

改变,其 HbH 带的泳动位置稍有不同,在住院患儿中,其 HbH 带泳动较婚检门诊患者的明显偏慢。此外,在本文中的 3 例复合 HbQ 的 HbH 标本中,由于 HbQ 基因均同时连锁着一个左侧缺失型  $\alpha$  地贫基因,此类患者的 4 个  $\alpha$  珠蛋白中缺失了 3 个,仅具有一个  $-\alpha Q$  基因,故其贫血程度较重,与  $-\text{SEA}/-\alpha C\text{-S}$  类似,同时,这个仅有的  $-\alpha Q$  基因与  $\beta$  类基因结合则产生 HbQ( $\alpha Q2\beta 2$ )和 HbQ2( $\alpha Q2\delta 2$ ),在电泳中有明显的特征,表现为 HbQ 含量很大,在 75% 以上,基本无 HbA<sup>[5]</sup>。最后,对于 2 例基因型未能得到确诊的 HbH 病患者,则需要用更先进的技术如 DNA 测序等技术方能确诊其基因型<sup>[6]</sup>。

参考文献

[1] Kattamis C, Tzotzos S, Kanavakis E, et al. Correlation of clinical phenotype to genotype in haemoglobin H disease [J]. Lancet, 1988, 1: 442-444.

[2] Kanavakis E, Papassotiriou I, Karagiorga M, et al. Phenotypic and molecular diversity of haemoglobin H disease: a Greek experience[J]. Br J Haematol, 2000, 111: 915-923.

[3] 蔡稔, 李莉艳, 梁昕, 等. 柳州市城镇  $\alpha$  和  $\beta$  珠蛋白生成障碍性贫血的发生率调查和基因型鉴定[J]. 中华流行病学杂志, 2002, 23(3): 281-284.

[4] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1991: 44-48.

[5] 曾溢涛. 人类血红蛋白[M]. 北京: 科学出版社, 2002: 150-175.

[6] 陈竺, 张伯勤, 方福德. 基因组科学与人类疾病[M]. 北京: 科学出版社, 2000: 23-33.

(收稿日期: 2010-04-05)



## 2 型糖尿病患者治疗前后血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 及 IL-6 水平变化及其临床价值

马希祥<sup>1</sup>, 杨文东<sup>2</sup> (1. 山东省滨州市人民医院检验科 256600; 2. 山东省利津县第二人民医院 257447)

**【摘要】** 目的 通过检测 2 型糖尿病(T2DM)患者治疗前后血清高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素-6(IL-6)水平变化,探讨检测患者血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 的临床价值,并探讨其相关性。**方法** 采用乳胶增强免疫(超敏)比浊法及 ELISA 法检测 91 例无任何并发症且血糖控制不佳的 T2DM 患者(治疗前后)和 50 例健康对照组血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平,同时并检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)。**结果** (1)T2DM 患者治疗前、后外周血 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 FPG、2hPG 水平与健康对照组相比较,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );治疗后与治疗前相比较,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。(2)T2DM 患者外周血 hs-CRP 水平与 FPG、2hPG 水平呈显著性正相关( $r = 0.426, P < 0.05, r = 0.391, P < 0.05$ ); TNF- $\alpha$  水平与 FPG、2hPG 水平呈显著性正相关( $r = 0.342, P < 0.05, r = 0.361, P < 0.05$ ); IL-6 水平与 FPG、2hPG 水平呈显著性正相关( $r = 0.397, P < 0.05, r = 0.405, P < 0.05$ )。外周血 hs-CRP 水平与 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平呈显著性正相关( $r = 0.694, P < 0.05, r = 0.703, P < 0.05$ ); IL-6 水平与 TNF- $\alpha$  水平呈显著性正相关( $r = 0.848, P < 0.05$ )。**结论** T2DM 患者体内存在 CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 的异常表达,且具有显著相关性。吡格列酮能降低 T2DM 患者血清 CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平,具有抗炎症、降低血糖及改善胰岛素抵抗(IR)功能。检测血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平,可作为 T2DM 病情判定以及治疗效果观察的指标。

**【关键词】** 2 型糖尿病; C-反应蛋白; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 白细胞介素-6; 吡格列酮  
DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2010.19.037

中图分类号: R446.11; R587.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2010)19-2112-03

糖尿病(DM)是胰岛素抵抗和/或胰岛素分泌缺陷引起的高血糖为特征的代谢性疾病,2 型糖尿病(T2DM)是一种自身免疫和低度炎症性疾病,慢性炎症在 T2DM 并发症中起了一定作用<sup>[1]</sup>。C-反应蛋白(CRP)是肝脏分泌的 IL-6 调控下的一种急性时相蛋白,是最常用的炎症指标。肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )是一种前炎性细胞因子,主要由活化的单核巨噬细胞产生,具有多种生物学活性。白细胞介素-6(IL-6)主要是由人体中的活化单核细胞产生的细胞因子,主要生理作用是调节免疫应答和作为炎性因子参与炎症反应。作者采用乳胶增强免疫(超敏)比浊法及酶联免疫吸附试验(ELISA)法,对 91 例无任何并发症且血糖控制不佳的 T2DM 患者(治疗前后)和 50 例健康对照组血清高敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平,同时并检测空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)。通过检测 T2DM 患者胰岛素联合吡格列酮治疗后血清 hs-CRP、

TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平变化,探讨检测患者血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 的临床价值,并探讨其相关性。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 患者组:临床确诊的 T2DM 患者 91 例,均符合 WHO 1999 年诊断标准,无任何并发症且血糖控制不佳。男 54 例,女 37 例,年龄 31~77 岁,病程 6 个月至 21 年。健康对照(NC)组:本院健康体检者 50 例,男 30 例,女 20 例,年龄 31~62 岁,均无心、脑、肺、肝、肾及无内分泌疾病或其他慢性疾病。两组的一般情况(年龄、性别比、体质量指数、血压、血脂)差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 标本采集** T2DM 患者治疗前后空腹 12 h 以上,于清晨空腹和餐后 2 h 抽取肘静脉血 5 mL,NC 组于清晨空腹(12 h 以上)和餐后 2 h 抽取肘静脉血 5 mL,待血液凝固后及时分离血清。分离血清后 1 份检测 FPG 和 2hPG,1 份于  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存

集中检测血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6。

### 1.3 方法

**1.3.1 治疗方法** T2DM 患者采用胰岛素联合吡格列酮治疗,吡格列酮 15 mg/d,胰岛素据血糖水平不同采用不同的剂量。治疗前为胰岛素联合吡格列酮治疗前,治疗后为胰岛素联合吡格列酮治疗 8 周后。

**1.3.2 检测方法** 血清 hs-CRP 采用乳胶增强免疫(超敏)比浊法,试剂盒由温州伊利康生物技术有限公司提供,美国 Beckman CX9 全自动生化分析仪。血清 TNF- $\alpha$  和 IL-6 测定采用 ELISA 法, TNF- $\alpha$  试剂盒由深圳晶美生物工程有限公司提供, IL-6 检测试剂盒为美国 Linco 公司产品,经孵育、洗板、酶标、再洗板、显色、酶标仪测定等步骤得出结果。酶标仪为芬

兰产 Multiskan MK3 酶标仪、Wellwash 4 MK2 洗板机。以上各项的检测步骤严格按照说明书操作。

**1.4 统计学方法** 计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间、组内显著性比较分别采用成组和配对  $t$  检验。相关性分析进行直线回归,求出  $r$  值。

## 2 结果

**2.1 T2DM 治疗前、后与对照组血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 FPG、2hPG 水平差异** T2DM 患者治疗前、后外周血 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 FPG、2hPG 水平与健康对照组相比较,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );治疗后与治疗前相比较,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 T2DM 患者与对照组血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 FPG、2hPG 检测结果( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	hs-CRP(mg/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)	IL-6(ng/L)	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)
T2DM 治疗前	91	9.77 $\pm$ 3.63*	348.2 $\pm$ 29.7*	161.8 $\pm$ 22.4*	10.31 $\pm$ 2.97*	17.94 $\pm$ 4.92*
T2DM 治疗后	91	5.15 $\pm$ 2.16 $\Delta$ #	239.4 $\pm$ 23.5 $\Delta$ #	142.6 $\pm$ 19.2 $\Delta$ #	7.92 $\pm$ 2.85 $\Delta$ #	11.76 $\pm$ 3.64 $\Delta$ #
健康对照组	50	1.31 $\pm$ 1.04	233.9 $\pm$ 19.8	117.5 $\pm$ 17.0	4.81 $\pm$ 1.39	5.51 $\pm$ 1.43

注:与健康对照组比较,\*  $P < 0.01$ ;与 T2DM 治疗前比较, $\Delta$   $P < 0.01$ ;与健康对照组比较,#  $P < 0.01$ 。

**2.2 相关性分析** T2DM 患者外周血 hs-CRP 水平与 FPG、2hPG 水平呈显著性正相关( $r = 0.426, P < 0.05, r = 0.391, P < 0.05$ ); TNF- $\alpha$  水平与 FPG、2hPG 水平呈显著性正相关( $r = 0.342, P < 0.05, r = 0.361, P < 0.05$ ); IL-6 水平与 FPG、2hPG 水平呈显著性正相关( $r = 0.397, P < 0.05, r = 0.405, P < 0.05$ )。外周血 hs-CRP 水平与 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平呈显著性正相关( $r = 0.694, P < 0.05, r = 0.703, P < 0.05$ ); IL-6 水平与 TNF- $\alpha$  水平呈显著性正相关( $r = 0.848, P < 0.05$ )。

## 3 讨论

炎性细胞因子是一类主要由免疫系统细胞生成的具有许多强大生物学效应的内源性多肽,可介导多种免疫反应。细胞因子作为免疫系统重要的调节因子,与 DM 的发生、发展关系日益引起重视。CRP 是肝脏分泌的 IL-6 调控下的一种急性时相蛋白,具有调理感染、激活补体、参与细胞凋亡、促进吞噬细胞活性、刺激单核细胞表面的组织因子表达,以及直接参与放大免疫反应,导致更多组织损伤。在健康人血液中以微量形式存在,CRP 水平与炎症过程密切相关,可反映炎症反应的程度并提供衡量炎症对组织免疫损伤的程度。TNF- $\alpha$  可出现在炎症早期及调节脂类代谢<sup>[2-3]</sup>,刺激白细胞介素(如 IL-1、IL-6 等)及白细胞黏附分子(如 ICAM-1 等)的表达。IL-6 是体内许多细胞产生的一种具有多种生物活性的刺激因子,又称前炎症细胞因子,是炎症反应的细胞因子网络中一个中枢性调节因子,参与机体的各种病理生理过程。IL-6 与内分泌激素、神经递质及某些效应物质等组成重要的网络系统,广泛而精细地调节着胰岛  $\beta$  细胞的分化、生长和分泌功能<sup>[4]</sup>。本研究 T2DM 患者治疗前血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平显著增高,说明体内存在 hs-CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 的异常表达。通过相关分析发现血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平与 FPG、2hPG 显著正相关,说明 CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平直接影响人体自身的代谢,对 DM 的发展起重要的作用。本研究糖尿病患者血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平皆显著升高,说明糖尿病患者机体内确实存在一定的炎症过程。且血清 hs-CRP 水平与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平呈显著正相关。有研究表明:当炎症反应引起内皮损伤

时 CRP 在 IL-6 调节下由肝细胞合成,导致血清 hs-CRP 水平明显升高<sup>[5]</sup>; IL-6 可引起静脉内皮细胞 CRP 表达明显增加,而 IL-6 特异性抑制剂可以减弱 IL-6 诱导的 CRP 表达增多。因此,hs-CRP 和 IL-6 关系密切<sup>[6]</sup>。T2DM 患者外周血 IL-6 水平与 TNF- $\alpha$  水平呈显著性正相关,由于 TNF- $\alpha$  刺激可导致 IL-6 的表达增加,两者密切相关。吡格列酮属噻唑烷二酮类,是胰岛素增敏剂,它是高度选择性、且作用很强的过氧化物酶体增殖激活受体 r(PPAR $\gamma$ )激动剂。PPAR $\gamma$  存在于胰岛素敏感组织(如脂肪、肌肉和肝脏组织)中,吡格列酮通过与 PPAR $\gamma$  结合并使之活化,增加胰岛素敏感组织对胰岛素的敏感性,减少胰岛素抵抗(IR)。本研究 T2DM 患者吡格列酮治疗 8 周后,血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平显著降低,同时血清 FPG、2hPG 水平也显著降低。证明吡格列酮能够降低 T2DM 患者外周血 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 FPG、2hPG 水平,也就是能够抑制患者的炎症反应、降低血糖水平,保护胰岛  $\beta$  细胞的功能,增加胰岛素的敏感性。但治疗后外周血外周血 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 FPG、2hPG 水平与健康对照组仍具有显著性差异,需继续治疗。

综上所述,T2DM 患者体内存在 CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 的异常表达,吡格列酮能降低血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 FPG、2hPG 水平,具有抗炎症、降低血糖水平及改善 IR 功能。检测血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平,可作为 T2DM 病情判定以及治疗效果观察的指标。

## 参考文献

- [1] 朱麒钱,尤巧英,李成江,等. C 反应蛋白与 2 型糖尿病大血管病变危险因素的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2005,21(5):320-321.
- [2] Hajeer AH, Hutchinson IV. Influence of TNF-alpha gene polymorphisms on TNF-alpha production and disease[J]. Hum Immunol,2001,62(11):1191-1195.
- [3] Szalai C, Fust G, Duba J, et al. Association of polymorphisms and allelic combinations in the tumour necrosis

factor-alpha complement MHC region with coronary artery disease[J]. J Med Genet, 2002, 39 (1): 46-48.

[4] 刘静, 王青. 糖尿病患者血清一些细胞因子、C 肽和胰岛素变化[J]. 第四军医大学学报, 2000, 21(6): 199.

[5] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126.

[6] Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein[J]. Circulation, 2002, 105(16): 1890-1896.

(收稿日期: 2010-01-22)

临床研究

# 超敏 C-反应蛋白联合胱抑素 C 检测诊断 2 型糖尿病肾病的临床价值

罗 云(四川省达州市中心医院 635000)

**【摘要】** 目的 探讨血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)联合血清胱抑素 C(Cys C)检测在 2 型糖尿病肾病(DN)的临床意义。**方法** 分别对 50 例 2 型糖尿病肾损害患者(糖尿病肾损害组)和 55 例健康体检者(对照组)血清胱抑素 C(Cys C)、尿素(Urea)、肌酐(Cr)、hs-CRP 水平进行检测。**结果** 2 型糖尿病肾损害患者 Cys C、Urea、Cr、hs-CRP 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),Cys C 与 hs-CRP 联合检测阳性率与其各单项检测比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),联合检测阳性率明显高于各单项检测。**结论** 胱抑素 C 及血清 hs-CRP 是糖尿病肾损害敏感指标,联合检测对及时准确地诊断糖尿病肾损害有重要的临床价值。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 胱抑素 C; 血清超敏 C-反应蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2010.19.038

中图分类号:R587.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2010)19-2114-01

超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)是一种非特异性炎症标志物,近年来发现与糖尿病及其血管并发症有关联。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetic mellitus, DM)常见和严重的并发症之一,有 20%~40% 的 DM 患者最终发展为 DN。作者对 DN 患者行血液 hs-CRP 联合胱抑素 C(Cys C)检测,并同时检测传统的反映肾脏功能的实验室指标尿素(Urea)、肌酐(Cr)、尿微量清蛋白(mALB),以期评价 hs-CRP 联合胱抑素检测在 2 型糖尿病肾病的临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 对照组 55 例,为本院 2010 年 3~5 月健康体检者,男 20 例,女 35 例,年龄 25~70 岁,心、肝、肺、肾检查均正常,无明显炎症反应和肝、肾、内分泌及心脑血管疾病。2 型糖尿病肾损害组 50 例,男 22 例,女 28 例,年龄 35~70 岁,均符合 WHO 1999 年公布的糖尿病诊断标准,为 2009 年 1 月至 2010 年 5 月本院确诊,尿微量清蛋白在 30~300 mg/24 h 范围内。

**1.2 仪器与试剂** Cys C、Urea、Cr 的检测仪器为东芝 120 全自动生化分析仪,试剂(检测试剂、标准品、校准品及质控品)为北京利德曼生产的生化试剂。hs-CRP 检测仪器为韩国 i-chroma 免疫荧光分析仪。检测试剂为韩国 i-chroma 配套检测试剂(检测试剂、标准品、校准品及质控品),参数均按试剂说明书设置。

**1.3 方法** Cys C 的检测方法为免疫比浊法,Urea 的检测方法为脲酶法,Cr 的检测方法为氧化酶法。参数均按试剂说明书设置。早晨空腹抽取静脉血 2 mL,分离血清,在室温下 2 h 内测定。

**1.4 统计学方法** 所有数据均采用  $\bar{x} \pm s$  表示,并应用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,两样本结果采用  $t$  检验和四格表资料的检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 两组血清中的 Cys C、Urea、Cr、hs-CRP 检测结果见表 1。

表 1 两组 Cys C、Urea、Cr、hs-CRP 的检测比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	hs-CRP (mg/L)	Cys C (mg/L)	Cr ( $\mu$ mol/L)	Urea (mmol/L)
对照组	55	0.92±0.27	0.71±0.19	68.5±6.9	4.98±1.52
病例组	50	3.26±1.81	3.76±0.97	115.4±9.8	9.93±2.39

结果显示,病例组 Cys C、Urea、Cr、hs-CRP 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**1.2** 50 例 2 型糖尿病肾损害患者血清 Cys C 和 hs-CRP 阳性率见表 2。

表 2 50 例 2 型糖尿病肾损害患者单项和联检结果比较

检测项目	阳性数	阳性率(%)
hs-CRP	32	64
Cys C	33	66
hs-CRP+ Cys C	46	92

注:Cys C、hs-CRP 高于其正常参考范围为阳性。

Cys C 与 hs-CRP 联合检测阳性率与其各单项检测比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),联合检测阳性率明显高于各单项检测。

## 3 讨论

近年来糖尿病发病率逐年上升,糖尿病肾病又是糖尿病常见而严重的并发症之一,且一旦出现临床症状将不可逆转,早期诊断糖尿病肾病显得尤为重要。目前尿微量清蛋白检测是诊断早期糖尿病病的主要方法,但易受发热、心力衰竭、尿路感染、高血糖等多因素影响,有其局限性。近年(下转第 2124 页)