

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.06.009
文章编号: 1005-8982 (2019) 06-0039-04

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*

陈袁, 赵倩, 康琪, 巴俊强, 蒋成燕

(遵义市第一人民医院 内分泌科, 贵州 遵义 563000)

摘要: 目的 探讨脂蛋白(a) LP(a)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)表达水平与胰岛素抵抗的相关性。**方法** 选取2016年10月—2017年12月遵义市第一人民医院收治的2型糖尿病(T2DM)患者60例作为观察组。选择同期该院健康体检者60例作为对照组, 比较各组LP(a)、hs-CRP等指标。**结果** 观察组hs-CRP、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及空腹血糖(FBG)均高于对照组($P < 0.05$), 而LP(a)、高密度脂蛋白、胆固醇(HDL-C)低于对照组($P < 0.05$)。hs-CRP与HOMA-IR、低密度脂蛋白(LDL-C)及FBG呈正相关($P < 0.05$), 与HDL-C呈负相关($P < 0.05$); LP(a)与HOMA-IR、LDL-C及FBG呈负相关($P < 0.05$), 与HDL-C呈正相关($P < 0.05$)。经多因素Logistic回归分析, hs-CRP、LDL-C、LP(a)及FBG是微血管并发症的危险因素($P < 0.05$), HDL-C是微血管并发症的保护因素($P < 0.05$)。**结论** LP(a)和hs-CRP表达水平与胰岛素抵抗和微血管并发症有密切关系, 对胰岛素抵抗及微血管并发症的发生、发展及预后具有预测价值。

关键词: 糖尿病; 糖尿病血管病变; 糖尿病并发症; C-反应蛋白质; 脂蛋白(a)

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Correlation between expression of lipoprotein(a) and high-sensitivity C-reactive protein and insulin resistance in diabetic patients*

Yuan Chen, Qian Zhao, Qi Kang, Jun-qiang Ba, Cheng-yan Jiang

(Department of Endocrinology, the First People's Hospital of Zunyi, Zunyi, Guizhou, 563000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between the expression levels of lipoprotein(a) [LP(a)] and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and insulin resistance in diabetic patients. **Methods** Totally 60 patients with type 2 diabetes in our hospital were selected as the observation group; the other 60 cases of healthy persons were selected as control group. The levels of LP(a), hs-CRP and other indexes in each group were compared. **Results** The hs-CRP, HOMA-IR and FBG in observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$), but LP(a) and HDL-C were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$); hs-CRP was positively correlated with HOMA-IR, low density lipoprotein (LDL-C) and fasting blood sugar (FBG) ($P < 0.05$), but negatively correlated with high density lipoprotein (HDL-C) ($P < 0.05$); LP(a) was negatively correlated with HOMA-IR, LDL-C and FBG ($P < 0.05$), but positively correlated with HDL-C ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that hs-CRP, LDL-C, LP(a) and FBG were independent risk factors for microvascular complications ($P < 0.05$), and HDL-C was the protective factor ($P < 0.05$). **Conclusions** The expression levels of high-sensitivity C-reactive protein and a-lipoprotein are closely related to insulin resistance and microvascular complications in diabetic patients, and have predictive value for the occurrence, development and prognosis of diabetic insulin

收稿日期: 2018-09-12

基金项目: 贵州省科学技术基金 [No: 黔科合基础 (2017) 1210]

[通信作者] 蒋成燕, Tel: 13638528788

resistance and microvascular complications.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic angiopathies; diabetes complications; c-reactive protein; lipoprotein(a)

糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 是我国常见的内分泌疾病, 以慢性高血糖为主要病理表现。临床调查显示, 我国成年 DM 的患病率达 9.7%, 且呈逐年上升趋势^[1]。DM 对人类健康危害性极大, 致残、致死率均较高^[2]。2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 是以胰岛素分泌相对或绝对不足, 以及胰岛素抵抗为主要的病理基础^[3]。T2DM 是 DM 各类型中最常见的类型之一, 炎症因子在 T2DM 发生、发展过程中发挥重要作用, 炎症学说目前成为该领域的热门研究课题之一^[4]。超敏 C-反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP) 是炎症反应的生物标志物之一, 通过检测上述成分在身体的变化情况可有效反应患者的炎症程度^[5]。脂蛋白 (a) [Lipoprotein (a), Lp (a)] 是一种独特脂蛋白, 这种大分子复合物在肝脏中合成, 是评价炎症所致的内皮损伤及严重程度的重要指标^[6]。另外, 胰岛素抵抗与代偿性高胰岛素血症为 T2DM 的主要病因, 由此导致的微血管病变为 DM 常见并发症之一, 亦是患者残疾、死亡的重要因素, 对胰岛素抵抗、微血管并发症与炎症因子关系的探析具有重要的临床意义^[7]。本研究探讨 Lp (a) 与 hs-CRP 表达水平与 DM 患者胰岛素抵抗及微血管并发症的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 10 月—2017 年 12 月遵义市第一人民医院收治的 T2DM 患者 60 例作为观察组。其中, 男性 32 例, 女性 28 例; 年龄 29 ~ 71 岁, 平均 (60.32 ± 5.86) 岁。对患者 24 h 蛋白尿排泄率进行检测。纳入标准: 符合 2013 年中华医学会糖尿病学分会颁布的《中国 2 型糖尿病防治指南》标准^[4]。排除标准: 继发性 DM、1 型糖尿病及不明原因血糖升高; 酮症酸中毒、高血糖高渗状态; 并发严重肝肾衰竭、

感染性疾病等其他严重器质性疾病; 需要服用糖皮质激素等其他影响血糖检查结果, 合并精神疾病等; 不配合本研究治疗措施。选择同期本院健康体检者 60 例作为对照组, 其中, 男性 31 例, 女性 29 例; 年龄 28 ~ 74 岁, 平均 (61.21 ± 5.47) 岁。

1.2 方法

所有纳入者于清晨抽取空腹血液标本 5 ml, 分别对其 hs-CRP、Lp (a)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、空腹胰岛素水平 (fasting insulin, FINS) 进行检测。hs-CRP、FINS 通过全自动 γ -放射免疫计数器检测; LDL-C、HDL-C 由全自动生化分析仪检测; Lp (a) 采用免疫比浊法检测。胰岛素抵抗指数 (homeostatic model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) = FBG × FINS / 22.5。上述指标均由本院检验科同一专业人士完成检测, 检测过程中严格按照标准操作流程进行。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验, 相关分析用 Pearson 法, 影响因素的分析采用 Logistic 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者各指标比较

两组 LDL-C 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 hs-CRP、HDL-C、HOMA-IR、FBG 及 Lp (a) 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组 hs-CRP、HOMA-IR 及 FBG 高于对照组, 而 Lp (a)、HDL-C 低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者各指标比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	hs-CRP / (mg/L)	LDL-C / (mmol/L)	HDL-C / (mmol/L)	HOMA-IR	FBG / (mmol/L)	Lp (a) / (mg/L)
观察组	11.47 ± 1.21	2.61 ± 0.57	1.04 ± 0.32	1.05 ± 0.23	10.34 ± 1.19	1.82 ± 0.24
对照组	3.05 ± 0.74	2.48 ± 0.35	1.29 ± 0.41	0.66 ± 0.14	4.38 ± 2.06	1.93 ± 0.32
t 值	45.984	1.505	3.723	11.219	19.406	2.130
P 值	0.000	0.135	0.000	0.000	0.000	0.035

2.2 Pearson 相关性分析结果

Pearson 相关分析结果显示 hs-CRP 与 HOMA-IR、LDL-C、FBG 呈正相关 ($P < 0.05$), 与 HDL-C 呈负相关 ($P < 0.05$); Lp(a) 与 HOMA-IR、LDL-C、FBG 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 HDL-C 呈正相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析结果

以单因素分析的指标为自变量, 以是否出现微血管并发症为因变量, 代入 Logistic 回归方程, 经多因素 Logistic 回归分析, hs-CRP、LDL-C、Lp(a) 及 FBG 是微血管并发症的危险因素 ($P < 0.05$),

HDL-C 是微血管并发症的保护因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 Pearson 相关性分析参数

指标	LDL-C	HDL-C	HOMA-IR	FBG
hs-CRP				
r 值	0.580	-0.390	0.130	0.490
P 值	0.004	0.016	0.026	0.000
Lp(a)				
r 值	-0.470	0.520	-0.740	-0.410
P 值	0.023	0.000	0.049	0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析相关参数

自变量	b	S _b	Wald χ^2	OR	P 值	95% CI	
						下限	上限
hs-CRP	0.154	0.059	6.762	1.167	0.008	1.036	1.308
LDL-C	0.165	0.623	6.895	1.182	0.008	1.040	1.334
HDL-C	-0.291	0.072	15.763	0.741	0.064	0.642	0.860
Lp(a)	0.035	0.016	4.345	1.038	0.036	1.001	1.074
FBG	1.835	0.902	4.126	6.273	0.041	1.064	36.889

3 讨论

DM 是临床常见的一组以高血糖为特征的代谢性疾病, 高血糖是由胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损而引起, DM 患者若长期持续高血糖可导致机体各器官组织受到慢性损害, 引起各种功能障碍^[8]。T2DM 是 DM 各类型中最为常见的一种, 占 DM $\geq 90\%$, 多发于 >35 岁, 胰岛素抵抗及胰岛素相对不足是其重要病理起因。基于上述原因所引起的微血管病变为 T2DM 的常见并发症之一, 也是患者致残、致死的危险因素^[9]。作为慢性低程度炎症性疾病之一, 炎症因子在 T2DM 发展过程中充当媒介作用, 由于炎症理论的研究深入, 分析炎症因子或 Lp(a) 与 DM 发病的微环境相关性具有重要临床意义。

Hs-CRP 是一种炎症反应敏感标志物, 其作为非特异性急性时相反应蛋白。在机体受到炎症状态刺激时, 由肝细胞大量合成, 能够发挥补体作用; 在动脉粥样硬化过程中是启动因子之一, 能对补体激活产生促进作用, 致使免疫损伤^[10]。同时 hs-CRP 能与脂蛋白结合, 在经典途径下激活患者体内补体系统, 致使终末复合物和终末蛋白大量分泌, 对患者血管内皮造成损伤, 引起微血管并发症发生。Lp(a) 能进入血液

循环并沉积在血管壁上, 具有促进动脉粥样硬化的作用, 同时该指标与纤溶酶原结构同源, 能够与纤维酶原竞争结合纤维蛋白位点, 从而对纤维蛋白原水解作用产生抑制, 促进血栓形成, 其在微血管病变中同样有着重要影响^[11]。本文观察组患者 hs-CRP、HOMA-IR 及 FBG 均高于对照组; Lp(a)、HDL-C 比对照组更低; 两组 LDL-C 指标水平上比较无差异, 提示 DM 患者 hs-CRP 水平较正常人群会升高, 而 Lp(a) 会降低。

胰岛素抵抗是 T2DM 的病理基础, 因此, 为有效防治 T2DM, 临床一般从胰岛素抵抗的相关干预开始^[12]。本文观察组患者血清 hs-CRP 水平较对照组更高, 且 hs-CRP 与胰岛素抵抗呈正相关性, 提示慢性炎症与糖尿病和胰岛素抵抗的发生有密切联系。Lp(a) 作为普通人群心血管疾病的危险因素, 其水平变化能有效反应心血管疾病的发生与发展, 而在本研究中, Lp(a) 与 HOMA-IR 呈负相关, 提示 Lp(a) 与 T2DM 的发生、发展有密切联系, 在其中发挥保护性作用, 印证文献研究结论^[13]。

作为 DM 常见并发症之一, 微血管病变具有极高致残、致死率, 及时明确病因并给予有效治疗是关

键,近年来已有研究证实,急性时相反应蛋白上升与DM微血管并发症密切相关^[14-16]。本研究通过多因素 Logistic 回归分析得出,hs-CRP 升高是微血管并发症的危险因素。hs-CRP 是炎症标志物,其能对单核细胞活化产生刺激,加速巨噬细胞吞噬,促进炎症反应的产生。研究表明,血清 Lp(a) 水平高低直接影响 DM 患者微血管病变程度,Lp(a) 主要抑制纤维蛋白溶解酶原活性,从而干扰机体纤溶系统的正常运转,间接引起血管内皮细胞损伤,导致微血管阻塞和微循环障碍^[17]。本文中 Lp(a) 升高为微血管并发症的危险因素,提示 Lp(a) 参与微血管并发症的发生、发展,并在其中产生促进作用。此外,本文还得出 LDL-C、FBG 升高是微血管并发症的危险因素,HDL-C 是微血管并发症的保护因素,与相关文献研究结果相符^[18-19]。

综上所述,在 T2DM 的发生发展中,作为非特异性炎症标志物的 hs-CRP 能有效进行预测与判断,对于 DM 胰岛素抵抗及微血管并发症的发生、发展乃至预后,hs-CRP 和 Lp(a) 水平均有预测价值,临床针对这两种指标进行检测诊断,能够为预防、治疗提供重要依据。

参 考 文 献:

- [1] 邓雪凤,曹雪亭,杨萍,等.慢性低度炎症反应与糖尿病肾脏疾病的相关性分析:一项大样本病例-对照研究[J].国际内分泌代谢杂志,2017,37(6):373-375.
- [2] 马宁,成兴波,韩俊霞,等.2型糖尿病微血管病变患者血清血小板反应蛋白-1水平的变化及临床意义[J].中国糖尿病杂志,2014,22(7):645-648.
- [3] 林红军,吴风,王丽娜,等.老年糖尿病患者血清脂蛋白 a 和胱抑素 C 与微血管并发症的关系[J].中国老年学杂志,2015,21(4):908-909.
- [4] ZHANG D, CHEN Y, XIE X, et al. Homocysteine activates vascular smooth muscle cells by DNA demethylation of platelet-derived growth factor in endothelial cells[J]. J Mol Cell Cardiol, 2012, 53(4): 487-496.
- [5] LIM C P, LOO A V, KHAW K W, et al. Plasma, aqueous and vitreous homocysteine levels in proliferative diabetic retinopathy[J]. Br J Ophthalmol, 2012, 96(5): 704-707.
- [6] 元海萍,吕卫华,武琳.糖化血红蛋白,同型半胱氨酸及尿微量白蛋白与 2 型糖尿病合并肾脏微血管病变的关系研究[J].中国实验诊断学,2015,19(11):1840-1843.
- [7] 刘靖芳,汤旭磊,成建国,等.2型糖尿病合并微血管病变患者相关危险因素分析[J].广东医学,2013,34(17):2660-2663.
- [8] 张艳红,冯明.老年 2 型糖尿病合并代谢综合征患者血清抵抗素水平与胰岛素抵抗的关系研究[J].中国全科医学,2012,15(2):167-169.
- [9] KOHARA K, OEHI M, OKADA Y, et al. Clinical characteristics of high plasma adiponectin and high plasma leptin as risk factors for arterial stiffness and related end-organ damage[J]. Atherosclerosis, 2014, 235(2): 424-429.
- [10] MENZAGHI C, BACCI S, SALVEMINI L, et al. Serum resistin, cardiovascular disease and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes[J]. PLoS One, 2014, 8(6): DOI: 10.1371/journal.pone.0064729.
- [11] 杨伟,李耘.血清抵抗素与老年 2 型糖尿病大血管病变的相关性研究[J].中国全科医学,2012,15(12):1329-1331.
- [12] 方士强,孔德勇,梅芬,等.2型糖尿病患者血清内脂素和瘦素表达水平及临床意义[J].重庆医学,2014,43(27):3565-3566.
- [13] 任舒晔.血清 UA, IL-6, hs-CRP, Lp(a) 水平与 2 型糖尿病及其并发症的关系[J].国际检验医学杂志,2012,33(14):1760-1761.
- [14] 莫灵斌,洪瑛.C 反应蛋白、脂蛋白 a 与 2 型糖尿病患者血管病变关系研究[J].国际检验医学杂志,2012,33(8):997-998.
- [15] 代婵,宋俊华,何霞,等.血浆超敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸水平与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2015,25(19):64-66.
- [16] HELGADOTTIR A, GRETARSDOTTIR S, THORLEIFSSON G, et al. Apolipoprotein(a) genetic sequence variants associated with systemic atherosclerosis and coronary atherosclerotic burden but not with venous thromboembolism[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60(8): 722-729.
- [17] 赵华,张建军.脂蛋白(a)在心血管疾病中的作用[J].中国临床医生杂志,2016,44(11):6-10.
- [18] DING L, SONG A, DAI M, et al. Serum lipoprotein(a) concentrations are inversely associated with T2D, prediabetes, and insulin resistance in a middle aged and elderly Chinese population[J]. J Lipid Res, 2015, 56(4): 920-926.
- [19] MORA S, KAMSTRUP P R, RIFAI N, et al. Lipoprotein(a) and risk of type 2 diabetes[J]. Clin Chem, 2010, 56(8): 1252-1260.

(唐勇 编辑)