

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.03.011

血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 水平与 2 型糖尿病患者并发周围神经病变的关系*

刘玉斌¹, 杨巧娥^{1△}, 杨媛媛², 刘倩倩³, 马学宁³

1. 河北省沧州中西医结合医院内分泌糖尿病科, 河北沧州 061000; 2. 河北省唐山市滦南县医院内科, 河北唐山 063500; 3. 河北省任丘市人民医院神经内科, 河北沧州 062550

摘要:目的 分析血清神经纤毛蛋白 1(NRP-1)、促代谢因子(Betatrophin)、纤维胶凝蛋白 3(ficolin-3)水平与 2 型糖尿病(T2DM)患者并发周围神经病变(DPN)的关系。方法 选取 2022 年 3 月至 2025 年 1 月在河北省沧州中西医结合医院就诊的 356 例 T2DM 患者作为研究组, 根据神经肌电图检查结果将其分为非 DPN 组和 DPN 组。另选取同期在河北省沧州中西医结合医院体检的 124 例同年龄段健康志愿者作为对照组。采用 Pearson 相关分析研究组血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 水平与运动神经传导速度(MNCV)、感觉神经传导速度(SNCV)的相关性。使用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者并发 DPN 的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 对 T2DM 患者并发 DPN 的预测价值。结果 研究组合并高血压、有糖尿病家族史比例, 以及血清 NRP-1、Betatrophin 水平高于对照组, ficolin-3 水平及 MNCV、SNCV 低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。DPN 组年龄 ≥ 60 岁、合并高血压、有糖尿病家族史患者比例, 以及糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、NRP-1、Betatrophin 水平高于非 DPN 组, ficolin-3 水平及 MNCV、SNCV 低于非 DPN 组, 病程长于非 DPN 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, 研究组血清 NRP-1、Betatrophin 水平与 MNCV、SNCV 呈负相关($P < 0.05$), ficolin-3 水平与 MNCV、SNCV 则呈正相关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 年龄 ≥ 60 岁、合并高血压、有糖尿病家族史, 以及病程延长、TG、HbA1c 及血清 NRP-1、Betatrophin 水平升高为 T2DM 患者并发 DPN 的危险因素($P < 0.05$), 血清 ficolin-3 水平升高为 T2DM 患者并发 DPN 的保护因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 单独预测 T2DM 患者并发 DPN 的曲线下面积(AUC)均小于 3 项指标联合预测的 AUC($Z = 5.875, 5.996, 4.909$, 均 $P < 0.001$)。结论 T2DM 并发 DPN 患者血清 NRP-1、Betatrophin 水平升高, ficolin-3 水平降低。3 项指标与 MNCV、SNCV 密切相关, 可用于作为预测 T2DM 患者并发 DPN 的生物标志物。

关键词: 2 型糖尿病; 周围神经病变; 神经纤毛蛋白 1; 促代谢因子; 纤维胶凝蛋白 3

中图法分类号: R587.1; R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2026)03-0351-07

Relationship between serum levels of NRP-1, Betatrophin, ficolin-3 and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus*

LIU Yubin¹, YANG Qiao'e^{1△}, YANG Yuanyuan², LIU Qianqian³, MA Xuening³

1. Department of Endocrinology and Diabetes, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei 061000, China; 2. Department of Internal Medicine, Luannan County Hospital, Tangshan, Hebei 063500, China; 3. Department of Neurology, Renqiu People's Hospital, Cangzhou, Hebei 062550, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum neuropilin-1 (NRP-1), Betatrophin, ficolin-3 levels and peripheral neuropathy (DPN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 356 patients with T2DM in Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from March 2022 to January 2025 were selected as the study group, and they were divided into non-DPN group and DPN group according to the results of neuroelectromyography. In addition, 124 age-matched healthy volunteers who underwent physical examination in Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20251566)。

作者简介: 刘玉斌, 男, 副主任医师, 主要从事内分泌与代谢疾病方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 2467743643@qq.com。

引用格式: 刘玉斌, 杨巧娥, 杨媛媛, 等. 血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 水平与 2 型糖尿病患者并发周围神经病变的关系[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(3): 351-357.

Western Medicine during the same period were selected as the control group. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum NRP-1, Betatrophin, ficolin-3 levels and motor nerve conduction velocity (MNCV), sensory nerve conduction velocity (SNCV) in the study group. Multivariable Logistic regression was used to analyze the influencing factors of DPN in T2DM patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum NRP-1, Betatrophin and ficolin-3 for DPN in T2DM patients. **Results** The proportion of patients combined with hypertension and family history of diabetes, the levels of serum NRP-1 and Betatrophin in the study group were higher than those in the control group, and the level of ficolin-3, MNCV and SNCV were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The proportions of patients with age ≥ 60 years old, hypertension and family history of diabetes in the DPN group were higher than those in the non-DPN group, and the glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglyceride (TG), NRP-1 and Betatrophin levels were higher than those in the non-DPN group, and ficolin-3 level, MNCV and SNCV were lower than those in the non-DPN group, the course of disease was longer than that in the non-DPN group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum levels of NRP-1 and Betatrophin in the study group were negatively correlated with MNCV and SNCV ($P < 0.05$), and the level of ficolin-3 was positively correlated with MNCV and SNCV ($P < 0.05$). Multivariable Logistic regression analysis showed that age ≥ 60 years, combined with hypertension and family history of diabetes, prolonged course of disease, increased TG, HbA1c, NRP-1 and Betatrophin levels were risk factors for DPN in T2DM patients ($P < 0.05$), and increased serum ficolin-3 level was a protective factor for DPN in T2DM patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum NRP-1, Betatrophin and ficolin-3 alone in predicting DPN in T2DM patients were less than AUC of the combined prediction of the three indicators ($Z = 5.875, 5.996, 4.909$, all $P < 0.001$). **Conclusion** The serum levels of NRP-1 and Betatrophin increased and ficolin-3 decreased in T2DM patients with DPN. The three indicators are closely related to MNCV and SNCV, which can be used as biomarkers to predict DPN in T2DM patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus; peripheral neuropathy; neuropilin-1; Betatrophin; fibronectin-3

糖尿病周围神经病变 (DPN) 是 2 型糖尿病 (T2DM) 常见的微血管并发症。DPN 可能增加 T2DM 患者溃疡、足部感染和非侵入性截肢风险, 最终导致残疾, 甚至增加患者病死风险^[1-2]。由于 T2DM 合并 DPN 的发病机制尚不完全清楚, 临床治疗存在局限性。因此, 分析和评估 T2DM 患者并发 DPN 的危险因素, 对 T2DM 患者的治疗管理和预后改善具有重要积极意义。已有研究发现, 辅助因子神经纤毛蛋白 1 (NRP-1) 功能异常会导致皮肤表层神经纤维无法正常再生, 当糖尿病相关的信号蛋白 3A (Sem3A) 激活 NRP-1 受体后, 会影响神经生长^[3]。促代谢因子 (Betatrophin)^[4]、纤维胶凝蛋白 3 (ficolin-3)^[5] 与 T2DM 并发 DPN 有关。本研究探讨了血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 与 T2DM 并发 DPN 的关系, 以为临床治疗提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 3 月至 2025 年 1 月在河北省沧州中西医结合医院就诊的 356 例 T2DM 患者作为研究组, 其中男 192 例, 女 164 例。纳入标准: (1) T2DM 患者符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 版)》^[6] 中 T2DM 的诊断标准, 空腹血糖 (FPG) ≥ 7.0 mmol/L 或糖化血红蛋白 (HbA1c) $\geq 6.5\%$; (2) 年

龄 ≥ 18 岁; (3) 临床资料完整; (4) 思路清晰能够正常沟通交流。排除标准: (1) 存在严重急性并发症, 如酮症酸中毒、高渗性昏迷; (2) 严重肾功能不全; (3) 合并其他恶性肿瘤; (4) 合并脑梗死或其他复杂神经病变。另选取同期在河北省沧州中西医结合医院体检的 124 例同年龄段健康志愿者作为对照组。本研究经河北省沧州中西医结合医院医学伦理委员会批准 (CZX2022-KY-107.1), 所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 由经过培训的研究人员通过查阅病历、问卷调查和体格检查收集 T2DM 患者基线资料, 包括: 年龄、性别、体质量指数 (BMI)、糖尿病病程、高血压病史、糖尿病家族史 (一级亲属有糖尿病史)、血压 (静息 5 min 后, 测量 3 次取平均值)、神经系统查体 (踝反射、10 g 尼龙丝触觉、128 Hz 音叉振动觉、针刺痛觉、温度觉)、采用多伦多临床评分系统 (TCSS) 评估神经病变症状和体征严重程度。

1.2.2 血清指标检测 采集所有研究对象入组后 24 h 内空腹静脉血 5 mL, 置于 4 °C 环境中以 3 000 r/min 离心 10 min (贝克曼离心机, 型号: AU5800), 处理后保留上清液。使用酶联免疫吸附试验试剂盒

检测血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 水平,试剂盒分别购自上海江莱生物科技有限公司(批号: JL15355)、上海茁彩生物科技有限公司(批号: ZC-54776)及上海艾博抗贸易有限公司(批号: ab213779)。另采用葡萄糖氧化酶法、高效液相色谱法(HPLC,检测仪器: Bio-Rad D-100)、罗氏 Cobas c 702 全自动生化分析仪及其配套试剂分别检测 T2DM 患者 FPG、HbA1c、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。所有操作均按标准操作规程进行。

1.2.3 神经传导速度检测 在入组后 48 h 采用 Keypoint 全功能肌电诱发电位仪(丹麦 Dantec 公司,型号: Keypoint 9033A07)检测所有研究对象神经传导速度。由同 1 名经验丰富的神经电生理技师在室温(22~25 °C)下完成检测。检测所有研究对象的运动神经传导速度(MNCV)和感觉神经传导速度(SNCV)。(1)MNCV 检测:选定运动神经(如正中神经),将电极置于近端和远端刺激点,记录电极放在目标肌腹,参考电极置于附近肌腱或骨性标志处,地线电极位于二者间。启动刺激,逐渐增至超强刺激,记录复合肌肉动作电位(CMAP)波形,测量 2 点间距离(L)和潜伏期(T1、T2),计算 $MNCV = L / (T2 - T1)$,重复 3 次取均值。(2)SNCV 检测:选定感觉神经(如腓肠神经),电极放于远端刺激点,记录电极依顺向或逆向法放置,地线电极在二者间。启动刺激,以有轻微感觉为佳,记录感觉神经动作电位(SNAP)波形,测量距离(L)和潜伏期(T),计算 $SNCV = L / T$,重复 3 次取均值。

1.2.4 分组 参考《糖尿病神经病变诊治专家共识(2021 年版)》^[7]中 DPN 的诊断标准,将符合以下任意一项的 T2DM 患者纳入 DPN 组:(1)神经肌电图检查提示 MNCV 或 SNCV 异常(低于正常参考值下限);

(2)存在明确的远端对称性多发性神经病变(DSPN)的临床症状和/或体征(如踝反射、针刺痛觉、振动觉、压力觉、温度觉等)异常,且神经肌电图检查支持周围神经损害。无 DPN 的临床症状和体征,且神经肌电图检查未见异常的患者纳入非 DPN 组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析研究组血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 水平与 MNCV、SNCV 的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者并发 DPN 的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 对 T2DM 患者并发 DPN 的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与研究组临床资料比较 对照组与研究组年龄、性别、BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组合并高血压、有糖尿病家族史比例,以及血清 NRP-1、Betatrophin 水平高于对照组, ficolin-3 水平及 MNCV、SNCV 低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 非 DPN 组和 DPN 组临床资料比较 DPN 组年龄 > 60 岁、合并高血压、有糖尿病家族史患者比例及 HbA1c、TG、NRP-1、Betatrophin 水平高于非 DPN 组, ficolin-3 水平及 MNCV、SNCV 低于非 DPN 组,病程长于非 DPN 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 研究组血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 水平与 MNCV、SNCV 的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,研究组血清 NRP-1、Betatrophin 水平与 MNCV、SNCV 呈负相关($P < 0.05$), ficolin-3 水平与 MNCV、SNCV 则呈正相关($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 对照组与研究组临床资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	年龄(岁)		性别		BMI/(kg/m ²)	合并高血压	糖尿病家族史(有)
		<60	≥60	男	女			
对照组	124	66(53.23)	58(46.77)	64(51.61)	60(48.39)	24.74±1.29	30(24.19)	15(12.10)
研究组	356	154(43.26)	202(56.74)	192(53.93)	164(46.07)	24.95±1.12	209(58.71)	258(72.47)
χ^2/t		3.680		0.199		-1.727	43.822	136.677
P		0.055		0.656		0.085	<0.001	<0.001

组别	n	NRP-1(ng/mL)	Betatrophin(ng/mL)	ficolin-3(ng/mL)	MNCV(m/s)	SNCV(m/s)
对照组	124	8.64±2.57	195.77±50.26	24.93±5.52	57.52±4.78	56.23±5.92
研究组	356	13.41±3.22	256.86±51.24	17.94±4.05	51.14±8.13	46.75±6.12
χ^2/t		-14.920	-11.490	14.981	8.252	14.979
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 非 DPN 组和 DPN 组临床资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	年龄(岁)		性别		BMI(kg/m ²)	病程(年)	合并高血压	糖尿病家族史(有)
		<60	≥60	男	女				
非 DPN 组	171	95(55.56)	76(44.44)	84(49.12)	87(50.88)	24.87±1.44	6.24±1.53	87(50.88)	98(57.31)
DPN 组	185	59(31.89)	126(68.11)	108(58.38)	77(41.62)	25.03±1.45	10.38±1.57	122(65.95)	160(86.49)
χ^2/t		20.273		3.064		-1.044	-25.163	8.324	37.918
P		<0.001		0.080		0.297	<0.001	0.004	<0.001

组别	n	FPG	HbA1c	BUN	Scr	TC	TG	LDL-C
		(mmol/L)	(%)	(mmol/L)	(μmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)	(mmol/L)
非 DPN 组	171	8.96±2.10	8.49±2.12	5.97±1.56	66.85±15.82	4.59±1.26	1.32±0.21	3.15±0.84
DPN 组	185	8.87±2.05	8.94±2.14	6.23±1.74	68.10±15.85	4.82±1.30	1.62±0.24	3.30±0.87
χ^2/t		0.409	-1.991	-1.480	-0.744	-1.693	-12.508	-1.652
P		0.683	0.047	0.140	0.457	0.091	<0.001	0.099

组别	n	ALT	AST	NRP-1	Betatrophin	ficolin-3	MNCV	SNCV
		(U/L)	(U/L)	(ng/mL)	(ng/mL)	(ng/mL)	(m/s)	(m/s)
非 DPN 组	171	23.61±5.39	22.36±5.28	11.28±3.27	225.26±50.79	20.69±5.45	53.98±9.32	53.41±6.24
DPN 组	185	22.54±5.35	21.89±5.22	15.37±3.01	286.06±51.35	15.40±3.76	48.52±9.47	40.59±6.55
χ^2/t		1.879	-0.844	-12.288	-11.220	10.272	5.477	18.874
P		0.061	0.399	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 研究组血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 水平与 MNCV、SNCV 的相关性分析

指标	MNCV		SNCV	
	r	P	r	P
NRP-1	-0.456	<0.001	-0.429	<0.001
Betatrophin	-0.451	<0.001	-0.454	<0.001
ficolin-3	0.462	<0.001	0.457	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者并发 DPN 的影响因素 以 T2DM 患者是否并发 DPN 作为因变量(未并发=0,并发=1),以血清 NRP-1(原值输入)、Betatrophin(原值输入)、ficolin-3(原值输入)、年龄(<60 岁=0,≥60 岁=1)、糖尿病家族史(无=0,有=1)、病程(原值输入)、高血压(无=0,有=1)、HbA1c(原值输入)、TG(原值输入)为自变量进行多

因素 Logistic 回归分析。结果显示,年龄≥60 岁、合并高血压、有糖尿病家族史,以及病程延长、TG、HbA1c 及血清 NRP-1、Betatrophin 水平升高为 T2DM 患者并发 DPN 的危险因素($P<0.05$),血清 ficolin-3 水平升高为 T2DM 患者并发 DPN 的保护因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 对 T2DM 患者并发 DPN 的预测价值 以 T2DM 患者是否并发 DPN 为状态变量(否=0,是=1),以血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 单项及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 单独预测 T2DM 患者并发 DPN 的 AUC 均小于 3 项指标联合预测的 AUC($Z=5.875、5.996、4.909$,均 $P<0.001$)。见表 5、图 1。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者并发 DPN 的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
NRP-1	1.246	0.294	17.958	<0.001	3.476	1.954~6.185
Betatrophin	0.976	0.323	9.132	0.003	2.654	1.409~4.999
ficolin-3	-1.332	0.302	19.448	<0.001	0.264	0.146~0.477
年龄	0.894	0.237	14.244	<0.001	2.446	1.537~3.892
糖尿病家族史	0.924	0.233	15.722	<0.001	2.519	1.595~3.977
病程	1.046	0.316	10.948	0.001	2.845	1.531~5.285
高血压	0.477	0.195	5.996	0.014	1.612	1.100~2.362
HbA1c	0.464	0.184	6.352	0.012	1.590	1.109~2.280
TG	0.695	0.215	10.454	0.001	2.004	1.315~3.054
常数项	1.192	3.746	0.101	<0.001	-	-

注:—表示无数据。

表 5 血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 对 T2DM 患者并发 DPN 的预测价值

指标	最佳截断值	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	P
NRP-1	13.54 ng/mL	0.820	0.776~0.859	71.35	76.02	0.474	<0.05
Betatrophin	250.85 ng/mL	0.804	0.758~0.844	82.16	70.76	0.529	<0.05
ficolin-3	17.64 ng/mL	0.797	0.752~0.838	76.22	73.68	0.499	<0.05
3 项联合	—	0.930	0.899~0.955	89.73	84.80	0.745	<0.05

注：—表示无数据。

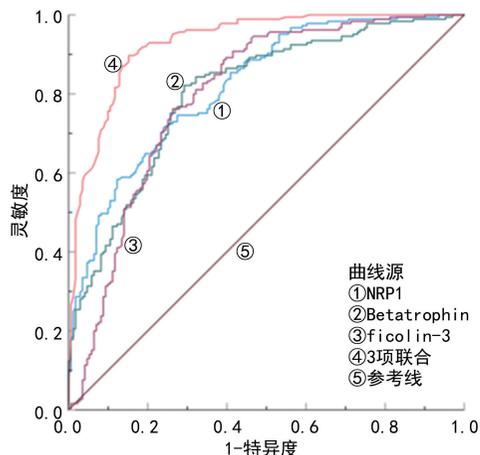


图 1 血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 预测 T2DM 患者并发 DPN 的 ROC 曲线分析

3 讨论

NRP-1 是一种多功能跨膜糖蛋白受体,不仅参与血管生成、轴突导向、免疫调节,还在神经系统发育和损伤修复中扮演重要角色^[8-9]。本研究结果显示,研究组血清 NRP-1 水平高于对照组,且 DPN 组高于非 DPN 组,与陈旖婷等^[10]研究结果一致。NRP-1 也是血管内皮生长因子(VEGF)家族的共同受体,与几种 VEGF-A 结合可促进生长因子与 VEGF 受体的相互作用,升高受体磷酸化水平^[11-12]。此外,有研究就曾提到 NRG-1 可通过结合人表皮生长因子受体(ErbB)2、ErbB3,连接含有磷酸肽的接头蛋白,激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(AKT)等信号,间接参与周围神经髓鞘的再生与修复进程^[13]。朱宇腾等^[14]研究发现,NRP-1 除了能够改善糖尿病大鼠周围神经损伤之外,还能够通过抑制视网膜神经节细胞凋亡及抗炎症与抗氧化功效,进而延缓大鼠急性视神经损伤的进程。因此,血清 NRP-1 水平升高可能反映了糖尿病状态下信号蛋白 3A/NRP-1 介导的神经损伤和 VEGF/NRP-1 介导的微血管病变在 DPN 发生、发展中的共同作用。

Betatrophin 主要表达于肝脏和脂肪组织,参与调节脂质代谢和糖代谢^[15-16]。本研究结果显示,DPN 组血清 Betatrophin 水平高于非 DPN 组,且血清 Betatrophin 水平升高是 T2DM 患者并发 DPN 的独立危险因素,且其水平与 MNCV、SNCV 呈负相关。其机制可能涉及多个方面:(1)胰岛素抵抗:HAO 等^[17]

研究指出,Betatrophin 可以通过抑制糖原合成酶激酶 3β(GSK-3β)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1α(PGC-1α)信号通路降低胰岛素敏感性,当血糖持续升高会影响机体大脑中的主要抑制性神经递质——γ-氨基丁酸系统的正常功能而诱发 DPN,提示 Betatrophin 可能通过抑制 GSK-3β/PGC-1α 信号通路扰乱 T2DM 患者体内血糖代谢,进而影响大脑神经递质功能,参与 DPN 的发生。(2)脂代谢紊乱:Betatrophin 可抑制脂蛋白脂肪酶(LPL)活性,升高 TG 水平^[18]。本研究也发现高 TG 是 T2DM 患者并发 DPN 的危险因素,高脂血症本身可导致神经内膜脂质沉积、氧化应激和线粒体功能障碍,损伤神经^[19]。(3)神经递质失衡:有研究提示,慢性高血糖和高脂血症可影响中枢神经系统中 γ-氨基丁酸(GABA)等重要抑制性神经递质系统的功能,间接影响周围神经功能^[20]。此外,Betatrophin 还被发现与糖尿病微血管并发症的发生、发展相关,其促炎特性可能进一步加剧神经组织的损伤^[21]。因此,Betatrophin 水平升高可能通过加剧糖脂代谢紊乱,促进 DPN 的发生。

本研究结果发现,DPN 组 ficolin-3 水平低于非 DPN 组,这与曹洁琼等^[5]研究结果相符。ficolin-3 是人体先天免疫系统的一种关键蛋白,与免疫相关疾病的发生、发展关系密切^[22]。何阶德等^[23]研究表明,T2DM 患者血清 ficolin-3 水平降低,且对糖尿病肾病具有一定预测价值。一项研究提到,ficolin-3 能够通过凝集素途径激活补体系统,从而在妊娠期高血压的代谢过程中发挥作用^[24]。另有研究也提到,血清 ficolin-3 水平降低会促使代谢途径发生异常,从而影响 T2DM 患者下肢血管健康,引起下肢血管病变^[25]。而这种血管病变与 T2DM 患者并发 DPN 密切相关^[26]。近年研究进一步揭示,ficolin-3 缺乏可能与慢性低度炎症状态相关,推动 DPN 发生^[27-28]。因此认为,ficolin-3 水平下降与 T2DM 患者并发 DPN 的过程联系紧密。

本研究结果显示,研究组 MNCV、SNCV 与血清 NRP-1、Betatrophin 水平呈负相关($P < 0.05$),而与 ficolin-3 水平呈正相关($P < 0.05$)。这提示血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 水平异常会影响 T2DM 患者周围神经功能,这可与上述研究结果互证。结果

表明,除 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 之外,年龄 ≥ 60 岁、糖尿病家族史、病程、高血压发生情况、HbA1c 水平也是 T2DM 患者并发 DPN 的影响因素。与刘学玲等^[29]、郭亚楠等^[30] 研究结果相吻合,提示临床应关注年龄 ≥ 60 岁、病程较长、血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 水平异常的 T2DM 患者周围神经功能改变,并积极筛查和干预。此外,本研究结果表明,血清 NRP-1、Betatrophin、ficolin-3 水平对预测 T2DM 患者并发 DPN 均有一定价值,且 3 项指标联合预测的价值更高,或可辅助临床较早了解 DPN 的发生。但本文为单中心横断面研究,样本量相对有限,难以确定血清标志物水平变化与 DPN 发生发展的确切因果关系。未来需要多中心、大样本的前瞻性队列研究进行验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 刘玉斌:研究构思、论文撰写及修改;杨巧娥:研究指导、论文审阅修改;杨媛媛:统计处理;刘倩倩、马学宁:数据收集、文献查阅、资料收集。

参考文献

- [1] ZHANG J, XU Z, FU Y, et al. Association between phase angle and diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes patients[J]. *Endocrine*, 2024, 85(1):196-205.
- [2] WU B R, NIU Z Y, HU F. Study on risk factors of peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and establishment of prediction model[J]. *Diabetes Metab J*, 2021, 45(4):526-538.
- [3] VAN ACKER N, RAGÉ M, VERMEIRSCH H, et al. NRP-1 receptor expression mismatch in skin of subjects with experimental and diabetic small fiber neuropathy[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0161441.
- [4] 莫娟, 欧阳俊, 王颖, 等. 2 型糖尿病患者血清 Betatrophin 与周围神经病变的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(4):106-109.
- [5] 曹洁琼, 裴晓艳, 胡红艳, 等. 血清纤维蛋白胶凝素-3 水平与 2 型糖尿病并发周围神经病变关系的研究[J]. *中华全科医学*, 2022, 20(4):570-573.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组. 糖尿病神经病变诊治专家共识(2021 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(6):540-557.
- [8] MA X, ZHAO Y, SHI C, et al. Systematic pan-

cancer analysis identified neuropilin 1 as an immunological and prognostic biomarker[J]. *Cell Biochem Funct*, 2023, 41(6):658-675.

- [9] CHIKH A, RAIMONDI C. Endothelial neuropilin-1: a multifaced signal transducer with an emerging role in inflammation and atherosclerosis beyond angiogenesis [J]. *Biochem Soc Trans*, 2024, 52(1):137-150.
- [10] 陈旖婷, 韩俊霞, 成兴波, 等. 神经调节素 1、甲基乙二醛、高迁移率族蛋白 B1 联合检测在糖尿病周围神经病变中诊断价值的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(5):335-339.
- [11] COLOTTI G, FAILLA C M, LACAL P M, et al. Neuropilin-1 is required for endothelial cell adhesion to soluble vascular endothelial growth factor receptor 1[J]. *FEBS J*, 2022, 289(1):183-198.
- [12] MURGA M, FERNANDEZ-CAPETILLO O, TOSATO G. Neuropilin-1 regulates attachment in human endothelial cells independently of vascular endothelial growth factor receptor-2[J]. *Blood*, 2005, 105(5):1992-1999.
- [13] 宋双, 钟镛, 陈洪苹. NRG-1 亚型及相关信号通路在周围神经疾病中的研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2017, 25(12):790-792.
- [14] 朱宇腾, 崔苗, 宋长经, 等. 神经调节蛋白 1 调节 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路在早期糖尿病大鼠视网膜神经节细胞焦亡中的作用[J]. *眼科新进展*, 2024, 44(12):950-954.
- [15] XU F, TIAN D, SHI X, et al. Analysis of the expression and prognostic potential of a novel metabolic regulator ANGPTL8/Betatrophin in human cancers[J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27:1609914.
- [16] YE H, ZONG Q, ZOU H, et al. Emerging insights into the roles of ANGPTL8 beyond glucose and lipid metabolisms[J]. *Front Physiol*, 2023, 14:1275485.
- [17] HAO Q, ZHENG A, ZHANG H, et al. Down-regulation of betatrophin enhances insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus through activation of the GSK-3 β /PGC-1 α signaling pathway[J]. *J Endocrinol Invest*, 2021, 44(9):1857-1868.
- [18] FOWLER A, SAMPSON M, REMALEY A T, et al. A VLP-based vaccine targeting ANGPTL3 lowers plasma triglycerides in mice[J].

Vaccine, 2021, 39(40):5780-5786.

[19] SHARAN L, PAL A, BABU S S, et al. Bay 11-7082 mitigates oxidative stress and mitochondrial dysfunction via NLRP3 inhibition in experimental diabetic neuropathy [J]. *Life Sci*, 2024, 359:123203.

[20] ZHOU H, RAO Z, ZHANG Z, et al. Function of the GABAergic system in diabetic encephalopathy [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(2):605-619.

[21] 李莎, 姜崑. 2 型糖尿病视网膜病变患者血清 ANGPTL8 的水平及临床意义 [J]. *医学信息*, 2024, 37(7):93-97.

[22] PARKER Z, SALIE M T, ENGEL K, et al. Evaluation of Ficolin-3 deficiency as a risk factor in the development of rheumatic heart disease [J]. *BMC Res Notes*, 2025, 18(1):205.

[23] 何阶德, 梁航, 黄朦, 等. 血清 C 肽、自噬关键分子酵母 Atg6 同系物、纤维胶凝蛋白 3 在 2 型糖尿病肾病患者中的表达变化及其预测价值研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2024, 53(3):327-330.

[24] 丁雪华, 朱玉花. 妊娠期糖尿病患者血清 Ficolin-3、Omentin-1、FGF19 水平检测及其对发生 GDM 的预测价值 [J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(2):242-246.

[25] 郭刚, 韩晴, 张磊. 血清半乳糖凝集素 3、25 羟维生素 D3、中性粒细胞与淋巴细胞比值对 2 型糖尿病患者下肢血管病变血管介入疗效的评估价值 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2023, 31(10):750-754.

[26] 韩婕, 赵丽霞, 王萍. 2 型糖尿病病程、血糖与周围神经、血管病变的相关性研究 [J]. *临床医学进展*, 2023, 13(9):14928-14934.

[27] PIECZARKA C, ANDRADE F A, CATARINO S J, et al. Ficolin-1 and ficolin-3 polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis [J]. *Autoimmunity*, 2020, 53(7):400-407.

[28] M S L, O P. Inflammatory biomarkers as a part of diagnosis in diabetic peripheral neuropathy [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2021, 20(1):869-882.

[29] 刘学玲, 董崇周. 糖尿病周围神经病变患者神经损伤特点及相关危险因素分析 [J]. *河北医药*, 2024, 46(2):210-213.

[30] 郭亚楠, 董欣乐, 赵丽. 2 型糖尿病合并高血压患者血压变异性对糖尿病周围神经病的预测价值 [J]. *中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生*, 2023(3):24-27.

(收稿日期:2025-07-12 修回日期:2025-10-15)

(编辑:熊欣然 廖薇薇)

(上接第 350 页)

[25] 廖定君, 陈美连, 乔艳, 等. Serpin B5、Rac1、PAK1、VEGF 及 sVEGFR1 水平在子宫内膜癌患者中的表达及其诊断效能 [J]. *广东医学*, 2025, 46(7):1083-1088.

[26] TAKAGI F, FURUSE M, KUWABAR A H, et al. Expression and distribution of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor in comparison between radiation necrosis and tumor tissue in metastatic brain tumor: a case report [J]. *Neuropathology*, 2024, 44(3):240-246.

[27] ZHANG X M, HOU L J, LI F J, et al. Piezo1-mediated mechanosensation in bone marrow macrophages promotes vascular niche regeneration after irradiation injury [J]. *Theranostics*, 2022, 12(4):1621-1638.

[28] 刘卫莉, 郝黎婷, 王慧慧, 等. 子宫内膜息肉宫腔镜切除术后复发的影响因素及模型预测 [J]. *河南医学研究*, 2024, 33(5):832-837.

[29] LI J, WEI J, CHEN S, et al. Prevalence and risk factors for chronic endometritis in patients with adenomyosis and infertility: a retrospective cohort study [J]. *BMC Womens Health*, 2024, 24(1):403.

[30] MCQUEEN D B, MANIAR K P, HUTCHINSON A, et al. Retained pregnancy tissue after miscarriage associated with high rate of chronic endometritis [J]. *Fertil Steril*, 2019, 112(3):e48-e49.

[31] CARBONNEL M, PIRTEA P, DE ZIEGLER D, et al. Uterine factors in recurrent pregnancy losses [J]. *Fertil Steril*, 2021, 115(3):538-545.

[32] 徐秀平, 邹小英, 王青飞. 子宫内膜息肉宫腔镜术后复发的影响因素及预防措施 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2024, 45(2):62-64.

(收稿日期:2025-07-15 修回日期:2025-10-16)

(编辑:熊欣然 廖薇薇)