

糖尿病患者内脏脂肪面积与血清 CA19-9 的相关性

蒋玥芾, 柳怡莹, 郝鑫琳, 郭滢琦, 万沁
西南医科大学附属医院内分泌科, 四川 泸州 646000

摘要: **目的** 测定内脏脂肪面积,探讨血清糖类抗原(CA)19-9与内脏脂肪面积(VFA)的相关性。**方法** 选取2014年7月至2019年5月于西南医科大学附属医院就诊的2型糖尿病(T2DM)患者312例,分为CA19-9 \leq 30 u/ml组($n=236$)和CA19-9 $>$ 30 u/ml组($n=76$),分别统计分析两组性别、年龄、空腹血糖、舒张压、收缩压、身高、体重、BMI、头围、颈围、腰围、臀围、VFA、皮下脂肪面积、高血压病史、高脂血症病史、抽烟史、饮酒史、空腹C肽、120 min C肽、糖化血红蛋白(HbA1c)、ALT、AST、ALP、 γ -GT、BUN、Cr、TG、TC、HDL-C、LDL-C、CEA、CA19-9等相关指标。**结果** BMI、血糖、VFA为CA19-9的独立影响因素($P<0.05$)。VFA与CA19-9呈正相关关系,且具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 糖尿病患者较高的血糖及VFA水平时,可同时伴有较高的血清CA19-9水平。

关键词: 2型糖尿病; 内脏脂肪面积; 糖类抗原19-9; 胰岛素抵抗; 血糖

中图分类号: R587.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)06-0770-04

Correlation between visceral fat area and serum CA19-9 in patients with diabetes mellitus

JIANG Yue-fei, LIU Yi-ying, HAO Xin-lin, GUO Ying-qi, WAN Qin

Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China

Corresponding author: WAN Qin, E-mail: wanqin3@163.com

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum carbohydrate antigen(CA)19-9 and visceral fat area (VFA) in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 312 T2DM patients who received treatment at Affiliated Hospital of Southwest Medical University from July 2014 to May 2019 were selected and divided into CA19-9 \leq 30 u/ml group ($n=236$) and CA19-9 $>$ 30 u/ml group ($n=76$). The following indicators were measured and analyzed in two groups, including gender, age, fasting blood glucose, diastolic blood pressure(DBP), systolic blood pressure (SBP), height, weight, BMI, head, neck, waist and hip circumference, VFA, subcutaneous fat area (SFA), history of hypertension, hyperlipidemia history, smoking history, drinking history, fasting C-peptide, 120-minute C-peptide values, levels of HbA1c, ALT, AST, alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyltransferase (γ -GT), blood urea nitrogen(BUN), uric acid(UA), creatinine (CR), TG, TC, HDL-C, LDL-C, hsCRP, CEA, CA19-9 and other related indicators. **Results** Logistic regression analysis showed that BMI, blood glucose, and VFA were independent influencing factors of elevated CA19-9 ($P<0.05$). The VFA was positively correlated with CA19-9 ($P<0.05$). **Conclusion** T2DM patients with higher blood glucose and VFA levels can be accompanied by higher serum CA19-9 levels.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Visceral fat area; Carbohydrate antigen 19-9; Insulin resistance; Blood glucose

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2016YFC0901200, 2016YFC0901205)

2型糖尿病(T2DM)是一组以胰岛素抵抗(IR)及胰岛 β 细胞功能障碍为主要病理生理改变的慢性疾病^[1]。以BMI=24为中国成人超重的界限,BMI=

28为肥胖的界限:男性腰围 \geq 90 cm,女性腰围 \geq 85 cm为腹型肥胖(内脏脂肪型肥胖)。腹型肥胖是多种慢性病的重要危险因素之一,特别是T2DM的强

烈独立危险因子^[2-3]。换言之,减少内脏脂肪面积,可以有效降低发生糖尿病的风险^[4-5]。血清糖类抗原(CA)19-9作为筛查胰腺癌、肝胆管癌肿瘤标志物,在一些胃肠道和肝的良性病变中也可出现低水平升高。近年来,国内外均有研究表明,血糖控制差或易发生并发症的病例中,血清CA19-9水平可出现升高。国外有研究显示,与年龄、性别匹配的正常糖耐量个体相比,T2DM患者的CA19-9水平明显升高^[6]。但在临床工作中发现,大部分CA19-9水平升高的T2DM患者通过B超、CT或MRI等检查可排除胰腺癌等肿瘤疾病,在降糖治疗后复查CA19-9水平均有不同程度下降。本研究旨在探讨T2DM患者血糖控制、IR和胰岛 β 细胞功能等对CA19-9水平的影响。本研究拟通过探讨CA19-9与内脏脂肪面积的关系,为炎症性疾病、肿瘤等的诊疗提供新的视野及思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2014年7月至2019年5月于内分泌科就诊的312例T2DM患者的临床资料,将其分为CA19-9 ≤ 30 u/ml组($n=236$)及CA19-9 > 30 u/ml组($n=76$)。纳入标准:T2DM的诊断符合WHO(2013年)糖尿病诊断标准。排除标准:1型糖尿病;妊娠期糖尿病;糖尿病急性并发症;恶性肿瘤以及胰腺炎、肝胆系统疾病等可能引起血清CA19-9水平变化的良性疾病。本研究符合1975年赫尔辛基宣言经医院伦理委员会批准,并取得患者的知情同意。

1.2 方法

1.2.1 皮下和内脏脂肪面积的测定 皮下脂肪和内脏脂肪面积的测定采用DUALSCAN HDS-2000仪器,采用生物电阻抗法,检查前约9 h患者禁止饮食,受诊者仰卧躺床上并保持安静,将腹测量单元装在受诊者身上,指导受诊者呼吸,然后取下腹部测量单元,将生物电阻抗单元装在受诊者身上,指导患者呼吸。

1.2.2 CA19-9的测定 空腹抽取外周静脉血4 ml,离心分离血清后,严格按说明书要求进行检测,采用电化学发光分析仪测定CA19-9。

1.2.3 其他指标的测定 采血前24 h禁食高脂饮食,早晨空腹采肘正中静脉血,测定糖化血红蛋白(HbA1c,高压液相法)、血脂四项(TG、TC、HDL-C、LDL-C,酶法测定)、肝肾功能[ALT、AST、ALP、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)、BUN、肌酐(Cr)、尿酸(UA)]、血糖(葡萄糖氧化酶法)、空腹C肽(免疫检测法)。由专业人员对患者年龄、性别、血压、身高、体重、头围、颈围、腰围、臀围、BMI、高血压病史、高脂血症病史、吸

烟史、饮酒史等指标进行测量与记录。

1.3 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验分析组间差异;分类变量采用例(%)表示,使用 χ^2 检验分析组间差异。两变量间的相关性采用Spearman相关分析,使用Logistic回归分析CA19-9升高的危险因素,变量进入模型的方法为“向前”。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组血清CA19-9水平及血糖比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 CA19-9升高相关因素的Logistic回归分析 将所有变量纳入二元Logistic回归模型,结果显示,BMI、内脏脂肪面积、血糖为CA19-9升高的独立影响因素($P < 0.05$)。见表2。

2.3 内脏脂肪面积与CA19-9相关性分析 内脏脂肪面积与CA19-9之间的Spearman秩相关分析结果显示,内脏脂肪面积与CA19-9之间呈正相关关系($r=0.129, P=0.023$)。见表3。

3 讨论

随着现代人对身材管理的关注,已不再局限于减少腹部脂肪,更着重于减少内脏脂肪。内脏脂肪是腹型肥胖的主要原因。尤其是在糖尿病发病过程中存在的IR和长期高血糖对胰岛 β 细胞的毒性作用,使胰岛 β 细胞功能逐渐减退导致的慢性炎性改变^[7]。内脏脂肪与皮下脂肪相比,具有分泌炎性细胞因子、参与IR等多种功能,IR能够反映患者体内葡萄糖代谢利用平衡^[8]。国内外学者均证实内脏脂肪与IR有关,内脏脂肪通过分泌多种代谢活性的脂肪因子作用于肥胖患者的脂肪组织的胰岛素信号传导通路,引起IR。

近几年发现脂肪细胞因子在人和小鼠的内脏脂肪组织中含量较高,肥胖的程度与血浆内脂素水平成正比,故被命名为内脂素,内脂素是血脂代谢细胞因子。人类血浆内脂素浓度与内脏脂肪的数量有很大的相关性,而与皮下脂肪的关系不大^[9]。内脂素在被氧化应激系统的激活后,能够显著促进肝脏上皮细胞的变性,促进血脂的沉积^[10]。并且内脂素可以促进IR的发展,是糖尿病发病的重要危险因素之一^[11]。目前评价IR和胰岛 β 细胞功能的金标准为葡萄糖钳夹试验,但因其技术操作复杂,临床应用较

表1 各组一般资料及化验室指标比较

项目	CA19-9 >30 u/ml 组 (n=76)	CA19-9 ≤30 u/ml 组 (n=236)	t/z/χ ² 值	P 值
内脏脂肪面积 (cm ²) ^a	84.20(54.40,123.45)	74.50(52.10,108.05)	1.455	0.146
性别[例(%)]				
男	39(51.3)	129(54.7)		
女	37(48.7)	107(45.3)	0.258	0.611
年龄(岁) ^b	54.76 ± 11.59	55.42 ± 10.74	0.454	0.650
皮下脂肪面积 (cm ²) ^b	147.63 ± 59.92	154.68 ± 61.10	0.878	0.381
身高(cm) ^b	160.39 ± 8.59	160.53 ± 8.01	0.130	0.897
体重(kg) ^b	62.62 ± 12.53	63.33 ± 11.83	0.452	0.651
BMI ^b	24.20 ± 3.70	24.49 ± 3.64	0.589	0.556
头围(cm) ^b	55.91 ± 2.20	56.00 ± 2.10	0.321	0.748
颈围(cm) ^b	36.38 ± 3.72	36.73 ± 3.52	0.742	0.459
腰围(cm) ^b	85.07 ± 10.69	85.86 ± 10.17	0.588	0.557
臀围(cm) ^b	92.91 ± 5.96	93.40 ± 7.02	0.553	0.581
高血压病史 [例(%)]	28(36.8)	86(36.4)	0.004	0.950
高脂血症病史 [例(%)]	8(10.5)	45(19.1)	2.974	0.085
舒张压 (mm Hg) ^b	80.13 ± 13.04	78.98 ± 11.15	0.748	0.455
收缩压 (mm Hg) ^b	139.45 ± 23.30	134.31 ± 21.77	1.760	0.079
心率(次/min) ^b	74.57 ± 13.92	72.93 ± 11.82	1.002	0.317
空腹 C 肽 (μg/L) ^a	1.34(1.05,2.36)	1.36(0.85,2.12)	0.804	0.421
120 min C 肽 (μg/L) ^a	3.71(2.15,5.82)	3.15(1.79,5.33)	0.982	0.326
HbA1c(%) ^b	9.75 ± 2.84	9.97 ± 2.51	0.634	0.526
ALT(u/L) ^a	20.05(14.70,32.32)	19.65(15.80,30.38)	0.035	0.970
AST(u/L) ^a	19.65(14.47,25.70)	17.95(14.50,25.00)	0.683	0.495
ALP(u/L) ^a	77.65(63.13,97.45)	75.30(62.30,96.50)	0.515	0.606
γ-GT(u/L) ^a	21.35(13.97,36.85)	24.75(16.05,42.85)	1.162	0.245
BUN (mmol/L) ^b	6.48 ± 2.82	6.43 ± 2.48	0.151	0.879
Cr(μmol/L) ^a	61.70(44.65,79.43)	59.90(49.08,72.62)	0.170	0.865
UA(mmol/L) ^a	323.10(268.75,398.45)	321.30(269.90,405.68)	0.045	0.960
TG(mmol/L) ^a	1.48(1.15,2.39)	1.77(1.31,2.71)	1.830	0.067
TC(mmol/L) ^a	4.43(3.87,5.62)	4.70(4.04,5.56)	0.895	0.371
HDL-C (mmol/L) ^b	1.13 ± 0.33	1.11 ± 0.31	0.345	0.730
LDL-C (mmol/L) ^b	2.76 ± 1.23	2.87 ± 1.08	0.775	0.439
hs-CRP (mg/L) ^a	0.88(0.40,2.04)	0.98(0.40,2.23)	0.776	0.438
CEA(μg/L) ^a	3.26(2.37,4.86)	3.38(2.18,5.30)	0.382	0.703
CA19-9 (u/ml) ^a	49.09(37.01,65.59)	13.29(9.66,19.32)	13.110	<0.001
血糖 (mmol/L) ^b	10.58 ± 4.14	9.57 ± 3.61	2.049	0.041

注:a 为非正态分布,以 M(P₂₅,P₇₅) 表示;b 为正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

表2 CA19-9 升高相关因素的 Logistic 回归分析

变量	B	S. E.	Wald	df	P 值	OR 值	95% CI	
							下限	上限
BMI	-0.174	0.059	8.594	1	0.003	0.840	0.748	0.944
血糖	0.072	0.034	4.501	1	0.034	1.075	1.006	1.150
内脏脂肪面积	0.016	0.005	11.214	1	0.001	1.016	1.007	1.026
截距	1.013	1.183	0.733	1	0.392	2.754		

注:变量赋值为性别,男=0,女=1;高血压病史,否=0,有=1;高脂血症病史,否=0,有=1。

表3 内脏脂肪面积与各项指标的相关分析

项目	r 值	P 值	项目	r 值	P 值
年龄	0.149	0.009	舒张压	0.164	0.004
皮下脂肪面积	0.612	<0.001	收缩压	0.121	0.033
身高	0.161	0.004	空腹 C 肽	0.180	0.001
体重	0.572	<0.001	BUN	0.134	0.018
BMI	0.619	<0.001	UA	0.190	0.001
头围	0.332	<0.001	TG	0.157	0.005
颈围	0.415	<0.001	CA19-9	0.116	0.041
腰围	0.663	<0.001	HbA1c	-0.120	0.035
臀围	0.487	<0.001	HDL-C	-0.208	<0.001
高血压病史	0.209	<0.001	血糖	0.585	0.031
高脂血症病史	0.149	0.008			

少。如今应用最广泛的还是 HOMA 公式。在本研究中,因大部分患者入院当日已接受胰岛素降糖治疗,故第二日测得的胰岛素不能真实反映患者胰岛 β 细胞自身分泌的胰岛素水平,故以 HOMA 公式来评价患者的 IR 及胰岛功能情况是不准确的。而空腹 C 肽不受外源性胰岛素的干扰,因此更能真实反映胰岛 β 细胞分泌的胰岛素水平。

血清 CA19-9 作为消化道的主要肿瘤标志物在临床上得到了广泛应用,但并非特异性肿瘤相关抗原,研究表明在一些良性和炎症病变,如胆道结石、子宫内位症等均可以出现 CA19-9 水平的升高^[12-13]。此前,陈雅斌等^[14]研究证实 T2DM 患者血清 CA19-9 水平在血糖控制欠佳时,可出现明显的升高。本研究中 T2DM 合并内脏脂肪升高组患者的空腹 C 肽、HbA1c、HDL-C、CA19-9 均高于 T2DM 组,提示内脂素及 IR 的表达与 T2DM 合并 CA19-9 升高发生密切相关。血糖影响 CA19-9 的机制可能与高糖毒性损伤胰腺上皮细胞有关。胰腺上皮细胞反复损伤与修复的过程或许是癌变的诱因之一。有研究表明,糖尿病是胰腺癌的高危因素^[15]。对于 CA19-9 水平明显升高的 T2DM 患者仍需鉴别胰腺癌,国外有研究得出的 CA19-9 分割点为 57.14 u/ml^[15]。

虽然本研究证明了内脏脂肪是 CA19-9 升高的独立危险因素。但作为单中心、小样本量回顾性分析,仍有以下不足之处:(1)本研究在患者数量、潜在的风险因素收集方面存在一定差异性以及局限性,故仍需大规模、多中心的研究进一步评价内脏脂肪对于 CA19-9 升高的预测价值,为今后临床工作提供具体的界限值;(2)本次研究主要是以 T2DM 患者为研究对象,未设置正常健康人对照,缺乏参照;(3)肿瘤标志物仅为 CA19-9 和 CEA。未来将扩大人群数量,进一步完善正常健康人群的相关资料,对更多的肿瘤标志物进行研究,并进行随访。

综上所述,在本研究中,内脏脂肪面积与 CA19-9 升高呈正相关,具体机制尚未知晓,考虑与 IR 相关。但有效控制体重、腰围、臀围水平对减少肿瘤发病风险是大有裨益的,同时适时监测内脏脂肪面积对评估糖尿病及其并发症也有一定的参考价值。

参考文献

- [1] 裴晶,暴梅佳. 现代医学与传统医学治疗 2 型糖尿病的临床应用研究[J]. 卫生职业教育,2019,37(3):156-158.
- [2] 符美艳,符艳,陈冬燕,等. 五指山市居民肥胖与主要慢性病的关联性[J]. 中国热带医学,2019,19(3):291-294.
- [3] 薛海峰. 中国成人腹型肥胖与糖尿病发病关系的前瞻性队列研究[D]. 北京:北京协和医学院,2014.
- [4] 王超. 中国成人超重和肥胖及主要危险因素对糖尿病发病的影响[D]. 北京:北京协和医学院,2014.
- [5] Marathe PH, Gao HX, Close KL. American diabetes association standards of medical care in diabetes 2017[J]. J Diabetes,2017,9(4):320-324.
- [6] Uyglir-Bayramicli O, Dabak R, Orabay E, et al. Type 2 diabetes mellitus and CA 19-9 levels[J]. World J Gastroenterol,2007,13(40):5357-5359.
- [7] 曾静,方毅. 糖尿病药物治疗的现状与药物研究进展[J]. 临床药物治疗杂志,2017,15(10):1-5.
- [8] 田媛,谭莉莉,王玉冰,等. 非酒精性脂肪肝患者血浆成纤维细

胞生长因子 21 水平与肥胖、脂代谢及胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国老年学杂志,2016,36(15):3761-3763.

- [9] Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin[J]. Science, 2005,307(5708):426-430.
- [10] 钱巧慧,方琦,郭建,等. 非酒精性脂肪肝患者胰岛素抵抗程度与甲状腺结节的相关性研究[J]. 实用预防医学,2018,25(6):717-719.
- [11] Chandra A, Neeland IJ, Berry JD, et al. The relationship of body mass and fat distribution with incident hypertension: observations from the Dallas Heart Study[J]. J Am Coll Cardiol,2014,64(10):997-1002.
- [12] 黄素钦,林城,吴秋芳,等. 联合检测 ALP、GGT、CA19-9 和 CEA 对诊断肝胆系统疾病的临床意义[J]. 实验与检验医学,2017,35(5):763-765,768.
- [13] 郭伟,高明松,李阳,等. 不同糖耐量状态下非酒精性脂肪肝患者血清 Nesfatin-1 水平的比较及相关因素的研究[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(24):45-48.
- [14] 陈雅斌,张雯,王婉妮,等. 2 型糖尿病患者血清 CA19-9 水平与血糖控制水平、年龄的研究[J]. 实验与检验医学,2020,38(1):68-70.
- [15] Gul K, Nas S, Ozdemir D, et al. CA 19-9 level in patients with type 2 diabetes mellitus and its relation to the metabolic control and microvascular complications[J]. Am J Med Sci,2011,341(1):28-32.

收稿日期:2020-09-18 修回日期:2020-10-16 编辑:王国品

(上接第 769 页)

- [8] Cohen E. Intrathecal morphine: the forgotten child[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth,2013,27(3):413-416.
- [9] Mhuircheartaigh RJN, Moore RA, McQuay HJ. Analysis of individual patient data from clinical trials: epidural morphine for postoperative pain[J]. Br J Anaesth,2009,103(6):874-881.
- [10] Viscusi ER. Emerging techniques in the management of acute pain: epidural analgesia [J]. Anesth Analg, 2005, 101 (5 suppl): S23-S29.
- [11] Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, et al. Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil, and sufentanil[J]. Anesthesiology,2000,92(3):739-753.
- [12] Koning MV, Klimek M, Rijs K, et al. Intrathecal hydrophilic opioids for abdominal surgery: a meta-analysis, meta-regression, and trial sequential analysis[J]. Br J Anaesth,2020,125(3):358-372.
- [13] Szarvas S, Harmon D, Murphy D. Neuraxial opioid-induced pruritus: a review[J]. J Clin Anesth,2003,15(3):234-239.
- [14] Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: an update [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol,2013,29(3):303-307.
- [15] Aly M, Ibrahim A, Farrag W, et al. Pruritus after intrathecal morphine for cesarean delivery: incidence, severity and its relation to serum serotonin level[J]. Int J Obstet Anesth,2018,35:52-56.
- [16] Lee H, Naughton NN, Woods JH, et al. Effects of butorphanol on

morphine-induced itch and analgesia in primates[J]. Anesthesiology,2007,107(3):478-485.

- [17] Ko MC, Lee H, Song MS, et al. Activation of kappa-opioid receptors inhibits pruritus evoked by subcutaneous or intrathecal administration of morphine in monkeys[J]. J Pharmacol Exp Ther,2003,305(1):173-179.
- [18] Fragen RJ, Caldwell N. Comparison of dezocine (WY 16,225) and meperidine as postoperative analgesics[J]. Anesth Analg,1978,57(5):563-566.
- [19] 郝丹丹,穆峰,王保国,等. 地佐辛单次静脉注射对患者痛阈、自主呼吸及意识的影响[J]. 中国医药导报,2019,16(1):120-124.
- [20] Zhou XL, Zhang CJ, Wang M, et al. Dezocine for preventing postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. PLoS One,2015,10(8):e0136091.
- [21] Wu FX, Babazada H, Gao H, et al. Dezocine alleviates morphine-induced dependence in rats [J]. Anesth Analg, 2019, 128 (6): 1328-1335.
- [22] Wang YH, Chai JR, Xu XJ, et al. Pharmacological characterization of dezocine, a potent analgesic acting as a κ partial agonist and μ partial agonist [J]. Sci Rep,2018,8(1):14087.

收稿日期:2020-09-01 修回日期:2020-09-16 编辑:石嘉莹