

新诊断 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白与血清凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 关系的研究

郑 徽,李雪松,张 钰,沈春芳,范玉娟,张 宁,范晓方,杨架林

[摘要] **目的:**检测新诊断 2 型糖尿病患者的血清凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1(LOX-1)水平,探索血糖升高与 LOX-1 表达量之间的关系。**方法:**选取新诊断 2 型糖尿病患者 68 例作为观察组,并选取年龄、性别、腰围、体质指数等相匹配的无糖尿病体检者 56 例作为对照组。检测 2 组空腹血糖、糖化血红蛋白、血脂及血清 LOX-1 浓度,分析糖化血红蛋白与 LOX-1 之间的相关性。**结果:**观察组患者的空腹血糖、糖化血红蛋白、LOX-1 和低密度脂蛋白-胆固醇均显著高于对照组($P < 0.01$)。LOX-1 与糖化血红蛋白呈正相关关系($P < 0.01$),血脂与 LOX-1 无相关关系($P > 0.05$)。多元线性逐步回归分析发现糖化血红蛋白的升高是 LOX-1 升高的独立危险因素($P < 0.01$)。**结论:**血糖升高可能直接导致了 LOX-1 的表达上调,进而启动糖尿病患者动脉粥样硬化的进程。

[关键词] 糖尿病;动脉粥样硬化;糖化血红蛋白;血清凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1

[中图分类号] R 587.1

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.04.006

The relationship between hemoglobin A1c and lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in initial diagnosis type 2 diabetes patients

ZHENG Hui, LI Xue-song, ZHANG Yu, SHEN Chun-fang, FAN Yu-juan, ZHANG Ning, FAN Xiao-fang, YANG Jia-lin

(Department of Endocrinology, Shanghai Minhang District Central Hospital, Shanghai 201199, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the relationship between lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) and glucose level in initial diagnosis type 2 diabetes patients (T2DM). **Methods:** Sixty-eight initial diagnosis T2DM patients were divided into the observation group, and fifty-six non-diabetic healthy people with the same age, sex, waist circumference and BMI as the observation group were set as the control group. The levels of fasting blood glucose (FBG), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), serum lipid and LOX-1 in two groups were tested. The relationship between LOX-1 and HbA1c was analyzed. **Results:** The levels of FBG, HbA1c, LOX-1 and LDL-cholesterol in observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). The level of HbA1c was positive correlation with LOX-1 ($P < 0.01$), and the level of lipids was not correlation with the LOX-1 ($P > 0.05$). Multivariate linear stepwise regression analysis showed that the HbA1c level increasing was the independent risk factor of the LOX-1 level increasing ($P < 0.01$). **Conclusions:** High blood glucose may directly lead to the expression of LOX-1 increasing, which can initiate the atherosclerosis of diabetes.

[Key words] diabetes; atherosclerosis; glycosylated hemoglobin; lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1

凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1(LOX-1) 是主要在血管内皮细胞上表达^[1-2]、介导内皮细胞对氧化低密度脂蛋白等促炎物质的摄取和降解的主要清道夫受体,可诱导氧化应激、干扰内皮一氧化氮合成,以致激活内皮细胞炎症反应^[3-4]。通常认为 LOX-1 可以被促炎因子、氧化应激、流体剪切应力、血管紧张素 II 等多种刺激所诱导^[5],但研究^[6]发现,高血糖也能刺激 LOX-1 表达的上调。本实验通

过对新诊断糖尿病患者和非糖尿病病例的血清 LOX-1 进行检测,探讨糖尿病发病初期是否就由血糖升高引起 LOX-1 表达上调,从而诱发动脉粥样硬化进程。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2012 年 12 月至 2013 年 5 月在我科门诊就诊的 75 例初诊高血糖患者,口服葡萄糖耐量试验(OGTT)明确诊断为 2 型糖尿病患者 68 例作为观察组。其中男 31 例,女 37 例;年龄 34~67 岁。糖尿病诊断标准参考美国糖尿病协会(ADA)2010 年的推荐标准。另从我院体检中心随机选取与观察组年龄、性别、腰围、体质指数(BMI)等相匹配的病例,行 OGTT 试验排除糖尿病

[收稿日期] 2014-07-10

[基金项目] 上海市闵行区自然科学研究课题(2014MHZ068)

[作者单位] 上海市闵行区中心医院 内分泌科,201199

[作者简介] 郑 徽(1979-),男,硕士,主治医师。

[通信作者] 杨架林,主任医师。E-mail: jialinyang2002@163.com

后共 56 例作为对照组。其中男 29 例,女 27 例;年龄 33 ~ 65 岁。排除标准:(1)肝功能检测水平高(超过正常上限 3 倍);(2)育龄或哺乳期妇女;(3)血肌酐 > 144 $\mu\text{mol/L}$;(4)尿酮体阳性;(5)正在应用糖皮质激素;(6)有其他正在治疗的急性疾病。

1.2 方法 分别收集 2 组患者性别、年龄、腰围、血压、是否吸烟、是否合并高血压、是否合并脂肪肝等信息。使用 TOSOH HLC-723G7 型全自动糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白;使用日立 7600-110 型全自动生化仪检测血脂、空腹血糖;使用 BIO-RAD Model 550 型酶标仪及 Life Science 公司 LOX-1 检测试剂盒(购自上海邦律生物科技有限公司, E91859Hu 96T),酶联免疫吸附法成批检测 LOX-1 水平,操作步骤严格按照说明书进行。

1.3 统计学方法 采用 t (或 t') 检验 χ^2 检验、直线相关分析和多元线性逐步回归分析。

2 结果

观察组患者的空腹血糖、糖化血红蛋白、LOX-1 和低密度脂蛋白(LDL) - 胆固醇均显著高于对照组 ($P < 0.01$)(见表 1)。LOX-1 与空腹血糖和糖化血红蛋白均呈正相关关系 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),但血脂与 LOX-1 无相关关系(见表 2)。多元线性逐步回归分析发现,糖化血红蛋白升高是 LOX-1 升高的独立危险因素 ($R^2 = 0.111, P < 0.01$)。

表 1 2 组患者一般资料及生化指标比较

分组	<i>n</i>	男	女	年龄/岁	腰围/cm	BMI/(kg/m ²)	吸烟	高血压
对照组	56	29	27	49.5 ± 6.3	82.4 ± 8.6	22.3 ± 5.8	6	2
观察组	68	31	37	51.3 ± 7.3	83.2 ± 9.3	23.8 ± 4.7	8	3
<i>t</i>	—	0.47 [△]	1.45	0.49	1.59	0.03 [△]	0.05 [△]	0.05 [△]
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

分组	<i>n</i>	脂肪肝	收缩压/ mmHg	舒张压/ mmHg	总胆固醇/ (mmol/L)	三酰甘油/ (mmol/L)	LDL-胆固醇/ (mmol/L)
对照组	56	3	113 ± 16	76 ± 9	5.08 ± 0.67	1.24 ± 0.45	1.41 ± 0.39
观察组	68	5	117 ± 19	77 ± 10	5.31 ± 0.99	1.27 ± 0.52	1.39 ± 0.33
<i>t</i>	—	0.01 [△]	1.25	0.58	1.54*	0.34	0.31
<i>P</i>	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

分组	<i>n</i>	LDL-胆固醇/ (mmol/L)	糖化 血红蛋白/%	空腹血糖/ (mmol/L)	LOX-1/ (ng/mL)
对照组	56	2.24 ± 0.48	5.30 ± 0.47	4.73 ± 0.77	0.33 ± 0.15
观察组	68	2.85 ± 0.52*	8.72 ± 1.61*	8.54 ± 2.15*	0.83 ± 0.30*
<i>t</i>	—	6.73	16.68*	13.59*	12.04*
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

* 示 t' 值; Δ 示 χ^2 值

表 2 糖尿病患者体内 LOX-1 与各血清学指标间的关系 ($n = 68$)

相关因素	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	-0.125	>0.05
BMI	-0.166	>0.05
腰围	-0.122	>0.05
收缩压	0.101	>0.05
舒张压	0.046	>0.05
糖化血红蛋白	0.333	<0.01
空腹血糖	0.298	<0.05
总胆固醇	-0.224	>0.05
三酰甘油	-0.113	>0.05
高密度脂蛋白-胆固醇	0.101	>0.05
LDL-胆固醇	0.017	>0.05

3 讨论

LOX-1 属于 C 型血凝素家族,是一种 II 型跨膜蛋白,主要分布于血管内皮细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞和血小板的细胞膜上^[7-8]。LOX-1 可促进单核细胞黏附内皮细胞、内皮细胞功能受损^[9]、泡沫细胞形成^[10],最终导致动脉粥样硬化^[11]。LOX-1 在细胞膜外近膜处水解可形成可溶性 LOX-1,相对分子质量约 35 000,但生理作用尚未明确^[12]。LOX-1 的表达量,可预示糖尿病患者发生动脉粥样硬化的风险程度。

TAN 等^[13]在体外用含有不同葡萄糖浓度的培养基培养内皮细胞后,他们发现 LOX-1 的表达量和培养基的葡萄糖浓度呈线性相关;而且在平均病程 > 10 年的糖尿病患者体内测得的 LOX-1 浓度显著升高,与血糖的变化密切相关。本研究发现空腹血糖与血清 LOX-1 有相关性,与基础研究^[14]一致。病程较长的糖尿病患者往往合并多种慢性疾病,包括高血压、冠心病、脑血管疾病、肾脏疾病等,这些慢性疾病和动脉粥样硬化都有着密切的联系^[15-17];选择新诊断的 2 型糖尿病患者作为研究对象,往往较少合并上述慢性疾病的影响,能更有力地说明血糖升高和 LOX-1 表达量之间的相关性。本实验中并未发现血压、血脂与 LOX-1 表达有相关性,而糖化血红蛋白与血清 LOX-1 明显正相关;糖化血红蛋白反应患者的平均血糖水平,结合该指标与空腹血糖的相关性,能进一步说明血糖升高与 LOX-1 升高密切相关。本实验进一步通过多元线性逐步回归分析,校正了其他危险因素后,发现糖化血红蛋白的升高是 LOX-1 升高的独立危险因素,这一结果提示血糖

升高可能直接上调了 LOX-1 在血管内皮的表达,进而启动了糖尿病患者动脉粥样硬化的进程。

综上所述,动脉粥样硬化与糖尿病患者体内的 LOX-1 表达水平密切相关,而高血糖能直接导致 LOX-1 的表达水平上调。对糖尿病患者来说,早期控制血糖能延缓动脉粥样硬化的进程,减少各种心脑血管并发症。

[参 考 文 献]

- [1] SAWAMURA T, KUME N, AOYAMA T, *et al.* An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein [J]. *Nature*, 1997, 386(6620):73.
- [2] YOSHIDA H, KONDRATENKO N, GREEN S, *et al.* Identification of the lectin-like receptor for oxidized low-density lipoprotein in human macrophages and its potential role as a scavenger receptor [J]. *Biochem J*, 1998, 334(Pt 1):9.
- [3] MITRA S, GOYAL T, MEHTA JL. Oxidized LDL, LOX-1 and atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(5):419.
- [4] OGURA S, KAKINO A, SATO Y, *et al.* LOX-1: the multifunctional receptor underlying cardiovascular dysfunction [J]. *Circ J*, 2009, 73(11):1993.
- [5] VOHRA RS, MURPHY JE, WALKER JH, *et al.* Atherosclerosis and the lectin-like oxidized low-density lipoprotein scavenger receptor [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2006, 16(2):60.
- [6] LI L, SAWAMURA T, RENIER G, *et al.* Glucose enhances human macrophage LOX-1 expression; role for LOX-1 in glucose-induced macrophage foam cell formation [J]. *Circ Res*, 2004, 94(7):892.
- [7] YAN M, MEHTA JL, ZHANG W, *et al.* LOX-1, oxidative stress and inflammation: a novel mechanism for diabetic cardiovascular complications [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(5):451.
- [8] DRAUDE G, HRBOTICKY N, LORENZ RL. The expression of the lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) on human vascular smooth muscle cells and monocytes and its

down-regulation by lovastatin [J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 57(4):383.

- [9] ROSS R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s [J]. *Nature*, 1993, 362(6423):801.
- [10] WILLIAMS KJ, TABAS I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995, 15(5):551.
- [11] MART N-FUENTES P, CIVEIRA F, RECALDE D, *et al.* Individual variation of scavenger receptor expression in human macrophages with oxidized low-density lipoprotein is associated with a differential inflammatory response [J]. *J Immunol*, 2007, 179(5):3242.
- [12] MURASE T, KUME N, KATAOKA H, *et al.* Identification of soluble forms of lectin-like oxidized LDL receptor-1 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000, 20(3):715.
- [13] TAN KC, SHIU SW, WONG Y, *et al.* Soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1 in type 2 diabetes mellitus [J]. *J Lipid Res*, 2008, 49(7):1438.
- [14] LU H, YAO K, HUANG D, *et al.* High glucose induces upregulation of scavenger receptors and promotes maturation of dendritic cells [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12:80.
- [15] BECKMAN JA, CREAGER MA, LIBBY P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management [J]. *JAMA*, 2002, 287(19):2570.
- [16] CHEN M, NAGASE M, FUJITA T, *et al.* Diabetes enhances lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) expression in the vascular endothelium; possible role of LOX-1 ligand and AGE [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287(4):962.
- [17] UENO T, KANAME S, TAKAICHI K, *et al.* LOX-1, an oxidized low-density lipoprotein receptor, was upregulated in the kidneys of chronic renal failure rats [J]. *Hypertens Res*, 2003, 26(1):117.

(本文编辑 刘梦楠)

医学论文实验分组的方法(二)

2 小样本分组法

小样本时人为加随机的分组法。主要有:

2.1 配对法

是把各方面条件相似的或在主要影响因素方面相似的对象配成对子或配成仨,而后再按随机化原则把各个“对”中的两对象一入实验组,一入对照组,如为“仨”,则将每三个对象按随机化原则分到三个组中去。

2.2 分层(stratify)法

就是按非被试因素中的几个主要影响因素(即层次,如性别、病情等)先将对象分为若干群,然后再按随机化原则把每群的对象分到各组中去。分层越细则组间一致越能保证,但过细是不可能的,一般以二或三个层次也就够了。