

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.04.020
文章编号: 1005-8982(2020)04-0106-04

2型糖尿病患者血清 Betatrophin 与周围神经病变的关系*

莫娟¹, 欧阳俊², 王颖², 杨腾舜², 刘罗坤²

(长沙市第一医院 1. 医务科, 2. 内分泌科, 湖南 长沙 410005)

摘要: 目的 探讨2型糖尿病(T2DM)患者血清 Betatrophin 水平与周围神经病变的关系。**方法** 选取2016年1月—2016年11月在长沙市第一医院就诊的88例T2DM患者的临床资料, 根据临床症状、体征及电生理检查, 将患者分为58例糖尿病周围神经病变(DPN)组和30例未合并DPN(NDPN)组。采用ELISA法检测血清 Betatrophin 水平; 分别对两组血压、血糖、糖化血红蛋白、血脂及 Betatrophin 等指标进行比较分析, 并对DPN危险因素行 Logistic 回归分析。**结果** 两组糖尿病病程、血清 Betatrophin 水平有差异($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 糖尿病病程、血清 Betatrophin 水平是T2DM患者合并DPN的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** T2DM患者血清 Betatrophin 水平与DPN发生关系密切。

关键词: 糖尿病2型; 糖尿病神经病变; 回归分析; 危险因素

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

Relationship of serum Betatrophin level with peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes*

Juan Mo¹, Jun Ou-yang², Ying Wang², Teng-shun Yang², Luo-kun Liu²

(1. Department of Medical, The First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410005, China; 2. Department of Endocrinology, The First Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410005, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship of serum Betatrophin level with diabetic peripheral neuropathy (DPN) in patients with type 2 diabetes. **Methods** A total of 88 type 2 diabetic patients were enrolled into the study. Among them, 58 patients were diagnosed as DPN and 30 patients were diagnosed as non-DPN patients (NDPN) according to clinical symptoms, signs and electrophysiological testing. The serum Betatrophin levels were detected through ELISA. The indexes like blood pressure, blood sugar, HbA1c, blood fat and Betatrophin of two groups were compared. Logistic regression analysis was used for evaluating the related factors of DPN. **Results** The disease course and serum Betatrophin level between DPN group and NDPN group had statistical significance differences ($P < 0.05$). Logistic regression analysis revealed that the prolonged disease course and elevated serum Betatrophin level were the risk factors for DPN in patients with type 2 diabetes. **Conclusions** The serum Betatrophin level is related to the occurrence of DPN in patients with type 2 diabetes.

Keywords: diabetes mellitus, type 2; diabetic peripheral neuropathy; regression analysis; risk factors

糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者最主要的并发症之一, 多见于两侧肢体呈现对称

性麻木、疼痛或其他异常感觉。可导致患者难治性溃疡, 甚至可能截肢, 使患者生活质量下降, 所以对其早期诊断、早期预防极为重要^[1-4]。DPN发病机制

收稿日期: 2019-08-13

* 基金项目: 长沙市第一医院院级科研基金项目(No: Y2016-07)

非常复杂,具体病因学说各有不同。很多报道显示,脂代谢异常与 DPN 发生有很大关系^[5-8]。Betatrophin (又名 Lipasin、RIFL、ANGPTL8)是近年来新发现因子,能调节血脂和血糖,可作为糖脂代谢相关疾病的重要调控因子和治疗新靶点^[9-11]。血清 Betatrophin 水平在 T2DM 周围神经病变患者中是否有变化,本研究通过检测 T2DM 患者中血清 Betatrophin 水平,研究其与 DPN 相关性,为 DPN 预防和治疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2016 年 11 月在长沙市第一医院就诊的 88 例 T2DM 患者作为研究对象。其中,男性 43 例,女性 45 例;年龄 45 ~ 82 岁;病程 7 d ~ 31 年。参照中国 T2DM 防治指南(2013 年版)^[2],根据 DPN 症状临床症状、体征及电生理检查结果,分为 58 例 DPN 组和 30 例未合并 DPN (NDPN) 组。排除标准:①糖尿病酮症酸中毒;②糖尿病高渗性昏迷;③严重肾功能不全;④恶性肿瘤;⑤妊娠或哺乳妇女。

1.2 方法

1.2.1 临床指标检测 记录两组年龄和糖尿病病程,测身高、体重及血压,计算体重指数(BMI)。全部受试者采血前禁食 >12 h,次日清晨采空腹血检测空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固

醇(LDL-C)及甘油三酯(TG)。

1.2.2 血清 Betatrophin 水平检测 采用 ELISA 法测定血清 Betatrophin 水平,试剂盒购自武汉市伊艾博科技有限公司,批内变异系数 ≤ 6.5%,批间变异系数 ≤ 9.2%,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.3 神经电生理检查 采用丹迪 Keypoint 肌电图/诱发电位仪,检测正中神经、尺神经及腓总神经的运动支和正中神经、尺神经及腓肠神经的感觉支传导速度、潜伏期及波幅。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,比较用非参数检验 Mann-Whitney *U* 检验;影响因素分析用多因素 Logistic 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组各指标比较

两组糖尿病病程比较,经 *t* 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),DPN 组高于 NDPN 组;两组血清 Betatrophin 水平比较,经非参数检验 Mann-Whitney *U* 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),DPN 组高于 NDPN 组。两组年龄、BMI、收缩压、舒张压、BUN、Scr、FPG、HbA1c、TG、TC 及 LDL-C 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组各指标比较

组别	<i>n</i>	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程 / (年, $\bar{x} \pm s$)	BMI / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	收缩压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压 / (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	BUN / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Scr / (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)
DPN 组	58	64.59 ± 7.70	10.57 ± 7.29	24.06 ± 3.46	136.59 ± 13.60	78.55 ± 7.89	6.07 ± 1.91	68.37 ± 22.12
NDPN 组	30	61.10 ± 8.49	6.75 ± 5.77	24.54 ± 3.04	132.20 ± 10.54	79.27 ± 7.04	5.53 ± 1.37	66.01 ± 18.30
<i>t</i> 值		1.885	2.493	-0.650	1.542	-0.418	1.389	0.501
<i>P</i> 值		0.065	0.015	0.517	0.127	0.677	0.168	0.617

组别	<i>n</i>	FPG / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c / (% , $\bar{x} \pm s$)	TG / [(mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$)]	TC / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	LDL-C / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Betatrophin / [pg/ml, $M(P_{25}, P_{75})$]
DPN 组	58	8.86 ± 3.39	8.67 ± 2.02	1.32 (0.95 ~ 1.94)	4.83 ± 1.01	3.31 ± 0.89	769.26 (482.80, 1 309.22)
NDPN 组	30	8.94 ± 3.03	8.96 ± 2.36	1.63 (0.89 ~ 2.37)	4.55 ± 1.08	3.19 ± 0.89	580.83 (375.24, 910.47)
<i>t/Z</i> 值		-0.106	-0.608	-0.867	1.198	0.582	-2.249
<i>P</i> 值		0.916	0.545	0.386	0.234	0.562	0.025

2.2 Logistic 回归分析

以是否合并 DPN 为因变量, 以糖尿病病程、Betatrophin 为自变量, 行多因素非条件一般 Logistic

回归分析。结果显示糖尿病病程和血清 Betatrophin 水平是影响 T2DM 患者 DPN 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 DPN 危险因素的 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ^2	OR	95%CI		P 值
					下限	上限	
糖尿病病程	0.109	0.048	5.197	1.115	1.015	1.225	0.023
Betatrophin	0.001	0.001	4.735	1.001	1.000	1.002	0.030

3 讨论

糖尿病导致各类周围神经问题, 其神经病变的临床过程、分类、纤维受累类型和大小及病理生理机制均各有不同^[5]。报道显示, 随着 T2DM 患病时间延长, 神经病变发病率呈上升趋势, DPN 发生与糖尿病病程有一定相关性^[2, 7-8]。本研究发现, 与 NDPN 组比较, DPN 组糖尿病病程延长, 与相关研究报道一致^[12-13]。

研究发现, 糖尿病高血糖状态和血脂异常等因素均导致神经病变风险增加, 其中高脂血症在糖尿病神经病变中扮演重要角色^[5-8]。有报道表明, DPN 发病率与高 TG、低水平高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 及高水平 LDL-C 等相关^[14]。MOHAPATRA 等^[15]对 DPN 患者进行 1 项病例对照研究发现, DPN 患者 TG 升高, 且 HDL-C 随着 DPN 严重程度进展而降低。SMITH 等^[16]通过 T2DM 患者皮肤活组织检查来测量表皮内的神经纤维密度发现, TG 与小无髓鞘轴突的损伤相关, 表明高 TG 使周围神经病变风险大大增加。

Betatrophin 是新发现的激素, 产生在脂肪和肝脏等组织, 能调节血糖水平和血脂代谢^[9-11]。ZHANG^[9]发现, 在腺病毒介导 Betatrophin 过表达的小鼠血清 TG 水平增加, 重组 Betatrophin 能抑制脂蛋白脂肪酶 (lipoprotein lipase, LPL) 活性, Betatrophin 可能是通过抑制 LPL 活性, 降低 TG 清除而升高血清 TG 水平。WANG 等^[17]报道, 敲除 Betatrophin 基因的小鼠与野生型小鼠比较, 在禁食状态下血浆 TG 水平相似, 但在重新摄食状态下血浆 TG 水平降低, 且体内 LPL 活性升高。因此, Betatrophin 在脂质代谢中发挥重要的作用。除参与脂质代谢调节外, YI 等^[10]研究显示, Betatrophin 刺激小鼠体内胰岛 β 细胞增殖, 提供糖尿病治疗的新靶点。由此推测, Betatrophin 可能成为糖尿病及其并发症患者的重要调节因素。然而, 关于 Betatrophin 与 T2DM DPN 的相关性研究目前尚处于空

白。本研究旨在比较血清 Betatrophin 水平在 DPN 患者与 NDPN 患者的差异, 并探讨分析 DPN 的危险因素。

国外报道发现, Betatrophin 具有调节 TG 水平等脂质代谢的重要作用^[9, 18-19]。GAO 等^[20]研究发现, 与正常糖耐量者和糖耐量异常者相比, 新确诊 T2DM 患者的血清 Betatrophin 升高, 并且与 TG 水平呈正相关。GHASEMI 等^[21]临床病例对照研究显示, T2DM 患者 Betatrophin 与 TG、TC 呈正相关。FENZL 等^[22]亦报道显示, 在肥胖和 T2DM 患者中, 循环 Betatrophin 浓度与 TC、LDL-C 及载脂蛋白 B 水平相关, 表明 Betatrophin 参与脂代谢异常相关疾病。在肝细胞、脂肪细胞及胰腺 β 细胞中, Betatrophin 激活 ERK 信号传导通路, 上调早期生长反应转录因子 1 和下调脂肪组织 TG 脂肪酶 (adipose triglyceride lipase, ATGL), 通过抑制 ATGL 的表达来调节脂肪代谢^[23]。

综上所述, T2DM 患者血清 Betatrophin 水平与其周围神经病变有一定相关性, 监测血清 Betatrophin 水平可能有利于 T2DM 患者 DPN 早期预防和诊治。因为本研究仅限长沙地区人群, 研究范围较小且病例数量较少, 所以需扩大病例数量进行研究, 并考虑其他相关因素予以证实; 同时 Betatrophin 参与 T2DM 患者 DPN 的作用机制尚需要进一步分析探讨。

参考文献:

- [1] SMITH A G, SINGLETON J R. Diabetic neuropathy[J]. Continuum (Minneapolis), 2012, 18(1): 60-84.
- [2] 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]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [3] POP-BUSUI R, BOULTON A J, FELDMAN E L, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the american diabetes association[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 136-154.
- [4] ZIEGLER D, PAPANAS N, VINIK A I, et al. Epidemiology of polyneuropathy in diabetes and prediabetes[J]. Handb Clin Neurol, 2014, 126: 3-22.

- [5] ALBERS J W, POP-BUSUI R. Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(8): 473.
- [6] VINCENT A M, HINDER L M, POP-BUSUI R, et al. Hyperlipidemia: a new therapeutic target for diabetic neuropathy[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2009, 14(4): 257-267.
- [7] KATULANDA P, RANASINGHE P, JAYAWARDENA R, et al. The prevalence, patterns and predictors of diabetic peripheral neuropathy in a developing country[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2012, 4(1): 21.
- [8] PAPANAS N, ZIEGLER D. Risk factors and comorbidities in diabetic neuropathy: an update 2015[J]. *Rev Diabet Stud*, 2015, 12(1/2): 48-62.
- [9] ZHANG R. Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 424(4): 786-792.
- [10] YI P, PARK J S, MELTON D A. Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation[J]. *Cell*, 2013, 153(4): 747-758.
- [11] 田清平,唐朝枢,庞永正,等. Betatrophin 是一种新的糖脂代谢影响因子[J]. *基础医学与临床*, 2014, 34(11): 1570-1573.
- [12] HUSSAIN G, RIZVI S A, SINGHAL S, et al. Cross sectional study to evaluate the effect of duration of type 2 diabetes mellitus on the nerve conduction velocity in diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2014, 8(1): 48-52.
- [13] KARKI D B, YADAVA S K, PANT S, et al. Prevalence of sensory neuropathy in type 2 diabetes mellitus and its correlation with duration of disease[J]. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*, 2016, 14(54): 120-124.
- [14] YANG C P, LIN C C, LI C I, et al. Cardiovascular risk factors increase the risks of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: the Taiwan diabetes study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(42): e1783.
- [15] MOHAPATRA D, DAMODAR K S. Glycaemia status, lipid profile and renal parameters in progressive diabetic neuropathy[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(9): CC14-CC17.
- [16] SMITH A G, SINGLETON J R. Obesity and hyperlipidemia are risk factors for early diabetic neuropathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(5): 436-442.
- [17] WANG Y, QUAGLIARINI F, GUSAROVA V, et al. Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(40): 16109-16114.
- [18] ZHANG R, ABOU-SAMRA A B. Emerging roles of lipasin as a critical lipid regulator[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 432(3): 401-405.
- [19] FU Z, YAO F, ABOU-SAMRA A B, et al. Lipasin, thermoregulated in brown fat, is a novel but atypical member of the angiotensin-like protein family[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 430(3): 1126-1131.
- [20] GAO T, JIN K, CHEN P, et al. Circulating betatrophin correlates with triglycerides and postprandial glucose among different glucose tolerance statuses—a case-control study[J]. *PLoS One*, 2015, DOI: 10.1371/journal.pone.0133640.
- [21] GHASEMI H, TAVILANI H, KHODADADI I, et al. Circulating betatrophin levels are associated with the lipid profile in type 2 diabetes[J]. *Chonnam Med J*, 2015, 51(3): 115-119.
- [22] FENZL A, ITARIU B K, KOSI L, et al. Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(6): 1204-1208.
- [23] ZHANG Y, LI S, DONELAN W, et al. Angiotensin-like protein 8 (betatrophin) is a stress-response protein that down-regulates expression of adipocyte triglyceride lipase[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1861(2): 130-137.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 莫娟, 欧阳俊, 王颖, 等. 2型糖尿病患者血清 Betatrophin 与周围神经病变的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(4): 106-109.