

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.30.010

文章编号: 1005-8982(2018)30-0050-06

新进展研究·论著

血浆网膜素1与2型糖尿病周围神经病变及其严重程度关系的研究*

宁改君, 许峥嵘, 谷君, 任卫东

(河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075000)

摘要:目的 研究2型糖尿病(T2DM)患者血浆网膜素1(Omentin-1)水平与糖尿病周围神经病变(DPN)及其严重程度的关系。**方法** 选取2017年3月-2017年9月符合入选标准的T2DM患者122例,分为单纯T2DM患者67例(对照组)和合并DPN患者55例(DPN组)。收集患者临床资料,采用Logistic回归模型分析DPN的危险因素,作受试者工作特征(ROC)曲线探索Omentin-1诊断DPN的效率,并应用线性回归分析Omentin-1与评估DPN严重程度的多伦多临床评分系统(TCSS)评分间关系。**结果** ①DPN组患者Omentin-1水平低于对照组($P < 0.05$);Omentin-1与胰岛素抵抗系数(HOMA-IR)($r = -0.375, P = 0.000$)及糖化血红蛋白(HbA1c)($r = -0.445, P = 0.000$)呈负相关。②多因素Logistic回归示:HbA1c[OR=4.003(95%CI: 1.016, 10.776)]和HOMA-IR[OR=4.595(95%CI: 1.709, 12.324)]为DPN的危险因素;而Omentin-1[OR=0.257(95%CI: 0.112, 0.589)]为DPN的保护因素。③ROC曲线示Omentin-1诊断DPN的曲线下面积为0.713(95%CI: 0.622, 0.804),且当Omentin-1切值取18.8 ng/ml时,其诊断效率最高,敏感性为69.7%,特异性为71.8%。④Omentin-1与TCSS评分负相关($r = -0.606, P = 0.000$)。**结论** Omentin-1是DPN的保护因素,在T2DM患者中可辅助DPN诊断及其严重程度的评估。

关键词: 血浆网膜素1; 2型糖尿病; 糖尿病周围神经病变

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Relationship between Omentin-1 and diabetic peripheral neuropathy*

Gai-jun Ning, Zheng-rong Xu, Jun Gu, Wei-dong Ren

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical relationship between serum Omentin-1 levels and diabetic peripheral neuropathy (DPN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 122 patients hospitalized from March 2017 to September 2017 were enrolled in this study, among which were 67 patients with T2DM (Control group) and 55 patients with DPN (DPN group). Clinical characteristics were recorded. Logistic regression model and linear logistic analysis were performed to screen the risk factors of DPN. ROC curve was established to analyze the diagnostic efficacy of Omentin-1 and its association with DPN severity. **Results** Levels of Omentin-1 were downregulated significantly in the DPN group compared with control group, and was negatively correlated with homeostatic model assessment for insulin resistance index (HOMA-IR) ($r = -0.375, P = 0.000$) and glycated hemoglobin (HbA1c) ($r = -0.445, P = 0.001$). Multivariate logistic regression analysis results revealed

收稿日期: 2018-03-17

* 基金项目: 河北省医学科学研究青年科技课题 (No: 20180830)

that HbA1c [$\hat{OR} = 4.003$, (95% CI: 1.016, 10.776)] and HOMA-IR [$\hat{OR} = 4.595$, (95% CI: 1.709, 12.324)] were independent risk factors for DPN, while Omentin-1 was a protective factor of DPN [$\hat{OR} = 0.257$, (95% CI: 0.112, 0.589)]. ROC curve suggested that the area under the curve for Omentin-1 detecting DPN was 0.713 (95% CI: 0.622, 0.804), and the optimal cut-off value was 18.8 ng/ml with sensitivity of 69.7% and specificity of 71.8%. Omentin-1 was negatively correlated with TCSS scores ($r = -0.606$, $P = 0.000$). **Conclusions** Omentin-1 is an independent protective factor of DPN.

Keywords: Omentin-1; type 2 diabetes mellitus; diabetic peripheral neuropathy

糖尿病被认为是 21 世纪最具挑战性的健康卫生问题, 全球范围内 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者人数达 4.15 亿, 其中我国 T2DM 患者人数约为 1.10 亿, 高居世界首位^[1-2]。糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 是 T2DM 常见慢性并发症, 累及患者感觉、运动及自主神经, 可导致严重的感觉缺失、疼痛、难治性溃疡、感染及坏疽, 最终截肢致残, 甚至诱发多脏器功能障碍而危及生命, 是 T2DM 患者致残致死的主要原因^[3-5]。血浆网膜素-1 (Omentin-1) 是新型脂肪因子, 具有胰岛素增敏作用, 最新研究发现其与糖尿病肾病、糖尿病血管病变、糖尿病视网膜病变及糖尿病合并骨质疏松关系密切^[6-9]。但 Omentin-1 与 DPN 间的关系目前国内外尚未有研究报道, 本研究将分析 T2DM 患者 Omentin-1 与 DPN 间的关系, 并探讨 Omentin-1 水平与评估 DPN 严重程度的多伦多临床评分系统 (Toronto clinical scoring system, TCSS) 评分间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 3 月-2017 年 9 月河北北方学院附属第一医院接受诊治, 并签署知情同意书且资料完整的 T2DM 患者 122 例。其中, 男性 69 例 (56.6%), 女性 53 例 (43.4%); 平均 (54.3 ± 15.6) 岁。依据 2013 年中华医学会糖尿病学分会制定的《中国 2 型糖尿病防治指南》中糖尿病远端对称性多发神经病变的诊断标准^[10], 将研究对象分为单纯 T2DM 组 (对照组) 67 例和合并 DPN 组 (DPN 组) 55 例。排除标准: ①合并严重心脑血管疾病, 如 12 个月内的心肌梗死、失代偿性心力衰竭、严重心律失常、脑梗死、脑出血等; ②严重肝肾功能不全; ③合并其他内分泌疾病, 如甲状腺功能异常、肾上腺皮质功能紊乱等; ④合并其他糖尿病并发症, 如糖尿病肾病、糖尿病单神经炎等; ⑤已知的由恶性贫血或酒精中毒等其他原因导致的周围神经病变。经河北北方学院附属第一医院医学

伦理委员会批准。

1.2 临床资料收集

收集研究对象基本临床资料, 包括年龄、性别、身高、体重、体重指数 (body mass index, BMI) = 体重 (kg) / 身高² (m²)、T2DM 病程、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 及药物治疗情况。禁食 12 h 后采集上肢静脉血用于实验室指标检查, 包括空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白 (glycated hemoglobin, HbA1c)、空腹胰岛素 (fasting insulin, Fins)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、Omentin-1 等。胰岛素抵抗系数 (homeostatic model assessment for insulin resistance index, HOMA-IR) 采用稳态模型评估 $HOMA-IR = FBG \times FINS / 22.5$, 取其自然对数统计分析。所有实验室指标测定均由我院检验科完成。

DPN 严重程度应用 TCSS 评分进行评估, TCSS 评分综合现神经症状评分、神经反射评分及感觉功能检查评分, 具有良好的灵敏度和特异度^[11]。TCSS 评分分级: 0 ~ 5 分为非 DPN 患者, 6 ~ 8 分为轻度 DPN, 9 ~ 12 分为中度 DPN, 13 ~ 19 分为重度 DPN^[12]。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料用例 (%) 表示; 满足正态分布的计量资料采用方差检验分析, 不满足正态分布的计量资料采用秩和检验; 计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法分析。采用多因素 Logistic 回归分析, 确定 DPN 危险因素。作 Omentin-1 诊断 DPN 的受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积及 95% 置信区间。作 Omentin-1 与 TCSS 评分间的散点图, 根据两者关系建立线性回归方程分析两者间相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DPN 组与对照组患者临床资料比较

本研究 122 例 T2DM 患者并发 DPN 55 例, 发生率为 45.08%。两组患者间年龄、性别、BMI、SBP、DBP 及药物治疗, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); DPN 组患者的 T2DM 病程长于对照组 ($P < 0.05$)。DPN 组患者的 FPG、HbA1c 及 HOMA-IR 水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者间 HDL、LDL、TC 及 TG 水平, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。DPN 组患者的 Omentin-1 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 Omentin-1 与各指标相关性分析

Omentin-1 与 HOMA-IR ($r = -0.375$, $P = 0.000$), 及 HbA1c ($r = -0.445$, $P = 0.000$) 均呈负相关。见图 1、2 和表 2。

2.3 DPN 危险因素分析

将 T2DM 患者各临床变量纳入单因素 Logistic 回

归, 发现 DPN 的相关因素包括 T2DM 病程、FPG、HbA1c、HOMA-IR 及 Omentin-1。见表 3。进一步多因素 Logistic 回归分析显示, HbA1c [$\hat{OR} = 4.003$ (95%CI: 1.016, 10.776)] 和 HOMA-IR [$\hat{OR} = 4.595$ (95%CI: 1.709, 12.324)] 为 DPN 的危险因素, 而 Omentin-1 [$\hat{OR} = 0.257$ (95%CI: 0.112, 0.589)] 为 DPN 的保护因素。见表 4。

2.4 Omentin-1 诊断 DPN 效率分析

应用 ROC 曲线分析 Omentin-1 诊断 DPN 的效率, 曲线下面积为 0.713 (95%CI: 0.622, 0.804), 且当 Omentin-1 切值取 18.8 ng/ml 时, 其诊断效率最高, 敏感性为 69.7%, 特异性为 71.8%。见图 3。

2.5 Omentin-1 水平与 TCSS 评分相关性分析

以 Omentin-1 水平为 X, TCSS 评分为 Y 作散点图, 显示 Omentin-1 水平与 TCSS 评分之间存在线性相关趋势; 进一步对两者进行线性相关分析发现, Omentin-1 与 TCSS 评分呈负相关 ($r = -0.606$, $P = 0.000$)。见图 4。

表 1 DPN 组与对照组患者临床资料比较

组别	男性 例 (%)	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	病程 / (年, $\bar{x} \pm s$)	SBP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)
DPN 组 (n=55)	30 (54.55)	56.84 ± 16.73	35.10 ± 11.21	6.22 ± 2.13	137.63 ± 29.84	83.19 ± 15.63
对照组 (n=67)	39 (58.21)	52.12 ± 15.21	33.21 ± 7.89	4.87 ± 1.62	131.71 ± 27.52	79.47 ± 13.84
t / χ^2 值	0.165	1.625	1.096	3.827	1.138	1.393
P 值	0.685	0.107	0.275	0.000	0.257	0.166

组别	FPG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c / (% , $\bar{x} \pm s$)	HOMA-IR ($\bar{x} \pm s$)	Omentin-1 / (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
DPN 组 (n=55)	8.9 ± 3.3	9.82 ± 3.19	1.28 ± 0.54	14.09 ± 2.27	1.32 ± 0.42	3.19 ± 0.79
对照组 (n=67)	7.6 ± 2.1	7.76 ± 1.82	0.95 ± 0.47	21.81 ± 4.22	1.27 ± 0.38	3.45 ± 0.82
t / χ^2 值	2.844	4.319	3.608	12.191	0.690	1.771
P 值	0.005	0.000	0.000	0.000	0.492	0.079

组别	TC / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	药物治疗 例 (%)		
			胰岛素	口服降糖药	胰岛素 + 口服降糖药
DPN 组 (n=55)	1.46 ± 0.37	3.45 ± 0.83	21 (38.18)	11 (20.00)	23 (41.82)
对照组 (n=67)	1.53 ± 0.42	3.58 ± 0.89	23 (34.33)	15 (22.39)	29 (43.28)
t / χ^2 值	0.966	0.827		0.220	
P 值	0.336	0.410		0.896	

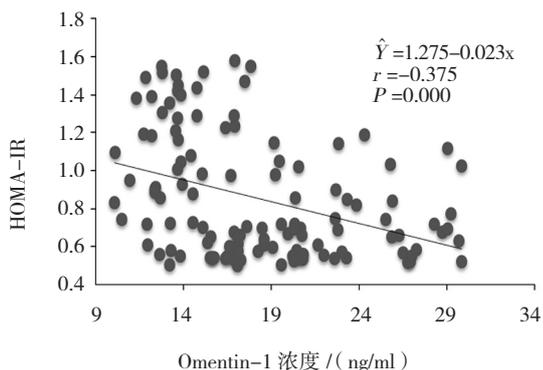


图 1 Omentin-1 与 HOMA-IR 线性回归

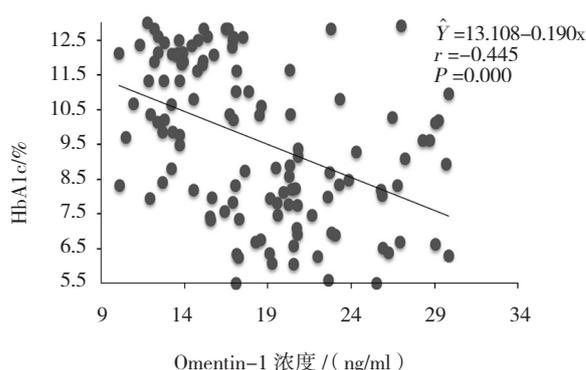


图 2 Omentin-1 与 HbA1c 线性回归

表 2 Omentin-1 与各指标相关性分析

变量	年龄	BMI	病程	SBP	DBP	FPG	HOMA-IR	HbA1C	HDL-C	LDL-C	TC	TG
r 值	0.023	0.011	-0.224	0.17	-0.118	0.228	-0.375	-0.445	0.005	-0.137	-0.12	0.016
P 值	0.549	0.734	0.091	0.144	0.476	0.103	0.000	0.000	0.856	0.145	0.367	0.659

表 3 DPN 单因素 Logistic 回归结果

变量	b	S _e	Wald χ^2	\hat{OR}	P 值	95%CI	
						下限	上限
病程	0.754	0.332	4.616	2.140	0.025	1.159	3.952
FBG	0.361	0.177	4.145	1.435	0.042	1.014	2.031
HbA1c	1.449	0.605	5.738	4.259	0.017	1.301	13.938
HOMA-IR	1.911	0.679	7.913	6.761	0.005	1.785	25.604
Omentin-1	-1.162	0.384	9.179	0.313	0.002	0.148	0.663

表 4 DPN 多因素 Logistic 回归结果

变量	b	S _e	Wald χ^2	\hat{OR}	P 值	95%CI	
						下限	上限
HbA1c	1.387	0.700	3.929	4.003	0.047	1.016	10.776
HOMA-IR	1.525	0.503	9.179	4.595	0.002	1.709	12.324
Omentin-1	-1.359	0.423	10.313	0.257	0.001	0.112	0.589

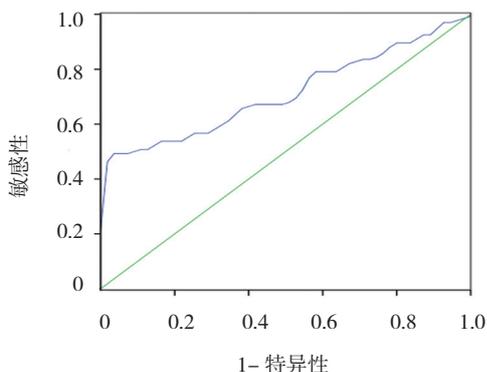


图 3 Omentin-1 诊断 DPN 的 ROC 曲线

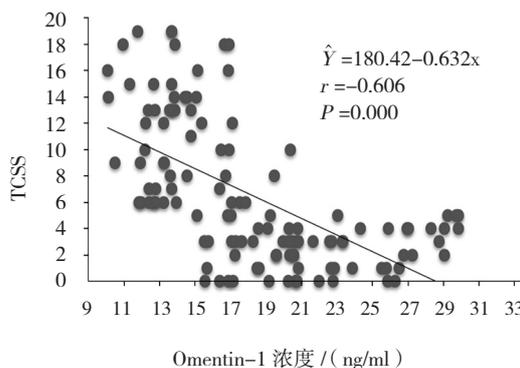


图 4 Omentin-1 与 TCSS 评分线性回归

3 讨论

随着近年经济的高速发展、生活方式改变及社会老龄化,我国现已成为全球 T2DM 患者最多的国家, T2DM 患病率高达 9.7%^[2]。DPN 是 T2DM 常见的慢性并发症之一,发病率达 30% ~ 90%^[13-14],本研究中 122 例 T2DM 患者并发 DPN 55 例,发生率为 45.08%,与上述研究结果相符。Omentin-1 作为新型脂肪因子,在 T2DM 中发挥重要作用,正成为当今糖尿病领域的一个研究热点。Omentin-1 全程参与机体血糖和胰岛素的调节,与血糖调节功能正常人群比较, Omentin-1 水平在 T2DM 患者中降低^[15]。本研究进一步发现, DPN 患者的 Omentin-1 水平低于单纯 T2DM 患者,且与 HbA1c、HOMA-IR 均负相关,提示 Omentin-1 与血糖及胰岛素调节密切相关。SENTHILKUMAR 等^[6]研究亦发现 Omentin-1 水平与 HbA1c、HOMA-IR 呈负相关,与本研究结果相一致。

Omentin-1 可通过增强丝苏氨酸蛋白激酶磷酸化提高机体对胰岛素的敏感性,增加葡萄糖转运,促进脂肪细胞的糖摄取,进而降低血糖,并能抑制肿瘤坏死因子 α 诱导的炎症反应而发挥抗炎作用,近年被视为 T2DM 的保护性细胞因子^[16-17]。现已有多项研究指出, Omentin-1 是糖尿病肾病、糖尿病血管病变、糖尿病视网膜病变及糖尿病并发骨质疏松等一系列糖尿病慢性并发症的保护因素^[6-9],而目前国内外尚未有关于 Omentin-1 与 DPN 间关系的研究报道。本研究通过对 T2DM 患者的临床资料分别进行单因素和多因素 Logistic 回归分析首次发现, Omentin-1 亦为 DPN 的保护因素。Omentin-1 基因位于染色体 1q22-q23, HAVEL 等^[18]研究表明该区域与 T2DM 发病及病情进展密切相关;分子水平研究^[19]证实, Omentin-1 可参与调控胰岛素的功能; WATANABE 等^[20]研究指出, Omentin-1 水平降低,可导致机体内脏及皮下组织或其他胰岛素敏感组织对葡萄糖转运受限,使血糖控制不佳,进而增加罹患 T2DM 慢性并发症的风险,上述研究均有力支持了本研究结果。本研究还发现 DPN 患者的糖代谢指标 FBG、HbA1c 及 HOMA-IR 高于单纯 T2DM 患者,且 HbA1c 与 HOMA-IR 为 DPN 的危险因素,可能原因为: HbA1c 与 HOMA-IR 异常升高使 T2DM 患者神经细胞内氧化应激反应增强及葡萄糖多元醇通路激活糖基化终末产物增多,引起神经细胞水肿、变性甚至坏死;并激活蛋白激酶 C 途径损伤血管内皮细胞造成神经微循环障碍,最终导致 DPN^[21]。

DPN 起病过程隐匿,临床尚缺乏有效治疗方法,一旦发生难以逆转,将严重影响患者生活质量,因此 DPN 重在早期筛查预防^[14]。本研究应用 ROC 曲线对 Omentin-1 辅助诊断 DPN 的效率进行探索,发现曲线下面积为 0.713,且当 Omentin-1 切值取 18.8 ng/ml 时,其诊断效率最高,敏感性为 69.7%,特异性为 71.8%,临床应用价值高。

TCSS 评分是目前多种 DPN 评分系统中较为成熟完善且操作简单易行的评分系统,其结果与神经电生理检查及神经形态学检查一致性程度高,临床已广泛用于 DPN 严重程度的评估^[11]。本研究通过对 Omentin-1 与 TCSS 评分进行线性相关分析发现, Omentin-1 与 TCSS 评分负相关,即患者 Omentin-1 水平越低, TCSS 评分越高, DPN 病情越严重。

综上所述, DPN 患者中 Omentin-1 水平低于单纯 T2DM 患者,且 Omentin-1 是 DPN 的保护因素,在 T2DM 患者中可辅助 DPN 诊断及其严重程度的评估,临床应用价值高。本研究为单中心研究,样本量较小,研究结论需经多中心、大样本量研究进一步验证。

参 考 文 献:

- [1] LAM D W, LEROITH D. The worldwide diabetes epidemic[J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2012, 19(2): 93-96.
- [2] 廖涌. 中国糖尿病的流行病学现状及展望 [J]. *重庆医科大学学报*, 2015(7): 1042-1045.
- [3] VINIK A I, NEVORET M L, CASELLINI C, et al. Diabetic neuropathy[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2013, 42(4): 747-787.
- [4] BREFELDT C, ALTSCHULER A, ADAMS A S, et al. Patient reported outcomes for diabetic peripheral neuropathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2015, 29(8): 1112-1118.
- [5] 朱平,任萌,徐刚,等. 糖尿病周围神经病变和血管病变对糖尿病足溃疡的相互作用及相关性探讨 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(12): 1074-1077.
- [6] SENTHILKUMAR G P, ANITHALEKSHMI M S, YASIR M, et al. Role of omentin 1 and IL-6 in type 2 diabetes mellitus patients with diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 4021(17): 30270-30279.
- [7] YOO H J, HWANG S Y, HONG H C, et al. Implication of circulating omentin-1 level on the arterial stiffening in type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocrine*, 2013, 44(3): 680-687.
- [8] WAN W, LI Q, ZHANG F, et al. Serum and vitreous concentrations of omentin-1 in diabetic retinopathy[J]. *Dis Markers*, 2015(2015): 1-4.
- [9] 应大文,刘芳. 血清 Omentin-1 水平与 2 型糖尿病并发骨质疏松症的相关性研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(2): 141-144.

- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 26-89.
- [11] 刘凤, 毛季萍, 颜湘, 等. 多伦多临床评分系统在糖尿病周围神经病变中的应用价值 [J]. 中南大学学报 (医学版), 2008, 33(12): 1137-1141.
- [12] BRIL V, PERKINS B A. Validation of the Toronto clinical scoring system for diabetic polyneuropathy[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(11): 2048-2052.
- [13] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会. 糖尿病周围神经病变诊疗规范 (征求意见稿) [J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(8): 638-640.
- [14] SINGH R, KISHORE L, KAUR N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions[J]. *Pharmacol Res*, 2014, 80(1): 21-35.
- [15] YAN P, LIU D, LONG M, et al. Changes of serum omentin levels and relationship between omentin and adiponectin concentrations in type 2 diabetes mellitus[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2011, 119(4): 257-263.
- [16] WITTENBECHER C, MENZEL J, CARSTENSEN-KIRBERG M, et al. Omentin-1, adiponectin, and the risk of developing type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(6): e79-e80.
- [17] ESCOTÉ X, GÓMEZZORITA S, LÓPEZYOLDI M, et al. Role of omentin, vaspin, cardiotrophin-1, TWEAK and NOV/CCN3 in obesity and diabetes development[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8): 1770-1770.
- [18] HAVEL P J. Update on adipocyte hormones regulation of energy balance and carbohydrate/lipid metabolism[J]. *Diabetes*, 2004, 53(suppl 1): S143-151.
- [19] YANG R Z, LEE M J, HU H, et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 290(6): 1253-1261.
- [20] WATANABE T, WATANABE-KOMINATO K, TAKAHASHI Y, et al. Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation[J]. *Compr Physiol*, 2017, 7(3): 765-781.
- [21] YAGIHASHI S. Glucotoxic mechanisms and related therapeutic approaches[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2016(127): 121-149.

(王荣兵 编辑)