



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.004

· 论著 ·

## 2 型糖尿病伴下肢血管病变患者血清人血管生成素样蛋白 4、脂蛋白相关磷脂酶 A2、脂联素与其病情程度的关系及相关影响因素

邵欣 李艳丽 陈思思 孙倩舒 丁洪成

**【摘要】** 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 伴下肢血管病变 (LVD) 患者血清人血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4)、脂蛋白相关磷脂酶 A2 (Lp-PLA2)、脂联素 (APN) 与其病情程度的关系及相关影响因素。**方法** 选取 T2DM 伴 LVD 患者 96 例, 根据 LVD 严重程度分为重度组 (48 例)、中度组 (24 例) 及轻度组 (24 例)。收集 3 组患者的一般资料及实验室检查结果 [ 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、血清空腹胰岛素 (FINS)、稳态胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 及血清 ANGPTL4、Lp-PLA2、APN ] 并比较。采用 *logistic* 回归分析对 T2DM 患者 LVD 的影响因素进行分析。**结果** 随着 LVD 严重程度增加, 轻、中、重度组患者年龄、BMI、HbA1c、FINS、HOMA-IR、血清 ANGPTL4、Lp-PLA2 水平依次增加, 而血清 APN 水平依次降低 ( $P < 0.05$ )。单因素分析结果显示, 不同年龄、BMI、HbA1c、HOMA-IR、血清 ANGPTL4、Lp-PLA2、APN 水平患者 LVD 发生率比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。*Logistic* 回归分析结果显示, APN 水平升高为 T2DM 患者发生 LVD 的保护因素, 而高龄及 HOMA-IR、ANGPTL4、APN、Lp-PLA2 水平升高为 T2DM 患者发生 LVD 的危险因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** 年龄、HOMA-IR、ANGPTL4、APN、Lp-PLA2 水平与 T2DM 患者 LVD 显著相关, 可为 LVD 的预防及预后评估提供参考价值。

**【关键词】** 2 型糖尿病; 下肢血管病变; 脂联素; 脂蛋白相关磷脂酶; 血清人血管生成素样蛋白

【中图分类号】 R587

【文献标识码】 A

作者单位: 442000 湖北省十堰市人民医院内分泌科

通讯作者: 丁洪成, E-mail: s120698441@126.com

- [28] Nakase H, Honzawa Y, Toyonaga T, et al. Diagnosis and treatment of ulcerative colitis with cytomegalovirus infection; importance of controlling mucosal inflammation to prevent cytomegalovirus reactivation [J]. *Intest Res*, 2014, 12 (1): 5-11.
- [29] Crough T, Khanna R. Immunobiology of human cytomegalovirus: from bench to bedside [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2009, 22 (1): 76-98.
- [30] Chen ATC, Coura-Filho GB, Rehder MHH. Clinical Characteristics of Covid-19 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (19): 1860.
- [31] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 507-513.
- [32] An P, Chen H, Ren H, et al. Gastrointestinal Symptoms Onset in COVID-19 Patients in Wuhan, China [J]. *Dig Dis Sci*, 2020; 1-10.
- [33] Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35 (5): 744-748.
- [34] Nowak JK, Lindström JC, Kalla R, et al. Age, inflammation and disease location are critical determinants of intestinal expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 in inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159 (3): 1151-1154. e2.
- [35] Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement [J]. *Hepatology*, 2020, 72 (1): 287-304.
- [36] Battle D, Wysocki J, Satchell K. Soluble angiotensin-converting enzyme 2: a potential approach for coronavirus infection therapy? [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2020, 134 (5): 543-545.
- [37] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus [J]. *J Virol*, 2020, 94 (7): e00127-20.
- [38] Cheung KS, Hung IF, Chan PP, et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159 (1): 81-95.
- [39] Stebbing J, Phelan A, Griffin I, et al. COVID-19: combining antiviral and anti-inflammatory treatments [J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20 (4): 400-402.
- [40] An P, Ji M, Ren H, et al. Prevention of COVID-19 in patients with inflammatory bowel disease in Wuhan, China [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2020, 5 (6): 525-527.
- [41] Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY, et al. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: Expert Commentary [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159 (1): 350-357.

(收稿日期: 2021-03-16)

(本文编辑: 张一冰)

# Relationship between human angiopoietin like protein 4, lipoprotein-associated phospholipase A2, adiponectin and the severity of disease in patients with type 2 diabetes mellitus with lower limb vascular disease and its related influencing factors

Shao Xin, Li Yanli, Chen Sisi, Sun Qianshu, Ding Hongcheng. Department of Endocrinology, Shiyuan People's Hospital, Shiyuan 442000, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between serum human angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), adiponectin (APN) and the severity of disease in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) with lower limb vascular disease (LVD) and its related influencing factors. **Methods** Ninety-six T2DM patients with LVD were selected and divided into severe group (48 cases), moderate group (24 cases) and mild group (24 cases) according to the severity of LVD. The general data and laboratory examination results [low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), serum fasting insulin (FINS), homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), glycated hemoglobin (HbA1c), serum ANGPTL4, Lp-PLA2, APN] of the 3 groups were collected and compared. **Logistic** regression analysis was used to analyze the influencing factors of LVD in T2DM patients. **Results** With the increase of LVD severity, age, BMI, HbA1c, FINS, HOMA-IR, serum ANGPTL4 and Lp-PLA2 in mild, moderate and severe groups increased in turn, while the level of serum APN decreased in turn ( $P < 0.05$ ). Univariate analysis results showed that there were statistically significant differences in the incidence of LVD among patients with different ages, BMI, HbA1c, HOMA-IR, serum ANGPTL4, Lp-PLA2 and APN levels ( $P < 0.05$ ). **Logistic** regression analysis showed that elevated APN level was a protective factor for LVD in T2DM patients, while advanced age and elevated levels of HOMA-IR, ANGPTL4, APN and Lp-PLA2 were risk factors for LVD in T2DM patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Age, HOMA-IR, ANGPTL4, APN and Lp-PLA2 levels are significantly correlated with LVD in T2DM patients, which could provide reference value for the prevention and prognosis evaluation of LVD.

**[Key words]** Type 2 diabetes mellitus; Limb vascular disease; Adiponectin; Lipoprotein-associated phospholipase; Serum human angiopoietin like protein

血管病变是 2 型糖尿病 (T2DM) 常见的并发症之一,也是导致 T2DM 患者死亡的主要原因之一。最常见的血管病变包括心血管病变、脑血管病变、肾脏病变、视网膜病变及下肢血管病变 (LVD) 等<sup>[1-2]</sup>,其中 LVD 属大血管病变,而糖尿病足正是 LVD 的常见合并症,若不及时治疗可能会引起下肢皮肤及肢体坏疽。近年来随着 T2DM 患者数量增加,LVD 患者也相应增加<sup>[3]</sup>。LVD 早期患者可无明显改变,随着病程进展,患者可逐渐出现相关症状,如动脉硬化引起周围小动脉闭塞症或皮肤微血管病变及细菌感染导致的足部疼痛、足部溃疡及足坏疽等病变<sup>[4]</sup>。一旦发生严重 LVD 合并症,治疗效果不甚理想。若能早期预测 T2DM 患者 LVD 的发生发展及其严重程度,做好预防工作,能有效提高其生存质量,改善其预后。近年来,血清学指标的不断深入研究,为临床疾病的诊断及评估提供了良好的帮助。血清人血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4) 是血管生成素样蛋白家族成员,直接参与糖代谢,并在糖尿病微血管病变中发挥作用;脂蛋白相关磷脂酶 A2 (LP-PLA2) 作为一种特殊的脂蛋白,结构中富含大量的胆固醇,其浓度与炎症反应程度相关,并参与动脉粥样硬化发展和破裂的各个阶段;脂联素 (APN) 作为脂肪细胞分泌的特异性血清蛋白,可以增加胰岛素敏感性,调节糖、脂代谢,有抗动脉粥样硬化的作用<sup>[5]</sup>,可预示冠状动脉是否发生病变。我们对我院收治的 T2DM 伴 LVD 患者进行研究,评估血清 ANGPTL4、LP-PLA2、APN 水平等血清因子与 LVD 的相关性。

## 对象与方法

1. 对象:2018 年 6 月 ~ 2019 年 6 月我院收治的 T2DM 伴 LVD 患者 96 例。纳入标准:(1)符合第八版内科学中关于糖尿病足<sup>[6]</sup>的诊断标准;(2)不合并其他原因引起的血管病变。排除标准:(1)合并糖尿病高渗性高血糖状态;(2)合并糖尿病酮症酸中毒;(3)合并精神或神经系统病变;(4)合并下肢血管外伤病史。根据 LVD 严重程度将 96 例患者分为轻度组 (24 例)、中度组 (24 例) 及重度组 (48 例)。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者及家属均知情同意。

## 2. 方法

(1)一般资料收集:收集患者的一般资料,包括性别、年龄、BMI、收缩压 (SBP)。

(2)实验室检查:患者入院后次日清晨空腹状态下抽取肘前正中静脉血 5 ml,静置 30 min,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清液保存待检。采用聚乙烯硫酸盐化学沉淀法测定低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平。采用 HOMA calculator 2.0 软件计算稳态胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。采用美国 Bio-Rad II 糖化血红蛋白仪检测糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平。采用酶联免疫吸附试验测定血清空腹胰岛素 (FINS)、ANGPTL4、LP-PLA2 及 APN 水平。

(3)下肢血管超声检查:所有患者依次取平卧、俯卧、侧卧位,采用德国西门子 ACUSON S2000 彩色多普勒超声诊断仪扫描其下肢血管 (股深、浅动脉、双侧股

动脉、腘动脉、足背动脉、腓动脉及胫前、胫后动脉), 测量血管内径及血管内膜厚度, 检测血流峰值数及血流频谱。下肢血管病变诊断标准: (1) 有狭窄; (2) 有单发、多发或弥漫的斑块; (3) 动脉内膜增厚, 厚度  $\geq 1$  mm; (4) 动脉内膜未增厚, 但回声增强。根据以上病变标准, 满足其中 1 种情况表示有轻度病变, 满足其中 2 种情况表示有中度病变, 满足其中 3 种及以上情况表示有重度病变。下肢血管超声检查由我院两名超声科高年资医师根据检查结果对 LVD 进行诊断, 若诊断不一致, 则申请第三位医生进行协助诊断。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间两两比较采用 SNK- $q$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以例和百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 *logistic* 回归分析对 T2DM 患者 LVD 的影响因素进行分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1.3 组患者临床资料比较: 随着 LVD 严重程度的增加, 轻、中、重度组患者年龄、BMI、HbA1c、FINS、HOMA-IR、血清 ANGPTL4、LP-PLA2 水平依次增加, 而血清 APN 水平依次降低 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

2. 重度 LVD 的单因素分析结果: 单因素分析结果显示, 不同年龄、BMI、HbA1c、HOMA-IR、血清 ANGPTL4、LP-PLA2、APN 水平患者 LVD 发生率比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

3. T2DM 患者 LVD 的影响因素分析: *Logistic* 回归分析结果显示, APN 水平升高为 T2DM 患者发生 LVD 的保护因素, 而高龄及 HOMA-IR、ANGPTL4、APN、LP-PLA2 水平升高为 T2DM 患者发生 LVD 的危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 讨 论

LVD 是 T2DM 晚期常见的并发症, 也是影响患者生活质量及预后的重要因素<sup>[7]</sup>。T2DM 患者比正常人群更容易产生动脉粥样硬化, 且发展迅速, 从而导致冠心病、脑血管意外和下肢坏疽等。相关研究结果报道,

表 2 重度 LVD 的单因素分析结果 [例, (%) ]

因素	例数	重度 LVD	$\chi^2$ 值	$P$ 值
性别				
男	50	27 (54.0)	0.667	0.414
女	46	21 (45.7)		
年龄 (岁)				
$\geq 60$	60	37 (61.7)	.711	0.003
$< 60$	36	11 (30.6)		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )				
$\geq 26$	25	21 (84.0)	5.630	$< 0.001$
$< 26$	71	27 (38.0)		
SBP (mmHg)				
$\geq 140$	49	25 (51.0)	0.042	0.838
$< 140$	47	23 (48.9)		
LDL-C (mmol/L)				
$\geq 3$	40	21 (52.5)	0.171	0.679
$< 3$	56	27 (48.2)		
FINS (mU/L)				
$\geq 1.2$	50	27 (54.0)	0.668	0.414
$< 1.2$	46	21 (45.6)		
HOMA-IR				
$\geq 28$	55	33 (60.0)	5.151	0.023
$< 28$	41	15 (36.6)		
ANGPTL4 ( $\mu$ g/L)				
$\geq 32$	55	34 (61.8)	7.195	0.007
$< 32$	41	14 (34.1)		
LP-PLA2 (ng/ml)				
$\geq 400$	55	35 (63.6)	9.579	0.002
$< 400$	41	13 (31.7)		
APN ( $\mu$ g/ml)				
$< 2.5$	55	33 (60.0)	5.151	0.023
$\geq 2.5$	41	15 (36.6)		
HbA1c (%)				
$\geq 9.5$	53	35 (66.0)	12.174	$< 0.001$
$< 9.5$	43	13 (30.2)		

表 3 T2DM 患者 LVD 的影响因素分析

因素	$B$ 值	$S. E.$	Wald 值	OR 值	95% CI	$P$ 值
年龄	0.332	0.165	4.049	1.394	1.009 ~ 1.926	0.044
BMI	0.213	0.156	1.864	1.237	0.911 ~ 1.680	0.172
HbA1c	0.314	0.175	3.219	1.369	0.971 ~ 1.929	0.073
HOMA-IR	0.512	0.146	12.298	1.669	1.253 ~ 2.221	$< 0.001$
ANGPTL4	0.325	0.156	4.340	1.384	1.019 ~ 1.879	0.037
APN	-0.304	0.139	4.783	1.355	1.032 ~ 1.780	0.029
LP-PLA2	0.318	0.153	4.320	1.374	1.018 ~ 1.855	0.038

在过去患有周围血管疾病的患者中, 20% 发现合并 T2DM, 而在 T2DM 患者中发现有间歇性跛行、肌肉和

表 1 3 组患者临床资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	SBP (mmHg)	LDL-C (mmol/L)	FINS (mU/L)	HOMA-IR	HbA1c (%)	ANGPTL4 ( $\mu$ g/L)	LP-PLA2 (ng/ml)	APN ( $\mu$ g/ml)
重度组	48	25/23	64.4 $\pm$ 6.2 <sup>ab</sup>	27.12 $\pm$ 2.4 <sup>a</sup>	147.12 $\pm$ 12.4	2.88 $\pm$ 0.56	1.34 $\pm$ 0.11 <sup>ab</sup>	2.3 $\pm$ 0.2 <sup>ab</sup>	9.3 $\pm$ 0.4 <sup>ab</sup>	9.3 $\pm$ 0.4 <sup>ab</sup>	463.3 $\pm$ 67.2 <sup>ab</sup>	1.4 $\pm$ 0.11 <sup>ab</sup>
中度组	24	13/11	51.3 $\pm$ 6.5 <sup>a</sup>	24.15 $\pm$ 2.3 <sup>a</sup>	134.15 $\pm$ 13.3	2.68 $\pm$ 0.56	1.10 $\pm$ 0.08 <sup>a</sup>	1.5 $\pm$ 0.3 <sup>a</sup>	7.5 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup>	7.5 $\pm$ 0.3 <sup>a</sup>	329.5 $\pm$ 66.2 <sup>a</sup>	3.59 $\pm$ 0.13 <sup>a</sup>
轻度组	24	14/10	45.3 $\pm$ 5.5	20.2 $\pm$ 2.2	130.2 $\pm$ 12.9	2.98 $\pm$ 0.56	0.84 $\pm$ 0.10	1.1 $\pm$ 0.2	5.6 $\pm$ 0.5	5.5 $\pm$ 0.3	219.5 $\pm$ 63.4	5.32 $\pm$ 0.24
$\chi^2/F$ 值		0.252	6.324	6.348	1.346	0.942	8.741	7.456	8.569	5.253	6.358	6.592
$P$ 值		0.882	$< 0.001$	$< 0.001$	0.154	0.012	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$	$< 0.001$

注: 与轻度组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与中度组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

皮肤萎缩及下肢坏疽等症状的患者也比正常人群高<sup>[8]</sup>。因此,及时发现 T2DM 并根据患者具体情况采取针对性预防措施尤为重要。

ANGPTL4 是血管生成素样基因家族成员,在肝脏、肾脏、肌肉和肠道组织中均有表达,但在肝脏中表达水平最高。ANGPTL4 在不同组织具有不同功能表现,其作为基质细胞蛋白能够促进皮肤伤口愈合,ANGPTL4 缺陷小鼠表现出伤口上皮形成,角质形成细胞迁移,血管生成和炎症反应改变延迟。ANGPTL4 通过整合素/JAK/STAT3 介导的上皮中 iNOS 表达上调诱导一氧化氮的产生,并增强血管生成以加速 T2DM 小鼠的伤口愈合<sup>[9]</sup>。ANGPTL4 诱导成纤维细胞中的  $\beta$ -链蛋白( $\beta$ -catenin)介导的分化抑制因子 3(ID3)上调,以减少瘢痕胶原蛋白表达。ANGPTL4 能够逆转成纤维细胞向成肌纤维细胞分化。然而,ANGPTL4 在增生性糖尿病视网膜病变及 LVD 患者血清和玻璃体中表达增加,可能与 T2DM 血管病变有关<sup>[10]</sup>。LP-PLA2 是一种炎性细胞分泌的能促使氧化磷脂水解的磷脂酶,是磷脂酶 A2(PLA2)超家族中的一员。动脉粥样硬化斑块中 Lp-PLA2 表达上调,且在易损斑块纤维帽的巨噬细胞中强表达。Lp-PLA2 可水解氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)中的氧化磷脂,生成脂类促炎物质,如溶血卵磷脂和氧化游离脂肪酸,进而发挥多种致动脉粥样硬化作用,包括内皮细胞死亡和内皮功能异常,刺激粘附因子和细胞因子的产生。这些物质可通过趋化炎症细胞进一步产生自我强化的循环,生成更多促炎物质<sup>[11]</sup>。APN 是脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽或蛋白质,具有类似于胰岛素增敏激素的效果,能改善 T2DM 患者胰岛素抗性和动脉硬化症。相关研究结果发现,APN 水平能预示 T2DM 和冠心病的发展,并在临床试验表现出抗 T2DM、抗动脉粥样硬化和炎症的潜力<sup>[12]</sup>。

本研究中,不同程度 LVD T2DM 患者年龄、BMI、FINS、HOMA-IR、HbA1c、血清 ANGPTL4、LP-PLA2 及 APN 水平比较差异均有统计学意义,随着 LVD 病变程度的加重,年龄、BMI、FINS、HOMA-IR、HbA1c 及血清 ANGPTL4、LP-PLA2 水平逐渐升高,而 APN 水平逐渐降低,表明年龄、BMI、HOMA-IR、HbA1c、血清 ANGPTL4、LP-PLA2、APN 水平可能与 T2DM 患者发生 LVD 具有一定相关性。牟芝群等<sup>[13]</sup>和王莲地等<sup>[14]</sup>也在研究中得出相似结论,并认为可能与 T2DM 患者血清炎症因子激活引起动脉内皮细胞破坏的加重有关。单因素分析及 logistic 回归分析结果显示,年龄、HOMA-IR、ANGPTL4、APN、LP-PLA2 与 T2DM 患者 LVD 显著相关,其中 APN 水平升高为 T2DM 患者 LVD 的保护因素,而高龄、HOMA-IR、ANGPTL4、APN、LP-PLA2 水平升

高为 T2DM 患者 LVD 的危险因素。单因素分析结果提示 BMI 与 LVD 具有一定相关性,而 logistic 回归分析结果中并未提示两者具有相关性,说明 BMI 并不能作为评价 LVD 程度的独立因素。年龄、HOMA-IR、ANGPTL4、APN、LP-PLA2 水平与 LVD 的发生发展显著相关,其中高龄及 HOMA-IR、ANGPTL4、LP-PLA2 水平的升高提示患者下肢病变预后不良或病程进展,需要引起临床重视。Kuo 等<sup>[15]</sup>及 Biro 等<sup>[16]</sup>也在研究结果中发现,胰岛素抵抗及血清炎症相关因子(包括血清 ANGPTL4、LP-PLA2 等)的释放与 T2DM 伴 LVD 患者病情有关,而 APN 在其中具有积极的意义。

综上,年龄、HOMA-IR、ANGPTL4、APN、LP-PLA2 与 T2DM 患者发生 LVD 显著相关,可为 LVD 的预防及预后评估提供参考价值。

## 参 考 文 献

- [1] 白亚丽,范榕,赵雅宁,等.血清 sLOX-1 在 2 型糖尿病合并 OSAHS 中的变化及与下肢血管病变的关系[J].中国老年学杂志,2019,39(11):2620-2623.
- [2] 何霖,何明海,袁宁,等.血清  $\beta$  淀粉样肽 40 联合尿微量白蛋白预测 2 型糖尿病患者下肢血管病变进展的研究[J].临床内科杂志,2020,37(10):714-717.
- [3] 赵永才,唐诗玲,周亚男,等.老年 2 型糖尿病患者下肢血管病变筛查及相关危险因素分析[J].中华老年医学杂志,2017,36(9):1000-1002.
- [4] 陈建平,浦江,杨曙梅,等.2 型糖尿病下肢血管病变患者血清 VaspIn、RET 水平变化及意义[J].山东医药,2018,58(30):48-50.
- [5] 李娜,李悦,黄新梅,等.血清总脂联素水平在正常体重超重/肥胖、正常糖耐量到血糖调节受损及 2 型糖尿病疾病谱发展中的变化及其预测价值[J].临床内科杂志,2020,37(9):627-631.
- [6] 葛均波,徐永健.内科学[M].第 8 版.北京:人民卫生出版社,2014.233-234.
- [7] 梁珊珊,刘昊凌,高昕媛,等.2 型糖尿病合并下肢动脉疾病患者血清 FGF-23 与骨钙素的关系研究[J].国际内分泌代谢杂志,2020,40(1):10-15.
- [8] 刘畅,宋娜,王英南,等.血清成纤维细胞生长因子 21、尿微量白蛋白与 2 型糖尿病下肢大血管病变的关系[J].山东医药,2018,58(33):13-16.
- [9] 许景灿,王娅平,陈燕,等.基于多中心的中国糖尿病足患者临床资料分析[J].中南大学学报(医学版),2019,44(8):898-904.
- [10] Gohar A, de Kleijn DPV, Hoes AW, et al. Vascular extracellular vesicles in comorbidities of heart failure with preserved ejection fraction in men and women: The hidden players. A mini review[J]. Vascular pharmacol,2018,111(12):1-6.
- [11] Nesbitt AL, Goodall K, Bakshi V, et al. Major lower limb amputations in Far North Queensland[J]. ANZ J Surg,2019,89(7-8):880-884.
- [12] 丁玉兰,罗丽娅,魏在荣,等.2 型糖尿病患者血清脂联素、25 羟维生素 D、血脂与下肢血管病变关系的研究[J].中国糖尿病杂志,2018,26(11):885-889.
- [13] 牟芝群,阳琰,章莹,等.2 型糖尿病患者下肢血管病变的危险因素分析[J].吉林医学,2019,40(5):44-47.
- [14] 王莲地,王贺,阳琰,等.2 型糖尿病患者血清骨硬化蛋白、25 羟维生素 D 水平与下肢血管病变的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2018,26(11):881-884.
- [15] Kuo YR, Chien CM, Kuo MJ, et al. Endothelin-1 Expression Associated with Lipid Peroxidation and Nuclear Factor- $\kappa$ B Activation in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Angiopathy and Limb Amputation[J]. Plast Reconstr Surg,2016,137(1):187e-195e.
- [16] Biro K, Sandor B, Kovacs D, et al. Lower limb ischemia and microcirculatory alterations in patients with diabetic retinopathy[J]. Clin Hemorheol Microcirc,2018,69(1-2):23-35.

(收稿日期:2020-11-09)

(本文编辑:余晓曼)