

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.10.013

老年 2 型糖尿病患者血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 水平与血糖、血脂及下肢血管病变的关系研究 *

罗悦玲¹ 黄彬¹ 曹聪¹ 韦丽芳² 黄正壮³

(1 右江民族医学院附属医院全科医学科 广西百色 533000; 2 右江民族医学院附属医院体检中心 广西百色 533000;

3 南宁市第一人民医院 / 广西医科大学第五附属人民医院重症医学科 广西南宁 530022)

摘要 目的:探讨老年 2 型糖尿病(T2DM)患者血清脂肪因子血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)、促代谢因子(Betatrophin)、腹腔脂肪型丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)水平与血糖、血脂、下肢血管病变(LVD)的关系。**方法:**选取我院 2018 年 8 月~2019 年 8 月收治的老年 T2DM 患者 108 例,根据患者是否合并 LVD,分成 LVD 组(n=38)和无 LVD 组(n=70),比较两组临床资料、血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 水平、血糖指标[空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]。经 Pearson 线性相关分析患者血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 水平与血糖、血脂指标相关性。经 Logistic 多因素回归模型分析患者 LVD 发生的影响因素。**结果:**LVD 组舒张压、收缩压均高于无 LVD 组($P<0.05$)。LVD 组血清 Betatrophin 水平及 TC、TG、LDL-C、FPG、2hPG、HbA1c 高于无 LVD 组,血清 ANGPTL4、Vaspin 水平及 HDL-C 低于无 LVD 组($P<0.05$)。Pearson 线性相关分析显示,血清 ANGPTL4、Vaspin 与 TC、TG、LDL-C、FPG、2hPG、HbA1c 呈负相关,与 HDL-C 呈正相关($P<0.05$)。血清 Betatrophin 与 TC、TG、LDL-C、FPG、2hPG、HbA1c 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$)。Logistic 多因素回归模型分析结果显示,血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 以及舒张压、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FPG、2hPG、HbA1c 是患者 LVD 发生的影响因素($P<0.05$)。**结论:**老年 T2DM 合并 LVD 患者的血清 ANGPTL4、Vaspin 水平明显下降,而血清 Betatrophin 水平升高,且三者与血糖、血脂指标均存在相关性,并且是患者发生 LVD 的影响因素,临床可考虑通过检测血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 水平,辅助评估 LVD 的发生风险。

关键词:老年;2 型糖尿病;脂肪因子血管生成素样蛋白 4;促代谢因子;腹腔脂肪型丝氨酸蛋白酶抑制剂;血糖;血脂;下肢血管病变
中图分类号:R587.2;R543 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)10-1863-05

Study on the Relationship between Serum ANGPTL4, Betatrophin, Vaspin Levels and Blood Glucose, Blood Lipids and Lymphatic Vessel Density in Elderly Patients with Type 2 Diabetes*

LUO Yue-ling¹, HUANG Bin¹, CAO Cong¹, WEI Li-fang², HUANG Zheng-zhuang³

(1 Department of General Medicine, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise, Guangxi, 533000, China;

2 Medical Examination Center, Affiliated Hospital of Youjiang Medical College for Nationalities, Baise, Guangxi, 533000, China;

3 Department of Critical Care Medicine, Nanning First People's Hospital/The Fifth Affiliated People's Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, 530022, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between serum angiopoietin-like 4 (ANGPTL4), Betatrophin (Betatrophin) and Vaspin (Vaspin) levels and blood glucose, blood lipids and lower limb vascular disease (LVD) in elderly patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods:** A total of 108 elderly patients with T2DM who were admitted to our hospital from August 2018 to August 2019 were selected, and divided into LVD group (n=38) and non LVD group (n=70) according to whether the patients had LVD. The clinical data, serum ANGPTL4, Betatrophin, Vaspin levels, blood glucose indicators [fasting plasma glucose (FPG), 2h postprandial blood glucose (2hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c)], blood lipid indicators [total cholesterol (TC), triglycerides (TG)], high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)] of the two groups were compared. Pearson linear correlation analysis was used to analyze the correlation between serum ANGPTL4, Betatrophin, Vaspin levels and blood glucose and blood lipid indicators. Logistic multivariate regression model was used to analyze the influencing factors of LVD. **Results:** The diastolic blood pressure and systolic blood pressure of the LVD group were higher than those of the non LVD group ($P<0.05$). Serum Betatrophin levels and TC, TG, LDL-C, FPG, 2hPG, HbA1c of LVD group were higher than those of non LVD group, and serum ANGPTL4, Vaspin levels and HDL-C were lower than those of non LVD group ($P<0.05$). Pearson linear correlation analysis showed that serum ANGPTL4 and Vaspin were

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81160146)

作者简介:罗悦玲(1987-),女,硕士,主治医师,研究方向:老年慢性病,E-mail: lingshengyue@126.com

(收稿日期:2020-12-06 接受日期:2020-12-28)

negatively correlated with TC, TG, LDL-C, FPG, 2hPG, HbA1c, and positively correlated with HDL-C ($P<0.05$). Serum Betatrophin were positively correlated with TC, TG, LDL-C, FPG, 2hPG and HbA1c, and negatively correlated with HDL-C ($P<0.05$). Logistic multivariate regression model analysis showed that serum ANGPTL4, Betatrophin, Vaspin and diastolic blood pressure, TC, TG, HDL-C, LDL-C, FPG, 2hPG, HbA1c were the influencing factors of LVD in patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The serum ANGPTL4 and Vaspin levels of elderly patients with T2DM combined with LVD are decreased significantly, while the serum Betatrophin levels are increased. And the three indicators are correlated with blood glucose and blood lipid indicators, and they are the influencing factors of patients with LVD. Clinically, the serum ANGPTL4, Betatrophin and Vaspin levels can be examined to assist in the assessment of the risk of LVD.

Key words: Elderly; Type 2 diabetes mellitus; Angiopoietin-like protein 4; Betatrophin; Vaspin; Blood glucose; Blood lipid; Lower limb vascular disease

Chinese Library Classification(CLC): R587.2; R543 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)10-1863-05

前言

2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM)是老年人中常见的代谢疾病,主要病理改变为胰岛素抵抗、 β 细胞破坏,可导致血管内皮细胞功能损害,其发病机制比较复杂,可能与高血糖、高血压、氧化应激、血脂紊乱、炎症等因素有关^[1]。研究表明,T2DM患者常见的并发症为血管病变,其中大血管病变常累及双下肢、脑部、心脏等,以下肢血管病变(lower limb vascular disease, LVD)居多,这类患者主要病理改变为血管动脉粥样硬化,其发病机制有多种因素参与,如脂肪细胞因子、炎症、胰岛素抵抗等^[2]。T2DM合并LVD的危害极大,严重情况下甚至出现皮肤萎缩、肌肉萎缩、下肢坏疽等症状,从而危及生命^[3]。既往临床主要通过多普勒超声观察T2DM患者有无LVD,虽然具有一定诊断价值,但超声检查的干扰因素多,如气体、肥胖等,可能影响检查结果,因此,临床仍需寻找与该病相关性强的指标进行分析,及时明确LVD风险,为改善患者的预后提供依据。近年来,研究发现,脂肪因子血管生成素样蛋白4(Angiopoietin-like protein 4, ANGPTL4)参与了糖脂代谢,对炎症反应有抑制作用,可减轻血管内皮损害^[4]。另有研究认为,促代谢因子(Betatrophin)与胰岛素、血糖水平存在关联,但具体机制尚不明确^[5]。腹腔脂肪型丝氨酸蛋白酶抑制剂(Vaspin)是新型脂肪细胞因子,具有胰岛素增敏作用,能够对血糖进行调节^[6]。基于此,本研究通过分析老年T2DM患者血清ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin水平的变化,并观察三者与血糖、血脂、下肢血管病变的关系,为老年T2DM患者病情进展及LVD发生风险评估提供依据,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院2018年8月~2019年8月收治的老年T2DM患者108例,其中男57例,女51例,年龄60~75岁,平均(67.49 $\pm$ 6.95)岁;T2DM病程7~15年,平均(10.53 $\pm$ 3.12)年;体质指数(21~25)kg/m²,平均(23.65 $\pm$ 1.16)kg/m²。我院伦理委员会已批准本研究。T2DM诊断^[7]:参考《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》诊断:(1)空腹血糖(Fasting plasma glucose, FPG):在检测前需禁食8h,FPG正常范围为 $\leq$ 6.1 mmol/L,大于或等于7.0 mmol/L则可确诊为T2DM;(2)餐后2h血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG):经口服葡萄糖耐量

试验进行诊断,2hPG正常范围为 $\leq$ 7.8 mmol/L,大于或等于11.1 mmol/L且伴有典型T2DM症状(如多饮、多食、消瘦、乏力、易疲劳等)则确诊;(3)在一天之中任意时段测定血糖,若随机血糖大于或等于11.1 mmol/L,且伴有典型T2DM症状则确诊。根据患者是否合并LVD,分成LVD组($n=38$)和无LVD组($n=70$)。LVD诊断^[8]:经下肢血管彩色多普勒超声检查,提示至少存在一处血管壁硬化,可见斑块形成,伴或不伴内中膜厚度增加,甚至可见管腔出现不同程度狭窄,阻力指数上升,血流峰速下降。

1.2 纳入、排除标准

纳入标准:(1)满足上述关于T2DM的诊断标准,年龄 $\geq$ 60岁;(2)认知正常;(3)未见除LVD以外的其他严重并发症;(4)对研究内容知情同意。排除标准:(1)既往有下肢手术史者;(2)严重感染、患其它内分泌疾病(如甲状腺疾病、肾上腺皮质疾病等)、严重创伤者;(3)肝、肾、脑等重要脏器严重损害者;(4)近期有大手术史者;(5)恶性肿瘤者;(6)既往有精神病史者;(7)有酗酒、吸毒史者。

1.3 观察指标

(1)血压检测:经血压监测仪(鸿泰盛健康科技有限公司, YXY-61)测定收缩压、舒张压。(2)血清指标检测:所有患者均在就诊当日治疗前采集空腹静脉血5 mL,行离心处理,时间为10 min,转速3000 r/min,离心半径10 cm,分离血清,存放-70℃冰箱等待检测。经酶联免疫吸附法测定血清ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin水平,严格根据说明书操作:将所需板条取出,设样本孔、标准品及空白孔,空白孔无需添加试剂,取不同浓度标准品50 μ L加入各标准品孔。先取待测样本10 μ L加入待测样本孔,然后取40 μ L样本稀释液加入。取50 μ L检测抗体(经辣根过氧化物酶标记)加入样本孔、标准品孔,选用的待测试剂包括ANGPTL4试剂盒(上海美轩生物科技有限公司,规格:48T)、Betatrophin试剂盒(上海茁彩生物科技有限公司,规格:48T)、Vaspin试剂盒(泉州市睿信生物科技有限公司,规格:48T),经封板膜将反应孔封住,在37℃下水浴60 min。弃液体,经吸水纸将其拍干,取洗涤液加满,静置60 s,弃洗涤液,拍干,洗板5次。取底物A、底物B溶液各50 μ L,在37℃下反应15 min,取终止液50 μ L加入各孔,使反应终止,在15 min内测定各孔吸光度值,波长=450 nm。(3)血脂指标检测:经全自动生化分析仪(山东博科生物产业有限公司BK-1200)测定血脂指标总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride,

TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。(4)血糖指标检测:经三诺生物 WL-2 血糖检测仪测定 FPG、2hPG 水平,经深圳市希莱恒 H618D 糖化血红蛋白分析仪测定糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin, HbA1c)。

1.4 统计学方法

经 SPSS20.0 软件行数据分析,计数资料用百分比(%)表示,行 χ^2 检验。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较行配对 t 检验,组间比较行独立样本 t 检验。经 Pearson 线性相

关分析患者血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 水平与血糖、血脂指标的相关性。经 Logistic 多因素回归模型分析患者 LVD 发生的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

LVD 组舒张压、收缩压均高于无 LVD 组($P < 0.05$),两组性别、年龄、糖尿病病程、体质指数、吸烟史比较无差异($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

Groups	Gender(n)		Age(years)	Diabetes course (years)	Body mass index (kg/m ²)	Diastolic blood pressure (mmHg)	Systolic blood pressure (mmHg)	Smoking history(n)	
	Male	Female						Yes	No
LVD group (n=38)	20	18	66.05 $\pm$ 5.52	10.29 $\pm$ 2.09	23.32 $\pm$ 1.07	88.42 $\pm$ 7.51	141.65 $\pm$ 17.83	8	30
Non LVD group(n=70)	37	33	68.27 $\pm$ 6.03	10.66 $\pm$ 2.24	23.83 $\pm$ 1.52	82.19 $\pm$ 6.39	134.63 $\pm$ 15.52	14	56
χ^2/t	0.001		1.881	0.839	1.834	4.546	2.129	0.017	
P	0.982		0.063	0.403	0.069	0.000	0.036	0.897	

2.2 两组血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 水平比较

清 Betatrophin 水平高于无 LVD 组($P < 0.05$),见表 2。

LVD 组血清 ANGPTL4、Vaspin 水平低于无 LVD 组,而血

表 2 两组血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum ANGPTL4, Betatrophin and Vaspin levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	ANGPTL4(pg/mL)	Betatrophin(pg/mL)	Vaspin(ng/mL)
LVD group(n=38)	601.62 $\pm$ 14.86	964.23 $\pm$ 145.42	0.22 $\pm$ 0.06
Non LVD group(n=70)	784.49 $\pm$ 23.75	795.37 $\pm$ 137.83	0.39 $\pm$ 0.08
t	43.058	5.963	11.457
P	0.000	0.000	0.000

2.3 两组血脂、血糖指标比较

组,而 HDL-C 低于无 LVD 组($P < 0.05$),见表 3。

LVD 组 TC、TG、LDL-C、FPG、2hPG、HbA1c 高于无 LVD

表 3 两组血脂、血糖指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of blood lipid and blood glucose indicators between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA1c(%)
LVD group (n=38)	6.48 $\pm$ 1.19	1.49 $\pm$ 0.52	0.87 $\pm$ 0.11	3.96 $\pm$ 1.01	11.48 $\pm$ 1.12	14.65 $\pm$ 1.42	8.53 $\pm$ 1.64
Non LVD group (n=70)	4.65 $\pm$ 1.05	1.07 $\pm$ 0.23	1.38 $\pm$ 0.25	3.25 $\pm$ 0.73	9.29 $\pm$ 0.99	12.21 $\pm$ 1.07	6.34 $\pm$ 0.65
t	8.250	5.807	11.944	4.203	10.478	10.059	9.865
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 与血脂、血糖指标的关联性

经 Pearson 线性相关分析提示,血清 ANGPTL4、Vaspin 与 TC、TG、LDL-C、FPG、2hPG、HbA1c 呈负相关,与 HDL-C 呈正

相关 ($P<0.05$)。血清 Betatrophin 与 TC、TG、LDL-C、FPG、2hPG、HbA1c 呈正相关,与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$),见表4。

表 4 血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 与血脂、血糖指标的相关性
Table 4 Correlation of serum ANGPTL4, betatrophin and vaspin with blood lipid and blood glucose indicators

Indicators	ANGPTL4		Betatrophin		Vaspin	
	r	P	r	P	r	P
TC	-0.645	0.000	0.617	0.000	-0.610	0.000
TG	-0.598	0.003	0.735	0.000	-0.527	0.014
HDL-C	0.641	0.000	-0.472	0.041	0.631	0.000
LDL-C	-0.517	0.022	0.648	0.000	-0.522	0.015
FPG	-0.713	0.000	0.662	0.000	-0.587	0.008
2hPG	-0.756	0.000	0.677	0.000	-0.645	0.000
HbA1c	-0.635	0.000	0.601	0.000	-0.633	0.000

2.5 老年 T2DM 患者发生 LVD 的影响因素分析

相关变量行量化赋值,均以均数为界赋值,定义为自变量 X,以患者是否发生 LVD(否=0,是=1)定义为因变量 Y,结果

提示,血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 以及舒张压、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FPG、2hPG、HbA1c 是患者 LVD 发生的影响因素($P<0.05$),见表 5。

表 5 老年 T2DM 患者发生 LVD 发生的影响因素
Table 5 Influencing factors of the occurrence of LVD in elderly patients with T2DM

Variable	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Diastolic blood pressure	1.068	0.525	4.148	0.042	2.911	1.041-8.140
Systolic blood pressure	0.675	0.482	1.964	0.161	1.965	0.764-5.054
ANGPTL4	-0.111	0.023	23.816	0.000	0.895	0.856-0.936
Betatrophin	0.710	0.308	5.310	0.021	2.035	1.112-3.724
Vaspin	-0.120	0.039	9.239	0.002	0.887	0.821-0.958
TC	1.228	0.450	7.455	0.006	3.414	1.414-8.243
TG	1.392	0.632	4.847	0.028	4.022	1.165-13.885
HDL-C	-0.143	0.071	4.090	0.043	0.867	0.755-0.996
LDL-C	1.399	0.683	4.200	0.040	4.052	1.063-15.446
FPG	1.417	0.379	13.951	0.000	4.125	1.961-8.677
2hPG	1.288	0.580	4.937	0.026	3.625	1.164-11.289
HbA1c	1.067	0.373	8.181	0.004	2.906	1.399-6.036

3 讨论

T2DM 是临床内分泌科的常见病,以老年人居多,研究发现,在这类患者中,血管病变发生率约为 20%~40%,且好发于下肢,其作为糖尿病的一种严重并发症,对患者日常生活影响较大^[9]。LVD 在糖尿病史高达 10~15 年中比较常见,主要症状为静息疼痛、间歇性跛行、下肢麻木等,随着病程进展,甚至出现坏疽,导致下肢运动功能进一步受损^[10]。因动脉内膜中层厚度增加、动脉血管狭窄,或伴有斑块形成,致使患者的下肢动脉受阻,引起远端组织供血不足、坏死,可导致腓动脉、足背动脉、股动脉等受累,当发生足部坏疽后,需行高位截肢^[11]。因此,尽早明确 T2DM 患者 LVD 发生的危险因素,寻求可靠指标了解患者病情进展情况,分析 LVD 发生风险,对预防以及延缓 LVD 的发生有重要意义。

本研究结果提示,与无 LVD 患者相比,LVD 患者的血清 ANGPTL4、Vaspin 水平降低,而血清 Betatrophin 水平升高。ANGPTL4 通过脂肪组织、肾脏、肝脏等分泌,可与外周血内高密度脂蛋白微粒结合,参与血糖、血脂代谢,其表达水平与糖脂紊乱严重度密切相关,它可以通过对糖脂代谢进行调节,缓解机体炎症,减轻血管内皮损害,预防因动脉粥样硬化所致的血管病理改变^[12]。卜艳龙等^[13]学者发现,T2DM 合并 LVD 患者的血清 ANGPTL4 水平降低,且该研究认为,血清 ANGPTL4 与超敏 C 反应蛋白、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 水平呈负相关,提示 ANGPTL4 含量越低,越能够促进炎症进展。Betatrophin 主要通过脂肪组织、肝脏组织分泌,对胰岛 β 细胞增殖具有促进作用^[14]。而 T2DM 患者胰岛 β 细胞所分泌的胰岛素含量明显增多,导致机体出现高胰岛素血症,最终可进展成胰岛 β 细胞

功能衰竭。基于此,本研究推测血清 Betatrophin 可能通过促进胰岛 β 细胞增殖,参与 T2DM 进展。研究表明,血清 Betatrophin 与维生素 D 含量呈负相关,而维生素 D 对内皮功能有改善作用,能缓解炎症反应,使血管硬化病变得以延缓^[15]。这表明血清 Betatrophin 含量越高,维生素 D 含量越低,发生血管硬化病变风险越高,提示 Betatrophin 参与了血管病变进展。Vaspin 是新发现的脂肪因子,对多种炎症因子有抑制作用,如白介素 -6、白介素 -1 等,能够抑制血管平滑肌炎症状态,调节糖脂代谢,通过上述多种机制,可达到抗动脉粥样硬化的目的,保护血管功能,预防血管病变^[16,17]。袁和菊等^[18]研究也显示,Vaspin 对 T2DM 患者大血管功能有保护作用,可预防大血管病变。

本研究显示,与无 LVD 患者相比,LVD 患者的 TC、TG、LDL-C、FPG、2hPG、HbA1c 明显升高,而 HDL-C 显著降低,提示糖脂代谢紊乱程度可能与 LVD 发生有关。分析原因,可能在于持续血糖增高状态引起血管壁结构蛋白改变,在高糖状态下,因抗氧化酶表达含量被抑制,促进糖化氧化反应发生,增加大量活性氧物质,使氧化 - 还原系统受损,促进脂质过氧化,引起血管内皮细胞损害,导致 LVD 发生^[19,20]。持续高血脂状态则可增加血液黏稠度,导致血管壁切应力增高,促进动脉硬化,引起 LVD^[21]。因此,临床要重视对 T2DM 患者血糖、血脂水平的控制,降低 LVD 发生风险。本结果显示,血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 与各血脂、血糖指标均有相关性。ANGPTL4、Vaspin 对机体炎症有抑制作用,与多种炎症因子呈负相关,可能通过减轻炎症,保护血管功能,预防 LVD 发生,二者表达水平越高,则越能缓解机体炎症,纠正糖脂代谢紊乱,发挥抗粥样硬化病变作用,控制血管病变发生风险^[22,23]。而 Betatrophin 则对胰岛 β 细胞增殖有促进作用,可能加重血脂紊乱程度,促进 T2DM 进展,导致血管病变风险增高^[24]。胡丹丹等^[25]发现,ANGPTL4 对 LVD 潜在病变风险有预测作用,但该研究仅分析了 ANGPTL4 与 T2DM 患者 LVD 发生的关系,而本研究探讨了血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 与 T2DM 患者血脂、血糖及 LVD 发生的关系,能为临床评估 T2DM 患者病情进展提供更多可靠依据。

本次结果最终证实,血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 及舒张压、TC、TG、HDL-C、LDL-C、FPG、2hPG、HbA1c 是患者 LVD 发生的影响因素。赵梁燕等^[26]发现,ANGPTL4 可以通过拮抗巨噬细胞、单核细胞,阻断炎症因子聚集路径,减轻氧化应激,从而保护血管功能。由此推测,这可能是 ANGPTL4 降低 LVD 发生风险的机制。Betatrophin 则对脂蛋白脂肪酶有抑制作用,可使 TG 升高,引起脂代谢异常,其可能通过诱导脂代谢紊乱,降低维生素 D 的生物利用度,Betatrophin 可能与机体内维生素 D 表达相互协调作用,参与 LVD 病变与进展^[27]。Vaspin 具有提升胰岛素敏感性作用,可使葡萄糖利用率提高,降低血糖水平,有利于降低炎症因子表达,起到抗炎功效,预防 T2DM 血管并发症^[28]。糖脂代谢紊乱则能诱发或加重血管内皮细胞损害,引起动脉硬化,增加 LVD 风险^[29]。此外,舒张压升高也与 LVD 发生有关,舒张压越高,则脉压越大,可降低动脉弹性,引起内膜损害,促进动脉粥样硬化,诱发 LVD^[30]。因此,临床需要对 T2DM 患者的上述因素进行密切观察,评估 LVD 发生风

险,积极给予对症治疗,改善预后。

综上所述,血清 ANGPTL4、Vaspin 水平降低及 Betatrophin 水平升高能增加老年 T2DM 患者的 LVD 发生风险,三者与血糖、血脂水平密切相关,临床可考虑通过观察患者血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 水平的变化,评估 T2DM 进展情况以及 LVD 病变风险。此外,本研究也有不足,如未分析血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 对患者远期预后的影响,未来需进行随访,分析三者与患者远期预后的关系。

参考文献(References)

- [1] 马越,杜菲菲,王晶,等. 珍芪降糖胶囊联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的临床疗效研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(8): 1592-1595
- [2] Van Steen SC, Woodward M, Chalmers J, et al. Haemoglobin glycation index and risk for diabetes-related complications in the action in diabetes and vascular disease: Preterax and diamicon modified release controlled evaluation (ADVANCE) trial[J]. Diabetologia, 2018, 61(4): 780-789
- [3] Beckman JA, Creager MA. Vascular complications of diabetes[J]. Circulation Research, 2016, 118(11): 1771-1785
- [4] Gray NE, Lam LN, Yang K, et al. Angiopoietin-like 4 (Angptl4) protein is a physiological mediator of intracellular lipolysis in murine adipocytes[J]. J Biol Chem, 2017, 292(39): 16135-16135
- [5] Sun LL, Liu TJ, Li L, et al. Transplantation of betatrophin-expressing adipose-derived mesenchymal stem cells induces β -cell proliferation in diabetic mice[J]. Int J Mol Med, 2017, 39(4): 936-948
- [6] Castro CA, da Silva KA, Buffo MM, et al. Experimental type 2 diabetes induction reduces serum vaspin, but not serum omentin, in Wistar rats[J]. Int J Exp Pathol, 2017, 98(1): 26-33
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67
- [8] 衡先培. 糖尿病大血管病变[M]. 北京:人民军医出版社, 2011: 166
- [9] Margus V, Alexandros S, Maria T, et al. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2020, 18(2): 110-116
- [10] Maric-Bilkan C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(9): 833-846
- [11] Jung CH, Kim KJ, Kim BY, et al. Relationship between vitamin D status and vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Nutr Res, 2016, 36(2): 117-124
- [12] 吴贵福, 高珊, 董春萍. 2 型糖尿病血清血管生成素样蛋白 2、4 水平与颈动脉斑块性质的相关性研究[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(21): 2605-2608
- [13] 卜艳龙, 刘媛媛, 卞文. 2 型糖尿病下肢血管病变的血清脂肪因子血管生成素样蛋白 4 水平及其临床意义研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(23): 2540-2543
- [14] Liu D, Qu H, Wang H, et al. Relationship between serum betatrophin levels and the first-phase of glucose-stimulated insulin secretion [J]. Obes Res Clin Pract, 2018, 12(Suppl 2): 9-15
- [15] 李晓佩, 韩晓, 金勇君. Betatrophin 与糖尿病及其并发症的相关性研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(3): 535-539
- [16] Dai R, Dong Z, Qian Y, et al. Obese type 2 diabetes mellitus patients have higher serum vaspin concentrations [J]. J Diabetes, 2016, 8(3): 445-447

(下转第 1853 页)

- [11] 郑文香, 丛立春, 韩斌. 沉默信息调节因子 1 在具核梭杆菌诱导肠上皮细胞炎症和凋亡中的作用[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14(6): 643-649, 655
- [12] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 477-483
- [13] Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current Research on the Epidemiology, Pathogenesis, and Management of Necrotizing Enterocolitis [J]. Neonatology, 2017, 111(4): 423-430
- [14] Kim CS, Claud EC. Necrotizing Enterocolitis Pathophysiology: How Microbiome Data Alter Our Understanding [J]. Clin Perinatol, 2019, 46(1): 29-38
- [15] Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context[J]. Semin Pediatr Surg, 2018, 27(1): 11-18
- [16] 刘萍萍, 田晓先, 黎新艳, 等. 腹部超声检查对新生儿坏死性小肠结肠炎的临床应用价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(21): 4104-4107
- [17] Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis[J]. Pediatr Rev, 2017, 38(12): 552-559
- [18] Zhuang YT, Xu DY, Wang GY, et al. IL-6 induced lncRNA MALAT1 enhances TNF- α expression in LPS-induced septic cardiomyocytes via activation of SAA3[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(2): 302-309
- [19] 王俊平, 刘颖, 余东玲, 等. 血清肠型脂肪酸结合蛋白联合血清淀粉样蛋白 A 诊断重症新生儿坏死性小肠结肠炎应用价值研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(11): 838-841
- [20] Couderc E, Morel F, Levillain P, et al. Interleukin-17A-induced production of acute serum amyloid A by keratinocytes contributes to psoriasis pathogenesis[J]. PLoS One, 2017, 12(7): 181486
- [21] Lee JY, Hall JA, Kroehling L, et al. Serum Amyloid A Proteins Induce Pathogenic Th17 Cells and Promote Inflammatory Disease[J]. Cell, 2020, 180(1): 79-91
- [22] Cheng N, Liang Y, Du X, et al. Serum amyloid A promotes LPS clearance and suppresses LPS-induced inflammation and tissue injury [J]. EMBO Rep, 2018, 19(10): 45517
- [23] Farah R, Khamisy-Farah R, Makhoul N. Consecutive Measures of CRP Correlate with Length of Hospital Stay in Patients with Community-Acquired Pneumonia[J]. Isr Med Assoc J, 2018, 20(6): 345-348
- [24] Elfarargy MS, El Farargy MS, Atef MM, et al. Early Biomarkers in Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A Pilot Study [J]. J Popul Ther Clin Pharmacol, 2019, 26(3): e1-e8
- [25] Bai M, Lu C, An L, et al. SIRT1 relieves Necrotizing Enterocolitis through inactivation of Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α [J]. Cell Cycle, 2020, 19(16): 2018-2027
- [26] Ma F, Hao H, Gao X, et al. Melatonin ameliorates necrotizing enterocolitis by preventing Th17/Treg imbalance through activation of the AMPK/SIRT1 pathway[J]. Theranostics, 2020, 10(17): 7730-7746
- [27] Mara MA, Good M, Weitkamp JH. Innate and adaptive immunity in necrotizing enterocolitis [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2018, 23(6): 394-399
- [28] Imperatore F, Maurizio J, Vargas Aguilar S, et al. SIRT1 regulates macrophage self-renewal[J]. EMBO J, 2017, 36(16): 2353-2372
- [29] Chadha S, Wang L, Hancock WW, et al. Sirtuin-1 in immunotherapy: A Janus-headed target[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(2): 337-343
- [30] Han Y, Kang Y, Yu J, et al. Increase of Hspa1a and Hspa1b genes in the resting B cells of Sirt1 knockout mice[J]. Mol Biol Rep. 2019, 46(4): 4225-4234

(上接第 1867 页)

- [17] El Dayem SM, Battah AA, El Bohy Ael M, et al. Relationship of plasma level of chemerin and vaspin to early atherosclerotic changes and cardiac autonomic neuropathy in adolescent type 1 diabetic patients[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28(3-4): 265-273
- [18] 袁和菊, 刘晶, 李娜, 等. Vaspin 对 2 型糖尿病大血管病变的保护作用[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39(4): 261-264
- [19] D'Souza JM, D'Souza RP, Vijin VF, et al. High predictive ability of glycated hemoglobin on comparison with oxidative stress markers in assessment of chronic vascular complications in type 2 diabetes mellitus[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2016, 76(1): 51-57
- [20] Alaboud AF, Tourkmani AM, Alharbi TJ, et al. Microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetic mellitus in Central Kingdom of Saudi Arabia[J]. Saudi Med J, 2016, 37(12): 1408-1411
- [21] Sunil B, Ashraf AP. Dyslipidemia in Pediatric Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Curr Diab Rep, 2020, 20(10): 53
- [22] Aryal B, Price NL, Suarez Y, et al. ANGPTL4 in metabolic and cardiovascular disease[J]. Trends Mol Med, 2019, 25(8): 723-734
- [23] Breitfeld J, Wiele N, Gutsmann B, et al. Circulating adipokine VASPIN Is associated with serum lipid profiles in humans[J]. Lipids, 2019, 54(4): 203-210
- [24] Yamada H, Saito T, Aoki A, et al. Circulating betatrophin is elevated in patients with type 1 and type 2 diabetes [J]. Endocr J, 2015, 62(5): 417-421
- [25] 胡丹丹, 林霞, 曾建. 血清脂肪因子血管生成素样蛋白 4 水平与 2 型糖尿病下肢血管病变的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(6): 434-437
- [26] 赵梁燕, 高倩, 陈将南, 等. 2 型糖尿病患者外周血液指标的变化及其与颈动脉硬化性的相关性 [J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(3): 80-83
- [27] 莫娟, 欧阳俊, 王颖, 等. 2 型糖尿病患者血清 Betatrophin 与周围神经病变的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(4): 106-109
- [28] Aibara D, Matsuo K, Yamano S, et al. Insulin induces expression of the hepatic vaspin gene[J]. Endocr J, 2020, 67(1): 9-14
- [29] 刘玉花, 翟露, 赵德锋, 等. 内皮祖细胞与糖尿病患者心血管并发症关系的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(1): 88-92
- [30] Lunder M, Janić M, Šabovič M. Prevention of vascular complications in diabetes mellitus patients: Focus on the arterial wall [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2018, 17(1): 6-15