

• 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2011)19-06-0536-03

血清 Apelin 及对氧磷脂酶 1 与 2 型糖尿病患者 动脉粥样硬化程度的关系

陈 珺, 潘 洪

(武汉市中心医院老年病科 湖北省武汉市 430014)

[关键词] 糖尿病; 动脉粥样硬化; Apelin 对氧磷脂酶 1

[摘要] 目的 观察 2 型糖尿病动脉粥样硬化患者血清 Apelin、对氧磷脂酶 1 及丙二醛的变化。方法 2008 年 6 月 ~ 2010 年 6 月我院收治的 2 型糖尿病患者 200 例行颈动脉、下肢动脉彩色 B 超, 其中无动脉粥样硬化者 40 例为非动脉硬化组, 动脉粥样硬化的 160 例患者为动脉硬化组, 根据动脉粥样硬化等级进一步分为 4 组: 1 级 42 例、2 级 39 例、3 级 41 例及 4 级 38 例。选择同期健康体检者 40 例为对照组。比较各组患者血清 Apelin、对氧磷脂酶 1 及丙二醛的水平。结果 动脉硬化 1 级与对照组比较, 血清 Apelin、对氧磷脂酶 1 及丙二醛均无明显变化 ($P > 0.05$); 2 级 ~ 4 级血清 Apelin 和对氧磷脂酶 1 均明显低于对照组, 丙二醛则高于对照组 ($P < 0.01$); 2 级 ~ 4 级组间比较 Apelin、对氧磷脂酶 1 及丙二醛均差异有显著性 ($P < 0.05$)。结论 血清 Apelin 及对氧磷脂酶 1 的降低是 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的预警因子。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Study on the Relationship Between Serum Apelin, paraoxonase-1 and Degree of Atherosclerosis in Type 2 Diabetes Patients

CHEN Jun, and PAN Hong

(The Central Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430014 China)

[KEY WORDS] Diabetes Atherosclerosis Apelin Paraoxonase-1 (PON1)

[ABSTRACT] **Aim** To observe the change of serum Apelin, PON1 and malondialdehyde (MDA) in arteriosclerosis with type II diabetes patients. **Method** Carotid artery and lower extremity artery ultrasonic doppler were performed on patients with type II diabetes from Jun 2008 to Jun 2010. 40 non-atherosclerosis cases were divided into non-atherosclerosis group while 160 cases with atherosclerosis were divided into atherosclerosis group. They were further divided into four groups according to their grade of atherosclerosis: 42 cases of grade I, 39 of grade II, 41 of grade III and 38 of grade IV. 40 health cases during the same period were chosen as control group. The level of serum Apelin, PON1 and MDA in each group were compared. **Result** Grade I group had no obvious change with control group in serum Apelin, PON1 and MDA ($P > 0.05$); Apelin and PON1 in grade II, grade III and grade IV group were significantly lower than those in control group, and MDA was higher than control group ($P < 0.01$); Apelin, PON1 and MDA in grade II, grade III and grade IV group had significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The decrease of Apelin and PON1 is the warning factor of atherosclerosis in type 2 diabetes patients.

随着生活方式的转变及社会人口的老龄化, 糖尿病的发病率逐年增加, 其中 2 型糖尿病占相当大的比例。2 型糖尿病患者的动脉硬化发生率高, 进展快。动脉粥样硬化引起的动脉血管病变是 2 型糖尿病严重的慢性并发症之一^[1], 在糖尿病的早期就已经出现, 有利于 2 型糖尿病的早期诊断。彩色多

普勒超声是一种无创、灵敏度高、重复性强的辅助检查, 还能同时检测血管解剖和血流动力学方面的异常^[2]。本研究采用彩色多普勒超声筛选出动脉硬化的 2 型糖尿病患者, 并与正常对照组比较, 观察血清 Apelin、对氧磷脂酶 1 (paraoxonase-1, PON1) 及丙二醛的变化, 为临床诊断和治疗提供依据。

[收稿日期] 2011-03-25

[作者简介] 陈珺, 住院医师, 研究方向为老年内分泌, E-mail 为 1023392261@qq.com。通讯作者潘洪, 副主任医师, 主要从事老年内分泌疾病的临床工作。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2008 年 6 月 ~ 2010 年 6 月我院收治的 2 型糖尿病患者为研究对象,符合 WHO (1999 年) 的 DM 诊断标准: 症状 + 空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或症状 + 餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或症状 + 随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L; 无症状者, 须两次空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。排除 1 型糖尿病、糖耐量异常、心血管疾病、肿瘤、肝炎和结核等病史。根据动脉粥样硬化程度分 4 级。1 级: 动脉内膜增厚或点状钙化, 但无明显斑块形成; 2 级: 动脉斑块形成, 但未造成明显狭窄 (动脉直径狭窄率 $< 20\%$); 3 级: $20\% \leq$ 动脉直径狭窄率 $\leq 50\%$; 4 级: 动脉直径狭窄率 $> 50\%$ [3]。1 级 42 例、2 级 39 例、3 级 41 例及 4 级 38 例。2 型糖尿病无动脉粥样硬化者 40 例为非动脉硬化组, 同期健康体检者 40 例为对照组。

1.2 超声检查

颈动脉内膜中膜厚度 (MT) 测量采用美国 Philips U22 型彩色多普勒超声诊断仪, 探头扫描频率 11.0 MHz。患者仰卧位, 暴露颈前, MT 为腔-内膜交接面至外膜上层之间的距离, 测量两侧颈总动脉距颈总动脉分叉处 10 mm 内、颈总动脉距分叉处和颈内动脉距颈总动脉分叉处 10 mm 内 3 处前后壁共 12 个点 [4]。

下肢动脉粥样硬化超声法指运用多普勒彩色超声仪检查双侧下肢动脉, 观察动脉内膜有无增厚、斑块及狭窄形成、管腔血流充盈情况及血流频谱形态的方法。患者取仰卧位, 充分暴露下肢。按照股总动脉、股浅动脉、胫前动脉、足背动脉、腘动脉至胫后动脉的顺序检查。探头尽量与受检血管平行, 并沿血管方向逐一进行纵切及横断面的扫查, 左右对照。

观察血管的走形、有无斑块、管腔狭窄情况, 测量管腔内径、血管壁内膜-中膜厚度。彩色多普勒观察血流充盈状况, 血流频谱形态。

1.3 观察指标及检测方法

于患者清晨空腹状态, 采取静脉血 4 mL, 4℃离心机离心 10 min, 吸取上层血清用于检测。Apelin 采用酶联免疫吸附法检测血清 Apelin, 最低可测浓度为 3.9 ng/L [5], 试剂盒购自武汉中美科技有限公司。④PON1: 用血清 10 μ L, 对氧磷应用液 0.4 mL, 甘氨酸缓冲液 1.2 mL, 0.1 mol/L EDTA 在 25℃ 分别配制对照管和 PON1 活性管。置于 5 mL 比色杯中, 270 nm 波长处, 以水为参比读取吸光度 A 值, 再由光密度换算 PON1 的活性单位。(四) 丙二醛: 采用比色法测定丙二醛, 试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 12.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 经过正态性检验, 不符合正态性分布的进行变量变换。组间比较采用方差分析, 多因素的回归分析使用 Logistic 多元回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者血清 Apelin、对氧磷脂酶 1 及丙二醛的比较

非动脉硬化组与对照组 Apelin、PON1 及丙二醛差异无显著性 ($P > 0.05$); 动脉硬化 1 级组 Apelin、PON1 及丙二醛与对照组比较, 差异无显著性 ($P > 0.05$); 动脉硬化 2~4 级组 Apelin 和 PON1 均明显低于对照组, 丙二醛则高于对照组 ($P < 0.05$)。动脉硬化 2~4 级组间指标差异均有显著性 (表 1; $P < 0.05$)。

表 1 各组患者血清 Apelin、对氧磷脂酶 1 及丙二醛的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The serum Apelin, PON1 and MDA of different groups ($\bar{x} \pm s$)

指 标	对照组	非动脉硬化组	动脉硬化组			
			1 级	2 级	3 级	4 级
Apelin (ng/L)	445.4 \pm 13.3	426.2 \pm 14.0	407.2 \pm 15.1	375.5 \pm 13.6 ^a	357.6 \pm 24.2 ^{ac}	343.6 \pm 14.2 ^{bd}
PON1 (KU/L)	168.2 \pm 8.4	167.9 \pm 8.1	167.5 \pm 7.7	143.3 \pm 6.8 ^a	121.4 \pm 7.2 ^{ac}	95.6 \pm 6.4 ^{bd}
MDA (μ mol/L)	3.0 \pm 0.3	3.0 \pm 0.3	3.1 \pm 0.2	3.9 \pm 0.1 ^a	4.5 \pm 0.2 ^{ac}	5.0 \pm 0.3 ^{bd}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; c 为 $P < 0.05$ 与 2 级比较; d 为 $P < 0.05$ 与 3 级比较。

2.2 动脉硬化危险因素的 Logistic 回归分析

以动脉硬化作为因变量, 以病程、BMI、HbA1c、

Apelin、PON1 作为自变量, 进行 Logistic 多元回归分析, 发现病程、HbA1c、Apelin 和 PON1 均为动脉硬化

的危险因素,其中以 Apelin和 PON1与动脉硬化的关系更为密切(表 2)。

表 2 动脉硬化危险因素的 Logistic回归分析

Table 2 The logistic regression analysis for arteriosclerosis risk factors

指 标	B	SE	χ^2	P 值	OR 值	95% CI
病程	0.008	0.001	93.024	0.032	1.005	1.003~ 1.006
BM I	0.030	0.008	10.438	0.010	1.030	1.012~ 1.051
HbA1c	0.117	0.015	57.348	0.006	1.124	1.084~ 1.162
Apelin	0.128	0.005	64.753	0.001	1.126	1.122~ 1.175
PON1	0.217	0.083	6.575	0.001	1.243	1.054~ 1.476

2.3 不同 Apelin对氧磷脂酶 1水平动脉硬化情况

Apelin< 412.2 ng/L患者的动脉硬化患病率明显高于大于此水平者, Apelin< 385.1 ng/L患者的动脉硬化患病率进一步增高; PON1< 159.8 ku/L患者的动脉硬化患病率明显高于大于此水平者。

3 讨 论

血管病变是 2型糖尿病患者严重的并发症之一,动脉粥样硬化是主要的病理变化,早期改变是内膜增厚,测量颈动脉 MT以发现早期动脉硬化已得到公认^[6]。PON1是一类钙离子依赖的与高密度脂蛋白相关性芳香酯酶,能保护脂蛋白免受氧化修饰。Apelin是 2005年新发现的一种脂肪因子,是由脂肪细胞分泌的一种具有生物活性的肽类激素。

本研究观察了 2型糖尿病动脉粥样硬化患者血清 Apelin、PON1及丙二醛的变化,结果显示:糖尿病非动脉硬化组与对照组比较,血清 Apelin、PON1及丙二醛无明显变化。动脉硬化组的 Apelin和 PON1均低于对照组及非动脉硬化组,其中动脉硬化 1级患者降低不明显,但 2~4级患者显著降低;logistic多元回归分析显示病程、HbA1c、Apelin和 PON1均是动脉硬化的危险因素,但以 Apelin和 PON1最明显。分析可能机制为:Apelin除了能抑制内外源性血管紧张素 II的促动脉粥样硬化作用外,还能诱导内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)的磷酸化,促进 NO释放,清除 O_2^- ,减轻血管壁氧化应激。但糖尿病时,脂肪细胞释放 Apelin减少,同时使 Apelin/APJ系统作用减弱,Apelin的效能降低^[7,8]。糖尿病时机体长期处于高糖状态, PON1与 HDL结合部位被不断糖基化修饰,从而降低了 PON1活性;此外 LDL被糖基化, ox-LDL增多,也灭活部分 PON1的活性^[9]。动脉硬化 2~4级组的丙二醛水平明显高于对照组。丙二醛是脂质过氧化反应的产物,是机体氧化应激反应的标志物。其升高提示糖尿病患者的动脉粥样硬化的发生与机体

的高氧化状态有关^[10]。总之,血清 Apelin、PON1的降低与糖尿病患者动脉粥样硬化的发生发展有关,可作为其预警因子。

[参考文献]

- [1] 张苏河,李鹏诺,付艳芹,等. 对氧磷脂酶家族与 2型糖尿病及血管并发症关系的研究[J]. 临床荟萃, 2006, 21(7): 465-467.
- [2] 欧阳征仁,孟莉娟. 彩色多普勒超声对 2型糖尿病伴高血压患者下肢动脉病变的诊断[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(12): 972-974.
- [3] 王 怡,王 锐,孙 立. 2型糖尿病颈动脉和下肢动脉粥样硬化的相关性危险因素分析[J]. 中国误诊学杂志, 2010, 10(16): 3 895-896.
- [4] 韦玉和,姜建军,胡惠平. 2型糖尿病患者尿微量白蛋白与颈动脉内膜中层厚度的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(19): 2 403-405.
- [5] 曹立君,刘金波,侯新国,等. 早期 2型糖尿病患者血清 Apelin水平与动脉粥样硬化的相关性[J]. 山东大学学报(医学版), 2010, 48(1): 4-7.
- [6] 连 莲,黎英荣. Apelin/APJ系统与糖尿病的关系研究进展[J]. 医学综述, 2008, 14(20): 3 122-125.
- [7] 欧阳清,于 健,刘 健,等. 脂联素、C反应蛋白与 2型糖尿病患者颈动脉内膜中膜厚度的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(5): 638-640.
- [8] Piskin SL, Maguire JJ, Kuc RE, et al. Modulation of the apelin/APJ system in heart failure and atherosclerosis in man[J]. 2010, 160(7): 1 785-795.
- [9] 孙亚威,尚可,郭建政. 对氧磷脂酶 1与老年 2型糖尿病患者血管并发症的关系研究[J]. 中国全科医学, 2005, 8(20): 1 669-670.
- [10] Dursun B, Dursun E, Suleymanlar G, et al. The effect of hemodialysis on accelerated atherosclerosis in diabetic patients: correlation of carotid artery intima-media thickness with oxidative stress[J]. J Diabetes Complications, 2009, 23(4): 257-264.

(此文编辑 李小玲)