论著

文章编号:1000-5404(2010)04-0372-04

老年2型糖尿病患者血清脂联素和早期动脉粥样硬化的关系

杨 缙[1,2],邓华聪[1],廖 璞[2] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院内分泌科[1];400016 重庆,重庆市第三人民医院老年科[2])

[摘要] **目的** 分析老年2型糖尿病患者血清脂联素水平和早期动脉粥样硬化的关系。**方法** 将55例老年2型糖尿病患者根据颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness,CIMT)进行分组,29例CIMT≤0.9 mm的2型糖尿病患者为非动脉粥样硬化组,另外26例CIMT>0.9 mm或发现动脉斑块的2型糖尿病患者为动脉粥样硬化组,并配对选取25例非糖尿病的健康者为对照组。同时收集入选者的临床资料,包括年龄、性别、体质量指数(BMI)、踝臂指数(ABI)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血糖、空腹血脂以及胰岛素等生化指标,并计算稳态模型(Homa Model)的胰岛素抵抗指数Homa IR=(FINS×FPG)/22.5,取其自然对数值;用酶联免疫法测定入选者的血清脂联素。**结果** (1)动脉粥样硬化组的血清脂联素显著低于非动脉粥样硬化组及对照组。(2)相关性研究显示脂联素与血糖、HbA1c、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、CIMT负相关($r=-0.30$,$r=-0.32$,$r=-0.23$,$r=-0.66$,$r=-0.83$,$r=-0.63$,$r=-0.77$,$r=-0.33$;$P<0.01$),而与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、踝臂指数正相关($r=0.89$,$r=0.35$;$P<0.01$)。(3)多元逐步回归分析显示低密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇是影响血清脂联素水平的独立因素。**结论** 在老年2型糖尿病患者中,血清脂联素降低与动脉粥样硬化密切相关。

[关键词] 2型糖尿病;脂联素;颈总动脉内中膜厚度;动脉粥样硬化

[中图法分类号] R341.32;R543.502;R587.1 **[文献标志码]** A

Correlation between serum adiponectin and early atherosclerosis in aged patients with type 2 diabetes mellitus

Yang Jin[1,2], Deng Huacong[1], Liao Pu[2] ([1]Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China; [2]Department of Geriatrics, Third Chongqing People's Hospital, Chongqing, 400014, China)

[Abstract] Objective To study the correlation between serum adiponectin and early atherosclerosis in aged patients with type 2 diabetes mellitus (DM). Methods Fifty-five aged patients with type 2 DM, enrolled in this study, were divided into non-atherosclerosis group with their carotid intima-media thickness (CIMT) ≤ 0.9 mm ($n=29$) and atherosclerosis group with their CIMT >0.9 mm ($n=26$). Twenty-five healthy individuals served as a control group. Clinical data including age, sex, BMI, ABI, HbA_{1c}, fasting glucose and insulin were collected. Insulin resistance index in Homa model was calculated following the equation: Homa IR = FINS×FPG)/22.5. Serum adiponectin level was measured by ELISA. Results The serum adiponectin level was significantly lower in atherosclerosis group than in non-atherosclerosis and control groups ($P<0.01$). The adiponectin level was negatively correlated with the levels of glucose, HbA_{1c}, hs-CRP, TC, LDL-C, TG and CIMT but positively correlated with HDL-C and ABI ($P<0.05$). Multiple stepwise regression analysis showed that LDL-C and HDL-C were the independent factors influencing the serum adiponectin level. Conclusion Low serum adiponectin level is correlated with atherosclerosis in aged type 2 DM patients.

[Key words] type 2 diabetes mellitus; adiponectin; carotid intima-media thickness; atherosclerosis

Supported by the National Natural Science Foundation of China(30771038,30570744 and 30370670). Corresponding author: Deng Huacong, Tel: 86-23-68801314, E-mail: deng_huacong@yahoo.com.cn

动脉粥样硬化性疾病是糖尿病的重要血管并发症和致死原因,占糖尿病患者死亡原因的60%~70%,所以对糖尿病患者进行早期动脉病变检查非常重要[1-4]。脂联素(又名Acrp30,APM1,adiponectin)是新发现的由脂肪细胞分泌的一种糖蛋白,占全部血清蛋白成分的0.01%,正常人血浆浓度为1.9~17.0

[基金项目] 国家自然科学基金(30771038,30570744,30370670)

[通信作者] 邓华聪,电话:(023)68801314, E-mail:deng_huacong@yahoo.com.cn

(8.9±1.5)mg/L。其可提高胰岛素敏感性,在血管硬化性疾病中起到保护作用。本研究旨在探讨脂联素与动脉粥样硬化的关系。

1 资料与方法

1.1 对象

选取2007年6月至2008年2月在重庆市第三人民医院老年科住院的新发糖尿病或病程在3年以内的糖尿病患者55例,根据颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CIMT)进行分组。29例CIMT≤0.9 mm的2型糖尿病患者为非动脉粥样硬化组;另外26例CIMT>0.9 mm的2型糖尿病患者为动脉粥样硬化组;并配对选取本院体检中心25例非糖尿病的健康者为对照组。依据1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准分组,糖尿病组无酮症、高渗状态及感染,均无心、肝、肾、甲状腺、垂体、肾上腺等脏器疾病。同时所有入选者未应用胰岛素、羟甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶抑制剂、噻唑烷二酮类及抗氧化药物。3组年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$,表1)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 受试者于清晨平静状态下测量身高、体质量,计算体质量指数(BMI)。收集空腹血清标本检测糖化血红蛋白(HbA1c)、血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、胰岛素,之后进食75 g葡萄糖,检测2 h血糖(2 hBG)和胰岛素。

1.2.2 血清脂联素测定 禁食过夜后于次晨抽取空腹静脉血3 ml,分离血清,-20 ℃保存,一次性测定血清脂联素含量(采用酶免疫法试剂盒,美国ADLITTERAM DAGNOSTIC LABORATORIES,试剂批内差异<4.5%,批间差异<6.5%)。实验各步骤严格按照说明书进行。

1.2.3 CIMT的评估 由同一位专业医师运用高分辨率彩色血管多普勒超声仪(美国GE公司,logiq500)进行颈动脉超声检查,探头频率5~12 MHz。测量扫描图像中两条分别代表颈动脉腔内膜表面和外膜上层之回声线前缘之间的垂直距离作为CIMT。在双侧颈总动脉膨大处下方10 mm处测定CIMT值,如遇斑块则测量其下方的CIMT,计算两侧的平均值,记为CIMT。

1.2.4 ABI的评估 选用福田公司VS-1000血压脉搏测量装置。受试者于测量时脱去鞋袜,仰卧位休息数分钟,保持室内安静及温度恒定,而后开始测试,计算两侧的平均值,记为ABI。

1.3 统计学处理

运用SPSS 13.0统计软件进行分析,数据以$\bar{x}\pm s$表示。组间比较采用单因素方差分析;两变量相关分析运用Pearson相关;简单线性回归分析采用多元逐步线性回归模型进行。

2 结果

2.1 各组基本资料及临床代谢指标的比较

动脉粥样硬化组的脂联素(APN)明显低于非动脉粥样硬化组和对照组,并且3组间的差异均有统计学意义($P<0.05$,表1)。动脉粥样硬化组CIMT、脂联素、空腹血糖、PBG、hs-CRP、TC、TG、LDL-C、HDL-C、踝臂指数等与对照组和非动脉粥样硬化组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$,表1)。

2.2 相关分析

空腹血糖、糖负荷后2 h血糖、HbA1c、高敏C反应蛋白、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、CIMT与脂联素之间存在显著负相关($r=-0.30$,$r=-0.32$,$r=-0.23$,$r=-0.66$,$r=-0.83$,$r=-0.77$,$r=-0.63$,$r=-0.33$;$P<0.01$)。高密度脂蛋白胆固醇、踝臂指数与脂联素之间存在显著正相关($r=0.89$,$r=0.35$P;$P<0.01$)。

2.3 回归分析

以脂联素为因变量,以空腹血糖、糖负荷后2 h血糖、HbA1c、高敏C反蛋白、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、空腹胰岛素、HOMA-IR、CIMT、踝臂指数为自变量进行多元逐步回归分析显示,低密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇是脂联素的独立危险因素($P<0.01$)。所建立的回归方程为 $Y=1.092\,953+2.303\,673X_1-0.223\,81X_2$(Y:脂联素;$X_1$:高密度脂蛋白胆固醇;$X_2$:低密度脂蛋白胆固醇)。

表1 各组一般资料和代谢指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n(男/女)	年龄(岁)	CIMT(mm)	脂联素(mg/L)	空腹血糖(mmol/L)	PBG(mmol/L)	HbA1c(%)	hs-CRP(mg/L)
对照组	25(16/9)	78.5±6.56	0.90±0.10	3.12±1.03	4.99±0.74	6.37±0.98	5.53±0.55	4.02±7.74
糖尿病组								
非动脉粥样硬化	29(22/7)	81.03±5.46	0.87±0.05	2.59±0.58	5.35±1.17	8.06±2.79	6.17±1.47	4.84±4.78
动脉粥样硬化	26(19/7)	82.04±7.60	1.22±0.06[bd]	2.18±0.58[bc]	7.17±2.23[bd]	11.26±4.95[bd]	6.76±1.47[b]	14.17±11.56[bd]

组别	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	Fins(mU/ml)	HOMA-IR	BMI(kg/m^2)	踝臂指数
对照组	4.43±1.91	1.40±0.54	2.49±0.95	1.04±0.12	10.70±3.32	1.37±0.43	22.87±1.55	1.04±0.13
糖尿病								
非动脉粥样硬化	4.36±0.86	1.32±0.59	2.36±0.69	0.98±0.19	13.75±6.17	1.78±0.82[a]	24.22±2.79[a]	1.03±0.10
动脉粥样硬化	5.28±1.12[bd]	1.89±0.80[bd]	2.98±0.80[ad]	0.73±0.31[bd]	13.63±5.92	1.88±0.86[a]	24.20±2.06[a]	0.83±0.12[bd]

CIMT:颈动脉内中膜厚度;PBG:糖负荷后2 h血糖;hs-CRP:高敏C反蛋白;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;Fins:空腹胰岛素;HOMA-IR:稳态模型(Homa Model)的胰岛素抵抗指数

a:$P<0.05$, b:$P<0.01$,与对照组比较; c:$P<0.05$, d:$P<0.01$,与非动脉粥样硬化组比较

3 讨论

糖尿病是全球范围内的严重医学问题,近几十年来,2型糖尿病全球发病率急剧增加,截至2007年,中国已有3 980万糖尿病患者,预计2025年将突破5 930万[5]。心血管疾病是糖尿病的严重并发症,包括动脉粥样硬化、高血压病、冠心病等。颈动脉超声检查是目前诊断动脉粥样硬化的重要无创手段并可作为血管性疾病的筛查指标[6]。颈动脉内膜中层厚度是早期动脉粥样硬化的明确的超声标志并可反映全身动脉粥样硬化状况,大规模研究亦显示颈动脉内膜中层增厚是心血管事件的有效预测因子[7,8]。本课题根据相关研究[9,10]及2007年欧洲高血压指南关于动脉粥样硬化的评定标准选取颈动脉内膜中层厚度(CIMT)0.9 mm作为糖尿病患者存在动脉粥样硬化的分组指标以评估脂联素与动脉粥样硬化的关系。

脂联素是由脂肪细胞分泌在血浆中含量最为丰富的脂肪细胞因子。多项动物和人体研究提示脂联素可通过激活肌肉和肝脏细胞脂联素受体使蛋白激酶(AMPK)磷酸化而增加胰岛素敏感性,改善空腹及餐后血糖,刺激葡萄糖分解并抑制糖原异生[11,12]。本研果显示空腹血糖、餐后2 h血糖、HbA1c和脂联素呈显著负相关($r=-0.30$,$r=-0.32$,$r=-0.23$;$P<0.01$)。

在本研究中动脉粥样硬化组的CIMT、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇明显高于非动脉粥样硬化组和对照组,而脂联素和高密度脂蛋白胆固醇的结果与之相反;并且非动脉粥样硬化组的脂联素与对照组之间无显著差异。这表明伴有大血管病变的2型糖尿病患者的脂联素水平明显低于无大血管病变的2型糖尿病患者,并且总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、CIMT与脂联素之间存在显著负相关($r=-0.83$,$r=-0.77$,$r=-0.63$,$r=-0.33$;$P<0.01$);高密度脂蛋白胆固醇与脂联素之间存在显著正相关($r=0.89$,$r=0.35$;$P<0.01$);而回归分析显示低密度脂蛋白胆固醇与高密度脂蛋白胆固醇是脂联素的独立危险因素。进一步表明脂联素与糖尿病动脉粥样硬化的形成密切相关。高分子量脂联素可抑制肝细胞载脂蛋白B、E而刺激载脂蛋白A-I(apoA-I)的分泌;同时脂联素可增加ATP结合盒转运蛋白A1(ABCA1)的表达,而该膜蛋白可将细胞内的胆固醇转运至HDL及apoA-I,因而脂联素可刺激HDL合成并将胆固醇由外周组织逆转运至肝脏后通过胆汁排出体外而影响血脂代谢。

动脉粥样硬化被认为是一种炎性疾病[13],而hs-CRP是由肝脏产生的急性时相蛋白,是反映炎症的非特异性敏感指标;它不仅是心血管疾病的独立危险因素,而且也是动脉粥样硬化的重要调节因子[14],大量流行病学研究发现CRP在动脉粥样硬化中起重要作用[15]。本研究亦显示动脉粥样硬化组的hs-CRP明显高于非动脉粥样硬化组和对照组,并且与脂联素之间存在显著负相关($r=-0.66$,$P<0.01$),表明脂联素具有抗炎作用。

踝臂指数(ABI)是检查糖尿病患者外周动脉疾病的简易方法[16],为上臂血压与脚踝血压的比值,在2007年欧洲高血压指南中将其作为判断亚临床靶器官损伤的新增指标,并将其降低作为动脉硬化性疾病的一种相对简便的标志。本研究动脉粥样硬化组的ABI为0.83 ± 0.12,明显低于非动脉粥样硬化组和对照组,与脂联素正相关,说明该指标与CIMT具有相关性,也可以作为早期动脉粥样硬化的筛查指标。

综上所述,在老年2型糖尿病患者中,血清脂联素降低与动脉粥样硬化密切相关,相关分析提示脂联素与糖、脂代谢关系密切,这与多项临床研究证实脂联素是早期动脉粥样硬化的标志,并且脂联素水平与CIMT负相关[17-21]的结论相一致。本研究提示脂联素可作为干预动脉粥样硬化的重要指标,寻求新的药物改善脂联素及其受体水平是延缓糖尿病患者动脉粥样硬化的新途径。

参考文献:

[1] 郭立新, 潘琦, 初明峰, 等. 高同型半胱氨酸血症与糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度关系及强化控制的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(1): 19-22.

[2] 侯建明, 林庆明, 李建卫, 等. 对伴微量白蛋白尿2型糖尿病患者动脉粥样硬化的早期干预[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(6): 537-538.

[3] 卢曙芳, 沈建国, 朱麒钱, 等. 2型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度与细胞间黏附分子1、C反应蛋白的相关性[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2006, 22(4): 358-359.

[4] 艾智华, 房殿春, 张忠辉. 脂联素基因Gly15Gly多态性与糖尿病大血管病变的关系[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(6): 536-538.

[5] International Diabetes Federation. Diabetes Atlas[M]. 3rd ed. Brussels: Hoorens Printing NV, 2007: 36.

[6] Lester S J, Eleid M F, Khandheria B K, *et al*. Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score as indications of subclinical atherosclerosis[J]. Mayo Clin Proc, 2009, 84(3): 229-233.

[7] Parikh A, Daneman D. Is carotid ultrasound a useful tool in assessing cardiovascular disease in individuals with diabetes? [J]. Diabetes Technol Ther, 2004, 6(1): 65-69.

[8] Zielinski T, Dzielinska Z, Januszewicz A, *et al*. Carotid intima-media thickness as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients with coronary artery disease[J]. Am J Hypertens, 2007, 20(10): 1058-1064.

[9] Ludwig M, von-Petzinger-Kruthoff A, von-Buquoy M, *et al*. Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and thera-

peutic endpoint[J]. Ultraschall Med, 2003, 24(3): 162-174.
[10] Lim T K, Lim E, Dwivedi G, *et al*. Normal value of carotid intima-media thickness--a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2008, 21(2): 112-116.
[11] Fernandez M L. The metabolic syndrome[J]. Nutr Rev, 2007, 65(6 Pt 2): S30-S34.
[12] Brooks N L, Moore K S, Clark R D, *et al*. Do low levels of circulating adiponectin represent a biomarker or just another risk factor for the metabolic syndrome? [J]. Diabetes Obes Metab, 2007, 9(3): 246-258.
[13] Szmitko P E, Wang C H, Weisel R D, *et al*. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I[J]. Circulation, 2003, 108(16): 1917-1923.
[14] Verma S, Szmitko P E, Ridker P M. C-reactive protein comes of age [J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2005, 2(1): 29-36.
[15] Pepys M B, Hirschfield G M, Tennent G A, *et al*. Targeting C-reactive protein for the treatment of cardiovascular disease[J]. Nature, 2006, 440(7088): 1217-1221.
[16] Norman P E, Davis W A, Bruce D G, *et al*. Peripheral arterial disease and risk of cardiac death in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study[J]. Diabetes Care, 2006, 29(3): 575-580.
[17] Pilz S, Horejsi R, Moller R, *et al*. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(8): 4792-4796.
[18] Lo J, Dolan S E, Kanter J R, *et al*. Effects of obesity, body composition, and adiponectin on carotid intima-media thickness in healthy women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(5): 1677-1682.
[19] Nilsson P M, Engstrom G, Hedblad B, *et al*. Plasma adiponectin levels in relation to carotid intima media thickness and markers of insulin resistance[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(12): 2758-2762.
[20] Dullaart R P, de-Vries R, van-Tol A, *et al*. Lower plasma adiponectin is a marker of increased intima-media thickness associated with type 2 diabetes mellitus and with male gender[J]. Eur J Endocrinol, 2007, 156(3): 387-394.
[21] Behre C J, Brohall G, Hulthe J, *et al*. Are serum adiponectin concentrations in a population sample of 64-year-old Caucasian women with varying glucose tolerance associated with ultrasound-assessed atherosclerosis? [J]. J Intern Med, 2006, 260(3): 238-244.

(**收稿**:2009-09-29;**修回**:2009-11-22)
(编辑 汪勤俭)

文章编号:1000-5404(2010)04-0375-01

个案与短篇

小细胞肺癌合并胰腺病变的治疗体会

李作生,郑贸根,王国臣 (063000 河北 唐山,华北煤炭医学院附属医院胸心外科)

[关键词] 小细胞肺癌;胰腺癌;胰腺炎
[中图法分类号] R734.2 **[文献标志码]** B

2008年3月,我科收治1例小细胞肺癌合并胰腺病变患者,病情复杂,报告如下。

1 临床资料

患者,男性,52岁,首发症状为无明显诱因腹痛。入院查血淀粉酶及尿淀粉酶均高,胰腺CT及MRI均提示胰头增大,直径约6 cm,考虑胰腺炎,不除外胰腺癌。按照急性胰腺炎治疗。腹部症状好转,淀粉酶恢复至正常。住院期间常规胸片提示左肺门占位,行胸部CT检查提示左肺门占位,考虑中心型肺癌。气管镜病理示小细胞肺癌。遂按小细胞标准治疗方案开始治疗,首先行EP方案(足叶乙甙+顺铂)化疗2个疗程。2疗程后复查胸部CT提示左肺门占位明显缩小,但胰头区病变无明显变化。2个疗程化疗后行胸部放疗1个疗程。之后给予4疗程化疗。经放化疗后左肺门占位消失。第6疗程化疗结束后腹痛再次发作,性质同前。查胰腺CT提示胰头区病变较前略增大,考虑胰腺转移癌或胰腺原发癌,给予胰腺放疗。放疗后腹痛症状消失。胰腺放疗2个月后出现头痛,行颅脑CT检查提示颅内多发转移癌,给予全脑放疗1个疗程。全脑放疗期间再次出现剧烈腹痛呕吐,查腹部CT提示胰头占位增大,并出现胰尾占位、腹腔及腹膜后多发淋巴结肿大。全脑放疗结束后试给予GP方案(吉西他滨+顺铂)化疗1个疗程,腹痛呕吐等腹部症状好转,考虑化疗有效,按标准疗程再次给予GP方案化疗1个疗程。之后复查腹部CT提示胰头占位明显缩小,胰尾占位消失,腹腔及腹膜后淋巴结明显缩小。考虑GP方案效果理想,之后再次应用GP方案化疗1个疗程。化疗后进行休养2个半月。之后于首次化疗后间隔1年复查头胸腹部CT未发现复发及转移征象。2个月后再次出现腹痛,并有黄疸,查腹部CT提示胰头占位,胆总管梗阻,腹腔及腹膜后淋巴结肿大。给予对症治疗,1个月后患者死亡。确诊后生存期15个月。

2 讨论

同一个体先后发生2种及以上原发性恶性肿瘤,称为多原发恶性肿瘤。研究表明,癌症患者发生新肿瘤的机会远高于正常人群[1]。对于多原发恶性肿瘤,文献多以个案形式报道。王伟峰等[2]报道了16例异源性双原发癌,其中多为异时性(时间间隔>半年[3])。李威等[4]报道了156例双原发癌,其中34例为同时发生。鼻咽、肺、大肠及乳腺是多原发癌较为常见的发病部位,第一原发癌的发病部位以鼻咽最为常见,其次是大肠、肺、宫颈、乳腺。第二原发癌的好发部位依次为肺、大肠、鼻咽、乳腺、胃,并谈到"值得注意的是本组资料很可能仅为6年间所收治的部分患者,而相当一部分的患者复诊时被误诊为转移或复发,而未能纳入本组,造成误、漏诊,延误了适当的治疗。"

[通信作者] 李作生,电话:(0315)8900355,E-mail: zuoshengli@126.com

(下转394页)