

论著·临床研究

老年 2 型糖尿病伴周围神经病变患者 IL-1 β 、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 β (IL-1 β)、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 β 水平, 高效液相色谱法测定 HbA1c 水平, 比较各组 IL-1 β 、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 β 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 经 LSD- t 检验可知, 研究 B 组 IL-1 β 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平均高于对照组, 而研究 A 组 IL-1 β 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平均高于 B 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); logistic 回归分析可知, IL-1 β 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平与 2 型糖尿病周围神经病变有关($P < 0.05$); Spearman 检验可知, IL-1 β 、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 β 、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, 临床工作中可通过 IL-1 β 、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 β ; 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 β , 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 β (IL-1 β), 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 β were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The HbA1c level was measured by high performance liquid chromatography, the IL-1 β , HCY, Cys-C and HbA1c levels were compared in the three groups, and the relationship between IL-1 β , 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 β , HCY, Cys-C and HbA1c in the three groups were statistically significant ($P < 0.05$); LSD- t test showed that the IL-1 β , HCY, Cys-C and HbA1c levels in the study group B were higher than those in control group, and IL-1 β , 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 β , HCY, Cys-C, HbA1c levels were associated with type 2 diabetic peripheral neuropathy ($P < 0.05$); Spearman test showed that IL-1 β , HCY, Cys-C, HbA1c levels were positively correlated with type 2 diabetic peripheral neuropathy ($P < 0.05$). **Conclusion** IL-1 β , HCY, Cys-C and HbA1c levels are positively correlated with senile

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患者 IL-1 β 、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 β , HCY, Cys-C and HbA1c levels can be used to determine type 2 diabetic peripheral neuropathy in clinical work.

Key words: interleukin-1 β ; 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^[1]。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^[2]。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^[3]。目前,2 型糖尿病周围神经病变虽在临床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^[4-5]。近年来,大量临床研究发现,白细胞介素-1 β (IL-1 β)、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^[6-7]。IL-1 β 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 β 、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 β 、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》^[8]及《糖尿病周围神经病变诊疗规范》^[9]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)合并其他神经疾病者。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 \pm 6.40)岁;病程 1~9 年,平均(4.32 \pm 2.70)年;研究 B 组女 19 例,男 33 例;年龄 61~80 岁,平均(70.92 \pm 6.39)岁;病程 1~8 年,平均(4.19 \pm 2.49)年;对照组女 21 例,男 31 例;年龄 63~79 岁,平均(70.43 \pm 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 β 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 β 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平对比 单因素方差分析显示,3 组 IL-1 β 、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 β 、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 β 、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 β 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平对比($\bar{x}\pm s$)

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

2.2 IL-1 β 、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 β 、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 β 、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 β 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平与 2 型糖尿病周围神经病变的关系

变量	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
IL-1 β	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^[10]。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^[11]。在上述发病机制中,某些细胞因子,如 IL-1 β 、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 β 、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 β 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 β 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 β 等炎性因子,从而增强、放大其本身效应^[12]。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 β ,造成自身抗原成分暴露,产生髓鞘抗体;此外,IL-1 β 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 β 水平高于 2 型糖尿病患者及健康体检者,

且血清 IL-1 β 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 β 水平逐渐升高。HCY 是由机体甲硫氨酸循环过程中产生的硫基氨基酸,在健康人体内水平极低,主要用于维持机体含硫基氨基酸平衡。HCY 作为动脉粥样硬化独立危险因素被人们所熟知^[13-14]。近年来,随着临床上对 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^[15]。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 β 、HCY、Cys-C、HbA1c 水平均与 2 型糖尿病周围神经病变呈正相关,临床工作中可通过 IL-1 β 、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, CAPELLERI 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. 赤霉素总皂苷对佐剂性关节炎大鼠 IL-1 β 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, 张盘德, 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 Anag*, 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-PLA (2) 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)