

• 临床检验研究 •

探讨糖尿病前期患者血浆 IL-18、PAI-1 水平变化与胰岛素抵抗的相关性

李佩霞, 许见钊, 李志海
(广州市第十二人民医院 510620)

摘要:目的 探讨血浆白细胞介素-18(IL-18)、纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)水平变化与Ⅱ型糖尿病发病危险因素的关系。方法 设立健康人对照(NGT)组、糖耐量减低(IGT)组、空腹血糖受损合并糖耐量减低(IFG/IGT)组,每组各 100 例。测定各受试者血浆 IL-18、PAI-1、血清空腹胰岛素、空腹血糖、餐后 2 h 血糖,应用稳态模型评估法评价胰岛素抵抗(HOMA-IR)。结果 IGT 组、IFG/IGT 组血浆 IL-18、PAI-1 水平均高于 NGT 组($P<0.01$)。IFG/IGT 组血浆 IL-18、PAI-1 水平均高于 IGT 组($P<0.05$)。相关分析显示 IL-18、PAI-1 水平与空腹血糖、餐后 2 h 血糖、HOMA-IR 呈正相关($P<0.01$)。结论 血浆 IL-18、PAI-1 水平升高可能是加重糖尿病前期患者胰岛素抵抗的危险因素;在糖尿病前期,IL-18、PAI-1 可能参与了Ⅱ型糖尿病的发生、发展。

关键词:糖尿病前期; 白细胞介素 18; 纤溶酶原激活物抑制物 1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.03.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)03-0305-02

Relationship between plasma interleukin-18, plasminogen activator inhibitor-1 levels and insulin resistance in patients with pre-diabetes

Li Peixia, Xu Jianchao, Li Zhihai

(Guangzhou Twelfth People's Hospital, Guangzhou 510620, China)

Abstract: **Objective** To investigate the association between risk factors of type 2 diabetes and the changes of plasma interleukin-18(IL-18), plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) levels. **Methods** Healthy control(NGT) group ($n=100$), impaired glucose tolerance(IGT) group ($n=100$) and impaired fasting glucose combination impaired glucose tolerance(IFG/IGT) group ($n=100$) were enrolled. The concentrations of fasting plasma IL-18, PAI-1 and serum fasting insulin(FINS), fasting blood glucose(FBG), plasma blood glucose(PBG) 2 h after meal were detected. Insulin resistance (IR) index was estimated by HOMA. **Results** The concentrations of plasma IL-18, PAI-1 in IGT group and IFG/IGT group were obviously increased than those in NGT group ($P<0.01$). The concentrations of plasma IL-18, PAI-1 in IFG/IGT group were obviously increased than those in IGT group ($P<0.05$). The correlation analysis showed that the concentrations of plasma IL-18 and PAI-1 levels were positively correlated with FBG, PBG and HOMA-IR ($P<0.01$). **Conclusion** The increase of plasma IL-18 and PAI-1 level might be risk factors of HOMA-IR in patients with pre-diabetes. The changes of plasma IL-18 and PAI-1 level in patients with pre-diabetes might be involved in the pathogenesis and development of type 2 diabetes.

Key words: pre-diabetic state; interleukin-18; plasminogen activator inhibitor-1

糖尿病前期是介于健康与糖尿病之间的特殊状态,是Ⅱ型糖尿病发展过程中的过渡状态,是血糖升高但未达到Ⅱ型糖尿病诊断标准的糖代谢异常阶段,糖耐量减低(IGT)、空腹血糖受损合并糖耐量减低(IFG/IGT)均属于糖尿病前期阶段。IGT发病机制已有研究报道,是以胰岛素抵抗(IR)为主,机体对胰岛素不敏感,机体为克服 IR 而引起血糖升高。白细胞介素-18(IL-18)是一种作用强大的前炎症细胞因子,已有研究报道 IL-18 可通过促进炎症因子的产生引起 IR^[1-2]。纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)是纤溶系统的主要生理抑制剂,已报道Ⅱ型糖尿病患者血糖不断升高时,PAI-1 水平也会不断升高^[3]。目前针对糖尿病前期此类特殊人群血浆 IL-18、PAI-1 水平变化的研究少见报道,本研究通过检测糖尿病前期患者血浆 IL-18、PAI-1 水平,旨在探讨二者与 IR 之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 设立单纯 IGT 组、IFG/IGT 及空腹血糖及糖耐量均正常的健康人对照(NGT)组,各组均检测 100 例;各组平均年龄(50 ± 7)岁;各研究组研究对象按照 2003 年国际糖尿病委员会提出的糖尿病前期诊断标准要求选择。各研究组和对照组在年龄、性别、体质量指数(BMI)等方面差异无统计学

意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象未服用影响糖代谢或胰岛素代谢的药物,无自身免疫性疾病史,试验前 1 个月内无急性慢性感染。

1.2 方法 测量被检者身高、体重并计算 BMI。测定各受试者空腹血糖(FBG)、空腹胰岛素(FINS)及血浆 IL-18、PAI-1 水平,并测定餐后 2 h 血糖(PBG)。应用稳态模型评估法(HOMA)评估 HOMA-IR 指数,作为衡量 IA 的指标, $HOMA-IR = (FBG \times FINS) / 22.5$,并取自然对数。血糖用全自动生化分析仪测定,FINS 用全自动化学发光免疫分析仪测定,IL-18、PAI-1 用酶标仪酶联免疫吸附 ELISA 法测定,制定出完整的原始记录方案,并做好质量控制工作。

1.3 统计学处理 应用 SPSS13.5 统计软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间各指标均值的比较采用单因素方差分析,相关性分析采用 Pearson 直线相关分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组检测指标比较 IGT 组、IFG/IGT 组血浆 IL-18、PAI-1 水平均高于 NGT 组($P<0.01$),IFG/IGT 组血浆 IL-18、PAI-1 水平均高于 IGT 组($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组检测指标测定结果(±s)

组别	<i>n</i>	FBG (mmol/L)	PBG (mmol/L)	FINS (μmol/L)	IL-18 (μmol/L)	PAI-1 (ng/L)	HOMA-IR (mg/L)
NGT	100	4.30±0.40	5.22±0.48	6.45±2.31	107.51±65.32	8.47±4.96	0.90±0.45
IGT	100	5.51±0.48	9.51±0.78	10.77±2.74	209.74±72.15◆	19.75±4.60◆	1.95±0.61◆
IFG/IGT	100	6.50±0.45	9.90±0.73	12.58±2.62	289.66±63.52◆▲	28.43±5.16◆▲	2.70±0.65◆

◆: $P<0.01$, 与 NGT 组比较; ▲: $P<0.05$, 与 IGT 组比较。

2.2 IL-18、PAI-1 水平与其他因素的相关性分析 Pearson 相关分析显示 IL-18 水平与 FBG、PBG、HOMA-IR 呈正相关, r 值分别为 0.450、0.488、0.576($P<0.01$)。PAI-1 也与 FBG、PBG、HOMA-IR 呈正相关, r 值分别为 0.385、0.417、0.492 ($P<0.01$)。

3 讨 论

慢性低度炎性反应在Ⅱ型糖尿病的发生、发展中的作用越来越受到人们的重视, 糖尿病前期已存在 IR, 越来越多的证据表明炎症在 IR 和胰岛 β 细胞损伤的发生过程中起着至关重要的作用, 当糖尿病前期患者出现 IR 不断加重且胰岛 β 细胞功能逐渐下降时会发展成Ⅱ型糖尿病。炎症在 IR 发生、发展中的作用已成为近期研究的热点。IL-18 是一种作用强大的前炎症细胞因子, 主要由活化的巨噬细胞产生, 已有研究表明 IL-18 在炎症级联反应中具有中心地位, 且Ⅱ型糖尿病患者 IL-18 较健康人对照组显著升高, 是与 IR 有关的炎性细胞之一, 参与了Ⅱ型糖尿病的发生和发展^[4-6]。IL-18 引起 IR 的可能机制有以下几个方面: (1) 受 IL-18 激活的一系列激酶干扰了胰岛素受体底物-1 的酪氨酸磷酸化, 从而减弱了胰岛素信号的传导; (2) IL-18 可能通过抑制葡萄糖转运蛋白-4 (GLUT-4) 表达而抑制了胰岛素刺激的葡萄糖转运; (3) IL-18 还可能通过促进炎症因子的产生引起 IR, 另一方面可以通过诱发炎症因子生成而间接引起胰岛 β 细胞功能受损, 进而参与了Ⅱ型糖尿病的发生和发展^[7-8]。

正常生理情况下, 人体纤溶和抗纤溶过程处于动态平衡状态, PAI-1 是纤溶系统的主要生理抑制剂, 已有研究报道Ⅱ型糖尿病患者血浆 PAI-1 活性增高, 存在高凝状态及纤溶蛋白溶解异常。Ⅱ型糖尿病患者在血糖显著升高或糖耐量逐渐下降时, PAI-1 水平也会逐渐升高, 表明在糖耐量减低状态下已存在纤溶异常, 且随着Ⅱ型糖尿病的进程发展而逐渐加重^[9-10]。在糖尿病前期阶段已出现 IR, 并导致血糖升高, 其中 IR 是Ⅱ型糖尿病的根本病理生理缺陷, 改善 IR 是预防Ⅱ型糖尿病的重要措施。PAI-1 具有调节纤溶系统生理功能的作用, 血浆中的 PAI-1 主要来源于血管内皮细胞, 并释放入血液循环, 同时血管内皮细胞亦合成并释放 PAI-1, IR 的发病机制与胰岛素受体后信号传导障碍密切相关, 最终导致内皮功能失调, 已有研究报道内皮功能紊乱的严重程度和 IR 呈平行递增的关系。血管内皮细胞功能及纤溶系统生理功能异常贯穿于Ⅱ型糖尿病发展的始终^[11-12]。

综上所述, IL-18、PAI-1 是加重糖尿病前期患者 IR 的危险因素, 糖尿病前期患者随着血浆 IL-18、PAI-1 水平升高会不断加重 IR 引起血糖水平升高, 糖尿病前期患者血浆 IL-18、PAI-1 水平的变化可作为Ⅱ型糖尿病发生发展的预测指标, 因此应引起足够重视并尽早对糖尿病前期患者进行对症干预, 做好预防或治疗工作, 尽早改善 IR, 降低 IL-18、PAI-1 水平。

参考文献

[1] 李秀均, 邹云红. 糖尿病是一种炎症性疾病[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, (19): 251-253.

[2] Esposito K, Marfella R, Giugliano D. plasma interleukin-18 concentrations are elevated in type 2 diabetes [J]. Diabetes Care, 2004, 27 (1): 272.

[3] 苏钦峰, 赵玉兰. 2 型糖尿病患者纤溶系统的变化与心血管病变的相关性研究[J]. 医药论坛杂志, 2007, 28 (11): 34-36.

[4] 邹军, 肖常青, 潘梅林. 不同糖代谢人群炎症因子水平变化及其与胰岛素抵抗的关系[J]. 广西医科大学学报, 2007, 24(5): 732-734.

[5] 杨国华, 郭晖, 刘艳. 白细胞介素-18 与糖尿病及其并发症的关系[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28 (22): 2281-2283.

[6] 赵星, 方洁. 不同糖耐量人群血浆 IL-18 水平与胰岛素抵抗的相关性[J]. 贵阳医学院学报, 2009, 34(4): 399-401.

[7] Bruun JM, Stallknecht B, Helge JW, et al. Interleukin-18 in plasma and adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and Weight Loss [J]. Eur J Endocrinol, 2007, 157(4): 465-471.

[8] 刘宇春, 沈志祥. 运动、糖尿病、t-PA 与 PAI-1[J]. 牡丹江医学院学报, 2008, 29(5): 60-61.

[9] Basta G, Schmidt Am, De Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications for accelerated atherosclerosis in diabetes[J]. Cardiovasc Res, 2004, 63(4): 582-592.

[10] 商永芳, 姚民秀, 王会玲, 等. 不同血糖状态下血清超敏 C 反应蛋白、纤溶酶原激活物抑制物-1 水平的变化及与胰岛素抵抗的关系[J]. 临床内科杂志, 2010, 27(4): 270-272.

[11] 盛宏光, 邱凌, 黄薇, 等. 葛根素对 2 型糖尿病 VWF、t-PA 及 PAI-1 含量的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(19): 559-560.

[12] 梁文娜, 李灿东, 李西海, 等. 糖尿病肾病患者血和尿 t-PA、PAI-1 变化的研究[J]. 长春中医药大学学报, 2009, 25(1): 34-35.

(收稿日期: 2011-10-09)

参数与统计量

描述总体特征的数值为参数, 通常是未知的, 一般用希腊字母表示, 如 μ 、 σ 、 π 等。描述样本特征的数值为统计量, 是已知的或可计算获得的, 用英文字母表述, 如 S 、 P 等。从总体中随机抽样可获得样本, 以样本为基础、通过统计推断(参数估计、假设检验)可获得对总体的认识。