

# 阿托伐他汀对冠心病患者血清 ghrelin 水平的影响

葛 进 赵 姜

**【摘要】** 目的:检测冠心病患者血清 ghrelin 的水平,探讨其与疾病严重程度的关系,并进一步观察阿托伐他汀治疗对其水平有无影响。 方法:纳入 64 例冠心病患者和 56 名正常对照者,检测两组血清 ghrelin 水平有无差异。采用 Gensini 积分标准对冠心病的病变程度进行定量评定,并分析其与血清 ghrelin 有无联系。64 例冠心病患者再进一步随机分为常规治疗组和阿托伐他汀组,后者在常规治疗的基础上,另外服用阿托伐他汀 10 mg/d,治疗 4 周,观察治疗前后两组患者血清 ghrelin 水平的变化。 结果:与正常组相比,冠心病患者的血清 ghrelin 水平明显降低,差异有统计学意义。Logistic 回归分析表明,血清 ghrelin 降低是冠心病的独立危险因素。Spearman 相关分析显示,血清 ghrelin 水平与 Gensini 积分呈显著负相关。治疗 4 周后,阿托伐他汀组的血清 ghrelin 水平较治疗前明显升高( $P < 0.05$ );而常规治疗组其血清水平无明显变化( $P > 0.05$ )。 结论:冠心病患者的血清 ghrelin 水平明显降低,并与疾病严重程度相关,阿托伐他汀具有升高冠心病患者血清 ghrelin 的作用。

**【关键词】** 阿托伐他汀;冠心病;Ghrelin

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.05.019

**Effects of atorvastatin on serum ghrelin levels in patients with coronary artery disease** GE Jin, ZHAO Jiang. Third Department of Internal Medicine, Tianjin Police Hospital, Tianjin 300050, China

**【Abstract】 Objective:** To determine the serum levels of ghrelin in patients with coronary artery disease, and to examine the association of serum ghrelin with the severity of this disease, and further to explore the effect of atorvastatin on the serum levels of ghrelin in these patients. **Methods:** Serum levels of ghrelin were compared between 64 patients with coronary artery disease and 56 healthy controls. Gensini score was used to evaluate the severity of coronary artery disease. And the correlation of Gensini score with serum ghrelin levels was analyzed. Then the above patients were randomly divided into control group and atorvastatin group (32 patients in each group). Patients in both groups were given regular treatment. In addition, patients in atorvastatin group were treated with atorvastatin (10 mg/d) for 4 weeks. Serum levels of ghrelin in the two groups were examined before and after treatment. **Results:** Serum levels of ghrelin were significantly decreased in patients with coronary artery disease compared with those in controls. Logistic regression analysis revealed that reduced level of serum ghrelin was an independent risk factor of coronary artery disease. Spearman analysis showed that serum levels of ghrelin were negatively correlated with Gensini score. After 4 weeks of treatment with atorvastatin, serum levels of ghrelin were significantly increased. However, no significant differences of serum ghrelin were found in control group before and after regular treatment. **Conclusion:** Serum level of ghrelin is significantly decreased in patients with coronary artery disease and correlates with the severity of this disease. Atorvastatin may increase the levels of ghrelin in serum for patients with coronary artery disease.

**【Key words】** Atorvastatin; Coronary artery disease; Ghrelin

Ghrelin 是生长激素促分泌物受体(GHSR)的

内源性配体,具有促进生长激素分泌及调节能量代谢的作用<sup>[1]</sup>。研究表明,ghrelin 具有保护心血管系统的作用,对抗动脉粥样硬化有重要作用<sup>[2]</sup>。阿托

伐他汀具有抗动脉粥样硬化和抗炎作用,能降低心血管疾病的风险<sup>[3]</sup>。本研究旨在观察冠心病患者血清 ghrelin 水平的变化,分析其与疾病严重程度的关系,并观察阿托伐他汀对冠心病患者血清 ghrelin 水平的影响。

# 1 对象与方法

## 1.1 对象

选择 64 例血脂轻度升高的冠心病患者,其中男性 36 例,女性 28 例。冠心病诊断标准为冠状动脉造影左主干、左前降支、左回旋支或右冠状动脉至少有 1 支管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ 。排除标准:恶性肿瘤;急、慢性炎症性疾病;糖尿病、自身免疫性疾病或结缔组织疾病;晚期肝脏、肾脏疾病;近 3 个月有创伤、外科手术;近 3 个月服用非甾体抗炎药、激素等药物。选择 56 名健康人为对照组,其中男性 32 例,女性 24 例。经心电图运动试验排除冠心病及其他心血管疾病,无高血压及糖尿病,各项检测指标均在正常范围。两组在年龄和性别构成等方面无差异。64 例冠心病患者再随机分为常规治疗组和阿托伐他汀组,每组 32 例。其中常规治疗组男性 19 例,女性 13 例;阿托伐他汀组男性 17 例,女性 15 例。

## 1.2 Gensini 积分

冠脉狭窄程度用 Gensini 积分表示:1 分:狭窄 $\leq 25\%$ ;2 分:狭窄 $26\% \sim 50\%$ ;4 分:狭窄 $51\% \sim 75\%$ ;8 分:狭窄 $76\% \sim 90\%$ ;16 分:狭窄 $91\% \sim 99\%$ ;32 分:狭窄 $100\%$ 。不同分支冠脉狭窄按 Gensini 积分乘以各自的系数,每例患者冠脉狭窄程度最终积分为各分支积分之和;若 1 支血管多处狭窄,则以该支血管最狭窄处计分。

## 1.3 方法

入选患者均实行低脂饮食和适量运动。常规治疗组给予硝酸酯类、 $\beta$ 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)或血管紧张素II受体拮抗剂(ARB)及阿司匹林等药物。而阿托伐他汀组在常规治疗的基础上加用阿托伐他汀(立普妥,美国辉瑞制药公司生产)10 mg,每晚 1 次,治疗 4 周。

正常对照者于入选的次日清晨,抽取空腹静脉血并置于 $4^{\circ}\text{C}$ 保存。两组冠心病患者于入选和 4 周治疗结束时的次日清晨抽取空腹静脉血并置于 $4^{\circ}\text{C}$ 保存。利用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 ghrelin 水平。

## 1.4 统计学处理

计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,运用 SPSS 13.0 软件进

行  $t$  检验,采用 Spearman 相关分析的方法来分析血清 ghrelin 与 Gensini 积分之间的联系,采用 Logistic 回归分析血清 ghrelin 水平降低与冠心病发病之间的关系。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 冠心病组与正常组血清 ghrelin 的比较

与正常对照组相比,冠心病患者的血清 ghrelin 水平明显降低,为 $(1.85 \pm 0.62)$  ng/ml 对 $(3.98 \pm 1.15)$  ng/ml,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。非条件 Logistic 回归分析显示,降低的血清 ghrelin 水平是冠心病患者发病的独立危险因素( $\text{OR} = 1.53$ ,  $95\% \text{ CI}: 1.10 \sim 3.06$ ;  $P = 0.001$ )。

## 2.2 Spearman 相关分析

Spearman 相关分析结果表明,冠心病患者的血清 ghrelin 水平与 Gensini 积分呈显著负相关( $r = -0.82$ ,  $P = 0.008$ )。

## 2.3 治疗前后血清 ghrelin 水平的比较

在治疗 4 周后,血清 ghrelin 水平阿托伐他汀组较治疗前明显升高( $P < 0.05$ );而常规治疗组无明显变化( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组治疗前后血清 ghrelin 水平 (ng/ml)				
指标	常规治疗组		阿托伐他汀组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
ghrelin	$1.89 \pm 0.63$	$1.94 \pm 0.65$	$1.81 \pm 0.58$	$3.02 \pm 0.95$

# 3 讨论

Ghrelin 又称生长激素释放肽、生长激素促分泌素,由 28 个氨基酸残基构成的小分子多肽,是 GHSR 的内源性配体,具有促进生长激素释放的作用,还可以促进摄食、增加体重<sup>[4]</sup>。Ghrelin 在调节能量代谢、血脂/血糖代谢和血压方面起重要作用,与肥胖、胰岛素抵抗、高血压和 2 型糖尿病密切相关<sup>[5]</sup>。动物实验表明,使用外源性的 ghrelin 处理大鼠,大鼠会因而摄食增加、体重增加,最终导致肥胖<sup>[6]</sup>。然而,肥胖者的血清 ghrelin 水平明显低于正常人<sup>[7]</sup>。与对照组相比,多囊卵巢综合征患者的血清 ghrelin 显著降低,并且与身体质量指数(BMI)、胰岛素抵抗指数呈显著负相关<sup>[8]</sup>。

本研究发现,冠心病患者血清 ghrelin 水平明显低于对照组,非条件 Logistic 回归分析显示,降低的血清 ghrelin 水平是冠心病患者发病的独立危险因素。这表明 ghrelin 可能参与了冠心病的发病机制,ghrelin 可以作为预测冠心病发病的血清标志物。

Kadoglou 等<sup>[9]</sup>的研究结果显示,与对照组相比,冠心病患者(包括急性冠脉综合征、不稳定型心绞痛和急性心肌梗死)的血清 ghrelin 水平显著降低,与本研究结果一致。本研究结果显示冠心病患者血清 ghrelin 与 Gensini 积分呈显著负相关。这表明 ghrelin 可能参与了冠心病的进展机制,对于冠心病具有保护作用。另一项研究也发现,血清 ghrelin 水平与冠心病患者的冠脉狭窄程度相关<sup>[10]</sup>。

Ghrelin 可能通过下述机制抑制动脉粥样硬化和保护心肌<sup>[11]</sup>:(1)抑制血管内皮细胞的炎症反应;(2)抑制血管内皮细胞凋亡,调节内皮细胞功能;(3)对于缺血再灌注引起的心肌损伤具有保护作用;(4)抑制心肌细胞凋亡,促进心肌细胞再生,抑制心室重构,改善心肌功能。

本研究显示,治疗 4 周后阿托伐他汀组的血清 ghrelin 水平较治疗前明显升高,表明阿托伐他汀具有升高冠心病患者血清 ghrelin 水平的作用。但也有研究发现阿托伐他汀不影响血清 ghrelin 水平。2 型糖尿病患者在服用阿托伐他汀 12 个月后,血清 ghrelin 无明显变化<sup>[12]</sup>。合并高脂血症的 2 型糖尿病患者在服用阿托伐他汀治疗 6 周后,血清 ghrelin 水平也没有明显变化<sup>[13]</sup>。出现不同结果的主要原因可能是研究人群不同,以上两项研究分别在希腊和德国糖尿病人群中开展,而本研究的对象是中国汉族人群,且排除了糖尿病,说明糖代谢异常可能对血清 ghrelin 水平有较大影响。另外,使用不同公司的试剂盒也是原因之一。

总之,冠心病患者的血清 ghrelin 水平较正常人明显降低,并与疾病严重程度相关,阿托伐他汀具有升高冠心病患者血清 ghrelin 的作用。

### 参 考 文 献

- [1] Chanoine JP, De Waele K, Walia P. Ghrelin and the growth hormone secretagogue receptor in growth and development [J]. *Int J Obes (Lond)*, 2009, 33 Suppl 1:S48-S52.
- [2] Wang F, Jiang T, Tang C, et al. Ghrelin reduces rat myocardial calcification induced by nicotine and vitamin D3 in vivo[J]. *Int J Mol Med*, 2011, 28(4):513-519.
- [3] Kajimoto K, Miyauchi K, Kasai T, et al. Short-term 20-mg atorvastatin therapy reduces key inflammatory factors including c-Jun N-terminal kinase and dendritic cells and matrix metalloproteinase expression in human abdominal aortic aneurysmal wall[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 206(2): 505-511.
- [4] Achike FI, To NH, Wang H, et al. Obesity, metabolic syndrome, adipocytes and vascular function: A holistic viewpoint[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38(1): 1-10.
- [5] Scerif M, Goldstone AP, Korbonits M. Ghrelin in obesity and endocrine diseases [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 340(1): 15-25.
- [6] Merkestein M, Brans MA, Luijendijk MC, et al. Ghrelin mediates anticipation to a palatable meal in rats[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2012, 20(5):963-971.
- [7] Benedix F, Westphal S, Patschke R, et al. Comparison of serum and salivary ghrelin in healthy adults, morbidly obese, and patients with metastatic carcinoma[J]. *Obes Surg*, 2011, 21(8):1265-1271.
- [8] Ozgen IT, Aydin M, Guven A, et al. Characteristics of polycystic ovarian syndrome and relationship with ghrelin in adolescents[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2010, 23(5): 285-289.
- [9] Kadoglou NP, Lampropoulos S, Kapelouzou A, et al. Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease—KOZANI STUDY[J]. *Transl Res*, 2010, 155(5):238-246.
- [10] Zhang M, Fang W, Yuan F, et al. Plasma ghrelin levels are closely associated with stenosis severity and morphology of angiographically-detected coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease [J]. *Int J Cardiol*, 2011, 151(1): 122-123.
- [11] Isgaard J. Ghrelin and the cardiovascular system[J]. *Endocr Dev*, 2013, 25:83-90.
- [12] Kadoglou NP, Sailer N, Kapelouzou A, et al. Effects of atorvastatin on apelin, visfatin (nampt), ghrelin and early carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2012, 49(4):269-276.
- [13] Otto C, Otto B, Frost RJ, et al. Short-term therapy with atorvastatin or fenofibrate does not affect plasma ghrelin, resistin or adiponectin levels in type 2 diabetic patients with mixed hyperlipoproteinaemia [J]. *Acta Diabetol*, 2007, 44(2): 65-68.

(收稿:2013-02-04 修回:2013-06-24)

(本文编辑:丁媛媛)