

老年糖尿病人餐后甘油三酯、血管活性物质 变化对血管内皮功能的影响

鹿小燕¹, 李明龙¹, 杨萍¹, 梁波², 马立川¹

(山东大学附属省立医院 1. 保健内分泌科; 2. 超声诊疗中心, 山东省济南市 250021)

[关键词] 内科学; 2 型糖尿病; 脂代谢紊乱; 内皮, 血管; 一氧化氮; 内皮素

[摘要] 目的 通过研究餐后高甘油三酯血症与血管内皮依赖性舒张功能、血管活性物质一氧化氮和颈动脉内一中膜厚度之间的关系, 探讨老年糖尿病人餐后脂代谢紊乱对血管内皮功能的影响。方法 选取空腹血脂正常的老年 2 型糖尿病患者 26 例和健康体检者 10 例进行脂肪餐试验, 糖尿病组根据餐后 4 h 甘油三酯是否大于 2.0 mmol/L 分为餐后正常组和餐后增高组, 测各时间点血清甘油三酯、一氧化氮和内皮素 1 水平, 高分辨超声检测血管内皮依赖性舒张功能及颈动脉内一中膜厚度。结果 餐后正常组和餐后增高组餐后 4 h 甘油三酯差异有显著性 ($P < 0.05$), 各组一氧化氮、内皮素 1 与血管内皮依赖性舒张功能及颈动脉内一中膜厚度呈正相关。结论 老年糖尿病患者存在餐后脂代谢紊乱, 它可导致血管内皮功能受损, 促进动脉粥样硬化的发生发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Influence of Postprandial Triglyceride and Serum Level of Nitric Oxide, Endothelin on the Endothelial Function in Elderly Patients with Diabetics

LU Xiao-Yan, LI Ming-Long, YANG Ping, LIANG Bo, and MA Li-Chuan

(Department of geriatrics, Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, China)

[KEY WORDS] Diabetes Mellitus; Hypertriglyceridemia; Endothelium, Vascular; Nitric Oxide; Endothelin 1

[ABSTRACT] **Aim** To assess the effect of postprandial triglyceride and serum level of NO, ET-1 on the endothelial function in elderly type 2 diabetic patients. **Methods** Subjects were assigned to two groups: the observed group of 26 fasting normotriglyceridemic elderly type 2 diabetic patients who were divided into two subgroups: subgroup 1 [4 hour postprandial blood triglyceride level ($TG \leq 2.0$ mmol/l)] and subgroup 2 ($TG > 2.0$ mmol/l) according to the level of $TG \pm 2S$ in control group; the healthy control group of 10 normal subjects. Total triglyceride (TG), NO, ET-1 were measured before and 2, 4 and 6 hours after a fatty meal (600 kcal, 56% fat, 6.5% protein, 37.5% carbohydrate). Carotid IMTc, fasting FMD and 4h after the meal were measured by ultrasonography. **Results** 2, 4, 6 hours after a fatty meal, there was a slightly postprandial rise of TG and significant differences in TG4h between the observed group and healthy controls ($P < 0.05$). NO/ET-1 was positively correlated with FMD and IMTc. **Conclusion** There are postprandial triglyceride metabolic disturbance in the elderly diabetes, which leads to compensate increasing production of NO and moment descendent of ET-1 level. The disturbance of the equilibrium between TG and NO, ET-1 which induced endothelial dysfunction may be correlated with diabetic angioplasty.

餐后脂代谢紊乱与动脉粥样硬化的关系近来倍受重视, 但尚未被充分认识。本研究主要观察老年糖尿病人脂肪餐后甘油三酯 (triglyceride, TG) 与血管内皮依赖性舒张功能 (how mediated dilation, FMD)、血管活性物质一氧化氮 (nitric oxide, NO)、内皮素 1 (endothelin 1) 和颈动脉内膜一中膜厚度 (intima-media thickness, IMTc) 的关系, 探讨老年糖尿病人餐后脂代谢紊乱对血管内皮功能的影响, 为动脉粥样硬

化 (atherosclerosis, As) 的早期防治提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2006 年 9 月至 2007 年 8 月在本院保健内分泌科住院的糖尿病患者和门诊健康体检者。以空腹 TG 水平正常 ($TG \leq 1.7$ mmol/L) 的 2 型糖尿病患者为主要研究对象 (观察组), 为进一步分析该人群餐后 TG 代谢的异同, 以脂餐后 4 h TG (TG 4h) 是否大于 2.0 mmol/L 分为餐后正常组 8 例 (男 5 例, 女 3 例, 年龄为 72.75 ± 7.14 岁) 和餐后增高组 18 例 (男 10 例, 女 8 例, 年龄为 76.33 ± 9.28 岁)。健康体检者 10 例作为对照组 (男 8 例, 女 2 例, 年龄为 75.56

[收稿日期] 2008-01-25 [修回日期] 2008-04-29

[基金项目] 山东省科技发展计划基金项目 (2005GG4202007)

[作者简介] 鹿小燕, 硕士研究生, 主要从事糖尿病血管并发症的研究, 联系电话为 13869141987, E-mail 为 vividlanlan@163.com。李明龙, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事糖尿病的基础与临床研究, 联系电话为 0531-85187160, E-mail 为 liminglong@medmail.com.cn。

±6.39岁)。所有受试者均符合以下条件: 无严重冠心病、高血压、脑血管疾病, 无甲状腺疾病; ④无慢性肝肾疾病; ⑤无消化吸收障碍; 血清总胆固醇(total cholesterol, TC) < 5.2 mmol/L; 无慢性消耗性疾病和恶性肿瘤; 未用过调脂药, 绝经后妇女未用雌激素。

1.2 脂肪餐试验

所有受试者对本试验知情。试验前1周停用β受体阻滞剂和利尿剂, 试验前24 h内停止静脉输液和停用硝酸酯类药物。空腹12 h后, 次日清晨6:30~7:00进食高脂餐。高脂餐配方: 总热量为600 kcal/m²体表面积, 脂肪、蛋白质和碳水化合物提供的能量分别占56.0%, 6.5%和37.5%。采集餐前和餐后2、4和6 h共4个时间点的静脉血标本备测。试验期间禁止吸烟、进食和剧烈活动, 可少量饮水。

1.3 血管舒张功能和颈动脉内一中膜厚度测定

超声选用颈动脉、上肢动脉配置的Philips Enviro-sor 飞凡显像L1038线阵变频探头(5~12 MHz, 中心频率为7.5 MHz), 由操作熟练的医师在安静、恒温的环境下检测。先测受试者空腹状态下的IMT_c和FMD即FMD₀, 餐后4 h再次检测IMT_c和FMD即FMD₄。餐后FMD下降程度ΔFMD = (FMD₀-FMD₄)/FMD₀ × 100%。

1.4 血脂测定

采用OLYMPUS AU5400全自动生化分析仪测定血清TG、TC和血清葡萄糖。胶乳凝集反应法测定糖化血红蛋白。脂餐后血清TG代谢水平的研究指标有: 甘油三酯曲线下面积(TG-AUC): 作为反映脂餐负荷后血清TG水平变化的综合指标, TG-AUC是通过0 h TG浓度所作水平线与通过0、2、4和6 h甘油三酯浓度所做连线的面积, TG-AUC利用Trapezoidal法则进行计算。计算公式: TG-AUC = 2(TG₂ + TG₄ + TG₆) - 5TG₀。④TG峰反应(TGPR): 反映脂餐负荷后血清TG水平的综合指标: TGPR = (TG_{max} + TG_{2nd})/2 - TG₀。

1.5 血管内皮活性物质的测定

一氧化氮采用硝酸酶还原比色法, 试剂由南京建成生物工程研究所提供。内皮素1采用Elisa法测定, 试剂盒由上海志壮生物有限公司提供。以上指标均严格按照试剂盒说明进行检测并计算结果。

1.6 统计学处理

所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用SPSS 13.0软件包进行统计学分析。两组间数据比较采用 t 检验, 多组间数据比较采用方差分析, 相关联变量进行线

性回归分析, 采用多元线性逐步回归分析筛选对血管内皮功能变化有影响的因素。

2 结果

2.1 一般资料比较

糖尿病组空腹血糖、糖化血红蛋白水平较餐后正常组明显增高且具有统计学意义($P < 0.01$); 其余指标比较无统计学意义。餐后增高组与餐后正常组比较, 空腹TG差异有统计学意义($P < 0.01$), 空腹血糖差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。

表1. 一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	对照组	餐后正常组	餐后增高组
例数	10	8	18
年龄(岁)	75.56 ± 6.39	72.75 ± 7.14	76.33 ± 9.28
BMI(kg/m ²)	23.35 ± 2.66	24.12 ± 2.64	24.07 ± 2.18
SBP(mmHg)	132.22 ± 17.7	130.75 ± 12.8	135.0 ± 18.7
DBP(mmHg)	73.67 ± 5.52	81.0 ± 4.55	76.67 ± 5.77
HbA1c	4.44% ± 0.64%	7.56% ± 1.25% ^a	7.78% ± 1.18% ^a
FBG(mmol/l)	4.89 ± 0.53	7.06 ± 1.07 ^a	8.12 ± 1.86 ^{ac}
TG(mmol/l)	0.63 ± 0.17	0.80 ± 0.18	1.54 ± 0.22 ^b
TC(mmol/l)	4.58 ± 0.49	4.69 ± 0.51	5.03 ± 0.92

a 为 $P < 0.01$, 与对照组比较; b 为 $P < 0.01$, c 为 $P < 0.05$, 与餐后正常组比较。

2.2 老年糖尿病人餐后甘油三酯水平的比较

观察组较对照组餐后TG净增长的指标TG峰值和TG-AUC均明显增高($P < 0.01$, $P < 0.05$), 反映TG廓清速率的峰值时间明显延迟($P < 0.05$)。按对照组、餐后正常组、餐后增高组的次序TG峰值、TG-AUC依次增高, TG峰值时间依次延迟, 但餐后正常组与对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)。高脂餐后各组TG水平较空腹均有所增高, 其中餐后2 h TG各相邻组间差异均无显著性, 餐后4 h TG正常组和餐后增高组差异有显著性($P < 0.05$), 餐后正常组与对照组比较差异无显著性。

2.3 餐后高甘油三酯血症对一氧化氮、内皮素1的影响

对照组餐后2 h血浆NO浓度较餐前有明显升高($P < 0.05$), 餐后6 h的NO浓度有明显降低($P < 0.05$)。血浆ET-1餐后2 h的浓度较餐前有明显降低($P < 0.05$), 而后随着时间的延迟逐渐升高, 餐后6 h的浓度较餐后2 h明显升高($P < 0.05$)。

糖尿病组NO逐渐降低, 餐后6 h与空腹比较下降有显著性($P < 0.05$), ET-1逐渐升高, 但各时间点比较差异均无显著性。

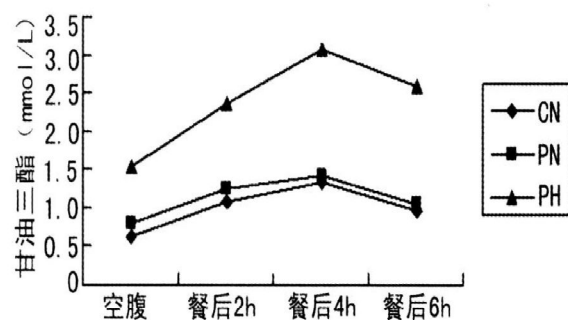


图 1. 各组餐后甘油三酯水平比较($\bar{x} \pm s$) CN 为对照组, PN 为餐后正常组, PH 为餐后增高组。

2.4 各组超声检测结果比较

脂肪餐后糖尿病各组与对照组均有 FMD 的下降($P < 0.05$); 糖尿病合并餐后高甘油三酯血症患

表 3. 各组颈动脉内一中膜厚度及血管内皮依赖性舒张功能($\bar{x} \pm s$)

分 组	IMTc (mm)	FMD		
		空腹	餐后 4 h	Δ FMD
对照组	1.06 \pm 0.03	7.51% \pm 2.85%	4.68% \pm 2.35% ^c	29.19% \pm 2.42%
餐后正常组	1.21 \pm 0.06	4.40% \pm 0.78% ^a	2.81% \pm 0.57% ^{ac}	35.98% \pm 6.10%
餐后增高组	1.58 \pm 0.06 ^a	3.61% \pm 0.05% ^a	1.68% \pm 0.14% ^{abc}	53.47% \pm 3.55% ^{ab}

a 为 $P < 0.05$, 与对照组比较, b 为 $P < 0.05$, 与餐后正常组比较, c 为 $P < 0.05$, 与同组空腹比较。

2.5 颈动脉内一中膜厚度和血管内皮依赖性舒张功能与动脉粥样硬化危险因素的相关分析

甘油三酯峰反应(TGPR)与空腹 IMTc($r = 0.38$)、 Δ FMD($r = 0.35$)均呈正相关($P < 0.01$)。FMD 与 TG-AUC 显著负相关($r = -0.304$, $P < 0.05$)。NO 与 IMTc 及 FMD 呈正相关, 与 Δ FMD 呈负相关, ET-1 与 IMTc 及 FMD 呈负相关, 与 Δ FMD 呈正相关, NO/ET-1 与 IMTc 及 FMD 呈正相关, 与 Δ FMD 呈负相关。餐后内皮依赖性血管舒张功能与餐后 4 h TG 浓度显著负相关($r = -0.372$, $P < 0.05$), 并且餐后 4 h 血清 TG 浓度净增加值与餐后内皮依赖性血管舒张功能的变化率显著正相关($r = 0.328$, $P < 0.05$)。即餐后 4h 血清 TG 浓度增长幅度越高, 餐后血管内皮功能受损程度越严重。

3 讨论

老年人脂代谢特点包括脂肪清除能力降低、TG 廓清速率减慢, 其 TG-AUC、TGPR、TG 达峰时间等脂代谢指标均较非老年人高^[1]。以往的研究^[2]结果发现, 老年糖尿病患者存在餐后 TG 代谢紊乱。有学

者 FMD 下降比餐后甘油三酯正常者更明显($P < 0.05$), 而餐后甘油三酯正常的糖尿病患者的 Δ FMD 与正常人比较差异无显著性($P > 0.05$)。

表 2. 餐后各时间点一氧化氮和内皮素 1 浓度($\bar{x} \pm s$)

临床指标	时间	对照组	糖尿病组	
			餐后正常组	餐后增高组
NO (ng/L)	0 h	75.52 \pm 11.72	58.68 \pm 8.69	50.89 \pm 7.14
	2 h	99.00 \pm 12.10 ^a	52.69 \pm 8.76	46.45 \pm 6.79
	4 h	87.87 \pm 10.71	49.58 \pm 8.42	42.41 \pm 6.98
	6 h	76.02 \pm 11.63 ^b	45.66 \pm 7.97 ^a	38.29 \pm 5.71 ^a
ET-1 (ng/L)	0 h	74.22 \pm 12.37	95.70 \pm 11.16	101.44 \pm 19.98
	2 h	58.54 \pm 11.02 ^a	100.33 \pm 11.69	108.31 \pm 20.58
	4 h	66.28 \pm 11.16	105.32 \pm 12.13	114.48 \pm 20.32
	6 h	74.94 \pm 11.31 ^b	113.05 \pm 13.69	121.99 \pm 19.48

a 为 $P < 0.05$, 与 0 h 组比较, b 为 $P < 0.05$, 与 2 h 比较。

者认为, 餐后 4 h TG 可反映餐后脂代谢异常的综合水平^[3], 本研究发现餐后 TG 峰值时间接近餐后 4 h, 这一结果支持本研究的高脂餐负荷试验中, 患者的确存在脂肪耐受异常现象, 因此推测某些受试者餐后 4 h TG 水平可以作为 AUC-TG 的替代指标。国内也有学者提出, 有必要检测糖尿病患者脂餐后 4 h 左右的血清 TG 水平来了解餐后脂代谢是否存在异常^[4]。

血管内皮细胞功能受损是动脉粥样硬化的早期重要特征, 主要表现为血管内皮依赖性舒张功能障碍和内皮依赖性血浆纤溶活性减低, 前者是内皮功能损伤的主要表现, 与血管内皮细胞分泌的活性物质特别是 NO 的活性降低和 ET-1 的活性增强有关; 而后者与内皮细胞分泌释放组织型纤溶酶原激活剂和纤溶酶原激活剂抑制因子 1 的失衡有关^[5]。目前较公认的检测外周 As 的无创性指标包括高分辨超声测量 IMTc 和 FMD。在正常生理情况下, 保持外周血管阻力和血管舒张状态的动态平衡起着重要的作用, 内皮功能受损时 ET-1 产生增多, 而 NO 合成释放不能相应增多甚至减少, 导致血管收缩和舒张功

能的动态平衡被打破,导致血管的舒张减弱。ET-1在较低浓度时具有扩张血管作用,但在高浓度时则是重要的血管收缩因子^[6],在调节血小板聚集和细胞之间的粘附等方面具有与NO拮抗的作用。餐后高TG血症与血管内皮功能紊乱密切相关,其机制可能包括以下几个方面:①餐后高TG状态,血浆抗氧化的能力下降,白细胞会产生更多的超氧化物,如还原性氧离子簇(reactive oxygen species, ROS),且ROS的量和血浆TG的水平呈正相关^[7,8],从而减少内皮NO的产生和加速NO的降解;②餐后TGRL,尤其是其餐后的代谢残粒对血管内皮细胞有直接的毒性作用,对体外培养的血管内皮细胞进行的相关研究已证实了这一点^[9];③血浆TG水平对改变低密度脂蛋白大小起到重要作用,可使其转化为小颗粒致密低密度脂蛋白(density lipoprotein, LDL)^[10],由于LDL不易被LDL受体识别而消除,在血浆中的半衰期延长^[11],易于氧化,导致内皮损伤。在脂肪负荷应激条件下,存在于健康人血管内表面的正常内皮为维持血管正常功能,出现NO的代偿性增加和ET-1的生成一过性减少,结果使得NO/ET-1比例在餐后2h显著上升。而后随着TGRL浓度的进一步上升,出现失代偿,NO的产出逐渐减少,ET-1则渐渐增加,两者又达到新的平衡状态。

本研究的初步结果显示,无论是糖尿病人还是健康受试者餐后高TG血症均可一过性损伤血管内皮功能,糖尿病患者更明显;糖尿病合并餐后高TG血症患者血管内皮损伤程度比餐后TG正常者更明显,而餐后TG正常的糖尿病患者的血管内皮损伤程度与正常人差异无显著性,这可能与老年糖尿病自身特点有关。老年糖尿病通常起病隐匿,早期无症状或症状较轻,多数是在查体时发现,其中空腹TG水平正常者代谢紊乱程度相对较轻,服用高脂餐

后未出现特殊不适症状。因此,对空腹TG水平正常老年糖尿病患者应及早检测餐后TG水平及血管内皮功能,以及早发现并及时干预餐后高TG状态,从而有效防止As的发生发展。

由于本试验属于小样本研究,在病例选择、样本含量及观察指标等均存在局限性因素,所得结论尚需进一步研究证实。

[参考文献]

- [1] 黄维嘉,陈宏础,阳萍,等. 老年人脂肪餐后血脂水平的动态变化. 中华老年医学杂志, 2001, 20(5): 340-342.
- [2] 李明龙,黄冰,梁波,等. 老年糖尿病患者脂肪餐后甘油三酯的变化及其对血管内皮功能的影响. 中华老年医学杂志, 2006, 25(7): 516-518.
- [3] 刘玲,赵水平,程艳春,等. 检测高脂餐后高甘油三酯血症的最佳时间切点. 中华内分泌代谢杂志, 2004, 20(1): 23-25.
- [4] 傅晓英,张菱,鲁平,等. 空腹甘油三酯水平正常的2型糖尿病患者脂肪餐负荷试验的临床研究. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16(2): 95-98.
- [5] Leurs PB, Stolk RP, Hamulyak K. Tissue factor pathway inhibitor and other endothelium dependent haemostatic factors in elderly individuals with normal or impaired glucose tolerance and type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2002, 25(4): 1340-345.
- [6] Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium [J]. Clin Cardiol, 1997, 20(3): ③-⑩.
- [7] van Deel ED, Merkus D, van Haperen R, et al. Vasomotor control in mice overexpressing human endothelial nitric oxide synthase [J]. Heart And Circulatory Physiology, 2007, 293(2): 1144-153.
- [8] Hiramatsu K. Increased superoxide production by mononuclear cells of Patients with hypertriglyceridemia and diabetes [J]. Diabetes, 1998, 37(5): 832-837.
- [9] Siedel MT, Booyse FM, Abrams A. Lipolysed hypertriglyceridemic serum and TG-rich lipoprotein cause accumulation in and are cytotoxic to cultured human endothelial cells high density lipoprotein inhibit this cytotoxicity [J]. Throm Res, 1990, 58(6): 251-264.
- [10] Zhou X, Ji WJ, Zhu Y, et al. Enhancement of endogenous defenses against ROS by supranutritional level of selenium is more safe and effective than antioxidant supplementation in reducing hypertensive target organ damage [J]. Medical Hypotheses, 2007, 68(5): 952-956.
- [11] Ogita K, Ai M, Tanaka A, et al. Circadian rhythm of serum concentration of small dense low-density lipoprotein cholesterol [J]. J Clin Chem, 2007, 376(2): 96-100.

(此文编辑 陈临溪、李小玲)