

纤溶酶原激活物抑制剂-1 与糖尿病足发病关系的研究

吕高友 张沈洁 郭凤红 李曦光

[摘要]目的:探讨纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)与糖尿病足(DF)发病的关系,为DF的防治提供依据。方法:42例DF患者为DF组,38例糖尿病(DM)无DF患者为DMNDF组,45名体检健康者为对照组,比较3组间PAI-1、糖基化血红蛋白(HbA1c)、C反应蛋白(CRP)等指标水平的变化。结果:对照组、DMNDF组、DF组PAI-1、HbA1c、CRP依次升高,且差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。结论:DF患者PAI-1水平较高;对2型DM患者进行积极干预治疗,降低PAI-1水平,提高纤溶活性,可能延缓动脉硬化、狭窄,减少DF的发生。

[关键词] 糖尿病 2型;糖尿病足;纤溶酶原激活物抑制剂-1

[中国图书资料分类法分类号] R 587.1

[文献标识码] A

Relationship between plasminogen activator inhibitor-1 and diabetic foot

LÜ Gao-you, ZHANG Shen-jie, GUO Feng-hong, LI Xi-guang

(Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233040, China)

[Abstract] Objective: To investigate the correlation between plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and diabetic foot, and to provide references for the prevention and treatment of diabetic foot (DF). **Methods:** Forty-two patients with DF were included in the DF group, 38 diabetes mellitus (DM) with non-DF were DMNDF group, and 45 volunteers were selected as control. The plasma concentration of PAI-1, glycosylated hemoglobin (HbA1c) and C reactive protein (CRP) were compared among the groups. **Results:** There were statistically significant differences among the DF group, control group and DMNDF groups in PAI-1, HbA1c and CRP ($P < 0.05 - P < 0.01$). **Conclusions:** PAI-1 is obviously correlated with the DF. Active interference and therapy for type 2 DM could decrease the PAI-1, increase the fibrinolytic activity and inhibit the progression of atherosclerosis, thus reducing the incidence of the DF.

[Key words] diabetes mellitus, type 2; diabetic foot; plasminogen activator inhibitor-1

近年来,糖尿病(diabetes mellitus, DM)的患病率日趋增加,目前全球约有1.5亿DM患者,预计到2025年将增加1倍^[1]。糖尿病足(diabetic foot, DF)是DM最常见和最主要的慢性并发症之一。因DF病程长,治疗难度大,花费高,以及致残、致死率高,不仅严重影响DM患者的生命和生活质量,而且给家庭、社会带来了沉重的经济负担;因此,充分认识其发生的高危因素,及时发现高危人群,并积极给予干预,从而有效地预防和减少DF的发生是十分必要的。本研究通过对DF患者、DM无DF患者以及健康人群血纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)等指标的观察,旨在探讨PAI-1与DF的发病关系,从而为DF的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008年6月至2010年5月,我院2型DM住院患者共476例,其中合并DF者42例

(DF组),男27例,女15例;年龄(53.5 ± 10.6)岁;病程6~22年。DM诊断均符合1999年WHO修订的DM诊断标准^[2],DF的诊断参照1999年国际DF工作组(IDF)的定义。DF按Wagner分级:1级11例,2级18例,3级9例,4级3例,5级1例。DF组患者均未合并DM酮症酸中毒或高渗性昏迷等急性并发症以及皮质醇增多症、甲状腺功能亢进等其他内分泌系统疾病。选择同期38例DM无DF患者为DMNDF组,其中男14例,女24例;年龄(54.5 ± 10.1)岁。另选择45名体检健康者为对照组,其中男14例,女31例;年龄(51.9 ± 10.4)岁。3组间吸烟史、体重指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、血总蛋白(sTP)、血白蛋白(sALB)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TCh)差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表1)。

1.2 主要仪器与试剂 荷兰产MK3型全自动酶联仪;日本日立7170S型全自动生化分析仪;PAI-1试剂盒由上海太阳公司提供;免疫散射比浊法测定C反应蛋白(CRP)的相关试剂为美国Beck-man公司产品。

[收稿日期] 2010-08-03

[作者单位] 蚌埠医学院第二附属医院 内分泌科 安徽 蚌埠 233040

[作者简介] 吕高友(1969-),男,副主任医师。

表1 3组观察对象一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	吸烟指数 (支×年)	BMI	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	TCh (mmol/L)	TG (mmol/L)	BUN (mmol/L)	Scr (μmol/L)	sTP (g/L)	sALB (g/L)
对照组	45	138 ± 32.0	25.7 ± 3.9	133.7 ± 4.1	88.4 ± 7.6	4.32 ± 1.2	2.53 ± 1.2	7.1 ± 4.2	80.5 ± 34.6	58.1 ± 3.1	39.6 ± 6.9
DMNDF组	38	146 ± 25.0	26.5 ± 3.8	135.8 ± 3.9	89.1 ± 5.8	4.67 ± 1.5	2.66 ± 1.1	6.8 ± 4.1	83.2 ± 31.9	57.8 ± 2.5	36.9 ± 5.4
DF组	42	150 ± 28.0	26.2 ± 3.5	134.5 ± 4.6	90.3 ± 6.2	4.46 ± 1.2	2.73 ± 1.01	7.4 ± 3.6	83.7 ± 35.8	57.3 ± 2.2	37.8 ± 4.9
F	—	1.98	0.49	2.57	0.91	0.98	0.47	0.23	0.11	1.01	2.33
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
MS _{组内}	—	822.336	13.982	17.787	43.952	1.686	1.222	15.816	1171.097	6.988	34.083

1.3 标本收集及检测方法 清晨采取受试者全血1.8 ml,置1:9枸橼酸钠抗凝管,4 000 r/min离心15 min,收集血浆放入-30℃冰箱保存。ELISA法测定血浆PAI-1,用抗PAI-1单抗包被酶标板,经加样、洗涤、酶标、显色等步骤后在酶标仪上测定。糖基化血红蛋白(HbA1c)送合肥艾迪康检验中心进行测定。空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后2 h血糖(2-hour postprandial glucose, 2hPG)、肝肾功

能采用全自动生化分析仪测定。免疫散射比浊法测定CRP,严格按试剂盒说明书进行操作。

1.4 统计学方法 采用方差分析和 q 检验。

2 结果

对照组、DMNDF组、DF组的血FPG、2hPG、PAI-1、HbA1c、CRP依次升高,且差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$) (见表2)。

表2 3组的相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	FPG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA1c (%)	PAI-1 (ng/ml)	CRP (ng/ml)
对照组	45	5.2 ± 1.6	7.5 ± 1.6	4.5 ± 0.6	18.2 ± 3.4	2.27 ± 1.1
DMNDF组	38	7.6 ± 2.9**	10.8 ± 5.4**	7.1 ± 2.6**	25.9 ± 7.3**	8.20 ± 4.1**
DF组	42	9.2 ± 4.3***	14.3 ± 5.7***	8.4 ± 3.4***	32.5 ± 8.6***	12.52 ± 5.3***
F	—	18.24	24.28	28.36	47.57	77.06
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}	—	9.688	20.686	6.065	46.721	14.975

q 检验:与对照组比较** $P < 0.01$;与DMNDF组比较# $P < 0.05$ ## $P < 0.01$

3 讨论

1956年Oakley等首先提出DF这一名词,并认为该病的病变基础是DM的两大慢性并发症:血管病变和神经病变。1992年李仕明^[3]对我国15个省市29家医院的回顾性调查显示,DF患者占门诊DM患者的2.2%,占住院DM患者的12.4%;1992~2003年8项不同国家的人群调查研究^[4]结果显示,DF在DM人群中的患病率为2.0%~6.8%。DF的发病机制相当复杂,本研究发现,DF患者血浆PAI-1的水平较对照组显著增高($P < 0.01$),可能在其发病中起到重要的作用。PAI-1主要由血管内皮细胞产生,为单链糖蛋白,属于丝氨酸蛋白酶家庭成员,以活性形式存在于血浆中,对组织型纤溶酶激活物和尿激酶型纤溶酶原激活物起抑制作用,从而使纤溶酶生成减少,纤维蛋白降解障碍,为血管炎症的

发生、血液的高凝、血管内膜的增厚、血管硬化、管腔狭窄、血栓形成创造有利条件^[5-6]。本研究中,DF组CRP水平的显著增高也支持炎症的存在。因受病例数的限制,PAI-1与DF分级之间的关系有待于进一步研究。据Festa等^[7]研究指出,DM患者中血浆PAI-1水平升高,并且在合并各种血管并发症的患者中,血浆PAI-1水平升高更明显,表明PAI-1可能是DM心血管疾病发生的一个危险因素。Lee等^[8]发现,糖基化蛋白可以从转录水平刺激PAI-1表达,而晚期糖基化终末产物与内皮细胞表面特异性受体结合,也可以促进内皮细胞合成分泌PAI-1增加。

临床上,对2型DM患者纤溶活性的异常进行干预治疗,可以延缓大血管并发症的发生、发展。DM患者合用磺脲类药物和二甲双胍能显著减少凝血酶的产生,降低PAI-1,升高纤溶(下转第581页)

外翻的解剖形结构设计更方便主钉从大粗隆顶点插入,远端锁定后可早期开始关节功能锻炼,减少术后并发症。本组随访 21 例患者,平均 14.6 个月未发生重大并发症,骨折全部愈合,疗效满意。2 例轻度跛行患者因其不影响正常生活而未进一步处理。

股骨多段骨折为高能量损伤,大多合并复合伤,术前一定要进行全面有序的体格检查以免漏诊,早期需密切观察,应用药物预防脂肪栓塞。术后早期功能锻炼,减少下肢静脉栓塞的发生,防止膝关节伸膝装置粘连。

PFNA 从大粗隆顶点插入,而带锁髓内钉进钉位置位于梨状窝,要求较高的操作技术及特殊的操作平台^[7],其近端锁钉要求股骨粗隆部不能粉碎,Gamma 钉由于有较大的外翻角,钉的直径也较粗,在置入时常发生进钉点股骨转子间再骨折^[8],而 PFNA 从大粗隆顶点插入,操作技术简便,近端锁钉固定至股骨颈内,不受骨折位置限制。因此,应用加长型 PFNA 治疗涉及粗隆下股骨多段骨折,出血少,手术时间短,操作简便且内固定牢靠,并发症少,是

目前治疗此类骨折最为满意的内固定。

[参 考 文 献]

- [1] 李豪青,曹云,陶杰,等. 不稳定型转子周围骨折的临床治疗分析[J]. 中华创伤骨科杂志, 2005, 7(6): 508-511.
- [2] Sadowski C, Lubbeke A, Saudan M, et al. Treatment of reverse oblique and transverse intertrochanteric fractures with the use of an intramedullary nail or a 95° screw-plate [J]. J Bone J Surg Br, 2002, 84(4): 372-381.
- [3] American Society of Anesthesiologists. New classification of physical status [J]. Anesthesiology, 1963, 24(2): 111-114.
- [4] 徐卫东, 吴岳嵩, 张春才, 等. 股骨颈重建型交锁髓内钉治疗股骨粗隆下骨折及肿瘤[J]. 中国矫形外科杂志, 2000, 7(3): 219-221.
- [5] 韩鑫. 伽玛型髓内钉植入治疗股骨粗隆间骨折 27 例的愈合特点[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(30): 5884.
- [6] 王树青, 闵晓辉, 王家琪, 等. 防旋股骨近端髓内钉治疗老年转子间骨折[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2008, 23(1): 7-9.
- [7] 苟三怀, 欧阳跃平, 刘岩, 等. 带锁髓内钉治疗四肢长管骨多发骨折的临床疗效分析[J]. 中华危重症医学杂志, 2008, 1(2): 14-15.
- [8] 张经纬, 蒋堯, 张先龙, 等. 股骨转子间骨折不同手术方法比较[J]. 中华骨科杂志, 2005, 25(1): 7-11.

(本文编辑 刘璐)

(上接第 578 页) 活性,而单用磺脲类药物却无此作用^[9]。He 等^[10]认为,纤溶活性的改善与二甲双胍降低 PAI-1 水平及活性有关。事实上,二甲双胍能够剂量依赖性地抑制脂肪细胞 PAI-1 的产生。噻唑烷二酮类药物能降低胰岛素水平,增加胰岛素敏感性,抑制 PAI-1 产生,降低 2 型 DM 的大血管病风险^[11]。另有报道^[12],他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、大剂量维生素 E 对 PAI-1 有抑制作用,可以降低 DM 患者血浆 PAI-1 水平。

纤溶活性改变在 2 型 DM 中的作用非常重要,通过对 DM 患者的积极干预治疗,可升高其血浆组织型纤溶酶激活物水平,降低 PAI-1 水平,提高 2 型 DM 患者纤溶活性,对预防 DF 的发生、发展具有重要的临床意义。

[参 考 文 献]

- [1] 张建,华琦. 代谢综合征[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 463-465.
- [2] 钱荣立. 关于糖尿病的新诊断标准及分型[J]. 中国糖尿病杂志, 2000, 8(1): 5-6.
- [3] 李仕明. 老年糖尿病足治疗及预防原则[J]. 实用老年医学, 1999, 13(4): 201-202.
- [4] Robert G, Frykberg M. 糖尿病足溃疡发病机理[J]. 国外医学: 内分泌学分册, 2004, 5(4): 296-297.
- [5] Vinik AI, Erbas T, Park TS, et al. Platelet dysfunction in type 2

Diabetes [J]. Diabetes Care, 2001, 24(8): 1476-1485.

- [6] Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events [J]. Diabetes Care, 2003, 26(7): 2181-2188.
- [7] Festa A, Agostino R, Tracy RP, et al. Elevated level of acute phase proteins and plasminogen activator inhibitor predict the development of type 2 diabetes [J]. Diabetes, 2002, 51(4): 1131-1137.
- [8] Lee HS, Moon KC, Song CY, et al. Glycated albumin activates PAI-1 transcription through Smad DNA binding sites in mesangial cell [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2004, 287(4): 665-672.
- [9] Cefalu WT, Scheider DJ, Carlson HE, et al. Effect of combination glipizide GITS/metformin on fibrinolytic and metabolic parameters in poorly controlled type 2 diabetes subjects [J]. Diabetes Care, 2002, 25(12): 2123-2128.
- [10] He G, Pedersen SB, Bruun JM, et al. Metformin, but not thiazolidinediones, inhibits plasminogen activator inhibitor-1 production in human adipose tissue *in vitro* [J]. Horm Metab Res, 2003, 35(1): 18-23.
- [11] Chu NV, Kong AP, Kim DD, et al. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2002, 25(3): 542-549.
- [12] 王大宇, 金红, 李玉光, 等. 纤溶酶原激活物抑制剂-1 的调节与心血管疾病的关系 [J]. 心血管康复医学杂志, 2009, 18(1): 76-77.

(本文编辑 刘璐)