

· 论 著 ·

# 冠心病患者血清 sCD40L 浓度与胰岛素抵抗

李丽娟, 李 健, 陈 隽

(重庆医科大学附属第二医院内分泌科 400010)

**摘要:**目的 了解冠心病(CHD)患者血清 sCD40L 浓度与胰岛素抵抗的相关性。方法 以 CHD 患者 39 例为 CHD 组,非 CHD 患者 22 例为对照组。检测所有研究对象的血清可溶性 CD40L(sCD40L)、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素、血脂等指标,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。结果 CHD 组三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)浓度与对照组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );CHD 组高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)浓度显著低于对照组( $P<0.05$ );CHD 组血清 sCD40L 浓度、空腹胰岛素、HOMA-IR 明显高于对照组( $P<0.05$ );CHD 组血清 sCD40L 浓度与 HOMA-IR、空腹胰岛素、TG、TC、LDL-C 呈正相关( $P<0.05$ ),与 HDL-C 呈负相关( $P<0.05$ )。结论 CHD 患者血清 sCD40L 水平升高与胰岛素抵抗并存,两者在冠心病、糖尿病的发生、发展中具有一定作用。

**关键词:**冠心病;胰岛素抵抗;血清 sCD40L

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.19.017

中图分类号:R541.4;R446.112

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)19-2588-03

## Serum sCD40L concentration and insulin resistance in patients with coronary heart disease

LI Li-juan, LI Jian, CHEN Juan

(Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**Abstract:** **Objective** To understand the correlation between serum sCD40L concentration and insulin resistance in patients with coronary heart disease(CHD). **Methods** The patients of CHD(39 cases) were selected as case groups, while the patients of non-CHD(22 cases) were selected as control group. Serum sCD40L, fasting blood glucose, fasting insulin, blood lipid were tested for each subject, and homeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-IR) was calculated. **Results** Triglyceride(TG), total cholesterol(TC), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C) concentration of CHD group showed no significant difference comparing with non-CHD group( $P>0.05$ ). High density lipoprotein cholesterol(HDL-C) concentration of CHD group was significantly lower than non-CHD group( $P<0.05$ ). Serum sCD40L concentrations, fasting insulin, HOMA-IR of CHD group was significantly higher than non-CHD group( $P<0.05$ ). According to the data of CHD group, there existed positive correlation between serum sCD40L concentration and HOMA-IR, fasting insulin, TG, TC, LDL-C( $P<0.05$ ), while there existed positive correlation between serum sCD40L and HDL-C ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The elevation of serum sCD40L levels in patients with coronary heart disease coexisted with insulin resistance. Both factors play a very important role in the development of CHD and diabetes mellitus.

**Key words:** coronary heart disease; insulin resistance; serum sCD40L

近年的研究表明,胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)是糖尿病(DM)、冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病, CHD)等疾病的主要病理生理基础<sup>[1-2]</sup>,发生 IR 的分子机制是靶细胞胰岛素受体后信号传导通路的缺陷及胰岛素敏感性降低,而胰岛素受体后的信号通路与炎症因子的信号传导存在交叉作用,因此,认为 IR 是一个慢性亚临床炎症过程<sup>[3]</sup>。CD40-CD40L 相互作用是炎症信号传递的主要途径<sup>[4]</sup>,血清可溶性 CD40L(sCD40L)是由 CD40L 水解而成,其浓度可反映体内 CD40L 水平,进而推测 IR 的发生可能与血清 sCD40L 有关。为此,本研究通过检测冠心病(CHD)患者血清 sCD40L 水平、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素,并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),旨在初步探讨冠心病患者血清 sCD40L 与胰岛素抵抗的相互关系。

### 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 61 例研究对象为本院心血管内科 2009 年 6~9 月行冠脉造影的住院患者,CHD 组:共 39 例,男 29 例,女 10 例;平均年龄(61.9±11.6)岁,体质量指数(BMI)(23.38±3.28)kg/m<sup>2</sup>。入选标准:采用 Judkins 法多体位投照进行选择冠脉造影,左主干、左前降支、左回旋支及右冠状动脉至少 1

支狭窄程度大于或等于 50%者诊断为 CHD;并排除糖尿病、甲状腺功能紊乱、肾上腺功能紊乱、胰腺疾病等影响糖代谢的疾病以及肝肾功能异常、肿瘤患者等。对照组:共 22 例,男 12 例,女 10 例;平均年龄(58.0±11.4)岁,BMI 为(23.89±3.40)kg/m<sup>2</sup>,入选标准:冠脉造影示左主干、左前降支、左回旋支及右冠状动脉狭窄程度小于 50%;并排除糖尿病及其他内分泌代谢疾病、肝肾功能异常、肿瘤患者等。

**1.2 临床资料收集** 测量研究对象身高、体质量、腰围、臀围,询问糖尿病、高血压、高血脂等病史。按照体质量(kg)/身高(m<sup>2</sup>)计算 BMI,腰围(cm)/臀围(cm)计算腰/臀比(WHR)。

**1.3 生化检测** 所有受检查者采血前均禁食 12 h 以上,于 8:00 静息状态下抽取空腹肘静脉血 5 mL,静置 30 min,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液置 eppendorf 管中,-70℃保存待测。同时检测空腹血糖(FBG)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等。血脂由全自动生化分析仪检测,血糖采用氧化酶法测定。

**1.4 血清 sCD40L、空腹胰岛素的测定** 采用 ELISA 法检测血清 sCD40L 水平,试剂盒购自美国 ADL 公司,按试剂盒说明

书操作,由雷勃实验室管理系统 98 Multiskan MK3 酶标仪测定吸光度 OD 值。根据标准品浓度和相应的 OD 值绘制标准曲线,并从中读取待测血清的 sCD40L 浓度值。胰岛素由 SN-695A 型放免  $\gamma$  测量仪测定,试剂盒购自中国原子高科股份有限公司。

**1.5 计算 IR 指数** 采用稳态模式评估(homeostasis model assessment,HOMA)指数作为评价胰岛素抵抗的指标,该指标的计算公式为:HOMA-IR=空腹胰岛素(mIU/L)×空腹血糖(mmol/L)/22.5,该指数越高,胰岛素抵抗程度越严重。

**1.6 统计学方法** 采用 SPSS13.0 统计分析软件。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,并经正态检验及方差齐性检验,组间比较采用  $t$  检验。当方差不齐时,采用校正  $t$  检验。两变量间的相关性采用直线相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 一般情况** 鉴于年龄、BMI、WHR 和血糖对研究的影响,本研究对这 4 个因素进行了质量控制,两组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2 两组 WHR、血脂、HOMA-IR、空腹胰岛素、血清 sCD40L 浓度比较** CHD 组 TG、TC、LDL-C 浓度与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。CHD 组 HDL-C 浓度显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。CHD 组血清 sCD40L 浓度、空腹胰岛素、HOMA-IR 明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

**表 1 两组血脂、HOMA-IR、血清 sCD40L 浓度比较( $\bar{x} \pm s$ )**

指标	对照组	CHD 组	P
TG(mmol/L)	2.17±1.32	1.98±1.15	0.566
TC(mmol/L)	4.90±1.13	4.79±1.37	0.756
HDL-C(mmol/L)	0.98±0.21	0.81±0.32	0.032
LDL-C(mmol/L)	2.84±0.92	2.74±0.85	0.692
HOMA-IR	1.72±0.60	2.25±0.89	0.017
空腹胰岛素(mIU/L)	7.23±1.98	9.24±3.36	0.005
sCD40L(ng/mL)	8.30±6.90	14.43±9.69	0.011

**2.3 CHD 组中 sCD40L 与其余指标的相关性分析** 将 CHD 组的血清 sCD40L 浓度与 HOMA-IR、空腹胰岛素、TG、TC、LDL-C、HDL-C 作相关性分析,结果血清 sCD40L 浓度与 HOMA-IR、空腹胰岛素、TG、TC、LDL-C 呈正相关( $P < 0.05$ ),与 HDL-C 呈负相关( $P < 0.05$ ),见表 2。

**表 2 CHD 组中血清 sCD40L 与血脂、HOMA-IR、空腹胰岛素的相关性分析**

指标	r	P
HOMA-IR	0.738	0.008
空腹胰岛素	0.805	0.020
TG	0.827	0.000
TC	0.819	0.001
HDL-C	-0.710	0.012
LDL-C	0.840	0.000

**3 讨 论**

代谢综合征(metabolic syndrome,MS)主要是由超重或肥

胖、胰岛素抵抗或高胰岛素血症、糖调节受损或 2 型糖尿病、高血压、脂代谢紊乱、动脉粥样硬化(AS)等几种临床异常构成<sup>[5]</sup>。近年研究认为这组疾病的共同病理生理基础是 IR,是一个慢性亚临床炎症过程,炎症递质 CD40-CD40L 参与其发生和发展。近年有研究发现糖耐量减低、2 型糖尿病、MS 和 IR 患者血清 sCD40L 水平增高<sup>[6]</sup>。本研究旨在探讨冠心病患者血清 sCD40L 浓度及其与 HOMA-IR、空腹胰岛素、血脂的关系。结果表明,患者 CHD 组患者血清 sCD40L 浓度高于对照组,说明在 CHD 患者中确实存在血清 sCD40L 水平升高,并且 CHD 患者的血清 sCD40L 浓度与 HOMA-IR、空腹胰岛素、TG、TC、LDL-C 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关。说明 CHD 患者血清 sCD40L 水平升高与 IR、高胰岛素血症并存,且与血脂紊乱密切相关。

冠心病的病变基础是 AS,而 AS 是多种危险因素作用于不同环节所致,如吸烟、血脂异常、高血压等。目前认为动脉粥样硬化是血管壁的慢性炎症,动脉粥样硬化的发生、发展是血管壁的炎症损害和修复,抗炎治疗可以降低冠心病患者发生心脑血管事件的危险<sup>[7]</sup>。CD40-CD40L 作为重要的炎症信号通路,位于细胞因子网络的上游,可调节多种炎症反应,广泛表达于动脉粥样硬化斑块的巨噬细胞、平滑肌细胞、T 淋巴细胞等,参与动脉硬化的启动、发展和动脉斑块的破裂。而循环中的 sCD40L 是由 CD40L 水解而成,可能主要来源于血小板及 T 淋巴细胞,其浓度可反映体内 CD40L 水平,并具有与膜性 CD40L 相同的生物学效应。sCD40L 可作为动脉粥样硬化的炎症标志物<sup>[8]</sup>。有研究显示 sCD40L 与血浆可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)及 E-选择素(sE-slection)呈显著正相关,提示 sCD40L 可能诱导血管内皮细胞、巨噬细胞、平滑肌细胞产生 sICAM-1、血管内皮细胞黏附分子-1 和 sE-slection 等炎症因子<sup>[9]</sup>,刺激许多炎症细胞趋化因子产生。sCD40L 与 CD40 结合后,可诱导白细胞介素(IL)、单核细胞趋化蛋白质(MCP)、巨噬细胞炎性蛋白的生成<sup>[10-11]</sup>,吸引巨噬细胞及淋巴细胞在动脉粥样硬化斑块中聚集引发慢性炎症反应。斑块中 CD40-CD40L 系统表达随着动脉硬化的进展而逐渐增高,其高表达与斑块的不稳定性增加密切相关<sup>[12]</sup>。动物实验亦证实了 CD40L 具有促 AS 的作用<sup>[13]</sup>。正常人群循环中只存在少量 sCD40L,当机体出现免疫系统参与的慢性炎症反应后,循环中 sCD40L 明显增加。本研究亦证实冠心病患者血清 sCD40L 水平较非冠心病患者显著增高。因此,血清 sCD40L 水平可以反映炎症反应程度,并可望成为预测动脉斑块稳定性的指标。

Claudia 等<sup>[14]</sup>发现 IR 患者比低胰岛素分泌患者血清 sCD40L 水平更高,腹型肥胖患者体质量减轻后血清 sCD40L 水平明显降低,说明 IR 和腹型肥胖是导致血清 sCD40L 水平增高的原因,而不是胰岛  $\beta$  细胞功能减低。本研究结果显示 CHD 患者的血清 sCD40L 浓度与 HOMA-IR、空腹胰岛素呈正相关。那么血清 sCD40L 如何引起 IR 呢?胰岛素发挥正常生理作用依赖于胰岛素与其细胞膜受体结合和结合后完整的信号传导。胰岛素受体的下游信号传导主要经过 2 个途径,即磷脂酰肌醇-3-激酶通路和丝裂原活化蛋白激酶依赖的通路。胰岛素受体的下游信号通路的抑制是炎症因子导致 IR 的主要机制。近年的研究也表明,产生 IR 的主要分子机制是非特异性炎症所产生的炎症因子,包括肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、IL-1、IL-6、 $\gamma$  干扰素(INF- $\gamma$ )等,干扰胰岛素受体底物/磷脂酰肌醇-3-激酶(IRS/PI-3K)信号传导通路<sup>[15]</sup>。血清 sCD40L 与

CD40L 结合而诱导产生的炎症因子如 TNF- $\alpha$ 、IL-6、MCP-1, 通过激活 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK)、蛋白激酶 C (PKC) 和 I $\kappa$ B 激酶 (IKK)、细胞因子信号传导抑制蛋白 (SOCS) 4 个丝氨酸/苏氨酸激酶从而抑制胰岛素受体的下游信号通路导致 IR<sup>[16]</sup>。

综上所述, 冠心病患者血清 sCD40L 水平升高与胰岛素抵抗并存, 两者在冠心病、糖尿病的发生和发展中具有一定作用, 因此, 控制血清 sCD40L 水平可能成为防治冠心病、糖尿病甚至代谢综合征的一种新方法。

#### 参考文献:

- [1] Lyod CJ, Law RE, Hsueh WA. Minireview adiposity, inflammation, and atherogenesis [J]. *Endocrinology*, 2003, 144(4):2159.
- [2] 罗志丹, 陈静, 闫振成, 等. 多重危险因素干预与胰岛素抵抗关系的临床研究[J]. *重庆医学*, 2006, 35(9):780.
- [3] Banks WA, Willoughby LM, Thomas DR, et al. Insulin resistance syndrome in the elderly: assessment of functional, biochemical, metabolic, and inflammatory status [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(9):2369.
- [4] Jain A, Ma CA, Liu S, et al. Specific missense mutations in NEMO result in hyper-IgM syndrome with hypohydrotic ectodermal dysplasia [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2(3):223.
- [5] 张小平. 对代谢综合征的再认识[J]. *海南医学*, 2005, 16(10):156.
- [6] Kuppan G, Raj D, Myron DG, et al. Soluble P-selectin and CD40L levels in subjects diabetes mellitus, and metabolic syndrome-urban rural epidemiology study [J]. *Metabolism Clinical and Experimental*, 2006, 55:237.
- [7] 李军. 阿托伐他汀钙对动脉粥样硬化患者血浆 hs-CRP、NO 水平的影响[J]. *医药论坛杂志*, 2007, 28(22):24.
- [8] 彭朝权, 李翠芝, 邹丽媛. 可溶性 CD40L 在评价冠状动脉

粥样硬化斑块易损伤中的意义[J]. *中国病理生理杂志*, 2008, 24(10):1948.

- [9] 曾知恒, 吴海珊. 急性冠状动脉综合征患者血清 sCD40L 和血浆 sICAM-1、sE-selectin 关系的研究[J]. *广西医学*, 2004, 26(11):1591.
- [10] Danese S, Scialfaferri F, Vetrane S, et al. Crucial role of the protein C pathway in governing microvascular inflammation in inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2007, 56(9):1248.
- [11] Verma GM, Bercik P, Motomura Y, et al. CD4 + cell modulation of visceral nociception in mice [J]. *Gastroenterology*, 2006, 288(1):15.
- [12] Fang ZY, Lin R, Yuan BX, et al. Tanshi-none IIA down-regulates the CD40 expression and decreases MMP-2 activity on atherosclerosis induced by high fatty diet rabbit [J]. *Ethnopharmacol*, 2008, 115(2):217.
- [13] Cartichs CD, Eskafi S, Raaz D, et al. Patients with acute coronary syndromes express enhanced CD40 ligand/CD on platelets [J]. *Heart*, 2001, 86(6):605.
- [14] Claudia F, Dulcembre GG, Leonardo R, et al. Relationship between plasma levels of soluble CD40L and insulin sensitivity and insulin secretion status in non-diabetic dyslipidemic patients [J]. *Diabetes Res Clinical Practice*, 2008, 79:48.
- [15] 黄海全. 胰岛素抵抗的炎症机制及治疗策略[J]. *安徽医药*, 2007, 11(1):73.
- [16] Zick Y. Role of Ser/Thr kinases in the uncoupling of insulin signaling [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003, 27(Suppl 3):S56.

(收稿日期:2010-04-18 修回日期:2010-05-09)

(上接第 2587 页)

- 硬化与脑梗死亚型关系的研究[J]. *重庆医学*, 2009, 38(3):297.
- [3] 方文辉, 刘国瑞, 郑文斌, 等. 慢性中耳乳突炎的 HRCT 诊断价值[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2005, 3(3):24.
- [4] 李惠民, 肖湘生, 刘士远, 等. 螺旋 CT 靶扫描对肺部小结节的诊断价值[J]. *临床放射学杂志*, 2001, 20(6):424.
- [5] Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomized controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis [J]. *Lancet*, 2003, 361(9352):107.
- [6] Taschner CA, Leclerc X, Lucas C, et al. Computed tomography angiography for the evaluation of carotid artery dissections [J]. *Front Neurol Neurosci*, 2005, 20:119.
- [7] 刘辉, 梁长虹, 黄飏, 等. MSCTA 在评价颈动脉粥样硬化

斑块形态及溃疡中的应用价值[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2005, 16(9):494.

- [8] Silvenoinen HM, Ikonen S, Soenne L, et al. CT angiographic analysis of carotid artery stenosis: comparison of manual assessment, semiautomatic vessel analysis, and digital subtraction angiography [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28(1):97.
- [9] 王秋霞, 胡道予, 罗敏. 食管鱼刺异物 MSCT 靶重建技术的实验研究[J]. *放射学实践*, 2008, 23(5):558.
- [10] 杨华, 邹利光, 余世勇, 等. 多层螺旋 CTA 与超声对比在颈部动脉疾病的诊断价值[J]. *第三军医大学学报*, 2008, 30(16):1513.

(收稿日期:2010-04-07 修回日期:2010-06-09)