

2型糖尿病并发高血压患者血清 Fetuin B 水平检测 及与 Hcy 浓度的相关性研究

韩登科¹, 房绮梅², 谢晋烨¹, 陈琼¹

(1. 中山大学附属中山医院检验医学中心, 广东中山 528403; 2. 中山大学孙逸仙纪念医院检验科, 广州 510120)

摘要:目的 探讨2型糖尿病(T2DM)并发高血压患者血清胎球蛋白B(Fetuin B)的变化情况。方法 2018年7月~2019年3月中山大学附属中山医院内分泌科治疗的126例T2DM患者作为研究对象,分为T2DM组和T2DM并发高血压组,其中T2DM组患者43例,T2DM并发高血压组83例。选取同期健康体检者45例作为对照组。分别检测Fetuin B和Hcy水平,对各组间的结果进行比较。结果 T2DM并发高血压组Fetuin B(63.481 ± 69.922 ng/ml)水平高于对照组(5.127 ± 0.509 ng/ml)和T2DM组(32.187 ± 25.782 ng/ml);T2DM并发高血压组Hcy(12.080 ± 4.474 μ mol/L)的水平高于对照组(7.650 ± 1.706 μ mol/L)和T2DM组(10.230 ± 4.470 μ mol/L)。二元logistic回归分析:Fetuin B和Hcy是T2DM并发高血压者的独立危险因素($P < 0.05$)。T2DM并发高血压组Fetuin B与Hcy进行Spearman相关分析,结果显示Fetuin B与Hcy呈正相关($r=0.571$, $P=0.000$)。结论 Fetuin B参与了T2DM并发高血压的发生、发展过程,检测Fetuin B对T2DM患者并发高血压有着重要的临床意义。

关键词: 2型糖尿病;高血压;胎球蛋白B;同型半胱氨酸;

中图分类号: R587.2; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 02-024-04

doi:10.3969 / j.issn.1671-7414.2020.02.008

Serum Fetuin B Level in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Hypertension and Its Correlation with Hcy Concentration were Investigated

HAN Deng-ke¹, FANG Qi-mei², XIE Jin-ye¹, CHEN Qiong¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Zhongshan Hospital of Sun Yat-sen University, Guangdong Zhongshan 528403, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Sun Yat-Sen Memorial Hospital, Sun yat-sen University, Guangzhou 510120, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of serum Fetuin B in patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) complicated with hypertension. **Methods** 126 T2DM patients treated by the department of endocrinology of Affiliated zhongshan Hospital of Sun Yat-sen University from July 2018 to March 2019 were divided, into T2DM group and T2DM group with hypertension as study subjects, including 43 patients in T2DM group and 83 patients in T2DM group with hypertension. A total of 45 healthy subjects in the same period were selected as the control group. Fetuin B and Hcy levels were detected respectively, and the results of each group were compared. **Results** The level of Fetuin B (63.481 ± 69.922 ng/ml) in T2DM group was higher than that in control group (5.127 ± 0.509 ng/ml) and T2DM group (32.187 ± 25.782 ng/ml). The level of Hcy (12.080 ± 4.474 μ mol/L) in the T2DM hypertensive group was higher than that in the control group (7.650 ± 1.706 μ mol/L) and the T2DM group (10.230 ± 4.470 μ mol/L). Binary logistic regression analysis: Fetuin B and Hcy were independent risk factors for T2DM patients with hypertension ($P < 0.05$) and Spearman correlation analysis of Fetuin B and Hcy in T2DM group with hypertension showed a positive correlation between Fetuin B and Hcy ($r=0.571$, $P=0.000$). **Conclusion** Fetuin B is involved in the occurrence and development of T2DM complicated hypertension, and the detection of Fetuin B has important clinical significance for T2DM patients complicated with hypertension.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; high blood pressure; fetuin B; homocysteine;

随着我国居民生活水平的提高,社会环境和饮食习惯也随之改变,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的患病率日益增长,给公共卫生

健康造成严重威胁。T2DM患者长期处于高糖状态容易引起机体血压升高。研究发现,T2DM并发高血压患者发生动脉粥样硬化等大血管病变的风险显

基金项目: 广东省中山市医学科研项目(2019J040)

作者简介: 韩登科(1983-)女,本科,主管技师,研究方向:临床基础检验, E-mail: handengke2005@163.com。

通讯作者: 谢晋烨(1990-)男,博士,研究方向:糖尿病与血管病变, E-mail: xiejinye0529@foxmail.com。

著升高^[1], 而 T2DM 并发高血压的主要发病机制是胰岛素抵抗, 近年来研究发现脂肪细胞在胰岛素抵抗的发生发展中发挥作用。胎球蛋白 B (fetuin B) 是近几年新发现的脂肪细胞因子。研究发现, Fetuin B 在血管动脉粥样硬化的发生发展中起到重要的作用^[2], 因此推测, Fetuin B 参与到 T2DM 并发高血压患者的发生发展过程中, 但 Fetuin B 在 T2DM 并发高血压患者中的作用机制尚不明确。而同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是反映 T2DM 并发高血压患者血管病变理想的预测指标, 因此, 本研究通过测定分析 T2DM 并发高血压患者血清中 Fetuin B 与 Hcy 水平的相关性, 探讨 Fetuin B 与 T2DM 并发高血压患者的关系, 为临床预防以及治疗提供理论支持。

1 材料与方法

1.1 研究对象 随机选取 2018 年 7 月~2019 年 3 月在中山大学附属中山医院内分泌专科住院的治疗 T2DM 患者作为研究对象, T2DM 组 43 例, 其中男性 20 例, 女性 23 例, 年龄 26~88 岁, 平均年龄 56.400 ± 15.951 岁, 病史 1 周~20 年, 平均病史 5.966 ± 6.194 年。T2DM 并发高血压组 83 例, 其中男性 38 例, 女性 45 例, 年龄 18~57 岁, 平均年龄在 62.660 ± 14.586 岁, 病史从 1 周~20 年, 平均病史为 8.102 ± 6.525 年。选取同时期健康体检者 45 例为对照组, 其中男性 14 例, 女性 31 例, 年龄 29~82 岁, 平均年龄为 46.500 ± 16.267 岁。糖尿病诊断标准: 依据 2014 年美国糖尿病协会 (ADA) 糖尿病指南诊断标准: 糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$, 或空腹血糖 $\geq 7.0\text{mmol/L}$, 或口服葡萄糖耐量试验 (OGTT) 中 2h 血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$, 即可诊断。高血压诊断标准根据 2014 年《中国高血压基层管理指南》修订版的诊断标准: 患者非同日 3 次测量血压 (未服用降压药), 收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ 和 (或) 舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$; 正在服用降压药的高血压患者, 即使血压 $< 140/90\text{mmHg}$, 仍然诊断为高血压。排除标准: T2DM 外的其他类型糖尿病、并发心 (脑) 血管意外者、严重肝肾疾病者、患有恶性肿瘤者、免疫系统疾病者、妊娠者。

1.2 仪器和试剂 使用罗氏 Cobas8000 全自动生化分析仪以及配套试剂、校准品和质控品检测生化指标。采用中国上海江莱生物公司试剂检测 Fetuin B 水平。

1.3 方法 采集研究对象静脉血 3ml, 检测 BUN, Cr, UA, TG, GLU, HDL, LDL, LPA 和 Hcy 水平。采集研究对象静脉血 3ml, 分离血清, 置于 -70°C 冰箱中保存备用, 严格按照说明书进行操作检测 Fetuin B。计算体重指数 (BMI): 测量所有研究对象的身高和体重。BMI = 体重 / 身高² (kg/m^2)。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 23.0 统计软件, 计量资料用两独立样本非参数检验分析, 三组间采用单因素方差分析, 应用 Spearmen 等级相关系数分析和二元 Logistic 回归分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料的比较 见表 1。T2DM 并发高血压组与对照组比较, Mann-Whitney U 秩和检验, Fetuin B, BMI, BUN, Cr, UA, TG, GLU, HDL, LDL, LPA 和 Hcy 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。而 TC 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 一般临床资料的比较

项目	T2DM 并发高血压组	对照组	Z
FetuinB (ng/ml)	63.481 ± 69.922	5.127 ± 0.509	-7.453
BMI (kg/m^2)	25.339 ± 4.302	22.706 ± 2.096	-3.636
SBP (mmHg)	156.000 ± 30.546	110.114 ± 5.932	-8.710
DBP (mmHg)	88.299 ± 17.384	74.500 ± 4.812	-5.447
BUN ($\mu\text{mol/L}$)	7.481 ± 4.287	4.386 ± 0.888	-6.077
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	99.556 ± 77.131	65.814 ± 16.176	-3.233
UA ($\mu\text{mol/L}$)	398.575 ± 137.920	407.244 ± 497.406	-2.654*
TC (mmol/L)	4.857 ± 1.317	4.425 ± 0.477	-1.641
TG (mmol/L)	2.094 ± 1.714	1.093 ± 0.626	-5.145
HDL (mmol/L)	1.089 ± 0.372	1.474 ± 0.320	-5.720
LDL (mmol/L)	2.581 ± 0.923	2.310 ± 0.455	-2.021
LPA (mmol/L)	239.904 ± 287.938	67.500 ± 12.845	-3.703
GLU (mmol/L)	14.234 ± 7.204	5.205 ± 0.612	-7.686
Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	12.080 ± 4.474	7.650 ± 1.706	-5.380

注: * $P > 0.05$, 其余均 $P < 0.05$ 。

2.2 三组患者 Fetuin B 和 Hcy 水平结果比较 对照组、T2DM 组、T2DM 并发高血压组 Fetuin B 水平分别为 5.127 ± 0.509 , 32.187 ± 25.782 , $63.481 \pm 69.922\text{ng/ml}$, 三组间 Fetuin B 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组、T2DM 组、T2DM 并发高血压组 Hcy 水平分别为 7.650 ± 1.706 , 10.230 ± 4.470 , $12.080 \pm 4.474\mu\text{mol/L}$, 三组 Hcy 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。T2DM 并发高血压组 Fetuin B 和 Hcy 水平高于 T2DM 组和对照组, 且随着病情的严重程度呈上升趋势。

表 2 T2DM 并发高血压患者二元 Logistic 回归分析

项目	B	SE	Wald	Sig	Exp(B)	95%CI
Fetuin B (ng/ml)	1.617	0.732	4.880	0.027*	5.038	1.200~21.150
Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	0.909	0.254	12.764	0.000*	2.482	1.507~4.086

2.3 二元 Logistic 回归分析 Fetuin B、Hcy 是影响 T2DM 并发高血压的危险因素 ($P < 0.05$)，Fetuin B 每增加 1 个单位，发生 T2DM 并发高血压的风险增加 5.038 倍，Hcy 每增加 1 个单位，发生 T2DM 并发高血压的风险增加 2.482 倍，见表 2。

2.4 T2DM 并发高血压患者 Fetuin B 与 Hcy 水平的关系 Spearman 等级相关系数分析显示，Fetuin B 与 Hcy ($r=0.571$) 呈正相关 ($P < 0.05$)，见图 1。

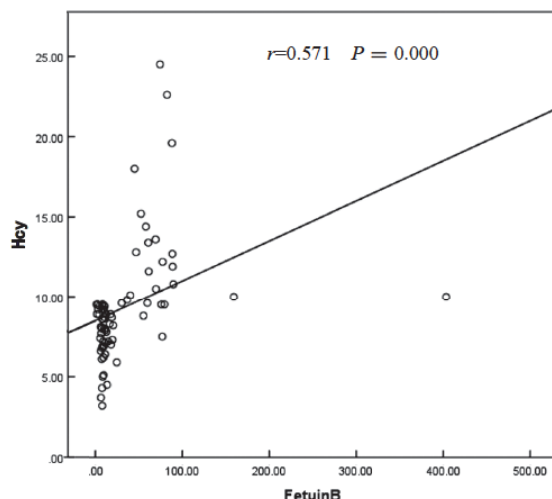


图1 T2DM 并发高血压患者 Fetuin B 与 Hcy 水平的关系

3 讨论

T2DM 是内分泌系统最常见的慢性疾病之一，T2DM 病程进展会导致全身微血管和神经系统的慢性损害，造成功能障碍^[3]。T2DM 患者容易并发有高血压的原因是：① T2DM 患者的胰岛素对葡萄糖的摄取、利用功能下降后，机体代偿分泌过多的胰岛素，出现高胰岛素血症，而高胰岛素血症又会刺激血管内皮细胞产生一氧化氮，使血管扩张、血流增多，导致血压增加。②高胰岛素会促进机体去甲肾上腺素分泌增加，使交感神经活性增加，血压也会升高。③血管平滑肌内钠钙离子转运障碍，出现血压增加^[4]。同时，高血压又会使微血管病变进程加快，导致糖尿病肾病、心脑血管等严重并发症的发生，因此，寻找能够早期预测高血压的指标对于糖尿病病程的检测、指导和治疗具有重要意义。

Hcy 是半胱氨酸和蛋氨酸等含硫氨基酸的代谢中间产物，高 Hcy 是糖尿病并发高血压发生发展的危险因素之一^[5-6]。升高的 Hcy 与神经元膜表面糖蛋白配体结合，影响氨基酸代谢，使机体氧化应激障碍^[7]，使血管内皮细胞受损，同时高 Hcy 促进血管内平滑肌细胞增殖和分化，使血管内膜中层增厚，导致血管舒张功能阻碍，出现血压升高^[8]。另外，高 Hcy 促进肾脏尿微量清蛋白排泄，导致机体血压上升。本研究发现，血清中 Hcy 水平，T2DM 并发

高血压组高于糖尿病组及正常对照组，且两两比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。郭华等^[9]人研究发现，H 型高血压组 Hcy 水平和冠心病患病率均高于非 H 型高血压组，另有研究表明，高 Hcy 能引起 T2DM 患者心血管疾病的发生发展^[10]。这与本研究结果相似。吴萍等^[11-12]研究结果发现 T2DM 并发高血压患者的 Hcy 水平高于 T2DM 患者及对照组。本研究结果与吴萍等^[11]人研究结果相一致。另外，本研究中，二元 Logistic 回归分析结果显示，Hcy 是 T2DM 并发高血压患者的独立危险因素，这与张竞文等^[13]研究结果相一致^[13]。Hcy 是反映 T2DM 并发高血压患者血管病变理想的预测指标，因此，本研究通过测定分析 T2DM 并发高血压患者血清中 Fetuin B 与 Hcy 水平的相关性，探讨 Fetuin B 与 T2DM 并发高血压患者的关系。

Fetuin B 是一种胎球蛋白家族中继 Fetuin A 之后，新发现的第二成员，研究发现，Fetuin AG 与 T2DM 患者颈动脉粥样硬化斑块程度密切相关^[14]。同时，研究发现，Fetuin B 也能加重动脉硬化，参与到动脉粥样硬化的发生发展当中^[2]，El-Ashmawy 等^[15]人研究表明，并发有非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 的 T2DM 患者 Fetuin B 水平高于非 NAFLD 者。QU 等^[16]人研究表明，Fetuin B 与葡萄糖和脂质代谢密切相关，这与本研究结果相似。本研究结果发现，血清中 Fetuin B 水平，T2DM 组高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，且随着病情的严重程度呈上升趋势。二元 Logistic 回归分析结果得出，Fetuin B 是 T2DM 并发高血压患者的独立危险因素，同时，Spearman 等级相关系数分析结果显示 Fetuin B 与 Hcy 呈正相关 ($r=0.571$, $P < 0.05$)，因此得出，Fetuin B 是 T2DM 并发高血压患者的独立危险因素，Fetuin-B 水平增加，能促进 T2DM 并发高血压的发生发展。

综上所述，Fetuin B 参与了 T2MD 并发高血压的发生、发展过程，检测 Fetuin B 对 T2MD 患者并发高血压有着重要的临床意义。由于本研究对象数量少，也缺乏动物实验结果的支持，因此，需从大规模临床试验和动物实验中进一步研究阐明。

参考文献：

- [1] 许磊, 康亚宁, 马静, 等. 老年 2 型糖尿病合并高血压患者血管生成素样蛋白 4、同型半胱氨酸、血脂水平与颈动脉粥样硬化严重程度的相关性分析 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2019, 11 (9): 98-102.
XU Lei, KANG Yaning, MA Jing, et al. Association of angiopoietin-like protein 4, homocysteine, lipid levels with severity of carotid atherosclerosis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

- complicated with hypertension [J]. Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science(Electronic Version),2019,11(9):98-102.
- [2] LI Zhibin, HE Chunmei, LIU Yongwen, et al. Association of fetuin-B with subclinical atherosclerosis in obese Chinese adults[J]. J Atheroscler Thromb, 2019. DOI: 10.5551/jat.49619. [Epub ahead of print]
- [3] 石薇, 张静, 段微, 等. 2型糖尿病患者血清胱抑素C与低心率变异性的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(3): 245-249.
- SHI Wei, ZHANG Jing, DUAN Wei, et al. Relationship between serum cystatin C and reduced heart rate variability in type 2 diabetic patients [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2017, 25(3): 245-249.
- [4] GRIESMAIER E, SANTUARI E, EDLINGER M, et al. Differences in the maturation of amplitude-integrated EEG signals in male and female preterm infants[J]. Neonatology, 2014, 105(3): 175-181.
- [5] 汪琳姣, 王德琴, 周永华, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清视黄醇结合蛋白4及胱抑素C水平的变化及意义研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(5): 517-520, 525.
- WANG Linjiao, WANG Deqin, ZHOU Yonghua, et al. Changes and significance of serum retinol binding protein 4 and cystatin C levels in patients with diabetic retinopathy [J]. Chinese General Practice, 2018, 21(5): 517-520, 525.
- [6] 曹惠红, 陈海冰, 李昀昊. 用动态血糖监测观察血糖波动对胱抑素C水平影响的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(3): 211-216.
- CAO Huihong, CHEN Haibing, LI Yunhao. Investigate the influence of dynamic glucose excursion on serum cystatin C by dynamic glucose monitoring [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2018, 26(3): 211-216.
- [7] 张会芬, 杨宏秀, 刘丽, 等. 血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白, 胱抑素C及尿白蛋白肌酐比值、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶检测在早期糖尿病肾脏疾病中的应用价值[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(4): 309-315.
- ZHANG Huifen, YANG Hongxiu, LIU Li, et al. Application value of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, urinary albumin creatinine rate and N-acetyl-β-D-glucosaminidase in early diabetic kidney disease [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2018, 26(4): 309-315.
- [8] 黎卓华, 崔敏涛, 吴丽川, 等. 血清超敏肌钙蛋白T在急性冠状动脉综合征患者中危险分层的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(15): 2093-2095.
- LI Zhuohua, CUI Mintao, WU Lichuan, et al. Risk stratification of serum hypersensitive troponin T in patients with acute coronary syndrome [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2014, 35(15): 2093-2095.
- [9] 郭华, 姜金钟, 苗维, 等. H型高血压伴冠心病患者血浆Hcy、ADMA水平变化及临床意义[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(5): 541-543, 547.
- GUO Hua, JIANG Jinzhong, MIAO Wei, et al. Change and clinical significance of plasma Hcy and ADMA levels in patients with H-type hypertension and coronary heart disease [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2019, 11(5): 541-543, 547.
- [10] 刘倩倩, 刘兴晖, 王海明, 等. 2型糖尿病患者血糖控制与血清Hcy水平及其他影响因素的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3): 77-81.
- LIU Qianqian, LIU Xinghui, WANG Haiming, et al. Effect of glycemic control on serum homocysteine levels in type 2 diabetes mellitus and its association with other factors [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3): 77-81.
- [11] 吴萍, 李莹杰, 罗斌. 2型糖尿病合并高血压患者血清同型半胱氨酸的变化及意义[J]. 同济大学学报(医学版), 2015, 36(6): 99-102.
- WU Ping, LI Yingjie, LUO Bin. Serum homocysteine level in type 2 diabetic patients complicated with hypertension [J]. Journal of Tongji University(Medical Science), 2015, 36(6): 99-102.
- [12] 黄济华, 黎英荣, 李文豪, 等. 2型糖尿病合并高血压患者血清同型半胱氨酸水平变化及其原因分析[J]. 广西医科大学学报, 2019, 36(2): 302-304.
- HUANG Jihua, LI Yingrong, LI Wenhao, et al. Changes of serum homocysteine in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with hypertension and its causes [J]. Journal of Guangxi Medical University, 2019, 36(2): 302-304.
- [13] 张竞文, 程琼, 谭文. 2型糖尿病合并高血压病患者胱抑素C和同型半胱氨酸的表达及其相关性研究[J]. 广东医科大学学报, 2019, 37(2): 121-124.
- ZHANG Jingwen, CHENG Qiong, TAN Wen. Expression of cystatin C and homocysteine in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with hypertension and their relevance [J]. Journal of Guangdong Medical College, 2019, 37(2): 121-124.
- [14] 刘小玲, 李卫国, 李振华. 2型糖尿病患者颈动脉内-中膜厚度与血清IL-6和Fetuin-A水平的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5): 115-117.
- LIU Xiaoling, LI Weiguo, LI Zhenhua. Study on the relationship of carotid intimal-medial wall thickness and the expression of IL-6 and fetuin-A in the serum of two type diabetes [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(5): 115-117.
- [15] EL-ASHMAWY H M, AHMED A M. Serum fetuin-B level is an independent marker for nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes[J]. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 2019, 31(7): 859-864.
- [16] QU H, QIU Y, WANG Y, et al. Plasma fetuin-B concentrations are associated with insulin resistance and first-phase glucose-stimulated insulin secretion in individuals with different degrees of glucose tolerance[J]. Diabetes & Metabolism, 2018, 44(6): 488-492.

收稿日期: 2019-12-10

修回日期: 2019-12-29