

## 2 型糖尿病患者血清 S100A14 水平与冠状动脉病变的相关性研究

刘婧 龚冬火 刘洪娟 郭君君 陈桂芳 郑宏超

**【摘要】** 目的:探讨血清 S100A14 水平与 2 型糖尿病患者冠状动脉(冠脉)粥样硬化病变发生的相关性。 方法:入选行冠脉造影检查的 2 型糖尿病合并冠心病患者 240 例(糖尿病合并冠脉病变组)和单纯 2 型糖尿病患者 80 例(单纯糖尿病组),应用 ELISA 法测定患者血清 S100A14 水平,以冠脉病变血管支数评估冠脉病变严重程度。 结果:糖尿病合并冠脉病变组血清 S100A14 水平显著高于单纯糖尿病组 $[(1\ 566.76 \pm 443.10) \text{ pg/mL}$  对  $(959.53 \pm 140.02) \text{ pg/mL}$ ,  $P < 0.001$ ]。240 例糖尿病合并冠脉病变患者中,单支病变 80 例,2 支病变 80 例,3 支病变 80 例。随冠脉病变支数的增多,血清 S100A14 水平也逐渐升高( $P < 0.001$ )。Logistic 回归分析显示,血清 S100A14 水平是 2 型糖尿病患者冠脉病变发生的独立危险因素( $P < 0.001$ )。受试者工作特征(ROC)曲线分析结果表明,血清 S100A14  $> 1\ 046.81 \text{ pg/mL}$  时,可以预测 2 型糖尿病患者冠脉病变的发生(敏感度为 83.2%,特异性为 85.0%)。 结论:血清 S100A14 水平升高与 2 型糖尿病患者冠脉病变的发生有关。

**【关键词】** S100A14 蛋白;2 型糖尿病;动脉粥样硬化;冠状动脉粥样硬化性心脏病  
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.06.013

**Association of serum S100A14 with coronary artery disease in type 2 diabetic patients** LIU Jing<sup>1</sup>, GONG Donghuo<sup>2</sup>, LIU Hongjuan<sup>2</sup>, GUO Junjun<sup>3</sup>, CHEN Guifang<sup>1</sup>, ZHENG Hongchao<sup>4</sup>.

1. School of Life Sciences of Shanghai University, Shanghai 200444; 2. Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025; 3. Shanghai Institutes for Biological Sciences, Shanghai 200031; 4. Department of Cardiology, Xuhui District Central Hospital, Shanghai 200031, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate whether serum S100A14 level is related to the presence and severity of coronary artery disease (CAD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** We enrolled 240 patients with T2DM and CAD (DM with CAD group) and 80 patients with T2DM only (DM group) who received coronary angiography. ELISA was used to detect the serum S100A14 levels. The severity of coronary artery lesion was assessed by the number of diseased vessels. **Results:** Serum levels of S100A14 were significantly higher in DM with CAD group than those in DM group  $[(1\ 566.76 \pm 443.10) \text{ pg/mL}$  vs.  $(959.53 \pm 140.02) \text{ pg/mL}$ ,  $P < 0.001$ ]. Among the 240 cases of DM with CAD, there were 80 cases of one-vessel disease, 80 cases of two-vessel disease and 80 cases of three-vessel disease. As the number of diseased vessels increased, the serum S100A14 level also gradually increased ( $P < 0.001$ ). Logistic regression analysis revealed that serum S100A14 level was an independent risk factor for CAD in T2DM patients ( $P < 0.001$ ). Receiver operator characteristics

基金项目:新一轮上海医学重点专科建设计划(ZK2012A39)

作者单位:200444 上海大学生命科学学院(刘婧,陈桂芳);200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院(龚冬火,刘洪娟);200031 中国科学院上海生命科学研究院(郭君君);200031 上海市徐汇区中心医院内科(郑宏超)

通信作者:郑宏超,Email:zhenghchao@126.com

(ROC) curve analysis showed that serum S100A14 level  $>1\ 046.81\ \text{pg/mL}$  could predict the presence of CAD in T2MD patients (83.2% for sensitivity and 85.0% for specificity). **Conclusion:** The elevated serum S100A14 is associated with the presence and severity of CAD in T2DM patients.

**【Key words】** S100 calcium binding protein A14; Type 2 diabetes mellitus; Atherosclerosis; Coronary atherosclerotic heart disease

长期糖、脂代谢紊乱可以促进冠状动脉(冠脉)粥样硬化的形成<sup>[1-2]</sup>,其中糖基化终末产物受体(RAGE)在糖尿病心血管并发症的发生发展中起重要作用。RAGE 与不同配体结合后能激活多条信号通路,参与细胞的增殖、凋亡、应激以及炎症反应<sup>[3]</sup>。RAGE 信号通路的激活需要 S100 家族(最大的 EF 手相蛋白超家族)等辅因子的参与<sup>[4]</sup>。至今已发现 25 个 S100 家族成员<sup>[5-7]</sup>,新近发现的 S100A14 的编码基因位于 1 号染色体,其蛋白的相对分子量为 11 662<sup>[8]</sup>。以往的研究发现,在多种肿瘤中 S100A14 高表达<sup>[6]</sup>,其可通过抑制 p53 蛋白的表达调控细胞的生长和凋亡<sup>[7]</sup>,也可通过影响基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的表达调节细胞迁移<sup>[5,7]</sup>。然而,有关 S100A14 与 2 型糖尿病冠脉粥样硬化发生关系的研究较少。本研究通过检测血清 S100A14 水平,分析 S100A14 与 2 型糖尿病冠脉病变的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

入选在瑞金医院心脏科行冠脉造影检查的 320 例患者,其中单纯 2 型糖尿病 80 例(冠脉管腔内径狭窄 $<30\%$ ),男性 50 例,女性 30 例,设为单纯糖尿病组;2 型糖尿病合并冠脉粥样硬化性心脏病(冠心病)240 例(冠脉管腔内径狭窄 $\geq 70\%$ ),男性 179 例,女性 61 例,设为糖尿病合并冠脉病变组。详细记录患者的病史,并剔除严重肝肾疾病、肿瘤患者。本研究获医院伦理委员会批准,所有受试者均知情同意。

### 1.2 冠脉造影及分析

由经验丰富的心脏介入医师经股动脉或桡动脉路径使用标准 Judkins 技术进行冠脉造影(Innova 2000/2100,美国 GE 公司)。选择能清晰显示最严重狭窄程度的投照造影图像,采用心血管测量系统 3.0 版软件(Terra,美国 GE 公司)进行冠脉定量分析(QCA)。排除曾有介入干预(球囊扩张或支架置入)的冠脉血管节段,以避免血管损伤而引起内膜增生或再狭窄。参考美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)心血管造影指南,将左前降支(包括第一对角支)、回旋支(包括钝缘支)

或右冠脉管腔内径狭窄 $\geq 70\%$ 定义为冠脉显著病变,冠脉左主干管腔内径狭窄 $\geq 70\%$ 记为二支病变。

### 1.3 标本采集及 S100A14 测定

所有患者禁食 12 h 以上后抽取静脉血,测定血糖、肌酐、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、脂蛋白(a)[Lp(a)]、载脂蛋白 A(apoA)、载脂蛋白 B(apoB)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。使用 Variant 血红蛋白检测系统(美国 Bio-Rad 公司)通过高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c)浓度。使用 ELISA 试剂盒(美国 MBL 公司)检测血清 S100A14 水平。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,计数资料以百分比(%)表示。两组间计量资料比较采用  $t$  检验或秩和检验(方差不齐时)。两组间计数资料比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。血清 S100A14 水平与冠脉病变程度关系的分析采用趋势检验(trend test)。将单因素分析显示有统计学意义( $P<0.05$ )的变量纳入多因素 logistic 回归分析,并校正混杂因素,以明确血清 S100A14 是否为 2 型糖尿病患者发生冠脉病变的独立危险因素。对检测结果绘制受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),以证明 S100A14 对糖尿病患者冠脉病变风险预测的准确性,同时寻找出 S100A14 预测冠脉病变的最佳截断值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床基线特征比较

糖尿病合并冠脉病变组的男性、吸烟和高血压比例,以及血清 TG、TC、HDL-C、LDL-C、apoA、内生肌酐清除率(Ccr)、空腹血糖、HbA1c 和 hs-CRP 水平均明显高于单纯糖尿病组( $P$  均 $<0.05$ ),两组的年龄、体质指数(BMI)、饮酒史、冠心病家族史、Lp(a)、apoB 及其他生化指标的差异均无统计学意义。两组接受他汀类药物、口服降糖药和胰岛素治疗的差异均无统计学意义,见表 1。

### 2.2 血清 S100A14 水平的比较

与单纯糖尿病组比较,糖尿病合并冠脉病变组血

清 S100A14 水平显著升高[(1 566. 76±443. 10) pg/mL 对(959. 53±140. 02) pg/mL, $P<0. 001$ ]。将 240 例糖尿病合并冠脉病变组患者分为 3 个亚组,其中单支血管病变组 80 例,2 支血管病变组 80 例,3 支血管

病变组 80 例。趋势检验结果显示,随着冠脉病变血管支数增加,血清 S100A14 水平逐渐升高( $P<0. 001$ ),见表 2。

表 1 两组患者临床基线特征的比较

项目	单纯糖尿病组	糖尿病合并冠脉病变组	<i>P</i> 值
年龄/岁	65. 49±11. 24	66. 61±10. 44	0. 710
男性/例(%)	49(61. 3)	179(74. 6)	0. 022
BMI/kg·m <sup>-2</sup>	25. 78±4. 57	25. 37±3. 15	0. 170
高血压/例(%)	51(63. 8)	184(76. 7)	0. 029
饮酒/例(%)	8(10. 0)	31(12. 9)	0. 551
吸烟/例(%)	15(18. 8)	84(35. 0)	0. 004
冠心病家族史/例(%)	4(5. 0)	36(15. 0)	0. 050
TG/mmol·L <sup>-1</sup>	1. 54±0. 61	1. 96±1. 19	0. 003
TC/mmol·L <sup>-1</sup>	3. 96±0. 76	4. 20±0. 98	0. 037
HDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	1. 06±0. 22	0. 98±0. 20	0. 006
LDL-C/mmol·L <sup>-1</sup>	2. 20±0. 87	2. 49±0. 76	0. 006
Lp(a)/g·L <sup>-1</sup>	0. 19±0. 13	0. 22±0. 18	0. 160
apoA/g·L <sup>-1</sup>	1. 25±0. 24	1. 17±0. 19	0. 004
apoB/g·L <sup>-1</sup>	0. 79±0. 32	0. 83±0. 26	0. 228
Ccr/mL·min <sup>-1</sup>	85. 60±12. 58	82. 19±12. 62	0. 037
空腹血糖/mmol·L <sup>-1</sup>	6. 93±1. 74	7. 60±2. 34	0. 014
HbA1c/%	7. 11±0. 88	7. 74±1. 58	0. 001
hs-CRP/mg·L <sup>-1</sup>	6. 95±1. 67	9. 99±9. 95	0. 007
他汀类药物/例(%)	72(90. 0)	220(91. 7)	0. 649
口服降糖药/例(%)	51(63. 8)	164(68. 3)	0. 451
胰岛素/例(%)	29(36. 3)	94(39. 2)	0. 644

注:他汀类药物主要包括辛伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀;口服降糖药主要包括二甲双胍、磺脲类药物,少数为噻唑烷二酮类药物

表 2 糖尿病合并冠脉病变组中各亚组血清 S100A14 水平的比较

分组	<i>n</i>	S100A14/pg·mL <sup>-1</sup>	<i>P</i> 值
单支病变组	80	1 090. 68±84. 85	
2 支病变组	80	1 604. 52±204. 41	<0. 001
3 支病变组	80	2 063. 07±269. 96	<0. 001

2.3 糖尿病患者冠脉病变危险因素的 logistic 回归分析

模型 1 将单因素分析中有统计学意义( $P<0. 05$ )的冠心病的传统危险因素逐步纳入多因素 logistic 回归分析发现,高血压,吸烟,空腹血糖、TC、LDL-C、apoA、Lp(a)、hs-CRP 水平升高,HDL-C 水平降低均为 2 型糖尿病患者冠脉病变发生的独立危险因素( $P$ 均 $<0. 05$ )。模型 2 纳入模型 1 中的危险因素及血清 S100A14 水平,分析显示,高血压,吸烟,空腹血糖、LDL-C、hs-CRP、S100A14 水平升高

和 HDL-C 水平降低均为 2 型糖尿病患者冠脉病变发生的独立危险因素( $P$ 均 $<0. 05$ ),见表 3。

2.4 S100A14 对糖尿病患者冠脉病变发生预测价值的 ROC 曲线分析

以血清 S100A14 水平作为自变量,以 2 型糖尿病患者有无冠脉病变作为因变量进行 ROC 曲线分析,发现 S100A14 的 AUC 为 0. 940(95% CI:0. 914~0. 966, $P<0. 001$ ),S100A14 预测 2 型糖尿病患者发生冠脉病变的最佳截断值为1 046. 81 pg/mL,敏感度为 83. 2%,特异性为85. 0%,见图 1。

表 3 糖尿病患者冠脉病变危险因素 logistic 回归分析

相关因素	P 值	OR 值	95% CI	
			下限	上限
模型 1				
高血压	0.027	2.53	1.11	5.75
吸烟	0.011	2.45	0.82	7.32
空腹血糖	0.004	3.11	1.45	6.66
HDL-C	0.002	0.13	0.08	0.34
LDL-C	0.007	3.60	1.42	9.14
hs-CRP	0.001	8.31	2.40	28.85
模型 2				
高血压	0.009	4.14	1.48	11.61
吸烟	0.024	3.92	1.56	6.85
空腹血糖	0.030	2.51	1.12	5.60
HDL-C	0.040	0.39	0.15	0.73
LDL-C	0.020	2.85	1.18	6.91
hs-CRP	0.013	1.13	1.03	1.25
S100A14	<0.001	1.02	1.01	1.03

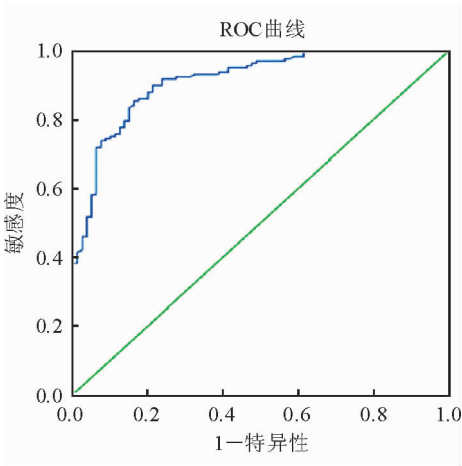


图 1 血清 S100A14 水平对糖尿病患者冠脉病变发生的预测价值

3 讨论

本研究证实,2 型糖尿病合并冠脉病变患者血清中 S100A14 水平升高,且随着冠脉病变严重程度的增加而明显升高,提示血清 S100A14 水平升高可能与糖尿病患者冠脉病变的发生和发展有关。

S100 家族蛋白有重要的胞内和胞外功能<sup>[9]</sup>。S100 蛋白在胞内不具备内源性蛋白酶活性,但在与钙离子或其他阳离子结合后,构象会发生改变,进而可与不同的靶蛋白相互作用,调节细胞增殖、凋亡、分化、侵袭和迁移等多种生物学活性<sup>[8-9]</sup>。S100 蛋白在胞外与 RAGE 存在相互作用<sup>[9]</sup>。RAGE 是 S100 家族蛋白的受体,主要分布于内皮细胞、单核巨噬细胞和血管平滑肌细胞的表面<sup>[3,10,16-18]</sup>。有研

究表明,RAGE 也是 S100A14 的受体,当 S100A14 与 RAGE 结合后,会激活下游的炎症反应信号通路,如 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)、细胞外调节蛋白激酶 1/2(ERK1/2)、蛋白激酶 B、应激活化蛋白激酶(JNK)以及核因子κB(NF-κB)等信号通路<sup>[7,9-20]</sup>,从而引发炎症反应。而动脉粥样硬化的形成其实就是炎症反应的结果。本研究结果显示,血清 S100A14 水平升高是糖尿病患者冠脉病变发生的独立危险因素。当血清 S100A14 水平>1 046.81 pg/mL 时,可以预测 2 型糖尿病患者冠脉病变的发生。S100A14 致动脉粥样硬化形成的具体机制尚需进一步研究明确。

本研究存在一定的局限性。首先,由于样本量相对较小,存在潜在的选择性偏差,因此有待大样本研究证实。其次,本研究人群来自住院患者,因此研究结果应慎用是整个糖尿病人群。

参 考 文 献

[1] 富江,时博,刘赫. 糖尿病伴冠状动脉粥样硬化性心脏病及其临床对策[J]. 实用糖尿病杂志, 2015, 9(6):4-6.

[2] Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, et al. The S100 protein family: history, function, and expression[J]. Brain Res Bull, 1995, 37(4):417-429.

[3] Heizmann CW, Fritz G, Schäfer BW. S100 proteins: structure, functions and pathology[J]. Front Biosci, 2002, 7(5):d1356-d1368.

[4] Tanaka M, Ichikawa-Tomikawa N, Shishito N, et al. Co-expression of S100A14 and S100A16 correlates with a poor prognosis in human breast cancer and promotes cancer cell invasion[J]. BMC Cancer, 2015, 15(1):53.

[5] Pietas A, Schlüns K, Marenholz I, et al. Molecular cloning and characterization of the human S100A14 gene encoding a novel member of the S100 family[J]. Genomics, 2002, 79(4):513-522.

[6] Wang HY, Zhang JY, Cui JT, et al. Expression status of S100A14 and S100A4 correlates with metastatic potential and clinical outcome in colorectal cancer after surgery[J]. Oncol Rep, 2010, 23(1):45-52.

[7] Jin Q, Chen H, Luo A, et al. S100A14 stimulates cell proliferation and induces cell apoptosis at different concentrations via receptor for advanced glycation end products (RAGE)[J]. PLoS One, 2011, 6(4):e19375.

[8] Ehmsen S, Hansen LT, Bak M, et al. S100A14 is a novel independent prognostic biomarker in the triple-negative breast cancer subtype[J]. Int J Cancer, 2015, 137(9):2093-2103.

[9] Donato R. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins[J]. Microsc Res Tech, 2003, 60(6):540-551.

[10] Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis[J]. Nat Immunol, 2011, 12(3):204-212.

## 2 讨论

嗜铬细胞瘤可合成和分泌大量儿茶酚胺,引起以继发性高血压为主要表现的临床症候群,亦可导致心律失常、心肌缺血及心肌重构等心血管疾病<sup>[1]</sup>。当大量儿茶酚胺释放引起血流动力学不稳定时,可发生嗜铬细胞瘤危象,主要表现为高血压危象或儿茶酚胺性心肌病<sup>[2]</sup>。值得注意的是,由嗜铬细胞瘤引起的心力衰竭虽不多见,但也并不罕见,应引起关注<sup>[3]</sup>。

儿茶酚胺心肌病是一种可逆性心肌病变,恢复较快,预后较好,常在肿瘤切除后完全或部分恢复。在治疗方面主要使用 $\alpha$ 受体阻滞剂。该患者初期存在高血压危象,使用甲磺酸酚妥拉明使血压控制平稳后,改用口服甲磺酸多沙唑嗪缓释片联合拉贝洛尔治疗,以上 3 类药物均有 $\alpha$ 受体阻滞作用。嗜铬细胞瘤的儿茶酚胺可激活 $\beta_2$ 受体,舒张血管,如早期单纯应用 $\beta$ 受体阻滞剂可能会导致血流动力学恶化<sup>[4]</sup>。

通过本病例我们得到以下启示:(1)对于发病年龄小,无相关基础疾病的心力衰竭患者,除了常见的心肌病外,需结合患者的临床表现考虑由于其

他疾病诱发的继发性或应激性心肌病可能,尤其是内分泌疾病、妊娠等;(2)对于儿茶酚胺性心肌病,在血流动力学稳定的前提下,应首先应用 $\alpha$ 受体阻滞剂,避免早期使用 $\beta$ 受体阻滞剂,根据血压情况及时调整药物种类及剂量;(3)在条件允许下,应尽可能去除原发病灶,且围手术期的药物调整及生命体征监测尤为重要。

## 参 考 文 献

- [1] Manger WM. An overview of pheochromocytoma; history, current concepts, vagaries, and diagnostic challenges[J]. Ann NY Acad Sci, 2006, 1073:1-20.
- [2] Tanriver Y, Betz MJ, Nibbe L, et al. Sepsis and cardiomyopathy as rare clinical manifestations of pheochromocytoma—two case report studies[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2010, 118(10):747-753.
- [3] Giavarini A, Chedid A, Bobrie G, et al. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with phaeochromocytoma or functional paraganglioma[J]. Heart, 2013, 99 (19): 1438-1444.
- [4] Zuber SM, Kantorovich V, Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma; characteristics and treatment[J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2011, 40(2):295-311.

(收稿:2017-09-30 修回:2017-10-12)

(本文编辑:丁媛媛)

(上接第 372 页)

- [11] 郭君君,刘婧,张素洁,等. 磷酸二酯酶-9A 对评估冠状动脉粥样硬化病变程度的临床价值[J]. 国际心血管病杂志, 2017, 44(3):181-184.
- [12] Schmidt BM, Arora R. Primary prevention of cardiovascular complications in type II diabetes patients using aspirin: a complicated tale[J]. Am J Ther, 2013, 20(3):275-278.
- [13] 戴道鹏,沈迎,张瑞岩,等. 血清可溶性髓样细胞触发受体-1 水平对冠状动脉粥样斑块进展的预测价值[J]. 国际心血管病杂志, 2016, 43(5):303-306.
- [14] Davies PF, Civelek M, Fang Y, et al. Endothelial heterogeneity associated with regional athero-susceptibility and adaptation to disturbed blood flow in vivo[J]. Semin Thromb Hemost, 2010, 36(3):265-275.
- [15] Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans; role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans[J]. Cardiovasc Res, 2008, 79(1): 14-23.
- [16] Merrilees MJ, Beaumont BW, Braun KR, et al. Neointima formed by arterial smooth muscle cells expressing versican

variant V3 is resistant to lipid and macrophage accumulation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(6): 1309-1316.

- [17] Tavora F, Kutys R, Li L, et al. Adventitial lymphocytic inflammation in human coronary arteries with intimal atherosclerosis[J]. Cardiovasc Pathol, 2010, 19(3): e61-e68.
- [18] Wang TJ. Assessing the role of circulating, genetic, and imaging biomarkers in cardiovascular risk prediction[J]. Circulation, 2011, 123(5):551-565.
- [19] 何云云,刘春蕾,何昆仑,等. S100 蛋白与心血管疾病[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(12):1326-1328.
- [20] Jaiswal JK, Lauritzen SP, Scheffer L, et al. S100A11 is required for efficient plasma membrane repair and survival of invasive cancer cells[J]. Nat Commun, 2014, 5:3795.

(收稿:2017-09-30 修回:2017-10-14)

(本文编辑:胡晓静)