

- quantitative structure activity relationship properties of modified telaprevir compounds as HCV NS3 protease inhibitors[J]. *J Comput Theor Nanos*, 2014, 11(2):544-548.
- 3 王大刚,陈霖,毛远丽,等.不同基因型丙肝儿童治疗过程中淋巴细胞亚群的动态分析[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2013, 27(3):204-206.
 - 4 孙艳伏,刘畅,王长华,等.聚乙二醇化重组集成干扰素变异体治疗丙肝患者致精神不良反应的临床观察与心理干预[J]. *中华现代护理杂志*, 2013, 19(17):2005-2008.
 - 5 鲁笑欣,张春燕,黄天壬,等.2004~2013年广西6201例原发性肝癌患者乙肝和丙肝病毒感染情况分析[J]. *山东医药*, 2015, 55(14):35-37.
 - 6 Shah FA, Fatima K, Sabir S, et al. Tnbutyltin (IV)[3(3', 5'dimethylphenylamido) propanoate] as a potent HCV inhibitor, its delivery study, controlled release and binding sites using CTAB as a standard cell membrane[J]. *Appl Organomet Chem*, 2014, 28(2):74-80.
 - 7 滕志兰,巩维进,张树青,等.聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎合并慢性淋巴细胞性甲状腺炎的临床观察[J]. *中华肝脏病杂志*, 2013, 21(2):101-104.
 - 8 傅涓涓,孔玮晶,蒋栋,等.基因1b型丙型肝炎病毒NS5A区变异及其与聚乙二醇干扰素 α -2a联合利巴韦林治疗应答的相关性[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2013, 27(6):458-460.
 - 9 潘延凤,辛宁波,潘延庭,等.干扰素联合利巴韦林治疗1b型丙型肝炎病毒性肝炎延长疗程至72周可获得更好的疗效[J]. *中华实验外科杂志*, 2016, 33(3):768-770.
 - 10 饶慧瑛,杨瑞锋,尚佳,等.不同疗程聚乙二醇干扰素联合利巴韦林治疗慢性丙型肝炎复发患者的疗效比较及影响因素[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(8):699-704.
- (收稿日期 2016-12-16)
(本文编辑 蔡华波)

·经验交流·

胎球蛋白A在2型糖尿病合并冠心病中的作用研究

潘根富 邱原刚

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种以胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)引起血糖代谢紊乱为主要特点的常见病和多发病^[1],多存在血管病变,冠心病(coronary heart disease, CHD)是其主要的并发症和死亡原因。胎球蛋白A(Fetuin-A)是一种由肝脏合成的糖蛋白,存在于正常哺乳动物血清中,也是胰岛素受体酪氨酸激酶天然的抑制剂,在抗炎反应、胰岛素抵抗、2型糖尿病等方面起重要作用^[2-4]。目前,关于Fetuin-A与T2DM合并CHD的研究报道较少。本次研究旨在探讨血清Fetuin-A水平与T2DM合并CHD的关系及其临床意义。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年6月至2016年8月台州

市路桥区中医院收治的T2DM患者共118例作为观察组, T2DM诊断符合1999年世界卫生组织T2DM诊断标准^[5]。其中单纯T2DM组(T2DM组)61例,均无冠心病相关症状或事件(包括急性心肌梗死、陈旧性心肌梗死或心绞痛)发生记录,其中男性34例、女性27例;年龄41~70岁,平均年龄(56.95±9.73)岁; T2DM合并CHD的患者(T2DM+CHD组)57例,其中男性36例、女性21例,年龄43~69岁,平均年龄(55.84±10.32)岁。CHD诊断符合世界卫生组织制定的CHD诊断标准^[6],并经冠状动脉造影检查证实。选取同期本院收治符合上述CHD诊断标准又无T2DM的CHD患者(CHD组)55例,其中男性30例、女性25例,年龄44~67岁,平均年龄(54.69±10.26)岁;并选择本院同期门诊健康体检者55例为对照组,糖耐试验正常且均无冠心病相关症状或事件发生记录,其中男性31例、女性24例;年龄40~70岁,平均年龄(55.29±11.14)岁;入选对象无各种自身免疫性疾病,无肝

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.03.027

作者单位:318050 浙江台州,台州市路桥区中医院内科(潘根富);浙江省中医院心内科(邱原刚)

病、肾病等疾病。各组年龄、性别等一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 方法 采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清Fetuin-A的水平(试剂盒由上海信然生物科技有限公司生产)。总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triacylglycerol, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)浓度测定采用日立7600全自动生化分析仪完成(试剂盒均由宁波美康生产)。空腹血清胰岛素(fasting serum insuli, FINS)

及糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)测定外送杭州艾迪康医学检验中心检测。按HOMA-IR公式(胰岛素抵抗指数=FBG × FINS/22.5)计算HOMA-IR,同时计算体重指数(body mass index, BMI)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 16.0版统计分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。非正态分布资料经对数转换后进行分析。多组间比较采用 F 检验,两组间比较采用 q 检验, Fetuin-A的相关因素采用Pearson相关分析, T2DM合并CHD的危险因素采用多因素logistic回归分析。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床指标比较见表1

表1 各组各项临床指标比较

指标	T2DM+CHD 组	T2DM 组	CHD 组	对照组
BMI/kg/m ²	25.57 ± 5.72* [△]	23.48 ± 5.49	25.92 ± 5.81* [△]	23.05 ± 5.58
TC/mmol/L	4.85 ± 1.03	4.44 ± 0.83	4.75 ± 1.05	4.19 ± 0.92
TG/mmol/L	1.90 ± 0.43* [△]	1.55 ± 0.40	1.69 ± 0.38* [△]	1.25 ± 0.35
HDL-C/mmol/L	1.12 ± 0.23	1.20 ± 0.23	1.05 ± 0.17	1.47 ± 0.42
LDL-C/mmol/L	3.40 ± 0.71* [△]	3.11 ± 0.61	3.22 ± 0.65* [△]	2.11 ± 0.49
FBG/mmol/L	9.15 ± 1.57**	9.07 ± 1.37**	8.24 ± 1.30	5.29 ± 1.10
FINS/mU/L	18.87 ± 5.45**	18.48 ± 4.57**	11.19 ± 2.67	9.56 ± 2.39
HbA1c/%	8.99 ± 1.53**	8.61 ± 1.39**	6.69 ± 1.21	5.32 ± 0.88
HOMA-IR	7.55 ± 1.12**	6.73 ± 1.17**	3.79 ± 0.59	2.57 ± 0.48
Fetuin-A/ mg/L	265.81 ± 45.32* [△]	189.20 ± 34.27**	162.58 ± 41.51	141.01 ± 36.49

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$; #: 与 CHD 组比较, $P < 0.05$; [△]: 与 T2DM 组比较 $P < 0.05$ 。

由表1可见, T2DM组和T2DM+CHD组FBG、FINS、HbA1c、HOMA-IR均明显高于CHD组和对照组, 差异均有统计学意义(q 分别=1.64、2.16、2.91、2.51、2.33、2.02、1.59、2.88、3.12、2.07、1.98、2.65、2.27、1.36、2.49、3.45, P 均 <0.05); CHD组和T2DM+CHD组BMI、TG和LDL-C均明显高于T2DM组和对照组, 差异均有统计学意义(q 分别=2.10、2.41、2.82、2.26、2.50、2.78、2.34、2.06、2.71、2.91、2.55、2.95, P 均 <0.05); T2DM组和T2DM+CHD组血清Fetuin-A水平均明显高于CHD组和对照组, 差异均有统计学意义(q 分别=2.09、1.94、2.39、2.97, P 均 <0.05); T2DM+CHD组血清Fetuin-A水平明显高于T2DM组, 差异均有统计学意义($q=2.58, P < 0.05$)。

2.2 血清Fetuin-A与各临床指标的相关性分析 Pearson检验显示, T2DM+CHD组和T2DM组Fetuin-A水平均与TG、HbA1c呈正相关(r 分别=0.32、0.29、

0.18、0.34, P 均 <0.05)。

2.3 T2DM及其合并CHD发生的危险因素 在T2DM组分别以T2DM、CHD为因变量, 以年龄、BMI、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FBG、HbA1c和Fetuin-A等为自变量, 多因素logistic回归分析。结果显示, T2DM与Fetuin-A和HbA1c密切相关(B 分别=3.15、2.67, P 均 <0.05); T2DM合并CHD与Fetuin-A和TG密切相关(B 分别=3.04、2.82, P 均 <0.05)。

3 讨论

Fetuin-A是一种属cystatin 超家族的多功能酸性糖蛋白, 由肝细胞分泌后进入血循环并作用于靶器官, 同时广泛存在于细胞外液, 具有调节炎症反应、抑制胰岛素受体的酪氨酸活性、诱导胰岛素抵抗和抑制细胞组织异常钙化等作用^[7]。Fetuin-A基因位于人3号染色体q27位点上, 该位点与代谢方面疾病密切相关。已有研究表明, 肥胖症及T2DM患者体

内Fetuin-A水平增高,提示Fetuin-A与肥胖症和IR相关^[8,9],因此,Fetuin-A与T2DM、CHD的发生发展很可能密切相关,但目前关于Fetuin-A与T2DM合并CHD的研究报道较少。

本次研究结果显示,T2DM组和T2DM合并CHD组血清Fetuin-A水平明显高于对照组和CHD组(P 均 <0.05),这一结果与Reinehr等^[10]Fetuin-A对于T2DM人群的研究结果一致,验证了已有研究关于血浆Fetuin-A是T2DM重要生物学标志的观点,提示检测血清Fetuin-A可成为评估T2DM病情及胰岛素抵抗状态的潜在方法。

本次研究显示T2DM合并CHD组血清Fetuin-A水平明显高于单纯T2DM组和单纯CHD组(P 均 <0.05),表明T2DM合并CHD患者相对于单纯T2DM患者存在更高水平的Fetuin-A,验证了Zhao等^[11]关于Fetuin-A水平与冠心病严重程度相关的推测,提示Fetuin-A在T2DM合并CHD的发生发展中起到一定作用,可能推动T2DM继发的血管病变。

本次研究显示,T2DM组和T2DM合并CHD组患者血清Fetuin-A与TG和HbA1c均呈正相关(P 均 <0.05),提示Fetuin-A的高表达可能经IR促进了血糖浓度增高,以及高TG水平可能通过Fetuin-A的高表达来参与T2DM与其并发症CHD的发生。但本次研究未发现Fetuin-A与HDL-C相关,这可能与研究人群分组情况、样本数量、检测手段等存在差异有关,有待进一步研究证实。

多因素logistic回归分析提示,Fetuin-A和HbA1c均是T2DM危险因素,Fetuin-A和TG均是T2DM合并CHD的危险因素,提示Fetuin-A与糖脂代谢紊乱和IR发生有关,可能通过影响血管内皮功能,从而参与T2DM及其合并CHD的发生与发展,具体机制尚待进一步研究。

综上所述,T2DM患者体内存在Fetuin-A的异常表达,合并CHD患者更为明显,两者具有明显相关性,Fetuin-A还是T2DM合并CHD的危险因素,提示Fetuin-A可能参与了T2DM合并CHD的发生与发展,进一步研究将为早期干预T2DM合并CHD患者提供充足的理论依据,并有助于为T2DM并发症的防治提供新的治疗手段。

参考文献

- 1 Pories WJ, Mehaffey JH, Staton KM. The surgical treatment of type two diabetes mellitus[J]. Surg Clin North Am, 2011, 91(4): 821-836.
- 2 Zhou ZW, Ju HX, Sun MZ, et al. Serum fetuin-A levels are independently correlated with vascular endothelial growth factor and C-reactive protein concentrations in type 2 diabetic patients with diabetic retinopathy[J]. Clin Chim Acta, 2016, 455(2): 113-117.
- 3 Jung CH, Kim BY, Kim CH, et al. Associations of serum fetuin-A levels with insulin resistance and vascular complications in patients with type 2 diabetes[J]. Diab Vasc Dis Res, 2013, 10(5): 459-467.
- 4 Xu Y, Xu M, Bi Y, et al. Serum fetuin-A is correlated with metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese[J]. Atherosclerosis, 2011, 216(1): 180-186.
- 5 陈灏珠. 实用内科学 [M]. 第12版. 北京: 人民卫生出版社, 2005. 1015.
- 6 Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature[J]. Circulation, 1979, 59(3): 607-609.
- 7 Cubedo J, Padró T, Badimon L, et al. Coordinated proteomic signature changes in immune response and complement proteins in acute myocardial infarction: the implication of serum amyloid P-component [J]. International journal of cardiology, 2013, 168(6): 5196-5204.
- 8 Jung CH, Kim BY, Kim CH, et al. Associations of serum fetuin-A levels with insulin resistance and vascular complications in patients with type 2 diabetes [J]. Diab Vasc Dis Res, 2013, 10(5): 459-467.
- 9 Ismail NA, Ragab S, El Dayem SM, et al. Fetuin-A levels in obesity: differences in relation to metabolic syndrome and correlation with clinical and laboratory variables[J]. Arch Med Sci, 2012, 8(5): 826-833.
- 10 Reinehr T, Karges B, Meissner T, et al. Fibroblast growth factor 21 and fetuin-a in obese adolescents with and without type 2 diabetes [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(8): 3004-3010.
- 11 Zhao ZW, Lin CG, Wu LZ, et al. Serum fetuin-A levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes [J]. Biomarkers, 2013, 18(2): 160-164.

(收稿日期 2017-01-18)

(本文编辑 蔡华波)