

[文章编号] 1007-3949(2010)18-12-0969-03

· 临床研究 ·

2型糖尿病患者血浆 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平与 下肢血管硬化的关系

谭洪¹, 王玲¹, 卜锐², 王丹², 杨秋萍¹

(昆明医学院附属第一医院 1. 糖尿病科, 2. 超声科, 云南省昆明市 650032)

[关键词] $\alpha 2$ -HS糖蛋白; 2型糖尿病; 下肢血管硬化

[摘要] 目的 探讨 2型糖尿病患者血浆 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平与下肢血管硬化的关系及其影响因素。方法 2型糖尿病患者 245例, 正常对照者 88例, ELISA 检测血浆 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平, 彩色超声多普勒检测下肢血管硬化程度, 同时测定总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、肌酐、尿素氮及空腹血糖水平。比较两组间的差异, 逐步回归分析探讨影响 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平的因素。结果 糖尿病组 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平、收缩压、舒张压、尿素氮、肌酐、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白及低密度脂蛋白水平以及体质指数、血管硬化评分均高于正常对照组, 协方差分析校正这些因素对 $\alpha 2$ -HS糖蛋白的影响后, 两组间 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平仍有统计学意义 ($P < 0.01$)。逐步回归分析显示, $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平与年龄负相关 ($P = 0.011$), 与血管硬化正相关 ($P = 0.001$)。结论 糖尿病组血浆 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平升高, 其原因与胰岛素抵抗有关。血浆 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平与血管硬化评分正相关, 与年龄负相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship of Plasma $\alpha 2$ -Heremans-Schmid Glycoprotein Level with Lower Extremity Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetes

TANG Hong¹, WANG Ling¹, BU Rui², WANG Dan², and YANG Qiu-Ping¹

(1 Department of Diabetic, 2 Department of Ultrasonography, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical College, Kunming, Yunnan 650032, China)

[KEY WORDS] $\alpha 2$ -Heremans-Schmid Glycoprotein; Type 2 Diabetes; Lower Extremity Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation and factors of plasma $\alpha 2$ -heremans-schmid glycoprotein (AHSG) level and lower extremity atherosclerosis (LEA) in patients with type 2 diabetes. **Methods** Two hundred and forty five patients with type 2 diabetes and eighty-eight normal controls were enrolled. In these subjects, the plasma AHSG level were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the degrement atherosclerosis of lower extremity was examined by Color Doppler Ultrasound, and TC, TG, HDL, LDL, Cr, BUN and fasting blood glucose (FBG) were measured. The differences were compared between the two groups. The effect factors of AHSG level by multiple stepwise regression analysis were defined. **Results** The plasma levels of AHSG, SBP, DBP, BMI, BUN, Cr, FPG, TC, TG, HDL and LDL and scores of LEA in the diabetic group were higher than those in the normal control group ($P < 0.01$). After multiple stepwise regression analysis, there was a negative correlation between plasma AHSG level and age ($P = 0.011$), but there was a positive correlation between LEA and age ($P = 0.001$). **Conclusions** The plasma AHSG level in the diabetic group was higher than that in the normal control, maybe mainly due to insulin resistance. The plasma AHSG level had a positive correlation with LEA, but a negative correlation with age.

血管钙化普遍存在于 2型糖尿病患者血管病变早期, 并伴随整个血管病变的进程, 是大血管病变的病理生理基础。血管钙化使 2型糖尿病大血管病变发病率增高, 血栓形成增加, 预后较一般动脉粥样硬化性疾病差^[1]。糖尿病发生血管钙化的原因和机

制目前尚不清楚, 但钙化因子的失调起了关键性作用^[2]。胎球蛋白 A 又称为 $\alpha 2$ -HS糖蛋白 (AHSG) 是近年来发现的主要系统性钙化抑制物。本研究拟探讨 2型糖尿病患者血浆 α -HS糖蛋白水平与下肢血管硬化的关系及其影响因素。

[收稿日期] 2010-10-20 [修回日期] 2010-12-04

[基金项目] 云南省自然科学基金 (2009CD166) 资助

[作者简介] 谭洪, 硕士, 主治医师, 主要从事糖尿病研究。Email 为 thong1972@sina.com。王玲, 博士, 主要从事糖尿病及其慢性并发症研究。通讯作者杨秋萍, 教授, 主要从事内分泌代谢病学及老年病学研究, Email 为 yqp22@yahoo.com.cn。

1 对象和方法

1.1 研究对象

2型糖尿病患者 245例, 其中男 125例, 女 120例, 年龄 40~78岁, 平均 56.77 ± 9.22 岁, 符合 1999

年 WHO 糖尿病诊断标准。正常对照者 88 例, 其中男 43 例, 女 45 例, 年龄 40~72 岁, 平均 53.92 ± 5.92 岁, 无糖尿病、高血压、血脂异常及肝肾功能异常病史, 无糖尿病及高血压家族史。

1.2 临床及生化检测指标

测量收缩压、舒张压、身高、体重, 并计算体质指数 (BMI)。使用 Olympus AU 5400 全自动生化分析仪测定总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、肌酐 (Cr) 及尿素氮 (BUN) 水平, 葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖 (FBG) 水平。

1.3 血浆 $\alpha 2$ HS 糖蛋白水平检测

双抗体夹心 ELISA 检测血浆 $\alpha 2$ HS 糖蛋白水平, 试剂盒购于美国 R&D 公司。

1.4 下肢动脉硬化评定

采用日本 Aloka $\alpha 10$ 多普勒彩色超声仪检查双侧股总动脉、股浅动脉、股深动脉、腘动脉、胫后动脉、足背动脉, 观察动脉内膜有无增厚、动脉硬化、斑块及狭窄形成, 观察管腔血流充盈情况及血流频谱形态。动脉硬化评分标准^[3]: 动脉内膜厚度: 正常计 0 分, 轻度增厚 (1~2 mm) 计 1 分, 中重度增厚 (≥ 1.2 mm) 计 2 分; ④硬化程度: 正常计 0 分, 轻度硬化 (内膜不厚但回声强, 无斑块) 计 1 分, 中度硬化 (轻度伴有斑块或狭窄) 计 2 分; ④斑块: 正常计 1 分, 单发计 1 分, 多发计 2 分, 弥漫计 3 分; 狭窄: 正常计 0 分, 轻度狭窄 (狭窄 30%~50%) 计 1 分, 中度狭窄 (狭窄 50%~70%) 计 2 分, 闭塞 (无血流) 计 3 分。用总分评定病变严重性: 0 分为正常; < 10 分为轻度; 10~20 分为中度; > 20 分为重度。

1.5 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $\alpha 2$ HS 糖蛋白为非正态分布, 经对数转换为正态分布进行比较。两样本比较采用独立样本 t 检验, 协方差分析校正组间因素差异的影响; 多组比较采用方差分析, 组间比较用 LSD 检验。多元逐步回归进行影响因素分析。

2 结果

2.1 临床及生化指标比较

糖尿病组 $\alpha 2$ HS 糖蛋白、收缩压、舒张压、BUN、Cr、FPG、TC、TG、HDL 及 LDL 水平以及血管硬化评分、BMI 高于正常对照组, 协方差分析校正这些因素对 $\alpha 2$ HS 糖蛋白的影响后, $\alpha 2$ HS 糖蛋白水平在两组间的差异仍有统计学意义 ($P < 0.01$; 表 1)。

2.2 多元逐步回归分析

以 $\alpha 2$ HS 糖蛋白为自变量, 性别、年龄、收缩压、舒张压、BMI、BUN、Cr、FPG、TC、TG、HDL、LDL 及血管硬化评分为因变量, 进行多元逐步回归分析。结果显示, $\alpha 2$ HS 糖蛋白与年龄负相关 ($P = 0.011$), 与血管硬化评分正相关 ($P = 0.001$; 表 2)。

2.3 糖尿病组不同动脉硬化程度血浆 $\alpha 2$ HS 糖蛋白水平比较

按动脉硬化评分将糖尿病组分为无动脉硬化组、轻度动脉硬化组、中度动脉硬化组及重度动脉硬化组, 各组间血浆 $\alpha 2$ HS 糖蛋白水平差异无统计学意义 (表 3)。

表 1 两组间临床及生化指标比较

项目	糖尿病组 (n = 245)	正常对照组 (n = 88)
性别 (男 = 0 女 = 1)	0.45 ± 0.50	0.52 ± 0.50
年龄 (岁)	56.77 ± 9.22 ^b	53.92 ± 5.92
BMI (kg/m ²)	24.09 ± 3.29 ^b	22.55 ± 2.70
收缩压 (mmHg)	139.28 ± 30.15 ^b	112.30 ± 12.61
舒张压 (mmHg)	86.22 ± 17.11 ^b	72.51 ± 8.62
BUN (mmol/L)	4.54 ± 1.53 ^b	4.24 ± 1.06
Cr (μ mol/L)	90.73 ± 32.66 ^b	62.37 ± 12.73
FPG (mmol/L)	11.16 ± 8.81 ^a	4.68 ± 0.44
TC (mmol/L)	6.36 ± 2.37 ^b	4.58 ± 0.68
TG (mmol/L)	3.71 ± 2.18 ^b	1.20 ± 0.35
HDL (mmol/L)	1.25 ± 0.50 ^a	1.50 ± 0.40
LDL (mmol/L)	4.17 ± 1.61 ^b	2.63 ± 0.64
$\alpha 2$ HS 糖蛋白 (g/L)	0.55 ± 0.40 ^b	0.53 ± 0.24
血管硬化评分	12.85 ± 0.92 ^a	10.92 ± 0.68

a 为 $P < 0.05$ b 为 $P < 0.01$, 与正常对照组比较。

表 2 多元逐步回归分析

影响因素	回归系数	标准误	标准化回归系数	t	P
常数项	1.079	0.223	—	4.843	0.000
年龄	-0.007	0.003	-0.370	2.575	0.011
血管硬化指数	0.011	0.003	0.201	3.388	0.001

表 3 糖尿病组不同动脉硬化程度血浆 $\alpha 2$ HS 糖蛋白水平

分组	$\alpha 2$ HS 糖蛋白 (g/L)
无动脉硬化组 (n = 84)	0.59 ± 0.54
轻度动脉硬化组 (n = 59)	0.57 ± 0.50
中度动脉硬化组 (n = 55)	0.47 ± 0.22
重度动脉硬化组 (n = 47)	0.56 ± 0.33

3 讨论

本研究中,糖尿病组血浆 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平明显高于正常对照组。为了排除年龄、BMI、血压、肾功能、血脂及血糖差异的影响,经协方差分析校正这些因素的干扰后,两组间 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平的差异仍然存在,提示糖尿病组 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平升高。与国外 Stefan 等^[4]研究相似,糖耐量减低者血浆 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平明显高于糖耐量正常者,该研究校正了年龄、性别和体脂百分数后,发现胰岛素抵抗人群血浆 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平仍高于胰岛素敏感人群。糖尿病患者 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平升高的原因还不太清楚,我们认为可能与其抗胰岛素作用有关。从我们的研究中可以看到,糖尿病组存在血压、BMI及血糖水平升高和血脂异常,提示糖尿病组存在胰岛素抵抗。

人 $\alpha 2$ -HS糖蛋白基因位于染色体 3q27,这也是 2型糖尿病和代谢综合征遗传易感性基因位点。 $\alpha 2$ -HS糖蛋白的分子量为 60 kDa 属于半胱氨酸蛋白酶抑制因子超家族成员之一,是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂。目前影响血浆 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平的因素尚不清楚。本研究中,多元逐步回归分析显示 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平与年龄负相关,与下肢血管硬化评分正相关。 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平与动脉硬化评分正相关,与 Fiore 等^[5]研究一致。其研究显示,血清 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平与颈动脉或股动脉的内中膜厚度呈正相关。并发现外周血管动脉粥样硬化患者血清 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平明显高于正常,并与疾病严重性相关。但对肾功能不全时的研究显示,血管钙化与血浆 $\alpha 2$ -HS糖蛋白的低水平相关^[6-7]。两者研究结果不同可能是由于研究对象的不同所致。本研究中,糖尿病无动脉硬化者、轻度动脉硬化者、中度动脉硬化者及重度动脉硬化者血浆 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平比较差异没有统计学意义。糖尿病动脉硬化时, $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平增加是否与胰岛素抵抗有关有待进一步观察研究。

各种炎症细胞因子的激活及其后的炎症反应,在动脉硬化与钙化过程中起着非常重要的作用。动脉壁炎症细胞激活及炎症因子释放引发的氧化级联反应,可通过改变血管平滑肌细胞的表型等启动程序化的骨生成过程,最终导致并加速动脉硬化与钙化。人体动脉内膜粥样斑块中炎性细胞特别是巨噬细胞及炎症反应程度与动脉硬化程度呈正比。研究

证实, $\alpha 2$ -HS糖蛋白是一个炎症反应负性蛋白,能抑制炎症细胞激活及炎症因子的释放。同时体内炎症细胞因子水平又影响着它的合成及分泌,两者相互作用,促进了体内血管钙化的过程。Omberlino 等^[8]发现,高水平的 $\alpha 2$ -HS糖蛋白可抑制 TNF- α 的产生,抑制对抗炎症的作用,并且能参与巨噬细胞灭活,减轻炎症因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6 对血管的促钙化作用。Ren 等^[9]研究提示,细胞因子 IL-1、IL-6 和 TNF- α 等可抑制 $\alpha 2$ -HS糖蛋白 mRNA 转录,从而降低其合成。本研究发现糖尿病时 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平升高,除胰岛素抵抗,可能还与糖尿病慢性亚急性炎症有关。

近年研究发现 $\alpha 2$ -HS糖蛋白等钙化抑制物在血管钙化的发生中有着重要作用。血管钙化的发生机制尚未完全认识,与 2型糖尿病的关系密切。我们的研究发现糖尿病患者血浆 $\alpha 2$ -HS水平升高,其原因考虑与 2型糖尿病患者胰岛素抵抗及慢性亚急性炎症有关。血浆 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平与血管硬化评分正相关,与年龄负相关。 $\alpha 2$ -HS糖蛋白水平是否可以作为血管硬化的预测指标,需进一步的观察与研究。

[参考文献]

- [1] Jude EB, Oyibo SO, Chahers N, et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome [J]. *Diabetes Care* 2001, **24** (8): 1433-437.
- [2] Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiologic mechanism and clinical implications [J]. *Circ Res* 2006, **99** (10): 1044-059.
- [3] 潘长玉,高妍,袁申元,等. 2型糖尿病患者下肢血管病变发生率及相关因素调查 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2001, **9** (6): 323-326.
- [4] Stefan N, Henning AM, Staiger H, et al. Alpha2-Hersmann-Schmid glycoprotein /fetuin-A is associated with insulin resistance and fat accumulation in the liver in humans [J]. *Diabetes* 2006, **29** (4): 853-857.
- [5] Fiore CE, Celotta G, Politi GC, et al. Association of high alpha2-Hersmann-Schmid glycoprotein/fetuin concentration in serum and intima-media thickness in patients with atherosclerotic vascular disease and low bone mass [J]. *Atherosclerosis* 2007, **195** (1): 110-115.
- [6] Moe SM, Reslan VA, Ketteler M, et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD) [J]. *Kidney Int* 2005, **67** (6): 2295-304.
- [7] 王开,钱家麒,Stenvinkel P,等. 终末期肾衰竭患者血清胎球蛋白 A 水平改变与临床预后的关系 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2005, **21** (2): 72-75.
- [8] Omberlino M, Wang H, Yang H, et al. Fetuin, a negative acute phase protein, attenuates TNF synthesis and the innate inflammatory response to carrageenan [J]. *Shock* 2001, **15** (3): 181-185.
- [9] Ren J, Daviloff AJ. Alpha2-Hersmann-Schmid glycoprotein, a putative inhibitor of tyrosine kinase, prevents glucose toxicity associated with cardiomyocyte dysfunction [J]. *Diabetes Metab Res*, 2002, **18** (4): 305-310.

(此文编辑 文玉珊)