

• 论 著 •

# C 反应蛋白、肿瘤坏死因子、白细胞介素及胰岛素样生长因子检测在 2 型糖尿病患者中的意义

闫红娟<sup>1</sup>, 陈 涛<sup>2△</sup>

(1. 甘肃省平凉市人民医院检验科 744000; 2. 甘肃省康复中心医院检验科, 兰州 730000)

**摘 要:**目的 探讨 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6(IL-6)及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)检测在 2 型糖尿病患者中的意义。方法 选取 2013 年 2 月至 2015 年 3 月在甘肃省平凉市人民医院就诊的 2 型糖尿病患者患者 60 例为观察组,选取该院同期体检健康者 60 例为对照组,检测两组空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hBG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平及 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IGF-1 的变化,分析 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IGF-1 与 FBG、FINS、HbA1c 的相关性。结果 观察组 FBG、2 hBG、HbA1c 水平显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组 FINS 水平显著低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IGF-1 水平分别为  $(8.46 \pm 2.45)$  mg/L、 $(18.56 \pm 4.23)$  ng/L、 $(13.53 \pm 3.24)$  pg/L、 $(125.33 \pm 23.14)$  ng/L,显著高于对照组 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IGF-1 水平,分别为  $(3.23 \pm 1.02)$  mg/L、 $(11.25 \pm 3.01)$  ng/L、 $(7.24 \pm 1.78)$  pg/L、 $(98.45 \pm 18.56)$  ng/L,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 与 FBG、FINS、HbA1c 呈正相关;IGF-1 与 FBG、HbA1c 呈负相关。结论 通过检测 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IGF-1 的水平可为 2 型糖尿病的诊断提供依据并为 2 型糖尿病患者的治疗提供思路。

关键词: C 反应蛋白; 肿瘤坏死因子; 白细胞介素; 胰岛素样生长因子

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.03.021

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2017)03-0344-03

## Significance of detecting level of CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IGF-1 in patients with type 2 diabetes mellitus

YAN Hongjuan<sup>1</sup>, CHEN Tao<sup>2△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Pingliang Municipal People's Hospital, Pingliang, Gansu 744000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Gansu Provincial Rehabilitation Central Hospital, Lanzhou, Gansu 730000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the significance of detecting the level of CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IGF-1 in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Sixty patients with T2DM in the Pingliang Municipal People's Hospital from February 2013 to March 2015 were selected as the observation group And contemporaneous 60 individuals undergoing healthy physical examination were selected as the control group. The levels of FBG, 2 hBG, FINS, HbA1c, CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IGF-1 were detected in these two groups. The correlation between CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IGF-1 with FBG, FINS and HbA1c were analyzed. **Results** The levels of FBG, 2 hBG and HbA1c in the observation group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The FINS level in the observation group was significantly lower than that in the control group, the difference has statistically significant ( $P < 0.05$ ). The levels of CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IGF-1 in the observation group were  $(8.46 \pm 2.45)$  mg/L,  $(18.56 \pm 4.23)$  ng/L,  $(13.53 \pm 3.24)$  pg/L and  $(125.33 \pm 23.14)$  ng/L respectively, which were significantly higher than  $(3.23 \pm 1.02)$  mg/L,  $(11.25 \pm 3.01)$  ng/L,  $(7.24 \pm 1.78)$  pg/L and  $(98.45 \pm 18.56)$  ng/L in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). CRP, TNF- $\alpha$  and IL-6 were positively correlated with FBG, FINS and HbA1c; IGF-1 was negatively correlated with FBG and HbA1c. **Conclusion** Detecting the CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6 and IGF-1 levels can provide a basis for the diagnosis of T2DM and thinking for its treatment.

**Key words:** C-reactive protein; tumor necrosis factor; interleukin; insulin-like growth factor

随着人们生活方式转变,近年来,糖尿病的发病率逐年上升,严重威胁到人们的健康。糖尿病分为 1 型和 2 型,这两种类型表现为人体内胰岛素分泌不足、存在机体胰岛素抵抗<sup>[1]</sup>。相关报道指出,细胞因子介导的炎症反应可能与 2 型糖尿病的发病机制相关。而作为多功能的细胞因之一的肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )直接或间接导致炎症的发生<sup>[2]</sup>。有学者就提出,C 反应蛋白(CRP)、TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-6(IL-6)及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)水平变化可能和糖尿病有一定关系<sup>[3]</sup>,但有关 2 型糖尿病与这些因素水平的变化却未见报道。甘肃省平凉市人民医院检测两组 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IGF-1 水平,以期得出这些指标与 2 型糖尿病的关系,为 2 型糖尿病的诊断与治疗提供新思路,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 2 月至 2015 年 3 月甘肃省平凉市人民医院就诊的 60 例 2 型糖尿病患者作为观察组,观察组男性 34 例,女性 26 例,年龄 46~75 岁,病程 2~5 年。观察组符合 1999 年世界卫生组织(WHO)制定的 2 型糖尿病诊断标准<sup>[4]</sup>:空腹血糖(FBG) $>7.0$  mmol/L,餐后 2 h 血糖(2 hBG) $>11.1$  mmol/L。所有入选患者均为初诊且入院前未经过降糖治疗,无严重心肝肾疾病和糖尿病慢性并发症,无相关内分泌疾病。另选取本院同期体检健康者 60 例作为对照组,其中男性 36 例,女性 24 例,年龄 45~73 岁,病程 2~5 年。本研究经过本院伦理委员会同意,并与参与研究者签署知情书。观察组与对照组性别、年龄及病程等一般资料比较差异无统计学意义

( $P>0.05$ )。两组腰臀比(WHR)和体质质量指数(BMI)比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组临床资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	性别(男/女, <i>n</i> / <i>n</i> )	平均年龄(岁)	平均病程(年)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	WHR
观察组	60	34/26	52.4±7.4	3.5±2.1	28.2±3.25	0.95±0.05
对照组	60	36/24	53.3±7.5	3.6±2.3	22.8±2.21	0.79±0.07
$\chi^2/t$		2.133 3	0.661 7	0.248 7	10.642 7	14.407 2
<i>P</i>		0.144 1	0.509 5	0.804 0	0.000 0	0.000 0

**1.2 方法** 两组研究对象空腹 10 h 后在安静状态下采静脉血 5 mL,置于含有抗凝液的试管中,常温下将试管放入离心机(TD-500,上海赵迪生物科技有限公司)5 000 r/min 离心 10 min 后取上层血清。FBG、2 hBG 测定采用己糖激酶法,仪器采用半自动生化分析仪(MD-100,上海益联医学仪器发展有限公司),试剂盒(批号:20140315;生产厂家:上海远慕生物科技有限公司)。空腹胰岛素(FINS)测定采用化学发光免疫分析法。糖化血红蛋白(HbA1c)采用高效液相层析法,仪器使用供应实验室用液相色谱仪(LC-3000,滕州瑞普分析仪器有限公司)。IGF-1、IL-6 采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定(ELISA),包被抗人 IGF-1 抗体、IL-6 抗体与受试者血清中 IGF-1、IL-6 进行结合,加入酶标抗体,形成复合物,在与底物的相互作用下,发生显色反应。调整波长 450 nm,用酶标仪(DNM-9602A,北京普朗仪器有限公司)测定吸光度,通过对照标准曲线,计算得出样本 IGF-1 和 IL-6 水平。TNF- $\alpha$  水平则采用平衡放射免疫法测定。仪器使用放射免疫计数器(GC120,上海五久自动化设备有限公司)放射免疫试剂盒(批号:20140305,生产厂家:上海远慕生物科技有限公司)。采用免疫比浊法测定血清 CRP 水平。仪器使用全自动生化分析仪(ES-200,南京颐兰贝生物科技有限责任公司)免疫比浊法试剂盒(批号:20140315;生产厂家:上海远慕生物科技有限公司)。

**1.3 观察指标** 观察两组 FBG、2 hBG、FINS、HbA1c、CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IGF-1 的水平检测结果,进行比较分析。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS18.0 统计软件进行分析,计量资料用  $\bar{x}\pm s$  来表示,采用 *t* 检验,两者间的相关性分析采用直线相关性分析, $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 两组 FBG、2 hBG、FINS、HbA1c 水平比较** 观察组 FBG、2 hBG、FINS、HbA1c 的水平分别为(7.23±3.22)mmol/L、(17.25±6.01)mmol/L、(7.45±5.16)%,显著高于对照组水平,分别为(5.46±0.45)mmol/L、(6.56±0.73)mmol/L、(5.33±0.44)%,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组 FINS 水平[(7.24±5.18)mU/L]显著低于对照组 FINS 水平[(12.53±2.44)mU/L],差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组 FBG、2 hBG、FINS、HbA1c 比较分析( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	FBG (mmol/L)	2 hBG (mmol/L)	FINS (mU/L)	HbA1c (%)
观察组	60	7.23±3.22	17.25±6.01	7.24±5.18	7.45±5.16
对照组	60	5.46±0.45	6.56±0.73	12.53±2.44	5.33±0.44
<i>t</i>		4.216 9	13.677 2	7.156 3	137.528 9
<i>P</i>		0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0

**2.2 两组 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IGF-1 水平比较** 观察组 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IGF-1 水平分别为(8.46±2.45)mg/L、(18.56±4.23)ng/L、(7.24±1.78)pg/L、(125.33±23.14)ng/L,显著高于对照组,分别为(3.23±1.02)mg/L、(11.25±3.01)ng/L、(13.53±3.24)pg/L、(98.45±18.56)ng/L,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 两组 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IGF-1 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	CRP (mg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IL-6 (pg/L)	IGF-1 (ng/L)
观察组	60	8.46±2.45	18.56±4.23	13.53±3.24	125.33±23.14
对照组	60	3.23±1.02	11.25±3.01	7.24±1.78	98.45±18.56
<i>t</i>		15.265 2	10.906 6	13.179 7	7.019 1
<i>P</i>		0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0

**2.3 CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IGF-1 与 FBG、FINS、HbA1c 相关性** CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 与 FBG、FINS、HbA1c 呈正相关( $r=0.124, P=0.042$ ); IGF-1 与 FBG、HbA1c 呈负相关( $r=0.107, P=0.032$ )。

3 讨 论

近年来,由于人们不合理的饮食结构和习惯,以及生活规律的紊乱,导致糖尿病在人群中呈现高发的趋势,直接威胁到人们身体健康<sup>[5]</sup>。相关报道指出,细胞因子介导的炎性反应可能与 2 型糖尿病的发病机制相关<sup>[6]</sup>。

糖尿病是一种由于胰岛素分泌缺陷或胰岛素作用障碍所致的以高血糖为特征的代谢性疾病,其主要临床表现为高血糖、体内胰岛素抵抗导致的胰岛素分泌不足或过量。WHO 就把 FBG、2 hBG 作为糖尿病诊断标准。本研究观察组 FBG、2 hBG 水平分别为(7.23±3.22)、(17.25±6.01)mmol/L,显著高于对照组的(5.46±0.45)、(6.56±0.73)mmol/L,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。而有关研究表明,糖尿病患者 FBG、2 hBG、FINS、HbA1c 这些指标的变化可能与细胞因子导致的炎性反应有关<sup>[7]</sup>。

目前认为 2 型糖尿病可能是有细胞炎性因子介导造成的炎性反应,这种炎性反应属于免疫性疾病的范畴,其炎性反应可能在 2 型糖尿病的发病和发展机制上起到媒介作用<sup>[8]</sup>。CRP 是人体肝脏产生的一种急性期蛋白,这种蛋白主要是机体组织在损伤和各种炎症刺激后才产生的。相当多的证据表明 CRP 是预测 2 型糖尿病的一种危险因子,而且 CRP 的过度表达可能与 2 型糖尿病表现的胰岛素对抗有着密切联系<sup>[9]</sup>。本院研究发现,2 型糖尿病患者 CRP 水平显著高于健康者,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),这表明 2 型糖尿病可能和 CRP 水平有联系。而 IL-6 和 TNF- $\alpha$  对 CRP 具有调节控制作用。IL-

6 是一种人体内多种细胞产生的具广泛生物活性的细胞因子, IL-6 的过度释放可影响机体免疫表达, 使得人体内胰岛素对抗而胰岛素对抗则是 2 型糖尿病的表现<sup>[10]</sup>。本研究结果显示, IL-6 水平表达可能和 2 型糖尿病相关。TNF- $\alpha$  是一种由激活的巨噬细胞产生的具有多种生物功能的细胞因子<sup>[11]</sup>。它能够介导胰岛素受体使之成为胰岛素受体的抑制剂, 从而抑制 IRS-1 的酪氨酸磷酸化。而 IRS-1 在胰岛素信号传递中有着重要作用, 因此 TNF- $\alpha$  的过度表达会介导胰岛素抵抗。本研究结果发现, TNF- $\alpha$  水平表达可能和 2 型糖尿病相关。

2 型糖尿病是胰岛素表现为机体存在胰岛素抵抗。人体内胰岛素抵抗发生时, 处于游离 IGF-1 通过影响外周组织对葡萄糖的摄取来维持正常血糖<sup>[12-13]</sup>。IGF-1 通过与肌肉组织中 IGF-1 受体结合转导成相关生物信号, 通过同受体结合后能够作用于靶细胞, 发挥胰岛素样作用。它还能够促进有丝分裂, 对细胞分化有诱导作用, 在预防胰岛素抵抗中起重要作用。在人体内胰岛素抵抗时, 胰岛素水平上升, 使肝脏合成和释放更多 IGF-1, 对体内胰岛素敏感性有增强作用<sup>[14-15]</sup>。本研究发现, IGF-1 水平表达可能和 2 型糖尿病相关。IGF-1 与 FBG、HbA1c 呈负相关, 这与其他学者报道结果一致。

综上所述, CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 IGF-1 的水平具有相关关系, 研究这些因素与 2 型糖尿病的关系, 对研究糖尿病及其并发症的发生、发展及治疗都具有重要意义。

参考文献

[1] 谭丽艳,徐海波,谭丽萍,等.新诊断 2 型糖尿病患者血清 nesfatin-1 及 apelin 与胰岛素抵抗的关系研究[J].中国全科医学,2013,16(5):493-495.

[2] 吴小秋,罗玉韵,徐进华,等.2 型糖尿病中医体质特点及与胰岛素抵抗、分泌的关系[J].广州中医药大学学报,2013,30(3):312-315.

[3] Strings S,Ranchod YK,Laraia B,et al.Race and sex differences in the association between food insecurity and type 2 diabetes[J].Ethn Dis,2016,26(3):427-434.

[4] 钱荣立.关于糖尿病的心诊断标准与分型[J].中国糖尿病杂志,2000,8(1):6.

[5] 张雅中,房辉,田金莉,等.2 型糖尿病家系胰岛素抵抗与血清抵抗素水平的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2012,22(1):42-44.

(上接第 343 页)

RBP 检测对糖尿病患者早期肾损伤的诊断意义[J].海南医学院学报,2015,21(2):203-205.

[2] 史喜苗,孟宪杰,王毅刚,等.糖尿病肾病尿蛋白标记物的临床意义以及中药的干预作用[J].中国中药杂志,2014,39(14):2589-2594.

[3] 周蓓,陈学峰,杭宇,等.血清胱抑素 C 在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的临床价值探讨[J].中华全科医学,2014,12(9):1379-1381.

[4] 鲁丹,陈丽芳,蔡洁丹.尿 RBP、NAG 联合血清 CysC 检测在 2 型糖尿病早期肾损伤中的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2016,37(7):928-929.

[5] 周吕蒙.血清胱抑素 C 联合尿微量白蛋白和视黄醇结合蛋白对早期糖尿病肾病的诊断价值[J].临床医药实践,2013,22(5):361-363.

[6] 武银铃,叶小珍,卢斌,等.2 型糖尿病患者视网膜病变与血清 IGF-1-1 的相关性研究[J].医学研究生学报,2014,27(2):163-165.

[7] Htike ZZ,Yates T,Brady EM,et al.Rationale and design of the randomised controlled trial to assess the impact of liraglutide on cardiac function and structure in young adults with type 2 diabetes(the LYDIA study)[J].Cardio-vasc Diabetol,2016,15(1):102.

[8] 陈海燕,宝轶,叶菲,等.老年 2 型糖尿病患者 IGF-11 及胱抑素 C 与糖尿病肾病的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(4):342-345.

[9] 曹宏,黄德芳,孙道崎,等.2 型糖尿病患者血清 IGF-1、IGFBP-3 水平与结直肠癌的关系[J].江苏医药,2015,41(13):1577-1578.

[10] 张月华,周嘉强.老年 2 型糖尿病白细胞介素-6、C 反应蛋白、血管内皮生长因子与大血管病变的相关性[J].中国老年学杂志,2015,20(20):5796-5798.

[11] 张黎明,高凌.炎症细胞因子在 2 型糖尿病发病机制中的研究进展[J].重庆医学,2016,45(8):1113-1116.

[12] 张艳红,冯明.老年 2 型糖尿病合并代谢综合征患者血清抵抗素水平与胰岛素抵抗的关系研究[J].中国全科医学,2012,15(2):167-169.

[13] Salinero-Fort M,Burgos-Lunar C,Lahoz C,et al.Performance of the finnish diabetes risk score and a simplified finnish diabetes risk score in a Community-Based, Cross-Sectional programme for screening of undiagnosed type 2 diabetes mellitus and dysglycaemia in Madrid, Spain; the SPREDIA-2 study[J].PLoS One,2016,11(7):158489.

[14] Razavian N,Blecker S,Schmidt AM,et al.Population-Level prediction of type 2 diabetes from claims data and analysis of risk factors[J].BIG DATA,2015,30(4):277-287.

[15] 陈瑜,南映瑜,叶果,等.2 型糖尿病患者血浆 IGF-1-1 水平研究[J].重庆医学,2013,42(20):2330-2331.

(收稿日期:2016-09-08 修回日期:2016-10-28)

[6] 钟巧玲.尿液联合检测对早期诊断糖尿病肾病的临床意义[J].中国卫生检验杂志,2016,17(4):532-533.

[7] 杨春杰,隋晓婵,曹贵文,等.血清视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 联合检测在妊娠期糖尿病早期肾病诊断中的价值[J].中国妇幼保健,2015,30(2):205-206.

[8] 陈越.Cys-C 联合 RBP 诊断早期糖尿病肾病的临床价值[J].中华全科医学,2015,13(2):323-324.

[9] 付小国,卢爱国,唐艳兰,等.视黄醇结合蛋白和血清胱抑素 C 以及同型半胱氨酸在糖尿病肾损伤患者中的检测意义[J].中国当代医药,2015,12(12):133-135.

[10] 王中东,黄麦华.联合检测血清 CYSC/RBP、尿 NAG 及 MALB 在糖尿病与高血压患者早期肾损伤中的临床应用[J].标记免疫分析与临床,2015,22(11):1110-1112.

(收稿日期:2016-09-02 修回日期:2016-10-22)