



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2025.07.020

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.07.020

· 论著摘要 ·

糖尿病足患者血清脂质运载蛋白-2、白脂素水平与下肢血管病变的相关性研究

戴琰琨 程亮 胡浩 黄旭 胡文 刘子瑜 解学关

[摘要] **目的** 探讨血清脂质运载蛋白-2(LCN2)、白脂素水平对糖尿病足(DF)患者下肢血管病变(LEVD)的诊断价值。**方法** 根据下肢血管是否合并 LEVD 将 130 例 DF 患者分为 LEVD 组(66 例)和非 LEVD 组(64 例)。选取我院同期健康体检者 110 例作为对照组。根据踝臂指数(ABI)将 LEVD 组患者再分为轻度组(24 例)、中度组(25 例)和重度组(17 例)。比较所有受试者一般临床资料及实验室检查指标。相关性分析采用 *pearson* 相关分析;采用多因素 *logistic* 回归分析评估 DF 患者合并 LEVD 的影响因素;采用受试者工作特性(ROC)曲线分析血清 LCN2、白脂素水平对 DF 患者合并 LEVD 的诊断价值。**结果** LEVD 组患者 DF 病程显著长于非 LEVD 组;LEVD 组、非 LEVD 组及对照组受试者 BMI、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、LCN2、白脂素水平均依次降低;随着 LEVD 分级的升高,DF 患者血清中 LCN2、白脂素水平均显著增加($P < 0.05$);*Pearson* 相关分析结果显示,LEVD 组患者血清 LCN2、白脂素水平与 FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 均呈正相关($P < 0.05$)。多因素 *logistic* 回归分析结果显示,LCN2 及白脂素均是影响 DF 患者发生 LEVD 的独立危险因素($P < 0.05$);ROC 曲线分析结果显示,LCN2 及白脂素联合诊断 DF 患者合并 LEVD 的 AUC 均高于二者单独诊断($P < 0.05$)。**结论** DF 合并 LEVD 患者血清 LCN2 和白脂素水平显著升高,与其 LEVD 严重程度相关,是 LEVD 发生的独立危险因素。

[关键词] 糖尿病足; 下肢血管病变; 脂质运载蛋白-2; 白脂素**[中图分类号]** R587.1 **[文献标识码]** A糖尿病(DM)是一组因胰腺 β 细胞的自身免疫性破坏、胰

岛素缺乏和(或)组织对胰岛素的反应减弱、胰岛素作用抵抗引起的代谢紊乱性疾病^[1]。在过去的几十年中,糖尿病患病率显著增加^[2]。糖尿病足(DF)是糖尿病患者常见的并发症,发病率约 30%,与糖尿病性神经病变和外周血管疾病有关^[3]。下肢血管病变(LEVD)是 DF 溃疡的独立危险因素,DF 溃疡和软组织

作者单位:223001 江苏省淮安市第二人民医院手足外科(戴琰琨、程亮、胡浩、解学关),内分泌科(黄旭、胡文、刘子瑜)
通讯作者:解学关,E-mail:erpen731@163.com

- [2] Singer P, Blaser AR, Berger MM, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit[J]. Clin Nutr, 2019, 38(1):48-79.
- [3] McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient; Society of Critical Care Medicine(SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition(A. S. P. E. N.) [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016, 40(2):159-211.
- [4] 赵雨, 杨雪钰. 序贯肠内外营养支持对慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并呼吸衰竭患者的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(1):41-44.
- [5] 任慧敏, 薛乾隆, 温德惠, 等. 膈肌收缩速度联合急性生理学与健康状况 II 评分对慢性阻塞性肺疾病急性加重患者机械通气撤机结局的预测价值[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(9):598-601.
- [6] 徐超, 卞月梅, 李成恩, 等. 肠内营养时机对慢性阻塞性肺疾病急性加重期机械通气患者疗效和预后的影响[J]. 中国现代医生, 2020, 58(11):88-91.
- [7] Reignier J, Boisraméhelms J, Brisard L, et al. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2) [J]. Lancet, 2018, 391(10116):S974-S977.
- [8] 陈卫昌. 急性胰腺炎诊治进展[J]. 临床内科杂志, 2023, 40(9):584-587.
- [9] Qiu C, Chen C, Zhang W, et al. Fat-modified enteral formula improves feeding tolerance in critically ill patients: a multicenter, single-blind, randomized controlled trial[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2017, 41(5):785-795.
- [10] 徐超, 卞月梅, 李成恩, 等. 肠内营养时机对慢性阻塞性肺疾病急性加重期机械通气患者疗效和预后的影响[J]. 中国现代医生, 2020, 58(11):88-91.
- [11] 杨桦, 朱明伟, 陈伟, 等. 中国成人患者肠外肠内营养临床应用指南(2023 版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(13):946-973.
- [12] Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial [J]. JAMA, 2012, 307(8):795-803.
- [13] Brito-Ashurst I, Preiser JC. Diarrhea in critically ill patients: the role of enteral feeding[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016, 40(7):913-923.
- [14] 谢赞, 郑娉娉, 江哲龙, 等. 重症患者早期肠内营养发生腹泻的相关因素分析: 一项多中心横断面调查[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(4):459-462.

(收稿日期:2023-12-05)

(本文编辑:余晓曼)

织感染的病理生理学基础是神经病变、创伤以及外周动脉闭塞性病变^[4]。脂质运载蛋白-2 (LCN2) 是一种新型的脂肪细胞因子,在糖尿病等代谢紊乱性疾病中表达增加,与胰岛素敏感性和葡萄糖稳态存在密切关联^[5]。白脂素是一种在白色脂肪组织中富集的新型激素,在胰岛素抵抗患者中病理性增加^[6]。然而目前关于二者在 DF 患者中表达水平及其与 LEVD 发生的相关性研究尚少。因此,本研究通过测定 DF 合并 LEVD 患者血清中 LCN2、白脂素水平,探讨其与 LEVD 发生的相关性,以期为临床早发现早干预 LEVD 提供依据。

对象与方法

1. 对象:选取 2021 年 2 月~2022 年 8 月于本院收治的 DF 患者 130 例,根据下肢血管是否合并 LEVD 将其分为 LEVD 组(66 例)和非 LEVD 组(64 例)。纳入标准:(1)均符合 DF 的诊断标准^[7];(2)存在下肢外周动脉血管病变。排除标准:(1)合并严重肝脏、肺脏、肾脏疾病、恶性肿瘤等;(2)除糖尿病外其他因素引起的足部损伤。选取我院同期常规体检结果正常,且性别和年龄与纳入 DF 患者相匹配的健康受试者 110 例为对照组。本研究经我院伦理委员会批准,所有受试者均知情同意。

2. 方法:收集所有受试者一般临床资料及实验室检查指标,包括性别、年龄、BMI、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、DF 病程、空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、LCN2 及白脂素水平。采用彩色多普勒血流检测仪对所有患者进行踝臂指数(ABI)测定,检测肱动脉和踝动脉收缩压,两者比值即为 ABI。根据 ABI 值将 LEVD 组分为轻度组(0.8≤ABI<0.9,24 例)、中度组(0.5≤ABI<0.8,25 例)和重度组(ABI<0.5,17 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 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* 检验或单因素方差分析;计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 *pearson* 相关分析;采用多因素 *logistic* 回归分析评估 DF 患者合并 LEVD 的影响因素;采用受试者工作特性(ROC)曲线分析血清 LCN2、白脂素对 DF 患者合并 LEVD 的诊断价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 对照组、非 LEVD 组及 LEVD 组受试者一般临床资料及实验室检查指标比较:LEVD 组患者 DF 病程显著长于非 LEVD 组;LEVD 组、非 LEVD 组及对照组受试者 BMI、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、SCr、BUN、LCN2、白脂素水平均依次降低(*P*<

0.05)。三组受试者其余指标比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2. 不同 LEVD 分级组 DF 患者血清 LCN2 及白脂素水平比较:随着 LEVD 分级的升高,DF 患者血清中 LCN2 及白脂素水平均显著增加(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 不同 LEVD 分级组 DF 患者血清 LCN2、白脂素水平比较

组别	例数	LCN2 (μg/L)	白脂素 (pg/ml)
轻度组	24	5.80 ± 1.01	291.21 ± 38.98
中度组	25	6.73 ± 1.80 ^a	305.45 ± 40.38 ^a
重度组	17	7.78 ± 1.89 ^{ab}	333.22 ± 51.19 ^{ab}

注:与轻度组比较,^a*P*<0.05;与中度组比较,^b*P*<0.05

3. LEVD 组患者血清 LCN2、白脂素水平与生化指标的相关性分析:*Pearson* 相关分析结果显示,LEVD 组患者血清 LCN2、白脂素水平与 FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 均呈正相关(*P*<0.05),与 SCr、BUN 无明显相关性(*P*>0.05)。见表 3。

表 3 LEVD 组患者血清 LCN2、白脂素水平与生化指标的相关性分析

因素	LCN2		白脂素	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
FPG	0.422	<0.001	0.410	<0.001
HbA1c	0.501	<0.001	0.431	<0.001
FINS	0.415	<0.001	0.501	<0.001
HOMA-IR	0.523	<0.001	0.541	<0.001
SCr	0.020	0.251	0.035	0.210
BUN	0.018	0.310	0.052	0.101

4. DF 患者合并 LEVD 的危险因素分析:以 DF 病程、FPG、HbA1c、HOMA-IR、LCN2、白脂素水平为自变量,以是否合并 LEVD 为因变量(是=1,否=0)行多因素 *logistic* 回归分析,结果显示 DF 病程、HOMA-IR、LCN2、白脂素均是影响 DF 患者合并 LEVD 的独立危险因素(*P*<0.05)。见表 4。进一步校正 DF 病程、HOMA-IR 后,LCN2(*OR* = 1.926,95% *CI* 1.244 ~ 2.982)、白脂素(*OR* = 3.005,95% *CI* 1.510 ~ 5.979)仍是影响 DF 患者发生 LEVD 的独立危险因素(*P*<0.05)。

5. 血清 LCN2、白脂素对 DF 患者发生 LEVD 的诊断价值:ROC 曲线分析结果显示,血清 LCN2、白脂素诊断 DF 患者发生 LEVD 的曲线下面积(*AUC*)分别为 0.875、0.886,敏感度分别为 84.9%、68.2%,特异度分别为 53.1%、67.2%,最佳截断值分别

表 1 对照组、非 LEVD 组及 LEVD 组受试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	男/女	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	DF 病程(年)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)
对照组	110	58/52	57.20 ± 5.66	22.20 ± 3.20	—	120.21 ± 8.58	75.11 ± 8.01	6.80 ± 1.81	6.20 ± 1.40
非 LEVD 组	64	33/31	57.10 ± 5.51	24.33 ± 3.31 ^a	6.94 ± 3.01	122.06 ± 8.88	76.05 ± 7.95	7.21 ± 2.40 ^a	7.61 ± 2.76 ^a
LEVD 组	66	35/31	56.30 ± 5.43	25.30 ± 3.43 ^{ab}	11.60 ± 4.31 ^b	123.10 ± 9.90	77.99 ± 7.21	8.32 ± 2.71 ^{ab}	8.30 ± 2.70 ^{ab}
组别	例数	FINS (mIU/L)	HOMA-IR	TC (mmol/L)	SCr (μmol/L)	BUN (mmol/L)	LCN2 (μg/L)	白脂素 (pg/ml)	
对照组	110	8.60 ± 2.81	2.85 ± 0.91	4.50 ± 0.48	65.60 ± 16.41	5.40 ± 1.52	5.00 ± 1.51	230.61 ± 44.11	
非 LEVD 组	64	10.25 ± 3.31 ^a	3.38 ± 1.10 ^a	4.58 ± 0.70	73.31 ± 15.65 ^a	6.11 ± 1.19 ^a	5.50 ± 1.01 ^a	271.10 ± 44.98 ^a	
LEVD 组	66	11.46 ± 3.70 ^{ab}	3.91 ± 1.25 ^{ab}	4.71 ± 0.53	80.21 ± 14.82 ^{ab}	6.92 ± 2.18 ^{ab}	6.70 ± 1.78 ^{ab}	300.01 ± 41.19 ^{ab}	

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

表 4 影响 DF 患者合并 LEVD 的多因素 logistic 回归分析结果

指标	B 值	S. E.	waldχ ²	P 值	OR 值	95% CI
病程	1.366	0.309	19.553	<0.001	3.921	2.140 ~ 7.185
FPG	0.263	0.211	1.555	0.212	1.301	0.860 ~ 1.967
HbA1c	0.471	0.255	3.406	0.065	1.601	0.971 ~ 2.639
HOMA-IR	0.261	0.120	4.724	0.030	1.298	1.026 ~ 1.642
LCN2	0.882	0.419	4.492	0.034	2.415	1.069 ~ 5.458
白脂素	0.927	0.395	5.503	0.019	2.526	1.165 ~ 5.479

为 6.26、281.69 (P 均 <0.001)。二者联合诊断 DF 患者合并 LEVD 的 AUC 为 0.940,均高于二者单独诊断 ($Z=3.074,2.642, P=0.002,0.007$),敏感度和特异度分别为 86.5%、91.1%。

讨 论

LCN2 是一种分泌分子,可在各种细胞类型中表达,在胰腺癌、乳腺癌和 DF 等疾病的代谢中发挥着重要作用^[8]。据报道,LCN2 的下调可显著抑制半胱天冬酶-1 调控的人视网膜血管内皮细胞迁移、侵袭和血管生成,从而减弱糖尿病视网膜性病变的进展^[9]。在糖尿病引起的牙周炎病变中 LCN2 表达上调,发挥致病作用,且其水平随着牙周炎病情加重进一步增加^[10]。以上研究结果表明,LCN2 与糖尿病并发症的发生与发展关系密切。本研究发现,DF 合并 LEVD 组患者血清中 LCN2 水平显著高于非 LEVD 组 and 对照组,并随着 LEVD 分级的升高而增加,提示 LCN2 可能参与 DF 疾病的发生发展,并可能与 LEVD 的发生发展密切相关。白脂素是一种 30 kDa 的空腹诱导激素,在脂肪组织中高度表达,能够刺激肝脏葡萄糖释放,在糖尿病等相关疾病的发生发展中发挥重要作用^[11]。既往研究发现白脂素通过 Toll 样受体 (TLR4)/c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 介导的信号通路,抑制胰岛素分泌对葡萄糖活力的反应,导致炎症和功能障碍的发生^[12]。白脂素通过激活转化生长因子 (TGF)- β_1 信号通路,诱导内皮至间充质转化,从而参与糖尿病下肢外周动脉血管损伤的发生机制^[13]。在糖尿病合并内脏型肥胖患者血清中检测发现其白脂素水平显著高于糖尿病非内脏型肥胖的患者,提示白脂素水平与糖脂代谢紧密相关^[14]。本研究发现,DF 合并 LEVD 组患者血清中白脂素水平显著高于非 LEVD 组 and 对照组,并随着 LEVD 病情加重显著增加,提示白脂素参与了 DF 合并 LEVD 疾病的发生发展,推测高水平的白脂素可能通过影响糖代谢进程,进而加重 LEVD 病情的严重程度,因此,有望将白脂素作为 DF 伴 LEVD 发生发展的生物标志物。

刘莉芳等^[15]研究发现 2 型糖尿病合并 LEVD 组患者病程、HbA1c、HOMA-IR 等明显高于 2 型糖尿病未发 LEVD 组及对照组。本研究结果与此一致,LEVD 组、非 LEVD 组及对照组受试者 DF 病程、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、SCr、BUN、LCN2、白脂素水平均依次降低,提示 LCN2、白脂素可能与糖脂代谢一起影响 DF 患者 LEVD 的发生。进一步行 *pearson* 相关结果显示,LEVD 组患者血清 LCN2、白脂素水平与 FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 均呈正相关,提示 LEVD 组患者血清中 LCN2、白脂素水平与糖代谢异常密切相关。此外,多因素 *logistic* 回归分析结果显示,DF 病程、HOMA-IR、LCN2、白脂素均是影响 DF 患者发生 LEVD 的独立危险因素,这与既往研究中糖尿病病程、FPG 水平均是 LEVD 的独立危险因素结果一致^[16]。进一步在校正 DF

病程、HOMA-IR 后,高水平 LCN2、白脂素的 DF 患者发生 LEVD 风险仍较高,提示 LCN2、白脂素可能通过影响血糖、DF 病程等参与 LEVD 的发生发展。*ROC* 曲线分析结果显示,血清 LCN2、白脂素诊断 DF 患者发生 LEVD 的 AUC 分别为 0.875、0.886,二者联合诊断 DF 患者发生 LEVD 的 AUC 为 0.940,均高于 LCN2、白脂素单独诊断,提示血清 LCN2、白脂素联合诊断有益于临床确定 DF 患者是否发生 LEVD,这为 DF 患者合并 LEVD 提供了一个有价值的参考目标,但因纳入样本量较少,结果可能有一定偏差,后期将扩大样本展开深入研究。

综上所述,合并 LEVD 的 DF 患者血清 LCN2、白脂素水平显著升高,且与 LEVD 严重程度密切相关,均为 DF 患者发生 LEVD 的独立危险因素。然而其是否通过调节糖脂代谢参与 DF 患者 LEVD 的发生和进展,及其中的具体机制仍待探讨。

参 考 文 献

[1] R umenapf G, Morbach S, Rother U, et al. Diabetisches Fu syndrom-Teil 1: Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Klassifikation Diabetic foot syndrome-Part 1: Definition, pathophysiology, diagnostics and classification [J]. Chirurg, 2021, 92 (1) : 81-94.

[2] Lovic D, Piperidou A, Zografou I, et al. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2020, 18 (2) : 104-109.

[3] Chang M, Nguyen TT. Strategy for Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers [J]. Acc Chem Res, 2021, 54 (5) : 1080-1093.

[4] Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment [J]. Semin Vasc Surg, 2018, 31 (2-4) : 43-48.

[5] Jaber SA, Cohen A, D' Souza C, et al. Lipocalin-2: Structure, function, distribution and role in metabolic disorders [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 142 (1) : 112002-112012.

[6] 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 (1) : 183-188.

[7] 张会峰, 许樟荣, 冉兴无. 糖尿病足的相关定义和标准 [J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12 (6) : 363-368.

[8] G mpper K, Dangel AW, Pita-Grisanti V, et al. Lipocalin-2 expression and function in pancreatic diseases [J]. Pancreatolgy, 2020, 20 (3) : 419-424.

[9] Su X, Zhou P, Qi Y. Down-regulation of LCN2 attenuates retinal vascular dysfunction and caspase-1-mediated pyroptosis in diabetes mellitus [J]. Ann Transl Med, 2022, 10 (12) : 695-708.

[10] Kido R, Hiroshima Y, Kido JI, et al. Advanced glycation end-products increase lipocalin 2 expression in human oral epithelial cells [J]. J Periodontol Res, 2020, 55 (4) : 539-550.

[11] 陈晓红, 郭志新, 甘甜. 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 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39 (3) : 171-174.

[12] Lee T, Yun S, Jeong JH, et al. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation [J]. Mol Cell Endocrinol, 2019, 486 (1) : 96-104.

[13] You M, Liu Y, Wang B, et al. Asprosin induces vascular endothelial-to-mesenchymal transition in diabetic lower extremity peripheral artery disease [J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21 (1) : 25-40.

[14] 王晓艳, 魏枫, 王玮, 等. 血清 Asprosin, Spexin 水平与 2 型糖尿病并内脏型肥胖的相关性研究 [J]. 中国全科医学, 2021, 24 (36) : 4623-4626.

[15] 刘莉芳, 赵彬, 张云良, 等. 2 型糖尿病患者血清 Nesfatin-1, HSP60 与下肢血管病变的相关性研究 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29 (11) : 965-970.

[16] 李娟, 徐家新, 王春, 等. 2 型糖尿病患者血清 Betatrophin 水平与下肢动脉血管病变关系的研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28 (7) : 492-496.