

[文章编号] 1007-3949(2003)11-05-0459-03

•临床研究•

2 型糖尿病患者活化血小板糖基化复合物活性与脂代谢异常的相关性

潘永源, 王立

(首都医科大学宣武医院内分泌科, 北京市 100053)

[关键词] 内科学; 血小板活化与脂代谢异常的关系; 流式细胞术; 2 型糖尿病; 血小板活化; 脂代谢异常; 低密度脂蛋白胆固醇

[摘要] 探讨 2 型糖尿病患者血小板活化与脂代谢异常的关系。将 120 例 2 型糖尿病患者按有无脂代谢异常分为有脂代谢异常组($n=62$)和无脂代谢异常组($n=58$), 并选择 25 例正常人作对照。应用流式细胞仪分别测定各组的活化血小板糖基化复合物活性, 比较两组糖尿病患者活化血小板糖基化复合物活性的差异, 并分析其与甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇水平的相关性。结果发现, 两组糖尿病患者的活化血小板糖基化复合物活性均明显高于正常对照组, 且有脂代谢异常的糖尿病组活化血小板糖基化复合物活性高于无脂代谢异常组, 低密度脂蛋白胆固醇水平与活化血小板糖基化复合物活性显著正相关($r=0.64, P<0.05$)。结果提示, 2 型糖尿病患者脂代谢异常是导致血小板活化水平增高的重要因素。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Glycoprotein Complex of Activated Platelet Level and Its Association with Lipid Metabolic Disturbance in Cases of Type 2 Diabetes Mellitus

PAN Yong-Yuan, and WANG Li

(Department of Endocrinology, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[KEY WORDS] Type 2 Diabetes Mellitus; Activated Platelets; Abnormal Lipid Metabolism; Low Density Lipoprotein Cholesterol; Triglyceride; High Density Lipoprotein Cholesterol

[ABSTRACT] **Aim** To examine the relationship between glycoprotein complex of activated platelet (PAC-1) and lipid metabolic disturbance in cases of type 2 diabetes mellitus (DM). **Methods** One hundred and twenty two patients with DM (type 2) were divided into lipid metabolic disturbance group (62 cases) and normal lipid metabolism group (58 cases). 25 normals were selected as the control. Flow-cytometry was used to detect the PAC-1 level and therefore the difference between the two groups was analysed. The correlation between triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL) and low density lipoprotein cholesterol (LDL) and PAC-1 was also evaluated. **Results** The PAC-1 level in type 2 DM cases was higher than that in control subjects. It was also markedly higher in abnormal lipid metabolic cases than that in normal lipid metabolic cases. LDL correlated positively with PAC-1 ($r=0.64, P<0.05$). **Conclusion** Abnormal lipid metabolism is the main factor resulting in a high PAC-1 level.

高脂血症、糖尿病、动脉硬化是威胁人们健康的主要疾病, 其发病率逐年增加。众所周知, 糖尿病多合并脂代谢异常。新近研究认为, 脂代谢异常可能是糖尿病的原发疾病^[1], 二者共同作用, 最终导致动脉粥样硬化。其中活化的血小板参与血栓形成、止血、炎症及免疫反应, 在动脉粥样硬化的形成中起着重要的作用^[2]。因此, 观察血小板活性改变与糖尿病及血脂异常的关系, 对进一步探讨糖尿病大血管病变的发病机制尤为重要。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择 2 型糖尿病患者 120 例, 所有病例均无糖尿病急性并发症及急性心、脑血管事件(心肌梗死、心绞痛、心衰、脑血管意外等), 检查前 2 周均未用过阿司匹林、肝素等影响血小板的药物及调脂药。所有患者均抽血检测血脂, 并根据血脂结果, 将患者分为两组: 有脂代谢异常组 62 例, 其中男性 32 例, 女性 30 例, 年龄 60.25 ± 9.56 岁; ④无脂代谢异常组 58 例, 男性 28 例, 女性 30 例, 年龄 59.87 ± 10.25 岁。并随机选择已除外心、脑、肾及糖尿病的健康对照者(吸烟者除外) 25 例, 其中男性 11 例, 女性 14 例, 年龄 50.4 ± 2.25 岁。根据糖尿病患者血脂防治

[收稿日期] 2003-03-02 [修回日期] 2003-07-05

[作者简介] 潘永源, 男, 1968 年出生, 山东人, 学士, 内分泌专业主治医师。王立, 男性, 1961 年出生, 辽宁人, 博士, 硕士研究生导师。

建议, 脂代谢异常的标准为以下一项或多项: 甘油三酯 (triglyceride, TG) > 1.5 g/L, 总胆固醇 (total cholesterol, TC) > 2 g/L, 高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) < 0.4 g/L, 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) > 1.0 g/L。

1.2 检测指标

所有患者均于清晨空腹测定体重 (kg)、身高 (m)、腰臀比、收缩压、舒张压及空腹血糖、糖化血红蛋白、TG、TC、HDLC、LDLC 水平和活化血小板糖基化复合物 (glycoprotein complex of activated platelet, PAC-1) 活性。

1.3 检测方法

活化血小板糖基化复合物 (PAC-1) 采用美国 Becton-Dickinson 公司生产的 FCSCalibur 流式细胞仪进行测定。操作步骤: 用真空采血针穿刺静脉, 枸橼酸钠抗凝管 (美国 BD 公司提供) 抽取 2 管血 2 mL, 轻轻混匀。立即将 5 μ L 全血分别加入事先置有单抗的塑料管内, 其中对照管含 CD61 同型对照 (PerCP) 和鼠抗人 IgM-异硫氰酸荧光素 (FITC) 各 20 μ L; 实验管含 CD61 PerCP 和 PAC-1-FITC 各 20 μ L, 所有单抗均购自美国 BD 公司。室温避光反应 20 min, 每管分别加入 1 mL 含 1% 多聚甲醛的固定液固定 20 min, 置 4 $^{\circ}$ C 的冰箱保存, 24 h 内上机检测, 结果以百分数表示。

血糖采用氧化酶法测定, 其余生化指标检测按本院生化常规操作。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 统计软件进行分析, 所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料采用 *t* 检验及方差分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 各参数间作多元相关分析及多元逐步回归分析。

2 结果

2.1 一般情况比较

各组间性别、年龄、体值指数、腰臀比等比较无统计学差异, 两组糖尿病患者血压、空腹血糖、糖化血红蛋白比较也无统计学差异 (表 1, Table 1)。

2.2 活化血小板糖基化复合物活性比较

糖尿病患者 PAC-1 活性与正常对照组相比明显增高 ($P < 0.05$); 有脂代谢异常的糖尿病组 PAC-1 活性显著高于无脂代谢异常的糖尿病组 ($P < 0.05$), 见表 2 (Table 2)。

2.3 相关关系分析

将糖尿病患者的各项血脂指标分别与 PAC-1 作相关分析, 结果发现, PAC-1 活性与 LDLC 水平呈显著正相关 ($r = 0.64$, $P < 0.05$)。

表 1. 各组一般情况比较

Table 1. Comparison of characteristics in the three groups

指 标	有脂代谢异常的糖尿病组	无脂代谢异常的糖尿病组	正常对照组
年龄 (岁)	60.3 \pm 9.6	59.9 \pm 10.2	50.4 \pm 2.3
性别 (男/女)	32/30	28/30	11/14
体值指数 (kg/m ²)	25.5 \pm 4.1	25.0 \pm 3.5	23.5 \pm 3.6
腰臀比	0.94 \pm 0.09	0.89 \pm 0.07	0.81 \pm 0.08
吸烟 (有/无)	37/25	33/25	0/25
糖尿病病程 (年)	7.6 \pm 0.7	6.3 \pm 0.6	—
收缩压 (mmHg)	139.5 \pm 3.3	130.2 \pm 3.1	110.8 \pm 2.5
舒张压 (mmHg)	81.5 \pm 8.6	79.6 \pm 9.0	70.7 \pm 8.7
甘油三酯 (mg/L)	2 458 \pm 116 ^a	1 393 \pm 103	1 305 \pm 101
总胆固醇 (mg/L)	2 362 \pm 115 ^a	1 646 \pm 103	1 325 \pm 99
HDLC (mg/L)	402 \pm 68	465 \pm 71	502 \pm 74
LDLC (mg/L)	1 224 \pm 125 ^a	895 \pm 103	774 \pm 92
空腹血糖 (mg/L)	1 765 \pm 90	1 702 \pm 103	952 \pm 91
糖化血红蛋白 (%)	9.5 \pm 2.1	9.0 \pm 2.4	5.2 \pm 2.0
血肌酐 (mg/L)	14.5 \pm 7.5	12.6 \pm 8.1	11.2 \pm 5.6

a: $P < 0.05$, 与无脂代谢异常的糖尿病组比较。

表 2. 各组间活化血小板糖基化复合物活性比较

Table 2. Comparison of PAC-1 activity in the three groups

分 组	n	PAC-1
正常对照组	25	3.14% \pm 2.13%
有脂代谢异常的糖尿病组	62	43.89% \pm 2.08% ^{ab}
无脂代谢异常的糖尿病组	58	20.27% \pm 2.37% ^a

a: $P < 0.05$, 与正常对照组比较; b: $P < 0.05$, 与无脂代谢异常的糖尿病组比较。

3 讨论

循环血液中处于静息状态的血小板受到生物或物理因素刺激后, 刺激物与血小板膜上 GP- Ib/IIIa 纤维蛋白原受体结合, 使血小板胞浆内的颗粒膜糖蛋白释放, 与脂膜融合, 血小板膜表面糖蛋白发生数量重排和构象变化而成为活化血小板, 聚集后与血浆纤维蛋白原结合形成血栓是导致动脉粥样硬化的重要因素^[1]。已经有研究表明 2 型糖尿病患者血小板活化与颈动脉粥样硬化呈正相关^[3]。

流式细胞术是利用特异的单克隆荧光抗体直接与血小板表面受体结合来研究血小板活性的高度敏

感的方法^[4]。PAC-1 就是利用流式细胞仪检测的血小板活性指标,是早期血小板活化的标志物,即活化的 GP-Ⅱb/Ⅲa 复合物,相对定量地测定单个细胞膜、胞浆或核内的多种物质,能够直接、敏感、特异地反映体内血小板的活化程度和功能状态^[5,6]。

许多研究结果发现,糖尿病患者的血小板活化程度明显增高^[7],而且多合并脂代谢异常,是导致动脉粥样硬化形成大血管病变的独立危险因素^[8,9]。也有研究报道,脂代谢异常使血小板活化程度增加,尤其高 LDLC 与血小板活性呈显著正相关^[10,11]。但研究血小板活化指标 PAC-1 水平与糖尿病和脂代谢的关系的研究还不多。

本研究结果发现,糖尿病患者 PAC-1 活性明显增高,而且有脂代谢异常的糖尿病患者的 PAC-1 活性显著高于无脂代谢异常的糖尿病患者, PAC-1 活性与 LDLC 水平显著正相关。可见,糖尿病患者血小板活性增加不仅与血糖有关,而且与血脂水平,尤其是 LDLC 水平显著相关。目前认为,LDLC 水平的增高是导致大血管病变的独立相关危险因素,所以对于 PAC-1 的检测,是间接反映糖尿病大血管病变的一个重要因素。

因此,综合分析糖尿病患者血小板活性升高的原因,对预防糖尿病大血管病变有重要的作用,即糖尿病患者在控制血糖的同时,应严格控制血脂,以进

一步降低血小板活化,减少血栓形成和动脉粥样硬化的发生。

[参考文献]

- [1] Aviram M, Osamah H, Mira R. Interaction of platelets, macropho and lipoprteins in hypercholesterolemia: antiatherogenic effects of HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, **31**: 839-845
- [2] 李家增,贺石林,王鸿利. 血栓病学. 北京科学出版社, 1998: 142-160
- [3] 潘水源,王立,万岁桂. 2型糖尿病患者活化血小板糖基化复合物水平与颈动脉粥样硬化的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (3): 245-247
- [4] Abrams C, Shattil SL. Immunological detection of activated platelets of clinical disorders. *Thromb Haemost*, 1991, **65**: 467-473
- [5] Ruf A, Patscheke H. Flow cytometric detection of activated platelets: Comparison of determining shape change, fibrinogen binding, and P-selection expression. *Semin Thromb Hemost*, 1995, **21**: 146-157
- [6] Okuda Y, Mizutani M, Ikegami T. Hemodynamic effects of cilostazol on peripheral artery in patients with diabetic neuropathy. *Arzeimittelforschung*, 1992, **42**: 540-542
- [7] Tokumura A, Sumida T, Toujima M. Platelet-activating factor (PAF)-like oxidized phospholipids: relevance to atherosclerosis. *Bifactors*, 2000, **13** (1-4): 29-33
- [8] 侯泽,崔玉鲜,沃兴德,刘德文. 老年2型糖尿病患者血清脂蛋白(a)水平与载脂蛋白(a)基因多肽性分析. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (3): 223-226
- [9] 史扬,范利,吴雪萍. 老年2型糖尿病伴冠心病患者冠状动脉病变的临床和影像特点. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (2): 156-158
- [10] Lipid Research Clinics Program. The lipids clinics pr prevention trial results: the relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*, 1984, **251**: 296-374
- [11] 赵一,吴高鹏. 老年人血脂水平对血小板活化释放状态影响的研究. *上海医学影像杂志*, 2001, **16** (4): 206-208

(此文编辑 文玉珊)