

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.18.006

新诊 2 型糖尿病患者血小板反应蛋白-1 水平变化及其与发病机制的关系*

边志颖, 孙倩, 胡艳云, 王君, 郝海静, 尹超, 赵新翠
(河北省保定市第一中心医院内分泌三科 071000)

[摘要] **目的** 探讨新诊断 2 型糖尿病(T2DM)患者血清血小板反应蛋白-1(TSP-1)水平变化及其与胰岛素抵抗的关系。**方法** 选取 2016 年 6—9 月于该院就诊的新发 T2DM 患者 51 例(A 组),以及同期门诊体检健康者 49 例(B 组)。监测并比较两组血清 TSP-1、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、纤维蛋白原(FIB)、血压、体质量指数(BMI)等指标,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β),分析 T2DM 患者血清 TSP-1 水平与其他各项指标的相关性。**结果** A 组患者血清 TSP-1 水平高于 B 组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。相关分析显示,TSP-1 与 FPG、FINS、HbA1c、HOMA-IR、LDL-C、FIB 呈正相关($r = 0.691, P = 0.000; r = 0.233, P = 0.020; r = 0.771, P = 0.000; r = 0.605, P = 0.000; r = 0.293, P = 0.017; r = 0.412, P = 0.000$),与 HOMA- β 呈负相关($r = -0.748, P = 0.000$)。Logistics 多元线性逐步回归分析显示,HbA1c、FINS、HOMA- β 、FIB、FPG 是血清 TSP-1 的独立影响因素(回归系数分别为 0.614、0.211、-0.461、0.200、-0.317, $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。**结论** 新诊断 T2DM 患者血清 TSP-1 水平明显升高,且 TSP-1 水平与胰岛素抵抗有关。

[关键词] 糖尿病,2 型;血小板反应蛋白-1;胰岛素抵抗

[中图法分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)18-2418-03

Changes in level of thrombospondins-1 in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus and its relationship with pathogenesis*

BIAN Zhiying, SUN Qian, HU Yanyun, WANG Jun, QIE Haijing, YIN Chao, ZHAO Xincui

(Department of Endocrinology, the First Central Hospital of Baoding, Baoding, HeBei 071000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate changes in serum thrombospondin-1 (TSP-1) level and its relationship with insulin resistance in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 51 cases of patients newly diagnosed with T2DM (group A) and 49 healthy individuals undergoing physical examination (group B) in the hospital from June to September 2016 were collected. Indicators, including serum TSP-1, fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), glycosylated hemoglobin (HbA1c), cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fibrinogen (FIB), blood pressure, body mass index (BMI), insulin resistance index (HOMA-IR) and islet β cell function index (HOMA- β) were monitored and compared between the two groups. And the correlations of TSP-1 with the other indicators were analysed. **Results** The serum level of TSP-1 in the group A was higher than that in the group, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The correlation analysis showed that serum level of TSP-1 was positively correlated with levels of FPG, FINS and HbA1c, HOMA-IR value, levels of LDL-C and FIB ($r = 0.691, P = 0.000; r = 0.233, P = 0.020; r = 0.771, P = 0.000; r = 0.605, P = 0.000; r = 0.293, P = 0.017; r = 0.412, P = 0.000$), and negatively correlated with HOMA- β value ($r = -0.748, P = 0.000$). Stepwise multiple logistics regression analysis showed that HbA1c, FINS, HOMA- β , FIB and FPG were independent factors of serum TSP-1 (regression coefficients were 0.614, 0.211, -0.461, 0.200, -0.317, $P < 0.01$ or $P < 0.05$). **Conclusion** The serum level of TSP-1 is significantly increased in patients newly diagnosed with T2DM, and the TSP-1 level is associated with insulin resistance.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; thrombospondin-1; insulin resistance

血小板反应蛋白(thrombospondins, TSPs)是一组多功能的细胞外基质糖蛋白,参与新生血管生成、细胞增殖、细胞凋亡、一氧化氮-环鸟苷酸(NO-cGMP)依赖性蛋白激酶通路和转化生长因子β(TGF-β)激活等。近年来,TSP-1 在糖尿病领域的相关研究逐渐受到关注。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病(T2DM)的发病机制之一,但与其与 TSP-1 的相关性的研究较少。本研究旨在探讨新诊断 T2DM 患者的 TSP-1 水平变化及其与胰岛素抵抗的关系,以期更深入地了解糖尿病的发病机制,做到早诊断、早治疗,延缓并发症的进展。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6—9 月于本院内分泌三科就诊的新发 T2DM 患者 51 例(A 组),均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,均无糖皮质激素用药史及其他内分泌疾病,其中男 27 例,女 24 例,平均(50.78±11.83)岁。另选同期门诊体检健康者 49 例为健康对照(B 组),其中男 24 例,女 25 例,平均(50.12±9.96)岁。排除标准:1 型糖尿病患者,T2DM 伴有严重急慢性感染的患者,妊娠及哺乳期糖尿病患者,原发性心、肝、肾脏等系统性疾病患者,以及肿瘤疾病患者。所有受试者试验前 1 周均未使用或已停用抗血小板药物、抗凝药物和扩血管药物等。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。本研究获得本院伦理委员会审批,所有受试者或亲属均签署知情同意书。

1.2 方法 由专人测量受试者的身高、体质量、血压,并计算体质量指数(BMI)。所有受试者均空腹 12 h,次日早晨抽取静脉血送检,用 Olympus AU2700 型

全自动生化分析仪检测空腹血糖(FPG)、胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-L)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-L)等指标;采用 Sysmex CA7000 全自动血凝分析仪和配套试剂检测纤维蛋白原(FIB)。高效液相色谱分析法(日本爱科来 HA8180 型糖化血红蛋白分析仪)测定糖化血红蛋白(HbA1c);化学发光法(罗氏 Cobas e601 型全自动电化学发光免疫分析仪)测定空腹胰岛素(FINS)。同时均留取 5 mL 静脉血标本,立即离心分离血清,置于一 70 °C 冰箱保存待测。采用人 TSP-1 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)测定血清 TSP-1 水平。采用稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)与胰岛β细胞功能指数(HOMA-β),HOMA-IR = FPG (mmol/L) × FINS/22.5; HOMA-β = 20 × FINS(mU/L)/(FPG - 3.5)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;TSP-1 与其他指标的相关性分析分别采用 Pearson 相关和 Logistic 多元线性逐步回归分析;以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间基本资料比较 两组性别、年龄、收缩压、舒张压、BMI,以及 TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 1。

2.2 两组 TSP-1、血糖、FIB 水平及胰岛素抵抗情况比较 A 组 TSP-1、FPG、FINS、FIB 水及 HOMA-IR 均高于 B 组,差异有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01),见表 2。

表 1 两组基本临床资料比较

组别	n	性别 (男/女, n/n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)
A 组	51	27/24	50.78±11.83	127.75±15.14	83.24±12.16	25.98±4.18
B 组	49	24/25	50.12±9.96	125.31±11.20	81.02±10.16	25.87±3.93

续表 1 两组基本临床资料比较

组别	n	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
A 组	51	5.19±1.22	1.78±1.22	1.14±0.19	2.64±0.77
B 组	49	5.04±1.02	1.75±0.68	1.17±0.30	2.38±0.68

表 2 两组 TSP-1、血糖、Fib 水平及胰岛素抵抗情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TSP-1(ng/mL)	FPG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HOMA-IR	HbA1c(%)	FIB(g/L)
A 组	51	261.45±35.91	8.63±2.50	8.57±2.55	3.32±1.24	8.18±1.70	2.62±0.58
B 组	49	122.22±11.06*	5.09±0.51*	7.51±1.86#	1.73±0.54*	5.24±0.40*	2.28±0.53*

*: P<0.01, #: P<0.05, 与 A 组比较

2.3 TSP-1 与其他指标的相关性分析 Person 相关分析结果显示, TSP-1 与 FPG、FINS、HbA1c、HOMA-IR、LDL-C、FIB 呈正相关($r=0.691, P=0.000$; $r=0.233, P=0.020$; $r=0.771, P=0.000$; $r=0.605, P=0.000$; $r=0.293, P=0.017$; $r=0.412, P=0.000$), 与 HOMA- β 呈负相关($r=-0.748, P=0.000$), 与 TC、TG 及 HDL-C 无明显相关性($r=0.196, P=0.051$; $r=0.180, P=0.073$; $r=-0.098, P=0.333$)。Logistic 多元线性逐步回归分析结果显示, HbA1c、FINS、HOMA- β 、FIB、FBG 是血清 TSP-1 水平的独立影响因素(回归系数分别为: 0.614、0.211、-0.461、0.200、-0.317, $P<0.01$ 或 $P<0.05$)。

3 讨 论

TSP-1 是一种典型的多功能细胞外基质蛋白, 相对分子质量为 450×10^3 , 属于分泌型多分子钙结合糖蛋白。TSP-1 最初发现于血小板 α 颗粒内, 随后被证明除来源于血小板外, 体内多种细胞均可产生 TSP-1, 如骨母细胞、成纤维细胞、单核细胞、巨噬细胞及肿瘤细胞, 是主要的内源性血管新生抑制物^[1-2]。同时多种肾脏细胞, 包括肾小球系膜细胞、足细胞、肾小管上皮细胞、肾间质成纤维细胞等均可分泌及释放 TSP-1^[3-4]。研究表明, TSP-1 具有多种生物学效应, 包括调节新生血管的形成、细胞的凋亡, 促进血小板的激活与聚集, 参与胚胎发育、组织修复、肿瘤细胞的生长和转移等^[5-6]。TSP-1 连接多种生长因子、蛋白酶、细胞表面受体和细胞外基质蛋白, 调节多种特殊的细胞反应, 包括 TGF- β 激活。随着研究的深入, 关于 TSP-1 在抗肿瘤治疗、缺血组织修复、单克隆抗体、细胞载体方面的研究得到不断进展^[7]。近年来, TSP-1 与糖尿病的相关性引起学界的关注。多项研究表明, 在体内外实验中, TSP-1 参与了糖尿病血管病变的发生、发展过程。SEN 等^[8]发现, 在高糖溶液培养的大鼠足细胞中, TSP-1 基因表达水平明显增加。在糖尿病 Zucker 大鼠的颈动脉及冠状动脉管壁, TSP-1 水平明显增加^[9]。连连^[10]研究发现, TSP-1 在 T2DM 视网膜病变患者血清中表达明显升高, 考虑其参与了糖尿病视网膜病变的发生、发展过程。马宁等^[11]研究显示, TSP-1 在 T2DM 肾病患者血清中表达升高, 考虑其可能参与肾脏病变的病理生理过程, 因此检测血清 TSP-1 对预测糖尿病并发症有一定价值。但对于新诊断未治疗 T2DM 患者血清 TSP-1 水平的研究较少。本研究结果显示, 新诊断 T2DM 患者血清 TSP-1 水平较健康对照明显升高, 与上述国内外研究结果一致, 提示可能在糖尿病发生、发展的早期, TSP-1 已参与其中, 其具体机制有待进一步探讨。

胰岛素抵抗是指机体对一定量的胰岛素生物反

应低于正常水平的现象, 是 T2DM 的致病基础^[12]。研究显示, 胰岛素抵抗在 T2DM 患者中普遍存在, 是 T2DM 的触发基础, 并贯穿了 T2DM 发生、发展的全过程, 其机制复杂^[13-14]。胰岛素抵抗可导致高胰岛素血症^[15], 而高胰岛素血症也被证实是 T2DM 发生的独立危险因素^[16]。胰岛素抵抗也是引起脂代谢异常的重要环节^[17]。本研究显示, TSP-1 与 FPG、FINS、HbA1c、HOMA-IR、LDL-C、FIB 呈正相关, 与 HOMA- β 呈负相关。其中 HbA1c、FINS、HOMA- β 、FIB、FPG 是血清 TSP-1 水平的独立影响因素, 表明 TSP-1 与糖脂代谢紊乱及胰岛 β 细胞功能异常有关, 这些都是胰岛素抵抗发生的基础。推测 TSP-1 可能通过胰岛素抵抗参与了 T2DM 的发生、发展过程。有研究显示, 抑制 TSP-1 的表达可有效地促进胰岛功能的重建^[18], 机制为通过抑制 TSP-1 的表达促进血管化作用, 实现促进组织修复的功能。国外研究还发现, TSP-1 缺乏的小鼠, 胰岛 β 细胞团体积较大, 在葡萄糖刺激下胰岛素(原)生物合成速率下降、胰岛素释放减少, 而应用转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 激活序治疗, 可阻止小鼠糖耐量减低的发生^[19], 其具体的作用机制有待进一步研究。以上结论均说明 TSP-1 水平与胰岛素抵抗相关, TSP-1 可能参与了 T2DM 的发生、发展过程。

综上所述, 本研究发现 TSP-1 水平在新诊断 T2DM 患者中明显升高, TSP-1 与糖尿病发生相关, 是糖尿病的危险因素, 且发病机制与胰岛素抵抗有关。因此, TSP-1 对糖尿病的发生、发展有重大的临床意义, 进一步研究及探讨其发病机制, 对疾病早期发现、早期治疗, 延缓疾病进展具有很好的临床价值。

参考文献

- [1] GUTIERREZ L S. The role of thrombospondin 1 on intestinal inflammation and carcinogenesis[J]. *Biomark Insights*, 2008, 3(3): 171-178.
- [2] 卢景奎, 龚立峰, 马桂香, 等. 系膜增生性肾小球肾炎患者血小板反应蛋白-1 的检测及其临床意义[J]. *中国煤炭工业医学杂志*, 2012, 15(12): 1839-1842.
- [3] MA Y, HALADE G V, LINDSEY M L. Extracellular matrix and fibroblast communication following myocardial infarction[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2012, 5(6): 848-857.
- [4] TANAKA T, NANGAKU M. Angiogenesis and hypoxia in the kidney[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(4): 211-222.
- [5] ROJAS A, CHANG F C, LIN S L, et al. The role played by perivascular cells in kidney interstitial injury[J]. *Clin Nephrol*, 2012, 77(5): 400-408.
- [6] BIGE N, SHWEKE N, BENHASSINE S, et al. Thrombospondin-1 plays a profibrotic and pro-inflammatory role during ureteric obstruction[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(12): 1226-1238.

参考文献

- [1] LEDOWSKI T, PREUSS J, KAPILA R, et al. Skin conductance as a means to predict hypotension following spinal anaesthesia[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2008, 52(10):1342-1347.
- [2] SU C F, KUO T B, KUO J S, et al. Sympathetic and parasympathetic activities evaluated by heart-rate variability in head injury of various severities[J]. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116(6):1273-1279.
- [3] 富路, 池洪杰. 心率变异性的应川及评价[J]. *中国实用内科杂志*, 2001, 21(5):269-271.
- [4] ANTONIUCCI M E, COLIZZI C, ARLOTTA G, et al. Dynamic right ventricular outflow obstruction: a rare cause of hypotension during anesthesia induction[J]. *Int J Surg Case Rep*, 2017, 41:30-32.
- [5] BARRON H V, LESH M D. Autonomic nervous system and sudden cardiac death[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 27(5):1053-1060.
- [6] 杨如山, 罗正义, 宗尧庆. 268 例高血压病心率变异性分析[J]. *徐州医学院学报*, 2004, 24(1):25-27.
- [7] SANTAS E, DE LA ESPRIELLA-JUAN R, MOLLAR A, et al. Echocardiographic pulmonary artery pressure estimation and heart failure rehospitalization burden in patients with acute heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 241:407-410.
- [8] 杨斌, 宋晓华. 脉搏指示连续心排量在老年患者围手术期临床应用进展[J]. *老年医学与保健*, 2017, 23(1):58-60.
- [9] PARK M H. Advances in diagnosis and treatment in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2008, 71(2):205-213.
- [10] GALIÈ N, HOEPER M M, HUMBERT M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension; the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European respiratory society (ERS), endorsed by the International society of heart and lung transplantation (ISHLT)[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(20):2493-2537.
- [11] 谢微波, 王永红, 张明军, 等. 重庆市 9528 名体检人群高尿酸血症现状及脂代谢异常、高血压、体重超标关系的研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2008, 33(7):843-846.
- [12] JAKOLA A S, REINERTSEN I, SELBEKK T, et al. Three-dimensional ultrasound-guided placement of ventricular catheters[J]. *World Neurosurg*, 2014, 82(3/4):536.e5-536.e9.
- [13] 高翔. 重度功能性三尖瓣关闭不全心室形态及血流动力学研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2013.
- (收稿日期:2018-01-04 修回日期:2018-03-06)
- (上接第 2420 页)
- [7] 张永兴. 血小板反应蛋白 1/2 及类似物调节血管化的分子基础和临床应用进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(9):1669-1673.
- [8] SEN S, CHEN S, FENG B, et al. Renal, retinal and cardiac changes in type 2 diabetes are attenuated by macitentan, a dual endothelin receptor antagonist[J]. *Life Sci*, 2012, 91(13/14):658-668.
- [9] STENINA O I, KRUKOVETS I, WANG K, et al. Increased expression of thrombospondin-1 in vessel wall of diabetic Zucker rat[J]. *Circulation*, 2003, 107(25):3209-3215.
- [10] 连莲. 2 型糖尿病视网膜病变患者血清血小板反应蛋白-1 和高敏 C 反应蛋白的变化及临床意义[J]. *临床医药实践*, 2016, 25(7):513-515.
- [11] 马宁, 徐宁, 尹冬, 等. 2 型糖尿病肾病患者血清血小板反应蛋白-1 的临床意义[J]. *临床医药实践*, 2015, 24(2):112-141.
- [12] 冯洪涛, 李红普. 胰岛素抵抗与 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化风险的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2016, 45(36):5170-5172.
- [13] 周全, 黄绍鹏, 杨锡仪. 综合治疗对初发肥胖 2 型糖尿病炎症因子的影响[J]. *实用糖尿病杂志*, 2016, 12(4):42-43.
- [14] 王仁山, 王晔华. 胰岛素抵抗的成因[J]. *实用糖尿病杂志*, 2016, 12(6):60-62.
- [15] KIM S H, REAVEN C M. Insulin resistance and hyperinsulinemia: you can't have one without the other[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(7):1433-1438.
- [16] 钟志标, 池莲祥, 聂本遂, 等. 正常血糖-高胰岛素血症的研究进展[J]. *医学综述*, 2012, 18(3):418-420.
- [17] 芮欣忆, 阮晓楠, 周先锋, 等. 浦东新区某社区居民糖代谢状况及糖代谢正常人群空腹胰岛素水平与血糖, 血脂, 血压, 血脂和肥胖的相关性[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2016, 24(10):741-745.
- [18] OLERUD J, JOHANSSON M, LAWLER J, et al. Improved vascular engraftment and graft function after inhibition of the angiostatic factor thrombospondin-1 in mouse pancreatic islets[J]. *Diabetes*, 2008, 57(7):1870-1877.
- [19] OLERUD J, MOKHTARI D, JOHANSSON M, et al. Thrombospondin-1: an islet endothelial cell signal of importance for β -cell function[J]. *Diabetes*, 2011, 60(7):1946-1954.
- (收稿日期:2018-01-02 修回日期:2018-03-10)