

冠状动脉粥样硬化患者血清 Klotho 与糖脂代谢紊乱的相关性研究*

毛琦¹ 项朝君¹ 童武阳¹ 赵晓辉¹

[摘要] 目的:探讨冠状动脉粥样硬化患者血清 Klotho 水平与糖脂代谢紊乱的相关性。方法:采用横断面研究的方法,连续纳入 2017 年 12 月—2018 年 4 月于我院心内科经冠状动脉造影确诊的 308 例冠状动脉粥样硬化患者,收集患者病史信息、实验室指标及冠状动脉造影数据,采用酶联免疫吸附试验检测血清 Klotho 水平。按血清 Klotho 中位数将研究人群分为低值组(≤ 296.8 pg/ml)和高值组(> 296.8 pg/ml),并比较两组间的临床资料。采用 Spearman 秩相关、ROC 曲线、Logistic 回归模型评估 Klotho 水平与糖脂代谢紊乱的相关性。结果:Klotho 低值组脂质异常、糖代谢紊乱(GMD)和代谢综合征(MetS)的发生率显著高于高值组($P < 0.001$);Klotho 水平与糖脂代谢指标显著负相关($P < 0.05$);脂质异常、GMD 和 MetS 患者的 Klotho 水平较对照组显著降低($P < 0.001$)。ROC 曲线显示,Klotho 对脂质异常、GMD 和 MetS 具有较好的诊断效能,其曲线下面积分别为 0.731、0.728 和 0.713($P < 0.001$)。多因素 Logistic 回归分析进一步表明,Klotho 与 MetS 独立显著相关($OR = 0.991, 95\% CI: 0.988 \sim 0.994, P < 0.001$),高水平 Klotho 可能是 MetS 的保护性因素($OR = 0.181, 95\% CI: 0.101 \sim 0.327, P < 0.001$)。结论:血清 Klotho 与糖脂代谢紊乱相关,低水平 Klotho 可能是 MetS 的独立危险因素。

[关键词] Klotho;动脉粥样硬化;脂质异常;代谢综合征

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.010

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Association between serum Klotho and metabolic disorders of glucose/lipids in patients with coronary atherosclerosis

MAO Qi XIANG Chaojun TONG Wuyang ZHAO Xiaohui

(Department of Cardiology, Institute of Cardiovascular Research, Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing, 400037, China)

Corresponding author: ZHAO Xiaohui, E-mail: doctorzhaoxiaohui@yahoo.com

Abstract Objective: To investigate the association of serum Klotho with metabolic disorders of glucose/lipids in patients with coronary atherosclerosis. **Method:** This was a cross-sectional study involving 308 patients diagnosed with coronary atherosclerosis by coronary angiography who were admitted between December 2017 and April 2018 in our hospital. The data about medical history, laboratory parameters, and coronary angiography were obtained from medical records. Serum Klotho was detected by Enzyme linked immunosorbent assay. According to Klotho median, the subjects were divided into the low Klotho group (≤ 296.8 pg/ml) and the high Klotho group (> 296.8 pg/ml), and clinical data between the two groups were compared. Spearman rank correlation analysis, ROC curve analysis, and Logistic regression models were performed to evaluate the association of Klotho with metabolic disorders of glucose and lipids. **Result:** The low Klotho group had higher incidences of dyslipidemia, glucose metabolism disorders(GMD), and metabolic syndrome(MetS) ($P < 0.001$). Serum Klotho was significantly negatively correlated with metabolic indicators ($P < 0.05$). Serum Klotho levels in patients with dyslipidemia, GMD, or MetS were significantly lower than those in the control group ($P < 0.001$). ROC curve analyses showed that Klotho had good diagnostic performances for dyslipidemia, GMDs and MetS; the area under the curve was 0.731, 0.728 and 0.713, respectively ($P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis further indicated that Klotho was significantly associated with MetS independently ($OR = 0.991, 95\% CI: 0.988 \sim 0.994, P < 0.001$); high Klotho might be a protective factor for MetS ($OR = 0.181, 95\% CI: 0.101 \sim 0.327, P < 0.001$). **Conclusion:** Serum Klotho is associated with metabolic disorders of glucose and lipids; and low Klotho may be an independent risk factor for MetS.

Key words Klotho; atherosclerosis; dyslipidemia; metabolic syndrome

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81670428)

¹ 陆军军医大学第二附属医院心内科(重庆,400037)

通信作者:赵晓辉, E-mail: doctorzhaoxiaohui@yahoo.com

动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)发病率高、预后差,是亟待解决的医学和公共卫生难题^[1]。以糖脂异常为特征的代谢紊乱是 ASCVD 的主要致病因素,而识别代谢紊乱并控制其风险有利于抑制动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)^[2-3]。因此,寻找可以反映心血管代谢风险的疾病标志物将有助于 ASCVD 的预防和管理。

循环型 Klotho 主要由肾脏分泌并存在于细胞外液,其具有抗氧化、抗炎、抗凋亡等多种生物学作用,被认为是重要的内源性抗衰老因子^[4]。基础研究显示,Klotho 可通过抗衰老效应抑制血管重塑;临床证据也表明,循环低水平 Klotho 常合并血管僵硬和钙化,且与人群动脉粥样硬化风险相关^[5]。故而,Klotho 也被视为一种血管保护因子,且被认为主要与肾功能和年龄相关^[6-7]。然而,Klotho 与主要心血管危险因素的关系,基于流行病学研究的证据甚少,特别是 Klotho 与代谢紊乱的关系,目前尚不明确^[8]。因此,本研究主要选取冠状动脉粥样硬化患者作为研究人群,旨在探讨血清 Klotho 与糖脂紊乱及代谢综合征(metabolic syndrome, MetS)的相关性。现报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象

连续纳入 2017 年 12 月—2018 年 4 月于我院心内科经冠状动脉造影诊断为冠状动脉粥样硬化的 308 例患者。纳入标准:①有完整的临床信息记录;②造影显示冠状动脉主要分支至少存在 1 处狭窄 $\geq 50\%$ 的病变;③入院时估计肾小球滤过率(eGFR) $> 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。排除标准:①原发性肾脏疾病;②严重的肝功能损害;③甲状腺及甲状旁腺疾病;④感染性疾病;⑤自身免疫性疾病;⑥造血系统疾病;⑦恶性肿瘤;⑧3 个月内有创伤或手术史。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 收集人口学数据及病史信息,自动血压计测量收缩压(SBP)和舒张压(DBP)。所有研究对象于冠状动脉造影前过夜,次日空腹抽取静脉血,采用美国 Beckman Coulter DXC800 system 自动生化仪检测血常规、血脂、血糖、肾功能等生化指标。留取 3ml 未抗凝静脉血,室温静置 2 h,以 2500 r/min 4℃离心 15 min,取上层血清于无菌 EP 管中。采用 Bio-Rad 公司酶标仪及武汉华美生物公司生产的 Klotho 酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒检测血清 Klotho 水平。

1.2.2 冠状动脉造影 采用荷兰 PHILIPS 公司 V5000 血管造影机,以桡动脉径路进行冠状动脉造影,由 2 名经验丰富的介入医师独立完成检查并评估病变程度。工作站软件测量管腔直径,造影所显

示的冠状动脉各主要分支中(左主干、左前降支、左回旋支及右冠),至少有 1 处存在管腔狭窄 $\geq 50\%$ 的血管病变,即被认为存在明显冠状动脉粥样硬化^[9]。

1.2.3 相关定义 糖代谢紊乱(glucose metabolism disorder, GMD):FBG $> 5.6 \text{ mmol/L}$ 和(或)2 型糖尿病史者^[10]。脂质异常(dyslipidemia):参照 NCEP-ATP III 指南,至少满足下列 1 项:总胆固醇(TC) $\geq 240 \text{ mg/dl}$,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) $\geq 160 \text{ mg/dl}$,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)(男性 $< 40 \text{ mg/dl}$,女性 $< 50 \text{ mg/dl}$),三酰甘油(TG) $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ^[11]。MetS:根据 NCEP ATP III 指南,至少满足以下 5 项中的 3 项:①腰围,男性 $\geq 102 \text{ cm}$,女性 $\geq 88 \text{ cm}$;②TG $\geq 150 \text{ mg/dl}$;③HDL-C,男性 $< 40 \text{ mg/dl}$,女性 $< 50 \text{ mg/dl}$;④血压,SBP $\geq 130 \text{ mmHg}$ (1 mmHg=0.133 kPa)或 DBP $\geq 85 \text{ mmHg}$;⑤FBG $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ^[11]。估计肾小球滤过率(eGFR):基于血清肌酐的 MDRD 公式进行计算, $eGFR = 186 \times \text{Scr}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times 1.233$ (女性 $\times 0.742$)^[12]。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 24.0 对数据进行统计学分析。连续变量进行正态检验,符合正态分布的变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,分类变量以例数(%)表示。两组间连续变量符合正态分布的采用 *t* 检验,不符合正态分布的采用 Mann-Whitney U 检验;分类变量用卡方检验或 Fisher 精确概率法评估组间差异。采用 Spearman 秩相关分析 Klotho 与代谢相关参数的关联性,并利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析 Klotho 对糖脂代谢紊乱的诊断预测价值。采用 Logistic 回归评估 Klotho 与 GMD、脂质异常和 MetS 的关系,选择对因变量有重要影响且共线性较低的变量进入多元模型,以逐步回归法进行校正。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究人群特征及比较

共纳入 308 例受试者,中位年龄 62 岁,男性占 73.7%,中位血清 Klotho 296.8 pg/ml;按 Klotho 水平将人群分为 2 组,前 50%百分位数组为低值组($\leq 296.8 \text{ pg/ml}$),后 50%百分位数组为高值组($> 296.8 \text{ pg/ml}$)。两组患者在性别、BMI、吸烟史、高血压史、TC、LDL-C 及尿酸等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$);而在年龄、TG、HDL-C、FBG、糖化血红蛋白(HbA1c)及 eGFR 等方面比较差异有统计学意义($P < 0.001$)。值得注意的是,Klotho 低值组患者脂质异常、GMD 和 MetS 的发生率均显著高于 Klotho 高值组($P < 0.001$)。见表 1。

表 1 研究人群一般临床资料

指标	总计(308 例)	Klotho 低值组(154 例)		Klotho 高值组(154 例)	
		$t/Z/\chi^2$	P 值	$t/Z/\chi^2$	P 值
年龄/岁	62.0(53.0,69.0)	66.0(61.0,73.0)	56.0(48.0,64.0)	-8.105	<0.001
男性	227(73.7)	118(76.6)	109(70.8)	1.357	0.244
BMI(kg/m ²)	24.7±3.1	24.7±3.0	24.8±3.2	-0.115	0.909
吸烟	158(51.3)	87(56.5)	71(46.1)	3.327	0.068
高血压	105(34.1)	60(39.0)	45(29.2)	3.251	0.071
SBP/mmHg	129.9±19.7	133.7±19.9	126.1±18.9	3.439	0.001
DBP/mmHg	74.9±13.1	75.2±13.3	74.6±13.0	0.373	0.709
血脂异常	201(65.3)	123(79.9)	78(50.6)	29.000	<0.001
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.34(0.96,2.04)	1.51(1.09,2.17)	1.20(0.90,1.77)	-3.579	<0.001
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.12(3.35,5.01)	4.05(3.38,5.01)	4.20(3.33,4.98)	-0.202	0.840
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.45(2.03,3.03)	2.53(2.11,3.08)	2.38(1.98,2.97)	-1.479	0.139
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	0.99(0.84,1.16)	0.94(0.81,1.06)	1.05(0.86,1.28)	-4.108	<0.001
TG/HDL-C	1.409(0.937,2.008)	1.653(1.108,2.647)	1.165(0.766,1.863)	-4.428	<0.001
GMD	142(46.1)	101(65.6)	41(26.6)	47.039	<0.001
糖尿病	117(38.0)	89(57.8)	28(18.2)	51.285	<0.001
FBG/(mmol·L ⁻¹)	5.17(4.68,6.08)	5.48(4.77,6.99)	4.96(4.64,5.53)	-4.368	<0.001
HbA1c/(mmol·L ⁻¹)	6.2(5.8,6.8)	6.6(6.0,7.2)	6.0(5.7,6.3)	-6.539	<0.001
MetS	138(44.8)	95(61.7)	43(27.9)	35.500	<0.001
尿酸/(μmol·L ⁻¹)	353.7(290.5,442.5)	362.5(288.9,443.0)	351.2(297.2,441.0)	-0.077	0.938
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	79.6(66.7,91.1)	80.7(69.4,93.8)	77.0(65.1,88.8)	-2.188	0.029
eGFR/[ml·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]	87.2(74.3,101.7)	81.6(70.7,98.5)	88.9(79.2,104.6)	-3.458	0.001
Klotho/(pg·ml ⁻¹)	296.9(245.9,378.3)	246.0(209.2,273.9)	377.8(313.5,507.2)	-15.174	<0.001

2.2 Klotho 与糖脂代谢指标的相关性分析

采用 Spearman 秩相关分析 Klotho 与心血管危险因素,特别是与糖脂代谢性指标的关系。结果显示,Klotho 水平与 TG、HDL-C、TG/HDL-C、FBG 及 HbA1c 等代谢参数呈显著负相关($P < 0.001$),经过年龄校正后仍然具有显著的相关性($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 Klotho 与代谢指标的 Spearman 相关分析

Table 2 Spearman correlation between Klotho and metabolic indicators

指标	相关性		相关性(年龄校正后)	
	R	P 值	R	P 值
年龄	-0.547	<0.001	-	-
BMI	-0.018	0.759	-0.193	0.001
TG	-0.225	<0.001	-0.317	<0.001
TC	0.073	0.204	-0.123	0.031
LDL-C	-0.084	0.140	-0.212	<0.001
HDL-C	0.338	<0.001	0.420	<0.001
TG/HDL-C	-0.307	<0.001	-0.120	0.036
FBG	-0.272	<0.001	-0.233	<0.001
HbA1c	-0.422	<0.001	-0.270	<0.001
尿酸	-0.048	0.400	-0.033	0.559
肌酐	-0.173	0.002	-0.138	0.016
eGFR	0.259	<0.001	-0.013	0.822

2.3 Klotho 对糖脂紊乱和 MetS 的诊断效能

研究人群按是否具有脂质异常、GMD 和 MetS 进行分层,并比较不同分层间的 Klotho 水平。结果显示,合并有脂质异常、GMD 或 MetS 的患者,其 Klotho 水平更低($P < 0.001$)。见图 1。

以 GMD、脂质异常和 MetS 为因变量,采用

ROC 曲线及其曲线下面积(AUC)评估 Klotho 对心血管代谢危险因素的诊断效能。结果显示,Klotho 对脂质异常、GMD 及 MetS 的 AUC 分别为 0.731、0.728 和 0.713($P < 0.001$)。利用约登指数找到 ROC 曲线特异度和敏感度的最大点,脂质异常、GMD 和 MetS 对应的 Klotho 界值分别是 298.1 pg/ml、296.4 pg/ml 和 296.4 pg/ml。见图 2。

2.4 评估 Klotho 与代谢紊乱的相关性

Logistic 回归分析血清 Klotho 与代谢紊乱的关系。分别以 Klotho 二分类变量及 Klotho 实测值作为自变量,单因素回归分析显示,Klotho 水平与 GMD、脂质异常和 MetS 均显著相关($P < 0.001$)。将年龄、性别、吸烟史、高血压史及 eGFR 等对代谢紊乱有重要影响且共线性较低的指标加入多因素回归模型中,结果进一步表明,血清 Klotho 水平与 GMD($OR = 0.993, P < 0.001$)、脂质异常($OR = 0.991, P < 0.001$)和 MetS($OR = 0.991, P < 0.001$)均独立显著相关($P < 0.001$);高水平 Klotho 可能是 GMD($OR = 0.178, P < 0.001$)、脂质异常($OR = 0.198, P < 0.001$)和 MetS($OR = 0.181, P < 0.001$)的保护性因素。见表 3。

3 讨论

在本研究中,我们首先发现冠状动脉粥样硬化患者血清 Klotho 水平与糖脂代谢生化指标密切相关,提示 Klotho 与代谢紊乱之间可能存在关联。为了继续分析这种关联性,我们根据代谢紊乱类型对研究人群进行了再分层;结果显示,脂质异常、GMD 和 MetS 人群的 Klotho 水平较代谢相对正常人群显著降低,循环缺乏 Klotho 可能与糖脂代谢

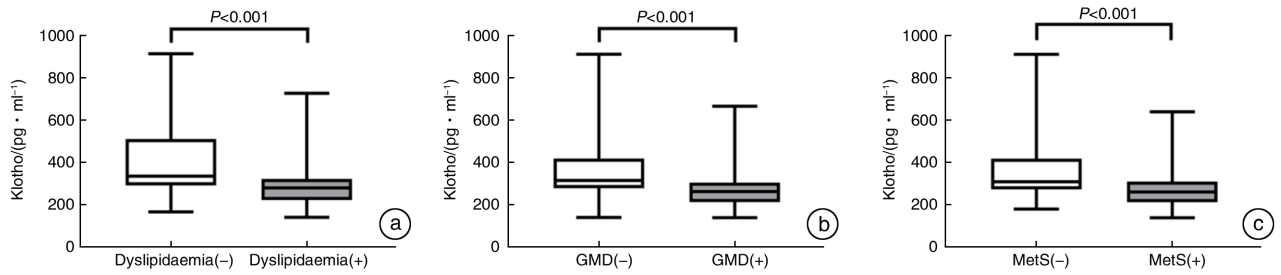


图1 Klotho 水平组间比较
 Figure 1 Levels of Klotho

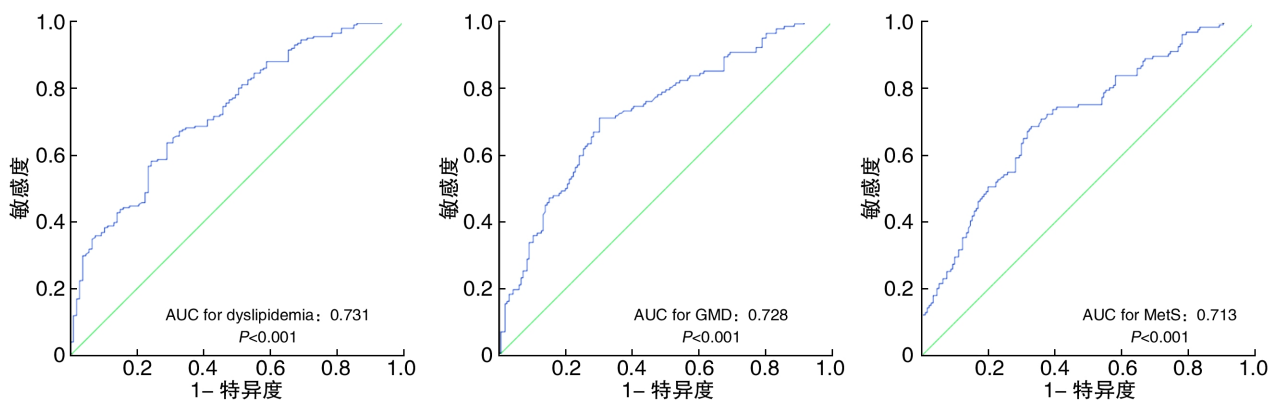


图2 ROC 工作曲线
 Figure 2 ROC curve analyses

表3 Logistic 回归分析 Klotho 水平与代谢紊乱的关系

Table 3 Logistic regression analysis for the association between Klotho and metabolic disorders

变量	高值 Klotho(>296.8 pg/ml)			Klotho 水平		
	OR	95%CI	P 值	OR	95%CI	P 值
GMD						
非校正	0.190	(0.117~0.310)	<0.001	0.993	(0.991~0.996)	<0.001
模型 1	0.181	(0.103~0.318)	<0.001	0.993	(0.990~0.996)	<0.001
模型 2	0.178	(0.101~0.314)	<0.001	0.993	(0.990~0.996)	<0.001
血脂异常						
非校正	0.259	(0.156~0.429)	<0.001	0.993	(0.991~0.996)	<0.001
模型 1	0.193	(0.107~0.349)	<0.001	0.991	(0.988~0.994)	<0.001
模型 2	0.198	(0.109~0.359)	<0.001	0.991	(0.988~0.994)	<0.001
MetS						
非校正	0.241	(0.149~0.388)	<0.001	0.993	(0.991~0.996)	<0.001
模型 1	0.195	(0.111~0.342)	<0.001	0.992	(0.989~0.995)	<0.001
模型 2	0.181	(0.101~0.327)	<0.001	0.991	(0.988~0.994)	<0.001

模型 1 的校正因素: 年龄和性别。

模型 2 的校正因素: 年龄、性别、吸烟史、高血压和 eGFR。

紊乱密切相关。在既往研究中, Maltese 等^[13] 和 Nie 等^[14] 分别发现 Klotho 水平在 1 型和 2 型糖尿病患者中均显著降低, 推测 Klotho 可能参与了致代谢紊乱的病理生理过程; 然而, 目前基于心血管疾病人群的证据仍然不够充分。在本研究中, 基于简单关联和分层分析的结果, ROC 曲线显示低水平 Klotho 对糖脂代谢紊乱具有较好的诊断效能, 而根据约登指数确定的 Klotho 界值则能进一步对冠状动脉粥样硬化患者进行简单的代谢风险分层。既往大量证据表明, 合并有糖脂代谢紊乱的冠状动

脉粥样硬化患者具有更高的心血管风险和更差的临床预后^[15]。因此, 检测血清 Klotho 有助于对代谢危险因素的评价与管理, 进而控制心血管风险。值得注意的是, 相较于单纯依赖实验室指标作为诊断标准的脂质异常和 GMD, 临床上对于 MetS 的评估则显得较为繁琐^[11]。本研究也发现, 低水平 Klotho 对 MetS 同样具有较好的诊断预测效能, 而利用这一血清标志物对 MetS 患者进行初步的筛选和识别, 也将有利于流行病学研究和临床实践。同时, 我们也注意到, 循环 Klotho 只是一种激素样因

子,并不是糖脂代谢产物或代谢标志物;血清 Klotho 水平与代谢异常的关联性提示 Klotho 或许涉及衰老调控糖脂代谢的分子机制,这也为下一步的基础研究提供了线索。

以糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗为特征的 MetS 是 ASCVD 发病的中心环节,也是冠心病最重要的危险因素之一^[16]。在本研究中,单因素回归分析显示了 Klotho 水平与 MetS 的关联性;在校正了年龄、性别、eGFR 等混杂因素后,多因素分析进一步表明,Klotho 水平与 MetS 显著相关,低水平 Klotho 可能是 MetS 的独立危险因素,检测血清 Klotho 可能有助于预测 MetS。关于血清 Klotho 与 MetS 的相关性,既往虽然缺乏基于心血管病人群的证据,但不少学者仍然发现了 Klotho 与 MetS 之间存在的线索。Majumdar 等^[17]发现在亚洲人群中,Klotho 基因外显子的突变与胰岛素抵抗和 MetS 相关;Luo 等^[18]则报道在老年人中,Klotho 基因 G-395A 位点多态性与 MetS 发病密切相关。基于既往研究结果,我们推测 Klotho 与 MetS 的相关性可能归因于如下机制:①循环 Klotho 作为一种抗衰老蛋白,可能通过抗衰老机制发挥相应作用;基础研究也表明 Klotho 可减轻糖尿病小鼠胰岛 β 细胞的衰老和凋亡,有助于恢复糖耐量并改善血糖紊乱^[19]。②Klotho 可能通过调控能量信号通路干预代谢紊乱,相关研究也显示 Klotho 可激活受血管紧张素 II 抑制的 cAMP-AMPK-mTOR 信号通路^[20]。③胰岛素抵抗是 MetS 发病的中心环节,Klotho 可能参与了胰岛素抵抗的启动和进展,基础研究也证实,Klotho 基因敲除鼠的胰岛素抵抗水平明显升高,而外源补充 Klotho 蛋白可以显著减轻胰岛素抵抗^[21]。综上,循环 Klotho 可能将衰老、胰岛素抵抗和代谢紊乱等致病机制联系起来并共同参与 AS 进程,但具体分子机制仍有待后续研究加以探讨。

本研究作为横断面分析,探讨了相关性而不能验证因果关系。同时,本研究也存在包括单中心、小样本等诸多局限,希望今后通过设计前瞻性、大样本的试验来加以充分论证。综上所述,血清 Klotho 与糖脂紊乱和 MetS 显著相关,低水平 Klotho 可能是 MetS 的独立危险因素;检测 Klotho 有助于加强对心血管危险因素的管理,进而减少心血管事件。

参考文献

[1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2017》概要[J]. 中国循环杂志,2018,33(01):1-8.
[2] 廖玉华,杨天伦,高传玉,等.阿司匹林用于心血管疾病一级预防的专家建议[J]. 临床心血管病杂志,2015,31(9):919-921.
[3] 廖玉华,余淼,史河水.心外膜脂肪组织:心血管病防治的新靶点[J]. 临床心血管病杂志,2020,36(1):11-14.

[4] Xu Y, Sun Z. Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging[J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(2): 174-193.
[5] Mencke R, Hillebrands JL. The role of the anti-ageing protein Klotho in vascular physiology and pathophysiology[J]. *Ageing Res Rev*, 2017, 35: 124-146.
[6] Vervloet M G, Adema A Y, Larsson T E, et al. The role of Klotho on vascular calcification and endothelial function in chronic kidney disease[J]. *Semin Nephrol*, 2014, 34(6): 578-585.
[7] Dalton G D, Xie J, An S, et al. New insights into the mechanism of action of soluble Klotho[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2017, 8: 323.
[8] Olejnik A, Franczak A, Krzywonos-Zawadzka A, et al. The biological role of Klotho protein in the development of cardiovascular diseases[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 5171945.
[9] Oh TJ, Ahn CH, Kim BR, et al. Circulating sortilin level as a potential biomarker for coronary atherosclerosis and diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 92.
[10] Kul S, Uyarel H, Gul M, et al. Metabolic syndrome and long-term cardiovascular outcomes in NSTEMI with unstable angina[J]. *NutrMetab Cardiovasc Dis*, 2014, 24(2): 176-182.
[11] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement[J]. *Circulation*, 2005, 112(17): 2735-2752.
[12] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
[13] Maltese G, Fountoulakis N, Siow RC, et al. Perturbations of the anti-ageing hormone Klotho in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(5): 911-914.
[14] Nie F, Wu D, Du H, et al. Serum klotho protein levels and their correlations with the progression of type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(3): 594-598.
[15] Marso SP, Mercado N, Maehara A, et al. Plaque Composition and Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndrome Patients With Metabolic Syndrome or Diabetes [J]. *JACC: Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(3Suppl): S42-S52.
[16] Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2014, 10(5): 293-302.
[17] Majumdar V, Christopher R. Association of exonic variants of Klotho with metabolic syndrome in Asian Indians [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(11-12): 1116-1121.
[18] Luo L, Hao Q, Dong B, et al. The Klotho gene G-395A polymorphism and metabolic syndrome in very elderly people[J]. *BMC Geriatr*, 2016, 16: 46.
[19] Lin Y, Sun Z. Antiaging gene Klotho attenuates pancreatic beta-cell apoptosis in type 1 diabetes[J]. *Diabetes*, 2015, 64(12): 4298-4311.

ALP 与冠状动脉斑块稳定性的相关性分析*

任永奎¹ 王帅¹ 吕海辰¹ 李新生¹ 尹达¹ 刘鹏¹

【摘要】 目的:探讨急性冠状动脉综合征(ACS)患者中血清碱性磷酸酶(ALP)水平与血管内超声(IVUS)检测的斑块形态及钙化的相关性。方法:回顾性分析2017年1月—2018年12月行IVUS检查的ACS患者的影像学资料,排除既往PCI病史、癌症和肝脏疾病患者后,234例患者纳入本研究。采用受试者工作特征曲线(ROC)评估ALP预测钙化能力,并进行相关性分析。通过三分位法将患者分为高ALP(>80 IU/L)组、中ALP(68~80 IU/L)组和低ALP(<68 IU/L)组,观察不同水平ALP与钙化特征和斑块形态之间的相关性。结果:ROC曲线显示ALP预测钙化的AUC面积是0.65($P<0.001$);相关性分析提示ALP与斑块负荷(PB)相关($r_s=0.38$, $P<0.001$);高ALP组点状钙化、最小管腔面积(MLA) ≤ 4.0 mm²及PB>70%较中、低ALP组明显增高($P<0.05$),但薄层纤维帽(TCFA)和钙化长度在不同ALP组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:ALP>80 IU/L与点状钙化、PB、MLA的相关性较强,提示高ALP可能与斑块稳定性相关。

【关键词】 血管内超声;碱性磷酸酶;血管钙化

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.011

【中图分类号】 R541.4 **【文献标志码】** A

Correlation analysis between ALP and coronary plaque stability

REN Yongkui WANG Shuai LV Haichen LI Xinsheng YIN Da LIU Peng

(Department of Cardiovascular Medicine, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116011, China)

Corresponding author: LIU Peng, E-mail: liupeng840720@126.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between serum alkaline phosphatase (ALP) level and plaque morphology and calcification detected by intravascular ultrasound (IVUS) in acute coronary syndrome (ACS) patients. **Method:** The imaging data of ACS patients who underwent intravascular ultrasound (IVUS) examination from January 2017 to December 2018 were retrospectively analyzed. Patients with History of PCI, cancer, and liver disease were excluded, and 234 patients were included in this study. The receiver operating characteristic (ROC) was used to evaluate the predictive calcification ability and correlation analysis of ALP. Then ALP was divided into high ALP (>80 IU/L) group, medium ALP (68—80 IU/L) group and low ALP (<68 IU/L) group by the tertiles method, and to observe the correlation between different levels of ALP and calcification characteristics and plaque morphology. **Result:** The ROC curve showed that the AUC area of ALP predicted calcification was 0.65 ($P<0.001$). Correlation analysis indicated that there was a significant correlation between ALP and Plaque burden (PB) ($r_s=0.38$, $P<0.05$). Spotty calcification, Minimum lumen area (MLA) 4.0 mm² and PB>70% in the high ALP group were significantly higher than those in the middle ALP and low ALP group ($P<0.05$). However, TCFA and calcification length were not statistically significant in different ALP groups ($P>0.05$). **Conclusion:** The correlation between ALP>80 IU/L and spotty calcification, PB and MLA is strong, suggesting that high ALP may be related to plaque stability.

Key words intravascular ultrasound; alkaline phosphatase; vascular calcification

我国冠心病发病率和病死率呈明显上升趋势,已成为威胁人类和生存健康的重大疾病^[1]。研究已证实冠状动脉钙化和心血管风险事件相关^[2],且

点状钙化与斑块稳定性明显相关^[3]。血管内超声(IVUS)是一种可以判断斑块形态以及明确钙化特征的影像学技术,有研究证实斑块负荷(PB)>70%、最小管腔面积(MLA ≤ 4.0 mm²)、薄层纤维帽(TCFA)和斑块稳定性明确相关^[4],探索新的反映斑块稳定性标记物有重要的临床意义。

* 基金项目:大连市医学科学研究计划项目(No:1912019)

¹大连医科大学附属第一医院心血管内科(辽宁大连,116011)

通信作者:刘鹏, E-mail: liupeng840720@126.com

[20] Wang Y, Kuro-o M, Sun Z. Klotho gene delivery suppresses Nox2 expression and attenuates oxidative stress in rat aortic smooth muscle cells via the cAMP-PKA pathway[J]. Aging Cell, 2012, 11(3): 410-417.

[21] Bartke A. Long-lived Klotho mice: new insights into the roles of IGF-1 and insulin in aging[J]. Trends Endocrinol Metab, 2006, 17(2): 33-35.

(收稿日期:2019-07-24; 修回日期:2020-01-03)