



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.013

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.04.013

· 论著 ·

血清炎症因子白细胞介素-18、高敏 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的关系

孙蔚 王慧丽 岳媛媛 徐风霞

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清炎症因子白细胞介素-18 (IL-18)、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 与颈动脉粥样硬化的关系。**方法** 根据有无颈动脉粥样硬化将 128 例 T2DM 患者分为 T2DM 合并颈动脉粥样硬化组 [颈动脉内中膜厚度 (CIMT) ≥ 1 mm, A 组] 66 例和单纯 T2DM 组 (CIMT < 1 mm, B 组) 62 例。再根据 CIMT 将 A 组患者分为 A1 组 (1 mm \leq CIMT < 1.1 mm) 21 例、A2 组 (1.1 mm \leq CIMT < 1.2 mm) 25 例及 A3 组 (CIMT ≥ 1.2 mm) 20 例。根据有无颈动脉粥样斑块将 A 组分为有斑块组 (20 例) 及无斑块组 (46 例)。收集所有患者的临床资料,测定 CIMT 并分组进行比较。采用多因素 logistic 回归分析评估 T2DM 患者颈动脉粥样硬化的影响因素。采用 Pearson 相关分析评估血清炎症因子与 CIMT 的相关性。**结果** A 组患者空腹素 (FINS)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 依次升高,IL-18、hs-CRP、TNF- α 水平均高于 B 组 ($P < 0.05$)。A1 组、A2 组及 A3 组患者 IL-18、hs-CRP、TNF- α 水平依次升高;有斑块组患者上述指标水平均高于无斑块组 ($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示,T2DM 病程、LDL-C、TG、IL-18、hs-CRP、TNF- α 均为 T2DM 患者颈动脉粥样硬化的独立影响因素 ($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,IL-18、hs-CRP、TNF- α 与 T2DM 患者 CIMT 均呈正相关 ($P < 0.01$)。**结论** T2DM 患者颈动脉粥样硬化与 IL-18、hs-CRP、TNF- α 水平升高有关,T2DM 病程、LDL-C、TG、IL-18、TNF- α 与 T2DM 患者颈动脉粥样硬化独立正相关,提示血清炎症因子 IL-18、hs-CRP、TNF- α 可能是 T2DM 患者大血管病变的标志物,其水平升高可能是动脉粥样斑块形成的机制之一。

[关键词] 白细胞介素-18; 高敏 C 反应蛋白; 肿瘤坏死因子- α ; 2 型糖尿病; 颈动脉粥样硬化

[中图分类号] R587.1**[文献标识码]** A

2 型糖尿病 (T2DM) 是一种患病率高、并发症多的内分泌代谢疾病,心脑血管并发症是 T2DM 患者死亡的主要原因。近年研究发现炎症因子参与了动脉粥样硬化的发生发展^[1-2],与糖尿病的多种并发症发生密切相关^[3]。白细胞介素 (IL)-18 一种促炎症因子,主要由巨噬细胞产生,也由其他类型细胞产生,可促进巨噬细胞生成肿瘤坏死因子 (TNF)- α ,是促发炎症反应的促炎细胞因子,且在其中处于关键性位置。相关研究表明,IL-18 等炎症因子在动脉粥样硬化的病理生理过程中起到非常重要的作用。高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 是由肝脏合成的一种全身性炎症反应急性期的非特异性标志物,是心血管危险事件最强有力的预测

因子之一^[4]。本研究通过测定不同颈动脉内中膜厚度 (CIMT) T2DM 患者血清 IL-18、hs-CRP、TNF- α 的水平变化,探其与 T2DM 患者颈动脉粥样硬化的关系。

对象与方法

1. 对象:2020 年 8 月~2021 年 1 月在我院老年内分泌科住院的 T2DM 患者 128 例,男 65 例,女 63 例,年龄 41.5~70.2 岁,平均年龄 (55.4 ± 11.3) 岁。纳入标准:(1)符合 1999 年 WHO 糖尿病的诊断标准^[5];(2)年龄 > 40 岁;(3)使用口服降糖药物或胰岛素控制血糖。排除 1 型糖尿病、继发性糖尿病、糖尿病急性并发症、严重肝肾功能不全、急慢性感染性疾病、妊娠及哺乳期、血液系统疾病、恶性肿瘤、急性心肌梗死、急性脑梗死病史患者。根据有无颈动脉粥样硬化将所有患者分为 T2DM 合并颈动脉粥样硬化组 (CIMT ≥ 1 mm,

A 组)66 例、单纯 T2DM 组(CIMT < 1 mm, B 组)62 例。再根据 CIMT 将 A 组患者分为 A1 组(1 mm ≤ CIMT < 1.1 mm)21 例、A2 组(1.1 mm ≤ CIMT < 1.2 mm)25 例及 A3 组(CIMT ≥ 1.2 mm)20 例。根据有无颈动脉粥样斑块将 A 组患者分为有斑块组(20 例)及无斑块组(46 例)。本研究已通过我院伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)临床资料收集:包括年龄、性别、T2DM 病程、吸烟史、心脑血管疾病史、降压药物及降脂药物使用情况、BMI、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血清炎症因子(IL-18、hs-CRP、TNF-α)水平。

(2)颈动脉超声检查:由同一名经验丰富的超声科医师对所有患者进行检测(Vivid7 型彩色多普勒超声诊断仪,美国 GE 公司),依次检查双侧颈总动脉、颈内动脉颅外段,观察血管的内径、走行、管壁、管径、测定 CIMT;观察颈动脉斑块的数目、大小、形态、回声及性质。颈动脉粥样硬化的诊断标准^[6]:CIMT < 1.0 mm 为正常,CIMT ≥ 1.0 mm 为颈动脉硬化;颈动脉任意一处存在突入管腔的回声结构,表面不光滑或局部 CIMT ≥ 1.2 mm 表示颈动脉粥样硬化斑块形成。

3. 统计学方法:应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析。计数资料以例和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析评估 T2DM 患者颈动脉粥样硬化的影响因素。采用 Pearson 相关分析评估炎症因子与 CIMT 的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. A 组和 B 组患者临床资料比较:A 组患者 FINS、TG 及 LDL-C 水平均高于 B 组($P < 0.05$)。两组患者其

余指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. A 组和 B 组患者血清炎症因子水平比较:A 组患者血清 IL-18、hs-CRP、TNF-α 水平均高于 B 组($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 A 组和 B 组患者血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-18 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)	hs-CRP (mg/L)
A 组	66	120.25 ± 14.61	106.47 ± 10.52	5.74 ± 5.29
B 组	62	17.36 ± 6.84	11.52 ± 5.47	3.82 ± 3.54
<i>P</i> 值		0.006	0.004	0.008

3. 不同 CIMT 组患者血清炎症因子水平比较:3 组患者 IL-18、hs-CRP、TNF-α 水平比较差异均有统计学意义,A1 组、A2 组及 A3 组患者上述指标水平依次升高($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同 CIMT 组患者血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-18 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)	hs-CRP (mg/L)
A1 组	21	117.36 ± 3.45	15.43 ± 4.63	4.72 ± 3.56
A2 组	25	119.34 ± 5.28 ^a	17.12 ± 5.14 ^a	5.62 ± 4.48 ^a
A3 组	20	122.22 ± 9.23 ^{ab}	18.34 ± 7.23 ^{ab}	6.87 ± 4.91 ^{ab}
<i>P</i> 值		0.040	0.030	0.020

注:与 A1 组比较,^a $P < 0.05$;与 A2 组比较,^b $P < 0.05$

4. 有无斑块组患者血清炎症因子水平比较:有斑块组患者血清 IL-18、hs-CRP、TNF-α 水平均高于无斑块组($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 有无斑块组患者血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-18 (pg/ml)	TNF-α (pg/ml)	hs-CRP (mg/L)
有斑块组	20	122.22 ± 9.23	18.34 ± 7.23	6.87 ± 4.91
无斑块组	46	118.13 ± 6.23	16.34 ± 5.45	5.15 ± 4.63
<i>P</i> 值		0.040	0.020	0.040

5. T2DM 患者颈动脉粥样硬化的影响因素分析:多因素 logistic 回归分析结果显示,T2DM 病程、LDL-C、TG、IL-18、hs-CRP、TNF-α 均为颈动脉粥样硬化的独立影响因素($P < 0.05$)。见表 5。

6. 炎症因子与 T2DM 患者 CIMT 的相关性分析: Pearson 相关分析结果显示,IL-18($r = 0.45$)、hs-CRP

表 1 A 组和 B 组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	T2DM 病程 (年)	吸烟史 [例, (%)]	心脑血管疾病史 [例, (%)]	使用降压药物 [例, (%)]	使用降脂药物 [例, (%)]	BMI (kg/m ²)
A 组	66	35/31	56.1 ± 10.8	7.19 ± 5.38	21(31.8)	14(21.2)	34(51.5)	33(50.0)	25.37 ± 2.82
B 组	62	30/32	54.2 ± 11.8	6.71 ± 4.64	19(30.6)	12(19.4)	31(50.0)	32(51.6)	25.51 ± 5.85
<i>P</i> 值		0.062	0.057	0.063	0.072	0.089	0.085	0.092	0.068

组别	例数	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	FINS (mU/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
A 组	66	130.57 ± 8.16	80.67 ± 7.18	7.82 ± 1.89	8.49 ± 1.76	16.01 ± 5.72	5.32 ± 1.94	2.67 ± 0.85	2.38 ± 0.16	1.36 ± 0.77
B 组	62	131.39 ± 7.35	81.33 ± 7.79	7.38 ± 1.65	8.38 ± 1.83	13.14 ± 5.66	5.15 ± 1.62	2.20 ± 0.81	2.12 ± 0.24	1.48 ± 0.57
<i>P</i> 值		0.082	0.096	0.092	0.089	0.043	0.079	0.042	0.046	0.052

表 5 T2DM 患者颈动脉粥样硬化相关因素的多因素

logistic 回归分析

因素	β 值	OR 值(95% CI)	P 值
T2DM 病程	0.252	1.84(1.22~2.49)	<0.001
LDL-C	0.981	3.10(2.35~3.89)	0.005
TG	0.954	1.54(1.16~2.37)	0.005
IL-18	0.063	1.72(1.44~2.68)	0.033
hs-CRP	0.061	2.26(1.82~2.70)	0.038
TNF- α	0.058	1.83(1.39~2.54)	0.043

($r=0.48$)、TNF- α ($r=0.53$)与 T2DM 患者 CIMT 均呈正相关($P<0.01$)。

讨 论

糖尿病心脑血管并发症是糖尿病患者死亡的主要原因^[7-8],其发生与脂代谢紊乱、高血压、高血糖、吸烟等多种因素有关。既往研究发现,慢性、亚临床炎症可能是 T2DM 动脉粥样硬化的发病机制之一^[9];炎症因子水平在糖尿病合并心脑血管并发症的人群中显著增高,阻断炎症反应可降低心血管疾病的发生^[10]。

IL-18 初期发现能产生 γ 干扰素,后来发现还有诱导干扰素以外的生物学作用^[11]。相关研究结果发现,在动脉粥样硬化斑块形成过程中 IL-18 发挥着重要的作用^[12];IL-18 可能在中枢神经系统影响瘦素的产生,抑制瘦素的生成^[13],IL-18 可促进 TG 的生成,导致脂肪增加,体重增加;其水平高低与肥胖密切相关,减轻体重可降低血清 IL-18 水平^[14],其可能是慢性炎症、T2DM 和动脉粥样硬化之间的联系点^[15]。hs-CRP 是具有多功能的炎症因子,是由肝脏合成的一种全身性炎症反应非特异性标志物,是心血管事件最有力的预测因子之一。在动脉粥样硬化斑块形成过程中,hs-CRP 可与脂蛋白结合,激活补体系统,产生大量炎症介质,释放氧自由基,造成血管内膜损伤、血管痉挛及斑块形成。TNF- α 是一种由活化单核细胞产生、作用广泛的细胞因子,其通过诱导内皮细胞的内皮粒细胞黏附表达分子来激发多形核白细胞的黏附作用。同时 TNF- α 可增强吞噬作用,引起炎症细胞迅速释放大量的氧自由基;可促进基因转录,刺激内皮细胞产生促凝血的组织因子,减少内皮细胞产生血栓调节蛋白,破坏血凝-抗血凝的平衡,促进血栓的形成。本研究显示,T2DM 合并颈动脉粥样硬化患者血清 IL-18、hs-CRP 及 TNF- α 水平均显著高于单纯 T2DM 患者,提示炎症因子与 T2DM 颈动脉粥样硬化密切相关,可能参与 T2DM 心脑血管并发症的发生。

本研究发现,血清 IL-18、hs-CRP、TNF- α 水平与 T2DM 患者 CIMT 均呈正相关,与国外研究结果一致^[16]。炎症因子是导致体内炎症发生的主要因素,这种炎症的发生

并非因感染所致,而是因体内的炎症因子诱导发生。血管内皮发生的炎症是导致动脉粥样硬化的主要因素之一,炎症改变血管内皮细胞间黏附受体的分布,使内皮细胞间连接结构发生变化,增加内皮间的通透性,便于胆固醇、白细胞移行至内皮下层,形成以脂类为核心的纤维斑块。炎症因子可激活免疫细胞,诱导发生炎症反应,促使炎性细胞聚集并黏附,从而参与糖尿病心血管并发症的发生发展。因此,检测血清 IL-18 等炎症因子可探讨糖尿病心血管并发症的发生机制,有助于寻找防治动脉粥样硬化的新方法。本研究是横断面研究,样本量偏小,验证 IL-18 等炎症因子与动脉粥样硬化的因果关联能力偏弱,存在一定局限性,期待能进行大样本的队列研究进一步探究 IL-18 等炎症因子在 T2DM 患者动脉粥样硬化发展中的作用。

参 考 文 献

- [1] Marjo T, Jaana L, Marko L, et al. Associations of serum indolepropionic acid, a gut microbiota metabolite, with type 2 diabetes and low-grade inflammation in high-risk individuals[J]. Nutr Diabetes, 2018, 8(1):35-40.
- [2] Nathan DW, Peter PT, Ezra AA, et al. Most important advances in preventive cardiology during this past decade; Viewpoint from the American Society for Preventive Cardiology[J]. Trends Cardiovasc Med, 2021, 31(1):49-56.
- [3] 叶婷婷, 金莎, 杨瑶, 等. 槐杞黄颗粒对糖尿病肾病的疗效及其机制研究[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(2):98-101.
- [4] Farrokhi A, Bahmani F, Taghizadeh M, et al. Selenium Supplementation Affects Insulin Resistance and Serum hs-CRP in Patients with Type 2 Diabetes and Coronary Heart Disease[J]. Horm Metab Res, 2016, 48(4):263-268.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4):315-409.
- [6] Flavio E, Scot E, Barbara E, et al. The relationship of glycemic control, exogenous insulin, and C-peptide levels to ischemic heart disease mortality over a 16-year period in persons with older-onset diabetes; wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy [J]. Diabetes Care, 2008, 31(3):493-497.
- [7] Mary DA, Usman HM, Aduli EOM, et al. Enablers and barriers to effective diabetes self-management: A multi-national investigation[J]. PLoS One, 2019, 14(6):e0217771.
- [8] 汤一峰, 王元伟, 李绍东, 等. 颈总动脉内膜中层厚度及其血管弹性指标对 2 型糖尿病患者合并心肌梗死诊断价值[J]. 临床军医杂志, 2022, 50(9):956-959.
- [9] Xu J, Yang Q, Zhang X, et al. Endothelial adenosine kinase deficiency ameliorates diet-induced insulin resistance[J]. J Endocrinol, 2019, 242(2):159-172.
- [10] Vahideh B, Golbon S, Mehdi H, et al. Inflammatory markers response to crocin supplementation in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial[J]. Phytother Res, 2021, 35(7):4022-4031.
- [11] Mi J, Liu Z, Pei S, et al. Mendelian randomization study for the roles of IL-18 and IL-1 receptor antagonist in the development of inflammatory bowel disease[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 110(5):156-165.
- [12] Afsane B, Thozhukat S, Amirhossein S. The Role of Interleukin-18 in the Development and Progression of Atherosclerosis [J]. Curr Med Chem, 2021, 28(9):1757-1774.
- [13] Emanuela Z, Zdravko K, Tsvetelina V, et al. Interleukin-18 serum level is elevated in type 2 diabetes and latent autoimmune diabetes[J]. Endocr Connect, 2018, 7(1):179-185.
- [14] Olusi SO, Al-Awadhi A, Abraham M, et al. Relations of Serum Interleukin 18 Levels to Serum Lipid and Glucose Concentrations in an Apparently Healthy Adult population[J]. Horm Res, 2003, 60(1):29-33.
- [15] Magdalena B, Yi W, Cezary W. The Multiple Faces of C-Reactive Protein-Physiological and Pathophysiological Implications in Cardiovascular Disease[J]. Molecules, 2019, 24(11):2062-2070.
- [16] Aleš P, Marija ŠL, Andreja CV, et al. C-reactive protein as a marker of progression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus[J]. Vasa, 2017, 46(3):187-192.

(收稿日期:2022-10-16)

(本文编辑:余晓曼)