

2型糖尿病患者血清 Fetuin B 水平与并发下肢动脉粥样硬化性病变的相关性研究

陈树鑫^a, 宁 晔^a, 韩登科^b (中山大学附属中山医院 a. 急救中心; b. 检验医学中心, 广东中山 528403)

摘要: **目的** 探讨血清中胎球蛋白 (Fetuin B) 水平与 2 型糖尿病 (T2DM) 患者下肢动脉粥样硬化性病变 (LEAD) 的关系。**方法** 选取 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 122 例 T2DM 患者作为研究对象, 分为 T2DM 组和 LEAD 组, 其中 T2DM 组患者 41 例, LEAD 组 81 例。选取同时期 45 例健康体检者作为对照组。分析 LEAD 患者血清 Fetuin B, 血压、肝肾功能、血脂、血糖、尿酸和 Hcy 水平变化情况。**结果** 对照组、T2DM 组和 LEAD 组血清中 Fetuin B 水平呈逐渐升高趋势, 血清中 Fetuin B 水平分别是 9.384 ± 5.014 , 55.700 ± 37.902 和 58.752 ± 69.377 ng/ml, LEAD 组与对照组和 T2DM 组比较, 差异有统计学意义 ($F=13.962$, $P<0.05$); 二元 logistic 回归分析, Fetuin B 和 TG 是 LEAD 患者的独立危险因素。ROC 曲线结果, 血清中 Fetuin B 在 19.639 ng/ml 时, 对 LEAD 患者具有较好的诊断价值 (AUC 0.835, 灵敏度 0.700, 特异度 0.977)。TG 在 1.375 mmol/L 时, 具有较好的诊断价值 (AUC 0.773, 灵敏度 0.625, 特异度 0.841)。**结论** 血清中 Fetuin B 升高可能会使 T2DM 患者增加双下肢动脉粥样硬化的风险, 监测血清中 Fetuin B 水平的变化情况, 有助于早发现 T2DM 病患者双下肢动脉粥样硬化病变的发生, 为临床早诊断早治疗提供一定的依据。

关键词: 2 型糖尿病; 下肢动脉粥样硬化性病变; 胎球蛋白 B

中图分类号: R587.1; R543.5 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 06-021-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.06.006

Relationship between Serum Fetuin B Level and Atherosclerotic Lesions in Lower Limb of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

CHEN Shu-xin^a, NING Ye^a, HAN Deng-ke^b

(a.Emergency Care Center; b.Laboratory Medicine Center, Zhongshan Hospital Affiliated to Sun Yat-Sun University, Guangdong Zhongshan 528403, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum Fetuin B level and atherosclerotic lesions (LEAD) of lower limb in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** From July 2018 to March 2019, 122 cases of T2DM patients treated by endocrine therapy in Zhongshan Hospital Affiliated to Sun Yat-sen University were divided into T2DM group and LEAD group, including 41 cases in T2DM group and 81 cases in LEAD group. During the same period, 45 healthy subjects were selected as the control group. The changes of serum Fetuin B, blood pressure, liver and kidney function, blood lipid, blood glucose, uric acid and Hcy levels in the LEAD patient were analyzed. **Results** The serum Fetuin B level in the control group, the T2DM group and the LEAD group showed a gradually increasing trend. The serum Fetuin B level was 9.384 ± 5.014 , 55.700 ± 37.902 and 58.752 ± 69.377 ng/ml, respectively. The difference between the LEAD group and the control group and the T2DM group was statistically significant ($F=13.962$, $P<0.05$). Binary logistic regression analysis, Fetuin B and TG were independent risk factors for LEAD patients. ROC curve results: when serum Fetuin B was 19.639 ng/ml, it had good diagnostic value for the LEAD patient (AUC 0.835, sensitivity 0.700, specificity 0.977), and when TG was 1.375 mmol/L, it had better diagnostic value (AUC 0.773, sensitivity 0.625, specificity 0.841). **Conclusion** Higher serum Fetuin B may lead to T2DM increases the risk of double lower extremity atherosclerosis, monitoring the change of serum Fetuin B level, help to early detection in patients with T2DM of double lower limbs artery atherosclerotic lesions, provide a basis for clinical early diagnosis and treatment.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; lower extremity atherosclerosis artery disease; fetuin B

近年来, 随着居民生活水平的提高和人口老龄化社会进程加剧, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者并发下肢动脉粥样硬化性病变 (lower extremity atherosclerosis artery disease,

基金项目: 广东省中山市医学科研项目 (2019J040)。

作者简介: 陈树鑫 (1984-) 男, 本科, 副主任医师, 研究方向: 急诊医学, E-mail: 154795161@qq.com。

通讯作者: 宁晔, 男, 主任医师, 研究方向: 急诊医学, E-mail: ningye777@qq.com。

LEAD) 的发生率呈逐年升高的趋势, 严重危害着患者的生存质量。LEAD 是指动脉粥样硬化使下肢动脉狭窄或闭塞的一组病变, 导致 T2DM 患者出现远端肢体缺血、坏死甚至截肢等严重情况。T2DM 是 LEAD 发生的重要原因^[1]。近年来, 胎球蛋白 B (Fetuin B) 与 T2DM 血管并发症密切相关^[2-3], 但胎球蛋白 B 在 LEAD 患者中的作用机制尚未清楚, 本研究旨在探讨 T2DM 患者中 Fetuin B 水平与下肢动脉粥样硬化之间的变化情况, 为减低 T2DM 患者并发下肢动脉粥样硬化的发病率提供一定的临床依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 随机选取 2018 年 7 月~2019 年 3 月, 在我院内分泌专科住院进行治疗的 T2DM 患者作为研究对象, 分为 T2DM 组和 LEAD 组。T2DM 组共 41 例, 其中男性 18 例, 女性 23 例, 年龄 29 ~ 86 岁, 平均年龄 50.340 ± 15.490 岁, 病史 1 周 ~ 23 年, 平均在 6.947 ± 6.983 年。LEAD 组共 81 例, 其中男性 35 例, 女性 46 例, 年龄 18 ~ 88 岁, 平均年龄 65.730 ± 13.050 岁, 病史从 1 周~20 年, 平均为 7.357 ± 5.730 年。选取同时期健康体检者作为对照组共 45 例, 男性 14 例, 女性 31 例, 年龄 29 ~ 82 岁, 平均年龄 46.500 ± 16.267 岁。三组研究对象之间性别比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。所有入组研究对象都符合 T2DM 诊断标准和 LEAD 的诊断标准, 签署知情同意书并且经过医院伦理委员会审批。依据 2014 年美国糖尿病协会的糖尿病指南诊断标准诊断 2 型糖尿病。LEAD 诊断标准: 行下肢动脉彩超检查, 包括双下肢股总动脉、股浅动脉、股深动脉、胫前动脉、胫后动脉和腘动脉。斑块: 局限性内中膜增厚凸入动脉官腔 $> 1.5\text{mm}$ 。按形态特征分为规则型和不规则型斑块; 按声学分为低回声、等回声、高回声和不均质型斑块。排除标准: ①其他类型糖尿病患者; ②恶性肿瘤者; ③自身免疫性疾病者; ④妊娠者; ⑤严重肝肾功能不全者。

1.2 仪器和试剂 检测双下肢动脉病变采用飞利浦 HD15 多普勒超声仪, 生化指标采用罗氏公司的 Cobas8000 全自动生化分析仪检测, 试剂、校准品和质控品来自罗氏公司, 血清 Fetuin B 检测试剂盒来自中国上海江莱生物公司。

1.3 方法 采集研究对象的静脉血 3ml, 化学发光法检测血清中尿素 (BUN)、肌酐 (Cr)、尿酸 (UA)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、同型半胱氨酸 (Hcy)、葡萄糖 (GLU)、空腹葡萄糖 (FPG)、糖化血清蛋白 (GSP)、 β -羟丁酸 (β -HB) 和糖

化清蛋白 (GA) 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, 酶联免疫法检测 Fetuin B 时, 严格按照上海江莱生物公司的说明书进行操作; 用水银血压计检测研究对象的收缩压 (SBP) 和舒张压 (DBP); 测量研究对象的身高和体重计算出体重指数 ($\text{BMI} = \text{体重} / \text{身高}^2 (\text{kg} / \text{m}^2)$)。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 23.0 统计软件, 三组间计量资料采用单因素方差分析, 多重比较为 LSD 方法, 采用二元 Logistic 回归分析筛选影响下肢动脉粥样硬化的危险因素, 用 ROC 曲线分析得出诊断指标, $P < 0.05$ 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。用单向方差分析 (One-Way ANOVA) 三组研究对象的 Fetuin B, SBP, DBP, BMI, BUN, Hcy, TC, TG, HDL, LDL, GLU, FPG, GSP, β -HB 和 GA 水平, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。在样本均数间的多重比较中, T2DM 患者和 LEAD 患者的 Fetuin B 水平与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。且随着病情变化, 血清中 Fetuin B 水平呈逐渐升高趋势。

2.2 二元 Logistic 回归分析 见表 2。Fetuin B, TG 是影响 LEAD 患者的独立危险因素 ($P < 0.05$)。BUN, UA 和 Hcy 不是 LEAD 患者的独立危险因素。

2.3 ROC 曲线分析 将 LEAD 患者作为研究对象, 建立 ROC 曲线分析模型, 见图 1。ROC 曲线分析结果, 见表 3。ROC 结果显示, LEAD 患者血清中 Fetuin B 在 19.639 ng/ml 时, 具有较好的诊断价值 (AUC: 0.835, 灵敏度: 0.700, 特异度: 0.977)。TG 在 1.375 mmol/L 时, 具有较好的诊断价值 (AUC: 0.773, 灵敏度: 0.625, 特异度: 0.841)。

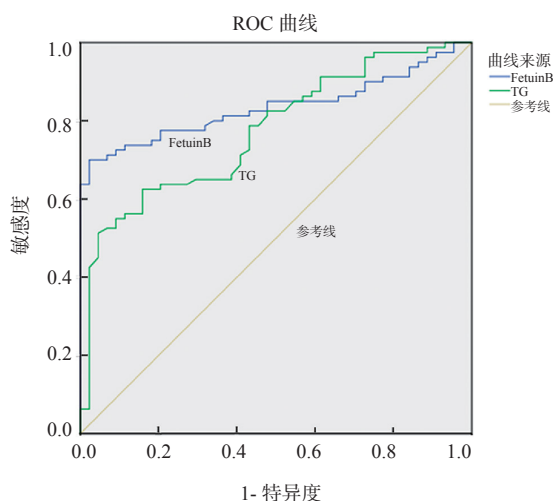


图1 LEAD 患者的 ROC 曲线

表1 一般临床资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组 (n=45)	T2DM 组 (n=41)	LEAD 组 (n=81)	F	P
Fetuin B (ng/ml)	9.384 ± 5.014	55.700 ± 37.902 ^a	58.752 ± 69.377 ^a	13.962	0.000*
SBP (mmHg)	110.110 ± 6.001	142.710 ± 30.530 ^a	155.240 ± 26.966 ^a	50.306	0.000*
DBP (mmHg)	74.500 ± 4.868	86.650 ± 14.977 ^a	87.800 ± 16.235 ^a	14.179	0.000*
BMI (kg/m ²)	22.706 ± 2.120	23.642 ± 5.719	25.025 ± 4.791 ^a	3.708	0.027*
BUN (μmol/L)	4.386 ± 0.888	6.244 ± 4.985 ^a	7.452 ± 3.732 ^a	10.156	0.000*
Cr (μmol/L)	65.814 ± 16.176	88.050 ± 82.718	90.820 ± 55.203	2.908	0.058
UA (μmol/L)	397.566 ± 495.290	360.190 ± 129.043	394.860 ± 130.547	0.232	0.793
Hcy(μmol/L)	7.655 ± 1.706	10.545 ± 5.344 ^a	12.123 ± 3.714 ^a	18.801	0.000*
TC (mmol/L)	4.425 ± 0.477	4.909 ± 1.333	5.009 ± 1.474 ^a	3.223	0.043*
TG(mmol/L)	1.093 ± 0.626	2.278 ± 2.282 ^a	2.037 ± 1.414 ^a	7.632	0.001*
HDL (mmol/L)	1.474 ± 0.320	1.068 ± 0.322 ^a	1.089 ± 0.332 ^a	22.838	0.000*
LDL (mmol/L)	2.310 ± 0.455	2.523 ± 1.076	2.749 ± 0.973 ^a	3.554	0.031*
GLU (mmol/L)	5.205 ± 14.424	14.424 ± 7.410 ^a	15.605 ± 7.695 ^a	35.354	0.000*
FPG (mmol/L)	5.127 ± 5.091	8.509 ± 3.309 ^a	9.542 ± 4.549 ^a	20.948	0.000*
GSP(μmol/L)	242.205 ± 24.989	376.150 ± 116.813 ^a	396.796 ± 121.587 ^a	33.410	0.000*
β-HB(mmol/L)	0.143 ± 0.090	0.503 ± 0.847 ^a	0.167 ± 0.224	8.709	0.000*
GA (%)	13.250 ± 2.374	0.968 ± 0.411 ^a	1.045 ± 0.481 ^a	1 223.868	0.000*

注: *P < 0.05, 多重比较为 LSD 方法, 与对照组比较^aP < 0.05, 与 T2DM 组比较, ^bP < 0.05。

表2 LEAD 患者二元 Logistic 回归分析

指标	B	SE	Wald	Exp(B)	95%CI	P
Fetuin B (ng/ml)	0.202	0.084	5.805	1.224	1.038~1.442	0.016
TG(mmol/L)	1.452	0.714	4.138	4.274	1.054~17.321	0.042
BUN (μmol/L)	0.520	0.647	0.647	1.683	0.474~5.980	0.421
UA (μmol/L)	0.000	0.002	0.002	1.000	0.996~1.004	0.961
Hcy(μmol/L)	0.698	0.589	1.403	2.009	0.633~6.372	0.236

表3 LEAD 患者的 ROC 曲线分析

指标	AUC	SE	P	95%CI	灵敏度	特异度	诊断界点
Fetuin B	0.835	0.036	0.000 [*]	0.764~0.905	0.700	0.977	19.639ng/ml
TG	0.773	0.042	0.000 [*]	0.691~0.856	0.625	0.841	1.375mmol/L

注: *P < 0.05.

3 讨论

LEAD 是 T2DM 最常见的慢性血管并发症之一,也是动脉粥样硬化的标志之一,下肢动脉粥样硬化使血管狭窄甚至闭塞,导致糖尿病足的发生,严重者不得不面临截肢甚至死亡。近年来,该病出现年轻化、病情严重和预后差等特点,报道显示, T2DM 患者中 LEAD 患病率达 26.32%^[4],因此,明确 T2DM 患者下肢血管动脉粥样硬化的发病危险因素,对预防和延缓 T2DM 患者并发下肢粥样硬化性疾病的发生发展具有重要意义。

本研究探讨了 LEAD 患者的血糖、血脂和血压指标的变化情况,本研究结果发现在血糖指标中, LEAD 组患者的 FPG, GLU, GSP, TC, TC, LDL, SBP 和 DBP 水平高于 T2DM 组和对照组,而 T2DM 组 β-HB 水平最高, T2DM 组 HDL 水平最低, LEAD 组低于对照组, LEAD 组 GA 水平低于 T2DM

组和对照组,并且二元 Logistic 回归分析表明 TG 是 T2DM 患者并发下肢动脉粥样硬化性疾病的风险因素。在 ROC 回归分析中得出, TG 在 1.375mmol/L 时,对 LEAD 发生发展具有较好的诊断价值,这与文献报道相符^[5-6]。T2DM 患者并发高血脂和高血压时,氧化应激反应会损伤动脉血管内皮细胞,使血管内皮功能障碍,导致动脉粥样硬化的发生出现下肢动脉血管狭窄甚至闭塞,而下肢动脉血管狭窄或者闭塞时,下肢供血变差,出现组织缺血缺氧,加剧血管的氧化应激反应,形成恶性循环。曾隽等^[7]人发现, T2DM 患者并发重度下肢血管病变的 FBG, LDL 水平高于轻中度下肢血管病变者,李薪等^[8]人发现, T2DM 患者并发动脉粥样硬化组和 T2DM 并发高脂血症组中 TG 高于单纯 T2DM 组,这与本研究结果一致。这提示高血糖、高血脂和高血压与 LEAD 的发生发展密切相关^[9-10]。本研究中,

LEAD组、T2DM组和对照组中UA的水平相差不大,且差异无统计学意义,在二元Logistic回归分析中,UA水平不是LEAD患者的独立危险因素,这与马鸣飞等^[4]人的研究结果不一致。其中的原因可能是本研究中,纳入正在使用降尿酸药物的患者,而马鸣飞等人的研究中,则排除一个月前使用过影响尿酸代谢的药物。本研究中,LEAD组患者的Hcy水平高于T2DM组和对照组,这与李小青等^[11]人研究结果相一致。同时,大量研究表明,Hcy水平升高,与LEAD患者的发生发展密切相关^[12-13]。可能机制是Hcy可减低血浆中一氧化氮的浓度,加重血管内皮的损伤,同时,它能促进血管平滑肌的增殖、诱发凝血酶的产生和血小板的凝集,促进下肢动脉粥样硬化的形成。

Fetuin B与Fetuin A都属于胎球蛋白家族中的糖蛋白,两者具有22%的同源性,在组织分布上和功能上具有众多相似之处。研究表明,Fetuin A基因位点与T2DM并发下肢动脉硬化相关,也是LEAD发生发展的危险因素^[14],同时,也与颈动脉粥样硬化斑块程度有关^[15],这与本研究结果相似。本研究发现,LEAD患者的Fetuin B水平高于T2DM患者和对照组,随着病情加重,Fetuin B呈逐渐升高的趋势,且二元Logistic回归分析中,Fetuin B水平是LEAD患者的独立危险因素。另外,从ROC曲线分析结果得出,当血清中Fetuin B水平在19.639 ng/ml时,对LEAD患者具有较好的诊断价值。这也与JUNG等^[16]人研究结果相一致。Fetuin B可通过增加单核细胞、巨噬细胞的迁移,使巨噬细胞中脂质沉淀,促进动脉血管内斑块形成。因此,血清中Fetuin B水平增加,可促进T2DM患者并发下肢动脉粥样硬化性病变的发生发展。

综上所述,Fetuin B在LEAD的发生、发展过程中起到一定的作用,检测血清中Fetuin B水平变化情况,对LEAD患者早诊断、早治疗有着重要的临床意义。由于本研究对象数量不大,而且是单一中心的临床研究,没有从病理生理中进一步研究。接下来,本课题需结合基础实验研究和大规模临床试验,进一步研究阐明Fetuin B在LEAD的作用机制。

参考文献:

- [1] 冯洪涛,李红普.胰岛素抵抗与2型糖尿病患者下肢动脉硬化风险的相关性研究[J].重庆医学,2016,45(36):5170-5172.
FENG Hongtao, LI Hongpu. Study on the correlation between insulin resistance and the risk of lower extremity atherosclerosis in patients with type 2 diabetes[J]. Chongqing Medicine, 2016, 45(36):5170-5172.
- [2] LI Zhibin, HE Chunmei, LIU Yongwen, et al. Association of Fetuin-B with subclinical atherosclerosis in obese Chinese adults[J]. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, 2020, 27(5):418-428.
- [3] LIN Mingzhu, LIU Changqin, LIU Yongwen, et al. Fetuin-B links nonalcoholic fatty liver disease to chronic kidney disease in obese Chinese adults: a Cross-Sectional study[J]. Annals of Nutrition and Metabolism, 2019, 74(4): 287-295.
- [4] 马鸣飞,刘燕,屠琛琛,等.2型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化与血尿酸的关系[J].中国慢性病预防与控制,2018,26(12):916-918,922.
MA Mingfei, LIU Yan, TU Chenchen, et al. Relationship between serum uric acid level and lower extremity atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Prevention and Control of Chronic Diseases, 2018, 26(12): 916-918, 922.
- [5] 张弓.新发2型糖尿病患者下肢动脉硬化与胱抑素C水平的相关性分析[J].广州医科大学学报,2016,44(1):23-25.
ZHANG Gong. Correlation between lower limb arteriosclerosis and Cystatin C level in new-onset type 2 diabetes[J]. Academic Journal of Guangzhou Medical College, 2016, 44(1): 23-25.
- [6] 王凯莉,孙子淇,吴伟华.2型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化分级与中性粒细胞/淋巴细胞比值的关系[J].中华老年多器官疾病杂志,2019,18(9):656-660.
WANG Kaili, SUN Ziqi, WU Weihua. Relationship between atherosclerosis grade in lower extremities and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly, 2019, 18(9): 656-660.
- [7] 曾隽,欧婕,何云美,等.2型糖尿病血脂血糖和血清胱抑素C水平与下肢血管病变的相关性研究[J].海南医学院学报,2016,22(8):765-767.
ZENG Jun, OU Jie, HE Yunmei, et al. Related research of blood glucose, blood lipid and serum cystatin C level in lower extremities arterial disease in type 2 diabetes[J]. Journal of Hainan Medical University, 2016, 22(8): 765-767.
- [8] 李薪,魏力强.2型糖尿病患者血清中脂蛋白相关磷脂酶A2检测的临床意义[J].现代检验医学杂志,2017,32(6):85-88.
LI Xin, WEI Liqiang. Clinical significance of detection of lipoprotein associated phospholipase A2 in serum of patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(6): 85-88.
- [9] 崔琦,杨春杰,曹贵文,等.血清C肽与2型糖尿病下肢动脉硬化的关系[J].实用医学杂志,2015,31(23):3869-3872.
CUI Qi, YANG Chunjie, CAO Guiwen, et al. Relationship between C-peptide and atherosclerosis in lower extremity in patients with type 2 diabetes[J]. The Journal of Practical Medicine, 2015, 31(23): 3869-3872.
- [10] 金光明,朴莲善.NADPH氧化酶p22phox亚基C242T基因多态性与中国朝鲜族2型糖尿病患者下肢动脉硬化的相关性[J].实用医学杂志,2008,34(15):2510-2513.