

· 临床研究 ·

冠心病合并糖尿病患者血清高迁移率族蛋白B1与冠状动脉病变的相关性

陈 韬, 黄 慧, 陈 亮, 余 慧, 赵仙先*

(第二军医大学附属长海医院心血管内科, 上海 200433)

【摘要】目的 探讨血清高迁移率族蛋白B1(HMGB1)水平的变化对冠心病并发2型糖尿病患者的临床意义。**方法** 选取2009年3月至11月在我科治疗并经冠状动脉造影诊断的冠心病患者60例,按有无并发糖尿病分为合并糖尿病组(30例)和单纯冠心病组(30例),所有研究对象均测定空腹静脉血HMGB1、高敏C反应蛋白(hs-CRP)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂等指标,采用Gensini积分评价冠状动脉病变严重程度,比较两组间各项指标的差异,并采用多元线性回归分析评价各危险因素与冠状动脉病变严重程度之间的相关性。**结果** 合并糖尿病组血HMGB1、hs-CRP、FBG、HbA1c均显著高于单纯冠心病组(均 $P < 0.05$);合并糖尿病组患者的Gensini积分和三支病变均显著高于单纯冠心病组患者(均 $P < 0.05$);线性回归分析显示,冠状动脉病变严重程度与HMGB1、hs-CRP、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、体质指数(BMI)显著相关。**结论** 冠心病患者并发2型糖尿病将加重冠状动脉病变严重程度,糖尿病患者血清HMGB1水平升高不仅是糖尿病并发冠心病的重要危险因素,也是反映冠心病合并糖尿病患者冠状动脉广泛弥漫和严重病变的重要指标。

【关键词】 高迁移率族蛋白质类;糖尿病,2型;冠心病

【中图分类号】 R541.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00194

Correlation of serum level of HMGB1 with severity of coronary stenosis in coronary heart disease patients with diabetes mellitus

CHEN Tao, HUANG Hui, CHEN Liang, YU Hui, ZHAO Xian-Xian*

(Department of Cardiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical value of the serum level of high mobility group box-1 protein(HMGB1) in coronary heart disease(CHD) patients accompanied with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** A cohort of 60 CHD patients diagnosed by coronary angiography, with age ranging from 43 to 80(66 ± 8)years, who were admitted to our department from March to November 2009 were subjected in this study. They were divided into 2 groups according to whether they were complicated with DM or not, 30 cases with DM in group A and 30 cases without DM in group B. Their fasting venous blood samples were collected for the serum levels of HMGB1, high sensitivity C-reactive protein(hs-CRP), fasting blood glucose(FBG), glycosylated hemoglobin A1c(HbA1c), and blood lipids. Gensini score was used to assess the severity of coronary artery lesion. All the parameters were compared and analyzed between 2 groups. **Results** The serum levels of HMGB1, hs-CRP, FBG and HbA1c were significantly higher in those with DM than those without(all $P < 0.05$). The patients accompanied with DM also had significantly higher Gensini score and percentage of triple vessel lesion than those without DM(both $P < 0.05$). Simple correlation analysis indicated that the severity of the coronary artery lesion was significantly correlated with the serum levels of HMGB1, hs-CRP, triglycerides(TG), total cholesterol(TC), high density lipoprotein-cholesterol(HDL-C), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C), and body mass index($P < 0.01$). **Conclusion** CHD accompanied with DM aggravates the severity of coronary artery lesions. Elevated serum level of HMGB1 is not only an important risk factor for diabetic patients with CHD, but also an important indicator to reflect the diffuse and severe lesions of coronary artery in CHD patients with DM.

【Key words】 high mobility group proteins; diabetes mellitus, type 2; coronary disease

Corresponding author: ZHAO Xian-Xian, E-mail: chcardiovasology@foxmail.com

收稿日期: 2013-03-30; 修回日期: 2013-04-24

通信作者: 赵仙先, E-mail: chcardiovasology@foxmail.com

黄 慧, 为共同第一作者

糖尿病是一种威胁全人类健康的疾病,可显著增加心血管疾病发病率和病死率^[1],在糖尿病患者中,动脉粥样硬化性疾病引起的死亡占糖尿病总病死率的80%,在美国,60%~75%的糖尿病患者死于心血管疾病,糖尿病患者发生心血管疾病的危险性是非糖尿病人群的2~4倍。近年来,高迁移率族蛋白B1(high mobility group box-1 protein, HMGB1)的致炎作用被发现并在随后的研究中揭示。HMGB1作为一种新型细胞因子,具有多重生物学功能,在感染和非感染性炎症、组织损伤、肿瘤的生长和转移、关节炎的发生和发展等方面起着重要作用^[2-5]。HMGB1与糖基化终产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)的相互作用可以激活包括核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)在内的细胞内信号转导途径。而RAGE及其信号传导在糖尿病血管并发症发生发展中的作用已经得以证实^[6]。本研究通过测定冠心病合并糖尿病患者血清HMGB1,结合冠脉Gensini积分,探讨冠心病合并糖尿病患者与单纯冠心病患者血浆HMGB1、高敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)及Gensini积分的差别,及其在冠心病合并糖尿病中的临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2009年3月至11月在第二军医大学附属长海医院心内科住院治疗并经冠状动脉造影证实的冠心病患者60例,按合并糖尿病与否分为冠心病合并糖尿病组和单纯冠心病组,各30例。其中合并糖尿病组,男17例、女13例,年龄43~80(66 $\pm$ 8)岁,有吸烟史者10例(30.3%);单纯冠心病组,男19例、女11例,年龄39~82(67 $\pm$ 9)岁,有吸烟史者11例(36.7%)。两组患者年龄、性别构成比差异均无统计学意义。糖尿病诊断符合1999年WHO的糖尿病分型诊断标准;冠心病判断标准为经冠状动脉造影检查证实至少1支心外膜下冠状动脉主支或其分支内径狭窄 $\geq$ 50%。排除标准包括:急、慢性感染性疾病,自身免疫性疾病及恶性肿瘤。

1.2 标本采集

研究对象为拟诊冠心病患者,入院第2天清晨空腹抽取静脉血,急性心肌梗死患者入院即刻抽取静脉血,待血清析出,1500r/min离心15min,分离血清立即检测。

1.3 生化指标检测

血清HMGB1测定、血清hs-CRP测定采用超敏乳胶增强散射比浊法,多点定标后在日立7080E仪器上

测定,试剂购自法国Orion公司。空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、血脂、尿酸检测均采用日立7600-120D全自动生化分析仪测定。

1.4 冠状动脉造影及评分标准

以Judkins方法行左、右冠状动脉选择性插管造影,每支血管至少进行3个以上的多体位投照。造影结果由至少两名富有经验的专业心内科介入医师分析完成。根据美国心脏联合会(AHA)所规定的冠状动脉血管图像积分分段评价标准,采用Gensini积分系统^[7],对每支冠状动脉血管病变狭窄程度进行定量评定: $\leq$ 25%为1分,25%~50%为2分,50%~75%为4分,75%~90%为8分,90%~99%为16分,100%为32分。根据病变部位不同,求出单处病变积分与系数乘积:左主干 $\times$ 5,前降支近段 $\times$ 2.5,前降支中段 $\times$ 1.5,回旋支开口处 $\times$ 3.5,回旋支近段 $\times$ 2.5,左室后侧支 $\times$ 0.5,前降支第一对角支、第二对角支,心尖部,回旋支的钝缘支、远段,右冠状动脉近段、中段、远段、后降支 $\times$ 1。病变的积分=狭窄程度评分 $\times$ 病变部位评分,每例患者的积分为所有病变积分的总和,积分值越高病变程度越重。

1.5 统计学处理

采用SPSS18.0统计软件包进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, HMGB1、Gensini积分与各临床指标的关系采用多元线性回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料和HMGB1水平

两组患者的年龄、体质量指数(body mass index, BMI)、吸烟史、性别比例、收缩压、舒张压等一般临床特征的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。除合并糖尿病组的甘油三酯(triglycerides, TG)水平略高于单纯冠心病组($P < 0.05$),两组患者总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)水平的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。而合并糖尿病组患者的FBG、HbA1c、hs-CRP、HMGB1水平均显著高于单纯冠心病组(均 $P < 0.05$;表1)。

2.2 两组患者的冠状动脉病变和Gensini积分

合并糖尿病组中三支病变的患者10例(33%),显著高于单纯冠心病组($P < 0.05$;表2)。合并糖尿病组的冠状动脉病变Gensini积分显著高于单纯冠心病组($P < 0.05$;表2)。

表1 一般临床资料和生化指标

Table 1 Baseline clinical characteristics and biochemical assessments (n=30, $\bar{x} \pm s$)

Item	CHD group	CHD & DM group
BMI(kg/m ²)	23 ± 4	23 ± 4
SBP(mmHg)	128 ± 18	137 ± 19
DBP(mmHg)	79 ± 11	80 ± 11
TC(mmol/L)	3.93 ± 0.85	4.47 ± 1.37
TG(mmol/L)	1.28 ± 0.68	1.79 ± 0.59*
LDL-C(mmol/L)	2.23 ± 0.47	2.53 ± 0.48
HDL-C(mmol/L)	1.19 ± 0.35	1.02 ± 0.24
WBC($\times 10^9/L$)	7.17 ± 2.45	6.62 ± 1.87
FBG(mmol/L)	5.47 ± 1.58	7.18 ± 1.60*
HbA1c(%)	5.95 ± 1.09	7.09 ± 0.98*
BUN(μ mol/L)	5.55 ± 1.33	6.11 ± 1.03
UA(μ mol/L)	330 ± 89	352 ± 103
HMGB1(ng/L)	54.01 ± 11.56	116.41 ± 22.78*
hs-CRP(mg/L)	1.73 ± 0.33	3.66 ± 1.82*

CHD: coronary heart disease; DM: diabetes mellitus; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; TC: total cholesterol; TG: triglycerides; LDL-C: low density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high density lipoprotein cholesterol; WBC: white blood count; FBG: fasting blood-glucose; HbA1c: glycosylated hemoglobin A1c; BUN: blood urea nitrogen; UA: uric acid; HMGB1: high mobility group box-1 protein B1; hs-CRP: high-sensitivity C-reactive protein. Compared with CHD group, * $P < 0.05$

表2 两组冠状动脉病变情况的比较

Table 2 Coronary data from angiography between two groups (n=30)

Group	Gensini score ($\bar{x} \pm s$)	Patients with coronary artery stenosis[n(%)]		
		Single vessel	Double vessel	Triple vessel
CHD group	35 ± 31	12 (40)	11 (37)	7 (23)
CHD & DM group	40 ± 34*	11 (37)	9 (30)	10 (33)*

CHD: coronary heart disease; DM: diabetes mellitus. Compared with CHD group, * $P < 0.05$

2.3 HMGB1与冠状动脉病变的相关性

以病变冠状动脉Gensini积分为因变量,多种心血管危险因素为自变量,对全部患者的临床资料进行逐步回归分析。结果显示, HMGB1水平($\beta = 0.180, P < 0.05$)与LDL-C水平($\beta = 0.310, P = 0.001$), TC水平($\beta = 0.228, P < 0.05$), hs-CRP水平($\beta = 0.190, P < 0.05$), 男性($\beta = 0.158, P < 0.05$), 年龄($\beta = 0.144, P < 0.05$)等6项均为Gensini积分的独立预测因子。直线相关分析表明HMGB1($r = 0.691, P < 0.05$)、hs-CRP水平($r = 0.501, P < 0.05$)与Gensini积分呈正相关。

3 讨论

2型糖尿病是一种严重的全身代谢性疾病,2型糖尿病通过促进脂质合成及刺激动脉内膜平滑肌细胞增殖,而加速动脉粥样硬化的发生。有学者认为冠心病合并2型糖尿病患者多支病变及血

管受累程度比例较高,且存在弥漫性病变^[8,9]。冠心病合并2型糖尿病患者的血管病变弥漫且复杂,这与糖尿病患者存在胰岛素抵抗有关。胰岛素抵抗、高血糖、氧化应激和糖化产物大量产生,加剧炎症反应,高胰岛素血症可通过促进脂质合成及刺激动脉内膜平滑肌细胞增殖,加速动脉粥样硬化的发生和发展。本研究发现,合并糖尿病组冠心病患者3支病变的发生率显著高于单纯冠心病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果与国内外的研究结果基本一致。

此外,炎症反应在动脉粥样硬化发生和发展中的地位也已得到广泛的认可,越来越多的研究表明2型糖尿病是一种亚临床炎症性疾病。近年来研究表明, HMGB1与血管病变及内皮损伤显著相关,是重要的促动脉粥样硬化形成因子。有研究发现,急性冠脉综合征患者血清HMGB1的浓度高于非冠心病患者,而且在急性冠脉综合征患者中发现, HMGB1的浓度高于正常参考值的患者,出院后1个月发生心血管事件的风险比对照组高^[10]。在人类及动物动脉粥样硬化斑块中可见大量的HMGB1表达;而且在2型糖尿病患者中,血浆HMGB1水平与其冠心病的发病率明显相关^[11]。本研究结果显示;冠心病合并2型糖尿病组患者的血清HMGB1水平较单纯冠心病组明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$),同时HMGB1水平与冠状动脉狭窄的严重程度呈正相关。提示HMGB1作为重要的炎症因子参与了冠心病的发病过程,并与冠心病的病情发展密切相关,血清HMGB1水平作为冠心病患者病情判断的监测指标可能具有重要的临床意义。

综上所述,冠心病患者合并2型糖尿病将加重冠状动脉病变的严重程度,糖尿病患者血清HMGB1水平升高不仅是糖尿病并发冠心病的重要危险因素,也是反映糖尿病合并冠心病患者冠状动脉病变严重程度的重要指标。作为血清炎症因子, HMGB1在冠心病合并2型糖尿病的患者中较为敏感,因此其在评价冠心病合并2型糖尿病患者早期诊断、预防及预后等方面可能具有独特的价值,值得进一步研究。

【参考文献】

- [1] 倪长霖, 张亚文, 胡筱芸. 2型糖尿病合并冠心病危险因素的临床研究[J]. 天津医药, 2006, 34(9): 607-609.
- [2] Yang H, Wang H, Czura CJ, et al. The cytokine activity of HMGB1[J]. J Leukoc Biol, 2005, 78(1): 1-8.
- [3] Kuniyasu H, Yano S, Sasaki T, et al. Colon cancer

- cell-derived high mobility group 1/amphoterin induces growth inhibition and apoptosis in macrophages[J]. *Am J Pathol*, 2005, 166(3): 751-760.
- [4] Andersson U, Erlandsson-Harris H. HMGB1 is a potent trigger of arthritis[J]. *J Intern Med*, 2004, 255(3): 344-350.
- [5] 杨丽萍, 姚咏明, 李杰萍, 等. 高迁移率族蛋白B1真核表达载体的构建及其对肿瘤坏死因子- α 报告基因活性的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15(3): 171-174.
- [6] Basta G. Receptor for advanced glycation endproducts and atherosclerosis: from basic mechanisms to clinical implications[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 196(1): 9-21.
- [7] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. *Am J Cardiol*, 1983, 51(3): 606.
- [8] Burke AP, Kolodgie FD, Zieske A, *et al.* Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(7): 1266-1271.
- [9] Takaishi H, Taniguchi T, Fujioka Y, *et al.* Impact of increasing diabetes on coronary artery disease in the past decade[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2004, 11(5): 271-277.
- [10] Yamada S, Yakabe K, Ishii J, *et al.* New high mobility group box1 assay system[J]. *Clin Chim Acta*, 2006, 372(1-2): 173-178.
- [11] Biscetti F, Ghirlanda G, Flex A. Therapeutic potential of high mobility group box-1 in ischemic injury and tissue regeneration[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2011, 9(6): 677-681.
- (编辑: 胡晓晖)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊, 创办于2002年, 月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊, 主要交流老年心血管疾病, 尤其是老年心血管疾病合并其他疾病, 老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志, 我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

传真: 010-66936756

电子邮箱: zhldnqg@mode301.cn

在线投稿: <http://www.mode301.cn/ch/author/login.aspx>