

- 4 Schuleri KH, Feigenbaum GS, Centola M, et al. Autologous mesenchymal stem cells produce reverse remodelling in chronic ischaemic cardiomyopathy[J]. Eur Heart J, 2009,30(22):2722-2732.
 - 5 徐 晤,张超群,吴建东,等. PTCA 球囊封堵冠状动脉制作猪急性心肌梗死再灌注模型及判定[J]. 东南大学学报(医学版), 2006,25(4):255-258.
 - 6 Göberg M, van der Pals J, Olivecrona GK, et al. Mild hypothermia reduces acute mortality and improves hemodynamic outcome in a cardiogenic shock pig model[J]. Resuscitation, 2010,81(9):1190-1196.
 - 7 Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, et al. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study[J]. Lancet, 2007,369(9564):827-835.
 - 8 Hedström E, Aström-Olsson K, Ohlin H, et al. Peak CKMB and cTnT accurately estimates myocardial infarct size after reperfusion[J]. Scand Cardiovasc J, 2007,41(1):44-50.
- [收稿日期 2010-09-10][本文编辑 韦挥德 黄晓红]

课题研究 · 论著

2 型糖尿病大血管病变与血清脂联素及 C 反应蛋白关系的研究

苏珂, 龙艳, 荀靖琼, 林枫, 刘凌霄, 胡璟, 顾颖萍

基金项目: 广西桂林市科技局科研计划资助项目(编号:200601-19-2)

作者单位: 541001 广西, 桂林医学院附属医院内分泌科

作者简介: 苏珂(1958-), 男, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 糖尿病及其慢性并发症。E-mail: su_ked2000@yahoo.com.cn

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病患者血清脂联素及 C 反应蛋白水平与大血管病变的关系。**方法** 糖尿病患者 63 例, 按颈动脉内膜中层厚度(CIMT)将其分为: CIMT ≥ 1 mm 者为 A 组; CIMT < 1 mm 者为 B 组; 健康体检者作为对照 C 组。分别检测身高、体重、血脂、血糖、空腹胰岛素、脂联素(APN)、C 反应蛋白(CRP), 计算体重指数及胰岛素抵抗指数(IRI), 并进行统计学分析。**结果** A 组及 B 组血清 APN 水平低于 C 组($P < 0.01$), A 组血清 APN 水平低于 B 组($P < 0.01$); A 组及 B 组血清 CRP 水平高于 C 组($P < 0.01$), A 组血清 CRP 水平高于 B 组($P < 0.05$)。CIMT 与 APN、HDL 呈显著负相关, 与 HOMA-IR、CRP 呈显著正相关。进入回归方程的因素为 CRP、APN、FBG、HDL、HOMA-IR。**结论** 血清 APN 水平降低、CRP 水平升高是 2 型糖尿病患者颈动脉内膜增厚的主要危险因素, 参与 2 型糖尿病大血管病变的发生和发展。

[关键词] 2 型糖尿病; 脂联素; C 反应蛋白; 胰岛素抵抗; 大血管病变

[中图分类号] R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2011)01-0005-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.01.02

Relationship of macroangiopathy with serum adiponectin and C reactive protein in type 2 diabetes patients

SU Ke, LONG Yan, XUN Jing-qiong, et al. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital, Guilin Medical College, Guilin 541001, China

[Abstract] **Objective** To study the relationship of the serum adiponectin (APN) and C-reactive protein (CRP) with macroangiopathy in type 2 diabetic patients. **Methods** Sixty-three type 2 diabetes patients were divided into two groups depending on the carotid intima-media thickness (CIMT) value (CIMT ≥ 1 mm as group A, CIMT < 1 mm as group B). The normal controls was enrolled in this study as control group (group C). The height, weight, blood glucose, blood fat, fasting insulin, serum APN, CRP and CIMT in these patients were determined. The body mass index (BMI) and insulin resistance index (IRI) in these patients were calculated, then above indexes were analyzed statistically. **Results** The serum APN of group A and B were lower than that group C ($P < 0.01$) and the serum

APN of group A was lower than that of group B ($P < 0.01$). The serum CRP of group A and B were higher than that of group C ($P < 0.01$), and the serum CRP of Group A were higher than that of group B ($P < 0.05$). CIMT was negatively correlated with APN and HDL, while positively correlated with HOMA-IR, CRP. FBG, HDL, CRP and APN were entered in the regression equation. **Conclusion** The reducing of the level of serum adiponectin, the elevating of CRP are major risk factors of carotid artery intimal thickening in type 2 diabetes patients and involved in occurrence and development of macroangiopathy in type 2 diabetes patients.

[**Key words**] Type 2 diabetes; Adiponectin; C-reactive protein (CRP); Insulin resistance; Macroangiopathy

随着人们生活水平的提高以及环境因素影响, 糖尿病的发病率逐年上升, 糖尿病大血管并发症已成为 2 型糖尿病患者致死、致残的主要原因。近年研究表明, 糖尿病大血管并发症与胰岛素抵抗及炎症因子密切相关^[1,2]。本研究通过测定 2 型糖尿病患者血清脂联素 (APN) 和 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 的水平及其颈动脉内膜中层厚度 (CIMT), 探讨脂联素及 C 反应蛋白与糖尿病患者大血管并发症的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 随机选择 2008-01 ~ 2009-05 我院内分泌科门诊和住院的 2 型糖尿病患者 63 例, 按颈动脉内膜中层厚度将其分两组: CIMT ≥ 1 mm 者为 A 组 (IMT 重度组), 30 例, 男女各 15 例, 年龄 43 ~ 72 (64.93 ± 8.74) 岁; CIMT < 1 mm 者为 B 组 (IMT 轻度组), 33 例, 男 17 例, 女 16 例, 年龄 42 ~ 73 (61.93 ± 8.51) 岁; 另选 28 例健康体检者作为对照 C 组, 男女各 14 例, 年龄 42 ~ 70 (62.03 ± 8.82) 岁。

1.2 诊断标准 所有糖尿病患者均符合 1999 年 WHO 糖尿病的诊断标准, 无自身免疫性疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤、脑血管意外、严重肝肾疾病及急性感染性疾病。

1.3 研究方法

1.3.1 一般资料收集 详细记录每位入选者的性别、年龄、烟酒嗜好、既往病史、家族史、生命体征等临床资料。每位入选者均免冠脱鞋, 穿单衣裤, 由专人测量身高、体重, 静息 15 min 后坐位测量右肱动脉血压 (mmHg)。

1.3.2 一般生化指标测定 禁食 10 ~ 14 h, 次日清

晨抽静脉血测空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS)、葡萄糖耐量 2 h 血糖 (2hPG)、2h 胰岛素 (2hINS) 及胆固醇 (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)、C 反应蛋白、脂联素。血糖采用葡萄糖氧化酶法测定; 血脂用全自动生化分析仪测定; 脂联素采用酶联免疫法测定 (ELISA), 试剂盒购自美国 ADL 公司; RIA 法测定胰岛素; CPR 采用散射比浊法测定。

1.3.3 颈动脉内膜中层厚度测定 采用彩色多普勒超声诊断仪分别测量左右两侧颈总动脉膨大下 1 cm 远近 CIMT (测定膨大处及距此远心 1 cm 和近心 1 cm 三点), 同时观察颈动脉壁是否光滑、有无斑块形成 (斑块定义为局部 CIMT 值 > 1.5 mm), 取左右两侧颈动脉内膜中层厚度的平均值作为研究对象最终的 CIMT 值。

1.3.4 胰岛素抵抗指数计算 采用稳态模型法 (HOMA) 计算胰岛素抵抗数, 计算公式为: $\text{Homa-IR} = (\text{FINS} \times \text{FPG}) / 22.5$ 。

1.4 统计学方法 应用 SPSS13.0 软件进行统计学分析, 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 三组间比较采用方差分析, 均数间两两比较采用 q 检验, 各指标间关系用直线回归分析, 多因素分析采用多元逐步回归法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组临床资料及生化检测指标比较 2 型糖尿病各组的 FPG、2hPG、HDL、LDL 水平与对照组相比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 < 0.01)。见表 1。

表 1 三组临床资料及生化检测指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 (岁)	BMI (kg/m^2)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)
A 组	64.93 ± 8.74	24.00 ± 2.47	125.43 ± 18.89	81.70 ± 10.78	$9.70 \pm 3.06^{\Delta}$	$12.95 \pm 4.62^{\Delta}$
B 组	61.93 ± 8.51	23.21 ± 2.50	122.23 ± 19.56	79.52 ± 10.38	$8.02 \pm 2.81^{*}$	$12.31 \pm 4.22^{\Delta}$
C 组	62.03 ± 8.82	22.94 ± 2.60	118.79 ± 11.58	78.21 ± 8.76	4.42 ± 1.04	5.62 ± 1.12
F	0.952	1.563	21.647	0.526	5.737	4.016
P	> 0.05	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01	< 0.05

续表 1

组 别	FINS(Mu/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)
A 组	14.42 ± 9.89	1.24 ± 0.62	4.95 ± 0.75	0.88 ± 0.27 ^{△*}	3.34 ± 0.92 ^{△*}
B 组	10.15 ± 8.20	1.12 ± 0.56	4.48 ± 0.69	1.16 ± 0.28 [△]	3.04 ± 0.81 [*]
C 组	9.86 ± 5.74	0.98 ± 0.36	4.20 ± 0.78	1.50 ± 0.66	2.53 ± 0.72
<i>F</i>	1.673	3.121	2.472	14.759	7.069
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01

注:与 C 组比较,^{*}*P* < 0.05,[△]*P* < 0.01;与 B 组比较,^{*}*P* < 0.05

2.2 三组 CIMT、APN、CRP、HOMA-IR 比较 2 型糖尿病患者 CIMT 显著高于对照组 (*P* < 0.01)。B 组患者 APN 水平明显低于对照组 (*P* < 0.01),A 组 APN 水平较 B 组显著下降 (*P* < 0.01)。各组内男女 APN 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。B 组患者 CRP 水平明显高于对照组 (*P* < 0.01),B 组 CRP 平高于 B 组 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 三组 CIMT、APN、CPR、HOMA-IR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	HOMA-IR	APN(nmol/ml)	CPR(mg/L)	CIMT(mm)
A 组	5.82 ± 5.45 ^{△▲}	4.55 ± 0.96 ^{△▲}	0.96 ± 0.57 ^{△*}	1.30 ± 0.27 ^{△▲}
B 组	3.25 ± 2.90 [△]	5.61 ± 1.00 [△]	0.71 ± 0.41 [△]	0.81 ± 0.07 [△]
C 组	1.75 ± 0.93	6.84 ± 0.98	0.45 ± 0.22	0.61 ± 0.05
<i>F</i>	9.436	39.305	8.589	134.126
<i>P</i>	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与 C 组比较,[△]*P* < 0.01;与 B 组比较,^{*}*P* < 0.05,[▲]*P* < 0.01

2.3 CIMT 的相关影响因素分析 相关分析显示 2 型糖尿病患者的 CIMT 与 APN、HDL 呈显著负相关,与 HOMA-IR、CRP 呈正相关。此外还显示该三组人群的 APN 与 BMI、HOMA-IR、CRP、CIMT 呈负相关,与 HDL 呈正相关。表明血清脂联素含量降低、HDL 降低,HOMA-IR、CRP 升高是 2 型糖尿病患者 CIMT 增厚的危险因素。见表 3,4。

表 3 CIMT 的相关影响因素分析

相关因素	<i>r</i>	<i>P</i>
APN	-0.474	0.000
HDL	-0.459	0.000
HOMA-IR	0.361	0.012
CRP	0.523	0.004

表 4 APN 的相关影响因素分析

相关因素	<i>r</i>	<i>P</i>
BMI	-0.225	0.032
HOMA-IR	-0.311	0.003
CRP	-0.631	0.001
CIMT	-0.636	0.000
HDL	0.286	0.006

注:*r* 为回归系数,*P* 为概率

2.4 CIMT 影响因素的多元线性逐步回归分析 以 CIMT 为因变量,年龄、性别、BMI、BP、TG、TC、LDL、HDL、FPG、FINS、HOMA-IR、APN、CRP 为自变量,进行多元线性逐步回归分析。进入回归方程的有 FPG (*b* = 0.023, *P* = 0.007)、HDL (*b* = -0.297, *P* = 0.000)、HOMA-IR (*b* = 0.035, *P* = 0.000)、APN (*b* = -0.155, *P* = 0.000)、CRP (*b* = 0.016, *P* = 0.002)。提示上述因素是影响 CIMT 的主要危险因素。

3 讨论

3.1 2 型糖尿病大血管病变与脂联素的相关性研究 正日益受到重视,研究显示脂联素在调节糖、脂代谢、胰岛素抵抗、抗炎和抗动脉粥样硬化等过程中起重要的作用,是人体的保护因子。血浆脂联素水平下降,预示着心血管疾病的风险增加。在动脉粥样硬化过程中,内皮细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞是构成动脉粥样硬化灶的三要素。很多基础研究表明脂联素在糖尿病动脉粥样硬化进展过程的多个环节均有抗炎、抗动脉粥样硬化及对心血管的保护作用^[3,4]。研究为脂联素在生物体内抗动脉粥样硬化的作用提供了直接依据,Matsuda 等^[5]对转基因小鼠-脂联素缺陷[adipo(-/-)]小鼠进行研究,发现其血管损伤后,新生血管内膜的形成是野生型小鼠的 2 倍。Okamoto 等^[6]将由人脂联素产生的腺病毒注射给 apoE 缺陷的小鼠,第 14 天后,动脉窦处的动脉粥样斑块的形成被抑制,免疫组化分析显示腺病毒携带的脂联素转移进了粥样硬化脂质条纹的泡沫细胞内,抑制了动脉粥样斑块的形成。这项实验说明提高血浆脂联素水平能在体内抑制动脉粥样硬化发展。

3.2 颈动脉内膜中层厚度可作为反映个体动脉粥样硬化负荷程度的指标,是大血管病变的一个信号。CIMT 增加是动脉粥样硬化的早期标志,可预测大血管及周围血管疾病的发生,有利于早期心脑血管病及 2 型糖尿病慢性并发症的防治。本研究结果显示,2 型糖尿病患者 CIMT 轻度组血清脂联素水平明

显低于正常对照组,重度组患者血清脂联素水平明显低于轻度患者,提示了脂联素活性降低参与了糖尿病患者动脉粥样硬化的发生发展过程,与郭立新等^[7]的报道一致。

3.3 随着病变研究的不断深入,越来越多的炎症相关因子的发现,炎症学说成为阐述胰岛素抵抗与动脉粥样硬化发病机理的一个重要学说。多项研究表明炎症 CRP 等相继被证实是对动脉粥样硬化具有重要预后意义的炎症标记物^[8]。CRP 在正常范围内的轻度升高提示大血管病变的危险性增加,CRP 影响的可能机理:(1)炎症介质可以激活内皮细胞、巨噬细胞和多形核白细胞释放内皮素-1 及内皮素-1 免疫样激活物,使血管内皮受损。(2)CRP 能直接作用于血管内皮,促进糖化及脂化,终末产物改变血管壁增厚,弹性下降,促进动脉粥样硬化的发展^[9]。(3)炎症因子通过干扰胰岛素 IRS/PI3-K 信号传递通路,导致胰岛素抵抗,胰岛素抵抗、胰岛素敏感性降低又会影晌胰岛素生物活性,导致 CRP 增加合成^[10]。本研究结果显示,2 型糖尿病患者 CIMT 轻度组血清 CRP 水平明显高于正常对照组,重度组患者血清 CRP 水平明显高于轻度组患者,相关分析显示 2 型糖尿病患者 CIMT 与脂联素呈显著负相关,与 CRP 呈正相关,表明血清脂联素水平降低、CRP 水平升高加重了糖尿病患者慢性炎症过程,是 2 型糖尿病患者 CIMT 增厚的危险因素。本研究多元线性逐步回归分析表明,CIMT 的变化与 FPG、HDL、HOMA-IR、脂联素、CRP 有线性回归关系,提示颈动脉内膜中层厚度与血清脂联素、CRP 水平密切相关,血清脂联素水平下降、CRP 水平升高可能是 2 型糖尿病动脉粥样硬化的主要危险因素,参与糖尿病血管病变的发生发展。血清脂联素和 CRP 水平与

动脉粥样硬化密切相关,检测 2 型糖尿病患者的脂联素、CRP 水平对糖尿病病情的发展、心血管并发症的预测及治疗,可能有一定的参考价值。

参考文献

- 1 Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression [J]. Diabetes, 2003, 52 (7): 1779 - 1785.
- 2 赵小玲,邓国宝,刘媛莉,等. 2 型糖尿病大血管病变中血浆脂联素的变化[J]. 广东医学, 2009, 30(5): 71 - 73.
- 3 Tarquini R, Lazzeri C, Laffi G, et al. Adiponectin and the cardiovascular system: from risk to disease [J]. Intern Emerg Med, 2007, 2 (3): 165 - 176.
- 4 Hattori Y, Suzuki M, Hattori S, et al. Globular adiponectin upregulates nitric oxide production in vascular endothelial cells [J]. Diabetologia, 2003, 46(11): 1543 - 1549.
- 5 Matsuda M, Shimomura I, Sata M, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis [J]. J Biol Chem, 2002, 277(40): 37487 - 37491.
- 6 Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. Circulation, 2002, 106(22): 2767 - 2770.
- 7 郭立新,初明峰,潘琦,等. 血清脂联素水平与 2 型糖尿病患者颈动脉内中膜厚度变化关系的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15(12): 724 - 726.
- 8 O'Connell BJ, Denis M, Genest J. Cellular Physiology of cholesterol efflux in vascular endothelial cells [J]. Circulation, 2004, 110(18): 2881 - 2888.
- 9 Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein [J]. Circulation, 2002, 105(16): 1890 - 1896.
- 10 张松管,严孙杰,刘新秀,等. 糖代谢紊乱患者的血管内皮细胞功能变化 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(1): 11 - 14.

[收稿日期 2010-06-23][本文编辑 宋卓孙 韦颖]

《中国临床新医学》杂志投稿须知

凡投本刊的稿件,务请补全以下内容与项目:

1. 中文摘要、关键词(按规范格式书写)。
2. 英文题目,作者(汉拼),英文单位名称,英文摘要和关键词(按规范格式书写)。
3. 论文的统计学处理方法。
4. 单位投稿介绍信。
5. 作者简介(姓名、出生年月、性别、学历、学位、职称、研究方向)。
6. 须寄(送)A4 纸打印稿一份,并发电子邮件到本编辑部。
6. 第一作者联系地址、邮编、电话和 E-mail。

· 本刊编辑部 ·