

# 新诊断 2 型糖尿病患者血清炎症因子及外周血 单个核细胞中核因子 B 活性变化

石秀林, 李芳萍, 蔡梦茵, 黎 锋, 严 励, 李 焱, 程 桦

(中山大学附属第二医院内分泌科, 广东 广州 510120)

**摘 要:**【目的】探讨新诊断 2 型糖尿病患者血清炎症因子超敏-C 反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)水平及外周血单个核细胞(PMNC)中NF- $\kappa$ B 的活性变化。【方法】选择健康成人 66 例,新诊断 2 型糖尿病患者 92 例,分为正常对照组和 2 型糖尿病组,分析比较两组血清炎症因子及 PMNC 中 NF- $\kappa$ B 活性水平。血清 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-6 采用酶联免疫吸附法测定。免疫印迹分析检测 PMNC 中核因子 Bp65(Ser<sup>536</sup>)的磷酸化水平, $\beta$ -actin 作为内参。【结果】2 型糖尿病组患者的血清 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均显著高于正常对照组( $P < 0.001$ );糖尿病组患者 PMNC 中 NF- $\kappa$ B P65(Ser<sup>536</sup>)磷酸化水平高于正常对照组( $0.85 \pm 0.38$  vs  $0.47 \pm 0.25$ ,  $P < 0.05$ );在糖尿病组,log(CRP)与质量指数(BMI)、腰围、腰臀比、稳态模型法估计的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、log(IL-6)、log(TNF- $\alpha$ )、糖基化血红蛋白(hemoglobin, A1c)呈正相关。【结论】结果提示 2 型糖尿病患者处于炎症状态,血清炎症因子水平及 PMNC 中 NF- $\kappa$ B 活性的升高可能与胰岛素抵抗和动脉粥样硬化的形成有关。

关键词: 2 型糖尿病; 核因子 B; 炎症因子; TNF- $\alpha$ ; CRP; IL-6

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2006)03-0266-05

## Changes in Serum Inflammation Markers and Nuclear Factor $\kappa$ B Activity in Peripheral Blood Mononuclear Cell from Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetics

SHI Xiu-lin, LI Fang-ping, CAI Meng-yin, LI Feng, YAN Li, LI Yan, CHENG Hua

(Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

**Abstract:**【Objective】To investigate the changes of serum inflammation markers including high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6) and nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) activity in peripheral blood mononuclear cell (PMNC) from the patients with newly diagnosed type 2 diabetic.【Methods】Sixty-six normal individuals and 92 newly diagnosed type 2 diabetics were selected. All subjects were divided into two groups: control subjects and type 2 diabetics. Levels of serum inflammation makers and level of NF- $\kappa$ B p65 phosphorylation were compared between control subjects and type 2 diabetics. Serum hs-CRP, TNF- $\alpha$ , and IL-6 were assayed by enzyme linked immunosorbent assay. Phosphorylation status of NF- $\kappa$ B p65 of PMNC was determined by immunoblotting with phosphor-specific antibodies to NF- $\kappa$ B p65 (Ser<sup>536</sup>).【Results】Levels of serum hs-CRP, TNF- $\alpha$ , and IL-6 were higher in diabetic patients than those in control subjects ( $P < 0.001$ ). The level of NF- $\kappa$ B p65 phosphorylation was increased in newly diagnosed type 2 diabetic patients compared with control subjects ( $0.85 \pm 0.38$  vs  $0.47 \pm 0.25$ ,  $P < 0.05$ ). In the diabetes patients, CRP correlated significantly with body mass index(BMI), waist circumference(W), waist-to-hip ratio(WHR), homeostasis model assessment-insulin resistance(HOMA-IR), log(IL-6), log(TNF- $\alpha$ ), and hemoglobin A1c (GHbA1C).【Conclusion】Type 2 diabetics had higher level of inflammation factors. The increased activity of NF- $\kappa$ B in PMNC of type 2 diabetic patients may contribute to insulin resistance and atherogenesis.

Key words: type 2 diabetes; NF- $\kappa$ B; inflammation factor; TNF- $\alpha$ ; CRP; IL-6

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2006, 27(3):266-270]

收稿日期: 2005-11-31

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(04300232)

作者简介: 石秀林(1976-),女,甘肃兰州人,博士生;程桦,教授,博士生导师,通讯作者。E-mail: hcheng4374@21cn.com

近年来认为固有免疫和低度炎症过程与肥胖、胰岛素抵抗、2型糖尿病、动脉粥样硬化的发生发展密切相关<sup>[1]</sup>。循证医学证明严格控制血糖可以明显降低糖尿病患者微血管病变发生率,但并没有显著降低大血管病变发生率,目前认为其原因可能是炎症反应。外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PMNC)激活,侵入动脉内膜形成泡沫细胞,在动脉粥样硬化形成早期起重要作用<sup>[2]</sup>。肥胖状态下白色脂肪组织中巨噬细胞浸润与肥胖导致的胰岛素抵抗密切相关,PMNC是白色脂肪中巨噬细胞主要的来源<sup>[3,4]</sup>。2型糖尿病患者PMNC是否处于炎症状态,目前报道甚少。本研究旨在探讨新诊断2型糖尿病患者血清炎症因子水平及外周血单个核细胞的核因子B(nuclear factor B, NF- $\kappa$ B)活性变化,为糖尿病、炎症、动脉粥样硬化之间关系进一步深入研究提供线索。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

新诊断的2型糖尿病患者92例(根据1999年WHO糖尿病诊断标准和分型标准),来自2004年11月-2005年12月中山大学附属第二医院内分泌科住院和门诊患者。患者体质量指数(body mass index, BMI)为20~35 kg/m<sup>2</sup>,未使用抗高血糖药物及调脂药物,未使用维生素A、E、C、阿司匹林及抗氧化药物,已接受治疗的药物(如降压药)剂量稳定已3个月以上,无糖尿病急性并发症。正常对照组选择体检健康者66例,无糖尿病及高血压家族史,口服葡萄糖耐量试验(OGTT)排除糖尿病。研究对象均无明确的心、肝、肺及肾病等疾病,急、慢性感染,恶性肿瘤等。

### 1.2 方法

1.2.1 一般体检 对所有受试者询问病史、家族史、吸烟史,测量血压、心率,以及人体参数:身高、质量(W)、腰围(W)、臀围(H)、腰臀比(WHR)、BMI等,检测血常规、尿常规、肝肾功能。所有对象均进行口服葡萄糖耐量试验(75 g葡萄糖)。

1.2.2 生化指标 血糖(fasting plasma glucose, FPG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇

(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)以日立7170全自动生化仪测定;HbA1C以亲和层析微柱法测定;胰岛素(Ins)以时间分辨免疫荧光法测定。胰岛素抵抗指数用稳态模型(HOMA)法计算:  $HOMA-IR = (Ins(\mu U/L) \times FPG(mmol/L))/22.5$ 。血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6(interleukin-6, IL-6)测定采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA),试剂盒购自R&D公司(批内CV分别为5.3%, 6.9%, 批间CV分别为10.8%, 6.5%);血清超敏C反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)测定用ELISA法,试剂盒购自Diagnostic Systems Laboratories(批内CV为3.6%, 批间CV为2.8%)。

1.2.3 PMNC NF- $\kappa$ B p65 (Ser536)磷酸化水平用Western blot分析。从糖尿病组和正常对照组分别随机抽取20例对象进行NF- $\kappa$ B活性检测。以Ficoll淋巴细胞分离液密度梯度离心法分离PMNC,调整细胞数量为 $3.2 \times 10^6$ ,加入100  $\mu$ L细胞裂解液裂解5 min,于10 000 r/min( $r=6$  cm),离心15 min,BCA法检测总蛋白含量。每样品取30  $\mu$ g上样,SDS-PAGE电泳。转膜,100 V恒压维持通电80 min。TBS漂洗。室温封闭1 h。加一抗(1 1000稀释),4  $^{\circ}$ C过夜孵育。TBST漂洗3次。HRP标记的特异性二抗(1 2000)及HRP标记的抗生物素抗体(1 1000)室温下孵育1 h。取ECL发光试剂各5 mL,PVDF膜孵育1 min。显影、定影、洗片。结果用凝胶成像仪定量扫描条带灰度,以p65蛋白条带/ $\beta$ -actin蛋白条带的比值反映NF- $\kappa$ B p65 (Ser<sup>536</sup>)的磷酸化水平。

### 1.3 统计学分析

数据以均数 $\pm$ 标准差表示。行正态性检验,非正态数据以中位数表示,并进行自然对数转换。两组间均数比较采用独立样本t检验,相关分析用Pearson法,显著性水准为0.05。影响炎症指标危险因素分析采用多元逐步回归分析(Stepwise)。统计分析在SPSS for Windows 11.0统计软件包上完成。

## 2 结果

### 2.1 临床特点

表 1 结果显示, 糖尿病组与正常对照组间年龄、性别、体质量、体质量指数、腰围、臀围、腰臀比、收缩压、舒张压、HDL-C、LDL-C 差异无统计学

意义( $P > 0.05$ ), 糖尿病组患者的 FPG、2hPG 高于正常对照组( $P < 0.01$ ), TC、TG 高于正常对照组( $P < 0.05$ )。

表 1 糖尿病组与正常对照组一般情况比较

Table 1 Clinical characteristics of newly diagnosed type 2 diabetics and the controls

	Diabetic patient (n=92)	Control subject (n=66)	t	P
Age (yr)	49.6 ± 9.2	47.4 ± 7.7	-1.572	0.118
Men/women (%)	50/42	36/30	0.001 ( $\chi^2$ )	0.980
Mass (kg)	66.0 ± 10.8	63.8 ± 10.3	-1.604	0.111
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.6 ± 2.4	23.8 ± 2.7	-1.594	0.113
Waist (cm)	84.8 ± 9.3	83.7 ± 9.0	-1.527	0.132
Hip (cm)	95.1 ± 6.3	94.8 ± 8.0	-1.694	0.09
Waist-to-hip ratio	0.9 ± 0.1	0.9 ± 0.1	-1.788	0.07
Systolic blood pressure (kPa)	16.3 ± 2.4	16.0 ± 2.0	-1.012	0.313
Diastolic blood pressure (kPa)	10.5 ± 1.6	10.1 ± 1.1	-1.001	0.323
Fasting glucose (mmol/L)	9.7 ± 3.2	5.0 ± 0.5	-12.630	0.000
OGTT 2 hours glucose (mmol/L)	18.2 ± 4.3	5.9 ± 1.2	-16.441	0.000
Total cholesterol (mmol/L)	5.6 ± 1.4	5.1 ± 0.9	-2.480	0.014
HDL cholesterol (mmol/L)	1.4 ± 0.4	1.4 ± 0.3	1.188	0.237
LDL cholesterol (mmol/L)	3.3 ± 1.1	3.2 ± 0.6	1.282	0.202
Triglycerides (mmol/L)	2.3 ± 0.4	1.4 ± 0.7	-2.456	0.015

BMI: body mass index; OGTT: oral glucose tolerance test; HDL: high density lipoprotein; LDL: low density lipoprotein

## 2.2 血清炎症因子水平

表 2 结果显示, 糖尿病组患者的血清 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均显著高于正常对照组 ( $P < 0.001$ )。

表 2 糖尿病组与正常对照组血清炎症因子水平比较

Table 2 Inflammation factors in newly diagnosed type 2 diabetics and the controls

	Diabetic patient (n=92)	Control subject (n=66)	t	P
CRP (mg/L)	2.3 (1.2-4.5)	0.8 (0.2-2.0)	-3.384	0.001
TNF- $\alpha$ (pg/mL)	1.9 (1.3-3.2)	1.3 (1.1-2.1)	-3.033	0.003
IL-6 (pg/mL)	2.0 (1.2-3.8)	1.1 (0.8-2.1)	-3.213	0.002

CRP: C-reactive protein; TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ ; IL-6: interleukin-6

## 2.3 NF- $\kappa$ B P65(Ser<sup>536</sup>) 磷酸化水平

结果见图 1。2 型糖尿病组 (20 例) 患者 PMNC 中磷酸化 NF- $\kappa$ B P65(Ser<sup>536</sup>) 水平显著高于正常对照组 (20 例)  $0.85 \pm 0.38$  vs  $0.47 \pm 0.25$ ,  $P < 0.05$ 。

## 2.4 相关性分析

正常对照组,  $\log(\text{CRP})$  与 BMI、腰围、腰臀比、

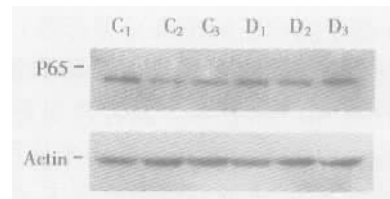


图 1 糖尿病组与正常对照组 NF- $\kappa$ B P65(Ser<sup>536</sup>) 磷酸化水平比较

Fig.1 Protein quantification of NF- $\kappa$ B p65 (Ser<sup>536</sup>) phosphorylation between 3 type 2 diabetic (D) and 3 control subjects (C) (Western blot)

$\log(\text{TNF-}\alpha)$  呈正相关, 与 TG、 $\log(\text{IL-6})$  无相关性,  $\log(\text{IL-6})$  与 BMI、腰围、腰臀比、 $\log(\text{TNF-}\alpha)$ 、 $\log(\text{CRP})$  均无相关性,  $\log(\text{TNF-}\alpha)$  与 BMI 呈正相关 (表 3)。在糖尿病组,  $\log(\text{CRP})$  与 BMI、腰围、腰臀比、HOMA-IR、 $\log(\text{IL-6})$ 、 $\log(\text{TNF-}\alpha)$ 、GHbA1C 呈正相关, 与 TG 无相关性,  $\log(\text{IL-6})$  与 HOMA-IR 呈正相关,  $\log(\text{TNF-}\alpha)$  也与 HOMA-IR 呈正相关, HOMA-IR 与 BMI 呈正相关 (表 4); 多元逐步回归分析: 以  $\log(\text{CRP})$  为应变量, 以 BMI、腰围、腰臀比、GHbA1、HOMA-IR、 $\log(\text{IL-6})$ 、 $\log(\text{TNF-}\alpha)$  为自变量, 显示腰臀比、 $\log(\text{IL-6})$  是  $\log(\text{CRP})$  的独立危

危险因素 ( $R^2$  值为 0.158, Beta 值分别为 0.279 和 0.284, P 值分别为 0.039 和 0.030)。回归方程=腰臀比  $\times 1.946 + \log(\text{IL-6}) \times 0.353 - 0.585$ 。以  $\log(\text{IL-6})$  为应变量, 以 BMI、腰围、腰臀比、GHbA1c、HOMA-IR、 $\log(\text{CRP})$ 、 $\log(\text{TNF-}\alpha)$  为自变量, 显示  $\log(\text{TNF-}\alpha)$ 、 $\log(\text{CRP})$  是 IL-6 独立危险因素 ( $R^2$  值为 0.464, Beta 值分别为 0.655 和 0.189, P 值分别为 0.001 和 0.04)。回归方程=  $\log(\text{TNF-}\alpha) \times 0.697 + \log(\text{CRP}) \times 0.152 - 0.110$ 。

表3 对照组相关性分析

Table 3 Correlation analysis of anthropometric index and acute phase reactants in control subjects (r)

	Log(CRP)	Log(IL-6)	Log(TNF- $\alpha$ )
BMI	0.295 <sup>1)</sup>	0.03	0.400 <sup>2)</sup>
Waist	0.338 <sup>1)</sup>	0.122	0.289
Waist-to-hip ratio	0.275 <sup>1)</sup>	0.116	0.288
Triglycerides	0.015	0.117	-0.075
Log(CRP)		0.195	0.269 <sup>1)</sup>
Log(IL-6)	0.195		0.295 <sup>1)</sup>
Log(TNF- $\alpha$ )	0.269 <sup>1)</sup>	0.295 <sup>1)</sup>	

BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein; IL-6: interleukin-6; TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ .

1)  $P < 0.05$ , 2)  $P < 0.01$

表4 糖尿病组相关性分析

Table 4 Correlation analysis of anthropometric index, HOMA-IR, HbA1c and acute phase reactants in type 2 diabetic

	Log(CRP)	Log(IL-6)	Log(TNF- $\alpha$ )
BMI	0.301 <sup>2)</sup>	0.072	0.041
Waist	0.284 <sup>1)</sup>	0.025	0.053
Waist-to-hip ratio	0.306 <sup>2)</sup>	0.038	0.017
HOMA-IR	0.192 <sup>1)</sup>	0.230 <sup>1)</sup>	0.243 <sup>1)</sup>
Triglycerides	0.181	0.136	0.058
Log(CRP)		0.354 <sup>2)</sup>	0.239 <sup>1)</sup>
Log(IL-6)	0.354 <sup>2)</sup>		0.690 <sup>2)</sup>
Log(TNF- $\alpha$ )	0.239 <sup>1)</sup>	0.690 <sup>2)</sup>	
GHbA1c	0.241 <sup>1)</sup>	0.159	0.099

BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein; IL-6: interleukin-6; TNF- $\alpha$ : tumor necrosis factor- $\alpha$ ; GHbA1c: hemoglobin A1c; HOMA-IR: homeostasis model assessment-insulin resistance.

1)  $P < 0.05$ , 2)  $P < 0.01$

### 3 讨论

近年来的部分研究提示炎症因子与 T2DM

发生发展密切相关。本研究显示新诊断 2 型糖尿病患者与性别、年龄、BMI、腰臀比相匹配的正常对照组比较, 血清炎症因子 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  水平明显升高, 提示 T2DM 处于炎症状态。前瞻性研究“冠状动脉危险因素的社区研究”<sup>[5]</sup> 和“西苏格兰冠心病预防研究”<sup>[6]</sup> 也提示 CRP、IL-6 能预测糖尿病的发生。本研究糖尿病组患者,  $\log(\text{CRP})$  与 BMI、腰围、腰臀比、HOMA-IR、 $\log(\text{IL-6})$ 、 $\log(\text{TNF-}\alpha)$ 、GHbA1c 呈明显正相关, 与 TG 无相关性。多元逐步回归分析, 显示  $\log(\text{CRP})$  的独立危险因素是腰臀比、 $\log(\text{IL-6})$ 。CRP 作为急性炎症时最敏感的蛋白指标之一, 半衰期长, 在血清中稳定, 是最常用的急性相反应蛋白。CRP 是由肝脏合成的, 主要受血循环 IL-6、TNF- $\alpha$  调节, 尤其 IL-6 是促进肝脏合成 CRP 主要炎症因子, 反过来 CRP 也可以刺激单核细胞释放 IL-6、IL-1、TNF- $\alpha$ , 介导内皮细胞产生单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1) 和内皮细胞黏附分子等, 发挥致炎作用。胰岛素可抑制肝脏合成 CRP, 而胰岛素抵抗状态下, 胰岛素敏感性降低, 对肝脏合成 CRP 的抑制作用减弱, 可能是本组糖尿病患者血清 CRP 升高的部分原因。本研究中  $\log(\text{IL-6})$  与 HOMA-IR 呈正相关。对  $\log(\text{IL-6})$  进行多元逐步回归分析, 显示  $\log(\text{IL-6})$  的独立危险因素是  $\log(\text{TNF-}\alpha)$ 、 $\log(\text{CRP})$ 。IL-6 被认为是糖尿病发病的独立因素, 它能减少细胞表面 GLUT(葡萄糖转运体)-4 表达, 从而降低脂肪细胞由胰岛素介导的葡萄糖、脂肪转运, 促进糖尿病的发生。IL-6 还可降低胰岛素受体底物-1 (insulin receptor substrate 1, IRS-1) 酪氨酸磷酸化及下游磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 活性, 导致胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>。IL-6 在肝脏可诱导细胞因子信号转导抑制物-3 (SOCS-3) 合成, SOCS-3 与 IRS-1/IRS-2 结合, 并导致其降解。本研究中  $\log(\text{TNF-}\alpha)$  也与 HOMA-IR 呈正相关。TNF- $\alpha$  通过与胰岛素受体 (IR) 上丝/苏氨酸位点作用影响胰岛素信号转导, 增强 IRS 的丝氨酸磷酸化, 使 IR 酪氨酸自身磷酸化减少, 可导致胰岛素抵抗。TNF- $\alpha$  也可抑制 GLUT4 基因转录, 并使 GLUT4 mRNA 降解加速<sup>[8]</sup>。

目前证实动脉粥样硬化也是一种慢性低度炎症性疾病, 炎症以及胰岛素抵抗可能是 2 型糖尿病和动脉粥样硬化的共同土壤<sup>[1]</sup>。英国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS) 证实, 良好血糖控制并不能明显降低糖尿病大血管合并症发生率。糖尿病大血管合并症

主要是动脉粥样硬化。外周血单个核细胞(PMNC)激活、募集及侵入动脉内膜形成泡沫细胞,在动脉粥样硬化形成早期起重要作用。同样,肥胖状态下白色脂肪组织中巨噬细胞浸润与胰岛素抵抗也密切相关,PMNC是白色脂肪中巨噬细胞主要来源<sup>[3,4]</sup>。Ghanim等<sup>[9]</sup>研究发现肥胖患者PMNC处于炎症状态,与对照组相比NF- $\kappa$ B的活性明显升高,可能导致胰岛素抵抗。2型糖尿病患者PMNC是否也处于炎症状态,目前报道甚少。本研究发现2型糖尿病组患者与对照组相比PMNC的NF- $\kappa$ B活性明显升高。NF- $\kappa$ B是参与免疫和炎症反应的重要的核转录激活因子。静息时NF- $\kappa$ B的异源二聚体(p50-p65)与抑制因子I $\kappa$ B结合,以无活性的形式存在于胞浆中,被LPS、ROS、TNF- $\alpha$ 等激活后与I $\kappa$ B分离而转位到核内调节多种基因转录,包括多种细胞因子(IL-2、6、8、TNF- $\alpha$ 、INF- $\gamma$ 等)、趋化因子、一些黏附分子、诱导性NO合酶等,参与炎症反应及自然免疫反应,而诱导表达的细胞因子又能上调其活性,形成正反馈调节机制,增强炎症反应。NF- $\kappa$ B抑制因子激酶(IKK)激活NF- $\kappa$ B时,除了能磷酸化抑制因子(I $\kappa$ B)外,还可使p65上的536丝氨酸磷酸化,增强其转录活性,故检测磷酸化NF- $\kappa$ B p65(Ser536)可定量反映NF- $\kappa$ B活性<sup>[10]</sup>。本研究PMNC的NF- $\kappa$ B活性升高可提示2型糖尿病患者PMNC处于炎症状态。NF- $\kappa$ B又可诱导PMNC分泌单核细胞趋化因子-1(MCP-1)及血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、TNF- $\alpha$ 等,又进一步导致PMNC激活,侵入动脉内膜形成泡沫细胞,加速动脉粥样硬化形成。Schiekofer等<sup>[11]</sup>对非糖尿病志愿者行高葡萄糖钳夹试验,研究发现,钳夹2h后PMNC的NF- $\kappa$ B活性明显升高。Das等<sup>[12]</sup>研究发现糖基化终末产物与其受体结合,可激活c-jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase(c-JNK),进而激活NF- $\kappa$ B。本研究中糖尿病组患者为新诊断的2型糖尿病患者,未进行任何生活方式及药物的干预,处于慢性高血糖、高甘油三酯状态,其血清炎症因子明显升高,均可能导致PMNC的NF- $\kappa$ B激活,而升高的NF- $\kappa$ B又导致炎症状态的放大,形成恶性循环。

总之本文结果显示新诊断2型糖尿病患者血清炎症因子水平及PMNC中NF- $\kappa$ B活性均升高,提示2型糖尿病患者处于炎症状态,血清炎症因子水平及PMNC中NF- $\kappa$ B活性升高可能与胰岛素抵抗和动脉粥样硬化的形成有关。

## 参考文献:

- [1] WELLEN K E, HOTAMISLIGIL G S. Inflammation, stress, and diabetes[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1111-1119.
- [2] ROSS R. Atherosclerosis — an inflammatory disease[J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [3] XU H Y, BARNES G T, YANG Q, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1821-1830.
- [4] WEISBERG S P, MCCANN D, DESAI M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(12): 1796-1808.
- [5] DUNCAN B, SCHMIDT M I, PANKOW J S, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: The atherosclerosis risk in communities study[J]. *Diabetes*, 2003, 52(7): 1799-1805.
- [6] 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.
- [7] SENN J J, KLOVER P J, NOWAK I A, et al. interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes[J]. *Diabetes*, 2002, 51(12): 3391-3393.
- [8] MINGRONE G, ROSA G, ROCCO PD, et al. Skeletal muscle triglycerides lowering is associated with net improvement of insulin sensitivity, TNF- $\alpha$  reduction and GLUT4 expression enhancement [J]. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2002, 26(9): 1165-1172.
- [9] GHANIM H, ALJADA A, HOFMEYER D, et al. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state[J]. *Circulation*, 2004, 110(12): 1564-1571.
- [10] CHEN L F, GREENE W C. Shaping the nuclear action of NF- $\kappa$ B[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2004, 5(5): 392-401.
- [11] SCHIEKOFER S, ANDRASSY M, CHEN J, et al. Acute hyperglycemia causes intracellular formation of CML and activation of ras, p42/44 MAPK, and nuclear factor B in PBMCs[J]. *Diabetes*, 2003, 52(3): 621-633.
- [12] DAS K C. c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase-mediated redox-dependent degradation of I $\kappa$ B. Role of thioredoxin in NF- $\kappa$ B activation [J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(7): 4662-4670.

(编辑 张恩健)