

2型糖尿病患者血浆 Meprin- α 水平与冠心病发病的相关性研究

郜攀 宋双双 司良毅

【摘要】 目的 探讨2型糖尿病患者血浆 Meprin- α 水平与合并冠心病的相关性。方法 选择2009年10月至2013年2月在重庆西南医院老年科住院治疗2型糖尿病136例,同时将66例健康体检者(CON组)纳入研究。根据冠状动脉造影结果,将入选患者分为2型糖尿病组(T2DM组,85例)和2型糖尿病合并冠心病组(T2DM-CHD组,51例)。采集动脉粥样硬化相关危险因素并测定血清 Meprin- α 、踝臂指数及臂踝脉搏波传导速度。结果 与CON组比较,T2DM和T2DM-CHD组 Meprin- α 和baPWV值均显著增高,而ABI值则显著降低($P<0.05$),而与T2DM组比较,Meprin- α 值显著增高,而ABI值则显著降低($P<0.05$)。Spearman相关分析结果提示甘油三酯、LDL、糖化血红蛋白和 Meprin- α 与冠心病发病正相关,而ABI与冠心病发病呈明显负相关;以合并冠心病为因变量,结果显示 Meprin- α 对2型糖尿病合并冠心病有独立的预测价值。结论 2型糖尿病患者 Meprin- α 水平与合并冠心病呈正相关,而且可作为其独立预测指标。

【关键词】 冠心病; 糖尿病, 2型; Meprin- α 蛋白酶

Clinical significance of ankle-brachial index, brachial-ankle pulse wave velocity and Meprin- α in the diagnosis of type 2 diabetes mellitus combined with coronary heart disease Gao Pan, Song

Shuangshuang, Si Liangyi. Department of Geriatrics, Southwest Hospital, Chongqing 400038, China

Corresponding author: Si Liangyi, Email: doctorsly@126.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation of plasma Meprin- α levels in patients between type 2 diabetes (T2DM) or combined with coronary heart disease (CHD). **Methods** Choosing 136 T2DM patients who were treated at department of geriatrics in Southwest Hospital from Oct 2009 to Feb 2013, 66 cases of health volunteers also included in this study as control group (CON). According to the results of coronary angiography, the patient will be enrolled into type 2 diabetes (T2DM group, 85 cases) and type 2 diabetes combining with coronary heart disease group (T2DM-CHD group, 51 cases). Acquisition-related atherosclerosis risk factors and serum Meprin- α , ankle-brachial index (ABI) and brachial-ankle pulse wave velocity(baPWV). **Results** Compared with CON group, Meprin- α and baPWV were significantly increased in T2DM group and T2DM-CHD group, ABI were significantly decreased; compared with T2DM group, Meprin- α were significantly increased in T2DM-CHD group, but ABI were significantly decreased ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that triglycerides, LDL, glycated hemoglobin and Meprin- α positively correlated with CHD, but ABI was negatively correlated. With CHD as the dependent variable, the results showed Meprin- α had independent predictive value for type 2 diabetes patients combining with CHD. **Conclusion** Meprin- α levels in type 2 patients were positively correlated with CHD, may also be an independent predictor.

【Key words】 Coronary disease; Diabetes mellitus, type 2; Meprin- α

动脉粥样硬化是众多心脑血管疾病发展的基础,而2型糖尿病是冠状动脉粥样硬化的主要危险因素。糖尿病患者冠心病发病率高,属于高危亚组,病死率及致残率均较高。糖尿病对冠状动脉病变的发生和发展具有重要影响,患者合并糖尿病后,由于冠状动脉粥样硬化和糖代谢紊乱等各种因素相互作用,使其血清炎症因子、细胞蛋白等表达有着明显不同^[1-3]。

早期发现冠心病临床前期病变并进行及时有效的干预,是控制心血管疾病与事件的关键和根本措施。近年来本课题组研究了蛋白酶 Meprin- α 与炎症、动脉粥样硬化等疾病的相互作用及其机制,发现 Meprin- α 有诱导炎症因子、氧化应激等促动脉粥样硬化硬化的作用^[4-5]。故本研究拟探讨糖尿病患者血清 Meprin- α 水平在2型糖尿病患者合并冠心病诊断中的价值,为临床的早期诊断及治疗提供依据。

资料和方法

一、一般资料

收集西南医院老年病科2009年10月至2013年2月资料完整的2型糖尿病住院患者共136例,所有患者根据1999年WHO糖尿病协会诊断标准纳入:糖尿病症状+任意时间血浆葡萄糖水平 ≥ 7.0 mmol/L或OGTT试验,2h PG水平 ≥ 11.1 mmol/L。患者均严格遵医嘱长期规律服用降糖药或胰岛素控制血糖并做随访的2型糖尿病患者。其中单纯2型糖尿病患者共85例,而2型糖尿病合并冠心病患者共51例,另收集健康体检者66例数据作为对照组。冠心病诊断标准为:经冠状动脉造影证实存在至少一处 $\geq 50\%$ 的主要冠状动脉狭窄,冠状动脉造影狭窄程度 $< 50\%$ 或冠状动脉内膜病变患者或未发现有冠状动脉病变的患者纳入单纯糖尿病组。本研究获得医院伦理委员会同意,纳入患者知情同意。采集患者的临床资料,包括吸烟史、高血压史、糖尿病史的数据,其中规律吸烟1支/d、持续1年以上即为吸烟者,高血压患者规律服用降血压药物,血压控制在(90~160)/(60~90) mmHg之间。排除标准:(1) NYHA 心功能IV级患者;(2) OGTT 证实患者血糖处于糖耐量异常水平;(3) 高血压患者使用联合降血压药物后血压控制不佳者(收缩压仍然 > 160 mmHg,舒张压 > 90 mmHg);(4) 急性心肌梗死患者急性期造影者;(5) 患者既往有继发性高血压、肾功能不全等并发症、恶性

肿瘤等疾病;(6) 严重肝肾功能不全;(7) 近半年有手术、外伤、急性感染病史;(8) 其他不适合参加试验的患者。

二、方法

1. 基础指标及血浆脂蛋白测量:所有患者入院即检查肾功能、心肌酶等指标,次日空腹查血脂、空腹血糖等,分别记录年龄、性别、吸烟、血压、BMI、血脂、血糖等检测值。

2. 踝臂指数(ABI)和臂踝脉搏波传导速度(baPWV)测定:记录患者性别、年龄、身高、体重后嘱患者静坐15 min,采用日本欧姆龙动脉硬化检测仪采集 baPWV 数值,同时采集 ABI。对每位受检者均重复测量2次,取第2次数据为最终结果。ABI 取两侧低值,baPWV 取两侧高值。ABI < 0.9 的患者 baPWV 值不适用,对比各组 baPWV 差异时该例剔除。

3. 血清 Meprin- α 测定:患者入院次日清晨采集空腹肘静脉血3 ml,2 h内离心得血清标本,并以酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 Meprin- α 。用全自动生化分析仪检测血清空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

三、统计学分析

所有资料应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。计量资料相关数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行正态性、方差齐性检验,各组间方差齐性且符合正态性分布的,采用单因素方差分析比较各组间资料的差异说明;不符合正态分布的计量资料采用 Kruskal-Wallis 非参数检验。计数资料采用卡方检验。通过 Spearman 方法分析各检测指标与冠心病发病的相关性,冠状动脉发病的相关危险因素采用多元回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各组临床资料和生化指标的比较

共入选202例受试者,其中健康体检者(CON)66例,年龄在46~75岁,平均年龄(59.8 \pm 6.2)岁;单纯2型糖尿病患者(T2DM)85例,平均年龄(65.0 \pm 9.6)岁,2型糖尿病合并冠心病(T2DM-CHD)患者51例,平均年龄(64.9 \pm 9.0)岁,患者的一般资料见表1。与CON组比较,T2DM和T2DM-CHD组患者在年龄、BMI、动脉收缩压、TG、HDL-C、糖化血红蛋白指标方面显著增高;而

表1 健康体检者和入选患者的基本资料

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 (%)	吸烟 (%)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	收缩压 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	糖化血 红蛋白 (%, $\bar{x} \pm s$)
CON组	66	59.8±6.2	59.10	39.40	22.25±1.76	119.1±13.3	1.3±0.4	3.27±0.25	1.46±0.50	4.0±0.4
T2DM组	85	65.0±9.6 ^a	61.20	44.70	23.40±3.47 ^a	128.3±20.3 ^a	1.9±0.7 ^a	3.32±0.34	1.32±0.55 ^a	6.6±1.1 ^a
T2DM-CHD组	51	64.9±9.0 ^a	60.80	45.10	23.36±3.23 ^a	134.2±16.8 ^a	2.1±0.5 ^a	3.23±0.39	1.08±0.13 ^{ab}	8.4±0.8 ^{ab}

注:与CON组比较,^a $P < 0.05$;与T2DM组比较,^b $P < 0.05$

与T2DM组比较,T2DM-CHD患者HDL-C显著降低,而糖化血红蛋白值显著增高。

二、ABI、baPWV及血清Meprin- α 蛋白水平比较(表2)

与对照组ABI、baPWV和Meprin- α 值比较,T2DM和T2DM-CHD组均显著增高,而与T2DM组比较,T2DM-CHD组ABI和Meprin- α 值显著增高。其中在各组中ABI<0.9的患者baPWV值不适用,对比各组baPWV差异时该例剔除,因此本试验总共提取部分T2DM和T2DM-CHD组baPWV值,其中剔除后CON组病例不变,而T2DM组病例剩下70例,总共剔除15例;而T2DM-CHD组总共剔除14个病例,剩余37例。

表2 各组ABI、baPWV及Meprin- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	ABI	baPWV(cm/s)	Meprin- α (pg/ml)
CON组	1.4±0.2	1 317±298	713±166
T2DM组	1.1±0.2 ^a	2 085±467 ^a	1 943±469 ^a
T2DM-CHD组	0.8±0.2 ^{ab}	2 095±486 ^a	3 180±561 ^{ab}

注:与CON组比较,^a $P < 0.05$;与T2DM组比较,^b $P < 0.05$

三、各相关检测指标在诊断冠心病作用中的评价

首先将2型糖尿病患者是否合并冠心病和年龄、性别、吸烟史、BMI、动脉收缩压、TG、HDL、LDL、糖化血红蛋白、ABI、baPWV和血浆Meprin- α 水平的关系进行Spearman相关分析。结果显示:TG、LDL、糖化血红蛋白和Meprin- α 与冠心病发病呈正相关,而ABI与冠心病发病呈明显负相关(表3)。

为明确各检测指标与2型糖尿病患者是否合并冠心病有相关性,我们选取T2DM组和T2DM-CHD患者的治疗,通过比较是否合并冠心病(以是否冠心病为因变量),并以本研究中TG、LDL-C、糖化血红蛋白、ABI和Meprin- α 影响因素作为自变量,进行多元回归分析。结果显示糖化血红蛋白和Meprin- α 是2型糖尿病患者合并冠心病的独立预测

因素(表4)。

表3 各危险因素与2型糖尿病患者并发冠心病相关分析

影响因素	r值	P值
年龄	0.006	0.941
性别	0.004	0.964
吸烟史	0.004	0.965
BMI	0.006	0.941
收缩压	0.148	0.085
TG	0.199	0.020
LDL-C	0.556	0.000
HDL-C	-0.125	0.146
糖化血红蛋白	0.678	0.000
ABI	-0.628	0.000
baPWV	0.021	0.804
Meprin- α	0.769	0.000

表4 多元Logistic回归分析结果

项目	B	SE	Wald	P值	OR值
TG	0.025	0.608	0.002	0.967	1.025
LDL-C	1.924	1.193	2.602	0.107	6.725
糖化血红蛋白	3.94	0.275	16.529	0.008	6.96
ABI	-12.802	2.043	6.443	0.011	0.000
Meprin- α	1.817	0.102	8.318	0.004	6.337

讨论

糖尿病是冠心病发生的独立危险因素。临床上,糖尿病多引起动脉粥样硬化进而发展为心血管疾病。由于高血糖可以促进动脉粥样硬化的进展,因此对ABI异常的患者应积极控制血糖^[6]。ABI可以无创评估下肢动脉血管的开放情况,通过测量上下肢血压的差异来反映下肢动脉的闭塞程度。ABI所基于的原理是动脉狭窄达到一定水平并导致狭窄远端灌注压的降低程度大致与病变的严重程度成正比。多项大规模的临床研究证实ABI是诊断外周动脉疾病的最佳无创检查指标^[7]。研究报道,ABI降低和冠心病具有相关性,ABI<1.0是预测冠心病和冠状动脉病变严重程度的独立风险因子^[8]。本研究中,ABI在2型糖尿病患者水平显著降低,且与单纯糖尿病患者比较,合并冠心病的糖尿病患者

者 ABI 值进一步降低,提示 ABI 可能与 2 型糖尿病合并冠心病发病呈负相关,多元回归统计进一步证实 ABI 与糖尿病合并冠心病呈强烈的负相关。ABI 主要是通过测量踝部和上臂血压来评估下肢动脉的硬化情况。在既往的研究认为 ABI 对冠心病预测价值不大,当患者因血管钙化而导致血管硬化时,即使已经发生动脉粥样硬化,所测定的踝部血压也可能居于正常范围,因此该患者 ABI 可能是正常的。此外已有研究发现 ABI 和年龄相关,高龄人群中 ABI 降低的发生率明显增高^[9]。有相关报道年龄 < 65 岁冠心病患者的 ABI 和同年龄段非冠心病患者的 ABI 相似,差异无统计学意义^[10]。但从本试验来看一方面相较于普通健康人群,本研究中 T2DM 组患者 ABI 值显著降低,同时 T2DM-CHD 组患者 ABI 进一步降低,提示 ABI 在糖尿病患者中对合并冠心病有着重要的预测价值。

本研究引入了 Meprin- α 蛋白作为协同判定糖尿病合并冠状动脉病变的指标,并探讨血清 Meprin- α 在 2 型糖尿病合并冠心病患者中表达与冠心病发病之间的关系。Meprin- α 属于内肽酶的一种,在肾脏和肺组织中含最丰富能降解心房钠尿肽、脑钠尿肽、C 型钠尿肽、肾上腺髓质素等。新近在本小组前期工作中发现 Meprin- α 可能与动脉粥样硬化形成有关,体外实验也提示 Meprin- α 能够诱导细胞炎症介质分泌^[4-5]。通过本研究我们发现在与对照组比较时,T2DM 和 T2DM-CHD 组 Meprin- α 水平均显著增高,且与 T2DM 组比较,T2DM-CHD 组 Meprin- α 水平进一步升高,一方面提示 Meprin- α 水平可能与糖尿病发病有密切相关性,另一方面与我们动物实验相似,在预测冠心病发生中起到重要的作用。通过多元回归分析结果,Meprin- α 与 2 型糖尿病患者并发冠心病的作用密切相关,其 OR 值达到 6.337 说明 Meprin- α 水平的重要预测作用,以后的临床工作可尝试进一步推广。

故本试验在临床上研究了糖尿病患者血清中 Meprin- α 水平的变化是否与其冠心病发病有关。本研究提示与对照组比较,进一步证实 ABI、糖化血红蛋白等传统指标与冠心病发病密切相关,而且新型的血清 Meprin- α 因子在预测 2 型糖尿病患者是否

合并冠心病过程同样发挥关键作用,合理联合运用这些因子进行预测,可以为临床冠心病的筛查提供依据。

参 考 文 献

- [1] Abdallah MS, Wang K, Magnuson EA, et al. Quality of life after PCI vs CABG among patients with diabetes and multivessel coronary artery disease: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2013, 310(15): 1581-1590.
- [2] Lima EG, Hueb W, Garcia RM, et al. Impact of diabetes on 10-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease in the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study II (MASS II) trial[J]. Am Heart J, 2013, 166(2): 250-257.
- [3] Tamis-Holland JE, Lu J, Korytkowski M, et al. Sex differences in presentation and outcome among patients with type 2 diabetes and coronary artery disease treated with contemporary medical therapy with or without prompt revascularization: a report from the BARI 2D Trial (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes)[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(17): 1767-1776.
- [4] Gao P, Wang XM, Qian DH, et al. Induction of oxidative stress by oxidized LDL via meprin- α -activated epidermal growth factor receptor in macrophages[J]. Cardiovasc Res, 2013, 97(3): 533-543.
- [5] Gao P, Si LY. Meprin- α metalloproteases enhance lipopolysaccharide-stimulated production of tumour necrosis factor- α and interleukin-1 β in peripheral blood mononuclear cells via activation of NF- κ B[J]. Regul Pept, 2010, 160(1/3): 99-105.
- [6] Ahmad S, Xue Z, Silverman A, et al. Complexity of the relation between hemoglobin A1C, diabetes mellitus, and progression of coronary narrowing in postmenopausal women[J]. Am J Cardiol, 2013, 111(6): 793-799.
- [7] Duval S, Massaro JM, Jaff MR, et al. An evidence-based score to detect prevalent peripheral artery disease (PAD)[J]. Vasc Med, 2012, 17(5): 342-351.
- [8] Feldman T, Koren M, Insull W, et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein cholesterol goals[J]. Am J Cardiol, 2004, 93(12): 1481-1486.
- [9] Igarashi Y, Chikamori T, Hida S, et al. Importance of the ankle-brachial pressure index in the diagnosis of coronary artery disease in women with diabetes without anginal pain[J]. Circ J, 2011, 75(9): 2206-2212.
- [10] Lin CJ, Pan CF, Liu HL, et al. The role of protein-bound uremic toxins on peripheral artery disease and vascular access failure in patients on hemodialysis[J]. Atherosclerosis, 2012, 225(1): 173-179.

(收稿日期: 2014-02-13)

(本文编辑: 张岚)