

Hp 感染对 2 型糖尿病患者炎症因子、胃肠激素及胰岛素抵抗的影响

刘方方, 马平, 邓涛[△]

(随州市中心医院检验科, 湖北随州 441300)

摘要:目的 探讨幽门螺杆菌(Hp)感染对 2 型糖尿病患者炎症因子、胃肠激素及胰岛素抵抗的影响。方法 收集 2014 年 5 月至 2016 年 10 月该院收治 86 例 2 型糖尿病患者作为研究对象, 患者入院后均实施¹³C 尿素呼气试验, 依据试验结果将 46 例 2 型糖尿病伴有 Hp 感染者作为观察组和 2 型糖尿病无 Hp 感染者作为对照组, 比较两组炎症因子超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血清白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和胃肠激素血清胃泌素(GAS)、生长抑素(SS)及空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), 并探讨各观察指标与 Hp 感染相关性分析性。结果 观察组 hs-CRP、IL-6、TNF- α 、GAS 水平及 FPG、FINS、HOMA-IR 较对照组明显高, 而 SS 较对照组明显降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 经进一步 Spearman 相关性分析显示 hs-CRP、IL-6、TNF- α 、GAS、FINS、HOMA-IR 与 Hp 感染呈明显正相关($r = 0.452, 0.350, 0.398, 0.389, 0.421, 0.568, P < 0.05$), SS 与 Hp 感染呈明显负相关($r = -0.401, P < 0.05$)。结论 Hp 感染与 2 型糖尿病患者炎症反应、胃肠激素紊乱和胰岛素抵抗紧密相关, 临床据此为患者实施合理的防治措施是延缓 2 型糖尿病疾病进展和恶化的关键。

关键词:2 型糖尿病; Hp 感染; 炎症因子; 胃肠激素; 胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.04.015 **中图法分类号:**R587.1

文章编号:1673-4130(2019)04-0438-04

文献标识码:A

Effect of Hp infection on the inflammatory factors gastrointestinal hormones and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus

LIU Fangfang, MA Ping, DENG Tao[△]

(Department of Clinical Laboratory, Central Hospital of Suizhou, Suizhou, Hubei 441300, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of Hp infection on the inflammatory factors, gastrointestinal hormones and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 86 patients with type 2 diabetes mellitus treated in a hospital from May 2014 to October 2016 were enrolled in the study. All patients underwent ¹³C urea breath test after admission, and according to the test results, patients were divided into the observation group, which was type 2 diabetes mellitus with Hp infection ($n = 46$) and the control group, which was type 2 diabetes mellitus without Hp infection ($n = 40$). Inflammatory factors such as high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP), serum interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor α (TNF- α), gastrointestinal hormones such as serum gastrin (GAS), somatostatin (SS) and fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR) were compared between the two groups, and the correlation of the observation indicators with Hp infection was explored. **Results** Levels of hs-CRP, IL-6, TNF- α and GAS, FPG, FINS and HOMA-IR in the observation group were significantly higher than those in the control group, while SS was significantly lower than that in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Further Spearman correlation analysis showed that hs-CRP, IL-6, TNF- α , GAS, FINS and HOMA-IR were positively correlated with Hp infection ($r = 0.452, 0.350, 0.398, 0.389, 0.421, 0.568, P < 0.05$), and SS was negatively correlated with Hp infection ($r = -0.401, P < 0.05$). **Conclusion** Hp infection is closely related to inflammatory reactions, gastrointestinal hormone disorders and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus, and taking reasonable preventive measures is the key to delay the progression and deterioration of type 2 diabetes mellitus.

作者简介:刘方方,女,主管技师,主要从事临床免疫学诊断研究。 [△] **通信作者,** E-mail: liufangfangy@sina.com。

本文引用格式:刘方方,马平,邓涛. Hp 感染对 2 型糖尿病患者炎症因子、胃肠激素及胰岛素抵抗的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(4):

Key words: type 2 diabetes mellitus; Hp infection; inflammatory factors; gastrointestinal hormones; insulin resistance

2 型糖尿病属于一种以血糖增高为主要特征的常见慢性内分泌代谢紊乱疾病,其早期病理生理改变以胰岛素抵抗为主,而后期以胰岛素分泌不足最为常见,影响患者身心健康^[1]。既往研究表明 2 型糖尿病患者因自身免疫状态受损而易受到各种病原菌感染,而定植于人类胃肠黏膜上皮的幽门螺杆菌(Hp)是目前临床中胃肠道和胃肠外疾病的常见病原菌^[2];自国外学者 SIMON 等^[3]在糖尿病患者胃肠道中发现 Hp 开始,特别是 2 型糖尿病患者 Hp 感染率偏高这一发现,临床对糖尿病患者与 Hp 感染的关系给予高度重视。近期有学者研究表明 2 型糖尿病与 Hp 感染存在明显的关联,2 型糖尿病患者 Hp 感染后其可引起系统性炎症反应,增加了肾病及视网膜病变的风险^[4]。然而目前为止,临床对 Hp 感染对 2 型糖尿病患者的影响尚缺乏系统性研究,为此笔者于本文展开临床对照性研究,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 5 月至 2016 年 10 月本院收治 86 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,纳入标准:(1)符合 1999 年世界卫生组织提出的 2 型糖尿病诊断标准;(2)本研究符合赫尔辛基宣言,自愿签署相关知情同意书;(3)纳入研究前未使用过治疗 2 型糖尿病及 Hp 感染的药物者。排除标准:(1)妊娠期糖尿病及 1 型糖尿病;(2)合并多种急慢性感染性疾病、恶性肿瘤及自身免疫性疾病;(3)伴有其他内分泌疾病和 Hp 治疗史。患者入院后均实施¹³C 尿素呼气试验,依据试验结果将其分为观察组和对照组,观察组为 2 型糖尿病伴有 Hp 感染者 46 例,男、女各 20、26 例,年龄 32~72 岁,平均(51.29±6.27)岁,病程 1~5 年,平均病程(3.28±1.02)年;对照组为 2 型糖尿病无 Hp 感染者 40 例,男、女各 18、22 例,年龄 35~70 岁,平均(50.98±6.08)岁,病程 2~5 年,平均病程(3.37±1.10)年。两组患者上述基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 Hp 感染评估方法 采用¹³C 尿素呼气试验和 Giemsa 染色法,经电子胃镜钳取 2 块黏膜组织,其中 1 块放在内含尿素及酚红指示剂的试纸中,并观察 1 min 内试纸的颜色变化,一旦试纸由黄色变为樱红色则为阳性,3 min 内变成红色则为弱阳性,不变色的为阴性。

1.2.2 样本采集 所有患者均空腹抽取肘正中静脉血,每隔 5 min 采血 1 次,共采 3 次,所有样品混匀低温保存待用。

1.2.3 炎症因子测定方法 采用乳胶增强免疫透射比浊法测定超敏 C-反应蛋白(hs-CRP),所用仪器为 UV-3100(PC)型紫外分光光度计;采用酶联免疫吸附法(奥地利公司提供的型号为 Bioelisa ELX-800 的酶标仪)检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。

1.2.4 胃肠激素测定方法 采用酶联免疫吸附法测定检测两组血清胃泌素(GAS)、生长抑素(SS),酶标仪型号为 Bioelisa ELX-800,试剂盒均由仪器配套,所有操作均严格按照说明书进行。

1.2.5 血糖水平测定方法 采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FPG),采用康普生科技有限公司提供的 KPS-II 型化学发光免疫分析仪测定空腹胰岛素(FINS),胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FPG×FINS/22.5。

1.3 观察指标 两组炎症因子 hs-CRP、IL-6、TNF- α 比较;两组胃肠激素 GAS、SS 比较;两组 FPG、FINS、HOMA-IR 比较;各观察指标与 Hp 感染相关性分析。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 对研究数据进行分析 and 处理,计数资料采取率(%)表示,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间对比进行 χ^2 和 t 检验,相关性采用 Sperman 相关性分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组炎症因子表达水平比较 观察组 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平较对照组明显高,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组炎症因子表达水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	TNF- α (ng/L)
观察组	46	12.38±2.60	22.49±3.28	32.72±5.15
对照组	40	5.75±1.06	13.70±2.09	19.19±2.78
<i>t</i>		15.066	14.566	14.835
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组胃肠激素水平比较 观察组 GAS 较对照组明显高,而 SS 较对照组明显低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 两组胃肠激素水平比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	GAS	SS
观察组	46	147.32±16.90	16.49±3.28
对照组	40	101.25±14.21	32.50±8.89
<i>t</i>		13.566	11.365
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.3 两组血糖水平比较 观察组 FPG、FINS、HOMA-IR 较对照组明显高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组血糖水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	FPG(mmol/L)	FINS(mU/L)	HOMA-IR
观察组	46	9.46±2.37	32.41±5.28	14.59±4.18
对照组	40	8.01±1.51	20.80±4.29	8.29±2.76
<i>t</i>		3.325	11.083	8.114
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 各观察指标与 Hp 感染相关性分析 经进一步 Sperman 相关性分析显示 hs-CRP、IL-6、TNF-α、GAS、FINS、HOMA-IR 与 Hp 感染呈明显正相关, SS 与 Hp 感染呈明显负相关, 见表 4。

表 4 各观察指标与 Hp 感染相关性分析		
观察指标	<i>r</i>	<i>P</i>
hs-CRP	0.452	<0.05
IL-6	0.350	<0.05
TNF-α	0.398	<0.05
GAS	0.389	<0.05
SS	-0.401	<0.05
FPG	0.223	>0.05
FINS	0.421	<0.05
HOMA-IR	0.568	<0.05

3 讨 论

临床研究表明炎症反应在糖尿病发生、发展中发挥重要作用, 糖尿病属于炎症性疾病, 2 型糖尿病的病理生理基础为慢性亚临床炎症和炎症所致的胰岛素抵抗^[5]; 而临床调查表明 2 型糖尿病 Hp 感染率较高, 尤其是 2 型糖尿病患者, 国外学者研究发现糖尿病患者中 Hp 阳性患者比例是 Hp 阴性患者 2 倍多, Hp 感染与糖尿病的发生紧密相关, 但对其机制尚未完全阐明^[3]。

Hp 是人类常见的致病菌, 在我国普遍人群的感染率最高可达 80%, Hp 不仅可导致消化性溃疡还参与糖尿病发生发展中, 此外糖尿病被证实是一种慢性低度炎症性疾病, 与炎症因子紧密相关^[6]; 黄敏等^[7]学者研究表明在高血糖及 Hp 感染的共同作用下, 炎症因子表达水平随之升高, 其不仅可激活炎症因子并诱导其产生胰岛素抵抗, 且可引发并加速 2 型糖尿病患者 Hp 感染的发生和进展。然而目前临床对 Hp 感染对 2 型糖尿病患者炎症状态、胃肠激素及胰岛素抵抗的影响相关研究较少涉及, 而本研究结果显示合并 Hp 感染的观察组炎症因子 hs-CRP、IL-6、TNF-α、胃肠激素 GAS、SS 及血糖指标 FPG、FINS、HOMA-IR 异常表达较对照组更为显著, 初步证实了 2 型糖尿病

伴有 Hp 感染患者存在明显炎症反应、胃肠激素紊乱及血糖水平异常状态, 经进一步的相关性分析显示 hs-CRP、IL-6、TNF-α、GAS、FINS、HOMA-IR 与 Hp 感染呈明显正相关, SS 与 Hp 感染呈明显负相关, 可见 Hp 感染在 2 型糖尿病疾病发生、进展及恶化中发挥重要作用^[8]。血清 hs-CRP 属于亚临床系统感染的重要敏感指标, IL-6 高表达时将引起一系列炎症损害, 而 TNF-α 可与其他细胞因子形成复杂的免疫网络^[9]; 在炎症反应中发挥重要作用, 这些炎症因子与 Hp 感染具有相关性, 是因为在高血糖及 Hp 共同作用下, 机体脂肪细胞产生大量细胞因子, 同时活化胰岛素受体底物的丝氨酸磷酸化激酶, 使胰岛素受体底物丝氨酸磷酸化, 导致其正常的酪氨酸磷酸化受到抑制, 最终减少底物与胰岛素受体的结合^[10-11], 导致 FINS 及 HOMA-IR 增高, 进一步促进 2 型糖尿病合并 Hp 感染的发生和进展。2 型糖尿病胃肠激素分泌与 Hp 感染具有明显相关性, 是由于糖尿病患者 Hp 感染后可直接刺激并损害胃黏膜, 其还可分泌毒素并引发宿主自身免疫反应并导致胃黏膜病变, 使得 SS 分泌细胞 D 细胞的破坏, 其表达水平随之降低, 而 GAS 分泌相反地增加, 从而加重胃肠道疾病, 这与既往文献报告相符^[12]。

4 结 论

Hp 感染可加剧 2 型糖尿病患者炎症反应、胃肠激素紊乱及胰岛素抵抗, 临床应据此为患者实施合理有效的药物方案。

参考文献

[1] 文江平, 田亚平. 2 型糖尿病高危人群筛查研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 23(18): 2711-2713.

[2] 张红艳, 石文惠, 张明, 等. 基于中国农村人群的非侵袭性 2 型糖尿病风险预测模型的建立[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(5): 397-403.

[3] SIMON L, TORNOCZKY J, TOTH M, et al. The significance of Campylobacter pylori infection in gastroenterologic and diabetic practice[J]. Orv Hetil, 1989, 130(25): 1325-1329.

[4] 王冬英, 周利民, 童火木. 2 型糖尿病患者消化性溃疡幽门螺杆菌感染与根除效果分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 26(10): 2191-2193.

[5] 邢宏微, 王海生. 有关 2 型糖尿病相关炎症通路的研究[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(8): 106-108.

[6] 邹海洪. Hp 感染对代谢综合征患者血压、空腹血糖和高敏 C 反应蛋白的影响及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(8): 77-78.

[7] 黄敏, 刘慧玲, 余贻汉, 等. 2 型糖尿病患者幽门螺杆菌感染炎症因子水平及调控因子活性的变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 36(9): 2211-2213.

[8] 钱丽雅, 钱科威, 李红, 等. 2 型糖尿病肺(下转第 444 页)

检测的结果呈正相关($r=0.94, P<0.05$)。直接检测胃黏膜 Survivin 需要活检取得患者的胃黏膜,该操作属于有创操作,患者在活检过程中比较痛苦,其诊治费用亦较高。而 Hp 抗原、血清总唾液酸联合检测创伤小、速度快捷。

笔者分析其机理发现, Survivin 是近年来发现的凋亡抑制蛋白家族(IAP)成员之一,具有不同于 IAP 家族其他成员的独特结构和性质,其表达于肿瘤和未分化的胚胎组织,在正常组织中不表达,与肿瘤的发生、发展及浸润转移密切相关。本研究利用线性相关分析表明, Hp 抗原、血清总唾液酸联合检测与胃黏膜 Survivin 检测的结果呈正相关关系,其相关度较高。这是因为 Survivin 还作为微血管动力稳定因子,调节细胞有丝分裂,保护细胞的完整性,在血管内皮细胞生成和血管生成中起关键作用。胃炎类型、环境因素以及细菌类型等因素参与了胃癌的发生与发展,并认为 Hp 的存在使得胃癌的发病率明显提高^[6-8]。本研究中消化系统恶性肿瘤患者唾液 Hp 抗原的阳性检出率明显高于消化系统良性疾病患者与健康人,良性疾病患者高于健康人,且 3 组受试者间差异具有统计学意义($P<0.05$),再次证实了 Hp 与消化系统疾病及肿瘤的发生发展显著相关。血清总唾液酸作为细胞膜糖蛋白的主要组成部分,血清总唾液酸含量随着细胞恶变、癌细胞转移、浸润、失去接触性抑制而变化^[9]。

4 结 论

本文研究结果显示,消化系统恶性肿瘤患者与良性疾病患者血清总唾液酸含量明显升高,且恶性肿瘤患者明显高于良性疾病患者,这是由于正常条件下人体内血清总唾液酸含量保持稳定,而当发生肿瘤恶变、炎症反应或其他疾病时,细胞膜上糖脂合成上升且细胞膜上糖脂转化出现异常,导致脱落或分泌入血,最终引起患者血清总唾液酸含量上升^[10-12]。故而, Hp 抗原、血清总唾液酸联合检测与胃黏膜 Survivin 检测的结果呈正相关关系,其相关度较高,其可以代替胃黏膜 Survivin 检测作为胃腺癌诊断的敏感指标。

参考文献

[1] 付生弟, 谢辉. 肿瘤标志物 CEA、CA19-9、CA72-4 及

(上接第 440 页)

部感染患者胰岛素不同方法治疗的疗效分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 17(11): 2510-2512.

[9] 全养雅. 抗幽门螺杆菌治疗对 2 型糖尿病患者炎症因子的影响[J]. 中国医学工程, 2016, 19(8): 120-121.

[10] 田西朋, 姜福全, 崔彦. 2 型糖尿病与幽门螺杆菌感染关联性研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(34): 4555-4561.

CA242 在胃癌诊断及预后判断中的应用价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(4): 428-430.

[2] 钱小蕾, 徐宇浩, 于明, 等. 尿激肽原酶与胰激肽原酶序贯治疗前循环非进展性脑梗死的效果观察[J]. 江苏大学学报(医学版), 2017, 27(2): 176-178.

[3] 余辉艳, 白雪梅, 于培红, 等. 血清唾液酸与羧脯氨酸联合检测在恶性肿瘤诊断中的临床价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2016, 23(1): 26-28.

[4] DADHICH M, PRABHU V, PAI V-R, et al. Serum and salivary sialic acid as a biomarker in oral potentially malignant disorders and oral cancer[J]. Indian J Cancer, 2014, 51(3): 214-218.

[5] 王慧, 张晓红, 张燕, 等. 乙醇脂质体对多奈哌齐经皮转运的促进作用[J]. 中国现代应用药学, 2016, 33(11): 1413-1417.

[6] ZHANG C, XU S, XU D. Risk assessment of gastric cancer caused by Helicobacter pylori using CagA sequence markers[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36844.

[7] 王振东, 崔翔, 王峰, 等. 除幽颗粒联合三联疗法治疗脾胃虚弱证幽门螺杆菌相关胃消化性溃疡的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(7): 1656-1659.

[8] STROFILAS A, LAGOUDIANAKIS E E, SERETIS C, et al. Association of helicobacter pylori infection and colon Cancer[J]. J Clin Med Res, 2012, 4(3): 172-176.

[9] 王芳, 王慧, 张云清. 血清 GRO β 在结肠癌患者中的临床检测价值[J]. 结直肠肛门外科, 2016, 22(4): 373-376.

[10] FEIJOO C C, RODRÍGUEZ F J, PÁEZDELA C M, et al. Clinical significance of preoperative serum sialic acid levels in colorectal cancer: utility in the detection of patients at high risk of tumor recurrence[J]. Int J Biol Markers, 2004, 19(1): 38-45.

[11] 吕晓梅, 陈涛, 张小强, 等. 血清 HE4、CA125、CA199、CA724 联合检测对卵巢癌早期诊断的临床价值探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(9): 1274-1276.

[12] 于腾, 丛培珊, 任立晟, 等. 子宫内膜癌和卵巢癌患者血清唾液酸水平检测及其临床价值评估[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(3): 349-352.

(收稿日期: 2018-08-12 修回日期: 2018-10-23)

[11] 陈凯, 卢乐, 蔡恩照, 等. 2 型糖尿病患者幽门螺杆菌感染与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(11): 851-853.

[12] 孟王萍, 邓明明. 幽门螺杆菌对功能性消化不良患者胃肠激素的影响[J]. 海南医学, 2017, 27(8): 1314-1317.

(收稿日期: 2018-09-06 修回日期: 2018-12-25)