

FSS、IGF-1、Hcy及SF与2型糖尿病外周动脉疾病的关系

李倩

(北京天坛医院内分泌科,北京 100050)

【摘要】 目的 探讨2型糖尿病(T2DM)患者血清铁蛋白(SF)、同型半胱氨酸(Hcy)、空腹生长抑素(FSS)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)与外周动脉病变(PAD)的关系。方法 选取北京天坛医院内分泌科2014年6月至2016年10月收治的160例确诊T2DM患者进行研究,根据踝臂指数(ABI)分组:ABI范围1.0~1.4的患者124例(非PAD组)、ABI范围<1.0的患者46例(PAD组),比较两组患者的血清SF、Hcy、FSS、IGF-1等指标。结果 PAD组患者的年龄、性别、病程、体重指数(BMI)、吸烟率、空腹血糖(FBG)水平与非PAD组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);PAD组患者的收缩压、舒张压、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平与非PAD组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);PAD组患者的血清SF、FSS、IGF-1水平与非PAD组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);PAD组的Hcy水平与非PAD组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。采用多元Logistic回归分析结果显示:收缩压、舒张压、HbA1c、HDL-C、SF、IGF-1增高是T2DM患者并发PDA的独立危险因素($P<0.05$),FSS、HDL-C水平升高是T2DM患者并发PDA的保护因素($P<0.05$)。结论 PAD患者与健康人收缩压、舒张压、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C水平有显著差异,SF、IGF-1、HbA1c、FSS水平升高提示PAD在发生发展。

【关键词】 2型糖尿病;血清铁蛋白;同型半胱氨酸;空腹生长抑素;胰岛素样生长因子-1;外周动脉病变

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)02-0187-03

Relationship between fasting plasma somatostatin, insulin-like growth factor-1, homocysteine, serum ferritin and peripheral arterial disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Li Qian. Department of Endocrinology, Beijing Tiantan Hospital, Beijing 100050, CHINA

【Abstract】 Objective To study the relationship of serum ferritin (SF), homocysteine (Hcy), fasting plasma somatostatin (FSS), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) with peripheral arterial disease (PAD) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods** A total of 160 T2DM patients in our hospital from June 2014 to October 2016 were selected and assigned into two groups according to the ankle brachial index (ABI): non-PAD group (ABI range of 1 to 1.4, 124 patients), PAD group (ABI<1.0, 46 patients). The levels of SF, Hcy, FSS, and IGF-1 were compared between the two groups. **Results** PAD group and non-PAD group showed no statistically significant difference in age and sex, course of disease, BMI, smoking rate, the level of FBG ($P>0.05$), but they showed statistically significant difference in systolic and diastolic blood pressure, HbA1c, TC, TG, HDL-C and LDL-C levels ($P<0.05$). Levels of SF, FSS and IGF-1 in PAD group were significantly higher than those in non-PAD group ($P<0.05$), but the level of Hcy were not significantly different between the two groups ($P>0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that increased systolic blood pressure, diastolic blood pressure, HbA1c, HDL-C, SF and IGF-1 were independent risk factors of PDA in patients with T2DM ($P<0.05$), and elevated FSS and HDL-C levels were the protective factors of PDA in patients with T2DM ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of SF, FSS, IGF-1 have a certain relationship with PAD in T2DM patients.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Serum ferritin (SF); Fasting plasma somatostatin (FSS); Homocysteine (Hcy); Insulin-like growth factor-1 (IGF-1); Peripheral arterial disease (PAD)

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种胰岛素敏感性下降所致的以胰岛素抵抗为主要临床症状的代谢系统疾病^[1-2]。患者为了克服胰岛素抵抗状态,加大胰岛素分泌量,但仍不能满足高血糖状态故临床表现为持续性的血糖升高。糖尿病早期症状不明显,在明确诊断之前就会出现微血管和大血管的病变^[3]。2型糖尿病合并外周动脉疾病(PAD)是常见的并发症,其发病率较高,预后差,成为目前临床工作者的研究重点和热点^[4]。一直以来糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)已经成为PAD的诊断指标,对PAD的诊治具有重要的意义,为了研究更敏感的诊断指标,本研究检测了血清铁蛋白(SF)、同型半胱氨酸

(Hcy)、空腹生长抑素(FSS)、胰岛素样生长因子(IGF-1)的水平,进一步探讨了这些指标与PAD的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取北京天坛医院内分泌科2014年6月至2016年10月收治的160例确诊T2DM患者进行研究,根据踝臂指数(ABI)分组:ABI范围1.0~1.4的患者124例(非PAD组)、ABI范围<1.0的患者46例(PAD组)。PAD组46例,男性26例,女性20例;年龄45~79岁,平均(58.4±12.0)岁;体质量指数(BMI) (23.8±1.6) kg/m²;糖尿病病程5~18年,平均(9.4±3.4)年,具有吸烟史15例。非PAD组124例,男性66例,女性58例;年龄41~79岁,平均(56.2±14.2)岁;BMI (23.5±1.9) kg/m²;糖尿病病程5~19年,平均(10.5±

4.1)年;具有吸烟史 33 例。两组患者的年龄、性别、BMI、病程、吸烟率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者知情同意。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)糖尿病患者的诊断依据 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病专业委员会制定的诊断标准^[2]:①空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L;②随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;③ OGTT 2 h 血糖值 ≥ 11.1 mmol/L;上述 3 点任何一点满足即可诊断为糖尿病;(2) PAD 的诊断依据超声检查标准。

1.2.2 排除标准 (1)合并全身急慢性感染性疾病者;(2)伴有严重的肝肾功能疾病者;(3)伴有慢性阻塞性肺疾病者;(4)伴有甲状腺功能障碍者;(5)伴有免疫性疾病者;(6)恶性肿瘤患者。

1.3 检测方法 SF、Hcy、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C 送至当地中心医院生化室检测。FSS 检测送至北京华英生物科技研究所,采用放射免疫法进行检测,IGF-1 使用双抗体夹心酶联免疫吸附法,所需的 ELISA 试剂盒购自苏州露水生物科技有限公司。ABI 检测选用美国 ABI 检测分析仪器(苏州露水生物科技有限公司),测量双侧肱动脉收缩压取平均值。当两侧肱动脉收缩压差值大于 10 mm 汞柱时,取高值。然后测量同侧颈后动脉及足背动脉压力选取较大收缩压作为踝部收缩压。将选定的踝部收缩压

与肱动脉收缩压比值作为 ABI 值。需测量并计算双下肢 ABI 值,取较低值作为评估血管状态的标准。 $0.9 \leq \text{ABI} \leq 1.3$ 为正常, $0.8 \leq \text{ABI} \leq 0.9$ 为疑似有动脉阻塞, $0.5 \leq \text{ABI} \leq 0.8$ 为一处动脉阻塞, $\text{ABI} < 0.5$ 为多处动脉阻塞, $\text{ABI} > 1.3$ 为动脉钙化。

1.4 统计学方法 应用 SPSS16.0 软件进行数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验;多因素分析方法采用 Logistic 回归分析法;以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血压和血脂比较 PAD 与非 PAD 组比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者的血清 SF、Hcy、FSS、IGF-1 水平比较 PAD 组患者的血清 SF、FSS、IGF-1 水平与非 PAD 组比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);PAD 组患者的 Hcy 水平与非 PAD 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.3 多因素分析 以患者是否为 PAD 作为因变量,收缩压、舒张压、HbA1c、TC、TG、LDL-C、SF、FSS、IGF-1 水平作为自变量,采用多元 Logistic 回归分析,结果显示:收缩压、舒张压、HbA1c、HDL-C、SF、IGF-1 增高是 T2DM 患者并发 PDA 的独立危险因素($P < 0.05$),FSS、HDL-C 水平升高是 T2DM 患者并发 PDA 的保护因素($P < 0.05$),见表 3。

表 1 两组患者的血压和血脂水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	HbA1c (%)	FBG (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
PAD 组	46	145.8 \pm 13.0	81.4 \pm 9.6	9.62 \pm 2.11	10.2 \pm 2.6	4.80 \pm 0.71	2.87 \pm 0.67	1.04 \pm 0.16	2.76 \pm 0.50
非 PAD 组	124	126.1 \pm 11.7	74.8 \pm 10.2	8.71 \pm 1.95	9.8 \pm 2.2	4.41 \pm 0.68	2.34 \pm 0.59	1.17 \pm 0.18	2.39 \pm 0.55
t/χ^2 值		9.46	3.807	2.643	1.001	3.282	5.013	4.306	3.991
P 值		<0.001	<0.001	0.009	0.318	0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 两组患者的血清 SF、Hcy、FSS、IGF-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SF ($\mu\text{g/L}$)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	FSS (pg/L)	IGF-1 (ng/mL)
PAD 组	46	320.9 \pm 67.2	20.5 \pm 4.2	29.6 \pm 6.2	198.5 \pm 28.1
非 PAD 组	124	265.4 \pm 56.1	19.6 \pm 4.7	36.4 \pm 7.8	162.3 \pm 23.0
t 值		5.423	1.14	5.319	8.569
P 值		<0.001	0.256	<0.001	<0.001

表 3 多因素分析结果($\bar{x} \pm s$)

影响因素	B 值	S.E	Wals	P 值	OR 值	95%CI
收缩压	0.449	0.167	6.172	0.014	1.729	1.351~4.412
舒张压	0.382	0.152	5.573	0.027	1.554	1.296~4.124
HbA1c	0.277	0.114	5.502	0.028	1.511	1.277~3.893
TC	0.302	0.132	3.116	0.077	1.302	1.165~3.357
TG	0.511	0.261	2.614	0.106	1.298	1.103~2.963
HDL-C	-0.309	0.155	4.709	0.030	0.776	0.427~0.918
LDL-C	0.418	0.194	2.752	0.100	1.318	1.184~3.102
SF	0.703	0.297	5.592	0.020	1.502	1.216~4.309
FSS	-0.461	0.183	5.118	0.024	0.614	0.328~0.887
IGF-1	0.558	0.22	4.752	0.030	1.398	1.136~3.275

3 讨论

T2DM 是一种代谢性疾病^[5],其合并外周动脉疾病(PAD)是常见的并发症,具有发病率较高、预后差等特点,寻找有效敏感的检验指标是临床研究的热点和重点。一直以来 HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C 已经成为 PAD 的诊断指标且本实验还发现 SF、FSS、IGF-1 与其紧密的联系,探索 PDA 发生机制对其防治有积极意义。

FSS 是体内广泛存在的,由神经内分泌细胞、炎性细胞、免疫细胞分泌的调节性多肽^[6-7]。具有抑制胰岛素、胰升糖素、胃泌素、生长素活性的功能,同时还能抑制葡萄糖的吸收降低血糖水平,在糖代谢方面起着非常重要的作用。大量的实验及临床研究证明 FSS 与 2 型糖尿病之间有着密切的联系^[8]。本研究结果发现 PAD 组血清 FSS 水平显著高于非 PAD 组($P < 0.05$),充分证明了 FSS 是 PAD 发生发展的高危因素。

HbA1c是PAD的高危因子^[9],为血红蛋白和葡萄糖非酶糖化的产物,能够反映2~3个月以来人体内的血糖平均水平^[10]。其引发PAD的主要机制可能与颈动脉粥样斑块的形成有关^[11]。HbA1c能激活动脉血管的氧化应激过程,通过抑制一氧化氮的释放,增加去甲肾上腺素血管收缩物质的水平,从而使血小板趋于贴壁运动,导致血小板聚集、释放活性物质的功能增强,同时还能刺激内皮细胞分泌粘附因子,平滑肌细胞、巨噬细胞对高密度脂蛋白脂质颗粒吞噬将其转换为泡沫细胞的能力^[12-13]。以上分泌物在血管壁堆积形成粥样斑块进而动脉缺血缺氧,严重的时候可发生急性梗死。本实验研究结果发现,PAD组的HbA1c、TC、TG水平明显高于非PAD组($P<0.05$),证实了它们参与粥样斑块的炎症反应过程是动脉血管的损伤因子。

铁元素是人体所必需的金属元素,过量会导致游离的自由基增加,氧化组织器官,降低组织器官的功能。血清铁蛋白(SF)是反映体内铁含量的指标^[14]。2型糖尿病患者胰岛素 β 细胞功能降低、肝功能异常、胰岛素抵抗为铁沉积和其诱导的氧化应激反应提供了条件。HbA1c水平的升高促进其氧化应激的过程,炎症因子释放增加,hs-CRP参加补体激活途径,释放炎症因子损伤内皮细胞。核因子 κ B信号转导途径使内皮细胞分泌白细胞介素-8(IL-8)等炎症介质参与炎症反应,加强对血管内皮细胞的损伤。CPR能促进巨噬细胞摄取低密度脂蛋白,表达组织因子和细胞因子,对其他炎症因子起放大作用。以上因素综合导致粥样硬斑块的形成。实验结果显示,PAD组血清SF明显的高于非PAD组($P<0.05$),SF与糖尿病合并外周动脉疾病有着紧密的联系,同时还是代谢综合征的高危因子之一,降低铁水平能够抑制其介导的氧化应激过程,抑制炎症反应,从而阻止粥样斑块的形成,对PAD有一定的治疗效果。

IGF-1能促进外周组织利用葡萄糖,控制血糖水平,增加胰岛素的敏感性,同时还可促进细胞增殖分化^[15]。与其受体TGF β 1特异性结合形成的复合物沉积在大血管壁,促进血管增殖分化使平滑肌、弹力纤维增生,动脉血管中膜增厚,管腔狭窄。一旦血液动力学发生改变,会造成管腔阻塞,从而形成血栓,加重微血管和大血管的病变。本实验结果显示,PAD组IGF-1水平明显高于非PAD组说明其与PAD的正相关性。寻找IGF-1类似物,与其竞争受体,激活蛋白酪氨酸磷酸酶的活性,使其受体脱磷酸化失活,降低TGF β 1复合物水平,抑制IGF-1对血管的增殖分化作用,保护冠脉血管。

有研究表明同型半胱氨酸是心血管疾病及中风的风险因素^[16]。推测其可能成为PAD的高危因子,但是实验结果发现,PAD组半胱氨酸的水平与非PAD组差异无统计学意义,说明其与PAD无直接关系。

综上所述,PAD患者与健康人收缩压、舒张压、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C水平有显著差异,SF、IGF-1、HbA1c、FSS水平升高提示PAD的发生发展。本研究的创新之处在于研究多个观察指标与PAD之间的关系,使研究结果更加客观具体,为其诊断提供了无创、低廉、有效的指标,并且为其治疗提供了新的研究方向。

参考文献

- [1] 张丹丹,刘芳,唐峻岭,等. 2型糖尿病患者血清促甲状腺激素水平与胰岛 β 细胞功能的相关性研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2015, 23(1): 28-31.
- [2] 王琪,柴单单,吴晓华,等. 太子参多糖减轻高脂诱导的小鼠肝脏胰岛素抵抗[J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(4):685-689.
- [3] Mücke T, Wolff C, von Düring M, et al. Form and size matter: increased risk of thrombosis in microvessels with surgically created endothelial lesions [J]. J Reconstr Microsurg, 2016, 33(1): 40-44
- [4] 王立坤,武雪亮,杨占清,等. 2型糖尿病患者血清抵抗素、瘦素、脂联素水平与外周动脉弹性及舒张功能的相关性研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(35): 4956-4958.
- [5] 王东风,梁惠,王文成. D-柠檬烯对大鼠酒精性肝损伤脂质代谢紊乱的影响[J]. 食品科学, 2015, 36(5): 163-167.
- [6] 朱蕾,吴龙奇,张莉,等. 幽门螺杆菌感染对非糖尿病患者群糖代谢的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(4): 54-56.
- [7] Biswas PK, Assistant Professor, Surgery DO, et al. Gastrointestinal regulatory peptides [J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2012, 19(1): 1-2.
- [8] Lo KH, Kontis K. Static and wind-on performance of polymer-based pressure-sensitive paints using platinum and ruthenium as the lumino-phore [J]. Sensors (Basel), 2016, 16(5): E595.
- [9] 叶少英,阮萍,雍军光,等. HbA1c水平对2型糖尿病患者红细胞及胞内血红蛋白的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(3): 549-553.
- [10] 杨峥,张玲,王蒙,等. 氧化及未氧化脂肪对“半胱氨酸-葡萄糖”体系非(难)挥发性反应产物的影响[J]. 中国食品学报, 2016, 16(2): 76-84.
- [11] Liu J, Kerwin WS, Caldwell JH, et al. High resolution FDG-microPET of carotid atherosclerosis: plaque components underlying enhanced FDG uptake [J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2016, 32(1): 145-152.
- [12] 刘娜,张哲,穆华,等. 去甲肾上腺素和哌啶嗪对瘦素诱导肝星状细胞活化增殖和JAK2-STAT3信号通路及活性氧产生的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2016, 32(20): 1886-1889
- [13] Wang YC, Hung HC, Feng CW, et al. Dihydroaustralsulfone alcohol (WA-25) impedes macrophage foam cell formation by regulating the transforming growth factor-1 pathway [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2015, 16(5):10507.
- [14] 谢婷,潘家华,张雪. C-反应蛋白、血沉、乳酸脱氢酶及血清铁蛋白联合检测对儿童发热待查病因诊断价值的探讨[J]. 中国当代儿科杂志, 2015, 17(9): 950-955.
- [15] 李大鹏,吴燕,岳佳伟,等. 胰岛素样生长因子1通过PI3K/Akt信号通路促进髓核细胞聚集蛋白聚糖及II型胶原的表达[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(8): 524-526.
- [16] 梁海峰,杨明,刘瑜,等. 血浆同型半胱氨酸水平对非ST段抬高急性冠脉综合征患者围术期心肌梗死及预后的影响研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(7): 823-827.

(收稿日期:2017-05-18)