糖尿病患者血管内皮细胞损伤及内皮素、前列环素水平的变化

Changes of endothelium and prostaglandin in diabetes mellitus

曾祥义* 胡文辉** (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所内分泌科) 重庆, 400042

提 要 目的: 了解糖尿病血管并发症和血管内皮细胞(VEC)损伤及其功能变化的关系。方法: 以血管内皮细胞损伤的指示物循环内皮细胞(CEC)和反映血管内皮细胞功能的血浆内皮素(ET)和前列环素(PGI2)为观察指标,对50例糖尿病血管并发症患者与20例正常人进行对比研究。结果: 糖尿病组CEC计数和ET浓度显著增高($P < 0.01$), CEC计数与血浆ET呈显著正相关。PGI2水平下降($P < 0.05$)。结论: 糖尿病血管并发症的产生和血管内皮细胞损伤及其分泌的内皮源性舒缩因子失衡有关。

有研究表明血管内皮细胞(VEC)不仅是一层半透膜屏障,而且具有复杂的代谢和内分泌功能,其合成和分泌的多种血管活性肽在血管张力调节方面起重要作用[1]。为了解VEC损伤及其功能变化与糖尿病(DM)血管并发症的关系,认识该并发症的病理机制,我们以循环内皮细胞(CEC)增高作为VEC损伤的指示物,以内皮素(ET)和前列环素(PGI_2)水平变化反映VEC的功能,对糖尿病血管并发症患者与正常人进行了对比研究。现报告如下。

1 对象和方法

1.1 对象

糖尿病血管并发症组(简称糖尿病组)50例,男性28例,女性22例,年龄53~76岁,病程4~22年,具有以下一项或一项以上者合并血管并发症: (1)眼底检查有糖尿病视网膜病变; (2)糖尿病肾病; (3)糖尿病足; (4)高血压或ECG检查有缺血性心脏病; (5)脑梗塞。

对照组20例,来自健康受试者,男13例,女7例,年龄50~71岁。

1.2 实验方法

糖尿病组经过1~2周降糖治疗后,除抽血查空腹血糖、餐后2 h血糖(葡萄糖氧化酶法)、糖化血红蛋白(微柱法)、血脂(酶法分析)外,还抽血做如下检查。

1.2.1 CEC检测 采用Percoll密度梯度离心法。以密度为1.050的Percoll液将内皮细胞分为上、中层;用Olympus光学显微镜观察形态并计数单位: n/0.9μl。CEC经间接免疫荧光法标记Ⅷ-R: Ag阳性鉴定。

1.2.2 血浆ET测定 特异性放免法。清晨抽取肘静脉血于EDTA抗凝管中,内含200KIU/ml的Aprotinin,低温离心分离血浆,应用Sep-Pak C18柱(美国Water's公司)分离提取多肽。药盒购自解放军总医院,操作按说明书进行。

1.2.3 血浆6-Keto-PGF_{1a}测定 放免法。药盒购自解放军总医院,血标本经乙酰乙酯和石油醚抽提。

1.3 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,电子计算机上用第三军医大学医用统计程序包进行单因素分析,直线相关回归处理, $P < 0.05$ 表示相差显著。

2 结果

2.1 CEC检测结果

2.1.1 CEC计数 糖尿病组与正常对照组相比CEC明显增高,上层、中层、总CEC增高均具显著差异,见表1。

表1 糖尿病血管并发症CEC计数的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	n	总CEC	上层CEC	中层CEC
正常对照组	20	3.64±0.33	1.97±0.50	1.68±0.41
糖尿病组	50	8.5±3.02*	5.27±2.15*	3.36±1.23*

*: $P < 0.01$ 与正常对照组比较

2.1.2 光镜下CEC形态 正常组CEC数量少,体积大,核缺乏,胞浆皱缩;糖尿病组数目明显增多,可多个细胞聚集成团形成聚集体,有的胞核清晰可见,胞浆较丰富。

* 曾祥义,男,40岁,主治医师,讲师,学士
** 高血压研究室

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.2 糖尿病组内皮细胞功能变化见表 2

表 2 糖尿病血管并发症 ET和 6-Keto-PGF1a 的变化 (Pg/ml)

组别	n	ET	6-Keto-PGF1a
正常对照组	20	4.46± 1.19	159.1± 82.1
糖尿病组	50	11.26± 2.73*	124± 48.4△

△: $P<0.05$,* : $P<0.01$ 与正常对照组比较

2.3 CEC与 ET的关系

以 50例糖尿病患者 CEC为自变量,血 ET为应变量,直线相关分析显示,ET与 CEC呈非常显著正相关,相关系数为 0.79, $P<0.001$

2.4 血糖、餐后 2h血糖、血脂的变化

经降糖治疗后血糖和空腹血糖大致正常,与正常对照组相比无显著性差异,但糖化血红蛋白、血脂与对照组相比差异非常显著,见表 3

表 3 糖尿病患者血糖、血脂、糖化血红蛋白的变化 ($\bar{x}\pm s$)

	正常对照组 (n= 20)	糖尿病组 (n= 50)
空腹血糖 (mmol/L)	5.27± 0.97	6.43± 2.69
餐后 2h血糖 (mmol/L)	8.02± 1.21	11.73± 2.61
糖化血红蛋白 (%)	4.51± 1.45	6.52± 1.72*
甘油三脂 (mmol/L)	0.82± 0.46	2.67± 0.73*
胆固醇 (mmol/L)	3.41± 1.03	4.81± 1.34*
LDL(mmol/L)	2.41± 1.10	3.36± 0.98*
HDL(mmol/L)	1.20± 0.50	0.91± 0.65

* : $P<0.01$ 与正常对照组比较

3 讨论

糖尿病血管并发症的发生发展与血糖长期控制不良有关。高血糖状态可导致体内蛋白质及脂代谢异常。血中糖化血红蛋白、糖化血浆蛋白、低密度脂蛋白等增加及高密度脂蛋白降低。这些因素使血粘滞度增加、血液呈高凝状态,从而引起微循环障碍[2]。由于微循环障碍,长期缺血、缺氧及高凝状态可使内皮素原的转录增加,促进 ET的合成与释放[3]。本研究观察到 DM血管并发症患者 ET水平明显高于正常对照组,其可能的原因是 ET在以循环激素作用于全身的同时,也作为局部激素发挥作用,促进毛细血管收缩、痉挛,加重局部缺血,形成微循环障碍 -ET浓度增加 -微循环障碍的恶性循环[2]。

另外,在我们的观察中显示糖尿病血管并发症患者 6-Keto-PGF1a水平与正常相比有显著下降 ($P<0.05$),与国内蔡氏观察的结果大致相符[4]。推测其原因,可能与 VEC长期、广泛的损害,使其合成和释放前列环素的能力下降有关。

CEC是指在生理或病理情况下从循环血中获得的 VEC[5]。Marin认为内皮细胞脱落是 VEC受损的重要的形态学变化[6]。所以有人认为 CEC是活体内唯一可以特异而直接反映血管损伤的指示物。我们研究的结果显示糖尿病血管并发症 CEC计数明显高于正常人,而且形态上新鲜脱落细胞相对较多,特征是胞核清晰可见,胞浆丰富。而正常人的 CEC绝大多数胞核缺失,细胞皱缩,可能系衰老脱落之故。这提示 DM血管并发症时存在明显的 VEC损伤。

VEC损伤对于 DM血管并发症的重要意义早就被人们所注意。Colwell认为 DM时内皮细胞损伤与糖代谢异常、激素异常、免疫损伤有关。也有人认为 DM时内皮细胞中葡萄糖增加,促进醛糖还原酶活化,使葡萄糖转换成山梨醇,后者难以通过细胞膜,在细胞内聚集使渗透压上升,最后细胞肿胀坏死脱落。

本研究结果提示 DM血管并发症与 VEC损伤及其功能变化密切相关。ET和 PGI2是 VEC分泌的血管舒缩因子,当 VEC受到刺激或损伤时,必然会使其发生相应的改变。这些改变反过来加重了 VEC的损害。所以可以推测: VEC的损害及内皮原性的血管舒缩因子失衡参与了糖尿病血管并发症发生发展的病理过程。

关键词 糖尿病血管并发症;内皮细胞

中图法分类号 R587.1

参考文献

1 Anggard E E. The endothelium-the bady's largest endocrine gland. J Endocrinol, 1990, 127: 371

2 宋慧玲,许荣廷,张华岩,等.糖尿病足溃疡的血浆内皮素临床研究.实用糖尿病杂志, 1998, 6(2): 41

3 罗彦玲 摘.内皮素与糖尿病.《国外医学》内分泌分册, 1995, 15(1): 49

4 蔡巧铃,陈亚青,赵家胜,等. NIDDM血管病变与血浆内皮素 6酮-前列环素 F1a血栓素 B2的关系.上海铁道大学学报 (医学版), 1998, 19(2): 38

5 杨映波.循环内皮细胞研究的意义及动向.《国外医学》心血管分册, 1992, 19(3): 158

6 Marin M L, Cordon R E, Hordy M A, *et al*. Immunomodulation of vascular endothlium. J Surg Res, 1990, 48(20): 134

(收稿: 1998-11-25;修回: 1999-05-31)

(编辑 汪勤俭)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net