

- [9] 张瑶,姚斌.老年糖尿病患者的管理及药物治疗[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):876-878.
- [10] 张先祥,阳皓,罗涌,等.新诊断 2 型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗后治疗方案的选择[J].重庆医学,2013,27(4):3214-3216.
- [11] 戴丽.老年糖尿病患者药物性低血糖的相关因素分析·经验交流· doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.27.023 [J].中华老年医学杂志,2014,33(2):163-165.
- [12] 吕春风,于珮,周赛君,等.沙格列汀联合二甲双胍对新诊断 2 型糖尿病患者的疗效及安全性[J].中华糖尿病杂志,2013,5(12):759-762.
- (收稿日期:2015-03-18 修回日期:2015-05-16)

2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝围绝经期女性血浆 ox-LDL 的研究*

陈海兰,高宇[△],葛晓春,李丽慧,王英南,刘晓燕,李桂芳

(承德医学院附属医院内分泌科,河北承德 067000)

[摘要] 目的 研究 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝(T2DM+NAFLD)围绝经期女性血浆氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)水平及相关因素分析。方法 选择 2013 年 9 月至 2014 年 2 月住院的年龄 45~60 岁围绝经期女性,其中 T2DM 患者 50 例,T2DM+NAFLD 患者 41 例,及来自同期体检中心围绝经期女性健康对照(NC)者 40 例,检测血 ox-LDL 水平及血糖、血脂、肝功能和肾功能等指标,并分析 ox-LDL 与各项指标的相关性。结果 围绝经期 T2DM+NAFLD 患者 ox-LDL、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、体质指数(BMI)、尿酸(UA)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)明显高于 T2DM 患者及 NC 者,而高密度脂蛋白(HDL-C)水平明显较低($P<0.05$)。多元逐步回归分析显示,TG、HDL-C、UA 是 ox-LDL 水平的独立相关因素($P<0.05$)。结论 T2DM+NAFLD 的围绝经期女性患者血浆 ox-LDL 升高,提示氧化应激可能是围绝经期 T2DM+NAFLD 的重要病理生理因素。

[关键词] 围绝经期;2 型糖尿病;非酒精性脂肪肝;氧化低密度脂蛋白

[中图分类号] R587;R575

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2015)27-3816-03

流行病学资料显示,有 34%~74% 的 2 型糖尿病患者合并非酒精性脂肪肝(T2DM+NAFLD)^[1]。T2DM+NAFLD 患者较单纯 T2DM 具有较高的心血管病死率及发生肝硬化风险^[2]。研究显示,围绝经期女性 45 岁之后脂肪肝发生明显增加,具体机制不明^[3]。氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)通过诱导激活肝脏的 Kupffer 细胞而导致脂肪肝的形成^[4]。本课题通过研究围绝经期女性 T2DM+NAFLD 患者 ox-LDL 的水平,探讨其在 T2DM 围绝经期女性脂肪肝发生中的作用及相关影响因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 9 月至 2014 年 2 月在本院内分泌科住院的女性 T2DM 患者 91 例为研究对象,均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。根据 2010 年《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南》^[5]进一步分为 T2DM 组 50 例,T2DM+NAFLD 组 41 例。另选本院同期健康体检者 40 例作为健康对照(NC)组。排除标准:1 型糖尿病、严重的 DM 急性并发症;急性感染期、肿瘤等患者;伴有病毒性、酒精性、自身免疫性、遗传性及药物性肝病;胆道梗阻性疾病。本研究方案经本院医学伦理委员会批准。所有患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法 所有患者采血前 1 天均未高脂饮食及饮酒,所有血样均为患者禁食 12 h 后隔夜空腹血 2 份,一份在 4℃ 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,于-80℃ 冰箱保存,待标本留齐后采用 ELISA 法成批检测 ox-LDL(上海美轩生物科技有限公司)。一份在日立 7600 全自动生化分析仪上检测血脂:三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1C)、丙

氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GGT)、血尿酸(UA)。记录体质指数(BMI)。血压测定:坐位血压,均为 2 次间隔 5 min 的平均血压值,并且 2 次血压测定均在相同的情况下进行。所有患者均于本院彩超室经专人行腹部彩超检查(美国 GE 彩超仪)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,主要统计指标进行正态性检验和方差齐性检验,3 组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;相关性分析采用 Spearman 相关性分析及多元逐步回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者的临床及检验指标比较 3 组年龄、收缩压(SBP)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。NC、T2DM 和 T2DM+NAFLD 组的 TG、LDL-c、ALT、ox-LDL 有逐渐升高趋势,HDL-c 有下降趋势,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 NC 组相比,T2DM 组具有较高的 TG、LDL-c、DBP、HbA1C、FBG、ALT、ox-LDL 水平及较低的 HDL-c 水平,差异有统计学意义($P<0.05$);T2DM+NAFLD 组具有较高的 TG、LDL-c、DBP、BMI、HbA1C、FBG、ALT、AST、 γ -GT、UA、ox-LDL 水平及较低的 HDL-c 水平,差异有统计学意义($P<0.05$);与 T2DM 组相比,T2DM+NAFLD 组具有较高的 TG、TC、LDL-c、BMI、AST、ALT、 γ -GT、UA、ox-LDL 水平及较低的 HDL-c 水平,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 ox-LDL 与相关指标的相关分析 血清 ox-LDL 与 TG、BMI、AST、ALT、 γ -GT、UA 呈正相关($r=0.564, P<0.05; r=0.386, P<0.01; r=0.276, P=0.01; r=0.405, P<0.01; r=$

* 基金项目:河北省卫生厅科研基金项目(20130022)。作者简介:陈海兰(1980-),在读硕士,主治医师,主要从事内分泌与代谢性疾病研究。[△] 通讯作者,E-mail:yugao815@163.com。

0.389, $P < 0.01$; $r = 0.772, P < 0.01$), 与 HDL-C 呈负相关 ($r = -0.404, P < 0.01$)。

表 1 各组患者的临床资料及生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	NC 组 (n=40)	T2DM 组 (n=50)	T2DM+NAFLD (n=41)
TG(mmol/L)	1.08±0.37	1.87±1.15 ^a	2.58±1.23 ^{ab}
TC(mmol/L)	5.02±0.88	4.68±1.04	5.23±1.69 ^b
HDL-C(mmol/L)	1.41±0.23	1.17±0.31 ^a	0.99±0.34 ^{ab}
LDL-C(mmol/L)	2.67±0.65	3.23±1.16 ^a	3.81±1.34 ^{ab}
SBP(mm Hg)	124.14±19.25	135.92±19.76	132.80±23.13
DBP(mm Hg)	76.64±10.00	82.16±11.10 ^a	84.63±12.06 ^a
BMI(Kg/m ²)	23.00±1.33	24.54±2.58	29.45±5.89 ^{ab}
HbA1C(%)	5.48±0.23	9.67±2.33 ^a	9.46±2.25 ^a
FBG(mmol/L)	5.83±0.39	11.84±5.47 ^a	10.49±4.15 ^a
AST(U/L)	21.21±5.06	24.25±11.73	31.98±13.52 ^{ab}
ALT(U/L)	18.21±7.33	26.67±15.20 ^a	38.85±19.75 ^{ab}
γ-GT(U/L)	18.46±9.40	28.92±20.68	62.78±47.62 ^{ab}
UA(μmol/L)	212.25±39.95	225.81±87.22	275.39±113.10 ^{ab}
ox-LDL(ng/mL)	161.89±38.62	191.73±55.47 ^a	257.78±86.24 ^{ab}
年龄(年)	53.29±5.65	54.65±4.80	54.24±5.32

^a: $P < 0.05$, 与 NC 组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 T2DM 组比较。

2.3 ox-LDL 与相关指标的多元逐步回归分析 以 ox-LDL 为因变量, 以 TG、TC、HDL-C、LDL-C、DBP、SBP、BMI、HbA1C、FBG、AST、ALT、γ-GT、UA 为自变量, 行多元逐步回归分析得出, TG、UA 与 ox-LDL 呈独立正相关, HDL-c 与 ox-LDL 呈独立负相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 ox-LDL 与相关指标的多元逐步回归分析

项目	<i>b</i>	<i>S_x</i>	β	<i>t</i>	<i>P</i>
TG	17.846	5.031	0.282	3.547	0.001
HDL-C	-10.506	4.707	-0.171	-2.232	0.028
UA	0.456	0.058	0.599	7.920	<0.001

3 讨 论

NAFLD 是由非酒精或明确肝损伤因素引起的肝细胞脂肪变性为主要特征的临床病理综合征。ox-LDL 是被氧化的 LDL, 证据表明 ox-LDL 参与高糖和肥胖相关的炎症过程, 不仅在动脉粥样硬化和冠心病发生中起重要作用, 而且参与脂肪肝形成^[6-7]。本课题研究结果发现围绝经期 T2DM 及 T2DM+NAFLD 组较 NC 组具有显著升高的 ox-LDL 水平, 与单纯 T2DM 组相比, T2DM+NAFLD 组 ox-LDL 升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 与以上文献结果相似。ox-LDL 的体内代谢需借助清道夫受体, ox-LDL 结合肝脏 Kupffer 细胞上的清道夫受体的同时刺激了大量氧自由基产生及诱导单核细胞进入肝脏, 导致肝脏中脂质过氧化及炎症反应的发生, 最终导致 NAFLD 的发生^[6]。在 Kashyap 等^[8]的研究证实循环中 ox-LDL 水平与肝组织炎症反应和胰岛素抵抗存在密切的相关性。在 Bieghs 等^[7]的研究中通过减少非酒精性脂肪性肝炎大鼠体内 ox-LDL 水平, 肝脏炎症反应显著降低, 使肝脏 Kupffer 细胞变小且含有少量的胆固醇结晶, 再次证实了 ox-LDL 参与 NAFLD 的病理学改变过程。女性非 DM NAFLD 患者 ox-LDL 随着年龄的增加而增加, Torres 等^[9]的研究显示, 40~49 岁及绝经后高发, 提示了雌激素可能在 NAFLD 的病理过程中起一定的作用, 并且给予雌激素替代治疗, 绝经后女性 ox-LDL 升高。伴有 T2DM 的围绝经期 NAFLD 患者 ox-LDL 降低是

否与雌激素减少有关, 有待进一步研究。

胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 是 T2DM 的主要特点, IR 导致大量的脂肪组织分解产生大量的游离脂肪酸, 最终导致体内出现高 TG、LDL-C 及低 HDL-C 血症。在本实验结果中, 围绝经期女性 T2DM+NAFLD 及 T2DM 组较 NC 组具有较高的 TG、LDL-C 及较低 HDL-C 水平, 符合 T2DM 的血脂紊乱特点。与 T2DM 组相比, T2DM+NAFLD 组改变更显著, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。糖尿病患者普遍存在 NAFLD, 并且越来越多的证据表明与 IR 有关的血脂紊乱在 NAFLD 的发病机制中起启动、关键的作用^[10]。高胰岛素血症和 IR 导致脂酶活性降低促进肝脏合成 TG 和极低密度脂蛋白 (VLDL), 当肝中合成 TG 的速度超过了将其组成 VLDL 并分泌入血的速度时, 便出现肝中 TG 的堆积, 形成脂肪肝。国外进一步研究发现, 围绝经期及绝经后妇女雌二醇 (E2) 水平显著低于育龄期妇女, 而 E2 与 TC 水平呈负相关, 证实了绝经后妇女更易出现明显的血脂紊乱和 IR, 围绝经期 T2DM 及 NAFLD 的患者的血脂紊乱是否与雌激素有关, 需深入研究。

脂肪肝患者常伴有氨基转移酶 (AST、ALT、γ-GT 等) 水平升高, 特别是伴有 IR 的肥胖或 T2DM 患者, 有研究证实高转氨酶水平是由于肝脏脂肪堆积所致^[11]。在本研究中, 与 T2DM 及 NC 组相比, 围绝经期 T2DM+NAFLD 组具有较高的 BMI、AST、ALT、γ-GT 水平, 揭示体质量增加致肝内脂肪沉积, 可能是围绝经期 T2DM+NAFLD 转氨酶升高的机制之一。目前, 氨基转移酶水平被认为是肝内脂肪的间接观测指标, 且研究证实 AST、ALT、γ-GT 水平的下降伴有肝内脂肪含量的降低^[12]。国外研究^[13]显示绝经后 T2DM 患者应用小剂量激素替代治疗 (HRT) 可以明显降低脂肪肝患者氨基转移酶水平 (AST、ALT、γ-GGT 等)。小剂量 HRT 能否用于围绝经期 T2DM 合并 NAFLD 的治疗尚待进一步临床证实。

研究证实, 在非肥胖绝经后女性中, 随着 UA 水平的升高, 脂肪肝的发生率也逐渐升高^[14]。本研究结果中, 围绝经期女性 T2DM+NAFLD 组较 T2DM 及 NC 组具有显著升高的 UA 水平, 也提示了高 UA 对 NAFLD 的发生起一定的作用。在 Tang 等^[15]的研究中证实了高 UA 与 IR 存在正相关。IR 降低 UA 盐从肾脏排泄, 同时增强肾小管对 UA 盐的重吸收。但也有研究报道, T2DM 患者血糖很高 (血糖大于 10 mmol/L) 时血 UA 水平可能较低, 因为通过渗透性利尿可以促进 UA 的排泄。通过多元逐步回归分析得出, TG、HDL-c、UA 与 ox-LDL 独立相关。已证实, UA 能有效的抑制 NO 的有效利用, 增加氧自由基的产生, 导致氧化产物的生成, 且进一步加重胰腺 β 细胞的功能^[16]。本试验研究结果表明围绝经期女性在高血糖的基础上, 血脂异常 (高 TG、低 HDL)、HUA 可能与 ox-LDL 升高有关, 促使 NAFLD 的发生。

总之, 围绝经期女性 T2DM 患者体内 ox-LDL 水平显著升高, 提示氧化应激可能是围绝经期 T2DM NAFLD 的重要病理生理因素。建议在降糖的基础上, 早期积极的调脂、降 UA 治疗可能起到预防及降低围绝经期女性 T2DM 发生 NAFLD 的风险。

参考文献

[1] Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008 [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(6):524-530.

[2] Masuoka HC, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging threat to obese and diabetic individuals [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2013, 1281:106-122.

[3] 李葳, 江侃, 夏国光, 等. 脂肪肝高脂血症的年龄性别因素与胰岛素抵抗的关系探讨[J]. *中国全科医学杂志*, 2000, 3(5):355-356.

[4] Walenbergh SM, Koek GH, Bieghs V, et al. Non-alcoholic steatohepatitis: the role of oxidized low-density lipoproteins[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(4):801-810.

[5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年修订版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 3:163-166.

[6] Gambino R, Musso G, Cassader M. Redox balance in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2011, 15(5):1325-1365.

[7] Bieghs V, Van Gorp PJ, Walenbergh SM, et al. Specific immunization strategies against oxidized low-density lipoprotein: a novel way to reduce nonalcoholic steatohepatitis in mice[J]. *Hepatology*, 2012, 56(3):894-903.

[8] Kashyap SR, Ioachimescu AG, Gornik HL, et al. Lipid-induced insulin resistance is associated with increased monocyte expression of scavenger receptor CD36 and internalization of oxidized LDL[J]. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, 17(12):2142-2148.

[9] Torres DM, Williams CD, Harrison SA. Features, diagnosis, and treatment of nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012, 10(8):837-858.

[10] Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, et al. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Curr* • 经验交流 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.27.024

Pharm Des, 2010, 16(17):1941-1951.

[11] Sattar N, Scherbakova O, Ford I, et al. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the West of Scotland coronary prevention study[J]. *Diabetes*, 2004, 53(11):2855-2860.

[12] Mckenzie J, Jaap AJ, Gallacher S, et al. Metabolic, inflammatory and haemostatic effects of a low-dose continuous combined HRT in women with type 2 diabetes: potentially safer with respect to vascular risk[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2003, 59(6):682-689.

[13] Mckenzie J, Fisher BM, Jaap AJ, et al. Effects of HRT on liver enzyme levels in women with type 2 diabetes: a randomized placebo-controlled trial [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2006, 65(1):40-44.

[14] Liu PJ, Ma F, Lou HP, et al. Relationship between serum uric acid levels and hepatic steatosis in non-obese postmenopausal women[J]. *Climacteric*, 2014, 17(6):692-699.

[15] Tang W, Fu Q, Zhang Q, et al. The association between serum uric acid and residual β -Cell function in type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014:709691.

[16] Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic β cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 375(1/2):89-96.

(收稿日期:2015-03-18 修回日期:2015-06-16)

高场 MRI 对乳腺 X 线摄影可疑钙化良、恶性病变的鉴别诊断*

蒋国元¹, 李廷超², 邱毅¹, 胡小池³, 申霞¹, 刘伟³

(贵州省遵义市第一人民医院:1. 放射科;2. 病理科;3. 乳甲科 563000)

[摘要] 目的 探讨高场 MRI 对乳腺 X 线摄影可疑钙化良、恶性病变的鉴别诊断价值。方法 2012 年 10 月至 2014 年 4 月该院乳腺 X 线检查表现可疑钙化患者 48 例 52 个病灶,所有病例术前 MRI 平扫及动态增强, X 线引导下钨丝定位后手术切除,对手术标本行钼靶 X 线摄影,观察病变是否完整切除;以病理结果为金标准,分析乳腺 X 线摄影及 MRI 表现与病理结果的相关性。结果 48 例 52 个病灶,乳腺 X 线检查美国放射学会乳腺影像报告和数据系统(BI-RADS)3 类 13 个,4 类 39 个;MRI 检查评估为 BI-RADS-MRI 1 类 19 个,2 类 1 个,3 类 8 个,4 类 13 个,5 类 11 个;病理诊断:良性 40 个,恶性 12 个;MRI 对可疑钙化恶性病变的灵敏度为 100.0%,特异度为 70.0%,准确性为 76.9%,阴性预测值为 100.0%,阳性预测值为 50.0%;乳腺 X 线摄影对可疑钙化恶性病变的阳性预测值及准确性均为 23.1%,二者差异有统计学意义($\chi^2=5.51, P<0.05; \chi^2=30.15, P<0.01$)。结论 高场 MRI 对乳腺 X 线摄影发现的疑似钙化良、恶性病变有较好的鉴别诊断价值,可提高活检恶性阳性率。

[关键词] 放射摄影术;可疑钙化;良、恶性病变;磁共振成像;鉴别诊断

[中图分类号] R737.9

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2015)27-3818-05

乳腺微钙化根据美国放射学会乳腺影像报告和数据系统(BI-RADS)^[1],分为典型良性钙化、可疑钙化和高度恶性可能

钙化。可疑钙化(BI-RADS 3~4 类)为不定性钙化,良、恶性均有可能,鉴别诊断主要靠活检,而活检后恶性阳性率仅

* 基金项目:贵州省遵义市社发攻关项目(遵市科合社字[2013]54 号)。 作者简介:蒋国元(1965—),本科,副主任医师,主要研究方向为乳腺影像诊断。