

2 型糖尿病患者血清白介素-10 与颈动脉内膜中层厚度的相关性研究

刘海英¹, 张允明²

(¹东海县白塔中心卫生院, 江苏 连云港 222345; ²威海市立医院内分泌科, 山东 威海 264200)

[摘要] 目的:探讨血清白介素-10(IL-10)与 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中层厚度(IMT)的关系,以期为临床 2 型糖尿病慢性并发症的早期诊治提供有价值的检测指标。方法:选择 2 型糖尿病患者 50 例,根据彩色多普勒超声检测结果将所有糖尿病患者分为 3 组:IMT < 0.9 mm 15 例,0.9 mm ≤ IMT < 1.1 mm 15 例,IMT > 1.1 mm 20 例,同时从健康查体者中选取 20 例志愿者作为正常对照组,采用 ELISA 试剂盒检测 4 组受检者血清 IL-10 水平。结果:2 型糖尿病患者 IMT 显著高于正常对照组[(1.20 ± 0.38) mm vs (0.65 ± 0.09) mm, *P* < 0.05],且 2 型糖尿病伴 IMT 增厚患者血清 IL-10 水平明显低于 IMT 正常的 2 型糖尿病患者[(110.23 ± 35.60)pg/ml vs (224.27 ± 36.62)pg/ml, *P* < 0.05],且与 IMT 呈明显负相关(*r* = -0.55, *P* = 0.001)。结论:2 型糖尿病患者 IMT 明显增厚,其厚度与 IL-10 水平呈负相关,提示 IL-10 可能作为 2 型糖尿病大血管并发症的早期检测指标。

[关键词] 2 型糖尿病; 白介素-10; 颈动脉内膜中层厚度

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] B

[文章编号] 1007-4368(2012)02-270-03

随着糖尿病发病率的逐年上升,糖尿病已成为继肿瘤及心血管疾病之后,又一严重影响人类健康的慢性疾病,糖尿病患者死亡的主要因素为心血管疾病,有研究者称糖尿病为心血管疾病的等位并发症。颈动脉粥样硬化(CAS)作为全身动脉粥样硬化的一个表现,与冠状动脉粥样硬化之间有着同源性,因此测定颈动脉内膜中层厚度(IMT)对预测早期冠状动脉粥样硬化可能有一定的意义。白介素-10(IL-10)是一种重要的抗炎细胞因子,可由多种细胞合成和分泌,能抑制多种炎性细胞产生炎性细胞因子。IL-10 不仅参与体液免疫、细胞免疫而且有研究发现其参与部分心血管疾病的发病过程^[1-4]。本研究通过检测 50 例 2 型糖尿病(T2DM)患者血清 IL-10 水平,探讨血清 IL-10 与 2 型糖尿病患者颈动脉 IMT 的关系,以期为临床 2 型糖尿病慢性并发症的早期诊治提供有价值的检测指标。

1 对象和方法

1.1 对象

病例资料均为笔者在南京医科大学第一附属医院进修期间搜集。选择 2 型糖尿病患者共 50 例,男 26 例,女 24 例,2010 年 3 月~2011 年 3 月住院的患者,平均年龄为(49.32 ± 12.37)岁。选取同期在医院体检中心进行体检的 20 例健康者为正常对照组,其中男 12 例,女 8 例,平均年龄(50.21 ± 10.15)岁,无糖尿病家族史,糖耐量正常,无饮酒史。

入选者均符合 1997 年美国糖尿病协会的 T2DM 诊断标准,并经彩色多普勒超声检测颈动脉 IMT。所有入选者均排除合并糖尿病急性并发症(糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷、乳酸酸中毒、急性感染等),糖尿病微血管病变,急性感染,心、肝、肾功能不全及其他内分泌代谢性疾病。排除妊娠糖尿病、药物、胰腺外分泌病和内分泌病等引起的继发性糖尿病。

根据彩色多普勒超声检测结果将所有糖尿病患者分为 3 组:IMT 正常组(T2DM-1):IMT < 0.9 mm 的 2 型糖尿病患者 15 例(男 6 例,女 9 例);IMT 增厚组(T2DM-2):0.9 mm ≤ IMT < 1.1 mm 的 2 型糖尿病患者 15 例(男 10 例,女 5 例);颈动脉粥样硬化斑块形成或(和)管腔狭窄组(T2DM-3):IMT > 1.1 mm 的 2 型糖尿病患者 20 例(男 10 例,女 10 例)。

1.2 方法

记录受检者的年龄,测量身高、体重,测定血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、C-肽(C-P)及糖化血红蛋白(HbA1c)。所有受检者于清晨空腹抽取前肘静脉血 5 ml,低速离心留血清,置-80℃冰箱保存,用 ELISA 试剂盒检测血清 IL-10 水平。

1.3 统计学方法

采用 SPSS13.0 统计软件。正态分布计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布计量资

料以中位数表示,分类资料均以频数(频率)表示。组间比较方差齐且正态分布者采用单因素方差分析,分类资料用卡方检验分析,相关性分析采用 Logistic 回归。结果以比值比(oddsratio, OR)和 95% 可信区间(95%CI)表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 IMT 及相关生化检测结果

2 型糖尿病患者 IMT 明显高于正常对照组

[(1.20 ± 0.38) mm vs (0.65 ± 0.09) mm, $P < 0.05$]; 2 型糖尿病患者血清 IL-10 水平与正常对照组相比明显降低[(160.23 ± 40.14)pg/ml vs (239.08 ± 54.22) pg/ml, $P < 0.05$, 表 1]。T2DM-3 组中 IL-10 浓度与 T2DM-1 组中相比明显降低($P < 0.05$), 而 T2DM-1 组中患者血清 IL-10 与对照组相比没有明显变化($P > 0.05$)。这表明 IL-10 可能是 2 型糖尿病 IMT 增厚的一个重要指标。同时不同 IMT 厚度组间 IL-10 水平经单因素方差分析, $F = 2.89$, $P = 0.014 < 0.05$, 表明 IL-10 水平在 3 组间存在显著差异。

表 1 病例组和正常对照组血清各项指标基本情况

检测指标	对照组	T2DM-1	T2DM-2	T2DM-3	T2DM 组均值
男/女(n)	11/9	6/9	10/5	10/10	26/24
平均年龄(岁)	50.21 ± 10.15	50.02 ± 10.93	48.31 ± 12.87	49.18 ± 13.04	49.32 ± 12.37
IMT(mm)	0.65 ± 0.09	0.70 ± 0.11	1.04 ± 0.12	1.46 ± 0.21*	1.20 ± 0.38*
TC(mmol/L)	4.23 ± 0.78	4.46 ± 0.98	4.79 ± 0.67	5.01 ± 1.20	4.75 ± 1.13
TG(mmol/L)	1.58 ± 0.78	1.86 ± 0.96	2.49 ± 1.01*	2.99 ± 0.79*	2.51 ± 0.97*
LDL-C(mmol/L)	2.42 ± 0.62	2.64 ± 0.84	3.37 ± 0.96*	3.98 ± 1.15*	3.14 ± 0.89
HDL-C(mmol/L)	1.30 ± 0.28	1.21 ± 0.26	1.04 ± 0.19	1.01 ± 0.21*	1.05 ± 0.11
FBG(mmol/L)	5.88 ± 1.62	7.06 ± 3.05*	8.17 ± 2.75*	8.17 ± 2.75*	8.17 ± 2.75*
HbA1c(%)	5.26 ± 0.67	7.79 ± 1.36*	8.52 ± 1.25*	8.94 ± 1.74*	8.46 ± 1.44*
IL-10(pg/ml)	239.08 ± 54.22	224.27 ± 36.62	139.23 ± 48.60	110.23 ± 35.60*	160.23 ± 40.14*

与对照组比较, * $P < 0.05$; 与 T2DM-1 比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 2 型糖尿病患者血清 IL-10 与其他检测指标的相关性分析

血清 IL-10 水平与 IMT 呈明显负相关($r = -0.550$, $P = 0.001$, 表 2); 而与 TC、TG、LDL-C、FBG、HbA1c 没有显著相关性($P > 0.05$)。

表 2 2 型糖尿病患者血清 IL-10 与其他检测指标的相关性分析

	IMT	TC	TG	LDL-C	HDL-C	血糖	HbA1c
r 值	-0.550	-0.470	-0.430	-0.390	0.310	-0.400	-0.360
P 值	0.001	0.054	0.065	0.079	0.054	0.057	0.062

2.3 2 型糖尿病患者 IMT 相关危险因素 Logistic 回归分析

对 2 型糖尿病患者及对照组 IMT 相关危险因素(IL-10、TC、TG、LDL-C、FBG、年龄)进行 Logistic 回归, IMT 厚度为因变量, IL-10、TC、TG、LDL-C、FBG、年龄等为自变量, IL-10 ≥ 239.08 pg/ml 为“0”, IL-10 < 239.08 pg/ml 为“1”; TC ≤ 4.23 mmol/L 为“0”, TC > 4.23 mmol/L 为“1”; TG ≤ 1.58 mmol/L 为“0”, TG > 1.58 mmol/L 为“1”; LDL-C ≤ 2.42 mmol/L 为“0”, LDL-C > 2.42 mmol/L 为“1”; FBG ≤ 5.88 mmol/L 为“0”, FBG > 5.88 mmol/L 为“1”; 年龄 ≤ 50.21 岁为“0”, 年龄 > 50.21 岁为“1”; 经校正性别、年龄后, Lo-

gistic 回归分析发现, T2DM 患者血清 IL-10 水平下降、TG 升高、血糖升高其发生颈动脉 IMT 增厚的危险性分别是正常对照组的 2.397、1.917、1.793 倍(表 3)。表明 T2DM 患者 IL-10 水平下降、TG 升高、血糖升高等因素都可能促使颈动脉 IMT 增厚。

表 3 2 型糖尿病患者 IMT 相关危险因素 Logistic 回归分析结果

	B	SE	Sig	OR	95%CI
IL-10	-0.057	0.029	0.010	2.397	2.154~2.536
TG	0.047	0.023	0.033	1.917	1.874~1.963
FBG	0.209	0.085	0.009	1.793	1.699~1.897

3 讨论

糖尿病是当今严重影响人类生命健康的疾病之一, 据最新调查研究显示糖尿病在中国成年人中发病率为 9.7%^[5]。糖尿病心血管疾病是糖尿病患者致残、致死, 并造成经济损失的主要原因。糖尿病患者死亡原因中, 有一半为冠心病, 而冠心病的主要病因就是动脉粥样硬化, 因此寻找一个安全有效的能够早期预测动脉粥样硬化的指标显得尤为重要。颈动脉 IMT 是反映全身早期动脉粥样硬化的一个重要指标, 同时也是冠心病和缺血性脑卒中的重

要预测因子。本研究发现,2 型糖尿病患者颈动脉 IMT 显著高于对照组,表明 IMT 值是临床糖尿病患者动脉硬化一个很好的检测指标,同时也表明血糖升高患者大血管病变的发生率明显高于正常血糖患者。

本研究发现 IMT 增厚组中 IL-10 水平明显低于对照组,并且随 IMT 厚度增加而逐渐降低,这也说明 IL-10 在动脉硬化的形成过程中可能具有某些积极的作用。国外有研究显示 IL-10 与动脉硬化的发生发展有着很重要的关系,动脉硬化小鼠模型实验发现 IL-10 具有明显的抗炎和抗动脉粥样硬化的特性^[6]。对于人类来说,通过对动脉粥样硬化患者血清 IL-10 水平的研究表明,IL-10 表达在动脉粥样硬化患者明显比对照组降低^[7-8]。这些结果表明 IL-10 作为一种抗炎分子,可能在动脉粥样硬化形成中起到重要的抗炎作用。

IL-10 影响动脉硬化的具体机制目前尚无定论,可能与以下几个方面有关:IL-10 能够通过拮抗炎症反应、调节细胞外基质重塑、促进动脉硬化形成重要因子 IL-1 的受体拮抗剂释放、抑制血栓形成等来增加动脉粥样硬化斑块的稳定性。其次,研究发现 IL-10 可以通过影响血管壁沉积^[9],下调诱生型一氧化氮合成酶(iNOS),减少一氧化氮(NO)生成^[10]而抑制动脉粥样硬化斑块形成过程中细胞凋亡。

2 型糖尿病患者 IMT 明显增厚,其厚度与 IL-10 水平呈负相关,提示 IL-10 作为抗炎因子,可能在糖尿病大血管病变的发生过程中起着一些积极的作用,未来需要进一步了解 IL-10 在动脉粥样硬化形成过程中具体机制,以便更好地预测及预防动脉粥样硬化的发生。

[参考文献]

[1] Smith DA, Irving SD, Sheldon J, et al. Interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina [J]. *Circulation*, 2001, 104(7): 746-749

[2] Baidya SG, Zeng QT, Wang X, et al. T helper cell related interleukins and the angiographic morphology in unstable angina [J]. *Cytokine*, 2005, 30(5): 303-310

[3] Fichtlscherer S, Breuer S, Heeschen C, et al. Interleukin-10 serum levels and systemic endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(1): 44-49

[4] Dominguez-Rodriguez A. Soluble CD40 ligand; interleukin-10 ratio predicts in-hospital adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Thromb Res*, 2007, 121(3): 293-299

[5] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12): 1090-1101

[6] Potteaux S, Esposito B, van Oostrom O, et al. Leukocyte-derived interleukin 10 is required for protection against atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24(8): 1474-1478

[7] Huang Y, Li T, Sane DC, Li L. IRAK1 serves as a novel regulator essential for lipopolysaccharide-induced interleukin-10 gene expression [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(49): 51697-51703

[8] Szodoray P, Timar O, Veres K, et al. TH1/TH2 imbalance, measured by circulating and intracytoplasmic inflammatory cytokines--immunological alterations in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease [J]. *Scand J Immunol*, 2006, 64(3): 336-344

[9] Sumiyoshi S, Nakashima Y, Chen YX, et al. Interleukin-10 expression is positively correlated with oxidized LDL deposition and inversely with T-lymphocyte infiltration in atherosclerotic intimas of human coronary arteries [J]. *Pathol Res Pract*, 2006, 202(3): 141-150

[10] Von Der Thusen JH, Kuiper J, Fekkes ML, et al. Attenuation of atherogenesis by systemic and local adenovirus-mediated gene transfer of interleukin-10 in LDLr^{-/-} mice [J]. *FASEB J*, 2001, 15(14): 2730-2732

[收稿日期] 2011-03-15