



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

糖尿病患者并发急性缺血性脑卒中的影响因素研究

吴云虹¹, 林雅明¹, 符薇薇¹, 董非斐², 周少琰¹

【摘要】 背景 急性缺血性脑卒中(AIS)是发展中国家致残常见疾病。糖尿病患者易发生血管病变,进而导致肾脏过滤功能下降、血肌酐(Scr)水平升高,进而致使AIS发生风险增加,因此,探讨糖尿病患者AIS发生风险的潜在因素对于脑血管疾病的防治具有重要意义。**目的** 探讨糖尿病患者并发AIS的影响因素,以期为临床开展糖尿病患者脑卒中的防治工作提供参考依据。**方法** 回顾性选取2016—2020年三亚市人民医院内分泌科与神经内科住院治疗的糖尿病患者176例,根据患者入院时是否合并AIS分为糖尿病卒中组73例和糖尿病非卒中组103例。比较两组患者的一般资料、血生化指标、院前用药情况。采用多因素Logistic回归分析探讨糖尿病患者并发AIS的影响因素。**结果** 本研究糖尿病患者AIS发生率为41.48%(73/176)。糖尿病卒中组患者体质指数(BMI)、白细胞计数、红细胞计数、空腹血糖、Scr水平高于糖尿病非卒中组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平低于糖尿病非卒中组($P < 0.05$)。多因素Logistic回归结果显示,红细胞计数[OR=1.923, 95%CI(1.258, 2.940)]、空腹血糖[OR=1.878, 95%CI(1.261, 2.796)]、白蛋白(Alb)[OR=0.863, 95%CI(0.755, 0.985)]、Scr[OR=1.035, 95%CI(1.007, 1.063)]是糖尿病患者并发AIS的独立影响因素($P < 0.05$)。**结论** 本研究糖尿病患者AIS发生率为41.48%,红细胞计数、空腹血糖、Alb、Scr是糖尿病患者并发AIS的独立影响因素。

【关键词】 卒中;缺血性脑卒中;糖尿病;血肌酐;影响因素分析

【中图分类号】 R 743 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.100

吴云虹, 林雅明, 符薇薇, 等. 糖尿病患者并发急性缺血性脑卒中的影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(5): 59-63. [www.syxnf.net]

WU Y H, LIN Y M, FU W W, et al. Influencing factors of diabetes patients complicated with acute ischemic stroke [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29(5): 59-63.

Influencing Factors of Diabetes Patients Complicated with Acute Ischemic Stroke WU Yunhong¹, LIN Yaming¹, FU Weiwei¹, DONG Feifei², ZHOU Shaolong¹

1. Department of Neurology, Sanya People's Hospital, Sanya 572000, China

2. Department of Endocrinology, Sanya People's Hospital, Sanya 572000, China

Corresponding author: ZHOU Shaolong, E-mail: 13368916366@163.com

【Abstract】 **Background** Acute ischemic stroke (AIS) is a common disability disease in developing countries, and diabetes patients are prone to vascular disease with decreasing of renal filtration function and increasing of serum creatinine(Scr), which result in the increasing risk of AIS. Therefore, it is of great significance to explore the potential risk factors of AIS in diabetes patients for the prevention and treatment of cerebrovascular diseases. **Objective** To explore the influencing factors of diabetes patients complicated with AIS, in order to provide the basis for the prevention and treatment of stroke in patients with diabetes. **Methods** A retrospective analysis was performed in 176 patients with diabetes in the Department of Endocrinology and Neurology, Sanya People's Hospital from 2016 to 2020. Seventy-three cases of diabetes patients newly diagnosed with AIS were included in the diabetic stroke group, and 103 cases of diabetes patients without AIS were included in the diabetic non-stroke group. General information, blood biochemical indexes and pre-hospital medication of the two groups were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of diabetes patients complicated with AIS. **Results** Our study showed that the incidence of AIS in diabetes patients was 41.48% (73/176). Body mass index (BMI), white blood cell count, red blood cell count, fasting blood glucose and Scr levels of the diabetic stroke group were higher than those of the diabetic non-stroke group, and the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were lower than those of the diabetic non-stroke group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analyse results showed that, red blood cell count [OR=1.923, 95%CI(1.258, 2.940)], blood glucose [OR=1.878, 95%CI(1.261, 2.796)], albumin (Alb)

[$OR=0.863$, $95\%CI(0.755, 0.985)$] and Scr [$OR=1.035$, $95\%CI(1.007, 1.063)$] were the independent influencing factors of diabetes patients complicated with AIS ($P < 0.05$). **Conclusion** Our study showed that the incidence of AIS in diabetes patients was 41.48%, red blood cell count, blood glucose, Alb and Scr level are the independent influencing factors of diabetes patients complicated with AIS.

【Key words】 Stroke; Ischemic stroke; Diabetes mellitus; Serum creatinine; Root cause analyse

血肌酐 (serum creatinine, Scr) 是人体肌肉的代谢产物, 肌肉组织中的肌酸可通过不可逆的非酶脱水反应形成肌酐并释放入血, 而后随尿排出。因此, Scr 成为临床评估人体肾功能的常用指标^[1]。糖尿病患者较易并发微小血管病变, 出现肾脏血流动力学改变, 致使代谢产物无法及时排出体外而造成机体靶器官损伤^[2]。目前临床针对糖尿病患者急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 发生风险与其 Scr 水平关系的研究甚少。因此, 本研究旨在探讨糖尿病患者并发 AIS 的影响因素, 以期临床开展糖尿病患者脑卒中的防治工作提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性选取 2016—2020 年三亚市人民医院内分泌科与神经内科住院治疗的糖尿病患者 176 例, 均符合《2010 年版中国 2 型糖尿病防治指南》中的糖尿病诊断标准^[3]。纳入标准: (1) 糖尿病病程 ≤ 5 年; (2) 年龄 45~80 岁; (3) 接受磁共振成像检查; (4) 临床资料完整。排除标准: (1) 合并重症肌无力、脑或脊髓肿瘤、脑脓肿等疾病者; (2) 脑出血、短暂性脑缺血发作、脑卒中复发者。根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[4] 中的 AIS 诊断标准将患者入院时是否合并 AIS 分为糖尿病卒中组 73 例和糖尿病非卒中组 103 例。本研究经三亚市人民医院伦理委员会审核批准, 患者对本研究知情同意。

1.2 资料收集 通过医院电子病例系统收集患者的临床资料, 包括一般资料〔性别、年龄、糖尿病病程、收缩压、体质指数 (BMI)、吸烟情况、饮酒情况〕、血常规 (白细胞计数、红细胞计数)、空腹血糖、肝功能指标〔白蛋白 (Alb)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)〕、同型半胱氨酸 (Hcy)、肾功能指标 (Scr、血尿酸、尿素氮)、血脂指标〔三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、总胆固醇 (TC)〕、院前用药情

况 (降糖药、降压药、抗血小板药物)。患者均于入院后次日晨起抽取空腹静脉血 4 ml, 应用 BC-2800 迈瑞全自动血液细胞分析仪检测白细胞计数、红细胞计数; 应用 URIT-8031 分立式全自动生化分析仪检测空腹血糖及肝功能、血脂指标; 应用同型半胱氨酸 POCT 检测仪检测 Hcy 水平。其中, Scr 水平参考范围: 男性为 44~133 $\mu\text{mol/L}$, 女性为 70~106 $\mu\text{mol/L}$ 。临床将男性 Scr 水平 $> 133 \mu\text{mol/L}$, 女性 Scr 水平 $> 106 \mu\text{mol/L}$ 定义为 Scr 水平偏高。本研究纳入患者 Scr 水平均在参考范围内, 按照统计学三等份分组方法将患者 Scr 水平由低到高排序, 其中男性: 低 (41.50~67.40 $\mu\text{mol/L}$) 37 例, 中 (67.60~79.70 $\mu\text{mol/L}$) 36 例, 高 (79.80~113.60 $\mu\text{mol/L}$) 37 例; 女性: 低 (29.70~55.10 $\mu\text{mol/L}$) 33 例, 中 (55.30~65.10 $\mu\text{mol/L}$) 33 例, 高 (65.30~95.20 $\mu\text{mol/L}$) 34 例。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率法。采用多因素 Logistic 回归分析探讨糖尿病患者并发 AIS 的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究糖尿病患者 AIS 发生率为 41.48% (73/176)。两组患者男性比例、年龄、糖尿病病程、收缩压、吸烟率、饮酒率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 糖尿病卒中组患者 BMI 高于糖尿病非卒中组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 血生化指标 两组患者 Alb、ALT、Hcy、血尿酸、尿素氮、TG、TC 水平及院前降糖药、降压药、抗血小板药物使用率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 糖尿病卒中组患者白细胞计数、红细胞计数及空腹血糖、Scr 水平高于糖尿病非卒中组, HDL-C 水平低于糖尿病

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of basic data between the two groups

组别	例数	男性 [n (%)]	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	糖尿病病程 ($\bar{x} \pm s$, 年)	收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	吸烟 [n (%)]	饮酒 [n (%)]
糖尿病非卒中组	103	44 (42.72)	62.2 \pm 5.1	3.0 \pm 0.9	137 \pm 17	25.2 \pm 4.0	59 (57.28)	63 (61.16)
糖尿病卒中组	73	55 (75.34)	62.2 \pm 4.7	3.1 \pm 0.7	133 \pm 16	27.1 \pm 4.8	36 (49.31)	41 (56.16)
t (χ^2) 值		0.821 ^a	0.058	0.594	1.529	2.818	1.091	0.442
P 值		0.365	0.954	0.553	0.128	0.006	0.296	0.506

注: BMI= 体质指数; 1 mm Hg=0.133 kPa; ^a 为 χ^2 值

非卒中组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 多因素分析 根据临床经验及本研究单因素分析结果, 将性别 (赋值: 女性 =0, 男性 =1)、年龄 (赋值: 实测值)、BMI (赋值: 实测值)、白细胞计数 (赋值: 实测值)、红细胞计数 (赋值: 实测值)、空腹血糖 (赋值: 实测值)、Alb (赋值: 实测值)、Scr (赋值: 低 =0, 中 =1, 高 =2)、HDL-C (赋值: 实测值) 作为自变量, 糖尿病患者发生 AIS 作为因变量 (赋值: 否 =0, 是 =1), 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 红细胞计数、空腹血糖、Alb、Scr 是糖尿病患者并发 AIS 的独立影响因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 糖尿病患者并发 AIS 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis on influencing factors of acute ischemic stroke in patients with diabetes

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
性别	0.600	0.460	1.703	0.192	1.822	(0.740, 4.488)
年龄	-0.014	0.041	0.12	0.729	0.986	(0.911, 1.068)
BMI	0.048	0.046	1.061	0.303	1.049	(0.958, 1.148)
白细胞计数	0.144	0.096	2.262	0.133	1.155	(0.957, 1.395)
红细胞计数	0.654	0.217	9.126	0.003	1.923	(1.258, 2.940)
空腹血糖	0.630	0.203	9.623	0.002	1.878	(1.261, 2.796)
Alb	-0.148	0.068	4.771	0.029	0.863	(0.755, 0.985)
Scr	0.038	0.016	5.769	0.016	1.035	(1.007, 1.063)
HDL-C	-1.139	0.739	2.375	0.123	0.320	(0.075, 1.363)

3 讨论

糖尿病是脑卒中的常见危险因素, 与外周血液循环的高糖环境可促进脑血管病变密切相关; 此外, 糖尿病性肾动脉硬化会导致肾功能下降, 引起 Scr 水平升高^[4]。

目前有关糖尿病患者并发 AIS 与其 Scr 水平关系的研究极少, 而明确二者间的关系有助于临床开展脑血管病的防治工作。

肾血管与脑血管具有相似的解剖特点, 均可能会出现小动脉内膜增厚及透明样变性等病理特点, 因此推测糖尿病患者早期肾血管病变与缺血性脑卒中可能具有密切关系^[5]。既往有研究表明, 糖尿病病程 > 5 年者较易并发微小血管病变, 出现糖尿病并发症, 如糖尿病肾病、眼底病变及脑血管病变, 临床表现为蛋白尿、眼底视网膜改变及颅内多发梗死等症状^[6-7]。另有研究表明, 糖尿病患者肾小球滤过率下降可提示其心脑血管疾病发病和死亡风险增加^[8-9]。因此, 早期监测糖尿病患者 Scr 水平对于预防糖尿病性脑卒中及其治疗策略的调整具有重要意义^[10]。

目前关于糖尿病患者 Scr 水平升高会增加其缺血性脑卒中发生风险的机制尚未完全明确。本研究结果显示, 糖尿病卒中组患者白细胞计数、红细胞计数及空腹血糖、Scr 水平高于糖尿病非卒中组, HDL-C 水平低于糖尿病非卒中组, 结合文献分析, 上述指标的变化可能与如下有关: 糖尿病并 AIS 患者大动脉粥样硬化及小血管玻璃样改变相对严重, 管壁氧化应激反应以及炎症反应较明显, 进而可加速血液循环中红细胞、白细胞及中性粒细胞等的代谢与更新, 引起红细胞计数及白细胞计数升高^[11]。既往研究表明, 外周血白细胞计数升高是糖尿病并发周围神经功能损伤的危险因素^[12]。而 HDL-C 水平是机体抗氧化应激的保护因素, 对于降低脑卒中发生风险具有一定作用^[13]。此外, 上述指标变化也可能与糖尿病患者体质量增加、脂代谢紊乱等有关^[14]。

本研究结果还显示, 红细胞计数、空腹血糖、

表 2 两组患者血生化指标及院前用药情况比较

Table 2 Comparison of blood biochemical indexes and pre-hospital medication between the two groups

组别	例数	血常规 ($\bar{x} \pm s$)		空腹血糖 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	肝功能指标 ($\bar{x} \pm s$)		Hcy ($\mu\text{mol/L}$)
		白细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	红细胞计数 ($\times 10^{12}/\text{L}$)		Alb (g/L)	ALT (U/L)	
糖尿病非卒中组	103	5.80 \pm 1.78	4.37 \pm 0.86	6.1 \pm 0.6	45.90 \pm 3.05	14.87 \pm 6.34	12.92 \pm 3.94
糖尿病卒中组	73	6.87 \pm 2.75	4.93 \pm 1.18	6.8 \pm 0.5	45.08 \pm 2.50	15.14 \pm 7.23	14.69 \pm 3.29
t (χ^2) 值		3.106	3.588	4.213	1.890	0.256	1.720
P 值		0.002	< 0.001	< 0.001	0.060	0.798	0.087

组别	肾功能指标 ($\bar{x} \pm s$)			血脂指标 ($\bar{x} \pm s$)			院前用药 [n (%)]		
	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	尿酸 ($\mu\text{g/L}$)	尿素氮 (mg/dl)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TC (mmol/L)	降糖药	降压药	抗血小板药物
糖尿病非卒中组	65.69 \pm 14.07	5.55 \pm 1.57	5.87 \pm 1.71	2.71 \pm 0.55	1.24 \pm 0.27	5.40 \pm 0.99	89 (86.41)	41 (39.81)	57 (55.34)
糖尿病卒中组	72.14 \pm 15.12	5.73 \pm 1.24	5.88 \pm 1.62	2.73 \pm 0.60	1.14 \pm 0.26	5.20 \pm 1.14	67 (91.78)	33 (45.21)	35 (47.95)
t (χ^2) 值	2.905	1.514	0.043	0.146	2.429	1.276	1.220 ^a	0.512 ^a	0.945 ^a
P 值	0.004	0.132	0.966	0.884	0.016	0.204	0.269	0.475	0.332

注: ^a 为 χ^2 值; Alb= 白蛋白, ALT= 丙氨酸氨基转移酶, Hcy= 同型半胱氨酸, Scr= 血肌酐, TG= 三酰甘油, HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇, TC= 总胆固醇

Alb、Scr 是糖尿病患者并发 AIS 的独立影响因素, 结合近年国内外相关文献, 探讨其可能机制如下: 糖尿病患者 Scr 水平升高提示机体代谢产物蓄积增多, 可加重动脉硬化程度, 促进肾组织血管内皮细胞受损、组织缺血缺氧, 进而导致次黄嘌呤、嘌呤氧化酶表达升高, 促进局部乳酸产生增多、尿酸排泄减少^[15]; 此外, 肾小动脉硬化可致使肾小球滤过率下降, 血液代谢产物排泄减少, 肾脏与脑血管的氧化应激反应增强。总之, 线粒体功能异常、炎性反应、氧化应激等细胞生物学机制均可引起肾脏、心脏与脑血管病理改变, 导致靶器官功能损伤, 最终可能导致缺血性心脑血管疾病发生^[16-17]。糖尿病患者体内的高糖环境可产生大量糖基化代谢终产物, 引起血流动力学改变, 与高水平的 Scr 共同作用可进一步促进活性氧和炎性递质释放, 引起肾小血管与脑小血管管壁高压^[18]。此外, 血管病理改变包括血管内皮细胞外基质沉积、肾小球基底膜增厚、增殖改变和脑小血管玻璃样变性, 最终导致间质纤维化和肾及脑小血管硬化, 促进 AIS 发生^[19-20]。

综上所述, 本研究糖尿病患者 AIS 发生率为 41.48%, 红细胞计数、空腹血糖、Alb、Scr 是糖尿病患者并发 AIS 的独立影响因素。但本研究是单中心的回顾性研究, 纳入样本量较小, 导致结论可能存在选择偏倚, 因此今后还需扩大样本量、增加观察指标进一步证实本研究结论。

作者贡献: 吴云虹、周少琬进行文章的构思与设计, 研究的实施与可行性分析, 撰写论文, 负责文章的质量控制及审核, 并对文章整体负责、监督管理; 吴云虹、林雅明、符薇薇、董非斐进行数据收集、整理、分析; 吴云虹、林雅明、周少琬进行结果分析与解释, 论文的修订。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] SIDDIGHI S, YUNE J J, KWON N B, et al. Perioperative serum creatinine changes and ureteral injury [J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49 (11): 1915-1919. DOI: 10.1007/s11255-017-1674-z.
- [2] TANEJA G S, KUMAR R, MERWAH R, et al. Frequency of macrovascular complications in patients of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and its correlation with major cardiovascular risk factors; a hospital based study [J]. *J Assoc Physicians India*, 2018, 66 (8): 26-29.
- [3] 张盈研, 都健. 2010 年版中国 2 型糖尿病防治指南解读 [J]. *中国实用乡村医生杂志*, 2012, 19 (24): 13-15. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7185.2012.24.007.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
- [5] DELANAYE P, CAVALIER E, POTTEL H. Serum creatinine: not so simple! [J]. *Nephron*, 2017, 136 (4): 302-308. DOI: 10.1159/000469669.
- [6] 周雪皎, 邓永梅, 张倩. 无症状性颅内动脉狭窄患者发生脑卒中中的危险因素分析及干预策略 [J]. *中国医药导报*, 2019, 16 (29): 80-83.
ZHOU X J, DENG Y M, ZHANG Q. Risk factors analysis and intervention strategies of asymptomatic intracranial artery stenosis patients for developing ischemic stroke [J]. *China Medical Herald*, 2019, 16 (29): 80-83.
- [7] EL-SEWEIDY M M, SARHAN AMIN R, HUSSEINI ATTEIA H, et al. Dyslipidemia induced inflammatory status, platelet activation and endothelial dysfunction in rabbits: protective role of 10-dehydrogingerdione [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 456-464. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.11.140.
- [8] LENTINI P, ZANOLI L, FATUZZO P, et al. Stroke volume variation and serum creatinine changes during abdominal aortic aneurysm surgery: a time-integrated analysis [J]. *J Nephrol*, 2018, 31 (4): 561-569. DOI: 10.1007/s40620-018-0467-5.
- [9] 周汝娟, 何龙锦, 胡淑娟. 肌酐水平、肾功能与缺血性脑卒中及 TOAST 各亚型的关系探讨 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14 (14): 1661-1663. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2016.14.032.
- [10] 朱德生, 管阳太. 急性缺血性脑卒中抗栓治疗策略 [J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2019, 15 (1): 1-8. DOI: 10.12022/jnnr.2019-0014.
ZHU D S, GUAN Y T. Strategy of antithrombotic therapy for acute ischemic stroke [J]. *Journal of Neurology and Neurorehabilitation*, 2019, 15 (1): 1-8. DOI: 10.12022/jnnr.2019-0014.
- [11] 于勇. 2 型糖尿病微血管并发症患者检测外周血白细胞水平血清 CysC 水平的意义研究 [J]. *中国实用医药*, 2020, 15 (34): 100-101. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2020.34.039.
- [12] 刘爱兰, 马利军, 赵恺, 等. 外周血白细胞计数对 2 型糖尿病并发周围神经病变的早期诊断价值 [J]. *中国药物与临床*, 2020, 20 (15): 2514-2516. DOI: 10.11655/zgywylc.2020.15.013.
LIU A L, MA L J, ZHAO K, et al. Value of total white blood cell count in early diagnosis of early-stage diabetic peripheral neuropathy [J]. *Chinese Remedies & Clinics*, 2020, 20 (15): 2514-2516. DOI: 10.11655/zgywylc.2020.15.013.
- [13] 张春林, 杨琴, 张莹宵, 等. 2 型糖尿病患者甘油三酯与高密度脂蛋白胆固醇比值与肌量减少的关系 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12 (9): 721-725. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20191216-00473.
ZHANG C L, YANG Q, ZHANG Y X, et al. Association between serum triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol ratio and sarcopenia in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Chinese Journal of Diabetes Mellitus*, 2020, 12 (9): 721-725. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20191216-00473.



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

微小 RNA-146a 靶向沉默三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 调控 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞胆固醇流出

幸世峰, 孙理华, 骆小梅

【摘要】 背景 抑制巨噬细胞脂质蓄积(泡沫化)和炎症因子释放是防治动脉粥样硬化(AS)的重要途径。微小 RNA(miR)-146a 是否通过三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)等膜蛋白以三磷酸腺苷(ATP)为能源将细胞内游离胆固醇转运到细胞膜表面,进而减少细胞内胆固醇蓄积尚未知。**目的** 探讨微小 RNA(miR)-146a 是否通过靶向沉默 ABCA1 调控 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞胆固醇流出。**方法** 本次实验时间为 2018 年 12 月—2020 年 6 月。培养 THP-1 细胞(人单核细胞株)并经佛波酯(PMA)诱导分化为巨噬细胞,其吞噬脂质形成巨噬细胞源性泡沫细胞。将巨噬细胞源性泡沫细胞分为空白对照组,培养液中不加任何其他试剂;阳性对照组,培养液中加入肝 X 受体激动剂 T0901317;阴性对照组,培养液中加入 ABCA1 小干扰 RNA(siRNA);模拟物组,培养液中加入 miR-146a mimics;抑制剂组,培养液中加入 miR-146a inhibitors;采用液体闪烁计数法检测胆固醇流出效率。将巨噬细胞源性泡沫细胞分别接种到 6 孔板并培养至生长对数期,按照要求分别加入 In-NC(NC 组)、miR-146a mimics(模拟物组)、miR-146a inhibitors(抑制剂组)、miR-146a mimics+核因子 κ B(NF- κ B)抑制剂(模拟物+PDTC 组)、miR-146a inhibitors+NF- κ B 抑制剂(抑制剂+PDTC 组),分别采用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)和 Western blotting 法检测 NF- κ B 通路 p50、p65 及 ABCA1 的 mRNA、蛋白相对表达量。将巨噬细胞源性泡沫细胞接种于培养瓶内,汇合度达到 80% 后分别转染 miR-146a mimics(模拟物组)、miR-146a inhibitors(抑制剂组)及 In-NC(NC 组),采用 Annexin V-FITC/PI 双染流式细胞术检测正常细胞、坏死细胞及凋亡细胞水平。采用荧光素酶报告基因检测 miR-146a 与 ABCA1 结合情况。**结果** 阳性对照组胆固醇流出效率高于空白对照组,阴性对照组和模拟物组胆固醇流出效率低于阳性对照组,抑制剂组胆固醇流出效率高于空白对照组、阴性对照组和模拟物组($P < 0.05$)。模拟物组正常细胞水平低于 NC 组,抑制剂组正常细胞水平高于 NC 组和模拟物组($P < 0.05$);模拟物组坏死细胞、晚期凋亡细胞、早期凋亡细胞水平高于 NC 组,抑制剂组坏死细胞、晚期凋亡细胞、早期凋亡细胞水平低于 NC 组和模拟物组($P < 0.05$)。模拟物组 NF- κ B 通路 p50、p65 的 mRNA、蛋白相对表达量高于 NC 组,ABCA1 的 mRNA、蛋白相对表达量低于

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2018D01C308)

830000 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学第五附属医院心血管内科

通信作者:幸世峰, E-mail: xinjiangren826@sohu.com

- [14] POZNYAK A, GRECHKO A V, POGGIO P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1835. DOI: 10.3390/ijms21051835.
- [15] YAMAMOTO T, XIE J, LI Z Z, et al. Effect of uric acid control on serum creatinine [J]. *J Clin Rheumatol*, 2019, 25(7): 279-283. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000850.
- [16] MARGOLIS G, GAL-OZ A, KHOURY S, et al. Relation of subclinical serum creatinine elevation to adverse in-hospital outcomes among myocardial infarction patients [J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2018, 7(8): 732-738. DOI: 10.1177/2048872617716389.
- [17] LARA-GUZMÁN O J, GIL-IZQUIERDO Á, MEDINA S, et al. Oxidized LDL triggers changes in oxidative stress and inflammatory biomarkers in human macrophages [J]. *Redox Biol*, 2018, 15: 1-11. DOI: 10.1016/j.redox.2017.11.017.
- [18] SCHNEIDER C, COLL B, JICK S S, et al. Doubling of serum creatinine and the risk of cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: a cohort study [J]. *Clin Epidemiol*, 2016, 8: 177-184. DOI: 10.2147/CLEP.S107060.
- [19] KASHIMA S, INOUE K, MATSUMOTO M, et al. Low serum creatinine is a type 2 diabetes risk factor in men and women: the Yuport Health Checkup Center cohort study [J]. *Diabetes Metab*, 2017, 43(5): 460-464. DOI: 10.1016/j.diabet.2017.04.005.
- [20] GASECKA A, SIWIK D, GAJEWSKA M, et al. Early biomarkers of neurodegenerative and neurovascular disorders in diabetes [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(9): E2807. DOI: 10.3390/jcm9092807.

(收稿日期: 2021-03-01; 修回日期: 2021-04-19)

(本文编辑: 李越娜)