临床研究 文章编号:0253-3626(2011)01-0076-03

不同糖耐量人群负荷后 1 h 血糖与炎症因子 TNF-α 和 Hs-CRP 的关系

李 颖[1],刘东方[2],刘 军[2]

(1. 重庆市红十字会医院内科,重庆 400025;2. 重庆医科大学附属第二医院内分泌科,重庆 400010)

【摘 要】目的:探讨不同糖耐量人群负荷后 1 h 血糖与炎症因子的关系。方法:受试者分为 4 组:2 型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus,T2DM)组,糖耐量减低(Impaired glucose tolerance,IGT)组,正常糖耐量(Normal glucose tolerance,NGT)组;在 NGT 人群中取口服葡萄糖耐量试验(Oral glucose tolerance test,OGTT)糖负荷后 1 h 血糖(One hour plasma glucose after glucose load,1 hPG)值为 8.0 mmol/L 将其分为两组,OGTT1 h 血糖正常组和 OGTT1 h 血糖高组。比较各组一般情况和超敏 C 反应蛋白(Supersensitivity C reactive protein, Hs-CRP)及肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α,TNF-α)。结果:(1)从 1 h 血糖正常组到糖尿病组 TNF-α、Hs-CRP 呈上升趋势,两者在 1 h 血糖高组介于 1 h 血糖正常组和 IGT 组之间,其中 1 h 血糖高组 TNF-α 和 Hs-CRP 高于 1 h 血糖正常组($P<0.01$ 和 $P<0.05$),与 IGT 组差别无意义($P>0.05$)。(2)1 h 血糖与 TNF-α、甘油三酯(Triglyeride,TG)、收缩压(Systolic blood pressure,SBP)、HsCRP 呈正相关($r=0.405$;$r=0.388$;$r=0.310$;均 $P<0.01$,$r=0.183$;$P<0.05$),与高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)呈负相关($r=-0.302$;$P<0.01$)。其中 SBP、HDL-C、TG 与 1 h 血糖的相关性比 2 h 强。(3)多元线性逐步回归分析表明 TG、TNF-α 和 SBP 分别是影响 1 h 血糖水平的相关因素。结论:在 NGT 人群中当负荷后 1 h 血糖高于 8.0 mmol/L 时有炎症因子 TNF-α、Hs-CRP 的改变,提示可能存在慢性炎症反应,可能与 IGT 或糖尿病及血管病变的发生有关,在糖尿病高危患者的筛查中不能忽略这部分人群。

【关键词】负荷后 1 h 血糖;超敏 C 反应蛋白;肿瘤坏死因子-α

【中国图书分类法分类号】R587.1 【文献标志码】A 【收稿日期】2009-12-01

The relation of one-hour postloade plasma glucose with inflammatory factor TNF-α and Hs-CRP in different glucose tolerance

LI Ying, et al

(*Department of Medicine, Chongqing Red Cross Hospital*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the relationship of one-hour postloade plasma glucose with inflammatory factor in different glucose tolerance. *Methods*: the subjects were divided into four groups: type 2 diabetes(T2DM), impaired glucose tolerance(IGT), normal glucose tolerance (NGT) with 1 hPG higher than 8.0 mmol/L and normal glucose tolerance with 1 hPG lower than 8.0 mmol/L .Compare the general data and Hs-CRP、TNF-α in each group. *Results*: (1)TNF-α and Hs-CRP were upgraded from NGT to T2DM. The levels of TNF-α and Hs-CRP in NGT which 1 hPG exceeding 8.0 mmol/L were significantly higher than that in NGT with 1 hPG lower than 8.0 mmol/L($P<0.01$and $P<0.05$) and similar with IGT($P>0.05$).(2) 1 hPG were positively correlated with TNF-α、TG、SBP、HsCRP,($r=0.405$; $r=0.388$; $r=0.310$; all $P<0.01$, $r=0.183$; $P<0.05$)and negatively with HDL-C ($r=-0.302$; $P<0.01$).The correlation of SBP、HDL-C and TG with 1 hPG were harder than that with 2 hPG.(3) Multiple regression analysis showed that TG、TNF-α and SBP were independent related factors influencing 1 hPG. *Conclusion*: There were the change of Hs-CRP and TNF-α of inflammatory factors and there maybe the presence of abnormal inflammatory reaction in normal glucose tolerance when 1 hPG exceed 8.0 mmol/L, which is correlated with development of IGT or diabetes and vascular lesion and we can't ignore them when we screen the population inclinable to diabetes.

【Key words】one-hour postloade plasma glucose; supersensitivity C reactive protein; tumor necrosis factor-α

在我们过去的研究中发现在非糖尿病人群中负荷后 1 h 血糖大于 8.0 mmol/L 时,有胰岛 β 细胞功能的改变,早相胰岛素分泌的减少及胰岛素抵抗的发生,如果在此期进行糖尿病高危患者的筛查和一级预防可能获得更好的收益[1]。Yutaka Seino 教授也认为 1 h 血糖可以预测糖尿病,那么 1 h 血

作者介绍:李 颖(1978-),女,硕士,
研究方向:糖尿病及慢性并发症。

通信作者:刘东方,女,教授,Email:ldf023023@yahoo.com.cn。

糖升高时，炎症因子是否会有改变，目前的研究几乎没有。本研究在前期的研究基础上探讨负荷后 1 h 血糖升高后炎症因子超敏 C 反应蛋白（Supersensitivity C reactive protein，Hs-CRP）和肿瘤坏死因子 -α（Tumor necrosis factor-α，TNF-α）的改变及 1 h 血糖与炎症因子的关系，也进一步论证了 1 h 高血糖在糖尿病发生过程中的作用及其意义。

1 对象和方法

1.1 对象

2005 年 10 月至 2006 年 6 月我院住院病人和门诊病人及健康体检者共 146 例，均空腹 12 h 行 75 g 口服葡萄糖耐量试验（Oral glucose tolerance test，OGTT），按照 1999 年WHO 诊断标准，根据不同的血糖水平将试验对象分为 3 组：(1)正常糖耐量（Normal glucose tolera nce，NGT）组 73 例（男性 30 例，女性 43 例），平均年龄 51 岁，空腹血糖（Fasting plasma glucose，FBG）<6.1 mmol/L 及 OGTT 2 h 血糖（2 hPG）<7.8 mmol/L。(2)C 组：糖耐量减低（Impaired gluc- ose tolerance，IGT）组 38 例（男性 15 例，女性 23 例），平均年龄 56 岁，7.8 mmol/L≤2 hPG<11.1 mmol/L，均为未经干预和治疗的初诊 IGT。(3)D 组：T2DM 组 35 例（男性 16 例，女性 19 例），平均年龄 53 岁，FBG≥7.0 mmol/L 和（或）2 hPG≥11.1 mmol/L，均为初诊病人，排除继发性糖尿病，均不伴有糖尿病急、慢性并发症。各组均排除急、慢性感染和其他内分泌疾病，肝肾功能正常，未服用影响糖代谢的药物。按照我们前面前期研究结果[1]，将 NGT 组进一步按 OGTT 1 h 血糖（1 hPG）分组，小于 8.0 mmol/L 将其分为 A 组（OGTT 1 h 血糖正常组）大于 8.0 mmol/L 为 B 组（OGTT 1 h 血糖增高组），前组 36 例，后组 37 例。

1.2 方法

1.2.1 标本的收集 受试者隔夜空腹 12 h 采集静脉血，测定血糖、血脂、Hs-CRP、TNF-α，口服 75 g 葡萄糖后取 0.5、1、2 h 静脉血测定血糖。

1.2.2 测定方法 血浆葡萄糖测定采用葡萄糖氧化酶法（浙江东瓯生物工程有限公司药盒）；血脂测定采用酶法（浙江东瓯生物工程有限公司药盒）；Hs-CRP 采用免疫比浊法[芬兰 Orion Diagnostica 公司药盒，其中包括 Hs-CRP 试剂（冻干品）一份，Hs-CRP 缓冲液 1 份，Hs-CRP 定标液 1 份，批内误差 <5%，批间误差 <7%]。TNF-α 采用放免法[北京北方生物技术研究所药盒，其中包括 TNF 标准品（冻干品）1 瓶，^{125}I-TNF（冻干品）2 瓶，兔抗 - TNF 抗血清（冻干品）1 瓶，驴抗兔免疫分离剂 1 瓶，TNF 缓冲液 1 瓶，质控血清（冻干品）3 瓶。批内误差 <10%，批间误差 <15%）]。

1.2.3 所有受试者均常规询问病史和体检，测量身高、体重、血压。以下公式计算相应指标：体重指数（Body mass index，BMI）= 体重（kg）/身高 ^{2}（m^2）。

1.2.4 统计学分析 所有统计数据用 SPSS11.5 软件分析，各项数据以均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，两组间比较采用 t 检验，多组间比较采用方差分析和 q 检验。指标间的关系判定采用直线相关分析及多元线性逐步回归分析，P<0.05 表示差异具有显著性意义。

2 结 果

2.1 一般临床和生化特征比较

2.1.1 各组年龄、性别、BMI、舒张压（Diastolic blood pressure，DBP）、胆固醇（Total cholestrol，TC）、低密度脂蛋白胆固醇（Low-density lipoprotain cholesterol，LDL-C）差别无统计学意义（P>0.05）（见表 1）。

2.1.2 D 组收缩压（Systolic blood pressure，SBP）、甘油三酯（Triglyeride，TG）高于 A 组（P<0.01）和 B 组（P<0.05），差别有意义，高密度脂蛋白胆固醇（High-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）低于 A 组（P<0.01），差别有意义；C 组的 SBP 高于 A 组（P<0.05），HDL-C 低于 A（P<0.05），差别均有意义，余各项指标与 B 组差别无意义（P>0.05）。（见表 1）

2.1.3 B 组和 A 组各项指标差别均无意义（P>0.05）。（见表 1）

2.2 炎症因子比较

2.2.1 Hs-CRP 比较 从 A 组到 D 组 Hs-CRP 呈逐渐增加趋势，其中 D 组的 Hs-CRP 高于 A 组（P<0.01）和 B 组（P<0.05），差别有意义，C 组的 Hs-CRP 高于 A 组（P<0.01），差别有意义，B 组的 Hs-CRP 高于 A 组（P<0.05），差别有意义，而与 C 组差别无意义（P>0.05）。（见表 1）

2.2.2 TNF-α 比较 从 A 组到 D 组 TNF-α 呈逐渐增加趋势，其中 D 组的 TNF-α 高于 A 组（P<0.01）和 B 组（P<0.01），也高于 C 组（P<0.05），差别均有意义；C 组的 TNF-α 高于 A 组（P<0.01），B 组的 TNF-α 高于 A 组（P< 0.01），差别均有意义，而 B 组的 TNF-α 与 C 组差别无意义（P>0.05）。（见表 1）

2.3 各因素与负荷后 1 h 血糖和 2 h 血糖的相关分析和多元逐步回归分析

线性相关分析表明（见表 2）。

2.3.1 1 h 血糖水平与 TNF-α、TG、SBP、Hs-CRP 呈正相关（r=0.405；r=0.388；r=0.310；均 P<0.01，r=0.183；P<0.05），与 HDL-C 呈负相关（r=-0.302；P<0.01）。以 1 h 血糖为应变量，年龄、血压、BMI、HDL-C、TG、TC、LDL-C、Hs-CRP、TNF-α 等为自变量进行多元线性逐步回归分析，其中 SBP、TG、TNF-α 进入回归方程，决定系数 R^2 为 0.33，回归方程如下：

$$Y=3.581+0.054X_{SBP}+1.036X_{TG}+0.28X_{TNF-\alpha}$$

由回归方程可知负荷后 1 h 血糖与 SBP、TG、TNF-α 密切相关，当他们增加时可引起负荷后 1 h 血糖增加。

2.3.2 2 h 血糖水平与 TNF-α、Hs-CRP、TG、SBP 呈正相关（r=0.452；r=0.266；r=0.333；r=0.253 均 P<0.01），与 HDL-C 呈负相关（r=-0.237；P<0.05）。以 2 h 血糖为应变量，年龄、血压、BMI、HDL-C、TG、TC、LDL-C、Hs-CRP、TNF-α 等为自变量进行多元线性逐步回归分析，其中 TNF-α 进入回归方程，决定系数 R^2 为 0.294，回归方程如下：

$$Y=1.139+0.359X_{TNF-\alpha}$$

由回归方程可知负荷后 2 h 血糖与 TNF-α 密切相关，当它增加时可引起负荷后 2 h 血糖增加。

表 1 各组一般资料，炎症因子的比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	A 组（1 hPG<8.0 mmol/L）	B 组（1 hPG>8.0 mmol/L）	C 组(IGT)	D 组（T2DM）
例数（n）	36	37	38	35
年龄(岁)/Age(year)	51.4 ± 9.4	50.7 ± 10.5	55.5 ± 11.0	53.1 ± 12.0
BMI(kg/m²)	23.51 ± 2.53	24.40 ± 3.06	24.44 ± 2.42	24.55 ± 2.82
SBP(mmHg)	120.81 ± 16.42	127.57 ± 14.65	129.87 ± 14.32*	135.34 ± 15.21**△
DBP(mmHg)	76.72 ± 8.66	78.03 ± 8.35	78.78 ± 7.11	78.69 ± 10.32
TG(mmol/L)	1.62 ± 1.09	1.72 ± 1.04	2.00 ± 1.09	2.58 ± 1.96**△
TC(mmol/L)	4.86 ± 1.08	5.01 ± 1.18	5.13 ± 1.02	5.19 ± 1.44
HDL-C(mmol/L)	1.45 ± 0.35	1.32 ± 0.29	1.27 ± 0.34*	1.17 ± 0.28**
LDL-C(mmol/L)	2.95 ± 0.60	2.95 ± 0.79	3.05 ± 0.88	3.15 ± 0.88
Hs-CRP(mg/L)	0.88 ± 0.12	1.57 ± 0.24*	2.73 ± 0.65**	2.89 ± 0.61**△
TNF-α (fmol/mL)	6.06 ± 0.56	8.645 ± 0.68**	11.23 ± 1.20**	13.91 ± 1.01**△△▲
0 minPG(mmol/L)	4.61 ± 0.23	5.22 ± 0.27	6.16 ± 0.32**△	8.14 ± 2.86**△△▲▲
30 minPG(mmol/L)	8.17 ± 1.48	10.91 ± 1.55**	10.82 ± 1.84**	13.27 ± 3.37**△△▲▲
1 hPG(mmol/L)	6.53 ± 0.97	11.48 ± 1.62**	12.27 ± 2.26**	17.03 ± 3.76**△△▲▲
2 hPG(mmol/L)	5.29 ± 1.23	6.27 ± 1.32	9.26 ± 0.78**△△	17.03 ± 5.28**△△▲▲

注：与 1 hPG<8.0 mmol/L 组比较 *P<0.05,**P<0.01；与 1 hPG>8.0 mmol/L 组比较△P<0.05, △△P<0.01；与糖耐量减低组比较 ▲P<0.05,▲▲P<0.01

表 2 1 h 和 2 h 血糖与其他检测指标的 pearson 相关分析

检测项目	1 h 血糖		2 h 血糖	
	R	P	R	P
Age	0.114	0.214	0.154	0.093
SBP	0.310	0.001▲▲	0.253	0.005▲▲
DBP	0.067	0.470	0.014	0.88
BMI	0.139	0.130	0.115	0.211
TG	0.388	<0.001▲▲	0.333	<0.001▲▲
TC	0.092	0.335	0.139	0.144
HDL-C	-0.302	0.001▲▲	-0.237	0.012▲
LDL-C	0.097	0.310	0.077	0.419
Hs-CRP	0.183	0.046▲	0.266	0.003▲▲
TNF-α	0.405	<0.001▲▲	0.452	<0.001▲▲

注：▲P<0.05, ▲▲P<0.01

3 讨 论

目前有假设认为 2 型糖尿病（Type 2 diabetes mellitus, T2DM）可能是细胞因子介导的炎症反应，炎症在 T2DM 的发病机制中起媒介作用[2]。Hs-CRP 和 TNF-α 都是炎症因子，当机体有急性炎症、创伤或其它疾病时，会明显升高，是反映机体炎症反应的敏感指标，研究发现在 IGT 阶段，就存在慢性炎症反应，Hs-CRP[3]和 TNF-α[4]就已经增高，是 IGT 发生和发展的危险因素之一，可以预测 T2DM[5]的发生。T2DM 的主要死亡原因是心血管疾病，心血管疾病的主要病理基础是动脉粥样硬化，两者存在着相同的前期危险因子和共同的炎症反应基础。前瞻性研究证实，Hs-CRP 不仅可用来评估未来 6~10 年出现心血管疾病发作的危险性，而且还是首次发生心血管疾病危险性的非常有效的预测指标[6]。因此，TNF-α 等炎症因子不仅可以预测 IGT 和糖尿病的发生还可以预测其心血管事件[7]的发生。然而对于 2 h 血糖尚正常但 1 h 血糖偏高阶段是否有炎症因子的改变目前研究几乎没有，为了探讨 1 h 高血糖阶段炎症因子的水平，我们检测了不同糖耐量水平的 Hs-CRP 和 TNF-α，结果发现 1 h 血糖高组 Hs-CRP 和 TNF-α 高于 1 h 血糖低组，差别有意义，与 IGT 组差别无意义，提示在正常糖耐量人群中，当负荷后 1 h 血糖增高时，有炎症因子的改变，可能存在慢性炎症反应，也预示着这部分人群更有可能发展成为 IGT 或糖尿病，或者说这部分人群心血管疾病的风险也明显提高。相关分析结果表明 1 h 血糖水平与 TNF-α、Hs-CRP 呈正相关，且 TNF-α 与 1 h 血糖的相关性比 Hs-CRP 强，提示 TNF-α 可能比 Hs-CRP 更早发生改变，有研究表明 TNF-α 在胰岛素抵抗的发生发展中起

临床研究 文章编号:0253-3626(2011)01-0079-04

双侧原发性乳腺癌 ER、PR、Her-2、Ki-67 的表达及意义

周 梅,赵 峰,杨丽丽,房新志
(新疆医科大学附属肿瘤医院病理科,乌鲁木齐 830000)

【摘 要】目的:本研究探讨双侧原发性乳腺癌 ER、PR、Her-2、Ki-67 的表达及意义。方法:回顾新疆医科大学附属肿瘤医院 2000 年~2008 年期间 38 例双侧原发性乳腺癌的临床病理资料,同时选取 62 例单侧乳腺癌作为对照。结果:①双侧原发性乳腺癌中第一原发癌的组织学分级及淋巴结转移率较第二原发癌高,差别具有统计学意义($P<0.05$)。②Her-2 在双侧乳腺癌中的阳性表达率较单侧乳腺癌高,差别具有统计学意义($P<0.05$);ER、PR 在双侧乳腺癌中的阳性表达率较单侧乳腺癌低,Ki-67 在双侧乳腺癌中的阳性表达率较单侧乳腺癌高,但均无统计学意义($P>0.05$)。结论:Her-2 可能与双侧原发性乳腺癌发病有关,并可能成为高危患者的预测因子。

【关键词】双侧乳腺癌;临床病理学
【中国图书分类法分类号】R737.9 【文献标志码】A 【收稿日期】2009-05-06

The expression and significance of ER, PR, Her-2, Ki-67 in bilateral primary breast cancer

ZHOU Mei, et al
(*Departerment of Pathology, the Affiliated Cancer Hospital, Xingjiang Medical University*)

【Abstact】*Objective*: To investigate the expression and significance of ER, PR, Her-2, Ki-67 in bilateral primary breast cancer (BPBC) and unilateral primary breast cancer (UPBC). *Methods*: From January 2000 to December 2008, the clinical and pathological

作者介绍:周 梅(1973-),女,主治医师,硕士,研究方向:肿瘤病理学。

重要作用[8],而胰岛素抵抗是 T2DM发病机制的要素之一,也可进一步说明 1 h 血糖对糖尿病的预测作用。既往研究证实 TNF-α 参与并影响 T2DM 及其血管并发症的形成[9],本研究多元逐步回归分析表明 SBP、TG 、TNF-α 是影响 1 h 血糖水平的相关因素,当 1 h 血糖升高时,它们也相应增高,提示 1 h 高血糖阶段可能存在慢性炎症反应, 而且 1 h 血糖可能与 IGT 或糖尿病及血管病变的发生有关。但对于是否单纯 1 h PG 升高的患者将来心血管事件的发生率高于 1 h PG 偏低者还需要以后的随访研究来进一步证实。

以上研究我们发现负荷后 1 h 血糖升高伴随着有炎症因子的升高,可能存在慢性炎症反应,可能与 IGT 或糖尿病及血管病变的发生有关。也进一步论证了 1 h 高血糖在糖尿病发生过程中的作用及其意义,为糖尿病早期的筛查和一级预防提供了更多的依据。

参 考 文 献

[1] 李 颖,刘东方,周厚地,等.糖尿病前期人群负荷后 1 h 血糖切点及其与胰岛 β 细胞功能关系的探讨[J].中国糖尿病杂志,2009,17(9):676-678.

[2] Barzilay J I, Abraham k Hechbert S R, et al.The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the cardiovascularhealth study[J].Diabetes, 2001, 50(10): 2384-2389.

[3] Tanke, Watnm, Tam S C, et al.C-reactive protein predictsthe deterioration of glycemia in chinese subjects with impaired glucose tolerance [J]. Diabetes Care, 2003, 26(8): 2323-2328.

[4] Rekeneire N, Peila R, Ding Jing zhong, et al.Inflammation, insulin, glucose in nondiabetic older persons[J].Diabetes, 2003, 52 Supplement 1: A218-A219.

[5] Freeman D J.Norrie J, Caslake M J, et al.C-reactive protein is an independent predictor of risk for the development of diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study[J].Diabetes, 2002, 51(5): 1596-1600.

[6] Van-der-Meer I M, De-Maat M P, Kiliaan A J, et al.The value Of C-reactive protein in cardiovascular risk prediction: the rotterdam study [J]. Arch Intern Med, 2003, 163(11): 1323-1328.

[7] Ridker P M, Rifai N, Clearfield M, et al.Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events[J].N Enql J Med, 2001, 344(26): 1959-1965.

[8] 王战建,周亚茹,王 隽,等.2 型糖尿病血清肿瘤坏死因子 α 水平与胰岛素抵抗的关系[J].临床内科杂志,2005,22(8):558-559.

[9] Walder K, Lakshmi K, Janine S, et al.Tains: a link betweentype 2 diabetes and inflammatio[J].Diabetes, 2002, 51(6): 1859-1866.

(责任编辑:关蕴良)