

# 血清甘油三酯-血糖指数、糖化血清蛋白及视黄醇结合蛋白4水平与冠状动脉病变程度相关

谭三阳<sup>1</sup> 王绪松<sup>1</sup> 林樟萍<sup>2</sup> 陈永香<sup>1</sup> 胡松<sup>1</sup> 黄海<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>海南省海口市市妇幼保健院检验科,海南海口 570203

<sup>2</sup>海南省妇女儿童医学中心检验科,海南海口 520706

**摘要** 目的:探讨血清甘油三酯-血糖(TG-G)指数、糖化血清蛋白(GSP)和视黄醇结合蛋白4(RBP4)水平与冠状动脉粥样硬化病变程度的相关性。方法:选择2019年1月-2020年1月海南省海口市妇幼保健院接受冠状动脉造影患者共146例,根据术中目视直径法判断冠脉无狭窄(狭窄直径<50%)患者31例,轻度狭窄(50%~75%,不包括75%)患者38例,中度狭窄(75%~90%)患者42例,重度狭窄(>90%)患者35例。比较4组患者血清TG-G指数、GSP和RBP4水平,采用Pearson检验分析血清TG-G指数、GSP和RBP4水平与冠脉病变Gensini积分的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清TG-G指数、GSP和RBP4水平预测冠心病的准确性。结果:随着冠脉狭窄程度的升高,血清TG-G指数、GSP和RBP4水平也逐渐增加( $P$ 均<0.05)。血清TG-G指数、GSP和RBP4水平与冠脉病变Gensini积分呈正相关性( $r=0.803, 0.823, 0.915, P=0.027, 0.016, 0.004$ )。血清TG-G指数、GSP和RBP4水平预测冠心病的准确性分别为0.824、0.833和0.854。结论:冠心病患者血清TG-G指数、GSP和RBP4水平升高,与冠心病严重程度相关,可能成为预测冠心病的无创敏感指标。

**关键词** 甘油三酯-血糖指数; 糖化血清蛋白; 视黄醇结合蛋白4; 冠状动脉粥样硬化

中图分类号 R541.4

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20220110

**Relationship between serum levels of TGG index, glycosylated serum protein and retinol binding protein 4 and the degree of coronary artery disease** TAN San-yang<sup>1</sup>, WANG Xu-song<sup>1</sup>, LIN Zhang-ping<sup>2</sup>, CHEN Yong-xiang<sup>1</sup>, HU Song<sup>1</sup>, HUANG Hai<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Clinical Laboratory, Haikou Maternal and Child Health Care Hospital, Hainan Haikou 570102, China;

<sup>2</sup>Laboratory of Hainan Women and Children Medical Center, Hainan Haikou 520706, China

Corresponding author: HUANG Hai, E-mail: huanghai1975@163.com

**Abstract** Objective: To explore the relationship between serum levels of TGG index, glycosylated serum protein (GSP) and retinol binding protein 4 (RBP4) and the degree of coronary atherosclerosis. Methods: From January 2019 to January 2020, 146 patients were enrolled in our hospital for coronary angiography, including 31 patients without stenosis (stenosis diameter < 50%), 38 patients with mild stenosis (50% - < 75%), 42 patients with moderate stenosis (75% - 90%), and 35 patients with severe stenosis (> 90%). The serum TGG index, GSP and RBP4 levels were compared among the groups. The Pearson test was used to analyze the correlation between serum TGG index, GSP and RBP4 levels and the Gensini score of coronary artery disease. Finally, the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the accuracy of serum TGG index, GSP and RBP4 levels predicting coronary heart disease. Results: With the increase of degree of coronary stenosis, serum TGG index, GSP and RBP4 levels increased gradually ( $P < 0.05$ ). Serum TGG index, GSP and RBP4 levels were positively correlated with Gensini score ( $r = 0.803, 0.823, 0.915, P$  values were 0.027, 0.016, 0.004, respectively). The accuracy of serum TGG index, GSP and RBP4 levels for predicting coronary heart disease was 0.824, 0.833 and 0.854, respectively. Conclusion: The levels of serum TGG index, GSP and RBP4 were increased in patients with coronary heart disease, which has a good correlation with the severity of coronary heart disease, and may become important sensitive indicators for non-invasive prediction of coronary heart disease.

**Key words** Triglyceride glucose index; Glycosylated serum protein; Retinol binding protein 4; Coronary atherosclerosis

高血压、糖尿病、高脂血症等是冠心病高危因素<sup>[1]</sup>。甘油三酯-血糖(triglyceride-glucose, TG-G)指数、糖化血清蛋白(glycosylated serum protein,

GSP)均与冠心病发生和发展有关<sup>[2~7]</sup>。视黄醇结合蛋白4(retinol binding protein 4, RBP4)属于亲脂载体蛋白,与动脉粥样硬化、胰岛素抵抗、脂质代谢

\* 通信作者: 黄海, E-mail: huanghai1975@163.com, 海南省海口市琼山区国兴大道文坛路6号

紊乱、肥胖等心血管危险因素密切相关<sup>[8]</sup>。本研究探讨血清 TG-G 指数、GSP 和 RBP4 水平与冠状动脉粥样硬化病变程度的相关性,为冠心病的诊断提供生物标志物。

### 资料与方法

**一般资料** 本次研究为回顾性研究。选择 2019 年 1 月-2020 年 1 月入住海南省海口市妇幼保健院接受冠状动脉造影患者共 146 例(男 92,女 54),年龄 55 ~ 73 岁,平均(64.5 ± 7.7)岁,体质指数 22.8 ~ 26.9 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.5 ± 2.1)kg/m<sup>2</sup>,高血压 48 例,吸烟 36 例。纳入标准:①年龄 18 ~ 75 岁;②初次接受冠脉造影;③接受口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)排除糖尿病诊断。排除标准:①既往有冠心病、先天性心脏病、心肌病、心力衰竭;②患有恶性肿瘤、营养代谢性疾病、自身免疫性疾病;③妊娠或哺乳期妇女。

**方法** 采用临床非干预分析方法,所有患者根据标准冠脉造影流程进行,根据术中冠脉狭窄程度选择恰当的干预方法,如单纯药物、经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)。术中采用目视法直接判断冠脉直径的狭窄程度,其中无狭窄(狭窄直径 < 50%)患者 31 例,轻度狭窄(50% ~ 75%,不包括 75%)患者 38 例,中度狭窄(75% ~ 90%)患者 42 例,重度狭窄(> 90%)患者 35 例。各组患者的性别、年龄和体质指数具有可比性(*P* 均 > 0.05)。

综合评估患者的冠脉病变严重程度,采用 Gensini 积分半定量法<sup>[8]</sup>,具体评分标准包括狭窄血管分布和狭窄程度两个指标,其中狭窄血管分布分为左主干、左前降支或左回旋支近段、左前降支中段、左前降支远段、左回旋支中远段、右冠状动脉及小分支共 7 种情况,分别赋值 5、2.5、1.5、1.0 和 0.5 分;狭窄程度根据目视法分为 < 25%、25% ≤ 狭窄 <

50%、50% ≤ 狭窄 < 75%、75% ≤ 狭窄 < 90%、90% ≤ 狭窄 < 99% 和 99% ≤ 狭窄 < 100% 共 6 个等级,分别赋值 1、2、4、8、16 和 32 分。每处狭窄均以血管分布 × 狭窄程度乘积积分,所有狭窄的乘积积分之和为最终积分。

采用放射免疫法检测血清 GSP 和 RBP4 水平,接受冠脉造影前抽取清晨空腹外周静脉血 10 mL 于抗凝管中,2 500 转/min 离心 15 min 后取上清液, - 80℃ 保存集中送检。试剂购自美国 Sigma 公司,根据说明书提示步骤进行,每个标本分别测量 3 次,取平均值。

接受冠脉造影前收集患者清晨空腹外周静脉血标本,由全自动生化检测仪(迈瑞医疗公司,型号 BS-380)检测血清甘油三酯(TG)及血糖(FPG)水平。TG-G 指数计算公式<sup>[3-6]</sup>为 LN[TG(mmol/L) × FPG(mmol/L)]/2。

**观察指标** 比较 4 组患者血清 TG-G 指数、GSP 和 RBP4 水平,采用 Pearson 检验分析血清 TG-G 指数、GSP 和 RBP4 水平与冠脉病变 Gensini 积分的相关性,最后采用受试者工作特征(receiver operating characteris, ROC)曲线分析血清 TG-G 指数、GSP 和 RBP4 水平预测冠心病的评估价值。

**统计学分析** 采用 SPSS 20.0 统计学软件,正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以例数或百分数(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;相关分析采用 Pearson 检验,采用 ROC 分析血清 TG-G 指数、GSP 和 RBP4 水平预测冠心病的准确性,结果以曲线下面积(AUC 值)表示。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

### 结果

血清 TG-G 指数、GSP 和 RBP4 水平 随着冠脉狭窄程度的升高,血清 TG-G 指数、GSP 和 RBP4 水平也逐渐增加(*P* 均 < 0.05),见表 1。

表 1 4 组间患者血清 TG-G 指数、GSP 和 RBP4 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别       | 例  | TG-G 指数                     | GSP (mmol/L)                | RBP4 (mmol/L)              |
|----------|----|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 无狭窄组     | 31 | 0.51 ± 0.12                 | 2.01 ± 0.32                 | 25.6 ± 4.3                 |
| 轻度狭窄组    | 38 | 0.59 ± 0.13 *               | 2.45 ± 0.36 *               | 29.8 ± 4.0 *               |
| 中度狭窄组    | 42 | 0.67 ± 0.17 **              | 2.76 ± 0.44 **              | 36.7 ± 5.2 **              |
| 重度狭窄组    | 35 | 0.76 ± 0.19 ** <sup>△</sup> | 3.04 ± 0.51 ** <sup>△</sup> | 44.6 ± 5.9 ** <sup>△</sup> |
| <i>F</i> | -  | 7.883                       | 9.205                       | 9.659                      |
| <i>P</i> | -  | < 0.001                     | < 0.001                     | < 0.001                    |

注:与无狭窄组比较, \* *P* < 0.05;与轻度狭窄组比较, # *P* < 0.05;与中度狭窄组比较, <sup>△</sup> *P* < 0.05

相关分析 Pearson 相关检验发现,血清 TG-G 指数、GSP 和 RBP4 水平与冠脉病变 Gensini 积分呈正相关性 ( $r = 0.803, 0.823, 0.915, P = 0.027, 0.016, 0.004$ )。

ROC 分析 ROC 分析显示,血清 TG-G 指数为 0.58 时,诊断冠心病的 AUC 为 0.824 (95% CI: 0.789 ~ 0.865), 敏感度为 75.6%, 特异度为 72.1%。血清 GSP 为 2.20 mmol/L 时,诊断冠心病的 AUC 为 0.833 (95% CI: 0.802 ~ 0.886), 敏感度为 76.9%, 特异度为 73.6%。血清 RBP4 为 27.45 mmol/L 时,诊断冠心病的 AUC 为 0.854 (95% CI: 0.813 ~ 0.897), 敏感度为 78.4%, 特异度为 75.4%, 见图 1。

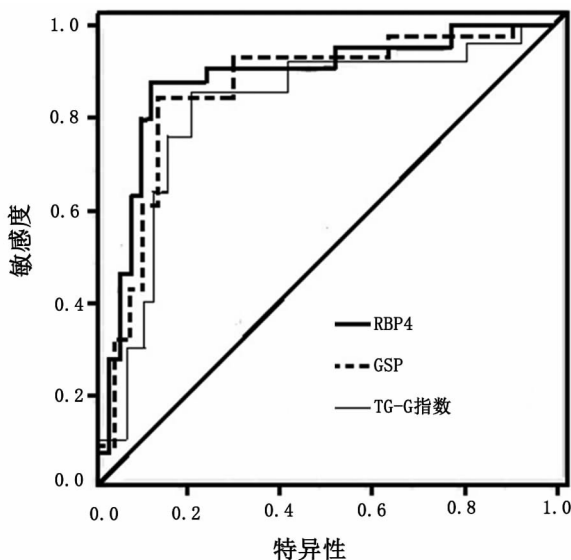


图1 ROC 曲线分析血清 TG-G 指数、GSP 和 RBP4 水平预测冠心病的准确性

## 讨论

Jin 等<sup>[9]</sup>研究指出, TG-G 指数能够预测冠心病患者的心血管结局。李海棠等<sup>[10]</sup>指出, 空腹血糖与 GSP 联合检测更有利于提高糖尿病的诊断率, 可以作为诊断糖尿病的敏感性指标。RBP4 基因表达是炎症反应的重要标志, RBP4 与颈动脉内膜厚度呈正相关, 提示 RBP4 在颈动脉硬化发生、发展中起一定作用<sup>[11]</sup>。RBP4 水平升高提示动脉粥样硬化斑块由稳定向不稳定转化, 其有望成为亚临床动脉粥样硬化评价的可靠血清标志物<sup>[12]</sup>。

本研究发现, 随着冠脉狭窄程度的升高, 血清 TG-G 指数、GSP 和 RBP4 水平也逐渐增加。Won 等<sup>[13]</sup>研究表明, TG-G 指数可以用来评价胰岛素抵

抗与动脉僵硬的关系。陈桂芳等<sup>[14]</sup>探讨了 GSP 与糖化血红蛋白在诊断糖尿病中的重要应用。GSP 检测方便, 不需要空腹, 稳定性好, 不易受贫血、黄疸等疾病的影响, 弥补了 HbA1c 不足<sup>[15]</sup>。对伴妊娠、肾功能不全、血糖控制调整期、初诊糖尿病患者, GSP 能更及时快速、准确反映血糖控制情况<sup>[16,17]</sup>。GSP 水平与血清蛋白浓度无关, 故而肝硬化、低蛋白血症患者不宜采用 GSP 作为反映血糖控制的指标。Mallat 等<sup>[18]</sup>对 1 036 例冠心病患者为期 6 年随访发现, 随着 RBP4 水平升高, 冠心病的发病率亦明显增高, 但在校正了传统心血管疾病危险因素后, 两者的相关性就不存在了, 血清 RBP4 尚不能作为预测冠心病的危险因素。

Pearson 检验发现, 血清 TG-G 指数、GSP 和 RBP4 水平与冠脉病变 Gensini 积分呈正相关性。Gensini 积分是全面评估冠脉狭窄程度以及冠心病严重程度的客观、量化指标。Gensini 积分越高, 血清 TG-G 指数、GSP 和 RBP4 水平也随之升高。血清 TG-G 指数、GSP 和 RBP4 水平预测冠心病的准确性分别为 0.824、0.833 和 0.854。提示 TG-G 指数、GSP 和 RBP4 作为评估冠心病罹患风险有一定的准确性。

## 参考文献

- 王进华, 汪庆玲, 黄春燕. 冠心病心力衰竭患者心房颤动的危险因素分析[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(6): 467-469.
- 罗素芬, 苏国涛, 袁振, 等. 甘油三酯和葡萄糖浓度指数 TyG 与颈动脉内中膜相关性研究[J]. 实用糖尿病杂志, 2018, 14(2): 45-47.
- 宋健, 陈雪, 张杰, 等. 甘油三酯葡萄糖乘积指数与心血管疾病危险因素聚集关系的研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2017, 21(4): 362-365, 374.
- 张东红, 李强. 糖化白蛋白与糖化血红蛋白比值的临床应用进展[J]. 中国全科医学, 2020, 2(1): 1-5.
- 蔡雪琼, 温意强. 糖化白蛋白和糖化血红蛋白比值与早期糖尿病的相关性分析[J]. 中国医学工程, 2020, 2(1): 53-55.
- 左红, 王述进, 冯佳, 等. 血清总胆红素、糖化白蛋白、糖化血红蛋白与糖尿病血管并发症的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(9): 787-790.
- 杜学敏. 血清 HbA1c、BNP 联合 GA 水平检测在 2 型糖尿病合并冠心病患者中的早期诊断价值[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(24): 126-128.
- 黄瑄, 郑刚. 视黄醇结合蛋白 4 与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2016, 21(3): 256-228.
- Jin JL, Cao YX, Wu LG, et al. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(11): 6137-6146.
- 李海棠, 韩日成, 卓少贤, 等. 糖尿病检测中联合测定空腹血糖与糖

- 化血清蛋白的临床探究[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(22): 47-48.
- 11 侯丹, 余丹, 杨国帅. 视黄醇结合蛋白4与急性缺血性脑卒中患者脑梗死体积的关系及对病情严重程度的预测价值[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(24): 3818-3822.
  - 12 王潇, 潘一龙, 付茜, 等. 视黄醇结合蛋白4早期评估冠状动脉粥样硬化的研究进展[J]. 实用药物与临床, 2019, 22(12): 1328-1332.
  - 13 Won KB, Park GM, Lee SE, et al. Relationship of insulin resistance estimated by triglyceride glucose index to arterial stiffness[J]. Lipids Health Dis, 2018, 17(1): 268.
  - 14 陈桂芳, 翟翼方, 楚华星, 等. 糖化血清蛋白和糖化血红蛋白联合检测在糖尿病诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(15): 2122-2124.
  - 15 孙青菊. 糖化白蛋白检测在糖尿病诊治中的应用进展及标准化现状[J]. 实用医药杂志, 2019, 36(9): 851-854.
  - 16 Zhu R, Xie J. Effect of aerobic exercise combined with ginkgo polysaccharide on weight, blood glucose and glycosylated serum protein? in diabetic rats[J]. Pak J Pharm Sci, 2018, 31(3): 1045-1050.
  - 17 何兢, 周晓惠, 王广宇, 等. 体质指数与2型糖尿病患者糖化白蛋白及糖化白蛋白与糖化血红蛋白比值的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(6): 48-52.
  - 18 Mallat Z, Simon T, Benessiano J, et al. Retinol binding protein 4 and prediction of incident coronary events in healthy men and women[J]. J Clin Endocrine Metab, 2009, 94(1): 255-260.

(2020-04-16 收稿 2022-01-13 修回)

(上接第27页)

IL-2R的 $\alpha$ 链从Treg细胞表面脱落, 形成可溶性CD25<sup>[16]</sup>, 国际组织细胞协会曾定义IL-2R $\geq 2400$  U/mL作为HLH的诊断标准之一<sup>[4]</sup>。有临床报道, IL-2R对于HLH的诊断、治疗评价和预后都是一种敏感的生物标志物, 而且在继发性HLH中, EB病毒相关和肿瘤相关的HLH患者的IL-2R可能高于感染相关HLH, 但缺乏具体区分标准和早期诊断参考价值<sup>[17]</sup>。本研究显示当患者IL-2R $\geq 2861$  U/mL时患HLH可能性大, 此时灵敏度和特异度分别为78%、95.9%。细胞因子谱联合LDH, 灵敏度可提升至88%。有研究根据性别、精神状态改变、SF和IL-6建立HLH预测模型<sup>[18]</sup>。本研究发现LDH、IL-2R也具有极高的诊断效能, 在今后的研究中可在扩大样本的基础上, 将二者同时纳入预测模型, 并且开展前瞻性研究, 以得到更有指导意义结果。

#### 参考文献

- 1 Janka GE, Lehmborg K. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis and treatment[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013, 2013(1): 605-611.
- 2 Crayne CB, Albeituni S, Nichols KE, et al. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome[J]. Front Immunol, 2019, 10: 119.
- 3 Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Pediatr Blood Cancer, 2007, 48(2): 124-131.
- 4 王昭, 王天有. 噬血细胞综合征诊治中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(2): 91-95.
- 5 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(2): 164-171.
- 6 梁钧昱, 林进. 特发性炎症性肌病合并噬血细胞综合征的诊治进展[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(2): 113-115.
- 7 Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) and related disorders[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2009, 2009(1): 127-131.
- 8 Takahashi N, Chubachi A, Miura I, et al. Lymphoma-associated hemophagocytic syndrome in Japan[J]. Rinsho Ketsueki, 1999, 40(7): 542-549.
- 9 Chandrakasan S, Filipovich AH. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: advances in pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. J Pediatr, 2013, 163(5): 1253-1259.
- 10 Weiss ES, Girard-Guyonvarch C, Holzinger D, et al. Interleukin-18 diagnostically distinguishes and pathogenically promotes human and murine macrophage activation syndrome[J]. Blood, 2018, 131(13): 1442-1455.
- 11 Baggolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils[J]. J Clin Invest, 1989, 84(4): 1045-1049.
- 12 Ozdemir A, Oygür N, Gültekin M, et al. Neonatal tumor necrosis factor interleukin-1 alpha interleukin-1 beta and interleukin-6 response to infection[J]. Am J Perinatol, 1994, 11(4): 282-285.
- 13 De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis[J]. N Engl J Med, 2012, 367(25): 2385-2395.
- 14 Yokota S, Itoh Y, Morio T, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis under treatment with tocilizumab[J]. J Rheumatol, 2015, 42(4): 712-722.
- 15 Grom AA, Horne A, De Benedetti F. Macrophage activation syndrome in the era of biologic therapy[J]. Nat Rev Rheumatol, 2016, 12(5): 259-268.
- 16 Pedersen AE, Lauritsen JP. CD25 shedding by human natural occurring CD4+ CD25+ regulatory T cells does not inhibit the action of IL-2[J]. Scand J Immunol, 2009, 70(1): 40-43.
- 17 Zhang LJ, Zhang SJ, Xu J, et al. Significance of soluble interleukin-2 receptor in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Leuk Lymphoma, 2011, 52(7): 1360-1362.
- 18 Lu MX, Xie YH, Guan XX, et al. Clinical analysis and a novel risk predictive nomogram for 155 adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Ann Hematol, 2021, 100(9): 2181-2193.

(2021-07-19 收稿 2021-09-22 修回)