doi:10.11659/jjssx.04E017026

·基础研究·

IL-6、CRP及PCT在兔人工股骨头置换术后感染早期诊断中的应用

郭 超[1,2],刘欣伟[1],韩文锋[1],张敬东[1],李如珍[1,2],张旭腾[1,2],余 昆[1,2],张叶兵[1,2] (1.沈阳军区总医院骨科,全军重症战创伤救治中心,辽宁 沈阳 110016;2.锦州医科大学,辽宁 锦州 121002)

[摘 要] **目的** 探讨血清中白介素-6(IL-6)、C-反应蛋白(CRP)及降钙素原(PCT)在兔人工股骨头置换术后感染早期诊断中的临床意义。**方法** 选取64只健康新西兰大白兔,均行左侧兔人工股骨头置换术,随机分为人工股骨头置换术后感染组(实验组)和人工股骨头置换术后未感染组(对照组),各32只,实验组所有兔子在人工股骨头置换术后即刻将金黄色葡萄球菌液注入左侧髋关节内,对照组则注入等量生理盐水。检测所有兔子术后血清中IL-6、CRP及PCT水平变化。术后9 d取关节液和3块关节滑膜进行细菌培养。**结果** 实验组细菌培养均可见金黄色葡萄球菌为阳性,对照组则为阴性;术后1 d,2组血清中IL-6、CRP和PCT均较术前明显升高($P<0.05$),但2组间相比差异无统计学意义($P>0.05$),术后3、6、9 d实验组血清中IL-6、CRP和PCT水平均明显高于同时期对照组($P<0.05$),2组兔子术后1、3 d内IL-6、CRP和PCT计数水平均有一个明显升高的过程($P<0.05$),术后6 d,实验组兔子血清中IL-6、CRP和PCT水平持续升高($P<0.05$),对照组兔子于6 d后开始下降,并且PCT于6 d后逐渐恢复至术前水平($P>0.05$),IL-6、CRP则于9 d后逐渐恢复至术前水平($P>0.05$);IL-6、CRP和PCT联合检测的灵敏性为96.9%,特异性为90.6%,均明显高于各项指标单独检查的灵敏性及特异性。**结论** 联合检测人工股骨头置换术后感染模型的血清中IL-6、CRP及PCT水平,可为临床髋关节置换术后感染早期诊断提供一定帮助。

[关键词] 白介素-6;C-反应蛋白;降钙素原;假体周围感染;兔人工股骨头

[中图分类号] R323.4+5;R619+.3 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-04-08

Application of IL-6, CRP and PCT in early diagnosis of infection after artificial femoral head replacement in rabbits

GUO Chao[1,2], LIU Xin-wei[1], HAN Wen-feng[1], ZHANG Jing-dong[1], LI Ru-zhen[1,2], ZHANG Xu-teng[1,2], YU Kun[1,2], ZHANG Ye-bing[1,2] (1. Department of Orthopedics, General Hospital of Shenyang Military Area Command, Rescue Center of Severe Wound and Trauma of Chinese PLA, Shenyang Liaoning 110016, China; 2. Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning 121002, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of serum interleukin-6(IL-6), C-reactive protein(CRP) and procalcitonin(PCT) in early diagnosis of postoperative infection after artificial femoral head replacement in rabbits. **Methods** Selected 64 healthy New Zealand white rabbits, and randomly divided them into the experimental group and the control group, with 32 cases in each group. All of the 64 rabbits underwent left femoral hip replacement. Rabbits in the experimental group were injected with staphylococcus aureus into the left hip joint immediately after artificial femoral head replacement, while rabbits in control group were injected with the same amount of saline. The changes of IL-6, CRP and PCT in synovial fluid of all rabbits were measured. Took synovial fluid and 3 pieces of synovial membrane to make bacterial culture 9 days after surgery. **Results** The bacterial culture of the experimental group was positive for staphylococcus aureus while it was negative in the control group. One day after surgery, the levels of IL-6, CRP and PCT in synovial fluid of two groups were significantly higher than those before operation($P<0.05$), but the difference between the two groups was not statistically significant($P>0.05$). The levels of IL-6, CRP and PCT in the synovial fluid of the experimental group were significantly higher than those of the control group at the 3rd, 6th and 9th day after operation($P<0.05$). There was a significant increase in IL-6, CRP and PCT levels in the two groups at the first and 3rd day after operation($P<0.05$). At 6th days after operation, the levels of IL-6, CRP and PCT in synovial fluid of experimental group continued to increase($P<0.05$), and they began to decrease in the control group ($P<0.05$). PCT gradually restored preoperative level at 6th days after operation($P>0.05$), and IL-6 and CRP gradually restored preoperative level at 9th days after operation($P>0.05$). The sensitivity and specificity of IL-6, CRP and PCT combined test were 96.9% and 90.6% respectively, which were significantly higher than those of individual indexes. **Conclusion** Combined detection of serum IL-6, CRP and PCT levels in the infection model of artificial femoral head replacement can provide some help for the early diagnosis of infection after clinical hip arthroplasty.

Keywords: interleukin-6; C-reactive protein; procalcitonin; peripheral infection; rabbit artificial femoral head

[基金项目] 辽宁省科学技术计划项目面上项目(2015020446)

[通信作者] 韩文锋,E-mail:hanwenfeng@medmail.com.cn

假体周围感染(periprosthetic joint infection,PJI)是人工关节置换术后最严重的并发症之一,甚至是“灾难性”的。由于治疗方法不同,如能够在感染早期即诊断出 PJI 具有重要的临床意义。尽管有许多方法已应用于诊断 PJI,但截止目前尚未有任何单一指标能够准确、特异性的诊断 PJI[1-3],如何高效、快速地诊断 PJI 仍然困扰着关节外科医师。本研究使用兔人工股骨头假体,接种金黄色葡萄球菌,建立接近临床的兔人工股骨头术后感染模型,检测所有兔子术后血清中 IL-6、CRP 及 PCT 水平变化,旨在探索提高 PJI 早期诊断效率的新方法。

1 材料与方法

1.1 研究对象及分组

健康新西兰大白兔 64 只(由中国医科大学实验动物中心提供),年龄 3 个月,体质量 4 ~ 4.5 kg,将其随机分为实验组和对照组,每组 32 只。实验组为兔人工股骨头置换术后感染组,对照组为兔人工股骨头置换术后未感染组。

1.2 兔人工股骨头置换术后感染模型的建立

1.2.1 假体选择 使用普通型兔股骨头假体为不锈钢材料制成。头的直径为约 7.0 mm、柄长 15 ~ 17 mm、颈长约 2 mm、颈干角约 120°。

1.2.2 细菌培养 金黄色葡萄球菌(由中国人民解放军沈阳军区总医院检验科提供)。在 -20 ℃冰箱中保存使用前复温,于血琼脂培养皿中 37 ℃培养 18 ~ 24 h,长出细菌菌落后将细菌用生理盐水配成浓度为 1×10^4 CFU/mL 的菌液,2 h 以内使用。

1.2.3 动物手术方法及细菌接种 20 g/L 戊巴比妥钠溶液按 30 mg/kg 耳缘静脉注射麻醉,手术在严格的无菌条件下操作,均选择实验兔子的髋关节植入假体,以左侧股骨大转子为中心,行约 4 cm 弧形切口,从左股骨前与外侧肌间隔进入髋关节,切除股骨头,尽量保留股骨距。用髓腔锉扩髓,植入合适的股骨头假体,保持 20° ~ 30°前倾角。接种 1 mL 浓度为 1×10^4 CFU/mL 的菌液。实验组兔人工股骨头置换缝合切口以后将菌液在即刻注入左侧髋关节内,对照组注入等量生理盐水。围手术期不使用抗生素,术后实验动物分笼饲养,患肢不制动,切口勤换药,保持切口清洁干燥。

1.3 观察指标

1.3.1 一般情况 观察动物精神状态,进食进水情况。伤口愈合情况,有无红肿和窦道。

1.3.2 标本采集及测定 分别于术前、术后 1、3、6、9 d,共 5 个时间点抽取兔耳缘静脉血 4 mL,在 4 ℃下 3 000 r/min 离心 10 min 以分离出血清,标本收集后 30 min 内送实验室处理。IL-6 测定方法采用 ELISA(双抗体夹心法),测定方法按试剂盒(厦门慧嘉生物科技有限公司提供)说明操作;CRP 测定方法采用透视免疫比浊法,测定方法按试剂盒(武汉博士德公司提供)说明操作;PCT 采用双抗夹心免疫化学发光法进行检测,试剂盒由德国 BRAHMS 公司生产,记录结果。

1.3.3 感染鉴定 术后 9 d 取关节液进行细菌培养,术后 2 周处死所有实验兔子,取 3 块关节滑膜进行细菌培养,如同时满足:①关节液培养阳性;②有 1 块关节滑膜阳性,且经 VITEKⅡ微生物分析系统鉴定为所接种的金黄色葡萄球菌,即判定为造模成功(即感染)[4]。

1.4 统计学分析

血清 IL-6、CRP 和 PCT 水平等计量数据均以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验或方差分析,计数资料行 χ^2 检验,$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用接收者工作特征曲线(receiver operating characteristic,ROC)来评价检测所有兔子术后血清中 IL-6、CRP 及 PCT 水平变化,以早期诊断兔人工股骨头置换术后感染的诊断价值。ROC 曲线下面积可用来综合评价诊断的准确性(0 ~ 1),其值越接近 1 说明诊断的准确性越高;一般认为,其值为 0.5 ~ 0.7 表示诊断价值较低,大于 0.9 表示诊断价值较高。所有数据均采用 SPSS 21.0 统计软件进行处理。

2 结果

2.1 一般情况及建模结果

术后 2 周内无实验兔死亡,实验组兔子左髋关节局部皮温增高,髋关节腔内脓肿形成,抽取的关节液呈脓性改变,部分实验组兔子左髋部有窦道形成,处死实验兔后,切开关节腔可见较多淡黄色脓液,髋关节滑膜水肿,人工股骨头假体表面白色膜样物形成,假体不同程度下沉及松动。对照组实验兔子左髋关节皮温正常,周围无红肿,切口均一期愈合。行细菌培养及感染鉴定,实验组感染率为 100%,对照组则无感染证据。

2.2 2 组关节液指标检测结果比较

术后 1 d,2 组血清中 IL-6、CRP 和 PCT 均较术前明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但 2 组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 3、6、9 d 实验组血清中 IL-6、CRP 和 PCT 水平均明显高于同时期对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);2 组兔子术后 1、3 d 内 IL-6、CRP 和 PCT 计数水平均有一个明显升高的过程,差异有统计学意义($P < 0.05$),术后 6 d,实验组兔子血清中 IL-6、CRP 和 PCT 水平持续升高,对照组兔子于 6 d 后开始下降,并且 PCT 于 6 d 后逐渐恢

复至术前水平($P>0.05$),IL-6、CRP 则于 9 d 后逐渐恢复至术前水平($P>0.05$),见表 1~3。

表 1 2 组血清中 IL-6 检测结果比较($\bar{x}\pm s$,$n=32$,ng/L)

组别	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 6 d	术后 9 d	F	P
实验组	4.14±0.21	41.77±5.82	79.60±8.81	97.11±11.06	144.52±4.08	2131.197	<0.05
对照组	3.96±0.63	41.95±4.56	66.96±8.70	62.57±4.68	4.64±0.68	1425.494	<0.05
t	1.452	−0.138	5.776	16.271	191.416		
P	0.155	0.891	0.000	0.000	0.000		

表 2 2 组血清中 CRP 检测结果比较($\bar{x}\pm s$,$n=32$,mg/L)

组别	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 6 d	术后 9 d	F	P
实验组	2.87±0.72	5.24±0.84	12.39±1.48	14.23±2.02	17.51±2.79	390.801	<0.05
对照组	2.97±0.65	5.00±0.51	9.96±0.89	5.40±0.46	2.81±0.45	717.578	<0.05
t	−0.592	1.387	7.936	24.132	29.4		
P	0.556	0.172	0.000	0.000	0.000		

表 3 2 组血清中 PCT 检测结果比较($\bar{x}\pm s$,n,μg/L)

组别	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 6 d	术后 9 d	F	P
实验组	0.48±0.07	1.03±0.19	2.31±0.67	8.70±0.58	9.26±0.95	1826.813	<0.05
对照组	0.48±0.04	1.00±0.17	1.34±0.36	0.57±0.12	0.56±0.07	143.368	<0.05
t	−0.148	0.608	7.202	77.349	51.407		
P	0.883	0.546	0.000	0.000	0.000		

2.3 血清中 IL-6、CRP 和 PCT 单独检测与 IL-6、CRP 和 PCT 联合检测的灵敏性与特异性

采用 ROC 曲线下面积来计算 IL-6、CRP、PCT 计数的灵敏性与特异性(图 1)。IL-6、CRP 和 PCT 联合检测的灵敏性为 96.9%,特异性为 90.6%,均明显高于各项指标单独检查的灵敏性及特异性,IL-6 诊断灵敏性为 81.3%、特异性为 87.5%,CRP 为 90.6%、78.1%,PCT 为 84.4%、81.2%(表 2)。

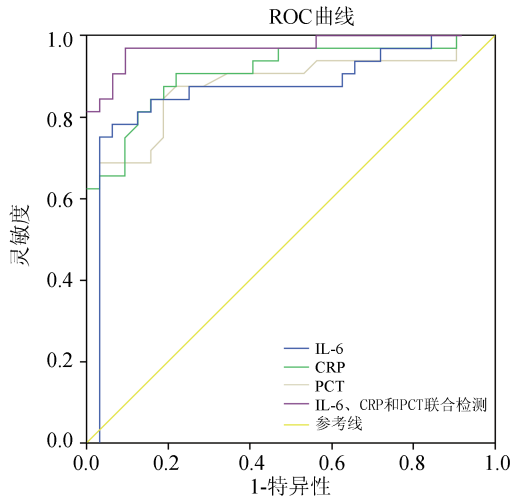


图 1 IL-6、CRP 和 PCT 单独检测及联合检测诊断的 ROC 曲线

表 2 血清中 IL-6、CRP 和 PCT 单独检测与 IL-6、CRP 和 PCT 联合检测的灵敏性与特异性

检测指标	曲线下面积	灵敏性(%)	特异性(%)
IL-6	0.869	81.3	87.5
CRP	0.910	90.6	78.1
PCT	0.880	84.4	81.2
IL-6 + CRP + PCT	0.972	96.9	90.6

3 讨论

关节置换术后假体周围感染一旦发生后果极其严重,将导致关节功能严重受损,降低患者生活质量,甚至致残。髋、膝关节初次置换的感染率分别为 1% 和 2%,而翻修手术的感染率分别为 3% 和 5%[1,5-6]。能够在感染早期即诊断出 PJI,对于不同的治疗方法具有重要的临床意义,而目前诊断方法的时效性不高,导致治疗方法不及时或不正确,延误诊治,往往造成慢性感染,给患者带来痛苦[7]。另外,除了实验室检查,现有诊断标准必须结合临床表现(如发热、疼痛等),大多受检验者主观因素影响。寻找一种高效、特异、客观、准确的诊断方法十分必要。许多研究者为了改进 PJI 的诊断标准和发展新的分子生物学诊断技术做了大量的研究工作,其中血清 IL-6、CRP、PCT 在检测术后感染方面具有较高的特异性及灵敏性,因此常常作为血清指标用于术后感染的早期诊断[8-10]。

最初人们发现 IL-6 在白细胞中合成并在白细胞间发挥作用而命名。随着研究的不断进展,IL-6 作为一种集体在免疫应答中产生的重要介质,具有多种生物学活性,IL-6 能调节多种细胞功能,包括细胞增殖、分化、免疫防御等[11]。IL-6 还与多种肿瘤发生、发展关系密切;IL-6 是其他急性期蛋白(如 CRP、血清淀粉样蛋白 A、结合球蛋白)的原始刺激激素[12]。近年来检测血清中 IL-6 水平作为预测外科术后感染的方法越来越受到学者的关注。国内外研究表明,血清 IL-6 是重要的促炎症介质,在全身性感染的发生发展中起着重要[13-15],在手术后其水平能很快恢复正常(通常

在高峰后 48 h 内),而 CRP、ESR 术后短期内仍处于升高的状态无法辨别是术后早期感染还是正常反应升高,这一特性为其早期诊断假体周围感染提供了可能;更重要的是,研究证实血清 IL-6 在无菌性松动的病例中不会升高,但在感染性疾病的患者中会升高[14,16]。这可能由于细菌感染后集体刺激巨噬细胞、单核细胞合成分泌大量的 IL-6 释放入血。CRP 作为由肝细胞分泌合成的急性期反应蛋白是机体炎症反应的重要标志物之一,在正常人体内含量较低,CRP 水平的升高可见于感染、组织损伤及术后机体应激,当这些刺激因素消除后则会快速回落至正常,因此单独检测 CRP 对诊断感染的特异性并不理想[17-18]。PCT 是一种甲状腺 C 细胞产生的由 116 个氨基酸组织的糖蛋白,是降钙素的前体肽[14,19]。PCT 在血清中以游离形式存在,通常情况下 PCT 具有良好的稳定性,有研究证实当机体出现感染后,PCT 水平将明显升高,在感染控制后逐渐下降,且 PCT 浓度与感染程度呈正相关[20-21]。

本研究结果显示,术后 1 d 2 组血清中的 IL-6、CRP 和 PCT 水平均较术前明显升高,表明手术可刺激机体导致血清中 IL-6、CRP 和 PCT 水平均升高,这与国内外研究结果一致[22-25],即与假体周围感染关系不大。2 组关节液指标检测结果比较证实了血清中 IL-6、CRP 和 PCT 与炎症发生密切相关,故笔者认为,早期对其监测,动态观察关节置换术后血清中 IL-6、CRP 和 PCT 值变化趋势,对术后 IL-6、CRP 或 PCT 无下降趋势或不降反升高者,应高度怀疑假体周围感染。IL-6、CRP 和 PCT 联合检测的灵敏性和特异性均明显高于各项指标单独检查的灵敏性及特异性,说明联合检测血清中 IL-6、CRP 和 PCT 可在术后假体周围感染早期即有较高的检出率,对于 PJI 的早期诊断具有较高的临床意义。

综上所述,本课题利用不锈钢材料制作的兔股骨头假体,行兔人工股骨头置换术,能较好地模拟临床人工股骨头置换术,为血清 IL-6、CRP 和 PCT 用于诊断和治疗人工髋关节置换术后感染提供实验基础和研究模型。联合检测兔人工股骨头置换术后感染模型血清中 IL-6、CRP 和 PCT 水平可提高术后早期感染的检出率,为临床人工关节置换术后 PJI 的早期诊断提供一定帮助。

[参考文献]

[1] Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection[J]. Clin Microbiol Rev, 2014,27(2):302 - 345. doi:10.1128/CMR.00111 - 13.

[2] Glehr M, Friesenbichler J, Hofmann G, et al. Novel biomarkers to detect infection in revision hip and knee arthroplasties[J]. Clin Orthop Relat Res,2013,471(8):2621 - 2628. doi:10.1007/s11999 - 013 - 2998 - 3.

[3] Patel R, Osmon DR, Hanssen AD. The diagnosis of prosthetic joint infection[J]. Clin Orthop Relat Res,2005(437):55 - 58. doi:10.1007/978 - 3 - 319 - 17554 - 6_17.

[4] 王子明,邢叔星,唐桂阳,等. 人工股骨头置换和术后感染模型的建立[J]. 创伤外科杂志,2007,9(1):16 - 19. doi:10.3969/j.issn.1009 - 4237.2007.01.005.

[5] Chun KC, Kim KM, Chun CH. Infection following total knee arthroplasty[J]. Knee Surg Relat Res,2013,25(3):93 - 99. doi:10.5792/ksrr.2013.25.3.93.

[6] 吴秋季. 人工关节置换术后感染的调查分析[D]. 长春:吉林大学,2014.

[7] Parvizi J, Adeli B, Zmistowski B, et al. Management of periprosthetic joint infection[J]. J Arthrop,2012,29(7):1331.

[8] Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, et al. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha:markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement[J]. J Bone Joint Surg,2007,89(1):94 - 99.

[9] Bilgen O, Atici T, Durak K, et al. C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty[J]. J Int Med Res,2001,29(1):7 - 12. doi:10.1177/147323000102900102.

[10] Virolainen P, Lähteenmäki H, Hiltunen A, et al. The reliability of diagnosis of infection during revision arthroplasties[J]. Scand J Surg, 2002,91(2):178 - 181. doi:10.1177/145749690209100208.

[11] Wirtz DC, Heller KD, Miltner O, et al. Interleukin-6:a potential inflammatory marker after total joint replacement[J]. Int Orthop, 2000, 24(4):194 - 196. doi:10.1007/s002640000136.

[12] Cesare PED, Chang E, Preston CF, et al. Serum interleukin-6 as a marker of periprosthetic infection following total hip and knee arthroplasty[J]. J Bone Joint Surg, 2005, 87(9):1921 - 1927. doi:10.2106/JBJS.D.01803.

[13] Berbari E, Mabry T, Tsaras G, et al. Inflammatory blood laboratory levels as markers of prosthetic joint infection[J]. J Bone Joint Surg, 2010,92(11):2102 - 2109. doi:10.2106/JBJS.I.01199.

[14] Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, et al. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-α[J]. J Bone Joint Surg,2007,89(1):94.

[15] 黄强开,杜少华,卫小春,等. 白介素-6 对于早期诊断关节置换术后假体周围感染的意义[J]. 中华关节外科杂志(电子版),2012,6(3):74 - 76. doi:10.3877/cma.j.issn.1674 - 134X.2012.03.023.

[16] Konttinen YT, Xu JE, Li TF, et al. Interleukin-6 in aseptic loosening of total hip replacement prostheses[J]. Clin Exp Rheumatol, 2002, 20(4):485 - 490. doi:10.1016/j.solener.2005.02.017.

[17] 宋炎成,张慧慧,卢华定,等. CRP、ESR 在关节置换手术前后变化及其临床意义[J]. 中国矫形外科杂志,2008,16(11):823 - 825. doi:1005 - 8478(2008)11 - 0823 - 03.

[18] Jinyong L, Sujin H, Jaewon S, et al. Clinical significance of serum procalcitonin in patients with community-acquired lobar pneumonia[J]. Korean J Lab Med, 2010, 30(4):406 - 413. doi:10.3343/kjlm.2010.30.4.406.

[19] Bouaicha S, Blatter S, Moor BK, et al. Early serum procalcitonin level after primary total hip replacement[J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013:927636. doi:10.1155/2013/927636.

[20] 闫立伟,王文波,李昭旭,等. 血清降钙素原在诊断膝关节置换术后早期感染的意义[J]. 中国骨与关节杂志,2015,4(4):317 - 319. doi:10.3969/j.issn.2095 - 252X.2015.04.019.

[21] 王立坤,于腾波,戚 超. 降钙素原并 IL-6 与 CRP 对关节置换术后

doi:10.11659/jjssx.05E017026

·基础研究·

西格列汀对 ApoE$^{-/-}$ 小鼠动脉粥样硬化病变的影响

王 敏,魏芳晶,阴淑莹,于赛华,吴春立 (内蒙古医科大学附属医院心血管内科,内蒙古 呼和浩特 010050)

[摘 要] **目的** 探讨二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂西格列汀对动脉粥样硬化的影响及其机制。**方法** 将30只雄性载脂蛋白E基因敲除(ApoE$^{-/-}$)小鼠随机分为对照组($n=15$)和实验组($n=15$),对照组给予高脂饮食,实验组小鼠进行高脂饮食并予以沙格列汀灌胃。16周后,眼球取血,分析血清中血脂和血糖水平,ELISA方法检测血清中一氧化氮合酶(eNOS)、血管黏附分子-1(VCAM-1)水平,并取主动脉组织进行动脉粥样硬化斑块分析。**结果** 2组小鼠空腹血糖、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);实验组高密度脂蛋白(HDC-C)高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。实验组动脉粥样硬化的斑块面积(7.55±1.87)%,较对照组(11.67±1.32)%明显减小,血清VCAM-1低于对照组,eNOS高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** DPP-4抑制剂西格列汀增加HDL水平,增加血清中eNOS含量,抑制VCAM-1的表达,进而抑制ApoE$^{-/-}$小鼠动脉粥样硬化进展。

[关键词] 西格列汀;动脉粥样硬化;动脉粥样斑块;血脂;一氧化氮合酶;血管黏附分子-1
[中图分类号] R972+.6 [文献标识码] A [收稿日期] 2017-05-16

Effect of sitagliptin on atherosclerosis in ApoE$^{-/-}$ mice

WANG Min, WEI Fang-jing, YIN Shu-ying, YU Sai-hua, WU Chun-li (Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Inner Mongolia Hohhot 010050, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of DPP-4 inhibitor sitagliptin on atherosclerosis and its mechanism. **Methods** Thirty male ApoE$^{-/-}$ mice were randomly divided into two groups: experimental group ($n=15$) and control group ($n=15$). The mice in the experimental group were fed with high-fat mixture of sitagliptin and the control group was fed with high fat. Collected blood in the eyeballs in order to analyze serum levels of blood lipids and blood glucose after 16 weeks of feeding, and detected serum nitric oxide synthase (eNOS), vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1) with ELISA method. Collected aortic tissue in order to analyze atherosclerotic plaque. **Results** There was no significant difference in blood glucose, triglyceride and total cholesterol level between the two groups ($P>0.05$). The serum high density lipoprotein in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The atherosclerotic plaque in the experimental group (7.55±1.87)%, which was significantly smaller than that in the control group (11.67±1.32)%. The serum VCAM-1 in the experimental group was lower and the eNOS was higher than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** DPP-4 sitagliptin can increase the expression of HDL and eNOS and inhibit the expression of VCAM-1, thereby inhibiting the progression of atherosclerosis in ApoE$^{-/-}$ mice.

Keywords: sitagliptin; atherosclerosis; atherosclerotic plaque; blood lipids; eNOS; VCAM-1

据国际糖尿病联盟2011年最新统计数据显示,全世界已有3.66亿人患有糖尿病,较2010年的2.85亿增加近30%,其中糖尿病前期的比例更高达15.5%[1]。糖尿病已成为严重威胁人类健康的世界性基础卫生问题。糖尿病更会使人体心、脑、周围血管疾病风险增加2~7倍,其中心血管疾病是糖尿病患者致死致残的主

[基金项目] 内蒙古医科大学青年创新基金课题(YKD2016QNCX041)
[通信作者] 魏芳晶,E-mail:weifangjing1071@163.com

感染诊断价值[J]. 齐鲁医学杂志,2015,30(6):681-685. doi:10.13362/j.qlyx.201506018.
[22] Reikeras O, Borgen P, Reseland JE, et al. Changes in serum cytokines in response to musculoskeletal surgical trauma[J]. BMC Research Notes, 2014, 7(1): 1-5. doi: 10.1186/1756-0500-7-128.
[23] 王百盛,刘欣伟,韩文锋,等. 白细胞介素-6对初次膝关节置换术后早期假体周围感染筛查作用研究[J]. 临床军医杂志,2016,44(8):812-814. doi:10.16680/j.1671-3826.2016.08.14.
[24] Heide HJLVD, Kraan PMVD, Rijnberg WJ, et al. Elevated levels of numerous cytokines in drainage fluid after primary total hip arthroplasty[J]. Int Orthop, 2010, 34(8): 1099-1102. doi: 10.1007/s00264-009-0852-8.
[25] Reikeras O, Borgen P, Reseland JE, et al. Changes in serum cytokines in response to musculoskeletal surgical trauma[J]. BMC Research Notes, 2014, 7(1): 1-5. doi: 10.1186/1756-0500-7-128.

(编辑:杨 颖)