

文章编号 1006-8147(2020)03-0266-05

论著

空腹血糖受损人群炎症标志物与胰岛素抵抗、胰岛β细胞功能受损的相关性分析

张晓莉^{1,2}, 梁书卉², Sam Wilfried Noel¹, 王阳¹, 孙续国¹, 郑芳¹

(1.天津医科大学医学检验学院,天津 300203;2.天津市河西区康复医院检验科,天津 300202)

摘要 目的:探讨空腹血糖受损(IFG)人群的炎症标志物与胰岛素抵抗(IR)、胰岛β细胞功能的相关性。方法:以IFG组为研究对象,2型糖尿病组(T2DM)和健康正常组(HC)为对照,分析IFG人群炎症指标如超敏C反应蛋白(Hs-CRP)、血沉(ESR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(MLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)与糖代谢指标[空腹血糖(FPG)和糖化血红蛋白(HbA1c)]、胰岛素代谢指标[空腹胰岛素(FINS)、稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)和稳态模型评估胰岛β细胞功能指数(HOMA-β)]等的相关性。结果:3组炎症指标Hs-CRP、NLR和ESR之间有差异(均 $P<0.05$);IFG组Hs-CRP与FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR均呈正相关(r 分别为0.330、0.270、0.387、0.330,均 $P<0.05$),与HOMA-β呈负相关(r 为-0.387, $P<0.05$);NLR与FPG、HbA1c、HOMA-IR均呈正相关(r 分别为0.218、0.363、0.336,均 $P<0.05$),与HOMA-β呈负相关(r 为-0.289, $P<0.05$)。结论:IFG人群的炎症标志物Hs-CRP、NLR与胰岛素抵抗、胰岛β细胞功能受损具有相关性。

关键词 空腹血糖受损;炎症;胰岛素抵抗;胰岛β细胞

中图分类号 R446.1

文献标志码 A

Inflammatory markers related to insulin resistance and impaired islet β-cell function in people with impaired fasting glucose: a correlation analysis

ZHANG Xiao-li^{1,2}, LIANG Shu-hui², Sam Wilfried Noel¹, WANG Yang¹, SUN Xu-guo¹, ZHENG Fang¹

(1. School of Laboratory Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300203, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Hexi Rehabilitation Hospital, Tianjin 300202, China)

Abstract **Objective:** To investigate the relationship between inflammatory markers, insulin resistance (IR) and islet β-cell function in patients with impaired fasting glucose (IFG). **Methods:** The IFG group was used as the study group, type 2 diabetes group (T2DM) and healthy control (HC) were used as the control groups. The correlation between inflammatory markers [high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR)] and glucose metabolism indicators [fasting blood glucose (FPG), glycated hemoglobin (HbA1c)] and insulin metabolism indicators [fasting insulin (FINS), homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), homeostasis model assessment-β cell function (HOMA-β)] were analyzed. **Results:** There were significant difference in Hs-CRP, NLR and ESR between three groups (all $P<0.05$). Hs-CRP was positively correlated with FPG, HbA1c, FINS and HOMA-IR in IFG group ($r=0.330, 0.270, 0.387, 0.330$, all $P<0.05$, respectively), while negatively correlated with HOMA-β ($r=-0.387, P<0.05$). NLR was positively correlated with FPG, HbA1c and HOMA-IR ($r=0.218, 0.363, 0.336$, all $P<0.05$), but negatively correlated with HOMA-β ($r=-0.289, P<0.05$). **Conclusion:** The inflammatory markers Hs-CRP and NLR in people with IFG are associated with insulin resistance and impaired islet β cell function.

Key words impaired fasting glucose; inflammation; insulin resistance; islet beta cell

2型糖尿病(T2DM)是一组以慢性血糖水平升高为特征的代谢性疾病。最近的调查发现我国T2DM患病率高达10.4%^[1],糖尿病的高发病率和并发症给社会带来沉重负担。因此,T2DM患者的早发现、早诊断和早治疗尤为重要。空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)是从正常血糖发展为糖尿病的过渡状态,IFG属于糖尿病前期,且是T2DM发病的危险因素^[2],每年有6%~9%的IFG者进展为

T2DM^[3]。

炎症反应在T2DM中起着非常重要的作用^[4],其病情发生、发展常常伴随着炎症因素的改变。研究报道,在T2DM患者中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)改变和C反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, Hs-CRP)升高^[5-6]。然而,对于炎症标志物在IFG中作用的研究较少。本文研究了IFG人群的炎症标志物与胰岛素抵抗、胰岛β细胞功能受损的相关性,旨在探讨炎症在IFG病理机制中的作用,为揭示IFG发展为

作者简介 张晓莉(1986-),女,硕士在读,研究方向:免疫相关疾病;
通信作者:郑芳, E-mail: zhengfang@tmu.edu.cn。

T2DM 的发病机制提供一定的依据。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 IFG 患者 100 例,来源于 2018 年 1 月-2018 年 12 月在天津市河西区三家医院(河西区康复医院、河西医院和河西区中医院)内科就医人群,纳入标准依据 2010 年 ADA 标准^[7],空腹血糖(FPG)为 5.6~6.9 mmol/L;同时选取同期我院已诊断为 T2DM 患者 100 例(FPG>7.0 mmol/L,T2DM 组),同期健康查体年龄、性别相匹配的健康人 100 名(FPG<5.6 mmol/L,HC 组)为对照组。排除标准:糖尿病病史、严重的全身系统性疾病、急慢性肝肾功能不全、感染性疾病、过敏性疾病、自身免疫性疾病、血液系统疾病、肿瘤等。本研究通过医院伦理委员会审批[批准号:(2019)16 号],所有研究对象均签署知情同意书,符合医学伦理学规定。

1.2 方法

1.2.1 基本资料 包括研究对象的性别、年龄、身高、体质量,并计算体质指数(body mass index, BMI)、收缩压和舒张压。

1.2.2 生化指标测定 采集清晨空腹静脉血,贝克曼 Dxc600 生化分析仪测定生化指标,包括 FPG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、尿素(urea)和肌酐(creatinine)等。

1.2.3 糖代谢及胰岛素代谢指标的测定 采用高效液相色谱法测定 HbA1c;电化学发光法测定空腹胰岛素(fasting insulin, FINS);根据 FPG 和 FINS 计

算出胰岛素抵抗稳态模型评估(homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)和 β 细胞功能的稳态模型评估(homeostasis model assessment-β cell function, HOMA-β): $HOMA-IR=(FINS \times FPG)/22.5$; $HOMA-\beta=FINS \times 20/(FPG-3.5)^{[8]}$ 。

1.2.4 炎症指标的测定 使用全自动血细胞分析仪 BC5100 行血细胞分析,根据白细胞分类结果计算出 NLR、血小板/淋巴细胞比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte-lymphocyte ratio, MLR);魏氏法测血沉(erythrocyte sedimentation rates, ESR),免疫比浊法检测 Hs-CRP。

1.3 统计学分析 应用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述;3 组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 *LSD-t* 检验。在 IFG 组中,炎症标志物分别与 FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 和 HOMA-β 的相关性分析采用 *Pearson* 相关分析法,检验水准为双侧 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料的比较 IFG 组分别与 T2DM 组、HC 组相比,性别、年龄、身高、体质量、BMI、收缩压、舒张压的差异无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1;IFG 组与 T2DM 组相比,HDL-C 明显升高($P<0.05$),见表 1;与 T2DM 组相比,IFG 组 FPG、HbA1c、FINS 和 HOMA-IR 明显降低,HOMA-β 明显升高(均 $P<0.05$);而与 HC 组相比,FPG、HbA1c、FINS 和 HOMA-IR 升高,HOMA-β 明显降低(均 $P<0.05$),见表 2。

2.2 炎症标志物的比较 IFG 组分别与 T2DM 组、HC 组相比,Hs-CRP、NLR 的差异均有统计学意义($F=15.177、10.518$,均 $P<0.05$,图 1A 和 1B),Hs-CRP

表 1 一般资料的比较

Tab 1 Comparison of general subjects

指标	HC 组	IFG 组	T2DM 组	F	P
性别/(男/女)	48/52	50/50	49/51	1.2	0.200
年龄/岁	65.51±4.53	61.89±7.33	66.57±4.46	0.897	0.900
身高/m	1.63±0.06	1.67±0.07	1.63±0.08	1.014	0.359
体质量/kg	64.96±10.01	70.36±7.55	69.01±10.1	2.386	0.100
BMI/(kg/m ²)	24.53±3.01	25.03±2.05	25.84±3.0	3.714	0.081
收缩压/(mmHg)	128.00±15.00	134.89±12.92	133.92±14.77	2.724	0.074
舒张压/(mmHg)	77.00±9.00	81.10±8.28	81.46±7.61	2.264	0.071
TG/(mmol/L)	1.47±0.77	1.54±0.89	1.78±1.35	1.172	0.168
TC/(mmol/L)	5.25±0.96	5.26±1.26	4.9±1.21	2.04	0.130
HDL-C/(mmol/L)	1.69±0.29	1.62±0.30*	1.53±0.35	3.489	0.021
LDL-C/(mmol/L)	3.08±0.82	3.16±0.93	2.98±0.85	0.874	0.478
UREA/(mmol/L)	4.88±0.84	4.94±0.92	5.10±1.23	0.712	0.492
CRE/(μmol/L)	80.63±19.36	88.5±13.46	80.09±20.63	2.619	0.150

注:与 T2DM 相比,* $P<0.05$

表 2 糖代谢指标及胰岛素代谢指标比较

Tab 2 Comparison of glucose metabolism indicators and insulin

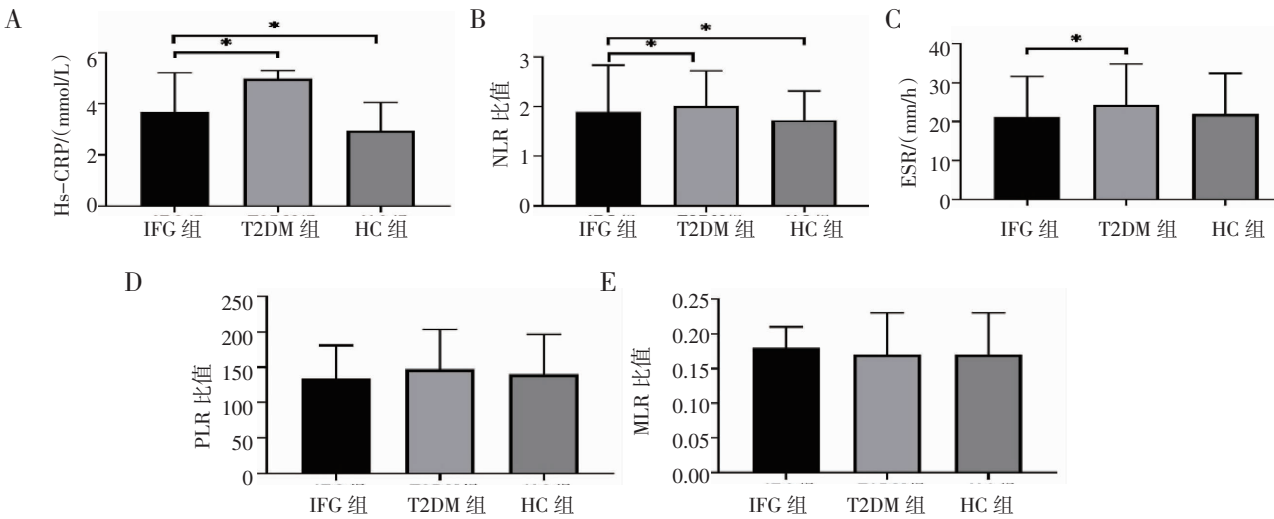
metabolism indicators					
项目	HC 组	IFG 组	T2DM 组	F	P
FPG/(mmol/L)	5.22±0.35	6.73±0.69 [#]	9.39±2.41 [#]	140.01	<0.001
HbA1c/%	5.35±0.45	6.42±0.68 [#]	8.72±1.99 [#]	127.02	<0.001
FINS/(mU/L)	7.60±4.32	10.72±3.35 [#]	13.46±4.01 [#]	17.864	0.015
HOMA-IR	1.80±1.09	3.03±0.99 [#]	5.78±0.95 [#]	4.551	<0.001
HOMA-β	85.60±39.4	76.79±60.12 [#]	55.67±40.65 [#]	3.88	0.020

注:与 T2DM 相比,* $P<0.05$;与 HC 组相比,[#] $P<0.05$

水平比 T2DM 组降低,比 HC 组升高,与 T2DM 组相比,IFG 组 NLR 降低,与 HC 组相比,NLR 升高;IFG 组与 T2DM 组、HC 组比较,ESR 水平差异有统计学

意义($F=4.025,P<0.05$;图 1C),ESR 水平比T2DM 组降低;而 IFG 组与 T2DM 组、HC 组 MLR、PLR 水平差异无统计学意义($F=0.549,0.418$,均 $P>0.05$,图 1D 和 1E)。

2.3 炎症标志物与糖代谢指标和胰岛素代谢指标的相关性分析 Pearson 相关分析结果提示,IFG 组炎症标志物 Hs-CRP、NLR、ESR 分别与 FPG 呈正相关(图 2A);Hs-CRP、NLR、ESR 分别与 HbA1c 呈正相关(图 2B)。Hs-CRP 与 FINS 呈正相关(图 3A);Hs-CRP、NLR 分别与 HOMA-IR 呈正相关(图 3B);Hs-CRP、NLR 分别与 HOMA-β 呈负相关性(图 3C)。



注:* $P<0.05$

图 1 炎症标志物的比较

Fig 1 Comparison of inflammation markers

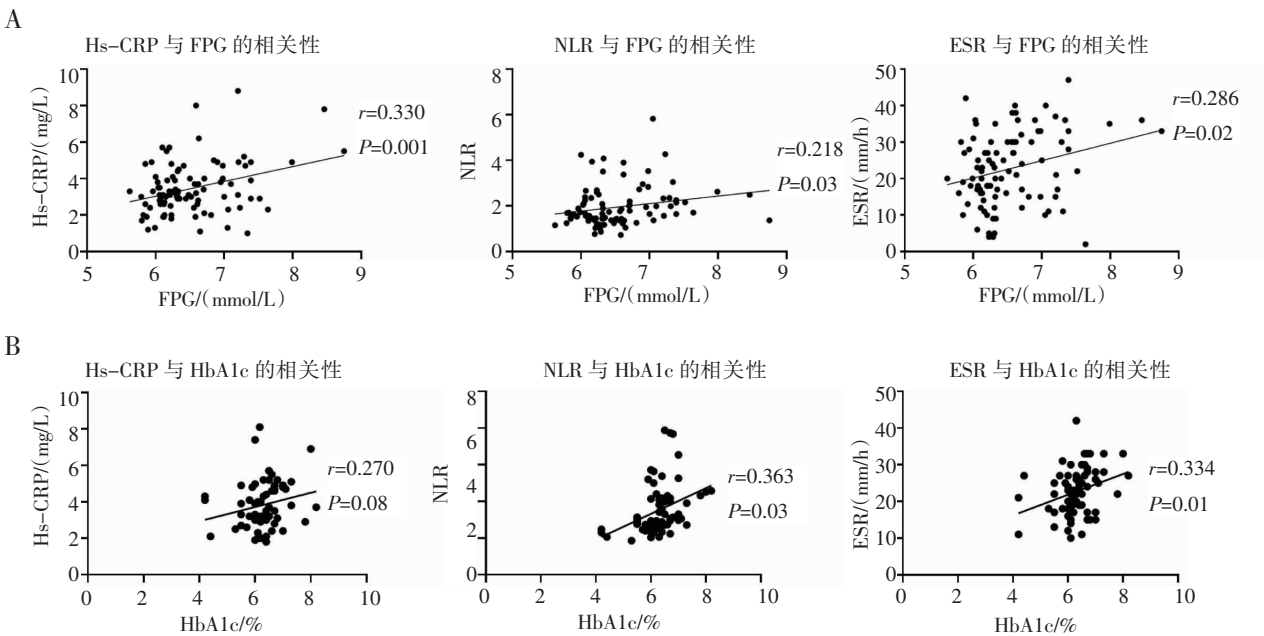
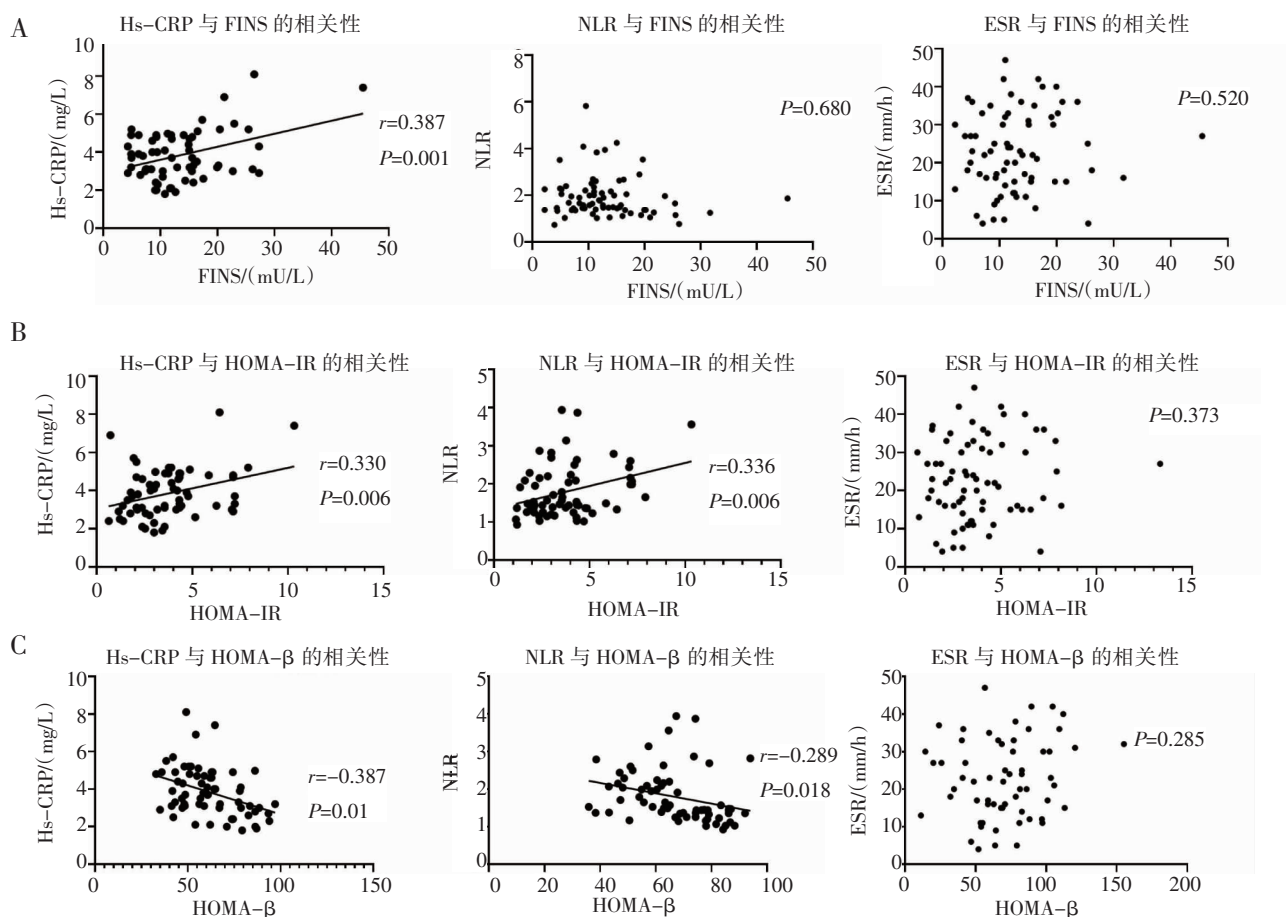


图 2 炎症标志物与糖代谢指标(FPG、HbA1c)的相关性分析

Fig 2 Correlation analysis between inflammatory markers and glucose metabolism indicators (FPG, HbA1c)

图3 炎症标志物与胰岛素代谢指标(FINS、HOMA-IR、HOMA- β)的相关性分析Fig 3 Correlation analysis between inflammatory markers and insulin metabolism indicators (FINS, HOMA-IR, HOMA- β)

3 讨论

T2DM 的病理生理变化是胰岛素抵抗和 β 细胞功能受损,这些变化在患者处于糖尿病前期时就已经发生^[9]。糖尿病前期标志着发生糖尿病的风险增加,每年约有 5%~10% 的糖尿病前期者进展为糖尿病。有研究报道目前天津市体检人群糖尿病前期患病率正处于较高水平,应引起足够重视^[10]。糖尿病前期可分为 IFG 和糖耐量受损(IGT)。目前用于筛查糖尿病早期的手段主要是 FPG、2 h PG(2 hour post-load plasma glucose)、HbA1c,其中,检测 FPG 方便、快捷,受饮食影响较小,可提高筛查的灵敏度,有研究报道以上 3 种方式识别糖尿病前期的比例差异无统计学意义^[11]。因此,本研究从 IFG 人群入手,将炎症指标与胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能联系并分析相关性。

本研究结果显示,在 IFG 组,糖代谢指标(FPG、HbA1c)和胰岛素代谢指标(FINS、HOMA-IR)虽低于 T2DM 组,但比 HC 组高,提示 IFG 人群处在健康人到 T2DM 的临界阶段,已存在糖代谢紊乱和胰岛素抵抗;同样,HOMA- β 高于 T2DM 组但低于 HC 组,提示 IFG 人群可能存在胰岛 β 细胞功能受损。本研

究与以前研究者报道一致,IFG 状态的主要病理学特征为胰岛素抵抗(IR)和基础 β 细胞功能障碍。

本研究结果显示,IFG 组 Hs-CRP 水平、ESR 高于 HC 组而低于 T2DM 组,且 Hs-CRP 和 ESR 与 FPG、HbA1c 均呈正相关,提示炎症与 IFG 有一定的关联。Hs-CRP 是机体发生急慢性炎症产生的急性时相反应蛋白,其参与形成的复合体能激活补体系统,并可使单核吞噬细胞的组织因子表达,激活免疫调节功能,引发炎症反应;ESR 作为炎症的急性时相蛋白,在 T2DM 时水平升高且参与炎症反应^[12]。Freeman 等^[13]报道 Hs-CRP 可能作为糖尿病风险的预测因子,笔者的研究提示炎症因子 Hs-CRP、ESR 在 IFG 人群中可能参与其病理机制,从而起到预测作用。本研究进一步表明,Hs-CRP 分别与 HOMA-IR 呈正相关、与 HOMA- β 呈负相关。说明 IFG 人群中 Hs-CRP 引起胰岛素抵抗及胰岛功能失调。有研究报道,Hs-CRP 作为非特异性炎症标志物,可在 T2DM 胰岛素抵抗及微血管并发症中进行预测与判断^[14]。本文揭示炎症标志物 Hs-CRP 在 IFG 人群的胰岛素抵抗中起重要作用。

笔者发现,IFG 组炎症指标 NLR 比值较 HC 组

升高又低于 T2DM 组。NLR^[15]、MLR^[16]、PLR 是近年来新提出的反映机体炎症状态的一系列敏感指标,通过血细胞分析就可得到结果,可方便、快捷地评估机体的炎症状态。有研究报道 NLR 在 T2DM 中可作为早期肾病的预测因子^[17]。Mertoglu 等^[18]报道 NLR、PLR 可作为预测糖尿病和糖尿病前期的有用指标,本研究进一步在 IFG 人群中分析这些炎症标志物的意义。IFG 人群 NLR 虽低于 T2DM 但较 HC 组升高。NLR 升高的原因可能是高血糖症和 T2DM 的发展中触发了淋巴细胞大量凋亡^[19],或是中性粒细胞升高所致。IFG 人群 MLR、PLR 未有显著差异。此外,NLR 与 FPG、HbA1c 和 HOMA-IR 呈正相关,而与 HOMA-β 呈负相关。有研究表明炎症在 T2DM 参与了胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞损伤,笔者的结果提示在 IFG 人群炎症很可能也参与胰岛素抵抗和 β 细胞功能障碍。可能的解释是在 IFG,固有免疫的激活导致了胰岛细胞炎症,从而使胰岛 β 细胞量减少和胰岛素分泌受损。

综上所述,笔者分析 IFG 人群 Hs-CRP、NLR 与胰岛素抵抗、胰岛 β 细胞功能受损的相关性,对 IFG 发病机制的研究有一定参考价值,从而为预测 T2DM 的病理进展提供重要依据。本研究为横断面研究,未来仍需进行多中心、大样本的临床研究以进一步深入研究。

参考文献:

- [1] 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].中国糖尿病杂志,2014,38(8):2
- [2] Kim C H, Kim H K, Kim E H, et al. Longitudinal changes in insulin resistance, beta-cell function and glucose regulation status in prediabetes[J]. Am J Med Sci, 2018, 355(1):54
- [3] Tabák A G, Herder C, Rathmann W, et al. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development[J]. Lancet, 2012, 379(9833):2279
- [4] 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
- [5] Lou M, Luo P, Tang R, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients[J]. BMC Endocr Disord, 2015,15:9
- [6] 万方.2型糖尿病患者C反应蛋白水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J].中国当代医药,2018,25(34):105
- [7] Amer D A. Standards of medical care in diabetes-2010[J]. Diabetes Care, 2010, 33(1):S11
- [8] Matthews D R, Hosker J P, Rudenski A S, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man[J]. Diabetologia, 1985, 28(7):412
- [9] Cai X, Xia L, Pan Y, et al. Differential role of insulin resistance and β-cell function in the development of prediabetes and diabetes in middle-aged and elderly Chinese population [J]. Diabetol Metab Syndr, 2019, 11(1):24
- [10] 刘芳芳,鲍雪,侍洪斌,等.天津市体检人群糖尿病前期的流行病学调查[J].天津医科大学学报,2016,22(3):249
- [11] 贺星星,马晓静,应令雯,等.新诊断标准下糖尿病前期人群胰岛β细胞功能和胰岛素敏感性的特点分析[J].上海交通大学学报(医学版),2018,38(8):941
- [12] 王楠.糖尿病肾病患者发生肾病综合征的相关因素分析[D].重庆:重庆医科大学,2018
- [13] Freeman D J, Norrie J, Caslake M J, et al. C-reactive protein is an Independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study[J]. Diabetes, 2002, 51(5):1596
- [14] 陈袁,赵倩,康琪,等.脂蛋白(a),超敏C反应蛋白表达水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2019,29(6):39
- [15] Imtiaz F, Shafique K, Mirza S S, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population[J]. Int Arch Med, 2012, 5(1):2
- [16] Yue S, Zhang J H, Wu J Y, et al. Use of the Monocyte-to-lymphocyte ratio to predict diabetic retinopathy[J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12(8):10009
- [17] 黄婉静,刘清杏,廖永康,等.中性粒细胞与淋巴细胞的比值在早期糖尿病肾病患者中的变化及意义[J].天津医药,2015,43(2):214
- [18] Mertoglu C, Gunay M. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as useful predictive markers of prediabetes and diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr, 2017, 11(Suppl 1):S127
- [19] Fatih S. Reinvestigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Int Med Res, 2014, 42(2):581

(2019-10-22 收稿)