

• 论 著 •

血清 Fetuin B 水平与 2 型糖尿病周围神经病变的关系*

陈树鑫¹, 宁 晔^{1△}, 黄永洪², 韩登科³

(1. 中山大学附属中山医院急救中心, 广东中山 528403; 2. 中山市港口医院内科, 广东中山 528447;

3. 中山大学附属中山医院检验医学中心, 广东中山 528403)

摘 要:目的 探讨血清胎球蛋白 B(Fetuin B)水平与 2 型糖尿病周围神经病变(DPN)的关系。方法 选取 2018 年 7 月至 2019 年 3 月中山大学附属中山医院内分泌专科治疗的 82 例 2 型糖尿病(T2DM)患者分为 T2DM 组(46 例)和 DPN 组(36 例)。选取同时期 45 例体检健康者作为对照组。分析 DPN 患者血清 Fetuin B、肝肾功能、血压、血脂、尿酸和同型半胱氨酸(Hcy)水平变化情况。结果 DPN 组的 Fetuin B 水平高于 T2DM 组和对照组, T2DM 组的 Fetuin B 水平高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。DPN 组和 T2DM 组的 Hcy 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。二元 Logistic 回归分析结果显示, Fetuin B、总胆固醇、高密度脂蛋白和 Hcy 是 DPN 的独立危险因素。受试者工作特征(ROC)曲线结果显示, 血清 Fetuin B 在 19.639 ng/mL 时, 具有较好的诊断价值(AUC:0.967, 灵敏度:0.933, 特异度:0.977)。结论 血清中 Fetuin B 升高可能会使 T2DM 患者增加 DPN 的患病风险, 监测血清中 Fetuin B 水平变化情况, 有助于早期发现 DPN 患者。

关键词:胎球蛋白 B; 2 型糖尿病; 周围神经病变

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.24.008

中图法分类号:R587.1

文章编号:1673-4130(2020)24-2974-04

文献标识码:A

Relationship between serum Fetuin B level and diabetic peripheral neuropathy*

CHEN Shuxin¹, NING Ye^{1△}, HUANG Yonghong², HAN Dengke³

(1. Emergency Center, Zhongshan Hospital of Sun Yat-Sun University, Zhongshan,

Guangdong 528403, China; 2. Department of Internal Medicine, Zhongshan Port Hospital, Zhongshan,

Guangdong 528447, China; 3. Laboratory Medicine Center, Zhongshan Hospital of

Sun Yat-Sun University, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

Abstract:Objective To investigate the relationship between serum Fetuin B level and diabetic peripheral neuropathy (DPN). **Methods** From July 2018 to March 2019, a total of 72 type 2 diabetic (T2MD) patients receiving endocrine therapy in Zhongshan Hospital of Sun Yat-Sun University were divided into T2DM group (46 cases) and DPN group (36 cases). Another 45 healthy persons were selected as the control group. Changes of serum Fetuin B, liver and kidney function, blood pressure, blood lipid, uric acid and homocysteine (Hcy) levels in DPN patients were analyzed. **Results** The level of Fetuin B in DPN group was higher than that in T2DM group and control group, the level of Fetuin B in T2DM group was higher than that in control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Hcy levels in DPN group and T2DM group were higher than that in control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Binary logistic regression analysis results showed that Fetuin B, total cholesterol, high density lipoprotein and Hcy were independent risk factors for DPN. Receiver operating characteristic (ROC) curve results showed that serum Fetuin B at 19.639 ng/mL had good diagnostic value (AUC:0.967, sensitivity:0.933, specificity:0.977). **Conclusion** Elevated serum Fetuin B may increase the risk of DPN in patients with T2DM. Monitoring the changes in serum Fetuin B level is helpful for early detection of DPN patients.

Key words: Fetuin B; type 2 diabetes; peripheral neuropathy

* 基金项目:广东省中山市医学科研基金项目(2019J040)。

作者简介:陈树鑫,男,副主任医师,主要从事急诊医学、糖尿病、冠心病方向的研究。△ 通信作者, E-mail:ningye777@qq.com。

本文引用格式:陈树鑫,宁晔,黄永洪,等.血清 Fetuin B 水平与 2 型糖尿病周围神经病变的关系[J].国际检验医学杂志,2020,41(24):

糖尿病周围神经病变(DPN)是2型糖尿病(T2DM)重要的微血管并发症之一,也是T2DM患者主要的致残原因之一。DPN患者主要表现为肢端麻木、感觉减退,病情严重者会出现感染、坏疽、截肢甚至死亡^[1],给患者健康带来极大的威胁。目前研究认为,DPN的发病可能是由多元醇通路激活、代谢紊乱、微循环障碍、氧化应激等因素共同作用的结果,但具体作用机制仍不清楚^[2]。50%以上DPN患者属于无症状DPN,早筛查和干预治疗可明显改善T2DM患者的神经并发症和预后^[3]。胎球蛋白B(Fetuin B)是一种天然的内源性胰岛素受体酪氨酸激酶抑制剂,与胰岛素抵抗、肥胖等糖脂代谢紊乱疾病的发生、发展密切相关^[4]。另外,有研究发现Fetuin B也参与到动脉粥样硬化^[5]、糖尿病肾病^[6]等糖尿病慢性血管并发症中,因此推测,Fetuin B在DPN发生、发展中起到一定的作用。本研究通过分析DPN患者血清中Fetuin B的变化情况,旨在探讨Fetuin B能否成为DPN新的预测指标,为DPN的诊治和预后提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年7月至2019年3月,在中山大学附属中山医院内分泌专科住院治疗的46例T2DM患者作为T2DM组,36例DPN患者作为DPN组。T2DM组中男21例,女25例;年龄26~88岁,平均(60.16±16.75)岁;病史1周至30年。DPN组中男14例,女22例;年龄41~87岁,平均(64.40±16.81)岁;病史2~22年。选取同时期体检健康者45例作为对照组,其中男14例,女31例;年龄32~82岁,平均(46.50±16.27)岁。3组人群年龄、性别、体质量比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。T2DM患者均符合T2DM诊断标准^[7],DPN患者符合DPN的诊断标准^[8],所有研究对象均签署知情同意书并且经过医院伦理委员会审批。糖尿病诊断标准是依据2014年美国糖尿病协会的糖尿病指南诊断标准:患者糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$,或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,或口服葡萄糖耐量试验(OGTT)中2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L,即可诊断。DPN诊断标准是根据2017年中国T2DM治疗指南的诊断标准:(1)诊断T2DM者;(2)诊断T2DM时或后出现神经病变者;(3)临床症状有疼痛、麻木、感觉异常,5项检查中有一项异常者(踝反射、针刺痛觉、震动觉、压力觉和温度觉);(4)无临床症状者,5项检查中任2项异常者。排除标准:其他原因引起的周围神经病变者、恶性肿瘤者、严重肝肾功能异常者、自身免疫性疾病者。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质量,计算体质量指数(BMI)。BMI=体质量/身高²(kg/m²)。

1.2 仪器与试剂 检测生化指标采用罗氏的Cobas8000全自动生化分析仪,试剂、校准品和质控品均来自瑞士罗氏公司,尿素氮(BUN)检测试剂盒的批号为449810,尿酸(UA)检测试剂盒的批号为435392,

三酰甘油(TG)检测试剂盒的批号为438809,总胆固醇(TC)检测试剂盒的批号为480324,高密度脂蛋白(HDL)检测试剂盒的批号为384041,低密度脂蛋白(LDL)检测试剂盒的批号为372984,同型半胱氨酸(Hcy)检测试剂盒的批号为2019120202,检测血清Fetuin B试剂盒来自中国上海江莱生物公司,批号为JL31327。

1.3 方法 采集研究对象静脉血3 mL,用化学发光法检测血清中BUN、UA、TC、TG、HDL、LDL、Hcy水平;采集研究对象静脉血3 mL,分离血清后,置于一70℃冰箱中保存备用,用酶联免疫法检测Fetuin B时,严格按照厂家的说明书进行操作。

1.4 统计学处理 应用SPSS23.0统计软件进行数据处理和统计分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,3组间正态分布的指标采用单因素方差检验,非正态分布的指标采用非参数Kruskal-Wallis检验,诊断价值采用二元Logistic回归分析和受试者工作特征(ROC)曲线分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组研究对象一般临床资料比较 3组研究对象的Fetuin B、BMI、SBP、DBP、BUN、TC、TG、HDL、LDL、UA、Hcy水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。DPN组的Fetuin B水平高于T2DM组和对照组,T2DM组的Fetuin B水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。DPN组、T2DM组的Hcy水平高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 DPN的二元Logistic回归分析 Fetuin B、TC、HDL和Hcy是影响DPN的独立危险因素($P<0.05$)。见表2。

2.3 相关指标对DPN的预测价值分析 将DPN组作为研究对象,建立ROC曲线分析模型,见图1。ROC曲线结果显示,Fetuin B在19.639 ng/mL时,AUC为0.967,灵敏度为0.933,特异度为0.977。Hcy在9.550 μ mol/L时,AUC为0.854,灵敏度为0.667,特异度为0.977。见表3。

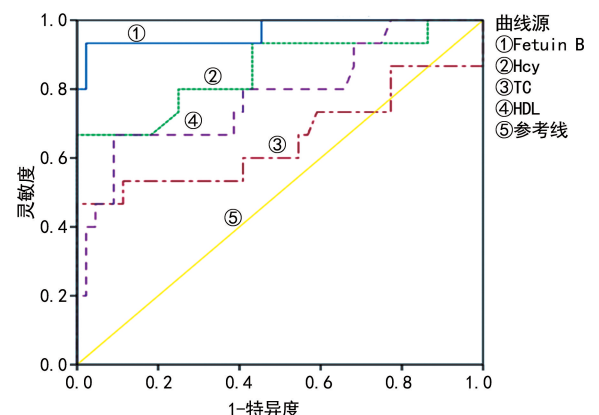


图1 相关指标对DPN预测价值的ROC曲线

表 1 3 组研究对象一般临床资料比较

组别	<i>n</i>	SBP($\bar{x}\pm s$, mm Hg)	HDL($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	LDL($\bar{x}\pm s$, mmol/L)
对照组	45	110.110±6.001	1.474±0.320	2.310±0.455
T2DM 组	46	151.340±24.504 ^a	1.131±0.356 ^a	2.781±1.108 ^a
DPN 组	36	149.110±26.825 ^a	1.103±0.356 ^a	2.678±0.958 ^a
<i>F</i>		53.084	15.177	3.426
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	Fetuin B [$M(P_{25}\sim P_{75})$, ng/mL]	BMI [$M(P_{25}\sim P_{75})$, kg/m ²]	DBP [$M(P_{25}\sim P_{75})$, mm Hg]	BUN [$M(P_{25}\sim P_{75})$, μmol/L]
对照组	45	8.555(6.776~11.028)	23.110(21.328~24.191)	109.500(105.280~114.750)	4.180(3.730~4.960)
T2DM 组	46	9.087(4.714~57.348) ^a	24.496(22.489~27.023) ^a	150.000(136.250~163.750) ^a	6.305(4.300~7.813) ^a
DPN 组	36	46.823(9.375~71.108) ^{ab}	24.610(22.156~27.259) ^a	137.000(124.00~168.50) ^a	5.930(4.965~8.740) ^a
χ^2		19.880	11.410	28.638	30.169
<i>P</i>		<0.001	0.003	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	UA [$M(P_{25}\sim P_{75})$, μmol/L]	TC [$M(P_{25}\sim P_{75})$, mmol/L]	TG [$M(P_{25}\sim P_{75})$, mmol/L]	Hcy [$M(P_{25}\sim P_{75})$, μmol/L]
对照组	45	315.500(238.000~415.000)	4.470(4.160~4.805)	0.995(0.678~1.305)	8.000(6.825~9.125)
T2DM 组	46	331.000(279.780~437.000)	4.940(3.910~5.490)	1.630(0.960~2.040) ^a	11.200(9.800~13.250) ^a
DPN 组	36	417.000(306.000~502.000)	4.870(4.150~5.890) ^a	1.830(2.800~1.080) ^{ab}	10.500(9.150~12.500) ^a
χ^2		8.103	6.682	24.392	24.78
<i>P</i>		0.017	0.035	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与 T2DM 组比较,^b*P*<0.05。

表 2 DPN 的二元 Logistic 回归分析

指标	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	Exp(B)	95%CI
Fetuin B	0.122	0.042	8.289	0.004	1.130	1.040~1.227
TC	0.427	0.204	4.380	0.036	1.533	1.027~2.286
HDL	-6.804	2.718	6.266	0.012	0.001	0.000~0.228
LDL	-3.590	2.014	3.177	0.075	0.028	0.001~1.430
TG	0.772	0.572	1.821	0.177	2.165	0.705~6.649
Hcy	0.994	0.327	9.268	0.002	2.703	1.425~5.127

表 3 DPN 患者 Fetuin B 的 ROC 曲线分析结果

指标	AUC	<i>SE</i>	<i>P</i>	95%CI	灵敏度	特异度	截断值
Fetuin B	0.967	0.030	<0.001	0.907~0.987	0.933	0.977	19.639 ng/mL
Hcy	0.854	0.067	<0.001	0.723~0.984	0.667	0.977	9.550 μmol/L
TC	0.654	0.102	0.077	0.454~0.853	0.467	0.954	5.285 mmol/L
HDL	0.780	0.076	0.001	0.631~0.930	0.667	0.909	1.165 mmol/L

3 讨 论

T2DM 是以胰岛素抵抗为特征的一类代谢性疾病,长期的高糖毒性导致各种慢性并发症发生,DPN 是 T2DM 常见的慢性微血管并发症之一,严重影响患者的生活质量。DPN 是患者出现自主神经、感觉神经和运动神经等周围神经功能障碍,表现为疼痛感、灼烧感和麻木感等异常感觉。目前,临床上以控制血糖、血脂和血压等治疗为主,但是仍然有部分血糖、血脂和血压控制理想的 T2DM 患者,随着病情发展,仍然会发生周围神经病变,若治疗不及时或治疗不当,

患者极有可能出现全身神经损伤甚至坏死,致残率高,因此,选择理想的早期筛查指标,对早诊断、早治疗、促进良好预后具有重要意义。

T2DM 患者长期处于高血糖状态,细胞内堆积大量的山梨醇,神经组织减少对肌醇的摄取,同时,钠-钾 ATP 酶活性降低,引起神经细胞变性、肿胀,加上血管内脂类大量沉积,血管基底膜增厚,神经传导减慢,导致周围神经微血管发生病变。此外,DPN 血管基底膜增厚,使血管管腔变窄,血流减慢,致使神经缺血、缺氧加重,形成恶性循环^[9-10]。Hcy 是一种反应性微血

管损伤性的氨基酸,通过氧化应激反应、一氧化氮途径和动脉粥样硬化病变对微血管内皮细胞造成损伤,加重神经病变。本研究结果显示,DPN 组 Hcy 水平高于 T2DM 组和对照组,随着 DPN 病情发展,Hcy 水平呈逐渐升高的趋势,这与罗一青等^[11]研究结果相一致。本研究二元 Logistic 回归分析结果显示,Hcy 是 DPN 的独立危险因素,这与杨毅等^[12]研究结果中,Hcy 与胰岛素水平呈负相关,与神经传导异常相关相似。因此,随着血清 Hcy 水平的升高,DPN 的发生率也会逐渐升高。研究表明,糖脂代谢异常共同造成周围神经功能障碍^[12-13]。本研究结果显示,DPN 组 HDL 水平低于 T2DM 组和对照组,且 HDL 是 DPN 的独立危险因素,在 DPN 诊断中有一定的诊断意义,这与以往研究结果相一致^[14-16]。目前,有研究表明,高尿酸血症会使 T2DM 患者周围神经损伤,DPN 组 UA 水平高于非 DPN 组^[16],但是本研究结果得出不一致的结果,可能是由于本研究对象不同,研究对象的年龄和病史跨度较大导致。

Fetuin B 是胎球蛋白家族中第二位被发现的成员,与代谢综合征遗传易感基因具有相同位点,在 T2DM 及其并发症中起到重要的调节作用。本研究结果显示,DPN 组血清 Fetuin B 水平高于 T2DM 组和对照组,随着 DPN 病情发展,血清 Fetuin B 水平呈逐渐升高的趋势。另外,本研究结果发现,血清 Fetuin B 是 DPN 的独立危险因素,ROC 曲线分析结果显示,血清 Fetuin B 在 DPN 诊断价值较高,这与 LI 等^[4]的研究结果相似。LI 等^[4]研究结果提示,血清 Fetuin B 水平升高,T2DM 患者动脉粥样硬化的发生率也升高。KRALISCH 等^[17]发现,糖尿病肾病患者血清 Fetuin B 水平高于对照组,而 T2DM 肾衰竭患者血清 Fetuin B 水平高于非 T2DM 肾衰竭患者。因此,血清 Fetuin B 水平升高,可促进 T2DM 患者发生周围神经病变。

4 结 论

Fetuin B 在 DPN 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 DPN 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,为单中心的临床研究,并且没有从具体病理生理机制做进一步研究,接下来,需结合基础实验研究、大规模临床试验,进一步阐明 Fetuin B 在 DPN 的作用机制。

参考文献

[1] 杨晓瑞,向茜.维生素 D 在 2 型糖尿病周围神经病变中的作用机制[J/CD].中华肥胖与代谢病电子杂志,2019,5(2):100-103.
[2] 喻昆林,范佳双,刘书言.血清铁蛋白与 2 型糖尿病周围

神经病变的相关性分析[J].中国现代医学杂志,2018,28(27):98-102.
[3] American Diabetes Association. Microvascular complications and footcare: standards of medical care in diabetes-2018[J]. Diabetes Care, 2018, 41(S1): S105-S118.
[4] LI Z, LIU C, SHI X, et al. Common genetic variants in the FETUB locus, genetically predicted Fetuin-B levels, and risk of insulin resistance in obese Chinese adults[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(50): e9234.
[5] LI Z, HE C, LIU Y, et al. Association of Fetuin-B with subclinical atherosclerosis in obese chinese adults[J]. J Atheroscler Thromb, 2019, 27(5): 126-130.
[6] LIN M, LIU C, LIU Y, et al. Fetuin-B links nonalcoholic fatty liver disease to chronic kidney disease in obese chinese adults: a cross-sectional study[J]. Ann Nutr Metab, 2019, 74(4): 287-295.
[7] 贾嘉,孟岩,张黎黎,等.2 型糖尿病患者静态平衡功能的分析[J].首都医科大学学报,2019,40(1):6-10.
[8] 徐季超,胡皓璐,丁薇.2 型糖尿病老年患者血清维生素 D 水平与周围神经病变的关系[J].上海交通大学学报(医学版),2017,37(5):684-688.
[9] 黄金重,黄文锋,林红坤,等.小牛血清去蛋白提取物联合甲钴胺治疗糖尿病周围神经病变的临床观察[J].临床和实验医学杂志,2017,16(15):1499-1502.
[10] 钱云龙.腺苷钴胺治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对神经传导速度的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(4):447-448.
[11] 罗一青,李娜,圈启芳,等.老年 2 型糖尿病伴周围神经病变患者 IL-1 β 、Hcy、Cys-C、HbA1c 水平研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(12):1425-1428.
[12] 杨毅,李蓬秋,鲜杨,等.2 型糖尿病周围神经病变与血清同型半胱氨酸的相关性分析[J].西南军医,2019,21(3):201-204.
[13] 金明月,李国姣,郭妍,等.同型半胱氨酸及血清胱抑素 C 与糖尿病周围神经病变的相关性[J].实用医学杂志,2018,34(8):1227-1230.
[14] 宋娜,苏东峰,高宇,等.氧化应激及免疫炎症相关指标与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性分析[J].实用预防医学,2019,26(5):626-629.
[15] 魏剑芬,吴乃君,陈冬,等.糖尿病周围神经病变患者血清铁蛋白与氧化应激反应的相关性[J].广东医学,2014,35(18):2887-2889.
[16] 孙艳,张莉,吴智勇,等.住院 2 型糖尿病合并周围神经病变患者临床指标及肌电图特点分析[J].安徽医科大学学报,2019,54(7):1118-1122.
[17] KRALISCH S, HOFFMANN A, KLOTING N, et al. The novel adipokine/hepatokine Fetuin B in severe human and murine diabetic kidney disease[J]. Diabetes Metab, 2017, 43(5):465-468.