

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20160308.019

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20160308.1102.038.html>

2型糖尿病血清血管生成素样蛋白2水平与颈动脉斑块性质的相关性研究

拉毛吉¹, 刘海梅², 杨茜¹, 孙小静³

(1.大通县人民医院内分泌科, 青海 大通 810100; 2.青海省藏医院内科, 青海 西宁 630100; 3.辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 110042)

[摘要] 目的: 分析2型糖尿病血清血管生成素样蛋白2水平与颈动脉斑块性质的相关性。方法: 将2012年8月~2015年12月间在本院住院治疗的2型糖尿病患者118例作为观察组对象, 均经B超及CT动脉血管造影检查伴有不同程度的颈动脉斑块, 根据斑块程度不同分为不稳定性斑块组($n=56$)及稳定性斑块组($n=62$), 另取同期在本院接受血糖调节治疗的单纯2型糖尿病(不伴有颈动脉斑块)患者97例作为对照组。检测各组患者的血清血管生成素样蛋白2(Angptl2)水平及颈动脉斑块性质相关指标值, 并进一步分析两者之间存在的相关关系。结果: 观察组患者的血清Angptl2水平显著高于对照组, 其中不稳定斑块患者血清Angptl2水平高于稳定性斑块组患者($P<0.05$); 观察组患者的血清Fbg、HbA1c、bigET-1值高于对照组患者, DBIL、RHI值低于对照组患者; 观察组患者的血清cystatin c、visfatin值高于对照组患者, ApoA1、MPO值低于对照组患者($P<0.05$); 观察组患者的血清ACA、MIF、sCD40L、PAPP-A、CXCR16、t-HCY及D-二聚体值高于对照组患者($P<0.05$); 血清Angptl2水平与Fng、HbA1c、bigET-1、cystatin c、ApoA1、visfatin、ACA、MIF、sCD40L、PAPP-A、CXCR16、t-HCY及D-二聚体水平呈正比, 与DBIL、RHI、MPO值呈反比($P<0.05$)。结论: 2型糖尿病患者伴颈动脉斑块患者存在显著Angptl2水平异常, 且与斑块性质相关指标存在直接相关关系, 是判断患者病情并预测疾病结局的可靠指标。

[关键词] 2型糖尿病; 血管生成素样蛋白2; 颈动脉斑块

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2016)12-1292-04

Correlation between serum Angptl2 level and carotid plaque in Type 2 diabetes

LA Mao-ji¹, LIU Hai-mei², YANG Qian¹, SUN Xiao-jing³

(1. Endocrinology Department, Datong County People's Hospital, Datong 810100, China; 2. Internal Medicine Department, Traditional Tibetan Hospital of Qinghai Province, Xining 630100, China; 3. Liaoning Cancer Hospital and Institute, Shenyang 110042, China)

[Foundation Project]: It is supported by Science and Technology Planning Project of Science and Technology Department of Liaoning (2012225016).

[Author]: LA Mao-ji (1972-), Female, Hainan Qinghai, Attending Physician, M.B., Tel: 0971-2722708, 13997253069, Email: lamaoji_306@sina.com.

Received: 2016-02-29 Revised: 2016-04-02

JHMC, 2016; 22(12): 1292-1295

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] Objective: To analyze the correlation between serum Angptl2 level and carotid plaque nature in Type 2 diabetes. **Methods:** A total of 118 cases of Type 2 diabetes hospitalized in our hospital from August 2012 to December 2015 were selected as subjects of observation group. They were accompanied with different degree of carotid plaque shown in B ultrasound and CT coronary arterial angiography examination, and were divided into unstable plaque group ($n=56$) and stable plaque

[基金项目] 辽宁省科技厅科学技术计划项目(2012225016)

[作者简介] 拉毛吉(1972-),女,藏族,青海海南州人,主治医师,本科,联系电话: 0971-2722708,13997253069,电子邮箱: lamaoji_306@sina.com.

[收稿日期] 2016-02-29 **[修回日期]** 2016-04-02 **网络出版时间:** 2016-3-8 11:02

group ($n=62$) according to the degree of plaque, and 97 cases of patients with Type 2 diabetes alone (not complicated with carotid plaque) who received blood glucose regulation treatment in our hospital during the same period were the control group. Serum Angptl2 levels and the values of carotid plaque nature-related indexes of all groups were detected, and the correlation between the two was further analyzed. **Results:** Serum Angptl2 level of observation group was significantly higher than that of control group, and serum Angptl2 level of unstable plaque group was higher than that of stable plaque group ($P<0.05$); serum Fbg, HbA1c and bigET-1 values of observation group were higher than those of control group while DBIL and RHI values were lower than those of control group; serum cystatin c and visfatin values of observation group were higher than those of control group while ApoA1 and MPO values were lower than those of control group ($P<0.05$); serum ACA, MIF, sCD40L, PAPP-A, CXCR16, t-HCY and D-dimer values of observation group were higher than those of control group ($P<0.05$); serum Angptl2 level was directly proportional to Fng, HbA1c, bigET-1, cystatin c, ApoA1, visfatin, ACA, MIF, sCD40L, PAPP-A, CXCR16, t-HCY and D-dimer levels, and inversely proportional to DBIL, RHI and MPO values ($P<0.05$). **Conclusions:** Angptl2 level is significantly abnormal in Type 2 diabetes patients with carotid plaque. It has direct correlation with plaque nature-related indexes, and is the reliable index to judge patients' condition and predict the outcome.

[KEY WORDS] Type 2 diabetes; Angptl2; Carotid plaque

2型糖尿病患者由于血糖血脂紊乱等,可导致颈动脉脂质沉积并逐步形成斑块,不稳定斑块脱落后进行血循环并堵塞与心脏、肾脏、肺等重要脏器导致功能衰竭。2型糖尿病患者是动脉斑块形成及心血管事件发生的高危人群,应对斑块性质进行实时监测以确定干预方案并明确疾病进程^[1,2]。血管生成素样蛋白2(Angptl2)由内皮细胞分泌,在低氧状态下被激活并诱导炎症反应发生,增加血液中胆固醇含量、促进动脉粥样硬化形成。Angptl2被认为是动脉粥样硬化形成的独立危险因素,且与斑块性质存在直接相关关系。本次研究主要分析2型糖尿病血清血管生成素样蛋白2水平与颈动脉斑块性质的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将2012年8月~2015年12月间在本院住院治疗的2型糖尿病患者118例作为观察组对象,均经B超及CT动脉血管造影检查伴有不同程度的颈动脉斑块,其中男性60例,女性58例,年龄49~76岁,平均(63.28±7.11)岁。将强回声、扁平型斑块定义为稳定性斑块($n=62$),将不均质、低回声、不规则型斑块定义为不稳定性斑块($n=56$)。另取同期在本院接受血糖调节治疗的单纯2型糖尿病(不伴有颈动脉斑块)患者97例作为对照组,其中男性50例,女性47例,年龄47~75岁,平均(62.76±7.09)岁。两组患者的基线资料差异无统计学意义, $P>0.05$ 。

1.2 观察指标

采用生化自动分析仪测定纤维蛋白原(Fbg)、糖化血红

蛋白(HbA1c)、大内皮素-1(bigET-1)、直接胆红素(DBIL)、胱抑素C(cystatin c)、载脂蛋白A1(ApoA1),计算内皮功能指数(RHI)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定人血管生成素样蛋白2(Angptl2)、内脂脂肪素(visfatin)、髓过氧化物酶(MPO)、心磷脂抗体(ACA)、巨噬细胞游走抑制因子(MIF)、溶性CD40配体(sCD40L)、妊娠相关血浆蛋白-A(PAPP-A)水平;采用酶联免疫-双抗体夹心法测定CXC趋化因子受体16(CXCR16)水平;采用免疫比浊法测定D-二聚体、同型半胱氨酸(t-HCY)水平;

1.3 统计学处理

文中所得数据均采用SPSS 23.0软件进行分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,相关性分析采用一元线性回归法,设置 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义的标准。

2 结果

2.1 血管生成素样蛋白2水平

观察组患者的血清平均Angptl2水平(2.93 ± 0.23)ng/mL,其中稳定性斑块组患者的Angptl2水平(1.56 ± 0.12)ng/mL、不稳定性斑块组患者的Angptl2水平(3.27 ± 0.28)ng/mL。对照组的血清Angptl2水平(0.96 ± 0.09)ng/mL。观察组患者的血清Angptl2水平显著高于对照组,其中不稳定性斑块患者血清Angptl2水平高于稳定性斑块组患者($P<0.05$)。

2.2 Fbg、HbA1c、bigET-1、DBIL及RHI水平

观察组患者的血清Fng、HbA1c、bigET-1值高于对照组患者,DBIL、RHI值低于对照组患者,其中不稳定性斑块组患者的Fbg、HbA1c、bigET-1值高于稳定性斑块组患者,DBIL、RHI值低于稳定性斑块组患者($P<0.05$),见表1。

表1 组间Fng、HbA1c、bigET-1、DBIL及RHI水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	Fbg(mg)	HbA1c(%)	bigET-1(pmol/L)	DBIL(μ mol/L)	RHI
观察组	273.81±24.76 *	6.93±0.67 *	0.26±0.02 *	4.87±0.43 *	1.98±0.15 *
稳定性斑块组	241.28±21.28	6.47±0.59	0.22±0.02	5.21±0.45	2.07±0.19
不稳定性斑块组	289.36±24.17 *	7.32±0.69 *	0.39±0.03 *	3.76±0.35 *	1.76±0.13 *
对照组	213.91±20.64	6.01±0.57	0.17±0.02	6.73±0.59	2.34±0.22

注: * $P<0.05$ 。

2.3 cystatin c、ApoA1、visfatin、MPO 水平

观察组患者的血清 cystatin c、visfatin 值高于对照组患者, ApoA1、MPO 值低于对照组患者, 其中不稳定性斑块组患者的 cystatin c、visfatin 值高于稳定性斑块组患者, ApoA1、MPO 值低于稳定性斑块组患者($P < 0.05$), 见表 2。

2.4 ACA、MIF、sCD40L、PAPP-A、CXCR16、t-HCY 及 D-二聚体水平

观察组患者的血清 ACA、MIF、sCD40L、PAPP-A、CXCR16、t-HCY 及 D-二聚体值高于对照组患者, 其中不稳定性斑块组患者的 ACA、MIF、sCD40L、PAPP-A、CXCR16、t-

HCY 及 D-二聚体值高于稳定性斑块组患者($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 组间 cystatin c、ApoA1、visfatin、MPO 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	cystatin c (mmol/L)	ApoA1 (mmol/L)	Visfatin ($\mu\text{g/L}$)	MPO ($\mu\text{g/L}$)
观察组	1.88±0.17 *	0.93±0.11 *	218.39±18.34 *	18.48±1.76 *
稳定性斑块组	1.65±0.14	1.02±0.12	193.74±17.53	27.36±2.49
不稳定性斑块组	2.27±0.23 *	0.76±0.08 *	264.18±23.59 *	14.27±1.39 *
对照组	1.03±0.12	1.32±0.12	156.38±14.21	31.29±2.76

注: * $P < 0.05$ 。

表 3 组间 ACA、MIF、sCD40L 等水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ACA	MIF ($\mu\text{g/L}$)	sCD40L (pg/mL)	PAPP-A (mIU/L)	CXCR16 ($\mu\text{g/L}$)	t-HCY ($\mu\text{mol/L}$)	D-二聚体 (mg/L)
观察组	1.67±0.13 *	23.15±2.09 *	154.38±14.36 *	11.83±1.39 *	2.67±0.23 *	22.38±1.96 *	2.17±0.18 *
稳定性斑块组	1.57±0.14	21.27±2.09	132.29±12.07	9.36±0.87	2.16±0.19	19.27±1.76	1.42±0.13
不稳定性斑块组	2.15±0.19 *	27.15±2.68 *	192.37±18.55 *	14.28±1.59 *	3.09±0.31 *	27.49±2.34 *	2.39±0.22 *
对照组	1.43±0.13	19.76±1.85	104.38±10.76	8.24±0.79	1.65±0.14	11.39±1.27	0.78±0.06

注: * $P < 0.05$ 。

2.5 Angptl2 水平与颈动脉斑块相关指标的相关性

将一元线性回归分析发现, 血清 Angptl2 水平与 Fng、HbA1c、bigET-1、cystatin c、ApoA1、visfatin、ACA、MIF、sCD40L、PAPP-A、CXCR16、t-HCY 及 D-二聚体水平呈正比, 与 DBIL、RHI、MPO 值呈反比($P < 0.05$)。

3 讨论

2 型糖尿病患者是心脑血管终点事件发生的高危人群, 有研究显示由于血糖水平及脂质代谢紊乱, 2 型糖尿病患者随着病程延长多将出现颈动脉斑块, 不稳定斑块破裂进入血液循环可导致重要脏器血管栓塞及功能丧失^[3]。人血管生成素样蛋白 2 (Angptl2) 是由内皮细胞分泌的糖蛋白, 高表达于心脏、肺、肾脏及骨骼肌中, 在低氧状态下 Angptl2 被刺激表达, 将进一步诱导血管生成及内皮细胞迁移。研究证实 Angptl2 在活体中可诱导血管炎症, 通过整合素信号通路、诱导单核巨噬细胞的趋化作用, 在内皮细胞上激活炎症级联反应。另一方面 Angptl2 可以增加血循环中的胆固醇水平、促进动脉粥样硬化形成。目前认为 Angptl2 水平是 2 型糖尿病患者并发大血管并发症的独立危险因素, 其对颈动脉斑块性质及脱落危险性的指向性作用受到临床关注^[4,5]。上述研究结果显示观察组患者的血清 Angptl2 值较高, 且随着斑块稳定性降低、Angptl2 值上升。

2 型糖尿病伴颈动脉斑块患者可出现一系列血清因子水平改变, 在斑块形成过程中发挥重要作用, 同时也预示着患者出现心脑血管事件的危险性。纤维蛋白原(Fbg)是肝脏合成的参与凝血过程的蛋白质, Fbg 通过凝血酶作用破坏红细胞对内皮细胞的吸附, 最终促进动脉血栓发生^[5]。糖化血红蛋白(HbA1c)是红细胞内的血红蛋白与血糖的结合产

物, 与患者血糖浓度呈正比, 且可以保持 120 d 作用, 可以反映一段时间内的患者血糖水平。大内皮素-1(bigET-1)是内皮素的前体, 半衰期较内皮素长, 可以反映一段时间内的内皮素水平及血管受损状态。直接胆红素(DBIL)主要来源于血红蛋白的降解, 属于强效抗氧化剂、具有多种细胞保护作用, 通过清除氧自由基抑制低密度脂蛋白氧化, 有效发挥抗动脉粥样硬化作用^[6]。内皮功能指数(RHI)是心血管事件预测因子, 有研究显示 RHI 值与血糖及血脂水平呈负相关, 与斑块性质也存在一定负相关^[7]。上述研究结果显示观察组患者的血清 Fng、HbA1c、bigET-1 值较高, DBIL、RHI 值较低, 且随着动脉斑块稳定性降低, 上述因子变化趋势更明显。

胱抑素 C(cystatin c)是半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 是反映肾小球滤过率的可靠及理想的内源性指标。近年研究显示 cystatin c 与脑血管事件发生之间存在独立相关性。载脂蛋白 A1(ApoA1)是血浆脂蛋白的主要构成部分, 当动脉粥样硬化、糖尿病时 ApoA1 水平降低^[8]。内脏脂肪素(visfatin)是最新被发现的由内脏合成的脂肪细胞因子, 具有胰岛素样作用, 在降低血糖、促进脂肪组织合成分化方面均具有积极意义。有研究显示 visfatin 与炎症反应、微血管病变及动脉粥样硬化等均关系密切, 随着动脉粥样硬化程度加重、visfatin 水平上升。髓过氧化物酶(MPO)储存于中性粒细胞及单核细胞中, 由中性粒细胞活化后以脱颗粒形式释放入血, 作为炎症介质参与系统炎症反应^[9]。MPO 水平与机体炎症状态呈正比, 通过多种途径促进动脉粥样硬化发生。上述研究结果显示观察组患者的血清 cystatin c、visfatin 值较高, ApoA1、MPO 值较低, 提示以上因

子的变化趋势是导致糖尿病动脉斑块形成的重要因素。

心磷脂抗体(ACA)主要作用于血管内皮细胞中的磷脂成分,可以改变细胞结构并影响细胞功能。ACA与内皮细胞表面物质结合并改变膜受体构型,使内皮细胞丧失抗凝能力;ACA与内皮细胞膜磷脂结合可以直接损失内皮细胞;ACA与血小板磷脂结合启动血栓形成过程,在糖尿病状态下可以诱发血栓形成^[10]。巨噬细胞游走抑制因子(MIF)是一种受下丘脑-垂体系统控制的多功能细胞因子,可以抑制巨噬细胞移动并促进巨噬细胞聚集,其通过进一步激活血管内皮细胞使多种炎症因子表达,参与了动脉粥样硬化过程。溶性CD40配体(sCD40L)及妊娠相关血浆蛋白-A(PAPP-A)是斑块不稳定的独立危险因素,sCD40L是属于肿瘤坏死因子家族的糖蛋白,在炎症反应中发挥关键性的介导作用,参与动脉粥样硬化发生发展;PAPP-A是Zn²⁺结合金属蛋白酶,由不稳定斑块中的各种活化细胞产生并释放入血,PAPP-A大量表达于不稳定斑块中,在稳定斑块中的表达量则大幅减少。CXC趋化因子受体16(CXCR16)具有保持机体免疫系统自我稳定、参与炎症及血管新生等作用,是参与动脉粥样硬化的病理基础之一^[11,12]。CXCR16在巨噬细胞表面表达后可以吞噬氧化型低密度脂蛋白并转变为泡沫细胞、沉积于动脉内膜,成为粥样斑块的核心。D-二聚体是纤溶酶作用下、纤维蛋白分解而得,高水平的D-二聚体反映体内纤维蛋白水平较高、血栓形成可能性较高。大量流行病学调查已经证实同型半胱氨酸(t-HCY)是动脉粥样硬化及心脑血管疾病的独立危险因素,t-HCY可产生超氧化物及过氧化物,在损伤血管内皮的同时改变凝血因子、增加血栓形成。同时t-HCY加速血管平滑肌细胞增殖,促进动脉粥样硬化^[13,14]。上述研究结果显示观察组患者的血清ACA、MIF、sCD40L、PAPP-A、CXCR16、t-HCY及D-二聚体值均较高,提示以上指标均参与了糖尿病患者的动脉斑块形成,是斑块形成及破裂的危险因素。

在进一步对血清Angptl2水平与颈动脉斑块性质相关指标值之间的相关关系进行分析后发现:血清Angptl2水平与Fng、HbA_{1c}、bigET-1、cystatin c、ApoA1、visfatin、ACA、MIF、sCD40L、PAPP-A、CXCR16、t-HCY及D-二聚体水平呈正比,与DBIL、RHI、MPO值呈反比,提示Angptl2水平除了与动脉粥样硬化程度相关以外,还可以宏观代表机体血清斑块性质相关因子的紊乱程度,在判断2型糖尿病伴颈动脉斑块患者的病情严重程度、预测远期心血管事件发生危险性方面具有积极意义^[15]。

综上所述,得出以下结论:2型糖尿病患者伴颈

动脉斑块患者存在显著Angptl2水平异常,且与斑块性质相关指标存在直接相关关系,是判断患者病情并预测疾病结局的可靠指标,值得在日后临床实践中推广应用。

参考文献

- Horio E, Kadomatsu T, Miyata K, et al. Role of endothelial cell-derived angptl2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(4): 790-800.
- Oike Y. Roles of angiopoietin-like protein 2 (Angptl2) in chronic inflammation and atherosclerotic diseases [J]. *Nihon Rinsho*, 2011, 69(1):163-167.
- Freedman BI, Divers J, Russell GB, et al. Plasma FGF23 and Calcified Atherosclerotic Plaque in African Americans with Type 2 Diabetes Mellitus[J]. *Am J Nephrol*, 2015, 42(6):391-401.
- 谭莹,何国厚,王磊,等.缺血性卒中患者颈动脉斑块性质与同型半胱氨酸、血脂水平的相关性分析[J]. *卒中与神经疾病*, 2013,20(2):99-101.
- Nassar CA, de Moraes RC, Secundes MB, et al. The Effect of Resin Composites and Polishing Procedure on Periodontal Tissue Parameters in Patients with Diabetes Mellitus [J]. *Eur J Prosthodont Restor Dent*, 2014, 22(4): 146-151.
- Gupta N, Gupta ND, Gupta A, et al. The influence of type 2 diabetes mellitus on salivary matrix metalloproteinase-8 levels and periodontal parameters: A study in an Indian population [J]. *Eur J Dent*, 2015, 9(3):319-323.
- 尤寿江,韩侨,曹勇军,等.急性脑梗死患者血尿酸及胆红素和颈动脉粥样硬化斑块性质的相关性研究[J]. *中华脑血管病杂志(电子版)*,2011,5(6):474-476.
- Vigili de Kreutzenberg S, Fadini GP, Guzzinati S, et al. Carotid plaque calcification predicts future cardiovascular events in type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(10):1937-1944.
- Rubinat E, Ortega E, Traveset A, et al. Microangiopathy of common carotid vasa vasorum in type 1 diabetes mellitus [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 334-338.
- Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV. Effect of scaling and root planing on serum interleukin-10 levels and glycemic control in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus [J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2015, 19(2):188-193.
- Spijker HS, Song H, Ellenbroek JH, et al. Loss of β -Cell Identity Occurs in Type 2 Diabetes and Is Associated With Islet Amyloid Deposits [J]. *Diabetes*, 2015, 64(8): 2928-2938.
- 杜幸,谢莹,宗海军,等.血清血管生成素样蛋白2水平与2型糖尿病大血管并发症的相关性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015,31(1):52-55.
- Ozturk D, Celik O, Satilmis S, et al. Association between serum galectin-3 levels and coronary atherosclerosis and plaqueburden/structure in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(5):396-401.
- Ghlab NA, Amr EM, Shaker OG. Expression of Leptin and Visfatin in Gingival Tissues of Chronic Periodontitis With and Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Study Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay and Real-Time Polymerase Chain Reaction [J]. *J Periodontol*, 2015, 86(7):882-889.
- Eskerud I, Gerds E, Nordrehaug JE, et al. Global Coronary Artery Plaque Area is Associated with Myocardial Hypoperfusion in Women with Non-ST Elevation Myocardial Infarction [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2015, 24(5):367-373.