

2 型糖尿病患者血清 sCD40L 与颈动脉粥样硬化的相关性

王永翠, 刘昌盛, 薄通文

(莒南县人民医院内分泌科, 山东 莒南 276600)

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病患者中血清可溶性 CD40 配体(sCD40L)水平与颈动脉粥样硬化的关系。方法 患者分为 2 型糖尿病组(DM 组)64 例和正常对照组(NC 组)56 例,比较两组的生化指标、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、血清 sCD40L 水平、颈动脉内-中膜厚度(IMT)和 Crouse 斑块积分等。结果 DM 组血清 sCD40L 水平、IMT、Crouse 积分明显高于 NC 组($P < 0.05$),sCD40L 与 IMT、Crouse 积分、HbA_{1c}、TG 呈显著正相关($P < 0.05$)。结论 sCD40L 在 2 型糖尿病动脉粥样硬化中起重要的作用。

【关键词】 2 型糖尿病; sCD40L; 动脉硬化

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2013)01-0016-02

Correlation between serum soluble CD40 ligand and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. WANG Yong-cui, LIU Chang-sheng, BO Tong-wen. Department of Endocrinology, People Hospital of Junan County, Junan 276600, Shandong, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum soluble CD40 ligand (sCD40L) and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** Sixty-four patients with type 2 diabetes mellitus (the DM group) and 56 healthy individuals (the control group) were compared in terms of the serum levels of sCD40L, carotid intima Media Thickness (IMT) and Crouse score. **Results** The serum levels of sCD40L, IMT, and Crouse score were all significantly higher in the DM group than the control group ($P < 0.05$). The level of sCD40L was positively related with IMT, Crouse score, HbA_{1c} and TG. **Conclusion** sCD40L plays an important role in the progression of atherosclerosis.

【Key words】 Type 2 diabetic mellitus; sCD40L; Atherosclerosis

动脉粥样硬化是 2 型糖尿病主要的大血管病变,近年来研究认为动脉粥样硬化是一种慢性炎症反应过程^[1]。可溶性 CD40 配体(Soluble CD40 ligand, sCD40L)是重要的炎症因子之一,其与动脉粥样硬化尤其是易损斑块的关系目前备受关注。本实验通过检测 2 型糖尿病患者的 sCD40L 水平和颈动脉超声,探讨 sCD40L 水平与颈动脉粥样硬化的相关性,为 sCD40L 参与动脉粥样硬化提供一定的理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2011 年 4 月至 2011 年 12 月在本院内科住院的 2 型糖尿病患者 64 例为糖尿病组(DM 组),其中男 30 例、女 34 例,年龄平均(61.62±9.19)岁。均符合 1999 年 WHO 的 2 型糖尿病诊断标准,除外感染、急性并发症、严重的肝肾疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病。对照组(NC 组)为我院同期健康体检者 56 例,男 30 例,女 26 例,年龄平均(61.10±8.78)岁。

1.2 观察指标与检测方法 所有入组者过夜禁食 12 h 后,于次晨空腹抽取静脉血测定临床生化指标。应用酶法测定总甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC);沉淀法测定高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C);葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FBG);高压

液相层析法测定糖化血红蛋白(HbA_{1c});ELISA 法测定血清 sCD40L 的浓度(由 Usncnlife 公司提供试剂盒)。分别测量血压[收缩压(SBP)、舒张压(DBP)]、身高、体重,计算体重指数(BMI)。

1.3 颈动脉超声检查 采用美国 GE 公司的 ViVid7 彩色超声诊断仪,探头频率 7.5~12 MHz。测定颈动脉球部近端 1 cm 总动脉段处、颈动脉分叉部以及球部远端 1 cm 颈内动脉后壁处,左右各 3 个点,各测量 3 次,取平均值为颈动脉内膜中层厚度(Intima media thickness, IMT)。Crouse 斑块积分法:IMT ≥ 1.2 mm 为粥样硬化斑块形成。不计算斑块长度,将各个孤立性斑块的厚度(mm)相加,得出该例患者颈动脉斑块的总积分,即为 Crouse 积分。

1.4 统计学方法 采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间差异以单因素方差分析,各因素间采用 Spearman 相关性检验进行相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床资料比较 DM 组 TC、TG、LDL-C、FBG、HbA_{1c}、SBP 高于 NC 组($P < 0.05$),HDL-C 低于 NC 组($P < 0.05$),DM 组血清 sCD40L 水平明显高

通讯作者:王永翠。E-mail: 76792604@qq.com

于 NC 组 ($P < 0.05$), 差异有统计学意义, 见表 1。

表 1 两组一般临床特征和血清 sCD40L 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床指标	DM 组	NC 组
年龄(岁)	61.62±9.19	61.10±8.78
例数(例)	64	56
TC (mmol/L)	4.70±1.02 ^a	4.67±0.95
TG (mmol/L)	1.86±0.89 ^a	1.08±0.61
HDL-C (mmol/L)	1.06±0.29 ^a	1.45±0.26
LDL-C (mmol/L)	3.19±0.71 ^a	2.68±0.66
HbA _{1c} (%)	8.07±1.75 ^a	5.36±0.39
FBG (mmol/L)	7.72±2.35 ^a	4.97±0.58
BMI (kg/m ²)	24.69±2.41	22.14±1.12
病程(年)	9.04±5.32	
收缩压(mmHg)	138.35±13.45 ^a	120.27±13.09
舒张压(mmHg)	74.69±10.53	75.86±9.17
sCD40L (pμg·L ⁻¹)	4.08±1.01 ^a	2.10±0.85

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 颈动脉超声结果 与 NC 组比较, DM 组 IMT、Crouse 积分增高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组颈动脉超声结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	IMT (δ/mm)	Crouse 积分(分)
DM 组	64	0.88±0.19 ^a	3.50±1.81 ^a
NC 组	56	0.72±0.13	1.21±1.74

注: 与对照组比较, ^a $P < 0.05$ 。

2.3 相关性分析 血清 sCD40L 水平与 IMT ($r=0.74, P < 0.01$)、Crouse 积分 ($r=0.65, P < 0.01$)、HbA_{1c} ($r=0.28, P < 0.05$)、TG ($r=0.29, P < 0.05$) 均呈显著正相关。

3 讨论

CD40L 也称 gp39 或 CD154, 是由 261 个氨基酸残基组成的 II 型跨膜蛋白, 分子量为 39 kD, 包括膜性和可溶性(sCD40L)两种形式, 均可结合 CD40 参与免疫调节、炎症反应。血浆中的 sCD40L 主要来自于活化的血小板^[2]。Mach 等^[3]研究发现, CD40L 广泛表达于动脉粥样硬化斑块的內皮细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞, 参与动脉粥样硬化的致炎过程。本资料显示, DM 组 IMT、Crouse 积分、血清 sCD40L 水平显著高于 NC 组 ($P < 0.05$), 相关分析表明 sCD40L 水平与颈动脉 IMT ($r=0.74, P < 0.01$)、Crouse 积分均呈正相关 ($r=0.65, P < 0.01$), 说明 sCD40L 与 2 型糖尿病患者的动脉粥样硬化密切相关。尹萍等^[4]报道老年 T2DM 患者中, sCD40L 是颈动脉 IMT 值的独立危险因素, 且随 sCD40L 水平升高, 动脉硬化的程度加重。与 NC 组相比, DM 组 TC、TG、LDL-C、FBG、HbA_{1c}、SBP、HDL-C 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 进一步相关分析提示 sCD40L 水平与 HbA_{1c}、TG 呈正相关, 与 TC、LDL-C、HDL-C、FBG、SBP 之间无相关性, 这与李丽娟等^[5]研究一致。提示糖尿病患者代谢紊乱、糖基化终末产物诱导血小板表达和释放 sCD40L 增加, 通过 CD40/CD40L 途径介导炎症反应, 促进动脉粥样

硬化的病理过程。有学者报道 2 型糖尿病患者应用阿司匹林^[6]、他汀类药物^[7]等可降低 sCD40L 水平。

sCD40L 与內皮细胞、血小板等表面 CD40 结合后可能通过下述机制参与动脉粥样硬化: (1) 上调粘附分子如 E-选择素、VCAM-1 等和趋化蛋白如 MIP-1α、MCP-1β 等的表达。VCAM-1 是炎症反应的可靠标志物, 动物实验发现^[8]经抗 CD40 配体抗体阻断 CD40/CD40L 通路后 VCAM-1 水平显著下降, 并且与抑制斑块进展的程度相关。(2) 诱导多种致炎症因子如白细胞介素 1 (IL-1)、白细胞介素 6 (IL-6)、TNF 等的表达, 调节炎症反应。(3) 促进活性氧 (Reactive oxygen species, ROS) 的产生, 增强氧化应激, 加速动脉粥样硬化。(4) 协助氧化型低密度脂蛋白, 参与动脉粥样硬化的形成。Schönbeck 等^[9]研究提示內皮细胞、巨噬细胞的 CD40 和 CD40L 表达随 Ox-LDL 浓度升高而升高, 他汀类药物降低 CD40L 水平可能与抑制此表达有关。(5) 增强內皮细胞组织因子的表达, 诱导局部血栓形成。此外, CD40/CD40L 可调节基质金属蛋白 (MMPs) 的表达, 影响斑块的稳定性。

综上所述, 血清 sCD40L 在动脉粥样硬化发生和发展中起重要的作用, 检测 sCD40L 有望成为发现和延缓动脉粥样硬化的新指标, 但其检测的敏感性和特异性还需进一步深入研究。

参考文献

- [1] Antoniadis C, Bakogiannis C, Tousoulis D, et al. The CD40/CD40 ligand system: linking inflammation with atherosclerosis [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(8): 669-677.
- [2] Andre P, Prasad KS, Denis CV, et al. CD40L stabilize arterial thrombolytic by a beta3 integrin-dependent mechanism [J]. Nat Med, 2002, 8(3): 247-252.
- [3] Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, et al. Reduction of atherosclerosis in mice by inhibition of CD40 signalling [J]. Nature, 1998, 394(6689): 200-203.
- [4] 尹萍, 卢惠茹, 金文敏. 老年 2 型糖尿病 sCD40L 与颈动脉超声指标的关系 [J]. 中国老年保健医学, 2009, 7(2): 90-92.
- [5] 李丽娟, 李健, 陈隽. 冠心病患者血清 sCD40L 浓度与胰岛素抵抗 [J]. 重庆医学, 2010, 39(19): 2588-2590.
- [6] Santilli F, Davi G, Consoli A, et al. Thromboxane-dependent CD40 ligand release in type 2 diabetes mellitus [J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47(2): 391-397.
- [7] 杨溶海, 方长庚. 阿托伐他汀对糖尿病合并急性冠脉综合征患者血清 sCD40L 水平的影响 [J]. 中国社区医师: 医学专业, 2010, 12(18): 169-170.
- [8] 张峻, 陈纪林, 顾晴, 等. 阻断 CD40-CD40 配体系统对动脉粥样硬化的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(2): 119-122.
- [9] Schönbeck U, Gerdes N, Varo N, et al. Oxidized low-density lipoprotein augments and 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors limit CD40 and CD40L expression in human vascular cells [J]. Circulation, 2002, 106(23): 2888-2889.

(收稿日期: 2012-07-15)