

• 论著-临床研究 •
冠心病

冠心病患者血浆白脂素和分泌型卷曲相关蛋白 5 与冠状动脉病变程度的相关性*

王康¹ 智丽霞¹ 石姣姣¹ 马茴煌¹ 李姚娜¹ 杨慧宇¹

[摘要] **目的:**探讨冠心病患者血浆白脂素和分泌型卷曲相关蛋白 5(Sfrp5)与冠状动脉(冠脉)病变程度的相关性。**方法:**选择经冠脉造影检查明确诊断为冠心病的患者 113 例作为试验组,将冠心病患者分为稳定型心绞痛(SA)组 27 例,不稳定型心绞痛(UA)组 43 例,急性心肌梗死(AMI)组 44 例,另选择同期行冠脉造影检查无狭窄的患者 34 例为对照组。比较 4 组患者的一般资料和实验室化验指标。采用 Gensini 评分评估冠心病患者的冠脉病变程度,多因素 logistic 分析冠心病的影响因素。采用 Spearman 相关分析白脂素、Sfrp5 与 Gensini 评分和冠心病临床分型之间的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估白脂素、Sfrp5 及两指标联合检测对冠心病的辅助诊断效能。**结果:**①与对照组比较,冠心病各亚组血浆白脂素水平均升高、Sfrp5 水平均降低,其中 UA 组、AMI 组差异有统计学意义($P < 0.05$)。AMI 组血浆白脂素水平高于其他 3 组,Sfrp5 水平低于其他 3 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。②多因素 logistic 分析结果显示,年龄、白脂素为冠心病的影响因素($OR = 1.088, 1.801, P < 0.05$)。③相关性分析结果显示,白脂素与 Gensini 评分和冠心病临床分型呈正相关($r_s = 0.296, 0.352, P < 0.05$),Sfrp5 与 Gensini 评分和冠心病临床分型呈负相关($r_s = -0.391, -0.338, P < 0.05$)。④ROC 曲线分析结果显示,白脂素、Sfrp5、白脂素+Sfrp5 诊断冠心病的曲线下面积分别为 0.737、0.746、0.776,对应的最佳截断值分别为 3.955 ng/mL、35.190 ng/mL、1.340,且联合检测的诊断特异度(88.2%)显著高于单独检测。**结论:**血浆白脂素与冠脉病变严重程度呈正相关,是冠心病的影响因素;Sfrp5 与冠脉病变严重程度呈负相关。二者联合检测可用于辅助诊断冠心病,并评估冠脉病变程度,指导治疗。

[关键词] 白脂素;分泌型卷曲相关蛋白 5;冠心病;冠状动脉病变程度

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.06.006

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Correlation of plasma asprosin and secreted frizzled related protein 5 with the severity of coronary artery in patients with coronary heart disease

WANG Kang ZHI Lixia SHI Jiaojiao MA Huihuang LI Yaona YANG Huiyu

(Department of Cardiology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China)

Corresponding author: YANG Huiyu, E-mail: yanghuiyu2010@126.com

Abstract Objective: To investigate the correlation of plasma asprosin and secreted frizzled related protein 5 (Sfrp5) with the severity of coronary artery in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods:** A total of 113 patients were diagnosed with CHD by coronary angiography. The patients with CHD were divided into stable angina (SA) group ($n=27$), unstable angina (UA) group ($n=43$) and acute myocardial infarction (AMI) group ($n=44$). In addition, 34 patients without stenosis examined by coronary angiography were selected as the control group at the same time. Gensini score was used to evaluate the severity of coronary artery disease in patients with CHD. Multivariate logistic analysis was used to analyze the influencing factors of CHD. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation of asprosin and Sfrp5 with Gensini scores and clinical classification of CHD. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the auxiliary diagnostic efficacy of asprosin, Sfrp5, and their combination in CHD. **Results:** ① Compared with the control group, plasma asprosin levels in all CHD subgroups were increased and Sfrp5 levels were decreased, but only the UA group and AMI

*基金项目:国家自然科学基金(No:81700407)

¹山西医科大学第二医院心内科(太原,030001)

通信作者:杨慧宇,E-mail:yanghuiyu2010@126.com

group had statistical significance. Plasma asprosin level in the AMI group was higher than that in the other three groups, and the Sfrp5 level was lower than that in the other three groups ($P < 0.05$). ② The results of multivariate logistic analysis showed that age and asprosin were the influencing factors of CHD ($OR = 1.088, 1.801, P < 0.05$). ③ Spearman correlation analysis showed that asprosin was positively correlated with Gensini scores and clinical classification of CHD ($r_s = 0.225, 0.352, P < 0.05$), while Sfrp5 were negatively correlated with Gensini scores and clinical classification of CHD ($r_s = -0.391, -0.338, P < 0.05$). ④ The results of ROC curve analysis showed that the areas under the curve of asprosin, Sfrp5, and the corresponding best cut-off values were 0.737, 0.746 and 0.776 respectively, and the corresponding best cut-off values were 3.955 ng/mL, 35.190 ng/mL and 1.340 respectively. The diagnostic specificity of combined detection (88.2%) was significantly higher than that of single detection. **Conclusion:** Plasma asprosin is positively correlated with the severity of coronary artery and is an influencing factor of CHD. Sfrp5 is negatively correlated with the severity of CHD. The combination of the two tests can be used to assist in the diagnosis of CHD and evaluate the degree of coronary artery disease.

Key words asprosin; secreted frizzled related protein 5; coronary heart disease; severity of coronary artery

冠心病(coronary heart disease, CHD)的发生发展是多种因素共同作用的结果,其中慢性炎症反应在此过程中发挥重要作用^[1]。脂肪组织目前被认为是一种内分泌器官,其除了储存脂肪外,还释放多种具有抗炎或促炎活性的生物活性多肽,称为“脂肪因子”,脂肪因子的失调会诱发全身炎症并导致肥胖相关的代谢性疾病,如代谢综合征、2型糖尿病、非酒精性脂肪肝以及CHD等^[2]。白脂素(asprosin)、分泌型卷曲相关蛋白5(secreted frizzled related protein 5, Sfrp5)是近年来新发现的由白色脂肪组织分泌的脂肪因子,有研究指出白脂素可作为预测UA患者疾病严重程度的新型标志物^[3],Sfrp5则作为一种抗炎脂肪因子发挥心脏保护作用^[4]。本研究旨在探讨白脂素、Sfrp5与CHD患者冠状动脉(冠脉)病变程度的相关性以及对CHD的诊断预测价值,为CHD的诊断、严重程度评估和治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选择2021年1月—2021年12月就诊于山西医科大学第二医院心内科的患者147例,行冠脉造影检查明确诊断为CHD的患者113例作为试验组,将CHD患者分为稳定型心绞痛(SA)组27例,男12例,女15例,年龄(57.67 ± 9.38)岁;不稳定型心绞痛(UA)组43例,男37例,女6例,年龄(60.37 ± 9.43)岁;急性心肌梗死(AMI)组44例,男35例,女9例,年龄(58.84 ± 10.72)岁;另选择同期行冠脉造影检查无狭窄的34例患者为对照组,男18例,女16例,年龄(50.76 ± 10.20)岁。

纳入标准:根据CHD诊断指南^[5],以任意一支主要冠脉狭窄 $\geq 50\%$ 即可诊断为CHD。排除标准:①合并心包炎、心肌病、心脏瓣膜病、先天性心脏病或慢性心力衰竭者;②既往行PCI或冠脉移植术者;③合并慢性阻塞性肺疾病、肺动脉高压、肺心病或呼吸睡眠暂停综合征者;④合并甲状腺功能异常、血液系统疾病、风湿免疫性疾病、急慢性感染或

炎症性疾病者;⑤合并精神疾病、急性脑血管病、严重肝肾功能不全、外周血管疾病、继发性高血压及恶性肿瘤者;⑥临床资料不全者。本研究已获得医院伦理委员会批准[伦理号(2021)YX第(258)号]。

1.2 方法

1.2.1 收集一般资料和实验室检查指标 记录所有患者的性别、吸烟史、高血压病史、糖尿病史、年龄、体质指数(BMI)。血浆总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇与总胆固醇比值(HDL-C/TC)、肌酐(Cre)、糖化血红蛋白(HbA1c)等由山西医科大学第二医院化实验室进行检测;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测患者血浆白脂素、Sfrp5水平,试剂盒购自江苏酶免实业有限公司,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 冠脉病变程度评分 由我院心内科介入医师进行多体位冠脉造影检查,采用Gensini积分系统^[6]对每支冠脉病变程度进行定量评分,狭窄程度以最严重处为准,狭窄程度 $\leq 25\%$ 计1分,26%~50%计2分,51%~75%计4分,76%~90%计8分,91%~99%计16分,100%计32分。各病变部位左主干狭窄 $\times 5.0$;左前降支远端狭窄 $\times 1.0$ 、中段狭窄 $\times 1.5$ 、近端狭窄 $\times 2.5$;第一对角支狭窄 $\times 1.0$ 、第二对角支狭窄 $\times 0.5$;左回旋远端和后降支狭窄均 $\times 1.0$ 、左回旋支后侧支狭窄 $\times 0.5$ 、左回旋近段狭窄 $\times 2.5$;右冠脉后降支及近中远支狭窄均 $\times 1.0$ 。Gensini积分=基本评分 \times 评分系数。

1.3 统计学处理

应用SPSS 23.0软件进行统计学分析,计数资料用例(%)表示,组间比较用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料用 $\bar{X} \pm S$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较用LSD- t 检验;非正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较用Kruskal-Wallis H 检验。采用多因素logistic分析CHD影响因素。白脂素、Sfrp5与Gensini评分和CHD临床分型之间的相关性采用Spearman相关

分析。受试者工作特征(ROC)曲线评估白脂素、Sfrp5 及两指标联合检测对 CHD 患者的诊断预测价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组患者一般资料和实验室检查指标比较

4 组患者糖尿病、BMI 及血浆 TC、TG、LDL-C 差异无统计学意义($P > 0.05$),男性比例、吸烟、高血压、年龄以及血浆 HDL-C、HDL-C/TC、Cre、HbAlc、白脂素、Sfrp5 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与对照组比较,SA 组、UA 组、AMI 组的高血压比例、年龄较高,HDL-C 较低,UA 组、AMI 组的男性比例、吸烟比例、Cre、白脂素较高,HDL-C/TC、Sfrp5 较低,AMI 组的 HbAlc 较高($P < 0.05$);在 CHD 各亚组中,与 SA 组比较,UA 组、AMI 组的男性比例、吸烟比例、Cre 较高,AMI 组的 HbAlc、白脂素较高,Sfrp5 较低($P < 0.05$);与

UA 组比较,AMI 组的白脂素较高,Sfrp5 较低($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 CHD 影响因素的 logistic 分析

将 CHD 作为因变量,在单因素 logistic 分析中,男性、吸烟史、高血压病、年龄、HDL-C、HDL-C/TC、Cre、HbAlc、白脂素、Sfrp5 差异均有统计学意义($P < 0.05$);进一步将以上指标纳入多因素 logistic 分析,结果显示年龄、白脂素为 CHD 的影响因素($OR = 1.088, 1.801, P < 0.05$)。见表 2。

2.3 CHD 患者白脂素、Sfrp5 与 Gensini 评分和 CHD 临床分型之间的相关性

Spearman 相关性分析结果显示,白脂素与 Gensini 评分和 CHD 临床分型呈正相关($r_s = 0.296, 0.352, P < 0.05$),Sfrp5 与 Gensini 评分和 CHD 临床分型呈负相关($r_s = -0.391, -0.338, P < 0.05$)。

表 1 4 组患者一般资料和实验室检查指标比较
Table 1 General data and laboratory examination indexes 例(%), $\bar{X} \pm S, M(P_{25}, P_{75})$

指标	对照组 (34 例)	CHD 组(113 例)			统计值	P
		SA 组(27 例)	UA 组(43 例)	AMI 组(44 例)		
男性	18(52.9)	12(44.4)	37(86.0) ¹⁾²⁾	35(79.5) ¹⁾²⁾	19.811	<0.001
吸烟史	8(23.5)	6(22.2)	27(62.8) ¹⁾²⁾	22(50.0) ¹⁾²⁾	17.800	<0.001
高血压病	6(17.6)	14(51.9) ¹⁾	18(41.9) ¹⁾	18(40.9) ¹⁾	8.620	0.035
糖尿病	6(17.6)	6(22.2)	5(11.6)	10(22.7)	2.150	0.542
年龄/岁	50.76±10.20	57.67±9.38 ¹⁾	60.37±9.43 ¹⁾	58.84±10.72 ¹⁾	6.554	<0.001
BMI/(kg·m ⁻²)	25.06±3.22	24.28±2.27	24.65±3.10	24.75±2.97	0.480	0.697
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.15±1.03	4.29±1.05	4.60±1.30	4.18±1.06	1.289	0.281
TG/(mmol·L ⁻¹)	1.38(1.06,1.84)	1.56(1.09,1.92)	1.63(1.14,2.14)	1.54(1.12,2.08)	2.261	0.520
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.42±0.31	1.24±0.31 ¹⁾	1.20±0.27 ¹⁾	1.15±0.32 ¹⁾	5.883	0.001
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.36±0.83	2.47±0.75	2.44±0.83	2.54±0.81	0.310	0.818
HDL-C/TC	34.47±10.73	30.99±8.98	28.50±8.86 ¹⁾	24.81±8.72 ¹⁾	7.331	<0.001
Cre/(μmol·L ⁻¹)	59.94±9.49	62.15±14.65	68.40±11.58 ¹⁾²⁾	69.27±12.72 ¹⁾²⁾	5.309	0.002
HbAlc/%	5.30(5.10,5.60)	5.50(5.30,5.90)	5.50(5.20,5.80)	5.90(5.33,6.93) ¹⁾²⁾	16.230	0.001
白脂素/(ng·mL ⁻¹)	3.63±0.89	3.98±0.93	4.44±1.28 ¹⁾	5.05±1.03 ¹⁾²⁾³⁾	12.654	<0.001
Sfrp5/(ng·mL ⁻¹)	37.70±4.07	35.43±5.42	34.21±6.51 ¹⁾	30.43±4.83 ¹⁾²⁾³⁾	12.689	<0.001

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与 SA 组比较,²⁾ $P < 0.05$;与 UA 组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 多因素 logistic 回归分析 CHD 的影响因素

Table 2 Logistic regression analyzes the influencing factors of CHD

变量	β	S. E.	Wald	OR(95%CI)	P
男性	-0.508	0.810	0.392	0.602(0.123~2.947)	0.531
吸烟史	-0.501	0.707	0.502	0.606(0.152~2.423)	0.479
高血压病	-0.995	0.591	2.831	0.370(0.116~1.178)	0.092
年龄	0.084	0.031	7.620	1.088(1.025~1.155)	0.006
HDL-C	-1.623	0.915	3.145	0.197(0.033~1.186)	0.076
HDL-C/TC	-0.023	0.034	0.459	0.977(0.913~1.045)	0.498
Cre	0.033	0.026	1.577	1.033(0.982~1.087)	0.209
HbAlc	0.395	0.542	0.531	1.484(0.513~4.294)	0.466
白脂素	0.588	0.292	4.072	1.801(1.017~3.189)	0.044
Sfrp5	-0.056	0.055	1.054	0.945(0.849~1.052)	0.305

2.4 白脂素、Sfrp5 及两指标联合诊断 CHD 的 ROC 曲线分析

将 CHD 作为状态变量,将白脂素、Sfrp5、白脂素 + Sfrp5 作为检验变量,进行 ROC 曲线分析,结果显示,白脂素、Sfrp5、白脂素 + Sfrp5 诊断 CHD 的

ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.737、0.746、0.776,对应的最佳截断值分别为 3.955 ng/mL、35.190 ng/mL、1.340,且联合检测的诊断特异度显著高于单独检测。见表 3、图 1。

表 3 白脂素、Sfrp5、白脂素 + Sfrp5 对 CHD 的预测价值
 Table 3 Predictive value of asprosin, Sfrp5, asprosin + Sfrp5 for CHD

预测指标	约登指数	截断值	敏感度/%	特异度/%	AUC(95%CI)	P
白脂素	0.395	3.955 ng/mL	71.9	67.6	0.737(0.650~0.825)	<0.001
Sfrp5	0.461	35.190 ng/mL	79.4	66.7	0.746(0.664~0.828)	<0.001
白脂素 + Sfrp5	0.531	1.340	64.9	88.2	0.776(0.700~0.520)	<0.001

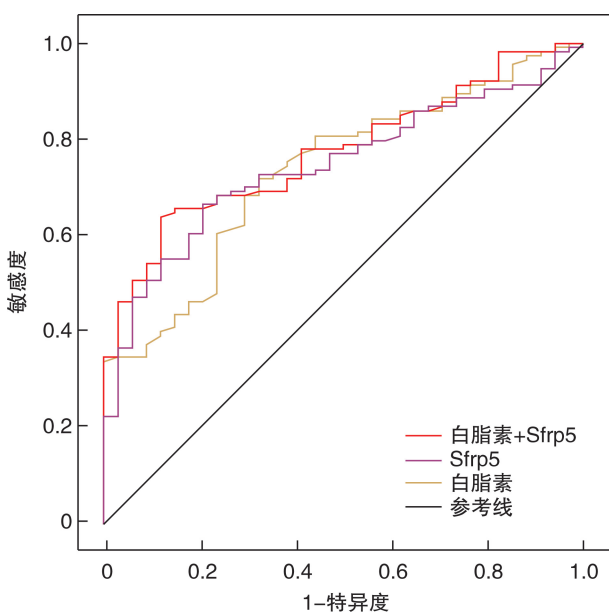


图 1 白脂素、Sfrp5 及两指标联合诊断 CHD 的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of asprosin, Sfrp5 and their combination in the diagnosis of CHD

3 讨论

白脂素是主要由白色脂肪组织分泌的一种生糖蛋白激素,其可通过促进胰岛素抵抗,增加食欲,调节糖、脂肪代谢以及氧化应激等机制参与代谢相关疾病(2 型糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝、多囊卵巢综合征)的发生发展^[7-8]。由于代谢性疾病和 CHD 常伴随出现,且互为促进,故近年来关于白脂素在 CHD 中的作用逐步受到重视。Moradi 等^[9]发现,CHD 患者的血清白脂素水平高于健康对照组,白脂素水平升高与 CHD 风险独立相关。Acara 等^[3]发现,白脂素水平与冠脉 Syntax 评分显著正相关,白脂素可作为预测 UA 患者疾病严重程度的标志物。国内最新研究发现 T2DM 患者血清白脂素与颈动脉内中膜厚度呈正相关,其水平升高是颈动脉粥样硬化的影响因素^[10]。本研究中,

CHD 各亚组血浆白脂素水平均高于对照组,其中 UA 组、AMI 组差异有统计学意义,AMI 组血浆白脂素水平高于其他 3 组,差异有统计学意义;多因素 logistic 分析显示,白脂素为 CHD 的影响因素;相关性分析显示,CHD 患者血浆白脂素水平与 Gensini 评分和 CHD 临床分型呈显著正相关,证实白脂素在 CHD 患者中高表达,并与冠脉病变的严重程度相关;ROC 曲线分析也表明白脂素对 CHD 具有一定的预测价值,这与包乙君^[11]的研究基本一致。然而,徐佰达等^[12]发现 SA 和急性冠脉综合征患者血浆白脂素水平显著低于冠脉无狭窄患者,白脂素水平降低是 CHD 的独立危险因素,并提出白脂素可能对 CHD 存在保护作用。基础研究也发现白脂素具有心脏保护作用,其可减轻心肌缺血再灌注小鼠模型的氧化应激损伤,并改善心功能^[13];可减轻高糖环境诱导的心肌凋亡,并降低丙二醛(MDA)和活性氧(ROS)水平^[14];可改善糖尿病小鼠心肌线粒体功能,并减少氧化应激反应所致的心脏内皮受损^[15]。Wen 等^[16]在一项为期 5 年的随访队列研究中发现,扩张型心肌病(DCM)患者血浆白脂素水平显著高于健康对照组,血浆白脂素水平升高与 DCM 患者 5 年内不良心血管事件的减少有关。因此,可以推测,血浆白脂素水平升高可能是疾病状态下机体的一种代偿保护机制,以抵抗疾病的不良影响。由于目前白脂素与 CHD 的相关研究甚少,多为横断面研究,且国内外研究结果不一,究其原因,一方面可能与受试人群的种族、样本数量以及实验设计方法不同有关,另一方面白脂素水平可能在 CHD 进展的不同阶段存在动态变化。未来仍有待大样本、多中心、前瞻性的研究进以及基础研究进一步证实白脂素在 CHD 发展、诊断以及严重程度评估中的作用。

Sfrp5 也是由白色脂肪分泌的一种具有心血管保护作用的抗炎脂肪因子,其可通过抑制 WNT5A/JNK 通路的激活减轻心脏炎症并保护心脏免受缺血再灌注损伤^[17-18]。Miyoshi 等^[19]的研

究首次发现,CHD 患者的血清 Sfrp5 水平低于健康对照组,血清 Sfrp5 水平与 CHD 的严重程度呈负相关,Sfrp5 水平降低与 CHD 风险独立相关。Du 等^[20]发现,血清 Sfrp5 水平在急性 STEMI 的早期显著升高,但随着时间的推移降低,在经过 PCI 术后 3 个月随访时发现,高水平的血清 Sfrp5 与心脏功能改善显著相关,Sfrp5 可能作为一种心血管保护因子在 AMI 时释放增多,发挥心血管保护作用,该团队随后的研究发现^[21],血清 Sfrp5 水平降低与 CHD 患者冠脉支架内再狭窄(ISR)密切相关。此外,刘洪波等^[22]研究发现,血清 Sfrp5 降低与急性 STEMI 患者 PCI 术后的不良预后显著相关,提示 Sfrp5 可能作为一种保护因素对 CHD 的发生、发展起到抑制作用。本研究中,CHD 各亚组血浆 Sfrp5 水平均低于健康对照组,其中 UA 组、AMI 组差异有统计学意义,AMI 组血浆 Sfrp5 水平低于其他 3 组,差异有统计学意义;虽然在多因素 logistic 分析中 Sfrp5 并未显示出统计学差异,但通过相关性分析显示 CHD 患者血浆 Sfrp5 水平与 Gensini 评分、CHD 临床分型呈显著负相关,证实 Sfrp5 在 CHD 患者中低表达,其水平过低可反映冠脉病变程度严重,这与刘艳宾等^[23]的研究结果类似;ROC 曲线分析也表明 Sfrp5 对 CHD 具有一定的预测价值。本研究进一步建立了白脂素+Sfrp5 的联合检测指标以评估对 CHD 患者的诊断预测价值,当截断值为 1.340 时,对 CHD 的诊断特异度和阳性预测价值明显升高(特异度为 88.2%,AUC 为 0.776),提示两指标联合检测对预测 CHD 的发生的准确性更有优势。

综上所述,血浆白脂素与冠脉病变严重程度正相关,是 CHD 的影响因素;Sfrp5 与冠脉病变严重程度负相关。二者联合检测可用于辅助诊断 CHD,并评估冠脉病变程度,指导治疗。本研究的不足之处在于,首先,为单中心研究、样本量较少,导致入选患者可能存在偏倚,使结果的代表性受到影响;其次,未对 CHD 患者的不良心血管事件进行长期随访,无法证实白脂素、Sfrp5 在预测 CHD 预后方面的价值。因此,未来仍需要大样本、多中心、前瞻性研究证实白脂素、Sfrp5 在 CHD 诊断、疾病严重程度和预后评估中的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Alwi I. Targeting Inflammation and Immune System in Acute Myocardial Infarction [J]. *Acta Med Indones*, 2019, 51(4): 287-289.
[2] Recinella L, Orlando G, Ferrante C, et al. Adipokines: New Potential Therapeutic Target for Obesity and Metabolic, Rheumatic, and Cardiovascular Diseases [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 578966.
[3] Acara AC, Bolatkale M, Kızıloglu İ, et al. A novel bio-

chemical marker for predicting the severity of ACS with unstable angina pectoris: Asprosin [J]. *Am J Emerg Med*, 2018, 36(8): 1504-1505.
[4] Cho YK, Kang YM, Lee SE, et al. Effect of SFRP5 (Secreted Frizzled-Related Protein 5) on the WNT5A (Wingless-Type Family Member 5A)-Induced Endothelial Dysfunction and Its Relevance With Arterial Stiffness in Human Subjects [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(6): 1358-1367.
[5] 王斌,李毅,韩雅玲.稳定性冠心病诊断与治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(9): 680-694.
[6] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606.
[7] Yuan M, Li W, Zhu Y, et al. Asprosin: A Novel Player in Metabolic Diseases [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 64.
[8] Liu LJ, Kang YR, Xiao YF. Increased asprosin is associated with non-alcoholic fatty liver disease in children with obesity [J]. *World J Pediatr*, 2021, 17(4): 394-399.
[9] Moradi N, Fouani FZ, Vatannejad A, et al. Serum levels of Asprosin in patients diagnosed with coronary artery disease (CAD): a case-control study [J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 88.
[10] 尹建红,刘鸣,孙莉,等.山西省长治市社区老年 2 型糖尿病患者血清白脂素对颈动脉粥样硬化的风险评估 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(3): 253-259.
[11] 包乙君. 血浆 Asprosin 水平与冠心病的相关性研究 [D]. 遵义医科大学, 2021.
[12] 徐佰达,叶挺,王倩,等. 血浆白脂素水平与冠心病的关系 [J]. *心脏杂志*, 2019, 31(4): 428-431.
[13] 朱丽雯,谭延振,罗文平,等. Asprosin 的表达纯化及其对小鼠在体心脏功能的作用 [J]. *中国实验动物学报*, 2017, 25(4): 368-372+379.
[14] 冯健,杜劲,侯娟妮,等. 白脂素对高糖导致的心肌细胞损伤保护作用的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(09): 775-779.
[15] 陈莎,汪雄,邱琛茗,等. Spartin 和白脂素在糖尿病心脏病微血管内皮损伤中的作用及其机制探讨 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2019, 50(6): 827-834.
[16] Wen MS, Wang CY, Yeh JK, et al. The role of Asprosin in patients with dilated cardiomyopathy [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 402.
[17] Cho YK, Kang YM, Lee SE, et al. Effect of SFRP5 (Secreted Frizzled-Related Protein 5) on the WNT5A (Wingless-Type Family Member 5A)-Induced Endothelial Dysfunction and Its Relevance With Arterial Stiffness in Human Subjects [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(6): 1358-1367.
[18] Nakamura K, Sano S, Fuster JJ, et al. Secreted Frizzled-related Protein 5 Diminishes Cardiac Inflammation and Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(6): 2566-2575.

老年患者服用不同剂量氯吡格雷、替格瑞洛的反应性及安全性分析*

司家章¹ 冯雪茹¹ 刘梅林¹

[摘要] 目的:观察老年患者服用不同剂量氯吡格雷或替格瑞洛的反应性及出血事件的发生。方法:入选2018年1月—2020年1月在北京大学第一医院老年科住院并服用不同剂量氯吡格雷或替格瑞洛的老年患者296例。用光比浊法检测二磷酸腺苷诱导的血小板聚集率(ADP-Ag),观察氯吡格雷或替格瑞洛不同剂量组ADP-Ag水平及影响因素,并观察12个月内的出血情况。结果:服用氯吡格雷75 mg/d和≤50 mg/d的患者ADP-Ag分别为(42.96±14.20)%和(45.27±14.18)%,组间差异无统计学意义;服用替格瑞洛180 mg/d和≤135 mg/d患者的ADP-Ag分别为(24.17±10.65)%和(25.99±8.84)%,替格瑞洛组ADP-Ag水平低于氯吡格雷组($P < 0.05$)。氯吡格雷75 mg/d和≤50 mg/d患者ADP-Ag>46%的比例分别为43.54%和42.31%,服用替格瑞洛的患者ADP-Ag均<46%,服用替格瑞洛180 mg/d和≤135 mg/d的患者ADP-Ag<19%的分别占31.25%和15.56%,高于氯吡格雷75 mg/d(4.78%)和≤50 mg/d(3.84%)的患者。氯吡格雷联用质子泵抑制剂(PPIs)的老年患者ADP-Ag更高[(45.99±12.42)% vs (41.33±14.86)%], $P = 0.023$,替格瑞洛联用PPIs对ADP-Ag无显著影响。BMI与替格瑞洛治疗的ADP-Ag水平呈正相关($r = 0.454, P = 0.008$)。12个月随访期内,服用氯吡格雷的老年患者发生出血事件5例(2.13%),服用替格瑞洛的老年患者发生出血事件5例(8.20%),差异有统计学意义($P = 0.035$)。结论:老年患者服用氯吡格雷或替格瑞洛治疗后血小板反应性存在个体差异,氯吡格雷治疗后血小板高反应性比例高,替格瑞洛治疗后血小板低反应性比例高。替格瑞洛减量后仍可降低ADP-Ag,同时减少出血。

[关键词] 氯吡格雷;替格瑞洛;老年;反应性;出血

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.06.007

[中图分类号] R54 [文献标志码] A

Analysis of the reactivity and safety of different doses of clopidogrel and ticagrelor in elderly patients

SI Jiazhang FENG Xueru LIU Meilin

(Department of Gerontology, Peking University First Hospital, Beijing, 100034, China)

Corresponding author: LIU Meilin, E-mail: liumeilin@hotmail.com

Abstract Objective: To observe the reactivity of elderly patients taking different doses of clopidogrel or ticagrelor and the correlation with bleeding events. **Methods:** A total of 296 elderly patients treated with clopidogrel or ticagrelor in the Department of Gerontology, Peking University First Hospital from January 2018 to January 2020 were enrolled. ADP-Ag was detected by Light Transmittance Aggregometry(LTA). The levels of ADP-Ag and its influencing factors were observed, and the bleeding events within 12 months were followed-up. **Results:** The average values of ADP-Ag were(42.96±14.20)% and(45.27±14.18)% in patients taking clopidogrel 75

*基金项目:北大百度基金资助项目(No:2019BD019)

¹北京大学第一医院老年内科(北京,100034)

通信作者:刘梅林,E-mail:liumeilin@hotmail.com

引用本文:司家章,冯雪茹,刘梅林.老年患者服用不同剂量氯吡格雷、替格瑞洛的反应性及安全性分析[J].临床心血管病杂志,2022,38(6):460-466. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2022.06.007.

- [19] Miyoshi T, Doi M, Usui S, et al. Low serum level of secreted frizzled-related protein 5, an anti-inflammatory adipokine, is associated with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2):454-459.
- [20] Du Y, Zhao Y, Zhu Y, et al. High Serum Secreted Frizzled-Related Protein 5 Levels Associates with Early Improvement of Cardiac Function Following ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(10):868-878.

- [21] 全珊,叶丛,杨凯,等.心外膜脂肪和血清分泌型卷曲相关蛋白5与老年冠心病支架内再狭窄的相关性[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(7):680-683.
- [22] 刘洪波,辛国勇,周浩浩.急性ST段抬高型心肌梗死患者PCI术后血清分泌型卷曲相关蛋白5水平及预后[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29(3):232-236.
- [23] 刘艳宾,杨树涵,陈红伟,等.老年冠心病患者脂肪细胞因子与冠状动脉病变严重程度相关性[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(11):1799-1804.

(收稿日期:2022-01-06)