

• 论 著 •

## 血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 与 T1DM 患儿糖脂代谢、骨代谢及微血管病变的关系研究<sup>\*</sup>

关小宁<sup>1</sup>, 王立华<sup>1△</sup>, 胡丽敏<sup>1</sup>, 任晋峰<sup>1</sup>, 李旺叶<sup>2</sup>, 吴 静<sup>3</sup>, 杨香芬<sup>4</sup>

1. 邯郸市中心医院儿科二病区, 河北邯郸 056008; 2. 邢台市中医院中医儿科, 河北邢台 054000;  
3. 保定市第一中心医院儿科, 河北保定 071030; 4. 邯郸市妇幼保健院儿科, 河北邯郸 056001

**摘 要:**目的 探讨血清胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)与 1 型糖尿病(T1DM)患儿糖脂代谢、骨代谢指标及微血管病变(MC)的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 2 月邯郸市中心医院、邢台市中医院、保定市第一中心医院及邯郸市妇幼保健院收治的 T1DM 患儿 211 例(T1DM 组), 根据 1 年内是否并发 MC 分为 MC 组(63 例)和非 MC 组(148 例), 另选取同期 108 例体检健康儿童作为对照组。检测血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 水平和糖脂代谢指标[空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白(HbA1c)、稳态模型评估的胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]及骨代谢指标[骨特异性碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(OST)、I 型胶原交联 C-末端肽(CTX)]。通过 Pearson、Spearman 相关性分析 T1DM 患儿血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 与糖脂代谢、骨代谢指标的相关性。以 T1DM 患儿并发 MC 为因变量, 建立多因素非条件 Logistic 回归模型确定其影响因素, 并绘制受试者工作特征曲线评价血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 对 MC 的预测价值。结果 T1DM 组血清 GLP-1、FINS、HDL-C、BALP、OST、CTX 水平低于对照组, MCP-1、IGFBP-3、FPG、HbA1c、HOMA-IR、TG、LDL-C 水平高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。T1DM 患儿血清 GLP-1 与 FPG、HbA1c、HOMA-IR、TG、LDL-C 呈负相关, 与 FINS、HDL-C、BALP、OST、CTX 呈正相关( $P < 0.05$ ); MCP-1、IGFBP-3 与 FPG、HbA1c、HOMA-IR、TG、LDL-C 呈正相关, 与 FINS、HDL-C、BALP、OST、CTX 呈负相关( $P < 0.05$ )。随访 1 年, 211 例 T1DM 患儿 MC 发生率为 29.86%(63/211)。HbA1c、HOMA-IR、LDL-C、MCP-1 和 IGFBP-3 升高是 T1DM 患儿并发 MC 的独立危险因素, GLP-1 升高为独立保护因素( $P < 0.05$ )。血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 联合预测 T1DM 患儿并发 MC 的曲线下面积 0.919, 大于血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 单独预测的 0.781、0.788、0.794( $P < 0.05$ )。结论 血清 GLP-1 水平降低和 MCP-1、IGFBP-3 水平升高与 T1DM 患儿糖脂代谢、骨代谢紊乱和并发 MC 有关, 血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 联合应用对 T1DM 患儿并发 MC 的预测价值良好。

**关键词:** 1 型糖尿病; 胰高血糖素样肽-1; 单核细胞趋化蛋白-1; 胰岛素样生长因子结合蛋白-3

**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.14.007

**中图法分类号:** R725.8

**文章编号:** 1673-4130(2025)14-1702-07

**文献标志码:** A

### Study on the relationship between serum GLP-1, MCP-1, IGFBP-3 and glycolipid metabolism, bone metabolism and microvascular complications in children with T1DM<sup>\*</sup>

GUAN Xiaoning<sup>1</sup>, WANG Lihua<sup>1△</sup>, HU Limin<sup>1</sup>, REN Jinfeng<sup>1</sup>, LI Wangye<sup>2</sup>, WU Jing<sup>3</sup>, YANG Xiangfen<sup>4</sup>

1. Second Ward of Pediatrics, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056008, China;  
2. Department of Traditional Chinese Medicine Pediatrics, Xingtai Traditional Chinese Medicine Hospital, Xingtai, Hebei 054000, China; 3. Department of Pediatrics, Baoding First Central Hospital, Baoding, Hebei 071030, China; 4. Department of Pediatrics, Handan Maternal and Child Health Hospital, Handan, Hebei 056001, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between serum glucagon-like peptide-1 (GLP-1), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) and glycolipid metabolism, bone metabolism and microvascular complications (MC) in children with type 1 diabetes mellitus (T1DM). **Methods** A total of 211 children with T1DM (T1DM group) admitted to Handan Central Hospital, Xingtai Traditional Chinese Medicine Hospital, Baoding First Central Hospital and Handan Ma-

<sup>\*</sup> 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划(20242351)。

作者简介: 关小宁, 女, 主治医师, 主要从事小儿内科研究。△ 通信作者, E-mail: 18131093397@163.com。

ternal and Child Health Hospital from January 2021 to February 2023 were selected, patients were divided into MC group (63 cases) and non-MC group (148 cases) according to whether MC was complicated within 1 year, and 108 healthy children who underwent physical examination during the same period were selected as control group. The levels of serum GLP-1, MCP-1, IGFBP-3 and glucose and lipid metabolism indexes [fasting plasma glucose (FPG), fasting insulin (FINS), glycosylated hemoglobin (HbA1c), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)] and bone metabolism indexes [bone specific alkaline phosphatase (BALP), osteocalcin (OST), type I collagen cross-linked C-terminal peptide (CTX)] were detected. The correlation between serum GLP-1, MCP-1, IGFBP-3 and glucose and lipid metabolism, bone metabolism in children with T1DM were analyzed by Pearson and Spearman correlation coefficient. Taking MC in children with T1DM as the dependent variable, the influencing factors were determined by multivariate unconditional Logistic regression model, and the predictive value of serum GLP-1, MCP-1 and IGFBP-3 for MC were analyzed by receiver operating characteristic curve. **Results** The levels of serum GLP-1, FINS, HDL-C, BALP, OST and CTX in the T1DM group were lower than those in the control group, while the levels of MCP-1, IGFBP-3, FPG, HbA1c, HOMA-IR, TG and LDL-C in the T1DM group were higher than those in the control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Serum GLP-1 in children with T1DM was negatively correlated with FPG, HbA1c, HOMA-IR, TG and LDL-C, and positively correlated with FINS, HDL-C, BALP, OST and CTX ( $P < 0.05$ ). MCP-1 and IGFBP-3 were positively correlated with FPG, HbA1c, HOMA-IR, TG and LDL-C, and negatively correlated with FINS, HDL-C, BALP, OST and CTX ( $P < 0.05$ ). Follow-up for 1 year, the incidence of MC in 211 children with T1DM was 29.86% (63/211). Elevated HbA1c, HOMA-IR, LDL-C, MCP-1 and IGFBP-3 were independent risk factors for MC in children with T1DM, and elevated GLP-1 was an independent protective factor ( $P < 0.05$ ). The area under the curve of serum GLP-1, MCP-1 and IGFBP-3 combined to predict MC in children with T1DM was 0.919, which was greater than 0.781, 0.788 and 0.794 predicted by serum GLP-1, MCP-1 and IGFBP-3 alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The decrease of serum GLP-1 level and the increase of MCP-1 and IGFBP-3 levels are related to glycolipid metabolism, bone metabolism disorder and MC in children with T1DM, the combined application of serum GLP-1, MCP-1 and IGFBP-3 has a good predictive value for MC in children with T1DM.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus; glucagon-like peptide-1; monocyte chemotactic protein-1; insulin-like growth factor binding protein-3

1 型糖尿病(T1DM)是儿童时期最常见的糖尿病类型,尽管我国是全球 T1DM 发病率较低的国家,但近 20 年来我国 <15 岁人群 T1DM 发病率增加了 4 倍,儿童 T1DM 疾病负担仍然较高,已成为危害儿童健康的重大内分泌疾病<sup>[1-2]</sup>。T1DM 长期糖脂代谢紊乱可损害骨代谢导致患儿生长发育障碍,并通过损害微血管功能引发多种微血管病变(MC),导致多种器官损害<sup>[3-4]</sup>。研究表明,胰岛素绝对缺乏、胰岛素抵抗(IR)和炎症反应参与 T1DM 发生、发展<sup>[1,5]</sup>。胰高血糖素样肽-1(GLP-1)是一种促胰岛素,通过增强胰岛素分泌而发挥改善糖脂代谢、骨代谢和抗 IR 等作用<sup>[6-7]</sup>。据报道,T1DM 小鼠血清 GLP-1 水平显著降低<sup>[8]</sup>。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是一种趋化因子,能结合趋化因子受体促进炎症发生发展<sup>[9]</sup>。据报道,青少年、成人 T1DM 患者血清 MCP-1 水平升高<sup>[10]</sup>。胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGFBP-3)是一种分泌蛋白,通过结合胰岛素样生长因子(IGF)发挥抑制骨代谢、胰岛素分泌和促进 IR 等作用<sup>[11]</sup>。

D'ADDIO 等<sup>[12]</sup>研究发现 T1DM 患者外周血 IGFBP-3 水平升高。本研究探讨血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 与 T1DM 患儿糖脂代谢、骨代谢及 MC 的关系,旨在为 T1DM 患儿临床诊疗提供科学依据。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 2 月邯郸市中心医院、邢台市中医院、保定市第一中心医院及邯郸市妇幼保健医院收治的 T1DM 患儿 211 例作为 T1DM 组,符合文献[4]诊断标准;年龄 3~14 岁,平均 $(8.53 \pm 2.66)$ 岁;女 89 例、男 122 例。纳入标准:(1)临床资料完整;(2)年龄 $\leq 14$ 岁;(3)初次确诊为 T1DM。排除标准:(1)恶性肿瘤;(2)合并其他代谢疾病;(3)近 3 个月内感染或使用免疫抑制剂、维生素制剂;(4)合并系统性红斑狼疮、银屑病等自身免疫性疾病;(5)糖尿病急性并发症;(6)合并严重心肝肾等脏器功能损害;(7)先天性发育异常;(8)骨关节损伤、骨关节感染等骨疾病或近期骨折;(9)拒绝随访。

另选取同期 108 例体检健康儿童作为对照组, 年龄 5~14 岁, 平均  $(8.47 \pm 2.52)$  岁, 女 45 例、男 63 例。两组年龄、性别比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经邯郸市中心医院伦理委员会批准[伦(审)K202101-12], 患儿家属知情并同意参与本研究。

## 1.2 方法

**1.2.1 血清标本收集** 分别收集 T1DM 患儿入院次日和健康儿童体检时 3 mL 空腹静脉血,  $3\,000 \times g$  离心(半径 10 cm)25 min, 取上层血清保存至  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱中。

**1.2.2 血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 水平检测** 使用武汉恒意赛生物科技有限公司提供的人 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(货号: ELK5474、ELK5252、ELK1139)检测血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 水平。在 96 孔板中涂覆抗 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 抗体, 并加入血清样品和标准品。经过孵育后, 洗涤孔板以去除未结合物。然后加入二抗形成 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 抗体和二抗的复合物。再次洗板, 加入底物产生显色反应。停止反应后, 使用酶标仪测量吸光度, 根据标准曲线计算出 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 水平。

**1.2.3 糖脂代谢指标检测** 使用迈瑞 Mindray 全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, 型号: BS-240)检测空腹血糖(FPG, 葡萄糖氧化酶法)、空腹胰岛素(FINS, 化学发光免疫分析法)和血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 均采用酶法], 计算稳态模型评估的 IR 指数( $\text{HOMA-IR} = \text{FPG}(\text{mmol/L}) \times \text{空腹胰岛素}(\mu\text{U/mL}) / 22.5$ )。使用全自动糖化血红蛋白分析仪(上海东曹生物科技有限公司, 型号: HLC-723G11)检测糖化血红蛋白(HbA1c, 离子交换高效液相色谱法)。

**1.2.4 骨代谢指标检测** 采用 ELISA 检测骨代谢指标, 包括骨特异性碱性磷酸酶(BALP, 上海古朵生物科技有限公司, 货号: GD-SX0822)、骨钙素(OST, 温州科森生物科技有限公司, 货号: KM091194)、I 型胶原交联 C-末端肽(CTX, 上海晶抗生物工程有限公司, 货号: JK-ELISA-01679)。

**1.3 MC 诊断** T1DM 患儿均按照文献[4]进行相关治疗, 通过电话、门诊、微信等随访 1 年, 根据是否发生 MC(糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病神经病变)分为 MC 组和非 MC 组, 各项 MC 符合文献[4]诊断标准。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据处理, 正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较行  $t$  检验, 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较行  $\chi^2$  检验; 非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表

示, 组间比较行曼惠特尼  $U$  检验; Pearson、Spearman 相关性分析 T1DM 患儿血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 与糖脂代谢、骨代谢指标的相关性; 以 T1DM 患儿并发 MC 为因变量, 建立多因素非条件 Logistic 回归模型确定其影响因素; 使用 MedCalc19.3.1 软件绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 评价血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 对 MC 的预测价值, Delong 检验比较血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 单独与联合预测的曲线下面积(AUC)。检验水准设定为  $\alpha = 0.05$ 。  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 和糖脂代谢、骨代谢指标比较** T1DM 组血清 GLP-1、FINS、HDL-C、BALP、OST、CTX 水平低于对照组, MCP-1、IGFBP-3、FPG、HbA1c、HOMA-IR、TG、LDL-C 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 T1DM 患儿血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 与糖脂代谢、骨代谢指标的相关性** Pearson、Spearman 相关性分析结果显示, T1DM 患儿血清 GLP-1 与 FPG、HbA1c、HOMA-IR、TG、LDL-C 呈负相关, 与 FINS、HDL-C、BALP、OST、CTX 呈正相关 ( $P < 0.05$ ); MCP-1、IGFBP-3 与 FPG、HbA1c、HOMA-IR、TG、LDL-C 呈正相关, 与 FINS、HDL-C、BALP、OST、CTX 呈负相关 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 T1DM 患儿并发 MC 的单因素分析** 随访 1 年, 211 例 T1DM 患儿有 63 例并发 MC, 其中糖尿病肾病 28 例、糖尿病视网膜病变 25 例、糖尿病神经病变 10 例, MC 发生率为 29.86% (63/211)。单因素分析显示, FINS、HbA1c、HOMA-IR、LDL-C、GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 与 T1DM 患儿并发 MC 有关 ( $P < 0.05$ ), 性别、年龄、FPG、TC、TG、HDL-C、BALP、OST、CTX 与 T1DM 患儿并发 MC 无关 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

**2.4 T1DM 患儿并发 MC 的多因素非条件 Logistic 回归分析** 以 T1DM 患儿并发 MC(是/否 = 1/0)为因变量, 表 3 有差异项目[HbA1c、HOMA-IR、LDL-C、GLP-1、MCP-1、IGFBP-3(均原值录入, FINS 与 HOMA-IR 为衍生关系, 故不纳入)]为自变量, 建立多因素非条件 Logistic 回归模型。结果显示, HbA1c、HOMA-IR、LDL-C、MCP-1 和 IGFBP-3 升高是 T1DM 患儿并发 MC 的独立危险因素, GLP-1 升高为独立保护因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.5 血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 预测 T1DM 患儿并发 MC 的 ROC 曲线分析** 通过 Logistic 回归拟合血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 联合预测 T1DM 患儿并发 MC 的概率 [ $\text{Logit}(P) = 6.527 - 0.099 \times \text{GLP-1} + 0.011 \times \text{MCP-1} + 0.002 \times \text{IGFBP-3}$ ]。ROC 曲线分析结果显示, 血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 联

合预测 T1DM 患儿并发 MC 的 AUC 为 0.919,大于 0.788、0.794( $Z=4.781$ 、 $5.198$ 、 $4.539$ , $P<0.001$ )。血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 单独预测的 0.781、见表 5 和图 1。

表 1 2 组血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 和糖脂代谢、骨代谢指标比较[ $\bar{x}\pm s$  或  $M(P_{25},P_{75})$ ]

| 项目             | T1DM 组( $n=211$ )     | 对照组( $n=108$ )        | $t/U$   | $P$    |
|----------------|-----------------------|-----------------------|---------|--------|
| GLP-1(ng/mL)   | 0.59±0.15             | 0.80±0.24             | −8.189  | <0.001 |
| MCP-1(pg/mL)   | 392.79±132.86         | 268.80±101.74         | 9.255   | <0.001 |
| IGFBP-3(ng/mL) | 4 982.47±862.12       | 4 137.26±647.65       | 9.821   | <0.001 |
| FPG(mmol/L)    | 8.10(6.57,10.12)      | 5.25(4.80,5.52)       | −11.665 | <0.001 |
| FINS(mIU/L)    | 8.20±2.20             | 13.22±3.20            | −14.637 | <0.001 |
| HbA1c(%)       | 7.91±1.53             | 4.82±0.66             | 25.092  | <0.001 |
| HOMA-IR        | 2.05±0.40             | 1.14±0.21             | 26.289  | <0.001 |
| TC(mmol/L)     | 4.73±1.10             | 4.47±1.21             | 1.890   | 0.060  |
| TG(mmol/L)     | 1.59±0.51             | 1.37±0.21             | 5.448   | <0.001 |
| HDL-C(mmol/L)  | 1.04±0.47             | 1.40±0.66             | −5.051  | <0.001 |
| LDL-C(mmol/L)  | 2.99±0.59             | 2.64±0.18             | 7.997   | <0.001 |
| BALP(U/L)      | 345.77(267.47,516.17) | 464.57(369.77,522.25) | −7.076  | <0.001 |
| OST(ng/mL)     | 14.66±4.16            | 18.26±3.77            | −7.538  | <0.001 |
| CTX(ng/mL)     | 69.64(38.76,114.89)   | 116.44(79.79,166.80)  | −6.665  | <0.001 |

表 2 T1DM 患儿血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 与糖脂代谢、骨代谢指标的相关性

| 指标      | GLP-1   |        | MCP-1   |        | IGFBP-3 |        |
|---------|---------|--------|---------|--------|---------|--------|
|         | $r/r_s$ | $P$    | $r/r_s$ | $P$    | $r/r_s$ | $P$    |
| FPG     | −0.451* | <0.001 | 0.326*  | <0.001 | 0.435*  | <0.001 |
| FINS    | 0.488   | <0.001 | −0.371  | <0.001 | −0.483  | <0.001 |
| HbA1c   | −0.534  | <0.001 | 0.495   | <0.001 | 0.520   | <0.001 |
| HOMA-IR | −0.612  | <0.001 | 0.554   | <0.001 | 0.641   | <0.001 |
| TC      | −0.092  | 0.099  | 0.081   | 0.148  | 0.104   | 0.065  |
| TG      | −0.420  | <0.001 | 0.356   | <0.001 | 0.425   | <0.001 |
| HDL-C   | 0.474   | <0.001 | −0.383  | <0.001 | −0.447  | <0.001 |
| LDL-C   | −0.523  | <0.001 | 0.446   | <0.001 | 0.490   | <0.001 |
| BALP    | 0.598*  | <0.001 | −0.446  | <0.001 | −0.569  | <0.001 |
| OST     | 0.587   | <0.001 | −0.415* | <0.001 | −0.532* | <0.001 |
| CTX     | 0.543*  | <0.001 | −0.449* | <0.001 | −0.598* | <0.001 |

注：\* 为 Spearman 相关性分析, $r_s$  为 Spearman 秩相关系数。

表 3 T1DM 患儿并发 MC 的单因素分析[ $n(\%)$  或  $\bar{x}\pm s$  或  $M(P_{25},P_{75})$ ]

| 项目          | MC 组( $n=63$ )   | 非 MC 组( $n=148$ ) | $\chi^2/t/U$ | $P$    |
|-------------|------------------|-------------------|--------------|--------|
| 性别          |                  |                   | 0.230        | 0.632  |
| 男           | 38(60.32)        | 84(56.76)         |              |        |
| 女           | 25(39.68)        | 64(43.24)         |              |        |
| 年龄(岁)       | 8.75±2.83        | 8.43±2.59         | 0.782        | 0.435  |
| FPG(mmol/L) | 8.80(7.15,10.54) | 7.92(6.19,10.00)  | −1.942       | 0.052  |
| FINS(mIU/L) | 7.55±2.25        | 8.48±2.12         | −2.856       | 0.005  |
| HbA1c(%)    | 8.60±1.46        | 7.61±1.47         | 4.521        | <0.001 |
| HOMA-IR     | 2.26±0.37        | 1.96±0.38         | 5.251        | <0.001 |



续表 3 T1DM 患儿并发 MC 的单因素分析[ $n(\%)$ 或  $\bar{x}\pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

| 项目             | MC 组( $n=63$ )        | 非 MC 组( $n=148$ )     | $\chi^2/t/U$ | $P$    |
|----------------|-----------------------|-----------------------|--------------|--------|
| TC(mmol/L)     | 4.91±1.18             | 4.65±1.07             | 1.573        | 0.117  |
| TG(mmol/L)     | 1.69±0.47             | 1.55±0.52             | 1.822        | 0.070  |
| HDL-C(mmol/L)  | 0.91±0.47             | 1.10±0.46             | -2.758       | 0.006  |
| LDL-C(mmol/L)  | 1.08±0.46             | 0.75±0.50             | 4.491        | <0.001 |
| BALP(U/L)      | 334.88(252.00,391.31) | 350.81(273.66,431.27) | -1.902       | 0.057  |
| OST(ng/mL)     | 13.85±4.46            | 15.01±3.99            | -1.857       | 0.065  |
| CTX(ng/mL)     | 59.92(37.55,91.78)    | 75.53(39.43,124.80)   | -1.832       | 0.067  |
| GLP-1(ng/mL)   | 0.49±0.12             | 0.63±0.13             | -7.452       | <0.001 |
| MCP-1(pg/mL)   | 489.52±124.98         | 351.62±113.62         | 7.828        | <0.001 |
| IGFBP-3(ng/mL) | 5 630.90±811.22       | 4 706.45±726.18       | 8.167        | <0.001 |

表 4 T1DM 患儿并发 MC 的多因素非条件 Logistic 回归分析

| 变量         | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | $P$    | OR    | 95%CI       |
|------------|---------|-------|---------------|--------|-------|-------------|
| HbA1c 升高   | 0.791   | 0.227 | 12.132        | <0.001 | 2.205 | 1.413~3.441 |
| HOMA-IR 升高 | 0.427   | 0.179 | 5.708         | 0.017  | 1.533 | 1.080~2.176 |
| LDL-C 升高   | 0.358   | 0.120 | 8.897         | 0.003  | 1.431 | 1.131~1.811 |
| GLP-1 升高   | -0.099  | 0.027 | 13.362        | <0.001 | 0.906 | 0.859~0.955 |
| MCP-1 升高   | 0.011   | 0.003 | 12.677        | <0.001 | 1.011 | 1.005~1.017 |
| IGFBP-3 升高 | 0.002   | 0.000 | 13.468        | <0.001 | 1.002 | 1.001~1.003 |

表 5 血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 预测 T1DM 患儿并发 MC 的价值

| 指标      | AUC   | 95%CI       | $P$    | 截断值            | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 约登指数  |
|---------|-------|-------------|--------|----------------|--------|--------|-------|
| GLP-1   | 0.781 | 0.719~0.834 | <0.001 | 0.50 ng/mL     | 57.14  | 83.78  | 0.409 |
| MCP-1   | 0.788 | 0.726~0.841 | <0.001 | 362.05 pg/mL   | 85.71  | 57.43  | 0.432 |
| IGFBP-3 | 0.794 | 0.733~0.846 | <0.001 | 4 774.40 ng/mL | 87.30  | 59.46  | 0.468 |
| 三者联合    | 0.919 | 0.874~0.952 | <0.001 | 0.25           | 90.48  | 79.05  | 0.695 |

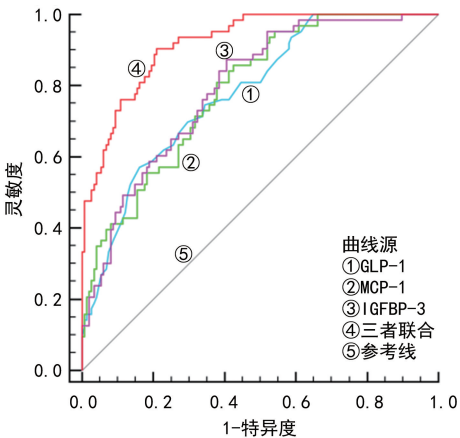


图 1 血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 预测 T1DM 患儿并发 MC 的 ROC 曲线

3 讨 论

T1DM 通常于儿童或青少年时期发病,儿童 T1DM 由于器官发育不完善和血糖总体控制欠佳,极易在脂质代谢紊乱条件下出现多个器官 MC,是导致

T1DM 患儿预期寿命缩短的首要原因<sup>[4]</sup>。骨骼作为内分泌组织,T1DM 引起的胰岛素绝对缺乏也会影响骨代谢,破坏骨形成与骨吸收平衡而影响患儿生长发育,导致生长抑制、骨骼发育异常、骨龄滞后和骨折风险增加<sup>[13]</sup>。因此,寻找能准确反映 T1DM 患儿糖脂代谢、骨代谢和 MC 的生物标志物,对指导患儿临床个体化防治,改善其生长发育和长期预后的意义重大。

胰岛素绝对缺乏是 T1DM 发病的核心机制,T1DM 因胰岛  $\beta$  细胞损伤引起胰岛素绝对缺乏,无法将血糖有效地转运到细胞内,持续高血糖可降低细胞对胰岛素的敏感性而引发 IR,进一步增强机体糖脂代谢紊乱,通过炎症、氧化应激、细胞凋亡等途径引起肾脏、视网膜、周围神经等微血管损伤,导致 MC 发生<sup>[1]</sup>。GLP-1 能结合并激活 GLP-1 受体(GLP-1R),以葡萄糖依赖方式抑制胰高糖素(一种由胰腺  $\alpha$  细胞分泌的促血糖升高激素)分泌并增强胰岛素分泌,从

而发挥降低血糖和改善 IR 的作用<sup>[14]</sup>。肥胖小鼠模型中,使用 GLP-1R 激动剂上调 GLP-1 表达,能改善小鼠血糖和脂质代谢,而敲除 GLP-1R 阻断 GLP-1/GLP-1R 信号会加剧糖脂代谢紊乱和促进 IR<sup>[15]</sup>。小鼠胰岛  $\beta$  细胞破坏模型中,下调 GLP-1 能降低胰岛  $\beta$  细胞的增殖效应,导致  $\beta$  细胞破坏<sup>[16]</sup>。基于 GLP-1/GLP-1R 信号重要的胰岛素分泌作用,近年来大量研究证实 GLP-1R 激动剂可以改善糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病神经病变的进展,机制与增强胰岛素分泌,降低持续糖脂代谢紊乱诱导的炎症反应、氧化应激和细胞凋亡有关<sup>[17]</sup>。同时有实验指出, GLP-1R 激动剂能促进小鼠胚胎成骨细胞前体细胞增殖和向成骨细胞分化<sup>[18]</sup>。本研究结果显示, T1DM 患儿血清 GLP-1 水平降低,与糖脂代谢、骨代谢指标相关, GLP-1 升高为并发 MC 的独立保护因素,分析原因为 GLP-1 能结合 GLP-1R 减少胰高糖素释放和增加胰岛素分泌,降低肝糖原分解和葡萄糖生成,并通过调节环磷酸腺苷/蛋白激酶 A、细胞外信号相关激酶等信号通路,促进胰岛  $\beta$  细胞增殖、分化和存活,进而发挥改善糖脂代谢、骨代谢和降低 MC 风险的作用<sup>[19]</sup>。同时, GLP-1 还能结合骨细胞、成骨细胞、破骨细胞上的 GLP-1R,促进成骨细胞增殖和存活以增强骨形成,进而改善骨代谢<sup>[20]</sup>。此外, GLP-1/GLP-1R 还具有延缓胃排空和抑制食欲的作用,血清 GLP-1 水平越高的患儿可以更好地减缓血糖吸收(胃排空)和降低血糖摄入(减少进食),避免血糖持续升高对微血管的损伤,进而降低 MC 风险<sup>[6,14]</sup>。

MCP-1/C-C 基序趋化因子配体 2 是一种由巨噬细胞、内皮细胞、平滑肌细胞、纤维细胞等多种细胞产生的趋化因子,能通过 G 蛋白偶联受体结合 C-C 基序趋化因子受体(CCR)A/B/2/7/8/12/13,吸引单核细胞至炎症部位以促进炎症发生发展<sup>[9]</sup>。实验显示, MCP-1 在糖尿病动物模型的胰岛  $\beta$  细胞中高度表达,与血管紧张素 II 激活 MCP-1 启动子有关<sup>[21]</sup>;敲除 MCP-1 可以促进胰岛  $\beta$  细胞增殖和胰岛素分泌,并改善糖代谢紊乱<sup>[22]</sup>。在糖尿病肾病模型中,下调 MCP-1 也能改善高葡萄糖诱导的糖尿病肾损伤<sup>[23]</sup>。这些实验说明 MCP-1 参与糖尿病过程。同时有学者报道,血清 MCP-1 水平升高是儿童糖皮质激素性骨质疏松病的独立危险因素<sup>[24]</sup>。本研究结果显示, T1DM 患儿血清 MCP-1 水平升高,与糖脂代谢、骨代谢指标相关,也是并发 MC 的独立危险因素,血清 MCP-1 水平升高能结合 CCRA/B/2/7/8/12/13 趋化更多的单核细胞至胰岛  $\beta$  细胞,加剧  $\beta$  细胞功能损伤和减少胰岛素分泌,影响糖脂代谢、骨代谢和增加 MC 风险。同时, MCP-1 介导的炎症反应也能干扰成骨细胞分化和功能,抑制骨髓间充质干细胞向成骨细胞分化的能

力,增强破骨细胞的活性,破坏骨形成与骨吸收平衡而引起骨代谢紊乱。

IGFBP-3 是由肝脏合成的 IGF 相关蛋白质,其主要作用是结合 IGF1、IGF2 增强其在体内的稳定性,通过延长 IGF1、IGF2 的半衰期使其丧失活性,从而抑制 IGF1、IGF2 介导的生物活性<sup>[11]</sup>。体外糖尿病模型中, IGFBP-3 在胰腺  $\beta$  细胞上高度表达,与  $\beta$  细胞损伤和功能障碍有关,而抑制 IGFBP-3 能促进  $\beta$  细胞增殖<sup>[12]</sup>。IGFBP-3 在 T1DM 小鼠胰岛中表达增加,能结合 IGF1 阻断其信号,从而诱导  $\beta$  细胞凋亡<sup>[25]</sup>;在 T1DM 肾病大鼠中,下调 IGFBP-3 表达能减轻肾脏病理改变<sup>[26]</sup>。这些研究提示 IGFBP-3 参与 T1DM 过程。有学者报道,血清 IGFBP-3 水平与身材发育缓慢儿童骨代谢指标有关<sup>[27]</sup>。本研究结果显示, T1DM 患儿血清 IGFBP-3 水平升高,与 FPG、HbA1c、HOMA-IR、TG、LDL-C 呈正相关,与 HDL-C、BALP、OST、CTX 呈负相关,为并发 MC 的独立危险因素,分析原因为 IGFBP-3 能结合 IGF1、IGF2 抑制 IGF 信号传导,阻断 IGF 信号介导的细胞增殖分化和抗凋亡作用,诱导胰岛  $\beta$  细胞凋亡和减少胰岛素分泌,影响糖脂代谢、骨代谢和增加 MC 风险<sup>[25]</sup>。另一方面, IGFBP-3 阻断 IGF 信号传导后,也能抑制骨细胞增殖分化和诱导其凋亡,导致成骨细胞数量减少和骨形成能力降低,进而引起骨代谢异常<sup>[28]</sup>。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 联合预测 T1DM 患儿并发 MC 的 AUC 为 0.919,大于血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 单独预测的 0.781、0.788、0.794,说明血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 有助于预测 T1DM 患儿并发 MC,同时检测血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 能更准确地进行预测。

综上所述, T1DM 患儿血清 GLP-1 水平降低, MCP-1、IGFBP-3 水平升高,与糖脂代谢和骨代谢紊乱有关,是 T1DM 患儿并发 MC 的独立影响因子,血清 GLP-1、MCP-1、IGFBP-3 水平联合预测 T1DM 患儿并发 MC 的价值较高。

## 参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会,中国医师协会内分泌代谢科医师分会,中华医学会内分泌学分会,等.中国 1 型糖尿病诊治指南(2021 版)[J].中华糖尿病杂志,2022,14(11):1143-1250.
- [2] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 38(1): 109119.
- [3] 刘建丽,厉红,张雪松.血糖控制对 1 型糖尿病儿童生长发育的影响及与胰岛素样生长因子结合蛋白 3 型的相关性研究[J].临床和实验医学杂志,2023,22(1):69-73.

- [4] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童 1 型糖尿病标准化诊断与治疗专家共识(2020 版)[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(6): 447-454.
- [5] QUATTRIN T, MASTRANDREA L D, WALKER L S K. Type 1 diabetes[J]. Lancet, 2023, 401(10394): 2149-2162.
- [6] PARK B, BAKBAK E, TEOH H, et al. GLP-1 receptor agonists and atherosclerosis protection: the vascular endothelium takes center stage[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2024, 326(5): H1159-H1176.
- [7] HERROU J, MABILLEAU G, LECERF J M, et al. Narrative review of effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on bone health in people living with obesity[J]. Calcif Tissue Int, 2024, 114(2): 86-97.
- [8] 崔洁媛. 1 型糖尿病肠道微生态学变化及相关临床征象的系列研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2020.
- [9] SINGH S, ANSHITA D, RAVICHANDIRAN V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 101(1): 107598.
- [10] GOUMENOS D, SPILIOTIS B E, PLOTAS P, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), activin-A and clusterin in children and adolescents with obesity or type-1 diabetes mellitus[J]. Diagnostics (Basel), 2024, 14(4): 450.
- [11] STUARD W L, TITONE R, ROBERTSON D M. IGFBP-3 functions as a molecular switch that mediates mitochondrial and metabolic homeostasis[J]. FASEB J, 2022, 36(1): e22062.
- [12] D'ADDIO F, MAESTRONI A, ASSI E, et al. The IGFBP3/TMEM219 pathway regulates beta cell homeostasis[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 684.
- [13] JANNER M, SANER C. Impact of type 1 diabetes mellitus on bone health in children[J]. Horm Res Paediatr, 2022, 95(3): 205-214.
- [14] LIU Q K. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 7(15): 1431292.
- [15] QUARTA C, STEMMER K, NOVIKOFF A, et al. GLP-1-mediated delivery of tesaglitazar improves obesity and glucose metabolism in male mice[J]. Nat Metab, 2022, 4(8): 1071-1083.
- [16] 张文婷, 王瑾, 岳继萍, 等. 硫氧还蛋白相互作用蛋白降低 GLP-1 促小鼠胰岛  $\beta$  细胞的增殖效应[J]. 基础医学与临床, 2020, 40(8): 1076-1082.
- [17] CAMPBELL J E, MÜLLER T D, FINAN B, et al. GIPR/GLP-1R dual agonist therapies for diabetes and weight loss-chemistry, physiology, and clinical applications[J]. Cell Metab, 2023, 35(9): 1519-1529.
- [18] 刘欣, 蔡才辉, 王振竞, 等. 胰高血糖素样肽-1 激动剂 Exendin-4 刺激小鼠胚胎成骨细胞前体细胞 MC3T3-E1 的转录组学体外研究[J]. 诊断学理论与实践, 2022, 21(3): 367-373.
- [19] ZAÏMIA N, OBEID J, VARRAULT A, et al. GLP-1 and GIP receptors signal through distinct  $\beta$ -arrestin 2-dependent pathways to regulate pancreatic  $\beta$  cell function[J]. Cell Rep, 2023, 42(11): 113326.
- [20] TANDAY N, FLATT P R, IRWIN N. Metabolic responses and benefits of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor ligands[J]. Br J Pharmacol, 2022, 179(4): 526-541.
- [21] CHIPITSYNA G, GONG Q, GRAY C F, et al. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 expression by angiotensin II in the pancreatic islets and beta-cells[J]. Endocrinology, 2007, 148(5): 2198-2208.
- [22] WAN S, XIE J, LIANG Y, et al. Pathological roles of bone marrow adipocyte-derived monocyte chemotactic protein-1 in type 2 diabetic mice[J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 412.
- [23] 张亚莉, 冯婕, 姜莎莎, 等. 单核细胞趋化蛋白-1 和转化生长因子  $\beta$ 1 及结缔组织生长因子在 2 型糖尿病肾病大鼠肾组织中的表达[J]. 中国全科医学, 2013, 16(21): 2473-2476.
- [24] 侍海棠, 杨婷婷, 李月, 等. 血清中 FGF-23 和 MCP-1 水平与儿童糖皮质激素性骨质疏松病的相关性分析[J]. 中华内分泌外科杂志, 2023, 17(5): 578-581.
- [25] XU G, CHEN J, LU B, et al. Verapamil prevents decline of IGF-I in subjects with type 1 diabetes and promotes  $\beta$ -Cell IGF-I signaling [J]. Diabetes, 2023, 72(10): 1460-1469.
- [26] 张舟, 李璐, 李泽宽, 等. 桑叶多糖对 1 型糖尿病大鼠肾病的作用和机制[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(22): 1792-1796.
- [27] 宋晓龙, 李玉芳, 周建平. 儿童身材发育缓慢与 OC、 $\beta$ -CTX、IGF-1、IGFBP-3 的相关性[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(14): 2058-2061.
- [28] EGUCHI K, AKIBA Y, AKIBA N, et al. Insulin-like growth factor binding Protein-3 suppresses osteoblast differentiation via bone morphogenetic protein-2[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 507(1/4): 465-470.

(收稿日期: 2024-11-12 修回日期: 2025-02-28)