

•临床研究•

[文章编号] 1007-3949(2001)-05-0426-04

糖耐量减低患者血小板活化和血管内皮功能的变化

张 栩, 汪恕萍

(重庆医科大学附属第一医院内科, 重庆 256610)

[主题词] 糖耐量试验; 血小板活化; 内皮, 血管; 膜蛋白, 血小板; 患者

[摘要] 为观察糖耐量减低对血小板活化和血管内皮功能的影响, 选择40例糖耐量减低患者, 测定血小板 α 颗粒膜蛋白浓度, 并应用高分辨超声测量右肱动脉在静息时(基础内径)、反应性充血(流量介导血管舒张)、舌下含服硝酸甘油(硝酸甘油介导血管舒张)时的舒张期内径。取30例查体健康者作对照组。结果发现, 糖耐量减低组空腹血糖与对照组无显著差异($P > 0.05$), 而空腹时血小板 α 颗粒膜蛋白较对照组显著升高($P < 0.01$), 流量介导血管舒张时内径较对照组显著降低($P < 0.01$), 而两组间硝酸甘油介导血管舒张内径和基础内径无显著差异($P > 0.05$)。口服75g葡萄糖负荷后2h, 糖耐量减低组血糖浓度显著高于对照组, 血小板 α 颗粒膜蛋白较空腹状态时显著升高($P < 0.01$), 同时2h流量介导血管舒张时内径较空腹时进一步降低, 差异显著($P < 0.01$)。相关分析表明, 糖耐量减低组空腹血糖与血小板 α 颗粒膜蛋白和流量介导血管舒张时内径无显著相关, 而糖负荷后, 血糖变化程度与血小板 α 颗粒膜蛋白变化程度显著正相关($P < 0.01$), 与流量介导血管舒张时内径的变化程度显著负相关($P < 0.01$)。血小板 α 颗粒膜蛋白水平与流量介导血管舒张时内径显著负相关($P < 0.01$)。糖耐量减低患者存在血小板活化增强和血管内皮功能受损, 并且在糖负荷后病损程度进一步加重。

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

Changes of Platelet Activation and Vascular Endothelial Function in Patients with Impaired Glucose Tolerance

ZHANG Xu, and WANG Shur Ping

(Department of Internal Medicine, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

MeSH Glucose Tolerance Test; Platelet Activation; Endothelium, Vascular; Membrane Protein, Platelet; Patients

ABSTRACT **Aim** To investigate the changes of platelet activation and vascular endothelial function in patients with impaired glucose tolerance (IGT). **Methods** 40 patients with IGT were chosen and the level of platelet alpha granule membrane protein (GMP-140) was measured in these patients. Meanwhile, flow-mediated endothelium dependent dilation of branchial arteries was observed with high resolution ultrasound by celemajer's method. The diameter of branchial arteries were respectively measured at rest (basal diameter, BD), during reactive hyperemia (increased flow causing endothelium dependent dilation, FMD) and after sublingual nitroglycerine (nitroglycerine causing endothelium independent dilation, NCD). Data of 30 healthy persons were taken as the control group. **Results** There was no significant difference in the level of fasting blood glucose (FBG) between the control group and the IGT group. However, after 75 g oral glucose loading for 2 h, the level of blood glucose (2hBG) in the IGT group was higher than that in the control group. In the fasting state, the level of FMD was significantly reduced and the level of platelet GMP-140 was significantly increased in the IGT group as compared with those in the control group.

After 75 g oral glucose loading, the level of FMD (2hFMD) was lower than that in the fasting state and the level of platelet GMP-140 (2hGMP-140) was higher than those in the fasting state. Linear correlation analysis showed that there was no significant relation between FBG and the levels of GMP-140 and FMD. However, before and after oral glucose loading, the changes of blood glucose [$\Delta(2hBG - FBG)$] were positively correlated with the changes of platelet GMP-140 [$\Delta(2hGMP-140 - GMP-140)$], and the changes of blood glucose [$\Delta(2hBG - FBG)$] were negatively correlated with the changes of FMD [$\Delta(2hFMD - FMD)$]. The level of platelet GMP-140 was negatively correlated with the level of FMD. **Conclusion** Platelet activation was increased and vascular endothelial function was impaired in the patients with IGT, and oral glucose loading aggravate the increasing platelet activation and the endothelial dysfunction.

[作者简介] 张栩,男,1969年11月出生,山东省滨州市人,重庆医科大学博士研究生,主治医师。汪恕萍,女,1935年6月出生,博士研究生导师,重庆医科大学附属第一医院教授,主任医师。

糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)是糖尿病的前期病变,同时亦是导致心血管病变的独立危险因素^[1]。为探讨糖耐量减低患者血管内皮的功能和血小板活化状态,应用无创伤性超声技术观察了患者右肱动脉在静息时(基础内径, basal diameter, BD)、反应性充血(流量介导血管舒张, flow causing endothelium-dependent dilation, FMD)和舌下含服硝酸甘油(含服硝酸甘油介导血管舒张, nitroglycerine causing endothelium-independent dilation, NCD)时舒张末期内径的变化,并测定了血小板 α 颗粒膜蛋白(platelet alpha granule membrane protein, GMP-140)水平,以说明 IGT 在血管病变中的作用。

1 对象和方法

1.1 研究对象

依 1999 年 WHO 有关 IGT 的诊断标准^[2],选择 40 例患者。所有入选患者无高血压,心电图、核素检查无心肌缺血,亦无心力衰竭等心脏病变,经颅脑 CT 检查无脑梗死、脑出血等血管病变,无肝肾功能不全,无感染,无其他内分泌代谢疾病。另外,经过问病史,查体,心电图,胸透以及血尿常规检查,选择 30 例健康者做为对照组,两组年龄、体重指数(body mass index, BMI)等一般情况见表 1 (Table 1)。

表 1. 两组基本情况比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Clinical and biochemical metabolic characteristics of IGT group and control group

Parameters	Control group (n = 30)	IGT group (n = 40)
Average age (year)	51.2 \pm 7.9	51.0 \pm 8.6
Sex (male/female)	18/12	26/14
BMI (kg/m ²)	24.7 \pm 2.0	24.6 \pm 1.9
TC (mmol/L)	4.71 \pm 0.49	4.79 \pm 0.51
TG (mmol/L)	1.61 \pm 0.31	1.87 \pm 0.29 ^a
HDLC (mmol/L)	1.09 \pm 0.11	1.00 \pm 0.12 ^a
LDLC (mmol/L)	3.09 \pm 0.38	3.14 \pm 0.36

a: $P < 0.05$, compared with control group.

1.2 血标本采集和血脂测定

分别于清晨空腹时和口服 75 g 糖负荷后 2 h 采集静脉血 3 mL,加入 2% EDTA-Na 的抗凝管中,制备血小板悬液,低温保存,应用同位素标记 GMP-140 单抗按吴国新^[3]介绍的放射免疫法批量测定血小板特异结合的放射比活性,换算成血小板 GMP-140 表达的分子数。测定血小板 GMP-140 的试剂盒由苏

州医学院血栓与止血研究室提供,严格按说明书操作,专人负责完成。血脂等常规指标由医院检验中心完成。TC、TG 和 HDLC 用酶法测定,LDLC 用 Friedewald 公式(单位: mmol/L) $LDLC = TC - HDLC - TG/2.2$ 计算。

1.3 高分辨超声无创伤性检测血管内皮依赖舒张功能

应用 ATL-3 000 型多普勒超声 10 MHz 探头完成。患者取仰卧位,右上肢外展 15°,掌心向上,二维超声成像扫描肱动脉,以肘上 2~15 cm 肱动脉为目标动脉,取其纵切面,调节至满视野管腔界面为止,测舒张末期内径,分别测 3 个心动周期,取其均值。依 Celermajer 等^[4]所介绍的方法,测定每位受试者空腹和 75 g 葡萄糖 2 h 后其右肱动脉静息时(基础内径, BD)、反应性充血(增加流量介导的血管舒张, FMD)以及含服硝酸甘油(硝酸甘油介导的血管舒张, NCD)时血管内径的变化。FMD、NCD 以舒张程度相对于 BD 的百分率表示。整个过程由专人负责操作,超声探头位置和角度保持固定。

1.4 数据处理

应用 SPSS 7.5 分析软件进行统计处理。所有数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料组间显著性差异行 t 检验, FMD 和 NCD 的测定中,先行单因素协方差分析(ANOVA),矫正基础内径 BD 的影响,然后行组间显著性差异检验。相关参数进行直线相关分析。

2 结果

2.1 糖负荷前后血糖、血小板 α 颗粒膜蛋白的变化

糖耐量减低(IGT)组与对照组空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)无显著差异($P > 0.05$),而 75 g 糖负荷 2 h 后(2hBG), IGT 组血糖显著高于对照组,差异显著($P < 0.01$), IGT 组糖负荷前后血糖变化程度[$\Delta(2hBG - FBG)$]显著增大。空腹和糖负荷后, IGT 组血小板 GMP-140 水平显著高于对照组($P < 0.01$)。两组糖负荷前后血小板变化程度[$\Delta(2hGMP-140 - GMP-140)$]存在显著差异($P < 0.01$) (表 2, Table 2)。

2.2 血管内皮功能变化

空腹时和糖负荷后, IGT 组和对照组 BD、NCD 均无显著变化($P > 0.05$)。空腹时 IGT 组 FMD 显著低于对照组($P < 0.01$),而且 IGT 组糖负荷后 2 h FMD(2hFMD)较空腹时显著降低,对照组 2hFMD 与空腹时相比较无显著差异($P > 0.05$)。糖耐量试验

前后 FMD 变化程度[$\Delta(2\text{hFMD} - \text{FMD})$] 两组存在显著差异 ($P < 0.01$) (表 3, Table 3)。

表 2. 糖负荷前后两组血糖和血小板 α 颗粒膜蛋白的变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. The changes of blood glucose and platelet GMP-140 before and after glucose loading

Parameters	Control group (n = 30)	IGT group (n = 40)
FBG (mmol/L)	4.96 \pm 0.56	4.91 \pm 0.73
2hBG (mmol/L)	5.69 \pm 0.87 ^c	8.96 \pm 1.15 ^{bd}
$\Delta(2\text{hBG} - \text{FBG})$ (mmol/L)	0.71 \pm 0.12	4.11 \pm 1.03 ^b
GMP-140 (molecular/platelet)	679 \pm 176	923 \pm 217 ^b
2hGMP-140 (molecular/platelet)	701 \pm 192	1325 \pm 312 ^{bd}
$\Delta(2\text{hGMP-140} - \text{GMP-140})$	40 \pm 9	406 \pm 112 ^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$ compared with control group. c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$, compared with before glucose loading.

表 3. 糖负荷前后流量和含服硝酸甘油介导血管舒张功能变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. the changes of FMD and NCD before and after glucose loading

Parameters	Control group (n = 30)	IGT group (n = 40)
BD (mm)	3.75 \pm 0.52	3.78 \pm 0.54
2hBD (mm)	3.76 \pm 0.53	3.79 \pm 0.56
FMD (%)	15.67 \pm 3.91	9.73 \pm 3.21 ^b
2hFMD (%)	15.49 \pm 3.86	6.11 \pm 3.07 ^{bd}
$\Delta(2\text{hFMD} - \text{FMD})$	-0.12 \pm 0.03	-3.69 \pm 1.21 ^b
NCD (%)	19.74 \pm 4.33	19.39 \pm 5.67
2hNCD (%)	19.75 \pm 4.41	19.19 \pm 5.48

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$ compared with control group. c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$, compared with before glucose loading.

2.3 其他指标

糖负荷前后比较, 血脂、肝、肾功能等均无显著性差异 ($P > 0.05$)。

2.4 直线相关分析

对 IGT 组患者有关指标行单因素直线相关分析表明, FBG 与血小板 GMP-140, 及血管 FMD 水平无显著相关 ($P > 0.05$); 2hBG 与 FMD 显著负相关 ($r = -0.521$, $P < 0.01$), 与血小板 GMP-140 显著正相关 ($r = 0.551$, $P < 0.01$)。FMD 与血小板 GMP-140 显著负相关 ($r = -0.595$, $P < 0.01$)。将 75 g 糖负荷前后血糖变化程度 [$\Delta(2\text{hBG} - \text{FBG})$]、血小板 GMP-140 变化程度 [$\Delta(2\text{hGMP-140} - \text{GMP-140})$]、FMD 的

变化程度 [$\Delta(2\text{hFMD} - \text{FMD})$] 行直线相关分析, [$\Delta(2\text{hBG} - \text{BG})$] 与 [$\Delta(2\text{hGMP-140} - \text{GMP-140})$] 显著正相关 ($r = 0.627$, $P < 0.01$); $\Delta(2\text{hBG} - \text{FBG})$ 与 $\Delta(2\text{hFMD} - \text{FMD})$ 显著负相关 ($r = -0.639$, $P < 0.01$)。

3 讨论

血小板激活是血栓形成的重要环节, 血管内皮细胞可通过分泌多种血管活性物质, 调节血管紧张度、血液流变学, 以及细胞对血管壁的粘附。因此, 血小板活化和内皮功能受损在动脉粥样硬化发展过程中作用重要^[5,6]。GMP-140 位于正常血小板内 α 颗粒膜上, 通常基本处于静止状态, 病理刺激下, 血小板活化, 活化的血小板释放 α 颗粒内容物, GMP-140 在血小板表面整合并大量表达, 成为血小板活化的特异标志。测定血小板表面 GMP-140 含量可很好的反映血小板活化状态^[3,7]。用 Celemajer 方法监测血管内皮功能具有测定准确、操作简单、可重复性好、易接受等优点, 已广泛用于临床研究^[8,10]。

本研究结果表明, IGT 患者空腹时血小板 GMP-140 水平显著升高, FMD 显著降低, 糖负荷后上述改变更加显著, 与国外文献结论一致^[10,11]。结合相关分析表明, IGT 患者空腹血糖与血小板 GMP-140 和 FMD 无显著相关, 而糖负荷后血糖及糖负荷前后血糖变化程度与 GMP-140 和 FMD 水平显著相关, GMP-140 和 FMD 之间显著相关, 提示 IGT 患者糖代谢紊乱与血小板活化及内皮功能受损之间联系密切, 而且血小板激活和内皮功能受损相互作用, 形成恶性循环, 共同导致 IGT 患者血管损伤, 与有关报道一致^[6,12]。其可能机制为: 1) 糖负荷后, 血糖明显升高, 氧自由基迅速增多^[10,13], 其毒性作用导致血小板活化和内皮功能受损。2) 糖代谢紊乱加速糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGE) 的生成, AGE 增多可促使血小板激活和内皮功能损害^[14,15]。总之, 本研究结果说明 IGT 患者存在血小板活性增强和内皮功能受损, 且在糖负荷后进一步加重, 从而提示 IGT 是动脉粥样硬化发展过程的一个重要危险因素, 应对其进行积极防治。

参考文献

- [1] Perry RC, Baron AD. Impaired glucose tolerance: why is it not a disease [J]? *Diabetes Care*, 1999, 22 (6): 883-885
- [2] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part I: report of a WHO consultation: diagnosis and classification of diabetes mellitus [J]. *Ge-*

- neva World Health Org, 1999
- [3] 吴国新, 李建勇, 李佩霞, 等. 血小板表面及血浆内 α 颗粒膜蛋白放免测定[J]. 中华血液学杂志, 1992, **13** (2): 99-120
- [4] Celemajer D, Serensen KE, Gooch CM, et al. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis [J]. *The Lancet*, 1992, **340**: 1111-1115
- [5] Blann AD, Lip GY, Beevers DG, et al. Soluble P-selectin in atherosclerosis: a comparison with endothelial cell and platelet markers [J]. *Thromb Haemost*, 1997, **77** (6): 1077-1080
- [6] Wilson JM, Ferguson JJ. Platelet-endothelial interactions in atherosclerotic disease: therapeutic implications [J]. *Clin Cardiol*, 1999, **22** (11): 687-698
- [7] 吴国新, 阮长耿. 血小板颗粒膜蛋白研究进展[J]. 中华血液学杂志, 1994, **15** (3): 162-164
- [8] Sorensen KE, Celemajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Noninvasive measurement of human endothelium dependent arterial response: accuracy and reproducibility [J]. *Br Heart J*, 1995, **24** (1): 247-253
- [9] Evans M, Anderson RA, Graham J, et al. Ciprofibrate Therapy improves endothelial function and reduces postprandial lipemia and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus [J]. *Circulation*, 2000, **101** (15): 1773-779
- [10] Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, **34** (1): 146-154
- [11] Sakamoto T, Ogawa H, Kawano H, et al. Rapid change of platelet aggregability in acute hyperglycemia: Detection by a novel laser light scattering method [J]. *Thromb Haemost*, 2000, **83** (3): 475-479
- [12] Shechter M, Merz CN, Paul-labrador MJ, et al. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35** (2): 300-307
- [13] Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose [J]. *Am J Physiol*, 1992, **263** (1): H321-326
- [14] Yamagishi S, Fujimori H, Yonekura H, et al. Advanced glycation end products inhibit prostacyclin production and induce plasminogen activator inhibitor 1 in human microvascular endothelial cells [J]. *Diabetologia*, 1998, **41** (12): 1435-441
- [15] Tomiyama H, Kimura Y, Okazaki R, et al. Close relationship of abnormal glucose tolerance with endothelial dysfunction in hypertension [J]. *Hypertension*, 2000, **36** (2): 245-249
- (此文 2001-03-09 收到, 2001-09-01 修回)
(此文编辑 胡必利)

•读者•作者•编者•

《中国动脉硬化杂志》

欢迎投稿! 欢迎订阅! 欢迎引用! 欢迎刊登广告!

《中国动脉硬化杂志》是中国科学技术协会主管、中国病理生理学会主办、南华大学承办的国家级专业性高级学术期刊。主要报道中医学、预防医学、基础医学、临床医学、药学和特种医学中防治动脉硬化性疾病(如高脂蛋白血症、冠心病、高血压、脑动脉硬化、颈动脉硬化、四肢动脉硬化、缺血性脑血管疾病和其他缺血性疾病等)中的研究论文(含流行病学研究、实验研究、临床研究和方法学研究)、诊治经验、病例报道、知识讲座等。其办刊宗旨是:通过报道防治动脉硬化性疾病的新理论、新观点、新疗法、新药物;介绍防治的新经验和新知识;既引导和弘扬我国的学术研究,促进国内外学术交流,将中国这一领域的研究推向世界和未来;又普及防治知识,提高全民的健康水平。自创刊以来,以办刊严谨、内容丰富、编排新颖、对稿件处理快速及时、文章发表周期短、可读性强而深受广大作者和读者厚爱。

《中国动脉硬化杂志》现是科技部中国科学技术论文统计源期刊(自然科学核心期刊)、中国科学院《中国科学引文数据库》来源期刊和中国学术期刊综合评价数据库来源期刊,被国家科技部《万方数据期刊群》、《中国学术期刊(光盘版)》和《中国期刊网》全文收录,也被美国《化学文摘(CA)》和国内所有检索系统收录。根据中国科技期刊引证报告,《中国动脉硬化杂志》的影响因子(IF)逐年上升,说明她的作用力和影响力越来越大,1999年的影响因子为0.387,位居全国1372家中国科学技术论文统计源期刊(自然科学核心期刊)中的第178位。

《中国动脉硬化杂志》为双月刊,单月30日出版,A4开本,内芯96页,全铜版纸印刷。每期定价11.00元,全年66.00元。由湖南省报刊发行局发行,全国各级各地邮局均可订阅。中国动脉硬化杂志编辑部热忱欢迎海内外同仁和社会各届朋友向《中国动脉硬化杂志》投稿,到当地邮局订阅,邮发代号(医药卫生类)42-165。若错过邮局征订日期,可直接写信和邮汇订购费到编辑部补办订购手续。编辑部地址:湖南省衡阳市南华大学内,中国动脉硬化杂志编辑部,邮政编码:421001,联系电话:(0734)8281289。个人向编辑部订阅,给予10元优惠。

《中国动脉硬化杂志》热情欢迎并采取下述措施激励广大同仁引用发表在本刊上的文章:凡在中国科学技术论文统计源期刊和中国科学引文数据库来源期刊上发表的文章中引用了本刊的文章者,凭当期封面、目次页和文章的复印件可获赠第二年全年刊物一份。

主编杨永宗和专职副主编胡必利率编辑部全体办刊人员向长期关心、爱护和支持《中国动脉硬化杂志》的海内外同仁和社会各界朋友致以衷心的感谢!祝愿您健康长寿,万事如意!