

不同焦虑状态对糖尿病患者炎症因子及血管内皮功能的影响

秦敏丽¹⁾, 赵庆斌²⁾, 王阿静²⁾

(1) 潼关县人民医院内分泌科, 陕西 潼关 714399; 2) 西安交通大学医学院第一附属医院干三科, 陕西 西安 710061)

[摘要] **目的** 探讨不同焦虑状态对糖尿病患者炎症因子及血管内皮功能影响. **方法** 选择糖尿病患者 125 例, 采用汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 分为明显焦虑组、焦虑组及无焦虑组, 每组分别有 42、43、40 例. 入选后分别行 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 及 ET、IGF-1、VEGF 检测. **结果** 焦虑组 IL-6、TNF- α 较无焦虑组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 明显焦虑组 IL-1 β 较无焦虑组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), IL-6、TNF- α 较焦虑组及无焦虑组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$). 焦虑组 ET、IGF-1、VEGF 较无焦虑组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 明显焦虑组 ET、IGF-1、VEGF 较无焦虑组及焦虑组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$). IL-6 与 IGF-1、VEGF 呈相关性 ($P < 0.05$), TNF- α 与 ET 呈负相关 ($P < 0.05$), 与 IGF-1、VEGF 呈正相关 ($P < 0.05$). **结论** 焦虑状态可影响糖尿病患者炎症因子水平及血管内皮功能.

[关键词] 糖尿病; 焦虑; 炎症因子; 血管内皮

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 06-0101-03

Evaluation of Inflammatory Factors and Vascular Endothelial Function in Patients with Diabetes and Different Anxiety Status

QIN Min-li¹⁾, ZHAO Qing-bin²⁾, WANG A-jing²⁾

(1) Dept. of Endocrinology, People's Hospital of Tongguan County, Tongguan Shanxi 714399; 2) Dept. of Cadre Care 3) The 1st Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an Shanxi 710061, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the different inflammatory factors and vascular endothelial function in patients with diabetes and different anxiety status. **Methods** 125 cases of diabetes using the Hamilton Anxiety Scale (HAMA) were divided into obvious anxiety group, anxiety group and without anxiety group, which were 42, 43, 40 cases. IL-1 β , IL-6, TNF- α and ET, IGF-1, VEGF were evaluated. **Results** IL-6, TNF- α of anxiety group were significantly higher than those without anxiety ($P < 0.05$), IL-1 β in the anxiety group was significantly higher than without anxiety group ($P < 0.05$), IL-6, TNF- α showed significant difference with anxiety and without anxiety group. ET, IGF-1, VEGF of anxiety group showed significant difference with those without anxiety group ($P < 0.05$), ET, IGF-1, VEGF of anxiety group showed significant differences with those without anxiety group ($P < 0.05$). IL-6 and IGF-1, VEGF was significantly correlated ($P < 0.05$), TNF- α and ET showed significant negative correlation ($P < 0.05$), IGF-1, VEGF showed significant positive correlation ($P < 0.05$). **Conclusion** Anxiety can affect levels of inflammatory factors and vascular endothelial function in patients with diabetes.

[Key words] Diabetes; Anxiety; Inflammatory factors; Vascular endothelia

[基金项目] 陕西省科技攻关基金资助项目 (2011K14-06-05)

[作者简介] 秦敏丽 (1963~), 女, 陕西潼关县人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事糖尿病临床研究工作.

[通讯作者] 赵庆斌. E-mail: zhaopingbin05@163.com

心理社会因素是糖尿病发生、发展和转归中的重要因素之一,焦虑等不良情绪对糖尿病患者的代谢控制及病情转归有消极的影响^[1]。因此,在诊治过程中有必要在对患者进行焦虑状态评估的基础上,并对不同焦虑状态水平的相关炎性因子等指标进行监测,为明确不良情绪状态与检验学指标的关系奠定基础。炎症因子参与胰岛素抵抗的启动,在各种刺激的影响下 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等升高^[2],并可能通过对胰岛素信号传导通路干扰进而参与胰岛素抵抗的发生。IGF-1、VEGF 等细胞因子在糖尿病血管及神经病变的发生及发展方面具有重要意义^[3],不同细胞因子之间形成的网络是糖尿病及常见并发症发生的基础。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择自 2011 年 6 月至 2013 年 6 月期间到潼关县人民医院就诊的糖尿病患者 125 例,年龄 48~64 岁,平均年龄 (56.4 \pm 8.5) 岁,男性 61 例,女性 64 例。所有入选患者糖尿病诊断均符合世界卫生组织 (WHO) 制定的糖尿病诊断标准,入选患者分组于术后第 1 天采用汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 14 项评分,以 ≥ 21 分为明显焦虑组; ≥ 14 分焦虑组; < 14 分为无焦虑组,分别有 42 例、43 例、40 例。各组在年龄构成、性别比例、病情严重程度等方面具有可比性。所有对象入选后

均签署知情同意书,并申请医院伦理委员会审查通过。

1.2 观察指标

1.2.1 炎性因子检测 所有入选患者均于入选后次日晨抽取空腹静脉血静置 30 min 后分离血清,置于 -80 $^{\circ}$ C 保存,采用 ELISA 法进行 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 测定,以上检测均由潼关县人民医院检验科完成,试剂及设备符合测定要求且保证在有效期内使用。

1.2.2 内皮素、胰岛素样生长因子-1、血管内皮生长因子测定 入选患者采用酶联免疫吸附实验 (ELISA) 法检测内皮素 (ET)、胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)、血管内皮生长因子 (VEGF),试剂由陕西先锋生物科技公司提供。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 软件进行统计分析,计量资料均采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组炎性因子水平比较

对 3 组炎性因子进行评估,焦虑组 IL-6、TNF- α 较无焦虑组差异有统计学意义 ($P < 0.05$),明显焦虑组 IL-1 β 较无焦虑组差异有统计学意义 ($P < 0.05$),IL-6、TNF- α 较焦虑组及无焦虑组差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组炎性因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the inflammatory cytokines between groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1 β (ng/mL)	IL-6 (ng/mL)	TNF- α (pg/mL)
明显焦虑组	42	73.65 \pm 14.89*	86.63 \pm 6.53* Δ	184.13 \pm 30.87* Δ
焦虑组	43	58.17 \pm 10.12	64.72 \pm 6.47*	137.24 \pm 21.24*
无焦虑组	40	42.53 \pm 9.26	37.97 \pm 5.83	84.33 \pm 12.78

与无焦虑组比较, * $P < 0.05$; 与焦虑组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.2 血管内皮相关因子水平比较

对 2 组血管内皮相关因子进行评估,焦虑组 ET、IGF-1、VEGF 较无焦虑组差异有统计学意义 ($P < 0.05$),明显焦虑组 ET、IGF-1、VEGF 较无焦虑组及焦虑组差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 炎性因子与血管内皮相关因子相关性分析

分析炎性因子与血管内皮相关因子相关性,IL-1 β 与 ET、IGF-1、VEGF 差异无统计学意义 ($P > 0.05$),IL-6 与 IGF-1、VEGF 差异有统计学意义 ($P < 0.05$),TNF- α 与 ET 差异有统计学意

义 ($P < 0.05$),与 IGF-1、VEGF 差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

糖尿病的发病与遗传因素和环境因素密切相关,且近年来我国糖尿病的患病率正在呈快速上升趋势。糖尿病作为一种终身性疾病需长期依赖药物治疗,对患者构成了极大的心理应激,很容易产生焦虑等负性情绪^[4]。反之,焦虑、抑郁使糖尿病慢

表2 3组血管内皮相关因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 Comparison of vascular endothelium related factors between groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ET (ng/L)	IGF-1 (ng/mL)	VEGF (pg/mL)
明显焦虑组	42	7.79 ± 1.34 ^{*△}	47.59 ± 7.45 ^{*△}	75.46 ± 13.42 ^{*△}
焦虑组	43	5.47 ± 1.37 [*]	65.21 ± 9.48 [*]	129.84 ± 29.37 [*]
无焦虑组	40	3.32 ± 0.46	89.38 ± 10.47	181.42 ± 35.18

与无焦虑组比较, * $P < 0.05$; 与焦虑组比较, $\Delta P < 0.05$.

表3 炎症因子与血管内皮相关因子相关性分析

Tab. 3 Correlation between inflammatory cytokines and vascular endothelium related factors

项目	ET (ng/L)	IGF-1 (ng/mL)	VEGF (pg/mL)
IL-1 β			
<i>P</i>	-0.124	0.084	0.074
<i>r</i>	> 0.05	> 0.05	> 0.05
IL-6			
<i>P</i>	-0.086	0.406	0.387
<i>r</i>	> 0.05	< 0.05	< 0.05
TNF- α			
<i>P</i>	-0.317	0.413	0.392
<i>r</i>	< 0.05	< 0.05	< 0.05

性并发症发生率增高、糖尿病病情加重, 形成恶性循环^[5], 但目前针对不同焦虑状态患者炎症因子水平及血管内皮相关因子水平及相关性的研究较少。

HAMA 总分能较好的反映焦虑症状的严重程度, 总分可以用来评价焦虑患者焦虑症状的严重程度^[6]。由本研究可以看出, 焦虑组 IL-6、TNF- α 较无焦虑组有显著性升高, 明显焦虑组 IL-1 β 较无焦虑组有显著升高, IL-6、TNF- α 较焦虑组及无焦虑组均存在有显著性差异。焦虑组 ET、IGF-1、VEGF 较无焦虑组有显著性差异, 明显焦虑组 ET、IGF-1、VEGF 较无焦虑组及焦虑组均存在有显著性差异。负性情绪会使糖尿病患者处于应激性状态, 而使一系列升糖激素升高或使患者胰岛素敏感性减弱诱发胰岛素抵抗状态, 因而对患者血糖控制极其不利。IL-6 可促进淋巴细胞增殖及吸引并激活中性粒细胞^[7], 产生的最终效应包括促进自身抗体的产生并诱导局部内皮炎症的发生。TNF- α 则在促进早期炎症反应发生方面起重要的促进作用, 具有启动及触发炎症反应的作用^[8]。研究表明, 焦虑状态对炎症因子的影响, 可能通过刺激海马组织, 导致下游促肾上腺皮质激素及抗利尿激素等释放增加^[9], 加重对内皮细胞损失, 引起局部低灌注状态及微循环障碍, 进而引发缺血缺氧等一系列反应, 导致炎症因子水平改变^[10]。VEGF 被认为是促

进血管形成的先决条件, 在促进血管内皮细胞生长方面具有高度特异性^[11], 但糖尿病患者多存在内皮功能受损, 这样 VEGF 下降密切相关。IGF-1 具有与胰岛素类似的作用, 其浓度的降低可导致神经细胞再生修复的障碍^[12], 从而导致糖尿病足周围血管神经病变的发生发展。分析炎症因子与血管内皮相关因子相关性, IL-1 β 与 ET、IGF-1、VEGF 未见显著相关性, IL-6 与 IGF-1、VEGF 显著相关, TNF- α 与 ET 显著负相关, 与 IGF-1、VEGF 显著正相关。由此可见, 焦虑状态导致的血管内皮功能失调及炎症因子水平密切相关, 是焦虑状态加重糖尿病进展的重要基础。焦虑状态可影响糖尿病患者炎症因子水平及血管内皮功能, 这两者具有显著相关性, 因此必要时需要辅以适当心理治疗, 对于促进糖尿病病的治疗及延缓并发症的发生有着重要的临床意义。

[参考文献]

- [1] MASMOUDI J, DAMAK R, ZOUARI H, et al. Prevalence and impact of anxiety and depression on type 2 diabetes in tunisian patients over sixty years old [J]. *Depress Res Treat*, 2013, 14(3):341-352.
- [2] RYBA - STANISLAWOWSKA M, SKRZYPKOWSKA M, MYSLIWSKA J, et al. The serum IL-6 profile and Treg/Th17 peripheral cell populations in patients with type 1 diabetes [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 20 (3):117-184.
- [3] ZENG Z, GUI C, NONG Q, et al. Serum neuregulin-1beta levels are positively correlated with VEGF and Angiopoietin-1 levels in patients with diabetes and unstable angina pectoris [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168 (3): 3 077-3 079.
- [4] VAN DER HEIJDEN M M, VAN DOOREN F E, POP V J, et al. Effects of exercise training on quality of life, symptoms of depression, symptoms of anxiety and emotional well-being in type 2 diabetes mellitus: a systematic review [J]. *Diabetologia*, 2013, 56(6):1 210-1 225.
- [5] SMITH K J, BELAND M, CLYDE M, et al. Association of

(下转第 107 页)

[参考文献]

- [1] 谢幸. 妇产科学 [M]. 第8版. 北京:人民卫生出版社,2013:140.
- [2] DEMIREL G, CELIK I H, ZERGEROGLU S, et al. Neonatal outcome of the pregnancies associated with placental villous thrombosis-thrombophilic status of the mothers and the infants [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(11): 2 225 - 2 229.
- [3] CHAN J S, BAERGEN R N. Gross umbilical cord complications are associated with placental lesions of circulatory stasis and fetal hypoxia [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2012, 15(6):487 - 494.
- [4] ROGERS M S, IP Y W, QIN Y, et al. Relationship between umbilical cord morphology and nuchal cord entanglement [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2003, 82(1):32 - 37.
- [5] DODDS M, WINDRIM R, KINGDOM J. Complex umbilical cord entanglement [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012, 25(9):1 827 - 1 829.
- [6] GHI T, D'EMIDIO L, MORANDI R, et al. Nuchal cord entanglement and outcome of labour induction [J]. *J Prenat Med*, 2007, 1(4):57 - 60.

(2014-03-04 收稿)

(上接第 103 页)

- diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Psychosom Res*, 2013, 74(2):89 - 99.
- [6] GARALEJIC E, BOJOVIC - JOVIC D, DAMJANOVIC A, et al. Hamilton anxiety scale (HAMA) in infertile women with endometriosis and its correlation with magnesium levels in peritoneal fluid [J]. *Psychiatr Danub*, 2010, 22(1):64 - 67.
- [7] SAXENA M, SRIVASTAVA N, BANERJEE M. Association of IL-6, TNF-alpha and IL-10 gene polymorphisms with type 2 diabetes mellitus [J]. *Mol Biol Rep*, 2013, 40(11): 6 271 - 6 279.
- [8] LIU Z H, DING Y L, XIU L C, et al. A meta-analysis of the association between TNF-alpha -308G>A polymorphism and type 2 diabetes mellitus in han chinese population [J]. *PLoS One*, 2013, 8(3):e59 421.
- [9] WU S F, YOUNG L S, YEH F C, et al. Correlations among social support, depression, and anxiety in patients with type-2 diabetes [J]. *J Nurs Res*, 2013, 21(2):129 - 138.
- [10] 张景奇, 吕涛. 西安市细柳社区老年糖尿病患者动脉粥样硬化危险因素分析 [J]. *国外医学医学地理分册*, 2013, 34(3):168 - 171.
- [11] BONNEFOND A, SAULNIER P J, STATHOPOULOU M G, et al. What is the contribution of two genetic variants regulating VEGF levels to type 2 diabetes risk and to microvascular complications [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e55 921.
- [12] NARAYANAN R P, SIDDALS K W, HEALD A H, et al. Interactions of the IGF system with diabetes and its vascular complications [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2013, 121(5):255 - 261.

(2014-02-21 收稿)