

文章编号 1006-8147(2017)04-0337-03

论著

冠心病合并糖尿病患者血清 CARP 水平与冠脉病变关系的研究

郝欣阳,刘洪梅,袁梦,袁如玉

(天津医科大学第二医院心脏科,天津 300211)

摘要 目的:探讨冠心病合并糖尿病患者血清心肌锚定重复蛋白(CARP)水平和冠脉病变的关系。方法:选择住院并接受冠脉造影的患者147例,其中正常对照组(A组)33例,单纯冠心病组(B组)51例,冠心病合并糖尿病组(C组)63例,测定血清CARP、糖化血红蛋白(HbA1c)水平,冠脉造影计算Gensini评分,探究CARP与它们的相关性。结果:冠心病合并糖尿病组血清CARP水平(24.39 ± 8.31)较单纯冠心病组(14.31 ± 7.77)及对照组(7.90 ± 4.29)明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$);单纯冠心病组($r = 0.670$, $P < 0.01$)及冠心病合并糖尿病组($r = 0.732$, $P < 0.01$)血清CARP水平与Gensini评分均呈正相关;冠心病合并糖尿病组血清CARP水平与HbA1c($r = 0.590$, $P < 0.05$)呈正相关。结论:(1)血清CARP有望成为冠心病合并糖尿病患者冠脉病变严重程度新型预测标志物。(2)冠心病合并糖尿病患者血清CARP水平与HbA1c呈正相关。

关键词 冠心病;糖尿病;心肌锚定重复蛋白;Gensini评分;糖化血红蛋白

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

Study on the relationship between serum CARP level and the severity of coronary artery lesion in patients with coronary artery disease combined with diabetes

HAO Xin-yang, LIU Hong-mei, YUAN Meng, YUAN Ru-yu

(Department of Cardiology, The Second Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China)

Abstract **Objective:** To investigate serum cardiac ankyrin repeat protein (CARP) level in patients with coronary heart disease combined with diabetes and its relationship with the severity of coronary artery lesion. **Methods:** One hundred and forty-seven patients underwent coronary angiography were selected and were divided into three groups: 33 cases of control group (group A), 51 cases of simple coronary heart disease group (group B), 63 cases of coronary heart disease with diabetes group (group C). The levels of serum CARP, HbA1c were determined. The extent of coronary lesions Gensini scores were calculated. Correlations between CARP and these indicators were analyzed. **Results:** The serum level of CARP in group C (24.39 ± 8.31) was significantly higher than group B (14.31 ± 7.77) and group A (7.90 ± 4.29). The difference was statistically significant ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Serum CARP level was positively correlated with the Gensini score in group B and group C. The serum levels of CARP in group C were positively correlated with the level of HbA1c. **Conclusion:** (1) Serum CARP is expected to be a new predictive marker of coronary artery disease severity in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. (2) Serum CARP level of group C may be positively correlated with HbA1c levels.

Key words coronary heart disease; diabetes; cardiac ankyrin repeat protein; Gensini; HbA1c

冠心病作为一种常见病与多发病,近年来发病率逐年上升。糖尿病是冠心病的等危症,糖尿病患者动脉粥样硬化(AS)的患病率较高,且往往发病年龄轻,病情进展快,病变重,病死率高。冠脉造影显示相比单纯冠心病患者,冠心病合并糖尿病患者冠脉病变较为弥漫且狭窄程度更重。心肌锚定重复蛋白(cardiac ankyrin repeat protein, CARP)为一种转录因子相关蛋白,与糖尿病相关锚定蛋白同属于锚蛋白重复序列蛋白家族的保守基因。数年来,已有多位学者指出其与冠心病、心力衰竭、心肌病、心房颤

动等均具有相关性^[1-4]。本文主要探讨冠心病合并糖尿病患者血清CARP水平与冠脉病变的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2015年10月-2016年6月在天津医科大学第二医院心脏科住院并接受冠脉造影(CAG)的患者147例,根据CAG结果及糖尿病诊断分组:对照组(A组):单支冠脉狭窄小于20%,共33例;单纯冠心病组(B组):左主干狭窄>30%,或其他3支至少有1支冠脉狭窄>50%,共51例;冠心病合并糖尿病组(C组):左主干狭窄>30%,或其他3支至少有1支冠脉狭窄>50%并根据2016年美国糖尿病学会(ADA)糖尿病诊疗标准确诊为糖尿

作者简介 郝欣阳(1990-),女,硕士在读,研究方向:心血管病;通信作者:袁如玉, E-mail: yuanruyu@medmail.com.cn.

病,共 63 例。排除标准:(1)心力衰竭;(2)房颤;(3)心肌梗死急性期、心脏瓣膜病、先天性心脏病、高血压 III 级、心肌病、心肌炎、心包炎、心脏外科手术后;(4)非糖尿病等内分泌疾病;(5)严重的肝肾功能不全、肿瘤、自身免疫性疾病等。

1.2 方法 所有入组者住院第 2 天清晨采集空腹静脉血 3 mL,自然凝固 10~20 min,2 000~3 000 r/min 离心 20 min 后仔细收集上清,分装后冻存于-80℃超低温冰箱,待检。CARP 试剂盒由上海鑫乐生物科技有限公司提供,所有步骤严格按照试剂盒说明书进行。冠脉狭窄程度采用 Gensini 评分计算。

1.3 统计学处理 本组对所有资料采用 SPSS 17.0 统计软件下处理。对资料先进行正态性检验,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均值比较采用 t 检验,多组间均值比较采用单因素方差分析。符合正态分布资料的相关性分析采用 Pearson 直线相关。 $P < 0.05$ 有差异性统计学意义。

表 1 一般临床基本资料($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 General clinical basic information($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄/岁	性别/女	BMI/(kg/m ²)	SBP/mmHg	DBP/mmHg	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	FPG/(mmol/L)	HbA1c/%	指数
A 组	57.21±7.05	16	24.43±1.21	125.11±11.44	80.12±9.25	1.51±1.02	3.76±1.23	1.22±0.52	2.34±0.22	4.81±0.51	4.33±0.74	2.00±0.53
B 组	63.44±7.11	25	25.02±1.61	126.32±12.21	79.27±12.56	1.55±1.23	4.03±1.26	1.15±0.23	2.38±0.71	5.30±0.55	4.24±0.71	2.20±0.69
C 组	62.14±6.52	31	25.33±1.80	124.65±13.32	78.30±9.23	1.81±1.62	4.30±1.25	1.08±0.28	2.51±0.56	7.74±1.37*	10.54±2.22*	2.50±0.52

与对照组(A 组)及单纯冠心病组(B 组)比较,* $P < 0.05$

表 2 3 组血清 CARP 水平与 Gensini 评分的关系

Tab 2 The relationship between serum CARP level and Gensini score in the three groups

组别	<i>n</i>	CARP/(ng/mL)	Gensini 评分	CARP 与 Gensini 评分的关系(r 值)
A 组	33	7.90±4.29	3.77±1.87	0.182
B 组	51	14.31±7.77*	34.98±28.71*	0.670
C 组	63	24.39±8.31*	62.06±28.25*	0.732

与对照组比较,* $P < 0.05$;与单纯冠心病组(B 组)比较,* $P < 0.01$

2.3 3 组血清 CARP 水平与 HbA1c 的关系 A 组、B 组血清 CARP 水平与 HbA1c 均不具有相关性,C 组血清 CARP 水平与 HbA1c 呈正相关($r = 0.590$, $P < 0.05$),见表 3。

表 3 3 组血清 CARP 浓度与糖化血红蛋白的关系

Tab 3 The relationship between serum CARP level and the concenglycated hemoglobin in three groups

组别	<i>n</i>	CARP/(ng/mL)	HbA1c/%	CARP 与 HbA1c 的关系(r 值)
A 组	33	7.90±4.29	4.33±0.74	0.251
B 组	51	14.31±7.77*	4.24±0.71	0.204
C 组	63	24.39±8.31*	10.54±2.22*	0.590

与对照组(A 组)比较,* $P < 0.05$;与单纯冠心病组(B 组)比较,* $P < 0.01$

2 结果

2.1 3 组一般资料比较 见表 1。3 组间年龄、性别、吸烟史、体质指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)等的差异均无统计学意义($P > 0.05$),基本可排除 3 组中上述指标等混杂因素对研究结果的影响。A 组与 B 组相比,空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)均无明显差异($P > 0.05$);而 C 组的 FPG、HbA1c 均显著高于 A 组、B 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 3 组血清 CARP 水平、Gensini 评分及二者之间的关系 B 组血清 CARP 水平高于 A 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);C 组血清 CARP 水平高于 B 组并显著高于 A 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。B 组($r = 0.670$, $P < 0.01$)、C 组($r = 0.732$, $P < 0.01$)血清 CARP 与 Gensini 评分均呈正相关,A 组血清 CARP 与 Gensini 评分无相关性。见表 2。

3 讨论

众所周知,冠心病具有多种危险因素,其病理生理过程与内皮损伤、脂质沉积、平滑肌细胞增殖迁移、细胞凋亡及炎症因子等密切相关。而糖尿病可通过介导内皮功能紊乱、氧化应激、血脂代谢及炎症等多种途径诱导 AS 的发生并加速其发展。冠脉造影为诊断冠心病并明确冠脉狭窄程度的金标准,但冠脉造影为有创性检查,临床中应用仍有顾忌。尤其对于病情较轻,拒绝行冠脉造影及碘过敏等患者,能否寻找一些可靠的血液生化指标用以评估冠脉狭窄程度成为临床工作中的一种研究方向。目前研究发现,CARP 作为一种新型心血管疾病标志物,可在 TGF- β 、Ang II、 $\alpha 1$ 和 β -肾上腺素及其它应激刺激(如缺血/再灌注、心脏超负荷、肌肉牵拉)等诱导下对心肌细胞的生长与凋亡、血管新生、血管平滑肌细胞增殖迁移及心肌的结构和功能等方面发挥重要的双向调节作用^[1-10]。研究证实多种致 AS 因素可通过 RAS 信号通路、肾上腺素信号通路以及 TGF- β /Smad3 通路、p38 通路和 Rho 通路等使 CARP 的表达上调^[3,5-8,11-12]。此外,单纯从病理学

方面分析,De Waard 等^[13]发现 CARP mRNA 在人和大鼠的 AS 斑块内增殖的内皮细胞及平滑肌细胞中有所表达,但在正常动脉的内皮细胞及平滑肌中却没有表达,提出 CARP 可参与介导活化的平滑肌细胞转变为静止的平滑肌细胞,抑制斑块进展。先后结扎兔的股动脉及小鼠的肺动脉 24 h 后可发现在新生侧枝血管的内皮细胞及血管平滑肌细胞中, CARP 表达也会明显升高^[5]。本研究结果表明, B 组血清 CARP 水平高于 A 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示血清 CARP 水平与 AS 的发生有关。而 C 组血清 CARP 水平高于 B 组并显著高于 A 组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$), B、C 两组血清 CARP 水平与 Gensini 评分均呈正相关,且 C 组的相关系数更高,表明血清 CARP 水平与 AS 的发展密切相关,冠脉狭窄越重,内皮细胞和平滑肌细胞增殖及侧枝血管新生和炎症反应与细胞凋亡等病理生理过程越强,导致 CARP 的表达越高,提示血清 CARP 有望成为评估冠心病合并糖尿病患者冠脉狭窄程度的新指标。

Wong 等^[14]通过对 2 018 名糖尿病患者进行长达 11 年的随访,经 COX 回归分析得出共有 37% 的患者 HbA1c 持续达标,使 11 年内冠心病风险下降 36%。在对北京安贞医院的 344 名冠心病合并糖尿病患者的 HbA1c、hs-CRP 等指标进行持续监测并对结果进行多因素分析后得出结论, Gensini 评分与 HbA1c、hs-CRP 等密切相关并且 HbA1c 是冠心病及 Gensini 评分的独立危险因素^[15],与其他学者研究结果一致。本研究结果表明 C 组中血清 CARP 水平与 HbA1c 呈正相关,这可能是由于长期高血糖导致炎症因子及生长因子增多继而上调 CARP 的表达。但是迄今为止,关于高血糖能否直接诱导 CARP 的表达尚未可知。

既往研究表明 CARP 具有多种心血管作用,本研究证实冠心病合并糖尿病患者血清 CARP 水平与其冠脉狭窄的严重程度密切相关,提示血清 CARP 有望成为评估冠心病合并糖尿病患者冠脉病变严重程度的新型预测标志物。但本试验样本例数较少,未来尚需要大规模随机对照试验验证本试验结果以及进一步研究 CARP 与瓣膜病、风心病等其他心血管疾病的相关性并明确除奥美沙坦外,其他 ACEI/ARB 类药物的作用靶点是否也是 CARP,以便早日将 CARP 应用于日常临床工作中,为临床工作提供便利,为患者带来福音。

参考文献:

[1] Bogomolovas J, Brohm K, Celutkienė J A, et al. Induction of

- ankrd1 in dilated cardiomyopathy correlates with the heart failure progression[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015:273936
- [2] Zhang N, Xie X J, Wang J A. Multifunctional protein: cardiac ankyrin repeat protein[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2016, 17(5):333
- [3] Chen C L, Lin J L, Lai L P, et al. Altered expression of FHL1, CARP, TSC-22 and P311 provide insights into complex transcriptional regulation in pacing-induced atrial fibrillation[J]. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2007, 1772(3):317
- [4] Crocini C, Arimura T, Reischmann S, et al. Impact of ANKRD1 mutations associated with hypertrophic cardiomyopathy on contraction parameters of engineered heart tissue [J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(3):349
- [5] Boengler K, Pipp F, Fernandez B, et al. Arteriogenesis is associated with an induction of the cardiac ankyrin repeat protein (carp)[J]. *Cardiovasc Res*, 2003, 59(3):573
- [6] Shen L, Chen C, Wei X, et al. Overexpression of ankyrin repeat domain 1 enhances cardiomyocyte apoptosis by promoting p53 activation and mitochondrial dysfunction in rodents[J]. *Clin Sci*, 2015, 128(10):665
- [7] Song Y, Xu J L, Li Y F, et al. Cardiac ankyrin repeat protein attenuates cardiac hypertrophy by inhibition of ERK1/2 and TGF- β signaling pathways[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12):e50436
- [8] Shimokawa H, Satoh K. 2015 ATVB plenary lecture translational research on Rho-Kinase in cardiovascular medicine [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(8):1756
- [9] Maeda T, Sepulveda J, Chen H H, et al. Alpha(1)-adrenergic activation of the cardiac ankyrin repeat protein gene in cardiac myocytes[J]. *Gene*, 2002, 297(1/2):1
- [10] Samaras S E, Chen B, Koch S R, et al. 26S proteasome regulation of ankrd1/CARP in adult rat ventricular myocytes and human microvascular endothelial cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 425(4):830
- [11] Chen C, Shen L, Cao S P, et al. Cytosolic CARP promotes angiotensin II- or pressure overload-induced cardiomyocyte hypertrophy through calcineurin accumulation[J]. *PLoS One*, 2014, 9(8):e104040
- [12] Yura Y, Amano M, Takefuji M, et al. Focused proteomics revealed a novel Rho-kinase signaling pathway in the heart[J]. *Cell Struct Funct*, 2016, 41(2):36
- [13] De Waard V, Van Achterberg T A, Beauchamp N J. Cardiac ankyrin repeat protein(CARP) expression in human and murine atherosclerotic lesions: activin induces carp in smooth muscle cells[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 23(1):64
- [14] Wong N D, Zhao Y L, Patel R, et al. Cardiovascular risk factor targets and cardiovascular disease event risk in diabetes: a pooling project of the atherosclerosis risk in communities study, Multi-Ethnic study of atherosclerosis, and Jackson heart study[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(5):668
- [15] Su G, Mi S, Tao H, et al. Association of glycemic variability and the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2011, 10(1):19

(2016-10-27 收稿)