

组最为明显,提示 IP_3R I 蛋白产生增加或 IP_3R I 蛋白降解减少。随后又通过实时定量 PCR 方法检测 IP_3R I mRNA 的表达情况,结果表明 TNF- α 处理后 IP_3R I mRNA 的表达量从 4h 开始增加,8h 达到最高水平,24h 虽高于 0h 但已经开始下降,与蛋白表达的变化趋势一致,说明 TNF- α 通过上调 IP_3R I mRNA 的转录水平使 IP_3R I 蛋白表达增加,这一结果与 TNF- α 可增强肾小球前小动脉平滑肌细胞内 IP_3R I 表达的结果一致^[7]。为了进一步证明 TNF- α 增加 IP_3R I 表达的作用机制,在转染 PGL₃- IP_3R I promoter 质粒后检测 TNF- α 对 IP_3R I 基因启动子活性的影响,结果发现 TNF- α 能明显增加外来 IP_3R I 基因启动子的活性,说明 TNF- α 可能作用于某种信号因子或核因子而激活 IP_3R I 基因启动子。

本实验的结果提示,TNF- α 作为信号转导因子可上调 IP_3R I 基因启动子活性,从而引起 VSMC 内 IP_3R I mRNA 水平升高使 IP_3R I 表达升高,进而可增强 IP_3Rs 系统介导的 VSMC 内 Ca^{2+} 释放作用,可引起 VSMC 内钙离子释放增加并影响 VSMC 收缩功能,这可能是 TNF- α 参与感染性休克血管调控的机制之一,而 TNF- α 作为信号调控因子有哪些下游活性因子的活性受其影响还有待进一步研究。

参考文献

- 1 金惠铭,刘清行,曹翔. TNF- α 引起的微血管内皮细胞功能障碍及其细胞分子机制[J]. 微循环学杂志,2000,10:5-10
- 2 Qiu P, Cui X, Barochia A, *et al.* The evolving experience with therapeutic TNF inhibition in sepsis: considering the potential influence of risk of death [J]. Expert Opin Investig Drugs,2011,20(11):1555-1564

- 3 崔婕. 胞内钙的稳态调节[J]. 细胞生物学杂志,1995,17:97-102
- 4 王雪莲,刘冬妍,李颖等. 内毒素休克大鼠心脏 IP_3 I 型及 III 型受体表达的变化及意义[J]. 中国医科大学学报,2007,36(5):508-510
- 5 李锦华,余学清. 反义 TNF- α 寡脱氧核苷酸降低感染性休克小鼠病死率[J]. 中国病理生理杂志,1999,15:623-625
- 6 Gill DL, Pssova MA, Oboloff J. Signal transduction. Calcium entry signals - trickles and torrents[J]. Science,2006,313:183-184
- 7 Bolton TB. Calcium events in smooth muscles and their interstitial cells,physiological roles of sparks[J]. J Physiol,2006,570:5-11
- 8 闻颖,王静艳,刘沛. 肿瘤坏死因子- α 增强肾血管收缩作用的研究[J]. 中华肝脏病杂志,2003,11(10):583-585
- 9 Rivera L, Brading AF. The role of Ca^{2+} influx and intracellular Ca^{2+} release in the muscarinic-mediated contraction of mammalian urinary bladder smooth muscle[J]. BJU Int,2006,98:868-875
- 10 Carrasquel G, Camejo MI, Michelangeli F, *et al.* Effect of tumor necrosis factor- α on the intracellular Ca^{2+} homeostasis in human sperm [J]. Am J Reprod Immunol,2013,70(2):153-161
- 11 Taylor CW, Genazzani AA, Morris SA. Expression of inositol triphosphate receptors[J]. Cell Calcium,1999,26:237-251
- 12 Afroze T, Sadi AM, Momen MA, *et al.* c-Myb-dependent inositol 1,4,5-trisphosphate receptor type-1 expression in vascular smooth muscle cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2007,27(6):1305-1311
- 13 Parys JB, De Smedt H. Inositol 1,4,5-trisphosphate and its receptors[J]. Adv Exp Med Biol,2012,740:255-279
- 14 Wang Y, Chen J, Wang Y, *et al.* Crucial role of type 1, but not type 3, inositol 1,4,5-trisphosphate ($IP(3)$) receptors in $IP(3)$ -induced $Ca(2+)$ release, capacitative $Ca(2+)$ entry, and proliferation of A7r5 vascular smooth muscle cells[J]. Circ Res,2001,88:202-209

(收稿日期:2013-08-05)

(修回日期:2013-09-25)

慢性阻塞性肺疾病急性加重期血清脂联素与 8-异前列腺素 $F_{2\alpha}$ 的相关性研究

符沙沙 欧宗兴

摘要 目的 探讨慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者血清脂联素(APN)与 8-异前列腺素 $F_{2\alpha}$ (8-iso-PGF_{2 α})水平的变化及相关性。**方法** 收集 2012 年 12 月~2013 年 7 月笔者医院呼吸内科住院的 AECOPD 患者(42 例)及正常对照者(42 例)血清,采用酶联免疫吸附方法检测血清 APN 与血清 8-iso PGF_{2 α} 水平。**结果** AECOPD 患者血清 APN 与血清 8-iso PGF_{2 α} 明显高于正常对照组,差异有统计学意义($t_1 = 14.51, P < 0.01; t_2 = 17.99, P < 0.01$);AECOPD 患者血清 APN 与血清

作者单位:570208 中南大学湘雅医学院附属海口医院(海口市人民医院)

通讯作者:欧宗兴,主任医师,电子信箱:383054138@qq.com

8 - iso PGF_{2α}呈正相关($r=0.80, P<0.01$)。结论 AECOPD 患者全身炎症反应和氧化应激水平升高,全身炎症反应与氧化应激相关,共同参与 COPD 的发病机制。

关键词 慢性阻塞性肺疾病 急性加重 脂联素 异前列腺素
[中图分类号] R563 [文献标识码] A

Association between Serum Adiponectin and 8 - Isoprostaglandin F_{2α} in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Fu Shasha, Ou Zongxing. Department of Respiratory Medicine, Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou Hospital, Haikou People's Hospital, Hainan 570208, China

Abstract Objective To investigate the association between serum Adiponectin (APN) and 8 - Isoprostaglandin F_{2α} (8 - iso - PGF_{2α}) in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Methods ELISA method was used to determine the serum level of APN and 8 - iso - PGF_{2α} in 42 patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and in 42 control subjects. Results The serum APN and serum 8 - iso - PGF_{2α} levels in patients with AECOPD were higher than those in control subjects ($P>0.01$). APN levels were positively correlated with 8 - iso - PGF_{2α} levels in patients ($r=0.8, P<0.01$). Conclusion The levels of systemic inflammatory response and oxidative stress were elevated in patients with AECOPD. Systemic inflammatory response is associated with oxidative stress.

Key words Chronic obstructive pulmonary disease; Acute exacerbation; Adiponectin; Isoprostanes

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是严重危害人类健康的重要疾病之一。COPD 目前居全球死亡原因的第 4 位,且呈逐年上升趋势^[1]。COPD 急性加重期 (AECOPD) 患者症状明显加重,肺功能下降,严重影响生活质量,病死率增加。COPD 的发病机制目前尚未完全阐明,认为与炎症反应和氧化应激密切相关^[2]。脂联素 (adiponectin, APN) 是主要由脂肪组织细胞分泌的细胞因子,被认为是 COPD 一种新的炎症标志物^[3]。8 - 异前列腺素 F_{2α} (8 - iso - PGF_{2α}) 是脂质过氧化产物之一,敏感度、特异性好,在体内稳定,认为是氧化应激的理想指标^[4]。本研究旨在通过检测 AECOPD 患者血清 APN 与血清 8 - iso - PGF_{2α} 水平,探讨 AECOPD 患者血清 APN 与 8 - iso - PGF_{2α} 水平的变化及相关性,阐明 COPD 的发病机制,为 COPD 的抗炎、抗氧化治疗提供依据。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2012 年 12 月 ~ 2013 年 7 月海口市人民医院呼吸内科住院的 AECOPD 患者 42 例,其中男性 29 例,女性 13 例, COPD 平均病程 11.12 ± 1.32 年,患者平均年龄 66.74 ± 9.64 岁。纳入标准: AECOPD 患者诊断均符合中华医学会呼吸病学分会制定的 COPD 诊治指南 2007 年修订版^[5]。所有实验对象体重指数 (BMI) 均在正常范围 (18.5 ~ 24.9 kg/m²)。排除标准: ①合并其他部位感染等全身炎症反应性疾病; ②合并免疫系统疾病、糖尿病、高脂血症、急性脑血管病、恶性肿瘤、血液病及严重的心血管疾病、肝肾疾病等; ③近 1 月内使用免疫抑制剂、糖皮质激素、非甾体类抗炎药物; ④存在肺结核、肺纤维化等其他影响肺功能的疾病; ⑤经常补充大量维生素者。正常对照组 42 例为同期笔者医院体检中心的健康体检者,为血清学指标提供基线水平。正常对照组

排除慢性呼吸系统疾病,胸部 X 线、肺功能测定正常。本研究通过海口市人民医院伦理委员会批准并征求研究对象和家属知情同意并签署知情同意书。

2. 实验方法: (1) 标本采集和保存:抽取 AECOPD 患者及正常对照者晨间空腹状态下肘静脉血 2ml,自然凝固 20min 后, 3000r/min 离心 (室温, 20min), 用塑料离心管收集离心所得血清,并按时间先后顺序编号,置于 -80℃ 超低温冰箱保存待测。 (2) 主要仪器与试剂:主要仪器设备:酶标仪 (BIO - RAD 美国伯乐)。试剂盒:人脂联素 ELISA 试剂盒 (美国 R&D 公司); 人 8 - 异前列腺素 F_{2α} ELISA 试剂盒 (上海索莱宝生物科技有限公司)。 (3) 血清 APN 与血清 8 - iso - PGF_{2α} 测定:均采用酶联免疫吸附法检测 (严格按照试剂盒说明书操作)。 (4) 测量身高、体重,计算 BMI = 体重 (kg) / 身高 (m)²。

3. 统计学方法:正态分布计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料用构成比表示,计数资料采用 χ^2 检验,两组间比较采用 t 检验,相关性分析采用 Pearson 直线相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。所有计算采用 SPSS 15.0 统计软件包完成。

结 果

42 例 AECOPD 组和正常对照组年龄、性别、体重指数差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性 (表 1)。

表 1 两组研究对象一般临床资料对比

组别	<i>n</i>	性别 (男性/女性)	年龄 (岁)	体重指数 (kg × m ²)
AECOPD 组	42	29/13	66.74 ± 9.64	21.84 ± 1.41
正常对照组	42	24/18	69.58 ± 8.32	22.23 ± 1.44
χ^2/t		1.28	0.39	-1.26
<i>P</i>		0.37	0.70	0.21

AECOPD 组血清 APN 水平显著高于正常对照组 ($t = 14.51, P < 0.01$), AECOPD 组血清 8-iso-PGF_{2α} 水平显著高于正常对照组 ($t = 17.99, P < 0.01$, 表 2)。

表 2 两组血清 APN、8-iso-PGF_{2α} 比较 (ng/ml)

组别	n	APN	8-iso-PGF _{2α}
AECOPD 组	42	13.70 ± 2.30	15.55 ± 2.20
正常对照组	42	8.26 ± 0.78	8.83 ± 1.01
<i>t</i>		14.51	17.99
<i>P</i>		< 0.01	< 0.01

AECOPD 组血清 APN 与血清 8-iso-PGF_{2α} 水平呈正相关 ($r = 0.80, P < 0.01$)。

讨 论

慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 是一种以气流受限为特征的慢性炎症反应性疾病。炎症反应是 COPD 急性加重 (AECOPD) 的核心^[6]。COPD 的炎症不仅局限于气道, 还伴着随全身效应, 如骨质疏松、贫血、心力衰竭等^[7]。目前普遍认为炎症反应和氧化应激共同参与 COPD 的发生发展。COPD 患者全身炎症反应和氧化应激表现为血中各种炎症因子、氧化应激指标水平异常。

本研究入选对象 42 例 AECOPD 患者和 42 例正常对照组年龄、性别、体重指数差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。采用酶联免疫吸附法检测血清标本脂联素 (APN) 和 8-异前列腺素 F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}), 结果显示, AECOPD 组血清 APN 水平显著高于正常对照组 ($t = 14.51, P < 0.01$)。AECOPD 组血清 8-iso-PGF_{2α} 水平显著高于正常对照组升高 ($t = 17.99, P < 0.01$), 提示 APN、8-iso-PGF_{2α} 与 AECOPD 相关, 全身炎症反应和氧化应激参与 AECOPD 的发病机制。Tomada 等^[8] 研究结果示 AECOPD 和 COPD 稳定期患者血清 APN 水平明显高于正常对照组, 血清 APN 与肿瘤坏死因子-α 呈正相关, 提示 APN 参与 COPD 的炎症反应过程。Biernacki 等^[9] 研究表明 AECOPD 组血 8-iso-PGF_{2α} 水平显著高于正常对照组升高, 提示 AECOPD 患者体内氧化应激水平升高, 与本研究结果一致。

另外, 本研究结果显示, AECOPD 组血清 APN 与血清 8-iso-PGF_{2α} 水平呈正相关 ($r = 0.80, P < 0.01$), 提示 AECOPD 患者全身炎症反应与氧化应激相关。研究表明 COPD 患者氧化应激与全身炎症反应有关, 但目前国内外关于 COPD 患者血清 APN 与

8-iso-PGF_{2α} 的相关性研究未见报道^[2]。

APN 主要是由脂肪细胞分泌的内源性生物活性多肽或蛋白质, 通过与靶细胞受体结合, 激活信号转导通路发挥作用。APN 在体内具有调节能量平衡、糖脂代谢、抗炎、抗动脉粥样硬化、抗纤维化、抑制肿瘤生长、影响骨代谢等重要特性, 是具有广泛生物学效应的脂肪组织细胞因子。APN 在炎症反应中发挥重要的负调控作用, 可通过抑制成熟巨噬细胞的功能和抑制粒单核细胞系的增殖, 从而抑制巨噬细胞分泌 TNF-α 等炎症因子产生, 在早期炎症和慢性炎症过程中起重要抗炎作用^[10]。此外, 脂联素在体内也可诱导产生 IL-10 和 IL-1 受体拮抗剂等抗炎因子。然而, 研究发现气道上皮细胞也能分泌脂联素, 并刺激产生具有趋化作用的白细胞介素-8, 发挥促炎作用。

8-iso-PGF_{2α} 是具有生物学活性的拟前列腺素样物质, 通过自由基、活性氧物质 (ROS) 如超氧阴离子 (O₂⁻) 和 H₂O₂ 过氧化花生四烯酸脂质而产生, 可灵敏反应体内氧化应激水平^[4]。研究表明, COPD 患者氧负荷增加, 且急性加重期增加更明显。香烟烟雾和其他吸入颗粒能产生氧化物, 由活化的炎症细胞如巨噬细胞和中性粒细胞释放。COPD 患者同时伴有内源性抗氧化物产生下降。氧化应激可通过激活炎症基因、使抗蛋白酶失活、刺激黏液分泌、增加血浆渗出等途径损害肺组织。研究表明, 氧化应激反应和产物诱导炎症相关易感基因表达与炎症蛋白等生物活性物质的合成, 引发炎症反应, 引起细胞的生理和病理学改变^[11]。

APN 和 8-iso-PGF_{2α} 是近年来国内外学者研究的热点, 但研究主要集中在冠心病、糖尿病、脑血管疾病等方面。脂联素在 COPD 的发生发展过程中发挥抗炎和促炎的双重功能, 但在 COPD 的变化过程中, 究竟哪种作用起主导作用, 还需要进一步研究。本研究结果进一步阐明了 COPD 的发病机制, 为 COPD 的抗炎、抗氧化治疗提供理论依据, 对防治 AECOPD 有重要意义。本研究仅探讨 AECOPD 血清 APN 和 8-iso-PGF_{2α}, 未研究治疗后稳定期 COPD 患者的情况, 且样本量不够大, 有一定局限性, 有待今后进一步研究。

参考文献

- Smolonska J, Wijmenga C, Postma DS, et al. Meta-analyses on suspected chronic obstructive pulmonary disease genes: a summary of 20 years' research[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2009, 180(7):618

- 631
- 2 Foschino BM, Carpagnano GE, Spanevello A, *et al.* Inflammation, oxidative stress and systemic effects in mild chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2007, 20(4): 753 - 763
 - 3 谢娟, 杨兴易, 施劲东, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者一种新的炎症标志物——脂连素[J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19(12): 1313 - 1316
 - 4 Milne GL, Musiek ES, Morrow JD. F2 - isoprostanes as markers of oxidative stress in vivo: an overview[J]. *Biomarkers*, 2005, 10 Suppl 1: S10 - S23
 - 5 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2007, 30(1): 8 - 17
 - 6 Bathoorn E, Kerstjens H, Postma D, *et al.* Airways inflammation and treatment during acute exacerbations of COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2008, 3(2): 217 - 229
 - 7 Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, *et al.* Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12): 1128 - 1138
 - 8 Tomoda K, Yoshikawa M, Itoh T, *et al.* Elevated circulating plasma adiponectin in underweight patients with COPD[J]. *Chest*, 2007, 132(1): 135 - 140
 - 9 Biernacki WA, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased leukotriene B₄ and 8 - isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD[J]. *Thorax*, 2003, 58: 294 - 298
 - 10 Yokota T, Oritani K, Takahashi I, *et al.* Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages[J]. *Blood*, 2000, 96(5): 1723 - 1732
 - 11 Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Circulation*, 2005, 112(17): 2660 - 2667
- (收稿日期: 2013 - 10 - 01)
(修回日期: 2013 - 10 - 21)

妊娠期糖尿病患者血糖控制对血脂水平的影响

华莹 朱雪琼 董克 王玉环

摘要 **目的** 探讨妊娠期糖尿病的轻重与血脂水平的关系,并观察血糖控制对血脂水平的影响。 **方法** 选择妊娠期糖尿病孕妇 200 例,根据孕 26 周空腹血糖水平分为两组,选择 100 例正常孕妇为作为对照,对比各组之间血脂水平;对空腹血糖 > 7mmol/L 的 GDM 孕妇进行治疗,再于孕 32 周检测空腹血糖、血脂水平,对比血糖控制良好组、控制较差组治疗前后的血脂水平。 **结果** 妊娠期糖尿病孕妇空腹血糖水平明显高于正常孕妇,血清甘油三酯(TG)水平随着糖尿病程度的加重而显著升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平则显著下降,血糖控制前后血脂指标进行比较,与治疗前相比,血糖控制后 HDL-C 水平升高, TG 水平降低,血糖控制良好组变化明显。 **结论** 妊娠期糖尿病孕妇糖尿病程度越重,脂代谢紊乱越明显,血糖控制后,脂代谢紊乱可得到一定程度改善。

关键词 妊娠 糖尿病 血脂 甘油三酯

[中图分类号] R587 [文献标识码] A

Effect of Serum Glucose Control on Serum Lipid of Women with Gestational Diabetes Mellitus(GDM). Hua Ying, Zhu Xueqiong, Dong Ke, Wang Yuhuan. *Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China*

Abstract Objective To investigate the relationship between abnormal serum lipid levels and serum glucose level of women suffer from gestational diabetes mellitus, and to further observe the effect of serum glucose control on serum lipid level. **Methods** Two hundred cases of women with gestational diabetes mellitus were enrolled in this study, who were divided into two groups according to fasting plasma glucose in 26 weeks of pregnancy. One hundred cases of normal pregnancy women were as control group. Serum lipid levels were compared among three groups. Fasting plasma glucose and serum lipid levels of GDM women for treatment were detected at the 32 weeks of pregnancy. Serum lipid levels were measured among good serum glucose control group, poor serum glucose control group and prior treatment group respectively. **Results** Fasting glucose of women with GDM was obviously higher than that of the normal pregnant women. The levels of se-

基金项目:温州市科技局科研基金资助项目(Y20080174)

作者单位:325000 温州医科大学附属第二医院产科

通讯作者:朱雪琼,电子邮箱:zjwzzxq@163.com