

• 论 著 •

糖尿病合并肝脏损害患者胰岛素、C 肽和血糖水平变化及临床意义研究

张广清¹, 林学壬², 葛晶晶¹

(清远市妇幼保健院:1. 检验科;2. 消化内科, 广东清远 511515)

摘 要:目的 探讨胰岛素、血糖及 C 肽联合检测对糖尿病合并肝脏损害的早期诊断价值。方法 选取 2014 年 1 月至 2016 年 1 月该院收治的 120 例糖尿病患者分为糖尿病合并肝脏损害组(观察 1 组)53 例和糖尿病肝功能正常组(观察 2 组)67 例。另取同期在该院体检健康者 50 例作为对照组。检测各组患者空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、餐后胰岛素(P2INS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、C 肽(CP)、餐后 2 hC 肽(P2CP)水平,并分析各指标与肝脏损害的相关性。结果 观察 1 组和观察 2 组 FBG、2 hPG、HbA1c、FINS、P2INS、HOMA-IR、CP、P2CP 水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察 1 组各指标水平高于观察 2 组,比较差异有统计学意义($P<0.05$);相关性分析显示糖尿病合并肝脏损害与 FBG、2 hPG、HbA1c、FINS、P2INS、CP、P2CP 均呈正相关(r 值分别为:0.274、0.190、0.220、0.230、0.195、0.083、0.289、0.724, $P<0.05$)。结论 胰岛功能、血糖代谢在糖尿病合并肝脏损害的发病中起到重要作用,3 种指标联合检测有助于早期诊断糖尿病合并肝脏损害。

关键词:胰岛素; C 肽; 血糖; 糖尿病; 肝损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.23.030

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)23-3303-03

Study on the changes of insulin, C peptide and blood glucose levels in diabetic with liver damage patients and its clinical significance

ZHANG Guangqing¹, LIN Xueren², GE Jingjing¹

(1. Department of Laboratory; 2. Department of Gastroenterology, Qingyuan Maternal and Child Health Hospital, Guangdong, Qingyuan 511515, China)

Abstract: **Objective** To explore the early diagnosis value of insulin, C peptide, blood glucose detection in diabetic patients with liver damage. **Methods** A total of 120 cases of diabetic patients were selected from January 2014 to January 2016, all of them were divided into 53 cases of diabetes mellitus complicated with liver injury group (Study Group 1) and 67 cases of diabetes with normal liver function group (Study Group 2), and 50 cases healthy people in the same period were selected as the control group. fasting blood glucose (FBG), 2 Hours Postprandial Blood Glucose (2hPG), Glycosylated Hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS), 2 h postprandial fasting insulin (P2INS), homeostasis model assessment-insulin resistance index (HOMA-IR), c-peptide (CP) and (2 hour postprandial fasting C peptide) P2CP levels of every group were detected, and the correlation with indexes and liver damage was analyzed. **Results** FBG, 2hPG, HbA1c, FINS, P2INS, HOMA-IR, CP, P2CP levels in Study group 1 and Study Group 2 were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), and each index level in Study group 1 was significantly higher than that in study Group 2 ($P<0.05$); correlation analysis showed that the diabetes mellitus combined with liver damage was positively correlated with FBG, 2hPG, HbA1c, FINS, P2INS, CP, P2CP levels ($r=0.274, 0.190, 0.220, 0.230, 0.195, 0.083, 0.289, 0.724$ respectively, $P<0.05$). **Conclusion** Pancreatic islet function and blood glucose metabolism play an important role in diabetic patients with liver damage, and three indexes combined detection can be used as early diagnosis of diabetes mellitus combined with liver damage.

Key words: insulin; peptide C; blood glucose; diabetes mellitus; liver damage

糖尿病是以高血糖为主要特征的代谢性疾病,常累及肝脏,导致肝脏组织、结构功能发生异常^[1]。临床调查显示糖尿病合并肝脏损害的发生率为 12%~27%^[2]。持续性高血糖状态会导致肝细胞受损,然而肝脏具有较强的再生能力,使得合并肝脏损害的患者早期症状不明显,极易被忽视。国外研究^[3]证实糖尿病对肝脏损害主要体现在两个方面:首先糖尿病会导致肝细胞损伤;其次糖代谢异常会引发脂肪动员,当大量脂肪蓄积于肝脏时,容易并发脂肪肝。本研究对糖尿病合并肝脏损害患者胰岛素、C 肽(CP)、血糖水平进行检测,旨在探讨 3 种指标在糖尿病合并肝脏损害诊断和预后评价中的作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 1 月本院收治的

120 例糖尿病患者作为研究对象,其中男 71 例,女 49 例;年龄 23~76 岁,平均(41.8±8.4)岁;病程 3 个月至 35 年,平均(8.7±3.1)年;Ⅰ型糖尿病 21 例,Ⅱ型糖尿病 99 例。120 例患者按照有无合并肝脏损害分为糖尿病合并肝脏损害组(观察 1 组)53 例和糖尿病肝功能正常组(观察 2 组)67 例。糖尿病合并肝脏损害纳入标准:(1)符合世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准及分型标准^[4];(2)患者伴有不同程度的肝脏损害。排除标准:(1)妊娠糖尿病患者;(2)病毒性肝炎、肝硬化或晚期肝癌者;(3)酗酒或药物依赖者;(4)超声检查为肝占位或胆囊结石者。另选择同期在本院体检的 50 例健康人作为对照组。3 组受试者性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),观察 1 组与观察 2 组糖尿病病程相比差异亦无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 所有患者禁食 8 h 后,于次日清晨空腹抽取静脉血 2 mL,再于口服 75 g 葡萄糖 2 h 后再次抽取静脉血 2 mL,采用葡萄糖氧化酶法检测患者空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)水平;糖化血红蛋白(HbA1c)采用糖化血红蛋白分析仪(BioRad Variant II)进行检测。采用电化学发光法对 CP、胰岛素水平进行检测,试剂盒采用上海酶联生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 肝脏损害标准^[5] 参考《常用肝脏生化试验的临床意义及评价共识》(2010 年),符合下面标准一项及以上者,认为肝功能异常:(1)谷氨酸氨基转移酶(ALT)≥40 U/L;(2)天冬氨酸氨基转移酶(AST)≥40 U/L;(3)γ-谷氨酰转移酶(GGT)≥50 U/L;(4)碱性磷酸酶(ALP)≥110 U/L;(5)总胆红素(TB)≥17.1 μmol/L;(6)清蛋白(Alb)≤35 g/L。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行检验,计数资料以百分率(%)表示,率的比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,相关性采用 Spearman 检验,以 *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血糖水平比较 观察 1 组和观察 2 组 FBG、2 hPG、HbA1c 水平高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);观察 1 组各血糖指标水平高于观察 2 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 3 组血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	FBG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)	HbA1c(%)
观察 1 组	53	10.52±3.04	15.79±5.54	9.83±2.31
观察 2 组	67	9.17±2.64	13.32±4.75	8.98±1.85
对照组	50	6.03±0.91	8.81±2.08	8.21±1.18
<i>F</i>		46.521	32.612	9.888
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 3 组胰岛素水平比较 观察 1 组和观察 2 组空腹胰岛素(FINS)、餐后胰岛素(P2INS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)水平高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);观察 1 组各胰岛素水平高于观察 2 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 2。

表 2 3 组胰岛素水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	FINS(mU/L)	P2INS(mU/L)	HOMA-IR
观察 1 组	53	13.89±4.03	85.73±12.90	3.37±0.21
观察 2 组	67	11.43±3.71	67.69±11.05	2.91±0.13
对照组	50	7.49±2.63	39.71±8.43	1.74±0.08
<i>F</i>		42.743	78.094	79.042
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.3 3 组 CP 水平比较 观察 1 组和观察 2 组 CP、餐后 2 hC 肽(P2CP)水平高于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);观察 1 组 CP、P2CP 水平高于观察 2 组,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 3。

2.4 相关性分析 糖尿病合并肝脏损害与胰岛素、C 肽、血糖相关性分析显示,糖尿病合并肝脏损害与 FBG、2 hPG、HbA1c、FINS、P2INS、CP、P2CP 呈正相关(*P* < 0.05),见表 4。

表 3 3 组 CP 水平比较($\bar{x} \pm s$,pmol/L)			
组别	<i>n</i>	CP	P2CP
观察 1 组	53	0.85±0.21	8.54±3.94
观察 2 组	67	0.54±0.16	2.91±1.07
对照组	50	0.29±0.09	1.78±0.42
<i>F</i>		65.039	49.051
<i>P</i>		0.000	0.000

表 4 相关性分析								
统计值	FBG	2 hPG	HbA1c	FINS	P2INS	HOMA-IR	CP	P2CP
<i>r</i>	0.274	0.190	0.220	0.230	0.195	0.083	0.289	0.724
<i>P</i>	0.002	0.033	0.015	0.009	0.028	0.352	0.021	0.000

3 讨 论

高血糖是肝脏损害的危险因素之一,长期高血糖会导致肝脏微血管病变,导致肝功能受损,严重时可引起肝硬化甚至肝癌^[6]。肝脏作为机体的主要代谢器官,具有较强的代偿能力,因此糖尿病早期肝脏损伤临床症状不明显,一旦发现往往已是肝损害晚期。若能在早期发现并及时治疗,对改善患者预后具有重要意义。

目前关于糖尿病合并肝损伤具体作用机制尚未见统一论述,有报道^[7]称脂代谢和糖代谢紊乱是肝功能损害的主要原因。糖尿病患者长期高血糖状态会加速糖原在肝细胞中蓄积,进而引起肝细胞受损。国外有报道称糖原在肝细胞核内聚集会拮抗胰岛素降低血糖的能力,导致肝脏组织受损,并且证实了高血糖与 ALT、AST 呈正相关^[8]。本研究中,观察 1 组 FBG、2 hPG、HbA1c 水平高于观察 2 组和对照组,糖尿病合并肝脏损害与 FBG、2hPG、HbA1c 呈正相关,进一步证实糖尿病合并肝损害患者血糖存在异常。由此推测糖代谢异常可能是导致糖尿病合并肝损伤的原因之一。

观察 1 组 FINS、P2INS、HOMA-IR 高于观察 2 组和对照组,糖尿病合并肝脏损害与 FINS、P2INS 正相关,提示胰岛素可能也是导致糖尿病肝损害的原因之一。然而糖尿病患者胰岛素水平可能降低,也可能升高^[9],因此仅从胰岛素水平推测糖尿病肝损害会存在明显偏差。CP 是机体内源性多肽,是由胰岛素原在胰岛细胞中断裂形成。朱培华等^[10]研究显示,CP 在部分细胞中能够通过底物磷酸化激活蛋白激酶,增强胰岛细胞的转录,使之具备类似胰岛素样作用。ISHII 等^[11]亦证实 CP 不受外周血清清除率和肝脏代谢的影响,其半衰期显著高于胰岛素,因此 CP 更能准确反映胰岛细胞的分泌功能。本研究中糖尿病合并肝损害患者 CP、P2CP 均高于其他两组,提示 CP 联合胰岛素水平可以作为诊断糖尿病合并肝功能损伤的指标。刘薇等^[12]称糖尿病合并肝硬化组与肝炎组空腹 C 肽分泌较健康组显著增高,早期行胰岛功能检测对预防糖尿病肝病具有重要作用。

综上所述,胰岛功能、血糖代谢在糖尿病合并肝脏损害的发病中起到重要作用,胰岛素、C 肽、血糖联合检测有助于早期诊断糖尿病合并肝脏损害。

参考文献

[1] 陈显英,于明香,周俭,等. 供肝脂肪变性与肝移植术后糖尿病发病风险的关系[J]. 中华糖尿病杂志,2011,3(5): 393-397. (下转第 3309 页)

- lating tumor cells in tumor-bearing mouse blood by a deterministic lateral displacement microfluidic device[J]. *Biomedical Microdevices*, 2015, 17(3):9964.
- [35] Karabacak NM, Spuhler PS, Fachin F, et al. Microfluidic, marker-free isolation of circulating tumor cells from blood samples[J]. *Nature Protocols*, 2014, 9(3):694-710.
- [36] Liu Z, Zhang W, Huang F, et al. High throughput capture of circulating tumor cells using an integrated microfluidic system[J]. *Biosens Bioelectron*, 2013, 47C(18):113-119.
- [37] Lee SW, Hyun KA, Kim SI, et al. Continuous enrichment of circulating tumor cells using a microfluidic lateral flow filtration chip[J]. *J Chromatogr*, 2015, 1377(3120):100-105.
- [38] Ozkumur E, Shah AM, Ciciliano JC, et al. Inertial focusing for tumor antigen-dependent and -independent sorting of rare circulating tumor cells[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(179):179-184.
- [39] Huang C, Smith JP, Saha TN, et al. Characterization of microfluidic shear-dependent epithelial cell adhesion molecule immunocapture and enrichment of pancreatic cancer cells from blood cells with dielectrophoresis[J]. *Biomed Microfluidics*, 2014, 8(4):044107.
- [40] Chang CL, Huang W, Jalal SI, et al. Circulating tumor cell detection using a parallel flow micro-aperture chip system[J]. *Lab Chip*, 2015, 15(7):1677-1688.
- [41] Ji J L, Jiang YZ, Tang QQ, et al. Detection of circulating tumor cells using a novel immunomagnetic bead method in lung cancer patients[J]. *J Clin Lab Anal*, 2016, 30(5):656-662.
- [42] Lu NN, Xie M, Wang J, et al. Biotin-triggered decomposable immunomagnetic beads for capture and release of circulating tumor cells[J]. *Acs Applied Materials Inter-*
- faces*, 2015, 7(16):8817-8826.
- [43] Gascoyne PR, Shim S. Isolation of circulating tumor cells by dielectrophoresis[J]. *Cancers*, 2014, 6(1):545-579.
- [44] Tzu-Keng C, Wen-Pin C, Huang SB, et al. Application of optically induced dielectrophoresis in microfluidic system for purification of circulating tumour cells for gene expression analysis-cancer cell line model[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(20):32851.
- [45] Kirby D, Glynn M, Kijanka G, et al. Rapid and cost-efficient enumeration of rare cancer cells from whole blood by low-loss centrifugo-magnetophoretic purification under stopped-flow conditions[J]. *Cytometry A*, 2014, 87(1):74-80.
- [46] Moon HS, Kwon K, Kim SI, et al. Continuous separation of breast cancer cells from blood samples using multi-orifice flow fractionation (MOFF) and dielectrophoresis (DEP)[J]. *Lab Chip*, 2011, 11(6):1118-1125.
- [47] Ferreira MM, Ramani VC, Jeffrey SS. Circulating tumor cell technologies[J]. *Molecular Oncology*, 2016, 10(3):374-394.
- [48] Qian W, Zhang Y, Chen W. Capturing cancer: emerging microfluidic technologies for the capture and characterization of circulating tumor cells[J]. *Small*, 2015, 11(32):3850-3872.
- [49] Ming Y, Li Y, Xing H, et al. Circulating tumor cells: from theory to nanotechnology-based detection[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8(8):35.
- [50] Ignatiadis M, Dawson SJ. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA for precision medicine: dream or reality? [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(12):2304-2313.
- (收稿日期:2017-05-13 修回日期:2017-07-26)
-
- (上接第 3304 页)
- [2] 苏杰英, 杨兆军, 陆菊明, 等. 肝酶异常与中国成人胰岛素抵抗和糖尿病患病相关[J]. *中华糖尿病杂志*, 2015, 7(1):26-30.
- [3] Kushwaha S, Vikram A, Jena Gb. Protective effects of enalapril in streptozotocin-induced diabetic rat: studies of DNA damage, apoptosis and expression of CCN2 in the heart, kidney and liver[J]. *J Appl Toxicol*, 2012, 32(9):662-672.
- [4] 曹仁颐. 血糖异常老年人的心血管病: ADA 与 WHO 糖尿病诊断标准的比较[J]. *国外医学: 内分泌学分册*, 2000, 20(6):328-329.
- [5] 贾继东, 程留芳, 许建明, 等. 常用肝脏生物化学试验的临床意义及评价共识[J]. *中华保健医学杂志*, 2010, 12(3):161-168.
- [6] 司丁, 魏兆勇, 陈如通, 等. 恩替卡韦抗病毒治疗对肝性糖尿病患者血糖控制及肝功能的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(27):3124-3126.
- [7] 范文哲, 张应强, 王于, 等. 经肝动脉化疗栓塞肝细胞癌诱发肝源性糖尿病的危险因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(33):2562-2565.
- [8] Cotler Sj, Kallwitz E, Tencate V, et al. Diabetes and hepatic oxidative damage are associated with hepatitis C progression after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2007, 84(5):587-591.
- [9] 袁松松, 向天新, 刘娟, 等. 133 例肝硬化并发糖尿病患者发病相关危险因素和预后分析[J]. *实用肝脏病杂志*, 2015, 20(1):43-46.
- [10] 朱培华, 黄敬垣, 叶萌. 超声二维斑点追踪显像技术评价 2 型糖尿病患者左心室心肌扭转运动及其与 C 肽水平的关系[J]. *中国全科医学*, 2014(18):2156-2159.
- [11] Ishii T, Fukano K, Shimada K, et al. Proinsulin C-peptide activates α -enolase: implications for C-peptide-cell membrane interaction[J]. *J Biochem*, 2012, 152(1):53-62.
- [12] 刘薇, 华琳, 张雪莲, 等. 2 型糖尿病患者 C 肽水平与糖尿病视网膜病变的关系研究[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(23):2667-2670.
- (收稿日期:2017-06-22 修回日期:2017-08-06)