

· 论著 ·

2 型糖尿病并发周围神经病变患者外周血白细胞介素 6 的改变及其临床意义

沈颖, 郑亚虹, 陈明卫, 许慕蓉, 万丽娟, 张群慧

(安徽医科大学第一附属医院内分泌科, 合肥 230022)

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病周围神经病变(DPN)患者外周血白细胞介素 6(IL-6)的改变及其临床意义。**方法** 选取 100 例 2 型糖尿病患者,分为糖尿病周围神经病变组(DPN 组)50 例和无糖尿病周围神经病变组(NDPN 组)50 例,另选择 50 例健康人群作为对照组(NC 组)。测定外周血 IL-6 含量,比较三组间 IL-6 水平差异;应用 Pearson 相关分析,探讨影响血清 IL-6 浓度的相关影响因素;应用 Logistic 回归分析,了解 DPN 发病的独立影响因素。**结果** (1) T2DM 组 IL-6 水平显著高于 NC 组,DPN 组 IL-6 水平显著高于 T2DM 组(均 $P < 0.01$);(2) Pearson 相关分析显示,血清 IL-6 水平与运动及感觉神经传导速度均呈负相关(r 值分别为 -0.488 , -0.389 , 均 $P < 0.05$),与胰岛功能指数呈负相关($r = -0.384$, $P < 0.01$)。Logistic 回归分析发现体质量指数、收缩压、IL-6 为 DPN 发病的独立危险因素。**结论** 2 型糖尿病并发周围神经病变患者外周血 IL-6 水平明显增加,与 DPN 发病密切相关。

[关键词] 糖尿病神经病变;白细胞介素 6;生物学标记;危险因素

中图分类号:R587.2 文献标识码:A DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2017.04.011

The changes of serum interleukin 6 levels in patients with type 2 diabetes peripheral neuropathy and its clinical significance Shen Ying, Zhen Yahong, Chen Mingwei, Xu Murong, Wan Lijuan, Zhang Qunhui (Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Corresponding author: Chen Mingwei, Email: chmw1@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the changes of serum interleukin 6 (IL-6) levels in patients with type 2 diabetes peripheral neuropathy (DPN) and its clinical significance. **Methods** A total of 100 patients with type 2 diabetes were divided into diabetic peripheral neuropathy (DPN) group (50 cases) and non-diabetic peripheral neuropathy (NDPN) group (50 cases). In addition, 50 cases of healthy people were selected as control group (NC group). The serum level of IL-6 were detected and compared among three groups. Pearson correlation analysis was used to explore which factors influence on the serum level of IL-6. Logistic regression analysis were carried out to evaluate the independent influencing factors of DPN. **Results** (1) Serum level of IL-6 was higher in NDPN group than that in NC group, Serum level of IL-6 was higher in DPN group than in NDPN group ($P < 0.01$). (2) Pearson correlation analysis showed that the serum level of IL-6 was negatively correlated with both motor and sensory nerve conduction velocity ($r = -0.488$, $r = -0.389$, respectively, $P < 0.05$), and also negatively correlated with islet function index ($r = -0.384$, $P < 0.01$). Logistic analysis showed that body mass index, systolic blood pressure and IL-6 were independent risk factors for DPN. **Conclusion** The levels of IL-6 are increased significantly in patients with type 2 diabetes peripheral neuropathy and closely related to the development of DPN.

[Key words] Diabetic neuropathies; Interleukin-6; Biological markers; Risk factors

糖尿病周围神经病变(DPN)系 2 型糖尿病(T2DM)最常见、最严重的并发症之一,起病隐匿,早期不易察觉,后期可表现为感觉减退,消失,严重影响患者的生活质量,其发病机制较为复杂,目前尚未明了。近年来,免疫炎性反应在 DPN 的发生及发

展中的作用受到越来越多的重视^[1]。白细胞介素 6(IL-6)是一种可由巨噬细胞、血管内皮细胞、T 淋巴细胞、脂肪细胞等分泌的促炎因子,在炎症反应中起核心调节作用。大量研究表明,IL-6 在糖尿病肾病、糖尿病大血管病变的发生机制上起重要作用^[2-4],但

基金项目:安徽省卫生厅临床重点项目(2010A008)

作者简介:沈颖,硕士在读,Email:15556987638@163.com

通信作者:陈明卫,主任医师,硕士生导师,Email:chmw1@163.com

有关 IL-6 与 DPN 相关的研究较少。本文通过检测 T2DM 合并 DPN 患者血清 IL-6 水平改变,分析 IL-6 与 DPN 发病之间的相关性,以期对 DPN 的临床防治提供指导。

1 对象和方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 3—9 月安徽医科大学第一附属医院内分泌科收治的 100 例 T2DM 患者,均符合 1999 年世界卫生组织制定的 T2DM 的诊断标准。根据 2013 年中国医师协会内分泌代谢科医师分会制定的糖尿病周围神经病变诊断规范^[5],分为伴 DPN 的 T2DM 组(DPN 组,50 例,其中男性 28 例)和无 DPN 病变的 T2DM 组(NDPN 组,50 例,其中男性 26 例)。另选择 50 例健康人群作为对照组(NC 组,50 例,其中男性 24 例),均来自于同一时间来我院进行健康体检人群。排除标准:1 型糖尿病,颈椎病,糖尿病急性并发症,肝、肾衰竭以及其他神经病变。本研究经安徽医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准,并获取受试者知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 体格检查 测量血压、身高、体质量,计算体质量指数(BMI)=体质量(kg)/身高(m)²。

1.2.2 生化指标 所有受试者均取空腹 8 h 以上的晨起外周静脉血,行血胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、胰岛素、C 肽检测,另收集血清标本冻存于-20℃冰箱中,用于测定血清 IL-6 水平。

1.2.3 胰岛素抵抗和胰岛功能指数的计算^[6] 用 C 肽代替稳态模型(HOMA)公式中的胰岛素,来评价胰岛素抵抗及胰岛功能。

1.2.4 踝肱指数(ABI)的测量 由专科护士测量。

患者平卧,将袖带分别绑扎于踝上及上臂,用探头测量足背及肱动脉收缩压值,得出的比值即 ABI。

1.2.5 神经传导速度检查 应用日本光电公司生产的肌电诱发电位仪(MEB-9200K)检测运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV)。神经传导速度标准^[7]:MNCV<45 m/s,SNCV<40 m/s 为异常。

1.2.6 血清 IL-6 的测定 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒购自上海源叶生物科技公司,批内、批间变异系数均<15%。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件处理数据,计数资料比较采用 χ^2 检验;计量资料多组间比较用单因素方差分析,三组间两两比较使用 SNK-*q* 方法,两组间相互比较使用独立样本 *t* 检验,相关性分析用 Pearson 相关分析,采用多元逐步 Logistic 回归分析方法评价 DPN 发病的危险因素。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组间一般临床资料与血清 IL-6 水平的比较 三组间性别、年龄、TC、TG、LDL-C、HDL-C、UA、SCr 比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);NDPN 组与 DPN 组间在病程、C 肽、HbA_{1c}、ABI 方面比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。与 NC 组相比较,NDPN 组、DPN 组的舒张压(DBP)、IL-6 浓度均显著升高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。此外,DPN 组中 BMI、收缩压(SBP)也均显著高于 NC 组,差异有统计学意义(*P*<0.05),而 NDPN 组中 BMI、SBP 与 NC 组则差异无统计学意义(*P*>0.05);与 NDPN 组相比较,DPN 组中 BMI、SBP、IL-6 浓度、HOMA-IR 均显著增高,差异有统计学意义(*P*<0.05),而 MNCV、SNCV、HOMA-islet 则显著降低,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 三组间一般情况及生化指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	收缩压(mm Hg)	舒张压(mm Hg)	IL-6 (pg/mL)
NC 组	50	57.21 ± 15.91	24.25 ± 3.55	134.96 ± 19.76	76.33 ± 8.36	27.06 ± 8.54
NDPN 组	50	50.92 ± 11.94	24.86 ± 3.46	133.45 ± 18.37	86.60 ± 12.10 ^a	46.61 ± 8.54 ^a
DPN 组	50	57.40 ± 11.87	27.06 ± 2.75 ^{ab}	143.11 ± 20.56	84.10 ± 10.45 ^a	61.90 ± 19.78 ^{ab}
<i>F(t)</i> 值		1.90	4.70	1.30	6.51	21.23
<i>P</i> 值		0.157	0.012	0.281	0.003	0.000
组别	例数	病程(年)	MNCV (m/s)	SNCV (m/s)	HOMA-IR	HOMA-islet
NC 组	50	—	—	—	—	—
NDPN 组	50	7.18 ± 6.25	46.71 ± 3.48	43.96 ± 2.75	1.95 ± 0.51	71.76 ± 23.05
DPN 组	50	10.74 ± 8.80	34.72 ± 12.70 ^b	28.70 ± 19.36 ^b	2.12 ± 0.48 ^b	62.20 ± 13.98 ^b
<i>F(t)</i> 值		(-1.58)	(2.66)	(2.92)	(-4.01)	(2.75)
<i>P</i> 值		0.123	0.018	0.012	0.000	0.008

注:与 NC 组比较,^a*P*<0.05;与 NDPN 组比较,^b*P*<0.05

2.2 IL-6 与其他因素的相关分析 Pearson 相关分析显示, IL-6 与 MNCV、SNCV、胰岛功能指数 HOMA-islet 均呈负相关, r 值分别为 -0.488 , -0.389 , -0.384 , P 值分别为 0.005 , 0.031 , 0.000 。

2.3 DPN 的 Logistic 回归分析 在 2 型糖尿病患者中(包括 DPN 组及 NDPN 组),在单因素分析基础上,以有无糖尿病周围神经病变为因变量,单因素分析 $P < 0.1$ 的变量为候选变量(包括年龄、病程、收缩压、C 肽、IL-6、HOMA-IR、HOMA-islet),进行 Logistic 回归分析,发现 BMI、收缩压、IL-6 为 DPN 发病的独立危险因素。见表 2。

表 2 DPN 危险因素的 Logistic 回归分析

影响因素	β 值	标准误	OR (95% CI) 值	P 值
BMI	0.101	0.040	1.107 (1.022 ~ 1.198)	0.012
SBP	0.442	0.049	1.556 (1.413 ~ 1.713)	0.000
IL-6	0.216	0.022	1.241 (1.190 ~ 1.295)	0.000

3 讨论

T2DM 是一种慢性代谢性疾病,其主要病理生理改变是胰岛素分泌缺陷及胰岛素抵抗^[8-9]。在 T2DM 患者体内,长期的高血糖状态可导致 IL-6 产生增多,而 IL-6 水平的增高又可进一步加重胰岛素抵抗。黄秀清等^[10]通过动物实验及体外实验均发现 IL-6 可通过激活或上调肝组织中蛋白磷酸酶 4 的高表达,从而激活蛋白激酶 JNK^[11],增加胰岛素抵抗,同时 JNK 的激活又可诱导胰岛(细胞凋亡,损害胰岛 B 细胞功能。Monroy 等^[12]研究发现 IL-6 可增加肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 转换酶的活性,导致更多的有生物活性的 TNF- α 的生成,最终诱导胰岛素抵抗的发生。在本组资料中,T2DM 组与 NC 组相比较,IL-6 水平显著升高,相关分析显示,IL-6 的水平与胰岛功能指数呈负相关关系,提示作为炎症因子之一的 IL-6 可能参与糖尿病发病过程。

导致 DPN 发生的危险因素众多,目前公认的危险因素主要包括血糖、血压、吸烟、糖尿病病程、脂代谢紊乱等。在本组资料中可发现,BMI、收缩压是影响 DPN 的独立危险因素,与文献报道^[13-14]结果一致。此外,本研究还发现 DPN 组中胰岛素抵抗程度更重,胰岛 B 细胞功能更差。有学者认为胰岛素抵抗可损害胰岛素介导的内皮细胞舒张功能,导致周围神经的缺血、坏死。而低胰岛素和 C 肽水平(提示胰岛 B 细胞功能更差)与 DPN 的发病关系也有较多的研究证据。

本组资料还显示,DPN 组 IL-6 水平明显高于 T2DM 组,相关分析发现 IL-6 水平与运动神经与感觉神经传导速度呈负相关,Logistic 回归分析表明 IL-6 是影响 DPN 的独立危险因素,可使 DPN 的发病风险增加 1.24 倍,提示 T2DM 患者中,IL-6 与 DPN 的发生发展密切相关,与有关研究^[15-16]结论一致。

临床中常用神经肌电图的检查来判断糖尿病患者有无神经病变及神经病变的严重程度^[17],但神经传导测量仅能选择性检查大的有髓纤维,具有一定的局限性,且其测量受操作人员技术的影响及不同医院条件的限制。目前国内外学者在积极探讨应用血清标志物用于 DPN 的早期诊断和防治实践中。在本研究中发现 NC 组、NDPN 组、DPN 组 IL-6 水平渐进显著增加,IL-6 与 DPN 的发生发展密切相关。

参考文献

- [1] FATANI AJ, AL-REJAIE SS, ABUHASHISH HM, et al. Neuroprotective effects of Gymnema sylvestre on streptozotocin-induced diabetic neuropathy in rats[J]. Exp Ther Med, 2015, 9 (5): 1670-1678.
- [2] 邱毅, 卢益中, 陈炼. 2 型糖尿病大血管病变与 CRP、TNF- α 、IL-6、IL-18 的关系[J]. 浙江实用医学, 2010, 15 (4): 272-274.
- [3] QIU S, SUN G, ZHANG Y, et al. Involvement of the NF- κ B signaling pathway in the renoprotective effects of isorhamnetin in a type 2 diabetic rat model[J]. Biomed Rep, 2016, 4 (5): 628-634.
- [4] 周月宏, 田坚, 沈静雪, 等. 过表达 SOCS2 对人肾小球系膜细胞中炎症因子表达的影响及其机制研究[J]. 安徽医药, 2016, 20 (2): 295-299.
- [5] 纪立农, 翁建平, 陆菊明, 等. 中国 2 型糖尿病防治指南[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22 (8): 2-41.
- [6] 张玉领, 陈培, 刘家秀, 等. C 肽在胰岛 β 细胞功能评定中的应用研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23 (11): 2492-2494.
- [7] 马聪, 盛宏光. 神经肌电图对 2 型糖尿病周围神经病变的评估[J]. 中外医学研究, 2011, 9 (34): 10-13.
- [8] 杨昊, 张莉, 李艳. 血糖波动与老年 2 型糖尿病周围神经病变的相关性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2012, 15 (6): 581-583.
- [9] 陶勇, 姚杰. 糖化血红蛋白与老年糖尿病及其并发症的相关性研究[J]. 中国临床保健杂志, 2008, 11 (6): 641-642.
- [10] 黄秀清, 赵红叶, 焦娟, 等. PP4 介导了炎症引发的肝胰岛素抵抗[J]. 岭南心血管病杂志, 2011 (S1): 17-18.
- [11] LIN Z, ZHAO Y, SONG L, et al. Deletion of β -Arrestin2