

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.05.035

2 型糖尿病患者血浆 chemerin 水平与其冠脉病变程度的相关性分析 *

杨益鹏¹ 刘 洋² 卢均坤¹ 张磊艺¹ 纪东华³ 魏晓东¹ 杨 军^{1△}

(1 佳木斯大学附属第一医院心内科 黑龙江 佳木斯 154000; 2 大庆市第二医院 内科 黑龙江 大庆 163000;

3 佳木斯市中心医院内科 黑龙江 佳木斯 154000)

摘要 目的:探讨 2 型糖尿病患者血浆趋化素(chemerin)水平与冠脉病变程度的关系。**方法:**选取 2011 年 1 月~2012 年 2 月我院收治的 2 型糖尿病(T2DM)患者 92 例,均行冠状动脉造影检查。按冠状动脉造影结果分为单纯 2 型糖尿病无冠状动脉病变组 26 例(DM0);合并单支冠状动脉病变组 32 例(DM1);合并双支以上病变组 34 例(DM2)。另选取正常健康行冠脉造影检查者 25 例作为正常对照组(NC)。采用酶联免疫吸附法检测各组入选者血浆 chemerin 水平,并分析其与冠脉病变程度的相关性。**结果:**T2DM 及 T2DM 合并冠状动脉病变患者血浆 chemerin 水平与 NC 组对比均明显升高,并且与冠状动脉病变严重程度呈正相关($P<0.05$)。各组血浆 Chemerin 水平与 BMI、HOMA-IR、TC、和 APOB 各指标间呈显著正相关(r 分别为 0.781、0.723、0.415、0.694, P 均 <0.01)。**结论:**2 型糖尿病患者冠状动脉病变的发生发展可能与血浆 chemerin 升高有关。

关键词:2 型糖尿病;冠状动脉病变;趋化素

中图分类号:R587.1, R545.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)05-927-03

Research on the Correlation of Plasma Chemerin Level with the Severity of Coronary Artery Lesions in type 2 Diabetes Mellitus*

YANG Yi-peng¹, LIU Yang², LU Jun-kun¹, ZHANG Lei-yi¹, JI Dong-hua³, WEI Xiao-dong¹, YANG Jun^{1△}

(1 Jiamusi university first hospital affiliated, Cardiovascular internal medicine, Jiamusi, Heilongjiang, 154000, China;

2 Daqing city second hospital medicine, Daqing, Heilongjiang, 163000, China;

3 Jiamusi central hospital medicine, Jiamusi, Heilongjiang, 154000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between plasma chemerin level changes and coronary artery lesions in patients with type 2 diabetes. **Methods:** 82 patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) were enrolled for the study and underwent coronary angiography. The patients were further grouped according to the results of coronary angiography into 3 groups. 26 patients with simple Type 2 Diabetes without coronary artery lesions were grouped DM0; 32 cases with only a single coronary artery disease were grouped DM1; 34 cases with multiple coronary artery disease (2 or more vessels involved) were grouped DM2. 25 normal healthy patients who underwent coronary angiography were selected as normal control group (NC). ELISA method was used measure plasma chemerin levels. The plasma chemerin levels were compared with the body mass index (BMI), indicators of insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (CHOL), apolipoprotein B (APOB) was done. **Results:** Compared to the normal control group, plasma chemerin levels in the T2DM and T2DM subgroup of multiple coronary artery disease patients was significantly increased and it positively correlated with the degree of coronary artery lesion ($P<0.05$). The plasma chemerin levels also positively correlated with apolipoprotein B, HOMA-IR, CHOL and BMI ($P<0.01$). **Conclusion:** The development of coronary artery lesions in patients with Type 2 Diabetes may be associated with elevated levels of plasma chemerin.

Key words:Type 2 diabetes mellitus; Coronary artery lesions; Chemerin

Chinese Library Classification(CLC): R587.1, R545.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)05-927-03

前言

冠状动脉病变是一类高发的心血管疾病,糖尿病是冠脉病变的促进因素,而心血管病变又是糖尿病患者致死的主要原因之一。目前研究发现,肥胖、胰岛素抵抗、脂肪细胞因子与 T2DM 及其血管并发症具有密切的关系,chemerin 在银屑病、

克罗恩病和高血压中均呈高表达^[1],其参与免疫应答及炎症反应过程,并在脂质代谢中发挥一定作用^[2],但其在 T2DM 患者中的水平变化存在争议,与冠状动脉血管病变的关系尚不清楚。本研究通过测定不同程度冠状动脉病变的糖尿病患者中血浆 chemerin 水平,分析其与冠状动脉病变程度的关系,旨在探讨糖尿病患者 chemerin 水平的变化及其在冠状动脉病变

* 基金项目:黑龙江省卫生厅科研项目(2010510)

作者简介:杨益鹏,男,硕士研究生, Tel:13633608336, E-mail: yyp0451@126.com

△通讯作者:杨军,男,教授,硕士生导师,主要从事心血管疾病研究, E-mail: yangj2004@126.com

(收稿日期:2013-04-04 接受日期:2013-04-28)

发生中的可能作用。

1 对象和方法

1.1 对象

共入选 2011 年 1 月~2012 年 2 月期间因胸痛入院伴有明确糖尿病而行冠状动脉造影的患者共 92 例,另选取正常健康行冠脉造影检查者 25 例作为正常对照组(NC)。2 型糖尿病诊断参照 2010 年糖尿病防治指南;冠状动脉造影结果以 2 名具有丰富介入经验的心内科专家评定。将入选患者根据造影结果进行分组:单纯 2 型糖尿病无冠状动脉病变组 26 例(DM0);合并单支冠状动脉病变 1 组 32 例(DM1);合并双支以上病变组 34 例(DM2)。因有报道血压对于 Chmerin 水平的影像,均选择血压正常者研究,并排除患有严重脂代谢紊乱、严重心功能衰竭、严重感染性疾病、恶性肿瘤疾病、肝肾功能不全、风湿性疾病等患者。

1.2 方法

所有入选患者均于入院后行冠状动脉造影前抽取静脉血,晨起采血前保持 10 小时未进食,低速离心机分离出血浆,保存于 -80℃ 低温冰箱中。血浆 Chmerin 检测使用酶联免疫吸附法(ELISA),ELISA 试剂盒购于 USCN 公司,测试方法严格按照试剂盒说明书规定进行。空腹血糖等生化指标采用自动生化分

析仪检测。体质质量指数(body mass index,BMI)= 体质量 / 身高² (kg/m²),胰岛素抵抗指数 (insulin resistance index,HOMA-IR)=空腹血糖 × 空腹胰岛素 /22.5。

1.3 统计学分析

所有试验数据均采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计学处理。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组内比较采用独立样本 t 检验,组间比较采用方差分析和 LSD 分析,指标间的关系判定采用直线相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般临床指标的比较

对本研究 117 例入选患者进行 Pearson 相关分析发现,血浆 Chmerin 水平与 BMI、HOMA-IR、TC 水平均呈显著正相关(r 分别为 0.781、0.723、0.415, P 均 < 0.01)。与 APOB 呈正相关($r=0.694$, $P < 0.001$);与年龄无明显相关性,见表 1。

2.2 各组血浆 chmerin 水平的比较

与 NC 组比较,糖尿病组血浆 chmerin 水平显著升高($P < 0.05$);与 DM0 组比较,DM1 组、DM2 组及 DM3 组 chmerin 水平均显著升高($P < 0.05$),且 DM2 组显著高于 DM1 组($P < 0.05$),DM3 组显著高于 DM1 组和 DM2 组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 各组血浆 chmerin 水平及相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the plasma chmerin level and related index among different groups ($\bar{x} \pm s$)

GROUP	NC(25n)	DM0(26n)	DM1(32n)	DM2(34n)
Age (years old)	64.716.3	62.414.6	61.912.5	63.913.3
BMI(kg/m ²)	23.762.68	25.983.76	24.46.9	25.076.49
HOMA-IR	2.40.17	4.830.13	5.310.41	5.720.26
TC(mmol/L)	4.681.10	4.751.26	4.841.37	4.851.23
APOB(mmol/L)	0.890.31	0.970.42	1.040.35	1.280.59
Chmerin(ng/ml)	202.829.88	214.4713.2 [△]	237.5316.4 ^{△△}	246.2319.29*

注:△ $P < 0.05$ vs NC 组;△△ $P < 0.05$ vs DM0 组;* $P < 0.05$ vs DM1 组。

△ $P < 0.05$ vs NC group; △△ $P < 0.05$ vs DM0 group; * $P < 0.05$ vs DM1 group.

2.3 糖尿病患者血浆 chmerin 水平与冠脉病变严重程度的相关性

92 例患者中,糖尿病合并单支病变 32 例、合并多支病变 34 例,分别占 39%、41%。Pearson 相关分析显示,糖尿病患者血浆 Chmerin 水平与其冠脉病变支数成正相关($r=0.371$, $P < 0.05$)。

3 讨论

冠状动脉病变及其所致的心肌梗死是糖尿病致死的主要原因之一,而糖尿病也是加速冠状动脉病变的重要因素。探讨糖尿病冠状动脉病变的危险因素对于防治糖尿病心血管病变具有重要而深远的意义。有研究发现^[3]:在猝死病人的冠状动脉组织学检查中发现,冠状动脉不稳定斑块中的内皮细胞及泡沫细胞均存在 Chmerin 的高表达。Chmerin 作为一种脂肪因子的,可能参与了糖尿病血管病变的发生发展^[4]。

Bozaoglu^[5]等在大型遗传流行病学研究中以家庭为研究基

础单位,研究血管生成与 Chmerin 的相关性,发现 Chmerin 水平血管形成和密切相关,进一步探讨发现血清 Chmerin 水平或许具有高度遗传性,与血管形成的多种调控因子与 Chmerin 的单核苷酸多态性有关,对人类血管上皮细胞功能检测证实,Chmerin 参与了血管内皮生长因子的调控。另研究证实^[6]Chmerin 具有抗炎作用,炎症早期多形核白细胞(PMNs)释放的蛋白酶活化了 Chmerin 前体,提示 chmerin 在炎症早期产生。冠脉粥样硬化发生发展中存在着慢性炎症反应,而许多促炎症因子是由脂肪组织的巨噬细胞分泌。研究证实^[7,8]Chmerin 具有趋化和激活免疫细胞特别是巨噬细胞的能力,可能参与血管组织慢性炎症反应。而 Chmerin 是否参与了冠状动脉粥样硬化血管内皮变化及斑块形成过程以及冠脉狭窄与 Chmerin 的相关性尚有待于进一步的研究证实。

本研究结果显示,糖尿病患者中体重指数高人群血浆 Chmerin 水平也略高,提示血浆 Chmerin 水平与肥胖有一定的联系。单纯糖尿病组及合并冠状动脉病变组血浆 Chmerin

明显高于 NC 组,表明 Chemerin 增高与糖尿病发生发展有关。而伴有冠脉病变的糖尿病患者血浆 Chemerin 水平与冠状动脉病变程度呈正相关,提示血浆 Chemerin 可能参与了调节糖尿病患者冠脉病变的发生和发展。目前,有关 2 型糖尿病与血浆 Chemerin 的研究较多^[9,10],但对 Chemerin 与 2 型糖尿病合并冠心病的研究较少。本研究分析了 2 型糖尿病合并冠状动脉病变时血浆 Chemerin 水平的变化及其与载脂蛋白 B 及其他代谢指标之间的关系,结果显示血浆 Chemerin 升高与载脂蛋白 B 也有明显的正相关关系,与国外的一些研究结果相似,提示载脂蛋白可能是运载或调节血浆 Chemerin 浓度的因素之一。而在血糖正常人群,调整年龄、性别、载脂蛋白 B、BMI、总胆固醇后,血浆 Chemerin 与冠状动脉病变程度依然相关。本研究结果显示,DM 组血浆 Chemerin、TC、载脂蛋白 B、BMI、HOMA-IR 均显著高于 NC 组,DM2 组患者不但具有 2 型糖尿病糖、脂代谢紊乱并且具有多支冠脉病变,与 DM0、DM1 组相比,其血浆 Chemerin 水平增高更明显,TC、载脂蛋白 B 亦增高,提示 2 型糖尿病患者血清 Chemerin 水平较正常组明显差异,此结果与目前其他研究的结果基本一致。

本研究发现,不同程度冠脉病变之间的 Chemerin 差异亦有统计学意义。根据此结果考虑 Chemerin 与冠状动脉病变的严重程度有关,我们初步考虑,此结果可能是因为在高血糖以及胰岛素抵抗情况下需要更多的 Chemerin 因子来调节胰岛素的作用靶向性。但因冠状动脉粥样硬化与胰岛素抵抗亦有关,其中的机制尚需进一步的研究。

Chemerin 作为脂肪细胞因子,在免疫、炎症^[11]脂肪形成与代谢中具有一定作用,它可能与 T2DM^[12]、肿瘤^[13,14]、高血压^[15,16]和血管粥样硬化等疾病的发生发展相关,但其具体作用机制目前尚不清楚,Chemerin 在对于心脏血管病变及相关疾病中的生物学作用及有待进一步深入研究。

参考文献(References)

- [1] Guillabert A, Wittamer V, Bondue B, et al. Role of neutrophil proteinase 3 and mast cell chymase in chemerin proteolytic regulation [J]. J Leukocyte Biol, 2008, 84(6):1530-1538
- [2] Sell H, Laurencikiene J, Taube A, et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells[J]. Diabetes, 2009, 58(12): 2731-2740
- [3] Kralisch S, Weise S, Sommer G, et al. Interleukin-1 beta induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro [J]. Regul Pept, 2009, 154(1-3): 102-106
- [4] 王兴洲,袁国跃,杨玲,等.新诊断 2 型糖尿病患者血浆 chemerin 的临床研究[J].江苏大学学报(医学版),2009,19(2):164-167
- [5] Wang Xing-zhou, Yuan Guo-yue, Yang Ling, et al. The clinical research of plasma chemerin in the newly diagnosed patients with type 2 diabetes[J]. Journal of Jiangsu University (Medical version), 2009, 19(2): 164-167
- [6] Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome[J]. Endocrinology, 2007, 148(10): 4687-4694
- [7] Wang L Y, Wei L, Yu H Y, et al. Relationship of serum Chemerin to obesity and type 2 diabetes mellitus [J]. China's Journal of Medicine, 2009, 89(4): 235-238
- [8] Lehrke M, Becker A, Greif M, et al. Chemerin is associated with markers of inflammation and components of the metabolic syndrome but does not predict coronary atherosclerosis[J]. European Journal of Endocrinology, 2009, 161(2): 339-344
- [9] Hart R, Greaves D R. Chemerin contributes to inflammation by promoting macrophage adhesion to VCAM-1 and fibronectin through clustering of VLA-4 and VLA-5[J]. J Immunol, 2010, 185(6): 3728-3739
- [10] 张莹. 2 型糖尿病患者 chemerin 水平变化与下肢血管病变的相关性[J]. 山东大学学报, 2011, (8): 1671-1672
- [11] Zhang Ying. The relationship between variation of the chemerin level and lower limb vascular lesions in patients with type 2 diabetes[J]. Journal of Shandong University, 2011, (8): 1671-1672
- [12] Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, et al. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes[J]. FEBS Lett, 2008, 582(5):573-578
- [13] Comalada M, Peppelenbosch MP. Impaired innate immunity in Crohn's disease[J]. Trends Mol Med, 2006, 12: 397-399
- [14] Yang M, Yang G, Dong J, et al. Elevated plasma levels of chemerin in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with hypertension [J]. Invest Med, 2010, 58(7):883-886
- [15] Roh SG, Song SH, Choi KC, et al. Chemerin-a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 362(4): 1013-1018
- [16] 董佑红,伍钢. NF-KB 与肿瘤相关性的研究进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2007, 5:395-398
- [17] Dong You-hong, Wu Gang. The research progress about the relationship between NF-KB and tumor[J]. Journal of Clinical Oncology, 2007, 5:395-398
- [18] 关亚群,赵学信,孙丽丽,等. 维吾尔族代谢综合征患者 chemerin 的表达及相关因素[J]. 中华高血压杂志, 2010, 18(8):733-738
- [19] Guan Ya-qun, Zhao Xue-xin, Sun Li-li, et al. The expression of chemerin in Uighur patients with metabolic syndrome and the related factors [J]. Chinese Journal of Hypertension, 2010, 18(8):733-738