

[文章编号] 1007-3949(2006)14-02-0153-03

•临床研究•

2 型糖尿病患者血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平变化及与血管内皮功能的关系

黄雌友, 姚伟峰

(南京医科大学附属无锡市第二人民医院内分泌科, 江苏省无锡市 214001)

[关键词] 内科学; 细胞间粘附分子 1 与血管内皮细胞功能损伤之间的关系; 酶联免疫吸附法; 可溶性细胞间粘附分子 1; 2 型糖尿病; 血管病变

[摘要] 目的 研究 2 型糖尿病患者血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平的变化, 并以血浆假性血友病因子水平作为内皮功能损伤的指标, 观察细胞间粘附分子 1 与血管内皮细胞功能损伤之间的关系。方法 62 例 2 型糖尿病患者按照有无血管并发症分为无血管病变组 ($n=19$)、微血管病变组 ($n=20$) 和大血管病变组 ($n=23$), 选择 20 例健康者作为对照组。应用酶联免疫吸附法检测各组患者血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平和血浆假性血友病因子水平, 并测定糖脂代谢指标和尿微量白蛋白水平。结果 2 型糖尿病患者血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平明显高于健康对照组 ($P < 0.01$), 在无血管病变组、微血管病变组和大血管病变组的水平逐步升高 ($P < 0.01$); 血浆假性血友病因子水平在大血管病变组高于微血管病变组, 微血管病变组高于无血管病变组 ($P < 0.01$), 无血管病变组与对照组间无显著性差异。可溶性细胞间粘附分子 1 与血浆假性血友病因子、甘油三酯、收缩压、舒张压呈正相关 (r 分别为 0.43、0.45、0.52 和 0.62, $P < 0.01$)。结论 细胞间粘附分子 1 可能参与了 2 型糖尿病血管病变的发生和发展, 可作为早期 2 型糖尿病患者慢性血管并发症尤其是大血管病变发生的预测及监测指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Changes of Serum Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 and Its Relations with Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

HUANG Ci-You, and YAO Wei-Feng

(Department of Endocrinology, the Second People's Hospital of Wuxi, Jiangsu 214001, China)

[KEY WORDS] Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1; Type 2 Diabetes Mellitus; Vascular Complication; Endothelial Dysfunction; Von Willebrand Factor

[ABSTRACT] **Aim** To study the Changes of serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and its relations with endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients. **Methods** 62 cases of type 2 diabetes were divided into three groups: complication free group ($n=19$), microangiopathy group ($n=20$) and macroangiopathy group ($n=23$). 20 normal subjects were served as normal control group ($n=20$). Levels of sICAM-1 and von Willebrand factor (vWF) were measured by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The levels of sICAM-1 and vWF in type 2 diabetes mellitus were higher than those in healthy controls ($P < 0.01$). The levels of sICAM-1 and vWF in type 2 diabetic patients with microangiopathy were higher than those without vascular complication ($P < 0.01$), but lower than those with macroangiopathy ($P < 0.01$). The levels of vWF in type 2 diabetic patients without vascular complication were not higher than those in healthy controls ($P > 0.05$). There was a significant positive correlation between sICAM-1 and vWF, triglyceride and diastolic blood pressure ($r = 0.43$, $r = 0.45$, $r = 0.52$ and $r = 0.62$, $P < 0.01$). **Conclusions** Serum sICAM-1 might participate in the course of diabetic microangiopathy. The measurement of serum sICAM-1 levels in type 2 diabetes mellitus may be clinically useful for early discovering of endothelial dysfunction.

细胞表面粘附分子在糖尿病血管并发症的发生、发展中可能起着重要作用^[1]。可溶性细胞间粘附分子 1 (soluble intercellular adhesion molecule-1, sICAM-1) 介导单核细胞与血管内皮细胞粘附、内皮

损伤及血管通透性增加, 这可能是糖尿病血管病变发生发展的重要病理生理基础。本文观察 2 型糖尿病患者 sICAM-1 的变化特点, 并探讨它与血管并发症及血管内皮功能损伤之间的关系。

[收稿日期] 2005-03-01 [修回日期] 2005-12-05

[基金项目] 南京医科大学学校发展基金(NY02060)资助

[作者简介] 黄雌友, 硕士, 主治医师, 主要从事糖尿病血管并发症的临床研究, E-mail 为 huangcy1970@tom.com。姚伟峰, 副主任医师, 副教授, 主要从事糖尿病血管并发症的临床研究。

1 对象与方法

1.1 对象

2 型糖尿病患者 62 例, 均符合 1999 年 WHO 制

定的诊断标准,其中男 35 例,女 27 例,年龄 57.3 ± 7.4 岁,病程 10.64 ± 3.91 年。按照有无并发症分三组: 无血管病变组; ④微血管病变组,经尿微量白蛋白检测确定为糖尿病肾病或经眼底检查诊断为 DM 视网膜病变者; ④大血管病变组,心电图示 ST-T 改变或有脑梗死、心绞痛及心肌梗死史或多普勒检查发现颈动脉和/或下肢大动脉粥样斑块形成狭窄者。所有患者均在入选前 6 个月内无吸烟史、未服用噻唑烷二酮类药物及他汀类药物,尿白蛋白/肌酐比值 (albumin/creatinine, Alb/Cr) < 300 mg/g,无感染、肿瘤、结缔组织疾病,无心、肝、肾功能不全及糖尿病急性并发症。健康对照者 20 例,男 11 例,女 9 例,年龄 55.5 ± 7.3 岁,无高血压、高血脂及心脑血管疾病史。各组年龄、性别具有可比性。

1.2 方法

所有受试者测量身高、体重、血压,同时行心电图和眼底检查,随机检测尿微量白蛋白与肌酐比值。清晨抽取空腹静脉血检测血清 sICAM-1、血浆假性血友病因子 (von Willebrand factor, vWF)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、餐后 2 h 血糖 (2 hours' postprandial blood glucose, 2hPBG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、糖化血红蛋白。sICAM-1 (美国 Endogen 公司)、vWF (上海太阳生物公司) 采用酶联免疫吸附法测定,糖化血

红蛋白用免疫凝集抑制法,尿 Alb/Cr 用乳胶凝集抑制法,TC、TG、HDLc 和 LDLc 用 Olympus AU1000 全自动生化分析仪测定。体质指数 (body mass index, BMI) = 体重 (kg) / 身高² (m²)。

1.3 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,相关分析采用多因素逐步回归分析。

2 结果

2.1 各组检测指标水平比较

糖尿病各组血清 sICAM-1 水平明显高于健康对照组 ($P < 0.01$),无血管病变组、微血管病变组和大血管病变组血清 sICAM-1 水平逐步升高,组间比较有显著性差异 ($P < 0.01$)。血浆 vWF 水平在大血管病变组高于微血管病变组,微血管病变组高于无血管病变组 ($P < 0.01$),无血管病变组与对照组相比有增长趋势,但无显著性差异 (表 1)。

2.2 血清可溶性细胞间粘附分子 1 水平与其他临床指标的关系

以 sICAM-1 水平为应变变量,以病程、血压、BMI、FBG、2hPBG、TC、TG、LDLC、HDLc、糖化血红蛋白、尿 Alb/Cr 和 vWF 为自变量,进行多元逐步回归分析,发现 sICAM-1 水平与 vWF、TG、收缩压、舒张压呈正相关 (r 分别为 0.43、0.45、0.52 和 0.62, $P < 0.01$),与 FBG、2hPBG、糖化血红蛋白之间无相关性。

表 1. 各组检测指标水平比较

指 标	2 型糖尿病组	无血管病变组	微血管病变组	大血管病变组	对照组
男/女 (例)	35/27	11/8	12/8	15/8	11/9
BMI (kg/m ²)	25.2 ± 4.3	24.3 ± 2.3	25.0 ± 3.2	25.2 ± 3.2	22.3 ± 3.1
FBG (mmol/L)	9.3 ± 2.4	10.8 ± 4.3	10.2 ± 1.4	11.1 ± 4.9	5.3 ± 0.6
2hPBG (mmol/L)	13.8 ± 3.8	14.1 ± 3.1	14.9 ± 3.6	14.3 ± 2.7	6.4 ± 0.54
糖化血红蛋白	9.2% ± 1.8%	9.3% ± 2.1%	9.3% ± 2.6%	10.3% ± 3.3%	
TC (mmol/L)	5.6 ± 0.8	5.3 ± 1.1	5.6 ± 1.1	5.8 ± 1.0	4.1 ± 1.1
LDLC (mmol/L)	3.1 ± 0.3	2.9 ± 0.8	3.7 ± 0.5	4.6 ± 0.7	2.1 ± 0.7
HDLc (mmol/L)	1.1 ± 0.2	1.2 ± 0.2	1.0 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1.3 ± 0.3
TG (mmol/L)	1.7 ± 1.3	1.7 ± 0.9	1.8 ± 0.8	2.0 ± 1.4	1.2 ± 0.7
尿 Alb/Cr (mg/g)	46.2 ± 2.6	23.9 ± 1.8	50.9 ± 2.2	76.9 ± 3.4	
收缩压 (mmHg)	137.3 ± 19.0	131.9 ± 19.2	126.2 ± 12.7	138.4 ± 21.3	106.2 ± 11.5
舒张压 (mmHg)	79.9 ± 8.3	79.2 ± 9.3	82.2 ± 10.3	84.6 ± 9.2	70.6 ± 7.5
sICAM-1 (μg/L)	501.7 ± 94.2 ^a	423.2 ± 118.6 ^{ab}	568.2 ± 102.7 ^{ab}	673.3 ± 46.5 ^{ab}	312.5 ± 57.4
vWF	102.2% ± 49.5% ^a	76.4% ± 42.6% ^b	132.5% ± 58.7% ^{ab}	165.2 ± 40.3 ^{ab}	63.3% ± 34.4%

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, 2 型糖尿病各组间比较。

3 讨论

细胞间粘附分子 1 系免疫球蛋白超家族成员, 其 sICAM-1 是 ICAM-1 的可溶形式, 由 ICAM-1 的膜外段脱落形成。细胞间粘附分子 1 主要表达于血管内皮细胞, 它可以通过与其配体——淋巴细胞功能相关抗原 1 和巨噬细胞抗原复合体 1 相结合, 介导白细胞与血管内皮细胞的粘附与浸润, 是动脉粥样硬化的早期事件和始动环节^[1]。许多研究表明, sICAM-1 升高与大血管病变有关^[2]。Becker 等^[3]研究证实, 在有或无糖尿病的被研究者中, 具有较高浓度 sICAM-1 个体的远期心血管病死亡危险是低浓度 sICAM-1 个体的 2 倍。Pradhan 等^[4]经大样本 9 年随访研究发现基线血浆 sICAM-1 水平与目前无冠状动脉阻塞的正常人群中加速的动脉硬化的进展独立相关。本研究中糖尿病各组 sICAM-1 升高, 且随微血管病变组和大血管病变组其血清浓度逐步升高, 表明糖尿病患者血清 sICAM-1 水平与血管病变的程度与范围有关, 与文献[2, 5]报道一致。

血管内皮细胞损伤是糖尿病大血管病变和微血管病变的早期病理特征, 微量白蛋白尿和血清 vWF 水平已经作为内皮功能损伤的指标。血清 vWF 水平是糖尿病大血管病变的独立危险因素^[6]。本研究发现糖尿病患者血 sICAM-1 水平与 vWF 呈明显正相关, 而且 sICAM-1 在尿白蛋白正常且 vWF 水平正常的 2 型糖尿病患者中即已升高, 这种相关性提示血清 sICAM-1 水平与血管内皮功能损伤的程度也同样具有相关性, 可作为早期 2 型糖尿病慢性血管并

发症尤其是大血管病变发生的预测及监测指标。

目前, 关于 2 型糖尿病患者血清 sICAM-1 水平升高的机制还不清楚。从本研究结果看, 2 型糖尿病患者血清 sICAM-1 水平与 TG 水平及血压呈明显正相关, 而与血糖及糖化血红蛋白水平无明显相关性, 提示 2 型糖尿病患者高水平的 sICAM-1 不是血糖升高的直接后果, 而可能与糖尿病患者体内蛋白质非酶糖化反应及氧化应激增强, 糖化和氧化型 LDLC 增多, 氧自由基增加, 刺激细胞因子释放, 从而诱导内皮细胞表面粘附分子的表达。有报道谷胱甘肽可降低糖尿病患者血清 ICAM-1 水平^[7], 为血管病变的防治提供了新的思路。

[参考文献]

- [1] 朱彦琪, 孙宝贵. 可溶性细胞间粘附分子和可溶性血管细胞粘附分子与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12 (5): 618-620
- [2] Ikata J, Wakatsuki T, Qishi Y, Ito S. Leukocyte counts and concentrations of soluble adhesion molecules as predictors of coronary atherosclerosis[J]. *Coron Artery Dis*, 2000, 11 (6): 445-449
- [3] Becker A, van Hinsbergh VW, Jager A, Kostense PJ, Dekker JM, Ni jpeles G, et al. Why is soluble intercellular cell adhesion molecule-1 related to cardiovascular mortality? *Eur J Clin Invest*, 2002, 32 (1): 1-8
- [4] Pradhan AD, Rifai N, Ridker PM. Soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble vascular adhesion molecule-1, and the development of symptomatic peripheral arterial disease in men[J]. *Circulation*, 2002, 106 (7): 820-825
- [5] Ceriello A, Falletti E, Bortolotti N, Motz E, Cavarape A, Russo A, et al. Increased circulating intercellular adhesion molecule-1 levels in type II diabetic patients: the possible role of metabolic control and oxidative stress[J]. *Metabolism*, 1996, 45 (4): 498-501
- [6] 傅汉菁, 袁申元, 朱良湘, 潘素芳. 2 型糖尿病患者血管并发症与血清 von Willebrand 因子的关系[J]. 基础医学与临床, 2003, 23 (4): 403-406
- [7] Ceriello A, Falletti E, Motz E, Taboga C, Tonutti L, Ezzol Z. Hyperglycemia induced circulating ICAM-1 increase in diabetes mellitus: the possible role of oxidative stress[J]. *Horm Metab Res*, 1998, 30 (3): 146-149