

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.21.018
文章编号: 1005-8982 (2019) 21-0091-04

糖尿病心肌病患者过氧化物酶增殖物 激活受体水平变化的研究

李杰玉¹, 张静², 林玉玲¹, 金文波¹

(郑州大学附属南阳市中心医院 1. 内分泌科, 2. 感染肝病科, 河南 郑州 473002)

摘要: 目的 观察糖尿病心肌病(DCM)患者过氧化物酶增殖物激活受体(PPARs)水平变化,并探讨其影响DCM的可能机制。**方法** 选取2016年10月—2017年10月郑州大学附属南阳市中心医院住院治疗的DCM患者(DCM组)74例、单纯糖尿病患者(T2DM组)71例和同期健康体检者(NC组)70例,收集各组一般资料,采用ELISA检测PPARs水平并比较。**结果** DCM组空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)及高敏C反应蛋白(hs-CRP)高于T2DM组和NC组($P < 0.05$),T2DM组FPG、HbA1c及TG高于NC组($P < 0.05$);DCM组PPAR α 和PPAR γ 高于T2DM组和NC组($P < 0.05$),PPAR β/δ 低于T2DM组和NC组,且T2DM组PPAR α 和PPAR γ 高于NC组,PPAR β/δ 低于NC组($P < 0.05$)。**结论** DCM患者PPAR α 和PPAR γ 水平升高,PPAR β/δ 水平降低,PPARs可能在DCM的发生、发展中起到重要作用。

关键词: 糖尿病心肌病;过氧化物酶增殖物激活受体;影响因素

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

Change and mechanism of serum peroxisome proliferator-activated receptors in patients with diabetic cardiomyopathy

Jie-yu Li¹, Jing Zhang², Yu-ling Lin¹, Wen-bo Jin¹

(1. Department of Endocrine, Nanyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 473002, China; 2. Department of Hepatology, Nanyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 473002, China)

Abstract: Objective To observe the levels change of serum peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in patients with diabetic cardiomyopathy and to discuss its possible mechanism. **Methods** The levels of serum PPARs were examined by ELISA methods in 74 DCM patients (DCM group), 71 T2DM patients without DCM (DCM group) and 70 normal control group (NC group) in our hospital from October 2016 to October 2017. **Results** The FPG, HbA1c, TG and hs-CRP were higher in DCM group than those in T2DM group and in NC group ($P < 0.05$); the FPG, HbA1c and TG were higher in T2DM group than those in NC group ($P < 0.05$); the PPAR α and PPAR γ were higher, and PPAR β/δ were lower in DCM group than those in T2DM group and in NC group ($P < 0.05$); the PPAR α and the PPAR γ were higher, and the PPAR β/δ were lower in T2DM group than those in NC group ($P < 0.05$). **Conclusions** The levels of PPAR α and PPAR γ are increased, and the levels of PPAR β/δ are decreased in patient with DCM. Therefore, PPARs may play an important role in the development of DCM.

Keywords: diabetic cardiomyopathies; peroxisome proliferator-activated receptors; influence factors

糖尿病心肌病 (diabetes cardiomyopathy, DCM) 是一种特异性心肌病, 其独立于高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病 (以下简称冠心病), 增加糖尿病合并心力衰竭的发病率和病死率^[1]。目前, DCM 的发生机制尚不明确, 可能与心肌细胞周围微小血管病变/血管内皮功能紊乱、细胞因子异常等心肌代谢紊乱因素有关^[2-3]。过氧化物酶体增殖物激活受体家族 (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs) 是调节目标基因的核内受体转录因子超家族成员, 具有促进脂肪细胞分化和脂肪生成、增强机体胰岛素敏感性、调节体内糖平衡、保护心血管等多种生物学效应^[4]。PPARs 受体家族主要包括 PPAR α 、PPAR β/δ 、PPAR γ 3 种受体, PPAR α 和 PPAR β/δ 可通过氧化应激、炎症等多种方式参与心血管疾病进程, 而激活 PPAR γ 能增加肝细胞生长因子表达、保护血管内皮功能^[5]。目前, 关于 PPARs 受体家族与 DCM 关系的研究仍较少, 因此本研究通过观察 PPAR α 、PPAR β/δ 、PPAR γ 3 种受体在 DCM 患者中的表达水平, 探讨 3 种受体对 DCM 影响的可能机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 10 月—2017 年 10 月郑州大学附属南阳市中心医院收治的 DCM 患者 (DCM 组) 74 例。其中, 男性 44 例, 女性 30 例; 年龄 43 ~ 75 岁, 平均 (59.75 ± 10.00) 岁, 糖尿病病程 6 ~ 25 年, 平均 (15.50 ± 5.50) 年。单纯糖尿病患者 (T2DM 组) 71 例。其中, 男性 42 例, 女性 29 例; 年龄 44 ~ 74 岁, 平均 (59.00 ± 9.80) 岁; 糖尿病病程 5.5 ~ 24.0 年, 平均 (15.00 ± 5.00) 年。另选取同期健康体检者 70 例作为对照 (NC) 组。其中, 男性 35 例, 女性 35 例; 年龄 45 ~ 75 岁, 平均 (60.15 ± 10.50) 岁。糖尿病诊断符合 1999 年世界卫生组织诊断标准, DCM 诊断标准为^[6]: ①明确患 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM), 糖尿病病程在 5 年以上; ②心脏彩超明确存在心脏扩大伴收缩或存在舒张功能障碍; ③除外冠心病、高血压、心肌炎、风湿性心脏病及其他类型心肌病引起的心力衰竭; ④有心肌缺血或心力衰竭等症状; ⑤冠状动脉造影显示无冠状动脉病变, 但有其他微血管病变表现, 如视网膜、肾血管病变。其中①②③为必要条件。排除标准: 冠心病、高血压性心脏病、心肌炎、明显收缩功能受损等; 合并糖尿病

急性并发症、急性感染、严重肝肾功能异常、恶性肿瘤、皮质醇增多症, 甲状腺功能亢进症等; 近 2 周内发生感染、服用胰岛素增敏剂、 β -受体阻滞剂、阿托品、洋地黄类药物患者。经本院医学伦理委员会审核通过, 并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料 收集入院后身高、体重、血压 (SBP、DBP)、既往病史 (高血压、高血脂), 计算体重指数 (body mass index, BMI)。空腹 8 ~ 10 h 于次日晨起抽取肘静脉血检测空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)、血脂 [低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)]、C 肽 (C-peptide, C-P) 及高敏感 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)。采用日立 7170A 型全自动生化分析仪测定 LDL-C、HDL-C、TG、TC 和 hs-CRP; 葡萄糖氧化酶法测定 FPG; 放射免疫法测定 FINS; 高效液相色谱法测定 HbA1c; 微粒子化学发光免疫分析法测定 C-P。

1.2.2 PPARs 受体水平检测 抽取空腹肘静脉血 2 ml 置于 EDTA 抗凝管中, 3 000 r/min 离心 10 min 后取上清液, 分装于 EP 管中, 采用 ELISA 检测受体水平, 操作步骤严格按照说明书进行, 试剂盒购自北京鼎国生物技术有限责任公司, 批内、批间变异系数均 <10.0%。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组比较用 t 检验, 多组比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- t 检验; 计数资料以构成比 (%) 表示, 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 各组一般资料的比较

各组性别、年龄、糖尿病病程、BMI、血压、FINS、LDL-C、HDL-C、TC、C-P 及高血压、高脂血症患者比例比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组 FPG、HbA1c、TG 及 hs-CRP 水平, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 进一步两两比较显示, 与 T2DM 组和 NC 组比较, DCM 组 FPG、HbA1c、TG

及 hs-CRP 均升高 ($P < 0.05$); 与 NC 组比较, T2DM 组 FPG、HbA1c 及 TG 均升高 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 各组 PPARs 水平的比较

各组 PPAR α 、PPAR β/δ 及 PPAR γ 水平比较, 经单因素方差分析, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

进一步两两比较显示, 经 LSD- t 检验, 与 T2DM 组和 NC 组比较, DCM 组 PPAR α 和 PPAR γ 升高 ($P < 0.05$), PPAR β/δ 降低 ($P < 0.05$); 与 NC 组比较, T2DM 组 PPAR α 和 PPAR γ 升高 ($P < 0.05$), PPAR β/δ 降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 各组一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	DM 病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)	BMI/ (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	SBP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP/ (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
NC 组	70	35/35	60.15 \pm 10.50	-	23.30 \pm 4.41	121.00 \pm 17.50	82.50 \pm 10.00
T2DM 组	71	42/29	59.00 \pm 9.80	15.00 \pm 5.00	24.65 \pm 4.19	120.00 \pm 18.00	81.00 \pm 10.00
DCM 组	74	44/30	59.75 \pm 10.00	15.50 \pm 5.50	24.20 \pm 4.57	123.00 \pm 18.50	82.00 \pm 11.00
$\chi^2/F/t$ 值		1.229	0.236	1.210	1.724	0.523	0.385
<i>P</i> 值		0.541	0.790	0.424	0.181	0.594	0.681

组别	FPG/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FINS/ (mU/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c/ (%, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
NC 组	5.55 \pm 1.03	7.23 \pm 1.40	5.22 \pm 0.65	2.34 \pm 0.91	3.38 \pm 1.28	1.54 \pm 0.58
T2DM 组	8.84 \pm 2.61 ^①	6.91 \pm 1.31	8.23 \pm 1.67 ^①	2.41 \pm 1.00	3.30 \pm 1.28	2.31 \pm 0.88 ^①
DCM 组	11.32 \pm 3.10 ^{①②}	6.78 \pm 1.28	10.34 \pm 2.50 ^{①②}	2.36 \pm 1.00	3.20 \pm 1.25	2.97 \pm 1.17 ^{①②}
<i>F</i> 值	101.855	2.165	147.924	0.097	0.364	44.001
<i>P</i> 值	0.000	0.117	0.000	0.908	0.695	0.000

组别	TC/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	C-P/ (nmol/L, $\bar{x} \pm s$)	hs-CRP/ (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	高血压 例 (%)	高脂血症 例 (%)
NC 组	5.65 \pm 1.49	1.20 \pm 0.34	2.40 \pm 1.00	-	-
T2DM 组	5.65 \pm 1.49	1.17 \pm 0.31	3.20 \pm 1.25 ^①	16 (22.54)	22 (30.99)
DCM 组	5.56 \pm 1.47	1.22 \pm 0.34	3.69 \pm 1.51 ^{①②}	17 (22.97)	21 (28.38)
<i>F/\chi^2</i> 值	0.089	0.419	18.676	0.005	0.163
<i>P</i> 值	0.915	0.658	0.000	0.398	0.368

注: ①与 NC 组比较, $P < 0.05$; ②与 T2DM 组比较, $P < 0.05$ 。

表 2 各组 PPARs 水平的比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PPAR α	PPAR β/δ	PPAR γ
NC 组	70	229.86 \pm 60.28	285.68 \pm 51.17	150.11 \pm 33.20
T2DM 组	71	274.39 \pm 67.65 ^①	233.16 \pm 46.22 ^①	179.24 \pm 37.64 ^①
DCM 组	74	308.49 \pm 70.30 ^{①②}	207.40 \pm 40.00 ^{①②}	221.86 \pm 44.95 ^{①②}
<i>F</i> 值		25.391	53.975	61.761
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

注: ①与 NC 组比较, $P < 0.05$; ②与 T2DM 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

本研究发现, DCM 组患者 FPG、HbA1c、TG 及 hs-CRP 高于 T2DM 组和 NC 组。T2DM 患者心脏中的

糖基化终产物主要堆积于动脉中, 其通过改变细胞外基质, 参与动脉硬化、心肌细胞和内皮细胞功能障碍及动脉粥样硬化斑块形成^[5], 该情况在合并心血管疾病的 T2DM 患者中尤为明显。脂代谢异常是 DCM 患者心肌结构和功能改变的重要危险因素, 冯然等^[6]亦发现, TG 水平升高会增加 DCM 发生的危险性。作为急性反应时相蛋白, hs-CRP 水平可作为心衰的预警信号之一, 对心血管疾病的发生、发展具有促进作用。

PPAR α 是由配体激活的核转录因子受体, 属于核受体超家族成员之一, 主要表达于心脏、肝脏及骨骼肌等, 负责调控脂质氧化代谢, 广泛参与多种生物活动。本研究发现, DCM 组 PPAR α 高于 T2DM 组和 NC 组, 提示在 DCM 患者中 PPAR α 水平升高。维

持心功能正常的重要因素是能量代谢的稳态,单一的 PPAR α 降低和过表达,脂肪酸氧化增加或减少均会打破心脏的代谢稳态,产生不良影响。动物实验^[7]发现,心肌组织 PPAR α 过表达后会导致脂肪酸代谢基因的转录增加,而敲除后其表达增加,同时 PPAR α 特异性氧化基因下调。由此可见,PPAR α 可以调节心脏能量代谢底物由脂肪酸向葡萄糖的转变,进而参与 DCM 的发生、发展。另外,心脏组织特异性 PPAR α 过表达会导致心肌发生脂质过氧化,心脏脂肪酸转运加强,过多的脂质产生脂毒性加重恶化心肌重构,导致类似 DCM 病变。

PPAR β/δ 广泛分布于心脏、血管、脂肪等组织,参与炎症、氧化应激、胰岛素抵抗等过程。既往研究^[8]发现,PPAR β 血管特异性过表达诱导心肌血管快速生成,可发挥急性舒张血管的作用。本研究发现,DCM 组 PPAR β/δ 低于 T2DM 组和 NC 组,提示 DCM 患者 PPAR β/δ 水平降低。笔者考虑 PPAR β/δ 对 DCM 的影响可能与多种因素有关。心肌细胞的损伤和凋亡是导致 DCM 的根本原因,ZHANG 等^[9]研究发现,PPAR β 表达升高可以抑制心肌细胞凋亡、心肌纤维化及心肌肥厚。实验研究^[10]证明,PPAR β 可能是通过抑制炎症因子表达,降低氧化应激水平,抑制基质金属蛋白酶表达,进而实现防止心肌细胞的损伤及凋亡的目的。

本研究发现,DCM 组 PPAR γ 高于 T2DM 组和 NC 组,且 T2DM 组高于 NC 组,提示 DCM 患者和单纯糖尿病患者 PPAR γ 水平升高。从仅有的研究^[11]发现,PPAR γ 能够发挥良好的代谢保护作用,通过抑制 NF- κ B、AP-1、蛋白激酶 C 信号通路和氧化应激反应抑制促炎症细胞因子和趋化因子的表达,从而降低内皮细胞的活性和炎症反应。心肌线粒体损伤是 DCM 的病例特点之一,也是可能的发病机制之一。线粒体是活性氧簇产生的重要场所,线粒体损伤会加重氧化应激反应。王兆君等^[12]以临床常用的 PPAR γ 激动剂吡格列酮实验发现,应用吡格列酮后,高糖介导的血管内皮细胞的氧化应激受到拮抗作用,活性氧簇荧光强度低于未应用吡格列酮细胞,提示 PPAR γ 对高糖介导血管内皮细胞活性氧簇产生了抑制作用。鉴于此,笔者考虑 PPAR γ 水平升高可能是机体的一种保护机制,使其易于被内源性配体活化,但具体过程仍有待进一步研究。

综上所述,DCM 患者 PPAR α 和 PPAR γ 水平升高,PPAR β/δ 水平降低,PPARs 可能在 DCM 的发生发展中起到重要作用,但目前生理机制仍不完善,需进一步研究加以证实。

参 考 文 献:

- [1] 潘利亚,张晓卉,尹新华. 糖尿病心肌病发病机制的研究进展[J]. 中国心血管杂志, 2017, 22(2): 143-146.
- [2] GONZALEZ A B, YOUNG L, DOLL J A, et al. Elevated neonatal insulin-like growth factor 1 is associated with fetal hypertrophic cardiomyopathy in diabetic women[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 211(3): 290.
- [3] KHATOL P, SARAF S, JAIN A. Peroxisome proliferated activated receptors (PPARs): Opportunities and challenges for ocular therapy[J]. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 2018, 35(1): 65-97.
- [4] 沈洁,尹立雪. 糖尿病心肌病的超声心动图研究进展[J]. 中华医学超声杂志: 电子版, 2011, 8(10): 2207-2214.
- [5] WON K B, CHANG H J, PARK S H, et al. High serum advanced glycation end-products predict coronary artery disease irrespective of arterial stiffness in diabetic patients[J]. Korean Circ, 2012, 42(5): 335-340.
- [6] 冯然,梁丽青,蔡欢,等. 糖尿病性心肌病早期诊断指标分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(11): 86-89.
- [7] NIE L, ZHAO J H, WANG J, et al. Effect of phosphatase and tensin homologue on chromosome 10 on angiotensin II-mediated proliferation, collagen synthesis, and Akt/P27 signaling in neonatal rat cardiac fibroblasts[J]. Bio Med Res Int, 2016, 2016(9): 1-10.
- [8] PETERS J M, FOREMAN J E, GONZALEZ F J. Dissecting the role of peroxisome proliferator-activated receptor- β/δ (PPAR β/δ) in colon, breast, and lung carcinogenesis[J]. Cancer Metastasis Rev, 2011, 30(3/4): 619-640.
- [9] ZHANG Y, LIAO P, ZHU M, et al. Baicalin attenuates cardiac dysfunction and myocardial remodeling in a chronic pressure-overload mice model[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(3): 849-864.
- [10] ELEFThERIA B, ANIKÓ G, RENÁTA G, et al. Activation of PPAR β/δ protects cardiac myocytes from oxidative stress-induced apoptosis by suppressing generation of reactive oxygen/nitrogen species and expression of matrix metalloproteinases[J]. Pharmacol Res, 2015, 95(8): 102-110.
- [11] XU Y, YANG X, WANG Z, et al. Esnegen sulfotransferase (SULT1E1) regulates inflammatory response and lipid metabolism of human endothelial cells via PPAR γ [J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, 369(1/2): 140-149.
- [12] 王兆君,张宝和. 过氧化物酶体增殖物受体 γ 对血管内皮细胞活性氧生成的影响及机制[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(24): 3643-3644.

(王荣兵 编辑)