

[文章编号] 1007-3949(2011)19-07-0593-04

• 临床研究 •

不同糖耐量水平稳定型心绞痛患者高敏 C 反应蛋白水平与内皮功能的相关性

邬涛, 吴清华, 刘燕娜, 吴延庆, 程晓曙, 洪葵

(南昌大学附属第二医院心血管内科, 江西省南昌市 330006)

[关键词] 稳定型心绞痛; 高敏 C 反应蛋白; 内皮功能

[摘要] 目的 观察不同糖耐量水平稳定型心绞痛患者高敏 C 反应蛋白、可溶性细胞间黏附分子 1 和可溶性血管细胞黏附分子 1 水平及肱动脉内皮功能, 同时分析患者高敏 C 反应蛋白水平与可溶性细胞间黏附分子 1 水平、可溶性血管细胞黏附分子 1 水平及肱动脉内皮功能之间的相关性。方法 选取 60 例经冠状动脉造影证实为稳定型心绞痛患者, 根据口服葡萄糖耐量试验分为糖耐量正常组、糖耐量减退组和 2 型糖尿病组, 每组 20 例患者。采用酶联免疫吸附法检测不同糖耐量水平稳定型心绞痛患者血清高敏 C 反应蛋白、可溶性细胞间黏附分子 1 和可溶性血管细胞黏附分子 1 水平。同时采用超声心动图检测不同糖耐量水平稳定型心绞痛患者肱动脉内皮依赖性血流量介导的扩张反应。结果 糖耐量正常组、糖耐量减退组和 2 型糖尿病组血清高敏 C 反应蛋白水平分别为 1.03 ± 0.32 mg/L、 2.14 ± 0.82 mg/L 及 3.05 ± 1.56 mg/L, 其中糖耐量正常组和 2 型糖尿病组比较有统计学差异 ($P < 0.05$)。糖耐量正常组、糖耐量减退组和 2 型糖尿病组血清可溶性细胞间黏附分子 1 水平分别为 112.76 ± 32.03 μ g/L、 175.37 ± 41.21 μ g/L 及 234.21 ± 56.14 μ g/L; 可溶性血管细胞黏附分子 1 水平分别为 214.04 ± 92.34 μ g/L、 314.56 ± 101.69 μ g/L 及 485.89 ± 173.24 μ g/L, 糖耐量正常组和 2 型糖尿病组比较有统计学差异 ($P < 0.05$)。糖耐量正常组、糖耐量减退组和 2 型糖尿病组肱动脉内皮依赖性血流量介导的扩张反应分别为 $5.87\% \pm 2.52\%$ 、 $4.06\% \pm 2.02\%$ 及 $2.03\% \pm 0.98\%$, 各组比较有统计学差异 ($P < 0.05$)。校正了性别、年龄、吸烟史、体质指数、血脂和血压等因素影响后, 高敏 C 反应蛋白水平与内皮功能相关 ($P < 0.05$)。结论 稳定型心绞痛患者随着糖耐量的减退其内皮功能逐渐减退, 而高敏 C 反应蛋白的水平逐渐升高, 高敏 C 反应蛋白水平与其内皮功能显著相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Related Research of High Sensitivity C-Reactive Protein Levels and Endothelial Function in Different Glucose Tolerance Level of Patients with Stable Angina Pectoris

WU Tao, WU Qing-Hua, LIU Yan-Na, WU Yan-Qing, CHENG Xiao-Shu, and HONG Kui

(Department of Cardiovascular, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China)

[KEY WORDS] Stable Angina Pectoris; High Sensitivity C-Reactive Protein; Endothelial Function

[ABSTRACT] **Aim** To observe high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1), soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) and brachial artery endothelial function in different glucose tolerance level of patients with stable angina pectoris (SAP), and analyze the correlation of hs-CRP, sICAM-1, sVCAM-1 and brachial artery endothelial function. **Methods** Sixty SAP patients who confirmed by coronary angiography were selected. By OGTT, the sixty patients were divided into three groups: normal glucose tolerance (NGT) group, impaired glucose tolerance (IGT) group and type 2 diabetes (T2DM) group, 20 patients in each group. Hs-CRP, sICAM and sVCAM levels were detected by enzyme linked immunosorbent assay. The flow-mediated dilation (FMD) in the brachial artery were detected by high-resolution ultrasound. **Results** The levels of hs-CRP in NGT group, IGT group and T2DM group were respectively 1.03 ± 0.32 mg/L, 2.14 ± 0.82 mg/L and 3.05 ± 1.56 mg/L, there was statistic difference between NGT group and T2DM group ($P < 0.05$). The levels of sICAM-1 in NGT group, IGT gr-

[收稿日期] 2011-05-15

[基金项目] 江西省教育厅课题

[作者简介] 邬涛, 硕士, 主治医师, 研究方向为冠心病、高血压。刘燕娜, 硕士, 主任医师, 研究方向为超声诊断。通信作者 吴清华, 硕士, 主任医师, 研究方向为冠心病的诊断与治疗, E-mail 为 newqh@163.com。

oup and T2DM group were respectively $112.76 \pm 32.03 \mu\text{g/L}$, $175.37 \pm 41.21 \mu\text{g/L}$ and $234.21 \pm 56.14 \mu\text{g/L}$, the levels of sVCAM-1 in NGT group, IGT group and T2DM group were respectively $214.04 \pm 92.34 \mu\text{g/L}$, $314.56 \pm 101.69 \mu\text{g/L}$ and $485.89 \pm 173.24 \mu\text{g/L}$, there was statistic difference between NGT group and T2DM group. The FMD in NGT group, IGT group and T2DM group were respectively $5.87\% \pm 2.52\%$, $4.06\% \pm 2.02\%$ and $2.03\% \pm 0.98\%$, there were statistic difference between each groups ($P < 0.05$). After correcting effect of gender, age, smoking, BMI, blood lipids and blood pressure, the closed relation was found between hs-CRP and endothelial function ($P < 0.05$).

Conclusions The endothelial function of SAP patients was decreased with the decrement of carbohydrate tolerance, while the hs-CRP level was increased. The hs-CRP level is significantly correlated with endothelial function.

血管内皮细胞是一层连续覆盖整个血管腔的扁平细胞,是一重要的功能性界面。近年来的基础及临床医学研究成果显示血管内皮功能失调是诸多心血管疾病发生、发展的始动因子。内皮功能异常是动脉粥样硬化的最早期改变,可导致内皮衍生的松弛因子不能释放。内皮功能正常的动脉在血流增加时因该因子的释放会发生扩张,而内皮功能异常的动脉在血流增加时这种反应丧失。因此,测定动脉对于血流增加的扩张反应能力可评价内皮细胞功能。本研究观察不同糖耐量水平稳定型心绞痛(SAP)患者高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,并研究其与可溶性细胞间黏附分子1(sICAM-1)和可溶性血管细胞黏附分子1(sVCAM-1)水平及肱动脉内皮功能的相关性,以检验hs-CRP检测是否可以同样有效的反映患者的内皮功能,从而为检测患者内皮功能提供一种更简便有效的方法,以利于指导不同糖耐量水平稳定型心绞痛患者的临床防治。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选自经冠状动脉造影证实的稳定型心绞痛患者,并排除急慢性感染、高血压、应激、肿瘤及其它免疫性疾病,且未服用任何影响血清hs-CRP的药物。患者清晨空腹状态下行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),根据1997年美国糖尿病学会(ADA)的诊断标准以及2003年将空腹血糖正常值下调标准进行分类,将研究对象分为三组:①糖耐量正常组(NGT):空腹血糖 $< 5.6 \text{ mmol/L}$ 、OGTT 120 min 血糖 $< 7.8 \text{ mmol/L}$;②糖耐量减退组(IGT):空腹血糖 $< 5.6 \text{ mmol/L}$ 、OGTT 120 min 血糖 $7.8 \text{ mmol/L} \leq$ 血糖 $< 11.1 \text{ mmol/L}$;③2型糖尿病组(T2DM):空腹血糖 $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ 和(或)OGTT 120 min 血糖 $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ 。每组20例患者共60例,其中男性35例,女性25例,最小年龄32岁,最大年龄76岁,平均年龄 58.13 ± 9.38 岁。

1.2 检测指标

于清晨空腹时抽取静脉血5 mL,不抗凝,加入试管中备用。室温下凝固后,在 4°C 下以3000 r/min离心10 min,分离血清,收集上清液,放入 -20°C 冰箱中保存备测。ELISA法检测hs-CRP、sICAM-1和sVCAM-1。检测空腹血糖(FPG)、OGTT 2 h 血糖(2hPBG)、体质指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LD-LC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLC)及甘油三酯(TG)。参照Celermajar^[1]方法测量肱动脉的血流速度和内径。肱动脉内皮依赖性血流量介导的扩张反应(FMD) = [加压释放后肱动脉内径(D_1) - 基础状态肱动脉内径(D_0)] / 基础状态肱动脉内径(D_0) $\times 100\%$ 。

1.3 统计学方法

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间差异分析应用配对 t 检验,多组间差异分析采用方差分析。与其它参数的相关性分析应用Pearson检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同糖耐量水平稳定型心绞痛患者的临床资料比较

T2DM组TG和FPG水平与NGT组比较差异有统计学意义,T2DM组和IGT组2hPBG水平与NGT组比较差异有统计学意义($P < 0.05$;表1)。

2.2 不同糖耐量水平稳定型心绞痛患者hs-CRP、sICAM-1和sVCAM-1水平比较

NGT组、IGT组和T2DM组间血清hs-CRP、sICAM-1及sVCAM-1水平比较有统计学差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$;表2)。

2.3 不同糖耐量水平稳定型心绞痛患者肱动脉彩超结果

NGT组、IGT组和T2DM组间FMD比较有统计学差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$;表3)。

表 1. 不同糖耐量水平稳定型心绞痛患者的临床资料比较

Table 1. Comparison of clinical data in different glucose tolerance level of patients with SAP

项 目	NGT 组	IGT 组	T2DM 组
男/女(例)	12/8	9/11	7/13
年龄(岁)	48.5±4.2	52.7±10.4	53.2±8.1
BMI(kg/m ²)	23.8±2.7	24.9±2.8	25.5±2.6
SBP(mmHg)	123±17	130±14	141±24
DBP(mmHg)	73±8	74±10	79±10
TG(mmol/L)	1.83±0.95	2.13±0.27	3.12±1.30 ^{ab}
TC(mmol/L)	5.56±1.08	5.78±0.80	5.98±1.68
LDLC(mmol/L)	3.23±0.52	3.90±0.68	3.98±0.89
HDLC(mmol/L)	1.78±0.44	1.67±0.29	1.20±0.22
FPG(mmol/L)	5.04±0.33	5.22±0.44	8.31±2.32 ^{ab}
2hPBG(mmol/L)	6.61±1.31	8.89±1.61 ^a	13.40±2.59 ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与 NGT 组比较; b 为 $P < 0.05$, 与 IGT 组比较。

表 2. 不同糖耐量水平稳定型心绞痛患者 hs-CRP、sICAM-1 和 sVCAM-1 水平比较

Table 2. Comparison of hs-CRP, sICAM-1 and sVCAM-1 levels in different glucose tolerance level of patients with SAP

项 目	NGT 组	IGT 组	T2DM 组
hs-CRP(mg/L)	1.03±0.32	2.14±0.82 ^a	3.05±1.56 ^{bc}
sICAM-1(μg/L)	112.76±32.03	175.37±41.21 ^a	234.21±56.14 ^{bc}
sVCAM-1(μg/L)	214.04±92.34	314.56±101.69 ^a	485.89±173.24 ^{bc}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 NGT 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 IGT 组比较。

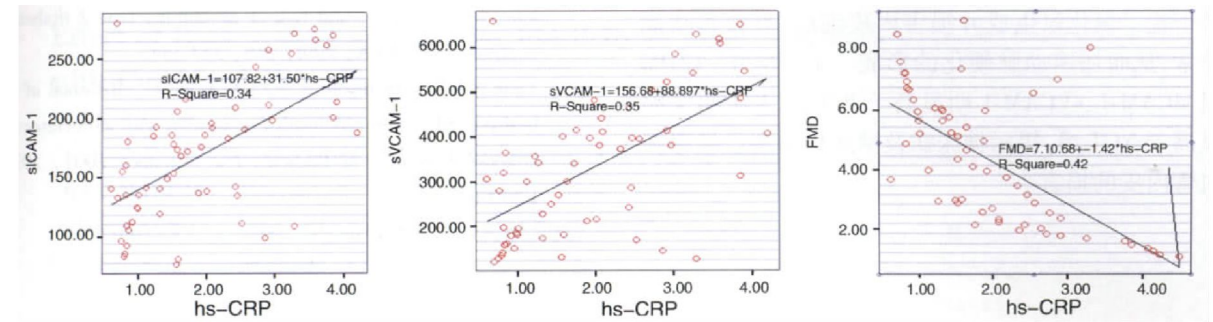


图 1. hs-CRP 与 sICAM-1、sVCAM-1 及 FMD 的相关性分析

Figure 1. Analysis of correlation between hs-CRP, sICAM-1, sVCAM-1 and FMD

3 讨 论

稳定型心绞痛是一种高发病率和病死率疾病, 血管内皮功能失调是诸多心血管疾病发生、发展的始动因子^[2]。炎症反应在 SAP 的形成和糖尿病血管病变中起着十分重要的作用。活化的血管内皮细胞分泌的细胞黏附分子, 如细胞间黏附分子 1 (ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1) 等在 SAP 和 T2DM 的发生、发展中起重要作用^[3,4]。同时, C 反应蛋白 (CRP) 也是炎症的一种敏感性急性反应标志物, 高水平的 CRP 与内皮血管反应性的损害相关^[5]。最近的研究显示, CRP 是一种重要的心

表 3. 不同糖耐量水平稳定型心绞痛患者肱动脉彩超结果

Table 3. Color Doppler ultrasound results in different glucose tolerance level of patients with SAP

参 数	NGT 组	IGT 组	T2DM 组
基础肱动脉内径 (mm)	3.96±0.58	3.80±0.62	3.23±0.82
基础状态最大血流速度 (cm/s)	61.21±9.23	69.7±8.32	72.89±11.58
FMD	5.87%±2.52%	4.06%±2.02% ^a	2.03%±0.98% ^{bc}
充血后最大血流速度 (cm/s)	60.23±10.56	68.4±9.08	71.62±13.68

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与 NGT 组比较; c 为 $P < 0.05$, 与 IGT 组比较。

2.4 不同糖耐量水平稳定型心绞痛患者 hs-CRP 与内皮功能的相关性

校正了性别、年龄、吸烟史、体质指数、血脂和血压等因素影响后, hs-CRP 水平与内皮功能相关 ($P < 0.01$)。hs-CRP 与 sICAM-1 正相关 ($r = 0.58$, $P < 0.01$), hs-CRP 与 sVCAM-1 正相关 ($r = 0.59$, $P < 0.01$), hs-CRP 与 FMD 负相关 ($r = -0.65$, $P < 0.01$), 见图 1。

血管事件的预测因子^[6]。本研究还发现, 在 NGT、IGT 和 T2DM 患者中, 随着糖耐量的减退, 血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平也逐渐升高, 表明血清 sICAM-1、sVCAM-1 也参与了 NGT→IGT→T2DM 的发生、发展过程, 但其与炎症的因果关系还有待于研究。而且, 通过相关性分析显示, hs-CRP 水平与 sICAM-1、sVCAM-1 水平呈明显正相关, 从而表明可以用 hs-CRP 水平来反映血管内皮功能。

已有研究证实, CRP 是 T2DM 发病的最强预测因子^[7]。本研究发现, 在 NGT、IGT 和 T2DM 患者中, 随着糖耐量的减退, 血管内皮功能逐渐减退, 血清 hs-CRP 水平逐渐升高, 表明了 CRP 在 NGT→IGT

→T2DM 过程中可能发挥了一定的作用。另外,在 NGT、IGT 和 T2DM 患者中,随着糖耐量的减退,血清 sICAM-1、sVCAM-1 水平也逐渐升高,表明血清 sICAM-1、sVCAM-1 也参与了 NGT→IGT→T2DM 的发生、发展过程。炎症是导致胰岛素抵抗的一部分机制,也参与胰岛素抵抗相关疾病的发生。黏附分子的高表达不仅预示糖尿病事件及糖尿病血管并发症的发生,叠加炎症状态后还增加了糖尿病患者的心血管死亡危险。有研究发现,胰岛素抵抗的动物模型应用大剂量水杨酸盐类抗炎治疗后,高血糖、高 TG 血症、高胰岛素血症等明显改善,胰岛素抵抗减轻^[8]。本研究结果也发现 hs-CRP 水平与 sICAM-1、sVCAM-1 呈正相关,推测未来控制炎症过程可能会成为预防和治疗糖尿病、动脉粥样硬化等炎症相关疾病的新趋势。同时,属于免疫球蛋白家族的 sICAM-1、sVCAM-1 是血管内皮细胞等细胞表面的黏附分子,影响细胞间的相互作用,是一种炎症标志物。T2DM 患者血清 sICAM-1、sVCAM-1 增高,表明 T2DM 患者存在血管内皮功能的紊乱。sICAM-1、sVCAM-1 表达增高可使血管内皮细胞与白细胞黏附力增高,白细胞聚集并造成血管的损害。高血糖可干扰一氧化氮生成并损害内皮细胞,导致其功能异常,从而加速动脉硬化的形成。本研究中,T2DM 组 sICAM-1、sVCAM-1 明显高于 IGT 组,IGT 组又明显高于 NGT 组,提示糖尿病及糖尿病前期已经存在血管内皮的损害。

[参考文献]

- [1] Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. *Lancet*, 1992, 340: 1111-1115.
- [2] 李建军, 江洪. 重复运动试验检测稳定型心绞痛患者心肌缺血预适应现象 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2000, 8(4): 340-342.
- [3] Lu HH, Sheng ZQ, Wang Y, et al. Levels of soluble adhesion molecules in patients with various clinical presentations of coronary atherosclerosis [J]. *Chin Med J*, 2010, 123(21): 3123-126.
- [4] Damjanovic C G, Jeli C M, Dindi C B, et al. Serum concentration of soluble adhesive molecules in patients with different forms of coronary artery disease [J]. *Vojnosanit Pregl*, 2009, 66(4): 265-270.
- [5] Closhen D, Bender B, Luhmann HJ, et al. CRP-induced levels of oxidative stress are higher in brain than aortic endothelial cells [J]. *Cytokine*, 2010, 50(2): 117-120.
- [6] Teupser D, Weber O, Rao TN, et al. No reduction of atherosclerosis in C-reactive protein (CRP)-deficient mice [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(8): 6272-279.
- [7] Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 2001, 286: 327-334.
- [8] Yuan M, Konstantopoulos N, Lee J, et al. Reversal of obesity-and diet-induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of Ikkbeta [J]. *Science*, 2001, 293: 1673-677.

(此文编辑 文玉珊)