

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.10.022

文章编号: 1005-8982(2016)10-0103-04

吸烟降低男性 2 型糖尿病患者抗凝血酶 III 活性

冯小萌, 王广

(首都医科大学附属北京朝阳医院 内分泌科, 北京 100020)

摘要:目的 探讨吸烟对男性 2 型糖尿病患者血浆抗凝血酶 III 活性的影响。**方法** 选择男性 2 型糖尿病患者 222 例,根据吸烟指数分为不吸烟组(83 例)、少量吸烟组(80 例)和大量吸烟组(59 例)。比较各组间基本临床资料及血浆抗凝血酶 III 活性。**结果** 不吸烟组血浆抗凝血酶 III 活性为(108.52±7.50)%,少量吸烟组为(105.30±8.88)%,大量吸烟组为(102.01±8.61)%。3 组间血浆抗凝血酶 III 活性呈逐渐降低趋势,差异有统计学意义($P < 0.01$)。不吸烟组与少量吸烟组比较,差异有统计学意义($P = 0.014$);不吸烟组与大量吸烟组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$);少量吸烟组与大量吸烟组比较,差异有统计学意义($P = 0.022$)。吸烟患者的吸烟指数与血浆抗凝血酶 III 活性呈负相关($r = -0.30, P < 0.01$)。**结论** 吸烟可导致男性 2 型糖尿病患者血浆抗凝血酶 III 活性降低。

关键词: 吸烟;男性;2 型糖尿病;抗凝血酶 III

中图分类号: R587.1

文献标识码: B

Smoking decreases activity of antithrombin III in male patients with type 2 diabetes

Xiao-meng Feng, Guang Wang

(Department of Endocrinology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of smoking on the activity of antithrombin III in male patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 222 male patients with type 2 diabetes were chosen from the clinic. They were divided into 3 groups according to their smoking indexes: nonsmoker group ($n = 83$), mild-smoker group ($n = 80$) and heavy-smoker group ($n = 59$). The clinical characteristics and the activity of antithrombin III were measured and compared. **Results** The activity of antithrombin III was (108.52 ± 7.50)% in the nonsmoker group, (105.30 ± 8.88)% in the mild-smoker group, and (102.01 ± 8.61)% in the heavy-smoker group. There was a decreasing trend of antithrombin III activity from the nonsmoker group, the mild-smoker group, to the heavy-smoker group with significant differences among the three groups ($P < 0.05$). The smoking index was negatively correlated with the activity of antithrombin III in the smokers ($r = -0.30, P < 0.01$). **Conclusions** Smoking might reduce the activity of antithrombin III in male patients with type 2 diabetes.

Keywords: smoking; male; type 2 diabetes mellitus; antithrombin III

大量流行病学调查已证明吸烟是糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病和脑卒中等疾病的主要危险因素之一。吸烟加速糖尿病患者大血管和微血管并发症的发生、发展,是导致糖尿病患者早亡的主要原因之一^[1]。其机制尚不完全明晰,血管内皮损伤及凝血与抗凝系统失衡可能是其重要原因之一。抗凝

血酶 III (antithrombin III, AT III) 是一种重要的生理性抗凝因子,在维持凝血平衡中起到重要作用,当抗凝血酶 III 活性下降时,机体处于高凝状态,发生血栓的危险性增加^[2]。但目前探讨吸烟对抗凝血酶 III 影响的研究极少,本研究比较不同吸烟量的男性 2 型糖尿病患者血浆抗凝血酶 III 活性,探讨吸烟对糖尿

收稿日期: 2016-01-07

[通信作者] 王广, E-mail: drwg6666@126.com; Tel: 010-85231710

病患者血浆抗凝血酶Ⅲ活性的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 5~12 月首都医科大学附属北京朝阳医院内分泌科门诊男性 2 型糖尿病患者 (符合 1999 年 WHO 诊断标准) 222 例。排除标准: ①符合 1999 年 WHO 诊断标准的 1 型糖尿病和其他特殊类型糖尿病; ②近 3 个月内发生过心脑血管事件及血栓性疾病; ③近 3 个月内使用过糖皮质激素、免疫抑制剂等药物; ④近 3 个月内使用过影响凝血/抗凝功能的药物; ⑤糖尿病急性并发症、感染及手术等应激情况; ⑥严重肝肾功能不全和其他系统疾病。

1.2 研究方法

所有入选者均由专业人员进行调查询问吸烟状况, 包括开始吸烟年龄、吸烟年限、每日吸烟支数及戒烟年限, 按吸烟情况分为不吸烟组 (从不吸烟) (83 例) 和吸烟组 (139 例)。将吸烟者按吸烟指数 (每天吸烟支数 × 吸烟年数) 分为少量吸烟组 (吸烟指数 < 400) (80 例) 和大量吸烟组 (吸烟指数 ≥ 400) (59 例)。

入选者于禁食 10 h 后清晨空腹测量身高、体重及血压, 并经肘静脉抽血查血糖、血脂和糖化血红蛋白水平, 及血浆抗凝血酶Ⅲ活性。以上检验均于首都医科大学附属北京朝阳医院中心实验室进行, 使用全自动血凝分析仪 Sysmex CA-7000 型检测抗凝血酶Ⅲ活性。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析, 计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 正态分布数据资料多组间比较用单因素方差分析, 组间多重比较用 LSD 检验。非正态分布的计量资料比较用 Wilcoxon 秩和检验。组间多重比较用两两秩和检验。抗凝血酶Ⅲ活性与吸烟指数的相关分析使用 Spearman's 相关。均用双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

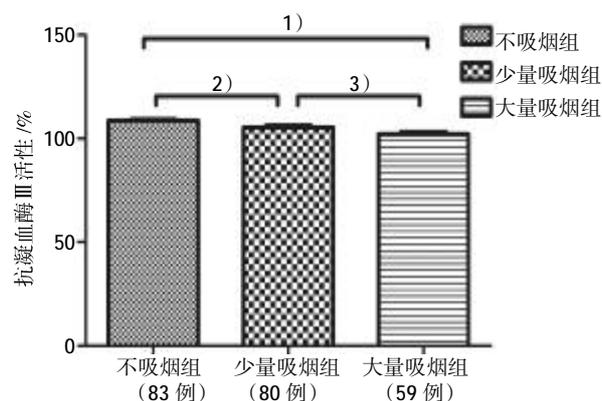
2.1 入院时一般资料

3 组间年龄、体重指数、低密度脂蛋白胆固醇、三酰甘油、空腹血糖和糖化血红蛋白等方面比较, 差异无统计学意义。3 组间收缩压和舒张压水平及高密度脂蛋白胆固醇水平比较, 差异有统计学意义; 两两比较, 少量吸烟组和大量吸烟组的收缩压、舒张压水平之间差异无统计学意义, 但均高于不吸烟组, 差

异有统计学意义; 少量吸烟组和大量吸烟组的高密度脂蛋白胆固醇水平比较, 差异无统计学意义, 但均低于不吸烟组, 差异有统计学意义。不吸烟组、少量吸烟组和大量吸烟组的总胆固醇呈现逐渐升高趋势, 差异有统计学意义, 两两比较, 不吸烟组与大量吸烟组之间比较, 差异有统计学意义, 不吸烟组与少量吸烟组比较, 少量吸烟组与大量吸烟组比较, 差异无统计学意义。见附表。

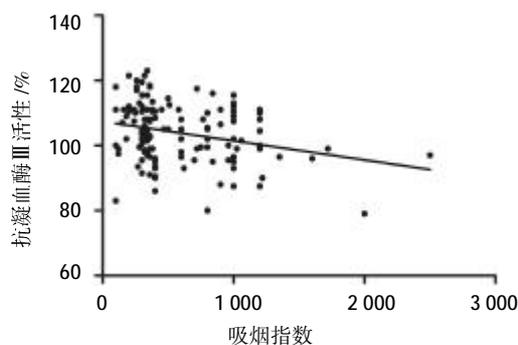
2.2 3 组患者血浆抗凝血酶Ⅲ活性比较

不吸烟组血浆抗凝血酶Ⅲ活性为 (108.52 ± 7.50)%, 少量吸烟组为 (105.30 ± 8.88)%, 大量吸烟组为 (102.01 ± 8.61)%. 3 组血浆抗凝血酶Ⅲ活性呈逐渐降低趋势, 差异有统计学意义 ($F = 10.68, P < 0.01$)。两两间比较, 不吸烟组与少量吸烟组比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.014$); 不吸烟组与大量吸烟组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 少量吸烟组与大量吸烟组比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.022$),



1) 不吸烟组、少量吸烟组和大量吸烟组 3 组比较, $P = 0.000$; 2) 不吸烟组与少量吸烟组比较, $P = 0.014$; 3) 少量吸烟组与大量吸烟组比较, $P = 0.022$

图 1 血浆抗凝血酶Ⅲ活性比较



吸烟指数: 每天吸烟支数 × 吸烟年数

图 2 吸烟男性 2 型糖尿病患者血浆抗凝血酶Ⅲ活性与吸烟指数的相关性

见图 1。

2.3 吸烟男性 2 型糖尿病患者吸烟指数与血浆抗凝血酶 III 活性的关系

对吸烟男性 2 型糖尿病患者的吸烟指数与血浆抗凝血酶 III 活性进行相关分析,提示二者呈负相关($r = -0.30, P < 0.01$)。见图 2。

附表 基本临床资料表 ($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄 / 岁	体重指数 / (kg/m ²)	收缩压 / mmHg	舒张压 / mmHg	总胆固醇 / (mmol/L)
不吸烟组 (n=83)	57.76 ± 9.46	25.95 ± 3.69	133.49 ± 7.27	59.36 ± 10.58	4.67 ± 1.36
少量吸烟组 (n=80)	55.46 ± 8.94	25.30 ± 2.50	140.94 ± 5.48	64.15 ± 8.59	4.82 ± 0.97
大量吸烟组 (n=59)	58.51 ± 9.62	25.22 ± 2.48	141.02 ± 5.05	63.83 ± 8.34	5.15 ± 1.02
统计量	2.12	1.36	38.89	6.51	3.66
3 组比较 P 值	0.123	0.260	0.000	0.002	0.027
不吸烟组与少量吸烟组 P 值	0.117	0.168	0.000	0.000	0.392
不吸烟组与大量吸烟组 P 值	0.637	0.157	0.000	0.005	0.010
少量吸烟组与大量吸烟组 P 值	0.058	0.883	0.940	0.842	0.063

组别	高密度脂蛋白胆固醇 / (mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 / (mmol/L)	三酰甘油 / (mmol/L)	空腹血糖 / (mmol/L)	糖化血红蛋白 / %
不吸烟组 (n=83)	1.14 ± 0.25	2.68 ± 0.76	1.62 ± 1.02	7.02 ± 2.54	6.98 ± 1.99
少量吸烟组 (n=80)	1.05 ± 0.23	2.87 ± 0.79	1.98 ± 1.38	7.11 ± 2.33	7.21 ± 2.11
大量吸烟组 (n=59)	1.04 ± 0.30	2.97 ± 0.66	1.98 ± 1.73	7.27 ± 2.73	7.27 ± 1.96
统计量	3.56	2.58	1.80	0.16	0.42
3 组比较 P 值	0.030	0.078	0.167	0.852	0.657
不吸烟组与少量吸烟组 P 值	0.031	0.146	0.097	0.811	0.475
不吸烟组与大量吸烟组 P 值	0.019	0.055	0.119	0.572	0.404
少量吸烟组与大量吸烟组 P 值	0.709	0.390	0.975	0.732	0.859

3 讨论

大量流行病学研究表明,吸烟是糖尿病患者发生心脑血管疾病的独立危险因素^[3-4]。吸烟不仅增加 2 型糖尿病的发生,而且导致 2 型糖尿病患者内皮功能异常^[5],使糖尿病大血管和微血管并发症的发生率和病死率明显增加^[6]。但其确切发病机制仍不清楚,血管内皮细胞损伤、内皮下胶原组织暴露,引起凝血与抗凝系统失衡被认为是其重要原因之一。烟草中含有大约 4 000 种以上的化学物质,但人们对其认识仍不完善,尤其对其在血管内皮损伤的机制中的作用存在很多争议^[6]。多数学者认为吸烟导致的自由基增加主要是在香烟燃烧的焦油相和气相中产生,并可激活中性粒细胞、单核细胞、血小板和淋巴细胞以及促进内源性反应性氧介质产生自由基,参与血管内皮损伤^[7],导致凝血 / 抗凝功能异常,引发心脑血管事件。

抗凝血酶 III 是一种含糖 10% 的单肽链 α 糖蛋白,分子量约 58 000 D,由 424 个氨基酸组成,它是

凝血过程各阶段中所产生的一种多功能丝氨酸蛋白酶抑制剂,是人血浆中主要的生理性凝血酶抑制蛋白^[2],约占血浆总抗凝血酶活性的 50% ~ 70%。抗凝血酶 III 共价结合并灭活凝血因子 IIa、VIIa、IXa、Xa、XIa、XIIa,抑制内源性、外源性及其共同凝血途径^[8]。大量研究表明,抗凝血酶 III 与凝血 / 抗凝功能异常及血栓性疾病相关。既往研究指出,脑卒中、弥漫性血管内凝血、术后深静脉血栓患者的抗凝血酶 III 活性都比对照组明显下降^[9]。不稳定型心绞痛和急性心肌梗死患者血浆抗凝血酶 III 活性比正常对照组和稳定型心绞痛组均显著降低^[10]。这是由于血管内皮细胞损伤后激活血小板及凝血因子,消耗抗凝血酶 III,导致抗凝血酶 III 降低^[11],使血液处在高凝状态,血小板的黏附、聚集效应大大增强,易发生血栓性疾病。既往研究发现,糖尿病患者处于高血糖状态,存在血管内皮损伤,导致抗凝血酶 III 生成障碍^[12];且高血糖可对抗凝血酶 III 进行糖基化修饰,使抗凝血酶 III 的活性下降^[13]。但吸烟是否会使糖尿病患者血浆抗凝血酶 III 活性进一步下降,且血浆抗凝血酶 III 活性是否

和其吸烟量相关罕有报道。

本研究发现,男性 2 型糖尿病患者中吸烟人群较不吸烟人群血浆抗凝血酶Ⅲ活性明显降低,且吸烟量越大,血浆抗凝血酶Ⅲ活性越低。原因可能为烟草中的有害物质损伤血管内皮,导致抗凝血酶Ⅲ生成障碍及活性下降;血管内皮受损后,可激活内外源性凝血途径,使凝血酶生成增加,导致抗凝血酶Ⅲ消耗。当抗凝血酶Ⅲ降低时,抗凝血系统相对抑制,凝血系统相对更占优势,血液处在高凝状态,血小板的黏附、聚集效应大大的增强,更易形成血栓性疾病^[14],且吸烟量越大,内皮损伤越重,凝血/抗凝异常越明显,出现心脑血管事件的可能性越高。

本研究发现,吸烟男性 2 型糖尿病患者较不吸烟者血压明显升高,这可能是由于长期吸烟导致交感、副交感神经对心脏的调节失代偿所致。已有资料证明吸烟导致血中儿茶酚胺浓度升高,外周血管收缩,心率加快,心肌收缩力增加,血压升高^[6]。且本研究发现男性 2 型糖尿病患者中吸烟者的高密度脂蛋白胆固醇水平较不吸烟者明显降低,与既往研究一致^[15],提示吸烟是 2 型糖尿病患者高血压和脂代谢异常的一个重要危险因素,可进一步加重糖尿病血管病变。

本研究的局限性主要有以下几个方面:首先,研究对象主要是男性 2 型糖尿病患者,可能不能直接推导到其他人群。其次,研究样本量相对较小,不能完全除外一些混杂因素对研究结果的影响。本研究是一种横断面研究,不能确定研究因素的因果关系,但它可能会形成一种有效的假设,为进一步的前瞻性随机对照研究提供依据。以上这些局限性将会在进一步的研究中完善。

综上所述,吸烟的男性 2 型糖尿病患者,血压血脂易出现异常,且血浆抗凝血酶Ⅲ活性明显降低,提示这部分人群血栓形成的风险增大,合并心脑血管并发症的危险性增加。

参 考 文 献:

- [1] American Diabetes Association. Smoking and diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(1): 93-94.
- [2] MURANO G, WILLIAMS L, MILLER-ANDERSSON M. Some properties of antithrombin III and its Concentration in human plasma[J]. *Thromb Res*, 1980, 18(1/2): 259-262.
- [3] FOY CG, GOFF DC, BELL RA, et al. Smoking and incidence of diabetes among US adults[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(10): 2501-2507.
- [4] KOG TC, CLAMJ CN, TSANG L WW, et al. Smoking and diabetes in Chinese men[J]. *Postgrad Med J*, 2001, 77(906): 240-243.
- [5] HEITZER T, YLA-HERTTUALA S, LUOMA J, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: role of oxidized LDL[J]. *Circulation*, 1996, 93(7): 1346-1353.
- [6] 任昶, 焦峰, 田甜, 等. 吸烟量与初诊 2 型糖尿病男性患者心率变异性的相关分析[J]. *山东医药*, 2010, 50(17): 42-44.
- [7] AMBROSE JA, BARUA RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular diseases[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43(10): 1731-1737.
- [8] FOURRIER F, ULACHOPIN C, GOUEMAND J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation, compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies[J]. *Chest*, 1992, 101(3): 816-823.
- [9] 苏学飞, 黄秋莲. 凝血抑制物检测在血栓性疾病的价值[J]. *国际医药卫生导报*, 2006, 12(7): 80-81.
- [10] 金元玖, 李正信, 苗秀兰. 不同临床类型冠心病患者抗凝血酶Ⅲ和纤溶系统的变化[J]. *中国医师杂志*, 2005, 7(3): 416-417.
- [11] 沈翠弹, 黄影薇. 2 型糖尿病患者抗凝血酶Ⅲ、凝血酶时间的检测分析[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(14): 26-27.
- [12] RICHARD A C. Dysfunction of vascular endothelium in diabetes mellitus[J]. *Circulation*, 1997, 91: 79-83.
- [13] VALENTINA M, ROSSELLA M, STEFANO R, et al. Benfotiamine counteracts glucose toxicity effects on endothelial progenitor cell differentiation Via Akt/Fox O Signaling[J]. *Diabetes*, 2006, 55(8): 2231-2237.
- [14] 阮长耿. 血栓与止血[M]. 南京: 江苏金陵科技出版社, 1994: 124-128.
- [15] 刘佳, 王佑民, 冯双双. 吸烟对 2 型糖尿病男性患者血脂水平的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(2): 198-201.

(张西倩 编辑)