2 型糖尿病患者糖化血红蛋白与超敏 C 反应蛋白的相关性研究*

唐振媚¹, 林芳¹, 黄群英², 蒋东培³, 邱建刚¹, 曾燕¹, 庞振瑶² (广西壮族自治区桂林市第二人民医院: 1. 内分泌科; 2. 心内科; 3. 物理诊断科 541001)

【摘要】目的 探讨 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白(HbA1c)与超敏 C 反应蛋白(hsCRP)的相关性, 以及二者对糖尿病并发症的影响。**方法** 选择 480 例 2 型糖尿病患者, 按 HbA1c 与 hsCRP 四分位数水平分为 4 组; 另选择 80 例健康者作为对照组。对所有受试对象进行生化指标及相关慢性并发症筛查。**结果** 与对照组比较, 2 型糖尿病患者 HbA1c 与 hsCRP 水平均明显升高($P < 0.05$)。相关性分析显示, HbA1c 与 hsCRP 呈正相关, 不同 HbA1c、hsCRP 四分位组间血管并发症发生率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 2 型糖尿病患者 HbA1c 与 hsCRP 水平升高, HbA1c 与 hsCRP 呈正相关, HbA1c、hsCRP 与糖尿病血管并发症相关, 控制血糖、抑制炎症可避免糖尿病血管并发症的发生。

【关键词】 2 型糖尿病; 糖化血红蛋白; 超敏 C 反应蛋白; 血管并发症

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.04.023 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)04-0487-02

糖尿病是严重危害人类健康的慢性疾病, 血管并发症是糖尿病致死、致残的主要原因。高血糖是糖尿病血管并发症的主要致病因素。糖尿病患者体内同时存在糖毒性和炎症性病变, 因此炎症被认为是糖尿病及其血管并发症的发病机制之一。炎症学说的核心观点认为: 糖尿病也是炎症性疾病, 炎症在糖尿病及其血管并发症的发生、发展中具有重要的作用^[1]。糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)水平与血糖水平具有一定的相关性, 而 C 反应蛋白(CRP)与炎症相关, 超敏 C 反应蛋白(hsCRP)水平则可反映 CRP 的微小变化。HbA1c 与 hsCRP 的相关性以及二者与糖尿病血管并发症的关系尚未完全明确。本研究针对上述内容进行了分析, 旨在进一步探讨 HbA1c 与 hsCRP 的相关性以及二者与糖尿病血管并发症的关系, 现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2011 年 10 月至 2013 年 6 月本院内分泌科收治的 2 型糖尿病(T2DM)患者 480 例纳入糖尿病组。纳入标准: 年龄 18~75 岁, 符合《2010 年版中国 2 型糖尿病防治指南》中的诊断标准^[2]。排除标准: 合并急性代谢紊乱, 如酮症酸中毒、高渗状态、乳酸性酸中毒等; 合并感染性疾病; 近期有手术及外伤病史; 合并肿瘤、血液病、自身免疫性疾病; 合并严重的肝、肾、心功能损伤; 与研究有关的临床资料或数据不完整; 存在合并感染或肿瘤等疾病的可能, 血清 hsCRP 水平超过 10 mg/L^[3]。480 例患者中, 男 252 例、女 228 例, 平均年龄(62.2±12.6)岁, 平均病程(11.4±9.7)年。选择同期于本院体检健康者 80 例纳入对照组, 男 43 例、女 37 例, 平均年龄(60.6±7.4)岁。

1.2 方法

1.2.1 一般资料检测 测量所有受试对象血压(包括收缩压和舒张压)、身高及体质量, 计算体质量指数(BMI), BMI=体质量(kg)/身高²(m²)。

1.2.2 生化指标检测 所有受试对象晚餐后禁食 10~12 h, 于次日清晨采集空腹静脉全血, 常规方法离心后分离血浆标本, 检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 小时血糖(2hPBG)、HbA1c、

总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)及 hsCRP 浓度。

1.2.3 血管病变的检查与诊断 存在下列情况之一者诊断为糖尿病大血管病变: (1)心电图和超声心动图检查确诊为临床型冠心病(如心绞痛、心肌梗死等), 冠状动脉造影确诊为冠心病; (2)头颅 CT 或 MR 检查确诊为脑梗死、脑出血; (3)多普勒超声检查显示颈动脉内膜中层厚度(IMT)≥1.1 mm, 或粥样硬化斑块形成或闭塞; (4)多普勒超声检查显示双下肢动脉血管壁内膜增厚, 且厚度不均、回声增强, 粥样硬化斑块形成或闭塞; (5)多普勒血流探测仪检测踝臂指数(ABI)≤0.9。存在下列情况之一者诊断为糖尿病微血管病: (1)眼科检查确诊为糖尿病性视网膜病变; (2)糖尿病肾脏病变(尿微量清蛋白浓度大于 30 mg/L, 24 h 尿蛋白定量检测结果大于 150 mg, 或尿清蛋白/尿 Cr 比值大于 2.5 mg/mmol。IMT 检测方法: 探测颈动脉全程后, 在分叉部冻结图像, 分别测量分叉部、分叉部近心端 1~1.5 cm 共 3 个位点的舒张末期 IMT, 以双侧颈动脉 6 个位点共 12 个检测值的均值作为 IMT。ABI 检测方法: 患者取仰卧位, 平静休息至少 5 min 后采用多普勒血流探测仪, 5 MHz 探头进行检测; 分别测量双侧肱动脉及踝动脉(或足背动脉)的收缩压; ABI 计算采用美国心脏病学会(ACC)、美国心脏学会(AHA)联合推荐的方法, 单侧 ABI=该侧踝动脉收缩压平均值/双侧肱动脉收缩压平均值, 若两侧肱动脉收缩压差值大于 10 mm Hg, 则以高值作为肱动脉收缩压, 以左、右两侧 ABI 的低值作为该患者的 ABI。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据分析和统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料相关性分析采用 Pearson 相关性分析; 显著性检验水准 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病组与对照组一般资料及生化指标检测结果比较 糖尿病组与对照组年龄、BMI、舒张压、TC、HDL、LDL 比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 糖尿病组 SBP、TG、FBG、2hPBG、

* 基金项目: 广西壮族自治区桂林市科技局科学研究与技术开发项目(20110119-4)。

HbA1c、hsCRP 水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 单因素相关分析结果 单因素相关分析显示, T2DM 患者 hsCRP 水平与 BMI、LDL、FBG、2hPBG、HbA1c 呈正相关

($P < 0.05$), 与 HDL 呈负相关 ($P < 0.05$), 与年龄、收缩压、舒张压、TC、TG 无相关性, 见表 2。

表 1 糖尿病组和对照组一般资料及生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	年龄(岁)	BMI	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	hsCRP(mg/L)	HbA1c(%)
糖尿病组	482	62.2 ± 12.6	26.1 ± 3.4	142.5 ± 21.3*	80.7 ± 11.0	3.25 ± 1.02*	8.25 ± 1.52*
对照组	80	59.6 ± 11.5	25.5 ± 3.8	125.6 ± 10.2	78.6 ± 8.4	1.12 ± 0.41	5.12 ± 0.55

续表 1 糖尿病组和对照组一般资料及生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	FBG(mmol/L)	2hPBG(mmol/L)
糖尿病组	482	5.01 ± 0.98	1.88 ± 0.65*	1.08 ± 0.32	2.85 ± 0.45	7.88 ± 2.25*	11.85 ± 3.78*
对照组	80	4.82 ± 0.82	1.52 ± 0.45	1.15 ± 0.27	2.77 ± 0.53	4.57 ± 1.12	7.08 ± 1.05

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

表 2 T2DM 患者 hsCRP 与其他指标的相关性分析

统计学指标	年龄	BMI	收缩压	舒张压	TC	TG	HDL	LDL	FBG	2hPBG	HbA1c
相关系数(r)	0.213	0.664	0.421	0.358	0.512	0.268	-0.509	0.399	0.549	0.457	0.613
P	0.082	0.012	0.133	0.079	0.088	0.126	0.009	0.002	0.025	0.004	0.021

2.3 不同 HbA1c、hsCRP 水平四分位组 T2DM 患者血管并发症发生率比较 不同 HbA1c 水平四分位组 T2DM 患者血管并发症发生率比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 48.912, P = 0.000$), 不同 hsCRP 水平四分位组 T2DM 患者血管并发症发生率比较差异有统计学意义 ($\chi^2 = 11.568, P = 0.001$), 见表 3。

表 3 不同 HbA1c、hsCRP 水平四分位组 T2DM 患者血管并发症发生率 [% (n)]

项目	第一分位组	第二分位组	第三分位组	第四分位组	χ^2	P
HbA1c	28.33(34)	42.5(51)	60.0(72)	70.0(84)	48.912	0.000
hsCRP	38.33(46)	50.0(60)	53.5(63)	60.0(72)	11.568	0.001

3 讨论

HbA1c 不仅是目前国际公认的监测糖尿病患者血糖控制水平的金标准, 而且与糖尿病慢性并发症的发生、发展密切相关^[4]。hsCRP 则是非常敏感的反映非特异性炎症的指标之一。Brownlee^[5] 提出“糖尿病并发症的统一机制”学说, 认为高血糖可导致细胞内活化氧簇 (ROS) 生成增多, ROS 作为极其重要的细胞内信使, 通过抑制三磷酸甘油醛脱氢酶的活性, 激活几乎所有已知的与糖尿病大血管和微血管并发症发生、发展有关的信号转导途径, 包括增高多元醇通路活性, 促进晚期糖基化终末产物的形成, 激活蛋白激酶 C, 增强己糖通路活性等。葡萄糖对血管的毒性作用具有细胞外和细胞内两种表现。在细胞外, 葡萄糖导致渗透压、凝血及血液流变学异常, 最终导致内皮功能损伤和炎症。在细胞内, 葡萄糖直接与蛋白、膜脂质、基因等相互作用, 间接作用于糖代谢产物, 最终形成糖基化终产物, 损伤内皮细胞, 诱发炎症, 进而导致糖尿病血管并发症的发生、发展。

本研究结果显示, 糖尿病患者 HbA1c、hsCRP 水平均明显高于健康者 ($P < 0.05$), 表明糖尿病患者中普遍存在高血糖和炎症, 而炎症可能参与了糖尿病的发生和发展。胰岛素抵抗

(IR) 是 T2DM 的主要病理改变, CRP 水平增高则可导致 IR^[6]。CRP 可介导肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素 (IL)-1、IL-6 等炎症因子的产生和释放, 而炎症因子可介导细胞内炎症信号的转导, 导致胰岛素敏感细胞内的胰岛素受体底物丝氨酸磷酸化, 抑制其酪氨酸磷酸化, 使胰岛素信号转导受阻, 从而诱发 IR。有研究表明, IR 患者血浆 CRP 水平明显升高, 随着胰岛素敏感性的改善, 血浆 CRP 水平降低^[7]。hsCRP 水平升高的糖耐量受损者糖尿病发病率较 hsCRP 水平正常者增加 2~3 倍^[8]。与本研究结果具有一致性。本研究中的相关性分析显示, hsCRP 与 HbA1c 呈正相关 ($r = 0.613, P = 0.021$), 表明 T2DM 患者 HbA1c 水平越高, 炎症越严重, 与类似报道一致^[9-11]。hsCRP 可用于评估高血糖诱导的炎症状态, 不仅可以反映高血糖负荷状态, 也是胰岛素敏感性降低的主要表现。因此, 可以推测有效控制 T2DM 患者血糖水平, 有助于减轻炎症程度; 反之, 控制炎症程度则可能有利于控制血糖水平。

无论是高血糖还是炎症, 最终均可导致糖尿病血管并发症。已有研究证实, HbA1c 与糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病和糖尿病周围神经病变等并发症密切相关^[12]。王丽哗等^[13] 进行了一项大规模前瞻性研究, 并进行了为期 38~53 个月的随访, 结果显示, 随着基线 hsCRP 水平的增高, 新发糖尿病患者心脑血管事件, 如脑梗死和心肌梗死等发病风险均逐渐增高, 表明基线 hsCRP 水平可预测糖尿病患者发生上述不良事件(疾病)的风险。本研究结果显示, 不同 HbA1c、hsCRP 水平四分位组患者血管并发症发生率比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 表明糖尿病血管并发症的发生率随 HbA1c、hsCRP 水平升高而升高, 也说明高血糖和炎症均参与了糖尿病血管并发症的发生和发展。

综上所述, T2DM 患者 HbA1c、hsCRP 水平升高, HbA1c 与 hsCRP 呈正相关, 血管并发症发生率随 HbA1c、hsCRP 水平升高而升高, 控制血糖、干预炎症有助于 T2DM 的治疗, 延缓和控制糖尿病血管并发症的发生、发展。

(下转第 490 页)

2.4 治疗后不良反应分析 38例患者在接受射频治疗后,仅出现2例红斑、1例轻度水肿,未出现水疱、瘢痕、皮肤烫伤和色素沉着等不良反应,不良反应发生率为7.9%(2/38)。

3 讨论

面部皮肤老化是皮肤衰老的重要临床表现之一。面部皮肤由相互交织的弹力纤维和胶原纤维形成网络支架。表皮层变薄,弹力纤维变性,真皮胶原纤维合成减少,自由基损伤作用增强以及免疫细胞数量减少等因素,是导致皮肤松弛、萎缩、弹性降低、皱纹出现,以及毛细血管扩张等改变的主要原因[5]。此外,基因表达调控异常和环境刺激也是引起面部皮肤老化的重要原因[6]。

随着人们对面部年轻化和美容的需求不断增加,面部年轻化技术得以不断发展和进步。目前,促进面部皮肤年轻化、改善面部皱纹的方法很多,包括手术除皱、化学剥脱、光子嫩肤、肉毒毒素注射、激光除皱、透明质酸填充等。上述方法均有一定的治疗效果,但也有各自的不足。近年来,射频技术因具有非手术操作、无侵入性等优点,在临床中的应用日益广泛[7]。

射频是一种交流变化的高频电磁波,当射频通过人体时,各种带电粒子随射频电流的电极变化产生剧烈的碰撞与运动,将电能转换为热能,使面部局部皮肤的温度迅速升高,热能刺激进而启动皮肤修复、愈合机制,促进胶原纤维的再生及重塑,随着新生胶原数量增多,其排列程度更为紧密,使皮肤松弛、老化状态得以修复,从而达到治疗效果[8]。Zelickson等[9]研究显示,皮肤经射频治疗后,I型胶原 mRNA 表达水平较未接受射频治疗的患者明显增高,并认为电热能作用不仅有助于促进胶原蛋白的收缩,也可诱发新胶原蛋白的生成,最终达到皱纹变浅及改善皮肤表面光洁度的效果。也有研究证实射频治疗对面部皮肤细小皱纹也有一定的改善作用[10]。王学艺等[3]的研究发现,采用射频治疗面部皮肤皱纹的总有效率达到100%。李倩等[4]研究认为,单极射频有助于促进面部皮肤年轻化,能显著提升面部、增加鼻唇沟深度和眉上高度。本研究结果显示,单极射频治疗皮肤老化的总有效率达到97.37%,

患者眉、面部和鼻唇沟得以有效提升,且不良反应率发生率仅为7.9%,与类似研究报道结果较为接近[3-4]。

综上所述,笔者认为单极射频治疗能显著改善面部皮肤老化患者的面部皱纹,紧缩肌肤,且不良反应少,临床效果显著。

参考文献

- [1] 褚晶晶,齐向东.射频用于面部年轻化的疗效观察[J].中华医学美容杂志,2011,17(4):283-285.
- [2] 马璞,陈小燕.射频技术在面部年轻化治疗中的应用[J].中国美容医学,2011,20(11):1773-1774.
- [3] 王学艺,余文林.射频治疗42例面部皱纹疗效观察[J].中国美容医学,2012,21(15):2001-2002.
- [4] 李倩,李俊,高艳丽,等.单极射频在面部年轻化治疗中的疗效观察[J].中国美容医学,2013,22(2):274-277.
- [5] 黄绿萍.射频紧肤术治疗面部老化60例[J].中华整形外科杂志,2013,29(2):140-142.
- [6] 谭军,吴东辉,刘东平,等.点阵CO₂激光治疗中国人面部皱纹的临床观察[J].中华医学美容杂志,2011,17(1):65-66.
- [7] 赵小忠,韩呈华,纪彦林,等.射频用于面部美容和痤疮治疗的临床观察[J].实用皮肤病学杂志,2008,1(2):89-90.
- [8] 魏宁,富秋涛,赵小忠.微等离子体射频技术治疗成熟瘢痕50例临床观察[J].激光生物学报,2012,21(5):475-478.
- [9] Zelickson BD, Kist D, Bernstein E, et al. Histological and ultrastructural evaluation of the effects of a radiofrequency-based nonablative dermal remodeling device: a pilot study[J]. Arch Dermatol, 2012, 140(2):204-209.
- [10] Narins DJ, Narins RS. Non-surgical radiofrequency face-lift[J]. J Drugs Dermatol, 2011, 2(1):495-500.

(收稿日期:2013-09-12 修回日期:2013-12-02)

(上接第488页)

参考文献

- [1] 刘树娇,唐灵,陈春莲,等.内脂素和高敏C反应蛋白与2型糖尿病大血管病变的关系[J].广东医学,2013,34(8):1254-1255.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会.2010年版中国2型糖尿病防治指南[Z].北京:中华医学会糖尿病学分会,2011.
- [3] Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: a statement for health-care professionals from the Centers for Disease Control and prevention and the American Heart Association[J]. Circulation, 2003, 107(31):499-513.
- [4] 包玉倩.糖化血红蛋白临床应用解析[J].中华糖尿病杂志,2013,5(1):11-14.
- [5] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism[J]. Diabetes, 2005, 54(31):1615-1618.
- [6] 张豫文,洪洁.炎症因子与胰岛素抵抗[J].诊断学理论与实践,2010,9(1):90-94.

- [7] Senn JJ, Klover PJ, Nowak IA, et al. Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes[J]. Diabetes, 2002, 51(12):3391-3399.
- [8] 勾忠平,李秀钧.糖尿病属慢性炎症性疾病[J].实用糖尿病杂志,2007,3(2):5-7.
- [9] 张弢,白然,张寒,等.短病程2型糖尿病患者C反应蛋白与血糖控制的相关性[J].中国糖尿病杂志,2006,14(5):372-373.
- [10] 白晶,宋杰.糖化血红蛋白与血糖、C-反应蛋白之间的关系探讨[J].临床军医杂志,2011,39(6):1195-1196.
- [11] 唐小红.糖尿病肾病的高敏C反应蛋白和糖化血红蛋白的评价[J].中外医学研究,2013,11(16):68-69.
- [12] Aldasouqi SA, Gossain VV. Hemoglobin A1c: past, present and future[J]. Ann Saudi Med, 2008, 28(14):411-419.
- [13] 王丽晔,吴寿岭,杨晓利,等.糖尿病人群中高敏C反应蛋白与新发心脑血管事件关系的前瞻性研究[J].中华心血管病杂志,2011,39(8):749-754.

(收稿日期:2013-08-12 修回日期:2013-10-29)