

· 论 著 ·

2型糖尿病并发冠心病患者血清游离脂肪酸及超敏CRP水平的分析*

陈立侠, 孙玉真, 李兴达

(江苏省徐州市中医院检验科 221003)

摘要:目的 探讨血清游离脂肪酸(FFA)及超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平与2型糖尿病(T2DM)并发冠心病(CHD)的相关性。方法 选取该院2011年1月至2014年12月收治的80例CHD并发T2DM(CHD+T2DM)的患者及同期收治的单纯T2DM患者80例。测定两组患者血清葡萄糖(FPG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、hs-CRP和FFA水平。根据患者的血管狭窄程度将CHD+T2DM患者分为单支病变(SVD)和多支病变(MVD)组,比较不同严重程度的患者上述5项指标水平的差异,并且采用Logistic回归分析其与CHD的相关性。结果 T2DM+CHD组患者FPG、TC、TG、hs-CRP和FFA水平高于T2DM组($P<0.01$);MVD组FPG、TC、TG、hs-CRP和FFA水平高于SVD组($P<0.01$);Logistic分析表明,hs-CRP和FFA为T2DM+CHD的相关因素($P<0.05$)。结论 FFA和hs-CRP水平与T2DM患者并发CHD相关,临床治疗需要重点关注。

关键词:游离脂肪酸; 超敏C反应蛋白; 2型糖尿病; 冠心病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.17.002 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)17-2412-03

Analysis on serum concentrations of FFA and hs-CRP for T2DM patients complicated with CHD*

CHEN Lixia, SUN Yuzhen, LI Xingda

(Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xuzhou, Jiangsu 221003, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum free fatty acid (FFA) and high sensitive C reactive protein (hs-CRP) levels in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with coronary heart disease (CHD). **Methods** 80 T2DM+CHD patients treated in the hospital from January 2011 to December 2014 were enrolled in the study, and 80 patients with T2DM alone were also recruited during the same period as control. Serum levels of glucose (FPG), total cholesterol (TG), total cholesterol (TC), hs-CRP and FFA were measured in the two groups of patients. According to the degree of vascular stenosis in patients with CHD+T2DM, patients were divided into two groups, single vascular disease (SVD) and multiple vascular disease (MVD) group. Compare the difference of the above 5 indicators in patients with different severity, and use Logistic regression to analyze the correlation between those indicators and CHD. **Results** The levels of FFA, TC, TG, hs-CRP and FPG in T2DM+CHD group were higher than those in T2DM group ($P<0.01$). The levels of FPG, TC, TG, hs-CRP and FFA in MVD group were higher than those in group SVD ($P<0.01$). Logistic analysis showed that hs-CRP and FFA were related factors for T2DM+CHD ($P<0.05$). **Conclusion** FFA and hs-CRP levels were related with the development of CHD in T2DM patients which the clinical treatment needs to focus on.

Key words: free fatty acids; high-sensitive C reactive protein; type 2 diabetes; coronary heart disease

目前,中国有糖尿病患者近1亿人,发病率接近10%,是全世界糖尿病发病率最高的国家,而尚未检出的糖尿病患者所占比例更多^[1-2]。糖尿病大血管并发症,如动脉粥样硬化、冠心病(CHD),以及糖尿病小血管并发症,如糖尿病肾病和糖尿病视网膜膜病等是常见且严重的并发症,严重威胁患者生活质量甚至生命安全。游离脂肪酸(FFA)是一种与胰岛素抵抗密切相关的指标,在多种疾病的发生、发展过程中发挥关键作用^[3]。超敏C反应蛋白(hs-CRP)是一种非特异性的急性炎症反应时期的一种标志物,hs-CRP与CHD的发生率相关,hs-CRP在糖尿病患者体内也表现为水平较高^[4-5]。本研究检测了2型糖尿病(T2DM)并发CHD(CHD+T2DM)患者血清FFA水平和hs-CRP水平,旨在探讨这两项检测在该类患者中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2011年1月至2014年12月收治的80例CHD+T2DM患者,其中男50例、女30例,年龄55~80岁、平均(62.7±8.7)岁,平均病程(3.3±1.4)年。同期收

治的单纯T2DM患者80例,其中男53例、女27例,年龄56~79岁、平均(62.5±8.5)岁,平均病程(3.5±1.5)岁。两组患者性别构成、年龄和病程比较,差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者具有可比性。根据CHD患者的血管狭窄程度,将T2DM+CHD组患者分为单支病变(SVD)和多支病变(MVD)组。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:(1)所有患者需要符合1999年发布的关于糖尿病的诊断标准,其中CHD患者符合中华医学会心血管病学分会制定的《冠心病诊治指南(2011版)》;(2)患者或患者家属签署《知情同意书》,积极接受配合研究直至完成。排除标准:(1)患者有严重的血液、免疫系统或其他系统的器质性疾病;(2)患者有他汀类药物过敏史或者有明显不能使用阿托伐他汀进行治疗的指征;(3)患者有精神病史。

1.3 方法 上述患者过夜禁食12h以上,于次日清晨抽取肘静脉血5mL,静置15min后,3000r/min离心并分离血清。测定患者空腹葡萄糖水平(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油

* 基金项目:国家高技术研究发展计划("863"计划)资助项目(2014AA022304)。

作者简介:陈立侠,女,主任技师,主要从事临床检验医学方面的研究。

(TG)、FFA 和 hs-CRP 水平。其中 FPG、TC 和 TG 的测定采用酶法,由日立 7120 全自动生化分析仪测定;hs-CRP 的测定采用乳胶凝集反应法;FFA 的测定采用 WAKO 公司生产的酶法试剂盒。

1.4 观察指标 比较 T2DM 组和 T2DM+CHD 组患者血清 FPG、TC、TG、hs-CRP 和 FFA 水平;比较 SVD 和 MVD 组患者 FFA 和 hs-CRP 水平的差异;根据血清 FFA 和 hs-CRP 水平分析其与 T2DM+CHD 的相关性。

1.5 统计学处理 使用 SPSS15.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,正态分布计量资料的两组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布的采用非参数检验中的 wil-

coxon 秩和检验;T2DM+CHD 的相关因素分析采用 Logistic 回归分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组患者血清各项检测指标的比较 T2DM+CHD 组患者 FPG、TC、TG、hs-CRP 和 FFA 水平高于 T2DM 组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 血管狭窄程度与 FPG、TC、TG、hs-CRP 和 FFA 水平的关系 80 例 T2DM+CHD 患者中,SVD 患者占 40%(32/80);MVD 患者占 60.00%(48/80)。MVD 组患者血清 FPG、TC、TG、hs-CRP 和 FFA 水平均高于 SVD 组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

表 1 2 组患者血清 5 项指标水平的比较

组别	n	FPG(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	FFA(μ mol/L)	hs-CRP(mg/L)
T2DM	80	7.64 \pm 2.83	4.79 \pm 1.03	2.68 \pm 1.02	572 \pm 191	4.65 \pm 2.03
T2DM+CHD	80	9.38 \pm 3.22*	5.84 \pm 1.64*	4.74 \pm 1.63*	837 \pm 283*	8.64 \pm 3.22*

注:与 T2DM 组比较,* $P < 0.01$ 。

表 2 不同血管狭窄程度患者 5 项指标水平的比较

组别	n	FPG(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	FFA(μ mol/L)	hs-CRP(mg/L)
SVD 组	32	8.42 \pm 2.39	5.49 \pm 1.32	3.81 \pm 1.24	693 \pm 214	4.65 \pm 2.03
MVD 组	48	10.81 \pm 2.92*	6.34 \pm 1.49*	5.34 \pm 1.53*	973 \pm 334*	8.64 \pm 3.22*

注:与 SVD 组比较,* $P < 0.01$ 。

2.3 T2DM+CHD 的相关因素分析 FPG、TG、TC 水平不是患者 T2DM+CHD 的相关因素;而 hs-CRP 和 FFA 水平为 T2DM+CHD 的相关因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 FPG、TC、TG、hs-CRP 和 FFA 与 T2DM+CHD 的相关性分析

考察因素	回归系数	Wald χ^2	P	OR
hs-CRP	1.428	4.528	0.021	10.235
FFA	1.587	4.254	0.035	6.253
FPG	0.241	0.358	0.522	1.241
TG	0.524	1.021	0.148	1.526
TC	0.557	1.125	0.141	1.325

3 讨 论

炎症在冠状动脉粥样硬化性心脏病的发生、发展过程中有着重要的作用。首先,冠状动脉斑块的形成与炎症有着密切的关系^[6]。炎症的发生,导致 T 淋巴细胞、巨噬细胞及 B 淋巴细胞定向移动至冠状动脉炎症部位,释放炎症因子,进一步引起大量细胞的趋化移动,形成恶性循环,最终导致斑块的形成。本研究表明 CHD 患者血清中 CRP 水平上升。炎症在血管性疾病中是一个关键因素,炎症产生的相关炎症细胞以及细胞因子对高血压患者心血管系统造成慢性损伤,导致患者病情加重或者诱发动脉粥样硬化、胰岛素抵抗等一系列相关疾病^[7-8]。FFA 水平升高被认为是胰岛素抵抗的标志,其水平升高在胰岛素抵抗状态下的内皮功能损伤中发挥着重要的作用。FFA 升高可能抑制 PI3K 通路,使得胰岛素信号通道传导受到抑制,使得由胰岛素介导的一氧化氮合成减少,导致内皮功能紊乱,因此 FFA 与糖尿病患者心血管疾病的关系一直是研究热

点。本研究分析了医院收治的单纯 T2DM 患者和 T2DM+CHD 患者 hs-CRP、FFA、FPG、TG 和 TC 水平的差异。

本研究表明,T2DM+CHD 患者可能有着更高的血糖和血脂水平,而且 FFA 和 hs-CRP 水平也更高,提示合并 CHD 的 T2DM 患者体内炎症水平和胰岛素抵抗水平可能更高。MVD 组患者血清 FPG、TC、TG、hs-CRP 和 FFA 水平明显高于 SVD 组,表明血管狭窄程度越高,血糖、血脂、FFA 和 hs-CRP 水平越高。Logistic 回归分析显示,hs-CRP 和 FFA 水平为 T2DM+CHD 的相关因素($P < 0.05$)。

hs-CRP 参与 IL-6 介导的炎症反应并直接参与动脉粥样硬化过程。脂代谢紊乱以及胰岛素抵抗导致的 FFA 水平升高,也会导致体内炎症反应和激素调控紊乱^[9]。FFA 升高是缺血性心脏病、心肌梗死等心血管事件发生的独立危险因素^[10]。

综上所述,降低 FFA 和 hs-CRP 水平是 T2DM+CHD 患者的重要治疗目标,通过降低血清中 FFA 和 hs-CRP 水平有助于控制患者血糖水平,降低心血管事件的发生率,减缓甚至预防 CHD 的发生和进展,值得重点关注。

参考文献

[1] 郝亚平,马晓静,周密,等.血清游离脂肪酸水平与冠状动脉病变的相关性[J].复旦学报(医学版),2012,39(5):465-469.
 [2] 李兴涛,王德宝.游离脂肪酸和超敏 C-反应蛋白在 2 型糖尿病合并冠心病诊治中的意义[J].疑难病杂志,2012,11(11):862-863.
 [3] 丁慧,张正银,罗瑞萍,等.2 型糖尿病合并冠心病患者血清游离脂肪酸及超敏 CRP 含量的研究[J].标记免疫分析与临床,2015,22(6):483-486. (下转第 2416 页)

要依靠光学显微镜,但其存在低灵敏度、低特异性的缺点。因此,研究一种对管型的检测更为灵敏、特异的方法迫在眉睫。QDs 的生物相容性及强烈的光致发光性使其本身就是一个潜在的显像剂。QDs 结合各种纳米颗粒材料的研究已经被广泛报道^[10]。表面修饰的 QDs 可提高细胞成像的效率。QDs 链接有磁性的物质可作为探针已被相关学者研究^[11]。有报道指出,将 QDs 与药物微粒连接后可用于治疗肿瘤及其他疾病^[12]。

本研究构建了一种基于 GQDs 和 Fe₃O₄ 纳米颗粒标记管型的荧光成像技术。带有磁性的 Fe₃O₄/GQDs 纳米新型复合材料,增强了管型检出的特异性,可排除尿液中非蛋白杂质和可溶性蛋白的干扰。它可以检测临床标本中常见的管型(包括红细胞管型、白细胞管型、颗粒管型)。同时,这种荧光检测方法灵敏度高(最低检出限 2 mL⁻¹、特异性好、线性范围宽(2~2 000 mL⁻¹)。这个检测限为光学显微镜的 1/10,主要是由于 GQDs 高荧光性和 Fe₃O₄ 纳米颗粒的磁性聚集使灵敏度增加。回归分析表明,该检测方法有很好的线性关系($Y = 1.120 2X + 42.454, R^2 = 0.989 4$),可以用于肾脏疾病中尿液管型的定量分析。总之,本研究建立的荧光成像分析为肾脏损伤的诊断提供了一种全新的方法。

参考文献

- [1] dos Reis Santos I, Danaga AR, de Carvalho Aguiar I, et al. Cardiovascular risk and mortality in end-stage renal disease patients undergoing dialysis: sleep study, pulmonary function, respiratory mechanics, upper airway collapsibility, autonomic nervous activity, depression, anxiety, stress and quality of life: a prospective, double blind, randomized controlled clinical trial [J]. BMC Nephrol, 2013, 14(1): 215-218.
- [2] van Slambrouck CM, Salem F, Meehan SM. Bile cast nephropathy is a common pathologic finding for kidney injury associated with severe liver dysfunction [J]. Kidney Int, 2013, 84(1): 192-197.
- [3] Amato G. Silica-Encapsulated efficient and stable Si quantum Dots with high biocompatibility [J]. Nanoscale Res Lett, 2010, 5(7): 1156-1160.
- [4] Sunbul M, Yen M, Zou YK, et al. Enzyme catalyzed site-specific protein labeling and cell imaging with quantum dots [J]. Chem Commun (Camb), 2008(45): 5927-5929.
- [5] Sohn CH, Park SP, Choi SH, et al. MRI molecular imaging using GLUT1 antibody-Fe₃O₄ nanoparticles in the hemangioma animal model for differentiating infantile hemangioma from vascular malformation [J]. Nanomedicine, 2015, 11(1): 127-135.
- [6] Shi JY, Chan CY, Pang Y, et al. A fluorescence resonance energy transfer (FRET) biosensor based on graphene quantum dots (GQDs) and Gold nanoparticles (AuNPs) for the detection of mecA gene sequence of Staphylococcus aureus [J]. Biosens Bioelectron, 2015, 67 (SI): 595-600.
- [7] He L, Yao L, Liu F, et al. Magnetic Fe₃O₄@chitosan nanoparticle: synthesis, characterization and application as catalyst carrier [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2010, 10(10): 6348-6355.
- [8] Kyle RA. Henry bence jones - physician, chemist, scientist and biographer: a man for all seasons [J]. Br J Haematol, 2001, 115(1): 13-18.
- [9] Gallery ED, Ross M, Gyary AZ. Urinary red blood cell and cast excretion in normal and hypertensive human pregnancy [J]. Am J Obstet Gynecol, 1993, 168(1 Pt 1): 67-70.
- [10] Mittal R, Bruchez MP. Biotin-4-Fluorescein based fluorescence quenching assay for determination of biotin binding capacity of streptavidin conjugated quantum Dots [J]. Bioconjug Chem, 2011, 22(3): 362-368.
- [11] Jing LH, Ding K, Kershaw SV, et al. Magnetically engineered semiconductor quantum Dots as multimodal imaging probes [J]. Adv Mater, 2014, 26(37): 6367-6386.
- [12] Saurabh S, Beck LE, Maji S, et al. Multiplexed modular genetic targeting of quantum Dots [J]. ACS Nano, 2014, 8(11): 11138-11146.

(收稿日期: 2016-02-15 修回日期: 2016-05-11)

(上接第 2413 页)

- [4] 王栋梁, 苏永梅. 游离脂肪酸和超敏 C-反应蛋白在 2 型糖尿病合并冠心病中的检测意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(21): 2536-2537.
- [5] 赵桂东. 白芍总苷对糖尿病合并冠心病患者血清脂联素和 hs-CRP 水平的影响 [J]. 山东医药, 2015, 55(6): 65-66.
- [6] 赵弋于, 曾凤兰. 冠心病合并糖代谢异常患者血浆 CRP 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2013, 53(3): 43-44.
- [7] 胡龙江, 吕湛, 苟连平, 等. 2 型糖尿病并发冠心病患者血浆瘦素、超敏 C 反应蛋白的变化及相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(13): 3552-3554.

- [8] 林转娣. 糖尿病合并冠心病的发病特征与冠状动脉病变程度相关性研究 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25(13): 2097-2099.
- [9] 许莹, 罗松辉, 徐焱成. 2 型糖尿病合并冠心病患者血清 TNF- α 、hs-CRP、APN 和 HMG B1 水平的变化及临床意义 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2013, 34(4): 545-549.
- [10] Vepsäläinen T, Soinio M, Marniemi J, et al. Physical activity, high-sensitivity C-reactive protein, and total and cardiovascular disease mortality in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2011, 34(7): 1492-1496.

(收稿日期: 2016-03-09 修回日期: 2016-05-17)