

环氧化酶-2 水平和脂代谢指标在糖尿病心肌病患者体内的变化特点及意义

杨俊, 曾俊, 王稳, 代敏, 陈芳媛, 杨建明

(三峡大学人民医院 宜昌市第一人民医院内分泌科, 宜昌 443000)

【摘要】 目的 研究环氧化酶-2(COX-2)水平和脂代谢指标在糖尿病心肌病患者体内变化特点及意义。**方法** 选取 46 例糖尿病心肌病患者设为观察组, 选取同期单纯糖尿病患者 40 例设为对照组。记录并比较两组患者血脂指标、B 型脑钠肽(BNP)、COX-2、血管紧张素转移酶 2(ACE2)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)水平及心功能指标。**结果** 观察组患者病程长于对照组, 总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、BNP、COX-2、ACE2、TIMP-2、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平高于对照组, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、MMP-1、左室射血分数(LVEF)、E 峰/A 峰比值水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 糖尿病心肌病患者体内 BNP、COX-2、ACE2、TIMP-2 水平显著上升, 心功能指标下降, 且脂代谢指标改变较为明显, 为临床诊断糖尿病心肌病提供参考。

【关键词】 糖尿病心肌病; 环氧化酶 2; 血脂异常; 利钠肽, C 型

中图分类号: R587.23 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1672-6790.2018.06.011

Changes of COX-2 and lipid metabolism in patients with diabetic cardiomyopathy Yang Jun, Zeng Jun, Wang Wen, Dai Min, Chen Fangyuan, Yang Jianming (Department of Endocrinology, the People's Hospital of China Three Gorges University, the First People's Hospital of Yichang, Yichang 443000, China)

Corresponding author: Zeng Jun, Email: junzeng@live.com

【Abstract】 Objective To investigate the changes and significance of cyclooxygenase-2(COX-2) level and lipid metabolism in patients with diabetic cardiomyopathy(DM). **Methods** Forty-six patients with diabetic cardiomyopathy were selected as observation group and 40 patients with diabetes were selected as control group. The serum lipid, type B brain natriuretic peptide(BNP), angiotensin transferase(ACE2), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase(MMP-2), matrix metalloproteinase-1(MMP-1) and cardiac function were recorded and compared between the two groups. **Results** The course of the observation group was longer than that in the control group. The total cholesterol TCU, triglyceride TGN, low density lipoprotein cholesterol BNP, COX-2, ACE2, TIMP-2 and creatine kinase isoenzyme CK-MB of the observation group were higher than those in the control group. The high density lipoprotein cholesterol(HDL-C), left ventricular ejection fraction(LVEF) and ratio of peak E/A were significantly lower than those in the control group($P < 0.05$), the difference was statistically significant. **Conclusion** The levels of serum BNP, COX-2, ACE2, TIMP-2 are increased significantly in patients with diabetic cardiomyopathy, and the cardiac function is decreased, and lipid metabolism changed significantly.

【Keywords】 Diabetic cardiomyopathies; Cyclooxygenase 2; Dyslipidemias; Natriuretic peptide, C-type

糖尿病是临床常见的内分泌疾病,也是引起心血管疾病的独立危险因素之一。长期高血糖状态下可导致靶器官损伤,引起糖尿病慢性并发症,进而影响患者的生存质量和生命安全。心脏是糖尿病常见的受累器官之一,心脏病变是糖尿病患者的主要死

亡原因之一^[1]。冠心病、心脏自主神经病变、糖尿病心肌病是糖尿病患者心脏并发症的三种表现形式,前两者临床比较常见,但糖尿病心肌病却未引起足够重视^[2]。

糖尿病心肌病是由糖尿病直接引起心功能不

基金项目:中国博士后科学基金第 61 批资助项目(2017M612702)

作者简介:杨俊,主治医师,Email:81488839@qq.com

通信作者:曾俊,主治医师,Email:junzeng@live.com

全,病变早期表现为左室肥大、舒张功能不全,左室射血分数正常。随病情进展,左室收缩功能不全、射血分数下降,最终出现全心力衰竭。尽早干预有利于改善患者的预后,但由于早期症状不明显,很难确诊。因此寻找灵敏度高、特异性好的诊断指标具有重要意义。环氧化酶-2(COX-2)广泛存在于内皮细胞、血管平滑肌细胞和心肌细胞中,其水平变化与心肌损伤有关^[3-4]。本研究旨在分析 COX-2 水平和脂代谢指标在糖尿病心肌病患者体内的变化特点及意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 11 月至 2017 年 11 月我院收治的糖尿病心肌病患者 46 例,设为观察组。其中男 26 例,女 20 例;年龄范围 34~65 岁,年龄(45.7±8.9)岁。糖尿病心肌病的纳入标准:(1)符合糖尿病心肌病诊断标准:有明确糖尿病史和心脏扩大、心律失常、心功能不全、心绞痛等症状中任意一项;(2)年龄 32~65 岁。

选取同期单纯糖尿病患者 40 例,设为对照组。其中男 22 例,女 18 例;年龄范围 33~65 岁,年龄(45.0±9.8)岁。对照组纳入标准:(1)符合《中国糖尿病防治指南》^[5]2007 年版中的糖尿病诊断标准;(2)年龄 32~65 岁;(3)无糖尿病心肌病。

两组排除标准:(1)近 1 个月内未发生糖尿病急性并发症;(2)合并心肝肾功能不全、心脑血管病变及免疫缺陷性疾病者;(3)合并精神疾病及恶性肿瘤者;(4)使用激素或免疫抑制剂者;(5)2 周内炎症、感染性疾病者;(6)高血压性心脏病、冠状动脉疾病、先天性心脏病、心包疾病等。两组患者年龄和性别构成比具有可比性($P>0.05$)。两组患者均签署知情同意书,且研究方案经宜昌市第一人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 检测方法 所有患者均于入院后抽取空腹静脉血,采用日本日立株式会社 7600 型全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇

(HDL-C)等血脂指标水平。另取一份血标本,3000 r/min 离心 10 min 分离血清,采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测脑钠肽(BNP)、环氧化酶 2(COX-2)、血管紧张素转移酶 2(ACE2)、基质金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)、基质金属蛋白酶-1(MMP-1)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平。检测仪器为美国伯乐公司 RT6800 多功能酶标仪,试剂盒购自南京建成生物工程研究所,严格按照试剂盒说明书操作。

采用飞利浦彩色多普勒超声诊断仪进行心脏彩色多普勒超声检查,测定左室射血分数(LVEF)、E 峰/A 峰等指标。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 对数据进行处理。计量指标采用 $\bar{x} \pm s$ 进行描述,组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者病程比较 观察组患者病程[(9.86±2.12)年]长于对照组[(5.14±1.88)年],差异有统计学意义($\chi^2=10.850, P<0.001$)。

2.2 两组患者血脂指标水平比较 观察组患者 TC、TG、LDL-C 水平高于对照组,HDL-C 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者血脂指标水平比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)					
组别	例数	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照组	40	2.72±0.80	2.00±1.10	2.30±0.36	1.39±0.59
观察组	46	5.32±0.39	2.48±1.04	2.80±0.35	1.17±0.50
t 值		18.712	2.078	6.521	1.872
P 值		<0.001	0.041	<0.001	0.032

注:TC 为总胆固醇,TG 为三酰甘油,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇

2.3 两组患者 BNP、COX-2、MMP-1、ACE2、TIMP-2 水平比较 观察组患者 BNP、COX-2、ACE2、TIMP-2 水平高于对照组,MMP-1 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 BNP、COX-2、MMP-1、ACE2、TIMP-2 水平比较($\bar{x} \pm s$)						
组别	例数	BNP(ng/L)	COX-2(g/L)	MMP-1(μg/L)	ACE2(μg/L)	TIMP-2(μg/L)
对照组	40	53.33±12.58	7.12±1.02	31.21±5.24	24.52±2.12	235.21±20.25
观察组	46	202.33±24.87	10.55±2.67	26.40±4.11	33.21±3.02	533.65±25.87
t 值		35.718	7.649	4.765	15.222	58.920
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:BNP 为 B 型脑钠肽,COX-2 为环氧化酶-2,MMP-1 为基质金属蛋白酶-1,ACE2 为血管紧张素转移酶 2,TIMP-2 为基质金属蛋白酶组织抑制剂-2

2.4 两组患者心肌酶、LVEF、E 峰/A 峰比值水平比较 观察组患者 CK-MB 水平高于对照组,LVEF、E 峰/A 峰比值水平低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者心肌酶、LVEF、E 峰/A 峰比值水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	CK-MB(u/L)	LVEF(%)	E 峰/A 峰
对照组	40	15.89±4.22	68.98±7.22	1.01±0.12
观察组	46	28.21±5.38	62.12±6.22	0.82±0.21
t 值		11.687	4.734	5.048
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:CK-MB 为肌酸激酶同工酶,LVEF 为左室射血分数,E 峰为左心室舒张早期最大血流,A 峰为二尖瓣心房收缩期最大血流

3 讨论

糖尿病是全球范围内的严重公共卫生问题,具有发病率高、并发症多等特点,不仅给患者造成巨大的身心痛苦,也给社会医疗资源造成沉重的负担^[6]。糖尿病性心肌病是糖尿病患者特有的心肌功能损害,属于糖尿病的慢性微血管并发症。糖尿病心肌病患者的心肌细胞发生损伤,引起心脏结构异常、左心室肥厚、舒缩功能障碍等病理改变^[7]。临床表现为心绞痛、进行性心功能不全,由此引起的心力衰竭、心源性猝死等是引起糖尿病患者死亡的原因之一^[8]。

糖尿病心肌病的发生机制比较复杂,有研究认为心肌增肥增厚、心肌纤维化、心肌脂肪沉积等参与病变的发展^[9]。但由于糖尿病心肌病的早期症状并不明显,往往不能及时发现。目前临床上对于糖尿病心肌病尚无统一的诊断方法,心肌组织病理改变是诊断糖尿病心肌病的直接证据,但心肌活检属于有创操作,目前尚不能普及开展^[10]。超声心动图、血清学标志物检查是应用前景较好的无创诊断方法。寻找特异性、敏感性均较好的血清学标志物是目前糖尿病心肌病的研究热点^[11]。

有研究认为,心肌脂肪沉积参与糖尿病心肌病的发生和进展,这与糖尿病患者往往伴随脂质代谢紊乱状态有关^[12]。本研究中糖尿病心肌病患者的糖尿病病程长于单纯糖尿病患者,TC、TG、LDL-C 水平高于单纯糖尿病患者,HDL-C 低于单纯糖尿病患者;LVEF、E 峰/A 峰比值水平低于单纯糖尿病患者;CK-MB 水平高于单纯糖尿病患者。这一结果提示,糖尿病心肌病患者的心功能明显下降,脂质代谢紊乱程度更加严重,糖尿病病程长者更易发生糖

尿病心肌病。这是由于随着糖尿病病程的延长,机体糖脂代谢紊乱持续加重,使心肌局部沉积大量的脂肪,进而引起心肌细胞损伤、心功能下降。

BNP 是由心室肌细胞分泌的一种血管活性多肽类物质,在心室压力、室壁张力增加时大量合成,并释放入血,是临床常用的心肌损伤敏感指标之一^[13]。有研究认为,局部炎性损伤可能是引起心功能损伤的原因之一,COX-2 是花生四烯酸合成前列腺素过程中的限速酶,广泛存在于内皮细胞、血管平滑肌细胞、心肌细胞,可引起炎性刺激,进而引起或加重炎性反应^[14]。胶原网络增生、重建是引起心肌纤维化的组织学基础。MMP-1 可降解细胞外基质,抑制胶原沉积。TIMP-2 是 MMP-1 的天然拮抗剂,可抑制 MMP-1 作用^[15]。ACE2 是血管紧张素转化酶同源物,可降低胰岛素受体酪氨酸激酶活性,与其特异性受体结合后可参与胰岛素抵抗、炎性反应、细胞增生、血管内皮损伤等过程^[16]。

本研究中糖尿病心肌病患者的血清 BNP、COX-2、ACE2、TIMP-2 水平高于单纯糖尿病患者,MMP-1 水平低于单纯糖尿病患者。这一结果提示,糖尿病心肌病患者 TIMP-2、MMP-1 比例失衡引起心肌结构、功能发生改变,引起心肌肥大、胶原沉积、心肌纤维化等病理改变,进而引起心功能异常,心室压力、室壁张力增加,导致血中 BNP 水平升高。COX-2、ACE2 可通过血管内皮损伤参与心室重构过程。因此可将上述指标联合检测作为糖尿病心肌病的辅助诊断指标。

综上所述,糖尿病心肌病患者体内 BNP、COX-2、ACE2、TIMP-2 水平显著上升,心功能指标下降,且脂代谢指标改变较为明显。在今后的临床工作中可将上述指标联合检测用于糖尿病心肌病的诊断。

参考文献

[1] 刘婷婷. 自噬与糖尿病心肌病关系的研究进展[J]. 山东医药,2018,58(1):102-105.

[2] 蔡欢,何玉秀. 运动对 PPARs 及糖尿病心肌病糖代谢和脂肪代谢紊乱的影响[J]. 中国运动医学杂志,2016,35(11):1056-1060.

[3] 郑妩媚,初海平,王燕,等. 力竭运动后不同时相大鼠心肌 p-p38MAPK、NF-κB、COX-2 表达的动态变化[J]. 中国应用生理学杂志,2016,32(1):88-91.

[4] 李伟,吴智勇,贾杰,等. 糖尿病心肌病的研究进展[J]. 海南医学,2002,13(4):81-82.

[5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南

- (2007 年版)[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(18): 1227-1245.
- [6] 赵航, 冯景辉, 吴秀萍, 等. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2016, 43(1): 16-18.
- [7] 邹晓荣, 陶剑, 殷然, 等. 糖尿病心肌细胞离子通道改变研究进展[J]. 第二军医大学学报, 2016, 37(2): 214-219.
- [8] NEGISHI K. Echocardiographic feature of diabetic cardiomyopathy: where are we now? [J]. CDT, 2018, 8(1): 47-56.
- [9] 王成绩. 运动干预糖尿病心肌病的分子机制研究[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(7): 1244-1250.
- [10] 张明, 马卫成, 徐锦龙, 等. 包载碱性成纤维细胞生长因子纳米粒结合超声微泡爆破技术预防糖尿病心肌病[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(3): 142-146.
- [11] 杨梅. 磁共振成像在糖尿病心肌病心肌评价中的进展[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(7): 1104-1108.
- [12] BACCI L, BARBATI S A, COLUSSI C, et al. Sildenafil normalizes MALAT1 level in diabetic cardiomyopathy [J]. Endocrine, 2018, 11(20): 1-4.
- [13] 吕亚辉, 李洁. 联合检测 BNP、心肌核素、眼底照相及尿 UAER 对糖尿病心脏病患者的早期诊断的临床意义[J]. 中国医药导刊, 2016, 18(2): 111-113.
- [14] 孙小婷, 姜曦, 庞磊, 等. 抑制 COX-2 表达通过 Akt/iNOS/NO 信号通路发挥抗凋亡作用机制的研究[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(2): 290-294.
- [15] 阮妙华, 王凯, 王丹, 等. 病毒性心肌炎小鼠心肌中 MMP-2 和 NF- κ B 的表达[J]. 中国病理生理杂志, 2016, 32(9): 1704-1707, 1712.
- [16] 伊琳, 曲强, 纪禄凤, 等. 当归挥发油对自发性高血压大鼠 ACE2 基因表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(22): 5507-5509.

(收稿日期: 2018-06-27)

• 论著 •

并发恶性心律失常的急性心肌梗死患者血清 25-羟维生素 D3、中性粒细胞/淋巴细胞比值及心肌酶学指标的变化

李长风¹, 周彬², 石光耀², 柯世业², 温仁辉²

(1. 上海市宝山区罗店医院急诊内科, 201908; 2. 中山大学附属第三医院心血管内科)

[摘要] 目的 探讨并发恶性心律失常的急性心肌梗死(AMI)患者血清 25-羟维生素 D3[25-(OH)D3]、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)及心肌酶学指标的变化特点。**方法** 选取 230 例 AMI 患者, 入院后 72 h 内接受标准 12 导联心电图、心电监护监测。根据监测结果是否出现恶性心律失常分为恶性组 39 例、非恶性组 191 例, 对比两组入院 24 h 内的血清 25-(OH)D3、NLR、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌钙蛋白 I(cTnI)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、左室射血分数(LVEF)、左室短轴缩短率(FS)。**结果** 恶性组患者的血清 25-(OH)D3 水平低于非恶性组($P < 0.05$), 恶性组的 NLR、CK-MB、cTnI 水平高于非恶性组($P < 0.05$); 恶性组患者的 LVEF、FS 低于非恶性组($P < 0.05$), 恶性组的血清 hs-CRP 水平高于非恶性组($P < 0.05$); logistic 回归分析结果显示: 血清 25-(OH)D3 降低, NLR、CK-MB、cTnI 水平升高是 AMI 患者并发恶性心律失常的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 并发恶性心律失常的 AMI 患者血清 25-(OH)D3 水平降低, NLR、CK-MB、cTnI 水平升高, 血清 25-(OH)D3 降低, NLR、CK-MB、cTnI 水平升高是 AMI 患者并发恶性心律失常的独立危险因素。

[关键词] 心肌梗死; 心律失常; 心性; 骨化二醇; 淋巴细胞; 中性白细胞; 危险因素

中图分类号: R541.7; R542.22 文献标识码: A DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2018.06.012

Significance of serum 25-(OH)D3, NLR and myocardial enzyme indexes in patients with AMI complicated with malignant arrhythmia Li Changfeng*, Zhou Bin, Shi Guangyao, Ke Shiye, Wen Renhui (* Department of Emergency

基金项目: 广东省医学科研基金(A2017014)

作者简介: 李长风, 主治医师, Email: 343553688@qq.com

通信作者: 周彬, 主治医师, Email: zb4280@163.com