

细胞间粘附分子 1 和 C 反应蛋白与 2 型糖尿病并发动脉粥样硬化的关系

卢曙芳¹, 沈建国²

(1. 绍兴文理学院医学院附属医院内科, 浙江省绍兴市 312000;

2. 浙江大学医学院附属第一医院内分泌科, 浙江省杭州市 310003)

[关键词] 内科学; 细胞间粘附分子 1 与动脉粥样硬化的关系; 酶联免疫吸附法; 可溶性细胞间粘附分子 1; 2 型糖尿病; 高敏 C 反应蛋白

[摘要] 目的 观察血清可溶性细胞间粘附分子 1、高敏 C 反应蛋白与 2 型糖尿病并发动脉粥样硬化的关系。方法 在 2 型糖尿病患者(伴或不伴动脉粥样硬化)和正常对照组分别用免疫散射比浊法、酶联免疫吸附法测定血清可溶性细胞间粘附分子 1、高敏 C 反应蛋白水平,并用多普勒超声诊断仪检测颈动脉内膜中膜厚度及斑块形成情况。结果 2 型糖尿病患者血清可溶性细胞间粘附分子 1、高敏 C 反应蛋白水平较正常对照组明显增高($P < 0.01$); 2 型糖尿病患者伴动脉粥样硬化组较 2 型糖尿病患者不伴动脉粥样硬化组血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平明显增高($P < 0.01$),而高敏 C 反应蛋白水平差异无显著性。2 型糖尿病患者发生动脉粥样硬化与血清可溶性细胞间粘附分子 1 呈正相关。结论 可溶性细胞间粘附分子 1 对糖尿病患者动脉粥样硬化的发生有特殊的作用; 高敏 C 反应蛋白不是 2 型糖尿病患者发生动脉粥样硬化的独立危险因素。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Associations between Intercellular Adhesion Molecule-1 and High-Sensitivity C-Reactive Protein with Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

LU Shu-Fang, and SHEN Jian-Guo

(The First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China)

[KEY WORDS] Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1; Type 2 Diabetes; High-Sensitivity C-Reactive Protein; Atherosclerosis; Intima Media Thickness

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the associations between soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) with atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients (T2DM). **Methods** The levels of sICAM-1 and hs-CRP in T2DM with or without atherosclerosis and normal controls was determined, sICAM-1 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay, hs-CRP was measured by immunoturbidimetric method. The carotid intima-media thickness (IMT) and carotid plaques were measured by ultrasound. **Results** The levels of sICAM-1 and hs-CRP in T2DM with or without atherosclerosis were higher than those in normal controls ($P < 0.01$), and the levels of sICAM-1 in T2DM with atherosclerosis were higher than that in T2DM without atherosclerosis ($P < 0.01$). **Conclusions** sICAM-1 is a special risk factor for atherosclerosis in T2DM, but hs-CRP is not.

大血管病变是糖尿病的重要并发症,是糖尿病患者致死、致残的最主要原因之一。其突出的病理变化是动脉粥样硬化^[1]。与非糖尿病人群相比较,糖尿病人群中动脉粥样硬化症的患病率较高,发病年龄较轻,病情进展较快。有资料显示,与年龄相匹配的非糖尿病人群相比,糖尿病人群的心血管病变死亡率增加 5 倍^[2]。而测量颈动脉内膜中膜厚度(intima-media thickness, IMT)可作为早期动脉粥样硬

化可靠的替代指标^[3]。糖尿病性大血管病变的发病机制及其与糖尿病代谢紊乱之间的关系尚未明了。国外有研究报道细胞间粘附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)与糖尿病性大血管病变有关,但结果多不一致;而国内相关报道少见。在已经提出的动脉粥样硬化炎症假说中,C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)被认为是致动脉粥样硬化的一个危险因素^[4]。本文主要研究 ICAM-1、CRP 与糖尿病患者发生动脉粥样硬化的关系。

[收稿日期] 2005-03-29

[修回日期] 2005-11-14

[作者简介] 卢曙芳, 硕士, 主治医师, 讲师, 主要研究方向为糖尿病内分泌代谢, E-mail 为 lsfx@126.com。沈建国, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 主要研究方向为糖尿病内分泌代谢。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者55例,诊断符合1997年WHO标准,病程1个月至14年,血糖水平在5.3~20 mmol/L,并排除近2周有感染性疾病;④伴发恶性肿瘤;⑤伴有自身免疫病;伴有血液系统疾病;伴有肝脏疾病;伴有糖尿病急性并发症。患者均采用饮食控制或口服降糖药,未接受过胰岛素治疗。对照组25例,系正常体检者,经询问病史、体格检查、心电图、实验室检查,排除冠心病、脑血管病、肝肾疾病和糖尿病。两组间年龄、性别无显著性差异。

根据动脉粥样硬化判断标准,进一步把入选的2型糖尿病患者分为两个亚组,即2型糖尿病伴动脉粥样硬化组与2型糖尿病不伴动脉粥样硬化组,两个亚组间病程、血糖水平无显著性差异。所有患者均在入院第一天测定收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、身高和体重。

1.2 血清学指标检测

所有入选者清晨空腹采肘正中静脉血5 mL,于2 h内3 000 r/min离心10 min,分离血清,置-70℃保存,待测ICAM-1、高敏C反应蛋白(high sensitivity, hs-CRP)。同批血样品测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、空腹血糖(fast blood glucose, FBG)。FBG采用己糖激酶法,HDLC采用选择性可溶化法,LDLC采用化学修饰法,TC、TG采用过氧化物酶抗过氧化物酶法,仪器采用日本岛津7200全自动生化分析仪测定;免疫散射比浊法测定hs-CRP,仪器采用美国德灵公司BN-9000用原装hs-CRP试剂;酶链免疫吸附法测定可溶性ICAM-1(soluble ICAM-1, sICAM-1),试剂盒购自法国DIAclone公司。

1.3 颈动脉超声检查

应用美国生产的HP5500型超声诊断仪,探头频率7.5~10 MHz。首先取平卧位,头部偏向检查对侧,充分暴露颈部。取颈总动脉远端及颈内动脉和颈外动脉分叉下方1.0 cm处测定颈总动脉IMT,IMT \geq 1.0 mm为内膜增厚。颈动脉系统的任意一个血管节段,存在突入管腔内的回声结构,局部IMT \geq 1.5 mm判为斑块^[5]。

1.4 统计学处理

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验、秩和检验、单因素相关分析、多因素Logistic回归分析等。所有统计采用SPSS11.5统计软件。

2 结果

2.1 两组一般临床资料、血清可溶性细胞间粘附分子1和高敏C反应蛋白水平比较

T2DM组体质指数、收缩压、TG、HDLC、LDLC和FBG与健康对照组比较有显著性差异($P < 0.01$),而舒张压和TC无显著性差异。T2DM组血清sICAM-1和hs-CRP水平与健康对照组比较也有显著性差异($P < 0.01$)。见表1(Table 1)。

表1. 两组一般临床资料、可溶性细胞间粘附分子1和高敏C反应蛋白水平比较

Table 1. The comparison of characteristics, levels of sICAM-1 and hs-CRP between T2DM group and normal control group

| 指 标 | 健康对照组 | 2型糖尿病组 |
|--------------------------|--------------------|---------------------------------|
| 年龄(岁) | 58.7 \pm 7.0 | 61.3 \pm 6.4 |
| 男/女(例) | 16/9 | 34/21 |
| 体质指数(kg/m ²) | 20.9 \pm 4.3 | 24.4 \pm 2.7 ^a |
| 收缩压(mmHg) | 125.8 \pm 12.4 | 138.7 \pm 16.5 ^a |
| 舒张压(mmHg) | 77.5 \pm 11.1 | 79.2 \pm 8.2 |
| 总胆固醇(mmol/L) | 4.43 \pm 0.70 | 4.74 \pm 1.00 |
| 甘油三酯(mmol/L) | 1.14 \pm 0.39 | 1.79 \pm 0.83 ^a |
| HDLC(mmol/L) | 1.80 \pm 0.41 | 1.26 \pm 0.35 ^a |
| LDLC(mmol/L) | 2.38 \pm 0.55 | 2.85 \pm 0.82 ^a |
| 空腹血糖(mmol/L) | 4.61 \pm 0.57 | 11.80 \pm 3.90 ^a |
| sICAM-1(μ g/L) | 259.70 \pm 60.14 | 353.42 \pm 48.05 ^a |
| hs-CRP(mg/L) | 0.85 \pm 0.80 | 2.85 \pm 3.03 ^a |

a为 $P < 0.01$,与健康对照组比较。

2.2 2型糖尿病亚组间一般临床资料、血清可溶性细胞间粘附分子1和高敏C反应蛋白水平比较

2型糖尿病伴动脉粥样硬化组收缩压与不伴动脉粥样硬化组比较有显著性差异($P < 0.05$),而两组间体质指数、舒张压、TC、TG、HDLC、LDLC和FBG无显著性差异。2型糖尿病伴动脉粥样硬化组血清sICAM-1水平与不伴动脉粥样硬化组比较有显著性差异($P < 0.01$),而两组间血清hs-CRP水平无显著性差异(表2, Table 2)。

2.3 单因素相关分析

血清sICAM-1与hs-CRP($r = 0.259, P = 0.056$)、收缩压($r = 0.266, P = 0.050$)、舒张压($r = 0.291, P = 0.031$)呈正相关,而与年龄、体质指数、TC、TG、HDLC、LDLC、FBG无显著相关性。

2.4 多因素Logistic回归分析

以糖尿病有无动脉粥样硬化为应变变量(糖尿病无动脉粥样硬化为1,糖尿病有动脉粥样硬化为2),自

变量为其他临床资料,进行多因素 Logistic 回归分析。仅 sICAM-1 进入方程,糖尿病患者发生动脉粥样硬化与变量 sICAM-1 呈正相关(表 3, Table 3)。

表 2. 2 型糖尿病伴或不伴动脉粥样硬化组一般临床资料、可溶性细胞间粘附分子 1 和高敏 C 反应蛋白比较

Table 2. The comparison of characteristics, levels of sICAM-1 and hs-CRP between with and without atherosclerosis in T2DM group

| 指 标 | 不伴动脉粥样硬化组 | 伴动脉粥样硬化组 |
|---------------------------|----------------|-----------------------------|
| 年龄 (岁) | 60.4 ± 6.0 | 62.7 ± 7.0 |
| 男/女 (例) | 20/13 | 14/8 |
| 体质指数 (kg/m ²) | 24.0 ± 2.8 | 24.9 ± 2.4 |
| 收缩压 (mmHg) | 134.2 ± 15.7 | 145.6 ± 15.6 ^a |
| 舒张压 (mmHg) | 78.4 ± 8.19 | 80.4 ± 8.4 |
| 总胆固醇 (mmol/L) | 4.69 ± 0.91 | 4.80 ± 1.14 |
| 甘油三酯 (mmol/L) | 1.86 ± 0.86 | 1.70 ± 0.80 |
| HDLC (mmol/L) | 1.23 ± 0.33 | 1.29 ± 0.39 |
| LDLC (mmol/L) | 2.81 ± 0.80 | 2.91 ± 0.86 |
| 空腹血糖 (mmol/L) | 11.94 ± 3.75 | 11.58 ± 4.19 |
| sICAM-1 (μg/L) | 336.93 ± 44.27 | 378.16 ± 43.39 ^b |
| hs-CRP (mg/L) | 2.43 ± 2.10 | 3.49 ± 4.03 |

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与不伴动脉粥样硬化组比较。

表 3. Logistic 回归分析结果

Table 3. Results of Logistic regression analysis

| 项目 | B 值 | SE 值 | Wald 值 | P 值 | Exp(B) 值 |
|---------|-------|-------|--------|-------|----------|
| sICAM-1 | 0.022 | 0.008 | 8.001 | 0.005 | 1.022 |

3 讨论

C 反应蛋白(CRP)是机体组织受到各种损伤或炎症刺激后由肝脏产生的一种急性期蛋白,是一种非特异性的炎症标志物。因为它与心肌梗死和中风有关,在已经提出的动脉粥样硬化炎症假说中,CRP 被认为是致动脉粥样硬化的一个危险因素^[4,6]。

本研究发现 2 型糖尿病患者血清 hs-CRP 水平显著高于健康对照者,提示 2 型糖尿病患者可能存在着亚临床的轻微慢性炎症。而 2 型糖尿病伴动脉粥样硬化组的血清 hs-CRP 水平虽高于 2 型糖尿病不伴动脉粥样硬化组,但差异无统计学意义。Logistic 回归分析显示,糖尿病发生动脉粥样硬化与 hs-CRP 非独立相关。说明虽然在已经提出的动脉粥样硬化炎症假说中,CRP 被认为是致动脉粥样硬化的

独立危险因素,但就 2 型糖尿病患者发生动脉粥样硬化而言,只是一般危险因素,不是独立危险因素。

细胞间粘附分子 1(ICAM-1)属于免疫球蛋白超家族成员,是一种跨膜的单链糖蛋白,分子量为 80 ~ 110 kDa,其细胞外区有 5 个免疫球蛋白样结构区,其中第一个与白细胞整合素亚家族淋巴细胞功能相关抗原-1 互为配基,第三个与补体受体 3 互为配基^[7]。ICAM-1 的功能是通过与 LFA-1 和 MAC-1 结合而实现的,如 ICAM-1 与 LFA-1 结合,介导淋巴细胞间、白细胞与内皮细胞间的粘附,参与各种生理和病理过程。多种细胞能表达 ICAM-1,如血管内皮细胞、上皮细胞、白细胞等,以血管内皮细胞表达最强。表达于细胞表面的 ICAM-1 脱落后进入血液成为 sICAM-1。sICAM-1 的量与细胞表面 ICAM-1 的分子数量呈正比,测定 sICAM-1 的浓度可间接反映内皮细胞和抗原递呈细胞表面 ICAM-1 的表达量。Blucher 等^[8]对 32 名 2 型糖尿病患者及 28 例糖耐量正常的志愿者的研究表明,2 型糖尿病患者血浆 sICAM-1 浓度比糖耐量正常的志愿者明显高。Jude 等^[2]对无大血管病变、高血压、肾衰的 28 例糖尿病患者进行了为期 5 年的前瞻性临床研究,发现 5 年内 11 例发展为大血管病变的患者比其它患者而言有更高水平的基础 ICAM-1, Logistic 回归分析显示基础 ICAM-1 与大血管病变相关,ICAM-1 可预示糖尿病大血管病变的发生。

本研究中单因素相关分析表明,血清 sICAM-1 与 CRP、收缩压和舒张压呈正相关,与体质指数、TC、TG、HDLC、LDLC 和 FBG 无显著相关性。2 型糖尿病患者血清 sICAM-1 水平显著高于健康对照者,糖尿病伴动脉粥样硬化组高于无并发症糖尿病不伴动脉粥样硬化组,与文献^[9]报道相符。说明血清 ICAM-1 与糖尿病患者慢性轻微炎症状态、血压升高有关,而与血糖、血脂水平无关。进一步 Logistic 回归分析显示,糖尿病发生动脉粥样硬化与 sICAM-1 正相关。故而可认为 ICAM-1 在糖尿病患者大血管病变发生有特殊的作用。

目前认为,动脉粥样硬化的早期阶段包括循环中的炎症细胞与内皮细胞的粘附及跨膜转移。慢性糖尿病状态时的胰岛素抵抗、胰岛素敏感性降低及高血糖等致血清 CRP 增高、血压增高,血管内皮损伤可能是糖尿病血管病变患者血 ICAM-1 增高的原因。ICAM-1 在活性内皮细胞上的表达是循环白细胞聚集浸润引起一定部位组织损伤和炎症反应的关键。大量的 ICAM-1 表达于内皮细胞表面,与炎细胞表面配基结合,使炎细胞粘附于内膜细胞上,为进

一步的浸润提供条件。ICAM-1 还可介导血管平滑肌细胞的分化与迁移。可溶性 ICAM-1 与动脉粥样硬化有密切的联系,它可能在增加淋巴细胞迁移至病灶的过程中发挥作用。循环 ICAM-1 还可与纤维素原相互作用,从而加重动脉粥样硬化。

因此,有必要对 2 型糖尿病患者监测血清 ICAM-1 水平,及早干预,以早期预防和延缓大血管并发症的出现,从而降低 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的患病率。

[参考文献]

- [1] 刘宽芝, 王晓英, 张进贵. 胆固醇酯转运蛋白及其基因多态性与 2 型糖尿病大血管病变的关系. *中国动脉硬化杂志*, 2003, **11** (6): 549-552
- [2] Jude EB, Douglas JT, Anderson SG, Young MJ, Boulton AJ. Circulating cellular adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, P- and E-selectin in the prediction of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Eur J Intern Med*, 2002, **13** (3): 185-189
- [3] Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, Tomiyama M, Yoshii M, Matayoshi T, et al. Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens*, 2004, **18** (1): 17-23
- [4] Haidari M, Javadi E, Sadeghi B, Hajilooi M, Ghanbili J. Evaluation of C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, as a risk factor for stable coronary artery disease. *Clin Biochem*, 2001, **34** (4): 309-315
- [5] 华 杨. 实用颈动脉与颅脑血管超声诊断学. 北京: 科学出版社, 2002
- [6] 叶 平, 王 节, 尚延忠, 李云莲. C 反应蛋白与动脉粥样硬化形成有关. *中国动脉硬化杂志*, 2001, **9** (2): 146-148
- [7] Jun CD, Shimaoka M, Caman CV, Takagi J, Springer TV. Dimerization and the effectiveness of ICAM-1 in mediating LFA-1-dependent adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98** (12): 6 830-835
- [8] Blüher M, Unger R, Rassoul F, Richter V, Paschke R. Relation between glycaemic control, hyperinsulinaemia and plasma concentrations of soluble adhesion molecules in patients with impaired glucose tolerance or type II diabetes. *Diabetologia*, 2002, **45** (2): 210-216
- [9] Rizzoni D, Muesan ML, Porteri E, Castellano M, Salvetti M, Monteduro C, et al. Circulating adhesion molecules and carotid artery structural changes in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus. *J Hum Hypertens*, 2003, **17** (7): 463-470

(此文编辑 文玉珊)