

· 临床研究 ·

肥胖糖尿病酮症酸中毒患者血清 IL-6、CRP 和 Hcy 变化及意义

严开斌, 石巍

淮安市洪泽区人民医院检验科, 江苏 淮安 223100

摘要: **目的** 探讨肥胖糖尿病酮症酸中毒(DKA)患者血清白细胞介素(IL)-6、C反应蛋白(CRP)和同型半胱氨酸(Hcy)变化及意义。**方法** 收集2018年9月至2019年5月在内分泌科住院且诊断为DKA的患者50例为研究对象,同时选取健康受试者25例为对照组,根据体质指数(BMI)将DKA患者分为肥胖组25例($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$)和非肥胖组25例($BMI < 25 \text{ kg/m}^2$)。采用OPTI血气分析仪分析动脉血气[pH、碳酸氢根(HCO_3^-)],采用Luminex 200多功能流式点阵仪检测IL-6水平,AU2700全自动生化分析仪检测Hcy和血糖,采用BNProSpec特定蛋白分析仪检测CRP水平。**结果** 与入院时相比,肥胖组和非肥胖组DKA患者经胰岛素治疗24h后血糖水平显著降低,pH及 HCO_3^- 均显著升高($P < 0.01$)。与对照组相比,肥胖组及非肥胖组DKA患者入院时血清IL-6、CRP及Hcy水平显著升高($P < 0.05$);与入院时相比,肥胖组及非肥胖组DKA患者在胰岛素治疗24h后IL-6、CRP及Hcy水平显著降低($P < 0.01$),但肥胖组DKA患者IL-6、CRP及Hcy仍高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 肥胖组DKA患者血清IL-6、CRP和Hcy升高,在疾病过程中发挥重要作用。

关键词: 糖尿病酮症酸中毒; 肥胖; 白细胞介素-6; C反应蛋白; 同型半胱氨酸

中图分类号: R 587.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)11-1533-04

Changes and significance of serum IL-6, CRP and Hcy in obese patients with diabetic ketoacidosis

YAN Kai-bin, SHI Wei

Department of Laboratory, Hongze Huaian District People's Hospital, Huai'an, Jiangsu 223100, China

Abstract: Objective To explore the changes and significance of serum interleukin (IL)-6, C-reactive protein (CRP) and homocysteine (Hcy) in obese patients with diabetic ketoacidosis (DKA). **Methods** Fifty patients who were hospitalized in the department of endocrinology and were diagnosed with DKA from September 2018 to May 2019 were collected as the research objects. At the same time, 25 healthy subjects were selected as the control group. According to the body mass index (BMI), the DKA patients were divided into obese DKA group ($BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2, n = 25$) and non-obese DKA group ($BMI < 25 \text{ kg/m}^2, n = 25$). OPTI blood gas analyzer was used to analyze arterial blood gas (pH, HCO_3^-), Luminex200 was used to detect IL-6 levels, AU2700 was used to detect Hcy and serum glucose levels, and BNProSpec specific protein analyzer was used to detect CRP levels. **Results** Compared with the time of admission, the serum glucose of obese and non-obese DKA patients were significantly reduced after insulin treatment for 24 hours, and the pH and HCO_3^- were significantly increased ($P < 0.01$). Compared with the control group, the serum IL-6, CRP and Hcy levels of obese and non-obese DKA patients were significantly increased upon admission ($P < 0.05$). Compared with the time of admission, the levels of IL-6, CRP and Hcy in obese and non-obese DKA patients were significantly lower after 24 hours of insulin treatment ($P < 0.01$), but the levels of IL-6, CRP and Hcy in obese DKA patients were still high than those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum IL-6, CRP and Hcy in obese DKA patients play an important role in the disease process.

Key words: Diabetic ketoacidosis; Obesity; Interleukin-6; C-reactive protein; Homocysteine

糖尿病酮症酸中毒(DKA)是1型糖尿病(T1DM)和2型糖尿病(T2DM)患者最严重的高血糖

代谢障碍性疾病^[1]。研究表明反复高血糖可增加炎症反应型标志物[C反应蛋白(CRP)、白细胞介素6

表 3 肥胖组及非肥胖组 DKA 患者血清 CRP 表达

(n = 25, mg/L, $\bar{x} \pm s$)

时间	肥胖组	非肥胖组	对照组
入院时	23.37 ± 4.72 ^a	15.46 ± 3.31 ^a	9.09 ± 0.58
治疗后	14.98 ± 4.56 ^a	10.88 ± 3.72	-
t 值	6.392	4.599	
P 值	0.000	0.000	

注:与对照组比较,^aP < 0.05。

表 4 肥胖组及非肥胖组 DKA 患者血清 IL-6 表达

(n = 25, pg/L, $\bar{x} \pm s$)

时间	肥胖组	非肥胖组	对照组
入院时	30.26 ± 1.62 ^a	22.67 ± 2.10 ^a	16.93 ± 4.57
治疗后	22.23 ± 1.93 ^a	15.59 ± 3.99	-
t 值	15.930	7.851	
P 值	0.000	0.000	

注:与对照组比较,^aP < 0.05。

表 5 肥胖组及非肥胖组 DKA 患者血清 Hcy 表达

(n = 25, μmol/L, $\bar{x} \pm s$)

时间	肥胖组	非肥胖组	对照组
入院时	16.32 ± 5.41 ^a	15.87 ± 4.99 ^a	9.03 ± 3.50
治疗后	12.96 ± 2.92 ^a	9.59 ± 4.21	-
t 值	2.733	4.810	
P 值	0.009	0.013	

注:与对照组比较,^aP < 0.05。

2.4 3 组受试者血清 Hcy 水平比较 与对照组相比,肥胖组和非肥胖组患者入院时血清 Hcy 水平升高(P < 0.05);与入院时相比,肥胖组和非肥胖组经胰岛素治疗 24 h 后血清 Hcy 水平降低(P < 0.01),但肥胖组仍高于对照组(P < 0.05)。见表 5。

3 讨论

DKA 是糖尿病的急性代谢并发症,在 T1DM 和 T2DM 患者中均可发生。尽管有完善的诊断标准和治疗方案,但 DKA 仍是糖尿病患者发病率和死亡率的重要原因^[1]。糖尿病与心血管疾病的风险增加有关。高血糖是心血管损伤的重要因,可通过多种机制发挥作用。动物模型发现反复急性高血糖是动脉粥样硬化发生和发展的独立危险因素^[5]。

CRP 是一种用于诊断慢性炎症性疾病的急性期血浆蛋白,它与心血管疾病和动脉粥样硬化的发展有关^[6]。血清 CRP 浓度的适度升高可以独立预测成人的心脏代谢变化以及内皮损伤^[7]。血糖控制不良与糖尿病大血管并发症的发展显著相关。研究表明 T2DM 发生发展的风险与 CRP 升高显著相关,表明低度慢性炎症与葡萄糖不耐受和胰岛素分泌代偿性增加共存^[8-9]。本研究发现肥胖组和非肥胖组 DKA 患者在缓解高血糖危象后(胰岛素治疗 24 h 后)CRP 水

平明显低于入院时。研究发现糖尿病患者 HbA1c 与 CRP 水平呈正相关,提示糖尿病患者血糖控制情况与炎症密切相关^[10]。高水平的 CRP 可通过参与黏附分子的产生,即 E-选择素、ICAM-1 和 VCAM-1 等,导致单核细胞和淋巴细胞在血管内膜中聚集,从而促进动脉粥样硬化的发生^[11]。此外,本次研究发现,肥胖组和非肥胖组 DKA 患者在胰岛素治疗 24 h 后 CRP 水平仍高于对照组,这可能是由于 DKA 患者在急性失代偿前血糖控制不理想,提示慢性高血糖和长期低度炎症可能导致 CRP 水平恢复变慢。有研究发现在重症监护病房开始胰岛素治疗 5 d 后,CRP 水平才开始下降^[12]。此外,肥胖组 DKA 患者胰岛素治疗 24 h 后 CRP 水平仍高于对照组,也可能是由于 IL-6 水平增加所导致,IL-6 是肝脏合成 CRP 的主要调节因子,体重超标和中枢性肥胖症患者的脂肪细胞分泌 IL-6 增加^[2]。CRP 可能与高血糖危象缓解后仍然存在的长期心血管风险有关。

IL-6 是炎症和免疫反应的介质,影响多种代谢过程。较多研究证实,高水平的血清 IL-6 具有促炎和促凝作用,是心血管疾病的危险因素之一^[13]。急性高血糖可显著增加外周循环中的炎性细胞因子,并且在糖尿病的免疫系统激活中起重要作用。脂肪组织分泌的炎性细胞因子(IL-6 等),可能通过干扰胰岛素信号传导途径发挥内分泌作用,促进胰岛素抵抗,从而导致 T2DM 的一系列临床表现^[2]。本研究发现,肥胖组和非肥胖组 DKA 患者在缓解高血糖危象后 IL-6 水平明显低于入院时。肥胖组 DKA 患者在高血糖危象缓解后的 IL-6 水平高于对照组。有研究表明肥胖 T2DM 患者血清 IL-6 水平显著高于非肥胖 T2DM 患者。非肥胖糖尿病患者经胰岛素治疗 24 h 后,血清 IL-6 水平明显下降^[14]。以上研究表明胰岛素治疗有利于对抗这种炎症标记物,但肥胖糖尿病患者的反应是延迟的。

Hcy 是一种含硫氨基酸,是必需氨基酸蛋氨酸代谢的中间体^[15],其可通过减少引起血管扩张的氮氧化物,刺激血管平滑肌细胞的增殖和改变血管壁的弹性性质,增加氧化应激,从而导致血管内皮细胞的氧化损伤,促进炎症和动脉粥样硬化,从而增加心血管疾病和死亡的风险,在糖尿病患者中表现更为明显^[16]。本次研究发现肥胖和非肥胖 DKA 患者在缓解高血糖危象后 Hcy 水平明显低于入院时。在肥胖 DKA 患者中,高血糖危象缓解后 Hcy 水平高于对照组。肥胖可诱导炎症因子产生,促进高同型半胱氨酸血症、糖调节紊乱及高血压等疾病的发生。研究证实肥胖患者血清 Hcy 水平升高,并与 BMI、胰岛素呈正

相关^[17]。研究发现肥胖患者 Hcy 水平与高血压、脂蛋白血症和心绞痛相关^[18]。

综上所述,肥胖和非肥胖 DKA 患者的血清 CRP、IL-6 及 Hcy 水平在胰岛素治疗 24 h 后明显降低,这归因于胰岛素的强大抗炎作用。但肥胖 DKA 患者血清 CRP、IL-6 及 Hcy 水平高于对照组,这可能与亚临床炎症的发展有关,表明血清 CRP、IL-6 及 Hcy 在肥胖 DKA 患者中可能发挥重要作用。本研究的局限性在于样本量较少,有待进一步扩大样本研究。

参考文献

- [1] Popovic D, Lalic K, Jotic A, et al. The inflammatory and hemostatic cardiovascular risk markers during acute hyperglycemic crisis in type 1 and type 2 diabetes[J]. *J Med Biochem*, 2019, 38(2): 126-133.
- [2] Subett LG, Hermsdorff HHM, Rocha NP, et al. Increased C-reactive protein in Brazilian children; association with cardiometabolic risk and metabolic syndrome components (PASE study) [J]. *Cardiol Res Pract*, 2019, 2019: 3904568.
- [3] Pop D, Dadarlat A, Zdrenghea D. Novel cardiovascular risk markers in women with ischaemic heart disease; review article [J]. *Cardiovasc J Afr*, 2014, 25(3): 137-141.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国高血糖危象诊断与治疗指南 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(8): 449-461.
- [5] Shuto Y, Asai A, Nagao M, et al. Repetitive glucose spikes accelerate atherosclerotic lesion formation in C57BL/6 mice [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136840.
- [6] Diederichsen MZ, Diederichsen SZ, Mickley H, et al. Prognostic value of suPAR and hs-CRP on cardiovascular disease [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 271: 245-251.
- [7] Castro AR, Silva SO, Soares SC. The use of high sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease detection [J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2018, 21(1): 496-503.
- [8] Kato K, Otsuka T, Saiki Y, et al. Association between elevated C-reactive protein levels and prediabetes in adults, particularly impaired

glucose tolerance [J]. *Can J Diabetes*, 2019, 43(1): 40-45. e2.

- [9] de las Heras Gala T, Herder C, Rutters F, et al. Association of changes in inflammation with variation in glycaemia, insulin resistance and secretion based on the KORA study [J]. *Diabetes/metabolism Res Rev*, 2018, 34(8): e3063.
- [10] Elimam H, Abdulla AM, Taha IM. Inflammatory markers and control of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*, 2019, 13(1): 800-804.
- [11] Kosmas CE, Silverio D, Sourlas A, et al. Anti-inflammatory therapy for cardiovascular disease [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(7): 147.
- [12] Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, et al. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(3): 1082-1088.
- [13] Jabir NR, Firoz CK, Kamal MA, et al. Assessment of genetic diversity in IL-6 and RANTES promoters and their level in Saudi coronary artery disease patients [J]. *J Clin Lab Anal*, 2017, 31(5): e22092.
- [14] Castro APP, Hermsdorff HHM, Milagres LC, et al. Increased ApoB/ApoA1 ratio is associated with excess weight, body adiposity, and altered lipid profile in children [J]. *Jornal De Pediatria*, 2019, 95(2): 238-246.
- [15] Yu C, Wang J, Wang F, et al. Inverse association between plasma homocysteine concentrations and type 2 diabetes mellitus among a middle-aged and elderly Chinese population [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(3): 278-284.
- [16] Borowska M, Dworacka M, Winiarska H, et al. Homocysteine as a non-classical risk factor for atherosclerosis in relation to pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus [J]. *Acta Biochim Polonica*, 2017, 64(4): 603-607.
- [17] Golbahar J, Aminzadeh MA, Kassab SE, et al. Hyperhomocysteinemia induces insulin resistance in male Sprague-Dawley rats [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 76(1): 1-5.
- [18] Sreckovic B, Sreckovic VD, Soldatovic I, et al. Homocysteine is a marker for metabolic syndrome and atherosclerosis [J]. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev*, 2017, 11(3): 179-182.

收稿日期: 2020-07-07 修回日期: 2020-08-01 编辑: 王国品

(上接第 1532 页)

- [5] 孙鸿, 吴宁伟, 孙艳. 南京地区某三级医院输血不良反应情况 [J]. *中国临床研究*, 2017, 30(12): 1667-1669.
- [6] 关茵, 许飞, 田宗斌. 河南焦作地区 2014 年至 2017 年疑难交叉配血不匹配的处理及分析 [J]. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(1): 86-88.
- [7] 赵杨, 朱祥明, 苏品臻, 等. 一例抗-Ce、抗-M 致交叉配血困难的分析 [J]. *中国输血杂志*, 2017, 30(11): 1296-1298.
- [8] 王莉莉, 刘曦. 抗-Ec 检出一例 [J]. *中国输血杂志*, 2015, 28(8): 1057-1058.
- [9] 杜海林, 张璐. 南京地区受血者体内红细胞抗体阳性的特异性分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(4): 315-316.
- [10] 胡丽华, 丛玉隆. 检验与临床诊断输血分册 [M]. 北京: 人民军

医出版社, 2009.

- [11] 刘飒爽, 王小伟, 陈宇锋. 20 例疑难配血原因分析及其输血处理 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2018, 28(7): 112-113.
- [12] 吴穗, 董伟群. 83 例患者疑难血型原因分析及鉴定方法 [J]. *云南医药*, 2013, 34(2): 138-140.
- [13] 董文, 王婷玉, 上官志敏, 等. 疑难交叉配血原因分析及处理对策 [J]. *中国实用医药*, 2018, 13(19): 184-185.
- [14] 张薇薇, 左琴琴, 吴大洲, 等. 多次输血产生多种不规则抗体的检测分析 [J]. *中国输血杂志*, 2018, 31(8): 826-828.
- [15] 左琴琴, 吴大洲, 毛娟, 等. 特殊自身抗体的鉴定及相关输血分析 [J]. *中国输血杂志*, 2018, 31(1): 64-66.

收稿日期: 2020-05-15 修回日期: 2020-05-26 编辑: 王宇