

• 临床研究 •

高血糖合并冠心病患者血管性假性血友病因子、 纤溶酶原激活剂抑制物及脂联素水平研究

王亮 潘长玉 吕吉元 范春雨 唐发宽 张妍 窦京涛 母义明

【摘要】 目的 探讨高血糖合并冠心病患者血管性假性血友病因子(vWF)、纤溶酶原激活剂抑制物1(PAI-1)及脂联素水平及其意义。方法 163例明确诊断冠心病患者,行口服75g葡萄糖耐量试验确诊冠心病合并2型糖尿病44例(26.99%),冠心病合并单纯糖耐量减低59例(24.38%),冠心病合并单纯空腹血糖受损15例(7.46%),冠心病正常糖代谢40例(24.54%)。应用酶联免疫吸附法检测糖尿病组、糖耐量减低组、空腹血糖受损组及正常糖耐量组的vWF、PAI-1及脂联素水平。结果 糖尿病合并冠心病组、糖耐量减低合并冠心病组vWF均明显高于正常血糖组,具有显著统计学意义。糖尿病合并冠心病组PAI-1较正常血糖组明显增高,具有统计学意义,而糖耐量减低组及空腹血糖受损组与正常血糖组无明显差异。糖尿病及糖耐量减低组脂联素较正常血糖组明显降低,具有统计学意义,空腹血糖受损组和正常血糖组未见明显差异。结论 高血糖合并冠心病患者血管内皮损伤较血糖正常冠心病患者更加明显,及早发现并积极控制血糖对于防止冠心病的发生发展具有重要意义。

【关键词】 血管性假性血友病因子;纤溶酶原激活剂抑制物;脂联素;冠状动脉粥样硬化

Levers of von Willebrand factor, type 1 plasminogen activator inhibitor and adiponectin in coronary heart disease patients with hyperglycemia

WANG Liang*, PAN Changyu, LV Jiyuan, et al

* Department of Endocrinology, 309 Clinical Division of PLA General Hospital,
Beijing 100091, China

【Abstract】 Objective To investigate the levels of von Willebrand factor (vWF), type 1 plasminogen activator inhibitor (PAI-1) and adiponectin in coronary heart disease patients with hyperglycemia. Methods Oral glucose tolerance test was carried out in the patients with coronary heart disease and different abnormal glucose metabolism, including diabetes mellitus (DM, $n=44$, 26.99%), impaired glucose tolerance (IGT, $n=59$, 24.38%), impaired fasting glucose ($n=15$, 7.46%); and 40 patients (24.54%) with normal glucose tolerance (NGT) as the control group. The level of vWF, PAI-1 and adiponectin was measured by ELISA for all these patients. Results vWF level increased in DM and IGT groups compared with NGT group, and showed significant statistical significance; PAI-1 level increased in DM group with statistical significance; adiponectin level of IGT and DM groups was higher than that of NGT group, and showed significant statistical significance. Conclusion Hyperglycemia causes high vWF and PAI-1 level, low adiponectin level, and leads to severe endothelial lesion. It is essential to discover and control hyperglycemia as early as possible to prevent the onset and development of coronary heart disease.

【Key words】 von Willebrand factor; type 1 plasminogen activator inhibitor; adiponectin; coronary artery disease

收稿日期:2008-09-12

基金项目:军队十一五科研基金项目(06MA303)

作者单位:100091 北京市,解放军总医院第二附属医院内分泌科(王亮、张妍),心血管内科(唐发宽);030001 太原市,山西医科大学第一附属医

院心血管内科(吕吉元、范春雨);100853 北京市,解放军总医院内分泌科(潘长玉、窦京涛、母义明)

作者简介:王亮,女,1971年1月生,山西省平遥县人,医学博士,副主任医师。Tel:13717756966

通讯作者:潘长玉, Tel:13701005118, E-mail: panchy301@yahoo.com.cn

在高血糖合并血管病变的发生发展过程中,血管内皮功能损伤、纤溶活性降低和血栓形成在动脉粥样硬化的发生、发展中起重要作用。其中血管性假性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)被认为是内皮细胞损伤及功能障碍的重要标志物^[1]。当内皮细胞受到刺激或损伤时, vWF 能够从内皮细胞分泌到血浆或血管内皮下,在血小板的黏附、聚集及血栓形成中发挥重要的作用。在血栓的形成和发展过程中,纤溶酶原激活剂抑制物(type 1 plasminogen activator inhibitor, PAI-1)作为快速作用的抑制剂,特异性地作用于纤溶酶原激活剂,起着举足轻重的作用^[2]。PAI-1 是一种分子量为 43kD 丝氨酸蛋白酶抑制物家族成员,主要作用是抑制组织型和尿激酶型纤溶酶原激活物(t-PA, uPA)。PAI-1 在调节 t-PA 活化纤溶酶原和 uPA 在细胞外间质的蛋白水解有重要作用。

同时脂联素(adiponectin)为脂肪组织分泌的一种脂肪细胞因子,具有促进血浆游离脂肪酸氧化、增加外周组织对胰岛素的敏感性、抑制肝糖输出和葡萄糖再生及抗动脉粥样硬化等多种作用。近年研究发现,脂联素参与了胰岛素抵抗的发生,并在 2 型糖尿病、糖尿病前期及冠心病的发生发展中起着重要作用^[3,4]。

本研究旨在探讨不同糖代谢状态合并冠心病患者中 vWF 及 PAI-1 及脂联素的水平及其意义。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选自 2005 年 8 月至 2006 年 8 月于解放军总医院第二临床医院心内科及山西医科大学第一附属医院心内科符合冠心病诊断标准,经口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)分为冠心病合并糖尿病(DM)组 44 例(26.99%),冠心病合并单纯糖耐量低减(impaired glucose tolerance, IGT)组 59 例(24.38%),冠心病合并单纯空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)组 15 例(7.46%)及冠心病正常糖代谢(NGT)组 40 例(24.54%)。

1.2 冠心病诊断标准 (1)慢性稳定性心绞痛诊断标准:临床症状、心电图、运动试验阳性(男性),临床症状、心电图、冠脉造影提示任一主干血管管径狭窄程度 $\geq 50\%$ (女性)。(2)急性冠脉综合征和陈旧性心肌梗死诊断标准:心绞痛/心肌梗死临床症状、心电图、冠脉造影阳性和(或)冠脉重建病史(男性及女

性)。(3)糖尿病及糖调节受损的诊断标准:糖尿病采用 WHO 的标准,即空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 和(或)OGTT 2h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

糖调节受损的诊断采用 2003 年美国糖尿病学会和 2004 年中华医学会糖尿病学分会的标准,即如果空腹血糖 ≥ 5.6 mmol/L 且 < 7.0 mmol/L 即可诊断为空腹血糖受损;如果 OGTT 2h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 且 < 11.1 mmol/L 即可诊断为糖耐量低减。

1.3 排除标准 排除心力衰竭、心律失常、肥厚性心肌病、风湿性心脏病、血液系统疾病、肝肾功能不全等疾病。

1.4 方法 (1)研究者全部由心内科及内分泌科专业人员组成,制定统一的调查表格,询问冠心病及其他疾病的相关临床情况,记录有关病史。由专人负责测量身高、体重、腰围、坐位血压(坐位血压为平均休息半小时后用汞柱式血压计测定)。计算体重指数=体重/身高的平方(kg/m^2)。(2)OGTT 试验:试验当天取空腹静脉血糖标本后,75g 无水葡萄糖溶解于 250~300ml 温水中口服,采集 2h 血标本进行 OGTT。根据 WHO 1999 年的诊断标准对 OGTT 结果进行糖耐量分型。(3)血液生化指标测定:所有患者均于入院次晨空腹取肘静脉血,3h 内离心分离血清,由专人用全自动生化仪进行测定,按酶法测定血糖(GLU)、血清总胆固醇(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)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)等。(4)vWF、PAI-1 及脂联素的测定:采用酶联免疫吸附双抗体夹心法(ELISA)测定血浆 vWF、PAI-1 及脂联素。vWF、PAI-1、及脂联素试剂盒购于上海船夫生物有限公司,严格按照试剂盒说明书操作步骤进行。

1.5 统计分析 使用 SPSS12.0 软件进行数据统计分析,所有计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同糖代谢组临床特点及生化资料比较 表 1 显示, DM 组腰围、体重指数、SBP、TG 水平明显高于 NGT 组, HDL-C 明显低于 NGT 组; IGT 组腰围、体重指数、TC、TG、LDL-C 明显高于 NGT 组, HDL-C 明显低于 NGT 组; IFG 组腰围、TC、LDL-C 明显高于 NGT 组,具有统计学显著意义。

表 1 各组一般临床及生化资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	WC(cm)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	TC(mmol/L)
DM 组	44(31/13)	58.90±6.82	26.34±2.51 [*]	92.15±7.55 [*]	131.91±20.65 [*]	83.91±12.52	4.19±0.95
IGT 组	59(47/12)	56.20±11.61	26.13±2.63 [*]	92.0±9.55 [*]	124.75±18.39	79.69±11.69	4.65±1.06 [*]
IFG 组	15(9/6)	56.20±12.12	25.53±3.02	92.64±9.57 [*]	126.83±12.51	79.72±9.15	4.62±0.78 [*]
NGT 组	40(28/12)	56.90±11.43	24.54±2.44	87.69±8.93	122.47±15.77	77.74±11.68	4.05±0.84

组别	TG (mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	UA(mmol/L)
DM 组	2.72±1.46 [*]	1.01±0.13 [*]	2.01±0.10	5.15±1.36	82.05±23.8	317.77±68.69
IGT 组	2.21±1.04 [*]	1.05±0.27 [*]	2.48±0.97 [*]	5.41±1.67	78.02±17.94	337.19±90.99
IFG 组	1.82±1.21	1.15±0.25	2.64±0.69 [*]	5.19±1.55	68.78±24.01	292.39±76.56
NGT 组	1.64±1.18	1.15±0.24	2.13±0.75	5.17±1.38	76.03±19.96	310.16±96.79

注:与 NGT 组比较,* $P<0.05$ 。BMI:体重指数,WC:腰围,SBP:收缩压,DBP:舒张压。

2.2 各组间 vWF、PAI-1 及脂联素水平比较 见表 2。

表 2 各组间 vWF、PAI-1 及脂联素水平比较

组别	vWF(kU/L)	PAI-1(μ g/L)	脂联素(μ g/L)
DM 组	0.85±0.28*	0.46±0.29*	15.35±10.93*
IGT 组	0.83±0.38*	0.29±0.17	16.33±10.82*
IFG 组	0.61±0.31	0.36±0.23	21.05±12.19
NGT 组	0.62±0.25	0.29±0.21	29.13±13.41

注:与 NGT 组比较,* $P<0.05$

3 讨论

内皮功能异常是高血糖合并大血管病变的重要原因,内皮细胞损伤是动脉粥样硬化病理过程中的早期改变^[4]。高血糖导致的高胰岛素血症、血脂异常症、脂质过氧化均可导致内皮功能受损。

vWF 被认为是内皮细胞损伤及功能障碍的标志物。vWF 是血管内皮细胞合成的一种糖基化蛋白,储存于内皮细胞胞质的 Weibel Palade 小体中,循环血液中存在的 vWF 主要来自血管内皮细胞,与血小板膜糖蛋白受体结合后,黏附于血管内皮下组织(胶原等),引起局部血栓形成。Standle 等^[5]历时 10 年的前瞻性研究表明,vWF 是与大血管病变死亡率相关的危险因素之一,合并大血管病变的高血糖患者 vWF 水平较不合并大血管病变者显著升高。Van Mourik 等^[6]报道 vWF 与心血管事件有关,机制可能由于冠状动脉直接发自主动脉根部,承受的压力较高,血管内皮最易受损,高血糖时,血管内皮细胞受损时,vWF 向循环释放增加,此时 vWF 通过桥梁作用,分别黏着血管胶原纤维及血小板膜上的糖蛋白受体,促进血小板黏附及管壁的动脉硬化形成。Paul 等^[7]研究表明,在 IGT 人群中 vWF、tPA、PAI-1 等高于正常糖代谢组,表明此阶段内皮

功能已受到损害。Lee 等^[8]认为 IGT 合并冠脉病变时,vWF 高于无血管病变者。

本研究表明,糖尿病合并冠心病组、糖耐量低减合并冠心病组 vWF 均明显高于正常血糖组,具有显著统计学意义。

血浆纤维蛋白原水平增高是心血管病的独立危险因素,可能通过促进血栓形成和纤维蛋白沉积影响动脉粥样硬化的形成。血管内纤维蛋白的清除主要靠纤溶酶来调节,后者是由 tPA 和 uPA 作用于纤溶酶原形成的,而 PAI-1 可抑制 tPA 和 uPA 的活性,PAI-1 与动脉粥样硬化密切相关。高水平的血浆 PAI-1 是心血管事件的重要危险因素,被认为是加速发生冠状动脉硬化的标志物。

本研究显示,糖尿病合并冠心病患者 PAI-1 较血糖正常的冠心病组显著增高,糖耐量低减及空腹血糖异常组与正常血糖组无显著差异。高血糖导致 PAI-1 增加的机制可能是由于糖尿病患者体内血糖升高使红细胞膜和血红蛋白糖化,造成血管内皮细胞缺血、缺氧性损伤和功能障碍,内皮细胞 tPA 的合成和释放明显减少、PAI-1 的产生及活性增加,造成糖尿病缺血性血管病变。此外,糖尿病患者巨噬细胞 AGEP 受体识别并吞噬高级糖基化终末产物,使肿瘤坏死因子- α 分泌增加,诱导内皮细胞产生白介素 1,使纤溶酶原激活物的合成受抑制,内皮细胞表面的凝血活性增加。不仅如此,肿瘤坏死因子- α 还可通过抑制抗凝血蛋白 C,使 PAI-1 合成增加,促进凝血和血栓形成。另一方面,纤维蛋白原、tPA 和纤溶酶原的非酶糖基化将损害纤溶酶原的活性,使纤溶系统总活性进一步降低。

胰岛素抵抗和 β 细胞分泌缺陷是 2 型糖尿病发病的主要机制。糖耐量低减作为糖尿病发病过程的

(下转第 258 页)

analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med*, 2002, 30: 119-141.

- [5] Kress JP, Pohlman AS, Michael RN, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*, 2000, 342: 1471-1477.
- [6] Novaes MA, Knobel E, Bork AM, et al. Stressors in ICU: perception of the patient, relatives and health-care team. *Intensive Care Med*, 1999, 25: 1421-1426.
- [7] Weinert CR, Calvin AD. Epidemiology of sedation and sedation adequacy for mechanically ventilated patients

in a medical and surgical intensive care unit. *Crit Care Med*, 2007, 35: 393-401.

- [8] Curtis N, Sessler MD, Kimberly V, et al. Patient-focused sedation and analgesia in the ICU. *Chest*, 2008, 133: 552-565.
- [9] Novaes MA, Aronovich A, Ferraz MB, et al. Stressors in ICU: patients' evaluation. *Intensive Care Med*, 1997, 23: 1282-1285.
- [10] Meyer TJ, Eveloff SE, Bauer MS, et al. Adverse environmental conditions in the respiratory and medical ICU settings. *Chest*, 1994, 105: 1211-1216.

(上接第242页)

重要阶段,胰岛素抵抗早已存在。有研究^[9]发现,脂联素,是由脂肪细胞特异性分泌的一种激素蛋白,参与胰岛素抵抗的发生,并在高血糖及血管并发症发生发展中起重要作用。

研究表明,低脂联素血症与心血管疾病具有显著的相关性^[10,11]。脂联素与许多冠状动脉粥样硬化的危险因素如高脂血症、高血糖、胰岛素抵抗等密切相关,在冠心病及糖尿病患者中血浆脂联素水平明显降低。笔者的研究显示,糖尿病及糖耐量低减组脂联素较正常血糖组明显降低,具有统计学意义。在动物和人类的实验中证实,脂联素具有促进血浆游离脂肪酸氧化、增加外周组织对胰岛素的敏感性、抑制肝糖输出和葡萄糖再生及抗动脉粥样硬化等多种作用,低脂联素血症与胰岛素抵抗和糖尿病相关。多项研究已表明,脂联素水平降低对于胰岛素敏感性降低,炎症及血脂异常有许多不利作用^[12]。

总之,血糖异常合并冠心病患者较血糖正常的冠心病患者血浆中 vWF 水平及 PAI-1 明显升高,脂联素降低,说明高血糖导致并加重冠心病患者的血管内皮损伤或功能紊乱,影响动脉附壁血栓形成、内皮再生、平滑肌细胞迁移和基质沉积等环节,参与冠状动脉粥样硬化形成。早期积极发现并控制血糖对于冠心病的发生及发展具有重要意义。

参考文献

- [1] Sakai H, Goto S, Kim JY, et al. Plasma concentration of von Willebrand factor in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*, 2000, 84: 204-209.
- [2] Hasenstab D, Lea H, Clowes AW, et al. Local plasminogen activator inhibitor type 1 overexpression in rat carotid artery enhances thrombosis and endothelial regeneration while inhibiting intimal thickening. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20: 853-859.
- [3] Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*, 2002, 360: 57-58.
- [4] Bloomgasden ZT. American Diabetes Association Annual Meeting, 1999. More on cardiovascular disease. *Diabetes Care*, 2000, 23: 845-852.
- [5] Standle E, Balletshofer B. Predictors of 10 years macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia*, 1996, 39: 1540-1545.
- [6] Van Mourik JA, Romanide W. von Willebrand factor propeptide in vascular disorders. *Thromb Haemost*, 2001, 86: 164-171.
- [7] Paul B, Ronald P, Hamulyyak K, et al. Tissue factor pathway inhibitor and other endothelium-dependent hemostatic factors in elderly individuals with normal or impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, 25: 1340-1345.
- [8] Lee AJ, Macgregor AS, Hau CM, et al. The role of haematological factors in diabetic peripheral arterial disease: the Edinburgh artery study. *Br J Haematol*, 1999, 185: 648-654.
- [9] Weyer C, Funahashi PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86: 1930-1935.
- [10] Kojima S, Funahashi T, Sakamoto T, et al. The variation of plasma concentrations novel. *Endocr Rev*, 2003, 27: 762-778.
- [11] Kumada M, Kihara S, Sumitsui S, et al. Coronary Artery Disease Study Group Association of hypoadiponectinemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23: 85-89.
- [12] Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res*, 2005, 96: 939-949.