

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.01.025

## 急性心肌梗死患者冠脉介入治疗后血浆 apelin 的变化及作用\*

杨和旭 梁 栋 张 茜 范伟伟 李伟杰 刘 兵 张东伟 王海昌 曹 丰<sup>△</sup>

(第四军医大学西京医院心内科 陕西 西安 710032)

**摘要** 目的:观察急性心肌梗死(AMI)患者围手术期血浆 apelin 的表达变化,分析 AMI 合并 2 型糖尿病(T2DM)患者血浆 apelin 的表达与预后相关性,探讨 apelin 在冠脉介入治疗(PCI)中的心脏保护作用。方法:72 例于 2012 年 2 月~8 月在我院心内科接受冠状动脉造影确诊为 AMI 并成功完成 PCI 的冠心病患者,分别在术前、术后 0 小时、术后 4 小时、术后 24 小时收集血清,酶联免疫吸附法测定血浆 apelin-13 水平;进一步对糖尿病及非糖尿病 AMI 患者(每组各 20 例)进行亚组分析,随访两组患者在术后 6 个月时主要不良心脑血管事件(MACCE)。结果:AMI 患者术后 0 h 组 apelin 水平与术前基线水平明显降低 ( $31.54 \pm 5.48$  vs  $35.15 \pm 6.48$  ng/L,  $P < 0.05$ );术后 4 小时及 24 小时组 apelin 水平较术前明显升高 ( $39.65 \pm 5.48$  vs  $35.15 \pm 6.48$  ng/L,  $43.93 \pm 5.37$  vs  $35.15 \pm 6.48$  ng/L,  $P < 0.05$ )。糖尿病与非糖尿病组 apelin 水平术前无明显差异;糖尿病组在术后各时间点的 apelin 水平均明显高于非糖尿病组 ( $31.12 \pm 5.50$  vs  $29.21 \pm 6.53$  ng/L,  $40.57 \pm 5.37$  vs  $33.49 \pm 3.89$  ng/L,  $43.50 \pm 7.41$  vs  $34.54 \pm 3.52$  ng/L,  $P < 0.05$ )。两组术后 6 个月随访 T2DM 组 LVEF 值改善明显高于 NT2DM 组,但 MACCE 事件无明显差异。结论:AMI 患者 PCI 术后存在血浆 apelin 表达的升高,其中糖尿病患者术后血浆 apelin 表达较非糖尿病患者明显增高,提示 PCI 冠脉血运重建可促进糖尿病患者 apelin 分泌,调节胰岛素抵抗改善预后。

**关键词:**急性心肌梗死;Apelin;冠脉介入治疗;2 型糖尿病

中图分类号:R542.22 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)01-108-06

## The Effect of Percutaneous Coronary Intervention on Plasma Apelin in Patients with Acute Myocardial Infarction\*

YANG He-xu, LIANG Dong, ZHANG Qian, FAN Wei-wei, LI Wei-jie, LIU Bing, ZHANG Dong-wei, WANG Hai-chang, CAO Feng<sup>△</sup>

(Department of Cardiology, Xijing Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

**ABSTRACT Objective:** To evaluate the cardiac protection of perioperative plasma apelin of patients with acute myocardial infarction (AMI) in percutaneous coronary intervention (PCI), and the relationship between apelin and patients with AMI complicated with type 2 diabetes (T2DM). **Methods:** 72 patients with coronary heart disease diagnosed as AMI by coronary arteriography in the department of Cardiology in our hospital had completed PCI. Serum was collected before surgery and 0, 4, and 24 hours after surgery for ELISA to determine plasma apelin-13. A subgroup analysis was further performed on diabetes and non-diabetes AMI patients (20 cases for each group), and the two groups of patients were followed 6 months post-PCI for main adverse cardiovascular and cerebrovascular events (MACCE). **Results:** Apelin was significantly decreased in the postoperative 0h group (AMI patients) compared with that at baseline preoperatively; and significantly increased in the postoperative 4h and 24h groups compared with that before the PCI. No significantly difference was noted in apelin between DM and non-DM groups; postoperatively, apelin level was significantly higher in DM group compared with that in non-DM group. No significantly difference was noted with respect to MACCE between both groups in the postoperative month-6 follow-up. **Conclusion:** AMI patients had increased plasma apelin expression after PCI, of whom DM patients had significant increased plasma apelin expression after PCI compared with that of non-DM patients, indicating that PCI coronary revascularization may promote apelin secretion, and regulate insulin resistance, so as to improve prognosis.

**Key words:** Acute myocardial infarction; Apelin; Percutaneous coronary intervention; Type 2 diabetes

**Chinese Library Classification(CLC):** R542.22 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2014)01-108-06

### 前言

随着溶栓疗法、经皮冠脉介入治疗(PCI)及冠状动脉搭桥术等技术的进步,冠状动脉再灌注治疗在全球范围得到了极为

广泛的应用。冠脉支架的置入,一方面可以机械扩张冠状动脉血管,改善远端血流供应,另一方面可以使受损的内皮得到修复,减少心血管事件的再次发生<sup>[1]</sup>,在我国 2012 年有 38 万例患者进行了 PCI 治疗。PCI 快速有效的再灌注,已成为 AMI 治疗

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81090274;81270168);军队重点项目(BWS12J037)

作者简介:杨和旭(1978-),男,本科,主治医师,主要研究方向:apelin 在心血管系统的相关性研究,

E-mail: yanghexu7868@gmail.com

△ 通讯作者:曹丰, E-mail: wind8828@gmail.com

(收稿日期:2013-06-06 接受日期:2013-06-29)

的首选,但是 PCI 仍可导致心肌再灌注损伤的发生<sup>[2]</sup>,而糖尿病患者存在高胰岛素血症<sup>[3]</sup>以及心肌易损性增强<sup>[4]</sup>,目前对于 PCI 治疗后的再灌注损伤是否存在差异以及机体细胞因子变化尚不十分明确。

目前有多种细胞因子如促红细胞生成素(EPO)、一氧化氮(NO)及 apelin 等在 AMI 患者 PCI 后释放增加,产生心肌保护效应。尤其 apelin 在心血管系统的高度表达及生物学效应越来越受学者们的重视。Apelin 是 1998 年由 Tatamoto 等<sup>[5]</sup>首次通过反向药理学方法从牛胃的分泌物中提取并纯化的一种脂肪细胞因子,是 G 蛋白偶联 APJ 受体的内源性配体,是新兴的心脏功能调节递质,在心血管系统具有扩张血管、降低血压、增强心肌收缩力、促进内皮细胞分裂增殖、血管生成及调节垂体激素的释放及体液平衡等多种重要作用。

本实验旨在观察 2012 年 2 月~8 月于我院成功完成 PCI 术的 72 例 AMI 患者围手术期血浆 apelin 的表达变化以及糖尿病因素对围手术期血浆 apelin 表达的影响,探讨血浆 apelin 的表达是否可作为评估心肌梗死及心肌梗死合并糖尿病患者 PCI 术后缺血改善、受损血管内皮修复及远期预后的预测因子。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2012 年 2 月~2012 年 8 月,共收集我院心内科连续住院并接受冠状动脉造影确诊为 AMI,成功完成 PCI 术患者 72 例。AMI 的诊断标准符合美国心脏病学会(ACC)/美国心脏病

会(AHA)2007 年制定的 AMI 诊断及治疗指南<sup>[6]</sup>。入组患者均排除瓣膜性心脏病、心肌炎、心肌病、重度心力衰竭、严重肝肾功能不全、血液系统疾病、恶性肿瘤、胃切除、急性感染性疾病、自身免疫性疾病、支气管哮喘、钙代谢异常、甲状腺或肾上腺功能紊乱、近期有手术、创伤等。从中选出合并 2 型糖尿病(T2DM)患者及非 2 型糖尿病(NT2DM)患者各 20 例。T2DM 诊断依据符合世界卫生组织(WHO)诊断标准<sup>[7]</sup>。

### 1.2 方法

1.2.1 实验分组 按照术前、术后 0 小时、术后 4 小时、术后 24 小时 4 个时间点对 72 例患者采集动脉血 3mL,置于含有 10% EDTA 二钠 30μL 和抑肽酶 40μL 的 EP 管中,并根据采集时间分别进行自身前后对照,即术前(T0)、术后 0 h(T1)、术后 4 h(T2)、术后 24 h(T3)。从 72 例受试者中选取合并 2 型糖尿病(T2DM)及非糖尿病(NT2DM)患者各 20 例作为亚组,并按照上述 4 个时间点采用单盲法检测并进行亚组分析。同时对 T2DM 组与 NT2DM 组患者进行一般情况、危险因素、临床资料及药物治疗等基线资料统计。

1.2.2 实验方法 将 EP 管中含有 10% EDTA 二钠 30 μL 和抑肽酶 40 μL 的采集血样,混匀,3000 r/min,4℃ 离心 15 min,取上清液,置于 -70℃ 低温冰箱保存。人血浆 apelin-13 使用美国 BIOTEK ELX800 酶标仪,采用酶联免疫吸附法进行测定。ELISA 试剂盒购于德国 IBL 公司。按照试剂使用说明书配制标准品及对照品,绘制标准曲线,酶标板加样后按要求孵育,按照标准曲线计算样品中检测物浓度,检测过程严格按照试剂及仪

表 1 糖尿病与非糖尿病组基线资料对照表

Table 1 T2DM and N2DM group of baseline data sheet

| 项目<br>(Items)               | 非糖尿病(NT2DM)<br>(n=20) | 糖尿病(T2DM)<br>(n=20) | P    |
|-----------------------------|-----------------------|---------------------|------|
| 一般情况(Basic situation)       |                       |                     |      |
| 年龄(Age)                     | 55.1 (10.19)          | 60.7 (8.3)          | 0.43 |
| 男性(Male sex), n (%)         | 15 (75)               | 18 (90)             | 0.75 |
| 危险因素(Risk factors)          |                       |                     |      |
| 高血压(Hypertension), n (%)    | 7 (35)                | 1(55)               | 0.34 |
| 吸烟史(Smoking history), n (%) | 10 (50)               | 11 (55)             | 0.09 |
| 临床资料(Clinical details)      |                       |                     |      |
| LVEF, %                     | 41.8 (4.6)            | 42.9(6.5)           | 0.09 |
| LDL-C, mmol/L               | 2.50 (0.71)           | 2.49 (0.78)         | 0.95 |
| Cr, μmol/L                  | 105.2(18.8)           | 99.5(20.5)          | 0.56 |
| AST, IU/L                   | 44.4(15.1)            | 33.8(26.2)          | 0.18 |
| 药物治疗(Medications), n (%)    |                       |                     |      |
| 他汀类药物(Statins)              | 69 (70)               | 80 (77)             | 0.34 |
| β-受体阻滞剂(β-Blockers)         | 78 (80)               | 82 (79)             | 1.0  |
| ACEI/ARB                    | 69 (70)               | 80 (77)             | 0.34 |

注:年龄、LVEF、LDL-C、Cr、AST 以(s)表示,采用 t 检验进行比较;性别、高血压、吸烟史、药物治疗以 n(%)表示,采用 Fisher 确切概率法进行比较, P>0.05。LVEF,左心室射血分数;LDL-C,低密度脂蛋白;Cr,肌酐;AST,门冬氨酸氨基转移酶。

Note: (s)to show Age、LVEF、LDL-C、Cr、AST, t-test to comparison, n (%)to show sex、Hypertension、Smoking history、Medications,use Fisher's Exact Test to compare, P>0.05.LVEF,left ventricular ejection fraction;LDL-C,low density lipoprotein;Cr,Creatinine;AST,Aspartic Acid aminotransferase.

器使用说明书进行。血浆肌钙蛋白 I(cTn I)使用美国雅培公司 CI8200 全自动免疫分析仪检测。血浆肌酸激酶同工酶 (CK-MB)使用日立 7180 全自动生化分析仪检测。心脏左室射血分数(LVEF)使用 PHILIPS SONOS 5500 型彩色多普勒超声诊断仪,采用 simpson 法进行测定并计算得出。

由一名对实验不知情的随访人员在患者 PCI 术后 6 个月时进行电话随访,记录主要不良心脑血管事件(MACCE),包括不稳定心绞痛/急性冠脉综合征、心肌梗死、心力衰竭及脑血管意外,死亡等。

### 1.3 统计学分析

应用 SPSS13.0 软件,计数资料两组比较采用 Fisher 确切概率法检验,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组比较采用独立样本 t 检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

对 T2DM 组和 NT2DM 组一般情况、危险因素、临床资料及临床用药等进行对照,上述因素两组间无明显差异( $P>0.05$ ),见表 1)。

### 2.1 血浆 apelin、cTn I、CK-MB 水平及心脏功能超声检查

AMI 患者 T1 时 apelin 水平与 T0 比较明显降低 ( $31.54\pm 5.48$  ng/L vs  $35.15\pm 6.48$  ng/L,  $P=0.020$ ), T2、T3 时 apelin 水平明显升高 ( $39.65\pm 5.48$  ng/L vs  $35.15\pm 6.48$  ng/L,  $P=0.035$ )、( $43.93\pm 5.37$  ng/L vs  $35.15\pm 6.48$  ng/L,  $P=0.030$ ) (图 1-a)。相比较术前,术后 24 小时 cTn I 水平明显降低 ( $6.26\pm 5.77$  vs  $12.24\pm 9.05$   $\mu$ g/L,  $P=0.021$ ) (图 1-b), CK-MB 水平明显降低 ( $35.30\pm 15.27$  vs  $71.23\pm 35.35$  IU/L,  $P=0.001$ ) (图 1-c), 术后 6 个月心脏 B 超 LVEF 值明显升高于术前 ( $54.15\pm 6.93$  vs  $44.80\pm 8.26\%$ ,  $P=0.031$ ) (图 1-d)。

### 2.2 糖尿病与非糖尿病组围手术期血浆 apelin、cTn I、CK-MB 水平及术后心脏 B 超、MACCE 事件随访

T2DM 组与 NT2DM 组术前 apelin 水平无明显差异

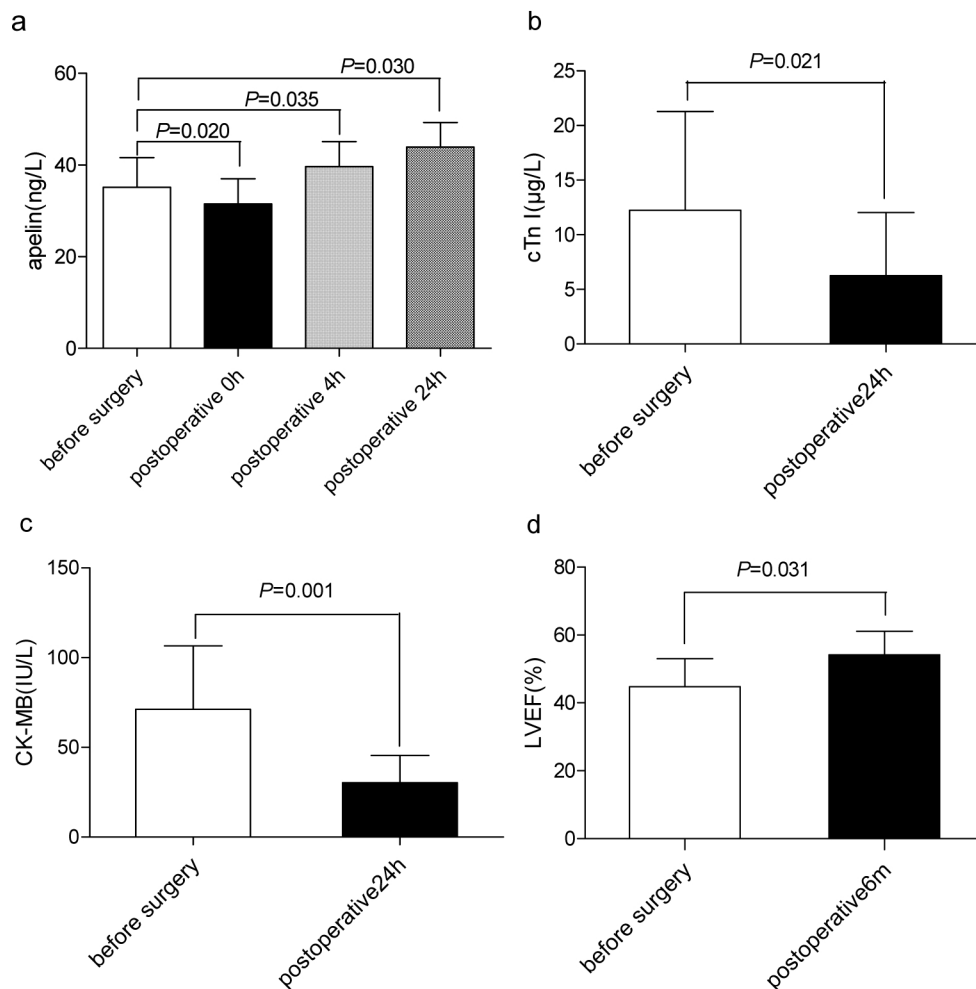


图 1 a.检测围手术期血浆 apelin 水平。采用 t 检验, T1、T2、T3 分别与 T0 相比较。T1vs T0,  $P=0.020$ ; T2vs T0,  $P=0.035$ ; T3vs T0,  $P=0.030$ ; b.检测围手术期血浆 cTn I 水平,采用 t 检验,术后组与术前组相比较,  $P=0.021$ ; c.检测围手术期血浆 CK-MB 水平,采用 t 检验,术后组与术前组相比较,  $P=0.001$ ; d.检测在 PCI 术后 6 个月时心脏 B 超 LVEF 值,采用 t 检验,术后组与术前组相比较,  $P=0.031$ 。cTn I, 肌钙蛋白 I; CK-MB, 肌酸激酶同工酶; LVEF, 左室射血分数

Fig.1 a. To evaluate the perioperative plasma apelin of patients. Ues t-test, T1、T2、T3 compare with T0. T1vs T0,  $P=0.020$ ; T2vs T0,  $P=0.035$ ; T3vs T0,  $P=0.030$ ; b. To evaluate the perioperative plasma cTn I of patients. Ues t-test, The postoperative groups compared with the preoperative,  $P=0.021$ ; c. To evaluate the perioperative plasma CK-MB of patients. Ues t-test, The postoperative groups compared with the preoperative,  $P=0.001$ ; d. To evaluate the LVEF numerical value of Heart B ultrasonic in the postoperative six months, Ues t-test, The postoperative groups compared with the preoperative,  $P=0.031$ ; cTn I, troponin I; CK-MB, Creatine kinase isoenzyme; LVEF, left ventricular ejection fraction

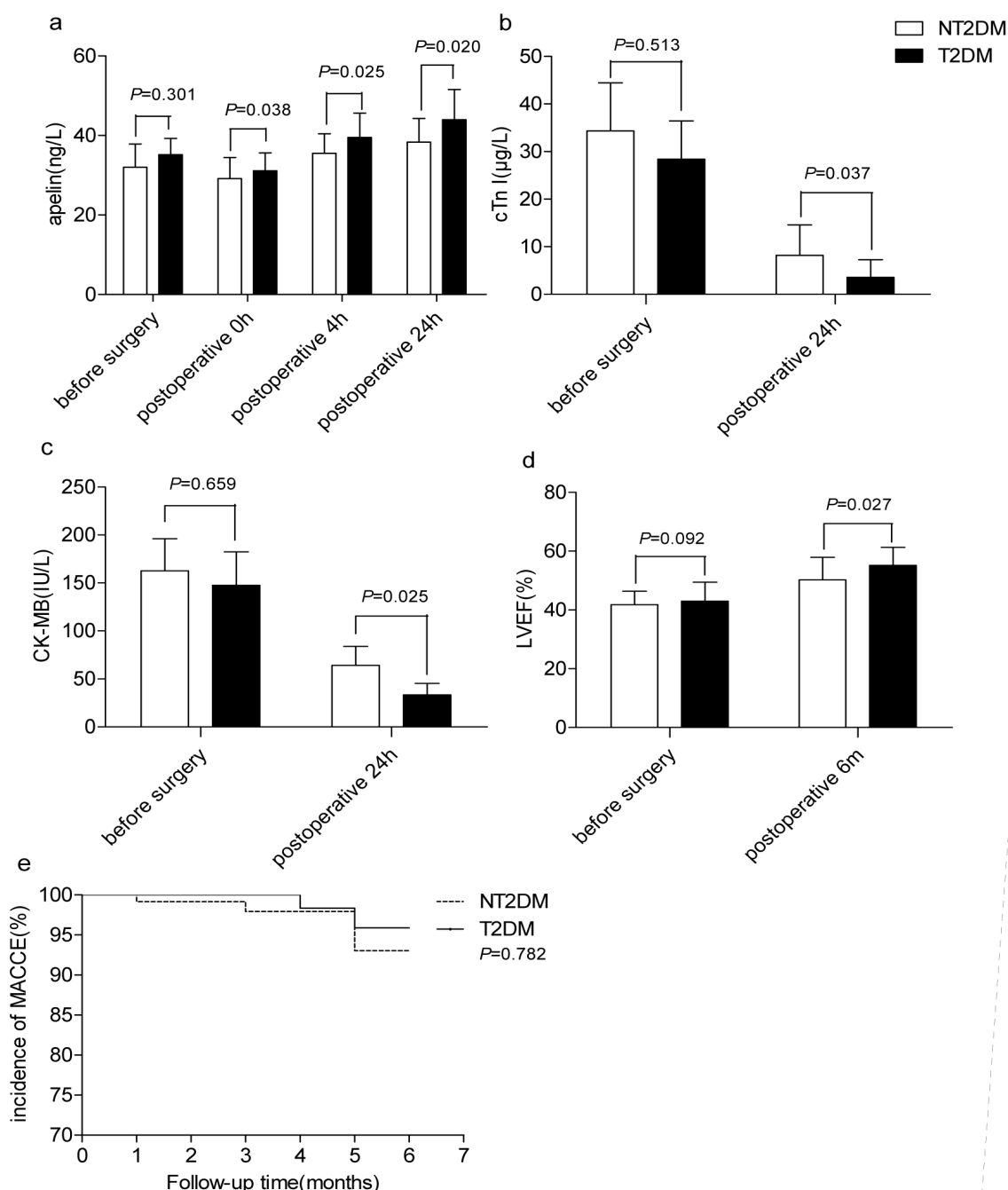


图2 a. 检测围手术期 T2DM 组与 NT2DM 组 apelin 水平。术前两组比较,  $P=0.301$ ; 术后 0 h 两组比较,  $P=0.038$ ; 术后 4 h 两组比较,  $P=0.025$ ; 术后 24 h 两组比较,  $P=0.020$ 。b. 检测围手术期 T2DM 组与 NT2DM 组 cTn I 水平。术前两组无明显差异,  $P=0.513$ ; 术后两组比较,  $P=0.037$ 。c. 检测围手术期 T2DM 组与 NT2DM 组 CK-MB 水平。术前两组无明显差异,  $P=0.865$ ; 术后两组比较,  $P=0.001$ 。d. 检测术前及术后 6 个月时心脏 B 超 LVEF 值, T2DM 组与 NT2DM 组术前无明显差异,  $P=0.092$ , 术后两组比较,  $P=0.027$ 。e. 随访 T2DM 与 NT2DM 患者术后 6 个月 MACCE 事件, 两组无明显差异,  $P=0.782$ 。T2DM, 2 型糖尿病; NT2DM, 非 2 型糖尿病; cTn I, 肌钙蛋白 I; CK-MB, 肌酸激酶同工酶; LVEF, 左室射血分数; MACCE, 主要不良心脑血管事件

Fig.2 a.To evaluate the perioperative plasma apelin of T2DM and NT2DM groups.Between both groups compared before the PCI, $P=0.301$ ;Compared with between both groups at the postoperative 0h,  $P=0.038$ ;Compared with between both groups at the postoperative 4h,  $P=0.025$ ;Compared with between both groups at the postoperative 24h,  $P=0.020$ .b. To evaluate the perioperative plasma cTn I of T2DM and NT2DM groups. No significantly difference between both groups before the PCI, $P=0.513$ ;Compared with between both groups of postoperative,  $P=0.037$ .c.To evaluate the perioperative plasma CK-MB of T2DM and NT2DM groups. No significantly difference between both groups before the PCI, $P=0.865$ ;Compared with between both groups of postoperative,  $P=0.001$ .d.To evaluate the LVEF numerical value of Heart B ultrasonic in the postoperative six months of T2DM and NT2DM groups.No significantly difference between both groups before the PCI, $P=0.092$ ;Compared with between both groups of postoperative,  $P=0.027$ .e.No significantly difference was noted with respect to MACCE between both groups in the postoperative month-6 follow-up.T2DM,type2diabetes;NT2DM,non type 2 diabetes;cTn I,troponin I;CK-MB,Creatine kinase isoenzyme;LVEF,left ventricular ejection fraction;MACCE,main adverse cardiovascular and cerebrovascular events

( $35.18 \pm 4.09$  vs  $31.65 \pm 5.13$  ng/L,  $P > 0.05$ ); T2DM 组术后 apelin 水平明显高于 NT2DM 组 ( $31.12 \pm 5.50$  vs  $29.21 \pm 6.53$  ng/L,  $40.57 \pm 5.37$  vs  $33.49 \pm 3.89$  ng/L,  $43.50 \pm 7.41$  vs  $34.54 \pm 3.52$  ng/L,  $P < 0.05$ ), (图 2-a); 比较 T2DM 组, NT2DM 组术前 cTn I 水平无明显差异 ( $28.41 \pm 8.02$  vs  $34.34 \pm 10.09$   $\mu$ g/L,  $P > 0.05$ ); T2DM 组术后 cTn I 水平明显低于 NT2DM 组, ( $3.58 \pm 3.68$  vs  $8.20 \pm 6.39$   $\mu$ g/L,  $P < 0.05$ ), (图 2-b); 比较 T2DM 组, NT2DM 组术前 CK-MB 水平无明显差异, ( $114.83 \pm 81.65$  vs  $149.28 \pm 74.28$  IU/L,  $P > 0.05$ ); T2DM 组术后 CK-MB 水平明显低于 NT2DM 组 ( $33.44 \pm 11.77$  vs  $62.39 \pm 17.76$  ug/L,  $P < 0.05$ ), (图 2-C); 比较 T2DM 组, NT2DM 组术前心脏 B 超 LVEF 值无明显差异, ( $41.75 \pm 4.64$  vs  $42.95 \pm 6.50$  IU/L,  $P > 0.05$ ); T2DM 组术后 6 个月时心脏 B 超 LVEF 值明显高于 NT2DM 组 ( $55.15 \pm 6.18$  vs  $50.20 \pm 7.67$   $\mu$ g/L,  $P < 0.05$ ), (图 2-d)。随访 T2DM 与 NT2DM 患者术后 6 个月的主要不良心脑血管事件 (MACCE), 两组无明显差异 ( $P > 0.05$ ), (图 2-e)。

### 3 讨论

经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 随着近些年不断发展和完善被广泛应用于临床, 可以在 AMI 时快速有效的开通梗死相关动脉, 是实现冠脉血管再灌注, 挽救濒死和缺血心肌的有效方法, 对病人的恢复和预后都是至关重要的。大量研究表明, Apelin 在心血管系统高度表达, 具有多种心脏保护作用。本实验通过观察 AMI 患者 PCI 围手术期血浆 apelin 的表达变化, 发现术后 4-24 小时 apelin 较术前明显升高, 亚组分析发现糖尿病 AMI 组在术后的 apelin 水平均明显高于非糖尿病 AMI 组。提示 apelin 对糖尿病状态下 PCI 围术期患者可能具有更好地心脏保护作用。

有研究显示, Apelin 可通过抗氧化应激等<sup>[9]</sup>多种途径对缺血再灌注引起的心肌损伤具有保护作用, apelin 可以由血管内皮细胞产生, 以旁分泌或自分泌的形式结合 APJ 受体, 通过活化血管内皮细胞的内皮型一氧化氮合酶而发挥其生物学效应<sup>[9,10]</sup>。Jia 等<sup>[11]</sup>发现心肌缺血时血浆 apelin 浓度降低, Zhang 等<sup>[12]</sup>发现大鼠在体心肌缺血 / 再灌注损伤后心肌中 apelin 表达下调。我们在本实验也发现了相似变化, 术后 0 h 组血浆 apelin 水平明显降低, 提示术后即刻缺血 / 再灌注引起的心肌损伤, 使 apelin 的分泌下降, 也可能与血管再通后因缺血 / 再灌注损伤进一步加重血管内皮受损, 引起 apelin 水平下降。同时有研究显示 apelin 对受损心肌又起到保护作用<sup>[13]</sup>, apelin 可以通过抑制线粒体转换孔通透性来保护心肌<sup>[14]</sup>, 也可以通过减少超氧化物歧化酶 (SOD) 的氧化损伤从而抑制氧化应激引起的细胞凋亡<sup>[15]</sup>, 抑制心肌细胞凋亡, 同时能够抑制活性氧和丙二醛生成, 抑制乳酸脱氢酶的释放, 达到对心肌的保护作用。我们在研究中发现 PCI 术后 4 h 和 24 h, 血浆 apelin 水平较术前明显升高, 分析可能与 PCI 术后血运重建, 受损血管内皮得到修复, 促使 apelin 分泌随之升高。同时 apelin 可使受损血管内皮细胞加速增殖, 促进内皮修复及血管生成。我们检测了受试者血浆 cTn I 和 CK-MB 围手术期的变化, 及术后 6 个月心脏 B 超 LVEF 值的变化。相对术前对照组, cTn I 和 CK-MB 在术后 24 小时均有明显下降 ( $P < 0.05$ ), LVEF 值在术后 6 个月明显上升

( $P < 0.05$ )。说明随着 apelin 的升高, 使受损心肌得到修复, 心脏功能得到改善。说明 apelin 对缺血再灌注引起的心肌损伤具有保护作用, 可以促进 PCI 术后患者受损心肌的修复, 改善预后。

Apelin 不仅具有心脏保护效应, 还与胰岛素的分泌成正相关。有研究显示, 高胰岛素血症大鼠中 apelin 的表达显著增加<sup>[16]</sup>。又有研究发现, 损伤大鼠胰岛细胞造成 I 型糖尿病后血浆 apelin 表达水平显著下降<sup>[17]</sup>。通过禁食水影响模型大鼠的胰岛素水平变化, 发现 apelin 及脂肪细胞内表达 apelin 的 mRNA 水平随着胰岛素的降低而降低<sup>[18]</sup>。上述实验均说明胰岛素是调节 apelin 表达的重要因素。胰岛素抵抗所致的高血糖持续存在可严重损伤血管内皮<sup>[19]</sup>, 并使内皮细胞中的血管性血友病因子 (vWF) 释放进入血液循环, 导致血小板粘附而聚集于受损的血管内皮细胞下, 启动血栓形成<sup>[20]</sup>。有研究显示 apelin 可以通过抑制高血糖所致的胰岛素分泌<sup>[21]</sup>, 减少 vWF 的释放与血小板的聚集, 从而对血管内皮产生一定的保护作用。我们通过研究发现, AMI 合并 T2DM 患者术后 apelin 水平高于 N2TDM 患者, 同时标志预后改善的 cTn I 和 CK-MB 水平低于 N2TDM 患者。提示 T2DM 患者相比较 NT2DM 血浆 apelin 水平的升高可促进血管内皮修复, 改善血流及心肌灌注。同时我们对 T2DM 和 NT2DM 两组患者术后 6 个月心脏 B 超 LVEF 值进行比较, T2DM 组 LVEF 值改善明显高于 NT2DM 组, 进一步从功能学上说明 apelin 对 T2DM 患者具有更强的心脏功能的保护作用。因此我们认为 PCI 术后, 冠脉血运重建可促进糖尿病患者 apelin 分泌, 调节胰岛素抵抗, 促进内皮修复, 保护心肌, 改善预后。Apelin 对于 T2DM 患者具有更好的心脏保护作用。本研究还随访了两组患者术后 6 个月 MACCE 事件发生率, 发现无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 考虑可能因为在较短的随访时间内两组间未表现出明显差异。

综上所述, 我们可以通过监测血浆 apelin 的表达变化, 间接评估 AMI 患者在 PCI 术后心肌供血的改善、受损心肌的恢复, 冠脉血管内皮的修复及血管再生等情况, 从而为患者治疗及预后提供参考。同时 apelin 对于高血糖所致的胰岛素分泌具有负反馈作用, 并通过本实验进一步证实 apelin 可能在脂肪胰岛轴的调节中具有重要作用, 故 apelin 对 AMI 合并 T2DM 患者的临床评估有特殊意义。因此我们认为 apelin 将成为未来心血管疾病治疗及检测的重要靶点。Apelin 在体内分布广泛, 通过自分泌或旁分泌形式发挥多种生物学效应, 对心血管系统保护作用的机制还不明确, 需要我们进行进一步研究。

### 参考文献 (References)

- [1] Shuichi Hamasaki, Chuwa Tei. Effect of coronary endothelial function on outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Journal of Cardiology, 2011, 57(3): 231-238
- [2] Bimbaum Y, Leor J, Kloner RA. Pathobiology and clinical impact of reperfusion injury[J]. J Thromb Thrombolysis, 1997, 4(2): 185-195
- [3] Alemzadeh R, Langle y G, Upchurch L, et al. Beneficial effect of diazoxide in obese hyperinsulinemic adults [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83: 1911-1915
- [4] Davidoff AJ, Ren J. Low insulin and high glucose induce abnormal relaxation in cultured adult rat ventricular myocytes [J]. Am J Physiol, 1997, 272(1 Pt 2): H159-167
- [5] Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, et al. Isolation and characterization

- of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998, 251: 471-476
- [6] Kushner FG, Hand M, Smith SC Jr, et al. 2009 focused ACC / AHA guidelines for the management of patients with ST elevation myocardial infarction ACC / AHA / SCAI guidelines on percutaneous coronary intervention a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(23): 2205-2241
- [7] Department of noncommunicable disease surveillance. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. Geneva: World Health Organisation, 1999, 151: 365-372
- [8] Feng J, Li SS, Hang QS, et al. Involvement of the activation of catalase in the inhibition of oxidative stress related cardiac hypertrophy by Apelin[J]. Regul Pept, 2012, 133(1-3): 527-530
- [9] Zhong JC, Yu XY, Huang Y, et al. Apelin modulates aortic vascular tone via endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway in diabetic mice[J]. Cardiovasc Res, 2007, 74: 388-395
- [10] Chandra S, Razavi H, Agrawal R, et al. Apelin Deficient Mice Demonstrate Worsening Pulmonary Hypertension in a Nitric Oxide Dependent Manner[J]. Circulation, 2009, 120: 128-134
- [11] Jia YX, Pan CS, Zhang J, et al. Apelin protects myocardial injury induced by isoproterenol in rats[J]. Regul Pept, 2006, 133(1-3): 147-154
- [12] Zhang M, Yang PL, Tong J, et al. Role of apelin in rat myocardial ischemic preconditioning and ischemia reperfusion injury[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2007, 23(11): 2112-2118
- [13] Gobe G, Willgoss D, Hogg N. Cell survival or death in renal epithelium after ischemia / reperfusion injury [J]. Kidney Int, 1999, 56(4): 1299-1304
- [14] Tao J, Zhu W, Li Y, et al. Apelin-13 protects the heart against ischemia-reperfusion injury through inhibition of ER-dependent apoptotic pathways in a time-dependent fashion [J]. Peptides, 2011, 30(4): 1471-1486
- [15] Zeng XJ, Zhang LK, Wang HX, et al. Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat[J]. Peptides, 2009, 30(6): 1144-1152
- [16] Hashimoto T, Kihara M, Ishida J, et al. Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26: 1267-1272
- [17] Yu Y, Huang DJ. Effects of exogenous Apelin on cardiomyocyte hypertrophy[J]. Chin Heart, 2006, 18(2): 185-189
- [18] Henley DE, Buchanan F, Gibson R, Douthwaite JA, Wood SA, Woltersdorf WW, Catterall JR, Lightman SL. Plasma Apelin levels in obstructive sleep apnea and the effect of continuous positive airway pressure therapy[J]. J Endocrinol, 2009, 203: 181-188
- [19] Bonetti PO, Ierman LO, Ierman A, et al. Endothelial dysfunction, a marker of atherosclerotic risk [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003, 23: 168-175
- [20] Navarro S, Ricart JM, Medina P, et al. Activated protein C levels in Behcet's disease and risk of venous thrombosis [J]. Br J Haematol, 2004, 126(4): 550-557
- [21] Higuchi K, Magnusson C, Ahren B, et al. The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, Apelin inhibits insulin secretion in mice[J]. Regul Pept, 2005, 131(3): 122-127

## (上接第 131 页)

- [10] Shoenfeld Y, Selmi C, Zimlichman E, et al. The autoimmunologist: geoepidemiology, a new center of gravity and prime time for autoimmunity[J]. Autoimmun, 2008, 31: 325-330
- [11] Martin SJ, O'Brien GA, Nishioka WK, et al. Proteolysis of fodrin (non-erythroid spectrin) during apoptosis[J]. The Journal of Biological Chemistry, 1995, 270(12): 6425-6428
- [12] Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Jimenez-Hernandez C, et al. Serologic features of primary Sjogren's syndrome: clinical and prognostic correlation[J]. Int J Clin Rheumatol, 2012, 7(6): 651-659
- [13] Torsten Witte. Diagnostic Markers of Sjogren's Syndrome [J]. Dev Ophthalmol, 2010, 45: 123-128
- [14] He J, Fang W, Li ZG. The application of combined detection of autoantibodies in primary Sjogren's syndrome[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2008, 47(5): 366-368
- [15] Maruyama T, Saito I, Hayashi Y, et al. Molecular analysis of the human autoantibody response to alpha-fodrin in Sjogren's syndrome reveals novel apoptosis-induced specificity[J]. Am J Pathol, 2004, 165(1): 53-61
- [16] 任义乐, 丁翔, 常新, 等. 抗  $\alpha$ -胞衬蛋白抗体在原发性干燥综合征诊断中的意义[J]. 江苏医药, 2010, 36(11): 1276-1277
- Ren Yi-le, Ding Xiang, Chang Xin, et al. The diagnostic significance of anti- $\alpha$ -Fodrin antibody in primary Sjogren's syndrome[J]. Jiangsu Medical Journal, 2010, 36(11): 1276-1277
- [17] Sumida Takayuki, Iizuka Mana, Asashima Hiromitsu, et al. Pathogenic role of anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor immune response in Sjogren's syndrome[J]. Presse Med, 2012, 41(9): 461-466
- [18] Yavuz Sule, Toker Ebru, Bicakcigi Muge, et al. Comparative analysis of autoantibodies against  $\alpha$ -fodrin in serum, tear fluid, and saliva from patients with Sjogren's syndrome[J]. J. Rheumatol, 2006, 33(7): 1289-1292
- [19] 许珂, 侯云霞, 张琳, 等. 血清和唾液抗  $\alpha$ -胞衬蛋白抗体检测及其在干燥综合征中的意义[J]. 中华风湿病学杂志, 2008, 12(6): 386-389
- Xu Ke, Hou Yun-xia, Zhang Lin, et al. Value of serum and saliva anti- $\alpha$ -Fodrin antibodies in patients with Sjogren's syndrome [J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2008, 12(6): 386-389
- [20] Shen Long, Suresh Lakshmanan, Lindemann Matthew, et al. Novel autoantibodies in Sjogren's syndrome[J]. Clin. Immunol, 2012, 145(3): 251-255