

## • 临床研究 •

[文章编号] 1007-3949(2010)18-07-0574-03

## 组织蛋白酶 S 与糖尿病患者颈动脉内膜中膜厚度的关系

谭庆玲

(湖北民族学院附属医院, 湖北省恩施市 445000)

[关键词] 糖尿病动脉粥样硬化; 颈动脉中膜厚度; 组织蛋白酶 S

[摘要] 目的 探讨组织蛋白酶 S 在糖尿病动脉粥样硬化发生发展过程中的作用。方法 83 位糖尿病患者按颈动脉内膜中膜厚度 (MT) 分为 3 组。糖尿病伴中度动脉粥样硬化组 20 例,  $MT \geq 1.0$  mm, 或有一个以上动脉粥样硬化斑块; 糖尿病伴轻度动脉粥样硬化组 23 例,  $MT 0.8 \sim 0.99$  mm, 糖尿病不伴动脉粥样硬化组 40 例,  $MT < 0.8$  mm; 正常对照组 21 例。所有对象均测定组织蛋白酶 S、颈动脉内膜中膜厚度、糖化血红蛋白 (HbA1c)、血糖、血脂。结果 糖尿病伴中度动脉粥样硬化组和糖尿病伴轻度动脉粥样硬化组组织蛋白酶 S 值与正常对照组比较显著升高 ( $P < 0.001$ ), 且组织蛋白酶 S 值随着颈动脉内膜中膜厚度的增加而升高, 成正比关系; 糖尿病不伴动脉粥样硬化组组织蛋白酶 S 值与正常对照组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ ), 与糖尿病伴中度动脉粥样硬化组和糖尿病伴轻度动脉粥样硬化组比较差异有显著性 ( $P < 0.001$ ); 糖尿病 3 组组间糖化血红蛋白、血糖、血脂差异均无显著性 ( $P > 0.05$ ), 与正常对照组比较差异有显著性 ( $P < 0.01$ )。结论 组织蛋白酶 S 在糖尿病动脉粥样硬化患者血清中显著升高, 且随着颈动脉内膜中膜厚度值的增加值越高, 血清组织蛋白酶 S 测定可以作为诊断糖尿病动脉粥样硬化的监测指标。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Relationship Study Between Cathepsin S and Atherosclerosis in Diabetes

TAN Qing-Ling

(Department of Nuclear Medicine Affiliated Hospital of Hubei Institute for Nationalities, Enshi, Hubei 445000, China)

[KEY WORDS] Atherosclerosis; Intima Media Thickness; Cathepsin S

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship between cathepsin S in the process occurrence and development of atherosclerosis in diabetes. **Methods** 83 diabetic patients detected by carotid artery intima media thickness (MT) were divided into three groups: 20 diabetic cases with moderate atherosclerosis group ( $MT \geq 1.0$  mm, or with more than one atherosclerotic plaque); 23 diabetic cases with mild atherosclerosis group ( $MT 0.8 \sim 0.99$  mm); 40 diabetic cases without atherosclerosis group ( $MT < 0.8$  mm); 21 cases of normal control group. The levels of HbA1c, CatS, blood glucose, blood lipids, MT results were measured in all subjects. **Results** Compared with the control group CatS value was significantly higher in diabetic group with moderate atherosclerosis and mild atherosclerosis ( $P < 0.001$ ), and increased positively with MT; CatS value had no significant change in diabetic group without atherosclerosis and the normal control group ( $P < 0.05$ ); compared with the first group and the second group CatS value was significantly different ( $P < 0.001$ ); in the diabetic group of glucose, blood lipids, HbA1c was not significantly different ( $P < 0.05$ ), and in normal control group was significantly different ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** CatS level in diabetic patients was significantly increased and related to MT values. CatS determination of serum can be used as diagnostic indicators for monitoring diabetes atherosclerosis.

糖尿病慢性并发症的大血管病变是糖尿病致死致残的主要原因。其主要的病理特征是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As)。As 的发生机制尚未阐明, 近几年人们通过动物实验证实组织蛋白酶 S (Cathepsin S, CatS) 在糖尿病 As 中起着重要的作用, 为了研究组织蛋白酶 S 在糖尿病 As 发生发展过程中的作用, 笔者进行了该项实验, 结果如下。

## 1 资料和方法

## 1.1 一般资料

根据 1997 年 WHO 制定的糖尿病诊断标准: 有典型的糖尿病症状 (多尿、多饮和体重下降) 者, 或任意血糖  $\geq 11.1$  mmol/L, 或空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L。根据我院功能科统计数据, 颈动脉内膜中膜厚度小于 0.8 mm, 不伴有动脉粥样硬化斑块为正常。83 例糖尿病患者均为我院 2009 年 5 月 ~ 2009 年 12 月内分泌科住院病人。21 例正常对照组为我院健康体检者, 均无糖尿病、高血压、冠心病、高血脂等疾病。所有对象均检测 CatS、空腹血糖、血脂、糖

[收稿日期] 2010-04-21 [修回日期] 2010-06-12

[作者简介] 谭庆玲, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为 131 碘治疗甲状腺疾病, E-mail: tanqingling1972@126.com.

化血红蛋白,测定 MT。83例糖尿病患者按 MT 值分为 3组,糖尿病伴中度动脉粥样硬化组 (MT $\geq$ 1.0 mm,或有一个以上粥样斑块) 20例,男 12例,女 8例,年龄 48.4 $\pm$ 15.5岁;糖尿病伴轻度动脉粥样硬化组 (MT为 0.8~0.99 mm) 23例,男 17例,女 6例,年龄 54.3 $\pm$ 14.8岁;糖尿病不伴动脉粥样硬化组 (MT<0.8 mm) 40例,男 21例,女 19例,年龄 49.7 $\pm$ 9.4岁。正常对照组 21例,男 13例,女 7例,年龄 47.0 $\pm$ 14.4岁。

## 1.2 血脂指标测定

空腹血糖 (FBG)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL)、载脂蛋白 A1 (APOA1) 均采用日本日立 HITACHI I7600-020E 全自动生化分析仪测定,糖化血红蛋白仪 Nephstar CatS试剂由天津市协和医药科技有限公司提供,酶联免疫仪 Labsystems

Dragon M K3 MT测定采用彩超诊断仪 SEMENS-ACUSON。

## 1.3 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 16统计软件包处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,各组间资料比较采用单因素方差分析,MT和 CatS两组数据间采用线性相关回归分析;HbA1c、血糖、血脂对 CatS的影响采用多因素回归分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组血糖、血脂和糖化血红蛋白检验结果

糖尿病 3组间血糖、血脂检测结果差异无显著性 ( $P > 0.05$ ),糖尿病组与正常对照组比较差异有显著性 ( $P < 0.01$ ; 表 1)。

表 1 各组观察对象血糖、血脂和糖化血红蛋白检验结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

指 标	糖尿病伴中度 A s组	糖尿病伴轻度 A s组	糖尿病不伴 A s组	正常对照组
TG (mmol/L)	3.02 $\pm$ 0.65	2.72 $\pm$ 1.01	3.56 $\pm$ 0.29	1.88 $\pm$ 0.62 <sup>a</sup>
TC (mmol/L)	4.87 $\pm$ 1.46	5.02 $\pm$ 1.33	4.91 $\pm$ 1.10	3.15 $\pm$ 1.84 <sup>a</sup>
HDL (mmol/L)	0.62 $\pm$ 0.15	0.77 $\pm$ 0.09	0.64 $\pm$ 0.41	1.01 $\pm$ 0.53 <sup>a</sup>
LDL (mmol/L)	3.28 $\pm$ 0.94	3.06 $\pm$ 1.06	3.24 $\pm$ 1.20	2.71 $\pm$ 1.05 <sup>a</sup>
APOA1 (pg/L)	2.29 $\pm$ 1.04	2.18 $\pm$ 1.13	2.21 $\pm$ 1.52	1.07 $\pm$ 0.62 <sup>a</sup>
FBG (mmol/L)	9.83 $\pm$ 3.57	9.45 $\pm$ 3.91	8.84 $\pm$ 4.20	5.21 $\pm$ 1.89 <sup>a</sup>
HbA1c	12.4% $\pm$ 3.28%	13.5% $\pm$ 3.08%	12.77% $\pm$ 2.63%	4.25% $\pm$ 1.82% <sup>a</sup>
年龄 (岁)	48.4 $\pm$ 15.5	54.3 $\pm$ 14.8	49.7 $\pm$ 9.4	47.0 $\pm$ 14.4
n	20	23	40	21

a为  $P < 0.01$ ,与糖尿病组比较。

### 2.2 组织蛋白酶 S与血糖、血脂和糖化血红蛋白多元回归分析结果

多元回归分析血清 CatS值不受血糖、血脂和糖化血红蛋白的影响 ( $P > 0.05$ ; 表 2)。

表 2 组织蛋白酶 S与血糖、血脂、糖化血红蛋白多元回归分析结果

指标	TG	TC	HDL	LDL	APOA1	FBG	HbA1c	CatS
Beta	0.363	0.001	0.004	0.036	0.015	0.611	0.27	0.472
t	3.320	8.685	2.451	4.532	4.622	7.184	3.452	5.350
P	0.0213	0.0563	0.0369	0.001	0.0275	0.0551	0.0549	0.0804

F=37.522  $P=0.731$

### 2.3 各组组织蛋白酶 S和颈动脉内膜中膜厚度检测结果

糖尿病伴中度 A s组和糖尿病伴轻度 A s组组织

蛋白酶 S和 MT与正常对照组比较,差异有显著性 ( $P < 0.001$ ),糖尿病伴中度 A s组和糖尿病伴轻度 A s组 CatS和 MT差异也有显著性 ( $P < 0.01$ ),糖尿病不伴 A s组与正常对照组比较, CatS和 MT差异无显著性 ( $P > 0.05$ ; 表 3)。

表 3 各组观察对象的组织蛋白酶 S和颈动脉内膜中膜厚度检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	n	CatS (mmol/L)	MT (mm)
糖尿病伴中度 A s组	20	652.75 $\pm$ 241.23	1.106 $\pm$ 0.548
糖尿病伴轻度 A s组	23	397.14 $\pm$ 90.90 <sup>a</sup>	0.907 $\pm$ 0.047 <sup>a</sup>
糖尿病不伴 A s组	40	259.25 $\pm$ 60.39 <sup>b</sup>	0.607 $\pm$ 0.731 <sup>b</sup>
正常对照组	21	258.49 $\pm$ 60.80 <sup>a</sup>	0.691 $\pm$ 0.148 <sup>a</sup>

a为  $P < 0.001$ ,与糖尿病伴中度 A s组和糖尿病伴轻度 A s组比较; b为  $P < 0.001$ ,与糖尿病伴中度 A s组和糖尿病伴轻度 A s组比较; c为  $P < 0.01$ ,与糖尿病伴中度 A s组比较。

## 2.4 各组颈动脉内膜中膜厚度与组织蛋白酶 S 变化趋势

颈动脉 MT 与 CatS 两组数据变化趋势一致, MT 值随着 CatS 值的升高而增加, 两者成正比关系 (图 1)。

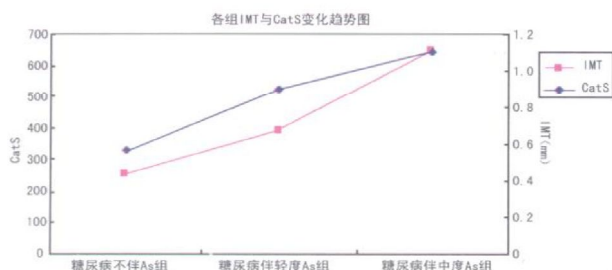


图 1 各组颈动脉内膜中膜厚度与组织蛋白酶 S 变化趋势图

## 3 讨论

组织蛋白酶 (Cat) 是属于肽酶 CA 系木瓜蛋白酶家族的一种半胱氨酸蛋白酶。人组织蛋白酶主要包括 CatB、C、D、F、H、K、O、L、S、V、W 和 X12 种亚型。组织蛋白酶的功能为降解细胞内或吞噬而来的机体不需要的蛋白质<sup>[1]</sup>, CatS 是 As 形成过程中降解细胞外基质的重要蛋白酶, 可使单核细胞通过动脉内膜层的 ECM 成分, 迁移至动脉内膜下, 并促进动脉 SMC 向内膜下迁移, 导致内膜增厚, 形成纤维斑块, 并最终构成粥样斑块<sup>[2]</sup>。同时 CatS 在动脉壁弹性蛋白层降解中的作用, 利于 SMC 的迁移, 通过降解胶原和纤维帽而使 As 斑块不稳定<sup>[3]</sup>。Cystatin C 是 CatS 的内源性抑制因子, As 中 Cys C 的表达缺失、组织蛋白酶抑制剂 E-64 和选择性抑制剂 IHVS 的失衡在 As 的形成过程中也可能起重要作用<sup>[4]</sup>。

糖尿病 As 从发生、发展到转归的全过程就是一个慢性炎症的过程<sup>[5]</sup>。炎症因子可明显诱导 CatS 在 mRNA 和蛋白水平表达的增加<sup>[6]</sup>。有研究在人粥样硬化的动脉组织中检测出了 CatS mRNA 及蛋白表达, 而且只表达在受损部位, 正常的动脉组织中表达很少甚至不表达。基因芯片技术发现, 糖尿病大鼠动脉壁 CatS 的基因表达显著上调, 提示 CatS

在糖尿病促进 As 进程中可能发挥重要作用<sup>[7]</sup>。但是, 徐雷等<sup>[8]</sup>用免疫组化的方法观察到, 除 CatS 在 GK 大鼠 As 部位有高表达外, 还发现在无特征性的血管粥样硬化改变形成时, 组织蛋白酶 S 在动脉壁中无表达, 说明 CatS 可能并不是 As 病变形成的起始因子, 而是在血管病变起始后促进它的发展进程。本实验也支持这一结论, 在 MT 小于 0.8 mm 的患者中, CatS 值与正常对照组差异无显著性, 而在 MT 增高的患者中, CatS 值明显增高, 且随着 MT 值越大, CatS 值也越大。

糖尿病周围血管疾病的诊断目前临床尚无“金标准”, 使用最多的是超声检测, 主要测定内皮细胞功能、测量外周血管内中膜复合体厚度和血管弹性功能。这几项测定指标都可较早的发现 As, 但是受空间分辨、人为主观因素较大, 影响到结果的准确性, 重复性也较差。本实验选取 2009 年 5 月到 2010 年 2 月我院内分泌科的糖尿病患者, 根据 MT 值分组, 所有糖尿病患者的血糖和血脂采用多元回归分析, 排除血糖、血脂对 CatS 的影响。CatS 与 MT 折线图比较, 两者变化趋势一致。这些都说明 CatS 值与 MT 值一样可以作为糖尿病 As 的判断指标。

## [参考文献]

- [1] Izbela Berłowska Cysteine proteases as disease markers [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2004, 342 (19): 41-69
- [2] Sukhova GK, Zhang Y, Pan JH, et al. Deficiency of cathepsin S reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice [J]. *J Clin Invest* 2003; 121 (6): 897-906
- [3] Shah PK, Falk E, Bakinon JJ, et al. Human monocytederived macrophages induce collagen breakdown in fibrous caps of atherosclerotic plaques: potential role of matrix-degrading metalloproteinases and implications for plaque rupture [J]. *Circulation*, 1995, 92 (8): 1565-569
- [4] Eriksson P, Deguchi H, Sannegard A. Human evidence that the cystatin C gene is implicated in focal progression of coronary artery disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (7): 551-557
- [5] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Nature* 2002; 420 (17): 868-874
- [6] Layne MD, Ye Q, Le L. IFN regulatory factor-1 regulates IFN-γ-dependent cathepsin S expression [J]. *J Immunol* 2002; 168 (14): 4488-494
- [7] 冯波, 王华, 赵秀丽. 应用基因芯片探讨阿托伐他汀对糖尿病大鼠动脉组织基因表达的影响 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13 (6): 465-466
- [8] 徐雷, 冯波. 高脂饮食对 GK 大鼠动脉组织蛋白酶表达的影响 [J]. *基础医学与临床*, 2007, 27 (2): 465-466

(此文编辑 李玲玲)