

炎症因子与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病 大血管病变的相关性研究

尤巧英 李成江 李红 朱麒麟 斯徐伟

【摘要】 目的 探讨炎症因子 C-反应蛋白(CRP)与胰岛素抵抗(IR)和 2 型糖尿病(T2DM)大血管病变的关系。方法 用颗粒增强免疫沉淀法测定 T2DM 合并大血管病变(70 例)、T2DM 无大血管病变(60 例)及正常对照组(90 名)的血清超敏 CRP(usCRP)水平变化;用 HOMA-IR 模型作为估计 IR 的指标;将 CRP 与 HOMA-IR、空腹胰岛素(FINS)、同型半胱氨酸(Hcy)、空腹血糖(FBG)、体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)、甘油三酯(TG)等作相关分析。结果 T2DM 合并大血管病变组血清 usCRP 水平明显高于 T2DM 无大血管病变组及正常对照组($P < 0.01$),T2DM 无大血管病变组高于正常对照组($P < 0.01$)。当调整 SBP、FBG、TG、WHR 等因素的影响后,协方差结果显示 usCRP 在 T2DM 合并大血管病变组仍高于 T2DM 无大血管病变组及正常对照组($P < 0.05$),T2DM 无大血管病变组高于正常对照组($P < 0.05$)。在 T2DM 合并大血管病变组,Person 相关分析显示,usCRP 与 FINS、HOMA-IR、TG 呈正相关(P 值分别 < 0.05 、 < 0.01 和 < 0.05),与 Hcy 等无关。逐步线性回归结果显示,TG、HOMA-IR 是影响 CRP 的主要因素。结论 CRP 可能是 T2DM 和 T2DM 大血管病变的危险因子,CRP 可能通过胰岛素抵抗参与了 T2DM 大血管病变的发生和发展。

【关键词】 糖尿病,2 型; C 反应蛋白; 大血管病变; 胰岛素抵抗

Study on the association between inflammatory factor and insulin resistance as well as type 2 diabetes with macrovascular complications YOU Qiao-ying*, LI Cheng-jiang, LI Hong, ZHU Qi-qian, SI Xu-wei. Department of Endocrinology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, China

【Abstract】 Objective To study the possible association between C-reactive(CRP) and insulin resistance(IR) as well as the pathogenesis of type 2 diabetes macrovascular complication. **Methods** Serum CRP was measured by ultrasensitive immuoturbidimetric, which was determined on type 2 diabetes (T2DM) with or without macrovascular complication(70 and 60 cases respectively) and on normal controls (90 cases). IR was estimated by homeostasis model assessment(HOMA-IR). **Results** Results showed that the concentration of CRP was higher in T2DM with or without macrovascular complications than that in the healthy subjects ($P < 0.01$), while it was higher in diabetic patients with macrovascular complications than that in diabetic patients without macrovascular complications($P < 0.01$). In diabetic patients with macrovascular complications, person correlation analysis indicated that there existed positive correlations between CRP and FINS, HOMA-IR, triglyceride(TG) while stepwise linear regression showed that usCRP and HOMA-IR, TG having linear correlation. **Conclusion** CRP seemed to play a role in the initiation and progression of atherosclerosis in type 2 diabetes, possibly was by the way of IR.

【Key words】 Diabetes, type 2; Ultrasensitive C-reactive protein; Macrovascular complications; Insulin resistance

糖尿病大血管并发症有许多的危险因素,如高血压、肥胖、高胆固醇血症、胰岛素抵抗(IR)以及血同型半胱氨酸(Hcy)升高等^[1]。近几年研究发现,在 2 型糖尿病(T2DM)及其大血管病变的发生发展

中,炎症因子可能具有重要作用。C 反应蛋白(CRP)是一种敏感的非特异性的炎症标志物,它反应了炎症的程度。由于动脉硬化是一种低水平的慢性炎症,故我们采用超敏 CRP(usCRP)的检测方法观察其在 T2DM 合并大血管病变及无大血管病变的 T2DM 者中的血清水平,并将 usCRP 与 T2DM 大血管病变的危险因素包括 IR、Hcy、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、24 h 尿白蛋白量(UAE)、总

作者单位:312000 浙江省绍兴市人民医院内分泌科(尤巧英、朱麒麟、斯徐伟);浙江大学医学院附属第一医院内分泌科(李成江、李红)

胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)等进行相关性研究,探讨炎症标志物与胰岛素抵抗和 T2DM 大血管病变危险因素的关系。

对象与方法

1. 研究对象:来自绍兴市人民医院和浙江大学医学院附属第一医院内分泌科住院患者。T2DM 的诊断依据 1999 年 WHO 的诊断和分型标准。T2DM 合并大血管病变者 70 例(G3 组;男 42 例,女 28 例,年龄 62.30 ± 7.90 岁),其中冠心病 25 例,颈动脉和/或下肢血管壁动脉硬化斑块或血栓形成 42 例,脑梗死 3 例。大血管病变入选者必须符合下列情况之一:彩色多普勒超声检查示颈或双下肢动脉血管壁动脉硬化斑块或血栓形成或动脉广泛不规则狭窄;曾有心绞痛或心肌梗死病史,经动态心电图和超声心动图或经冠脉造影诊断为冠心病;有脑血管意外病史,脑部 CT 或 MRI 扫描有缺血病灶;下肢缺血性临床表现(间歇性跛行、缺血性疼痛)。无大血管病变的 T2DM 者 60 例(G2 组;男 33 例,女 27 例,年龄 58.96 ± 7.25 岁)。入选者无大血管病变的临床表现,并经心超、心电图、颈动脉和双下肢动脉 B 超,必要时脑 CT 检查无大血管病变者。正常对照组来自体检正常者,共 90 名(G1 组;男 52 名,女 38 名,年龄 60.46 ± 7.80 岁)。所有研究对象无胃肠功能紊乱,如吸收不良;无维生素 B6、维生素 B12、叶酸缺乏症;无感染或感染相关性疾病;无肝、肾功能不全;血尿粪常规正常。排除有糖尿病急性并发症、恶性肿瘤、6 个月内有急性心肌梗死及血管成型术者及有应激史(包括外伤、手术、精神刺激)、服用羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂或噻唑烷二酮类药物者、明确的微血管病变,如糖尿病肾病(24 h 尿白蛋白量 ≥ 30 mg/d)、糖尿病视网膜病变、神经病变的患者。

2. 方法:研究对象均于清晨空腹采静脉血化验空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)及血脂全套等,并测血压、体重、身高、腰围、臀围,计算体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)。做胸片、腹部 B 超、心电图、颈动脉和双下肢动脉 B 超、心超等检查。实验室主要检查项目:①usCRP:空腹采外周血 2 ml,1 h 左右至实验室分离血清(2000 r/min, 15 min),在 -20°C 下保存。收齐标本后在 6 个月内用 Hitachi 公司的 7600 型仪器一并测定。采用颗粒增强免疫沉淀法测定超敏 CRP,试剂购自芬兰 Orion

Diagnostica 公司(上海基恩科技有限公司经销)。批内变异系数(CV)0.3%,批间 CV 2.1%。②Hcy:空腹采外周血 2 ml,1 h 左右至实验室分离血清(3000 r/min, 10 min),在 -20°C 下保存。收齐标本后在 6 个月内用 Abbott IMx 仪一并测定。使用荧光偏振免疫法,试剂盒购自美国雅培公司(上海强士科技有限公司经销)。批内 CV 2.4%,批间 CV 4.4%。③其他实验室指标: TG 采用甘油磷酸氧化酶法; TC 采用酶比色法;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)采用直接测定法;胰岛素用化学发光法测定;糖化血红蛋白(HbA_{1c})采用亲和层析比色法;24 h 微量白蛋白尿测定采用放免法。因大量研究证明^[2], HOMA 稳态模型即 HOMA-IR 与 IR 的金指标-葡萄糖钳夹试验的结果有很好的相关性,故本研究采用 HOMA-IR 来作为 IR 的指标。计算方法: $\text{HOMA-IR} = \text{FINS} (\text{mIU/L}) \times \text{FBG} (\text{mmol/L}) / 22.5$ 。

3. 统计学方法:计数资料用 χ^2 检验,计量资料表示方法用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)。HOMA-IR 因其为非正态分布,转换成自然对数后计算。二组间均数比较用 *t* 检验,三组间比较用单因素方差分析。为排除组间有显著差异的各临床指标对 usCRP 组间差异的可能干扰,进一步用协方差分析法来检验各组间 usCRP 的差异,协变量为组间有显著差异的各个临床指标。与 usCRP 相关的因素作 Person 相关分析和逐步线性回归分析。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。采用 SPSS 10.0 统计软件。

结 果

1. 临床资料:从表 1 可见,G3 组和 G2 组血清 usCRP 水平明显高于 G1 组($P < 0.01$),G3 组高于 G2 组($P < 0.01$)。

2. 协方差分析:在 G1、G2 和 G3 组间,以 usCRP 为应变量,SBP、DBP、Hcy、FBG、TG、WHR、FINS、HOMA-IR 为协变量,消除协变量对 usCRP 的影响后,G3 组 usCRP 修正均数(3.97 mg/L)与 G2 组 usCRP 修正均数(2.75 mg/L)及 G1 组 usCRP 修正均数(1.55 mg/L)比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);G2 组 usCRP 修正均数与 G1 组 usCRP 修正均数比较, $P < 0.05$ 。

3. G1、G2 和 G3 组血清 Hcy 水平比较:G3 组和 G2 组 Hcy 水平明显高于 G1 组($P < 0.01$),G3 组高于 G2 组($P < 0.01$)。

表1 T2DM 合并大血管病变组(G3 组)、无大血管病变组(G2 组)和正常对照组(G1 组)各临床参数及 usCRP 血清水平($\bar{x} \pm s$)

项目	G1 组(n=90)	G2 组(n=60)	G3 组(n=70)	F/t/ χ^2 值	P 值
病程(年)	-	4.90 ± 4.42	6.39 ± 4.98	t = 1.678	0.094
BMI(kg/m ²)	22.92 ± 2.29	23.80 ± 2.57	23.99 ± 2.60	F = 2.285	0.105
SBP(mm Hg)	124.34 ± 8.50	130.40 ± 12.15*	134.32 ± 12.17*	F = 9.219	0.000
DBP(mm Hg)	78.10 ± 5.80	80.74 ± 8.59	79.40 ± 6.71	F = 1.516	0.213
HbA _{1c} (%)	-	7.87 ± 1.37	7.41 ± 1.33	t = -1.840	0.068
FBG(mmol/L)	4.99 ± 0.39	10.04 ± 2.05*	9.79 ± 2.38*	F = 86.53	0.000
TG(mmol/L)	1.48 ± 0.63	1.85 ± 0.67	1.88 ± 0.88*	F = 4.090	0.019
TC(mmol/L)	4.66 ± 0.64	4.78 ± 0.85	4.82 ± 0.92	F = 0.407	0.666
HDL-C(mmol/L)	1.35 ± 0.27	1.30 ± 0.31	1.28 ± 0.34	F = 0.493	0.609
LDL-C(mmol/L)	2.20 ± 0.64	2.28 ± 0.52	2.30 ± 0.54	F = 0.257	0.774
UAE(mg/d)	11.70 ± 7.51	13.98 ± 7.42	14.27 ± 7.85	F = 1.442	0.240
WHR	0.89 ± 6.78E-02	0.93 ± 6.26E-02*	0.95 ± 6.36E-02*	F = 10.226	0.000
FINS(mIU/L)	6.97 ± 3.64	14.48 ± 11.02*	17.69 ± 10.66*	F = 15.029	0.000
HOMA-IR	0.30 ± 0.58	1.57 ± 0.71*	1.87 ± 0.65*	F = 71.186	0.000
Hcy(μmol/L)	4.98 ± 2.02	8.03 ± 4.30*	10.87 ± 3.59*▲	F = 33.823	0.000
usCRP(mg/L)	0.82 ± 0.53	2.82 ± 1.95*	4.48 ± 2.68*▲	F = 36.553	0.000
吸烟率(%)	9/90	7/60	9/70	$\chi^2 = 0.35$	>0.75

注:1 mm Hg=0.133 kPa; * 与 G1 组比较, P<0.05; # 与 G1 组比较, P<0.01; ▲ G1 与 G2 比较, P<0.01; HOMA-IR:经自然对数转化后的值

4. 相关分析:表 2 列出三组研究对象的 Person 相关分析结果。在 G3 组, usCRP 与 TG、FINS、HOMA-IR 呈正相关, 与 Hcy 等无关; 在 G2 组, usCRP 与 FINS、HOMA-IR 呈正相关; 在 G1 组, usCRP 与 TG、HOMA-IR、Hcy 等均无相关关系。

表2 T2DM 合并大血管病变组(G3 组)、无大血管病变组(G2 组)和正常对照组(G1 组) usCRP 与各变量的相关系数

变量	G1 组		G2 组		G3 组	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
年龄(岁)	0.234	0.163	0.056	0.702	0.037	0.764
病程(年)	-	-	0.229	0.110	0.203	0.764
BMI(kg/m ²)	0.091	0.591	0.099	0.494	0.048	0.695
SBP(mm Hg)	0.079	0.643	0.097	0.504	0.188	0.119
DBP(mm Hg)	0.162	0.339	0.120	0.406	0.070	0.563
HbA _{1c} (%)	-	-	0.056	0.699	0.005	0.969
FBG(mmol/L)	0.050	0.770	0.077	0.593	0.047	0.701
TG(mmol/L)	0.021	0.901	0.225	0.116	0.376	0.001*
TC(mmol/L)	0.142	0.403	0.166	0.250	0.065	0.590
HDL-C(mmol/L)	0.103	0.543	-0.214	0.136	-0.153	0.207
LDL-C(mmol/L)	0.091	0.593	0.116	0.424	0.077	0.528
UAE(mg/d)	0.196	0.245	0.231	0.082	0.022	0.855
WHR	0.108	0.523	0.166	0.463	0.063	0.605
FINS(mIU/L)	0.045	0.791	0.302	0.033*	0.283	0.017*
HOMA-IR	0.033	0.846	0.278	0.050	0.367	0.002*
Hcy(μmol/L)	0.316	0.057	0.201	0.162	0.170	0.159

注:同表 1

变组中, 以 usCRP 作为应变变量, TG、HOMA-IR、FINS、Hcy、BMI、SBP、DBP、WHR、HbA_{1c}、FBG、TC、HDL-C、LDL-C、UAE、年龄作为自变量, 用逐步回归筛选变量, 按 $\alpha = 0.05$ 水准, 变量 TG 首先被选入模型、然后 HOMA-IR 被选入。模型的复相关系数 (R) 为 0.444, 决定系数 (R²) 为 0.198。经方差分析, F = 8.247, P < 0.05, 认为 CRP 与 HOMA-IR 和 TG 之间有直线关系。HOMA-IR 偏回归系数为 1.073 (P = 0.034), TG 偏回归系数为 0.826 (P = 0.025)。多元线性回归方程为: Y = 0.917 + 0.826 × TG + 1.073 × HOMA-IR。

讨 论

T2DM 及其大血管病变的病因与发病机制尚未完全阐明, 近年来炎症学说备受关注。有假说认为, 动脉硬化与 T2DM 存在着共同的前期因子, 认为动脉硬化与 T2DM 均是炎症性疾病^[3]。

本文研究显示, usCRP 在 T2DM 合并大血管病变组和无大血管病变组均明显高于正常对照组, T2DM 合并大血管病变组又明显高于无大血管病变组, 提示 CRP 可能是 T2DM 和 T2DM 合并大血管病变的危险因子。在 T2DM 合并大血管病变组, Person 相关分析显示, usCRP 与 TG、FINS、HOMA-IR 呈正相关。逐步线性回归结果显示,

5. 逐步线性回归分析: 在 T2DM 合并大血管病

HOMA-IR、TG 是影响 usCRP 的主要因素,这与国外某些研究一致。

在胰岛素抵抗和动脉硬化的研究中^[4],CRP 浓度与胰岛素敏感性(SI)呈负相关,与 BMI、FINS、胰岛素原呈正相关。Yudkin 等^[5]在无糖尿病人群中发现,IL-6、TNF- α 和 CRP 与机体肥胖程度强相关,特别是腹型肥胖;另有一些研究认为,CRP 与 IR 关系独立存在,与肥胖无直接关系。如 Taniguchi 等^[6]在非肥胖的 T2DM 患者中发现,CRP 与 HOMA-IR、纤维蛋白原强相关。本研究显示,超敏 CRP 与 BMI、WHR 等不相关,仅与 HOMA-IR 相关,提示 IR 与 CRP 独立相关,这不能以肥胖所能解释,因此慢性炎症可能是 IR 的关键始发因素,炎症反应导致代偿性高胰岛素血症和 IR 是由于细胞因子从脂肪细胞中释放。如 Pick, Crook^[7] 前研究的,多种刺激物如营养过剩或营养状态的改变可导致产生多种细胞因子分泌,这些炎症因子主要包括 IL-1、IL-6 和 TNF- α ,从而通过降低酪氨酸磷酸化、降低葡萄糖转移因子 4(GluT4)mRNA 表达水平等途径减少了组织对胰岛素的敏感性,导致 IR。IL-6、TNF- α 等均可作用于肝脏,使 CRP 产生增多。IR 或高胰岛素血症可导致内皮细胞功能障碍,使纤溶活性、血小板凝集性增强,血浆纤溶酶原抑制物(PAI-1)及其他凝血前物质如纤维蛋白原等明显增高,并刺激动脉平滑肌增生并由中层向内层移位,促使动脉粥样硬化形成。最近发现,CRP 也能直接诱导内皮细胞产生 PAI-1mRNA 和 PAI-1 蛋白的表达,并使其活性增加,同时抑制扩血管物质一氧化氮(NO)酶^[8]。因此,CRP 能通过影响内皮细胞,使内皮功能受损,加速动脉硬化进展。

在 T2DM 合并大血管病变组,超敏 CRP 均显示出与 HOMA-IR 强相关,提示 CRP 可能通过胰岛素抵抗参与 T2DM 大血管并发症的发生发展。CRP 与 IR 相关的机制尚不明确,可能慢性炎症是胰岛素抵抗的一部分,如果是这样,那么改善 IR 能降低慢性炎症状态和心血管事件。已有报道,胰岛素增敏剂(罗格列酮)不仅能改善胰岛素敏感性,而且降低了血 CRP 水平,能减少和预防心血管疾病的发生^[9]。另外有报道,给 T2DM 患者进行降 TG 治疗,不仅能降低血糖水平和改善 IR,也能降低 CRP^[10],减少心血管事件的发生,说明 TG 与 CRP、

IR 三者是相关的。

尽管有报道 CRP 与另一个大血管病变的危险因子 Hcy 有相关关系,但本文资料并未发现二者相关,Hcy 在 T2DM 合并大血管病变及无大血管病变组明显高于正常对照组,且合并大血管病变组又高于无大血管病变的单纯 T2DM 组,说明 Hcy 可能在 T2DM 和 T2DM 大血管病变的过程中起一定作用。

参 考 文 献

- 1 Hoogeveen EK, Kostense PJ, Beks PJ, et al. Hyperhomocysteine is associated with an increased risk of cardiovascular disease, especially in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998, 18: 133-138.
- 2 Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia*, 1985, 28: 412.
- 3 Padhan AD, Ridker PM. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? *Eur Heart J*, 2003, 23: 831-834.
- 4 Feata A, D'Agostino RJr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation*, 2000, 102: 42-47.
- 5 Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in health subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role of cytokines origination from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 972-978.
- 6 Taniguchi A, Nagasak S, Fukushima M, et al. C-reactive protein and insulin resistance in non-obesity Japanese type 2 diabetes patient. *Metabolism*, 2002, 51: 1578-1581.
- 7 Pick JC, Crook MA. Is type 2 diabetes mellitus a disease of the innate immune system? *Diabetologia*, 1998, 41: 1241-1248.
- 8 Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*, 2003, 107: 398-404.
- 9 Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, 2002, 106: 679-684.
- 10 Jonker IJ, Mohrschlatt MF, Westendorp RG, et al. Severe hypertriglyceridemia with insulin resistance is association with systemic inflammatory: reversal with bezafibrate therapy in a randomized controlled trial. *Am J Med*, 2002, 112: 275-280.

(收稿日期:2004-11-11)

(本文编辑:张林东)