

血清 TNF- α IL-1 β OPG 与 2 型糖尿病合并冠心病的关系探讨

陆卫军, 陈 晖, 刘 伶, 刘红艳, 徐国玲, 颜晓东, 焦 伟, 路文盛, 谭小燕, 胡映玉

基金项目: 广西自然科学基金资助项目(编号: 桂科回 0832018)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院胸心血管外科

作者简介: 陆卫军(1965-), 男, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 冠心病的基础与临床研究。E-mail: david-lwj@163.com

[摘要] 目的 探讨肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)、血清骨保护素(OPG)与2型糖尿病合并冠心病的关系。方法 入选健康个体(对照组)和2型糖尿病合并冠心病患者(冠心病组)各30例, 用ELISA方法测定TNF- α 、IL-1 β 、OPG, 生化法测定血糖及糖化血红蛋白, 并观察组间各指标的变化及相互关系。结果 2型糖尿病合并冠心病组血清空腹血糖、糖化血红蛋白、OPG明显高于对照组(P 均 <0.01), TNF- α 、IL-1 β 高于对照组(P 均 <0.05)。Spearman相关分析显示, OPG与TNF- α 、IL-1 β 呈显著正相关(P 均 <0.01)。结论 血糖、糖化血红蛋白、TNF- α 、IL-1 β 、OPG在2型糖尿病合并冠心病患者中明显增高, OPG与TNF- α 、IL-1 β 改变有关。

[关键词] 2型糖尿病; 冠心病; 肿瘤坏死因子 α ; 白介素-1 β ; 骨保护素

[中图分类号] R 58 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)02-0106-03

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.02.04

Study on the relationship between serum TNF- α , IL-1 β , Osteoprotegerin and type 2 diabetes mellitus with coronary artery disease LU Wei-jun, CHEN Hui, LIU Ling, et al. Department of Cardiovascular Thoracic Surgery, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β), Osteoprotegerin (OPG) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) with coronary artery disease (CAD). **Methods** Thirty healthy individuals (control group), and 30 T2DM patients with CAD (T2DM + CAD) group were selected. ELISA was used for determination of TNF- α , IL-1 β and OPG, biochemistry method for blood glucose and glycosylated hemoglobin, and the data in all groups and the relationship between the factors was observed. **Results** Fasting blood-glucose, glycosylated hemoglobin, OPG in T2DM group were obviously higher than those in control group ($P < 0.01$), and TNF- α , IL-1 β in T2DM group were obviously higher than those in control group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the positive correlation existed between OPG and TNF- α , IL-1 β ($P < 0.01$). **Conclusion** The levels of blood glucose, glycosylated hemoglobin, TNF- α , IL-1 β and OPG in T2MD group increase obviously. The level of OPG was related to the changes of TNF- α and IL-1 β .

[Key words] Type 2 Diabetes mellitus (T2DM); Coronary artery disease; Tumor necrosis factor- α ; Interleukin-1 β ; Osteoprotegerin

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病, 长期高血糖可导致各种组织, 特别是眼、肾、心脏、血管、神经的慢性损害和功能障碍。糖尿病患者冠心病发生的风险明显增加, 糖尿病代谢紊乱导致的炎症反应又与冠心病的发生相关, 而且多种细胞因子参与其中, 包括肿瘤坏死因子 α (TNF- α)^[1-3]、白介素-1 β (IL-1 β)^[2,4]、骨保护素 (OPG)^[5,6]等, 临床资

料表明, 糖尿病及冠心病患者血中 TNF- α 、IL-1 β 、OPG 水平明显增高。本研究观察血清 TNF- α 、IL-1 β 、OPG 在 2 型糖尿病合并冠心病中的变化, 并探讨 OPG 与 TNF- α 、IL-1 β 的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 入选者共 60 例, 分为对照组 (健康个体) 和 2 型糖尿病合并冠心病组 (T2DM + CAD)

组,每组 30 例,年龄均 >40 岁。对照组:男 15 名,女 15 名,平均年龄(57.4 ± 11.21)岁,BMI 为(24.19 ± 2.65) kg/m^2 为健康自愿者。T2DM + CAD 组:男 21 例,女 9 例,平均年龄(65.33 ± 8.35)岁,BMI 为(25.28 ± 3.86) kg/m^2 。糖尿病病程 0 ~ 240(69.17 ± 81.50)个月;冠心病病程 0 ~ 252(44.20 ± 62.10)个月;合并高血压病 19 例。两组性别、年龄、BMI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组有吸烟史者均为 8 例。2 型糖尿病符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准;冠心病诊断标准符合我国 2007 年颁布的《慢性稳定型心绞痛诊断与治疗指南》及美国 ACC/AHA2000 年急性冠脉综合征诊断标准,经冠状动脉造影证实至少有一支主要血管内径狭窄 $\geq 50\%$ 。以上入选者均除外各种急慢性感染性疾病、肿瘤、风湿免疫系统疾病、外科手术及创伤、妊娠、严重肝肾功能不全、严重心力衰竭、糖尿病急性并发症者。

1.2 研究方法 受试者予以 12 h 的禁食,次日清

表 1 两组各项检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	In OPG(pg/ml)	In TNF- α (ng/L)	In IL-1 β (ng/L)
对照组	30	5.36 ± 0.56	5.57 ± 0.43	4.96 ± 0.44	4.73 ± 0.75	1.31 ± 0.60
T2DM + CAD 组	30	8.52 ± 4.96	7.47 ± 2.05	5.53 ± 0.36	5.18 ± 0.82	1.76 ± 0.97
<i>t</i>	-	3.467	4.984	5.422	2.181	2.174
<i>P</i>	-	0.002	0.000	0.000	0.033	0.034

2.2 OPG 与 TNF- α 、IL-1 β 的相关性分析 OPG 与 TNF- α 及 IL-1 β 呈显著正相关(P 均 < 0.01),OPG 与 FPG、HbA1c 无相关性。见表 2。

表 2 2 型糖尿病合并冠心病组 OPG 与其他因素

Spearman 相关分析结果

分析项目	FPG	HbA1c	TNF- α	IL-1 β
<i>r</i>	-0.100	-0.101	0.559	0.682
<i>P</i>	0.601	0.594	0.001	0.000

3 讨论

3.1 2 型糖尿病合并冠心病是糖尿病患者致死的主要原因。糖尿病合并冠心病病理生理较为复杂,与高血糖、高血压病、高脂血症等存在密切关联。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是冠心病的主要病因,炎性反应在动脉粥样硬化形成中发挥着重要的作用,可影响斑块的形成与发展。参与炎症反应的多种细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、OPG 等与 AS 之间的关系密切,糖尿病患者高血糖等代谢紊乱可导致炎症反应的发生,是糖尿病合并冠心病发生的原因之一。

3.2 TNF- α 、IL-1 β 作为重要的细胞因子,由巨噬细

胞产生,参与免疫细胞的激活,促进炎症细胞聚集与粘附,诱发炎症反应。TNF- α 、IL-1 β 与冠心病的发生、发展密切相关。OPG 是破骨细胞分化和激活的一个关键抑制因子,也是骨吸收的必需因子。OPG 广泛存在于各种组织细胞中。在冠心病研究中,OPG 增高作为独立危险因素与冠脉钙化斑块形成、冠脉疾病严重程度及心血管事件相关。糖尿病患者血浆 OPG 水平与大血管、微血管病变相关^[1]。在 2 型糖尿病研究中发现,OPG 可作为全因死亡强有力的预测因子,独立于常见的心血管危险因素、尿微量白蛋白尿等因素^[1]。

1.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 软件包进行数据处理,正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,OPG、TNF- α 、IL-1 β 呈偏态分布,取其自然对数后进行统计分析。组间比较采用 *t* 检验。OPG 与各指标相关性采用 Spearman 分析,相关系数用 *r* 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各项检测指标比较 T2DM + CAD 组血清 FPG、HbA1c、OPG 明显高于对照组(P 均 < 0.01),血清 TNF- α 、IL-1 β 高于对照组(P 均 < 0.05)。见表 1。

胞产生,参与免疫细胞的激活,促进炎症细胞聚集与粘附,诱发炎症反应。TNF- α 、IL-1 β 与冠心病的发生、发展密切相关。OPG 是破骨细胞分化和激活的一个关键抑制因子,也是骨吸收的必需因子。OPG 广泛存在于各种组织细胞中。在冠心病研究中,OPG 增高作为独立危险因素与冠脉钙化斑块形成、冠脉疾病严重程度及心血管事件相关。糖尿病患者血浆 OPG 水平与大血管、微血管病变相关^[1]。在 2 型糖尿病研究中发现,OPG 可作为全因死亡强有力的预测因子,独立于常见的心血管危险因素、尿微量白蛋白尿等因素^[1]。

3.3 本研究结果显示,2 型糖尿病合并冠心病患者血清 FPG、HbA1c、TNF- α 、IL-1 β 、OPG 明显高于对照组,与以往研究一致。Olesen 等^[7]在体外培育的人血管平滑肌细胞中加入 TNF- α ,OPG 水平明显增加,提示 TNF- α 可诱导 OPG 的产生,尤其在 1、2 型糖尿病患者中。此结果提示 TNF- α 在糖尿病患者中 OPG 的增加起到重要作用。Zhang 等^[8]研究显示,OPG 在体外培养的人血管平滑肌细胞中高表达,加入 IL-1 β 培养的平滑肌细胞中 OPG 的表达增高,提示 OPG 合成和(或)分泌由 IL-1 β 所诱导。本

研究显示,OPG、TNF- α 及 IL-1 β 在本组患者中明显增高,OPG 与 TNF- α 及 IL-1 β 呈显著正相关,与以上研究相符。

3.4 目前研究推测,糖尿病患者高血糖可激活晚期糖基化终末产物/晚期糖基化终末产物受体(AGE/RAGE)轴、核因子 κ B 受体活化因子配体/骨保护素(RANKL/OPG)轴、氧化应激作用,从而造成免疫功能紊乱、免疫应激、细胞因子产生失衡,即 TNF- α 、IL-1 β 及其他细胞因子增加^[9]。TNF- α 、IL-1 β 及其他细胞因子增加又促进 RANKL/OPG 轴的激活并相互影响。以上改变导致炎症反应的发生,促进冠状动脉粥样硬化的发生和发展,引起冠心病的发生。

总之,2 型糖尿病合并冠心病患者血清 FPG、HbA1c、TNF- α 、IL-1 β 、OPG 明显升高,OPG 水平随 TNF- α 、IL-1 β 的升高而增高,提示糖尿病患者冠心病发生与之相关。血糖、糖化血红蛋白、OPG、TNF- α 、IL-1 β 可作为 2 型糖尿病合并冠心病高危因素及预测因子,升高的 OPG 与炎症因子如 TNF- α 、IL-1 β 改变有关。

参考文献

- 1 陈 晖,颜晓东. 骨相关蛋白与糖尿病动脉钙化关系的研究进展[J]. 中国临床新医学,2013,6(10):1022-1025.
 - 2 陈 晖,毕会民. 血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、NO 与糖尿病肾病关系探讨[J]. 中国医学文摘·老年医学,2007,16(3):168-169.
 - 3 李了兰. 冠心病患者血清 TNF- α 水平测定的临床意义[J]. 中外医学研究,2012,10(22):57.
 - 4 李 艳,徐 扑,张平安,等. 冠心病患者血清 IL-1 β 、IL-1Ra、IL-1Ra/IL-1 β 比值的监测及临床意义[J]. 临床检验杂志,2004,22(2):131-132.
 - 5 Chen WJ, Rijzewijk LJ, van der Meer RW, et al Association of plasma osteoprotegerin and adiponectin with arterial function, cardiac function and metabolism in asymptomatic type 2 diabetic men[J]. Cardiovasc Diabetol, 2011, 10:67.
 - 6 郭 盛,钟庆华,彭文君,等. 冠心病患者血清 OPG、sRANKL、hs-CRP 表达及其意义[J]. 中国当代医药,2010,17(24):36-37.
 - 7 Olesen P, Ledet T, Rasmussen LM. Rasmussen Arterial osteoprotegerin: increased amounts in diabetes and modifiable synthesis from vascular smooth muscle cells by insulin and TNF- α [J]. Diabetologia, 2005, 48(3): 561-568.
 - 8 Zhang J, Fu M, Myles D, et al. PDGF induces osteoprotegerin expression in vascular smooth muscle cells by multiple signal pathways[J]. FEBS Lett, 2002, 521(1-3):180-184.
 - 9 Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes[J]. J Clin Periodontol, 2013, 40(14):113-134.
- [收稿日期 2013-12-03][本文编辑 杨光 和 韦所苏]

1 陈 晖,颜晓东. 骨相关蛋白与糖尿病动脉钙化关系的研究进展

课题研究·论著

婴幼儿大肠埃希菌性肺炎 177 例临床分析

谢庆玲, 唐晓燕, 甄 宏, 庞智东, 梁卓信, 李伟伟, 包增兰, 陈泓伶, 贺海兰

基金项目: 广西科学研究与技术开发计划项目(编号:桂科攻 0993003B-5;桂科攻 0993003B-30)

作者单位: 530021 南宁,广西壮族自治区人民医院儿科(谢庆玲,唐晓燕,甄 宏,贺海兰); 530021 广西,南宁市妇幼保健院(庞智东,包增兰); 540001 广西,柳州市妇幼保健院(梁卓信); 530022 南宁,广西中医药大学第一附属医院(李伟伟); 530021 南宁,广西医科大学第一临床医学院(陈泓伶)

作者简介: 谢庆玲(1961-),女,大学本科,医学学士,主任医师,研究生导师,研究方向:儿童呼吸系统疾病的诊治。E-mail: qinglingxie@aliyun.com

【摘要】 目的 分析婴幼儿大肠埃希菌性肺炎患儿的临床特征及药敏情况,指导临床肺炎诊治。**方法** 回顾性分析 177 例住院婴幼儿大肠埃希菌性肺炎患儿的临床表现、X 线表现、细菌耐药情况及治疗预后。**结果** 患儿的临床表现主要的症状为咳嗽、咳痰、发热,容易出现呼吸困难。X 线主要表现为片状影或间质渗出。大肠埃希菌多数菌株对泰能、美平、头孢他定、丁胺卡那霉素、左氧氟沙星、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦敏感性高,对大多数 β 内酰胺类抗生素普遍耐药。产超广谱 β 内酰胺酶(ESBLs)菌 33 例,阳性率为 18.6%。痰液培养细菌阳性转阴比较慢,治疗主要以经验疗法和药敏试验结果结合,病程迁延,预后尚好。**结论** 婴幼儿大肠埃希菌肺炎是儿科常见病,临床诊治相对容易。但大肠埃希菌抗菌药物的耐药率高,需引