

## 论著 · 临床研究

# 老年 2 型糖尿病伴周围神经病变患者 IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平研究

罗一青, 李娜, 圈启芳, 余平, 周星利, 刘玲玲

(青海大学附属医院, 西宁 810001)

**摘要:** 目的 探究白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、同型半胱氨酸(HCY)、胱抑素 C(Cys-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平变化与老年 2 型糖尿病周围神经病变的相关性。方法 选取 2014 年 6 月至 2016 年 12 月该院收治的老年 2 型糖尿病 104 例作为研究组, 将其中伴有周围神经病变的 52 例患者分为研究 A 组, 单纯 2 型糖尿病患者 52 例分为研究 B 组, 另抽取 52 例同期健康体检者作为对照组。应用免疫比浊法测定 Cys-C 水平, 酶联免疫试验测定血清 HCY、IL-1 $\beta$  水平, 高效液相色谱法测定 HbA1c 水平, 比较各组 IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平, 并分析其与老年 2 型糖尿病周围神经病变的关系。结果 单因素方差分析可知, 3 组 IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平均高于对照组, 而研究 A 组 IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平均高于 B 组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。经 LSD-t 检验可知, 研究 B 组 IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平均高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。logistic 回归分析可知, IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平均与 2 型糖尿病周围神经病变有关( $P < 0.05$ )。Spearman 检验可知, IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平均与 2 型糖尿病周围神经病变呈正相关( $P < 0.05$ )。结论 IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平均与老年 2 型糖尿病周围神经病变呈正相关, 临工作中可通过 IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平判定 2 型糖尿病周围神经病变患者。

**关键词:** 白细胞介素-1 $\beta$ ; 同型半胱氨酸; 胱抑素; 糖化血红蛋白; 2 型糖尿病周围神经病变

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.12.005

**中图法分类号:** R587.2; R446.1

**文章编号:** 1673-4130(2018)12-1425-04

**文献标识码:** A

## Study on the correlation between IL-1 $\beta$ , Hcy, Cys-C and HbA1c levels and senile type 2 diabetic peripheral neuropathy

LUO Yiqing, LI Na, QUAN Qifang, YU Ping, ZHOU Xingli, LIU Lingling

(Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), homocysteine (HCY), cystatin (Cys-C) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) levels and senile type 2 diabetic peripheral neuropathy.

**Methods** 104 patients with type 2 diabetes mellitus received in the hospital from June 2014 to December 2016 were selected as study group, 52 patients with peripheral neuropathy were served as study group A ( $n=52$ ) and 52 patients with type 2 diabetes were served as study group B ( $n=52$ ), and 52 healthy persons who underwent health assessment were taken as the control group. The Cys-C level was measured by immunoturbidimetry, the levels of HCY and IL-1 $\beta$  were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The HbA1c level was measured by high performance liquid chromatography, the IL-1 $\beta$ , HCY, Cys-C and HbA1c levels were compared in the three groups, and the relationship between IL-1 $\beta$ , HCY, Cys-C and HbA1c levels and senile type 2 diabetic peripheral neuropathy were analyzed. **Results** Single factor variance analysis showed that the levels of IL-1 $\beta$ , HCY, Cys-C and HbA1c in the three groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ); LSD-t test showed that the IL-1 $\beta$ , HCY, Cys-C and HbA1c levels in the study group B were higher than those in control group, and IL-1 $\beta$ , HCY, Cys-C and HbA1c levels in the study group A were higher than those in the study group B, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); logistic regression analysis showed that IL-1 $\beta$ , HCY, Cys-C, HbA1c levels were associated with type 2 diabetic peripheral neuropathy ( $P < 0.05$ ); Spearman test showed that IL-1 $\beta$ , HCY, Cys-C, HbA1c levels were positively correlated with type 2 diabetic peripheral neuropathy ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** IL-1 $\beta$ , HCY, Cys-C and HbA1c levels are positively correlated with senile type 2 diabetic peripheral neuropathy.

**作者简介:** 罗一青, 女, 副主任医师, 主要从事糖尿病眼病、眼外伤、整形、白内障等方面的研究。

**本文引用格式:** 罗一青, 李娜, 圈启芳, 等. 老年 2 型糖尿病伴周围神经病变患者 IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(12): 1425-1428.

type 2 diabetic peripheral neuropathy in the elderly, and the IL-1 $\beta$ , HCY, Cys-C and HbA1c levels can be used to determine type 2 diabetic peripheral neuropathy in clinical work.

**Key words:** interleukin-1 $\beta$ ; homocysteine; cystatin; glycosylated hemoglobin; type 2 diabetic peripheral neuropathy

2型糖尿病周围神经病变为临床公认糖尿病最常见的慢性并发症之一,同时也是糖尿病主要致残原因之一<sup>[1]</sup>。近年来,受生活方式、人口老龄化趋势及膳食结构等因素影响,糖尿病患病率逐年增长,2型糖尿病周围神经病变患病人数随之增长<sup>[2]</sup>。据相关调查显示,2型糖尿病周围神经病变发病率可达到糖尿病患病人数50%左右,威胁患者生命安全及生存质量<sup>[3]</sup>。目前,2型糖尿病周围神经病变虽在临幊上被作为一个独立疾病,但其具体发病机制至今仍未完全明确,但多数学者认为其病理生理过程极其复杂,并非单一因素造成,与微血管病变、代谢紊乱等多种因素有关<sup>[4-5]</sup>。近年来,大量临幊研究发现,白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、同型半胱氨酸(HCY)、胱抑素(Cys-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)参与2型糖尿病及其慢性并发症的发生、发展<sup>[6-7]</sup>。IL-1 $\beta$ 为细胞炎性因子,可于周围神经损伤后,保护周围神经运动神经元; HCY属于一种氨基酸,与机体细胞内吸收、代谢动态平衡有关;Cys-C为小分子蛋白,参与HCY代谢过程;HbA1c为红细胞内血糖与血红蛋白结合产物,可反映患者血糖控制情况。但目前,国内外研究关于IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c与2型糖尿病周围神经病变相关性的报道较为鲜见。本研究选取104例2型糖尿病老年患者,分析IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c水平变化与老年2型糖尿病周围神经病变的相关性。现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2014年6月至2016年12月本院收治的老年2型糖尿病患者104例作为研究组。纳入标准:(1)均符合《中国2型糖尿病防治指南》<sup>[8]</sup>及《糖尿病周围神经病变诊疗规范》<sup>[9]</sup>中关于2型糖尿病及2型糖尿病周围神经病变相关诊断标准;(2)年龄≥60岁;(3)病程≥1年;(4)停止2型糖尿病及2型糖尿病周围神经病变相关治疗2周以上。排除标准:(1)合并泌尿系统感染、严重血液系统疾病者;(2)合并冠心病、高血压、脑卒中等心脑血管疾病者;(3)排除合并恶性肿瘤及骨科疾病者;(4)合并其他神经疾患者。另抽取52例同期在本院体检的年龄≥60岁的健康体检者作为对照组,排除存在肝肾疾病、甲状腺功能亢进、自身免疫性疾病、糖尿病或糖耐量减退者。将研究组中伴有周围神经病变患者52例分为研究A组,单纯2型糖尿病患者52例分为研究B组。

其中,研究A组女20例,男32例;年龄60~78岁,平均(70.54±6.40)岁;病程1~9年,平均(4.32±2.70)年;研究B组女19例,男33例;年龄61~80岁,平均(70.92±6.39)岁;病程1~8年,平均(4.19±2.49)年;对照组女21例,男31例;年龄63~79岁,平均(70.43±6.09)岁。3组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),研究A组、研究B组病程比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 方法** (1)标本采集:3组受检者均于检测前禁食、禁饮12 h,抽取3 mL肘静脉血,待血液凝固后,予以离心处理(2 000 r/min, 10 min),分离血清、血浆,保存于-30℃环境下,待3组血液标本收集完成后统一测定;(2)检测方法:以免疫比浊法测定血清Cys-C水平,酶联免疫试验测定血清HCY、IL-1 $\beta$ 水平,高效液相色谱法测定血浆HbA1c水平,仪器均为日立7600型全自动生化分析仪,试剂盒购自英国AXIS-SHIELD公司、英国R&D公司,严格遵循试剂盒操作说明书进行。

**1.3 统计学处理** 应用SPSS17.0统计软件对数据进行分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-t检验,采用logistic回归、Spearman进行相关性分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 3组IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c水平对比** 单因素方差分析显示,3组IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c水平差异有统计学意义( $P<0.05$ );经LSD-t检验可知,研究B组IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c水平均高于对照组,差异有统计学意义( $t=5.889, 5.966, 10.854, 16.272, P<0.05$ );而研究A组IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c水平均高于研究B组,差异有统计学意义( $t=4.992, 18.031, 11.195, 8.244, P<0.05$ ),见表1。

表1 3组IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c水平对比( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	IL-1 $\beta$ (pg/mL)	Cys-C (mg/L)	HCY ( $\mu$ mol/L)	HbA1c (%)
研究A组	52	128.26±29.32	4.34±1.25	20.63±2.65	10.95±1.58
研究B组	52	104.95±21.63	1.62±0.45	15.38±2.74	9.05±1.19
对照组	52	77.45±19.32	0.72±0.10	10.29±1.62	5.30±0.48
F		59.333	312.188	243.087	311.248
P		0.000	0.000	0.000	0.000

**2.2 IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平与 2 型糖尿病周围神经病变的关系** logistic 回归分析显示, IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平与 2 型糖尿病周围神经病变具有相关性 ( $P < 0.05$ ), 见表 2; Spearman 检验显示, IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平均与 2 型糖尿病周围神经病变呈正相关 ( $t = 0.102, 0.089, 0.112, 0.098, P = 0.251, 0.351, 0.234, 0.157$ )。

表 2 IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平与 2 型糖尿病周围神经病变的关系

变量	$\beta$	SE	Wald	P	OR	95%CI
IL-1 $\beta$	0.354	0.892	7.428	0.035	3.457	2.314~3.981
HCY	0.251	1.102	4.752	0.012	2.748	1.642~4.587
Cys-C	0.458	0.167	10.452	0.002	1.224	1.031~1.874
HbA1c	0.624	1.150	7.108	0.040	2.984	1.875~3.580

### 3 讨 论

2 型糖尿病周围神经病变起病较为隐匿, 病情进展缓慢, 临床表现主要为肌腱反应减弱或消失、四肢疼痛、麻木等症状, 以运动神经及肢体感觉障碍为主要特征, 是糖尿病患者致残、病死的主要原因<sup>[10]</sup>。因此, 进一步明确 2 型糖尿病周围神经病变发病机制、原因对降低患者致残率、改善生活质量具有重要意义。相关研究表明, 2 型糖尿病周围神经病变发病机制与机体微血管病变、代谢紊乱、氧化应激、组织缺氧缺血及自身免疫反应等关系密切<sup>[11]</sup>。在上述发病机制中, 某些细胞因子, 如 IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 被认为可能参与 2 型糖尿病周围神经病变发生、发展。

IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 作为临床常见生化指标, 随着临床研究的不断深入, 其在 2 型糖尿病周围神经病变发生、发展中水平变化逐渐受到临床学者的高度重视。IL-1 $\beta$  是一种生物学活性广泛的细胞因子, 可介导机体中 IL-1 活性, 调节机体免疫应答, 大量存在于其他组织器官中, 参与细胞激活、增殖及分化。研究证实, IL-1 $\beta$  可于局部发挥免疫调节作用, 诱导肿瘤细胞因子释放, 而肿瘤细胞因子可造成髓鞘改变、刺激内皮细胞、单核细胞释放 IL-1 $\beta$  等炎性因子, 从而增强、放大其本身效应<sup>[12]</sup>。糖尿病患者长期处于高血糖状态, 可致使神经髓鞘蛋白糖基化, 导致糖化髓鞘蛋白易被巨噬细胞特异性识别、吞噬, 而吞噬细胞含有终末糖化蛋白及其修饰蛋白受体, 可加速巨噬细胞释放 IL-1 $\beta$ , 造成自身抗原成分暴露, 产生髓鞘抗体; 此外, IL-1 $\beta$  还可促进雪旺细胞增殖, 加速外周神经受损后修复。

本研究结果显示, 2 型糖尿病周围神经病变患者血清 IL-1 $\beta$  水平高于 2 型糖尿病患者及健康体检者,

且血清 IL-1 $\beta$  水平 2 型糖尿病周围神经病变呈正相关 ( $P < 0.05$ )。提示随 2 型糖尿病周围神经病变病情发展, 血清 IL-1 $\beta$  水平逐渐升高。HCY 是由机体甲硫氨酸循环过程中产生的巯基氨基酸, 在健康人体内水平极低, 主要用于维持机体含巯基氨基酸平衡。HCY 作为动脉粥样硬化独立危险因素被人们所熟知<sup>[13-14]</sup>。近年来, 随着临幊上对 2 型糖尿病周围神经病变研究的不断深入, 发现 HCY 含有自由硫基, 可生成过氧化氢及负二价氧离子, 致使脂质过氧化, 损伤生物膜, 低密度脂蛋白被完全氧化修饰, 加速血管平滑肌、单核细胞-吞噬细胞转变为泡沫细胞, 同时还可阻碍细胞内抗氧化物酶表达, 损害机体抗氧化机制, 参与 2 型糖尿病周围神经病变发生、发展, 同时也是 2 型糖尿病周围神经病变独立危险因素之一。本研究结果显示, 2 型糖尿病周围神经病变患者血清 HCY 水平高于 2 型糖尿病患者及健康体检者, 且血清 HCY 水平 2 型糖尿病周围神经病变呈正相关 ( $P < 0.05$ )。提示随 2 型糖尿病周围神经病变病情发展, 血清 HCY 水平逐渐升高。Cys-C 可自由透过肾小球滤过膜, 通过肾小球自由基滤过后, 被近曲小管重新吸收, 与肾小球滤过性相关性更为显著, 可有效反映肾功能受损时肾小球滤过功能变化, 一旦肾小球损伤, 血清中 Cys-C 急剧升高, 可早期识别 2 型糖尿病微血管病变<sup>[15]</sup>。同时, Cys-C 对 HCY 分解过程中的酶具有明显抑制作用, 从而致使血清中 HCY 水平升高, 与组织蛋白酶、HCY 等相互作用, 且 Cys-C 水平不受年龄、性别及发热等因素影响。本研究结果显示, 2 型糖尿病周围神经病变患者血清 Cys-C 水平高于 2 型糖尿病患者及健康体检者, 且血清 Cys-C 水平 2 型糖尿病周围神经病变呈正相关 ( $P < 0.05$ )。提示血清 Cys-C 水平随 2 型糖尿病周围神经病变病情发展逐渐升高。HbA1c 是临床评估糖尿病及其相关并发症长期血糖控制效果金标准, 稳定性较高, 当糖尿病患者血糖浓度下降时, HbA1c 浓度下降过程常需要几周时间, 且不受短期内饮食、药物等影响。此外, HbA1c 为微血管损伤重要因子, 可促进炎性反应, 参与 2 型糖尿病周围神经病变发生、发展。本研究结果显示, 2 型糖尿病周围神经病变患者 HbA1c 水平高于健康体检者, 且 HbA1c 水平 2 型糖尿病周围神经病变呈正相关 ( $P < 0.05$ )。提示 HbA1c 水平随 2 型糖尿病周围神经病变病情发展逐渐升高。

综上所述, IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平均与 2 型糖尿病周围神经病变呈正相关, 临幊工作中可通过 IL-1 $\beta$ 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平判定老年 2 型糖尿病周围神经病变患者。

## 参考文献

- [1] VINIK A I, SHAPIRO D Y, RAUSCHKOLB C A, et al. A randomized withdrawal, Placebo-Controlled study evaluating the efficacy and tolerability of tapentadol extended release in patients with chronic painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(8): 2302-2309.
- [2] 吕晓侠, 刘红旗, 王靖东, 等. 丹参多酚酸盐联合甲钴胺对2型糖尿病伴糖尿病周围神经病变患者肌电图及血液流变学的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(3): 615-616.
- [3] SNEDECOR S J, SUDHARSHAN L, CAPPELLERI J C, et al. Systematic review and Meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy [J]. *Pain Practice*, 2014, 14(2): 167-184.
- [4] 侯瑞华, 吕麦扣, 张建军. 前列地尔联合腺苷钴胺治疗老年2型糖尿病周围神经病变的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(17): 4858-4859.
- [5] STAVNIICHUK R, SHEVALYE H, LUPACHYK S, et al. Peroxynitrite and protein nitration in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(8): 669-678.
- [6] 陈德鹏. 血浆同型半胱氨酸和胱抑素C与糖尿病周围神经病变的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(12): 1071-1074.
- [7] 渠胜英, 施晓红. 免疫细胞因子在2型糖尿病周围神经病变大鼠血清中的表达[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(3): 264-267.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J]. *中国医学前沿杂志*, 2015, 7(3): 26-89.
- [9] 胡仁明, 樊东升. 糖尿病周围神经病变诊疗规范(征求意见稿)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2009, 17(8): 638-640.
- [10] PETROPOULOS I N, ALAM U, FADAVI H, et al. Rapid automated diagnosis of diabetic peripheral neuropathy with in vivo corneal confocal microscopy automated detection of diabetic neuropathy[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(4): 2071-2078.
- [11] 魏剑芬, 吴乃君, 陈冬, 等. 糖尿病周围神经病变患者血清铁蛋白与氧化应激反应的相关性[J]. *广东医学*, 2014, 35(18): 2887-2889.
- [12] 洪文婷, 刘永平, 梅爱敏, 等. 赤霉根总皂苷对佐剂性关节炎大鼠IL-1 $\beta$ 活性的影响[J]. *中国药房*, 2015, 26(31): 4368-4370.
- [13] 张德永, 袁惠清, 何洪怀, 等. 急性脑梗死患者血浆AD-MA与血清Hcy的相关性[J]. *西部医学*, 2015, 27(3): 412-414.
- [14] 李正宇, 张盈德, 陈惠琼, 等. 经颅直流电刺激对急性脑梗死患者血清Hcy及hs-CRP的影响[J]. *海南医学*, 2016, 27(11): 1770-1772.
- [15] 陈兰英, 郑芬萍, 李红. 2型糖尿病周围神经病变患者血清胱抑素C水平及其临床意义[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(8): 700-703.

(收稿日期:2017-11-02 修回日期:2018-02-02)

(上接第1424页)

- luation of lipoprotein-associated phospholipase A2 in healthy Chinese Han adult serum[J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 6.
- [6] KRISHNAN K S. Lipoprotein-associated phospholipase A2, vascular inflammation and cardiovascular risk prediction[J]. *Vascul Health Risk Anal*, 2006, 2(2): 153-156.
- [7] ARSENAULT B J, DESPRÉS J P, BOEKHOLDT S M. Hypertriglyceridemic waist: missing piece of the global cardiovascular risk assessment puzzle? [J]. *Clin Lipidol*, 2017, 6(6): 639-651.
- [8] GONCALVES I, EDSFELDT A, KO N Y, et al. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(6): 1505-1512.
- [9] EPPS K C, WILENSKY R L. Lp-PLA2, a novel risk factor for high-risk coronary and carotid artery disease[J]. *J Intern Med*, 2011, 269(1): 94-106.
- [10] KOLODGIE F D, BURKE A P, SKORIJA K S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(11): 2523-2529.
- [11] ROSENSON R S. Phospholipase a2 inhibition and atherosclerotic vascular disease: prospects for targeting secretory and lipoprotein-associated phospholipase a2 enzymes [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2010, 21(6): 473-480.
- [12] JANG Y, WATERWORTH D, LEE J E, et al. Carriage of the V279F null allele within the gene encoding Lp-PLA2 is protective from coronary artery disease in South Korean males[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18208.
- [13] 李诗成, 程飞, 涂昌, 等. Lp-PLA2与冠心病冠脉病变程度及内皮功能的相关性研究[J]. *医学临床研究*, 2016, 33(6): 1093-1095.

(收稿日期:2017-11-02 修回日期:2018-02-12)