

• 临床检验研究论著 •

血管生成素样蛋白 1 和 2 水平在 2 型糖尿病患者中的表达及与血管病变的关系

李 礼, 钱 雷, 陈德训

(滨海县人民医院检验科, 江苏滨海 224500)

摘要: 目的 探讨血管生成素样蛋白(Ang)1 和 Ang-2 水平在 2 型糖尿病(T2DM)患者中的表达以及与血管病变的关系。

方法 选取 T2DM 患者 120 例, 其中并发大血管病变 32 例, 微血管病变 52 例, 无血管病变 36 例, 同期选择健康体检者 50 例为对照组, 分别检测研究对象中 Ang-1 和 Ang-2、空腹血糖(FBG)和胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平并与对照组作比较。

结果 T2DM 组中 Ang-1 水平和对照组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$); Ang-2 水平显著高于对照组($t = 2.6, P < 0.01$)。T2DM 并发血管病变 Ang-2 水平显著高于无血管病变组且与病变血管数量有关。Ang-2 与胰岛素抵抗(HOMA-IR)、HbA1c 呈显著正相关(r 分别为 0.577 和 0.509, $P < 0.01$); Ang-1 和 HOMA-IR 则无相关性($P > 0.05$)。结论 T2DM 患者中 Ang-2 水平显著升高, 与 HbA1c 和胰岛素抵抗密切相关, 并且 Ang-2 可能参与了 T2DM 血管病变的发生和发展。

关键词: 血管生成素样蛋白; 糖尿病, 2 型; 血管并发症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.16.026

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)16-2183-02

Expression of angiopoietin like protein-1, 2 and its relationship with angiopathy in type 2 diabetes mellitus

Li Li, Qian Lei, Chen Dexun

(Department of Clinical Laboratory, Binhai County People's Hospital, Binhai, Jiangsu 224500, China)

Abstract: Objective To explore the expression of angiopoietin like protein-1(Ang-1) and angiopoietin like protein-2(Ang-2) in type 2 diabetes mellitus(T2DM) and its relationship with angiopathy. **Methods** Ang-1, Ang-2, FBG, FINS and HbA1c were measured in 120 cases of T2DM, including 32 cases of macroangiopathy, 52 cases of microangiopathy and 36 cases without angiopathy, and 50 healthy subjects with physical examination were selected as the control group. The detection results were compared between the two groups. **Results** Compared with control group, the Ang-1 level in the T2DM group was no statistical difference($P > 0.05$), but the Ang-2 level was significantly higher than that in the control group($t = 2.6, P < 0.01$). The Ang-2 level in T2DM with complicating angiopathy was significantly higher than that in T2DM without angiopathy and closely correlated with the blood vessel number of angiopathy. The Ang-2 level in T2DM was significantly positively correlated with HOMA-IR and HbA1c($r = 0.577$ and $0.509, P < 0.01$), and there was no correlation between the Ang-1 level and HOMA-IR($P > 0.05$). **Conclusion** The Ang-2 level in the patients with T2DM is significantly increased, which is closely related with HbA1c and insulin resistance, furthermore Ang-2 may participate in the generation and development of pathogenesis in T2DM.

Key words: angiopoietin like protein; diabetes mellitus, type 2; vascular complications

2 型糖尿病(T2DM)是以胰岛素抵抗(IR)和胰岛 B 细胞功能衰竭为主要病因, 而胰岛素抵抗与高血糖、肥胖、脂代谢紊乱和大血管病变等多种因素有关^[1]。长期高糖刺激可诱导血管内皮细胞结构损伤及功能紊乱, 血管生成素样蛋白(Ang)是一类分泌性糖蛋白, 可调节血管的生成, 目前为止, 该家族已发现 7 个蛋白质成员, 分别为 Ang 1~7, 它们与血管生成素具有一定同源性和相似结构域。其中 Ang-1 和 Ang-2 最具特征性, 二者氨基酸同源性为 60%, 研究推测 Ang-2 与血管与内皮的炎症异常密切相关, 可能导致胰岛素抵抗和血管损伤^[2-3]。本文旨在探讨 Ang-1 和 Ang-2 水平在 T2DM 患者中的表达以及与并发血管病变的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1~8 月在本院门诊和住院 T2DM 患者 120 例(T2DM 组), 其中男 68 例, 女 52 例, 平均(62±11)岁, 病程 5 月至 17 年, 符合世界卫生组织(WHO)1999 年糖尿病诊断标准和 Mogemen 的分型标准。其中 T2DM 伴大血管病变组包括心、脑血管病和下肢外周动脉病变等 32 例, T2DM 伴微血管病变组包括糖尿病肾病(尿微量清蛋白大于 30 mg/24 h)、糖尿病视网膜病变(经眼科医师通过眼底检查)和糖尿病周围神经病变(经神经内科医师诊断)52 例; 按微血管病变数量分为伴 1 种微血管病变组 22 例, 2 种微血管病变组 18 例, 3 种微血管病变组 12 例; T2DM 无血管病变组 36 例。所有患者均经 B 超、生化等常规检查排除肝、胆、脾、肾疾病、胃肠道疾病、腹部肿瘤及严重感染等。另设对照组: 本院体检中心健康体检者 50 例, 其中男 30 例, 女 20 例, 年龄 29~75 岁, 无心、肝、脑、肾等疾病。所有受试者均已签署知情同意书。

1.2 方法 所有受试者空腹采集 EDTA 抗凝血用于 HbA1c 检测, 肝素钠抗凝血 3 管, 分别用于 Ang-1 和 Ang-2、空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)检测。Ang-1 和 Ang-2(ELISA 法, 美国 QuantiKine 公司), HbA1c(高效液相色谱法, 日本 TOSOH HLC-723G8 全自动糖化血红蛋白分析仪), FBG(葡萄糖氧化酶法, 日本 OLYMPUS AU2700 全自动生化分析仪), FINS(化学发光法, 美国 Abbott i2000 全自动免疫分析仪)。稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=(FBG×FINS)/22.5。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 相关分析采用 Pearson 相关分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清观察指标检测结果及 HOMA-IR 比较 T2DM 组中 Ang-1 水平和对照组间比较差异无统计学意义($P >$

0.05); Ang-2 水平显著高于对照组($t=2.6, P<0.01$), 其中 T2DM 伴大血管和微血管病变及无血管病变组的 Ang-2 浓度均高于对照组(t 值分别为 4.2、3.5 和 4.0, $P<0.01$), T2DM 伴大血管和微血管病变组 Ang-2 浓度均高于 T2DM 无血管病变组(t 值分别为 4.3 和 3.0, $P<0.05$); T2DM 组的 HOMA-IR 和对照组比较差异有统计学意义($t=58.0, P<0.01$), 见

表 1 各组血清观察指标测定结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Ang-1(μg/L)	Ang-2(μg/L)	FBG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HOMA-IR	HbA1c(%)
T2DM 组	120	19.6±1.8	2.2±0.7*	9.4±2.3	18.1±2.7	7.6±0.2*	9.5±2.1
T2DM 伴大血管病变组	32	19.1±1.7	2.9±0.7*▲	10.5±2.8	18.7±2.4	8.7±0.3*	11.3±3.5
T2DM 伴微血管病变组	52	20.2±2.0	2.2±0.6*▲	9.2±2.3	15.5±2.1	6.3±0.2*	9.7±2.7
T2DM 无血管病变组	36	19.8±2.1	1.6±0.4*	8.5±1.7	20.1±3.8	7.6±0.3	8.9±2.1
对照组	50	19.5±1.7	0.8±0.2	5.1±0.5	8.0±1.3	1.8±0.1	4.8±0.9

*: $P<0.01$, 与对照组比较; ▲: $P<0.05$, 与 T2DM 无血管病变组比较。

表 2 Ang-2 在 T2DM 患者并发不同数量微血管病变组间检测结果($\bar{x}\pm s$)

项目	Ang-1(μg/L)	Ang-2(μg/L)
1 种微血管病变	20.2±1.9	2.1±0.3
2 种微血管病变	20.3±2.0	2.5±0.7△
3 种微血管病变	20.1±2.1	2.9±0.9△

△: $P<0.05$, 与 1 种微血管病变比较。

2.3 相关性分析 随着 HbA1c 水平升高, Ang-2 水平和 HOMA-IR 也增高, 而 Ang-1 水平则无明显变化; 相关分析显示, Ang-2 与 HOMA-IR、HbA1c 呈显著正相关(r 分别为 0.577 和 0.509, $P<0.01$); HOMA-IR 和 Ang-1 则无相关性($P>0.05$)。

3 讨 论

糖尿病是威胁人类健康的主要疾病之一, 尤其是 T2DM 血管病变是糖尿病的主要慢性并发症, 其早期病理特征是内皮细胞损伤。血管生成素可促进血管发生、重塑、成熟和维持, 其在结构上包括氨基酸 N 端的卷曲螺旋结构域以及 C 端的纤维蛋白原类似结构域。Ang-2 和 Ang-1 具有高同源性, Ang-2 是一个糖蛋白包含 2 个潜在的糖基化位点, 是特异性血管生成刺激因子, 与 Ang-1 都是通过特异性酪氨酸激酶受体 Tie-2 结合发挥生物学效应; 有研究表明, Ang-1 及其受体维持血管周围支持细胞的连接, 起到稳固新生血管的作用; Ang-2 可以抑制 Tie2 磷酸化, 起到破坏血管稳定, 促使血管结构松解, 解除血管周围细胞、细胞外基质对内皮的抑制作用, 从而引起血管内皮损伤及病理性血管新生^[4-6]。本研究显示, T2DM 患者 Ang-1 水平和对照组间无显著性差异, 而 Ang-2 水平显著高于健康对照组, 进一步说明 Ang-1 可能是正常存在的血管生成因子, 不引起内皮细胞的增殖, 而 Ang-2 能诱导内皮细胞的分化, 刺激血管新生, 二者可能以某一种相互作用的方式作用于内皮细胞的未知受体, 共同调节血管发生^[7-8]。

有研究发现 Ang-2 mRNA 主要在内脏脂肪组织表达, 它是联系肥胖与脂肪组织炎症和胰岛素抵抗的重要介质^[1,9]。本研究表明 T2DM 患者中 HOMA-IR 升高, 而且 Ang-2 与 HOMA-IR、HbA1c 均呈显著正相关, 提示 Ang-2 和糖尿病代谢紊乱、血管病变密切相关, 因 HbA1c 可反映过去 2~3 个月的血糖水平^[10], 初步认为 Ang-2 高表达可能是由于长期的高血糖刺激细胞分泌表达增加, 另 T2DM 患者由于胰岛素抵抗, 胰岛素信号的不足, 也可能导致 Ang-2 表达增加。

糖尿病患者高浓度的糖基化终产物可刺激内皮细胞表达 Ang-2, 反之, Ang-2 可刺激血管内皮细胞增生, 诱导血管炎症,

见表 1。

2.2 T2DM 患者 Ang-2 与并发微血管病变数量的关系 T2DM 患者随着微血管病变数量的增加, Ang-2 浓度也随着增加, Ang-2 水平在并发不同数量的微血管病变组间比较差异有统计学意义($P<0.05$), 而 Ang-1 浓度在并发不同数量的微血管病变组间比较差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 2。

从而加速糖尿病血管病变的发生与发展^[11]。结果还显示在 T2DM 患者无血管病变组, 微血管病变组和大血管病变组的 Ang-2 浓度逐步升高, 且与并发微血管病变数量有关, 表明 Ang-2 水平与糖尿病血管病变的程度与范围有关。

本研究结果显示 Ang-2 水平在 2 型糖尿病患者体内显著升高, 并且与糖代谢紊乱、胰岛素抵抗及血管病变程度密切相关, 深入研究该机制可能为进一步阐明 Ang-2 与糖尿病之间的关系找到新的切入点, 为糖尿病血管病变的预防和治疗提供新靶点。

参考文献

- [1] Tabata M, Kadomatsu T, Fukuhara S, et al. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance[J]. Cell Metab, 2009, 10(3): 178-188.
- [2] Fagiani E, Christofori G. Angiopoietins in angiogenesis[J]. Cancer Lett, 2013, 328(1): 18-26.
- [3] Kadomatsu T, Tabata M, Oike Y. Angiopoietin-like proteins: emerging targets for treatment of obesity and related metabolic diseases[J]. FEBS J, 2011, 278(4): 559-564.
- [4] Chen S, Guo L, Chen B, et al. Association of serum angiopoietin-1, angiopoietin-2 and angiopoietin-2 to angiopoietin-1 ratio with heart failure in patients with acute myocardial infarction[J]. Exp Ther Med, 2013, 5(3): 937-941.
- [5] Iribarren C, Phelps BH, Darbinian JA, et al. Circulating angiopoietins-1 and -2, angiopoietin receptor Tie-2 and vascular endothelial growth factor-A as biomarkers of acute myocardial infarction: a prospective nested case-control study[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2011, 11(1): 31.
- [6] Yuan HT, Khankin EV, Karumanchi SA, et al. Angiopoietin-2 is a Partial Agonist/Antagonist of Tie2 Signaling in the Endothelium [J]. Mol Cell Biol, 2009, 29(8): 2011-2022.
- [7] Page AV, Liles WC. Biomarkers of endothelial activation/dysfunction in infectious diseases[J]. Virulence, 2013, 4(6): 507-516.
- [8] Eklund L, Saharinen P. Angiopoietin signaling in the vasculature [J]. Exp Cell Res, 2013, 319(9): 1271-1280.
- [9] Eckel RH, Alberti KG, Grundy SM, et al. The metabolic syndrome [J]. Lancet, 2010, 375(1): 181-183.
- [10] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010[J]. Diabetes Care, 2010, 33 Suppl 1: S11-S61.
- [11] Singh H, Brindle NP, Zammit VA. High glucose and elevated fatty acids suppress signaling by the endothelium protective ligand angiopoietin-1[J]. Microvasc Res, 2010, 79(2): 121-127.