

2 型糖尿病患者脂联素与炎症因子相关性研究

赵 涛, 毕会民[△] (武汉大学人民医院内分泌科 430060)

【摘要】 目的 检测胰岛素抵抗 2 型糖尿病(T2DM)患者血清脂联素与炎症因子的水平并分析其相关性。**方法** 选择胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)高于 2.69 的 T2DM 患者(T2DM 组)和 HOMA-IR 为 1.00 的健康人(CON 组)作为研究对象,检测并比较两组研究对象间血清脂联素、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)和白细胞介素-18(IL-18)的差异,分析 T2DM 患者血清脂联素与炎症因子的相关性。**结果** T2DM 患者 hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 IL-18 水平均显著高于 CON 组,而脂联素和 IL-10 水平显著低于 CON 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。将 TDM 组患者血清脂联素和 hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-18 进行相关性分析,表明血清脂联素和 hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 IL-18 均呈负相关($r_s < 0, P < 0.05$),与 IL-10 呈正相关($r_s > 0, P < 0.05$)。**结论** 胰岛素抵抗 T2DM 患者处于炎症紊乱状态,血清脂联素显著低于健康人,其水平与炎症因子密切相关。

【关键词】 2 型糖尿病; 胰岛素抵抗; 脂联素; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.09.025 文章编号:1672-9455(2015)09-1243-02

Correlation between adiponectin and inflammatory factors in patients with type 2 diabetes mellitus ZHAO Tao, BI Hui-min[△] (Department of Endocrinology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

【Abstract】 Objective To examine the serum levels of adiponectin and inflammatory factors in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with insulin resistance and to analyze their correlation. **Methods** T2DM patients (T2DM group) with insulin resistance and HOMA-IR > 2.69 and healthy persons (CON group) of HOMA-IA = 1.0 were selected as the research subjects. The serum levels of adiponectin and inflammatory factors (hs-CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 and IL-18) were examined and compared between the two groups. **Results** The levels of hs-CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 and IL-18 in the T2DM group were significantly higher those in the CON group ($P < 0.05$), while the levels of adiponectin and IL-10 were lower than those in the CON group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The adiponectin in T2DM group was negatively correlated with hs-CRP, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 and IL-18 ($r_s < 0, P < 0.05$), but positively correlated with IL-10 ($r_s > 0, P < 0.05$). **Conclusion** T2DM patients with insulin resistance are in the inflammation disorder state and the adiponectin level is significantly lower than that in the healthy people. The adiponectin level is closely correlated with the inflammatory factors.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; insulin resistance; adiponectin; inflammatory cytokines

2 型糖尿病(T2DM)发病机制主要与胰岛素抵抗有关,但引起胰岛素抵抗的具体机制尚未完全明确^[1]。随着研究的深入,提示 T2DM 可能是先天性免疫和低度慢性炎症性疾病,由于免疫系统的激活导致巨噬细胞及脂肪细胞分泌多种炎症因子,引起胰岛素抵抗及分泌功能障碍,分泌的相关炎症因子包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素(IL)^[2]。脂联素是新近发现的具有抗炎和改善胰岛素抵抗等作用的细胞因子,在 T2DM 患者中水平降低,可能与其发病机制密切相关^[3]。因此,本研究旨在检测胰岛素抵抗 T2DM 患者脂联素和炎症因子水平,并研究脂联素与炎症因子的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2013 年 1 月至 2014 年 6 月在武汉大学人民医院诊治的 T2DM 患者(T2DM 组),纳入标准:(1)初次就诊,既往无糖尿病病史;(2)经临床表现、症状、空腹血糖(FPG)、口服葡萄糖耐量试验及糖化血红蛋白确诊;(3)测空腹胰岛素(FINS)水平,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = FINS/22.5e-lnFPG, HOMA-IR > 2.69 确诊为胰岛素抵抗;(4)排除合并自身免疫性疾病、肿瘤和感染性疾病;(5)近 3 个月内

未使用影响免疫功能的药物。另选择同期门诊健康体检的 HOMA-IR = 1.00 的健康人作为对照(CON 组)。T2DM 组和 CON 组研究对象一般临床资料见表 1。两组性别、年龄和体质质量指数(BMI)差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表 1 TDM 组和 CON 组研究对象一般资料对比

组别	n	性别 (男/女, n/n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)
T2DM 组	50	28/22	52.6 ± 5.1	24.4 ± 2.6
CON 组	50	30/20	52.3 ± 4.9	24.1 ± 2.5

1.2 检测指标及方法 TDM 组和 CON 组研究对象取静脉血,3 000 r/min 离心后取血清检测以下指标:(1)脂联素。脂联素采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,检测试剂为 R&D Systems 的 ELISA 试剂盒;(2)炎症因子。包括超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-18,检测方法为 ELISA。

1.3 统计学处理 采用 SigmaPlot12.0 进行统计学分析。两

组研究对象脂联素和炎症因子水平比较采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。相关分析采用 Spearman 秩相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脂联素和炎症因子对比 见表 2。T2DM 组胰岛素抵抗 T2DM 患者 hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 IL-18 水平均显著高于 CON 组,脂联素和 IL-10 水平显著低于 CON 组,差

异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 脂联素与炎症因子相关性 见表 3。将 T2DM 患者血清脂联素与 hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-18 进行相关性分析,表明血清脂联素和 hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 IL-18 均呈负相关($r_s < 0, P < 0.05$),与 IL-10 呈正相关($r_s > 0, P < 0.05$)。

表 2 T2DM 组和 CON 组研究对象脂联素和炎症因子对比($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	脂联素 ($\mu\text{g/mL}$)	hs-CRP (mg/L)	TNF- α (pg/mL)	IL-1 β (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	IL-18 (pg/mL)
T2DM 组	50	5.1 \pm 1.3	2.5 \pm 1.1	25.9 \pm 4.6	1.1 \pm 0.5	12.4 \pm 3.3	23.7 \pm 4.7	12.8 \pm 2.2	20.6 \pm 4.3
CON 组	50	8.3 \pm 2.9	0.6 \pm 0.3	5.7 \pm 2.1	0.4 \pm 0.1	3.7 \pm 1.8	8.7 \pm 3.5	16.9 \pm 2.6	9.2 \pm 2.4
<i>t</i>		7.120	11.783	28.247	9.707	16.366	18.100	8.512	16.369

表 3 T2DM 患者血清脂联素和炎症因子相关性

炎症因子	r_s	<i>P</i>
hs-CRP	-0.308	0.016
TNF- α	-0.423	0.002
IL-1 β	-0.311	0.024
IL-6	-0.271	0.001
IL-8	-0.357	0.018
IL-10	0.445	0.032
IL-18	-0.243	0.017

3 讨论

目前认为胰岛素抵抗与免疫系统激活导致炎症有关,其中脂肪细胞免疫紊乱扮演重要角色,炎症激活的巨噬细胞和脂肪细胞可合成分泌 TNF- α 和 IL 等多种炎症因子,直接参与和诱导炎症,抑制胰岛素信号传导通路^[4]。激活的炎症因子可刺激一氧化氮合成酶表达,引起骨骼肌胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能减退,同时促进炎症细胞因子的合成和分泌,最终导致 T2DM^[5]。目前发现的与 T2DM 相关的炎症因子包括 hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-18,这些炎症因子在 T2DM 患者中呈升高状态,且与胰岛素敏感指数呈负相关,进一步研究发现这些炎症因子可预测 T2DM 的发生,而抗炎治疗可预防和治疗 T2DM^[6-7]。TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 IL-18 均为促进炎症因子,自身可对胰岛细胞产生损伤,或阻遏胰岛素信号传导通路^[8];IL-10 为抑制炎症因子,其水平低下导致其抑制 TNF 和 IL 功能下降^[9]。本研究中,胰岛素抵抗 T2DM 患者血清 hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 IL-18 水平均显著高于 CON 组,IL-10 水平显著低于 CON 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),证实 T2DM 患者存在慢性炎症状态。

脂联素是新近发现的脂肪细胞分泌的细胞因子,具有增强胰岛素敏感性、抗糖尿病、抗动脉粥样硬化和抗炎等生物效应,在 T2DM 患者中呈低水平状态^[10]。此外,有研究发现,T2DM 患者脂联素水平降低,可作为预测 T2DM 发生的危险因素,其水平与 T2DM 的发生呈负相关^[11]。目前认为,脂联素通过肝脏的胰岛素敏感性和抑制肝脏的糖异生、对抗脂肪因子和脂肪酸介导的胰岛 β 细胞凋亡等发挥胰岛素增敏及 T2DM 保护作用^[12]。基于炎症与 T2DM 发病机制的关系及脂联素可具有抑制炎症的功能,推测胰岛素抵抗 T2DM 患者脂联素和炎症因子可能存在关联。本研究将 T2DM 组胰岛素抵抗

T2DM 患者血清脂联素和 hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10 和 IL-18 进行相关性分析,表明血清脂联素和 hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 IL-18 均呈负相关($r_s < 0, P < 0.05$),与 IL-10 呈正相关($r_s > 0, P < 0.05$),这些证据表明胰岛素抵抗 T2DM 患者脂联素与炎症因子密切相关。脂联素具有抑制 hs-CRP、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8 和 IL-18 产生的功能,提示胰岛素抵抗 T2DM 患者脂联素水平下降可能导致胰岛素抵抗产生及炎症因子水平升高。

脂联素被发现具有抑制炎症作用,对 T2DM 患者研究发现,脂联素可减轻炎症,其水平与血糖控制程度及血脂构成有关。目前对脂联素抑制炎症作用的具体分子机制尚未完全明确,研究发现其可抑制单核巨噬细胞内毒素诱导产生 TNF- α 和 INF- γ ,通过 cAMP 依赖途径抑制内皮细胞 NK- κ B 途径抑制 TNF- α 诱生的黏附分子表达^[13-14];上调单核巨噬细胞 IL-1 从而增加组织对基质金属蛋白酶的抑制,此外脂联素可结合 IL-1 受体直接抑制 IL-1^[15]。体外研究表明,脂联素可通过抑制血管内皮细胞趋化因子 IL-8 表达来调节血管内皮细胞的炎症^[16]。研究发现,脂联素可抑制细胞间黏附分子 1 的表达,诱导人白细胞产生抑制炎症因子 IL-10,抑制脂肪细胞脂多糖产生 IL-6^[17]。IL-18 与胰岛素抵抗密切相关,具有促进炎症及动脉粥样硬化的作用。在 T2DM 患者中,脂联素与 IL-18 呈负相关,认为低脂联素是启动慢性炎症级联的关键环节^[18]。目前认为,脂联素通过抑制成熟巨噬细胞的功能发挥抑制急性炎症作用,通过抑制粒-单系祖细胞生长抑制慢性炎症^[19]。脂联素与促进炎症因子和抑制炎症因子的关系在越来越多疾病中得到证实。本研究结果表明,胰岛素抵抗 T2DM 患者脂联素与炎症因子水平密切相关,其平衡失调可能是胰岛素抵抗 T2DM 的发病机制。

参考文献

- [1] 夏凌志,聂群,苏进.吡格列酮对 2 型糖尿病胰岛素敏感性及其抗炎作用的研究[J].检验医学与临床,2013,10(21):2862-2863.
- [2] 秦映芬,黄迪迪,周嘉,等.炎症因子与 2 型糖尿病合并代谢综合征患者亚临床动脉粥样硬化的关系[J].中华内分泌代谢杂志,2013,29(7):592-594.
- [3] 马进,张志坚,马瑞,等.2 型糖尿病患者血浆神经肽 Y、B 型钠尿肽、脂联素水平的变化[J].中国(下转第 1247 页)

感染性胰腺炎中特异性非常高。

胰蛋白酶原主要分为胰蛋白酶原-1 和胰蛋白酶原-2, 一般情况下血清胰蛋白酶原-1 浓度高于胰蛋白酶原-2, 但在急性胰腺炎时胰蛋白酶原-2 浓度明显升高, 而且尿中胰蛋白酶原-2 浓度比血清中浓度高得多。本研究两组患者胰蛋白酶原-2 在起病时都最高, 未感染者随着时间的推移浓度逐渐降低, 可能和病情逐渐好转有关^[10]。感染者随着时间的推移胰蛋白酶原-2 浓度也开始降低, 但下降幅度非常缓慢。本组表 3 结果中未继发感染组入院后第 1 天尿胰蛋白酶原-2 阳性率最高, 为 (100.00±25.00)%, 第 3 天为 (93.85±23.46)%, 第 5、7 天阳性率快速下降, 分别为 (52.83±13.21)%、(15.37±3.84)%; 继发感染组入院后第 1 天尿胰蛋白酶原-2 阳性率也为 (100.00±25.00)%, 第 3、5、7 天阳性率缓慢下降并且比较稳定, 分别为 (96.43±24.11)%、(92.75±23.19)%、(86.47±21.62)%。继发感染组尿胰蛋白酶原-2 阳性率在入院后第 5 天和第 7 天明显高于未继发感染组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。由此提示可以在患者入院第 5 天和第 7 天时根据尿胰蛋白酶原-2 的检测值来评价感染情况。

总之, 对急性胰腺炎患者及早进行尿胰蛋白酶原-2、C 反应蛋白和血清降钙素原的动态观察, 能及时发现患者的病情变化, 有助于急性胰腺炎继发感染的早期诊断, 并采取有效的治疗措施。

参考文献

[1] 袁鼎山, 黄中伟, 沈雁波, 等. 胰蛋白酶原激活肽和降钙素原早期诊断重症急性胰腺炎的价值[J]. 南通大学学报:

医学版, 2010, 23(1): 40-42.

[2] 王琦. 降钙素水平在急性胰腺炎并发感染中的诊断价值[J]. 中国实用医药, 2013, 8(5): 155-157.
 [3] 肖玉鹏. 降钙素原在急性胰腺炎诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(10): 1219-1220.
 [4] 耿明霞, 殷少华, 马杰. 不同检测指标对急性胰腺炎的早期诊断价值探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(22): 2798-2800.
 [5] 王晓平, 罗向东. 颅内感染患者降钙素原和 C 反应蛋白变化及其与预后的关系[J]. 海南医学, 2013, 24(18): 2752-2754.
 [6] 林方德. 尿胰蛋白酶原-2 快速检测在急性胰腺炎早期诊断中的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(12): 2266-2267.
 [7] 谢健敏, 卢解红, 余一海. 血清降钙素原对危重患者感染的预测价值[J]. 广东医学, 2013, 34(2): 264-265.
 [8] 曾方银, 刘杰, 张鹏, 等. 尿胰蛋白酶原-2 对急性胰腺炎早期诊断价值的系统评价[J]. 循证医学, 2010, 10(4): 212-217.
 [9] 朱鸿, 别颖路. 急性胰腺炎的 4 种常用实验室指标的评价[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(1): 119-120.
 [10] 沈国森, 徐致远. 血清降钙素原、C 反应蛋白、白细胞计数对细菌性感染的诊断价值研究[J]. 中国现代医生, 2013, 51(8): 67-69.

(收稿日期: 2014-11-06 修回日期: 2015-01-19)

(上接第 1244 页)

老年学杂志, 2013, 33(12): 2894-2895.
 [4] 高远, 唐伟, 刘超. 2 型糖尿病与炎症的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2010, 4(9): 1635-1638.
 [5] 边芳, 杨秦予, 郭桂智. 脂联素与 2 型糖尿病肾病患者内皮功能及炎症状态的关系[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(7): 1308-1309.
 [6] 葛进. 肥胖与糖尿病的炎症机制及治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(16): 2964-2966.
 [7] 咸伟, 郑航, 王素娟, 等. 血清 IL-8、IL-10 及 IL-18 水平与不同分期 2 型糖尿病肾病的关系[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(13): 2158-2160.
 [8] 王春霞, 刘阁玲, 王秋成. 2 型糖尿病患者甘露糖结合凝集素及 IL-6、IL-8、IL-17、IL-23 的变化[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(8): 1761-1762.
 [9] 徐爱晶, 陈志红, 田飞, 等. IL-10 基因对糖尿病大鼠胰岛 β 细胞凋亡的保护作用[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(4): 671-675.
 [10] 刘超. 脂联素和 2 型糖尿病相关性的研究进展[J]. 医学临床研究, 2012, 29(6): 1145-1148.
 [11] 卞丙凤, 丛丽, 章佰承. 脂联素与 2 型糖尿病合并冠心病的关系研究进展[J]. 中国临床医学, 2013, 20(5): 740-741.
 [12] 刘坤, 高志敏. 脂联素与 2 型糖尿病及其血管并发症关系的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(1): 126-129.
 [13] Zhang R, Wu J, Liu D, et al. Anti-inflammatory Effect of

Full-Length Adiponectin and Proinflammatory Effect of Globular Adiponectin in Esophageal Adenocarcinoma Cells[J]. Oncol Res, 2013, 21(1): 15-21.
 [14] Tsai JS, Wu CH, Chen SC, et al. Plasma adiponectin levels correlate positively with an increasing number of components of frailty in male elders[J]. PLoS One, 2013, 8(2): e56250.
 [15] Hung AM, Limkunakul C, Placido JS, et al. Administration of IL-1ra improves adiponectin levels in chronic hemodialysis patients[J]. J Nephrol, 2014, 27(6): 681-688.
 [16] 郭文昀, 宋耀明, 黄岚, 等. 脂联素对人脐静脉内皮细胞 MCP-1 和 IL-8 表达的影响[J]. 解放军医学杂志, 2009, 34(11): 1344-1347.
 [17] Upadhyaya S, Kadamkode V, Mahammed R, et al. Adiponectin and IL-6: mediators of inflammation in progression of healthy to type 2 diabetes in Indian population[J]. Adipocyte, 2014, 3(1): 39-45.
 [18] 陈锦凤, 陈诺琦, 石英, 等. 2 型糖尿病患者脂联素与白介素 18、胰岛素抵抗关系研究[J]. 大连医科大学学报, 2013, 35(4): 356-360.
 [19] Lee YA, Ji HI, Lee SH, et al. The role of adiponectin in the production of IL-6, IL-8, VEGF and MMPs in human endothelial cells and osteoblasts: implications for arthritic joints. [J]. Exp Mol Med, 2013, 72(3): 800-806.

(收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2015-01-19)