

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.24.011

2 型糖尿病发生周围神经病变的影响因素及血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 的辅助诊断价值*

王丽慧,常 湛[△],张艳荣,李 娟,王 芸

河北省石家庄市第二医院内分泌科,河北石家庄 050000

摘 要:目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者发生糖尿病周围神经病变(DPN)的影响因素及血清血管内皮生长因子(VEGF)-B、白脂素(asprosin)、骨形态发生蛋白 5(BMP5)对 DPN 的辅助诊断价值。方法 选取 2022 年 4 月至 2024 年 10 月该院收治的 T2DM 患者 186 例作为研究对象,根据是否发生 DPN 分为 DPN 组(86 例)和非 DPN 组(100 例)。根据多伦多神经病变评分(TCSS)将 DPN 患者分为轻度组、中度组、重度组。比较各组血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DPN 的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 对 DPN 的辅助诊断价值。采用 Spearman 相关分析 DPN 患者血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 水平与病情程度的相关性。**结果** 与非 DPN 相比,DPN 组的病程延长,胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),以及空腹血糖(FBG)、VEGF-B、asprosin 水平显著升高($P<0.05$),BMP5 水平显著降低($P<0.05$)。病程延长、HOMA-IR,以及 FBG、VEGF-B、asprosin 水平升高均为 T2DM 患者发生 DPN 的危险因素($P<0.05$),BMP5 水平升高为保护因素($P<0.05$)。VEGF-B、asprosin、BMP5 联合辅助诊断 DPN 的曲线下面积(AUC)为 0.931,显著高于 VEGF-B($Z=4.065, P<0.001$)、asprosin($Z=3.201, P=0.001$)、BMP5($Z=2.356, P=0.019$)单独诊断的 AUC。与轻度组相比,中度组、重度组的 VEGF-B、asprosin 水平显著升高($P<0.05$),BMP5 水平显著降低($P<0.05$),且重度组的 VEGF-B、asprosin 水平较中度组显著升高($P<0.05$),BMP5 水平较中度组显著降低($P<0.05$)。DPN 患者血清 VEGF-B、asprosin 水平与病情程度呈正相关($r_s=0.512, 0.518$, 均 $P<0.05$),血清 BMP5 水平与病情程度呈负相关($r_s=-0.508, P<0.05$)。**结论** 病程、FBG、HOMA-IR、VEGF-B、asprosin、BMP5 均为 DPN 发生的影响因素,且血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 对 DPN 具有一定辅助诊断价值。

关键词:2 型糖尿病; 周围神经病变; 血管内皮生长因子-B; 白脂素; 骨形态发生蛋白 5

中图法分类号:R587.2;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)24-3373-06

Risk factors for peripheral neuropathy in type 2 diabetes and the adjunctive diagnostic value of serum VEGF-B, Asprosin and BMP5*

WANG Lihui, CHANG Zhan[△], ZHANG Yanrong, LI Juan, WANG Yun

Department of Endocrinology, Shijiazhuang Second Hospital,

Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: Objective To investigate factors associated with diabetic peripheral neuropathy (DPN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and to evaluate the adjunctive diagnostic value of serum vascular endothelial growth factor B (VEGF-B), asprosin and bone morphogenetic protein 5 (BMP5) for DPN. **Methods** A total of 186 patients with T2DM treated at the hospital from April 2022 to October 2024 were enrolled and classified into a DPN group (86 cases) and a non-DPN group (100 cases) according to the presence of DPN. Patients with DPN were further categorized as mild, moderate, or severe based on the Toronto Clinical Scoring System (TCSS). Serum levels of VEGF-B, asprosin and BMP5 were compared among groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze factors associated with DPN in T2DM. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to assess the adjunctive diagnostic value of serum VEGF-B, asprosin and BMP5 for DPN. Spearman correlation analysis was performed to evaluate the associations between serum

* 基金项目:河北省卫生健康委员会医学科学研究课题(20231636)。

作者简介:王丽慧,女,副主任医师,主要从事内分泌与代谢方向的研究。[△] 通信作者, E-mail: y52is5@163.com。

引用格式:王丽慧,常湛,张艳荣,等. 2 型糖尿病发生周围神经病变的影响因素及血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 的辅助诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(24): 3373-3378.

VEGF-B, asprosin and BMP5 levels and disease severity in patients with DPN. **Results** Compared with the non-DPN group, disease duration was significantly prolonged, and the HOMA-IR index, as well as VEGF-B and asprosin levels were significantly elevated in the DPN group ($P < 0.05$), whereas BMP5 level was significantly decreased ($P < 0.05$). Prolonged disease duration, elevated HOMA-IR, and increased levels of FBG, VEGF-B and asprosin were identified as risk factors for DPN in T2DM patients ($P < 0.05$), whereas elevated BMP5 level was identified as a protective factor ($P < 0.05$). For adjunctive diagnosis of DPN, an AUC of 0.931 was obtained for the combination of VEGF-B, asprosin and BMP5, which was significantly greater than the AUCs of VEGF-B alone ($Z = 4.065, P < 0.001$), asprosin alone ($Z = 3.201, P = 0.001$) and BMP5 alone ($Z = 2.356, P = 0.019$). Relative to the mild group, VEGF-B and asprosin were significantly higher ($P < 0.05$) and BMP5 was significantly lower in the moderate and severe groups ($P < 0.05$); in addition, VEGF-B and asprosin were higher ($P < 0.05$) and BMP5 was lower in the severe group than those in the moderate group ($P < 0.05$). Among patients with DPN, VEGF-B and asprosin were positively correlated with disease severity ($r_s = 0.512$ and 0.518 , both $P < 0.05$), whereas BMP5 was negatively correlated ($r_s = -0.508, P < 0.05$). **Conclusion** Disease duration, FBG, HOMA-IR, VEGF-B, asprosin and BMP5 were identified as factors associated with the occurrence of DPN in patients with T2DM. Combined measurement of serum VEGF-B, asprosin and BMP5 provides adjunctive diagnostic value for DPN.

Key words: type 2 diabetes mellitus; peripheral neuropathy; vascular endothelial growth factor B; asprosin; bone morphogenetic protein 5

在糖尿病并发症中,外周和自主神经系统受累较为常见,其中以糖尿病周围神经病变(DPN)最为典型^[1]。DPN被定义为由慢性高血糖和各种病理生理变化引起的周围神经系统损伤。DPN增加了溃疡、非创伤性截肢和足部感染的风险,最终将导致长期残疾^[2]。但2型糖尿病(T2DM)患者DPN起病隐匿,诊断延迟,导致管理不善^[3]。因此,分析T2DM患者发生DPN的影响因素及相关血清标志物的诊断价值具有重要意义。

血管内皮生长因子(VEGF)-B是VEGF-A的同源物,在血管内皮细胞和其他细胞中高度表达。VEGF-B在组织分解或退化的条件下(如心肌梗死、心力衰竭或神经退行性变)具有促血管生成作用,并且VEGF-B还与代谢疾病,如糖尿病有关^[4]。此外,有研究发现血清VEGF-B水平升高是DPN发生的独立危险因素^[5],VEGF-B-血管内皮生长因子受体1(VEGFR1)信号通路可能参与了DPN的发展^[6]。白脂素(asprosin)是一种新近发现的空腹诱导、释放的脂肪因子,具有升糖并促进食欲的作用,血浆中的asprosin可穿过血脑屏障,空腹时在血浆与脑脊液中的水平均升高,通过肝细胞和下丘脑AgRP神经元的细胞自主性作用,asprosin诱导肝葡萄糖释放到血液循环并刺激食欲^[6]。研究发现,血清asprosin水平与DPN呈正相关,随着asprosin水平升高,DPN风险也随之增加^[7]。骨形态发生蛋白(BMP)是转化生长因子- β (TGF- β)超家族的成员,在骨和软骨形成中发挥重要作用^[8]。有研究发现了BMP5在高葡萄糖刺激的施万细胞中的作用^[9],BMP5通过维持Smad1/5/9

介导的线粒体功能来防止DPN的发展^[9]。基于此研究背景,本研究检测并比较DPN患者VEGF-B、asprosin、BMP5水平,进一步分析三者联合对DPN的辅助诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年4月至2024年10月本院收治的T2DM患者186例作为研究对象。根据是否发生周围神经病变^[10]分为DPN组(86例)和非DPN组(100例)。纳入标准:(1)均符合T2DM诊断标准^[11],且DPN患者符合DPN的诊断标准^[10];(2)临床资料完整。排除标准:(1)其他疾病引起的周围神经病变;(2)合并肿瘤;(3)合并肝、肾功能障碍;(4)近期服用过营养神经药物;(5)合并免疫系统疾病;(6)1型糖尿病。本研究经本院医学伦理委员会批准(审批号:SEY-KYLL-2022003),患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 收集患者年龄、性别、体质指数(BMI)、有无吸烟史、有无饮酒史、是否合并高血压、T2DM病程,以及空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)检测结果,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

1.2.2 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 VEGF-B、asprosin、BMP5水平 采集患者入组次日空腹肘静脉血5 mL,离心机离心后,收集上清液,立即送检。

采用 ELISA 检测试剂盒检测 VEGF-B (货号: D711267, 武汉百意欣生物技术有限公司)、asprosin (货号: EKU10667, 上海莫默瑞生物科技有限公司)、BMP5 (货号: CEK1025, 广州威佳生物科技有限公司) 水平。

1.2.3 病情程度判断 根据多伦多神经病变评分 (TCSS)^[12] 将 DPN 患者按病情程度分为轻度 (6~8 分)、中度 (9~11 分)、重度 (12~19 分), 分别纳入轻度组、中度组、重度组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 SNK- q 检验; 采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 DPN 的影响因素; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 对 DPN 的辅助诊断价值, 采用 DeLong 检验比较曲线下面积 (AUC); 采用 Spearman 相关分析血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 水平与 DPN 患者病情程度的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 水平比较 与非 DPN 相比, DPN 组的血清 VEGF-B、as-

prosin 水平显著升高 ($P < 0.05$), 血清 BMP5 水平显著降低 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者基线资料比较 非 DPN 与 DPN 组患者的年龄、性别、有吸烟史比例、有饮酒史比例、合并高血压比例、BMI 及 BUN、Scr、血脂指标、HbA1c 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); DPN 组的病程长于非 DPN 组 ($P < 0.05$), FBG 水平、HOMA-IR 显著高于非 DPN 组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 DPN 发生的影响因素分析 将是否发生 DPN 作为因变量 (发生=1, 未发生=0), 表 1 与表 2 中 $P < 0.05$ 的指标作为自变量 (均为实测值, 原值录入), 进行多因素 Logistic 回归分析。结果发现, 病程延长, HOMA-IR 以及 FBG、VEGF-B、asprosin 水平升高均为 T2DM 患者发生 DPN 的危险因素 ($P < 0.05$), BMP5 水平升高为 DPN 发生的保护因素 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 2 组血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF-B (pg/mL)	asprosin (ng/mL)	BMP5 (pg/mL)
非 DPN 组	100	241.32±36.84	32.65±3.58	275.65±29.85
DPN 组	86	291.21±32.65	38.54±4.02	235.84±26.51
<i>t</i>		-9.702	-10.568	9.520
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 2 组患者基线资料比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别		吸烟史	
			男	女	有	无
非 DPN 组	100	55.32±5.75	45(45.00)	55(55.00)	32(32.00)	68(68.00)
DPN 组	86	55.69±5.73	45(52.33)	41(47.67)	30(34.88)	56(65.12)
<i>t</i> / χ^2		0.438	0.994		0.173	
<i>P</i>		0.662	0.319		0.677	

组别	<i>n</i>	饮酒史		合并高血压		BMI (kg/m ²)	病程 (年)	BUN (mmol/L)
		有	无	是	否			
非 DPN 组	100	35(35.00)	65(65.00)	30(30.00)	70(70.00)	23.65±2.48	7.32±0.78	5.60±0.59
DPN 组	86	39(45.35)	47(54.65)	29(33.72)	57(66.28)	23.84±2.51	8.15±0.86	5.73±0.60
<i>t</i> / χ^2		2.067		0.296		0.518	6.900	1.487
<i>P</i>		0.151		0.587		0.605	<0.001	0.139

组别	<i>n</i>	Scr (μmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	HOMA-IR
非 DPN 组	100	55.10±5.89	5.02±0.73	2.00±0.26	3.06±0.32	1.12±0.13	9.56±1.05	9.12±0.96	12.04±1.45
DPN 组	86	55.98±6.32	4.86±0.62	1.95±0.23	3.02±0.35	1.09±0.12	10.35±1.36	9.01±0.95	13.21±1.58
<i>t</i> / χ^2		0.982	1.597	1.379	0.814	1.626	-4.465	0.783	-5.264
<i>P</i>		0.327	0.112	0.170	0.417	0.106	<0.001	0.435	<0.001

2.4 血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 辅助诊断 DPN 的效能分析 以是否发生 DPN 作为状态变量 (发

生=1, 未发生=0), 血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 为检验变量, 绘制 ROC 曲线。分析结果显示, VEGF-B、asprosin、BMP5 联合辅助诊断 DPN 的 AUC 为 0.931, 显著大于 VEGF-B($Z=4.065, P<0.001$)、asprosin($Z=3.201, P=0.001$)、BMP5($Z=2.356, P=0.019$)单独诊断的 AUC。见表 4、图 1。

表 3 DPN 发生的影响因素分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
病程	0.614	0.268	5.241	0.022	1.847	1.092~3.123
FBG	0.562	0.241	5.436	0.020	1.754	1.094~2.813
HOMA-IR	0.579	0.253	5.245	0.022	1.785	1.087~2.931
VEGF-B	0.675	0.325	4.320	0.038	1.965	1.039~3.715
asprosin	0.655	0.306	4.581	0.032	1.925	1.057~3.507
BMP5	-0.285	0.115	6.143	0.013	0.752	0.600~0.942

表 4 血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 辅助诊断 DPN 的效能分析

项目	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数	AUC 的 95%CI	P
VEGF-B	0.806	84.88	70.00	258.53 pg/mL	0.549	0.742~0.860	<0.001
asprosin	0.849	84.88	71.00	36.55 ng/mL	0.559	0.789~0.897	0.001
BMP5	0.868	83.72	76.00	260.01 pg/mL	0.597	0.811~0.913	0.019
3 项联合	0.931	83.72	86.00	—	0.697	0.884~0.963	<0.001

注:—表示无数据。

BMP5 水平与病情程度呈负相关($r_s=-0.508, P<0.05$)。

表 5 不同病情程度 DPN 患者血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	VEGF-B (pg/mL)	asprosin (ng/mL)	BMP5 (pg/mL)
轻度组	34	258.65±29.95	34.88±3.65	259.63±28.95
中度组	28	289.91±32.33*	39.74±4.15*	236.54±26.14*
重度组	24	338.86±36.85*#	42.33±4.39*#	201.32±23.49*#
F		42.213	25.878	33.777
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组相比,* $P<0.05$;与中度组相比,# $P<0.05$ 。

3 讨 论

DPN 是糖尿病最常见的慢性并发症,也是 T2DM 的主要微血管并发症之一。DPN 可能在患者被确诊为 T2DM 时已经存在,在这种情况下,其患病率随着患者年龄和糖尿病持续时间的增加而升高^[13]。临床上,DPN 主要影响远端肢体和运动功能,感觉异常,常表现为感受到麻木、灼烧、刺痛、寒冷,以及对周围肢体的异物感。同时,运动功能障碍可表现为肌肉无力、僵硬和不稳定。小纤维和大纤维功能障碍导致异常的足部温度、痛觉和本体感觉,最终引起反复的足部损伤和运动失衡,增加了跌倒和骨折的风险,严重的 DPN 患者可能会发生足部溃疡,甚至需要截肢,从而导致患者整体生活质量的显著恶化^[14]。DPN 与其他并发症具有相同的葡萄糖介导的血管损伤病理

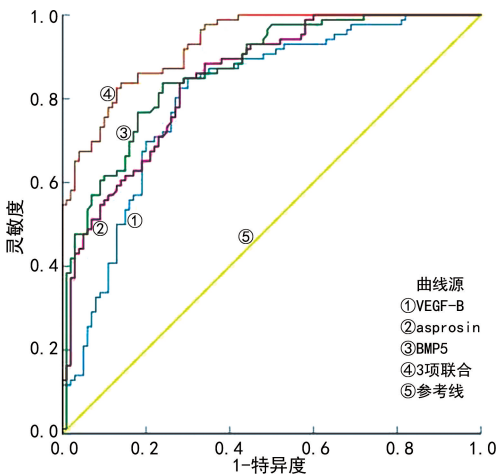


图 1 血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 辅助诊断 DPN 的 ROC 曲线

2.5 不同病情程度 DPN 患者血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 水平比较 根据 TCSS 将 DPN 患者分为轻度组 34 例,中度组 28 例,重度组 24 例。与轻度组相比,中、重度组的血清 VEGF-B、asprosin 水平显著升高($P<0.05$),血清 BMP5 水平显著降低($P<0.05$),且重度组的血清 VEGF-B、asprosin 水平较中度组显著升高($P<0.05$),血清 BMP5 水平较中度组显著降低($P<0.05$)。见表 5。

2.6 DPN 患者血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 水平与病情程度的相关性 Spearman 相关分析结果显示,DPN 患者血清 VEGF-B、asprosin 水平与病情程度呈正相关($r_s=0.512, 0.518$, 均 $P<0.05$),血清

生理机制。然而,控制血糖并不能完全预防或改善 DPN,尤其是 T2DM 患者^[15]。因此,临床医师的任务是早期诊断周围神经病变,并为患者提供合适的治疗措施,以防止或延缓并发症的发展,改善症状。研究报道,DPN 的发生是多因素综合作用的结果,与患者年龄、糖尿病病程、使用胰岛素、糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病、收缩压、脉搏波传导速度,以及 HbA1c、FBG、餐后 2 h 血糖、Scr 水平密切相关^[16]。在本研究中,多因素 Logistic 回归分析结果显示,病程、FBG、HOMA-IR 是 T2DM 患者发生 DPN 的影响因素。糖尿病病程越长,FBG 水平越高,神经细胞暴露于高血糖环境的时间越久,DPN 发生风险增加。并且在神经系统中,胰岛素抵抗可导致施万细胞摄取葡萄糖的能力受损,进而引起轴突能量不足,导致神经细胞受损,神经病变发生^[15]。但由于本研究纳入的样本量较少、实验条件控制存在偏差的原因,导致 2 组 Scr、BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),与刘科等^[16]研究结果有一定差异,仍需进一步深入研究。

VEGF-B 是 VEGF 家族的一员,在心脏、脂肪、骨骼肌、大脑与肾脏等组织中表达。生物信息学分析表明,VEGF-B 水平与核编码的线粒体基因的表达相关,可以影响小鼠病理性心脏重塑过程中的代谢过程^[17]。此外,该研究观察到高脂饮食喂养的 VEGF-B 基因缺陷小鼠的胰岛素敏感性和血脂情况有所改善^[17]。VEGF-B 与 VEGFR-1 结合可促进巨噬细胞中促炎性细胞因子和促血管生成细胞因子的生成,并加速炎症性疾病的进程,VEGF-B 还可通过促进足细胞异位脂质堆积,直接损害足细胞对胰岛素的敏感性,并导致糖尿病肾病的发生^[18-19]。VEGF-B 在糖尿病肾病中显著高表达,并加速了糖尿病视网膜病变的病理性新血管形成。VEGF-B 还可以特异性上调脂肪酸转运蛋白水平并增加异位脂质沉积,最终通过结合膜受体神经纤毛蛋白-1 或 VEGFR-1 而导致胰岛素抵抗。本研究结果发现,DPN 患者的血清 VEGF-B 水平升高,且为 DPN 发生的危险因素,提示 VEGF-B 可能参与调控 DPN 的发病过程,外周神经功能的改变可能促进 VEGF-B 水平升高,而 VEGF-B 水平升高会通过炎症、脂毒性与微血管功能障碍,导致神经灌注下降,促进神经病变发生。此外,VEGF-B 损害足细胞对胰岛素的敏感性,加重胰岛素抵抗与脂毒性,间接导致持续高血糖与微血管内皮功能障碍,促进 DPN 发生^[5,19]。进一步分析发现,VEGF-B 水平随 DPN 患者病情程度增加而升高,与病情程度呈正相关,提示 VEGF-B 可能与患者病情进展有关,VEGF-B 可能通过促进炎症发生,进而促进病情恶化。

asprosin 是一种新型的生糖脂肪因子,白色脂肪组织是 asprosin 的主要来源,胎盘、肝细胞和心肌细

胞等其他组织或细胞也能产生这种脂肪因子。asprosin 在调节肝糖释放、胰岛素分泌、食欲和炎症反应方面发挥着重要作用。在冠状动脉疾病患者中,循环中的 asprosin 水平与 TC 和 TG 水平有关^[20]。asprosin 通过 Janus 激酶途径触发胰腺中的 β 细胞凋亡,并刺激葡萄糖从肝脏释放到血液中。一项对具有胰岛素抗性的大鼠进行的研究发现,葡萄糖耐量异常和糖尿病模型大鼠血浆 asprosin 水平明显升高^[21]。本研究结果发现,DPN 患者的血清 asprosin 水平升高,且 asprosin 水平升高是 DPN 发生的危险因素,提示 asprosin 可能在 DPN 发病过程中发挥作用。分析原因:高血糖状态可能通过诱导氧化应激,进而导致循环 asprosin 水平升高,共同参与 DPN 等并发症的发生^[22]。进一步分析发现,asprosin 水平随 DPN 患者病情程度增加而升高,与病情程度呈正相关,提示 asprosin 水平升高可能促进病情恶化。

BMP 对发育和生长至关重要。BMP5 在细胞外基质中被释放、裂解和二聚化,以获得最终的活性蛋白,该蛋白仅由第 5、6、7 号外显子编码,在骨骼、软骨、耳部和心脏发育中具有多重作用^[23-24]。有研究发现,BMP5 与 BMP7 是体内多巴胺能神经元发育的重要调节因子,能有力地促进神经干细胞向多巴胺能神经元的成熟^[25]。还有研究发现,BMP5 胰腺 β 细胞中最主要表达的 BMP 配体,在成人胰腺 β 细胞中特异性表达,并且 BMP5 可促进发育期间胎儿胰腺上皮的形成^[26]。本研究结果发现,DPN 患者的血清 BMP5 水平降低,且其水平升高是 DPN 发生的保护因素,提示血清 BMP5 可能参与调控 DPN 的发病过程。有研究也发现,BMP5 通过促进 Smad1/5/9 磷酸化,从而抑制高葡萄糖环境中施万细胞的损伤,进而延缓 DPN 进展^[9]。本研究结果与之具有一致性。进一步分析发现,血清 BMP5 水平随 DPN 患者病情程度增加而降低,与病情程度呈负相关,提示 BMP5 水平降低可能促进病情发展。

本研究 ROC 曲线分析发现,血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 联合辅助诊断 DPN 的 AUC 为 0.931,显著高于 VEGF-B、asprosin、BMP5 单独诊断的 AUC,提示 3 项联合检测可以提高辅助诊断效能,三者可能在 DPN 进程中存在协同调控作用,具有更优的临床辅助诊断价值。

综上所述,病程、FBG、HOMA-IR、VEGF-B、asprosin、BMP5 均为 DPN 发生的影响因素,且血清 VEGF-B、asprosin、BMP5 对 DPN 具有一定辅助诊断价值。今后仍需进一步进行大样本、多中心研究对本研究结果加以验证。

参考文献

- [1] ELAFROS M A, ANDERSEN H, BENNETT D L, et al.

Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(10): 922-936.

[2] WU B R, NIU Z Y, HU F. Study on risk factors of peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and establishment of prediction model[J]. *Diabetes Metab J*, 2021, 45(4): 526-538.

[3] JAVED S, HAYAT T, MENON L, et al. Diabetic peripheral neuropathy in People with type 2 diabetes: too little too late[J]. *Diabet Med*, 2020, 37(4): 573-579.

[4] LEE C, CHEN R Y, SUN G L, et al. VEGF-B prevents excessive angiogenesis by inhibiting FGF2/FGFR1 pathway[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 305.

[5] ZHOU R N, XUE Y Y, ZHU Z W, et al. VEGF-B is involved in diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Growth Factors*, 2024, 42 (3): 101-110.

[6] MISHRA I, XIE W R, BOURNAT J C, et al. Protein tyrosine phosphatase receptor δ serves as the orexigenic asprosin receptor[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(4): 549-563.

[7] XU L X, YIN J H, LIANG D, et al. Association between serum asprosin and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in the community[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(16): 7569-7575.

[8] SHAO Y, ZHAO C, PAN J Y, et al. BMP5 silencing inhibits chondrocyte senescence and apoptosis as well as osteoarthritis progression in mice[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(7): 9646-9664.

[9] PANG B, ZHANG L L, LI B, et al. BMP5 ameliorates diabetic peripheral neuropathy by augmenting mitochondrial function and inhibiting apoptosis in Schwann cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, 643: 69-76.

[10] 中国医师协会中西医结合医师分会内分泌与代谢病学专业委员会. 糖尿病周围神经病变病证结合诊疗指南[J]. *中医杂志*, 2021, 62(18): 1648-1656.

[11] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 2 型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(9): 810-818.

[12] 蔡文婷. 血清 hs-CRP、Hcy、Cys-C 水平与 2 型糖尿病周围神经病变的相关性[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(7): 924-927.

[13] GALIERO R, CATURANO A, VETRANO E, et al. Peripheral neuropathy in diabetes mellitus: pathogenetic mechanisms and diagnostic options[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3554-3571.

[14] ZHANG Y Y, CHEN B X, CHEN Z, et al. Correlation study of renal function indices with diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy in T2DM patients with normal renal function [J]. *Front Public Health*, 2023, 11(1): 1302615-1302624.

[15] JANG H N, OH T J. Pharmacological and nonpharmacological treatments for painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *Diabetes Metab J*, 2023, 47(6): 743-756.

[16] 刘科, 雷静, 牛文畅, 等. 2 型糖尿病患者周围神经病变相关影响因素的 Meta 分析[J]. *中国临床护理*, 2024, 16(7): 433-438.

[17] SAMUELSSON A M, BARTOLOMAEUS T U P, ANANDAKUMAR H, et al. VEGF-B hypertrophy predisposes to transition from diastolic to systolic heart failure in hypertensive rats[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(7): 1553-1567.

[18] WEI Y P, HAN S Y, ZHOU R N, et al. Increased serum VEGF-B level is associated with renal function impairment in patients with type 2 diabetes[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 862545.

[19] SHEN Y L, CHEN W, HAN L, et al. VEGF-B antibody and interleukin-22 fusion protein ameliorates diabetic nephropathy through inhibiting lipid accumulation and inflammatory responses [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(1): 127-142.

[20] ZOU J, XU C, ZHAO Z W, et al. Asprosin inhibits macrophage lipid accumulation and reduces atherosclerotic burden by up-regulating ABCA1 and ABCG1 expression via the p38/Elk-1 pathway [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 337.

[21] BOZ İ B, AYTÜRK SALT S, SALT Ö, et al. Association between plasma asprosin levels and gestational diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2023, 16: 2515-2521.

[22] SENYIGIT A, DURMUS S, GELISGEN R, et al. Oxidative stress and asprosin levels in type 2 diabetic patients with good and poor glycemic control [J]. *Biomolecules*, 2024, 14(9): 1123.

[23] GREGERSEN P A, HAMMARSJÖ A, GRAVERSEN L, et al. Compound heterozygosity for two variants in BMP5 in human skeletal dysostosis with atrioventricular septal defect[J]. *Clin Genet*, 2025, 107(1): 78-82.

[24] XIAO X, XU Y, MOSCHETTA GA, et al. BMP5 contributes to hepcidin regulation and systemic iron homeostasis in mice[J]. *Blood*, 2023, 142(15): 1312-1322.

[25] VITIC Z, SAFORY H, JOVANOVIĆ V M, et al. BMP5/7 protect dopaminergic neurons in an α -synuclein mouse model of Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2021, 144 (2): e15.

[26] DEKKER E, DE WINTER T J J, MUÑOZ GARCIA A, et al. BMP5 signalling in beta cells and the impact on insulin secretion in the context of type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2025, 68(9): 1983-1996.