

## 2 型糖尿病并冠心病患者骨保护素及 TGF- $\beta$ 1 与糖代谢指标的相关性

周凯华<sup>1)</sup>, 石兴民<sup>2)</sup>

(1) 西安交通大学医院检验科; 2) 西安交通大学医学部公共卫生学院, 陕西 西安 710061)

**[摘要]** **目的** 探讨 2 型糖尿病合并冠心病患者骨保护素及 TGF- $\beta$  1 水平及与糖代谢指标的相关性. **方法** 选择糖尿病患者 124 例, 分为糖尿病合并冠心病组 (A 组) 51 例, 糖尿病非冠心病组 (B 组) 73 例. 同时选择同期参与健康体检健康人群为对照组 (C 组) 40 例. 分别检测各组 OPG 及 TGF- $\beta$  1、FPG、HbA1c、FINS 及 HOMA-IR. **结果** B 组 OPG 及 TGF- $\beta$  1 均较 C 组均有升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), C 组 OPG 及 TGF- $\beta$  1 均较 B 组均有升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). B 组 FPG、HbA1c、FINS 及 HOMA-IR 较 C 组差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), A 组 HbA1c、HOMA-IR 较 B 组有升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), A 组 FPG、FINS 较 C 组有升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ). OPG 与 FPG、HbA1c、FINS 及 HOMA-IR 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), TGF- $\beta$  1 与 HbA1c、HOMA-IR 呈正相关 ( $P < 0.05$ ). **结论** TGF- $\beta$  1、OPG 水平升高是导致 2 型糖尿病心血管并发症的重要因素, 且与 HbA1c、HOMA-IR 显著相关.

**[关键词]** 2 型糖尿病; 冠心病; 骨保护素; TGF- $\beta$  1

**[中图分类号]** R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 10-0039-03

## Correlation of Osteoprotegerin, TGF- $\beta$ 1 and Glucose Metabolism Indicators in Type 2 Diabetes Patients with Coronary Heart Disease

ZHOU Kai-hua<sup>1)</sup>, SHI Xing-min<sup>2)</sup>

(1) Hospital of Xi'an Jiaotong University; 2) School of Public Health, Health Science Center, Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shaanxi 710061, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the correlation of osteoprotegerin, TGF- $\beta$  1 and glucose metabolism indicators in type 2 diabetes patients with coronary heart disease. **Methods** 124 diabetes patients were divided into diabetic and coronary heart disease group (A), diabetic and non-CHD group (group B), there were 51 and 73 cases separately. 40 healthy people were selected as control group (group C). OPG, TGF- $\beta$  1, FPG, HbA1c, FINS and HOMA-IR were detected in each group. **Results** OPG and TGF- $\beta$  1 in Group B were significantly higher than that in group C ( $P < 0.05$ ), OPG and TGF- $\beta$  1 in group A were significantly higher than group B, group C ( $P < 0.05$ ). FPG, HbA1c, FINS and HOMA-IR in Group B had significant difference with group C ( $P < 0.05$ ). HbA1c, HOMA-IR in A group were significantly higher than B, C group ( $P < 0.05$ ), FPG, FINS in A group were significantly higher than C group ( $P < 0.05$ ). OPG and FPG, HbA1c, FINS and HOMA-IR were significantly positively correlated ( $P < 0.05$ ), TGF- $\beta$  1 and HbA1c, HOMA-IR showed significant positive correlation ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** High levels of TGF- $\beta$  1 and OPG are important factors leading to cardiovascular complications and are significantly correlated with HbA1c, HOMA-IR.

**[Key words]** Type 2 diabetes; Coronary heart disease; OPG; TGF- $\beta$  1

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目 (81372076)

**[作者简介]** 周凯华 (1972~), 男, 陕西西安市人, 医学学士, 主管检验师, 主要从事社区老年病的实验室工作.

随着生活方式的改变与饮食结构的变化, 2 型糖尿病的发生率逐年上升。由于患者对糖尿病认知的不足及糖尿病控制不佳, 2 型糖尿病所致心血管病变、脑血管病变等并发症具有较高的发生率<sup>[1]</sup>。由于胰岛素抵抗可引起动脉超微结构的改变并诱发持续慢性炎症, 该过程中骨保护素 (osteoclastogenesis inhibitory factor, OPG) 作为新发现的是肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factors, TNF) 受体家族的新成员<sup>[2]</sup>, 可在 TGF- $\beta$  1 调节下影响机体对胰岛素的敏感性, 加重胰岛素抵抗并引起内皮功能损伤, 导致冠脉斑块内炎症细胞浸润加重, 脂质中心不断扩大并加速细胞外基质的降解<sup>[3]</sup>。糖化血红蛋白 (HbA1c) 可稳定反映慢性血糖水平<sup>[4]</sup>, 但目前对 TGF- $\beta$  1-OPG 通路及 HbA1c 等常规指标的关系尚未完全明确, 笔者对 2012 年 1 月至 2014 年 1 月就诊于西安交通大学医院的糖尿病合并冠心病患者检测了 TGF- $\beta$  1-OPG 水平及 HbA1c 等的变化, 初步明确了其在糖尿病心血管病变中的意义, 现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择自 2012 年 1 月至 2014 年 1 月期间到西安交通大学医院就诊的糖尿病患者 124 例, 其中男性患者 71 例, 女性患者 53 例, 年龄 55~76 岁, 平均 (66.5 $\pm$ 10.3) 岁, 均符合 WHO 1999 年制定的 2 型糖尿病的诊断标准<sup>[5]</sup>, 并根据 2000 年美国心脏病学会 (american college of cardiology, ACC) 指定的稳定性心绞痛及急性冠脉综合症 (acute coronary syndromes, ACS) 的诊断标准明确冠心病的诊断<sup>[6]</sup>, 124 例患者中共 51 例合并冠心病, 为糖尿病合并冠心病组 (A 组), 其余 73 例为糖尿病非冠心病组

(B 组)。同时选择同期参与健康体检的 40 例健康人群为对照组 (C 组)。所有入选患者均无恶性肿瘤、急性重症感染、肺间质纤维化及结缔组织病等。

### 1.2 检测方法与观察指标

**1.2.1 OPG 及 TGF- $\beta$  1 水平检测** 所有入选患者均于入选后次日晨抽取静脉血 5 mL, 1 500 r/min 离心 30 min 后取血清待检, 采用酶联免疫吸附实验 (enzymelinkedimmunosorbentassay, ELISA) 法对 OPG 及 TGF- $\beta$  1 进行测定, 试剂由陕西先锋生物科技公司提供。

**1.2.2 FPG、HbA1c、FINS 及 HOMA-IR 检测** 采用日立全自动生化分析仪检测空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、HbA1c 并采用 MP-180 全自动化学发光仪检测空腹胰岛素 (fasting serum insulin, FINS) 并计算胰岛素抵抗指数, 公式为:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{FPG} \times \text{FINS}}{22.5}$$

操作严格按照说明书进行, 并保证在试剂有效期内使用且保证质控符合国家标准。

### 1.3 统计学处理

统计学分析采用 SPSS 软件, 计量资料均采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用方差分析, 两两比较采用  $q$  检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组 OPG 及 TGF- $\beta$ 1 水平比较

3 组 OPG 及 TGF- $\beta$  1 比较, B 组 OPG 及 TGF- $\beta$  1 均较 C 组升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), C 组 OPG 及 TGF- $\beta$  1 均较 A、B 组均有升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 各组 OPG 及 TGF- $\beta$  1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of OPG and TGF- $\beta$  1 levels between groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	OPG (ng/L)	TGF- $\beta$ 1 ( $\mu$ g/L)
A 组	51	521.74 $\pm$ 87.35 <sup>*<math>\Delta</math></sup>	41.32 $\pm$ 7.58 <sup>*<math>\Delta</math></sup>
B 组	73	430.57 $\pm$ 74.19 <sup><math>\Delta</math></sup>	35.71 $\pm$ 7.16 <sup><math>\Delta</math></sup>
C 组	40	362.96 $\pm$ 59.07 <sup>*</sup>	23.06 $\pm$ 5.28

与 B 组比较, <sup>\*</sup> $P < 0.05$ ; 与 C 组比较,  <sup>$\Delta$</sup>  $P < 0.05$ 。

### 2.2 各组 FPG、HbA1c、FINS 及 HOMA-IR 比较

3 组 FPG、HbA1c、FINS 及 HOMA-IR 比较, B 组 FPG、HbA1c、FINS 及 HOMA-IR 较 C 组有差

异, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), A 组 HbA1c、HOMA-IR 较 B 组有升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), FPG、FINS 较 C 组有升高差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

2.3 OPG 及 TGF- $\beta$  1 与糖代谢指标相关性分析  
分析 OPG 及 TGF- $\beta$  1 与糖代谢指标相关性, OPG 与 FPG、HbA1c、FINS 及 HOMA-IR 呈正相

关 ( $P < 0.05$ ), TGF- $\beta$  1 与 HbA1c、HOMA-IR 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 FPG、FINS 无相关性 ( $P > 0.05$ ), 见表 3.

表 2 各组 FPG、HbA1c、FINS 及 HOMA-IR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of FPG, HbA1c, FINS and HOMA-IR between groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	FINS (mU/L)	HOMA-IR
A 组	51	7.80 $\pm$ 2.53 <sup>△</sup>	8.24 $\pm$ 3.25 <sup>*△</sup>	11.57 $\pm$ 3.64 <sup>△</sup>	3.86 $\pm$ 0.76 <sup>*△</sup>
B 组	73	7.32 $\pm$ 2.14 <sup>△</sup>	7.56 $\pm$ 2.67 <sup>△</sup>	10.78 $\pm$ 3.05 <sup>△</sup>	3.27 $\pm$ 0.45 <sup>△</sup>
C 组	40	5.64 $\pm$ 1.39	5.03 $\pm$ 1.46	8.43 $\pm$ 2.21	2.52 $\pm$ 0.38

与 B 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 C 组比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ .

表 3 OPG 及 TGF- $\beta$  1 与糖代谢指标相关性分析

Tab. 3 Analysis of the correlation between OPG, TGF- $\beta$  1 and glycometabolism indexes

项目	FPG	HbA1c	FINS	HOMA-IR
OPG				
<i>P</i>	0.395	0.426	0.409	0.417
<i>r</i>	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
TGF- $\beta$ 1				
<i>P</i>	0.096	0.378	0.087	0.384
<i>r</i>	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

### 3 讨论

糖尿病的发病与遗传因素和环境因素密切相关, 且近年来我国糖尿病的患病率正在呈快速上升趋势. 糖尿病作为一种终身性疾病需长期依赖药物治疗, 但由于认知不足等, 冠状动脉粥样硬化性心脏病等大血管并发症的出现对患者生存质量造成严重影响. 胰岛素抵抗 (IR) 作为重要的发病因素, 是糖尿病所致动脉粥样硬化的危险因素. 骨保护素 (OPG) 在冠状动脉血管内皮细胞中均有表达, OPG 可作用于内皮细胞, 减轻炎症因子的损害作用, TGF- $\beta$  1 水平升高具有加速动脉粥样硬化的作用, 但针对 OPG、TGF- $\beta$  1 及 HbA1c、HOMA-IR 等指标之间的关系尚未完全明确, 因此有必要进一步深入研究.

由本研究可以看出, 随着糖尿病冠状动脉病变的加剧, OPG 及 TGF- $\beta$  1 出现显著升高, 提示其对冠状动脉粥样硬化发生及进展的促进作用. TGF- $\beta$  1 的作用机制在于参与调节细胞外基质合成, 如 MMP-3、MMP-9 等, 并使血管内皮对低密度脂蛋白结合能力增强, 进而导致在血管内膜下沉积, 成为加速动脉粥样硬化发生的重要因素. TGF- $\beta$  1 信号传导是通过与 TGF- $\beta$  1 受体结合<sup>[7]</sup>,

导致 Smad 因子磷酸化, 进而与 OPG 的激活发生交联, 其水平与冠心病的进展显著相关, 产生效应包括活化粥样斑块内巨噬细胞<sup>[8]</sup>, 增强局部炎症反应, 进而刺激脂质中心面积增大, 细胞外基质降解加速, 因而成为斑块不稳定的重要因素<sup>[9]</sup>. 对常规血糖代谢指标的研究表明, HbA1c、HOMA-IR 随冠状动脉病变的加剧, 其水平呈增高趋势. 糖化血红蛋白及 HOMA-IR 相对于其他指标, 可准确反映较长期血糖控制的程度<sup>[10]</sup>, 目前的研究表明, HbA1c 是独立的冠心病事件危险因素的有效预测指标, 其机制可能在于通过增强胶原纤维强度<sup>[11]</sup>, 降低血红蛋白携氧能力, 导致血管内皮细胞出现缺氧性损伤<sup>[12]</sup>, 因而加速动脉粥样硬化的发生及发展. 分析 OPG 及 TGF- $\beta$  1 与糖代谢指标相关性, OPG 与 FPG、HbA1c、FINS 及 HOMA-IR 显著正相关, TGF- $\beta$  1 与 HbA1c、HOMA-IR 显著正相关. 提示 TGF- $\beta$  1 与 OPG、HbA1c 水平等与冠状动脉并发症的进展密切相关, 对其联合监测对于明确糖尿病心血管系统并发症的发生及进展意义重大.

综上所述, TGF- $\beta$  1、OPG 水平升高是导致 2 型糖尿病心血管并发症的重要因素, 且与 HbA1c、HOMA-IR 显著相关. 同时有必要进行进一步的研究, 明确对该指标进行阻断后释放可以延缓冠状动脉粥样硬化的发生, 为有效监测糖尿病心血管系统并发症的病情变化奠定基础.

### [参考文献]

- [1] 郭晨佳, 李芳. 地理环境因素对糖尿病患者健康的影响[J]. 国外医学(医学地理分册), 2013, 34(4):263 - 266.
- [2] DOMINGUEZ A, GOMEZ C, PALMA J C. Effects of low-level laser therapy on orthodontics: rate of tooth movement,

(下转第 75 页)

察.

### [参考文献]

- [1] ALNEMRI E S, LIVINGSTON D J, NICHOLSON D W, et al. Hmnan ICE/CED-3 protease nomenclature[J]. *Cell*, 1996, 87(2):171.
- [2] GLIMELIUS B, GRONBERG H, JARHULT J, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer[J]. *Acta Oncol*, 2003, 42(5-6):476-492.
- [3] MIZUTANI Y, NAKANISHI H, YAMAMOTO K, et al. Downregulation of Smac/DIABLO expression in renal cell carcinoma and its prognostic significance [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(3):448-454.
- [4] 邢春根, 杨晓东, 周丽英等, 大肠癌细胞辐射敏感相关基因的筛选 [J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2007, 27(4):252-255.
- [5] RODEL C, HAAS J, GROTH A, et al. Spontaneous and r-adiation-induced apoptosis in colorectal carcinoma cells with different intrinsic radiosensitivities: survivin as a radioresistance factor [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(5):1 341-1 347.
- [6] RODEL F, HOFFMANN J, DISTEL L, et al. Survivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic targeted for radiotherapy in rectal cancer[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(11):4 881-4 887.
- [7] ZLOBEC I, STEELE R, COMPTON C C. VEGF as a predictive marker of rectal tumor response to preoperative radiotherapy [J]. *Cancer*, 2005, 104(11):2 517-2 521.
- [8] WU W M, QIU H Z, WU B, et al. Clinical pathologic factors predicting tumor response after preoperative neoadjuvant therapy for rectal cancer [J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2010, 48(5):348-352.
- [9] LIN J Z, ZENG Z F, WU X J, et al. Phase II study of pre-operative radiotherapy with capecitabine and oxaliplatin for rectal cancer and carcinoembryonic antigen as a predictor of pathological tumour response[J]. *J Int Med Res*, 2010, 38(2):645-654.
- [10] YAN H, YU J, WANG R, et al. Prognostic value of Smac expression in rectal cancer patients treated with neoadjuvant therapy[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(1):168-173.
- [11] PAN Z Z, LIN J Z, WAN D S, et al. Smac as a predictive marker of tumor response to preoperative radiotherapy in rectal cancer[J]. *Chinese Journal of Cancer*, 2008, 27(2):178-182.

(2014-06-30 收稿)

(上接第 41 页)

- pain, and release of RANKL and OPG in GCF[J]. *Lasers Med Sci*, 2013, 23(5):412-433.
- [3] WU X Y, WU X P, LUO X H, et al. The relationship between the levels of gonadotropic hormones and OPG, leptin, TGF-beta1 and TGF-beta2 in Chinese adult women[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(17-18):1 296-1 305.
- [4] SOMANI B L, ARORA M M, DATTA S K, et al. Prevalence of unsuspected glucose intolerance in coronary artery disease (CAD) patients: Importance of HbA1c[J]. *Med J Armed Forces India*, 2013, 69(3):222-227.
- [5] ZHAO W, KATZMARZYK P T, HORSWELL R, et al. HbA1c and coronary heart disease risk among diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(2):428-435.
- [6] TENNYSON C, LEE R, ATTIA R. Is there a role for HbA1c in predicting mortality and morbidity outcomes after coronary artery bypass graft surgery[J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 17(6):1 000-1 008.
- [7] CHEN C, LIANG M K, ZHANG H, et al. Relationships between age-related biochemical markers of bone turnover and OPG, TGF-beta1 and TGF-beta2 in native Chinese women[J]. *Endocr Res*, 2013, 17(5):314-323.
- [8] XIE G Q, LEI D D, HE H B, et al. Relationship between serum TGF-beta1, OPG levels and osteoporotic risk in native Chinese women[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 42(3):116-121.
- [9] WU X Y, PENG Y Q, ZHANG H, et al. Relationship between Serum Levels of OPG and TGF-beta with Decreasing Rate of BMD in Native Chinese Women [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 20(13):627-634.
- [10] GUMUS F, POLAT A, SINIKOGLU S N, et al. Use of a lower cut-off value for HbA1c to predict postoperative renal complication risk in patients undergoing coronary artery bypass grafting[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27(6):1 167-1 173.
- [11] ERTEM A G, BAGBanci H, KILIC H, et al. Relationship between HbA1c levels and coronary artery severity in nondiabetic acute coronary syndrome patients [J]. *Turk Kardiyol Dem Ars*, 2013, 41(5):389-395.
- [12] SABA L, IKEDA N, DEIDDA M, et al. Association of automated carotid IMT measurement and HbA1c in Japanese patients with coronary artery disease [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(3):348-353.

(2014-06-07 收稿)