

• 论 著 •

高血压合并 T2DM 并发 DR 患者血清 Nesfatin-1 表达与 糖脂代谢、BMI 的关系研究*

高 莉,方向明[△],叶文春,赵姝洁,黄 婧,漆晓玲

电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院内分泌科,四川绵阳 621000

摘 要:**目的** 研究高血压合并 2 型糖尿病(T2DM)并发糖尿病视网膜病变(DR)患者血清摄食抑制因子-1(Nesfatin-1)表达与糖脂代谢及体质量指数(BMI)的关系。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2020 年 6 月该院收治的 50 例高血压合并 T2DM 未并发 DR 患者(A 组)和 72 例高血压合并 T2DM 并发 DR 患者(B 组)作为研究对象,B 组患者根据视网膜病变程度,将其分为非增殖性 DR 患者 33 例(B1 组)与增殖性 DR 患者 39 例(B2 组)。检测 A、B 两组患者血清 Nesfatin-1 水平,并分析其与糖脂代谢、BMI 的关系。**结果** B 组高血压病史及糖尿病病史显著长于 A 组,空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及体质量指数(BMI)水平均显著高于 A 组,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平显著低于 A 组($P<0.05$)。B2 组高血压病史及糖尿病病史均显著长于 B1 组,HDL-C 水平显著低于 B1 组,HOMA-IR 及 BMI 水平均显著高于 B1 组($P<0.05$)。B 组血清 Nesfatin-1 水平显著低于 A 组,且随着 DR 程度的加重,血清 Nesfatin-1 水平下降($P<0.05$)。相关性分析显示,B 组患者血清 Nesfatin-1 水平与其糖尿病病史、HOMA-IR 及 BMI 水平呈负相关,与 HDL-C 水平呈正相关($P<0.05$)。Logistic 多元回归分析显示,HOMA-IR、BMI 是影响高血压合并 T2DM 患者发生 DR 的独立危险因素,血清 Nesfatin-1 水平是其保护因素。**结论** 高血压合并 T2DM 并发 DR 患者血清 Nesfatin-1 水平与其 T2DM 病程、HOMA-IR、BMI 及 HDL-C 水平具有相关性,多因素分析证实高水平 Nesfatin-1 是 DR 的保护因素。

关键词:糖尿病视网膜病变; 摄食抑制因子-1; 糖脂代谢; 体质量指数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.08.007

中图法分类号:R587.2

文章编号:1673-4130(2022)08-0925-04

文献标志码:A

Study on the relationship between serum Nesfatin-1 expression and glucolipid metabolism and BMI in patients with hypertension complicated with T2DM and DR*

GAO Li, FANG Xiangming[△], YE Wenchun, ZHAO Shujie, HUANG Jing, QI Xiaoling
Department of Endocrinology, Mianyang Central Hospital, School of Medicine, University
of Electronic Science and Technology of China, Mianyang, Sichuan 621000, China

Abstract:**Objective** To investigate the relationship between serum Nesfatin-1 expression and glucolipid metabolism and body mass index(BMI) in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with diabetic retinopathy(DR). **Methods** From January 2017 to June 2020, 50 patients with hypertension complicated with T2DM without DR (group A) and 72 patients with hypertension complicated with T2DM and DR(Group B) were selected as the research objects. They were divided into 33 patients with non-proliferative DR(group B1) and 39 patients with proliferative DR(group B2). Serum Nesfatin-1 level was detected in group A and B, and the relationship between serum Nesfatin-1 level and glucolipid metabolism and BMI was analyzed. **Results** The history of hypertension and diabetes in group B was significantly longer than that in group A, the levels of FPG, HbA1c, HOMA-IR and BMI were significantly higher than those in group A, and the HDL-C level was significantly lower than that in group A($P<0.05$). The history of hypertension and diabetes in group B2 was significantly longer than that in group B1, HDL-C level was significantly lower

* 基金项目:2020 年四川省卫生健康委员会科研项目(20ZD020)。

作者简介:高莉,女,副主任医师,主要从事糖尿病慢性并发症、骨质疏松研究。 [△] 通信作者,E-mail:fsm2002@sina.com。

本文引用格式:高莉,方向明,叶文春,等.高血压合并 T2DM 并发 DR 患者血清 Nesfatin-1 表达与糖脂代谢、BMI 的关系研究[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(8):925-928.

than that in group B1, and HOMA-IR and BMI levels were significantly higher than those in group B1 ($P < 0.05$). The level of serum Nesfatin-1 in group B was significantly lower than that in group A, and the level of serum Nesfatin-1 decreased with the aggravation of DR degree ($P < 0.05$). Correlation analysis suggested that serum Nesfatin-1 level in group B was negatively correlated with the history of diabetes, HOMA-IR and BMI, and positively correlated with HDL-C level ($P < 0.05$). Multiple Logistic regression analysis suggested that HOMA-IR and BMI were independent risk factors for DR in patients with hypertension complicated with T2DM, and serum Nesfatin-1 level was protective factor. **Conclusion** The level of serum Nesfatin-1 in patients with hypertension complicated with T2DM and DR is correlated with the course of T2DM, HOMA-IR, BMI and HDL-C levels. Multivariate analysis confirmed that high level of Nesfatin-1 is a protective factor of DR.

Key words: diabetic retinopathy; Nesfatin-1; glucolipid metabolism; body mass index

高血压及 2 型糖尿病(T2DM)均是临床最常见的基础性疾病,二者合并将增加血压及血糖控制难度,增加患者疾病负担^[1]。伍堪清^[2]研究表明,高血压合并 T2DM 患者并发视网膜脱落、冠心病、高脂血症的比例远高于单纯 T2DM 患者,推测高血压将加重 T2DM 相关并发症。糖尿病视网膜病变(DR)由糖尿病导致的视网膜小血管损伤所致,DR 可造成不同程度的视力损伤,是糖尿病常见并发症^[3]。糖脂代谢紊乱是糖尿病及其相关并发症的主要发病因素,随着医学研究的不断发展,黄亚博等^[4]研究发现,血清摄食抑制因子-1(Nesfatin-1)可调节血糖,并与糖代谢、胰岛素抵抗(IR)有着密切联系。本研究探讨高血压合并 T2DM 并发 DR 患者血清 Nesfatin-1 表达与糖脂代谢及体质指数(BMI)的关系,旨在为 DR 致病机制的探究提供新方向,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2020 年 6 月本院收治的 50 例高血压合并 T2DM 未并发 DR 患者(A 组)和 72 例高血压合并 T2DM 并发 DR 患者(B 组)作为研究对象,B 组患者根据视网膜病变程度,将其分为非增殖性 DR 患者 33 例(B1 组)与增殖性 DR 患者 39 例(B2 组)。诊断标准:高血压诊断参照 2010 年中国高血压防治指南^[5],T2DM 参照文献^[6]诊断标准,DR 的诊断及分期参照全国眼底协作组制定的糖尿病视网膜病变诊断标准(1998 年)^[7]。纳入标准:(1)各组患者分别符合上述诊断标准;(2)可配合完成实验且临床资料完整。排除标准:(1)合并其他系统性疾病;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并全身感染;(4)参与研究前 3 个月内有手术史及创伤史。A 组男 23 例,女 27 例,年龄 53~85 岁,平均(68.45±13.58)岁;B 组男 40 例,女 32 例,年龄 61~87 岁,平均(70.30±15.52)岁。本研究经医院伦理委员会批准,参与者知情且同意参与本研究。

1.2 方法 血液标本采集及处理:研究对象入院时采集其外周空腹静脉血 5 mL,3 000 r/min 高速离心

10 min,分离上层血清,置于一 80 °C 冰箱中保存待用。血清 Nesfatin-1 水平检测:采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测待测样本中 Nesfatin-1 水平,试剂盒购自武汉华美科技有限公司,严格按照试剂盒相关标准进行检测,最后分别以标准品 Nesfatin-1 水平对数与相应的吸光度(A 值)对数作为横坐标与纵坐标,绘制标准曲线,读取检测样本中 Nesfatin-1 水平。实验室生化指标检测:取研究对象空腹静脉血 5 mL,采用美国 Bakerman CX4 全自动生化分析仪检测血糖及血脂相关指标,包括空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。体质指数(BMI)检测: $BMI = \text{体质量}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m}^2)$ 。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)计算: $HOMA-IR = \text{空腹血糖}(\text{FPG}) \times \text{空腹胰岛素}(\text{FPI}) / 22.5$ 。正常个体 $HOMA-IR < 2.69$,HOMA-IR 水平越高,提示胰岛素抵抗程度越严重。

1.3 统计学处理 采用 SPSS14.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差分析或标准 t 检验进行组间比较;计数资料采用例数表示,行 χ^2 检验,相关性分析应用 Logistic 回归分析,检测高血压合并 T2DM 患者 DR 发生的危险因素, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A 组及 B 组临床参数及实验室指标比较 B 组高血压病史及糖尿病病史显著长于 A 组,FPG、HbA1c、HOMA-IR 及 BMI 水平均显著高于 A 组,HDL-C 水平显著低于 A 组($P < 0.05$)。B2 组高血压病史及糖尿病病史均显著长于 B1 组,HDL-C 水平显著低于 B1 组,HOMA-IR 及 BMI 水平均显著高于 B1 组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 A 组及 B 组血清 Nesfatin-1 水平比较 A 组、B 组、B1 组、B2 组血清 Nesfatin-1 水平分别为(1.46±0.36)、(1.00±0.16)、(1.16±0.23)、(0.87±0.14) μg/L,B 组血清 Nesfatin-1 水平低于 A 组,且随着 DR

程度的加重,血清 Nesfatin-1 水平下降($P<0.05$)。

2.3 血清 Nesfatin-1 水平与其他临床参数的相关性分析 相关性分析提示,B 组患者血清 Nesfatin-1 水

平与其糖尿病病史、HOMA-IR 及 BMI 呈负相关,与 HDL-C 水平呈正相关($P<0.05$)。见表 2。

表 1 A 组及 B 组临床参数及实验室指标比较

组别	<i>n</i>	男/女 (<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	高血压病史 ($\bar{x}\pm s$,年)	糖尿病病史 ($\bar{x}\pm s$,年)	FPG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HbA1c ($\bar{x}\pm s$,%)
A 组	50	23/27	68.45±13.58	14.48±2.16	6.48±2.15	9.17±1.23	9.11±1.26
B 组	72	40/32	70.30±15.52	20.06±3.47 ^b	8.93±1.59 ^b	10.85±1.27 ^b	10.58±1.39 ^b
B1 组	33	20/13	67.76±11.58	17.36±4.16	6.31±1.74	10.73±1.33	10.43±1.15
B2 组	39	20/19	72.45±16.52	22.34±4.15 ^c	11.15±2.54 ^c	10.96±1.41	10.71±1.25

组别	<i>n</i>	TG ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	TC ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HDL-C ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	LDL-C ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HOMA-IR ($\bar{x}\pm s$)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)
A 组	50	2.61±0.43	5.21±0.87	1.21±0.27	2.93±0.51	3.15±0.63	23.47±3.25
B 组	72	2.58±0.37	5.17±0.83	1.07±0.23 ^b	3.05±0.54	5.82±1.16 ^b	26.27±3.69 ^b
B1 组	33	2.62±0.36	5.13±0.79	1.11±0.15	3.01±0.47	5.06±1.43	25.21±4.03
B2 组	39	2.54±0.41	5.21±0.85	1.03±0.17 ^c	3.09±0.51	6.46±1.54 ^c	27.17±3.67 ^c

注:与 A 组比较,^b $P<0.05$;与 B1 组比较,^c $P<0.05$ 。

表 2 血清 Nesfatin-1 水平与其他临床参数的相关性分析

统计值	性别	年龄	高血压病史	糖尿病病史	FPG	HbA1c	TG	TC	HDL-C	LDL-C	HOMA-IR	BMI
<i>r</i>	0.042	0.117	-0.261	-0.311	-0.168	-0.136	0.121	0.174	0.315	0.135	-0.404	-0.561
<i>P</i>	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.001	<0.001

2.4 各因素对 DR 的非条件 Logistic 回归分析 Logistic 多元回归分析显示,HOMA-IR、BMI 是影响高血压合并 T2DM 发生 DR 的独立危险因素,血清 Nesfatin-1 水平是其保护因素。见表 3。

表 3 各因素对 DR 的非条件 Logistic 回归分析

变量	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>OR</i>	<i>P</i>	95% <i>CI</i>
HOMA-IR	0.784	0.117	44.901	2.190	<0.001	1.741~2.755
BMI	0.415	0.114	13.252	1.514	<0.001	1.211~1.894
Nesfatin-1	-0.658	0.257	6.555	0.518	0.011	0.313~0.857

3 讨 论

DR 是导致糖尿病患者视力下降甚至丧失的主要因素。积极防控并治疗 DR,对改善患者生活质量具有重要意义。本研究结果发现,与 A 组患者相比,B 组患者高血压及糖尿病病程更长,提示基础性疾病病程可能是影响 DR 发生的因素之一。比较两组糖脂代谢相关指标发现,B 组患者 FPG、HbA1c、HOMA-IR 及 BMI 水平更高,HDL-C 水平更低。提示糖脂代谢及胰岛素抵抗水平也影响着 DR 的发生。B1 组和 B2 组有高血压及糖尿病病史、HDL-C、HOMA-IR 及 BMI 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。提示糖尿病病史、糖脂代谢、IR 及 BMI 与 DR 的发

生、发展存在关系。

视网膜微血管受损,细胞外基质生成、血管细胞增殖及细胞因子的改变将导致视网膜最终脱落,DR 与糖尿病病史、血压、血糖、血脂等多因素相关,但目前关于 DR 的具体致病机制尚不明确^[8-10]。Nesfatin-1 是一种摄食相关胃肠调节肽,广泛分布于消化中枢系统及外周组织中,可调节摄食及能量代谢^[11-12]。YANG 等^[13]利用高脂喂养的大鼠进行实验发现,注射 Nesfatin-1 可有效降低大鼠体内血糖水平,并指出,Nesfatin-1 可促进胰岛素受体 AMPK/Akt/TORC2 通路磷酸化,增强机体胰岛素敏感性,进而维持血糖平衡。由于 DR 的发生与糖代谢相关,故推测 Nesfatin-1 与 DR 也有着密切联系。本研究发现,与 A 组比较,B 组患者血清 Nesfatin-1 水平明显下降,且随着 DR 程度的加重,血清 Nesfatin-1 水平也随之下降。证实 Nesfatin-1 可能与 DR 相关。

B 组患者血清 Nesfatin-1 水平与其糖尿病病史、HOMA-IR 及 BMI 水平呈负相关,与 HDL-C 水平呈正相关,提示 Nesfatin-1 与糖尿病病史、IR 水平、脂代谢及 BMI 关系密切。Logistic 多因素回归分析提示,HOMA-IR、BMI 是高血压合并 T2DM 患者发生 DR 的独立危险因素,而血清 Nesfatin-1 水平是其保护因

素,说明血清高水平 Nesfatin-1 将降低高血压合并 T2DM 患者并发 DR 的危险性。GONZALEZ 等^[14]研究发现,高糖环境下,Nesfatin-1 促进胰岛素分泌的功能较低糖环境中高,Nesfatin-1 与胰岛素生物行为密切相关。NAKATA 等^[15]研究发现,Nesfatin-1 可激活小鼠胰岛 β 细胞中 L 型钙离子通道,促进钙离子内流,进而促进胰岛素分泌。本研究发现,血清 Nesfatin-1 是高血压合并 T2DM 并发 DR 的保护因素,可能与高水平 Nesfatin-1 可提高机体胰岛素敏感性,有效调节血糖,减轻糖尿病相关并发症发生风险有关。

参考文献

[1] 顾力,余意君,徐艳玲,等. 高血压合并糖尿病患者糖化血红蛋白水平与血压变异性的相关性研究[J]. 重庆医学, 2019,48(7):1164-1167.

[2] 伍堪清. 高血压合并糖尿病的临床特点分析[J]. 中国医药指南,2014,12(6):97-98.

[3] LECHNER J,O'LEARY O E,STITT A W. The pathology associated with diabetic retinopathy[J]. Vision Res, 2017,139(1):7-14.

[4] 黄亚博,陈玉娟,张溢寒,等. 不同糖耐量老年人群血清 Nesfatin-1 水平与血糖和胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志,2019,27(4):12-15.

[5] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志,2011,39(7):579-616.

[6] 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]. 中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.

[7] 罗成仁. 关于我国制订的糖尿病视网膜病变的分期标准

[J]. 中华眼底病杂志,1998,22(3):1.

[8] SOSNA T. History of diagnosis and therapy of diabetic retinopathy[J]. Vnitr Lek,2016,62(11):136-141.

[9] GHAMDI A H A. Clinical predictors of diabetic retinopathy progression: a systematic review[J]. Curr Diabetes Rev,2020,16(3):242-247.

[10] 胡佳琪,徐慧君,刘超,等. HbA1C 变异性的影响因素及其对 2 型糖尿病视网膜病变的作用[J]. 中华内分泌代谢杂志,2020,36(5):381-386.

[11] 卢东晖,张帆,连晓芬. 2 型糖尿病伴非酒精性脂肪肝患者血清 nesfatin-1 水平的变化[J]. 重庆医学,2015,44(24):3350-3351.

[12] 刘云涛,简磊,李建伟,等. 糖代谢及胰岛素抵抗改善对 2 型糖尿病患者血清 nesfatin-1 水平的影响[J]. 重庆医学, 2014,43(13):1624-1626.

[13] YANG M,ZHANG Z,WANG C,et al. Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/ AMPK/TORC2 pathway in diet-induced insulin resistance[J]. Diabetes,2012,61(8):1959-1968.

[14] GONZALEZ R,REINGOLD B K,GAO X,et al. Nesfatin-1 exerts a direct,glucose-dependent insulinotropic action on mouse islet β - and MIN6 cells[J]. J Endocrinol, 2011,208(3):9-16.

[15] NAKATA M,MANAKA K,YAMAMOTO S,et al. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca^{2+} influx through L-type channels in mouse islet β -cells[J]. Endocr J,2011,58(4):305-313.

(收稿日期:2021-05-25 修回日期:2022-03-30)

(上接第 924 页)

[9] REZAR R,JIRAK P,GSCHWANDTNER M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein (h-fabp) and its role as a biomarker in heart failure;what do we know so far[J]. J Clin Med,2020,9(1):164.

[10] IQUBAL A,IQUBAL M K,SHARMA S,et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity;old drug with a new vision[J]. Life Sci,2019, 218(1):112-131.

[11] POURAFKARI L,TAJLIL A,NADER N D. Biomarkers in diagnosing and treatment of acute heart failure[J]. Biomark Med,2019,13(14):1235-1249.

[12] 曹东华,刘溯,杨宇红. 超声在评价老年性心力衰竭患者左心形态与功能中的作用[J]. 临床和实验医学杂志, 2016,15(3):287-288.

[13] GOLASZEWSKA K,HARASIM-SYMBOR E,POLAK-IWANIUK A,et al. Serum fatty acid binding proteins as a potential biomarker in atrial fibrillation[J]. J Physio Pharmacol,2019,70(1):25-35.

[14] PIEK A,DU W,BOER R A,et al. Novel heart failure biomarkers;why do we fail to exploit their potential[J]. Crit Rev Clin Lab Sci,2018,55(4):246-263.

[15] HISHIKARI K,HIKITA H,NAKAMURA S,et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein level as a predictive biomarker of acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure[J]. Cardiorenal Med, 2017,7(4):267-275.

(收稿日期:2021-04-22 修回日期:2022-02-09)