

即剪接体有关(不同的剪接体,它们转录的模版是一样的,但外显子不太一样,所以翻译成蛋白后功能会有差异;还有可以指蛋白的修饰水平不同,比如乙酰化修饰、磷酸化修饰等)。最近的一项研究结果显示,胰岛 β 细胞中不同表达形式的 TCF7L2 会对细胞的生存、功能和 Wnt 激活产生相反的作用^[8]。

综上所述,TCF7L2 可能通过在细胞内形成不同的剪接体选择性作用于胰岛 β 细胞的增殖、凋亡及功能,从而成为胰岛细胞损伤及 2 型糖尿病发生的一个重要因素。但是有关 2 型糖尿病的 TCF7L2 风险单核苷酸多态性与 TCF7L2 的选择性剪切之间的重要关联仍有待于开展进一步研究。在 TCF7L2 的编码区、或确定能影响 TCF7L2 表达及可变剪接的区域内,并没有出现能导致 2 型糖尿病的风险性单核苷酸多态性。TCF7L2 对胰岛 β 细胞的作用和影响是极其复杂的,笔者预测在不久的将来,人们会对胰岛及胰腺外组织的 TCF7L2 单核苷酸多态性和其可变剪接之间的关系会进行更深入地探索。通过对不同组织内的各种 TCF7L2 剪接体正反效应的研究,能够更进一步阐明 2 型糖尿病的发病机制,并为糖尿病的治疗和预防提供新的思路。

参考文献

1 Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, *et al.* Variant of transcription

- factor 7 - like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes[J]. *Nat Genet*,2006,38:320 - 323
- 2 Renström E. Impact of transcription factor 7 - like 2 (TCF7L2) on pancreatic islet function and morphology in mice and men[J]. *Diabetologia*,2012,55:2559 - 2561
- 3 Ip W, Chiang YT, Jin T. The involvement of the wnt signaling pathway and TCF7L2 in diabetes mellitus: the current understanding, dispute, and perspective[J]. *Cell Biosci*,2012, 2:28
- 4 Gui SY, Yuan G. Wnt3a regulates proliferation, apoptosis and function of pancreatic NIT - 1 beta cells via activation of IRS2/PI₃K signaling [J]. *J Cell Biochem*,2013,114:1488 - 1497
- 5 Schinner S, Willenberg HS, Schott M, *et al.* Pathophysiological aspects of Wnt—signaling in endocrine disease [J]. *Horm Metab Res*,2009, 41:159 - 163
- 6 Shu L, Sauter NS, Schulthess FT, *et al.* Transcription factor 7 - like 2 regulates B cell survival and function in human pancreatic islets [J]. *Diabetes*,2008,57:645 - 653
- 7 Shu L, Matveyenko AV, Kerr - Conte J, *et al.* Decreased TCF7L2 protein levels in type 2 diabetes mellitus correlate with downregulation of GIP - and GLP - 1 receptors and impaired beta - cell function [J]. *Hum Mol Genet*,2009,18:2388 - 2399
- 8 Le Bacquer O, Shu L, Marchand M, *et al.* TCF7L2 splice variants have distinct effects on betacell turnover and function [J]. *Hum Mol Genet*, 2011,20:1906 - 1915

(收稿日期:2014 - 09 - 09)

(修回日期:2014 - 09 - 16)

前列地尔联合甲泼尼龙针改善血栓前状态治疗 AECOPD 临床分析

叶海峰 谢海波

摘要 目的 观察前列地尔联合甲泼尼龙对 AECOPD 炎症以及血栓前状态的影响,并分析其临床疗效。**方法** 选取 2011 年 8 月 ~ 2013 年 8 月于舟山市妇幼保健院进行治疗的 AECOPD 患者 100 例,随机分成甲泼尼龙治疗对照组和前列地尔联合甲泼尼龙治疗观察组,每组 50 例。IL - 6、TNF - α 表达的检测使用 ELISA 法。比较两组的全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度等血液流变指标,以及临床疗效和不良反应发生率。**结果** 治疗前对照组和观察组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组均出现显著减低 ($P < 0.05$),但观察组的减低效应显著优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗前观察组和对对照组 IL - 6、TNF - α 表达水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后 IL - 6 和 TNF - α 均显著减低 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),但治疗后 IL - 6、TNF - α 表达水平在观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。对照组咳嗽缓解时间、呼吸困难消失时间、啰音消失时间以及住院时间分别为 5.74 ± 1.62 、 3.68 ± 0.76 、 5.27 ± 1.24 、 9.74 ± 2.28 天,显著长于观察组的 3.76 ± 1.03 、 2.53 ± 0.58 、 3.36 ± 0.88 、 7.22 ± 1.69 天 ($P < 0.05$)。观察组临床治疗有效率为 90.0%,显著优于对照组的 76.0% ($P < 0.05$)。**结论** 前列地尔联合甲泼尼龙治疗 AECOPD,可以显著改善患者的血栓前状态,抑制炎症反应,临床安全、有效,值得推广使用。

关键词 前列地尔 甲泼尼龙 慢性阻塞性肺疾病急性加重 血栓前状态 炎症反应

中图分类号 R562

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.038

Clinical Efficacy of Alprostadil and Methylprednisolone on Prethrombotic State in Patients with AECOPD. Ye Haifeng, Xie Haibo. Zhoushan Mather and Child Health Hospital of Zhejiang, Zhejiang 316000, China

Abstract Objective To observe the effect of alprostadil and methylprednisolone on inflammation and hemorrheology in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) and explore its clinical efficacy. **Methods** One hundred cases of AECOPD patients were enrolled in this study. All the patients were divided into: Methylprednisolone control group ($n=50$) and Alprostadil and Methylprednisolone observation group ($n=50$). The expression of IL-6, and TNF- α was detected by ELISA analysis. The high shear blood viscosity, whole blood viscosity, plasma viscosity, clinic effects and side effects were compared between the two groups. **Results** Before treatment, the high shear blood viscosity, whole blood viscosity, plasma viscosity had no significant difference between control and observation group ($P>0.05$). After treatment, They were significantly decreased in the two groups ($P<0.05$). However, the changes were better in observation group than that in control group ($P<0.05$). Before treatment, the IL-6 and TNF- α had no significant difference between control and observation group ($P>0.05$). After treatment, the IL-6 and TNF- α was significantly decreased in control and observation group ($P<0.05$ and $P<0.01$). However, the IL-6 and TNF- α had significant difference between control and observation group ($P<0.05$). The time of cough relief, disappearance of breath difficult, wheeze relief and hospital during was 5.74 ± 1.62 d, 3.68 ± 0.76 d, 5.27 ± 1.24 d, and 9.74 ± 2.28 d in control group, which was longer than that of 3.76 ± 1.03 d, 2.53 ± 0.58 d, 3.36 ± 0.88 d, and 7.22 ± 1.69 d in observation group. The clinic effective rate in observation was 90.0%, which was higher than 76.0% in control group ($P<0.05$). **Conclusion** Alprostadil and methylprednisolone could significantly improve the prothrombotic state and inhibit inflammatory reaction of patients with AECOPD. And which also showed effectively clinical efficacy and safty to treat AECOPD patients.

Key words Alprostadil; Methylprednisolone; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD); Prethrombotic state; Inflammatory reaction

慢性阻塞性肺疾病急性加重 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 是慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 的急性起病状态^[1]。由于慢性炎症状态、缺氧、血管内皮损伤, COPD 患者往往处于血栓前状态, 积极抗炎、抗氧化, 改善这种血栓前状态, 对于提高 AECOPD 临床疗效, 具有十分重要的临床意义^[2]。前列地尔 (alprostadil) 是一种具有生物活性的血管扩张药物, 可抑制血小板聚集, 改善患者微循环^[3]。甲泼尼龙 (methylprednisolone) 是一种抗炎活性强、起效快的糖皮质激素类药物^[4]。本研究观察了前列地尔联合甲泼尼龙对 AECOPD 炎症以及血栓前状态的影响, 并分析了其相关的临床疗效。

资料与方法

1. 临床资料: 选取 2011 年 8 月~2013 年 8 月于舟山市妇幼保健院进行治疗的 AECOPD 患者 100 例, AECOPD 诊断符合中华医学会呼吸学分会慢性阻塞性肺疾病学组 2007 年修订的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》^[5]。排除标准: 严重心、肝、肾功能障碍者, 伴发其他血栓栓塞性疾病, 以及妊娠和哺乳期妇女。100 例患者随机分为甲泼尼龙治疗对照组和前列地尔联合甲泼尼龙治疗观察组, 每组 50 例。对照组男性 26 例, 女性 24 例, 患者年龄 51~70 岁, 平均年龄 61.6 ± 8.2 岁, 病程 7~14 年, 平均病程 10.6 ± 2.8 年; 观察组男性 26 例, 女性 24 例, 患者年龄 52~71 岁, 平均年龄 61.8 ± 7.9 岁, 病程

8~14 年, 平均病程 10.5 ± 2.9 年。两组患者在性别、年龄、病程临床资料方面比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

2. 治疗方法: (1) 对照组: 进行常规的吸氧、抗感染、激素抗炎、雾化支气管扩张剂解痉、平喘等对症治疗, 必要时给予利尿、扩血管等支持治疗。给予甲泼尼龙针 (美国辉瑞制药有限公司, 注册号: H20080284) 40mg 溶于 250ml 5% 葡萄糖注射液中静脉滴注, 每天 1 次, 3~5 天后按阶梯原则减量至停药^[6]。(2) 观察组: 在对照组治疗基础上加用前列地尔进行治疗, 前列地尔 (西安力邦制药有限公司, 国药准字: H20103101) 10 μ g 溶于 10ml 注射用生理盐水缓慢静脉滴注, 每天 1 次, 连续应用 7 天^[7]。两组 7 天疗程结束后对比两组咳嗽缓解时间、呼吸困难消失时间、啰音消失时间以及住院时间等临床指标。

3. 临床疗效判断: 参照刘放等的方法, 治疗 7 天后, 呼吸困难、咳嗽及肺部哮鸣音均消失为显效; 呼吸困难、咳嗽、气促好转, 肺部啰音减少为有效; 咳嗽、喘息, 肺部哮鸣音无明显改善甚至加重为无效^[6]。总有效率 = [(显效 + 有效) / 总人数] $\times 100\%$ 。

4. 血液流变学检测: 取受试者早上空腹静脉血, 血液流变各指标的检测交由笔者医院检验科完成, 比较两组治疗前后全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度的差异。

5. 白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 表达的检测: IL-6、TNF- α 表达的检测使用 ELISA 法, 检测试剂

盒购自美国 RD 公司,交由笔者医院检验科严格按照试剂盒说明书操作完成。

6. 统计学方法:所有数据均以 SPSS 16.0 进行处理,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示以 t 检验处理,计数资料以卡方检验处理,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者治疗前后血液流变学指标的比较:从表 1 可见,治疗前对照组和观察组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组均出现显著的减低 ($P < 0.05$),但观察组的减低效应显著优于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组血流变学指标的比较 (mPa · s)

组别	n	分层	全血高切黏度	全血低切黏度	血浆黏度
对照组	50	治疗前	5.17 ± 1.23	11.22 ± 2.31	2.14 ± 0.54
		治疗后	4.31 ± 0.66*	9.85 ± 2.02*	1.51 ± 0.36*
观察组	50	治疗前	5.12 ± 1.24	11.23 ± 2.27	2.12 ± 0.51
		治疗后	3.58 ± 0.62*▲	7.64 ± 1.32*▲	1.22 ± 0.28**▲

与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,▲ $P < 0.05$

2. 两组治疗后 IL-6、TNF- α 表达的变化:治疗前观察组和对照组 IL-6、TNF- α 表达水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后 IL-6 和 TNF- α 均出现显著减低 ($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),但治疗后 IL-6、TNF- α 表达水平在观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$,表 2)。

表 2 两组治疗后 IL-6、TNF- α 表达的比较 ($\mu\text{g/ml}$)

组别	n	分层	IL-6	TNF- α
对照组	50	治疗前	16.12 ± 4.26	44.87 ± 9.72
		治疗后	10.07 ± 3.22*	31.25 ± 7.92*
观察组	50	治疗前	16.21 ± 4.14	45.02 ± 9.58
		治疗后	6.54 ± 1.86**▲	20.63 ± 5.72**▲

与治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组比较,▲ $P < 0.05$

3. 两组相关临床指标的比较:对照组咳嗽缓解时间、呼吸困难消失时间、啰音消失时间以及住院时间分别为 5.74 ± 1.62、3.68 ± 0.76、5.27 ± 1.24、9.74 ± 2.28 天,显著长于观察组的 3.76 ± 1.03、2.53 ± 0.58、3.36 ± 0.88、7.22 ± 1.69 天 ($P < 0.05$,表 3)。

表 3 两组治疗相关临床指标的比较 (d)

组别	n	咳嗽缓解 时间	呼吸困难 消失时间	啰音消失 时间	住院时间
对照组	50	5.74 ± 1.62	3.68 ± 0.76	5.27 ± 1.24	9.74 ± 2.28
观察组	50	3.76 ± 1.03*	2.53 ± 0.58*	3.36 ± 0.88*	7.22 ± 1.69*

与对照组比较,* $P < 0.05$

4. 两组临床疗效的比较:对照组显效 24 例,有效 14 例,有效率为 76.0%,观察组显效 28 例,有效 17 例,有效率为 90.0%,观察组的临床治疗有效率显著优于对照组 ($P < 0.05$,表 4)。

表 4 两组临床疗效的比较 [n (%)]

组别	n	显效	有效	无效	有效率
对照组	50	24 (48.0)	14 (28.0)	12 (24.0)	38 (76.0)
观察组	50	28 (56.0)	17 (34.0)	5 (10.0)	45 (90.0)*

与对照组比较,* $P < 0.05$

讨 论

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是以气道、肺实质和肺血管的慢性炎症为特征的气道不可逆阻塞性疾病,在呼吸道病毒或者细菌感染等诱因下 COPD 可以急性发作,患者呼吸系统症状恶化,此临床上称为慢性阻塞性肺疾病急性加重 (AECOPD)^[8]。随着 AECOPD 的发展,引起了患者一些列病理生理状态的改变,可出现血液黏稠度增加,使血流缓慢,机体处于一种血栓前状态,微循环灌注不足,从而使缺氧进一步加重,因此纠正这种血栓前状态也是治疗不容忽视的内容^[2]。前列地尔主要成分是前列腺素 E₁ (PGE₁),其可以阻止血小板聚集,稳定细胞膜及溶酶体膜,减少活性氧自由基的产生^[9]。本研究显示,治疗后前列地尔的观察组对全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度的改善作用显著由于对照组,说明了前列地尔可以改善 AECOPD 患者的血栓前状态,增加组织血液灌注,纠正缺氧状态,同时临床观察也显示了患者的咳嗽缓解、呼吸困难消失、啰音消失以及住院时间等临床指标观察组均显著优于对照组,说明了前列地尔有利于 AECOPD 患者病情的好转和器官功能的早期恢复。

气道炎性反应是 COPD 的基本病理改变,IL-6 和 TNF- α 是已被证实参与多种慢性炎症性疾病的发生、发展的经典炎性因子,大量临床研究已经显示了 AECOPD 患者 IL-6 和 TNF- α 表达会出现异常显著升高^[5]。本研究显示观察组较对照组可以显著减低 IL-6 和 TNF- α 的表达,说明了加用前列地尔较单用甲泼尼龙更有利于阻止 AECOPD 炎症状态的发展,这一作用可能与前列地尔改善了患者的微循环,纠正血栓前状态有关^[10]。进一步的统计分析也显示了观察组可以显著提高 AECOPD 患者的临床治疗效果。甲泼尼龙是不良反应小的糖皮质激素类药物,

200mg 的甲泼尼龙糖皮质激素作用仅等于 1mg 脱氧皮质酮,小剂量短期应用于临床,一般不会出现严重不良反应^[4]。本研究药物使用中未出现严重不良反应,前列地尔注射液为外源性前列腺素 E₁ 制剂,不良反应发生率^[11]。本研究观察组也未出现严重不良反应,说明前列地尔联合甲泼尼龙治疗 AECOPD 患者是一种相对安全有效的方法。

综上所述,本研究显示前列地尔联合甲泼尼龙治疗 AECOPD,可以显著改善患者的血栓前状态,抑制炎症反应,临床安全、有效,值得推广使用。

参考文献

- Segreti A, Fiori E, Calzetta L, *et al.* The effect of indacaterol during an acute exacerbation of COPD[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(6):630-634
- 程玲,孙钢. 慢性阻塞性肺疾病血栓前状态诊治研究进展[J]. *临床医学*, 2011, 31(11):113-115
- Xu RH, Ma GZ, Cai ZX, *et al.* Combined use of hydration and alprostadil for preventing contrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention in elderly patients [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(4):863-867
- 孟海燕. 甲泼尼龙琥珀酸钠治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重 35 例临床分析[J]. *山西医科大学学报*, 2011, 42(2):139-141
- 中华医学会呼吸学分会,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):8-27
- 刘放,李宝华. 甲泼尼龙治疗 AECOPD 137 例疗效观察[J]. *临床肺科杂志*, 2009, 14(3):368-369
- 黎海娟. 前列地尔联合甲钴胺治疗糖尿病神经病变临床研究[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(4):485-486
- Kiser TH, Allen RR, Valuck RJ, *et al.* Outcomes associated with corticosteroid dosage in critically ill patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(9):1052-1064
- 廉开胜,曾丽. 前列地尔联合甲泼尼龙治疗克林霉素所致急性肾损伤的临床研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2012, 13(8):738-739
- Hsieh CC, Hsieh SC, Chiu JH, *et al.* Protective effects of N-acetylcysteine and a prostaglandin E₁ analog, alprostadil, against hepatic ischemia; reperfusion injury in rats [J]. *J Tradit Complement Med*, 2014, 4(1):64-71
- 纪立伟,邢丽秋,周冰,等. 前列地尔注射液不良反应/不良事件评价[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(5):610-614

(收稿日期:2014-06-16)

(修回日期:2014-06-30)

酮症起病抗体阴性的中青年糖尿病患者的临床特征及分型

黄华英 楼雪勇 任跃忠

摘要 目的 探讨酮症起病抗体阴性的中青年糖尿病患者的临床特征及分型。方法 酮症起病抗体阴性中青年糖尿病患者 62 例作为研究对象,将其根据体重指数(BMI)分为肥胖组与非肥胖组,根据胰岛 β 细胞功能保留与否分为 $\beta+$ 组与 $\beta-$ 组,比较不同组别在年龄、BMI、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹 C 肽(FCP)、血脂、糖尿病家族史、高血压史等方面的差异,并对其随访观察,6 个月后比较各组血糖、胰岛功能等情况。并选取非酮症起病 2 型糖尿病 50 例作为对照组。结果 酮症起病抗体阴性中青年糖尿病患者起病时平均 HbA_{1c} 达 12.39%,男性与女性之比为 1.82:1,超重和肥胖占 67.7%,高甘油三酯血症(TG)占 58%;与对照组相比,患者起病年龄较小,HbA_{1c} 较高,FCP 较差($P<0.05$),BMI、血脂各项、高血压史、6 个月后 HbA_{1c} 和 FCP 及临床缓解、非胰岛素依赖情况差异无统计学意义。抗体阴性中肥胖组较之非肥胖组,起病时 BMI、TG、糖尿病家族史、高血压史较高,6 个月后胰岛功能恢复明显好于后者,血糖控制效果更好,临床缓解和停用胰岛素比例高($P<0.05$)。抗体阴性中 $\beta+$ 组较之 $\beta-$ 组,起病时 BMI、FCP 较高,6 个月后胰岛功能恢复明显好于后者,血糖控制效果更好,临床缓解和停用胰岛素比例明显高($P<0.05$)。结论 酮症起病抗体阴性的中青年糖尿病患者具有许多 2 型糖尿病类似的临床特点,大多数经短期胰岛素治疗后胰岛功能恢复较好,分类上考虑归为酮症倾向的 2 型糖尿病,尤其肥胖者和胰岛 β 细胞功能保留者。

关键词 糖尿病 酮症 肥胖 中青年 抗体阴性

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.039

作者单位:321000 浙江省金华市中心医院内分泌科(黄华英、楼雪勇);310009 杭州,浙江大学医学院附属第二医院内分泌科(任跃忠)

通讯作者:任跃忠,电子信箱:renyuezhong@163.com