

胱抑素C与胰岛功能

南慧琪, 王颜刚*

青岛大学附属医院内分泌与代谢性疾病科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年7月26日; 录用日期: 2023年8月17日; 发布日期: 2023年8月24日

摘要

目的: 探讨2型糖尿病(T2DM)患者血清胱抑素C (Cys C)和胰岛功能的相关性。方法: 选取2014年~2015年参加中国沿海地区的普通人群流行病学调查的3091例和2017年~2019年就诊于青岛大学附属医院的住院患者1039例, 共4127例。采用Spearman相关分别在非糖尿病和糖尿病人群中对胱抑素C与空腹C肽、空腹胰岛素、HOMA-IR、HOMA- β 进行相关性分析; 采用Logistic回归分析DKD组中胱抑素C与C肽、胰岛素、HOMA-IR、HOMA- β 的线性回归关系。结果: 非糖尿病人群与糖尿病人群两组的胱抑素水平没有显著差异($P > 0.05$); DKD组胱抑素C水平显著高于非DKD组($P < 0.05$); 在DKD组, 胱抑素C与空腹C肽、空腹胰岛、HOMA-IR、HOMA- β 为正相关关系($P < 0.05$); 在非DKD组, 胱抑素C与胰岛素水平呈正相关, 与HOMA-IR呈负相关关系($P < 0.05$)。结论: 在DKD中, 我们认为Cys C、C肽和HOMA-IR是相互因果的, Cys C升高可能是HOMA-IR的代偿性反应。

关键词

胱抑素C, 糖尿病肾病, C肽, HOMA-IR, 血清胱抑素

Cystatin C and Islet Function

Huiqi Nan, Yangang Wang*

Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Jul. 26th, 2023; accepted: Aug. 17th, 2023; published: Aug. 24th, 2023

Abstract

Objective: To analyze the correlation between serum cystatin C (Cys C) and islet function in different populations. **Methods:** We selected 3091 people who participated in the general population epidemiological survey in coastal areas of China from 2014 to 2015 and 1039 inpatients who visited the Affiliated Hospital of Qingdao University from 2017 to 2019, a total of 4127 people.

*通讯作者。

Spearman's correlation was used to correlate cystatin C with fasting C-peptide, fasting insulin, HOMA-IR, and HOMA- β . Logistic regression was used to analyze the relationship between cystatin C and C-peptide in group DKD, insulin, HOMA-IR, and HOMA- β by linear regression. Results: There was no significant difference in cystatin level between non diabetes group and diabetes group ($P > 0.05$); The level of cystatin C in DKD group was significantly higher than that in non-DKD group ($P < 0.05$); In DKD group, cystatin C and fasting C-peptide, fasting islets, HOMA-IR, HOMA- β are positive correlation ($P < 0.05$); In non-DKD group, cystatin C was positively correlated with insulin level and negatively correlated with HOMA-IR ($P < 0.05$). Conclusion: In DKD, we believe that Cys C, C-peptide and HOMA-IR are mutually causal, and the increase of Cys C may be a compensatory response of HOMA-IR.

Keywords

Cystatin C, Diabetes Nephropathy, C-Peptide, HOMA-IR, Serum Cystatin

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 简介

胱抑素 C 是一种非糖基化的碱性蛋白质, 由所有有核细胞以恒定的速率产生和分泌。众所周知, 胱抑素 C 是预测 DKD 的重要指标, 且和 BMI 独立相关[1]。一些研究还发现, 胱抑素 C 与心血管疾病, 糖尿病性周围神经病变及视网膜病变的发生密切相关。目前仍然缺少胱抑素 C 与胰岛功能之间的循证学证据。本研究旨在探讨不同人群中胱抑素 C 与胰岛功能之间的关系以及对相关疾病的影响。

2. 材料与方法

2.1. 参与者

我们纳入了 2014 年~2015 年参加中国沿海地区的普通人群流行性病学调查的 3091 例和 2017 年~2019 年就诊于青岛大学附属医院的住院患者 1039 例, 共 4127 例。其中诊断为 2 型糖尿病的患者共 1183 例。纳入标准: 2014 年~2015 年参加中国沿海地区的普通人群流行性病学调查及在 2017~2019 年期间就诊于青岛大学附属医院; 年龄 18~80 岁; 性别不限。排除标准: 1) 近期发生低血糖昏迷、糖尿病酮症、高糖高渗性昏迷、乳酸中毒等糖尿病急性并发症; 2) 合并严重心力衰竭、严重肝病、恶性肿瘤的患者; 3) 免疫功能低下者。根据参与者是否患有糖尿病, 我们将所有参与者分为糖尿病组和非糖尿病组; 根据是否合并糖尿病肾病, 将糖尿病组进一步分为: 糖尿病肾病和无糖尿病肾病组。

2.2. 生化指标

我们测量患者的身高、体重、收缩压和舒张压作为人体测量参数。BMI 由身高和体重计算得出, 公式为 $BMI = \text{体重(Kg)} / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ 。禁食过夜后采集血样。空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素、空腹 C 肽、HbA1c、cystatin C (Cys C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白(HDL-C)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、游离脂肪酸(FFA)、尿微量白蛋白/肌酐(UACR)。所有样品均冷链储存, 并在 2~4 小时内运输至中央实验室进行测试。通过 HPLC (Bio-Rad Variant II HbA1c 分析仪; Bio-Rad, Hercules, CA, USA)测量 HbA1c。通过电化学发光法(Cobas e 601; Roche Diagnosis, Mannheim, Germany)

测量血清胰岛素和 C-肽。血糖和血脂由 Beckman Coulter AU 680 (Krefeld, 德国)测量。血清肌酐通过苦味酸法(Coulter AU 680)测定。用酶法测定尿肌酐, 用免疫比浊法(AU680)测定尿微量白蛋白。eGFR 根据慢性肾脏病流行病学协作(CKD-EPI)公式计算。DKD 定义为有 T2DM 病史且有蛋白尿(UACR > 30 mg/g)或 eGFR < 60 ml·min⁻¹·(1.732)⁻¹ 的患者。根据空腹 C 肽计算 HOMA-IR 和 HOMA-β 值, 公式为 HOMA-IR = 1.5 + (空腹血糖(mmol/l) * 空腹 C 肽(mU/L))/2800, HOMA-β = 0.27 * 空腹 C 蛋白((pmol/l))/(空腹血糖) - 3.5) + 50。

2.3. 统计方法

使用 SPSS (22.0)对数据进行分析。连续变量表示为平均值 ± SD。类别变量表示为百分比(%)。卡方 (X²)检验用于比较分类变量。使用单因素方差分析来比较连续变量之间的差异。使用皮尔逊相关分析来探讨 Cys C 与空腹 C 肽、空腹胰岛素、HOMA-IR、HOMA-β 之间的相关性。使用线性回归分析以估计 Cys C 与空腹 C 肽、空腹胰岛素、HOMA-IR、HOMA-β 之间的关系。P 值 < 0.05 被认为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 非糖尿病人群与糖尿病人群的基线特征

非糖尿病人群中, 我们共纳入 2947 人, 其中男性占 38.2%, 平均年龄 51.56 岁; 糖尿病人群中, 我们共纳入 1182 人, 其中男性占 51.4%, 平均年龄 61.56 岁。非糖尿病人群 C 肽水平显著高于糖尿病人群, 而胰岛素水平显著低于糖尿病人群。两组的 BMI、胱抑素水平没有显著差异(表 1)。

Table 1. Basic characteristics of non-diabetic and diabetic populations

表 1. 非糖尿病人群与糖尿病人群基本特征

	正常组(n = 2947)	糖尿病组(n = 1182)	P 值
男性	38.20%	51.40%	<0.05
年龄	51.56 ± 12.285	61.56 ± 11.376	<0.05
BMI	28.08 ± 76.108	25.89 ± 3.605	0.323
腰臀比	0.88 ± 0.228	1.89 ± 33.983	0.116
收缩压	135.32 ± 38.65	140.57 ± 19.650	<0.05
舒张压	87.05 ± 13.086	79.75 ± 11.878	<0.05
吸烟	18.40%	26.00%	<0.05
饮酒	24.20%	26.20%	<0.05
FPG (mmol/l)	5.57 ± 1.667	7.53 ± 2.816	<0.05
HbA1C (%)	5.65 ± 0.956	7.97 ± 2.354	<0.05
C-peptide (ng/ml)	4.73 ± 2.747	2.43 ± 1.726	<0.05
Insulin (mIU/L)	4.64 ± 7.249	10.31 ± 16.008	<0.05
胱抑素 C (mg /L)	0.97 ± 4.915	1.04 ± 0.438	0.657
LDL	3.15 ± 1.777	2.72 ± 1.026	<0.05
HDL	2.00 ± 19.432	1.23 ± 0.362	0.179
TC	1.58 ± 5.563	1.90 ± 2.229	<0.05
TG	5.46 ± 1.122	4.59 ± 1.405	0.58

Continued

肌酐	78.96 ± 14.463	66.675 ± 44.98	<0.05
尿酸	302.93 ± 83.396	326.76 ± 91.835	<0.05
FFA	0.51 ± 0.768	0.47 ± 0.239	0.087
Egfr	92.556 ± 30.632	55.85 ± 89.094	<0.05
HOMA-IR	4.78 ± 2.431	3.79 ± 2.176	<0.05
HOMA-β	302.30 ± 187.399	135.54 ± 158.711	<0.05

3.2. 糖尿病肾病组与无肾病组的基线特征

我们共纳入合并糖尿病肾病人 447 人, 其中男性占 55.4%, 平均年龄 63.27 岁; 无肾病 735 人, 其中男性占 40.90%, 平均年龄 60.98 岁。两组空腹 C 肽和空腹胰岛素水平无显著性差异。DKD 组胱抑素水平显著高于无肾病组(P < 0.05, 表 2)。

Table 2. Population characteristics of DKD and non-DKD groups in diabetic population

表 2. 糖尿病人群中 DKD 与非 DKD 组人群特征

	非 DKD (n = 735)	DKD (n = 447)	P 值
男性	40.90%	55.40%	<0.05
年龄	60.98 ± 10.989	63.27 ± 12.302	<0.05
BMI	25.83 ± 3.577	26.07 ± 3.685	0.306
腰臀比	2.249 ± 39.30	0.82 ± 0.341	0.533
收缩压	138.38 ± 18.212	146.98 ± 22.178	<0.05
舒张压	79.91 ± 11.746	79.29 ± 12.266	0.438
吸烟	20.00%	27.00%	<0.05
饮酒	24.70%	25.70%	<0.05
FPG (mmol/l)	7.38 ± 2.497	7.98 ± 3.561	<0.05
HbA1C (%)	7.8 ± 2.223	8.46 ± 2.638	<0.05
C-peptide (ng/ml)	2.46 ± 1.739	2.32 ± 1.686	0.21
Insulin (mIU/L)	9.55 ± 11.781	12.54 ± 24.414	<0.05
胱抑素 C (mg /L)	0.94 ± 0.208	1.33 ± 0.716	<0.05
LDL	2.730 ± 0.938	2.70 ± 1.252	0.618
HDL	1.26 ± 0.346	1.14 ± 0.394	<0.05
TC	4.61 ± 1.328	4.53 ± 1.610	0.413
TG	1.84 ± 2.296	2.08 ± 2.013	0.106
肌酐	59.29 ± 15.886	88.37 ± 81.325	<0.05
尿酸	316.58 ± 84.299	356.8 ± 105.680	<0.05
FFA	0.48 ± 0.241	0.44 ± 0.231	<0.05
Egfr	80.94 ± 37.831	96.71 ± 160.619	<0.05
HOMA-IR	3.78 ± 2.13	3.84 ± 2.286	0.64
HOMA-β	133.89 ± 134.437	140.38 ± 214.954	0.544

3.3. 相关性分析

斯皮尔曼相关性分析表明, 在非糖尿病人群中, 胱抑素 C 与空腹 C 肽、空腹胰岛素、HOMA-IR、HOMA- β 均未见显著相关。在糖尿病人群中, 胱抑素 C 与空腹 C 肽、空腹胰岛素、HOMA-IR、HOMA- β 存在较弱的相关性(表 3)。我们进一步将糖尿病组分为糖尿病肾病组与无肾病组。在 DKD 组, 胱抑素 C 与空腹 C 肽、空腹胰岛、HOMA-IR、HOMA- β 为正相关关系; 在非 DKD 组, 胱抑素 C 与胰岛素水平呈正相关, 与 HOMA-IR 呈负相关关系(表 4)。

Table 3. Correlation analysis between cystatin C and islet function

表 3. 胱抑素 C 与胰岛功能相关性分析

	正常组(r)	P 值	糖尿病组(r)	P 值
C 肽	-0.04	<0.05	0.076	<0.05
Insulin	0.046	<0.05	0.151	<0.05
HOMA-IR	-0.034	0.064	0.072	<0.05
HOMA- β	-0.022	0.238	0.134	<0.05

Table 4. Correlation analysis of cystatin C and islet function

表 4. 胱抑素 C 与胰岛功能相关性分析

	非 DKD (r)	P 值	DKD 组(r)	P 值
C 肽	-0.143	<0.05	0.35	<0.05
Insulin	0.147	<0.05	0.282	<0.05
HOMA-IR	-0.163	<0.05	0.21	<0.05
HOMA- β	0.03	0.37	0.282	<0.05

3.4. 回归分析

在 DKD 组, 我们分析了胱抑素 C 与 C 肽、胰岛素、HOMA-IR、HOMA- β 的线性回归关系。胱抑素 C 与空腹 C 肽、空腹胰岛素、HOMA-IR、HOMA- β 的回归系数分别为 0.352 (95% CI: 0.583, 1.809, $P < 0.05$), 0.127 (95% CI: 0.452, 8.235, $P < 0.05$), 0.283 (95% CI: 0.559, 1.259, $P < 0.05$), 0.212 (95% CI: 1.184, 100.077, $P < 0.05$)。校正性别、年龄、BMI、TC、TG、LDL、HDL、Egfr 后, 胱抑素 C 与空腹 C 肽、空腹胰岛素、HOMA-IR、HOMA- β 的回归系数分别为 0.367 (95% CI: 0.546, 1.198, $P < 0.05$), 0.09 (95% CI: -2.818, 8.932, $P = 0.367$), 0.355 (95% CI: 0.672, 1.605, $P < 0.05$), 0.085 (95% CI: -25.030, 77.504, $P = 0.315$) (表 5)。

Table 5. Linear regression analysis of cystatin C and islet function

表 5. 胱抑素 C 与胰岛功能线性回归分析

	Crude		MODE1		MODE2	
	β (95% CI)	P 值	β (95% CI)	P 值	β (95% CI)	P 值
C 肽	0.35 (0.572, 1.078)	<0.05	0.38 (0.657, 1.132)	<0.05	0.45 (0.511, 1.616)	<0.05
Insulin	0.128 (0.484, 8.245)	<0.05	0.114 (-0.07, 7.873)	0.54	0.155 (-4.64, 15.221)	0.295
HOMA-IR	0.282 (0.549, 1.252)	<0.05	0.305 (0.635, 1.31)	<0.05	0.471 (0.71, 2.297)	<0.05
HOMA- β	0.21 (29.189, 1.252)	<0.05	0.239 (37.479, 106.268)	<0.05	-0.28 (-93.96, 77.33)	0.849

注: MODE1 校正了性别、年龄、BMI; MODE2 校正了性别、年龄、BMI、TC、TG、LDL、HDL、Egfr。

4. 讨论

与非糖尿病组相比, 糖尿病组有更高的空腹血糖、空腹胰岛素, HbA1c, eGFR 水平, 和较低的空腹 C 肽, LDL, TG。影响胱抑素 C 的因素较多, 我们未观察到糖尿病人群和非糖尿病人群中胱抑素 C 水平显著的差异。

在我们的研究中, 在非糖尿病人群中, 我们未发现 Cys C 与 C 肽、HOMA-IR 之间的联系, 无 DKD 的 2 型糖尿病人群中, Cys C 与 C 肽、HOMA-IR 之间仅有微弱的相关性。只有在 DKD 人群中, 我们观察到 Cys C 与 C 肽、HOMA-IR 之间的较强的相关性, 但没有观察到 Cys C 与胰岛素及 HOMA- β 之间显著的相关性。

Cys C 与 C 肽呈显著的正相关, 而与 HOMA- β 无明显相关性。C 肽经肾脏代谢, Cys C 增高, 肾脏过滤功能下降, C 肽经肾脏清除速度减慢[2]。

C 肽不仅是一种反映胰岛功能的指标, 更是一种具有生物活性的肽类。在肾脏细胞中, 受 C 肽调节的信号通路元素包括: $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATP}$ 酶活性、内皮细胞钙离子内流, 蛋白激酶 c (PKC), 细胞外信号调节激酶(ERK), Janus 激酶(JNK), TGF- β /Smad, iNOS, PPAR- γ 和磷酸肌醇 3 激酶活性[3]。一些证据表明, C 肽替代疗法可能成为新的治疗 1 型糖尿病肾病的方法。C 肽可以通过减轻肾小球肥大, 肾小球系膜扩张, 肾小管间质炎症, 肾小管钠重吸收和肾小球高滤过等组织学损伤, 从而降低白蛋白尿, 还可以抑制在高糖状态下肾组织中的各种细胞凋亡过程和组织损伤, 从而提供肾脏保护作用[4]。而在我们的研究中, 随着 Cys C 的增加, 2 型糖尿病肾病患者的 C 肽增加。2016 年, 在肥胖的 2 型糖尿病患者中观察到, 较高浓度的 C 肽可能通过诱导炎症反应和推动动脉粥样硬化过程损伤内皮细胞[5]。因此, 我们推测, 较高浓度的 C 肽会加重肾脏损伤, 使 Cys C 增高。

2010 年, Seung-Hwan Lee 等人发现, 当 2 型糖尿病患者的 Cys C 增加时, HOMA-IR 也增加, 并推测胰岛素抵抗可能是解释 Cys C 与心血管疾病发生的原因[6]。研究表明, 血清 Cys C 升高时, 妊娠期糖尿病的发生率增加, 且伴随 HOMA-IR 升高[7]。此外, 在 1 型糖尿病患者中, 也发现了 Cys C 的增加与胰岛素敏感性降低有关[8]。在肥胖小鼠模型的研究中发现, 在肥胖条件下, Cys C 上调, 下调了脂肪细胞的炎症因子, 从而减轻了外周胰岛素敏感组织的炎症[9]。Cys C 通过诱导内质网应激而减弱了肝细胞中胰岛素信号的转导, 在 Cys C 的脑细胞中, 也发现 Cys C 的上调减弱了海马神经元中胰岛素信号的转导[10]。

5. 小结

由于横断面研究的局限性, 我们无法得知 Cys C 上调与 C 肽、HOMA-IR 之间的因果关系。根据目前的研究结果, 在 DKD 中, 我们认为 Cys C、C 肽和 HOMA-IR 是相互因果的, 而在非糖尿病人群和无 DKD 的糖尿病人群中, 我们无法得出类似的结论。一方面, DKD 患者 Cys C 水平的升高反映了肾功能的下降和肾脏清除 C 肽能力的降低, 导致 C 肽的增加; 另一方面, 过量的 C 肽会诱发炎症反应, 损伤内皮细胞, 加重肾脏损伤。当 HOMA-IR 升高时, Cys C 的升高可以减轻外周胰岛素敏感组织的炎症, 因此 Cys C 升高可能是 HOMA-IR 的代偿性反应。

参考文献

- [1] Yaribeygi, H., Maleki, M., Sathyapalan, t. and Sahebkar, A. (2019) The Effect of C-Peptide on Diabetic Nephropathy: A Review of Molecular Mechanisms. *Life Sciences*, **237**, Article ID: 116950. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116950>
- [2] Lassus, J. and Harjola, V.P. (2012) Cystatin C: A Step Forward in Assessing Kidney Function and Cardiovascular Risk. *Heart Failure Reviews*, **17**, 251-261. <https://doi.org/10.1007/s10741-011-9242-6>
- [3] Brunskill, N.J. (2017) C-Peptide and Diabetic Kidney Disease. *Journal of Internal Medicine*, **281**, 41-51. <https://doi.org/10.1111/joim.12548>

-
- [4] Wahren, J. and Larsson, C. (2015) C-Peptide: New Findings and Therapeutic Possibilities. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **107**, 309-319. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.01.016>
- [5] Joanna, Janowska, Jerzy, *et al.* (2016) Interdependencies among Selected Pro-Inflammatory Markers of Endothelial Dysfunction, C-Peptide, Anti-Inflammatory Interleukin-10 and Glucose Metabolism Disturbance in Obese Women. *International Journal of Medical Sciences*, **13**, 490-499. <https://doi.org/10.7150/ijms.14110>
- [6] Lee, S.H., Park, S.A., Ko, S.H., *et al.* (2010) Insulin Resistance and Inflammation May Have an Additional Role in the Link between Cystatin C and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Metabolism Clinical & Experimental*, **59**, 241-246. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2009.07.019>
- [7] Weijing, Z., Jiemin, P., Huaping, L., *et al.* (2016) Relationship between High Serum Cystatin C Levels and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *PLOS ONE*, **11**, e0147277. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147277>
- [8] Uruska, A., Araszkiwicz, A., Zozulinska-Ziolkiewicz, D., *et al.* (2014) Does Serum Cystatin C Level Reflect Insulin Resistance in Patients with Type 1 Diabetes? *Clinical Biochemistry*, **47**, 1235-1238. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.06.014>
- [9] Dedual, M.A., Wueest, S., Challa, T.D., *et al.* (2020) Obesity-Induced Increase in Cystatin C Alleviates Tissue Inflammation. *Diabetes*, **69**, 1927-1935. <https://doi.org/10.2337/db19-1206>
- [10] Ji, X., Yao, L., Wang, M., *et al.* (2016) Cystatin C Attenuates Insulin Signaling Transduction by Promoting Endoplasmic Reticulum Stress in Hepatocytes. *FEBS Letters*, **589**, 3938-3944. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2015.11.029>