

包括认知康复在内的全面干预,这对于防止认知功能进一步减退,减少精神心理残疾,提高患者的生存质量具有重要意义。

参考文献:

[1] 中华神经科学会,中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.

[2] 李焰生. 认知功能障碍领域的相关概念 [J]. 中华内科杂志, 2005, 44(7): 551-553.

[3] 张振馨. 认知功能障碍研究进展 [J]. 中华内科杂志, 2005, 44(8): 633-634.

[4] Barba R, Martínez-Espinosa S, Rodríguez-García E, et al

Poststroke dementia: clinical features and risk factors [J]. Stroke 2000, 31(7): 1494-1501.

[5] Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Ylikoski R, et al. Clinical determinants of poststroke dementia [J]. Stroke 1998, 29(1): 75-81.

[6] Desmond DW, Morney JJ, Sano M, et al. Incidence of dementia after ischemic stroke: results of a longitudinal study [J]. Stroke 2002, 33(9): 2261-2262.

[7] 耿德勤, 庄柏翔. 神经心理学在神经精神科临床上的应用 [J]. 医师进修杂志, 2003, 26(6): 6-8.

收稿日期: 2008-10-27 修回日期: 2008-12-09

本文编辑: 李 昕

2型糖尿病合并冠心病患者 sVCAM-1水平及氟伐他汀干预的临床研究

火 焱, 陈德志, 王昭玲

(徐州市第一人民医院内分泌科, 江苏 徐州 221002)

摘要:目的 探讨可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)在2型糖尿病合并冠心病中的作用及氟伐他汀干预的影响。方法 选取门诊及病房中单纯2型糖尿病患者40名、2型糖尿病合并冠心病患者40名及健康对照者40名,检测体重指数(BMI)、血脂、血糖、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),ELISA法测定sVCAM-1。糖尿病患者均以氟伐他汀(40 mg/d)干预治疗24周,于治疗前后检测上述各指标,进行不同治疗时段对照研究及指标间相关性研究。结果 sVCAM-1分别与BMI、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、HOMA-IR、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)呈正相关,与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)呈负相关;2型糖尿病患者sVCAM-1水平高于健康对照组,2型糖尿病合并冠心病患者组sVCAM-1明显高于单纯2型糖尿病组;氟伐他汀干预后2型糖尿病患者sVCAM-1均有不同程度下降。结论 sVCAM-1作为一种重要的黏附分子,参与了胰岛素抵抗、2型糖尿病及其合并冠心病的发生和发展。氟伐他汀能明显降低2型糖尿病合并冠心病患者sVCAM-1水平。

关键词: 2型糖尿病;冠心病;血管细胞黏附分子-1;氟伐他汀

中图分类号: R587.1; R541.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-2065(2008)12-0800-04

Clinical research on the level of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and the effect of fluvastatin intervention on it in type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease

HUO Yan, CHEN Dezhi, WANG Zhaoling

(Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Xuzhou, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

Abstract: Objective To investigate the role of soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1) in type 2 diabetes complicated with coronary heart disease (CHD), and elucidate the mechanism of the protective effects of fluvastatin intervention on these patients. Methods 40 normal subjects, 40 type 2 diabetics without CHD and 40 type 2 diabetics with CHD underwent examinations of body mass index (BMI), blood lipids, blood sugar and HOMA-IR, and their sVCAM-1 was determined by ELISA before fluvastatin treatment. All diabetics received fluvastatin intervention for 24 weeks prior to a second sVCAM-1 detection by ELISA so as to establish contrast of therapeutic stages and research on the correlations between these indices. Simultaneously, their FPG, 2hPG, HOMA-IR, HbA1c, TG, TC, LDL-C, HDL-C, and BMI were measured. The results of determination were analyzed statistically. Results The serum VCAM-1 in type 2 diabetics with CHD was higher than that in type 2 diabetics without CHD and healthy controls. Serum

VCAM-1 was correlated positively with FPG, 2hPG, HOMA-IR, HbA_{1c}, TG, TC, LDL-C, BMI and correlated negatively with HDL-C. After fluvastatin treatment the levels of serum sVCAM-1 of all diabetics were reduced to a certain degree. Conclusion The results indicate that sVCAM-1 plays an important role in insulin resistance and the pathogenesis of type 2 diabetics complicated with CHD. The protective effects of fluvastatin on blood vessel partly attribute to its lowering of serum sVCAM-1. Levels of serum sVCAM-1 can serve as an indication in the evaluation and therapy of type 2 diabetics with CHD.

Key words: type 2 diabetes mellitus; coronary heart disease; vascular cell adhesion molecule-1; fluvastatin

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 仍然是 2 型糖尿病患者的主要死因, 约占其总死亡率的 70%~75%, 且 2 型糖尿病患者心血管疾病的临床表现更隐蔽而不典型^[1]。2 型糖尿病患者动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 损害的机制仍不完全清楚。近年来, AS 被看作是由内皮功能紊乱和炎症共同作用而导致的一种动态进展性疾病^[2]。血管内皮细胞 (vascular endothelium cells, VECs) 位于血液和组织之间的界面, 内皮功能的损伤是发生 AS 的必备条件^[3]。目前, 研究认为, 黏附分子在 2 型糖尿病患者 AS 的发生发展中起到至关重要的作用^[4]。本研究旨在探讨重要的黏附分子之一可溶性血管细胞黏附分子-1 (sVCAM-1) 在 2 型糖尿病及 2 型糖尿病合并冠心病患者中的水平及氟伐他汀干预的影响, 现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 资料 and 分组 2 型糖尿病患者 80 例, 为 2007 年 4 月—2008 年 3 月我院内分泌科和心内科门诊或住院患者, 符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断及分型标准, 并经谷氨酸脱羧酶抗体 (GAD-Ab)、胰岛素自身抗体 (IAA)、胰岛细胞抗体 (ICA) 等排除成人隐匿性自身免疫性糖尿病 (LADA)。所有患者均为口服降糖药治疗, 近 6 个月无胰岛素应用史, 无应用阿司匹林、血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARB) 药物史。排除标准: 各种糖尿病急性并发症、各种糖尿病慢性并发症 (冠心病除外)、感染性疾病、血液病、风湿病、肿瘤、慢性支气管炎、肝肾功能不全、近期大手术及外伤者、严重心脏病 (心源性休克、近 4 周内不稳定型心绞痛、急性心肌梗死、NYHA 标准心功能 III~IV 级者)。根据有无冠心病分为: 单纯 2 型糖尿病组 (B 组) 40 例、2 型糖尿病合并冠心病组 (C 组) 40 例。健康对照组 (A 组) 40 例, 系与本研究同期在我院健康体检者。各组间在年龄、性别、种族、吸烟史等因素上具有可比性。

1.2 方法 ①测定身高、体重, 计算体重指数

(BMI); ②空腹 12 h 次晨抽取静脉血送检, 检测如下指标: 空腹血糖 (FPG)、餐后 2h 血糖 (2hPG)、空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、糖化血红蛋白 (HbA_{1c})、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); ③ sVCAM-1 检测: ELISA 法。试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司 (美国 R&D 公司生产), 批内 CV<3%, 批间 CV<5%; ④ 80 例 2 型糖尿病患者在原降糖治疗基础上予氟伐他汀 40 mg/d (商品名: 来适可, 北京诺华制药有限公司生产) 干预治疗 24 周。其中, 因在治疗过程中发现糖尿病慢性并发症, B 组 2 例 (均为糖尿病周围神经病变), C 组 2 例 (1 例为糖尿病周围神经病变, 1 例为糖尿病肾病) 退出本研究。治疗期间均无明显不良反应。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理, 正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 偏态分布资料以中位数表示, 非正态分布资料均进行自然对数转换后分析, 组内及组间比较用单向方差分析 (包括方差齐性检验), 临床指标主要采用 Pearson 相关分析。P<0.05 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组的临床指标 见表 1。

2.2 sVCAM-1 与各临床指标的相关分析 Pearson 相关分析显示: sVCAM-1 与 BMI、FPG、2hPG、HOMA-IR、HbA_{1c}、TG、TC、LDL-C 均呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关 (表 2)。

2.3 氟伐他汀干预前 3 组的 sVCAM-1 比较 与 A 组 [(400.60±67.52) μg/L] 相比, B 组 [(453.14±51.36) μg/L]、C 组 [(1263.96±160.76) μg/L] 明显升高, 且 C 组高于 B 组 (P 均 <0.01)。

2.4 氟伐他汀干预前后糖尿病患者各项指标的比较 氟伐他汀干预后, 单纯 2 型糖尿病患者及 2 型糖尿病合并冠心病患者 sVCAM-1、TG、TC、LDL-C 水平均下降, 差异有统计学意义 (P<0.01 或 P<0.05), HDL-C 水平升高, 差异有统计学意义 (P<

0.05)。见表 3。

表 1 各组的临床指标

指 标	A组 (n=40)	B组 (n=38)	C组 (n=38)
BM I(kg/m ²)*	23.54±3.42	24.38±3.57	25.06±3.40
FPG(mm ol/L)**	4.80(4.16~5.28)	8.12(7.22~9.38)	8.61(7.32~10.16)
2hPG(mm ol/L)**	6.38(5.66~7.15)	12.16(11.42~13.74)	12.61(11.68~13.86)
HbA _{1c} (%)**	5.3(5.0~5.8)	7.9(7.2~8.6)	8.2(7.5~8.8)
FINS(mU/L)**	8.56(6.88~11.32)	11.32(3.22~20.58)	14.45(4.84~25.65)
HOMA-IR**	1.86(1.42~2.32)	4.06(3.14~5.13)	5.48(3.56~6.92)
TG(mm ol/L)**	1.33(1.05~1.72)	1.92(1.17~3.23)	2.23(1.64~3.80)
TC(mm ol/L)*	4.32±0.54	4.94±2.23	5.12±2.48
LDL-C(mm ol/L)**	2.28(2.02~2.58)	2.80(2.26~3.42)	2.97(2.52~3.56)
HDL-C(mm ol/L)**	1.38(1.15~1.60)	1.11(0.93~1.30)	0.95(0.78~1.18)

注：* 正态分布资料；** 非正态分布资料

表 2 sVCAM-1与各临床指标的相关分析

	BM I	FPG	2hPG	HbA _{1c}	HOMA-IR	TG	TC	LDL-C	HDL-C
r值	0.521	0.330	0.423	0.376	0.352	0.542	0.224	0.248	-0.353
P值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05	<0.01

表 3 氟伐他汀干预前后糖尿病患者各项指标的比较 (n=38)

组 别	sVCAM-1(μg/L)	TG(mm ol/L)	TC(mm ol/L)	LDL-C(mm ol/L)	HDL-C(mm ol/L)
B组 前	453.14±51.36	1.92(1.17~3.23)	4.94±2.23	2.80(2.26~3.42)	1.11(0.93~1.30)
后	406.10±47.83**	1.42(1.11~1.73)*	3.24±0.85**	2.43(1.92~2.91)**	1.33(1.08~1.57)*
C组 前	1263.96±160.76	2.23(1.64~3.80)	5.12±2.48	2.97(2.52~3.56)	0.95(0.78~1.18)
后	886.22±106.67**	1.65(1.25~1.98)*	3.67±1.21**	2.64(2.14~3.08)**	1.23(0.98~1.42)*

与干预前比较：* P<0.05, ** P<0.01

3 讨 论

3.1 VCAM-1与 2型糖尿病患者 AS关系的临床研究 近来,不但黏附分子在大中动脉硬化中的作用得到继续研究,而且在 2型糖尿病患者中的表达也有研究,探讨他们在 2型糖尿病中的表达及其可溶性形式对预后的影响,同样也有一些新的发现和启示,使黏附分子的研究更为广泛^[5-6]。研究发现,2型糖尿病患者 VCAM-1表达上调的内皮细胞可通过 VCAM-1/VLA-4黏合素途径聚集单核细胞,后者又可激活内皮细胞而诱导其上的黏附分子表达,促使更多的单核细胞浸润,参与 AS的形成。血中 VCAM-1的水平可反映出这些患者 AS的炎症反应状态,局部炎症的激化、巨噬细胞的活化聚集及分泌基质金属蛋白酶降解纤维帽的细胞外基质成分是斑块不稳定的重要因素,此时 VCAM-1及其他细胞因子参与其中,血中 VCAM-1可出现迅速而明显升高,说明 VCAM-1可能是平滑肌细胞被“激

活”的一个标记。VCAM-1在正常个体的表达无明显差异性,但在已确诊为 2型糖尿病及 2型糖尿病合并冠心病的患者 VCAM-1可以很好地预测将来发生严重心血管事件的危险性。

本实验结果显示,氟伐他汀干预前 2型糖尿病患者及 2型糖尿病合并冠心病患者 sVCAM-1水平均较健康人明显升高;而 2型糖尿病合并冠心病患者 sVCAM-1水平又较单纯 2型糖尿病患者明显升高(P均<0.01)。本实验结果提示,VCAM-1可作为 2型糖尿病合并冠心病的可靠、灵敏、简便的指标,为临床判断病情,估计预后提供依据。本研究相关分析部分显示 sVCAM-1与 HOMA-IR呈正相关(P<0.01),提示在 2型糖尿病的发展过程中伴随着内皮功能障碍和胰岛素抵抗的存在。内皮功能障碍和胰岛素抵抗的共同参与导致了 AS的形成。本研究还证实了在 2型糖尿病患者未合并冠心病时就有 sVCAM-1水平的升高,提示了在 2型糖尿病患者未合并冠心病时就已经存在内皮功能障碍,此

时就应该给予有效的干预。

3.2 氟伐他汀对 2 型糖尿病患者 AS 的干预影响

他汀类药物能够在临床上取得很好的疗效主要是由于他们具有减少胆固醇生物合成的能力,但是由于甲羟戊酸不仅仅是胆固醇的合成前体,同时也是其他非固醇类异戊二烯的前体,所以 HMG-CoA 还原酶抑制剂可以在机体内发挥多种效应。研究显示,几种他汀类药物均可减少平滑肌细胞的迁移和增殖,抑制巨噬细胞内胆固醇的聚集,其中不管是氟伐他汀还是辛伐他汀均可抑制人单核细胞衍生的巨噬细胞分泌基质金属蛋白酶。因为此类药物在体外对 AS 的细胞模型,不管是内皮细胞还是巨噬细胞,均有多种不同的效应,例如辛伐他汀和氟伐他汀均可在体外通过抑制修饰的低密度脂蛋白作用来抑制胆固醇在巨噬细胞的积聚。高脂血症患者存在粒细胞-内皮细胞黏附的增加。内皮细胞表面黏附分子的表达可导致内皮细胞黏附的增强。AS 兔细胞黏附分子表达的抑制可以带来 AS 病变消退的结果^[7]。氟伐他汀可以明显减弱高脂血症大鼠模型中内皮细胞黏附,还降低高脂血症患者黏附分子的表达^[8]。除对内皮细胞黏附分子的抗炎作用外,他汀类药物还调节白细胞的黏附分子。氟伐他汀可以抑制与脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 之间的相互作用,这一作用是通过降低单核细胞的淋巴细胞功能相关抗原-1 (LFA-1) 和细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 的表达产生的。循环中单核细胞和 T 淋巴细胞附着在受损的内皮并迁移至内膜是发生 AS 病变关键的第一步,阿托伐他汀能明显降低健康人外周血单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的表达和分泌,同时抑制基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、VCAM-1 和 ICAM-1 的表达从而抑制单核细胞和 T 淋巴细胞的黏附和募集^[9-10]。MCP-1 主要介导单核细胞直接渗透至发生病变的内膜, MMP-9 能降解纤维帽的基质,因而削弱斑块的纤维帽,促进斑块的易脆性,最后导致斑块的破裂和血栓的形成,说明他汀类药物临床益处的机制与它抑制单核细胞进而减少脂质浸润和泡沫细胞形成有关,对延迟 AS 病变有利^[11]。

本实验结果显示氟伐他汀干预后,单纯 2 型糖尿病组及 2 型糖尿病合并冠心病组 TG、TC、LDL-C 水平均明显下降, HDL-C 水平升高 ($P < 0.05$ 或 P

< 0.01), 再次证实了氟伐他汀的调脂作用。且氟伐他汀可明显降低单纯 2 型糖尿病患者及糖尿病合并冠心病患者的 sVCAM-1 水平。故本研究提示氟伐他汀对 2 型糖尿病患者内皮功能障碍有防治作用,是临床防治 2 型糖尿病合并冠心病的有效武器。对氟伐他汀及 VCAM-1 进行深入研究将会对 2 型糖尿病合并冠心病的预防和治疗产生积极的作用。

参考文献:

- [1] Candido R, Srivastava P, Cooper ME, et al. Diabetes mellitus a cardiovascular disease [J]. *Curr Opin Investig Drugs* 2003, 4(9): 1088-1094.
- [2] Koshiyama H, Honjo S, Hanamoto Y, et al. Drugs share antiatherogenic and antiatherosclerotic actions through "the common soil" [J]. *Med Hypotheses* 2006, 66(3): 473-475.
- [3] Poredos P. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001, 7(4): 276-280.
- [4] Hajilooi M, Sanati A, Almadieh A, et al. Circulating ICAM-1, VCAM-1, E-selectin, P-selectin, and TNFR II in patients with coronary artery disease [J]. *Immunol Invest* 2004, 33(3): 263-275.
- [5] Yokoyama H, Tahara H, Emoto M, et al. The K469E polymorphism of the intercellular adhesion molecule-1 gene is associated with plasma fibrinogen level in type 2 diabetes [J]. *Metabolism* 2005, 54(3): 381-386.
- [6] Silvestro A, Brevetti G, Schiano V, et al. Adhesion molecules and cardiovascular risk in peripheral arterial disease. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 improves risk stratification [J]. *Thromb Haemost* 2005, 93(3): 559-563.
- [7] Zheng S, Qian Z, Tang F, et al. Suppression of vascular cell adhesion molecule-1 expression by crocetin contributes to attenuation of atherosclerosis in hypercholesterolemic rabbits [J]. *Biochem Pharmacol* 2005, 70(8): 1192-1199.
- [8] 舒春兰, 周临生, 雷小勇, 等. 氟伐他汀对高脂血症患者的血脂及细胞粘附分子的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2002, 10(1): 62-64.
- [9] 张新超, 徐成斌, 张彤. 氧化型低密度脂蛋白和普伐他汀对人脐静脉内皮细胞细胞间粘附分子-1 表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2000, 8(3): 229-232.
- [10] Din itrova Y, Dunoyer-Geindre S, Reber G, et al. Effects of statins on adhesion molecule expression in endothelial cells [J]. *J Thromb Haemost* 2003, 1(11): 2290-2299.
- [11] 赵水平. 冠心病整体防治中他汀类药物的重要地位 [J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(4): 379-381.

收稿日期: 2008-10-15 修回日期: 2008-12-01

本文编辑: 王卿