

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.14.005

血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平在 2 型糖尿病 大血管病变中的诊断价值*

夏翠萍, 岳 菊, 乔叶红, 段睿康, 周 君[△]

上海市奉贤区中心医院神经内科, 上海 201499

摘要:目的 观察血清 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 1(CTRP1)、成纤维细胞生长因子 21(FGF21)和入血管生成素样蛋白 3(ANGPTL3)水平在 2 型糖尿病大血管病变中的诊断价值。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2022 年 6 月在该院诊治的 165 例 2 型糖尿病患者作为 2 型糖尿病组,根据患者是否合并大血管病变分为大血管病变组(57 例)和单纯糖尿病组(108 例),另选取同期该院 75 例健康体检者作为健康对照组。采用单因素和多因素分析 2 型糖尿病发生大血管病变的影响因素,以及血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平在 2 型糖尿病发生大血管病变中的诊断价值。**结果** 2 型糖尿病组血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),并且随着糖尿病控制程度升高而降低。大血管病变组餐后 2 h 血糖(2 h PG)、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、颈动脉内膜中层厚度(IMT)、CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平均明显高于单纯糖尿病组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,2 h PG、TG、颈动脉 IMT、CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平升高是发生大血管病变的独立危险因素($P < 0.05$)。血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平在 2 型糖尿病发生大血管病变中具有较高的诊断效能,3 项指标联合检测的灵敏度为 68.4%,特异度为 97.2%,受试者工作特征曲线下面积为 0.897,明显高于 CTRP1($Z = 3.152, P = 0.002$)、FGF21($Z = 3.755, P < 0.001$)和 ANGPTL3($Z = 4.410, P < 0.001$)单项检测。**结论** 血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 是 2 型糖尿病的重要监测指标,其水平升高是发生大血管病变的独立危险因素,3 项指标联合检测有助于提高对 2 型糖尿病大血管病变的诊断效能。

关键词: C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 1; 成纤维细胞生长因子 21; 入血管生成素样蛋白 3; 2 型糖尿病; 大血管病变

中图法分类号:R446.11;R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)14-2006-06

Diagnostic value of serum CTRP1, FGF21, and ANGPTL3 levels in macrovascular disease in type 2 diabetes*

XIA Cui ping, YUE Ju, QIAO Yehong, DUAN Ruikang, ZHOU Jun[△]

Department of Neurology, Fengxian District Central Hospital, Shanghai 201499, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum C1q tumor necrosis factor-related protein 1 (CTRP1), fibroblast growth factor 21 (FGF21) and human angiopoietin-like protein 3 (ANGPTL3) levels in macrovascular disease in type 2 diabetes. **Methods** A total of 165 patients with type 2 diabetes diagnosed and treated in the hospital from January 2020 to June 2022 were selected as type 2 diabetes group. According to whether the patients were complicated with macrovascular disease, they were divided into macrovascular disease group (57 cases) and simple diabetes group (108 cases), and 75 healthy subjects in the hospital during the same period were selected as healthy control group. Univariate and multivariate analysis were used to analyze the influencing factors of macroangiopathy in type 2 diabetes, and the diagnostic value of serum CTRP1, FGF21 and ANGPTL3 levels in macrovascular disease in type 2 diabetes. **Results** Serum CTRP1, FGF21 and ANGPTL3 levels in type 2 diabetes group were significantly higher than those in healthy control group ($P < 0.05$), and decreased with the increase of diabetes control degree. The levels of 2-hour postprandial blood glucose (2 h PG), triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), carotid intima-media thickness (IMT), CTRP1, FGF21 and ANGPTL3 in the macrovascular disease group were significantly

* 基金项目:上海市奉贤区科委社会类科技发展基金项目(奉科 20211808)。

作者简介:夏翠萍,女,副主任医师,主要从事内分泌与大血管病变的相关研究。△ 通信作者, E-mail: zjun881212@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?urlId=50.1167.R.20230613.1417.010&-uniplatform=NZKPT\(2023-06-14\)](https://kns.cnki.net/kcms2/article/abstract?urlId=50.1167.R.20230613.1417.010&-uniplatform=NZKPT(2023-06-14))

higher than those in the simple diabetes group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased levels of 2 h PG, TG, carotid IMT, CTRP1, FGF21 and ANGPTL3 were independent risk factors for macrovascular disease ($P < 0.05$). Serum CTRP1, FGF21 and ANGPTL3 levels had high diagnostic efficacy in macrovascular disease in type 2 diabetes. The sensitivity of combined detection of the 3 indicators was 68.4%, the specificity was 97.2%, and the area under the receiver operating characteristic curve was 0.897, which were significantly higher than those of single detection CTRP1 ($Z = 3.152, P = 0.002$), FGF21 ($Z = 3.755, P < 0.001$) and ANGPTL3 ($Z = 4.410, P < 0.001$). **Conclusion** Serum CTRP1, FGF21 and ANGPTL3 are important monitoring indicators of type 2 diabetes, and their elevated levels are independent risk factors for macroangiopathy. Combined detection of the 3 indicators can help to improve the diagnostic effect in macrovascular disease in type 2 diabetes.

Key words: C1q tumor necrosis factor-related protein 1; fibroblast growth factor 21; human angiopoietin-like protein 3; type 2 diabetes; macrovascular disease

随着生活水平的提高和生活方式的改变,2型糖尿病发病率呈逐年升高趋势,已经成为危害人类健康及生命安全的公共卫生问题之一。大血管病变是糖尿病患者发生死亡的主要原因之一,占糖尿病死亡原因的70%~80%^[1]。因此,早期预测2型糖尿病发生大血管病变并采取积极针对性措施是降低2型糖尿病合并大血管病变死亡的关键。目前,对于发生大血管病变的发病机制仍不清楚,主要与动脉粥样硬化有一定的联系^[2]。C1q肿瘤坏死因子相关蛋白1(CTRP1)是近年来发现的脂肪因子超家族成员,与机体代谢和心血管疾病有重要联系,是糖脂代谢和胰岛素敏感性的负调控因子,可促进低密度脂蛋白氧化,并且参与动脉粥样硬化的发生和发展过程^[3];成纤维细胞生长因子21(FGF21)是一种脂肪来源的细胞因子,是最早在鼠胚胎细胞中发现的一种多肽,能够影响糖代谢和胰岛素敏感性^[4];人血管生成素样蛋白3(ANGPTL3)是主要由肝脏分泌的蛋白因子,可调节脂质代谢,在动脉粥样硬化发生和发展过程中具有重要作用^[5]。本研究通过检测血清CTRP1、FGF21和ANGPTL3水平,观察其在2型糖尿病发生大血管病变中的诊断效能,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年1月至2022年6月在本院诊治的165例2型糖尿病患者作为2型糖尿病组。符合以下3项中的1项及以上即可诊断为大血管病变:(1)典型心绞痛或心肌梗死病史,超声心动图和冠状动脉造影检查证实为动脉粥样硬化;(2)经CT或MRI检查证实有脑梗死;(3)外周血管性病变,超声检查证实为颈动脉或下肢动脉粥样硬化斑块、狭窄或闭塞。根据患者是否合并大血管病变将2型糖尿病组又分为大血管病变组(57例)和单纯糖尿病组(108例)。大血管病变组男35例,女22例;年龄45~79岁,平均(63.86±8.88)岁;平均病程(10.91±5.22)年;平均体质指数(BMI, 24.74±1.23)

kg/m²。单纯糖尿病组男57例,女51例;年龄45~79岁,平均(61.63±10.80)岁;平均病程(10.11±4.90)年;平均BMI(25.21±1.37)kg/m²。另选取同期本院75例健康体检者作为健康对照组,男39例,女36例;年龄48~79岁,平均(62.82±7.32)岁;平均BMI(24.27±1.32)kg/m²。2型糖尿病组和健康对照组性别、年龄、BMI等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)首次确诊为糖尿病,未经降糖药物和降脂药物治疗;(2)年龄45~79岁;(3)所有患者均符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》中的诊断标准^[6]。排除标准:(1)自身免疫性疾病和血液性疾病;(2)肝炎、结核和肺炎等急、慢性感染;(3)血栓性疾病;(4)恶性肿瘤;(5)精神性疾病和智力障碍。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 颈动脉内膜中层厚度(IMT)检测 高年资超声医生对所有研究对象进行颈动脉彩色超声检查。取仰卧位,头部略微后仰。采用西门子S2000彩色超声多普勒诊断仪进行颈动脉IMT检测,探头频率4~9 MHz。分别采用横切面和纵切面对颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉进行检测,依次经横切面和纵切面探查颈动脉分叉或壶腹部,在颈动脉分叉处1 cm以内颈总动脉主干2个点,左右两侧共4个点检测IMT,取其平均值为最终IMT。

1.2.2 血标本收集和指标水平检测 患者入院后、健康体检者体检时采集肘静脉血约5 mL,在室温下静置约20 min,然后以3 000 r/min离心10 min,离心半径为15 cm,去上清液约3 mL,置于-80℃冰箱中待测。采用强生稳豪倍优型血糖仪检测空腹血糖(FPG)和餐后2 h血糖(2 h PG)水平;采用全自动糖化血红蛋白分析仪(HLC-723G8)检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平;采用罗氏Cobas c 702生化分析仪检

测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;采用酶联免疫吸附试验检测血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平。均采用仪器配套试剂盒,按照说明书进行操作。

1.2.3 糖尿病控制程度分组 根据患者 HbA1c 水平将 2 型糖尿病组又分为 3 组。HbA1c<7.0%为控制良好组(60 例),7.0%~9.0%为控制不良组(63 例),HbA1c>9.0%为高风险组(42 例)。

1.3 观察指标 观察 2 型糖尿病组和健康对照组血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平,采用单因素和多因素分析 2 型糖尿病发生大血管病变的影响因素,以及血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平在 2 型糖尿病发生大血管病变中的诊断效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数

据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。根据是否发生大血管病变进行多因素 Logistic 回归分析,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平在 2 型糖尿病发生大血管病变中的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 型糖尿病组和健康对照组血清 8 项指标水平比较 2 型糖尿病组血清 TG、TC、LDL-C、颈动脉 IMT、CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平均明显高于健康对照组,血清 HDL-C 水平明显低于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 型糖尿病组和健康对照组血清 8 项指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	颈动脉 IMT (mm)	CTRP1 (ng/mL)	FGF21 (ng/L)	ANGPTL3 (mg/L)
2 型糖尿病组	165	2.92±0.68	4.29±1.11	4.24±0.86	1.08±0.22	1.03±0.11	14.35±2.42	2.75±0.45	65.10±12.04
健康对照组	75	1.21±0.14	1.16±0.05	2.24±0.46	2.63±0.38	0.83±0.12	7.38±1.47	1.56±0.21	32.37±7.35
<i>t</i>		30.894	36.141	23.402	-32.907	12.686	27.486	27.930	25.885
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 控制良好组、控制不良组和高风险组血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平比较 高风险组血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平均明显高于控制不良组和控制良好组,控制不良组 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平均明显高于控制良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 控制良好组、控制不良组和高风险组血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CTRP1 (ng/mL)	FGF21 (ng/L)	ANGPTL3 (mg/L)
控制良好组	60	12.03±1.40	2.37±0.24	54.55±7.11
控制不良组	63	14.90±1.54*	2.80±0.28*	68.06±9.50*
高风险组	42	16.83±1.53*#	3.24±0.40*#	75.74±8.84*#
<i>F</i>		135.734	105.007	82.446
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与控制良好组比较,* $P < 0.05$;与控制不良组比较,# $P < 0.05$ 。

2.3 大血管病变组和单纯糖尿病组各项临床病理特征比较 大血管病变组 2 h PG、TG、LDL-C、颈动脉 IMT、CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平均明显高于单纯糖尿病组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);大血管病变组和单纯糖尿病组性别、年龄、糖尿病病程、

BMI、FPG、HbA1c、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、TC 和 HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 2 型糖尿病合并大血管病变的多因素分析 将单因素分析差异有统计学意义的指标进行赋值,2 h PG(≥ 10.83 mmol/L=1,<10.83 mmol/L=0)、TG(≥ 4.29 mmol/L=1,<4.29 mmol/L=0)、LDL-C(≥ 4.24 mmol/L=1,<4.24 mmol/L=0)、颈动脉 IMT(≥ 1.03 mm=1,<1.03 mm=0)、CTRP1(≥ 14.35 ng/mL=1,<14.35 ng/mL=0)、FGF21(≥ 2.75 ng/L=1,<2.75 ng/L=0)、ANGPTL3(≥ 65.10 mg/L=1,<65.10 mg/L=0),根据是否发生大血管病变进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,2 h PG、TG、颈动脉 IMT、CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平升高是发生大血管病变的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平在 2 型糖尿病发生大血管病变中的诊断效能 血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平在 2 型糖尿病发生大血管病变中具有较高的诊断效能,根据是否发生大血管病变进行多因素 Logistic 回归分析得方程 $Y = 0.65 \times X_{CTRP1} + 3.21 \times X_{FGF21} + 0.08 \times X_{ANGPTL3} - 24.38$ 为联合检测指标,3 项指标联合检测的灵敏度

为 68.4%，特异度为 97.2%，ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.897，明显高于 CTRP1 ($Z=3.152, P=0.002$)、FGF21 ($Z=3.755, P<0.001$) 和 ANGPTL3

($Z=4.410, P<0.001$) 单项检测, 3 项指标之间的 AUC 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见图 1、表 5。

表 3 大血管病变组和单纯糖尿病组各项临床病理特征比较 (n 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别		年龄(岁)		糖尿病病程(年)		BMI(kg/m ²)		FPG (mmol/L)	2 h PG (mmol/L)
		男	女	>60	≤60	>10	≤10	>23	≤23		
大血管病变组	57	35	22	39	18	34	23	33	24	8.71±1.54	11.16±2.38
单纯糖尿病组	108	57	51	56	52	49	59	53	55	8.44±2.26	10.19±2.86
χ^2/t		0.803		3.543		2.498		0.837		0.833	2.335
P		0.370		0.060		0.114		0.360		0.406	0.021

组别	n	HbA1c(%)	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
大血管病变组	57	9.21±1.36	140.49±16.74	78.16±8.60	3.45±0.62	4.21±1.23	4.68±0.85
单纯糖尿病组	108	9.05±0.92	136.92±14.51	75.95±9.08	2.65±0.54	4.33±1.05	4.01±0.76
χ^2/t		0.746	1.424	1.508	8.676	0.641	5.121
P		0.457	0.156	0.133	<0.001	0.522	<0.001

组别	n	HDL-C(mmol/L)	颈动脉 IMT(mm)	CTRP1(ng/mL)	FGF21(ng/L)	ANGPTL3(mg/L)
大血管病变组	57	1.12±0.33	1.11±0.11	15.86±2.15	3.03±0.50	70.71±11.90
单纯糖尿病组	108	1.05±0.14	0.98±0.08	13.55±2.16	2.61±0.34	62.14±10.06
χ^2/t		1.581	8.404	6.567	5.724	4.610
P		0.119	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 2 型糖尿病合并大血管病变的多因素 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	Exp(β)	95%CI
2 h PG	-0.322	0.147	4.798	0.028	0.725	0.544~0.967
TG	2.778	0.742	14.014	<0.001	16.087	3.757~68.884
LDL-C	0.813	0.540	2.272	0.132	2.255	0.783~6.493
颈动脉 IMT	18.151	4.785	14.387	<0.001	7.64×10 ⁷	6.45×10 ³ ~9.04×10 ¹¹
CTRP1	0.590	0.195	9.135	0.003	1.803	1.230~2.643
FGF21	2.592	0.863	9.026	0.003	13.361	2.463~72.492
ANGPTL3	0.100	0.039	6.565	0.010	1.105	1.024~1.192

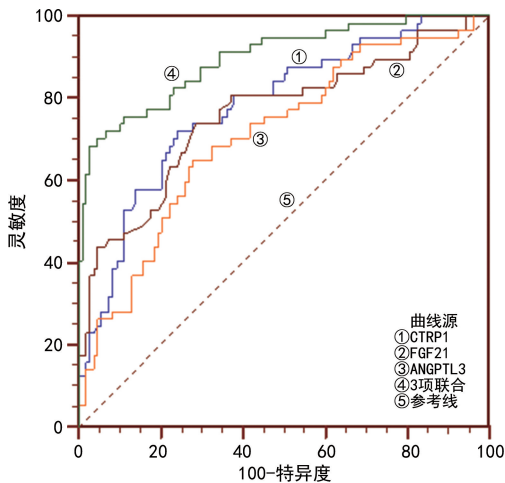


图 1 血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平在 2 型糖尿病发生大血管病变中的 ROC 曲线

表 5 血清 CTRP1、FGF21 和 ANGPTL3 水平在 2 型糖尿病发生大血管病变中的诊断效能

指标	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
CTRP1	14.82 ng/mL	71.9	75.9	0.780	0.709~0.841
FGF21	2.81 ng/L	73.7	71.3	0.759	0.686~0.822
ANGPTL3	66.73 mg/L	64.9	72.2	0.708	0.632~0.776
3 项联合	—	68.4	97.2	0.897	0.840~0.939

注: — 表示无数据。

3 讨论

大血管病变是 2 型糖尿病的主要并发症, 动脉粥样硬化是发生大血管病变的病理生理基础, 动脉粥样硬化波及脑动脉、主动脉和四肢动脉, 引起大血管病

变的相应症状,是2型糖尿病患者死亡的主要原因^[7]。本研究结果显示,大血管病变组2 h PG、TG、LDL-C、颈动脉IMT、CTRP1、FGF21和ANGPTL3水平均明显高于单纯糖尿病组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,2 h PG、TG、颈动脉IMT、CTRP1、FGF21和ANGPTL3水平升高是发生大血管病变的独立危险因素($P < 0.05$)。

CTRP1作为一种脂肪因子,使平滑肌细胞表达大量的炎症因子,如白细胞介素-6、细胞间黏附分子-2和单核细胞趋化蛋白-1,参与了机体的糖脂代谢和炎症反应,与机体的动脉粥样硬化形成密切相关^[8]。本研究结果显示,2型糖尿病组血清CTRP1水平明显高于健康对照组,并且随着糖尿病控制程度升高而降低,说明CTRP1水平参与了糖尿病的发生和发展过程。现有研究证实,CTRP1的表达作用于内皮细胞,激活P65信号通路,启动跨核被膜的调控,引起细胞内膜紊乱及炎症介质大量释放,促进白细胞黏附、贴壁和向内膜下迁移,从而引起动脉粥样硬化发生^[9-10]。本研究结果显示,大血管病变组血清CTRP1水平明显高于单纯糖尿病组,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清CTRP1水平升高是发生大血管病变的独立危险因素,可以作为2型糖尿病发生大血管病变的诊断指标。本研究结果显示,血清CTRP1最佳截断值为14.82 ng/mL时,诊断2型糖尿病发生大血管病变的灵敏度为71.9%,特异度75.9%,AUC为0.780,说明血清CTRP1水平在2型糖尿病发生大血管病变中具有较高的诊断效能。

FGF21属于FGF家族成员,主要由肝脏组织和脂肪表达,并释放入血^[11]。FGF21的生理功能主要是调节机体的糖脂代谢,增强胰岛素的敏感性和 β 细胞功能,可以通过非胰岛素依赖性促进葡萄糖转运蛋白-1的表达,从而增加机体对葡萄糖的摄取,降低机体血糖和血脂水平^[12]。本研究结果显示,2型糖尿病组血清FGF21水平明显高于健康对照组,并且随着糖尿病控制程度升高而降低,说明2型糖尿病患者在出现胰岛素抵抗的状态下,血糖和血脂水平升高引起机体FGF21代偿性增高,参与2型糖尿病的发生和发展过程。本研究结果显示,大血管病变组血清FGF21水平明显高于单纯糖尿病组,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清FGF21水平升高是发生大血管病变的危险因素。FGF21与大血管病变有一定的联系。有研究表明,动脉粥样硬化患者血清FGF21水平明显高于单纯2型糖尿病患者,认为FGF21水平升高是机体的一种代偿反应,主要通过改变脂质代谢水平,降低机体氧化应激反应,通过调节脂联素水平间接预防动脉粥样硬化发生^[13]。本研究结果显示,血清FGF21最佳截断值为2.81 ng/L时,诊断2型糖尿病发生大血管病变的灵敏度为73.7%,特异度为

71.3%,AUC为0.759,说明血清FGF21水平在2型糖尿病发生大血管病变中具有较高的诊断效能。

ANGPTL3属于血管紧张素蛋白家族成员之一,是分泌蛋白的一种,对人体的糖脂代谢具有重要影响。ANGPTL3主要通过对脂蛋白脂肪酶的抑制,引起血清TG水平升高,通过动物实验证实注射重组ANGPTL3质粒后,促进肝脏中ANGPTL3水平高表达,其血脂水平出现明显升高^[14]。本研究结果显示,2型糖尿病组血清ANGPTL3水平明显高于健康对照组,并且随着糖尿病控制程度升高而降低,说明血清ANGPTL3水平与机体的糖代谢有一定联系。本研究结果显示,大血管病变组血清ANGPTL3水平明显高于单纯糖尿病组,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清ANGPTL3水平升高是发生大血管病变的独立危险因素。2型糖尿病患者由于出现胰岛素抵抗,导致机体分泌ANGPTL3水平增加,促进脂肪细胞脂解,引起机体脂肪酸增高,出现血脂代谢紊乱,引起HDL-C水平降低,从而引起血管内皮细胞功能紊乱,导致动脉粥样硬化发生^[15-16],故ANGPTL3是糖脂代谢紊乱的一个重要因素,也是造成动脉粥样硬化的重要原因。本研究结果显示,血清ANGPTL3最佳截断值为66.73 mg/L时,诊断2型糖尿病发生大血管病变的灵敏度为64.9%,特异度为72.2%,AUC为0.708,说明ANGPTL3是诊断2型糖尿病发生大血管病变的灵敏指标。本研究结果显示,联合CTRP1、FGF21和ANGPTL3检测对2型糖尿病发生大血管病变的诊断效能明显高于CTRP1、FGF21和ANGPTL3单项检测,其灵敏度为68.4%,特异度为97.2%,说明3项指标之间存在某种互补性,可能均与脂质代谢的调节有关,其具体机制需要进一步研究。

综上所述,血清CTRP1、FGF21和ANGPTL3是2型糖尿病的重要监测指标,其水平升高是发生大血管病变的独立危险因素,3项指标联合检测有助于提高对2型糖尿病大血管病变的诊断效能。

参考文献

- [1] WU C Z, YUAN Y H, LIU H H, et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus[J]. BMC Oral Health, 2020, 20(1): 204.
- [2] VIIGIMAA M, SACHINIDIS A, TOUMPOURLEKA M, et al. Macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2020, 18(2): 110-116.
- [3] ARKING A, SARVER D C, MAGGE S N, et al. Novel adipokines CTRP1, CTRP9, and FGF21 in pediatric type 1 and type 2 diabetes: a cross-sectional analysis[J]. Horm Res Paediatr, 2022, 95(1): 43-50.
- [4] CUI X, FENG J, WEI T, et al. Pancreatic alpha cell glucagon-liver FGF21 axis regulates beta cell regeneration in a mouse model of type 2 diabetes[J]. Diabetologia, 2023, 66

(3):535-550.

- [5] GAUDET D, KARWATOWSKA P E, BAUM S J, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated anti-sense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(40):3936-3945.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(5):482-484.
- [7] AGHASIZADEH M, ZARE F R, KAZEMI T, et al. A haplotype of the ANGPTL3 gene is associated with CVD risk, diabetes mellitus, hypertension, obesity, metabolic syndrome, and dyslipidemia[J]. *Gene*, 2021, 782:145525.
- [8] MAJIDI Z, EMAMGHOLIPOUR S, OMIDIFAR A, et al. The circulating levels of CTRP1 and CTRP5 are associated with obesity indices and carotid intima-media thickness (cIMT) value in patients with type 2 diabetes: a preliminary study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13(1):14.
- [9] 刘彩红, 张彦伟, 刘雯霞, 等. 血清 CTRP1 和 CTRP7 水平与冠心病合并糖尿病的关系[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(8):1470-1475.
- [10] 辛雅萍, 祝艺涵, 李天天, 等. 脂肪因子 CTRP1 与 2 型糖尿病合并脑梗死患者脂代谢异常的相关性研究[J]. *中国*

实用神经疾病杂志, 2021, 24(4):301-306.

- [11] SUN W, NIE T, LI K, et al. Erratum. hepatic CPT1A facilitates liver-adipose cross talk via induction of FGF21 in mice. diabetes[J]. *Diabetes*, 2022, 71(8):31-42.
- [12] YANG S, ZHANG Y, LYU X, et al. The association between FGF21 and diabetic erectile dysfunction: evidence from clinical and animal studies[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:874796.
- [13] 马艳琦, 刘露霞, 王瑛, 等. 中老年 2 型糖尿病患者血清 FGF21、FGF23 水平与骨量异常关系的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(2):157-161.
- [14] HARADA M, YAMAKAWA T, KASHIWAGI R, et al. Association between ANGPTL3, 4, and 8 and lipid and glucose metabolism markers in patients with diabetes[J]. *PLoS One*, 2021, 16(7):e0255147.
- [15] WANG N, ZOU C, ZHAO S, et al. Fenofibrate exerts protective effects in diabetic retinopathy via inhibition of the ANGPTL3 pathway[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(10):4210-4217.
- [16] 王一舒, 王俊瑶, 谭丽艳, 等. 新诊断肥胖 2 型糖尿病患者血清 FABP4 及 ANGPTL3 水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2019, 36(2):36-39.

(收稿日期:2022-11-06 修回日期:2023-05-10)

(上接第 2005 页)

- [7] MCQUEEN D B, MANIAR K P, HUTCHINSON A, et al. Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(3):855-861.
- [8] LI J, LI X Y, DING J L, et al. Analysis of pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure complicated with chronic endometritis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1088586.
- [9] HUANG W Y, LIU B, HE Y H, et al. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Reprod Immunol*, 2020, 140:103146.
- [10] MORIMUNE A, KIMURA F, NAKAMURA A, et al. The effects of chronic endometritis on the pregnancy outcomes [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 85(3):e13357.
- [11] CIGINELLI E, MATTEO M, TROJANO G, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2018, 79(1):e12782.
- [12] 李小雪, 马彩虹. 微生物组学在慢性子宫内膜炎诊断中的应用[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(2):204-207.
- [13] PALACZ M, TREMELLEN K. High body mass index is associated with an expansion of endometrial T Regulatory cell and macrophage populations[J]. *J Reprod Immunol*, 2018, 129(9):36-39.

- [14] LI Y Y, XU S R, YU S Y, et al. Diagnosis of chronic endometritis: how many CD138 cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women? [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 85(5):e13369.
- [15] 赵小玲, 岳利平, 陈枝岚, 等. 宫腔镜子宫内微刺激术后再次冻融胚胎移植的临床结局[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2017, 37(8):629-632.
- [16] KITAYA K, TAKEUCHI T, MIZUTA S, et al. Endometritis: new time, new concepts[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(3):344-350.
- [17] 张奕文, 李蓉. 反复种植失败患者宫腔镜内膜活检术后妊娠结局相关因素分析[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2021, 40(1):23-28.
- [18] LIU W J, HUANG J, SUN L, et al. New biopsy after antibiotic treatment: effect on outcomes of assisted reproduction in patients with infertility and chronic endometritis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2022, 45(6):1167-1175.
- [19] YANG R, DU X, WANG Y, et al. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(6):1363-1369.
- [20] MAKLED A K, FARGHALI M M, SHENOUDA D S, et al. Role of hysteroscopy and endometrial biopsy in women with unexplained infertility [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(1):187-192.

(收稿日期:2022-08-20 修回日期:2023-03-20)