

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.22.023

超敏 C 反应蛋白、IL-6、TNF- α 水平与 2 型糖尿病酮症酸中毒继发感染的相关性

兰 飞,牟艳玲,首 利,苏 莹

陕西省汉中市南郑县人民医院,陕西汉中 723100

摘要:目的 探讨超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、细胞因子[白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α]水平与 2 型糖尿病酮症酸中毒(DKA)继发感染的相关性。方法 选取该院 2016 年 1 月至 2018 年 12 月收治的 60 例 DKA 继发感染患者纳入 DKA 感染组,另选取同期在该院接受治疗的 60 例 DKA 非感染患者纳入 DKA 非感染组,分别对两组患者的 hs-CRP、IL-6、TNF- α 进行检测,分析 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平与 DKA 患者继发感染的相关性。结果 与 DKA 非感染组比较,DKA 感染组患者 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平与 DKA 患者继发感染均呈相关性($r = 0.412, 0.387, 0.359, P < 0.05$)。结论 hs-CRP、IL-6、TNF- α 与 DKA 患者继发感染具有明显相关性。加强对 hs-CRP、IL-6、TNF- α 的动态监测可为临床 DKA 的防治提供更多参考依据,有利于提高医生对 DKA 继发感染患者的临床诊治水平。

关键词:超敏 C 反应蛋白; 白细胞介素-6; 肿瘤坏死因子- α ; 2 型糖尿病; 酮症酸中毒; 感染

中图分类号:R587.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)22-3315-03

Correlation between high-sensitivity C-reactive protein, IL-6, TNF- α levels and secondary infection with type 2 diabetic ketoacidosis

LAN Fei, MOU Yanling, SHOU Li, SU Ying

Nanzheng County People's Hospital, Hanzhong, Shaanxi 723100, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), cytokines (IL-6, TNF- α) and secondary infection of type 2 diabetic ketoacidosis (DKA). **Methods** Sixty cases of DKA secondary infection admitted to the hospital from January 2016 to December 2018 were selected as the DKA infection group. And other 60 cases of DKA non-infection treated in the hospital during the same period were included as the DKA non-infection group. The levels of hs-CRP, IL-6 and TNF- α in the two groups were detected. Then the correlation between hs-CRP, IL-6 and TNF- α with secondary infection in DKA patients was analyzed. **Results** The levels of hs-CRP, IL-6 and TNF- α in the DKA infection group were higher than those in the DKA non-infection group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Hs-CRP, IL-6 and TNF- α were correlated with DKA secondary infection ($r = 0.412, 0.387, 0.359, P < 0.05$). **Conclusion** The levels of hs-CRP, IL-6 and TNF- α have the correlation with DKA secondary infection. Strengthening the dynamic detection of hs-CRP, IL-6 and TNF- α can provide more reference basis for the prevention and treatment of DKA, and help to improve the clinical treatment level of DKA patients with secondary infection.

Key words: hs-CRP; IL-6; TNF- α ; type 2 diabetes mellitus; ketoacidosis; infection

2 型糖尿病在临床上较为常见,也被称为成人发病型糖尿病,占糖尿病的 90%,该病通常发病于 40 岁以后,以老年群体居多^[1]。2 型糖尿病并发症较多,糖尿病酮症酸中毒(DKA)便是其并发症之一。发病后,DKA 患者的自身免疫功能将会下降,使其受到细菌、病毒侵袭的可能性增加,容易出现全身各系统的感染,而严重感染不仅会加重病情,甚至会导致患者死亡^[2]。目前,临床主要通过检测血糖、尿糖、酮体水平等对 DKA 进行诊断,但这些检查指标对于患者是否继发感染的特异性不够理想,针对 DKA 继发感染的问题,还需进一步寻找更为有效的指标。近年的研究表明,DKA 常存在体内氧化应激增加、细胞功能受损等问题,导致免疫系统受到抑制、免疫功能降低^[3]。

在防治 DKA 继发感染时,必须要加强对机体内细胞因子的检测。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是一种常见的炎症因子,是由肝脏合成的一种出现在全身性炎症反应急性期的非特异性标志物,参与了急慢性感染的进程,具有水平变化快的特点^[4]。本研究纳入 2016 年 1 月至 2018 年 12 月本院收治的 60 例 DKA 继发感染患者和 60 例 DKA 非感染患者进行研究,通过对受检者 hs-CRP、细胞因子[白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α]的检测,以了解以上指标与 DKA 继发感染的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2016 年 1 月至 2018 年 12 月在本院接受治疗的 60 例 DKA 继发感染患者纳入 DKA 感

染组,其中男 31 例,女 29 例;年龄 38~75 岁,平均(61.27±2.37)岁;2 型糖尿病病程 2~15 年,平均(5.67±1.24)年;体质量指数(BMI)19~31 kg/m²,平均(23.68±3.26)kg/m²;空腹血糖 12~26 mmol/L,平均(18.62±3.14)mmol/L。另选取同期在本院接受治疗的 60 例 DKA 非感染患者纳入 DKA 非感染组,其中男 33 例,女 27 例;年龄 40~74 岁,平均(60.84±2.42)岁;2 型糖尿病病程 3~16 年,平均(5.78±1.31)年;BMI 19~32 kg/m²,平均(23.29±3.37) kg/m²;空腹血糖 12~26 mmol/L,平均(18.39±3.26)mmol/L。两组上述资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。DKA 继发感染判定标准:(1)明确的感染病史;(2)血培养或体液培养结果显示为阳性;(3)血常规检查提示白细胞计数升高;(4)体检或辅助检查发现明确的感染病灶^[5]。以上标准满足 2 项即可认定为感染。研究对象纳入标准:(1)均符合 DKA 的临床诊断标准;(2)年龄 20~80 岁;(3)依从性较高;(4)自愿参与并签署知情同意书;(5)经医院伦理委员会批准。排除标准:(1)合并严重器官(如心、肝、肾等)功能障碍者;(2)合并恶性肿瘤患者;(3)精神系统疾病患者及认知障碍者;(4)一般资料不全者。

1.2 方法 标本采集:于清晨空腹状态下,抽取受检者 5 mL 静脉血,EDTA 抗凝,1 500 r/min 离心处理 10 min,静置 15 min 后保存于-80℃的冰箱中待检。hs-CRP 采用超敏乳胶增强散射比浊法进行测定,使用的仪器为日本 7080E 全自动生化分析仪,试剂盒统一购自上海抚生实业有限公司;IL-6、TNF- α 采用酶联免疫吸附法测定,试剂盒均由武汉百德瑞康公司提供。全部操作严格按照试剂盒要求和相关说明执行。检测 DKA 继发感染患者和非感染患者入院时的 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平。对 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平与 DKA 患者感染的相关性进行分析。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,采用 Spearman 相关进行相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平比较 与 DKA 非感染组患者比较,DKA 感染组患者 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs-CRP(mg/mL)	IL-6(ng/mL)	TNF- α (ng/mL)
DKA 感染组	60	15.42±3.17	44.51±8.93	174.84±25.67
DKA 非感染组	60	7.31±1.53	24.13±4.26	101.23±14.69
t		17.847	15.955	19.278
P		0.000	0.000	0.000

2.2 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平与 DKA 患者继发感染的相关性分析 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平与 DKA

患者继发感染呈正相关($P<0.05$)。见表 2。

表 2 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平与 DKA 患者继发感染的相关性分析

项目	hs-CRP	IL-6	TNF- α
r	0.412	0.387	0.359
P	0.008	0.012	0.020

3 讨 论

临床数据显示,糖尿病发病后 10 年内,至少有 30%~40% 的患者会出现一种并发症^[5]。作为 2 型糖尿病的常见并发症,DKA 的发生与胰岛素明显不足导致的血糖过度升高有关,发生 DKA 后患者体内酸碱平衡被打破,同时水电解质也会发生紊乱^[6]。

hs-CRP 是血浆中的一种急性时相反应蛋白,是在全身炎症反应急性期由肝脏合成的一种非特异性标志物,也是心血管事件最强有力的预测因子之一^[7]。hs-CRP 能够反映感染等造成的机体损伤,但对于 DKA 患者的感染,该标志物是否也能作为一项敏感指标,临床并无太多研究。王丽琼^[7] 选择 2 型糖尿病 DKA 继发感染患者 52 例作为研究对象,与纳入的 30 例健康人群进行对比研究,分析 hs-CRP、细胞因子水平与患者感染的关系,结果发现 hs-CRP 与 IL-6、IL-8、TNF- α 等有较好的相关性,检测 hs-CRP 有助于对 DKA 继发感染患者的治疗效果进行动态监测。另有研究表明,IL-6、TNF- α 等细胞因子之间会形成庞大的网络,与 DKA 继发感染的发生密切相关^[8]。

本研究结果显示,DKA 非感染患者 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平明显低于 DKA 继发感染患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明 DKA 继发感染患者的 hs-CRP、IL-6、TNF- α 均保持在较高水平。本研究还发现,患者 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平与 DKA 继发感染存在明显正相关($P<0.05$)。对上述结果的原因进行分析,hs-CRP 是由体内细胞因子 IL-6 刺激产生,尽管其以一种非特异性炎症因子的形式存在,但是能够快速反映病情变化发展^[9]。将 hs-CRP 与各细胞因子作为监测指标能够最大限度地将 DKA 继发感染所涉及的相关细胞因子网络进行全面评估:首先参与炎症反应的炎症细胞主要是巨噬细胞,巨噬细胞在对病原菌进行吞噬时,也能够作为抗原呈递细胞激活 T 淋巴细胞,促使 IL-6、TNF- α 等产生,而炎症因子产生之后,可刺激机体发生免疫反应^[9]。

针对 2 型糖尿病 DKA 患者继发感染,本研究提出以下几点治疗建议:(1)严格控制血糖水平。采用小剂量胰岛素治疗,以静脉滴注的形式给药,控制滴注的速度在 5~6 U/h^[10]。患者进食后,胰岛素给药形式为皮下注射。(2)纠正酮症酸中毒。对于部分严重患者(血 pH<7.0),除了给予胰岛素治疗外,还应少量补碱,每次给予 5% 碳酸氢钠 100 mL,稀释后于 30 min 内静脉滴注。(3)感染问题的处理。尽快完成各项检查,选择抗菌作用强,对肝、肾等器官无损害或毒性较低的抗菌药物进行抗感染治疗。(下转第 3320 页)

参考文献

[1] COOK C, COLE G, ASARIA P, et al. The annual global economic burden of heart failure[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 171(3):368-376.

[2] ZHAO Y, YAN H, YANG R, et al. Status of cardiovascular health among adults in a rural area of Northwest China; results from a cross-sectional study[J]. *Medicine*, 2016, 95(28):e4245-e4249.

[3] MUKHERJI A, ANSARI U, BORGGREFE M, et al. Clinically relevant biomarkers in acute heart failure; an update[J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2017, 18(6):482-490.

[4] LEE S Y, LEE Y J, YANG J H, et al. The association between phase angle of bioelectrical impedance analysis and survival time in advanced cancer patients; preliminary study[J]. *Korean J Fam Med*, 2014, 35(5):251-256.

[5] DASILVA T K, BERBIGIER M C, RUBIN B A, et al. Phase angle as a prognostic marker in patients with critical illness[J]. *Nutr Clin Pract*, 2015, 30(2):261-265.

[6] ALVES F D, SOUZA G C, CLAUSELL N, et al. Prognostic role of phase angle in hospitalized patients with acute decompensated heart failure[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(6):1530-1534.

[7] ALVES F D, SOUZA G C, ALITI G B, et al. Dynamic changes in bioelectrical impedance vector analysis and phase angle in acute decompensated heart failure[J]. *Nutrition*, 2015, 31(1):84-89.

[8] 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2):98-122.

[9] SANTARELLI S, RUSSO V, LALLE I, et al. Usefulness of combining admission brain natriuretic peptide (BNP)

plus hospital discharge bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) in predicting 90 days cardiovascular mortality in patients with acute heart failure[J]. *Intern Emerg Med*, 2017, 12(4):445-451.

[10] SANTARELLI S, RUSSO V, LALLE I, et al. Prognostic value of decreased peripheral congestion detected by Bioelectrical Impedance Vector Analysis (BIVA) in patients hospitalized for acute heart failure; BIVA prognostic value in acute heart failure[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2017, 6(4):339-347.

[11] THOMAS E, GUPTA P P, FONAROW G C, et al. Bioelectrical impedance analysis of body composition and survival in patients with heart failure[J]. *Clin Cardiol*, 2019, 42(1):129-135.

[12] CENICCOLA G D, CASTRO M G, PIOVACARI S M, et al. Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages[J]. *Nutrition*, 2019, 62(1):25-31.

[13] MADDOCKS M, KON S S, JONES S E, et al. Bioelectrical impedance phase angle relates to function, disease severity and prognosis in stable chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Clin Nutr*, 2015, 34(6):1245-1250.

[14] LEE Y, KWON O, SHIN C S, et al. Use of bioelectrical impedance analysis for the assessment of nutritional status in critically ill patients[J]. *Clin Nutr Res*, 2015, 4(1):32-40.

[15] VISSER M, VAN VENROOIJ L M, WANDERS D C, et al. The bioelectrical impedance phase angle as an indicator of undernutrition and adverse clinical outcome in cardiac surgical patients[J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(6):981-986.

(收稿日期:2019-02-10 修回日期:2019-05-02)

(上接第 3316 页)

综上所述,hs-CRP、IL-6、TNF- α 可作为反映 DKA 继发感染的监测指标,且与 DKA 的进展有相关性。加强对 hs-CRP、IL-6、TNF- α 的动态监测,有利于提升 DKA 继发感染的诊治水平,具有较高的推广价值。

参考文献

[1] 张春林,刘刚,童强,等. 糖尿病酮症酸中毒住院患者的预后因素分析[J]. *第三军医大学学报*, 2017, 39(16):1659-1663.

[2] PEETERS E, VAN IJPEREN W J, ROBERTSON L, et al. Analysis of the safety and efficacy of diabetic ketoacidosis management in a Community General Hospital, 2001-2010; a descriptive study[J]. *Scot Med J*, 2015, 60(3):121-125.

[3] TAKEUCHI M, KAWAMURA T, SATO I, et al. Population-based incidence of diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes; medical claims data analysis in Japan[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Safe*, 2017, 27(7):526-529.

[4] 段慧,刘丽丽. 2 型糖尿病酮症或酮症酸中毒患者临床特

点分析[J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(5):170-171.

[5] 袁菁. 脂联素、高敏 C 反应蛋白与 2 型糖尿病患者视网膜病变的关系[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(17):177-178.

[6] DESAI D, MEHTA D, MATHIAS P, et al. Health care utilization and burden of diabetic ketoacidosis in the U. S. over the past decade; a nationwide analysis[J]. *Diabetes Care*, 2018:DC171379.

[7] 王丽琼. 高敏 C 反应蛋白与细胞因子检测对 2 型糖尿病酮症酸中毒患者感染关系的探讨[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(1):114-115.

[8] 陈卫香,郭莉婷,郑运江. 糖尿病酮症酸中毒患者血清中性粒细胞因子水平增高的临床意义[J]. *中国医药指南*, 2014, 12(34):51-52.

[9] 王旭东. 重视糖尿病酮症酸中毒并发症[J]. *中国临床医生杂志*, 2017, 45(1):1-3.

[10] 杜爱国. 血浆降钙素原对糖尿病酮症酸中毒患者发生感染的预测效果分析[J]. *实用医技杂志*, 2018, 25(2):179-180.

(收稿日期:2019-03-20 修回日期:2019-05-21)