

肿瘤坏死因子转化酶与胰岛素抵抗指数的相关性研究*

曹晨¹, 余江毅^{2△}, 吴东明³

1. 复旦大学附属中山医院青浦分院中医科, 上海 201700; 2. 南京中医药大学附属医院内分泌科, 江苏南京 210000; 3. 山东省青岛市中医医院(市海慈医院)急诊科, 山东青岛 266033

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病人群肿瘤坏死因子转化酶(TACE)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的相关性, 为早期诊断 2 型糖尿病提供新思路。方法 选取复旦大学附属中山医院青浦分院符合糖尿病诊断标准的患者 31 例作为糖尿病组, 选取该院同期体检健康者 22 例作为对照组。采集两组人群的基本信息(性别、年龄、身高、腰围、体质量、合并疾病), 生化指标(血脂、空腹血糖、空腹胰岛素、TACE); 采用 HOMA 模型公式计算 HOMA-IR, 统计分析两组人群 TACE 水平与 HOMA-IR 的相关性。结果 糖尿病组 TACE 及 HOMA-IR 水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 糖尿病组 TACE 与 HOMA-IR 呈正相关($r = 0.377, P < 0.05$), 对照组 TACE 与 HOMA-IR 不相关($r = 0.007, P > 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析显示 TACE 是患 2 型糖尿病的影响因素。结论 2 型糖尿病患者 TACE 与 HOMA-IR 呈正相关, TACE 有望成为前期筛选 2 型糖尿病的早期指标。

关键词: 2 型糖尿病; 肿瘤坏死因子转化酶; 胰岛素抵抗指数

中图法分类号: R587.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)19-2850-03

糖尿病是全球最常见的内分泌疾病, 随着人们生活水平的不断提高, 其发病率呈现逐年上升趋势。据国际糖尿病联合会预估, 2040 年全球将有 6.42 亿人患糖尿病, 其中一半无法早期确诊, 如何早期筛查出糖尿病已成为当务之急^[1]。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要病理生理机制之一, 采用动态平衡模型所计算出的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)已成为 2 型糖尿病一级预防的一个关键指标^[1]。研究显示, 肿瘤坏死因子转化酶(TACE)激活并参与了糖尿病胰岛素抵抗和慢性并发症的进展^[2-4]。本文旨在探讨 2 型糖尿病人群 TACE 与 HOMA-IR 的相关性, 为糖尿病的早期筛查提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月至 2017 年 1 月就诊于复旦大学附属中山医院青浦分院新确诊的 2 型糖尿病患者 31 例作为糖尿病组, 其中男 19 例, 女 12 例。纳入标准: (1) 符合 1999 年世界卫生组织制定的糖尿病诊断标准; (2) 尚未经治疗; (3) 未服用干扰血糖药物, 如糖皮质激素等。排除标准: (1) 合并糖尿病相关并发症; (2) 合并肿瘤或自身免疫性疾病; (3) 心、肝、肾等重要脏器功能异常; (4) 患有甲状腺功能亢进等可导致血糖异常的疾病; (5) 近 1 个月服用降脂药。选取同期该院体检中心体检健康者 22 例作为对照组, 其中男 12 例, 女 10 例。本研究经复旦大学附属中山医院青浦分院伦理委员会批准, 研究对象均知情同意。

1.2 方法 采集两组受试者基本信息, 包括性别、年龄、身高、腰围、体质量和合并疾病, 计算体质量指数(BMI)。受试者 72 h 严格控制高脂类食物摄入, 禁食 8 h 后抽静脉血 10 mL, 置于 4 000 r/min 离心机中高速离心 10 min, 提取血清。采用日立 7600 全自动生化分析仪测定空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 采用罗氏电化学发光 E170 测定空腹血浆胰岛素, 试剂均为配套试剂, 严格按照说明书进行操作。采用稳态模型公式计算 HOMA-IR, $HOMA-IR = FPG \times \text{胰岛素} / 22.5$ 。测定 TACE: 抽空腹静脉血 100 μL , 将 100 μL 全血与 10 μL PE 缀合的小鼠抗人 TACE 单克隆抗体和 10 μL PC-5 缀合的小鼠抗人 CD45 单克隆抗体在黑暗环境中共染色, 室温避光封闭 15 min, 然后用 2 mL 裂解液裂解红细胞, 立即使用流式细胞仪和 Kaluza 流式细胞术分析软件获得数据。

1.3 统计学处理 所有数据应用 SPSS 21.0 进行统计分析。计量资料符合正态分布以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 行 Pearson 相关性分析, 单因素分析有意义的自变量, 代入多因素 Logistic 回归分析进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料及生化指标比较 两组年龄、BMI、腰围、TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 但糖尿病组 TACE 和 HO-

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81573911)。

△ 通信作者, E-mail: yujiangyi2007@163.com。

MA-IR 均高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床资料及生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	腰围(cm)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
对照组	22	61.14±13.43	24.46±4.99	93.85±13.89	4.42±1.34	1.88±1.53
糖尿病组	31	55.03±14.92	26.69±4.53	96.22±15.38	5.06±2.74	2.44±0.89
t		1.528	-1.584	-0.536	-1.007	-0.552
P		0.133	0.120	0.595	0.319	0.584

分组	n	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TACE(nmol/L)	HOMA-IR
对照组	22	1.28±0.36	2.74±0.89	4.05±1.23	6.60±2.98
糖尿病组	31	1.28±0.42	2.84±0.98	5.31±2.49	14.25±3.62
t		0.001	-0.376	-2.174	-2.029
P		0.999	0.709	0.034	0.049

2.2 TACE 与 HOMA-IR 相关性分析 Pearson 相关性分析, 糖尿病组 TACE 与 HOMA-IR 呈正相关 ($r = 0.377, P < 0.05$), 对照组 TACE 与 HOMA-IR 不相关 ($r = 0.007, P > 0.05$)。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 2 型糖尿病的影响因素 以是否诊断为 2 型糖尿病为因变量, 纳入单因素分析有统计学意义的变量 (TACE 和 HOMA-IR) 行多因素 Logistic 回归分析, 发现 TACE 仍是患 2 型糖尿病的影响因素。见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析 2 型糖尿病的影响因素

变量	β	Wald χ^2	P	OR	95%CI
TACE	0.652	5.471	0.019	1.920	1.111~3.315
HOMA-IR	0.921	7.432	0.006	2.512	1.325~4.516

3 讨 论

近年来, 糖尿病的发病率迅速增长, 严重威胁着人类的健康和生活质量。据统计, 全球 2013 年共有 3.82 亿糖尿病患者^[5]; 我国 2010 年调查显示糖尿病的总患病率为 11.6%, 远高于 1980 年的患病率^[6]。我国 2013 年有 9 240 万糖尿病患者和 14 820 万糖尿病前期患者, 仍有约 60% 的患者未被确诊^[7]; 国际糖尿病联合会预测未来 30 年将有一半的患者因糖尿病无法被早期诊断, 面临致残和危及生命的风险, 提示糖尿病的前期筛查和早期诊断已成为当今医学的严峻挑战^[1]。

胰岛素抵抗是糖尿病发生、发展中的重要病理生理因素, 在肥胖、高血压、血脂异常等各种代谢性疾病中均有明显变化^[8-10]。流行病学研究表明, 约 25% 的人群有胰岛素抵抗, 而 2 型糖尿病患者中胰岛素抵抗超过 80%^[11-12]。目前, 胰岛素抵抗已成为糖尿病一级预防的筛选指标, 而 HOMA-IR 作为评价胰岛素抵抗水平的指标, 也被用于不同人群 2 型糖尿病的前期筛查^[13]。

TACE 是一个膜锚定的锌离子金属蛋白酶, 能特异性裂解跨膜肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的胞外域, 使

其释放出可溶性 TNF- α , 参与创伤、炎症、肿瘤等多种疾病的病理过程^[14]。LAINAMPETCH 等^[15] 回顾性队列研究发现, TNF- α 水平和患 2 型糖尿病的风险相关 ($OR = 4.88, 95\%CI 1.01 \sim 23.49$), 并认为可作为预测糖尿病的潜在指标。LIU 等^[16] 对现有研究行 Meta 分析, 结果也表明 TNF- α 是 2 型糖尿病的独立危险因素。究其原因, AKASH 等^[17] 认为升高的 TNF- α 通过胰岛素通路中的丝氨酸磷酸化而诱导脂肪细胞胰岛素抵抗; 而基因沉默 TACE 可减轻机体炎症水平, 同时明显改善 2 型糖尿病。本研究探讨 2 型糖尿病人群 TACE 与 HOMA-IR 的相关性, 结果发现糖尿病组 TACE 和 HOMA-IR 均高于对照组, 并且 TACE 与 HOMA-IR 呈正相关, 而对对照组中 TACE 与 HOMA-IR 不相关。为了进一步揭示 TACE 与 2 型糖尿病的关系, 采用多因素 Logistic 回归分析, 结果表明 TACE 是患 2 型糖尿病的影响因素。

综上所述, 2 型糖尿病患者中 TACE 与 HOMA-IR 呈正相关, 有望成为前期筛选 2 型糖尿病的早期指标, 也为 2 型糖尿病的早期诊断和治疗提供了新思路。

参考文献

[1] TANG Q, LI X, SONG P, et al. Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: developments in research and prospects for the future[J]. Drug Discov Ther, 2016, 9(6): 380-385.

[2] MONROY A, KAMATH S, CHAVEZ A O, et al. Impaired regulation of the TNF- α converting enzyme/tissue inhibitor of metalloproteinase 3 proteolytic system in skeletal muscle of obese type 2 diabetic patients: a new mechanism of insulin resistance in humans[J]. Diabetologia, 2009, 52(10): 2169-2181.

[3] MATTEO S, ROSSELLA M, LOREDANA F, et al. Mice heterozygous for tumor necrosis factor- α converting enzyme are protected from obesity-induced insulin resistance and diabetes[J]. Diabetes, 2007, 56(10): 2541-2546.

[4] MENGHINI R, UCCIOLI L, VAINIERI E, et al. Expression of tissue inhibitor of metalloprotease 3 is reduced in ischemic but not neuropathic ulcers from patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Acta Diabetol, 2013, 50(6): 907-910.

[5] SHI Y, HU F B. The global implications of diabetes and cancer[J]. Lancet, 2014, 383(1): 1947-1948.

[6] XU Y, WANG L M, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-958.

[7] SHI Z M. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(25): 2425-2429.

[8] BAILEY C J. Insulin resistance: impact on therapeutic developments in diabetes[J]. Diab Vasc Dis Res, 2019, 16(2): 128-132.

[9] BJORNSTAD P, ECKEL R H. Pathogenesis of lipid disorders in insulin resistance: a brief review[J]. Curr Diab Rep, 2018, 18(12): 127-131.

[10] 庞邵杰, 满青青, 宋爽, 等. 不同血糖代谢状态下老年人血脂与胰岛素抵抗的关系研究[J]. 中华预防医学杂志, 2018, 52(6): 629-635.

[11] ZHANG M, HU T, ZHANG S, et al. Associations of different adipose tissue depots with insulin resistance: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Sci Rep, 2015, 5(1): 18495-18499.

[12] GHASEMI A, TOHIDI M, DERAKHSHAN A, et al.

Cut-off points of homeostasis model assessment of insulin resistance, β -cell function, and fasting serum insulin to identify future type 2 diabetes: tehran lipid and glucose study[J]. Acta Diabetol, 2015, 52(5): 905-915.

[13] 姜丽红, 郑荣秀, 杨管岩, 等. 糖化血红蛋白联合稳态模型胰岛素抵抗指数对肥胖儿童糖尿病前期的诊断意义[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(4): 282-285.

[14] HORIUCHI K. A brief history of tumor necrosis factor α -converting enzyme: an overview of ectodomain shedding[J]. Keio J Med, 2013, 62(1): 29-36.

[15] LAINAMPETCH J, PANPRATHIP P, PHOSAT C, et al. Association of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, and c-reactive protein with the risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study of rural thais[J]. J Diabetes Res, 2019, 19(1): 9051929-9051933.

[16] LIU C, FENG X, LI Q, et al. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Cytokine, 2016, 86(1): 100-109.

[17] AKASH M S H, REHMAN K, LIAQAT A. Tumor necrosis factor- α : role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(1): 105-110.

(收稿日期: 2020-01-25 修回日期: 2020-05-18)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 19. 029

妊娠早期 CA125 与孕酮动态监测在妊娠结局中的应用价值*

李国鑫¹, 康媛², 姬超^{2△}

1. 陕西省安康市中心医院妇科, 陕西安康 725000; 2. 陕西省第二人民医院妇产科, 陕西西安 710005

摘要:目的 探讨妊娠早期糖类抗原(CA)125、孕酮动态监测在妊娠结局中的应用价值。方法 选择 2017 年 9 月至 2018 年 9 月于安康市中心医院就诊的常规妊娠及疑似异位妊娠或先兆流产的患者 128 例, 依照患者妊娠结局将患者分为 A 组(正常妊娠分娩)、B 组(先兆流产治疗后保胎成功)、C 组(先兆流产发展为稽留流产)、D 组(异位妊娠), 每组 32 例, 对所有患者孕酮与血清 CA125 水平进行动态监测和比较。结果 B 组患者孕酮水平高于 C 组、D 组($P < 0.05$); 4 组患者第 1 天血清 CA125 水平均较高, 但组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$); C 组、D 组患者第 7 天 CA125 水平均高于 A 组、B 组($P < 0.05$), 但 C 组、D 组 CA125 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 妊娠早期 CA125 水平与孕酮动态监测可较为准确地预测早期异位妊娠结局, 适合临床广泛应用。

关键词: 妊娠早期; CA125; 孕酮; 动态监测; 异位妊娠结局

中图分类号: R714. 22

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)19-2852-03

孕激素在妊娠中为维持妊娠的主要成分。妊娠早期孕酮主要由妊娠黄体分泌, 当孕酮水平下降时, 胚胎发育受限, 因此孕酮水平可纳入妊娠早期预后结局的影响因素。妊娠早期常见的异常妊娠情况有先

兆流产、稽留流产、异位妊娠^[1]。有研究表明, 妊娠早期流产在妊娠不良结局中占 75%~85%^[2]。早期先兆流产的影响因素较复杂, 目前临床中多采用血人绒毛膜促性腺激素(HCG)及 B 超检查作为妊娠结局的

* 基金项目: 陕西省卫生和计划生育委员会科研项目(2014D82)。

△ 通信作者, E-mail: 16810167@qq.com。