

·临床研究·

本文引用:林湘东,向茗,黄惠勇.糖尿病合并冠心病不同中医证型与血清脂联素、超敏C反应蛋白水平相关性研究[J].湖南中医药大学学报,2017,37(10):1106-1109.

糖尿病合并冠心病不同中医证型与血清脂联素、超敏C反应蛋白水平相关性研究

林湘东¹,向茗^{2*},黄惠勇^{2*}

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007;2.湖南中医药大学,湖南长沙410208)

[摘要] **目的** 观察糖尿病合并冠心病患者不同中医证型血清脂联素(adiponectin, APN)和超敏C反应蛋白(hypersensitive3 C-reactive protein, hs-CRP)的水平,了解APN和hs-CRP在糖尿病合并冠心病不同证型患者中的变化规律。**方法** 收集符合糖尿病合并冠心病西医诊断标准和中医诊断标准的气阴两虚组、痰浊闭阻组患者各30例,正常对照组30例,检测患者和正常人群血清APN、hs-CRP水平和FPG、TC、TG、LDL、HDL、HbA1c水平,运用统计学方法分析组间差异及指标之间的相关性。**结果** 对照组APN和hs-CRP值分别为(10.73±1.44) μg/mL和(1.14±0.31) mg/L,气阴两虚组APN和hs-CRP值分别为(6.72±1.22) μg/mL和(3.91±2.75) mg/L,痰浊闭阻组APN和hs-CRP值分别为(7.41±1.26) μg/mL和(6.92±3.38) mg/L。气阴两虚组和痰浊闭阻组APN较对照组明显降低,差异有显著统计学意义($P<0.01$),气阴两虚组和痰浊闭阻组hs-CRP较对照组明显升高,差异有显著统计学意义($P<0.01$),气阴两虚组APN、hs-CRP水平低于痰浊闭阻组,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** APN和hs-CRP与糖尿病合并冠心病气阴两虚证关系密切。APN和hs-CRP血清水平对糖尿病合并冠心病中医治疗有参考意义,应特别注意益气养阴。APN和hs-CRP对糖尿病合并冠心病辨证分型具有一定参考价值。

[关键词] 糖尿病合并冠心病;气阴两虚;痰浊闭阻;APN;hs-CRP;相关性

[中图分类号]R256.2;R541.4 **[文献标志码]**B **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.010.015

Relationship Between TCM syndromes with APN and hs-CRP Levels in Diabetes Mellitus Patients with Coronary Heart Disease

LIN Xiangdong¹, XIANG Ming^{2*}, HUANG Huiyong^{2*}

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410000, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] **Objective** To observe the levels of blood serum adiponectin (APN) and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP), illuminate the relationship between TCM syndromes with APN and hs-CRP Levels in diabetes mellitus (DM) patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** 60 patients (deficiency of Qi-Yin group and blockade of phlegm-turbidity group) and 30 normal people (normal control group) were collected according to the diagnostic criteria of DM with CHD Western medicine and TCM. The levels of blood serum APN, hs-CRP, FPG, TC, TG, LDL, HDL and HbA1c were tested in all groups, and the relationship between indicators and all groups were analyzed by the statistical method. **Results** The levels of APN and hs-CRP in control group were (10.73±1.44) μg/mL and (1.14±0.31) mg/L, respectively. The levels of APN and hs-CRP in deficiency of Qi and Yin group were (6.72±1.22) μg/mL and (3.91±2.75) mg/L, respectively. The levels APN and hs-CRP in blockade of phlegm-turbidity group were (7.41±1.26) μg/mL and (6.92±3.38) mg/L, respectively. The APN an

[收稿日期]2017-06-19

[基金项目]国家自然科学基金面上项目(81373551)。

[作者简介]林湘东,男,医师,硕士,研究方向:中医药防治糖尿病。

[通讯作者]*黄惠勇,男,教授,博士生导师,E-mail:tony427000@aliyun.com;向茗,女,医学硕士,E-mail:75764562@qq.com。

d hs-CRP in deficiency of Qi-Yin group and blockade of phlegm-turbidity group were significantly lower than the control group, there was significant difference (all $P < 0.01$), and the levels of APN and hs-CRP in deficiency of Qi and Yin group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** The deficiency of Qi and Yin syndrome was closed related with APN, hs-CRP in DM patients with CHD. Therefore, APN and hs-CRP have some reference value for syndrome differentiation and treatment of DM with CHD.

〔**Keywords**〕 diabetes mellitus with coronary heart disease; deficiency of Qi-Yin; blockade of phlegm-turbidity; APN; hs-CRP; correlation

冠心病(coronary heart disease, CHD)是糖尿病的主要大血管并发症,约有 55%的成人糖尿病患者并发了冠心病。研究表明与非糖尿病人群相比,糖尿病患者 CHD 的死亡风险升高 3~5 倍,和非糖尿病的心肌梗死者相差无几^[1]。许多研究表明,脂联素(adiponectin, APN)^[2]、超敏 C 反应蛋白(hypersensitive3 C-reactive protein, hs-CRP)^[3]与糖尿病、冠心病高度相关,APN、hs-CRP 与糖尿病合并冠心病的相关性研究已经取得了不错的成果^[2-8],提示 APN、hs-CRP 可以考虑作为糖尿病合并冠心病辨证分型的客观指标及疗效、预后参考依据。本研究采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 APN、hs-CRP 水平,探讨其与糖尿病合并冠心病中医证型可能存在的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2013 年 3 月至 2014 年 3 月在湖南中医药大学第一附属医院内分泌科门诊及住院部所有符合纳入标准的患者 60 例,体检科体检结果为健康的人群 30 例。按病例收集来源分为痰浊闭阻组、气阴两虚组和正常对照组,每组 30 例。其中痰浊闭阻组男 17 例,女 13 例,平均年龄(55.56±9.81)岁;气阴两虚组男 15 例,女 15 例,平均年龄(64.21±11.58)岁。对照组男 16 例,女 14 例,平均年龄(53.53±8.04)岁。

1.2 病例选择标准

1.2.1 糖尿病诊断标准 符合 1999 年 WHO 糖尿病的诊断及分类标准^[9]:(1)空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L;(2)75 g 口服葡萄糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L;(3)有典型高血糖症状或高血糖危象的患者,随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L。冠心病诊断标准^[10]:胸痛患者应结合年龄、性别和存在冠心病危险因素,根据疼痛发作的特点来推测冠心病的可能性,并进一步在综合病史和相关检查结果的基础上作出诊断和危险分级。诊断无症状性冠心病是依据静息、动态心电图或平板试验提示患者存在心肌缺血,排除其他原因,而又伴有冠心病危险因素。冠脉造影或加做

血管超声显像可明确诊断,亦可参考无创性的冠脉 CT 造影。

1.2.2 中医诊断标准^[11-12] 参照 2002 年卫生部药政司《中药新药临床研究指导原则》和 2007 年中华中医药学会糖尿病分会《糖尿病中医防治指南》的有关标准:(1)口渴多饮,消谷善饥,尿多而甜,形态渐见消瘦。(2)胸部闷痛,甚则胸痛彻背;轻者仅感胸闷憋气,呼吸欠畅。(3)心电图检查有缺血性改变或运动试验阳性。中医辨证分型:具备 2 个主症以上,或 1 个主症和 2 个次症结合舌脉象即可判定相应证型。(1)气阴两虚^[11-12] 主症:倦怠乏力、心悸怔忡、胸闷胸痛、口渴喜饮。次症:自汗盗汗、腰膝酸软、五心烦热,失眠多梦,溲赤便秘。舌象:舌红少津,舌体胖大,苔薄或花剥。脉象:脉弦细或细数。(2)痰浊闭阻^[11-12] 主症:心悸怔忡、胸闷胸痛,气短,头晕。次症:肢体重着,形体肥胖,痰多。舌象:舌淡胖,苔白腻。脉象:脉弦滑。

1.2.3 排除标准 严重心律失常,心肌梗死,猝死病因不明,脑卒中急性期,糖尿病急性并发症的患者;入院前两周内服用降脂药者。

1.3 检测方法

(1)血糖检测:对于未明确糖代谢状况患者,进行 OGTT,记录空腹及餐后 2 小时血糖结果;已诊断糖尿病患者,记录入院后随机、空腹血糖各 1 次。(2)血清 APN、hs-CRP。(3)血脂检测:血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。脂联素测定方法:采用酶联免疫法(ELISA 法),按试剂盒说明进行操作检测。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件包建立数据库;计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示;均数比较,先进行方差齐性检验,方差齐时,两组间均数比较采用 Independent-samples T 检验;多组均数比较,方差分析两两比较采用 q 检验,均数比较采用 One-Way ANOVA 的 LSD 法;方差不齐时,采取 Tamhane's T2、Dunnet's T3 法。指标之间的相关性分析采用线性相关分析。

2 结果

2.1 各组生化指标比较

与对照组比较,气阴两虚组和痰浊闭阻组 TC、LDL、FPG、HbA1c 升高,差异有显著统计学意义

($P<0.01$),痰浊闭阻组 TG 亦升高,差异有统计学意义($P<0.05$),气阴两虚组和痰浊闭阻组 HDL 降低,差异有显著统计学意义($P<0.01$);痰浊闭阻组 TG 水平高于气阴两虚组,痰浊闭阻组 HbA1c 低于气阴两虚组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组生化指标比较

($n=30, \bar{x}\pm s$)

组别	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	HDL/mmol·L ⁻¹	LDL/mmol·L ⁻¹	FPG/mmol·L ⁻¹	HbA1c/%
对照组	4.35±1.26	2.18±0.62	1.39±0.21	2.39±0.58	4.56±1.3	5.49±0.3
气阴两虚组	5.61±1.42**	2.35±1.16	1.22±0.33**	2.86±0.73**	10.08±3.81**	9.48±2.5**
痰浊闭阻组	5.38±1.12**	3.09±1.52*☆	1.26±0.22**	2.67±0.72**	10.82±3.56**	8.47±1.3***

注:与对照组比较 * $P<0.05$,** $P<0.01$;与气阴两虚组比较 ☆ $P<0.05$ 。

2.2 APN 和 hs-CRP 水平比较

气阴两虚组和痰浊闭阻组 APN 较对照组明显降低,差异有显著统计学意义($P<0.01$);气阴两虚组和痰浊闭阻组 hs-CRP 较对照组明显升高,差异有显著统计学意义($P<0.01$)。气阴两虚组 APN 水平低于痰浊闭阻组,差异有统计学意义($P<0.05$),hs-CRP 水平低于痰浊闭阻组,差异有显著统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 2 各组血清 APN、hs-CRP 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	APN/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	hs-CRP/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
对照组	30	10.73±1.44	1.14±0.31
气阴两虚组	30	6.72±1.22**	3.91±2.75**
痰浊闭阻组	30	7.41±1.26**▲	6.92±3.38**▲▲

注:与对照组比较 ** $P<0.01$;与气阴两虚组比较 ▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$ 。

2.3 相关性分析

APN 与 HbA1c 呈负相关,差异有显著统计学意义($P<0.01$),与 HDL 呈正相关,有统计学意义($P<0.05$),与 FPG、TC、TG、LDL 呈负相关,无统计学意义($P>0.05$);hs-CRP 与 HbA1c、FPG、TC、TG 呈正相关,无统计学意义($P>0.05$),与 LDL 呈正相关,与 HDL 呈负相关,有统计学意义($P<0.05$);APN、hs-CRP 两者之间呈负相关性,无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 APN、hs-CRP 与实验室指标的相关性分析

项目	APN		hs-CRP	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
HbA1c	-0.522	0.007	0.445	0.212
FPG	-0.214	0.139	0.187	0.156
TC	-0.308	0.135	0.325	0.236
TG	-0.184	0.378	0.274	0.089
HDL	0.484	0.014	-0.411	0.015
LDL	-0.337	0.099	0.550	0.049
hs-CRP	-0.219	0.093		

3 讨论

APN 由 Arita 等^[13]命名,是一种细胞因子,主要由脂肪组织分泌,具有多种生物作用,如改善胰岛素敏感性、调控糖类和脂肪代谢、抗炎和延缓动脉粥样硬化等^[14]。研究表明,脂联素能结合特异性受体,依靠腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路增加脂肪酸氧化,降低游离脂肪酸水平而改善胰岛素抵抗^[15]。另外,APN 还可经过 cAMP-PKA 通路使 TNF- α 刺激的 NF- κ B 途径受到特异性抑制,减少血管 VCAM-1、E-选择素及 ICAM-1 的 mRNA,从而降低血管疾病的发生率^[16]。hs-CRP 是一种最有价值的急性时相蛋白,是人体感染的一个重要炎症标志物。作为主要炎症因子,hs-CRP 虽然没有特异性,但其与感染性疾病、心脑血管疾病的发生及发展密切相关^[17-18]。hs-CRP 有以下明确的生理作用:(1)利用经典通路激活补体,继而炎症介质被释放,黏附和吞噬细胞反应加强,靶细胞被溶解;(2)对淋巴细胞和单核细胞产生作用,使淋巴细胞坏死、增生,促使淋巴因子生成,促进抑制性 T 淋巴细胞增生,也加强了吞噬细胞的吞噬作用;(3)与 RAF 结合,抑制血小板释放反应,抑制血小板聚集,妨碍血小板收缩血块,减少炎症;(4)结合染色体,清除坏死组织里的细胞 DNA,与细胞凋亡相关^[19-20]。

在本研究中,与正常对照组相比,气阴两虚组和痰浊闭阻组患者血清 APN 水平显著降低,hs-CRP 水平显著升高,这与刘洪书等^[2]的研究结论是一致的。APN 显著降低和 hs-CRP 显著升高强烈提示着糖尿病合并冠心病患者的胰岛 β 细胞功能严重衰退,机体内存在着糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗和慢性炎症等病理状态。因此,提高 APN 和降低 hs-CRP 水平,对于延缓糖尿病合并冠心病患者的病情发展,纠正糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗和慢性炎症等病理状态有着重要意义。当前,脂联素的研究多集中在机

体内源性水平的检测上,有关于外源性脂联素的研究则较为少见。马彦卓^[21]等人发现外源性 APN 如果在再灌注前使用,并不能保护 1 型糖尿病小鼠早期 MI/R 心肌的受损,但可减少其晚期 MI/R 的心肌损伤。临床上尚没有常规开展人血清脂联素的测定,其正常范围亦没有得到确定,APN 作为外源性补充药物的应用还比较遥远。hs-CRP 已经广泛应用于临床检验,本研究所测定的正常范围为 0~5 mg/L,但是临床上尚没有一个绝对的固定值用来预测心血管病的风险,且没有针对降低 hs-CRP 水平的药物。基于此种情况,广泛开展人血清脂联素的测定,研发人可用的外源性 APN 和有明确降低 hs-CRP 水平作用的药物,具有积极的临床意义。

本研究亦对 APN、hs-CRP 与相关实验室指标的相关性进行了分析,结果显示:APN 与 HbA1c 呈负相关,与 HDL 呈正相关,有统计学意义($P < 0.05$),与 FPG、TC、TG、LDL 呈负相关,无统计学意义($P > 0.05$);hs-CRP 与 HbA1c、FPG、TC、TG 呈正相关,无统计学意义($P > 0.05$),与 LDL 呈正相关,与 HDL 呈负相关,有统计学意义($P < 0.05$);APN、hs-CRP 两者之间呈负相关性,无统计学意义($P > 0.05$)。表明在糖尿病合并冠心病患者中,HbA1c 水平越高,APN 越低;HDL 水平越低,APN 越低;Hs-CRP 越高,APN 越低。同时,LDL 水平越高,hs-CRP 越高,HDL 水平越低,hs-CRP 越高。此结果证实了 APN 的调控糖类和脂肪代谢、抗炎和延缓动脉粥样硬化作用,而 Hs-CRP 与 LDL、HDL 的相关关系可能受到糖尿病引起的血脂紊乱和慢性炎症等因素影响,需进一步扩大样本数量和排除干扰因素验证。此结果亦提示血清低 APN 水平和高 hs-CRP 水平与糖尿病合并冠心病病情严重程度相关。

本研究结果还发现,气阴两虚型的 APN 水平低于痰浊闭阻型,hs-CRP 水平亦低于痰浊闭阻型。叶子等^[22]的研究表明 APN 水平在气阴两虚组较低,与本研究结果较为一致。hs-CRP 水平与病情属实者,特别是以痰浊为主者密切相关。由此推测糖尿病合并冠心病患者经历了因实致虚的过程,气阴两虚型患者糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗较痰浊闭阻型严重,慢性炎症反应较痰浊闭阻型轻。结果提示 APN、hs-CRP 与糖尿病合并冠心病气阴两虚证关系密切,糖尿病合并冠心病中医治疗应特别注意益气养阴。但是,由于本研究收集的病例较少,类似的研究不多,可参考的文献资料欠缺,此统计结果是否与实际情况真正一致还有待大样本的临床研究加以检验。

参考文献:

- [1] 陈灏珠.实用内科学[M].13 版.北京:人民卫生出版社,2009:1043.
- [2] 刘洪书,王思波.2 型糖尿病并发冠心病患者血清脂联素、TNF- α 和 hs-CRP 检测的临床意义[J].淮海医药,2009,27(3):212-213.
- [3] Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study[J]. Circulation, 2003, 108(4): 414-419.
- [4] 李 莉.脂联素与动脉粥样硬化斑块稳定性的关系及影响脯氨酰 4-羟化酶表达的机制[D].济南:山东大学,2010.
- [5] 张书灵,王耀辉.冠心病合并 2 型糖尿病患者血清 C 反应蛋白水平观察[J].实用全科医学,2008,6(2):143-144.
- [6] 潘高峰.C 反应蛋白、糖化血红蛋白与低密度脂蛋白水平在糖尿病并发冠心病中的意义[J].航空航天医药,2010,21(7):1088-1089.
- [7] 张淑贞,卢秀兰,欧丽丽,等.糖尿病合并冠心病患者高敏 C 反应蛋白与血小板参数的相关性研究[J].中国医药导报,2012,9(6):60-61.63.
- [8] 钟传军,陈细香.2 型糖尿病及并发冠心病患者高敏 C 反应蛋白水平的变化[J].数理医药学杂志,2009,22(2):166-167.
- [9] 中华医学会糖尿病学会.中国 2 型糖尿病防治指南:2010 年版[M].北京大学医学出版社,2011.
- [10] 中华医学会.临床诊疗指南.心血管分册[M].北京:人民卫生出版社,2009.
- [11] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [12] 中华中医药学会.糖尿病中医防治指南[M].北京:中国中医药出版社,2007.
- [13] Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity.[J]. Biochem-Biophys Res Commun, 1999, Apr,2257(1):79-83.
- [14] 姜 博,赵璧君,程 亮,等.脂联素的生物学作用及临床应用[J].心脏杂志,2013(1):90-92.
- [15] Yamauchi T, Kadowaki T. Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases [J]. International Journal of Obesity, 2008, 32 Suppl 7(7):S13.
- [16] 自加吉,邓 刚.脂联素研究进展[J].四川解剖学杂志,2010,18(2):27-31.
- [17] Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease,stroke, and mortality:an individual participant meta-analysis[J]. Lancet, 2010,375(9709):132-140.
- [18] Chun-lin, You-rui, Xiao-hong, et al. Relationship between coronary atherosclerosis plaque characteristics and high sensitivity C-reactive proteins, interleukin-6[J].中华医学杂志(英文版),2011,124(16):2452-2456.
- [19] 李 博.C 反应蛋白与高血压病的研究进展[J].南昌大学学报医学版,2010,50(6):107-110.
- [20] Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update[J]. J Clin Invest, 2003, Jul, 112(2):299.
- [21] 马彦卓.1 型糖尿病缺血/再灌注心肌损伤性增加的新机制:脂联素抵抗及低脂联素血症[D].西安:第四军医大学,2012.
- [22] 叶 子,钟达锦.代谢综合征患者瘦素脂联素 TNF- α 与中医辨证分型及兼症的关系[J].中华中医药学刊,2006,24(12):2254-2256.