

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

刘莉芳¹, 赵 彬¹, 张云良¹, 李宝新¹, 王 嵩¹, 辛欢欢¹, 董越华¹, 杨 颖²

(河北省保定市第一中心医院 1. 内分泌一科, 2. 超声科, 河北省保定市 071000)

[关键词] 2 型糖尿病; 下肢血管病变; Nesfatin-1; 热休克蛋白 60

[摘要] **目的** 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清 Nesfatin-1、热休克蛋白 60(HSP60)与下肢血管病变(LEVD)的相关性。**方法** 选取 120 例 T2DM 患者,根据下肢血管超声检查是否合并 LEVD 分为两组,LEVD 组 62 例,非 LEVD 组 58 例,另选取 50 名体检健康者为对照组,测定所有研究对象血清 Nesfatin-1、HSP60 水平,分析血清 Nesfatin-1、HSP60 水平与 T2DM 患者合并 LEVD 的关系。**结果** LEVD 组血清 Nesfatin-1 水平明显低于非 LEVD 组,HSP60 水平明显高于非 LEVD 组($P<0.05$);不同 LEVD 分级患者血清 Nesfatin-1 水平随着病变分级的增加而降低,HSP60 水平随着病变分级的增加而升高($P<0.05$);Pearson 相关性分析显示,体质指数(BMI)、腰臀比(WHR)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、谷丙转氨酶(ALT)、血清肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)水平与 Nesfatin-1 水平呈负相关,与 HSP60 水平呈正相关;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平与 Nesfatin-1 水平呈正相关,与 HSP60 水平呈负相关($P<0.05$);多因素逐步 Logistic 回归分析显示,Nesfatin-1、HSP60 为 T2DM 患者合并 LEVD 独立影响因素($P<0.05$)。**结论** T2DM 合并 LEVD 患者血清 Nesfatin-1 水平明显降低,HSP60 水平明显升高,且随着病变严重程度而变化,为 LEVD 独立影响因素,及早检测血清 Nesfatin-1、HSP60 水平有助于及时防治 LEVD。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Study on the correlation between serum Nesfatin-1, HSP60 and lower extremity vascular disease in patients with type 2 diabetes

LIU Lifang¹, ZHAO Heng¹, ZHANG Yunliang¹, LI Baoxin¹, WANG He¹, XIN Huanhuan¹, DONG Yuehua¹, YANG Ying²

(1. Department of Endocrinology, 2. Department of Ultrasonography, Baoding First Central Hospital of Hebei Province, Baoding, Hebei 071000, China)

[KEY WORDS] type 2 diabetes; lower extremity vascular disease; Nesfatin-1; heat shock protein 60

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the correlation between serum Nesfatin-1, heat shock protein 60 (HSP60) and lower extremity vascular disease (LEVD) in patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** A total of 120 T2DM patients were selected and divided into two groups according to whether the lower extremity vascular ultrasound examination was combined with LEVD, 62 cases in the LEVD group, 58 cases in the non-LEVD group, and the other fifty healthy subjects were selected as the control group, the serum Nesfatin-1 and HSP60 levels of all subjects were measured, and the relationship between serum Nesfatin-1, HSP60 levels and LEVD in T2DM patients was analyzed. **Results** The serum Nesfatin-1 level was significantly lower in the LEVD group than that in the non-LEVD group, and the HSP60 level was significantly higher than that in the non-LEVD group ($P<0.05$); the serum Nesfatin-1 level in patients with different LEVD grades decreased with the increase of the disease grade, and the HSP60 level increased with the increase of lesion grade ($P<0.05$); Pearson correlation analysis showed that body mass index (BMI), waist to hip ratio (WHR), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), alanine aminotransferase (ALT), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen

[收稿日期] 2020-09-18

[修回日期] 2020-10-19

[基金项目] 保定市科技计划项目(1951ZF060)

[作者简介] 刘莉芳,硕士,主治医师,研究方向为糖尿病及其并发症,E-mail 为 p4h099@163.com。

(BUN) levels were negatively correlated with Nesfatin-1 level, and positively correlated with HSP60 levels; high-density lipoprotein cholesterol (HDL) levels were positively correlated with Nesfatin-1 level, and negatively correlated with HSP60 level ($P < 0.05$); multivariate stepwise Logistic regression analysis showed that Nesfatin-1, HSP60 was independent influencing factors of T2DM patients with LEVD ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum Nesfatin-1 level in T2DM patients combined with LEVD were significantly reduced, and HSP60 levels were significantly increased, and changed with the severity of the disease. They are independent factors affecting LEVD. Early detection of serum Nesfatin-1 and HSP60 levels can help prevent LEVD in time.

2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)是因胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)合并胰岛素(insulin, INS)分泌不足而引起的一类疾病,为糖尿病(diabetes mellitus, DM)常见类型,占比90%^[1]。随着全球经济、工业化的发展和人口老龄化的加剧, T2DM已成为威胁全人类生命健康的最重要非传染性疾病之一。下肢血管病变(lower extremity vascular disease, LEVD)为T2DM常见并发症,可引起下肢血管狭窄、闭塞、缺血后溃疡,最终引起糖尿病足,是导致患者致残和致死的重要原因,因此及早防治具有重要意义。研究表明^[2],动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)为T2DM合并LEVD的重要病理基础,预防和减少As危险因素,可间接降低LEVD发生率。Nesfatin-1为核组蛋白2(nucleobindin2, NUCB2)前体派生神经调节肽,是新近发现的脂肪细胞因子,参与人体能量代谢平衡的调节^[3]。热休克蛋白60(heat shock protein 60, HSP60)是一种急性时相蛋白。研究表明^[4], HSP60参与了As发生及发展过程。目前少有研究报道血清Nesfatin-1、HSP60水平与T2DM合并LEVD的相关性,本研究通过测定T2DM合并LEVD患者血清Nesfatin-1、HSP60水平,探讨其在T2DM合并LEVD患者中的变化情况,为临床早期发现和及早干预LEVD提供相关参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取本院2019年1月—2020年1月内分泌科住院的120例T2DM患者,根据下肢血管超声检查是否合并LEVD分为两组,LEVD组62例,其中男34例,女28例;年龄46~73岁,平均(56.25±3.09)岁。非LEVD组58例,其中男30例,女28例;年龄46~75岁,平均(55.30±3.27)岁。纳入标准:(1)T2DM符合1999年WHO《糖尿病的诊断和分类标准》^[5]中诊断标准;(2)LEVD符合《中国糖尿病足防治指南(2019版)》^[6]中LEVD诊断标准;当彩超

提示管腔狭窄、彩色血流明显充盈缺损或动脉已闭塞时则可诊断;(3)患者及家属均知情研究;(4)临床资料完整者;(5)无其他系统严重疾病者;(6)无感染性疾病者;(7)无胰腺疾病、垂体疾病、肾上腺疾病、甲状腺功能紊乱等其他影响糖代谢疾病者;(8)无造血系统疾病、血液系统疾病者。排除标准:(1)1型糖尿病及特殊类型糖尿病患者;(2)因其他疾病而致胰岛素抵抗者;(3)妊娠及哺乳期妇女;(4)消化系统疾病者;(5)神经精神类疾病者;(6)急性心脑血管疾病者;(7)严重肝肾功能损伤者;(8)严重急性糖尿病并发症者。另选取50名体检健康者为对照组,其中男28例,女22例;年龄42~75岁,平均(54.81±4.11)岁;三组研究对象一般资料对比差异无显著性($P > 0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 资料收集

收集所有研究对象一般资料,包括性别、年龄、腰围、臀围、身高、体质量及T2DM患者病程情况,计算体质指数(body mass index, BMI)=体质量(kg)/身高(m)²、腰臀比(waist to hip ratio, WHR)=腰围/臀围。清晨安静状态下测量上肢收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。

1.3 生物化学指标检测

收集所有研究对象5 mL清晨空腹静脉血,2 500 r/min离心10 min,取上清液置于-70℃冰箱中保存。罗氏P800全自动生物化学分析仪测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平;HA-8180型全自动糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)分析仪测定HbA1c水平;罗氏Cobas e601型全自动电化学发光免疫分析仪测定空腹胰岛素(fasting insulin,

FINS)水平;根据 HOMA 稳态模型计算胰岛素抵抗 (IR)指数= FPG×FINS/22.5;酶联免疫吸附法测定血清 Nesfatin-1、HSP60 水平,酶标仪(Muliskan MK3 型)和试剂盒均由芬兰雷勃分析仪器有限公司提供,所有操作严格按照说明书进行。

1.4 LEVD 分级

所有患者均接受踝臂指数 (ankle brachial index, ABI)测定,患者取仰卧位,双侧上臂和踝部分别包裹气袖,彩色多普勒血流探测仪(德国 ELCAT 医疗系统,型号:Handydop-Pro)测取肱动脉和踝动脉收缩压,计算两者比值即为 ABI^[7]。根据 ABI 将 LEVD 组分为 3 个亚组,轻度组 (ABI 0.8~1.0, $n=23$)、中度组 (ABI 0.5~0.8, $n=24$)和重度组 (ABI<0.5, $n=15$)。

1.5 统计学处理

选用 SPSS 26.0 统计学软件,计数资料采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素 ANOVA 分析,组间两

两比较采用 SNK- q 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验;相关性采用 Pearson 相关性分析;多因素逐步 Logistic 回归分析 T2DM 患者 LEVD 影响因素; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象一般资料和实验室指标对比

LEVD 组病程明显长于非 LEVD 组, WHR 明显大于非 LEVD 组, BMI、HbA1c、FPG、FINS、HOMA-IR、LDLC、ALT、SCr、BUN、HSP60 水平明显高于非 LEVD 组, Nesfatin-1、HDLc 水平明显低于非 LEVD 组 ($P<0.05$);非 LEVD 组 WHR 明显大于对照组, BMI、HbA1c、FPG、FINS、HOMA-IR、LDLC、ALT、SCr、BUN、HSP60 水平明显高于对照组, Nesfatin-1、HDLc 水平明显低于对照组 ($P<0.05$);其余指标三组间比较差异无显著性 ($P>0.05$;表 1)。

表 1. 三组研究对象一般资料和实验室指标对比

Table 1. Comparison of general data and laboratory indicators of the three groups of subjects

项目	对照组 ($n=50$)	非 LEVD 组 ($n=58$)	LEVD 组 ($n=62$)	$\chi^2/t/F$	P
男/女 (例)	28/22	30/28	34/28	0.218	0.897
年龄/岁	54.81±4.11	55.30±3.27	56.25±3.09	2.524	0.083
BMI/(kg/m ²)	22.24±0.93	24.31±0.83 ^a	25.21±0.97 ^{ab}	64.524	0.000
病程/年	—	7.04±3.15	11.42±4.25	6.378	0.000
WHR	0.80±0.14	0.86±0.12 ^a	0.92±0.18 ^{ab}	8.892	0.000
HbA1c/%	5.25±0.42	7.65±0.78 ^a	9.22±0.69 ^{ab}	505.172	0.000
FPG/(mmol/L)	5.23±0.46	7.04±0.61 ^a	9.29±0.78 ^{ab}	563.507	0.000
SBP/mmHg	121.24±8.63	122.04±8.77	125.02±9.86	2.754	0.067
DBP/mmHg	75.15±8.03	76.02±7.90	78.02±7.28	2.083	0.128
FINS/(mU/L)	7.44±4.63	10.21±5.37 ^a	12.62±4.67 ^{ab}	15.422	0.000
HOMA-IR	2.21±1.55	3.15±0.78 ^a	4.17±1.64 ^{ab}	28.270	0.000
TG/(mmol/L)	1.98±0.85	2.11±0.79	2.13±0.93	0.483	0.621
TC/(mmol/L)	4.46±0.47	4.70±0.52	4.55±0.61	2.745	0.067
HDLc/(mmol/L)	1.25±0.78	1.03±0.11 ^a	0.80±0.18 ^{ab}	14.492	0.000
LDLC/(mmol/L)	1.80±0.51	2.05±0.61 ^a	2.40±0.22 ^{ab}	23.131	0.000
ALT/(U/L)	19.63±11.12	26.54±14.25 ^a	31.82±15.32 ^{ab}	11.442	0.000
SCr/(μmol/L)	65.58±16.32	73.25±15.68 ^a	79.26±14.82 ^{ab}	10.692	0.000
BUN/(mmol/L)	5.22±1.57	6.08±1.21 ^a	6.89±2.25 ^{ab}	12.593	0.000
Nesfatin-1/(μg/L)	13.93±0.58	10.38±0.68 ^a	8.40±0.87 ^{ab}	802.594	0.000
HSP60/(ng/L)	925.24±474.36	2 965.17±822.54 ^a	5 428.54±435.68 ^{ab}	776.935	0.000

注:a 为 $P<0.05$,与对照组比较;b 为 $P<0.05$,与非 LEVD 组比较。“—”表示数据无法获取。

2.2 不同 LEVD 分级患者血清 Nesfatin-1、HSP60 水平

LEVD 中度组和重度组血清 Nesfatin-1 水平明显低于轻度组, HSP60 水平中度组和重度组明显高于轻度组(均 $P < 0.05$); 重度组血清 Nesfatin-1 水平明显低于中度组, HSP60 水平明显高于中度组(均 $P < 0.05$); 不同 LEVD 分级患者血清 Nesfatin-1 水平随着病变分级的增加而降低, HSP60 水平随着病变分级的增加而升高($P < 0.05$; 表 2)。

表 2. 不同 LEVD 分级患者血清 Nesfatin-1、HSP60 水平比较

Table 2. Comparison of serum Nesfatin-1 and HSP60 levels in patients with different LEVD grades

分组	n	Nesfatin-1/($\mu\text{g/L}$)	HSP60/(ng/L)
轻度组	23	9.57 \pm 0.51	5 185.37 \pm 364.63
中度组	24	8.43 \pm 0.58 ^a	5 458.32 \pm 323.35 ^a
重度组	15	7.19 \pm 0.47 ^{ab}	5 848.09 \pm 484.54 ^{ab}
F		91.703	13.536
P		0.000	0.000

注: a 为 $P < 0.05$, 与轻度组比较; b 为 $P < 0.05$, 与中度组比较。

2.3 LEVD 组血清 Nesfatin-1、HSP60 水平与实验室指标的相关性

Pearson 相关性分析显示, BMI、WHR、HbA1c、FPG、FINS、HOMA-IR、LDLC、ALT、SCr、BUN 水平与 Nesfatin-1 水平呈负相关, 与 HSP60 水平呈正相关; HDLC 水平与 Nesfatin-1 水平呈正相关, 与 HSP60 水平呈负相关($P < 0.05$; 表 3)。

表 3. LEVD 组血清 Nesfatin-1、HSP60 水平与实验室指标的相关性

Table 3. Correlation between serum Nesfatin-1, HSP60 levels and laboratory indicators in LEVD group

指标	Nesfatin-1		HSP60	
	r	P	r	P
BMI	-0.436	0.000	0.453	0.000
WHR	-0.462	0.000	0.452	0.000
HbA1c	-0.432	0.000	0.433	0.000
FPG	-0.467	0.000	0.449	0.000
FINS	-0.480	0.000	0.468	0.000
HOMA-IR	-0.416	0.000	0.423	0.000
HDLC	0.530	0.000	-0.520	0.000
LDLC	-0.350	0.005	0.357	0.004
ALT	-0.436	0.000	0.429	0.000
SCr	-0.522	0.000	0.518	0.000
BUN	-0.522	0.000	0.506	0.000

2.4 T2DM 患者合并 LEVD 影响因素的多因素逐步 Logistic 回归分析

以病程、HbA1c、FPG、FINS、HOMA-IR、HDLC、LDLC、ALT、SCr、BUN、Nesfatin-1、HSP60 为自变量, 是否合并 LEVD 为因变量(赋值: 是 = 1, 否 = 0), 建立二元 Logistic 回归模型, 向前, 有条件法, 排除 HbA1c、FINS、HOMA-IR、HDLC、ALT、SCr、BUN、LDLC 变量, 最终病程、FPG、Nesfatin-1、HSP60 进入回归方程, 结果显示, 病程、FPG、HSP60 为 T2DM 患者合并 LEVD 独立危险因素, Nesfatin-1 为保护因素($P < 0.05$; 表 4)。

表 4. T2DM 患者合并 LEVD 影响因素的多因素逐步 Logistic 回归分析

Table 4. Multi-factor stepwise Logistic regression analysis of factors affecting T2DM patients with LEVD

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95% CI)
病程	0.239	0.055	18.869	0.000	1.270(1.140 ~ 1.414)
FPG	0.859	0.206	17.452	0.000	2.362(1.578 ~ 3.535)
Nesfatin-1	-0.599	0.192	9.688	0.002	1.820(1.248 ~ 2.654)
HSP60	0.007	0.002	11.960	0.001	1.007(1.003 ~ 1.010)

3 讨论

DM 的危害在其并发症, 研究表明^[8-9], 长期血糖升高可引起神经、微血管、大血管病变。周围动脉病变(peripheral arterial disease, PAD)为 T2DM 常见并发症, 是指除脑血管和冠状动脉外的其他动脉狭窄、闭塞性病变, 主要累及下肢动脉, LEVD 为

PAD 重要组成部分, 主要病理表现为动脉粥样硬化, 特点是受累动脉内膜脂质沉积, 积聚复合糖类和脂质, 进而出现钙沉着和纤维组织增生, 引起动脉中膜病变, 形成血栓, 最终管壁闭塞或破裂出血, 是导致患者高位截肢、再次截肢的重要原因^[10]。虽然 LEVD 非 T2DM 特异性并发症, 但 T2DM 更容易合并 LEVD, 且病情和预后更严重, 因此及早防治十

分重要。

Nesfatin-1 由日本学者 Oh-I 于 2006 年首次发现并提出,是 NUCB2 在转化酶作用下,水解 N 末端氨基酸片段而形成,为一种新的厌食调节肽,向大鼠侧脑室注入 Nesfatin-1 后,发现其能抑制大鼠摄食。最初研究发现,Nesfatin-1 广泛表达于中枢神经系统,随着研究的深入,学者们发现,胰岛细胞也能表达 Nesfatin-1,故推测 Nesfatin-1 可能在胰岛生物学方面存在一定作用。李晓玲等^[11]研究显示,注射 Nesfatin-1 后,高血糖小鼠血糖水平明显降低,证实 Nesfatin-1 与胰岛素分泌功能有关,进一步分析发现,Nesfatin-1 能作用于胰岛 β 细胞上 L 型钙离子通道,加速钙离子内流,促进胰岛素分泌,降低血糖水平,提示 Nesfatin-1 与胰岛素抵抗和糖代谢有关。Mogharnasi 等^[12]研究发现,体质量正常青年血清 Nesfatin-1 水平与血糖水平、WHR、BMI 呈反比,而肥胖患者血清 Nesfatin-1 水平与血糖水平、WHR、BMI 正相关,提示 Nesfatin-1 与脂代谢有关。Kuyumcu 等^[13]研究显示,糖、脂代谢均为 As 的危险因素,而急性心肌梗死患者血清 Nesfatin-1 水平明显降低,提示 Nesfatin-1 具有抗 As 作用。本研究结果显示,LEVD 组血清 Nesfatin-1 水平明显低于非 LEVD 组,且不同 LEVD 分级患者血清 Nesfatin-1 水平随着病变分级的增加而降低($P<0.05$),说明 Nesfatin-1 与 LEVD 发生有关,并随着病情加重而降低。T2DM 患者常存在肥胖和糖脂代谢紊乱,可产生大量游离脂肪酸沉积于外周组织和肝脏,引起肝脏代谢异常,降低肝脏对胰岛素的摄取能力,增加血液中胰岛素浓度,降低负反馈胰岛素受体表达,引起胰岛素抵抗。结果显示,LEVD 组血清 Nesfatin-1 水平与 BMI、WHR、HbA1c、FPG、FINS、HOMA-IR、LDLC、ALT、SCr 和 BUN 水平呈负相关,与 HDLC 呈正相关,为 T2DM 患者合并 LEVD 独立影响因素($P<0.05$),说明 Nesfatin-1 还与肥胖、糖脂代谢紊乱、肝功能异常、胰岛素抵抗有关,随着其水平提升,LEVD 程度越轻。分析是 Nesfatin-1 可通过调节催产素能信号、黑素聚集激素通路、迷走神经复合体胃扩张敏感神经元通路、神经肽 Y 神经元,降低胃平滑肌收缩能力,抑制摄食,降低体质量,改善血糖、血脂水平,避免血管脂质沉积,降低 As 发生;同时 Nesfatin-1 还能磷酸化胰岛素受体蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine activates protein kinases, AMPK)/I α 1C2 通路,诱发下丘脑 Fos 样反应作用于外周组织,提升 FINS

敏感性,维持血糖平衡,降低 As 发生^[14]。

HSP 为一种应激蛋白,在生物体受外界刺激时产生,具有抗原性,能被免疫系统视为外源分子,触发机体自身免疫反应。根据其组成蛋白氨基酸序列的分子质量、结构、功能,可分为 sHSP、HSP40、HSP60、HSP70、HSP90、HSP110,其中 HSP60 主要位于细胞内线粒体内。研究显示^[15],HSP60 可被免疫系统细胞表面 Toll 样受体 4 (toll-like receptor 4, TLR-4)/CD14 识别,在不同细胞启动不同信号转导途径,促进释放多种细胞因子和炎症因子,参与炎症反应和免疫应答反应,导致血管平滑肌细胞增殖和迁移,并刺激单个核细胞、平滑肌细胞、内皮细胞释放细胞黏附因子和细胞活素,进而促进 As 发生和发展。Aluksanasuwan 等^[16]研究显示,T2DM 患者常存在肥胖、脂代谢紊乱,均属于慢性炎症,脂肪组织具备活跃内分泌功能,可分泌抵抗素、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 等多种细胞因子和激素,引起氧化应激,促进 HSP60 表达。Khadir 等^[17]研究指出,脂肪组织可分泌 HSP60,并能特异性结合脂肪细胞,增加 HSP60 释放水平,故随着肥胖、脂代谢紊乱的增加,血清 HSP60 表达越高。喻荷淋等^[18]研究显示,胰岛素抵抗为 T2DM 重要病理生理学特征,也属慢性炎症过程,同时肥胖常伴有高胰岛素血症,与胰岛素抵抗有密切关系,故 HOMA-IR 可促进 HSP60 表达。本研究结果显示,LEVD 组血清 HSP60 水平明显高于非 LEVD 组,且不同 LEVD 分级患者血清 HSP60 水平随着病变分级的增加而升高($P<0.05$),说明 HSP60 与 LEVD 发生有关,并随着病情加重而升高。结果显示,LEVD 组血清 HSP60 水平与 BMI、WHR、HbA1c、FPG、FINS、HOMA-IR、LDLC、ALT、SCr 和 BUN 水平呈正相关,与 HDLC 呈负相关,为 T2DM 患者合并 LEVD 独立影响因素($P<0.05$),说明 HSP60 还与肥胖、糖脂代谢紊乱、肝功能异常、胰岛素抵抗有关,随着其水平升高,LEVD 越严重。分析其原因为高水平 HSP60 可激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 1/2 细胞信号通路的 p38 和 JNK,促进核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 活化,释放多种炎症介质、细胞因子、脂质因子,参与 As 发生发展,故随着其水平升高,LEVD 越严重;同时 HSP60 还能结合 TLR-4,抑制磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, P13K)/PKB 磷酸化信号,引起胰岛素抵抗,紊乱脂

质代谢,产生氧化型LDL,沉积动脉内膜,引起As^[19]。

综上所述,T2DM合并LEVD患者血清Nesfatin-1水平明显降低,HSP60水平明显升高,且随着病变严重程度而变化,为LEVD独立影响因素,及早检测血清Nesfatin-1、HSP60水平有助于及时防治LEVD。但本研究样本量较少,且没有完全解释Nesfatin-1、HSP60与T2DM合并LEVD的关系,后续还需扩大样本量,进一步研究其病理生理机制,便于早期诊断和治疗,提升患者预后。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] ZHANG X, RAN X, XU Z, et al. Epidemiological characteristics of lower extremity arterial disease in Chinese diabetes patients at high risk: a prospective, multicenter, cross-sectional study[J]. J Diabetes Complications, 2018, 32(2): 150-156.
- [3] ZHANG J R, LU Q B, FENG W B, et al. Nesfatin-1 promotes VSMC migration and neointimal hyperplasia by up-regulating matrix metalloproteinases and downregulating PPAR γ [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 711-717.
- [4] RAHMAN M, STEUER J, GILLGREN P, et al. Induction of dendritic cell-mediated activation of T cells from atherosclerotic plaques by human heat shock protein 60[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(1): e006778.
- [5] World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus[R]. Geneva: World Health Organization, 1999.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019版)(I)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(2): 92-108.
- [7] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. 中国血管外科杂志(电子版), 2015, 7(3): 145-151.
- [8] 中国微循环学会糖尿病与微循环专业委员会. 基层糖尿病微血管病变筛查与防治专家共识[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2018, 10(2): 17-25.
- [9] 谢佩含, 周宏, 董雨岚, 等. 2型糖尿病伴缺血性卒中患者基底动脉VW-MRI成像的临床应用[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(4): 432-435.
- [10] 贺小宁, 张雅雯, 阮贞, 等. 中国2型糖尿病患者慢性并发症患病率与年均医疗费用研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(3): 200-205.
- [11] 李晓玲, 刘媛, 宋莉敏, 等. 2型糖尿病进程中小鼠下丘脑室旁核和视上核Nesfatin-1表达[J]. 青岛大学学报(医学版), 2019, 55(2): 192-196.
- [12] MOGHARNASI M, TAHERICHADORNESHIN H, PAPOLI-BARAVATI S, et al. Effects of upper-body resistance exercise training on serum nesfatin-1 level, insulin resistance, and body composition in obese paraplegic men[J]. Disabil Health J, 2019, 12(1): 29-34.
- [13] KUYUMCU A, KUYUMCU M S, OZBAY M B, et al. Nesfatin-1: a novel regulatory peptide associated with acute myocardial infarction and Mediterranean diet[J]. Peptides, 2019, 114: 10-16.
- [14] IBE S, KISHIMOTO Y, NIKI H, et al. Associations between plasma nesfatin-1 levels and the presence and severity of coronary artery disease[J]. Heart Vessels, 2019, 34(6): 965-970.
- [15] HU Y, CHEN Z, JIANG L, et al. Effects of oral and subcutaneous administration of HSP60 on myeloid-derived suppressor cells and atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 498(4): 701-706.
- [16] ALUKSANASUWAN S, SUEKSAKIT K, FONG-NGERN K, et al. Role of HSP60 (HSPD1) in diabetes-induced renal tubular dysfunction: regulation of intracellular protein aggregation, ATP production, and oxidative stress[J]. FASEB J, 2017, 31(5): 2157-2167.
- [17] KHADIR A, KAVALAKATT S, CHERIAN P, et al. Physical exercise enhanced heat shock protein 60 expression and attenuated inflammation in the adipose tissue of human diabetic obese[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 16.
- [18] 喻荷淋, 吴艳, 朱晓荣, 等. 不同糖耐量患者血清HSP60浓度的变化及意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(20): 1987-1990.
- [19] PONNUSAMY T, VENKATACHALA S K, RAMANJAPPA M, et al. Inverse association of ApoB and HSP60 antibodies with coronary artery disease in Indian population[J]. Heart Asia, 2018, 10(2): e011018.

(此文编辑 许雪梅)