

# 冠心病冠状动脉钙化的危险因素及与血清 Preptin 水平的关系

石丽媛, 芦涤, 刘涛

河北中石油中心医院心内科, 河北 廊坊 065000

**摘要:** **目的** 分析冠心病患者冠状动脉钙化(CAC)的危险因素及血清 Preptin 水平与 CAC 的关系。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2019 年 6 月收治经冠状动脉 CT 造影(CTA)确诊的 110 例冠心病患者作为研究对象,根据 CTA 的 Agatston(CAC 评分)法积分将研究对象分为非钙化组(CAC 评分=0)和钙化组(CAC 评分>0),进行问卷调查和全身体格检查,检测血清生化指标和血清中 Preptin 水平,采用 Student's *t* 检验和  $\chi^2$  检验进行 CAC 危险因素的单因素分析;采用 Logistic 回归进行 CAC 危险因素的多元分析。**结果** 单因素分析结果,钙化组的高血压和糖尿病发生率、年龄和 Preptin 水平高于非钙化组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),显示年龄大、有高血压和糖尿病史、高 Preptin 水平是 CAC 的影响因素;进一步进行 Logistic 回归分析,回归模型为:  $\text{Logit}(P) = -3.130 + 0.069 \times \text{年龄} + 0.880 \times \text{高血压史} + 0.812 \times \text{糖尿病史} + 0.093 \times \text{Preptin}$ ,结果显示,高 Preptin 水平、年龄大、有高血压和糖尿病史是 CAC 的独立危险因素( $OR = 1.756, 1.152, 1.753, 1.408, P < 0.05, P < 0.01$ )。**结论** 冠心病 CAC 患者血清 Preptin 水平明显高于非钙化患者,血清 Preptin 水平增高是 CAC 的独立危险因素,可能作为 CAC 诊断的重要指标。

**关键词:** 冠心病; Preptin; 冠状动脉钙化

中图分类号: R 453.3 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)07-0944-04

## Risk factors of coronary artery calcification and its association with serum Preptin level in patients with coronary heart disease

SHI Li-yuan, LU Di, LIU Tao

Department of Cardiology, Hebei Petro China Central Hospital, Langfang, Hebei 065000, China

**Abstract:** **Objective** To analyze the risk factors of coronary artery calcification (CAC) and the relationship between serum preptin level and CAC in the patients with coronary heart disease. **Methods** A total of 110 coronary heart disease patients diagnosed by coronary CT angiography (CTA) from January 2018 to June 2019 were selected as study subjects. According to Agatston coronary artery calcium score (CACS), the patients were divided into non-calcification group (CACS = 0) and calcification group (CACS > 0). Questionnaire survey and physical examination were performed, and serum biochemical indicators and Preptin level were detected. Student's *t*-test and  $\chi^2$  test were used for single factor analysis of risk factors for CAC; Logistic regression was used to determine the risk factors associated with CAC. **Results** Univariate analysis showed that the incidence of hypertension and diabetes, age and the level of Preptin in calcification group were statistically higher than those in non-calcification group ( $P < 0.05, P < 0.01$ ). Based on the regression model [ $\text{Logit}(P) = 3.130 + 0.069 \times \text{age} + 0.880 \times \text{hypertension} + 0.812 \times \text{diabetes} + 0.093 \times \text{Preptin}$ ], Logistic regression analysis showed that high level of Preptin, old age, hypertension and diabetes history were the independent risk factors of CAC ( $OR = 1.756, 1.152, 1.753, 1.408$ , respectively,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusions** The level of serum Preptin in coronary heart disease patients with CAC is obviously higher than that in patients without calcification. The increased level of serum Preptin is a risk factor for CAC and may be an important indicator for the diagnosis of CAC.

**Key words:** Coronary heart disease; Preptin; Coronary artery calcification

冠状动脉钙化(CAC)是钙在冠状动脉壁中沉积,是晚期动脉粥样硬化相关的病理生理现象,会显著降低血管壁的弹性和顺应性。研究表明,CAC是

冠心病的一个特定特征,与斑块不稳定、心血管事件和患者死亡率有关<sup>[1]</sup>。越来越多的证据支持血管钙化是一个活跃的细胞驱动的过程,其特征是血管平滑

肌细胞(VSMCs)的表型转换:收缩表型标志物的丢失和成骨标志物的增加<sup>[2]</sup>。尽管CAC对冠心病有不良影响,但血管钙化方面的研究并未取得显著的进展。因此,寻找与血管钙化相关的新因素,可能为预防和逆转CAC提供新的方法。Preptin是一种在胰腺β细胞中合成,并与胰岛素从细胞中共同分泌,由胰岛素原样生长因子II(pro-IGF-II)衍生的一种新的激素,参与矿物质代谢<sup>[3]</sup>。Preptin的循环浓度的升高和降低可以调节胰岛素的分泌,因此被认为是葡萄糖介导的胰岛素分泌的生理放大剂<sup>[4]</sup>。在一项临床试验中显示,T1DM患者中的Preptin浓度高于正常人,并与T1DM独立相关,而高血糖一直以来被认为是血管钙化的危险因素<sup>[5]</sup>。骨质疏松症患者血清Preptin水平下降,与骨密度、骨形成标志物呈正相关<sup>[6]</sup>。这些研究证实Preptin在骨矿物质代谢中的作用,同时也使笔者设想Preptin与CAC之间存在一定的关系。因此,本研究通过探讨冠心病患者血清Preptin水平与CAC程度的相关性,以期对CAC的预防和逆转提供一个新的方法。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2019年6月我院收治经冠状动脉CT造影(CTA)确诊的110例冠心病患者作为研究对象,所有研究对象的临床诊断均符合1979年WHO关于冠心病的诊断标准<sup>[7]</sup>。其中男性53例,女性57例;年龄43~75(58.07±16.31)岁。根据CTA的Agatston(CAC评分)法积分将研究对象分为非钙化组(CAC评分=0)和钙化组(CAC评分>0)。排除标准:(1)严重的肝功能和肾功能障碍;(2)严重的血液疾病;(3)有经皮冠状动脉介入治疗和/或冠状动脉搭桥术史;(4)心律失常和对造影剂过敏的患者。本研究根据《赫尔辛基宣言》进行,获得本院伦理委员会批准;并征得研究对象及家属知情同意,均签署知情同意书。

1.2 CAC评分计算 由两名长期从事CTA的临床医师使用专用软件(CaScore,TOSHIBA)以标准化方案对CAC进行定量。根据患者的CT值将斑块分为软斑块(CT值≤60Hu)、混合斑块(60Hu<CT<130Hu)和钙化斑块(CT值≥130Hu)。钙化病变定义为至少3个连续像素,其密度超过130Hu。使用CAC评分算法来计算钙分数。每例患者的总CAC评分是4条主要冠状动脉(左主干、左前降支、回旋支和右冠状动脉)钙评分的总和。

1.3 病史及标本采集 对所有研究对象进行问卷调查,包括一般状况和动脉粥样硬化危险因素的问题,

于既往史和医生的估计。在CTA扫描前采集清晨空腹静脉血8ml,分离血清,分两管,-80℃保存备用。1.4 生化指标的检测 取出-80℃保存的血清,用日立7600-020全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、脂蛋白(a)[Lp(a)],超敏C反应蛋白(hs-CRP)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)、碱性磷酸酶(ALP)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)及空腹血糖(FBG)水平。

1.5 酶联免疫吸附法(ELISA)法检测血清中Preptin水平 将Preptin抗体(上海酶联生物科技)稀释至10μg/ml,加入到96孔板中,0.1ml/孔,4℃过夜,洗涤3次,加血清0.1ml于上述反应孔中,37℃孵育1h;加入0.1ml二抗,孵育1h;加入显色液0.1ml,显色20min;加入0.05ml浓度为2mol/L的硫酸终止反应,在450nm处测各孔吸光度(A)值。

1.6 统计学分析 用IBM SPSS 19.0软件进行统计分析。连续变量用 $\bar{x} \pm s$ 表示,分类变量用数量(%)表示。正态分布连续变量和分类变量分别用Student's *t*检验和 $\chi^2$ 检验进行比较;非正态分布连续变量用Mann-Whitney *U*检验进行比较;采用Logistic回归分析确定与CAC相关的危险因素。*P*<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 CAC影响因素的单因素分析 两组患者的性别、体质指数(BMI)、吸烟、中风、阿司匹林治疗、他汀类药物、β受体阻滞剂治疗、氯吡格雷治疗、胰岛素治疗、二甲双胍治疗、TC、TG、LDL-C、HDL-C、Lp(a)、hs-CRP、BUN、Cr、ALP、AST、ALT、FBG水平等基本资料均无统计学差异(*P*均>0.05);钙化组的高血压、糖尿病发生率、年龄和Preptin水平高于非钙化组(*P*<0.05,*P*<0.01),显示年龄大、有高血压和糖尿病史、高Preptin水平是CAC的影响因素。见表1。

2.2 冠心病患者CAC影响因素的Logistic回归分析 以CAC为因变量(*Y*),血清Preptin、年龄、高血压和糖尿病为自变量(*x*)进行回归分析,筛选出CAC的影响因素。回归模型为:Logit(*P*) = -3.130 + 0.069 × 年龄 + 0.880 × 高血压史 + 0.812 × 糖尿病史 + 0.093 × Preptin。结果显示,高Preptin水平(>10.26mg/ml)、年龄大(>57.21岁)、有高血压和糖尿病史是CAC的独立危险因素(*OR* = 1.756、1.152、1.753、1.408,*P*<0.05,*P*<0.01)。见表2。

表 1 两组患者一般资料、临床资料及 Preptin 水平的比较

项目	非钙化组 (n=53)	钙化组 (n=57)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	56.60 ± 7.05	64.64 ± 6.48	4.097	0.000
男[例(%)]	25(47.17)	28(79.12)	0.042	0.838
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	24.50 ± 4.19	24.61 ± 3.56	1.686	0.094
吸烟[例(%)]	11(20.75)	12(21.05)	0.001	0.969
高血压[例(%)]	13(24.53)	26(45.61)	5.336	0.021
糖尿病[例(%)]	10(18.87)	20(35.09)	4.288	0.036
中风[例(%)]	3(5.67)	9(15.79)	2.899	0.089
阿司匹林治疗[例(%)]	12(22.64)	16(28.07)	0.427	0.514
他汀类药物治疗[例(%)]	6(11.32)	14(24.56)	3.237	0.072
β-阻滞剂治疗[例(%)]	2(3.77)	8(14.04)	3.499	0.061
氯吡格雷治疗[例(%)]	3(11.32)	6(10.53)	0.866	0.352
胰岛素治疗[例(%)]	3(11.32)	7(12.28)	1.456	0.227
二甲双胍治疗[例(%)]	5(9.43)	9(15.79)	0.999	0.318
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.20 ± 0.51	4.15 ± 0.36	1.483	0.141
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.61 ± 0.29	1.67 ± 0.53	1.811	0.307
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.12 ± 0.14	1.09 ± 0.29	0.296	0.768
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.87 ± 0.37	2.80 ± 0.70	0.727	0.469
Lp(a)(mg/dl, $\bar{x} \pm s$ )	248.63 ± 15.60	253.84 ± 47.26	0.727	0.469
hs-CRP(mg/dl, $\bar{x} \pm s$ )	1.97 ± 0.13	1.96 ± 0.62	0.583	0.676
BUN(mm Hg, $\bar{x} \pm s$ )	5.26 ± 1.22	5.13 ± 0.28	1.290	0.281
Cr(mg/dl, $\bar{x} \pm s$ )	80.56 ± 14.25	79.56 ± 10.38	0.727	0.576
ALP(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	83.64 ± 9.66	81.28 ± 7.10	2.345	0.084
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	24.65 ± 3.61	25.17 ± 4.52	2.239	0.072
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$ )	24.97 ± 2.35	23.76 ± 4.76	1.965	0.108
FBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	5.34 ± 0.96	5.26 ± 1.25	0.399	0.691
Preptin(mg/ml, $\bar{x} \pm s$ )	9.28 ± 0.60	16.59 ± 1.37	28.617	0.000

表 2 冠心病患者 CAC 影响因素的 Logistic 回归分析

自变量	β 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄(参照为 ≤ 57.21 岁)	0.324	21.575	0.000	1.756	1.029 ~ 1.540
高血压(参照为非高血压)	0.615	16.245	0.000	1.152	1.046 ~ 1.192
糖尿病(参照为非糖尿病)	2.254	7.148	0.018	1.753	1.286 ~ 4.540
Preptin(参照为 ≤ 10.26 mg/ml)	0.342	8.552	0.003	1.408	1.111 ~ 1.785

### 3 讨论

异位矿化是软组织中钙盐沉积或骨骼生长的病理过程,特别是在老年人群中。根据发病机理,异位矿化可分为两种机制:转移性钙化和营养不良性钙化。异位矿化的发生和发展与许多代谢和环境因素有关,包括年龄、性别、种族、BMI、高血压、糖尿病和心脏病史等。但异位矿化在冠状动脉沉积时,可导致冠心病的发生<sup>[8]</sup>。因此,寻找新的生物标志物,确定哪些人最终会发展为冠心病,从早期进行临床干预,对这些患者的预后会有较好的结果,同时可能会对疾病负担产生重大影响。

葡萄糖耐受不良和胰岛素抵抗的增加被认为与 CAC 评分的逐步升高有关<sup>[9]</sup>。研究还发现,在 CAC 评分最高的四分之一人群中,43% 的人葡萄糖稳态受损,9% 的人有糖尿病史<sup>[10]</sup>。在另一项研究中,糖尿病患者的钙化也比非糖尿病患者更明显,同时在冠状动脉狭窄患者中,CAC 在糖尿病患者和非糖尿病患

者压和糖尿病发生率高于非钙化组。此外,本研究没有进一步完善其他糖代谢紊乱状态,如胰岛素抵抗、空腹血糖受损(IFG)、糖耐量受损(IGT),这可能是本研究的另一个局限性。

据报道,吸烟与 CAC 的存在有独立的关系。与所有老年妇女和中年男性的非吸烟者相比,吸烟者的 CAC 发作明显加快了约五到十年<sup>[12]</sup>。BMI 可能是 CAC 的另一个危险因素。儿童和年轻人的 BMI 升高与年轻人的冠状动脉钙化有关。多民族动脉粥样硬化研究(MESA)也证实了 BMI 对 CAC 的发生和发展的影响<sup>[13]</sup>。但是,本研究发现 CAC 组和非 CAC 组患者间的吸烟史构成和 BMI 水平无统计学差异,这可能与纳入本研究的人群有关。但是以另一种方式,这些数据或许打开了一个窗口:它平衡了吸烟和 BMI 的差异,可能有助于分析 Preptin 对 CAC 发作的影响。

有报道认为 ALP 与血管钙化的进展有关,也证实了 ALP 对糖尿病患者血管有局部作用<sup>[14]</sup>,并将胰岛素抵抗与血管钙化联系起来。然而,在其他研究中,ALP 与 CAC 无关。本研究虽然未发现 ALP 与 CAC 的任何相关性,但也发现 AST、ALT 与 Preptin 之间没有相关性。

关于药物治疗,β 受体阻滞剂的使用与 CAC 的进展有关,β 受体阻滞剂可能通过调节交感神经活动和对周围脉管系统的营养作用来促进血管钙化<sup>[15]</sup>。然而,有报道称 β 受体阻滞剂的使用与 CAC 的进展无关。许多大规模临床试验表明,高强度他汀类药物治疗可导致冠状动脉斑块消退和稳定<sup>[16]</sup>,本研究中,尽管他汀类药物使用者的 CAC 发生率比其他患者高,但进行 Logistic 回归分析并未显示他汀类药物使用是 CAC 的独立影响因素,其他药物对 CAC 的影响也相对较小。

Preptin 参与矿物质代谢,并且与 BMI 和 T2DM 具有独立的相关性<sup>[17]</sup>。它也与骨矿物质密度和骨形成标志呈正相关,并参与成骨细胞的增殖<sup>[18]</sup>。Preptin 剂量依赖性促进成骨细胞增殖,抑制成骨细胞凋亡。每日皮下注射 Preptin 可增加小鼠骨面积和矿化表面<sup>[19]</sup>。血清 Preptin 升高和骨钙素降低与肥胖和超重相关,其可能刺激 VSMCs 矿化和分化<sup>[20]</sup>。由于 Preptin 与 T2DM 的关系,以及调节骨矿物质密度的特性,根据是否有钙化,本研究将受试者分为两组。令人惊讶的是,与非钙化组相比,Preptin 在钙化组中的水平更高,并且是 CAC 的独立危险因素。

综上所述,冠心病 CAC 患者血清 Preptin 水平明

显高于冠状动脉非钙化患者,是 CAC 的独立危险因素,可能作为 CAC 诊断的重要指标。但 CAC 的发病机制和 Preptin 对其影响的潜在分子机制尚未阐明,需要进一步的研究。

#### 参考文献

- [1] 王莹,刘海霞. 优质护理对基层医院冠状动脉粥样硬化心脏病患者 SAS 与 SDS 评分的影响[J]. 中国临床研究,2019,32(1): 139-141.
- [2] Lu QB, Wang HP, Tang ZH, et al. Nesfatin-1 functions as a switch for phenotype transformation and proliferation of VSMCs in hypertensive vascular remodeling[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2018,1864(6 Pt A):2154-2168.
- [3] Buchanan CM, Phillips AR, Cooper GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet beta-cells and enhances insulin secretion[J]. Biochem J,2001, 360(Pt 2):431-439.
- [4] Xiao CY, Li W, Lu TL, et al. Preptin promotes proliferation and osteogenesis of MC3T3-E1 cells by upregulating  $\beta$ -catenin expression [J]. IUBMB Life,2019,71(7):854-862.
- [5] Abd El Dayem SM, Battah AA, El Shehaby A, et al. Assessment of human cartilage glycoprotein 39 (YKL-40), preptin, and nitric oxide in adolescent patients with type 1 diabetes and its relation to cardiovascular affection[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2015,28(3/4):309-314.
- [6] Amso Z, Kowalczyk R, Watson M, et al. Structure activity relationship study on the peptide hormone preptin, a novel bone-anabolic agent for the treatment of osteoporosis[J]. Org Biomol Chem,2016, 14(39):9225-9238.
- [7] Anon. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature[J]. Circulation,1979,59(3):607-609.
- [8] Uitto J, Li Q, Wetering KVD, et al. Insights into pathomechanisms and treatment development in heritable ectopic mineralization disorders; summary of the PXE international biennial research symposium-2016[J]. J Invest Dermatol,2017,137(4):790-795.
- [9] 彭朝胜,曹悦鞍,田力,等. 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化与动
- [10] Jeevarethinam A, Venuraju S, Dumo A, et al. 149 Relationship between coronary artery calcification (CAC) and carotid atherosclerosis in asymptomatic diabetes: a prospective study [J]. Heart,2014, 100 Suppl 3: A87.
- [11] Nicoll R, Wiklund U, Zhao Y, et al. The coronary calcium score is a more accurate predictor of significant coronary stenosis than conventional risk factors in symptomatic patients: Euro-CCAD study [J]. Int J Cardiol,2016,207:13-19.
- [12] Nakanishi K, Nishida M, Yamamoto R, et al. An implication of Klotho-related molecules in different smoking-related health outcomes between men and women [J]. Clin Chim Acta,2018,476:44-48.
- [13] 张晗晖,孟祥彬,王文尧,等. 社区人群心外膜脂肪体积与冠心病危险因素和冠状动脉钙化积分的关系 [J]. 中华心血管病杂志,2018,46(5):364-369.
- [14] Siddiqi SS, Borse AG, Pervez A, et al. A study of bone turnover markers in gestational diabetes mellitus [J]. Indian J Endocrinol Metab,2017,21(1):38-44.
- [15] Andreasen C, Andersson C. Current use of beta-blockers in patients with coronary artery disease [J]. Trends Cardiovasc Med,2018,28(6):382-389.
- [16] Watanabe T, Ando K, Daidoji H, et al. A randomized controlled trial of eicosapentaenoic acid in patients with coronary heart disease on statins [J]. J Cardiol,2017,70(6):537-544.
- [17] Li B, Li YH, Zhang TT, et al. Preptin is a new predictor of coronary artery calcification [J]. Clin Chim Acta,2018,485:133-138.
- [18] Li N, Zheng YB, Han J, et al. Lower circulating preptin levels in male patients with osteoporosis are correlated with bone mineral density and bone formation [J]. BMC Musculoskelet Disord,2013,14(1):49.
- [19] Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Preptin, another peptide product of the pancreatic beta-cell, is osteogenic in vitro and in vivo [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab,2007,292(1):E117-E122.
- [20] Zhan JK, Tan P, Wang YJ, et al. Exenatide can inhibit calcification of human VSMCs through the NF-kappaB/RANKL signaling pathway [J]. Cardiovasc Diabetol,2014,13(1):153.

收稿日期:2019-10-21 修回日期:2019-11-20 编辑:王娜娜