

• 临床研究 •

2型糖尿病患者血清炎症因子水平的变化 及对心脑血管病变的影响

洪旭 陈妹君 陈海平

【摘要】 目的 观察2型糖尿病患者血清炎症因子水平的变化,探讨炎症因子对2型糖尿病尤其老年患者合并心脑血管病变的影响。方法 103例2型糖尿病患者按年龄及是否合并心脑血管病变进行分组。用自动生化分析仪测定所有患者血清超敏C反应蛋白(Hs-CRP)、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇水平,用ELISA方法测定血清白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。结果 (1)2型糖尿病患者年龄 ≥ 65 岁者,血清Hs-CRP、TNF- α 、IL-6水平均高于年龄 < 65 岁者($P=0.003$, $P=0.001$, $P=0.007$)。 (2)合并心脑血管病变者,血清Hs-CRP水平高于无心脑血管病变者($P=0.015$)。且年龄 ≥ 65 岁合并心脑血管病变者,血清Hs-CRP水平高于无心脑血管病变者($P=0.040$)。 (3)血清Hs-CRP水平与年龄和血清TG水平呈正相关($r=0.257$, $P=0.000$; $r=0.220$, $P=0.003$)。影响Hs-CRP的因素主要为年龄,回归方程为 $Y(\text{Hs-CRP})=2.407+0.100X$ (年龄)。 (4)2型糖尿病中年龄 ≥ 65 岁者合并心脑血管病变的发生率高于年龄 < 65 岁者($P=0.000$)。结论 炎症因子CRP、TNF- α 、IL-6与老年2型糖尿病合并心脑血管病变密切相关;增龄是血清Hs-CRP水平升高的主要影响因素。

【关键词】 糖尿病,2型;C反应蛋白质;肿瘤坏死因子 α ;白细胞介素6

Effect of serum inflammatory factors on cardiocerebral vascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus

HONG Xu, CHEN Shujun, CHEN Haiping

Department of Endocrinology and Department of Gerontology, Beijing Friendship Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100050, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of the serum inflammatory factor on type 2 diabetes mellitus (T2DM) especially among elderly patients complicated with cardiocerebral vascular disease. Methods We studied 103 T2DM patients, and divided them into groups according to the age and whether complicated with cardiocerebral vascular disease or not. The levels of serum high sensitivity C-reactive protein(Hs-CRP), fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, cholesterol total, triglyceride(TG), and low density lipoprotein-cholesterol were detected with automatic biochemistry analyzer and serum tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-6(IL-6) with ELISA in all patients. Results (1) Among them, the levels of serum Hs-CRP, TNF- α and IL-6 in patients of age ≥ 65 years old were higher than those of age < 65 years old ($P=0.003$, $P=0.001$, $P=0.007$, respectively). (2) The level of serum Hs-CRP in patients with T2DM complicated with cardiocerebral vascular disease was higher than those without it($P=0.015$). And in patients of age ≥ 65 years old, the level of serum Hs-CRP in patients complicated with cardiocerebral vascular disease was higher than that in the those without it($P=0.040$). (3) The level of serum Hs-CRP was positively correlated with age and the level of serum TG($r=0.257$, $P=0.000$; $r=0.220$, $P=0.003$). The impact factor on Hs-CRP was age, the regression equation was $Y(\text{Hs-CRP})=2.407+0.100X(\text{age})$. (4) The incidence of cardiocerebral vascular disease in T2DM patients of age ≥ 65 years old was higher than that in the patients of age < 65 years old($P=0.000$). Conclusion Inflammatory factors such as CRP, TNF- α and IL-6 are correlated with elderly T2DM patients complicated with cardiocerebral vascular disease; and age is a main impact factor on Hs-CRP.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; C reactive protein; tumor necrosis factor- α ; interleukin-6

收稿日期:2008-08-12

作者单位:100050 北京市,首都医科大学附属北京友谊医院 内分泌科(洪旭),老年病科(陈妹君、陈海平)

通讯作者:陈海平, Tel: 010-63138065, E-mail: chp3@sina.com

2型糖尿病已经成为严重影响人类生活质量甚至危及生命的疾病,合并心脑血管病变是2型糖尿病患者致残和死亡的重要原因之一。目前认为,2型糖尿病是一种自然免疫和低度炎症性疾病,炎症在胰岛素抵抗和胰岛B细胞损伤的发生过程中起着至关重要的作用;血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是预测心脑血管疾病的标志物,是致动脉粥样硬化的一个危险因子^[1,2],而脂肪细胞分泌的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是刺激肝脏合成CRP的主要细胞因子,与慢性高糖所致血管内皮细胞功能障碍密切相关。因此,2型糖尿病合并心脑血管病变可能与炎症反应有关^[3]。2型糖尿病和心脑血管病变均为老年人群的常见疾病,研究老年2型糖尿病患者血清炎症因子水平变化对合并心脑血管病变的影响具有十分重要的临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2006—2007年笔者所在医院2型糖尿病住院患者103例,平均年龄(72.80±14.23)岁,其中男82例,女21例。入选病例均为按照WHO糖尿病诊断和分类标准(1999年)确诊为2型糖尿病患者,且除外感染性疾病、风湿免疫类疾病、各种急性、应激疾病、严重肝肾功能不全及应用抗炎药物、免疫抑制剂者。上述入选患者分别按年龄、是否合并心脑血管并发症分组。

1.1.1 按年龄分为两组 年龄 ≥ 65 岁者共75例,平均年龄(80.24±6.92)岁,其中男59例,女16例;年龄 < 65 岁者共28例,平均年龄(52.86±8.20)岁,其中男23例,女5例。进一步按是否合并心脑血管病变将年龄 ≥ 65 岁者分为两个亚组:无心脑血管病变者共21例,平均年龄(77.29±6.15)岁,其中男13例,女8例;合并心脑血管病变者共54例,平均年龄(81.39±6.15)岁,其中男46例,女8例。

1.1.2 按是否合并心脑血管病变分为两组 2型糖尿病无心脑血管病变者共44例,平均年龄(63.57±15.36)岁,其中男31例,女13例;2型糖尿病合并心脑血管病变者共59例,平均年龄(79.68±8.26)岁,其中男51例,女8例。

2型糖尿病中符合下列情况中的一项或两项者为合并心脑血管病变:(1)结合临床表现、心电图和心肌核素检查证实存在心肌缺血;或经冠状动脉造影证实冠状动脉有不同程度的狭窄;或有陈旧性心肌梗死病史。(2)头颅CT、头颅MRI确诊为缺血性

脑血管病;或既往有陈旧性脑梗死病史。

1.2 研究方法 (1)临床资料采集:记录患者性别和年龄;详细询问病史,记录患者糖尿病、高血压以及冠心病、脑血管疾病等情况。(2)指标检测:所有受试者空腹10h,于清晨取静脉血3~4ml,分离血清,部分置于-20℃冰箱冻存待检;部分用OLYMPUS AU5400自动生化分析仪测定血清超敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, Hs-CRP)水平及空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(GHbA1c)、总胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)水平;应用酶免法(ELISA)方法测定IL-6、TNF- α 水平。其中IL-6、TNF- α 试剂盒购于美国R&D公司。

1.3 统计学处理 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;血清Hs-CRP水平为非正态分布,用中位数M(median)表示,两组间比较采用秩和检验;相关分析采用多元相关分析(Spearman秩相关);分析影响Hs-CRP的相关因素,采用多元逐步回归。两组间心脑血管病变发生率的比较采用卡方检验。所有资料均用SPSS11.5软件进行统计学分析处理。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压患病率 2型糖尿病患者总体高血压患病率为81.55%。其中,年龄 ≥ 65 岁者为85.33%,年龄 < 65 岁者为71.43%,差异具有统计学意义($P = 0.024$);合并心脑血管病变者为83.05%,无心脑血管病变者为79.55%,二者比较无差异($P = 0.65$)。进一步比较年龄 ≥ 65 岁的患者中有、无心脑血管病变的高血压患病率,分别为85.19%与85.71%,无统计学差异。

2.2 血清炎症因子的变化 由表1可见,所有研究对象血清Hs-CRP、TNF- α 和IL-6水平均有不同程度的升高(均值高于参考值上限)。年龄 ≥ 65 岁者血清Hs-CRP、TNF- α 、IL-6水平均较年龄 < 65 岁者明显升高,差异均具有显著统计学意义($P = 0.003$, $P = 0.001$, $P = 0.007$)。

合并心脑血管病变者血清Hs-CRP水平较无心脑血管病变者升高,具有显著性差异($P = 0.015$);而血清TNF- α 、IL-6浓度虽然高于无心脑血管病变者,但二者间无统计学差异。

年龄 ≥ 65 岁者进一步按有、无心脑血管病变分为两个亚组,其中合并心脑血管病变者血清Hs-CRP水平较无心脑血管病变者升高,差异具有统计

表 1 各组血清 Hs-CRP 水平(M)、TNF- α 、IL-6 水平($\bar{x}\pm s$)变化

组别	n	Hs-CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)	IL-6(ng/L)
所有病例	103	0.980	25.67 $\pm$ 7.73	51.25 $\pm$ 15.20
按年龄 年龄<65 岁	28	0.750	22.03 $\pm$ 5.36	45.60 $\pm$ 10.89
年龄 $\geq$ 65 岁	75	1.280 [#]	27.03 $\pm$ 8.06 [#]	53.36 $\pm$ 16.09 [#]
无心脑血管病变	21	0.99	27.13 $\pm$ 7.24	53.82 $\pm$ 14.14
合并心脑血管病变	54	1.45 [*]	27.00 $\pm$ 8.42	53.18 $\pm$ 16.90
按合并症 无心脑血管病变	44	0.805	24.37 $\pm$ 6.82	49.47 $\pm$ 13.25
合并心脑血管病变	59	1.280 [△]	26.65 $\pm$ 8.27	52.58 $\pm$ 16.50

注:与年龄<65 岁组相比,[#] $P<0.01$;与无心脑血管病变组相比,[△] $P<0.05$;与年龄 $\geq$ 65 岁无心脑血管病变组相比,^{*} $P<0.05$

学意义($P=0.040$);而两亚组间血清 TNF- α 、IL-6 浓度比较无显著性差异。

2.3 心脑血管病变发生率 2 型糖尿病中年龄<65 岁者,心脑血管病变发生率为 17.86%;年龄 $\geq$ 65 岁者,心脑血管病变发生率为 72.00%。年龄 $\geq$ 65 岁者合并心脑血管病变的发生率明显高于年龄<65 岁者,且差异具有显著统计学意义($P=0.000$)。

2.4 血清 Hs-CRP 水平的影响因素分析 2 型糖尿病患者血清 Hs-CRP 水平与年龄、血清 TG 水平呈正相关,相关系数分别为 $r=0.257$, $r=0.220$ ($P=0.000$, $P=0.003$)。血清 Hs-CRP 水平与高血压、BMI、FBG、GHbA_{1c}、CHOL 和 LDL-C 水平未见相关性。

采用多元逐步回归分析年龄、FBG、GHbA_{1c}、CHOL、TG 和 LDL-C 对血清 Hs-CRP 水平的影响,结果显示,影响 Hs-CRP 的因素主要为年龄,建立回归方程为 $Y(\text{Hs-CRP})=2.407+0.100X(\text{年龄})$ 。而 FBG、GHbA_{1c}、CHOL、TG 和 LDL-C 未进入回归方程。

3 讨论

2 型糖尿病和作为心脑血管病变病理基础的动脉粥样硬化可能是同一种致病机制基础上平行发展的、与慢性炎症反应相关的两个疾病。在 2 型糖尿病患者中,胰岛素抵抗与慢性高血糖状态参与了动脉粥样硬化的炎症过程^[4,5];同时,炎症因子在 2 型糖尿病和动脉粥样硬化的发生发展中也发挥了重要作用^[6,7]。本文研究观察到,2 型糖尿病患者血清 Hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 水平均有不同程度的升高,其中合并心脑血管病变者,无论是从总体病例统计还是按 $\geq$ 65 岁分亚组分析,血清 Hs-CRP 水平均高于无心脑血管病变者。表明炎症因子参与的炎症

反应和糖尿病及其所合并的心脑血管病变相关^[6,7];作为炎症反应的血清标志物,Hs-CRP 较 TNF- α 和 IL-6 更为敏感,与糖尿病合并心脑血管病变的关系更为密切。

随着年龄的增长,动脉粥样硬化程度逐渐加重,年龄增加是心脑血管病变发生的独立危险因素;同时,作为明确的致动脉粥样硬化危险因素,高血压在 2 型糖尿病中的患病率明显高于普通人群,并且其患病率随着年龄的增长而增高^[8]。本文研究数据充分支持了上述论点:(1)2 型糖尿病合并高血压者高达 81.55%,而年龄 $\geq$ 65 岁者患病率又明显高于年龄<65 岁者(85.33% vs 71.43%, $P=0.024$);(2)年龄 $\geq$ 65 岁者合并心脑血管病变的发生率高于年龄<65 岁者(72.00% vs 17.86%, $P<0.01$)。此外,血清炎症因子的研究资料也显示了与年龄的密切相关性:(1)在年龄 $\geq$ 65 岁者中,血清 Hs-CRP、TNF- α 和 IL-6 水平均较年龄<65 岁者显著升高(均 $P<0.01$);(2)血清 Hs-CRP 水平与年龄呈正相关($r=0.257$, $P<0.01$);(3)多元逐步回归分析表明,在年龄、FBG、GHbA_{1c}、CHOL、TG 和 LDL-C 等诸多因素中,增龄在血清 Hs-CRP 水平上调中起重要作用。上述研究结果说明,年龄因素影响了 2 型糖尿病患者血清炎症因子水平,加重了动脉粥样硬化程度,促进了心脑血管病变的发生。老年人血清 CRP 含量增加是年龄、遗传和环境因素综合作用的结果。此外,随增龄而发生的动脉粥样硬化斑块中的部分细胞也可合成、分泌 CRP^[9]。因此,老年 2 型糖尿病合并心脑血管病变的患者血清 Hs-CRP 水平升高,部分原因可能是不稳定斑块中的 CRP 释放入血所致^[10]。所以,糖尿病患者与增龄相关的心脑血管病变及血清 Hs-CRP 水平升高,或许是一种伴随状

态,也可能是一种互为因果的恶性循环。

2型糖尿病患者往往伴有以高TG血症为主的脂质代谢异常^[1]。因脂蛋白酯酶活性降低而出现的高TG血症状态,可导致极低密度脂蛋白残粒清除减少和积聚增多,使血液中LDL-C中小而密的LDL比例增加,而小而密的LDL是所有致动脉粥样硬化病理机制中最直接和最确切的脂质因素,因而TG水平的升高与心脑血管病变特别是心血管病变独立相关^[8]。笔者的研究证实,2型糖尿病患者血清Hs-CRP水平随着TG浓度的增加而升高,二者间呈显著正相关($r=0.257, P=0.003$)。文献^[12]报道,Hs-CRP与TG的高水平状态可能降低了内皮细胞对血管活性物质的反应性,影响了脂质过氧化过程,促进了心脑血管炎症反应;在动脉粥样硬化的形成和发展中均可见CRP水平升高,血清CRP升高又提示有心脑血管事件发生的可能,说明CRP既是炎症介质,又是炎症标志物。但是,CRP与高TG血症的相互作用机制尚不十分清楚。

总之,炎症因子CRP、TNF- α 、IL-6与老年2型糖尿病合并心脑血管病变密切相关;增龄是血清Hs-CRP水平升高的主要影响因素。

参考文献

- [1] Holford JK, Gruber JD, Ossowski VM, et al. A C-reactive protein promoter polymorphism is associated with type 2 diabetes mellitus in Pima Indians. *Mol Genet Metab*, 2003, 78: 136-144.
- [2] Nambi V, Hoogeveen RC, Chambless L, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and high-sensitivity C-reactive protein improve the stratification of ischemic stroke risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke*, 2009, 40: 376-381.
- [3] Freeman DJ, Norrin J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus, evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2001, 103: 357-362.
- [4] Ferri C, Croce G, Cofini V, et al. C-reactive protein; interaction with the vascular endothelium and possible role in human atherosclerosis. *Curr Pharm Des*, 2007, 13: 1631-1645.
- [5] Hu FB, Meigs B, Lit Y, et al. Inflammatory markers and risk of developing type 2 diabetes in women. *Diabetes*, 2004, 53: 693-700.
- [6] 吴伟华,张巾超,于江波,等. 2型糖尿病及合并大血管病变糖尿病患者C反应蛋白水平观察. *中华内分泌代谢杂志*, 2003, 19: 257-259.
- [7] 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: 2384-2387.
- [8] 孙明晓,迟家敏. 老年2型糖尿病合并心脑血管病变的危险因素分析. *中国老年心脑血管杂志*, 2004, 6: 390-392.
- [9] Onat A, Can G, Hergenc G. Serum C-reactive protein is an independent risk factor predicting cardiometabolic risk. *Metab Clin Exp*, 2008, 57: 207-214.
- [10] 高春林,贾俊亚,刘志伟. 老年人血清C-反应蛋白水平与颈动脉硬化及其危险因素的相关性研究. *中国微循环*, 2007, 11: 77-79.
- [11] Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia; its etiology, effects and treatment. *Can Med Assoc J*, 2007, 176: 1113-1120.
- [12] Rizos E, Mikhailidis DP. Are high-density lipoprotein and triglyceride levels important in secondary prevention: impression from the BIP and VA-HIT trials. *Int J Cardiol*, 2002, 82: 199-208.

(上接第350页)

- [6] Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol*, 1996, 27: 108-114.
- [7] Rivas-Gotz C, Khoury DS, Manolios M, et al. Time interval between onset of mitral inflow and onset of early diastolic velocity by tissue Doppler: a novel index of left ventricular relaxation: experimental studies and clinical application. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42: 1463-1470.
- [8] Ujino K, Hillis G, Hagen M. Time interval between the onset of mitral inflow and mitral annular motion to evaluate left ventricular filling pressure in patients with acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004, 17: 523.
- [9] Sohn D, Kim Y, Park Y. Clinical validity of measuring time difference between onset of mitral inflow and onset of early diastolic mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 2097-2101.
- [10] Oh JK. Echocardiography as a noninvasive Swan-Ganz catheter. *Circulation*, 2005, 111: 3192-3194.