



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.014

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.12.014

· 论著 ·

血清几丁质三糖苷酶、几丁质酶 3 样蛋白 1 与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性分析

黄晶 孙文早 胡绍波 李珊 刘芳 李君芳

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清几丁质三糖苷酶(CHIT1)、几丁质酶 3 样蛋白 1(YKL-40)与糖尿病周围神经病变(DPN)的相关性。**方法** 选取 2018 年 6 月~2021 年 6 月在我院接受治疗的 160 例 T2DM 患者作为 T2DM 组,根据是否合并 DPN 将其再分为 DPN 组(76 例)和非 DPN 组(84 例),另选取我院体检中心与 T2DM 组年龄和性别匹配的 160 名健康受试者作为对照组。采集所有受试者入院当天或次日上午的空腹血样,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中 CHIT1 和 YKL-40 的表达水平。比较 DPN 组和非 DPN 组患者一般临床资料、实验室检查指标及各组受试者 CHIT1 和 YKL-40 的表达水平。采用多因素 logistic 回归分析评估 DPN 发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析评估 CHIT1 和 YKL-40 水平对于 T2DM 患者发生 DPN 的诊断价值。**结果** DPN 组患者 TC 水平显著高于非 DPN 组($P < 0.05$),两组患者年龄、性别、BMI、T2DM 病程、LDL-C、HDL-C、TG 及 FPG 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。T2DM 组和非 DPN 组血清 CHIT1 和 YKL-40 的表达水平分别显著高于对照组和非 DPN 组($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示 T2DM 病程、血清 CHIT1 和 YKL-40 表达水平升高均为 DPN 发生的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 CHIT1 和 YKL-40 二者联合预测 T2DM 患者发生 DPN 的曲线下面积(AUC)均大于单一指标($P < 0.05$)。**结论** 血清 CHIT1 和 YKL-40 水平升高与 T2DM 发生和 DPN 进展有关,二者联合检测对 T2DM 患者 DPN 的诊断具有较高价值。

【关键词】 2 型糖尿病; 糖尿病周围神经病变; 几丁质三糖苷酶; 几丁质酶 3 样蛋白 1

【中图分类号】 R587.1 **【文献标识码】** A

糖尿病已成为我们这个时代最严重和最常见的慢性疾病之一,2021 年全球糖尿病患病率超过 10%,2 型糖尿病(T2DM)是主要类型^[1]。糖尿病周围神经病变(DPN)是糖尿病最常见的慢性并发症^[2],约 50% 的 T2DM 患者存在这种情况,且一旦出现就极难治愈,可导致糖尿病患者死亡率和致残率增加、生活质量降低,为家庭或社会造成了巨大的经济负担^[3-4]。识别与神经病变发展相关的生物标志物对于管理糖尿病和预防 DPN 发生具有重要意义。几丁质三糖苷酶(CHIT1)属于几丁质酶家族,是第一个发现的几丁质酶,被证明是一种炎症蛋白,可通过炎症反应和自身免疫反应导致血管内皮细胞破坏,其过表达可导致糖尿病患者慢性炎症的发生和持续,CHIT1 参与 T2DM 的发病机制,其水平增加与 T2DM 患者血管内皮功能的调节有关^[5-6]。

YKL-40 又称几丁质酶 3 样蛋白 1(CHI3L1),是一种几丁质结合糖蛋白,在多种炎症性和免疫疾病的患者血清或血浆中表达水平增加,被认为是炎症标志物和内皮功能障碍的指标。多项研究表明 YKL-40 可作为糖尿病诊断生物标志物,并且与 T2DM 患者的发展和不良结局相关^[7]。内皮细胞功能障碍、炎症和血管生成的微血管效应在神经元损伤的发展中起重要作用,上述研究提到 CHIT1、YKL-40 与内皮细胞功能和炎症反应有关,但关于两者在 DPN 的研究较少。本研究通过检测 T2DM 患者血清内 CHIT1、YKL-40 水平用以评估两者在 DPN 进展中的作用,旨在阐明两者与 DPN 的相关性。

对象与方法

1. 对象:选取 2018 年 6 月~2021 年 6 月在我院接受治疗的 160 例 T2DM 患者作为 T2DM 组,其中男 83 例、女 77 例,年龄 25~67 岁,平均年龄(56.98 ± 6.85)岁,再根据是否合并 DPN 将其分为 DPN 组(76 例)和非

作者单位:433000 湖北仙桃,长江大学附属仙桃市第一人民医院内分泌科(黄晶、孙文早、胡绍波、李珊、刘芳);宜昌市长阳土家族自治县人民医院内分泌科(李君芳)

通讯作者:李君芳,E-mail:hhjing6550@163.com

DPN 组(84 例)。DPN 组男 40 例、女 36 例,年龄 25 ~ 67 岁,平均年龄(57.5 ± 6.3)岁;非 DPN 组男 43 例、女 41 例,年龄 27 ~ 64 岁,平均年龄(56.5 ± 6.9)岁。纳入标准:均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[8]中关于 T2DM 及 DPN 的诊断标准。排除标准:(1)心血管疾病;(2)其他主要疾病(如肝脏或肾脏功能衰竭、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、急性/慢性炎症);(3)近期外伤或手术史;(4)妊娠期。另选取我院体检中心与 160 例 T2DM 患者年龄和性别相匹配的 160 例健康受试者作为对照组,其中男 81 例、女 79 例,年龄 24 ~ 65 岁,平均年龄(57.3 ± 8.2)岁。本研究经我院伦理委员会审核批准,所有患者或家属均签署知情同意书。

2. 方法:收集所有受试者的一般临床资料(性别、年龄、T2DM 病程、BMI)及实验室检查指标[总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)及空腹血糖(FPG)]。采集所有受试者入院当天或次日上午的空腹血样,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中 CHIT1 和 YKL-40 的表达水平。

3. 统计学处理:应用 SPSS 22.0 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,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析评估 T2DM 患者 DPN 发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CHIT1 和 YKL-40 水平对 T2DM 患者发生 DPN 的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. DPN 组和非 DPN 组患者一般临床资料及实验室检查指标比较:DPN 组患者 TC 水平显著高于非 DPN 组($P < 0.05$)。两组患者年龄、性别、BMI、T2DM 病程、LDL-C、HDL-C、TG 及 FPG 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 各组受试者血清 CHIT1 和 YKL-40 表达水平比较:T2DM 组和非 DPN 组血清 CHIT1 和 YKL-40 水平分

别显著高于对照组和非 DPN 组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组血清 CHIT1 和 YKL-40 表达水平比较

组别	例数	CHIT1 (ng/L)	YKL-40 (ng/L)
T2DM 组	160	22.21 ± 5.70 ^a	37.46 ± 7.73 ^a
对照组	160	17.89 ± 3.17	21.04 ± 4.17
DPN 组	76	25.84 ± 4.87 ^b	42.35 ± 6.11 ^b
非 DPN 组	84	18.93 ± 4.23	33.03 ± 6.26

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与非 DPN 组比较,^b $P < 0.05$

3. T2DM 患者发生 DPN 的影响因素分析:多因素 logistic 回归分析结果显示,T2DM 病程、血清 CHIT1 和 YKL-40 表达水平升高均为 DPN 发生的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 T2DM 患者发生 DPN 影响因素的多因素 logistic 回归分析

因素	β 值	<i>S. E.</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	OR 值	95% <i>CI</i>
T2DM 病程	1.183	0.380	9.691	0.002	3.264	1.550 ~ 6.874
CHIT1	1.979	0.566	12.224	<0.001	7.235	2.386 ~ 21.940
YKL-40	1.744	0.478	13.306	<0.001	5.718	2.241 ~ 14.592

4. 血清 CHIT1 和 YKL-40 对 T2DM 患者 DPN 的预测价值:血清 CHIT1 和 YKL-40 二者联合预测 T2DM 患者发生 DPN 的 AUC 均大于单一指标($Z = 2.112$ 、 $P = 0.035$, $Z = 2.056$ 、 $P = 0.040$)。见表 4。

表 4 血清 CHIT1 和 YKL-40 预测 T2DM 患者发生 DPN 的 ROC 曲线分析

指标	AUC	95% <i>CI</i>	敏感度 (%)	特异性 (%)	<i>P</i> 值	最佳截断值(ng/ml)
CHIT1	0.852	0.793 ~ 0.910	78.95	79.76	<0.001	21.82
YKL-40	0.854	0.794 ~ 0.913	77.63	79.76	<0.001	37.92
两者联合	0.927	0.889 ~ 0.965	89.47	82.18	<0.001	—

讨 论

DPN 是 T2DM 的主要慢性并发症,是由周围神经破坏性疾病引起的疼痛、感觉异常或神经功能缺损问题,初期临床症状不明显,易被忽视,往往发现时已是晚期,甚至可造成截肢等严重后果^[4]。因此寻找能够早期明确诊断 DPN 的生物标志物有助于临床及时干预管理,减少和预防 DPN 导致的不良结局^[9-10]。

DPN 的病理机制被广泛认为是多因素的,包括代

表 1 DPN 组和非 DPN 组患者一般临床资料及实验室检查指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	T2DM 病程 (年)	BMI (kg/m ²)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	FPG (mmol/L)
DPN 组	76	57.5 ± 6.3	40/36	10.59 ± 3.27	23.46 ± 4.17	4.93 ± 1.25	2.42 ± 0.64	2.93 ± 0.88	1.08 ± 0.30	7.56 ± 1.29
非 DPN 组	84	56.5 ± 6.9	43/41	7.64 ± 2.09	24.01 ± 4.66	4.50 ± 1.09	2.23 ± 0.58	2.70 ± 0.75	1.12 ± 0.34	7.38 ± 1.23
<i>t</i> / χ^2 值		0.954	0.033	6.864	<0.001	2.324	1.970	1.784	0.786	0.903
<i>P</i> 值		0.342	0.855	0.783	0.435	0.021	0.051	0.076	0.433	0.368

谢毒性、血管损伤、神经营养因子缺乏、氧化应激、内皮功能障碍、血管新生及炎症反应^[11-12]。CHIT1 在巨噬细胞中高表达,被证实是一种具有广泛生物学功能的炎症蛋白,在多种免疫应答等相关疾病的发生发展中发挥着关键作用^[13]。此前有研究表明,T2DM 患者血清 CHIT1 水平明显高于健康个体,且与视网膜病变的糖尿病患者相比,糖尿病性视网膜病变患者 CHIT1 水平更高,CHIT1 引起视网膜血管炎症反应直接导致血管内皮病变,且炎症引起氧化应激加重,导致视网膜微血管内皮细胞损伤,从而发生糖尿病性视网膜病变,影响疾病发展^[14]。胡雅楠等^[15]对 T2DM 肾脏疾病患者进行研究,发现血清 CHIT1 水平随着糖尿病肾脏疾病病情的进展逐渐升高,能够预测其病进展,认为 CHIT1 可能为一种新型预测 T2DM 并发症的标志物。本研究纳入 160 例 T2DM 患者,发现其血清 CHIT1 表达水平高于对照组,在研究 DPN 时,我们发现 DPN 组血清 CHIT1 表达水平高于非 DPN 组,这一结果提示 CHIT1 表达水平与 DPN 的发生和进展相关。此外,采用 ROC 曲线评估血清 CHIT1 表达水平对 T2DM 患者 DPN 发生的诊断效果,结果显示 CHIT1 表达水平对其具有一定的诊断价值。

YKL-40 是一种新的炎症和内皮功能障碍的标志物,与急性和慢性炎症有关,对疾病的早期诊断至关重要。近年来大量研究证实,与健康对照相比,T2DM 组患者血清 YKL-40 表达水平显著升高,对于 T2DM 的发生和进展极其重要^[16]。最近的几项研究表明,合并视网膜病变和肾脏疾病的 T2DM 患者血清 YKL-40 表达水平均显著高于无并发症,且随着病情严重程度加重而升高,是 T2DM 患者视网膜病变、肾脏疾病发生的独立危险因素^[17-19]。本研究测定了 T2DM 患者及对照组血清 YKL-40 的水平,与既往报道结果一致;与非 DPN 患者相比,DPN 患者中 YKL-40 表达水平显著较高,说明 YKL-40 与 DPN 的发生有关。在临床价值方面,ROC 曲线分析结果显示,血清 YKL-40 对于诊断 T2DM 患者 DPN 的发生具有一定的价值。本研究结果中 CHIT1 和 YKL-40 单一指标检测时敏感度较低,而当二者联合检测时,AUC 和敏感度均进一步提升,表明两者联合检测拥有较佳的临床诊断价值,可作为早期诊断 T2DM 患者 DPN 的有效生物标志物。

早期确定 DPN 危险因素并进行控制对于预防其严重后果具有重要意义。有文献报道,DPN 的危险因素包括糖尿病病程、年龄、吸烟、BMI、血脂水平、空腹血糖等^[4]。本研究分析影响 DPN 发生的因素,除糖尿病病程外,血清 CHIT1 和 YKL-40 表达水平升高与 DPN 发生的风险增加也存在一定的关联。此外,本研

究结果显示年龄、吸烟、BMI、血脂水平、空腹血糖和 DPN 之间无关联,这可能是因研究人群和病例数量不同所致。

综上所述,升高的血清 CHIT1 和 YKL-40 表达水平升高与 DPN 的发生有关,血清 CHIT1 和 YKL-40 表达水平对 DPN 的诊断具有较高的敏感度、特异度,两者水平升高与 DPN 发生的风险增加存在一定的关联。

参 考 文 献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 24: 109119-109122.
- [2] 唐枫燕, 钟绍, 赵波, 等. 维生素 D 与糖尿病周围神经病变的关系 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39(5): 355-357.
- [3] Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, et al. Diabetic peripheral neuropathy: epidemiology, diagnosis, and pharmacotherapy [J]. Clin Ther, 2018, 40(6): 828-849.
- [4] Fakkal TM, Çakici N, Coert JH, et al. Risk factors for developing diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis [J]. SN Compr Clin, 2020, 2(11): 1853-1864.
- [5] Cutaş A, Drugan C, Roman G, et al. Evaluation of chitotriosidase and neopterin as biomarkers of microvascular complications in patients with Type 1 diabetes mellitus [J]. Diagnostics, 2021, 11(2): 263-275.
- [6] Li B, Li N, Guo S, et al. The changing features of serum adropin, copeptin, neprilysin and chitotriosidase which are associated with vascular endothelial function in type 2 diabetic retinopathy patients [J]. J Diabetes Complicat, 2020, 34(11): 107686-107693.
- [7] Kapoula GV, Kontou PI, Bagos PG. Diagnostic performance of biomarkers urinary KIM-1 and YKL-40 for early diabetic nephropathy, in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. Diagnostics, 2020, 10(11): 909-913.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 高娟梅, 柴小磊, 崔茜, 等. 老年 2 型糖尿病周围神经病变与血清趋化因子调节激活正常 T 细胞表达和分泌因子、C-X-C 基序趋化因子配体 12、C-C 基序趋化因子配体 2 水平的相关性 [J]. 临床内科杂志, 2023, 40(8): 525-528.
- [11] Feng Y, Chen L, Luo Q, et al. Involvement of microRNA-146a in diabetic peripheral neuropathy through the regulation of inflammation [J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 171-177.
- [12] 白如君, 张虎, 陈琦. 灯盏花素联合贝前列素治疗糖尿病周围神经病变的临床效果及对血清高迁移率蛋白 B1 和缺血修饰白蛋白水平的影响 [J]. 中国医药, 2022, 17(1): 64-67.
- [13] Tans R, van Diepen JA, Bijlsma S, et al. Evaluation of chitotriosidase as a biomarker for adipose tissue inflammation in overweight individuals and type 2 diabetic patients [J]. Int J Obes (Lond), 2019, 43(9): 1712-1723.
- [14] 李娜, 李宝新, 张云良, 等. 不同类型糖尿病视网膜病变患者血清和脂肪素及几丁质酶 1 水平的变化及影响因素 [J]. 眼科新进展, 2019, 39(11): 1044-1047, 1051.
- [15] 胡雅楠, 李宝新, 田茜, 等. 糖尿病肾脏疾病患者血清脑啡肽酶及几丁质酶 1 水平变化及影响因素分析 [J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(6): 443-447.
- [16] Luo W, Zhang L, Sheng L, et al. Increased levels of YKL-40 in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetol Metab Syndr, 2021, 13(1): 6-15.
- [17] 林丽君, 范培云, 姚勇利, 等. 血清 YKL-40 与 2 型糖尿病视网膜病变、糖尿病肾脏的关系 [J]. 中国高原医学与生物学杂志, 2019, 40(2): 118-121, 129.
- [18] 任丽珏, 王云枝, 魏翠英, 等. LP-PLA2、YKL-40 与 2 型糖尿病视网膜病变的研究 [J]. 中国卫生标准管理, 2019, 10(20): 27-30.
- [19] 张燕, 张少利, 杨明, 等. YKL-40 在 2 型糖尿病肾病患者早期诊断中的临床价值 [J]. 中国合理用药探索, 2020, 17(4): 56-60.

(收稿日期: 2023-09-11)

(本文编辑: 李丹青)