



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.008

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.008

· 论著 ·

2 型糖尿病视网膜病变患者血清白脂素水平的变化及意义

陈晓红 郭志新 甘甜

【摘要】 **目的** 观察糖尿病视网膜病变(DR)患者血清白脂素(asprosin)水平的变化,探讨 asprosin 在 DR 中的作用及意义。**方法** 选取 2 型糖尿病(T2DM)患者 75 例,其中糖尿病无视网膜病变(NDR)患者 21 例(NDR 组),糖尿病非增殖期视网膜病变(NPDR)患者 34 例(NPDR 组),增殖期视网膜病变(PDR)患者 20 例(PDR 组);纳入同期健康对照者 19 例(NC 组)。收集其一般资料及生化指标并比较,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 asprosin 水平。Asprosin 与各指标之间的相关性分析采用 Spearman 相关分析。PDR 的影响因素分析采用 logistic 回归分析。**结果** 与 NC 组比较,T2DM 组患者血清 asprosin 水平明显升高($P < 0.01$)。与 NDR 组比较,PDR 组患者血清 asprosin 水平明显升高($P < 0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,T2DM 组患者血清 asprosin 水平与性别具有明显相关性,女性高于男性,与空腹 C 肽呈负相关($P < 0.05$);PDR 患者血清 asprosin 水平与收缩压(SBP)、空腹胰岛素(FINS)、空腹 C 肽呈负相关($P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示,糖尿病病程是发生 PDR 的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** T2DM 患者和 PDR 患者血清 asprosin 水平显著升高,asprosin 可能参与了 PDR 的发生与发展。

【关键词】 2 型糖尿病; 视网膜病变; 白脂素

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A

Changes of serum asprosin levels in patients with type 2 diabetic retinopathy and its significance

Chen Xiaohong, Guo Zhixin, Gan Tian. Department of Endocrinology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

【Abstract】 **Objective** To observe the changes of serum asprosin in patients with diabetic retinopathy(DR), and to explore the role and significance of asprosin in DR. **Methods** Seventy-five patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were selected, including 21 patients without diabetic retinopathy(NDR, NDR group), 34 patients with diabetic non-proliferative retinopathy (NPDR, NPDR group) and 20 patients with proliferative retinopathy (PDR, PDR group), while collecting 19 healthy control(NC) cases (NC group) in the same time. General information and biochemical parameters were collected and compared, serum asprosin levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Spearman correlation analysis was used for evaluating the correlation between asprosin and other indicators. Influencing factors of PDR were analyzed by logistic regression. **Results** Compared with NC group, serum asprosin level of T2DM group was significantly increased($P < 0.01$). Compared with the NDR group, the serum asprosin level in the PDR group was significantly increased ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum asprosin level in T2DM group was significantly correlated with gender, female was higher than male, and negatively correlated with fasting C-peptide($P < 0.05$). Serum asprosin level in PDR patients was negatively correlated with SBP, FINS and fasting C-peptide($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the diabetic course was an independent risk factor for PDR. **Conclusion** Serum asprosin levels in T2DM patients and PDR patients are significantly increased, and asprosin may be involved in the occurrence and development of PDR.

【Key words】 Type 2 diabetes; Retinopathy; Asprosin

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病常见的微血管并发症之一,是导致成人失明的主要原因之一,其发病机

制目前尚未完全清楚^[1-3]。白脂素(asprosin)是近年来新发现的脂肪细胞因子,其主要功能是刺激肝脏葡萄糖释放入血,促进胰岛 β 细胞凋亡和功能障碍,抑制胰岛素分泌,升高血糖^[4]。Asprosin 与肥胖、2 型糖尿病(T2DM)、多囊卵巢综合征等代谢性疾病的病理生理过

基金项目:山西省国际科技合作项目(201703D421032)

作者单位:030001 太原,山西医科大学第二医院内分泌科

通讯作者:郭志新, E-mail:zhxguo1966@163.com

程关系密切^[4]。研究发现, T2DM 患者血清 asprosin 水平升高^[5-6]。Oruc 等^[7]近期研究发现, DR 患者血清和房水中的 asprosin 水平明显高于无 DR 糖尿病患者。国内有关 DR 患者血清 asprosin 水平的变化目前报道较少。本研究通过检测正常人群、T2DM 无 DR 患者及 T2DM 合并 DR 患者的血清 asprosin 水平, 分析 T2DM 患者血清 asprosin 水平与 DR 的相关性, 旨在探讨 asprosin 在 DR 中的作用及意义。

对象与方法

1. 对象: 2019 年 4 月 ~ 11 月于我科住院的 T2DM 患者 75 例 (T2DM 组), 其中男 49 例, 女 26 例, 年龄 15 ~ 85 岁, 均符合 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断与分型标准^[8]。排除标准: (1) 其他类型糖尿病; (2) 近期存在感染、心功能不全、肝肾疾病、风湿系统疾病、肿瘤、严重精神障碍; (3) 妊娠及哺乳期; (4) 曾接受过光凝、药物等治疗; (5) 合并白内障、青光眼、屈光改变、高血压眼底病变等眼部疾病; (6) 合并其他严重全身疾病。另选取同期于我院体检中心行健康体检者 19 例作为对照组 (NC 组)。本研究经山西医科大学第二医院伦理委员会审批通过, 受试者均知情同意。

2. 方法: 记录受试者年龄、性别、糖尿病病程、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、身高、体重, 计算 BMI。所有受试者均行视力、裂隙灯显微镜、间接检眼镜、荧光素眼底血管造影检查。根据检查结果同时结合 2002 年 DR 国际临床分期标准^[9], 将 T2DM 患者分为无 DR 组 21 例 (NDR 组)、非增生型 DR (NPDR) 组 34 例 (NPDR 组) 和增生型 DR (PDR) 组 20 例 (PDR 组)。所有受试者均于早晨 8 时抽取空腹肘静脉血, 测定空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS)、空腹 C 肽、糖化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平。所有血标本离心后取血清 1 ml, 置于 -70 °C 冰箱保存待用。Asprosin 测定采用酶联免疫吸附试验 (ELISA), 试剂购自上海西塘科技有限公司。在 450 nm

波长下用酶联仪检测各样本分光吸光度值 (A 值), 每份标本检测 3 次, 取平均值计算最终 A 值。依据标准曲线计算出每份血样 asprosin 的浓度。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 23.0 软件进行统计分析。采用 *Shapiro-Wilk* 检验进行正态性检验, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用秩和检验。Asprosin 及与其他变量的相关性采用 *Spearman* 秩相关分析。采用单因素 *logistic* 回归分析评估 DR 的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. T2DM 组和 NC 组一般资料、生化指标及 asprosin 水平比较: 与 NC 组比较, T2DM 组患者 FPG、HbA1c、asprosin 水平明显升高 ($P < 0.05$); 而两组间 TG、TC、HDL-C、LDL-C、BMI、SBP 及 DBP 比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2. 不同程度 DR 组患者的一般资料、生化指标及 asprosin 水平比较: 与 NDR 组比较, PDR 组患者年龄、糖尿病病程、TC、LDL-C、Asprosin 水平明显升高 ($P < 0.05$), 与 NPDR 组比较, PDR 组患者年龄、糖尿病病程、LDL-C 水平均升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

3. Asprosin 水平与各指标的相关性分析: *Spearman* 相关分析结果显示, 所有受试者的 asprosin 与 FPG ($r = 0.396, P < 0.001$)、HbA1c ($r = 0.473, P < 0.001$) 呈正相关, 与空腹 C 肽 ($r = -0.236, P = 0.046$) 呈负相关, 与 HDL-C、LDL-C、TG、TC、SBP、DBP、FINS 均无相关性 ($P > 0.05$)。NC 组 asprosin 水平与所有指标均无相关性 ($P > 0.05$)。T2DM 组患者 asprosin 水平与性别 ($r = 0.285, P = 0.014$) 具有明显相关性, 女性 asprosin 水平高于男性, 与空腹 C 肽 ($r = -0.236, P = 0.046$) 呈负相关, 与其他指标均无相关性 ($P > 0.05$)。NDR 组患者 asprosin 水平与所有指标均无相关性 ($P > 0.05$)。NPDR 组患者 asprosin 水平与 TC ($r = 0.352, P = 0.048$)

表 1 T2DM 组和 NC 组一般资料、生化指标及 asprosin 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	FPG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c (%)
NC 组	19	18/1	56.14 ± 12.21	121.0(119.0, 131.0)	78.58 ± 7.12	5.15 ± 0.47	5.50(5.27, 5.72)
T2DM 组	75	49/26	50.73 ± 10.15	129.0(118.8, 144.5)	76.88 ± 12.43	9.50 ± 3.50	8.80(7.65, 10.50)
<i>P</i> 值		<0.001	0.079	0.088	0.569	<0.001	<0.001
组别	例数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	asprosin (pg/ml)	
NC 组	19	4.45(3.94, 5.09)	1.60(1.14, 2.16)	2.60(2.32, 3.08)	1.15(0.97, 1.23)	403(195, 854)	
T2DM 组	75	4.21(3.34, 5.50)	1.70(1.20, 2.77)	2.53(1.88, 3.03)	1.03(0.85, 1.24)	2 048(1 603, 2 495)	
<i>P</i> 值		0.631	0.336	0.344	0.136	<0.001	

表 2 不同程度 DR 组患者一般资料、生化指标及 asprosin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	糖尿病病程 (年)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	BMI [kg/m ² , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	HbA1c (%)	FPG (mmol/L)
NDR 组	21	14/7	48.95 ± 13.68	4.31 ± 4.21	123.4 ± 17.9	75.4 ± 13.4	24.22(21.25, 26.39)	9.51 ± 0.87	9.29 ± 3.38
NPDR 组	34	25/9	60.00 ± 11.08	11.92 ± 7.03	135.9 ± 20.9	78.2 ± 11.9	24.81(23.45, 26.19)	9.36 ± 2.26	9.71 ± 3.52
PDR 组	20	10/10	57.30 ± 9.21 ^{ab}	15.34 ± 7.90 ^{ab}	135.5 ± 30.5	76.2 ± 12.6	24.15(21.55, 25.48)	8.74 ± 1.55	9.43 ± 3.82
P 值		0.239	0.030	<0.001	0.127	0.702	0.365	0.533	0.896

组别	例数	FINS (mU/L)	空腹 C 肽 (μg/L)	TC [mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	TG [mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	LDL-C [mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	HDL-C (mmol/L)	Asprosin [pg/ml, M(P ₂₅ , P ₇₅)]
NDR 组	21	12.74 ± 2.90	1.10 ± 0.22	4.24(3.62, 5.27)	1.81(1.58, 3.40)	2.52(2.14, 2.91)	0.96 ± 0.20	1 874(1 551, 2 445)
NPDR 组	34	11.85 ± 3.23	1.00 ± 0.22	3.84(2.88, 4.44)	1.45(1.03, 2.54)	2.29(1.70, 2.76)	1.04 ± 0.31	1 967(1 625, 2 423)
PDR 组	20	12.99 ± 3.26	1.08 ± 0.23	5.50(4.64, 5.86) ^a	2.26(1.31, 2.77)	2.99(2.36, 3.63) ^{ab}	1.14 ± 0.29	2 386(1 828, 2 613) ^a
P 值		0.390	0.285	0.002	0.186	0.026	0.116	0.028

注:与 NDR 组比较,^aP < 0.05;与 NPDR 组比较,^bP < 0.05

表 3 Asprosin 水平与各指标相关性分析结果

指标	NC 组		T2DM 组		NDR 组		NPDR 组		PDR 组	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
性别	-0.210	0.402	0.285	0.014	0.184	0.426	0.279	0.116	0.250	0.302
BMI	0.092	0.717	-0.520	0.665	1.191	0.406	-0.092	0.609	-0.302	0.209
FPG	-0.207	0.411	0.085	0.475	0.198	0.391	0.007	0.968	0.140	0.567
HDL-C	0.005	0.984	0.208	0.077	0.105	0.651	0.287	0.105	-2.360	0.331
LDL-C	0.147	0.562	0.198	0.100	0.150	0.527	0.264	0.137	0.005	0.985
TG	-0.100	0.692	0.060	0.620	0.091	0.703	-0.058	0.751	0.030	0.906
TC	0.107	0.671	0.180	0.135	0.006	0.980	0.352	0.048	0.019	0.942
HbA1c	0.001	0.996	0.096	0.435	0.168	0.478	0.029	0.877	0.254	0.309
SBP	-0.490	0.848	-0.076	0.520	-1.330	0.565	0.098	0.589	-5.870	0.008
DBP	0.252	0.314	0.023	0.850	0.730	0.754	0.167	0.353	-3.400	0.154
FIN	-	-	-0.223	0.060	-0.161	0.484	-0.150	0.406	-0.506	0.032
空腹 C 肽	-	-	-0.236	0.046	-0.151	0.619	-0.153	0.395	-0.624	0.006

呈正相关,与其余指标均无相关性($P > 0.05$)。PDR 患者 asprosin 水平与 SBP($r = -5.870, P = 0.008$)、FINS($r = -0.506, P = 0.032$)、C 肽($r = -0.624, P = 0.006$)呈负相关,与其他指标均无相关性($P > 0.05$)。见表 3。

4. PDR 的危险因素分析:Logistic 回归分析结果显示,糖尿病病程是发生 PDR 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 T2DM 患者发生 PDR 的多因素 logistic 回归分析结果

变量	β 值	S. E.	Wald 值	P 值
性别	0.401	0.612	2.229	0.135
年龄	0.997	0.025	0.015	0.901
BMI	1.104	0.578	0.006	0.940
糖尿病病程	1.848	0.637	8.409	0.004
asprosin	0.599	0.641	0.638	0.424
常量	3.116	1.624	0.487	0.485

讨 论

Asprosin 是 2016 年由美国贝勒医学院 Romere 等^[10]发现的一种新的脂肪因子,是白色脂肪细胞分泌的原纤维蛋白前体(profibrillin)C 末端的裂解片段,其靶器

官为肝脏,具有促进胰岛 β 细胞炎症、功能障碍及凋亡、抑制胰岛素分泌物升高血糖的作用^[4]。本研究结果显示,T2DM 患者血清 asprosin 水平显著升高,与其他研究结果一致^[10]。T2DM 患者 asprosin 水平与 C 肽呈负相关,与 TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG、HbA1c 均无相关性;NC 组受试者 asprosin 水平与所有指标均无相关性;所有受试者(NC 组 + T2DM 组) asprosin 水平与 FPG、HbA1c 呈正相关,与 C 肽呈负相关,与 HDL-C、LDL-C、TG、TC、SBP、DBP、FINS 均无相关性。Zhang 等^[5]的研究发现,与正常人群比较,T2DM 患者血清 asprosin 浓度明显较高,且与 FPG、胰岛素抵抗指数呈正相关。多元逐步回归分析结果显示,FPG 为血清 asprosin 的独立影响因素。国内外其他学者的研究也支持这一结论^[11-12]。因此,T2DM 患者血清 asprosin 水平升高与年龄、肥胖、糖尿病病程、高血糖有关。

DR 是糖尿病最常见的微血管病变之一,是导致糖尿病患者失明的主要原因。而视网膜水肿及新生血管形成是 PDR 的特征之一。DR 相关研究一直是眼科学界及内分泌领域研究的热点。临床已发现高血糖、高血压、高血脂等是 DR 发病的危险因素,诸多信号转

导通路参与其中,但 DR 确切的分子机制及致病机制至今尚未完全阐明。本研究 logistic 回归分析结果显示,糖尿病病程是发生 PDR 的危险因素。Oruc 等^[7] 研究结果显示,DR 患者血清和房水 asprosin 水平显著高于非 DR 糖尿病患者。本研究结果显示,PDR 患者血清 asprosin 水平明显高于非 DR 和 NPDR 患者,提示 asprosin 可能参与了 DR 和 PDR 的发生发展,在 DR 中起一定作用,因此采取有效措施降低 T2DM 患者血清 asprosin 水平有望延缓 PDR 的发生和发展。

Asprosin 参与 DR 的机制尚不清楚。Asprosin 是一种脂肪因子,在禁食状态下以嗅觉感受器 OLFR734 为受体,通过激活 G 蛋白-环磷酸腺苷依赖性蛋白激酶通路促进肝脏释放葡萄糖,进而发挥升高血糖的作用^[10]。循环中较高的 asprosin 水平会导致高血糖,在长时间的高血糖中,视网膜中的醛糖还原酶通过酶促或非酶促反应使糖基化蛋白增加^[7],从而引起视网膜毛细血管通透性增加、管腔闭塞、血管壁支持结构破坏,血管自主调节能力受损。随着糖尿病病程延长,慢性高血糖损害视网膜血管,导致眼底周细胞受损,血管收缩能力降低、自主调节能力受损,毛细血管压力升高,新生血管生成^[13]。因此,asprosin 促进 DR 的发生发展可能与血糖升高有关。

综上所述,本研究初步探讨了 asprosin 在 DR 发病过程中的作用,发现 asprosin 可能与胰岛素抵抗、PDR 的发生有密切关系,为临床 PDR 的治疗提供了新思路。但本研究为单中心、小样本、横断面研究,结论尚需要多中心、大样本和前瞻性研究结果加以证实。

参 考 文 献

- [1] Fang C, Huang Y, Guo H, et al. Lipasin, a biomarker of diabetic retinopathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 115: 96-98.
- [2] Dong CX, Song CP, Zhang CP, et al. Clinical and experimental study on angiotensin-like protein 8 associated with proliferative diabetic retinopathy[J]. Int J Ophthalmol, 2017, 10(12): 1819-1823.
- [3] Lu Q, Lu L, Chen W, et al. Expression of angiotensin-like protein 8 correlates with VEGF in patients with proliferative diabetic retinopathy [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2017, 255(8): 1515-1523.
- [4] 谷倩倩,肖新华.白脂素在代谢性疾病中的作用研究进展[J].中国现代医学杂志, 2020, 30(10): 63-66.
- [5] Zhang L, Chen C, Zhou N, et al. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride[J]. Clin Chim Acta, 2019, 489: 183-188.
- [6] Zhang X, Jiang H, Ma X, et al. Increased serum level and impaired response to glucose fluctuation of asprosin is associated with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investig, 2020, 11(2): 349-355.
- [7] Oruc Y, Celik F, Ozgur G, et al. Altered blood and aqueous humor levels of asprosin4-hydroxy-deoxyguanosine in patients with diabetes mellitus and cataract with and without diabetic retinopathy[J]. Retina, 2020, 40(12): 2410-2416.
- [8] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications; report of a WHO consultation [J]. J Med Genet, 1999, 37(12): 927-932.
- [9] Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales[J]. Ophthalmology, 2003, 110(9): 1677-1682.
- [10] Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, et al. Asprosin, a fasting-induced glucogenic protein hormone[J]. Cell, 2016, 165(3): 566-579.
- [11] 刘师伟,吴亚茹,段瑞雪,等.2型糖尿病患者血清 Asprosin 水平及其与代谢指标的相关性研究[J].重庆医科大学学报, 2018, 43(12): 1613-1618.
- [12] Wang Y, Qu H, Xiong X, et al. Plasma Asprosin Concentrations Are Increased in Individuals with Glucose Dysregulation and Correlated with Insulin Resistance and First-Phase Insulin Secretion [J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 9471583.
- [13] Zhang R, Abou-Samra AB. A dual role of lipasin (betatrophin) in lipid metabolism and glucose homeostasis: consensus and controversy [J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 133.

(收稿日期:2020-07-29)

(本文编辑:张一冰)



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.009

http://www.lcnzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.03.009

· 病例报告 ·

重度低钙血症引起的心力衰竭一例

马艳荣 董玲玲 郭艳英 王新玲

[关键词] 原发性甲状旁腺功能减退症; 低钙血症; 心力衰竭; 可逆性

[中图分类号] R582 + .2 [文献标识码] B

患者,男,41岁,因“间断胸闷、气短7年,加重5天”于2015年9月27日入院。患者7年前于受凉后出现胸闷、气短、咳嗽、咳少量白色粘痰,当地医院诊断为“支气管炎”,予以抗感染、止咳

等治疗后好转。此后上述症状间断出现,多次于当地医院治疗后好转。5天前患者出现咳嗽、咳痰、胸闷、气短,乏力,症状逐渐加重伴夜间不能平卧。于当地医院查血脑钠肽(BNP)13326 pg/ml;血生化:肌酸激酶540 U/L,乳酸脱氢酶401 U/L,尿素氮9.45 mmol/L,血钾3.4 mmol/L;心脏超声检查示:全心腔增大,左心室心肌运动弥漫减弱,心功能降低,主动脉窦升部及升主动脉增宽,轻度主动脉瓣关闭不全,中度肺动脉压增高;

基金项目:新疆维吾尔自治区科技基础条件平台建设项目(PT1601)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院内分泌科

通讯作者:王新玲, E-mail: xjwangxinling@vip.163.com