

• 论 著 •

2 型糖尿病合并下肢血管病变患者网膜素-1 与炎症因子检测的意义*

严胜利¹, 易 莲², 杨金萍³, 南 静⁴, 张 静⁵

(河北省邯郸市第一医院:1. 神经内科;2. 内分泌科;3. 碎石室;4. 放射科 056002;

5. 河北省邯郸市中心医院急诊科 056002)

摘要:目的 探讨网膜素-1(omentin-1)与炎症因子与 2 型糖尿病(T2DM)患者下肢血管病变(LVD)的相关性。方法 将 126 例 T2DM 患者分为 T2DM 组(68 例)与 T2DM+LVD 组(58 例),选择健康体检者 40 例纳入对照组,比较各组体质量指数(BMI)、腰臀比(WHR)、血压、空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血脂、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、omentin-1、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP),分析血浆 omentin-1 水平与其他指标的相关性,分析 omentin-1 的影响因素和 T2DM 患者发生 LVD 的影响因素。结果 T2DM 组与 T2DM+LVD 组 BMI、WHR、DBP、2FBG hPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、FINS、HOMA-IR、TNF- α 、IL-6、hs-CRP 均高于对照组,T2DM+LVD 组病程长于 T2DM 组,对照组、T2DM 组和 T2DM+LVD 组 DBP、HbA1c、LDL-C、TNF- α 、IL-6、hs-CRP 呈升高趋势,omentin-1、ABI 呈降低趋势,差异均有统计学意义($P < 0.05$);omentin-1 与 ABI 呈正相关($P < 0.05$),与 FPG、HbA1c、LDL-C、TNF- α 、IL-6、hs-CRP 均呈负相关($P < 0.05$);TNF- α 、ABI、HbA1c 是血浆 omentin-1 水平的独立影响因素;omentin-1、TNF- α 、IL-6 和 HbA1c 是 T2DM 患者发生 LVD 的影响因素。结论 omentin-1 可能参与了 T2DM 患者 LVD 的发生和发展,其血浆水平不仅受到糖脂代谢的影响,还可能受到炎症因子的影响。

关键词:2 型糖尿病; 下肢血管病变; 网膜素-1; 炎症因子

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.19.013 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)19-2730-03

Significance of detection of omentin-1 and inflammatory factors in type 2 diabetes mellitus patients with low limb vascular disease*

YAN Shengli¹, YI Lian², YANG Jinping³, NAN Jing⁴, ZHANG Jing⁵

(1. Department of Neurology; 2. Department of Endocrinology; 3. Eswl Room; 4. Department Radiology, the First Hospital of Handan City, Handan, Hebei 056002, China; 5. Department of Emergency, Central Hospital of Handan City, Hadan, Hebei 056002, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between omentin-1 and inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients with low limb vascular disease (LVD). **Methods** A total of 126 patients with T2DM were divided into T2DM group (68 patients) and T2DM+LVD group (58 patients), 40 healthy controls were chosen as control group, body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), blood pressure, fasting blood glucose (FBG), postprandial 2 hours blood glucose (2 hPG), glycat-ed hemoglobin (HbA1C), blood lipid, fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), tumor necrosis factor- α (TNF- α), omentin-1, interleukin-6 (IL-6) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were compared between the two groups, the correlation between plasma levels of omentin-1 and other indicators was analysed, the influence factors of omentin-1 and the influence factors of LVD in patients with T2DM was analysed. **Results** BMI, WHR, DBP, FBG, 2 hPG, HbA1c, TC, TG, LDL-C, FINS, HOMA-IR, TNF- α , IL-6, hs-CRP of the T2DM group and the T2DM+LVD group were higher than those of the control group, DBP, HbA1c, LDL-C, TNF- α , IL-6, hs-CRP of the control group, the T2DM group and the T2DM+LVD group showed a trend of increasing, omentin-1, ABI showed a trend of decreasing, the difference was statistical significant ($P < 0.05$). Omentin-1 was positively correlated with ABI ($P < 0.05$), and negatively correlated with FBG, HbA1c, LDL-C, TNF- α , IL-6, hs-CRP ($P < 0.05$). TNF- α , ABI, HbA1c were independent factors affecting the levels of plasma omentin-1. omentin-1, TNF- α , IL-6 and HbA1c were the influence factors of occurrence of LVD in patients with T2DM. **Conclusion** Omentin-1 might participate in the occurrence and development of LVD in patients with T2DM, plasma level of omentin-1 could be affected by glucose and lipid metabolism and inflammatory factors.

Key words: type 2 diabetes mellitus; low limb vascular disease; omentin-1; inflammatory factors

下肢血管病变(LVD)是 2 型糖尿病(T2DM)常见的大血管并发症之一,也是造成糖尿病足、坏疽,甚至截肢的主要原因,给患者生活质量造成严重的负面影响^[1],动脉粥样硬化是 LVD 的主要病理基础。目前研究发现,胰岛素抵抗、炎性反

应、脂肪细胞因子等因素参与了 T2DM 及其血管并发症的发生和发展^[2]。网膜素-1(omentin-1)是特异性表达于网膜脂肪组织的细胞因子,近年研究发现 omentin-1 参与了炎症反应、代谢综合征、胰岛素抵抗相关疾病的发病过程,如 T2DM、多囊

* 基金项目:邯郸市科学技术研究与发展计划项目(1523108126)。

作者简介:严胜利,男,主治医师,主要从事神经内科疾病诊治研究。

卵巢综合征等^[3],并且与代谢综合征、T2DM 患者早期冠状动脉粥样硬化的发生密切相关^[4]。本研究通过检测 126 例 T2DM 患者的血浆 omentin-1 和部分炎性因子水平,以探讨 omentin-1 与炎性反应在 T2DM 患者 LVD 发病中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 邯郸市第一医院内分泌科收治的 T2DM 患者 126 例,其中男 65 例,女 61 例,年龄(61.8±9.4)岁,所有入选研究对象均符合世界卫生组织(WHO)于 1999 年制定的 T2DM 诊断标准;排除标准:(1)合并恶性肿瘤或严重感染;(2)糖尿病酮症酸中毒、高血糖高渗状态等急性并发症;(3)合并其他内分泌疾病或自身免疫性疾病;(4)心脑血管疾病、肝脏、肾脏严重器质性疾病或血液系统疾病;(5)严重的下肢皮肤损伤、溃疡或下肢深静脉血栓。根据踝肱指数(ABI)将 126 例患者分为 T2DM 组(ABI>0.9)和 T2DM+LVD 组(ABI≤0.9)。T2DM 组 68 例,男 35 例,女 33 例,年龄(61.2±9.7)岁,有吸烟嗜好者 21 例;T2DM+LVD 组 58 例,男 30 例,女 28 例,年龄(62.4±9.2)岁,有吸烟嗜好者 19 例。选择同期在本院健康体检人员 40 例作为对照组,其中男 22 例,女 18 例,年龄(60.9±9.8)岁,有吸烟嗜好者 14 例。3 组研究对象年龄、性别构成比及吸烟率差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准、备案,所有研究对象均知情同意并签署协议书。

1.2 方法 记录研究对象的年龄、性别、病程、吸烟情况、体质量、身高等一般资料,计算出体质量指数(BMI),BMI=体质量(kg)/身高(m)²,测量腰围和臀围,计算腰臀比(WHR),并于静息状态下测量右臂舒张压(DBP)和收缩压(SBP),测量血脂、血糖各项指标和 ABI。

1.2.1 ABI 测定 患者取仰卧位,采用 Smartdop 45 型多普勒血流探测仪测量肱动脉血压,取其高值作为肱动脉压,并测

量足背动脉、胫后动脉的 SBP,取其最高值作为踝动脉压,踝动脉压与肱动脉压的比值为 ABI。

1.2.2 实验室检查 采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FBG)和餐后 2 h 血糖(2 hPG),应用日本 OZYMDUS AU400 型全自动生化分析仪测定总胆固醇(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),试剂盒购自柏定生物工程(北京)有限公司,采用高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c),化学发光法测定空腹胰岛素(FINS),胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=(FINS×FBG)/22.5。采用酶联免疫法进行血浆 omentin-1、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-6,试剂盒购自北京爱迪博生物科技有限公司,采用免疫透射比浊法进行血浆超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)测定,试剂盒购自基蛋生物科技有限公司,以上均严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件进行数据处理及统计分析,计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间血脂、omentin-1、炎性因子等各项指标比较采用方差分析,omentin-1 与其他指标相关性采用 Pearson 分析,影响血浆 omentin-1 水平的因素采用多元逐步回归分析,T2DM 患者发生 LVD 的危险因素应用 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象临床资料与实验室检查资料 T2DM 组与 T2DM+LVD 组 BMI、WHR、DBP、FBG、2 hPG、HbA1c、TC、TG、LDL-C、FINS、HOMA-IR、TNF-α、IL-6、hs-CRP 均高于对照组,T2DM+LVD 组病程长于 T2DM 组,对照组、T2DM 组和 T2DM+LVD 组 DBP、HbA1c、LDL-C、TNF-α、IL-6、hs-CRP 呈升高趋势,omentin-1、ABI 呈降低趋势,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组研究对象临床资料和实验室检查资料比较($\bar{x}±s$)

组别	<i>n</i>	病程(年)	BMI(kg/m ²)	WHR	DBP(mm Hg)	SBP(mm Hg)	ABI
对照组	40	—	22.75±2.09	0.84±0.07	129.80±9.35	73.78±8.21	1.12±0.11
T2DM 组	68	3.52±1.69	25.64±1.56*	0.91±0.06*	136.26±10.22*	74.23±7.90	0.95±0.07*
T2DM+LVD 组	58	5.65±2.41 [#]	26.12±1.80*	0.92±0.07*	139.87±11.56* [#]	74.93±8.08	0.72±0.05* [#]

续表 1 3 组研究对象临床资料和实验室检查资料比较($\bar{x}±s$)

组别	FBG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	HbA1c(%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
对照组	5.37±1.65	6.79±2.82	5.89±0.78	4.75±0.34	1.39±0.11	1.30±0.29	2.93±0.48
T2DM 组	8.72±1.71*	12.11±3.09*	7.81±0.82*	4.93±0.28*	1.74±0.09*	1.34±0.28	3.51±0.42*
T2DM+LVD 组	8.96±1.78*	12.56±3.14*	8.66±0.84* [#]	4.96±0.31*	1.77±0.13*	1.37±0.30	3.96±0.53* [#]

续表 1 3 组研究对象临床资料和实验室检查资料比较($\bar{x}±s$)

组别	FINS(mU/L)	HOMA-IR	omentin-1(μg/L)	TNF-α(ng/L)	IL-6(mg/L)	hs-CRP(mg/L)
对照组	10.82±2.94	0.42±0.19	47.21±7.25	18.28±2.64	109.28±10.86	4.30±1.29
T2DM 组	12.95±3.25*	0.75±0.14*	35.84±7.38*	21.06±3.28*	118.03±11.09*	5.45±1.62*
T2DM+LVD 组	13.15±3.16*	0.77±0.16*	26.56±7.14* [#]	24.11±3.31* [#]	124.78±11.24* [#]	6.21±1.70* [#]

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 T2DM 组比较,[#] $P<0.05$;—为无数据。

2.2 omentin-1 与其他指标的相关性 omentin-1 与 ABI 呈正 相关($r=0.412, P<0.05$),与 FBG、HbA1c、LDL-C、TNF-α、

IL-6、hs-CRP 均呈负相关 ($r = -0.406, -0.411, -0.316, -0.228, -0.353, -0.246, P < 0.05$)。

2.3 omentin-1 水平的影响因素分析 以 omentin-1 水平为因变量, 以血浆 LDL-C、TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平和 ABI、HbA1c、DBP、FBG、2 hPG、TC、TG、FINS、HOMA-IR 为自变量进行多元回归分析, 结果显示 TNF- α 、ABI、HbA1c 是血浆 omentin-1 水平的独立影响因素。回归方程为 $Y_{\text{omentin-1}} = 80.146 - 1.409X_{\text{TNF-}\alpha} - 1.348X_{\text{HbA1c}} + 1.031X_{\text{ABI}}$ 。

2.4 T2DM 患者 LVD 发生的影响因素分析 在 T2DM 患者中, 以是否发生 LVD 为因变量, 以 omentin-1、LDL-C、TNF- α 、IL-6、hs-CRP、ABI、HbA1c、DBP 为自变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示 T2DM 患者发生 LVD 的影响因素为 omentin-1、TNF- α 、IL-6 和 HbA1c, 见表 2。

表 2 T2DM 患者发生 LVD 的影响因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% 置信区间 (CI)
omentin-1	0.139	0.048	8.758	0.003	1.157	1.047~1.358
TNF- α	-0.989	0.351	7.839	0.005	0.369	0.183~0.754
IL-6	-0.159	0.065	5.684	0.015	0.849	0.741~0.976
HbA1c	-0.131	0.327	12.218	0.001	0.318	0.168~0.615

3 讨论

动脉粥样硬化是 T2DM 患者发生 LVD 的主要病理基础, LVD 也是全身动脉粥样硬化在下肢的表现^[5]。研究表明, 慢性炎症反应在动脉粥样硬化的发生和发展中具有重要作用, 其主要病理特点为动脉内膜上巨噬细胞聚集和血液中炎症因子水平明显增加^[6]。近年来, 与胰岛素抵抗有关的脂肪因子(如脂联素、瘦素等)在糖尿病 LVD 中的作用逐渐受到内分泌学者的重视, 脂肪因子产生于机体的脂肪组织, 并通过多种形式作用于周围或远处的脏器, 发挥调控免疫反应、调节糖脂代谢等生理作用。omentin-1 是近年发现的一种新型脂肪因子, 主要存在于网膜脂肪组织中。近年的研究表明, omentin-1 可促进 AKt 激酶磷酸化、增强胰岛素活性, 改善胰岛素抵抗, 在糖代谢过程中发挥重要作用^[7]。本研究结果显示血浆 omentin-1 水平与 FBG、HbA1c、LDL-C 均呈显著负相关, 与国外学者的研究结果一致^[8], 表明 omentin-1 对 T2DM 患者的糖脂代谢均有一定调控作用, 但具体机制有待于进一步探讨。

ABI 可有效反映下肢的血压和血管状态, 是诊断下肢血管疾病的可靠指标, 对 LVD 诊断的灵敏度和特异度较高, 本研究以 ABI ≤ 0.9 为切入点, 将 T2DM 患者分为 T2DM 组和 T2DM+LVD 组, 发现血浆 omentin-1 水平在对照组、T2DM 组和 T2DM+LVD 组呈降低趋势, 且与 ABI 呈正相关, ABI 是影响 omentin-1 水平的因素之一, 提示低 omentin-1 水平可能与 T2DM 患者 LVD 的发生和发展具有较好的相关性。TNF- α 、IL-6、hs-CRP 均为体内炎症反应常见的细胞因子, 其血浆水平反映了炎症反应的程度, 相关分析发现 omentin-1 水平与 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 呈负相关, TNF- α 是血浆 omentin-1 水平的独立影响因素, 提示 omentin-1 抗动脉粥样硬化的作用可能与抑制机体的炎症反应有关。有研究表明 omentin-1 可阻止细胞外细胞外调节激酶/核因子- κ B 信号通路, 抑制 TNF- α 诱导的内皮细胞黏附分子的表达而发挥抑制炎症反应的作用^[9]。本研究对影响 T2DM 患者发生 LVD 的 Logistic 回归分析发

现, 除 HbA1c 外, omentin-1 和炎症因子 TNF- α 、IL-6 均为 T2DM 患者发生 LVD 的影响因素, 进一步表明除了糖脂代谢紊乱外, omentin-1 和炎症反应相互作用可能是 T2DM 患者发生 LVD 的重要机制。血管内皮功能紊乱也是动脉粥样硬化发生的重要因素, 有研究表明 omentin-1 可促进蛋白激酶 B 信号通路激活, 调节内皮细胞的氧化亚氮合成酶, 有效改善血管内皮细胞功能紊乱状况, 抑制动脉粥样硬化的发生和发展^[10-11]。因此, omentin-1 可能通过多种机制调控动脉粥样硬化的发生和发展, 改善糖尿病患者周围血管病变, 为 T2DM 患者 LVD 的防治提供了新的途径, 但尚需进一步的研究、验证。

综上所述, omentin-1 可能参与了 T2DM 患者 LVD 的发生和发展, 其血浆水平可能受到糖脂代谢和炎症因子 TNF- α 的影响, 其具体机制有待于进一步探讨。

参考文献

- [1] 孙艳艳, 李秉云. 血浆网膜素-1 检测在 2 型糖尿病下肢血管病变患者中的临床应用[J]. 检验医学, 2014, 29(7): 718-722.
- [2] 张莹, 王伟灵, 杨沁彤, 等. 血清 VCAM-1、FGF2 等炎症因子与难愈性糖尿病足的相关性研究[J]. 检验医学, 2014, 29(5): 472-473.
- [3] Zhong X, Zhang HY, Tan H, et al. Association of serum omentin-1 levels with coronary artery disease [J]. Acta Pharmacol Sin, 2011, 32(7): 873-878.
- [4] Liu R, Wang X, Bu P. Omentin-1 is associated with carotid atherosclerosis in patients with metabolic syndrome [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93(1): 21-25.
- [5] 杨启英. 2 型糖尿病下肢血管病变患者血浆网膜素-1 水平变化及其与 hs-CRP 的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(20): 5793-5794.
- [6] 王小清, 窦灵芝, 王秀华. 老年冠心病患者血浆网膜素 1 及内脂素水平分析[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(6): 579-586.
- [7] 张洁 邸阜生. 2 型糖尿病合并下肢血管病变患者血浆网膜素-1 水平与炎症因子的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2015, 23(10): 807-880.
- [8] Onur Q, Oz F, Yildiz S, et al. A decreased serum omentin-1 level may be an independent risk factor peripheral arterial disease[J]. Int Angiol, 2014, 33(5): 455-460.
- [9] Zhong X, Li X, Liu F, et al. Omentin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in endothelial cells via ERK /NF- κ B pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 425(2): 401-406.
- [10] Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, et al. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 393(4): 668-672.
- [11] Maruyama S, Shibata R, Kikuchi R, et al. Fat-derived factor omentin stimulates endothelial cell function and ischemia-induced revascularization via endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism[J]. J Biol Chem, 2012, 287(1): 408-417.