

内皮脂肪酶与 2 型糖尿病大血管病变的相关性

陶利花, 冯天元, 蒋忠华, 庄国华, 黄成林, 王建

(杭州市余杭区第一人民医院内分泌科, 浙江省杭州市 311100)

[关键词] 内皮脂肪酶; 2 型糖尿病; 动脉粥样硬化

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病患者血清内皮脂肪酶与糖尿病大血管病变的关系。**方法** 66 例 2 型糖尿病患者根据有无大血管并发症分为大血管病变组(32 例)及无大血管病变组(34 例), 30 例健康者为对照组。采用酶联免疫吸附法测定各组血清内皮脂肪酶水平, 并进行组间比较。**结果** 大血管病变组血清内皮脂肪酶水平(3.31 ± 1.30 ng/L) 显著高于无大血管病变组(2.54 ± 1.11 ng/L) 和对照组(2.36 ± 0.91 ng/L, $P < 0.05$), 无大血管病变组与对照组比较差异无显著性($P > 0.05$)。相关分析表明 2 型糖尿病患者血清内皮脂肪酶与糖化血红蛋白及高敏 C 反应蛋白呈明显正相关(r 分别为 0.54 和 0.59, $P < 0.01$), 与高密度脂蛋白呈负相关($r = -0.36$, $P < 0.05$)。**结论** 血浆内皮脂肪酶增高可能参与 2 型糖尿病患者大血管病变的发生、发展。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Relationship Between Serum Endothelial Lipase and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes

TAO Li-Hua, FENG Tian-Yuan, JIANG Zhong-Hua, ZHUANG Guo-Hua, HUANG Cheng-Lin, and WANG Jian

(Department of Endocrinology, Yuhang First People's Hospital of Hangzhou City, Hangzhou, Zhejiang 311100, China)

[KEY WORDS] Serum Endothelial Lipase; Type 2 Diabetes; Atherosclerosis

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship of serum endothelial lipase and macrovascular complications in type 2 diabetes patients (T2DM). **Methods** 66 patients with type 2 diabetes were divided into macrovascular complications group and no macrovascular complications group. 30 cases of healthy persons were used as control group. Fasting serum endothelial lipase levels were measured with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and compared between groups. **Results** The serum endothelial lipase in type 2 diabetes with macrovascular complications (3.31 ± 1.30 ng/L) was significantly higher than that of no macrovascular complications group (2.54 ± 1.11 ng/L) and control group (2.36 ± 0.91 ng/L, $P < 0.05$). No macrovascular complications group had no significant differences from the control group. Related analysis showed that the serum endothelial lipase in type 2 diabetes was positively correlated with glycosylated hemoglobinA1c (HbA1c) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), and negatively correlated with high-density lipoprotein (HDL). **Conclusions** Endothelial lipase might be involved in the occurrence and development of macrovascular lesions in type 2 diabetes patients.

2 型糖尿病大血管病变是导致患者生活质量下降及死亡的主要原因, 其主要病理改变为动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)。内皮脂肪酶(endothelial lipase, EL)是近来发现的一个脂肪酶家族新成员, 研究报道脂肪酶家族参与了血管壁的重塑和动脉粥样硬化血管疾病的发生。而 2 型糖尿病患者 As 率明显高于普通人群, 目前对 2 型糖尿病大血管病变与内皮脂肪酶的关系尚少见研究报道, 对此本研

究进行了探讨, 从而进一步了解 EL 在局部血管生理病理方面的意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2009 年 8 月至 2010 年 12 月在我院内分泌科住院的 2 型糖尿病为研究对象。2 型糖尿病按

[收稿日期] 2011-11-07

[基金项目] 浙江省科技厅面上科研社会发展项目资助(2008C30005)

[作者简介] 陶利花, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为糖尿病并发症, E-mail 为 tlhrx@163.com。冯天元, 主任医师, 研究方向为心血管介入及动脉粥样硬化。蒋忠华, 副主任医师, 研究方向为糖尿病并发症。

WHO 1999 年标准诊断,女性患者排除妊娠。66 例患者根据有无大血管并发症分为大血管病变组和无大血管病变组。大血管病变组 32 例,男性 18 例,女性 14 例,平均年龄 57.4 ± 6.8 岁,其中冠心病 12 例,脑梗死 14 例,6 例患者同时存在冠心病和脑梗死;无大血管病变组 34 例,男性 19 例,女性 15 例,平均年龄 56.1 ± 7.7 岁。大血管病变的确定标准为存在下列情况之一者:有明确的心绞痛、心肌梗死、脑梗死病史;外周血管彩色多普勒超声确定有粥样斑块;冠状动脉造影证实有粥样斑块或血栓形成。另选择年龄、性别相匹配的 30 例(男性 16 例,女性 14 例)健康者为对照组,平均年龄 55.4 ± 6.4 岁。有恶性肿瘤、肝肾疾病、其他内分泌疾病及近 2 周有感染性疾病者被排除。

1.2 方法

所有对象均进行人体测量及体格检查,胰岛素抵抗指数采用稳态模式评估法(homeostasis model as assessment of insulin resistance, HOMA-IR) 计算,即 $HOMA-IR = [空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG) \times 空腹胰岛素(fasting insulin, FIN)] / 22.5$ 。所有个体空腹 12 h 后次晨抽静脉血,分离血清后 -70°C 保存,集中测定 EL 水平。采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血浆 EL 浓度(试剂盒购自武汉中美试剂公司),严格按照试剂盒说明书操作。空腹新鲜标本血清测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)(血清透射比浊法,全自动生物化学分析仪)。糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)采用亲和层析法测定。高敏 C 反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)采用免疫比浊法测定。空腹血糖(fasting blood sugar, FPG)及餐后 2 h 血糖(2 h plasma glucose, 2hPG)采用葡萄糖氧化酶法测定。

1.3 统计学分析

连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布变量 hs-CRP、EL 和 HOMA-IR 先进行对数转换使其符合正态分布后再进行比较,组间均数比较采用方差分析,比较有差异者进行两两比较。各变量之间的关系用 Spearman 相关分析。数据分析采用 SPSS13.0 统计分析软件, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及生物化学指标比较

与无大血管病变组比较,大血管病变组患者年

龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、收缩压、舒张压、TG、TC 及 HOMA-IR 差异均无显著性($P > 0.05$),但 FPG、2hPG、HbA1c 较无大血管病变组升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),HDLC 较无大血管病变组降低,差异有显著性($P < 0.05$);与对照组比较,大血管病变组和无大血管病变组 FPG、2hPG、HbA1c、TG、TC、收缩压、舒张压及 HOMA-IR 均升高,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),大血管病变组血清 EL 及 hs-CRP 水平显著高于无大血管病变组和对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而无大血管病变组与对照组比较差异无显著性($P > 0.05$;表 1)。

2.2 血清内皮脂肪酶水平与各指标的相关性

相关分析表明,糖尿病患者血清 EL 水平与 FPG ($r = 0.47, P < 0.01$)、2hPG ($r = 0.45, P < 0.01$)、HbA1c ($r = 0.54, P < 0.01$)、HOMA-IR ($r = 0.37, P < 0.01$) 及 hs-CRP ($r = 0.59, P < 0.01$) 呈明显正相关,与 HDLC ($r = -0.36, P < 0.05$) 呈负相关,与年龄、收缩压、舒张压、TG 和 TC 无明显相关性($P > 0.05$)。

表 1. 临床及生物化学指标

Table 1. Clinical and biological chemical index in each group

参数	对照组	无大血管病变组	大血管病变组
年龄(岁)	55.4 ± 6.40	56.1 ± 7.70	57.4 ± 6.80
男性(例)	16(53.3%)	19(55.9%)	18(56.3%)
BMI(kg/m ²)	24.9 ± 1.9	25.5 ± 2.1	25.3 ± 2.2
收缩压(mmHg)	121.9 ± 8.3	127.4 ± 14.1 ^a	130.2 ± 13.4 ^a
舒张压(mmHg)	72.1 ± 7.1	84.5 ± 10.9 ^a	86.9 ± 11.6 ^a
FPG(mmol/L)	5.39 ± 0.51	7.26 ± 1.13 ^b	8.83 ± 1.47 ^{bc}
2hPG(mmol/L)	6.49 ± 0.55	9.72 ± 1.88 ^b	11.07 ± 2.08 ^{bc}
HbA1c	5.11% ± 0.38%	6.90% ± 0.97% ^b	8.01% ± 0.96% ^{bc}
HOMA-IR	2.21 ± 0.46	3.32 ± 1.14 ^b	3.61 ± 1.09 ^b
TG(mmol/L)	1.40 ± 0.55	2.60 ± 1.53 ^b	2.87 ± 1.96 ^b
TC(mmol/L)	4.37 ± 0.61	5.57 ± 1.00 ^b	5.96 ± 0.97 ^b
HDLC(mmol/L)	1.21 ± 0.22	1.16 ± 0.31	0.94 ± 0.31 ^{ac}
hs-CRP(mg/L)	1.46 ± 0.26	1.73 ± 0.54	4.79 ± 0.80 ^{bd}
EL(ng/L)	2.36 ± 0.91	2.54 ± 1.11	3.31 ± 1.30 ^{ac}

a 为 $P < 0.05$, b 为 $P < 0.01$, 与对照组相比; c 为 $P < 0.05$, d 为 $P < 0.01$, 与无大血管病变组相比。

3 讨论

EL 是唯一由内皮细胞合成的甘油三酯酶基

因家族新成员,1999 年 Jaye 和 Hirata 等两个小组分别独立克隆出了 EL 基因(endothelial lipase gene, LIPG)。EL 与脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)和肝脂肪酶(hepatic lipase, HL)分别具有 44% 和 41% 的同源性^[1],是调节 HDL 代谢的关键酶^[2,3],缺 EL 基因动物 HDLC 水平则显著升高,而 EL 过量表达的动物会出现 HDLC 水平下降^[3]。HDL 颗粒具有抗氧化、抗增殖、抑制炎症反应的作用^[4,5],能从周围组织中逆转运胆固醇, HDL 颗粒减少使周围组织细胞如动脉壁内胆固醇堆积,促进 As 形成^[6]。正常血管内皮细胞表达极低水平的 EL,但促进 As 的物理因素、内毒素、高脂饮食及促炎因素白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)等可引起内皮细胞 EL 表达上调^[7]。Festa 等^[8]研究表明在糖尿病时 TNF- α 、IL-1、IL-6、hs-CRP 等炎症因子分泌增加,糖尿病患者体内炎症因子增多使 EL 分泌增加,可能是糖尿病血管并发症发生发展的机制之一。

糖尿病与血管内皮功能关系密切,血管内皮容易受到各种炎症因子等有害物质的侵袭,导致 As 和小动脉闭塞,在糖尿病的发生发展中扮演了极其重要的角色^[9]。hs-CRP 是炎症反应的重要临床指标,与 As 斑块的形成、发展及斑块的不稳定有关^[10,11],是冠心病、糖尿病、心血管系统以及其他脏器并发症的独立预测因子。本研究结果显示,糖尿病患者的 EL、HbA1c、hs-CRP 水平显著高于非糖尿病患者($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与 Shiu 等^[5]的研究结果一致,而且在糖尿病大血管病变患者中 EL、HbA1c、hs-CRP 水平呈上升趋势,与对照组、无大血管病变组比较差异有显著性。相关性分析表明 EL 水平与 HbA1c、hs-CRP 呈正相关($r = 0.54, P < 0.01; r = 0.59, P < 0.01$),与 HDLC 呈负相关($r = -0.36, P < 0.05$)。推测糖尿病患者容易发生 As 的可能机制为:①糖尿病患者机体持续处于高血糖状态,葡萄糖氧化过程中伴有大量氧自由基、活性氧产生造成氧化应激损伤血管内皮,并激活多元醇途径、二酯酰甘油-蛋白激酶 C 通路和非酶促蛋白糖基化等扩大内皮的损伤,促使血管内皮细胞表达炎症因子;②胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗状态下血浆脂肪酸^[12]水平明显升高,它可介导内皮细胞的炎症反应使炎症介质释放增加,上述两种途径均可通过炎症介质释放增多促进 EL 分泌, HDL 颗粒分解增加, HDLC 水平下降,胆固醇逆转运减少,使动脉壁内胆固醇堆积增多,促进 As 的形成。

EL 在 As 过程中起重要作用,糖尿病病患者血浆 EL 高表达,且与 HbA1c 水平、hs-CRP 呈正相关,与 HDLC 水平呈负相关,推测糖尿病患者容易出现 As 可能与血糖升高、体内炎症因子释放增加、EL 分泌增多、HDLC 水平下降有关。

[参考文献]

- [1] Ishida T, Zheng Z, Dichek HL, et al. Molecular cloning of nonsecreted endothelial cell-derived lipase isoforms [J]. *Genomics*, 2004, 83(1): 24-33.
- [2] Nijstad N, Wiersma H, Gautier T, et al. Scavenger receptor B I-mediated selective uptake is required for the remodeling of high density lipoprotein by endothelial lipase [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(10): 6 093-100.
- [3] Ishida T, Choi S, Kundu RK, et al. Endothelial lipase is a major determinant of HDL level [J]. *Clin Invest*, 2003, 111(3): 347-355.
- [4] Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, et al. Antiinflammatory properties of HDL [J]. *Circ Res*, 2004, 95(8): 764-772.
- [5] Shiu SW, Tan KC, Huang Y, et al. Type 2 diabetes mellitus and endothelial lipase [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 198(2): 441-447.
- [6] Badellino KO, Wolfe ML, Reilly MP, et al. Endothelial lipase concentrations are increased in metabolic syndrome and associated with coronary atherosclerosis [J]. *PLoS Med*, 2006, 3(2): e22.
- [7] Jaye M, Krawiec. Endothelial lipase and HDL metabolism [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2004, 159: 183-189.
- [8] Festa AD, Agostino R Jr, Howard G. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) [J]. *Circulation*, 2000, 102(1): 42-47.
- [9] 陈燕铭,熊肇军,尹琼丽. 2 型糖尿病患者血清炎症因子和脂联素水平与动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(10): 842-845.
- [10] Biseendial RJ, Kastelein JJ, Stroes ES. C-reactive protein and atherogenesis: from fatty streak to clinical event [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(2): 10-18.
- [11] 邵玉凤,韩漫夫,陈婷. 高敏 C 反应蛋白与颈动脉粥样硬化的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(12): 1 021-023.
- [12] Morgantini C, Natali A, Boldrini B, et al. Anti-inflammatory and antioxidant properties of HDLs are impaired in type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2011, 60(10): 2 617-623.

(此文编辑 许雪梅)