

血清高敏 C 反应蛋白水平与五年累积糖尿病发病风险的关系

刘海行 赵冬 王薇 秦兰萍 刘军 孙佳艺 王森 李岩 齐玥 刘静

【摘要】 目的 研究高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与 5 年糖尿病发病风险的关系。**方法** 研究对象来源于“中国多省市心血管病前瞻性队列研究”中的北京大学社区队列。2002 年对该队列 45~74 岁 1541 人进行心血管病危险因素调查和 hs-CRP 水平测定,2007 年进行危险因素复查,对两次资料完整且基线无糖尿病和感染性疾病的 1045 人进行分析。**结果** 研究人群 5 年间糖尿病的年龄标化累积发病率为 8.8%,男性为 9.8%,女性为 8.2%。基线 hs-CRP 水平四分层后显示:男女两性糖尿病的累积发病率均有随 hs-CRP 水平升高而逐渐增加的趋势($P<0.01$)。调整基线年龄、高血压、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、血糖、吸烟和腹部肥胖后,男女两性中 hs-CRP ≥ 3 mg/L 者发生糖尿病危险分别是 hs-CRP <1 mg/L 者的 3.30 倍(95%CI: 1.25~8.73)和 2.58 倍(95%CI: 1.06~6.29)。男女两性基线 hs-CRP 水平判定糖尿病是否发病的 ROC 曲线下面积分别为 0.619(95%CI: 0.536~0.701)和 0.667(95%CI: 0.585~0.749)。**结论** 基线 hs-CRP 水平是糖尿病发病的独立预测因素,提示慢性炎症在糖尿病发生的病理过程中发挥重要作用。

【关键词】 糖尿病; 高敏 C 反应蛋白; 前瞻性研究

Association between high sensitivity C-reactive protein levels in serum and the 5-year-accumulative-risk of diabetes LIU Hai-hang, ZHAO Dong, WANG Wei, QIN Lan-ping, LIU Jun, SUN Jia-yi, WANG Miao, LI Yan, QI Yue, LIU Jing. Capital Medical University Affiliated Beijing Anzhen Hospital, Beijing Institute of Heart, Lung and Blood Vessel Diseases, Beijing 100029, China

Corresponding author: LIU Jing, Email: Jingliu0516@yahoo.com.cn

This work was supported by grants from the Beijing Natural Science Foundation, China (No. 7082019), High-Class Science and Technological Personnel Training Program of Beijing Health Care System (No. 2009-3-46) and the Key Laboratory of Remodeling-related Cardiovascular Diseases, Capital Medical University, Ministry of Education, China (No. 110267).

【Abstract】 Objective To analyze the association between hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein) levels in serum and the 5-year-accumulative-risk of diabetes in a general population. **Methods** Participants were from the cohort of Peking University residential community in the Chinese Multi-provincial Cohort Study (CMCS). Two surveys on cardiovascular risk factors and the measurements of serum hs-CRP levels were conducted in 2002 and 2007, respectively. Individuals with incomplete information and those having infectious diseases at baseline were excluded. A total of 1045 participants aged 45 to 74 years and free of diabetes at baseline were included in this analysis. **Results** The age-standardized 5-year accumulative incidence rate of diabetes was 8.8% (male: 9.8%, female: 8.2%) and increased significantly with the level of hs-CRP in both women and men ($P<0.01$). After adjustment for age, hypertension, low-density lipoprotein cholesterol, and high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, fasting glucose, smoking status and central obesity, people with hs-CRP ≥ 3 mg/L had a 3.30 times higher risk of developing diabetes in men and 2.58 times for women when compared to those with hs-CRP <1 mg/L. The areas under the receiver operating characteristic curves of baseline hs-CRP level in predicting the incidence of diabetes were 0.619(95%CI: 0.536~0.701) in men and 0.667(95%CI: 0.585~0.749) in women. **Conclusion** Serum hs-CRP levels could predict the incidence of diabetes, indicating that inflammation might have great importance in the onset of diabetes.

【Key words】 Diabetes; High-sensitivity C-reactive protein; Prospective study

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2011.01.001

基金项目:北京市自然科学基金(7082019);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2009-3-46);省部共建教育部心血管重塑相关疾病重点实验室(110267)

作者单位:100029 北京,首都医科大学附属北京安贞医院北京市心肺血管疾病研究所

通信作者:刘静, Email: Jingliu0516@yahoo.com.cn

糖尿病是危害人类健康的重大疾病之一,有效预防糖尿病的发生成为亟待解决的重大公共卫生问题。多项横断面研究结果提示高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平与胰岛素抵抗、高胰岛素血症以及糖尿病患病有关^[1-3]。但hs-CRP对糖尿病发病的预测作用仅局限于一些国外人群的前瞻性研究,且得出的结论并不一致^[4-12]。本研究采用前瞻性研究方法,分析北京大学社区队列人群基线hs-CRP水平与5年间糖尿病累积发病危险的关系,旨在为糖尿病的病因学研究和早期防治提供流行病学依据。

资料与方法

1. 研究对象:本研究人群是“中国多省市心血管病前瞻性队列研究”中的北京地区队列人群^[13]。2002年对北京大学社区45~74岁共1541人进行心血管病危险因素调查,2007年9月对上述人群进行危险因素复查,随访应答率为94.5%。去除基线患有糖尿病者107例和患有感染性疾病或可能有潜在急性感染者(hs-CRP>10 mg/L^[14])175例后,对两次调查资料完整的1045例(男471例,女574例)进行分析。

2. 研究方法:调查内容包括问卷调查、体格检查和实验室检查。心血管病危险因素问卷和调查方法按照WHO MONICA研究方案执行^[15],调查内容包括人口学资料、吸烟饮酒史、个人病史、家族史等。体格检查包括测量血压、身高、体重、腰围和臀围等。实验室检查包括血清hs-CRP、空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)等生化指标。hs-CRP水平的检测采用免疫透射比浊法,选用德国DiaSys公司同一批号的hs-CRP检测试剂,低值质控血清的批间和批内变异系数分别为2.37%和1.29%,高值质控血清则分别为1.08%和0.56%。

3. 相关指标定义和诊断标准:参照《中国糖尿病防治指南》的标准,糖尿病诊断为FBG $\geq$ 7.0 mmol/L或正在服用降糖药物者;5年糖尿病累积发病人数是指2002年基线无糖尿病且2007年有糖尿病者。参照《中国高血压防治指南》(2005年修订版)的标准,高血压诊断为血压 $\geq$ 140/90 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)或正在服用降压药物;参照《中国成人血脂异常防治指南》的标准进行血脂水平分层:高LDL-C血症为LDL-C $\geq$ 130 mg/dl (3.37 mmol/L);低HDL-C血症为HDL-C<40 mg/dl (1.04 mmol/L);

高TG血症为TG $\geq$ 150 mg/dl (1.70 mmol/L);参照《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》的标准,腹部肥胖诊断为腰围 $\geq$ 85 cm(男性)或 $\geq$ 80 cm(女性)。吸烟的定义为正在吸烟且每日吸烟 $\geq$ 1支。

4. 统计学分析:采用SPSS 18.0统计软件。正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间均数的比较采用 t 检验。血清hs-CRP和TG呈偏态分布,故采用中位数(四分位数间距)表示,并采用中位数检验进行两组间的比较。计数资料以率表示,率的比较及趋势分析采用 χ^2 检验。以2000年全国人口为标准进行年龄标化。采用多因素logistic回归分析(Enter法)探讨男女两性中基线hs-CRP水平与糖尿病发病之间的关系。采用受试者工作曲线(ROC)曲线下面积判断基线hs-CRP水平对糖尿病发病的判别能力。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本研究中45~74岁人群的5年糖尿病累积发病人数为102例,未发生糖尿病者943例,5年糖尿病累积发病率为9.8%,年龄标化后为8.8%,平均每年糖尿病发病率为1.76%。

1. 是否发生糖尿病人群的基本特征比较:在发生糖尿病人群中,平均年龄、血压、FBG、TG、BMI和腰围均显著高于未发生糖尿病人群($P<0.05$),而性别、TC和LDL-C水平在两组间的差异无统计学意义。糖尿病组基线hs-CRP水平为1.43(0.60~3.07) mg/L,明显高于非糖尿病组的0.79(0.37~1.61) mg/L,差异有统计学意义($P<0.01$)(表1)。

表1 发生糖尿病和未发生糖尿病两组人群的基线特征

变量	非糖尿病组 (n=943)	糖尿病组 (n=102)	χ^2/t 值	P值
年龄(岁)	59.6 $\pm$ 8.0	61.3 $\pm$ 7.7	2.087	0.037
男性(%)	44.5	50.0	1.109	0.292
吸烟(%)	9.9	7.8	0.430	0.512
SBP(mm Hg)	129.0 $\pm$ 18.2	137.9 $\pm$ 14.9	5.604	<0.001
DBP(mm Hg)	80.7 $\pm$ 10.0	84.9 $\pm$ 9.0	4.037	<0.001
FBG(mmol/L)	4.68 $\pm$ 0.46	5.44 $\pm$ 0.63	11.840	<0.001
TC(mmol/L)	5.58 $\pm$ 1.00	5.73 $\pm$ 1.15	1.471	0.142
LDL-C(mmol/L)	3.36 $\pm$ 0.82	3.37 $\pm$ 0.95	0.130	0.897
HDL-C(mmol/L)	1.41 $\pm$ 0.31	1.27 $\pm$ 0.25	5.079	<0.001
BMI(kg/m ²)	24.8 $\pm$ 3.0	26.6 $\pm$ 3.3	5.803	<0.001
腰围(cm)	83.5 $\pm$ 9.1	88.7 $\pm$ 7.9	5.539	<0.001
TG(mmol/L)	1.31(0.94~1.86)	1.70(1.14~2.55)	11.886	0.001
hs-CRP(mg/L)	0.79(0.37~1.61)	1.43(0.60~3.07)	8.697	0.003

2. 基线hs-CRP水平与5年糖尿病累积发病率的的关系:本研究中45~74岁人群中5年糖尿病的累

积发病率为 9.8%, 男性为 10.8%, 女性为 8.9%。年龄标化后, 糖尿病累积发病率为 8.8%, 男性为 9.8%, 女性为 8.2%。按照基线 hs-CRP 水平四分层后显示: 男女两性糖尿病的累积发病率均有随 hs-CRP 水平升高而逐渐增加的趋势($P<0.01$)(表 2)。

表 2 基线 hs-CRP 水平与 5 年糖尿病累积发病率的关系

基线 hs-CRP 四分层 (mg/L)	男性		女性	
	例数	发病率(%)	例数	发病率(%)
<1	278	8.6	314	5.4
1~1.99	110	10.0	131	9.2
2~2.99	41	12.2	57	12.3
≥3	42	26.2	72	20.8
合计	471	10.8	574	8.9
χ ² 值(趋势性检验)	9.048		17.475	
P 值	0.003		<0.001	

3. 基线 hs-CRP 水平与糖尿病发病的多因素分析: 按照基线 hs-CRP 水平将人群分为 4 组后, 无论仅调整年龄还是调整年龄、高血压、吸烟、高 LDL-C 血症、低 HDL-C 血症、高 TG 血症、腹部肥胖和基线血糖水平, 结果均显示随着 hs-CRP 水平的升高, 男女两性发生糖尿病的危险逐渐增加(表 3)。

表 3 基线 hs-CRP 水平分层与糖尿病发病的多因素 logistic 回归分析 [OR 值(95%CI)]

hs-CRP 分层(mg/L)	男性	女性
模型 1		
<1	1.00	1.00
1~1.99	1.16(0.55~2.46)	1.57(0.71~3.45)
2~2.99	1.43(0.51~4.01)	2.31(0.90~5.87)
≥3	3.73(1.67~8.35)*	4.20(1.96~9.00)*
模型 2		
<1	1.00	1.00
1~1.99	0.81(0.32~2.07)	1.21(0.51~2.90)
2~2.99	0.84(0.23~3.03)	1.45(0.51~4.13)
≥3	3.30(1.25~8.73)*	2.58(1.06~6.29)*

注: 模型 1 调整年龄; 模型 2 调整年龄、高血压、吸烟、腹部肥胖、高 LDL-C 血症、低 HDL-C 血症、高 TG 血症和基线血糖水平; * $P<0.01$, * $P<0.05$

4. 基线 hs-CRP 水平对糖尿病发病预测能力的 ROC 曲线分析: 以研究人群的基线 hs-CRP 水平为检验变量, 是否发生糖尿病为状态变量做 ROC 曲线(图 1)。在男性, ROC 曲线下面积为 0.619 (95%CI: 0.536~0.701), $P=0.006$; 在女性, 曲线下面积则为 0.667 (95%CI: 0.585~0.749), $P<0.001$ 。

讨 论

本研究结果显示 45~74 岁人群 5

年糖尿病累积发病率为 8.8%, 平均每年糖尿病发病率为 1.76%。荷兰鹿特丹研究入选 5901 例 55 岁以上人群的前瞻性研究结果显示: 每年糖尿病发病率为 0.94%, 低于本研究人群的糖尿病发病率^[16]。据 WHO 估计, 我国糖尿病患者人数将由 2000 年的 2000 万人增加到 2030 年的 4200 万人, 居全球第二位^[17]。糖尿病患者人数的快速增长已成为我国公共卫生的重大挑战, 因此了解糖尿病发病的影响因素将有助于更好地控制或延缓糖尿病的发生。

本研究通过对 1045 例基线非糖尿病人群的前瞻性研究表明, 基线 hs-CRP 水平与糖尿病的发生有关, 且随着 hs-CRP 水平的升高糖尿病 5 年发病率逐渐升高, 二者存在着剂量反应关系。多因素分析显示调整年龄、基线血糖水平、腹部肥胖和其他危险因素后, 这种关联仍然存在。ROC 曲线分析结果也显示, 基线 hs-CRP 水平可以较好地预测糖尿病的发生。目前有关 hs-CRP 和糖尿病发病之间的关系仍存在争议。多项国外前瞻性队列研究结果显示, hs-CRP 水平升高可增加糖尿病发病的危险, 但 hs-CRP 是否为糖尿病的独立危险因素的结论尚不一致^[18], 例如, 美国 IRAS 研究^[4]和德国 Augsburg-MONICA 研究^[5]都发现 hs-CRP 水平升高和糖尿病发生有关, 但调整 BMI 后, 二者的关联明显减弱或消失。ARIC 研究^[11]结果发现 hs-CRP 和糖尿病发生之间存在关联, 进一步调整腰臀比、BMI 和基线血糖水平等因素后, 二者之间就不存在关联。该研究仅在白种人中发现炎症因子评分(包括 hs-CRP、白介素-6、唾液酸、α-酸性糖蛋白、白细胞计数和纤维蛋白原)与糖尿病之间的关联, 而在非裔美国人群中则不存在这一关系。Krakoff 等^[12]在美国印第安人中进行巢式病例对照研究结果显示, 无论单因素还是多因素分析都未发现 hs-CRP 和糖尿病发病之间的关系。该研究入选人群 BMI 均值 $>36\text{ kg/m}^2$, 且病例组和对照组 hs-CRP 水平中位数均 $\geq 4.5\text{ mg/L}$,

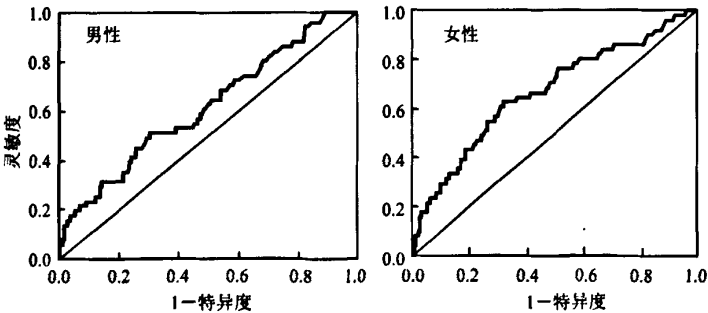


图 1 男女两性基线 hs-CRP 水平与糖尿病发病的 ROC 曲线分析

远远高于其他人种,因此该研究结果的外推性受到限制。本研究结果显示,调整年龄、基线血糖水平、腹部肥胖和其他危险因素后,虽然轻度减弱了hs-CRP和糖尿病发生之间的关联强度,但在男女两性中仍发现基线hs-CRP水平与糖尿病发病存在独立关联。这一结果与日本队列研究^[9]和德国Potsdam-EPIC研究^[10]结果一致。荷兰遗传流行病学研究也发现CRP基因多态性可以预测糖尿病的发病风险,提示hs-CRP可能是糖尿病的独立危险因素^[16]。既往研究结果的差异可能在于hs-CRP和糖尿病之间的关联存在着种族差异。荟萃分析结果表明亚洲人群中hs-CRP对糖尿病发病的预测作用高于欧洲人群和北美人群^[18]。

本研究对中国人群中hs-CRP与糖尿病发病关系的性别差异进行了探索。结果显示在男女两性中,调整年龄、基线血糖水平、腹部肥胖等传统危险因素后,hs-CRP ≥ 3 mg/L的人群发生糖尿病的危险较hs-CRP < 1 mg/L者均显著升高。这一发现与欧美白种人和日本人群的研究一致。但墨西哥前瞻性研究^[8]发现hs-CRP和糖尿病之间的关联只存在于女性中。墨西哥人群为糖尿病高发人群,该研究人群男女两性6年累积糖尿病的发病率分别为44.1%和46.2%,平均每年糖尿病发病率为7.35%和7.7%,远高于其他种族人群。造成种族间研究结果差异的原因尚需进一步的研究。

与既往研究相比,本研究去除患有感染性疾病和基线hs-CRP水平 > 10 mg/L的个体,且按照“美国心脏协会”和“疾病预防控制中心”推荐的切点(1、2和3 mg/L)进行分层分析^[14],结果便于理解,有利于临床医师在实践中根据hs-CRP水平早期筛选糖尿病的高危个体。本研究的局限性在于仅根据FBG水平和服药史诊断糖尿病,可能会漏检FBG正常但餐后血糖异常的糖尿病患者。

综上所述,本研究通过对队列人群中的随访研究发现基线hs-CRP水平是糖尿病发生的独立预测因素,这一发现提示慢性炎症反应在糖尿病发生过程中的重要作用,为糖尿病的病因学研究和防治提供科学依据。

参 考 文 献

[1] Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 2000, 102(1):42-47.
[2] Pradhan AD, Cook NR, Buring JE, et al. C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(4):650-655.

[3] Hu G, Jousilahti P, Tuomilehto J, et al. Association of serum C-reactive protein level with sex-specific type 2 diabetes risk: a prospective finnish study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(6):2099-2105.
[4] Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, et al. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, 2002, 51(4):1131-1137.
[5] Thorand B, Lowel H, Schneider A, et al. C-reactive protein as a predictor for incident diabetes mellitus among middle-aged men: results from the MONICA Augsburg Cohort Study, 1984-1998. *Arch Intern Med*, 2003, 163(1):93-99.
[6] Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes*, 2001, 50(10):2384-2389.
[7] Freeman DJ, Norrie J, Caslake MJ, et al. C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Diabetes*, 2002, 51(5):1596-1600.
[8] Han TS, Sattar N, Williams K, et al. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care*, 2002, 25(11):2016-2021.
[9] Doi Y, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Elevated C-reactive protein is a predictor of the development of diabetes in a general Japanese population. *Diabetes Care*, 2005, 28(10):2497-2500.
[10] Spranger J, Kroke A, Möhlig M, et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*, 2003, 52(3):812-817.
[11] Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*, 2003, 52(7):1799-1805.
[12] Krakoff J, Funahashi T, Stehouwer CD, et al. Inflammatory markers, adiponectin, and risk of type 2 diabetes in the Pima Indian. *Diabetes Care*, 2003, 26(6):1745-1751.
[13] Wang W, Zhao D, Liu J, et al. Prospective study on the predictive model of cardiovascular disease in a Chinese population aged 35-64. *Chin J Cardiol*, 2003, 31(12):902-908. (in Chinese)
王薇, 赵冬, 刘静, 等. 中国35~64岁人群心血管病危险因素与发病危险预测模型的前瞻性研究. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(12):902-908.
[14] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*, 2003, 107(3):499-511.
[15] Wu ZS, Yao CH, Zhao D, et al. Multiprovincial monitoring of the trends and determinants of cardiovascular diseases (Sino MONICA project) III. Association between risk factor levels and cardiovascular disease. *Chin J Cardiol*, 1998, 26(2):85-88. (in Chinese)
吴兆苏, 姚崇华, 赵冬, 等. 中国多省市心血管病趋势及决定因素的人群监测(中国MONICA)方案III. 危险因素水平与心血管病的联系. *中华心血管病杂志*, 1998, 26(2):85-88.
[16] Dehghan A, Kardys I, de Maat MP, et al. Genetic variation, C-reactive protein levels, and incidence of diabetes. *Diabetes*, 2007, 56(3):872-878.
[17] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004, 27(5):1047-1053.
[18] Lee CC, Adler AI, Sandhu MS, et al. Association of C-reactive protein with type 2 diabetes: prospective analysis and meta-analysis. *Diabetologia*, 2009, 52(6):1040-1047.

(收稿日期:2010-09-21)

(本文编辑:张林东)