

糖调节受损患者血清超敏 C 反应蛋白和细胞间黏附分子-1 水平的变化

姚民秀 商永芳 徐倩 李盈

【摘要】 目的 检测空腹血糖调节受损(IFG)及糖耐量减低(IGT)人群空腹血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平,探讨血清 hs-CRP、ICAM-1 与胰岛素抵抗(IR)之间的关系。**方法** 选取健康对照组 30 例,IFG 组 30 例,IGT 组 30 例,IFG 并 IGT 组 30 例,新发 2 型糖尿病组(T2DM)30 例。对所有受试者空腹测血清 hs-CRP、ICAM-1、血糖、甘油三酯、胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、空腹胰岛素等(FINS)项目,应用稳态模型评估法评价胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。**结果** 各试验组的 FINS、空腹血糖(FBG)、HOMA-IR 均高于正常对照组,差异有显著性($P < 0.05$);IGT 组、IFG 并 IGT 组、T2DM 组的 CRP、ICAM-1 高于正常对照组,差异有显著性($P < 0.05$);CRP、ICAM-1 在 IFG 组与正常组之间无显著性差异($P > 0.05$)。T2DM 组的 FINS、FBG、HOMA-IR、CRP、ICAM-1 高于 IGT 组,差异有显著性($P < 0.05$),IFG 并 IGT 组与 IGT 组比较,上述指标均无显著性差异($P > 0.05$)。逐步多元回归分析显示,BMI、hs-CRP、ICAM-1 是影响 HOMA-IR 的重要危险因素。**结论** (1)T2DM 组、糖调节受损人群(包括 IFG、IGT、IFG 并 IGT)存在明显的胰岛素抵抗,CRP、ICAM-1、BMI 是胰岛素抵抗的危险因素;(2)随着糖耐量受损的加重,血清 hs-CRP、ICAM-1 水平逐渐升高;(3)糖调节受损时期即可能存在内皮功能损伤,并出现大血管病变的一些病理生理改变(如急性时相蛋白 CRP、ICAM-1)。

【关键词】 胰岛素抗药性; C 反应蛋白质; 细胞黏附分子; 糖尿病; 糖耐量减低; 空腹血糖受损

The changes of C-reactive protein and intercellular adhesion molecule in people with impaired glucose regulation YAO Min-xiu, SHANG Yong-fang, XU Qian, LI Ying. Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital, Medical College of Qingdao University, Qingdao 266042, China
Corresponding author: YAO Min-xiu, Email: yaominxiu@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the difference levels of C-reactive protein (CRP) and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and compare the relationships between CRP or ICAM-1 and insulin resistance (IR) in subjects with impaired glucose regulation. **Methods** 150 subjects participated in the study, among them, 30 subjects as healthy control group, 30 cases with IFG, 30 cases with IGT, 30 cases with IFG add IGT, and 30 cases with T2DM. Overnight fasting blood samples were drawn for lipid, glucose, insulin, CRP, ICAM-1, and other biochemical measurements, IR index estimated used HOMA. The statistic analysis was performed by SPSS for 14.0. **Results** The levels of fasting insulin (FINS), fasting blood glucose (FBG) and HOMA-IR were higher in every experimental group than in healthy control group ($P < 0.05$). The levels of CRP and ICAM-1 in IGT, IFG with IGT and T2DM group increased with statistical significance compared with control group ($P < 0.05$), but there was no difference between IFG group and control group ($P > 0.05$). The levels of FINS, FBG, HOMA-IR, CRP, ICAM-1 were higher in T2DM group than in IGT group ($P < 0.05$), but there was no difference between IFG with IGT group and IGT group ($P > 0.05$). Stepwise multiple linear regression analysis suggested BMI, CRP and ICAM-1 were independent risk factors of HOMA-IR. **Conclusions** (1) There are significant IR in IFG, IGT, IFG add IGT and T2DM groups. CRP, BMI and ICAM-1 are risk factors of HOMA-IR; (2) Significant difference of CRP, ICAM-1 in different glucose tolerant states, with the worsening of glucose tolerance, CRP, ICAM-1 concentrations are gradually increased; (3) There is not only endothelial dysfunction in impaired glucose regulation group, but also some main blood vessel pathophysiological changes (acute phase response protein, CRP, ICAM-1).

【Key words】 Insulin resistance; C-reactive protein; Cell adhesion molecules; Diabetes mellitus;

Impaired glucose tolerance; Impaired fasting glucose

研究表明,亚临床炎症是2型糖尿病(T2DM)和心血管事件发生的独立预告因子^[1]。可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)则是一种分子质量为80~110 kU的免疫球蛋白样跨膜糖蛋白,其主要功能是介导白细胞与血管内皮细胞之间的黏附,在炎症反应中发挥着重要的作用^[2],并可能参与T2DM患者胰岛素抵抗(IR)的过程。超敏C反应蛋白(hs-CRP)是由肝脏合成的急性期蛋白,是反映机体炎症反应的敏感指标^[3]。本文通过检测不同糖调节受损人群血清sICAM-1及hs-CRP水平,以了解糖调节受损人群急性时相反应蛋白变化状况,并探讨血清ICAM-1、hs-CRP与IR之间的关系。

对象与方法

1. 实验对象:选择我院门诊及病房住院患者,对照组为健康人群。其中,健康对照组30例;空腹血糖调节受损(IFG)组30例;糖耐量减低(IGT)组30例;IFG并IGT组30例;新发T2DM 30例。所有研究对象符合以下条件:(1)3个月内无急性心脑血管病发作史;(2)无服用影响糖代谢或胰岛素代谢的药物;(3)无明确的肝、肾病史;(4)无严重影响消化、吸收的胃肠道病变;(5)调查时无外伤、急性感染性疾病等应激情况存在;(6)无自身免疫性疾病史。

2. 主要实验试剂:hs-CRP试剂盒(美国MARKET

公司)、细胞间黏附分子-1试剂盒(上海森雄公司)、甘油三酯、胆固醇试剂盒、高密度脂蛋白胆固醇试剂盒(Beckman公司产品)、血糖试剂盒(Beckman公司产品)、胰岛素试剂盒(北京北方生物技术公司)。

3. 试验方法:对受试者进行调查,调查内容包括性别、年龄、职业、受教育水平、饮食结构、糖尿病史及症状,专人测量被检者的身高、空腹体重、腰围及臀围。生化指标的测定:受试者禁食12 h以上过夜,于次日晨6~8 am肘静脉采血8 ml,取2 ml离心分离血清后,置-70℃冰箱冷冻保存,测hs-CRP、ICAM-1;余全血血糖、血脂血样注入氟化钠抗凝试管中,-4℃保存,并在3 h内测定。胰岛素血样注入非抗凝试管中,离心分离血清后,注入Eppendorf管中,置-70℃冰箱冷冻保存待测定。

4. IR的评估:应用稳态模型评估法(HOMA),胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)作为衡量IR的指标, $HOMA-IR = FPG(\text{mmol/L}) \times FINS(\text{mU/L}) / 22.5$,并取自然对数,即 $\ln-HOMA-IR$ 反映IR。

5. 统计学分析:所有数据均采用SPSS 14.0软件包进行处理,检验各组变量正态分布情况,血清hs-CRP、ICAM-1、胰岛素及HOMA-IR等均经lg10对数转换后使之正态、方差齐性后再分析,单因素的方差分析(LSD)及多元逐步线性回归分析,结果取 $P < 0.05$ 为统计学有差异。

表1 不同血糖水平人群的临床及实验室一般资料

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女 (例)	BMI (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	腰围 (cm, $\bar{x} \pm s$)	臀围 (cm, $\bar{x} \pm s$)	WHR ($\bar{x} \pm s$)	SBP (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	DBP (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)
健康对照组	30	46.56 ± 11.04	11/19	24.55 ± 2.36	86.20 ± 9.97	99.98 ± 8.07	0.86 ± 0.06	124.8 ± 15.90	81.50 ± 9.65
IFG组	30	47.06 ± 9.35	14/16	24.60 ± 3.10	85.10 ± 9.86	98.76 ± 7.88	0.85 ± 0.13	125.0 ± 16.10	80.9 ± 8.86
IGT组	30	48.90 ± 9.92	8/22	25.47 ± 3.05	84.20 ± 10.76 ^b	97.22 ± 5.94	0.86 ± 0.08	128.3 ± 17.66	79.0 ± 7.95
IFG并IGT组	30	48.68 ± 8.98	18/12	25.50 ± 2.66	86.11 ± 10.12 ^b	98.35 ± 6.01	0.87 ± 1.01	129.1 ± 17.12	81.6 ± 9.10
T2DM组	30	52.36 ± 8.66 ^a	17/13	25.64 ± 2.76 ^a	88.10 ± 8.01	97.50 ± 8.54	0.90 ± 0.12 ^a	134.7 ± 17.42 ^a	82.0 ± 9.95
组别	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FINS ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	FBG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)	hs-CRP (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	ICAM-1 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)
健康对照组	5.22 ± 1.03	1.26 ± 0.94	3.05 ± 0.94	1.59 ± 0.56	8.04 ± 2.22	4.96 ± 0.68	1.79 ± 0.55	76.30 ± 24.46	3.57 ± 1.97
IFG组	5.10 ± 1.02	1.25 ± 0.95	3.06 ± 0.92	1.58 ± 0.55	9.20 ± 2.05 ^a	5.82 ± 0.22 ^a	2.23 ± 0.56 ^a	78.68 ± 21.06	3.66 ± 1.88
IGT组	5.05 ± 0.97	1.64 ± 1.02	2.71 ± 0.90	1.60 ± 0.54	9.22 ± 2.19 ^{ab}	5.52 ± 0.44 ^{ab}	2.26 ± 0.55 ^{ab}	90.43 ± 29.21 ^{ab}	5.98 ± 4.07 ^{ab}
IFG并IGT组	5.21 ± 0.99	1.65 ± 0.98	2.70 ± 0.98	1.61 ± 0.57	9.30 ± 2.18 ^{ab}	5.86 ± 0.26 ^{ab}	2.31 ± 0.58 ^{ab}	92.05 ± 29.28 ^{ab}	6.06 ± 4.06 ^{ab}
T2DM组	5.20 ± 1.02	1.93 ± 1.13 ^a	2.71 ± 1.08	1.62 ± 0.46	10.67 ± 2.73 ^a	8.70 ± 2.77 ^a	3.78 ± 1.72 ^a	125.02 ± 39.35 ^a	8.66 ± 5.01 ^a

注:与健康对照组,^a $P < 0.05$;与T2DM组比较,^b $P < 0.05$

结 果

1. 各组人群的一般临床资料(表1):各试验组的性别比例、臀围、舒张压(DBP)、TC、LDL-C、HDL-C与正常对照组比较,无显著性差异($P > 0.05$);T2DM组的年龄、体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)、收缩压(SBP)、TG、空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖(FBG)、HOMA-IR、hs-CRP、ICAM-1均高于正常对照组,差异有显著性($P < 0.05$);IGT组和IFG并IGT组的FINS、FBG、HOMA-IR、hs-CRP、ICAM-1均高于正常对照组,差异有显著性($P < 0.05$);IFG组的FINS、FBG、HOMA-IR高于正常对照组,差异有显著性($P < 0.05$),但hs-CRP、ICAM-1无显著性差异($P > 0.05$);T2DM组的腰围、FINS、FBG、HOMA-IR、hs-CRP、ICAM-1高于IGT组,差异有显著性($P < 0.05$),IFG并IGT组与IGT组比较,各项指标均无显著性差异($P > 0.05$)。

2. IR指数与各指标的相关分析(表2):以HOMA-IR为应变量,年龄、SBP、DBP、BMI、WHR、TG、ICAM-1、hs-CRP等为自变量进行多元逐步回归分析显示,BMI、hs-CRP、ICAM-1是影响HOMA-IR最重要的因素。

表2 以HOMA-IR为应变量的多元线性逐步回归分析

应变量	自变量	标准化 回归系数 β	校正决定系数	F值	P值
HOMA-IR	BMI	0.393	0.459	117.196	0.001
	CRP	0.368	0.509	78.084	0.001
	ICAM-1	0.382	0.475	90.230	0.001

讨 论

随着生活环境的改善,糖尿病的患病率逐渐升高,目前我国20岁以上人群糖尿病患病率为9.7%,糖尿病前期患病率达15.5%^[4]。糖尿病前期(糖调节受损)包括IFG、IGT,是发展为T2DM的一个重要的危险阶段。新确诊的IGT患者即可伴有心血管疾病,该阶段的大血管病变可能系多种危险因素直接或间接作用于血管壁细胞和(或)其基质成分,引起血管炎症反应和内皮细胞功能紊乱,导致斑块形成和血栓。炎症反应的致动脉粥样硬化作用在IGT状态大血管病变的发生发展中可能起着重要的作用^[5]。

IFG人群主要以肝脏的IR为主,并有空腹胰岛素相对分泌不足,空腹血糖主要来自肝糖的产生,当胰岛素介导的抑制肝糖产生的作用减弱时,可导致空腹血糖增高;IGT则可能以外周组织的IR为主及胰岛素持续的高分泌状态;IGT较IFG代谢综合征的临床特征更突出。研究表明IFG与IGT代表不同的代谢紊乱,是

糖尿病自然病程中的2个不同的阶段。国外随访4年的资料表明,IGT为心血管疾病的危险因素,而IFG不是。Tripathy等研究显示,IFG空腹胰岛素、HOMA-IR增高,主要表现为基础的IR,并具有代谢综合征的临床特征,而与血糖相关的胰岛 β 细胞的分泌功能与正常人无差异,OGTT的胰岛素曲线形态与正常人相似。IGT与IFG则不同,IGT主要表现为一个与血糖相关的胰岛素分泌缺陷,OGTT的胰岛素曲线形态与糖尿病患者相似。

本研究结果显示IFG、IGT、IFG并IGT、T2DM患者的HOMA-IR增高,表明在发展为糖尿病之前,即有IR的发生,以肝脏IR为主,表现为IFG;或以外周IR为主,表现为IGT;或两者均存在则表现为IFG并IGT。近年来炎症介质学说在糖尿病发生机制中备受关注,认为糖尿病是一种自然免疫和低度炎症性疾病,且轻度慢性炎症状态与IGT状态即已存在,并预示成年人糖尿病的发生发展。

CRP是一种急性时相反应的非特异性炎症标记物,是T2DM发病最强的预测因子。本试验人群中,IGT患者的血清hs-CRP水平明显高于健康对照者,但又低于T2DM者,IFG组较健康对照组、IFG并IGT组较IGT组虽有升高,但无统计学意义($P > 0.05$)。上述各组人群均排除细菌、病毒等急、慢性感染,说明在IGT阶段,就已经出现了类似T2DM患者的一些病理生理改变^[6],CRP在IGT的发生,以致进一步恶化为T2DM的过程中发挥着一定的作用,这也与国外的某些研究结果是一致的^[7]。本试验中,我们通过相关分析可知CRP与ICAM-1、HOMA-IR、BMI等显著相关,这进一步证明CRP与IR相关。目前,多项研究表明,IGT阶段血管内皮功能已失调,CRP已开始升高^[8],虽然炎症导致的IR的发病机制尚不明确,但已有大量证据显示炎症在导致内皮细胞功能异常方面起重要作用^[9]。内皮功能紊乱在IR的发病机制中起主要的作用,并且和IR综合征的特征相关。Verma等通过用重组CRP对人隐静脉内皮细胞进行培育研究发现,CRP能直接作用于血管内皮,并促进早期动脉粥样硬化反应的发生。

ICAM-1是细胞间黏附必需的单链跨膜糖蛋白,是一种炎症标记物,并可作为内皮功能障碍的标记物^[10]。细胞间黏附分子过度表达,诱导白细胞与血管内皮细胞的黏附,是动脉粥样硬化早期的炎症性病理变化之一。本组资料结果发现,T2DM组、IFG并IGT组、IGT组患者ICAM-1高于健康对照组,T2DM组ICAM-1高于IFG并IGT组、IGT组,差异均有显著性($P < 0.05$)。对ICAM-1进行简单相关分析,结果显示,CRP、HOMA-IR、BMI等与ICAM-1均显著相关($P < 0.05$)。本组资

料结果提示, ICAM-1 随糖耐量的逐步减退而逐渐升高,表明内皮损伤在 IGT 状态下已经存在,且随着糖尿病的进程而逐渐加重。这也反映出高的血糖水平对内皮是产生损伤作用的,内皮细胞损伤愈重,血清 ICAM-1 水平愈高,二者呈正相关。本研究通过检测血清 ICAM-1 的水平来反映内皮功能的研究结果同时提示, IR 程度与 ICAM-1 水平显著相关,这一结果与国内一些学者的研究相符^[11]。

总之,我们的研究结果显示,在糖调节受损人群中不仅已出现 IR,同时亦存在内皮功能的异常改变和慢性炎症反应,IGT 状态大血管病变即可存在。通过检测炎症标记物,可筛选易感人群,并早期进行干预治疗。炎症标记物如 CRP、ICAM-1 等在健康人群向 IGT 及糖尿病转化中具有预测作用,并对临床疗效评估具有一定价值。

参 考 文 献

- [1] 高璐,于德民.单纯 IGT 和单纯 IFG 个体高敏 C 反应蛋白水平的差异及相关因素分析.中国糖尿病杂志,2008,16:76-78.
- [2] Liberek T, Chmielewski M, Lichodziejewska-Niemierko M, et al. Transmigration of blood leukocytes into the peritoneal cavity is related to the upregulation of ICAM-1 (CD54) and Mac-1 (CD11b/CD18) adhesion molecules. *Petit Dial Int*, 2004, 4:139-146.
- [3] Totsuka M, Miyashita Y, Ho Y, et al. Enhancement of preheparin se-

ramipoprotein lipase mass by bezafibrate administration. *Atherosclerosis*, 2000, 153:175-179.

- [4] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*, 2010, 362:1090-1101.
- [5] 蔡德鸿,尹卓娜.关注炎症反应在 IGT 并大血管病变中的作用.广东医学,2003,24:1029-1030.
- [6] 王先令,陆菊明,潘长玉.不同糖耐量水平者血清 C 反应蛋白水平及阿卡波糖干预的影响.中华内分泌代谢杂志,2003,19:254-256.
- [7] Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes*, 2001, 50:2384-2389.
- [8] 向光大,韩芳,邓胜平.糖耐量受损患者维生素 C 对葡萄糖负荷后内皮依赖性血管舒张功能的保护作用.中华内分泌代谢杂志,2006,22:258-259.
- [9] 吴伟华,张金超,于江波.2 型糖尿病及合并大血管病变糖尿病患者 C 反应蛋白水平观察.中华内分泌代谢杂志,2003,19:257-259.
- [10] Kvasnicka J, Skrha J, Perusicová J, et al. Haemostasis cytoadhesive molecules (sE-selectin and sICAM-1) and inflammatory markers in non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Sb Lek*, 1998, 99:97-101.
- [11] 赵晓娟,于学满.不同糖耐量状态下血清抵抗素和可溶性细胞内黏附分子质量浓度的变化.中国实用内科杂志,2005,25:510-511.

(收稿日期:2012-02-06)

(本文编辑:戚红丹)

姚民秀,商永芳,徐倩,等.糖调节受损患者血清超敏 C 反应蛋白和细胞间黏附分子-1 水平的变化[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2012,6(14):3964-3967.