论著

文章编号:1000-5404(2009)05-0454-03

血清内脂素在2型糖尿病合并冠心病中的临床意义

柴若楠[1],吕肖峰[1],张绍维[2],阎 鸿[3],李鹏飞[4],刘 静[5],王 巍[2],罗 晶[2],徐涤非[2],高 伟[2] ([1]北京军区总医院内分泌科,北京 100000;解放军202医院:[2]内分泌科,[3]急诊科,沈阳 110005;[4]沈阳医学院环境教研室,沈阳 110031;[5]第三军医大学新桥医院检验科,重庆 400038)

摘 要:目的 分析血清内脂素在2型糖尿病及其合并冠心病中的变化,并探讨内脂素与糖尿病或/和冠心病的相关关系。**方法** 依据WHO的糖尿病诊断标准随机选择2型糖尿病(T2DM)患者61例,经心电图及冠脉造影检查分为:单纯T2DM组(DM)18例、T2DM合并冠心病(CHD)组(DC)43例以及正常对照组(NC)29例,其中DM组均为新诊断患者。经统计学分析3组间一般资料具有可比性。**结果** DM组及DC组血清内脂素浓度水平显著高于健康人对照组($t=4.992\ 1$, $P<0.05$; $t=4.722$, $P<0.05$)。DC组患者血清内脂素水平与DM组对照组有显著下降($t=4.236$, $P<0.05$)。**结论** 2型糖尿病患者内脂素水平下降可能提示冠心病的发生或加重,在2型糖尿病合并冠心病诊断和治疗中可能具有一定的意义。

关键词: 糖尿病;内脂素;2型糖尿病合并冠心病;降糖作用

中图法分类号: R341; R541.402; R587.106 **文献标识码:** A

Correlation of blood serum visfatin with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary artery disease

CHAI Ruo-nan[1], LU Xiao-feng[1], ZHANG Shao-wei[2], YAN Hong[3], LI Peng-fei[4], LIU Jing[5], WANG Wei[2], LUO Jing[2], XU Di-fei[2], GAO Wei[2] ([1]Department of Endocrinology, General Hospital of Beijing Military Command, Beijing 100000; [2]Department of Endocrinology, [3]Emergency Department, No. 202 Hospital of PLA, Shenyang 110005; [4]Department of Environementology, Shenyang Medical College, Shenyang 110031; [5]Department of Laboratory Medicine, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective To study the level changes of blood serum visfatin during the development of coronary artery disease (CAD) in type 2 diabetes mellitus patients, and to find out the relationship of visfatin with type 2 diabetes mellitus (T2DM) caused CAD. **Methods** According to WHO Diabetes Mellitus diagnosis standard, 61 T2DM patients were selected randomly. By electrocardiogram and angiography, the patients were divided into 2 groups: T2DM ($n=18$) and T2DM complicated with CAD (DC, $n=43$). Another 29 healthy subjects were included as normal controls. Blood serum visfatin, fast plasma glucose, blood fat and glycosylated hemoglobin were detected for all subjects and insulin resistance index was also calculated. Their waist, hip, height, body weight, course of disease, age and BMI were recorded. **Results** Visfatin concentration of T2DM group and DC group was much higher than that of normal controls ($t=4.992\ 1$, $P<0.05$; $t=4.722$, $P<0.05$), and visfatin concentration of DC group was significantly lower than that of T2DM group ($t=4.236$, $P<0.05$), suggesting insulin resistance index was independently related to visfatin. The concentration of blood serum visfatin was correlated with glycosylated hemoglobin, BMI, blood fat and insulin resistance index, but not with course of disease and age. **Conclusion** That elevated blood serum visfatin in T2DM patients started decreasing indicates the development or aggravation of CAD. Visfatin will play a role in the diagnosis, prevention and treatment of T2DM complicated with CAD.

Key words: diabetes mellitus; visfatin; type 2 diabetes mellitus related coronary artery disease; hypoglycemic effect

内脏脂肪素(visfatin),或称内脂素,是由日本大阪大学的学者在2005年1月发现的[1]。随着对内脂素研究的不断深入,对它的生物学作用的了解越来越多。内脂素具有类胰岛素样的降糖作用。有研究表明,内脂素水平的升高对2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者有一定的降糖作用。但研究表明,内脂素浓度在T2DM患者中存在差异[2]。近年来许多的国内外文献报道内脂素与T2DM有显著相关性,但对

作者简介:柴若楠,女,辽宁省沈阳市人,彝族,硕士研究生,主治医师,主要从事糖尿病大血管病方面的研究,E-mail:lilypad_224@yahoo.com.cn

通信作者:吕肖峰,电话:(010)66721629

收稿日期:2008-07-16;修回日期:2008-10-12

内脂素与 T2DM 合并冠心病(coronary artery disease, CAD)是否存在关联还少见相关的研究。本研究通过对 T2DM 合并冠心病患者中血清内脂素水平的改变,了解内脂素与 T2DM 合并冠心病的关系。从而探讨血清内脂素水平是否会作为 T2DM 合并冠心病的预测指标提供实验依据。

1　对象与方法

1.1　临床资料

研究对象均为 2007 年 10 月 7 日至 2008 年 3 月 1 日解放军 202 医院内分泌科病房及门诊收治的患者。依 1999 年 WHO 的糖尿病诊断标准确诊 T2DM 61 例,经病史询问、相关检测和冠脉造影分为:①单纯 T2DM 组(DM)18 例,男性 11 例,女性 7 例,年龄(45 ±7)岁,BMI(24.12 ±2.45) kg/m^2,血压(126 ±2)/(75 ±7) mmHg。②T2DM 合并 CHD 组(DC)43 例,男性 26 例,女性 17 例,年龄(53 ±8)岁,BMI(24.58 ±3.07) kg/m^2,血压(128 ±10)/(76 ±7) mmHg。③正常对照组(NC)29 例,男性 15 例,女性 14 例,年龄(49 ±8)岁,BMI(23.13 ±2.83) kg/m^2,血压(125 ±10)/(75 ±7) mmHg。排除甲亢、糖尿病、痛风病史及家族史。经统计学处理,3 组间一般资料具有可比性。

1.2　方法

1.2.1　Visfatin 的测定　　人血清 visfatin:酶联免疫吸附方法(ELISA)。

1.2.2　生化指标的测定　　空腹血浆葡萄糖测定:葡萄糖氧化酶法;血脂:酶法(其中 HDL-CLDL-C 用硫酸葡聚糖锰沉淀法及公式计算);糖化血红蛋白测定:高压液相法。

1.2.3　生理指标测定　　测定受试对象的腰围、臀围、身高、体重、询问患者的病程、年龄并计算 BMI。

1.2.4　胰岛素抵抗指数　　用稳态模型(HOMA-MODEL)计算 HOMA-IR 来评价胰岛素抵抗程度,公式如下。

HOMA-IR = FINS(mU/L) × FPG(mmol/L)/22.5

1.3　统计学处理

采用 SPSS 11.5 统计分析软件,计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,呈偏态分布数据作自然对数转换后进行统计分析,采用 t 检验、方差分析、直线相关分析及多元逐步回归。

2　结果

2.1　3 组间内脂素及临床各检测指标的比较

结果见表 1。单纯 T2DM 患者与合并冠心病患者血清内脂素水平无显著差异($t = 4.236$, $P > 0.05$);T2DM 患者血清内脂素水平与正常人相比,显著增高($t = 4.992$, $P < 0.05$);冠心病患者血清内脂素水平与正常人相比,显著增高($t = 4.722$, $P < 0.05$)。进行多元逐步回归分析后显示 HOMA-IR 与内脂素水平独立相关。

表 1　3 组间临床和生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HOMA-IR	HbA1c(%)	内脂素(μg/ml)
单纯 T2DM 组	18	1.37 ±0.57[a]	7.1 ±0.9	438.530 1 ±122.409 7[a]
T2DM 合并 CHD 组	43	1.67 ±0.54[a]	9.0 ±0.9[a]	414.900 7 ±144.644 8[a]
正常对照组	29	0.33 ±0.58	4.6 ±0.7	264.323 0 ±112.430 2

a:$P < 0.05$,与正常对照组比较

2.2　相关分析

血清内脂素含量与糖化血红蛋白、病程、BMI、血脂、年龄、HOMA-IR 的相关系数分别为 0.363、0.042、0.973、0.342、0.103、0.300,P 值分别为 0.026、0.745、0.000、0.021、0.041、0.335。说明血清内脂素与糖化血红蛋白、BMI、血脂及 HOMA-IR 有相关性,与病程及年龄不相关。

3　讨论

近年来,脂肪细胞所分泌的瘦素、脂联素、内脂素、肿瘤坏死因子等脂肪因子的发现,彻底改变了过去只把脂肪组织看作被动的燃料储存库或组织器官充填料的传统观点,目前普遍认为脂肪组织是一个巨大的内分泌系统,它分泌多种活性因子参与神经-内分泌-免疫网络的调节,脂肪细胞内分泌功能的失调在胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生、发展中起着极其重要的作用[2],临床和实验研究表明对部分脂肪细胞因子的干预,可以直接或间接的改善胰岛素抵抗,影响 2 型糖尿病的发生。

内脂素是一种新近发现的具有结合并激活胰岛素受体、模拟胰岛素作用的肽类激素,只要由内脏脂肪分泌产生,与先前在淋巴细胞中发现的一种称为前 B 细胞克隆增强因子的免疫系统蛋白结构一致,在糖脂代谢方面发挥多种生物学效应。研究报道重组内脂素能增强 3T3-L1 脂肪细胞和 L6 肌细胞对葡萄糖的摄取,抑制 H4IIEC3 肝细胞葡萄糖的释放[2],将重组内脂素注入胰岛素抵抗的肥胖小鼠和有胰岛素分泌缺陷的小鼠中,可以使血糖水平显著下降,这种效果与注射胰岛素类似,将编码内脂素基因的质粒转染到小鼠体内以观察内脂素的长期作用,发现血糖和胰岛素水平均显著下降,敲除内脂基因的小鼠其内脂素水平下降,血糖浓度升高,而胰岛素水平没有明显变化[3]。

本研究结果显示:与正常对照组比较,糖尿病合并冠心病患者血清内脂素水平、T2DM 患者血清内脂素水平均显著增高。高内脂素是 T2DM 的独立危险因素[4]。

DC 组患者内脂素水平低于 DM 组,在 T2DM 患者中,已升高的内脂素水平下降提示可能是冠心病开始的信号。内脂素具有很好的类胰岛素活性,可以降低血浆葡萄糖水平[5],还能够促进脂肪的合成和聚集,在肥胖和糖尿病的发生、发展中起着重要作用。此外,循环中的内脂素浓度随着血糖的升高而升高[6]。研究表明,在 T2DM 患者中,血浆内脂素的水平和内脂素 mRNA 表达均明显升高[7]。Hammarstedt 等[8]在研究中发现,内脂素具有类胰岛素样的降血糖作用,但内脂素的胰岛素样降糖作用机制与胰岛素的作用机制是不同的[8],是完全独立的胰岛素的作用途径。在降糖治疗方面,有研究表明,血浆中升高的内脂素水平对 T2DM 患者有一定的降糖作用。在目前的研究中,T2DM 组和非糖尿病组相比,T2DM 组的血浆内脂素浓度明显升高,这与 Chen 等[3]的研究结果相似。他的

研究显示,内脂素浓度在T2DM中存在差异。此外,在另一项样本相对较少的研究中,与健康人对照组相比,血浆内脂素浓度以及脂肪组织中mRNA水平,T2DM中均升高[8]。

血清内脂素与糖化血红蛋白、BMI、血脂有相关性,与病程及年龄不相关。因此,T2DM的临床治疗应是综合性的,控制体重、延缓T2DM易感人群的发病、控制血糖,从而降低相关并发症的发生。

DC组与T2DM组相比内脂素水平降低,提示T2DM合并冠心病患者内脂素水平下降。但确切机制有待进一步探讨。

参考文献:

[1] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, *et al*. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. Science, 2005, 307(5708): 426-430.

[2] 杨 媚,杨刚毅,李 玲,等. 不同糖耐量个体血浆内脂素水平的变化[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(3): 245-247.

[3] Chen M P, Chung F M, Chang D M, *et al*. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(1): 295-299.

[4] Kong W J, Wei J, Abidi P, *et al*. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins [J]. Nat Med, 2004, 10(12): 1344-1351.

[5] Dogru T, Sonmez A, Tasci I, *et al*. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 76(1): 24-29.

[6] Xie H, Tang S Y, Luo X H, *et al*. Insalin-like effects of visfatin on human osteoblasts[J]. Calcif Tissue Int, 2007, 80(3): 201-210.

[7] Haider D G, Schaller G, Kapiotis S, *et al*. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin[J]. Diabetologia, 2006, 49(8): 1909-1914

[8] Hammarstedt A, Pihlajamaki J, Rotter-Sopasakis V, *et al*. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(3): 1181-1184.

(编辑 汪勤俭)

(上接453页)

1.7 疗效评价标准

参照世界卫生组织(WHO)1973年推荐的氯喹临床敏感性4周观察法评价疗效。以平均疟原虫转阴时间、平均退热时间、治愈率和原虫复燃率作为疗效评价和比较的指标。评价标准如下:①治愈:血中疟原虫无性体在服药7 d内消失,28 d内无复燃;②有效但复燃:血中疟原虫无性体在服药7 d内消失,但28 d内复燃;③低效:血中疟原虫无性体在服药后48 h显著减少(减少幅度>75%),但7 d内不消失;④无效:血中疟原虫无性体在服药后48 h减少不到75%或反而增多。

1.8 统计学处理

采用SPSS 12.0统计软件进行分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验和 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效

治疗组患者的疟原虫转阴时间为(37.0±15.7)h,退热时间为(16.8±6.5)h,观察28 d的治愈率为93.3%,疟原虫复燃率为6.7%(2/30),复燃时间为19、21d,各1例;对照组患者的疟原虫转阴时间为(46.3±17.1)h,退热时间为(21.4±7.5)h,观察28 d的治愈率为90.0%,疟原虫复燃率为10.0%(3/30),复燃时间为16、21、24 d,各1例。治疗组疟原虫阴转时间及退热时间均显著短于对照组($P<0.01$)。治疗组治愈率、复燃率及复燃时间与对照组比较均无统计学差异($P>0.05$)。

2.2 不良反应

治疗组患者服药后有3例出现恶心、腹痛、面部麻木,对照组服药后2例患者出现恶心、食欲不振,1例患者出现腹泻,2组不良发应发生率均为10%,无统计学差异($P>0.05$)。上述症状均较轻微,未经特殊处理自然消失。治疗前后红细胞计数、白细胞计数及分类未见明显异常。

3 讨论

氟喹是一种裂殖体杀虫剂,是预防和治疗疟疾的有效药物,临床应用较为广泛。但甲氟喹在治疗剂量下有时可出现胃肠道反应、中枢神经系统副作用,在某些罕见病例中甚至可引起自杀倾向[2],因此禁用于抑郁症发作、广泛性焦虑症以及精神异常的患者。维和人员精神压力较大,抑郁症等精神疾病发病率较高,因此甲氟喹的应用受到了一定限制。

双氢青蒿素是我国研发的青蒿素类衍生物。青蒿素具有选择性杀灭红内期疟原虫的作用,可以抑制疟色素的聚集,而其选择性烷化蛋白质的作用,目前被认为是其导致疟原虫死亡的重要原因[3]。双氢青蒿素属于短效抗疟药,具有高效、速效、低毒等特点,但只有5~7 d疗程才能获得高治愈率。磷酸哌喹与氯喹同属4-氨基喹啉类药物,但其效价优于氯喹,而毒性明显低于氯喹,是一种长效抗疟药,3 d的治愈率可达90%以上[4];但其不足之处是单药应用容易产生抗药性,而且起效也明显慢于青蒿素类药物,特别是在全球多重抗药性蔓延形式之下,其应用更受到限制。双氢青蒿素和磷酸哌喹组成的复方制剂正好取长补短,通过不同的作用途径,既克服了哌喹起效慢的缺点,又弥补了双氢青蒿素长疗程的不足,同时还避免了单药抗药性的产生。该药物携带方便,服用时较易监管,在退热时间、原虫阴转等方面疗效满意,可以考虑作为热带维和任务区治疗无并发症恶性疟疾的首选药物。

关键词:疟疾;青蒿素;甲氟喹

中图法分类号:R531.305 **文献标识码**:B

参考文献:

[1] Baird J K, Hoffman S L. Primaquine therapy for malaria[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(9): 1336-1345.

[2] Dow G, Bauman R, Caridha D, *et al*. Mefloquine induces dose-related neurological effects in a rat model[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2006, 50(3): 1045-1053.

[3] 王 红, 王京燕. 青蒿素类抗疟药的作用机制及耐药机制研究进展[J]. 国外医学:药学分册, 2007, 34(3): 187-189, 193.

[4] Daivs T M, Hung T Y, Sim I K, *et al*. Piperaquine: a resurgent antimalarial drug[J]. Drags, 2005, 65(1): 75-87.

(编辑 张 维)