝枢. Salusins 对大鼠离体心脏及心肌细胞的生物学效应的研究[J]. *中国病理生理杂志*,2004,20:913-918.
- [10] Watanabe T,Suguro T,Sato K,Koyama T,Nagashima M,Kodate S,et al. Serum salusin-alpha levels are decreased and correlated negatively with carotid atherosclerosis in essential hypertensive patients[J]. *Hypertens Res*,2008,31:463-468.
- [11] Khot U N,Khot M B,Bajzer C T,Sapp S K,Ohman E M,Brener S J,et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease[J]. *JAMA*,2003,290:898-904.

[本文编辑] 孙岩