

Preptin 和 anti-oxldl 与糖尿病慢性并发症的相关性分析

王海軍¹ 李宇君^{2△} 高喜玲¹ 张娜娜² 石敏² 李晓苗²

(1 陕西省延安市人民医院内分泌科 陕西 延安 716000 2 第四军医大学西京医院内分泌代谢科 陕西 西安 710032)

摘要 目的 探讨 2 型糖尿病患者氧化型低密度脂蛋白抗体(oxldl) ,preptin 水平的变化及其与糖尿病并发症的关系。方法 选择第四军医大学西京医院内分泌代谢科 2011 年 5 月至 2011 年 10 月住院 2 型糖尿病患者 80 例 ,其中男性 53 例 ,女性 27 例 ,对患者的慢性并发症检查结果进行评分(方法见下文) ,总分以 5 分为界 ,分为重度并发症 40 例 ,轻度并发症 40 例。正常对照组 30 例 ,其中男性 17 例 ,女性 13 例 ,均检测其血清 preptin、anti-oxldl、hsCRP、血脂(lipid)、糖化血红蛋白(HbA1C)、尿微量白蛋白(MAU)、空腹血糖(FBS)、空腹胰岛素(Fins)等水平 ,并进行各指标之间的相关分析。结果 2 型糖尿病患者血清 anti-oxldl 水平增高 ,preptin 水平降低。二者无相关性。结论 高水平的 anti-oxldl 和低水平的 preptin 对糖尿病慢性并发症的发生发展可能有促进作用。

关键词 糖尿病 ,氧化型低密度脂蛋白 ,Preptin

中图分类号 R587.2 文献标识码 A 文章编号 :1673-6273(2012)25-4882-03

The Association between Chronic Complications of Type 2 Diabetic and Anti-Oxldl and Preptin

WANG Hai-jun¹, LI Yu-jun^{2△}, GAO Xi-ling¹, ZHANG Na-na², SHI Min², LI Xiao-miao²

(1 Yan'an People Hospital, Yan'an, 716000, China; 2 The First Hospital of the Fourth Military University, Shaanxi Xi'an, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the changes of serum oxidized low-density lipoprotein (anti-oxldl) and preptin of type2 diabetic and the association with complications. **Methods:** We chose 80 type 2 diabetic in the ward of endocrinology department of xijing hospital, scored the chronic complications of the patients (methods as below)“and divided 40 of them into severe complications and 40 of them into mild complications by score 5”; While 30 in control group. The serum preptin, hsCRP, anti-oxldl, blood-lipid, HbA1c, micro albuminuria, fasting blood glucose and fasting blood insulin, and the relationship between them were analyzed. **Results:** Oxldl were significantly higher in the diabetics than controls, and the preptin were significantly lower. There was no correlations between them. **Conclusion:** High levels of anti-oxldl and low-levels of preptin may accelerate the development of chronic complications of diabetes.

Key words: Diabetes; Anti-oxldl; Preptin

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)25-4882-03

前言

糖尿病是一组由于胰岛素分泌和(或)作用缺陷引起的以慢性血糖水平增高为特征的代谢性疾病 ,糖尿病慢性并发症包括大血管病变、微血管病变、神经病变^[1]。脂毒性在糖尿病的发生发展中具有重要作用 ,动脉粥样硬化是发生血管病变的主要因素 ,目前研究发现氧化型低密度脂蛋白(oxidized LDL,oxldl)被认为是动脉粥样硬化发生的主要原因之一^[2]。Preptin 是伴随着胰岛 β 细胞分泌胰岛素、胰淀素时分泌的一种多肽激素 ,目前研究发现它与糖脂代谢有相关性^[3]。本文研究 oxldl 和 preptin 与糖尿病慢性并发症的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选取 80 例 2 型糖尿病患者为病例组 ,均为我院内分泌科住院病人 ,其中男 53 例 ,女 27 例 ,年龄 35-74 岁。所有病例均

符合 1999 年 WHO 提出的糖尿病诊断标准。所有患者排除肝脏、肾脏及肾上腺异常等内分泌疾病 ,近期均无急性感染及肾脏毒性药物应用史且 1 周内未服用抗氧化药物。

正常对照组 30 例 ,其中男性 17 例 ,女性 13 例 ,年龄 35-70 岁。均来自我院体检中心 ,均无糖尿病家族史 ,排除糖尿病、脂代谢紊乱、冠心病及肾功能异常等。

1.2 方法

所有入选者空腹 8 小时以上于次日清晨空腹采静脉血测定空腹血糖、胰岛素、apoA1、apoB、肌酐、尿素氮、血清总胆固醇、高密度脂蛋白 (HDL-C)、甘油三酯、低密度脂蛋白 (LDL-C)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、糖化血红蛋白(HbA1c)。另外留血 2mL ,离心后取上层血清放置于 -20 度冰箱里保存。所有入选者留取 24 小时尿测定尿蛋白排泄率。

所有入选者均行视网膜荧光造影确定有无糖尿病性视网膜病变。彩色多普勒超声检查动脉血管腔是否狭窄 ,有无血管壁动脉粥样硬化斑块或血栓形成。周围神经检测有三种 ①浅表触觉检测②振动阈值检测③皮肤温度检测^[4] 并记录患者年龄、性别、身高、体重、糖尿病病程及近期服用药物情况。

1.3 仪器和试剂

Preptin(美国 ADL 试剂盒)、anti-oxldl(深圳市矩英生物科

作者简介 :王海軍(1980-) ,男 ,本科 ,主治医师 ,主要研究方向 :糖尿病的发病机理。电话 :0911-2888405 E-mail :ld100wwhj@163.com

△ 通讯作者 李宇君 ,E-mail :liyujun10206@163.com

(收稿日期 2012-03-15 接受日期 2012-04-10)

技有限公司试剂盒)采用酶联免疫法,用酶标仪在波长 450nm 下读取每孔溶液光密度值,根据标准曲线计算浓度。超敏 C 反应蛋白采用免疫散射比浊法,在检验科的 Dade behring BN 特种蛋白分析仪上进行检测。糖化血红蛋白采用 HPLC 法由内分泌科实验室 Tosoh HLC-723 G7 糖化血红蛋白仪检测。MAU 用 RIA 法测定。其它生化项目由本院检验科使用 Abbott Aeroset 生化分析仪检测。

1.4 统计学处理

资料用 SPSS14.0 进行统计处理。计量资料以均数± 标准差表示,组间比较采用 t 检验,各组均数间比较采用 ANOVA 方差分析。指标间关系采用直线回归相关分析。(计算 BMI= 体重 / 身高²; 计算稳态模型胰岛素抵抗指数 IR= 空腹血糖 * 空腹胰岛素 /22.5)。

2 结果

2.1 对患者的各项并发症检查结果进行评分分析

1).对周围神经检查结果分析如下:浅触觉、温度觉、振动

觉中有正常者 9 例,一项异常者有 37 例,有两项以上异常者有 32 例。分别记为 0、1、2 分。

2).对眼底镜检查结果分析如下:正常 15 例,DR1 期(即动脉瘤,血管变细或少量出血)40 例及窥视不清 11 例,DR2 期(硬性渗出)10 例,DR3 期(软性渗出)4 例。分别记为 0、1、2、3 分。

3).根据尿微量白蛋白排泄率分为糖尿病非肾病者(UAER<30mg/L)和糖尿病肾病者(30mg/L<UAER<600mg/L)。记为 1、3 分。

4).根据患者外周动脉有无血管病变情况(即彩色多普勒超声检查示动脉血管腔狭窄,血管壁动脉粥样硬化斑块或血栓形成)将其分为 2 组:A 组正常组 32 例。B 组为有周围血管病变患者 48 例,其中单支血管病变 19 例,双支血管病变 29 例。分别记为 0、2、3 分。

5).糖尿病足 2 级 1 例,白内障 1 例,记为 3 分。

将每个人的总分相加,将积分≤ 5 定为糖尿病轻度并发症,有 40 例,积分 >5 定为重度并发症,有 40 例^[3]。

表 1 Oxldl 和 preptin 变化与糖尿病慢性并发症的关系
Table 1 The changes of serum oxldl and preptin of type2 diabetic and the association with complications

	对照组(30 例) Control groups	糖尿病(DM)	
		轻度并发症组(40 例) (Mild complications group)	重度并发症组(40 例) (Severe complications group)
年龄(Years)	49.5± 2.36	49.83± 2.30	52.19± 2.36
病史(年)History		4.15± 0.68	6.86± 1.10
收缩压 SBP(mmHg)	121.7± 2.28	124.1± 2.92	134.1± 3.06**
舒张压 DBP(mmHg)	78.85± 1.31	78.58± 1.70	81.64± 1.99
BMI(kg/m ²)	20.36± 0.41	23.89± 0.64**	23.52± 0.71**
性别 Sex(男 / 女)	17/13	28/12	27/13
空腹血浆葡萄糖 FBS (mmol/L)	4.85± 0.06	8.68± 0.57**	9.60± 0.97**
HbA1c (%)	5.26± 0.12	9.37± 0.48**	9.32± 0.36**
hsCRP (mg/L)	2.25± 0.13	6.41± 1.21*	18.79± 5.53**
oxldl (U/mL)	23.86± 3.85	56.64± 6.16**	105.70± 16.32**
Preptin(ng/mL)	40.35± 3.46	28.13± 3.32*	20.18± 1.46**
TC (mmol/L)	4.15± 0.10	5.45± 1.05	4.72± 0.22
TG (mmol/L)	0.95± 0.05	2.11± 0.25*	1.73± 1.16**
HDL-TC (mmol/L)	1.53± 0.04	1.15± 0.06**	1.10± 0.07**
LDL-TC (mmol/L)	1.61± 0.12	2.46± 0.21**	2.98± 0.22**
载脂蛋白 A1 (g/L)apoA1	1.72± 0.12	1.25± 0.07**	1.16± 0.06**
载脂蛋白 B (g/L) apoB	0.67± 0.02	0.96± 0.04**	1.07± 0.06**
肌酐 Cr (umol/L)	66.20± 2.55	79.86± 16.13	72.61± 10.85
尿白蛋白排泄率(mg/L)UAER	6.57± 0.64	20.94± 2.1**	162.2± 37.81**
胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)	1.29± 0.10	1.81± 0.18	5.34± 1.78*
颈动脉中层内膜厚度(mm)CIMT		左侧 0.80± 0.05 右侧 0.76± 0.05	左侧 0.82± 0.06 右侧 0.87± 0.09
使用 ACEI 药物(%)ACEImedicine		(2.78%)	(8.33%)

注: *P<0.05, **P<0.001 表示与对照组比较 #P<0.05, ##P<0.001 表示与 T2DM 轻度并发症组比较。
Note: *P<0.05, **P<0.001 ,compared with controls #P<0.05, ##P<0.001 ,compared with T2DM Mild complications group.

2.2 Oxldl 与各指标的相关性分析

Spearman 相关分析显示 oxldl 与 $(r = 0.3183, P < 0.05)$ 及 hsCRP $(r = 0.4032, P < 0.05)$ 呈正相关。oxldl 与 apoA1 $(r = -0.2540, P < 0.05)$ 及 HDL $(r = -0.2668, P < 0.05)$ 呈负相关。

2.3 Preptin 与各指标的相关性分析

Preptin 与 FBG $(r = -0.2578, P < 0.05)$ 、HOMA-IR $(r = -0.3430, P < 0.05)$ 、HbA1c $(r = -0.1306, P < 0.05)$ 及 SBP $(r = -0.2372, P < 0.05)$ 呈负相关性。preptin 与 TG $(r = 0.5458, P < 0.01)$ 及 FINS $(r = 0.2835, P < 0.05)$ 呈正相关性, 与 hsCRP、BMI、TC、oxldl 没有相关性。

3 讨论

本研究显示 oxldl 在病例组高于对照组, 糖尿病轻度并发症组高于对照组, 糖尿病重度并发症组高于糖尿病轻度并发症组, 并且组间存在统计学差异。同时发现血清 preptin 在正常对照组中明显高于 2 型糖尿病组, 在糖尿病重度并发症组中明显高于糖尿病轻度并发症组。本研究发现 preptin 与 FBG、HOMA-IR、HbA1c 及 SBP 呈负相关, 与 TG 及 FINS 呈正相关。研究显示 preptin 与 oxldl 两者之间无相关性。

氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)系沉积在血管壁中的 LDL-C 在某些致氧因子的作用下发生氧化修饰而成, 具有很强的细胞毒性^[4], 可加重内皮细胞损伤及促进血小板凝集, 导致动脉粥样硬化发生^[5,6]。本研究发现 T2DM 患者的 oxLD 水平高于 NC 组, 提示糖尿病患者体内 LDL 氧化能力普遍增强, 且 LDL-C 氧化后形成的 oxLDL 极易导致微血管病变。与以往的研究一致。

Preptin 是 Buchanan 等^[7]从小鼠 bTC6-F7 β 细胞中提纯出一种 34 个氨基酸的多肽激素, 伴随胰岛 β 细胞分泌胰岛素、胰淀素时共同分泌^[8]。其分子结构对应着胰岛素原生长因子一

分子结构中 69(天冬氨酸)-102(亮氨酸)相应的位置。Preptin 的生物学意义尚在不断研究中, 有学者推测其与胰岛素分泌有相关性, 目前主要集中在糖脂代谢和骨代谢方面^[9-11]。Buchanan 等^[7,12]将 Preptin 注入到分离的大鼠胰腺组织中, 发现 Preptin 能使葡萄糖诱导的胰岛素分泌增加, 加入抗 Preptin 的免疫球蛋白能使胰岛素分泌减少, 并且呈剂量依赖性。因此认为 Preptin 能够刺激胰岛素分泌。Yan^[13,14]等发现血清 Preptin 水平在 2 型糖尿病患者组高于糖耐量异常和正常对照组人群, 同时发现 Preptin 与舒张压、游离脂肪酸、血脂 (TG、TC、HDL-C)、HOMA-IR 和 HbA1C 正相关, 与血脂和胰岛素分泌水平并不相关, 因此认为 Preptin 与胰岛素抵抗有关^[15,16]。Celik^[17]发现 PCOS 患者血清 preptin 明显升高, 与胰岛素抵抗相关。此外, 有研究表明 Preptin 与胰淀素和瘦素类似, 在骨代谢中也发挥着重要作用^[18-20]。然而, Preptin 的确切生理功能并不清楚。它的生理功能、信号转导通路及与糖尿病关系尚需进一步研究。

参考文献(References)

- [1] 叶任高, 陆再英, 主编. 内科学[M]. 第六版, 人民卫生出版社, 2004:2
Ye Ren-gao, Lu Zai-ying. Internal medicine [M]. The sixth edition. People's medical publishing house, 2004:2
- [2] Li D, Williams V, Liu L, et al. Expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptors during ischemia-reperfusion and its role in determination of apoptosis and left ventricular dysfunction[J]. Am J Cardiol, 2003,41(6): 1048-1055
- [3] Tatemoto K, Efendi S, Mutt V, et al. Pancreatic statin, a novel pancreatic peptide that inhibits insulin secretion [J]. Nature, 1986,324

(6096): 476-478

- [4] Tie G, Yan J, Yang Y, et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein induces Apoptosis in Endothelial Progenitor Cells by inactivating the Phosphoinositide 3-Kinase / Akt Pathway [J]. J Vasc Res, 2010,47 (6): 519-530
- [5] Dardik R, Varon D, Tamarin I, et al. Homocysteine and oxidized low density lipoprotein enhanced platelet adhesion to endothelial cells under flow conditions: distinct mechanisms of thrombogenic modulation [J]. Thromb Haemost, 2000,83(2):338-344
- [6] Chouinard J A, Grenier G, Khalil A, et al. Oxidized - LDL induce morphological changes and increase stiffness of endothelial cells [J]. Exp Cell Res, 2008,314 (16):3007-3016
- [7] Buchanan CM, Phillips AR, Cooper GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II(proIGF-II) is secreted from pancreatic islet beta-cells and enhances insulin secretion[J]. Biochem J, 2001,360(7): 431-439
- [8] Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Preptin, another peptide product of the pancreatic beta-cell, is osteogenic in vitro and in vivo [J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2007, 292:117-122
- [9] Cornish J, Callon K E, Lin C Q, et al. Dissociation of the effects of amylin on osteoblast proliferation and bone resorption [J]. Am J Physiol, 1998, 274: 827-833
- [10] Cornish J, Callon KE, King AR, et al. Systemic administration of amylin increases bone mass, linear growth, and adiposity in adult male mice[J]. Am J Physiol, 1998, 275: 694-699
- [11] 徐咏平, 邓康平, 张木勋. 糖尿病周围血管病变对周围神经病变的影响[J]. 中国康复, 2007,22(2):85-87
Xu Yong-ping, Deng Kang-ping, Zhang Mu-xun. Diabetic peripheral vascular lesions of the influence of peripheral neuropathy [J]. Chinese Recovery, 2007,22(2):85-87
- [12] Soeller WC, Janson J, Hart SE, et al. Islet amyloid-associated diabetes in obese A(vy) / a mice expressing human islet amyloid polypeptide[J]. Diabetes, 1998,47:743-750
- [13] Yang G, Li L, Chen W, et al. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects[J]. Ann Med, 2008, 1:1-5
- [14] Tokuyama Y, Kanatsuka A, Suzuki Y, et al. Islet amyloid polypeptide gene: no evidence of abnormal promoter region in thirty-five type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 1994, 22: 99-105
- [15] Scheja L, Heese B, Zitzer H, et al. Acute phase serum amyloid A as a marker of insulin resistance in mice [J]. Exp Diabetes Res, 2008, 23 (8):37
- [16] 谢君辉, 张木勋, 李宇君, 等. 2 型糖尿病患者血清 preptin 和胰岛素抵抗相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2009,26 (3):164-166
Xie Jun-hui, Zhang Mu-xun, Li Yu-jun, et al. Serum preptin and insulin resistance association study in type 2 diabetes patients[J]. Journal of clinical medicine, 2009,26 (3): 164-166
- [17] Celik O, Celik N, Hascali S, et al. An appraisal of serum preptin levels in PCOS[J]. Fertil Steril, 2011, 95(1):314-316
- [18] Duey P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass, Cell[J]. 2000,100:197-207
- [19] Holloway WR, Collier FM, Aitken C J, et al. Leptin inhibits osteoclast generation [J]. J Bone Miner Res, 2002,17:200-209
- [20] Wardlaw GM. Putting body weight and osteoporosis into perspective [J]. Am J Clin Nutr, 1996,63:433-436