

# 1型糖尿病儿童血MIF和MCP-1水平及临床意义

杨卫霞,徐美玉\*,黄 锋,张向东,蔡 晋,申飞飞

(南通大学附属医院儿内科,江苏 南通 226001)

**[摘要]** 目的:探讨1型糖尿病儿童血巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)以及白介素-18(interleukin-18, IL-18)水平及临床意义。方法:对2011年11月~2013年4月在本院就诊的54例1型糖尿病患儿进行MIF、MCP-1、IL-18、糖化血红蛋白(HbA1c)、血pH值检测,根据患儿有无酮症酸中毒分为DKA组和非DKA组,另选25例正常体检健康儿童作为对照组。分析比较疾病不同严重程度、不同病程患儿血中MIF、MCP-1、IL-18水平的差异,同时寻找血pH值、HbA1c与相关细胞因子间的关系。结果:①与健康对照组比较,MIF、MCP-1、IL-18水平在1型糖尿病患儿中显著升高( $P < 0.01$ ),而IL-18在DKA组中的水平高于非DKA组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );②病程小于1年患儿MIF、MCP-1、IL-18水平高于病程大于1年患儿,差异有统计学意义( $P < 0.01, P < 0.05$ );③直线相关分析显示MCP-1与pH、HbA1c正相关( $P < 0.05$ ),lg(MIF)与pH、HbA1c无相关性( $P > 0.05$ )。结论:MIF、MCP-1、IL-18在1型糖尿病患儿中的水平较正常儿童高,新发病者尤其明显,该类细胞因子参与了儿童1型糖尿病的发生和发展,MCP-1可联合糖化血红蛋白评价患儿近期血糖水平。

**[关键词]** 1型糖尿病;巨噬细胞移动抑制因子;单核细胞趋化蛋白-1

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2013)10-1442-03

doi:10.7655/NYDXBNS20131024

糖尿病是由多种病因引起的以慢性高血糖为特征的代谢紊乱性疾病。1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)是一种由T淋巴细胞介导的自身免疫性疾病,其特征表现为胰岛 $\beta$ 细胞破坏,胰岛素生成与释放减少。细胞因子在其发病和病情进展中起重要作用。巨噬细胞移动抑制因子(macrophage migration inhibitory factor, MIF)和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)是两种重要的细胞因子,国外研究发现该因子和2型糖尿病的发病及病情进展有重要的关系<sup>[1]</sup>,但在儿童1型糖尿病中的研究较少。本研究分析比较疾病不同严重程度、不同病程1型糖尿病患儿血中MIF和MCP-1等细胞因子的差异,探讨该类细胞因子在儿童T1DM发病中的意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2011年11月~2013年4月南通大学附属医院就诊的1型糖尿病患儿共54例,男36例,女18例,

年龄17个月~14岁,均符合1型糖尿病的诊断标准<sup>[2]</sup>,根据有无酮症酸中毒分为酮症酸中毒组(DKA组,  $n = 20$ )与非酮症酸中毒组(非DKA组,  $n = 34$ )。另选25例正常体检健康儿童作为对照组,男16例,女9例,年龄3~14岁。3组儿童年龄和性别比较均无统计学差异。所有入组患儿均取得家属同意,并通过医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 样本采集

所有患儿均于就诊或入院时抽血查血气分析、糖化血红蛋白(HbA1c),同时留血标本分离血清保存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱待测细胞因子。细胞因子(MIF、MCP-1、IL-18)检测均采用ELISA法,操作按试剂盒(美国R&D公司和美国ADL公司产品)说明进行。

#### 1.2.2 诊断标准

参照中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组制定的儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南(2009年版)<sup>[2]</sup>:T1DM指静脉血浆空腹血糖 $> 7.0 \text{ mmol/L}$ ,或随机血糖、糖耐量试验(OGTT)2 h血糖 $> 11.1 \text{ mmol/L}$ ,胰岛素及C肽释放试验低下,对胰岛素敏感,排除继发性等特异性糖尿病。酮症酸中毒(DKA)除以上标准外,需满足静脉血pH值 $< 7.3$ , $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/L}$ ,血糖 $> 11.1 \text{ mmol/L}$ ,临床有恶心、

**[基金项目]** 南通大学附属医院科研项目

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: xumeiyu\_nt@hotmail.com

呕吐、腹痛、脱水、意识障碍、深长呼吸等表现。

### 1.2.3 胰岛素和 C 肽释放实验

实验前夜禁食 10 h 以上。口服葡萄糖 1.75 g/kg, 最大量 75 g。每克葡萄糖加水 3~4 ml, 在 5~10 min 内服完。于 0、30、60、120、180 min 分别取血 3 ml, 测定血糖、胰岛素、C 肽浓度。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 统计学软件进行处理。满足参数条件的采用方差分析和 *t* 检验; 偏态分布的数据对数化后比较; 采用 Pearson 相关分析。P ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疾病不同严重程度患儿血中细胞因子比较

DKA 组和非 DKA 组 MIF、MCP-1、IL-18 均高

于正常对照组, 差异有显著性 (P < 0.01), 其中 MIF 和 MCP-1 在 DKA 组和非 DKA 组间无差别 (P > 0.05), 而 IL-18 在 DKA 组中的水平高于非 DKA 组, 差异有显著性 (P < 0.05, 表 1)。

### 2.2 不同病程患儿血中细胞因子比较

54 例 T1DM 患儿根据病程分为: 病程 < 1 年组 (n = 32), 病程 > 1 年组 (n = 22), 两组患儿年龄、性别差异无统计学意义。病程 < 1 年组患儿血中 MIF、MCP-1、IL-18 水平均高于病程 > 1 年组, 差异有显著性 (P < 0.01 和 P < 0.05, 表 2)。

### 2.3 糖尿病患儿血 pH 值、HbA1c 与细胞因子间的相关分析

直线相关分析显示 MCP-1 与 pH、HbA1c 正相关 (P < 0.05), lgMIF 与 pH、HbA1c 无相关性 (P > 0.05, 表 3)。

表 1 正常儿童、DKA 组、非 DKA 组血中细胞因子比较

( $\bar{x} \pm s$ )

	正常对照组 (n=25)	非 DKA 组 (n=34)	DKA 组 (n=20)
MIF (ng/ml)	2.28 ± 0.98	5.46 ± 2.20	6.70 ± 2.67
lgMIF	0.32 ± 0.18	0.69 ± 0.23 <sup>a</sup>	0.78 ± 0.23 <sup>a</sup>
MCP-1 (pg/ml)	3.66 ± 2.08	5.91 ± 2.35 <sup>a</sup>	6.91 ± 2.86 <sup>a</sup>
IL-18 (pg/ml)	36.86 ± 26.43	140.44 ± 49.32	196.21 ± 93.18
lgIL-18	1.48 ± 0.26	2.11 ± 0.19 <sup>b</sup>	2.26 ± 0.17 <sup>a</sup>

与对照组比较, <sup>a</sup>P < 0.01; 与 DKA 组比较, <sup>b</sup>P < 0.05。

表 2 不同病程患儿血中细胞因子比较

( $\bar{x} \pm s$ )

	病程 < 1 年 (n= 32)	病程 > 1 年 (n=22)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
MIF (ng/ml)	6.19 ± 2.78	5.49 ± 1.88		
lgMIF	0.80 ± 0.20	0.62 ± 0.23	3.07	< 0.01
MCP-1 (pg/ml)	7.39 ± 2.50	4.67 ± 1.68	4.45	< 0.01
IL-18 (pg/ml)	178.93 ± 80.69	135.16 ± 52.35		
lgIL-18	2.22 ± 0.16	2.09 ± 0.21	2.55	< 0.05

表 3 pH 值、HbA1c 与细胞因子间的相关分析 (*r*)

	lgMIF	MCP-1
pH	0.074	0.309 <sup>a</sup>
HbA1c	0.053	0.536 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>P < 0.05。

## 3 讨论

1 型糖尿病为自身免疫性疾病, 其发生是 T 细胞和巨噬细胞依赖性的, 免疫机制涉及到 CD8<sup>+</sup>抑制性 T 细胞亚群的缺陷和 CD4<sup>+</sup>辅助性 Th1 细胞作用的增强以及 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性 T 细胞的减少<sup>[3]</sup>。致病性的 Th1 细胞及其细胞因子 IL-2、IFN- $\gamma$  等和保护性的 Th2 细胞及细胞因子 IL-4、IL-10 等的不平衡

导致了 1 型糖尿病的发生<sup>[4-5]</sup>。CD4<sup>+</sup> Th1 细胞及因子能促进 B 细胞、T 细胞和其他免疫细胞的增殖与分化, 加剧体内细胞免疫和体液免疫紊乱, 产生免疫性靶器官损害。

1 型糖尿病的发病机制中除了 T 淋巴细胞亚群失衡之外 MIF 亦参与炎症反应, 该因子是 1966 年最先被发现的一种前炎症细胞因子, 在激活的 T 淋巴细胞、内分泌腺等器官组织中表达, 对巨噬细胞的黏附、扩散、迁移、吞噬起促进作用, MIF 水平升高是 2 型糖尿病发生的高危因素<sup>[6]</sup>, 动物实验发现它与 1 型糖尿病的进展和并发症也有关系<sup>[7-8]</sup>。既往研究发现对 NOD 小鼠采用抗 MIF 治疗可减轻其高血糖及胰岛炎症的程度, 下调前炎症介质, 增加抗炎细胞

因子<sup>[9]</sup>。本研究通过对1型糖尿病患儿血中MIF水平的测定发现患儿血MIF水平明显高于正常儿,且病程<1年者MIF水平高于病程>1年患儿,表明MIF在小儿1型糖尿病的发病中起重要作用,这与基础研究结果相一致。其机制可能是MIF通过控制单核巨噬细胞和T细胞的功能活性,并调整这些细胞分泌的前炎症分子和抗炎分子来完成的<sup>[10]</sup>。

有研究发现MCP-1和糖尿病的发病相关,该因子对单核巨噬细胞、T淋巴细胞均有趋化作用,通过诱导、调节其他炎性介质的产生与释放,介导炎症反应的进展。MCP-1的升高伴随着单核细胞的浸润,在2型糖尿病动脉粥样硬化、糖尿病肾病等并发症的发病中起不可忽视的作用<sup>[11-12]</sup>。本研究发现1型糖尿病患儿血MCP-1水平显著高于正常儿童,且病程<1年患儿该因子水平高于病程>1年患儿,同时发现MCP-1与糖尿病患儿的HbA1c相关性良好,这与使用胰岛素后MCP-1表达下降的研究相吻合。因此,MCP-1可联合HbA1c评价患儿近期血糖水平,但MCP-1水平能否作为酮症酸中毒程度的敏感指标还有待临床进一步验证。

IL-18是Th1和Th2细胞因子的共诱导剂,导致Th1/Th2细胞因子失衡,其通过促进多种细胞因子的表达对胰岛细胞产生毒性作用,参与糖尿病的发生和发展<sup>[13]</sup>。它也是糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病等并发症发生、发展过程中重要的前炎症因子<sup>[14]</sup>。本研究发现1型糖尿病患儿血IL-18水平显著高于正常儿童,且病程<1年者高于病程>1年患儿,DKA组高于非DKA组,表明IL-18与1型糖尿病的发病和病情的严重程度有关,随着病情的稳定,其免疫功能渐趋稳定,与Dong等<sup>[15]</sup>的研究相一致。

本研究的价值在于通过对1型糖尿病患儿体内MIF、MCP-1、IL-18的检测发现该因子参与了儿童1型糖尿病的发生发展,同时MCP-1可联合HbA1c评价患儿近期血糖水平,但本研究样本量尚小,在后续研究中将加大样本量,进一步研究该类因子在糖尿病并发症中的作用。

#### [参考文献]

[1] Finucane OM, Reynolds CM, McGillicuddy FC, et al. Insights into the role of macrophage migration inhibitory factor in obesity and insulin resistance [J]. *Proc Nutr Soc*, 2012, 71(4): 622-633

[2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 儿童糖尿病酮症酸中毒诊疗指南(2009年版)[J]. *中华儿科杂志*, 2009, 47(6): 421-425

[3] 陈艳, 申卫红, 朱岚. FOXP3在儿童1型糖尿病患者中的表达及临床意义[J]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2013, 33(6): 852-853

[4] 戴阳丽, 傅君芬, 梁黎. 儿童1型糖尿病的10年回顾及白介素-10在糖尿病酮症酸中毒中的临床意义[J]. *中国当代儿科杂志*, 2010, 12(11): 849-854

[5] Hanifi-Moghaddam P, Schloot NC, Kappler S, et al. Association of autoantibody status and serum cytokine levels in type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2003(52): 1137-1142

[6] Verschuren L, Kooistra T, Bernhagen J, et al. MIF deficiency reduces chronic inflammation in white adipose tissue and impairs the development of insulin resistance, glucose intolerance, and associated atherosclerotic disease [J]. *Circ Res*, 2009, 105(1): 99-107

[7] Martin RJ, Savage DA, Carson DJ, et al. Polymorphisms of the macrophage migration inhibitory factor gene in a UK population with type 1 diabetes mellitus. [J]. *Diabet Med*, 2010, 27(2): 143-149

[8] Tong C, Morrison A, Yan X, et al. Macrophage migration inhibitory factor deficiency augments cardiac dysfunction in type 1 diabetic murine cardiomyocytes [J]. *Diabetes*, 2010, 2(4): 267-274

[9] Stosic-Grujicic S, Stojanovic I, Maksimovic-Ivanic D, et al. Macrophage migration inhibitory factor (MIF) is necessary for progression of autoimmune diabetes mellitus [J]. *J Cell Physiol*, 2008, 215(3): 665-675

[10] Toso C, Emamaullee JA, Merani S, et al. The role of macrophage migration inhibitory factor on glucose metabolism and diabetes [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(11): 1937-1946

[11] Li D, Zhu SW, Liu DJ, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the pancreas of mice [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2005, 118(15): 1269-1273

[12] Alzaway A, Zohary M, Ablordiny M, et al. Estimation of monocyte-chemoattractant protein-1 (Mcp-1) level in patients with lupus nephritis [J]. *Int J Rheum Dis*, 2009, 12(4): 311-318

[13] Marleau AM, Sarvetnick NE. IL-18 is required for self-reactive T cell expansion in NOD mice [J]. *J Autoimmun*, 2011, 6(3-4): 263-277

[14] Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy [J]. *Cardiovasc Ther*, 2012, 30(1): 49-59

[15] Dong G, Liang L, Fu J, et al. Serum interleukin-18 levels are raised in diabetic ketoacidosis in Chinese children with type 1 diabetes mellitus [J]. *Indian pediatrics*, 2007, 44(10): 732-736