

• 论 著 •

系统性硬化病血脂异常及与炎症的关系研究

田鹏鹏¹, 杨亚梦², 田 甜^{3△}

(长江大学附属第一医院:1. 检验科;2. 风湿免疫科;3. 眼科,湖北荆州 434000)

摘要:目的 探讨系统性硬化病(SSc)的血脂异常情况及其与炎症的关系。方法 2012~2014 年 58 例 SSc 患者纳入 SSc 组,58 例体检健康者纳入对照组。检测所有受试者的三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、脂蛋白 a[LP(a)]、C 反应蛋白(CRP)及红细胞沉降率(ESR),同时检测 SSc 患者的抗核抗体(ANA)和抗 Scl-70 抗体。采用 *t* 检验比较 SSc 组和对照组血脂水平,比较不同 ANA 和抗 Scl-70 抗体检测结果患者的血脂水平,采用 Spearman 相关分析血脂与炎症的关系。结果 SSc 患者以雷诺现象、全身皮肤多处硬黑、消化道受累为主,58 例患者中发生率依次为 91.4%、87.9%、75.9%。SSc 患者中 TG 升高、HDL-c 降低患者所占百分率分别为 29.3%、89.7%。与对照组相比,SSc 患者 TG 升高、HDL-c 降低,差异有统计学意义($P=0.021, 0.033$)。ANA 和抗 Scl-70 抗体阳性与阴性 SSc 患者间血脂差异无统计学意义($P>0.05$)。Spearman 分析显示 HDL-c 与 CRP ($r=-0.285, P=0.039$)、ESR ($r=-0.271, P=0.043$)呈负相关。结论 SSc 患者常见血脂异常,以 TC 升高、HDL-c 降低为主,且与炎症部分相关。

关键词: 系统性硬化病; 血脂异常; 炎症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.19.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)19-2819-03

Relationship between dyslipidemia and inflammation in systemic sclerosis

Tian Pengpeng¹, Yang Yameng², Tian Tian^{3△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Rheumatology; 3. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Yangtze University, Jingzhou, Hubei 434000, China)

Abstract: Objective To investigate the altered lipid in systemic sclerosis(SSc), and the relationship between the altered lipid and inflammation. **Methods** A total of 58 SSc patients were recruited into SSc group, and 58 healthy persons were recruited into control group from 2012 to 2014. Triglyceride(TG), total cholesterol(TC), low density lipoprotein-cholesterol(LDL-c) and high density lipoprotein-cholesterol(HDL-c), lipoprotein a[LP(a)], C-reactive protein(CRP) and erythrocyte sedimentation rate(ESR) were assessed using standard techniques in all cases, antinuclear antibody(ANA) and anti-Scl-70 antibody were assessed only in SSc patients. The levels of lipids between SSc patients and healthy controls, patients with antibody and patients without antibody were compared by using *t* test, correlations between lipid and inflammation were analyzed by Spearman's correlation test. **Results** The clinical manifestations of SSc were mostly Raynaud's phenomenon(91.4%), large area of black hard shin(87.9%), gastrointestinal manifestations(75.9%). The rates of an increased level of TG and decreased level of HDL-c were 29.3%, 89.7% respectively. The level of TG in SSc was significant higher than in healthy controls($P=0.021$), and the level of HDL-c in SSc was significant lower than in healthy controls($P=0.033$). The levels of lipids in patients with ANA and anti-Scl-70 antibody had no significant difference with the patients without ANA and anti-Scl-70 antibody ($P>0.05$). Spearman's correlation test demonstrated that HDL-c level correlated negatively with serum CRP ($r=-0.285, P=0.039$) and ESR ($r=-0.271, P=0.043$) in SSc. **Conclusion** Dyslipidemia is a common feature in SSc patients that are characterized by an increase in TG and a decrease in HDL-c, inflammation might partly account for the changes.

Key words: systemic sclerosis; dyslipidemia; inflammation

系统性硬化病(SSc)是一种以皮肤变硬和增厚为主要特征的结缔组织病,以女性多见,30~50 岁人群发病率较高^[1]。SSc 常累及多个器官,除皮肤外,受累器官还包括消化道、肺、心脏及肾脏等。研究显示 80% 的 SSc 患者心肌病理活检提示片状心肌纤维化,常伴随动脉粥样硬化、充血性心力衰竭,甚至急性冠状动脉事件的发生^[1]。心血管事件可能是 SSc 患者死亡的最主要原因^[2]。致动脉粥样硬化性血脂异常,特别是三酰甘油(TG)升高和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)降低与患者大血管事件和微血管事件的风险相关^[3]。本研究探讨了 SSc 患者的临床特点、血脂异常情况及其与炎症的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集长江大学附属第一医院风湿免疫科

2012~2014 年住院的 SSc 患者 58 例纳入 SSc 组,其中女 46 例,男 12 例;年龄 24~73 岁,平均(55.0±19.3)岁。选择同期 58 例体检健康者纳入对照组,其中女 46 例,男 12 例;年龄 23~70 岁,平均(53.3±18.5)岁。SSc 组纳入患者均符合 1980 年美国风湿病学会提出的 SSc 分类标准,该标准同 2011 年中华医学会风湿病学分会制定的《系统性硬化病诊断及治疗指南》一致^[1];同时排除引起继发性血脂异常的疾病,如高血压、肾脏病、糖尿病、甲状腺功能减退症、阻塞性肝脏疾病、肺部感染及其他自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、干燥综合征、多发性肌炎及其他结缔组织疾病),此外有心血管疾病病史的患者也排除。

1.2 实验室检查

所有受试者均抽取清晨空腹静脉血,采用

AU5400 全自动生化分析仪,经选择性清除法检测低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c),选择性抑制法检测 HDL-c,酶比色法检测 TG 和总胆固醇(TC),以上试剂均为宁波瑞源生物科技有限公司产品;胶乳增强免疫比浊法检测脂蛋白 a[LP(a)],试剂为日本生研公司产品;免疫透射比浊法测 C 反应蛋白(CRP),试剂为美国雅培公司产品。使用 Monitor-100 检测红细胞沉降率(ESR)。使用雅培 i2000SR 免疫化学发光仪对 SSc 患者进行抗核抗体(ANA)(间接免疫荧光法)及抗 Scl-70 抗体(免疫印迹法)检测,试剂均为法国欧蒙公司产品。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理及统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。相关性分析采用 Pearson 相关。

2 结 果

2.1 临床症状 SSc 组患者出现雷诺现象 53 例(91.4%),全身皮肤多处硬黑 51 例(87.9%),关节受累 28 例(48.3%),消化道受累 44 例(75.9%),肺间质纤维化 36 例(62.1%),心脏受累 7 例(12.1%),肾脏受累 6 例(10.3%)。

2.2 实验室检查 SSc 组患者中,血脂中 TG 升高、TC 升高、LDL-c 升高及 LP(a) 升高、HDL-c 下降的患者所占百分率依次为 29.3%、12.1%、13.8%、5.2%、89.7%。CRP 和 ESR 升高患者所占百分率分别为 22.4%、82.8%。ANA、抗 Scl-70 抗体阳性率分别为 86.2%、17.2%。

2.3 2 组受试者血脂比较 与对照组相比,SSc 组患者 TG 升高,HDL-c 降低,差异均有统计学意义($P = 0.021, 0.033$),TC、LDL-c、LP(a) 间差异无统计学意义($P = 0.371, 0.614, 0.420$)。见表 1。

表 1 2 组受试者血脂比较($\bar{x} \pm s$)						
组别	<i>n</i>	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-c (mmol/L)	HDL-c (mmol/L)	LP(a) (mg/L)
SSc 组	58	1.9±0.9*	4.3±1.3	2.5±0.6	1.1±0.7*	97.2±41.5
对照组	58	1.1±0.6	4.6±1.2	2.7±0.9	1.6±0.5	93.6±43.8

* : $P < 0.05$, 与对照组比较。

2.4 ANA 阳性及阴性患者的血脂比较 SSc 患者中 ANA 检测结果阴性患者 TC、TC、LDL-c、HDL-c、LP(a) 水平与 ANA 检测结果阳性患者比较,差异均无统计学意义($P = 0.872, 0.657, 0.394, 0.822, 0.511$),见表 2。

表 2 ANA 阳性及阴性患者的血脂水平($\bar{x} \pm s$)						
ANA		TG	TC	LDL-c	HDL-c	LP(a)
检测结果	<i>n</i>	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mg/L)
ANA 阳性	50	1.8±0.7	4.2±1.1	2.4±0.8	1.1±0.3	95.2±39.5
ANA 阴性	8	1.6±0.8	4.3±1.0	2.6±0.9	1.2±0.6	92.6±40.1

2.5 抗 Scl-70 阳性及阴性患者的血脂比较 SSc 患者中抗 Scl-70 检测结果阴性患者 TG、TC、LDL-c、HDL-c、LP(a) 水平与抗 Scl-70 检测结果阳性患者比较,差异无统计学意义($P = 0.932, 0.887, 0.466, 0.752, 0.635$),见表 3。

表 3 抗 Scl-70 阳性及阴性患者的血脂水平($\bar{x} \pm s$)						
抗 Scl-70 检测结果	<i>n</i>	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-c (mmol/L)	HDL-c (mmol/L)	LP(a) (mg/L)
抗 Scl-70 阳性	10	1.8±0.9	4.4±1.5	2.5±0.6	1.3±0.2	98.2±44.0
抗 Scl-70 阴性	48	1.7±0.7	4.6±1.4	2.7±0.9	1.2±0.8	95.7±42.1

2.6 SSc 患者中血脂水平与相关炎症指标的关系 SSc 患者 HDL-c 与 CRP 呈负相关($r = -0.285, P = 0.039$),HDL-c 与 ESR 也呈负相关($r = -0.271, P = 0.043$),TG、TC、LDL-c、LP(a) 与 ESR 和 CRP 间无显著的相关。见表 4。

表 4 SSc 患者中血脂水平与相关炎性指标的关系

项目	CRP		ESR	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TG	0.109	0.412	0.087	0.457
TC	-0.139	0.289	0.045	0.841
LDL-c	-0.154	0.277	-0.076	0.614
LP(a)	0.128	0.352	0.069	0.657
HDL-c	-0.285	0.039	-0.271	0.043

3 讨 论

SSc 最多见的初期表现是雷诺现象和隐袭性肢端和面部肿胀,并有手指皮肤逐渐增厚,约 70% 的患者首发症状为雷诺现象。本研究中的 SSc 患者以雷诺现象最多见,消化道症状和肺间质纤维化也可见,极少数患者心脏、肾脏、肝脏受累。传统观念认为继发于 SSc 所导致的肾脏及肺损伤是其心血管病变的主要原因^[4]。相关研究表明血脂相关性心血管“剩余风险”可能是系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)及皮肌炎的动脉粥样硬化及相关疾病的重要危险因素^[5]。

在国外的研究中,有关 SSc 患者血脂异常的情况也有矛盾之处。Barba 等^[6]结果显示局限性皮肤型 SSc 绝经期女性患者与对照组比较,SSc 患者 HDL-c 及 TC 下降,而 TG、LDL-c 及 VLDL-c 无明显差异。Kotyal 等^[7]研究发现,SSc 患者 TG 明显升高,伴 LDL-c 升高。但是 Lippi 等^[8]和 Ho 等^[9]发现 SSc 患者 TC、TG、LDL-C、HDL-c 等均无明显改变。本研究中 SSc 患者中主要是 TG 升高,升高比率为 29.3%;同时 HDL-c 降低,58 例患者中 89.7% 下降;其他如 LDL-c、TC、LP(a) 未发现有明显异常,都提示 SSc 患者血脂异常。血脂异常可致动脉粥样硬化性,与患者大血管事件和微血管事件的剩留风险相关。此外本文中 SSc 患者中 ANA 和抗 Scl-70 抗体的阳性和阴性患者间其血脂水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。

目前 SSc 的发病机制主要集中在血管病变、免疫炎症及纤维化三个方面:(1)血管病变可能是由于血管反应性异常、缺氧和(或)血管及其周围细胞直接损伤所致^[10];(2)天然免疫和适应性免疫在 SSc 的发病中均发挥作用,目前认为血管内皮细胞损伤导致内皮细胞活化、凋亡,进一步引起炎症反应的发生及 T、B 淋巴细胞和巨噬细胞等的活化,Th1/Th2 失衡学说是目前有关 SSc 纤维化的假说;(3)皮肤和肺分泌的细胞因子和生长因子如转化生长因子-β(TGF-β)、结缔组织生长因子、血小板衍生因子(PDGF)及内皮素-1 等可活化原成纤维细胞,促进胶原、蛋白多糖、纤维连接蛋白及弹性蛋白的累积,促进纤维化的发展。本研究中发现炎症因子 ESR、CRP 和 HDL-c 呈负相关,但与 TG、TC、LDL-c、LP(a) 之间无显著相关,与汪汉等^[11]研究相似。

综上所述,SSc 患者 TG 升高和 HDL-c 降低等血脂异常是心血管剩余风险的重要因素。

参考文献

[1] 中华医学会风湿病学分会. 系统性硬化病诊断(下转第 2823 页)

3 讨 论

糖调节异常(IGR),又称糖尿病前期,指血糖水平高于正常,但尚未达到目前糖尿病诊断标准的状态。IGR 属于正常血糖发展到糖尿病的中间状态,包括 IFG 与糖耐量减低(IGT)2 种情况。空腹血糖 5.6~<7.0 mmol/L 称为 IFG,是糖调节受损的一种类型,此期血糖水平及所伴其他代谢异常可使器官组织发生损伤,尤其是动脉硬化性心血管病变^[3]。检测 IFG 有利于筛选糖尿病或代谢综合征的高危人群,以进行早期干预,减少糖尿病发生^[4]。

本研究显示 IFG 检出率高达 14.61%,与相关文献比较偏高,如赵川等^[5]对 2010 年石家庄市新华区大于或等于 18 岁居民 908 人的调查发现 IFG 检出率为 8.37%;从性别上看,IFG 检出率男性明显高于女性,与部分研究报道一致^[6-7]。从年龄角度看,随年龄增长,IFG 检出率增高的趋势更加明显。美国临床生化学会(NACB)文件指出,空腹血糖从 30~<40 岁至 60~<70 岁随年龄上升,以后就不再升高^[8]。国内钟富军等^[9]对成都市苏坡区居民 5 247 人空腹血糖水平调查分析显示,该区受检者 IFG 检出率为 11.3%,随年龄增加而升高,60~<70 岁检出率最高,70 岁及以后呈下降趋势。而本研究结果显示男性在 71~<76 岁组达到峰值,而女性出现双峰值现象,分别在 51~<56 岁和 75~<81 岁组,与其报道结果不一致,表明 IFG 检出率存在地区差异。

女性在 26~<31 岁组,IFG 与糖尿病血糖所占比例略高于男性,该年龄组女性部分正处于哺乳期阶段,是否二者存在某种联系有待进一步探讨。另外,女性 IFG 比例在 51~<56 岁组达到第 1 次峰值 20.27%,此年龄组女性处于更年期,因此,这与女性内分泌系统激素水平是否存在某种关联有待进一步证实。糖尿病血糖者中,不论男性还是女性,自 21 岁组起就开始出现,因此,从年轻时期就建立健康的饮食习惯和科学的生活方式对人的生命健康具有非常重要的意义^[4-6]。

相对于糖尿病,人们对 IFG 认识及采取的措施显然不够。事实上在 IFG 阶段已存在可能造成器官损伤的代谢紊乱,IFG 可促进血管内皮损伤造成动脉粥样硬化,从而使心血管病发生率增加^[2-3]。《美国胆固醇防治指南》中明确指出 IFG 是发生心血管疾病的危险因素。因此,早期发现 IFG,并及时干预对预防大血管病变具有非常重要的意义。2 型糖尿病自然病程分 3 期:(1)高血糖前期,出现胰岛素抵抗及代偿高胰岛素血症;(2)

高血糖期,从 IFG、IGT 糖调节受损到糖尿病;(3)慢性并发症期。可见 IFG、IGT 是糖尿病发展的重要阶段,是罹患糖尿病的高危人群。相关报道称 IFG 者每 5~10 年,有 1/3 转变为糖尿病,1/3 仍为 IFG,1/3 可转变为正常血糖^[10]。

综上所述,石家庄地区机关企事业单位人群 IFG 存在性别差异,男性高于女性,总体空腹血糖水平男女都有随年龄增长而增高趋势,IFG 检出率男性高于女性,所以,通过体检及时发现 IFG 患者,可筛选糖尿病的高危人群,对这类患者进行宣传教育及生活方式的干预,提高人们的健康保健意识,定期体检,使更多 IFG 人群得到逆转,从而可有效预防和延缓糖尿病的发生。

参考文献

[1] Song SH, Hardisty CA. Early-onset type 2 diabetes mellitus: An increasing phenomenon of elevated cardiovascular risk[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2008, 6(3): 315-322.

[2] 郭丽君, 孙翠勇, 王桂霞, 等. 河南省新乡地区农村居民空腹血糖受损及糖尿病的分布特征[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(4): 1035-1038.

[3] 吕晓, 黄城意. 空腹血糖受损切点下调与动脉粥样硬化的关系[J]. 现代实用医学, 2014, 26(4): 415-417.

[4] 丁光明, 吴仕英, 杨婷, 等. 体检人群空腹血糖受损患病率与心血管病危险因素关系分析[J]. 吉林医学, 2014, 35(21): 4654-4655.

[5] 赵川, 陈风格, 赵伟, 等. 2010 年石家庄市新华区 18 岁及以上居民 II 型糖尿病现患率及影响因素分析[J]. 华南预防医学, 2014, 40(3): 221-224.

[6] 朱漫, 卓泉. 我国 40 岁以下健康体检人群空腹血糖异常流行病学研究荟萃分析[J]. 现代医药卫生, 2015, 30(1): 24-27.

[7] 刘国辉, 李秀荣, 白波, 等. 唐山市成人空腹血糖受损人群糖耐量结果分析[J]. 临床荟萃, 2013, 28(2): 195-196.

[8] Sacks DB, Bruns D, Goldstein D, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus[J]. Clin Chem, 2002, 48(3): 436-472.

[9] 钟富军, 王丽, 田中. 成都市苏坡社区居民空腹血糖水平调查分析[J]. 华西医学, 2014, 29(5): 848-850.

[10] 杨明功. 糖尿病流行现状及防治对策[J]. 疾病控制杂志, 2000, 4(3): 193-196.

(收稿日期: 2015-06-08)

(上接第 2820 页)

及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(4): 256-259.

[2] Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Atheroselemlsis and macrovascular involvement in systemic sclerosis: myth or reality[J]. Autoimmun Rev, 2011, 10(5): 259-266.

[3] 中华医学会心血管病学分会, 中国老年学学会心脑血管病专业委员会. 2012 血脂相关性心血管残余风险控制的中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(7): 547-553.

[4] Steen V. The heart in systemic sclerosis[J]. Curt Rheumatol Rep, 2004, 6(5): 137-140.

[5] Steiner G, Urowitz MB. Lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis: mechanisms and the impact of treatment[J]. Arthritis Rheum, 2009, 38(5): 372-381.

[6] Borba EF, Borges CT, Bonfa E. Lipoprotein profile in limited systemic sclerosis[J]. Rheumatol Int, 2005, 25(5): 379-383.

[7] Kotyla PJ, Gozdzik J, Lewicki M, et al. Serum lipid profile in patients with systemic sclerosis: relationship to the thyreometabolic state[J]. Rheumatol Int, 2006, 26(6): 583-584.

[8] Lippi G, Caramaschi P, Montagnana M, et al. Lipoprotein[a] and the lipid profile in patients with systemic sclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2006, 364(1/2): 345-348.

[9] Ho M, Veah D, Eastmond C, et al. Macrovascular disease and systemic sclerosis[J]. Ann Rheum Dis, 2000, 59(1): 39-43.

[10] Mueller-Ladner U, Distler O, Ibba-Manneschi LA, et al. Mechanisms of vascular damage in systemic sclerosis[J]. Autoimmunity, 2009, 42(7): 587-595.

[11] 汪汉, 葛鹏, 蔡盈盈, 等. 系统性硬化病血脂异常与炎症的相关性分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(7): 453-457.

(收稿日期: 2015-06-15)