

罗格列酮对 2 型糖尿病合并急性冠脉综合征患者血清 TGF- β 1 及 IL-1 β 的影响

杨大春 马双陶 李秀川 杨永健 李 德 唐 兵

(成都军区总医院心血管内科 四川 成都 610083)

摘要 目的:观察罗格列酮对 2 型糖尿病合并急性冠脉综合征患者血清转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)及白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的影响。方法:116 例 2 型糖尿病合并急性冠脉综合征患者,随机分为罗格列酮治疗组($n=58$)和常规治疗组($n=58$)。检测两组患者治疗前后空腹血糖、血脂及血清 TGF- β 1、IL-1 β 的变化。结果:治疗前两组患者空腹血糖、血脂及血清 TGF- β 1、IL-1 β 的水平无显著差异($P>0.05$);治疗 4 月后,两组患者空腹血糖、血脂无显著差异,血清 IL-1 β 较治疗前下降($P<0.01$),罗格列酮组较常规治疗组下降明显,两组间差异显著($P<0.05$);治疗后血清 TGF- β 1 较治疗前上升($P<0.05$),罗格列酮组与常规治疗组比较,差异显著($P<0.05$)。结论:罗格列酮能调控糖尿病合并急性冠脉综合征患者炎症介质和抗炎因子的分泌,可能具有改善动脉粥样硬化的作用。

关键词: 糖尿病;冠状动脉疾病;过氧化物酶体增殖物激活受体;罗格列酮;炎症介质;抗炎因子

中图分类号: R587.1, R543.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273 (2011) 21-4087-03

Effects of Rosiglitazone on Serum Levels of TGF- β 1 and IL-1 β in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Acute Coronary Syndrome

YANG Da-chun, MA Shuang-tao, LI Xiu-chuan, YANG Yong-jian, LI De, TANG Bing

(Department of Cardiology, PLA Chengdu Military Area Command General Hospital, Chengdu 610083, Sichuan, China)

ABSTRACT Objectives: To explore the effects of rosiglitazone on serum levels of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and interleukin-1 β (IL-1 β) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and acute coronary syndrome (ACS). **Methods:** 116 patients with T2DM and ACS were randomly divided into rosiglitazone group ($n=58$) and control group ($n=58$). Fasting plasma glucose (FPG), plasma lipids, serum TGF- β 1 and IL-1 β of the patients were measured at baseline and after 4-month treatment. **Results:** At baseline, FPG, plasma lipids, serum TGF- β 1 and IL-1 β were similar between the two groups (all $P>0.05$). After 4-month treatment, serum IL-1 β levels in the two groups were significantly decreased ($P<0.01$) while serum TGF- β 1 levels were significantly increased ($P<0.05$). Moreover, the changes in serum TGF- β 1 and IL-1 β were enhanced (both $P<0.05$) in rosiglitazone group compared with control group. Additionally, serum TGF- β 1 and IL-1 β levels after treatment were similar between the two groups. **Conclusion:** Rosiglitazone may regulate the releases of inflammatory mediator and anti-inflammatory factor and consequently ameliorate atherosclerosis in patients with T2DM and ACS.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Coronary artery disease; Peroxisome proliferator-activated receptors; Rosiglitazone; Inflammatory mediators

Chinese Library Classification: R587.1, R543.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2011) 21-4087-03

前言

过氧化物酶体增殖激活受体- γ (peroxisome proliferator activated receptor- γ , PPAR- γ)参与脂质代谢、转运及胰岛素信号调节作用,激活 PPAR- γ 可纠正胰岛素抵抗和高胰岛素血症^[1]。噻唑烷二酮类药物罗格列酮是 PPAR- γ 的激动剂,能调控糖、脂肪生成代谢,主要用于治疗糖尿病。本研究旨在观察长期应用罗格列酮后是否具有调控 2 型糖尿病合并急性冠脉综合征(Acute Coronary syndrome, ACS)患者炎症介质白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 及抗炎因子转化生长因子- β 1

(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)分泌的作用,探讨罗格列酮在糖尿病合并急性冠脉综合征患者中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

入选标准:糖尿病诊断按照 1999 年 WHO 诊断标准诊断,急性冠脉综合征按照美国心脏病学会/美国心脏病协会(ACC/AHA)诊断标准诊断^[2],选择 2006 年 1 月至 2009 年 12 月在我科住院的 2 型糖尿病合并急性冠脉综合征患者。除外合并以下疾病者:ST 段抬高性急性心肌梗死、感染、肿瘤及全身免疫性

* 基金项目:成都军区十一·五科研面上项目(第二批)(MB09023)

作者简介:杨大春(1971-),男,医学博士,副主任医师,主要研究方向:冠心病、高血压基础与临床。

电话:028-86570341 E-mail: yangdc71@126.com

(收稿日期:2011-03-08 接受日期:2011-03-31)

疾病,严重肝肾疾病,使用非固醇类消炎镇痛药及免疫抑制药者。将 116 例符合入选条件的患者随机分为罗格列酮组和常规治疗组。罗格列酮组 58 例,其中男 40 例,女 18 例,平均年龄(59.7±13.1)岁。常规治疗组 58 例,其中男 42 例,女 16 例,平均年龄(58.9±12.8)岁。

1.2 材料

TGF-β 1 试剂盒(Bionewtrans Pharmaciutical Biotechnology 公司)、IL-1β ELISA 试剂盒(上海森雄科技实业有限公司)。

1.3 治疗方法

所有患者均予以常规降糖及改善冠脉供血、抗心绞痛治疗(包括口服抗血小板、降脂药、硝酸酯类药物及 β - 受体阻滞剂)。罗格列酮组在常规治疗基础上加服马来酸罗格列酮(文迪雅,葛兰素史克公司),4mg/ 天。

1.4 指标检测

所有研究对象治疗前及治疗 4 个月后于清晨空腹采静脉血 6ml,立即应用全自动生化分析仪测定空腹血糖、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂

蛋白胆固醇(LDL-C);分离血清,存于 -70℃低温冰箱备用,采用双抗体夹心酶联免疫吸附方法检测血清 TGF-β 1 及 IL-1β ,严格按试剂盒说明进行操作。

1.5 统计学方法

应用 SPSS11.5 统计学软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用 X² 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

两组患者治疗前,其性别、年龄、收缩压、舒张压、体重指数(body mass index, BMI)、血脂、血糖 (Fasting plasma glucose, FPG)、TGF-β 1、IL-1β 等均无显著差异(P>0.05),见表 1。治疗 4 个月后,两组间收缩压、舒张压、体重指数、血脂、血糖等均无显著差异(P>0.05)。与治疗前比较,两组患者血糖、IL-1β 均有显著下降(P<0.01),TGF-β 1 明显升高(P<0.01),罗格列酮组 IL-1β 水平低于常规治疗组 (P<0.05),TGF-β 1 高于常规治疗组(P<0.05),见表 1。

表 1 两组患者治疗前后各项指标比较
Table 1 Clinical characteristic of patients in both groups before and after intervention

	Rosiglitazone group (n=58)		Control group(n=58)	
	治疗前 Prior treatment	治疗后 Post-treatment	治疗前 Prior treatment	治疗后 Post-treatment
性别(男 / 女) Sex(male/female)	40/18	40/18	42/16	42/16
年龄(岁) Age(year)	59.7± 13.1	59.7± 13.1	58.9± 12.8	58.9± 12.8
收缩压(mmHg) Systolic pressure	137.6± 10.5	133.2± 13.1	138.3± 9.7	134.6± 10.2
舒张压(mmHg) Diastolic pressure	79.4± 11.3	78.6± 10.9	78.5± 12.1	77.8± 10.4
体重指数 kg.(m ²) ⁻¹ Body mass index	24.6± 2.9	23.9± 3.4	24.3± 3.7	24.1± 2.8
TG(mmol.L ⁻¹)	3.7± 1.1	2.2± 0.4	3.6± 0.9	2.1± 0.5
TC(mmol.L ⁻¹)	6.2± 1.3	5.3± 1.5	5.9± 1.2	5.2± 1.4
HDL-C(mmol.L ⁻¹)	1.2± 0.4	1.7± 0.6	1.3± 0.3	1.7± 0.5
LDL-C(mmol.L ⁻¹)	3.3± 0.9	2.6± 0.7	3.1± 0.8	2.6± 0.9
FPG(mmol.L ⁻¹)	8.7± 1.6	6.5± 0.9 ^{▲▲}	8.4± 1.3	6.7± 0.7 ^{△△}
TGF-β 1 (ug .L ⁻¹)	9.7± 4.8	27.1± 2.9 ^{*▲▲}	10.1± 3.2	19.5± 2.8 ^{△△}
IL-1β (ng.L ⁻¹)	146.4± 35.6	76.3± 14.4 ^{*▲▲}	145.8± 40.7	98.7± 12.5 ^{△△}

注:与罗格列酮组治疗前比较,▲▲P<0.01;与常规治疗组治疗前比较,△△P<0.01;与常规治疗组治疗后比较,*P<0.05
Note: vs Ros(Rosiglitazone group) prior treatment, ▲▲P<0.01; vs Control group prior treatment, △△P<0.01;vs Control group post-treatment, *P<0.05

3 讨论

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种血管壁的病变,目前研究表明其发生除了与内皮损伤、脂质向内皮下转移并沉积、泡沫细胞形成、血管平滑肌细胞增殖等因素有关外,局部炎症反应在动脉粥样硬化发生、发展过程中也发挥重要作用^[9]。目前认为 ACS 发生的主要机制是由于冠状动脉斑块的不稳定、破裂、出血、血栓形成,导致急性血流减少或中断。近期的研究

也发现,在 ACS 中,其血清可溶性 CD40L 升高,机体促炎介质与抗炎因子比例失衡,斑块的不稳定性增加,促进了 ACS 的进展^[4,5]。

IL-1β 是一种炎症性细胞因子,具有多种致 AS 发生的生物学效应。研究表明 IL-1β 参与调节血管功能,包括促进血管平滑肌细胞增生,促进白细胞粘附于内皮,调节低密度脂蛋白代谢,诱导基质金属蛋白合成,增加血管通透性,抑制血管收缩以及增加促凝活性。因此,IL-1β 可能参与了 AS 的发病以及

球囊扩张术后血管内皮的损伤愈合过程^[6]。

在动脉粥样硬化过程中, 不仅有炎症介质的异常表达, 同时, 体内具有拮抗炎症作用的细胞因子, 在 AS 斑块局部抗炎因子存在异常表达。TGF- β 1 是具有潜在抗炎作用的细胞因子, 它可以抑制多种细胞反应及细胞凋亡, 而这些细胞反应对 AS 斑块的发展、破裂及血栓形成起着重要作用^[7]。TGF- β 1 由实质细胞产生, 也可由浸润的淋巴细胞、单核 / 巨噬细胞及血小板产生, 能抑制肿瘤坏死因子与白细胞介素 -1(interleukin-1, IL-1) 的合成和释放; 抑制泡沫细胞的形成, 从而发挥直接或间接抗炎作用^[7-9]。

过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferator activated receptors, PPARs) 是一类由配体激活的核转录因子, 属 II 型核受体超家族成员之一。机体内存在 3 种过氧化物酶体增殖活化受体(PPAR)亚型, 即 PPAR- α 、PPAR- γ 和 PPAR- δ , 组成了核受体亚家族。PPARs 与视黄酸 X 受体(RXR) 结合形成异二聚体, 与 PPARs 反应元件 (peroxisome proliferator responsive element, PPRE) 结合后调节基因转录, 从而发挥一系列生物学效应^[1-10]。PPAR- γ 在棕色和白色脂肪组织中大量表达, 控制细胞分化和脂肪的储存, 调节胰岛素水平。胰岛素增敏剂 - 噻唑烷二酮类药物作用的靶点即激活 PPAR- γ , 用以治疗 2 型糖尿病^[11]。在本研究中, 糖尿病合并急性冠脉综合征患者长期应用噻唑烷二酮类药物罗格列酮干预后, 与常规治疗组比较, 其血清炎症介质 IL-1 β 明显降低, 而抗炎因子 TGF-1 β 明显升高, 提示罗格列酮可能具有调控粥样斑块炎症介质与抗炎因子分泌的作用。两组患者治疗前后空腹血糖水平无显著差异, 表明罗格列酮调控炎症介质的分泌是独立于降糖作用之外的。

本研究发现, 在糖尿病伴急性冠脉综合征中长期应用罗格列酮可调控炎症介质 IL-1 β 与抗炎因子 TGF-1 β 的分泌, 可能具有稳定粥样斑块、改善动脉粥样硬化的作用。最近的研究也发现糖尿病合并冠心病患者行冠状动脉搭桥术后, 予以罗格列酮治疗 12 月后, 可显著改善治疗组患者血脂状况, 降低 C-反应蛋白、升高脂联素的水平^[12]。研究表明罗格列酮可能通过促进脂联素的表达、激活 AMPK 信号通路, 从而抑制单核细胞的粘附^[13], 或通过激活糖皮质激素受体, 抑制 p38 MAPK-TLR4 信号通路, 从而抑制 C-反应蛋白诱导的炎症反应^[14]。总之, 近期的研究提示罗格列酮可能通过改善内皮细胞功能、抑制巨噬细胞粘附、抑制基质金属蛋白酶的表达等多方面作用发挥抗动脉粥样硬化^[15]。罗格列酮对其它不同炎症介质与抗炎因子是否具有类似调控作用及其作用的分子机制如何尚需进一步研究。本研究样本量较少, 观察时间较短, 有待进一步扩大样本量及长期观察研究。

参考文献(References)

- [1] Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs [J]. Annu Rev Med, 2002,53:409-435
- [2] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-seg-

ment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina) [J]. Circulation, 2000, 102(10): 1193-1209

- [3] Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease [J]. N Engl J Med, 1999, 340(2):115-126
- [4] 诸晓枫, 李红莉. IL-8、IL-10 及其比值与冠状动脉粥样硬化斑块易损性研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2009,9(22):4387-4389
Zhu Xiao-feng, Li Hong-li. Research progress on interleukin-18, interleukin-10, interleukin-18/interleukin-10 ration and the vulnerability in coronary atherosclerosis plaques[J]. Prog in modern Biomed, 2009, 9(22): 4387-4389
- [5] 王晓, 何国祥, 董礼航, 等. 冠心病患者血清 SCD40L 水平及其与 hs-CRP 关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(11): 2138-2140
Wang Xiao, He Guoxiang, Dong Li-hang, et al. Study of sCD40L level and its correlation to hsCRP in coronary heart disease [J]. Progress in modern Biomedicine, 2009,9(11):2138-2140
- [6] 赵庆斌, 刘艳, 祝家庆, 等. 急性冠脉综合征患者血清白介素 1, 6, 10 的变化[J]. 第四军医大学学报, 2003, 24(15): 1400-1401
Zhao Qing-bin, Liu Yan, Zhu Jia-qin, et al. Serum interleukin 1,6,10 in patients with acute coronary syndromes [J]. J Fouth Mil Med Univ, 2003, 24(15):1400-1401
- [7] Grainger DJ. TGF-beta and atherosclerosis in man[J]. Cardiovasc Res, 2007,74(2):213-222
- [8] Gacka M, Adamiec R. Role of TGF-beta in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. Pol Arch Med Wewn, 2002, 108(4): 987-991
- [9] McCaffrey TA. TGF-beta signaling in atherosclerosis and restenosis [J]. Front Biosci (Schol Ed), 2009,1: 236-245
- [10] Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation[J]. Inflamm Res, 2000,49(10):497-505
- [11] Robinson E, Grieve DJ. Significance of peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system in health and disease[J]. Pharmacol Ther, 2009,122(3):246-263
- [12] Bertrand OF, Poirier P, Rodes-Cabau J, et al. Cardiometabolic effects of rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and coronary artery bypass grafts: A randomized placebo-controlled clinical trial [J]. Atherosclerosis, 2010, 211(2): 565-573
- [13] Tsai JS, Chen CY, Chen YL, et al. Rosiglitazone inhibits monocyte/macrophage adhesion through de novo adiponectin production in human monocytes[J]. J Cell Biochem, 2010,110(6):1410-1419
- [14] Liu N, Liu JT, Ji YY, et al. Rosiglitazone regulates C-reactive protein-induced inflammatory responses via glucocorticoid receptor-mediated inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase-Toll-like receptor 4 signal pathway in vascular smooth muscle cells [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2011,57(3):348-356
- [15] Wang N, Yin R, Liu Y, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor- γ in atherosclerosis[J]. Circ J, 2011, 75(3): 528-535