

瑞舒伐他汀对 2 型糖尿病视网膜病变患者血清 PEDF、IL - 6 水平的影响

彭湾湾 曾姣娥

摘要 目的 探讨瑞舒伐他汀对 2 型糖尿病视网膜病变(DR)患者血清 PEDF、IL - 6 水平的影响。方法 选取 60 例 2 型糖尿病视网膜病变患者,随机分为实验组(瑞舒伐他汀治疗)30 例和空白对照组(仅常规降血糖治疗)30 例,疗程为 3 个月。分析两组患者治疗前后血清 PEDF、IL - 6、TC、TG、LDL、HDL、FPG、2hPG、HbA1c 水平以及 DR 分期的变化情况。结果 实验组血清 IL - 6、TC、TG、LDL、FPG、2hPG、HbA1c 水平及 DR 分期与治疗前比较明显下降,血清 PEDF、HDL 水平与治疗前比较明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。空白对照组中 FPG、2hPG、HbA1c 水平较治疗前明显下降($P < 0.01$),其余各指标与治疗前比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。实验组治疗前后的差值(Δ PEDF、 Δ IL - 6、 Δ DR 分期、 Δ TC、 Δ TG、 Δ LDL、 Δ HDL)与对照组治疗前后的差值比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。结论 瑞舒伐他汀能显著降低 DR 患者血清 IL - 6 水平,升高血清 PEDF 水平,从而延缓了 DR 患者的病情进展。

关键词 瑞舒伐他汀 2 型糖尿病视网膜病变 色素上皮衍生因子 白介素 - 6

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.042

Influence of Rosuvastatin on Serum Pigment Epithelium Derived - factor, Interleukin - 6 in Patients with Type 2 Diabetic Retinopathy.

Peng Wanwan, Zeng Jiaoe. Jingzhou Central Hospital of Endocrinology, Hubei 434020, China

Abstract Objective To observe the effect of rosuvastatin on serum pigment epithelium derived - factor (PEDF), interleukin - 6 (IL - 6) in patients with type 2 diabetic retinopathy (DR). **Methods** We selected 60 patients with type 2 diabetic retinopathy who were randomly divided into two groups after three - months long treatments of rosuvastatin (30 cases) and blank (30 cases, Only hypoglycemic therapy). Patients before and after treatment were observed for serum PEDF, IL - 6, Total cholesterol (TC), Triglyceride (TG), Low density lipoprotein (LDL), High density lipoprotein (HDL), Fasting plasma glucose (FPG), 2 - hour postprandial glucose (2hPG), Glycosylated hemoglobin (HbA1c) and the stages of diabetic retinopathy changes. **Results** In the experimental group after three - months long treatments of rosuvastatin, the content of serum IL - 6, TC, TG, LDL, FPG, 2hPG, HbA1c and the stages of diabetic retinopathy were decreased significantly compared to the previous ($P < 0.01$), and the content of serum PEDF, HDL were increased significantly compared to the previous ($P < 0.01$). The blank control group were not given rosuvastatin therapy. After three - months, the content of FPG, 2hPG, HbA1c were decreased significantly compared to the previous ($P < 0.01$), other indicators did not alter significantly, and the difference were not statistically significant ($P > 0.05$). The difference between the experimental group before and after treatment (Δ PEDF, Δ IL - 6, Δ DR, Δ TC, Δ TG, Δ LDL, Δ HDL) compared to the blank control group were statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** Rosuvastatin can reduce the concentration of serum IL - 6, increase the concentration of serum PEDF, thus delay the progression of diabetic retinopathy.

Key words Rosuvastatin; Type 2 diabetic retinopathy; Pigment epithelium derived - factor; Interleukin - 6

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)属于最严重的糖尿病微血管并发症,具有特征性的眼底改变。色素上皮衍生因子(pigment epithelium derived - factor, PEDF)与白介素 - 6(interleukin - 6, IL - 6)在 DR 的发生、发展中发挥了重要作用,当血清 IL - 6 水平升高或血清 PEDF 水平降低时促进了 DR 的发

展^[1]。近年来,他汀类药物的抗炎、抗氧化、调节免疫以及改善内皮舒张等非降脂作用在 DR 早期治疗中的应用成为了研究的热点。瑞舒伐他汀是一种新型他汀类药物,本研究通过观察瑞舒伐他汀治疗对 DR 患者血清 PEDF、IL - 6 水平的影响,从而探讨瑞舒伐他汀对 DR 的作用。

资料与方法

1. 研究对象:选自 2013 年 3 月 ~ 2014 年 3 月笔者医院内分泌科住院部收治的 2 型糖尿病视网膜病变患者 60 例。将该 60 例患者采用数字表法随机纳入实验组 30 例、空白对照

作者单位:434020 湖北省荆州市中心医院内分泌科

通讯作者:曾姣娥,电子邮箱:nfmzeng@163.com

组 30 例。两组患者的年龄、性别、糖尿病病程以及 BMI 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.01$), 详见表 1。(1) 纳入标准: ①患者年龄 30 ~ 70 岁, 糖尿病病程 1 ~ 20 年, 性别不限; ②符合 2 型糖尿病诊断标准, DR 诊断依照 1987 年中华医学会制定的 DR 分期标准; ③近 3 个月内未服用过降脂、激素、非甾体类抗炎药物等。(2) 排除标准: ①1 型糖尿病, 或妊娠糖尿病, 或继发性糖尿病; ②糖尿病酮症或酮症酸中毒、糖尿病高渗状态等急性糖尿病并发症; ③白内障或由于其他原因导致的视网膜病变; ④肝肾功能不全 (谷丙转氨酶 $>$ 正常上限 2.5 倍, 肌酐 $> 178 \mu\text{mol/L}$)、原发性高血压、严重冠心病如急性心肌梗死、严重心力衰竭等; ⑤对他汀类药物不能耐受以及过敏者; ⑥全身炎症性疾病、结缔组织病、自身免疫性疾病、痛风、各种肿瘤、创伤、合用和他汀类发生配伍禁忌的药物等患者。(3) 所有患者均签署知情同意书并自愿坚持治疗方案。

表 1 两组患者的一般资料

组别	n	性别 (男/女)	年龄(岁)	病程(年)	BMI(kg/m ²)
实验组	30	16/14	57.30 ± 8.04	10.13 ± 3.96	26.99 ± 2.51
对照组	30	13/17	56.83 ± 7.37	10.17 ± 4.07	27.29 ± 2.49

P 均 > 0.01

2. 方法: (1) 治疗方法: 两组患者入院后均选择胰岛素或者胰岛素联合口服降糖药物控制血糖, 根据血糖水平及时调整药物剂量, 控制血糖达标 (FPG $< 7.0 \text{mmol/L}$, 2hPG $< 11.1 \text{mmol/L}$)。对实验组患者给予瑞舒伐他汀片 (商品名瑞旨, 中国鲁南贝特制药公司生产, 规格: 5mg) 治疗, 5 毫克/次, 1 次/天。空白对照组患者不加瑞舒伐他汀干预, 仅常规降血糖治疗, 且治疗期间两组患者的原降糖方案不变。疗程为 3 个月。观察期间若患者血糖不达标, 或治疗过程中自行更改治疗方案, 或自行停药的均不纳入统计学分析。(2) 眼底检查: 两组患者治疗前与治疗 3 个月日均需行免散瞳双侧眼底

检查, 若有必要, 则需行眼底荧光血管造影以确定 DR 分期, 并将 DR 分期等级量化为数值, 并以该值参与研究。(3) 观察指标: 两组患者治疗前均禁食 8 ~ 12h 后, 清晨空腹抽取肘静脉血, 一部分血直接送检测 FPG、HbA1c、TC、TG、LDL、HDL 以及血清 IL - 6 浓度, 一部分血放入常规试管 3000r/min 离心 10min 后取血清 2ml, 置于 -20℃ 冰箱保存待查 PEDF 浓度。空腹抽血结束后嘱患者立即进食 100g 面粉制作的馒头, 2h 后再次抽取肘静脉血, 测定 2hPG 值。治疗 3 个月后可复测以上各指标。FPG 与 2hPG 检测采用氧化酶法, TC 检测采用胆固醇氧化酶法, TG 检测采用甘油磷脂氧化酶 - 过氧化酶法, LDL 与 HDL 检测采用直接选择抑制法, 以上均在 Beckman Coulter DXC 800 - 2 全自动生化分析仪上检测。HbA1c 检测采用高压液相法, 在 Bio - Rad HbA1c 分析仪上测定。IL - 6 检测采用电化学发光法, 所用仪器为罗氏电化学发光分析仪 cobas e601。PEDF 检测采用双抗体夹心酶联免疫吸附法, 所用仪器为日本西门子 BEP3 全自动酶标仪。免散瞳双侧眼底检查、眼底荧光血管造影所用仪器分别为日本 Canon 公司的眼底彩色照相仪 D80 和眼底造影机 CF - 60UD。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 17.0 进行统计学处理, 收集的数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 各指标治疗前后的差值以 ΔG 表示, 选用配对资料 t 检验对治疗前后各指标进行比较, 以 $P < 0.01$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 各指标治疗前后的比较: 从表 2 可以看出, 实验组血清 IL - 6、TC、TG、LDL、FPG、2hPG、HbA1c 水平及 DR 分期与治疗前比较明显降低, 血清 PEDF、HDL 水平与治疗前比较明显升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)。空白对照组中 FPG、2hPG、HbA1c 水平较治疗前明显下降 ($P < 0.01$), 其余各指标与治疗前比较均无显著变化, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后各项指标比较

项目	实验组			空白对照组		
	治疗前	治疗后	t	治疗前	治疗后	t
PEDF ($\mu\text{g/L}$)	68.60 ± 15.51	81.85 ± 12.02 *	-6.59	67.58 ± 16.09	67.55 ± 16.01	0.17
$\Delta\text{IL} - 6$ (pg/ml)	17.16 ± 1.66	14.51 ± 1.93 *	10.15	16.48 ± 2.23	16.31 ± 2.14	1.43
ΔDR 分期	2.97 ± 0.96	1.87 ± 1.14 *	7.94	2.97 ± 0.89	2.87 ± 1.01	1.36
ΔFPG (mmol/L)	8.85 ± 0.87	5.31 ± 0.33 *	21.83	8.90 ± 0.86	5.47 ± 0.37 *	21.35
Δ2hPG (mmol/L)	12.96 ± 1.67	8.25 ± 0.74 *	17.12	12.78 ± 1.51	8.18 ± 0.85 *	25.87
ΔHbA1c (%)	7.25 ± 0.59	5.44 ± 0.33 *	16.86	7.29 ± 0.52	5.41 ± 0.29 *	18.16
ΔTC (mmol/L)	5.24 ± 2.39	3.29 ± 0.72 *	4.81	5.30 ± 2.32	5.14 ± 1.04	0.41
ΔTG (mmol/L)	2.29 ± 1.57	0.75 ± 0.34 *	5.08	2.23 ± 1.54	1.85 ± 1.89	0.89
ΔLDL (mmol/L)	2.58 ± 0.92	1.64 ± 0.59 *	9.36	2.68 ± 1.06	2.51 ± 1.23	0.78
HDL (mmol/L)	1.16 ± 0.17	1.78 ± 0.19 *	-17.19	1.17 ± 0.23	1.18 ± 0.25	-0.13

组内比较, * $P < 0.01$; 组间同期比较, 治疗前各组间 P 均 > 0.05 , 治疗后除 FPG、2hPG、HbA1c 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 之外, 其他各组间 P 均 < 0.01

2. 两组治疗前后差值的比较:由表 3 可以看出,实验组治疗前后的差值(Δ PEDF、 Δ IL-6、 Δ DR 分期、 Δ TC、 Δ TG、 Δ LDL、 Δ HDL)与对照组治疗前后的差值比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。实验组中 Δ PEDF、 Δ IL-6 与 Δ DR 分期比较差异有统计学意义($P < 0.01$),而对照组中 Δ PEDF、 Δ IL-6 与 Δ DR 分期比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3 两组患者各指标治疗前后差值的比较

治疗前后差值	实验组	对照组	t
Δ PEDF (μ g/L)	-13.25 \pm 11.00	0.02 \pm 0.79	-6.61
Δ IL-6 (pg/ml)	2.65 \pm 1.43	0.17 \pm 0.67	7.57
Δ DR 分期	1.10 \pm 0.76	0.17 \pm 0.38	5.64
Δ TC (mmol/L)	1.91 \pm 2.23	0.16 \pm 2.20	2.92
Δ TG (mmol/L)	1.55 \pm 1.67	0.38 \pm 2.34	2.91
Δ LDL (mmol/L)	0.94 \pm 0.55	0.17 \pm 1.19	3.44
Δ HDL (mmol/L)	-0.62 \pm 0.19	-0.01 \pm 0.24	-11.61

组间比较, P 均 < 0.01

讨 论

本研究中,实验组通过瑞舒伐他汀治疗 3 个月后血清 IL-6、TC、TG、LDL 水平下降,血清 PEDF 水平升高,DR 分期有所改善,而空白对照组仅血糖达标,其血清 PEDF、IL-6、TC、TG、LDL 水平及 DR 分期均无明显变化,这说明瑞舒伐他汀改善了 DR 患者的血脂异常,降低了血清 IL-6 水平,升高了血清 PEDF 水平,从而有效延缓了 DR 患者的病情进展。

近年一些研究认为炎症反应参与了 DR 的形成,在 DR 的早期就开始出现视网膜炎症性相关细胞因子的表达。IL-6 是一种促炎因子,可通过诱发视网膜局部的炎症反应破坏视网膜血管结构、功能,最终导致 DR 的发生、发展。Ma 等^[2]发现在增殖型糖尿病视网膜病变的形成过程中血清 IL-6 发挥了重要作用,这可能是 IL-6 参与了 DR 中的炎症反应。Gustavsson 等^[3]的研究显示随着 DR 病情的加重,IL-6 浓度进行性升高,说明 IL-6 与 DR 的形成和发展有关。PEDF 是一种多功能糖蛋白,被认为是 DR 的一种保护性因子, PEDF 水平降低加速了 DR 的病程进展。Smith 等^[4]发现,随着 PEDF 水平逐渐下降, PEDF 的保护作用减弱,从而导致了视网膜新生血管形成。PEDF 具有抗炎、抗氧化、抗新生血管等多种生物学作用,它作为抗炎因子能够诱导巨噬细胞活化,抑制炎症反应过程^[5]。Zhang 等^[6]研究表明在体内和体外 PEDF 均可抑制炎症相关细胞因子的表达,从而保护早期的糖尿病视网膜病变。Park 等^[7]在研

究氧诱导视网膜病变小鼠模型的实验中发现, PEDF 转基因小鼠视网膜内的炎症水平明显低于野生型小鼠,进一步证实了 PEDF 的抗炎作用。

瑞舒伐他汀是他汀类药物的新成员,不仅能降低 LDL、TC 和升高 HDL 水平,还具有抗炎、抗氧化、改善内皮功能等多向性效应^[8,9]。并且 5mg 瑞舒伐他汀与 20mg 阿托伐他汀的抗炎及抗氧化作用相当^[10]。有研究表明瑞舒伐他汀可通过抑制炎症因子的表达保护血-视网膜屏障不受破坏,从而有效治疗 DR^[11]。陈虎等^[12]研究表明瑞舒伐他汀能促使血管内皮细胞产生更多的一氧化氮,抑制血小板活化因子和白三烯,从而抑制炎症反应,削弱粒细胞对血管内皮细胞的黏附,减少了各种并发症。国外有研究人员通过测定 huh7 细胞表层分泌的 IL-6 蛋白量,认为 IL-6 可用来评估瑞舒伐他汀对炎症标志物的影响,往 huh7 细胞中加入 0.1 μ mol/L 的瑞舒伐他汀后,能明显抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 诱导产生的 IL-6。有研究者每天用 2mg/kg 剂量的瑞舒伐他汀给高脂模型大鼠灌胃,连续观察 10 周后,发现瑞舒伐他汀组的 IL-6、TNF- α 、高敏 C 反应蛋白、白介素-8 水平均较高脂模型组明显下降,差异均有统计学意义^[13]。以上均说明瑞舒伐他汀除具有降脂作用外,还具有强效抑制炎症反应的作用。其抗炎作用机制可能与降低 IL-6 水平、升高 PEDF 水平等有关,从而延缓了 DR 患者的病情发展,这为 DR 患者选择早期治疗药物提供了依据。但由于 DR 的发病机制比较复杂,瑞舒伐他汀的抗炎作用对于延缓 DR 病情发展的具体机制还需进一步研究。

参 考 文 献

- 1 彭湾湾,曾姣娥. PEDF、IL-6 与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 医学研究杂志,2013,42(10):155-157
- 2 Ma Y, Tao Y, Lu Q, et al. Intraocular expression of serum amyloid A and interleukin-6 in proliferative diabetic retinopathy[J]. Am J Ophthalmol, 2011, 152(4):678-685
- 3 Gustavsson C, Agardh CD, Agardh E. Profile of intraocular tumour necrosis factor- α and interleukin-6 in diabetic subjects with different degrees of diabetic retinopathy[J]. Acta Ophthalmol, 2013, 91(5):445-452
- 4 Smith CP, Steinle JJ. Changes in growth factor expression in normal aging of the rat retina[J]. Exp Eye Res, 2007, 85(6):817-824
- 5 Zamiri P, Masli S, Streilein JW, et al. Pigment epithelial growth factor suppresses inflammation by modulating macrophage activation[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(9):3912-3918
- 6 Zhang SX, Wang JJ, Gao G, et al. Pigment epithelium-derived factor (PEDF) is an endogenous anti-inflammatory factor[J]. FASEB J, 2006, 20(2):323-325

- 7 Park K, Ji J, Yang H, *et al.* Overexpression of pigment epithelium-derived factor inhibits retinal inflammation and neovascularization [J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(2): 688-698
- 8 Nicholis SJ. Rosuvastatin and progression of atherosclerosis [J]. *Exper Rev Cardiovasc Ther*, 2008, 6(7): 925-933
- 9 Calabro P, Yeh EH. The pleiotropic effects of statins [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2005, 20(6): 541-546
- 10 王丽娟, 陈还珍, 王芳, 等. 国产瑞舒伐他汀对血脂及炎症因子影响的临床研究 [J]. *当代医学*, 2011, 17(3): 141-142
- 11 Li J, Wang JJ, Chen D, *et al.* Systemic administration of HMG - COA reductase inhibitor protects the blood - retinal barrier and ameliorates retinal inflammation in type 2 diabetes [J]. *Exp Eye Res*, 2009, 89(1): 71-78
- 12 陈虎, 李元奎, 李小峰. 412例老年人血糖与血脂关系的相关性分析 [J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(24): 3286-3287
- 13 高丽君, 齐晓勇, 王秀平, 等. 调脂药物对高脂模型大鼠炎症因子的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2008, 28(21): 2083-2085
- (收稿日期: 2014-07-03)
(修回日期: 2014-08-26)

FCM 和细胞遗传学检查在恶性淋巴瘤诊断中的意义

钱卫清 陈梅玉 仇惠英 郑积富 魏计锋 朱明清 岑建农 潘金兰 孙爱宁 吴德沛

摘要 **目的** 评价流式细胞术联合细胞遗传学检查在恶性淋巴瘤确诊中意义。**方法** 笔者医院 2009~2012 年 29 例门诊及住院疑似淋巴瘤患者淋巴组织标本, 制备单个核悬浮细胞, 分别行流式细胞术检测细胞表面抗原的表达和 R-显带检测细胞遗传学细胞核型。**结果** 29 例患者中 8 例病理诊断为反应性增生或慢性炎, 通过流式细胞仪和细胞遗传学诊断恶性淋巴瘤, 12 例患者发现核型异常, 流式细胞术细胞表面抗原的检测可区分 B 淋系还是 T 淋系, 区分不同亚型有指导意义, 12 例患者检测到异常核型, 其中 4 例淋巴结病理提示淋巴结炎或者增生但核型发现异常染色体改变, 肯定了为恶性改变, 并发现有与亚型相关的特异性核型改变 t(11;14), t(14;18), 9 例患者为复杂核型, 提示预后不良。**结论** 淋巴组织病理学检查是诊断恶性淋巴瘤的基础, 结合流式细胞术以及染色体检查可以提高恶性淋巴瘤的诊断率, 并对淋巴瘤亚型分型以及预后判断具有指导性意义。

关键词 恶性淋巴瘤 FCM 细胞遗传学检测

中图分类号 R733.4 **文献标识码** A **DOI** 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.02.043

Significance of Flow Cytometry and Cytogenetic Techniques in the Diagnosis of Malignant Lymphoma. Qian Weiqing, Chen Meiyu, Qiu Huiying, *et al.* Suzhou Health College, Jiangsu 215009, China

Abstract Objective To evaluate the significance of flow cytometry (FCM) and cytogenetic techniques in the diagnosis of malignant lymphoma. **Methods** Twenty-nine cases of suspected lymphoma patients from our hospital outpatient and inpatient from 2009 to 2012 were selected. Lymphoid tissue samples were prepared for mononuclear cell suspension. Cell surface antigen expression were detected by FCM and Karyotype analysis were conducted by R - banding techniques. **Results** Eight cases out of 29 cases of patients with pathological diagnosis of reactive hyperplasia or chronic inflammation were diagnosed as malignant lymphoma by flow cytometry and cytogenetic. Twelve patients were found abnormal karyotype. B or T lymphoid expression was distinguished by flow cytometry detection of cell surface antigens, which had guiding significance to distinguish different subtypes. Twelve patients were found abnormal karyotype, including four cases of lymph node pathology diagnosed as lymphadenitis or Lymph node hyperplasia. Abnormal chromosome karyotype change certainly conformed a malignant change. t(11;14) and t(14;18) subtype - specific karyotype found in some patients were closely related to lymphoma. Nine patients with complex karyotype indicated a poor prognosis. **Conclusion** Lymphoid tissue pathological examination as the basis for the diagnosis of malignant lymphoma, combined with flow cytometry and chromosome examination can improve the rate of diagnosis of malignant lymphoma, and guiding significance for lymphoma subtype classification and prognosis.

Key words Malignant lymphoma; FCM; Cytogenetic examination

基金项目: 苏州卫生职业技术学院院级课题 (SZWZY201001)

作者单位: 215009 苏州卫生职业技术学院 (钱卫清); 215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所、卫生部血栓与止血重点实验室 (陈梅玉、仇惠英、郑积富、魏计锋、朱明清、岑建农、潘金兰、孙爱宁、吴德沛)

通讯作者: 仇惠英, 电子邮箱: qiuhuiying@aliyun.com