

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.17.014

2 型糖尿病合并冠心病患者血糖波动与冠状动脉病变的相关性研究*

丁林, 吕肖锋[△], 武晋晓, 张星光, 程千鹏

(安徽医科大学北京军区总医院临床学院, 北京 100007)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)合并冠心病(CHD)的患者血糖波动对冠状动脉病变的影响。**方法** 选取 80 例 2013 年 6 月至 2014 年 3 月在北京军区总医院内分泌科住院的 T2DM 患者为研究对象,其中合并 CHD 患者 50 例(CHD&DM 组)。单纯 2 型糖尿病患者 30 例(DM 组)。应用动态血糖监测系统(CGMS)对两组患者行连续 72 h 血糖监测并计算日内平均血糖波动幅度(MAGE)、日间血糖平均绝对差(MODD)、平均餐后血糖波动幅度(MPPGE)、最大血糖波动幅度(LAGE),同时测定血浆高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、血管性假血友病因子(vWF)的水平,比较两组间 HMGB1、vWF 的水平及血糖波动参数,探讨 T2DM 合并 CHD 患者与单纯 T2DM 在血糖波动、HMGB1、vWF 的差异及其在冠状动脉病变中的意义。**结果** CHD&DM 组的病程、MAGE、LAGE、MPPGE、MODD、vWF、HMGB1 水平明显高于 DM 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。按照 Gensini 冠状动脉评分将 CHD&DM 组分为 3 组,其中 A、B、C 3 组的 Gensini 评分差异均有统计学差异($P<0.05$)。C 组及 B 组 MAGE、LAGE、MPPGE、MODD、HMGB1、vWF 水平较 A 组高($P<0.05$),C 组的水平较 B 组高($P<0.05$)。Pearson 相关分析表明:Gensini 评分与 MAGE、LAGE、MODD、MPPGE、vWF、HMGB1、年龄、TC 呈正相关($r=0.267, 0.341, 0.533, 0.529, 0.635, 0.691, 0.226, 0.106, P<0.05$)。多元逐步回归分析发现:Gensini 评分=342.865+35.117MAGE+14.821HMGB1+7.927vWF。**结论** 血糖波动对 DM 合并 CHD 的发病有一定的影响,其机制可能是通过内皮损伤及炎症反应而引起。

[关键词] 糖尿病, 2 型; 冠状动脉疾病; 血糖; 高迁移率族蛋白质类; 血管性假血友病因子

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)17-2344-03

Study on correlation of type2 diabetic combined with blood glucose fluctuations in patients with coronary heart disease and coronary artery lesions*

Ding Lin, Lv Xiaofeng[△], Wu Jinxiao, Zhang Xingguang, Cheng Qianpeng
(Clinical School, the Military General Hospital of Beijing PLA Affiliated to
Anhui Medical University, Beijing 100007, China)

[Abstract] **Objective** To discuss the impact of glucose excursion on coronary artery stenosis in type 2 diabetic patients with coronary heart disease. **Methods** Eighty patients diagnosed with type 2 diabetic during June 2013 to March 2014 were selected as the research cases. 50 cases (28 males and 22 females), aged (61.73±4.36) years were merged with coronary heart disease (group CHD&DM), and 30 cases (male 19 cases and 11 females), aged (62.11±2.65) years were not merged with coronary heart disease (group DM). Continuous glucose monitoring system (CGMS) was used to monitor and calculate the CGMS parameters of all patients in 72 hours, such as mean amplitude of glycemic excursions (MAGE), the largest amplitude of glycemic excursions (LAGE), mean postprandial glucose excursion (MPPGE), absolute means of daily differences (MODD), meanwhile measure the levels of high mobility group proteins (HMGB1) and von willebrand factor (vWF). Comparison of the levels of HMGB1, vWF and blood glucose fluctuation parameters between the two groups was performed, and then analysis of the correlations among blood glucose fluctuation parameters, clinical biochemical and Gensini score was done. **Results** When compared with group DM, levels of disease course, MAGE, LAGE, MPPGE, MODD, HMGB1, vWF in group CHD&DM were higher ($P<0.05$). According to the Gensini scores, CHD&DM group was divided the into A, B, C groups and among the 3 groups, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of MAGE, LAGE, MPPGE, MODD, HMGB1, vWF in group B and C was significantly higher than group B ($P<0.05$), meanwhile, the difference between group C and group B was also statistically significant ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the levels of MAGE, LAGE, MODD, MPPGE, vWF, HMGB1, age, TC in CHD&DM group was significantly related to the Gensini score ($r=0.267, 0.529, 0.533, 0.341, 0.635, 0.691, 0.226, 0.106, P<0.05$). Multiple stepwise regression analysis showed that MAGE, vWF, HMGB1 were dependent risks to Gensini score ($Y=342.865+35.117MAGE+14.821HMGB1+7.927vWF$). **Conclusion** Blood glucose fluctuations have a certain relationship with type 2 diabetic patients merged with coronary heart disease, and the mechanism may be caused by endothelial injury and inflammation.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; coronary artery disease; blood glucose; high mobility group proteins; von willebrand factor

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种多因素相互作用导致的慢性流行病,其发病率逐年上升,已严重危害到人类的健

* 基金项目:国家科技重大专项子课题(2011ZX09307-001-08)。 作者简介:丁林(1988-),住院医师,硕士,主要从事 2 型糖尿病与心血管并发症的相关性。 [△] 通讯作者, Tel:13911555586; E-mail:nfmklvxf@163.com。

康。DM 的慢性并发症有许多免疫炎性因子参与其启动、发生进展,导致血管内皮细胞功能的紊乱,从而促进 DM 合并大血管动脉粥样硬化。冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 简称冠心病,是 2 型糖尿病 (T2DM) 的最常见并发症,其发病率是同年龄非 DM 患者的 2~4 倍,且严重影响到 DM 的预后和生存率^[1]。近年来,随着动态血糖监测系统 (glucose monitoring system, CGMS) 的应用,血糖波动与 DM 大血管并发症的关系逐渐得到人们的重视。血糖波动独立于糖化血红蛋白 (HbA1c) 和餐后高血糖,能全面、真实地反映人体全天的血糖波动情况。本研究通过应用 CGMS 评价患者血糖波动的情况,同时测定血浆高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group proteins, HMGB1) 及血管性假血友病因子 (von willebrand factor, vWF) 水平,探讨 T2DM 患者合并 LHD 患者与单纯 T2DM 患者血糖波动及血浆 HMGB1、vWF 水平的差异,并分析其与 LHD 病变的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 6 月至 2014 年 3 月在安徽医科大学北京军区总医院内分泌科住院的 T2DM 患者 80 例。按照 T2DM 是否合并 CHD 分为 T2DM 合并 CHD 组 (CHD&DM 组, 50 例) 和单纯 T2DM 组 (DM 组, 30 例), 其中 CHD&DM 组, 男 28 例, 女 22 例, 平均年龄 (61.73±4.36) 岁, 病程 (5.95±0.90) 年, 体质指数 (26.11±3.12) kg/m², 收缩压 (138±16) mm Hg, 舒张压 (80±12) mm Hg, 既往使用胰岛素治疗的占 43.4%, 他汀类药物的应用占 63.3%; DM 组, 男 19 例, 女 11 例, 平均年龄 (62.11±2.65) 岁, 病程 (3.62±0.72) 年, 体质指数 (25.74±3.05) kg/m², 收缩压 (127±18) mm Hg, 舒张压 (79±11) mm Hg, 既往使用胰岛素治疗的占 36.6%, 他汀类药物的应用占 56.6%。两组患者年龄、BMI、性别比例、收缩压、舒张压、胰岛素及他汀类药物的应用情况的差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。入选标准: 既往明确诊断为 T2DM, 且患者均符合 1999 年世界卫生组织 WHO 制定的糖尿病诊断标准^[2]; 至少 3 个月内未改变降糖方案; 近 1 个月内未发生急性心肌梗死。排除标准: T1DM、有甲状腺疾病、严重感染及 DM 急性并发症、服用非甾体类药物、服用维生素等抗氧化药物、无心肝肾等重要脏器功能异常。本研究获得安徽医科大学北京军区总医院伦理委员会批准, 入选者均签署知情同意书, 所有研究对象均无亲缘关系。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者的一般资料: 病程、性别、年龄、降糖用药情况、降脂用药情况、血压 (收缩压/舒张压)、身高、体重。入院当天禁食 12 h 后于次日清晨采集肘静脉血约 5 mL, 立即混匀并置于室温静置。新鲜标本测定以下生化指标: 三酰甘油 (triglycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 等用全自动生化分析仪检测, 空腹胰岛素 (Fins) 采用放射免疫法检测, 空腹血糖 (FPG) 采用葡萄糖氧化酶法检测, 糖化血红蛋白 (HbA1c) 采用 DiaSTAT 糖化血红蛋白分析仪 (美国 Bio-Rad 公司) 测定。采用雅培安妥超越血糖仪 (Optium Xceed) 测定指端末梢毛细血管血糖。胰岛素抵抗指数公式 (HOMA-IR) = [空腹血糖 × 空腹胰岛素 / 22.5]^[3]。采用酶联免疫吸附双抗体夹心法定量 (ELISA) 分别测定血浆 vWF 及 HMGB1 的水平 (试剂分别由上海研鑫生物科技有限公司和日本东京 Shino-Test 公司提供, 严格按照试剂盒说明书进行

操作)。

1.2.2 动态血糖监测 所有患者于入院次日佩戴 CGMS 进行连续 72 h 的动态血糖监测。CGMS 通过置于腹部皮下感应探头, 每 5 min 记录患者组织间液葡萄糖浓度, 全天自动记录 288 个血糖值, 以反映血糖的整体水平。CGMS 评估参数: 日内平均血糖波动幅度 (mean amplitude of glycemic excursions, MAGE); 日间血糖平均绝对差 (absolute means of daily differences, MODD); 平均餐后血糖波动幅度 (mean postprandial glucose excursion, MPPGE); 最大血糖波动幅度 (largest amplitude of glycemic excursions, LAGE)。

1.2.3 冠状动脉造影 选择性冠状动脉造影是 CHD 诊断的“金标准”^[4]。采用标准 Judkins 法对患者行右股动脉穿刺并选择性的多体位左右冠状动脉造影, 取足位、头位、水平后前位、左右前斜位等投照, 按照 WHO 标准^[5], 伴 1 支或以上心外膜冠状动脉狭窄大于或等于 50% 判定为合并 CHD。具有丰富经验的心血管医生对结果给予诊断和分析。采用 Gensini 评分标准对冠状动脉造影结果进行评分^[6]: 无狭窄为 0 分, < 25% 为 1 分, 25%~< 50% 为 2 分, 50%~< 75% 为 4 分, 75%~< 90% 为 8 分, 90%~99% 为 16 分, 100% 为 32 分。根据病变节段不同, 单处病变积分与系数乘积为病变部分评分。冠状动脉病变的评分 = 狭窄程度评分 × 病变部位评分, 最终将所有病变评分相加即为 Gensini 积分, 该积分值越高提示病变程度越严重。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析, 各检测数据均进行正态性检验及方差齐性检验。计量资料呈正态分布者以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 非正态分布者以中位数 (四分位间距) 表示, 计数资料采用率表示。正态分布变量的两组间差异比较采用两样本 t 检验, 多组间差异性比较采用方差分析, 两组间率的比较采用 χ^2 检验; 非正态分布变量的两组间差异比较采用 Mann-Whitney U 检验。相关性采用 Pearson 简单相关分析及多元逐步回归分析。方差齐性检验以 $P>0.1$ 为方差齐性标准, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料、动态血糖参数、vWF、HMGB1 比较 两组患者的 TG、TC、LDL-C、HDL-C、FPG、HOMA-IR、HbA1c 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 两组患者病程的差异有统计学意义 ($P=0.022$), 见表 1。CHD&DM 组 MAGE、LAGE、MPPGE、MODD、vWF、HMGB1 水平明显高于 DM 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.2 CHD&DM 组内 3 组间血糖波动、vWF、HMGB1 比较 根据 Gensini 评分将 CHD&DM 分为 3 组, A 组 (18 例): $1 \leq$ Gensini < 20 分; B (15 例) 组: $20 \leq$ Gensini < 40 分; C 组 (17 例): Gensini \geq 40 分。其中 A、B、C 3 组 Gensini 评分差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。C 组及 B 组的 MAGE、LAGE、MPPGE、MODD、HMGB1、vWF 水平较 A 组高 ($P<0.05$), C 组的水平较 B 组的高 ($P<0.05$), 差异均有统计学意义。

2.3 Gensini 评分影响因素 Pearson 相关分析及多元逐步回归分析 以冠状动脉 Gensini 评分为因变量, 其他各指标为自变量, 行 Pearson 相关分析可见: Gensini 评分与 MAGE、LAGE、MODD、MPPGE、vWF、HMGB1、年龄、TC 呈正相关 ($r=0.267, 0.341, 0.533, 0.529, 0.635, 0.691, 0.226, 0.106, P<0.05$)。分别以 vWF、HMGB1 为因变量, 其他各指标为自变量行 Pearson 相关分析结果显示: MAGE、LAGE、MPPGE、MODD 与 vWF 呈正相关 ($r=0.587, 0.428, 0.319, 0.653, P<$

0.05); MAGE、MODD 与 HMGB1 呈正相关 ($r = 0.691$ 、 0.527 , $P < 0.05$)。以 Gensini 评分为因变量,其他各指标为自变量行多元逐步回归分析得回归方程: Gensini 评分 = $342.865 + 35.117\text{MAGE} + 14.821\text{HMGB1} + 7.927\text{vWF}$ 。

表 1 两组一般资料的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	CHD&DM 组($n=50$)	DM 组($n=30$)
HDL-C(mmol/L)	1.13±0.32	1.21±0.19
LDL-C(mmol/L)	2.76±0.87	2.61±0.23
TG(mmol/L)	1.36±0.32	1.28±0.16
TC(mmol/L)	4.62±1.07	5.41±1.24
HOMA-IR	3.67±0.41	3.26±0.68
HbA1c(%)	9.07±0.21	8.76±0.14
FPG(mmol/L)	7.3±1.8	7.6±2.4

表 2 两组患者血糖波动及各试验指标的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	CHD&DM 组($n=50$)	DM 组($n=30$)
MAGE(mmol/L)	5.01±1.27	3.46±1.41
LAGE(mmol/L)	6.23±1.38	5.37±1.43
MPPGE(mmol/L)	3.42±1.35	2.37±0.68
MODD(mmol/L)	2.35±1.48	1.29±0.58
HMGB1(ng/ml)	8.64±1.86	7.01±2.16
vWF(%)	128.72±3.26	95.32±0.72
Gensini 评分(分)	66.00±42.00	—

—:此项无数据。

3 讨论

既往许多大型的流行病学研究证实 HbA1c 是反映血糖控制良好的主要指标和糖尿病慢性并发症预测因子,然而英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)^[7]提出:即使 HbA1c 控制达标,也未能显著降低大血管并发症的风险。以往临床上通过每日多次采集指端末梢血糖来评价血糖的波动性,但该方法在评价全天血糖波动上有明显的局限性。CGMS 弥补了这些不足,能够发现高血糖状态持续时间及峰值、夜间无症状低血糖、黎明现象。

炎症在内皮系统异常的动脉壁发展到动脉粥样硬化的过程中扮演着重要作用,T2DM 是一种亚临床慢性低度炎症疾病,炎症可能是 T2DM 和 CHD 中的共同通路^[8]。一项 Goto Kakizaki(GK)鼠的研究发现,餐后血糖的持续性波动较稳定性高血糖更容易增加炎症反应,促进动脉粥样硬化^[9]。HMGB1 作为一种晚期炎症反应介质,通过与配体结合并激活 NF- κ B 及 MAPKs 途径,参与炎症反应。HMGB1 还可直接在体外刺激产生 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子(TNF)、干扰素(IFN)等,这些炎症因子反过来进一步刺激 HMGB1 的生成,从而不断放大炎症效应^[10]。

vWF 是一种由血管内皮细胞合成的糖蛋白。McCarty 等^[11]提出 vWF 水平可反映内皮细胞的受损情况。vWF 参与动脉粥样硬化的机制可能是:当血管内皮受损伤时,内皮细胞中 vWF 释放入血液中,介导血小板与内皮下胶原纤维的黏附,激活血小板、刺激血管壁平滑肌细胞增生,使血管管腔狭窄进一步加重^[12]。

本研究显示,CHD&DM 组患者的 vWF、HMGB1、

MAGE、LAGE、MPPGE、MODD 水平较 DM 组明显升高($P < 0.05$),提示 CHD&DM 组患者体内的炎症反应、内皮损伤更严重,血糖波动的幅度更剧烈。另外,相关分析显示 CHD&DM 组 Gensini 评分与 MAGE、LAGE、MODD、MPPGE 呈正相关,而与 HbA1c 无相关性,考虑波动性高血糖比持续性高血糖更促进动脉粥样硬化,与以往研究结论相符。通过多元回归分析显示与 Gensini 评分具有最强相关性的变量因素是 MAGE、vWF、HMGB1 且最终进入回归方程,因此 MAGE 的水平可作为预测 CHD 病变程度的一个显著的因素,HMGB1、vWF 的水平可反映 CHD 病变的严重程度。虽然相关分析显示 LAGE、MODD、MPPGE 与 Gensini 评分有一定的相关性,但最终未能进入回归方程,考虑以上指标虽然与血糖波动有关,但其不能全面反映全天的血糖情况。以 Gensini 评分将患者分为 A、B、C 3 组,通过比较可见评分越高,血糖波动、vWF、HMGB1 的水平依次增高($P < 0.05$)。因此,冠状动脉病变越严重,血糖波动的幅度及频次、炎症反应、血管内皮受损程度更严重。分别以 vWF 及 HMGB1 为因变量行简单相关分析得出:血糖波动与 vWF 及 HMGB1 均有相关性,从这一层意义上来说,血糖波动是糖尿病患者体内炎症反应不可或缺的因素,可能是产生了大量氧自由基、活性氧,通过氧化应激损伤血管内皮,诱导 NF- κ B 等信号通路激活内皮细胞表达炎症因子,促进动脉粥样硬化的发生和发展^[13]。

本研究表明血糖持续性异常波动对 T2DM 合并 CHD 有一定的影响。因此,针对血糖波动的危害性,在临床治疗的策略上不仅要控制糖尿病患者的 HbA1c、空腹血糖、餐后血糖的水平,还要兼顾到血糖波动的频次及幅度。通过合理治疗,全面精细地控制患者的血糖,避免血糖频繁波动,从而延缓 DM 患者慢性并发症的发生发展,提高其生活质量,降低病死率。

参考文献

- [1] 吴秀英,李建中,郭建政,等. 2 型糖尿病合并冠心病的相关危险因素[J]. 中国老年学杂志,2012,32(20):4488-4489.
- [2] Alberti KG,Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication; report of a WHO consultation[J]. Diabet Med,1998,15(7):539-553.
- [3] Fabbrini E,Sullivan S,Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease:biochemical,metabolic,and clinical implications[J]. Hepatology,2010,51(2):679-689.
- [4] Maurovich-Horvat P,Ferencik M,Voros SA,et al. Comprehensive plaque assessment by coronary CT angiography[J]. Nat Rev Cardiol,2014,11(7):390-402.
- [5] Heidenreich PA,Trogdon JG,Khavjou OA,et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States a policy statement from the American heart association[J]. Circulation,2011,123(8):933-944.
- [6] Sinning C,Lillpopp L,Appelbaum SA,et al. Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application[J]. Clin Res Cardiol,2013,102(7):495-503.
- [7] Chang CM,Hsieh CJ,Huang JC,et al. Acute and chronic fluctuations in blood glucose levels can increase oxidative stress in type 2 diabetes mellitus[J]. (下转第 2350 页)

I 缺失直接导致 Fli I、COL-1 mRNA 及蛋白表达水平下降,说明 Fli I 的高表达能促进 COL-1 mRNA 及蛋白的表达, COL-1 酶的合成增加使细胞外基质-胶原的分泌减少,从而抑制病理性瘢痕组织的形成。提示转染的 1 型胶原基因核酶可抑制成纤维细胞合成胶原酶,导致瘢痕中胶原含量增加,产生病理性瘢痕组织。

病理性瘢痕组织中 Fli I 表达极低,低浓度的 Fli I 刺激成纤维细胞增殖,使成纤维细胞数量增加,胶原酶合成减少导致胶原等细胞外基质的分泌增加,细胞外基质沉积也增多,可能是病理性瘢痕形成的机制之一。因此,采用基因逆转录的方法得到 Fli I cDNA 基因并与质粒或病毒等基因载体整合,转移至瘢痕成纤维细胞中,经过筛选、培养,得到 Fli I cDNA 的克隆株,采用基因治疗为临床治愈瘢痕提供参考。

参考文献

- [1] 陈振雨,魏爱华,张维娜,等. 病理性瘢痕组织 iNOS 和 5-HT 表达及与其增生和痛痒的关系[J]. 青岛大学医学院学报,2006,42(3):231-234
- [2] 张曦. 角质形成细胞源性蛋白因子在增生性瘢痕形成中的作用研究[D]. 西安:第四军医大学,2008.
- [3] Kopecki Z, Cowin AJ. Flightless I: an actin-remodelling protein and an important negative regulator of wound repair[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(8):1415-1419.
- [4] 刘宝珩. mac 调节增生性瘢痕成纤维细胞的凋亡[D]. 西安:第三军医大学,2013.
- [5] 林伟华,李叶扬,米兰,等. 整合素连接激酶对瘢痕成纤维细胞增殖和分化的影响[J]. 中华整形外科杂志,2014,30(1):45-49.
- [6] 周孝亮. 粉防己碱对兔耳瘢痕增生组织 I、III 型胶原及转化生长因子- β 1 基因表达的调控作用[D]. 南昌:南昌大学,2012.
- [7] 姜笃银,付小兵,盛志勇. 瘢痕组织愈合中成纤维细胞凋亡抗性及其临床意义[J]. 中华外科杂志,2006,56(7):496-498.
- [8] Adams DH. Gender specific effects on the actin-remodelling protein Flightless I and TGF-1 contribute to impaired wound healing in aged skin[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(8):1555-1569.
- [9] Campbell HD, Schimansky T, Claudianos C, et al. (1993). The *Drosophilamelanogaster* flightless-I gene involved in gastrulation and muscledeneration encodes gelsolin-like and leucine-rich repeat domains and is conserved in *Caenorhabditis elegans* and humans[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(23):11386-11390.
- [10] Campbell HD, Fountain S, Young IG, et al. Genomic structure, evolution, and expression of human FLII, a gelsolin and leucine-rich repeat family member; overlap with LLGL[J]. *Genomics*, 1997, 42(1):46-54.
- [11] Davy DA, Ball EE, Matthaei KI, et al. The flightless I protein localizes to actin-based structures during embryonic development[J]. *Immunol Cell Biol*, 2000, 78(4):423-429.
- [12] Gowin AJ, Adams DH, Strudwick XL, et al. Flightless I deficiency enhances wound repair by increasing cell migration and proliferation[J]. *J Pathol*, 2007, 211(5):572-581.
- [13] Adams DH, Strudwick XL, Kopecki Z, et al. Gender specific effects on the actin-remodelling protein Flightless I and TGF-beta1 contribute to impaired wound healing in aged skin[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(8):1555-1569.
- [14] 闫贵春,裴银辉. 瘢痕发生机制研究进展[J]. 中国美容医学,2010,19(8):1251-1255.

(收稿日期:2014-10-25 修回日期:2015-03-28)

(上接第 2346 页)

Acta Diabetol, 2012, 49(Suppl 1):S171-177.

- [8] Jefferis BH, Papacosta O. Interleukin 18 and coronary heart disease: Prospective study and systematic review [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(1):227-233.
- [9] Biscetti F, Ghirlanda G, Flex A. Therapeutic potential of high mobility group box-1 in ischemic injury and tissue regeneration[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2011, 9(6):677-681.
- [10] 拾晴,石彦彦,叶新春,等. 脑梗死合并 2 型糖尿病与血清高迁移率族蛋白 B1 关系的研究[J]. 实用医技杂志, 2014, 21(5):550-551.
- [11] Mccarty OJ, Conley RB, Shentu WA, et al. Molecular imaging of activated von willebrand factor to detect High-Risk atherosclerotic phenotype[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2010, 3(9):947-955.
- [12] 李千会,王彦富,李清贤. 2 型糖尿病并冠心病患者 vWF 水平变化及其与冠脉病变程度、临床相关因素的关系 [J]. 山东医药, 2014, 54(3):60-63.
- [13] 杨静,王敏哲. 血糖波动对心血管内皮影响的新进展[J]. 医学综述, 2011, 17(22):3446-3449.

(收稿日期:2014-10-08 修回日期:2014-12-16)