



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.012

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.10.012

· 论著 ·

血清 β 淀粉样肽 40 联合尿微量白蛋白 预测 2 型糖尿病患者下肢血管病变 进展的研究

何霖 何明海 袁宁 黄秋鹏

【摘要】 目的 探讨血清 β 淀粉样肽 40 (A β 40) 联合尿微量白蛋白 (mAlb) 检测对 2 型糖尿病 (T2DM) 患者下肢血管病变进展的预测价值。**方法** 选取 2017 年 9 月 ~ 2019 年 9 月于我院就诊的 T2DM 患者 186 例, 根据是否发生下肢血管病变将其分为观察组 (97 例) 及对照组 (89 例), 根据下肢血管病变程度将观察组患者分为轻度血管病变组 (25 例)、中度血管病变组 (43 例) 及重度血管病变组 (29 例), 根据晨尿 mAlb 结果将观察组患者分为晨尿 mAlb 阳性组 (86 例) 和晨尿 mAlb 阴性组 (11 例)。收集所有患者的临床资料及实验室检查指标并进行比较。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测各组患者血清 A β 40 水平并比较。采用免疫比浊法检测各组患者尿 mAlb 水平。采用彩色多普勒超声诊断仪检测所有患者的下肢血管病变情况。**结果** 观察组患者腰臀比、糖尿病视网膜病变及糖尿病周围神经病发病率、收缩压 (SBP)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、空腹血糖 (FPG)、总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、血清肌酐 (Scr)、血浆同型半胱氨酸 (Hcy)、A β 40、mAlb 水平均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。发生下肢血管病变 T2DM 患者血清 A β 40 与 HbA1c、TG、Scr、Hcy、mAlb 均呈正相关, 尿 mAlb 与 HbA1c、TC、TG、Scr、Hcy、A β 40 均呈正相关 ($P < 0.05$)。中度血管病变组患者血清 A β 40 和尿 mAlb 水平高于轻度血管病变组, 重度血管病变组患者血清 A β 40 和尿 mAlb 水平均高于轻度及中度血管病变组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。晨尿 mAlb 阳性组患者血清 A β 40 水平和下肢血管病变发生率均高于晨尿 mAlb 阴性组 ($P < 0.05$)。**结论** 血清 A β 40、尿 mAlb 水平与 T2DM 患者有无下肢血管病变及其程度密切相关。

【关键词】 血清 β 淀粉样肽 40; 尿微量白蛋白; 下肢血管病变

Serum β amyloid peptide 40 combined with urine microalbumin to predict the progress of lower extremity vascular disease in patients with type 2 diabetes He Ji, He Minghai, Yuan Ning, Huang Qiupeng. Department of Endocrinology, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, China

【Abstract】 Objective To analyze the serum β amyloid peptide 40 (A β 40) combined with urine microalbumin (mAlb) to predict the progress of lower extremity vascular disease in patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** A total of 186 patients with T2DM in our hospital from September 2017 to September 2019 were selected. According to the occurrence of vascular lesions in the lower extremities, they were divided into observation group (97 cases) and control group (89 cases). According to the degree of vascular lesions in lower limbs, the patients in the case group were divided into mild vascular lesions group (25 cases), moderate vascular lesions group (43 cases) and severe vascular lesions group (29 cases). According to the morning urine mAlb, the patients in the case group were divided into the morning urine mAlb positive group (86 cases) and morning urine mAlb negative group (11 cases). Clinical data and laboratory indicators of all patients were collected and compared. Serum A β 40 levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Urine mAlb levels were detected by immunoturbidimetry. Lower extremity vascular lesions were diagnosed by color Doppler ultrasonography in all patients. **Results** The levels of waist-to-hip ratio, diabetic retinopathy, diabetic peripheral neuropathy, systolic blood pressure (SBP), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FPG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), serum creatinine (Scr), plasma homocysteine (Hcy), A β 40 and urinary mAlb were all higher in the observation group than those in the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Serum A β 40 was positively correlated with HbA1c, TG, Scr, Hcy, urine mAlb and urine mAlb was positively correlated with HbA1c, TC, TG, Scr, Hcy, A β 40 in

patients of lower extremity vascular disease ($P < 0.05$). Serum A β 40 and urine mAlb levels in moderate vascular lesions group patients were higher than those in mild vascular lesions group, and serum A β 40 and urine mAlb values in severe vascular lesions group patients were higher than those in moderate and mild vascular lesions groups, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The level of serum A β 40 and the incidence of lower extremity vascular lesions in mAlb positive group were higher than those in mAlb negative group ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum A β 40 and urinary mAlb levels are closely related to the speed of lower extremity vascular disease progression in T2DM patients.

[Key words] Serum β amyloid 40; Urine microalbumin; Lower extremity vascular disease

我国的糖尿病发病率逐年增高,其主要并发症为血管并发症,糖尿病患者下肢血管病变的发生率是非糖尿病患者的 20 倍,也是导致糖尿病患者出现糖尿病足、坏疽、截肢致残的主要原因,严重影响其生活质量,增加家庭负担^[1-2]。由于早期缺乏特异性的临床体征及症状,下肢血管病变容易被糖尿病患者忽视而错失治疗的最佳时期。因此,及早发现下肢血管病变进展,尽早治疗对于改善患者预后、提高生活质量具有重要意义^[3]。 β 淀粉样肽(A β)是一种含有 39~42 个氨基酸的多肽(包括 A β 40 和 A β 42 等),多肽片段是 β 淀粉样前体蛋白(APP)经过 β 分泌酶和 γ 分泌酶水解作用而产生的,其中 A β 40 约占 90%,正常脑组织中可持续产生 A β 。A β 40 参与内皮细胞的损伤作用,且在 2 型糖尿病(T2DM)大血管病变的患者中水平升高^[4-5]。尿微量白蛋白(mAlb)是动脉粥样硬化的独立危险因素,是肾脏早期病变的敏感指标,已被广泛用于评价肾功能的损害程度^[6-7]。本研究主要探讨 T2DM 患者血清 A β 40 和尿 mAlb 水平与下肢血管病变进展速度的关系,为临床早期筛查下肢血管病变高风险的 T2DM 患者提供新的方法。

对象与方法

1. 对象:2017 年 9 月~2019 年 9 月于我院门诊就诊及住院的 T2DM 患者 186 例。纳入标准:均符合糖尿病诊断及分类标准^[8]。排除标准:(1)合并感染性疾病、恶性肿瘤和(或)自身免疫性疾病等;(2)合并血液系统疾病;(3)伴严重肝肾功能不全等;(4)合并糖尿病急性并发症及其他内分泌疾病。根据是否发生下肢血管病变将所有患者分为观察组(97 例)和对照组(89 例),其中观察组男 55 例,女 42 例,年龄 45~83 岁,平均年龄(63.43 ± 7.57)岁,BMI(24.23 ± 4.03)kg/m²;对照组男 49 例,女 40 例,年龄 40~85 岁,平均年龄(64.33 ± 7.86)岁,BMI(24.52 ± 3.94)kg/m²。两组患者的性别、年龄、BMI、病程比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经我院伦理委员会审批通过,所有患者或家属均知情同意。

2. 方法

(1)临床资料收集:收集患者的临床资料,包括性

别、年龄、BMI、病程、血压[收缩压(SBP)及舒张压(DBP)]。由专人在患者清晨空腹时测量其臀围和腰围 3 次,取平均值,计算腰臀比。测量血压 30min 前,患者需避免剧烈运动、吸烟或喝含有咖啡因的饮料,让其先在安静状态下静坐 5 min,再由专人测量坐位血压 3 次,取平均值。收集所有患者中糖尿病视网膜病变及糖尿病周围病变发病例数,计算发病率。

(2)实验室检查指标:检测前两组患者均空腹 12 h,于次日清晨空腹抽取肘静脉血 5 ml,采用日立 7100 型全自动生化分析仪及其配套试剂盒测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、同型半胱氨酸(Hcy)、血清肌酐(Scr)、空腹血糖(FPG)、尿素氮(BUN)、糖化血红蛋白(HbA1c)水平。

(3)血清 A β 40 与尿 mAlb 检测:将 5 ml 肘静脉血注入促凝分离胶真空采血管(美国 BD 公司)管中,在室温下静置 30 min 后以 1 500 r/min 离心 10 min,采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测血清 A β 40 水平。在患者晨起时留取晨尿 5 ml,以 3 000 r/min 离心 8 min 后取上层尿液,采用免疫比浊法检测尿 mAlb 水平。参照《诊断学》(第 5 版),晨尿 mAlb > 20 mg/L 定义为晨尿 mAlb 阳性。

(4)下肢血管病变超声检测:患者取平卧、俯卧及侧卧位,采用德国西门子 ACUSON S2000 彩色多普勒超声诊断仪扫描所有患者下肢血管(股深、浅动脉,双侧股动脉、腘动脉、足背动脉、腓动脉及胫前、胫后动脉),测量其血管内径及血管内膜厚度,检测其血流峰值和血流频谱。下肢血管病变诊断标准^[9]:①有狭窄;②有单发、多发或弥漫的斑块;③动脉内膜增厚,厚度 > 1 mm;④动脉内膜未增厚,但回声增强。根据以上病变标准,未出现以上情况表示无病变,满足其中 1 种情况表示有轻度病变,满足其中 2 种情况表示有中度病变,满足其中 3 种及 3 种以上情况表示有重度病变。

3. 统计学方法:应用 SPSS 20.0 统计进行统计分析。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,多组间比较采用单因素 F 检验,组间两两比较采用 SNK- q 检验。计数资料以例数和百分比

表 1 两组患者临床资料、实验室检查指标、血清 Aβ40 与尿 mAlb 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	病程 (年)	腰臀比	糖尿病视网膜 病变[例,(%)]	糖尿病周围神经 病变[例,(%)]	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	HbA1c (%)
观察组	97	55/42	63.43 ± 7.57	24.23 ± 4.03	12.81 ± 7.34	0.97 ± 0.28	81(83.51)	75(77.32)	148.23 ± 13.37	80.37 ± 27.26	10.17 ± 2.58
对照组	89	49/40	64.33 ± 7.86	24.52 ± 3.94	12.12 ± 8.01	0.83 ± 0.14	12(13.48)	13(14.61)	132.00 ± 14.19	78.09 ± 26.65	7.68 ± 2.82
χ ² /t 值		0.672	0.884	0.561	0.923	4.238	23.249	17.122	7.972	0.576	6.288
P 值		0.215	0.185	0.228	0.172	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.565	<0.001

组别	例数	FPG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	Scr (μmol/L)	BUN (mmol/L)	Hcy (μmol/L)	尿 mAlb (mg/L)	Aβ40 (pmol/L)
观察组	97	11.04 ± 2.93	3.67 ± 1.20	1.19 ± 0.36	5.82 ± 1.13	2.64 ± 1.26	97.13 ± 34.98	6.43 ± 2.65	18.39 ± 3.18	79.39 ± 8.23	24.23 ± 8.09
对照组	89	7.27 ± 3.12	2.95 ± 0.92	1.27 ± 0.31	4.81 ± 1.30	2.49 ± 0.97	51.78 ± 13.76	6.07 ± 2.76	7.28 ± 2.74	8.65 ± 2.97	4.38 ± 1.03
χ ² /t 值		8.502	4.596	-1.009	5.67	0.859	11.443	0.904	25.421	76.637	22.972
P 值		<0.001	<0.001	0.315	<0.001	0.391	<0.001	0.367	<0.001	<0.001	<0.001

表示,组间比较采用 χ² 检验。相关性分析采用直线相关分析法。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床资料、实验室检查指标、血清 Aβ40 与尿 mAlb 水平比较:观察组患者腰臀比、糖尿病视网膜病变及糖尿病周围神经病变发病率、SBP、HbA1c、FPG、TC、LDL-C、Scr、Hcy、Aβ40、尿 mAlb 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2. 发生下肢血管病变 T2DM 患者血清 Aβ40、尿 mAlb 水平与临床检测指标的相关性分析:直线相关分析结果显示,发生下肢血管病变 T2DM 患者血清 Aβ40 与 HbA1c、TG、Scr、Hcy、mAlb 均呈正相关($P < 0.05$)。尿 mAlb 与 HbA1c、TC、TG、Scr、Hcy、Aβ40 均呈正相关($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 发生下肢血管病变 T2DM 患者血清 Aβ40、尿 mAlb 水平与临床检测指标的相关性分析

项目	Aβ40		mAlb	
	r 值	P 值	r 值	P 值
HbA1c	0.348	<0.05	0.439	<0.05
FPG	0.024	>0.05	0.042	>0.05
TC	0.014	>0.05	0.463	<0.05
LDL-C	0.003	>0.05	0.034	>0.05
HDL-C	0.021	>0.05	0.023	>0.05
TG	0.426	<0.05	0.386	<0.05
Scr	0.314	<0.05	0.531	<0.05
BUN	0.011	>0.05	0.002	>0.05
Hcy	0.242	<0.05	0.348	<0.05
mAlb	0.492	<0.05	1.000	>0.05

3. 不同程度下肢血管病变患者血清 Aβ40 及尿 mAlb 水平比较:根据下肢血管病变程度将观察组患者表现分为轻度血管病变组(25 例)、中度血管病变组(43 例)及重度血管病变组(29 例)。其中中度血管病变组患者血清 Aβ40 和尿 mAlb 水平高于轻度血管病

变组,重度血管病变组患者血清 Aβ40 和尿 mAlb 水平高于轻度及中度血管病变组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同程度下肢血管病变患者血清 Aβ40 及尿 mAlb 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Aβ40 (pmol/L)	mAlb (mg/L)
轻度血管病变组	25	16.89 ± 4.81	71.70 ± 7.43
中度血管病变组	43	23.64 ± 6.23 ^a	80.63 ± 5.38 ^a
重度血管病变组	29	31.43 ± 6.64 ^{ab}	84.17 ± 7.91 ^{ab}

注:与轻度血管病变组比较,^a $P < 0.05$;与中度血管病变组比较,^b $P < 0.05$

4. 晨尿 mAlb 阳性组及阴性组 Aβ40 水平及下肢血管病变率比较:根据晨尿 mAlb 水平将观察组患者分为晨尿 mAlb 阳性组(86 例)和晨尿 mAlb 阴性组(11 例),晨尿 mAlb 阳性组患者血清 Aβ40 水平[(25.91 ± 6.87) pmol/L] 高于晨尿 mAlb 阴性组[(11.09 ± 3.55) pmol/L],下肢血管病变发生率(29/86,33.72%) 高于晨尿 mAlb 阴性组(0),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

T2DM 病情进展中会出现多种并发症,大多与病程发展时间相关,但更与血糖控制情况和个体差异相关。其中下肢大血管和微血管并发症发生率和致残率较高。血管病变是在 T2DM 病情进展的基础上出现的动脉硬化等病理变化^[10],主要临床表现包括糖尿病相关视网膜及远端肢体病变等,远端肢体病变症状包括远端感觉障碍、足背动脉搏动异常、间歇性跛行、疼痛等,也是患者出现糖尿病足和坏疽的重要原因之一。但因 T2DM 早期发生发展相对隐蔽,有时未能引起足够重视。因此,T2DM 的早期发现与诊疗对改善患者症状、预后及降低其截肢率等具有重要意义^[11]。目前临床上糖尿病下肢血管病变检测的手段主要为多普勒超声,其是诊断血管狭窄程度较好的工具,但在糖尿病

患者早期血管未发生明显变化而机体中一些能够引起血管病变因子已发生病变时,超声还不能检测出血管的变化,无法及早地作出防治措施,因此临床上需要寻找能够更早监测血管病变的指标。随着对相关领域的研究深入,有研究结果提示 $\text{A}\beta 40$ 参与内皮细胞的损伤作用,导致超氧化物增多而改变内皮细胞的功能,胰岛素可增加血清 $\text{A}\beta 40$ 的表达水平,而 T2DM 患者存在胰岛素抵抗,通过胰岛素受体底物 (IRS)-1/磷脂酰肌醇 3 激酶 (PI3K)/3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1 (PDK1)/蛋白激酶 B (Akt) 轴增强组织中糖原合酶激酶-3 活性,影响 $\text{A}\beta 40$ 代谢,进而导致血清 $\text{A}\beta 40$ 水平升高^[12-13]。 mAlb 是通过肾小球滤过膜的最小蛋白,可用于检测肾小球损伤程度,也可用于反映糖尿病患者微血管病变程度^[14]。虽然 $\text{A}\beta 40$ 和 mAlb 均各有研究报道其在糖尿病患者中的变化及作用,但在临床上的应用效果并不十分理想,故本研究对联合检测血清 $\text{A}\beta 40$ 与尿 mAlb 进行预测 T2DM 患者下肢血管病变进展速度进行了深入分析和讨论。

本研究结果显示,观察组患者腰臀比、SBP、HbA1c、FPG、TC、LDL-C、Scr、Hcy、 $\text{A}\beta 40$ 、 mAlb 水平均高于对照组,观察组其他 T2DM 微血管病变的表现(视网膜病变、周围神经病变)发病率同样高于对照组,且血清 $\text{A}\beta 40$ 与 HbA1c、TG、Scr、Hcy、 mAlb 均呈正相关,尿 mAlb 与 HbA1c、TC、TG、Scr、Hcy、 $\text{A}\beta 40$ 也均呈正相关,表明 T2DM 患者血糖、血脂水平增高,出现脂代谢紊乱,可引起血管内皮细胞的损伤,进一步导致血清 $\text{A}\beta 40$ 水平增高及 mAlb 合成分泌增多,这与血清 $\text{A}\beta 40$ 、尿 mAlb 水平与下肢血管病变有关的相关研究结果一致^[15]。观察组其他 T2DM 微血管病变表现(如视网膜病变、周围神经病变)的发病率同样高于对照组,侧面支持了出现下肢血管病变的 T2DM 患者多系统微血管病变情况。

中度血管病变组患者血清 $\text{A}\beta 40$ 和尿 mAlb 水平高于轻度血管病变组,重度血管病变组患者血清 $\text{A}\beta 40$ 和尿 mAlb 水平高于轻度及中度血管病变组,且晨尿 mAlb 阳性组患者血清 $\text{A}\beta 40$ 水平和下肢血管病变发生率高于晨尿 mAlb 阴性组,表明血清 $\text{A}\beta 40$ 、尿 mAlb 与下肢血管病变程度相关,加强对 T2DM 患者血清 $\text{A}\beta 40$ 与尿 mAlb 的检测能早期发现高危人群,从而进行针对性的干预,延缓其下肢血管病变,减少糖尿病足甚至截肢的发生,对提高患者生活质量具有重要意义^[16]。

血清 $\text{A}\beta 40$ 与尿 mAlb 虽然作为糖尿病及下肢血管病变的相关因素分别被研究过,但两项指标联合预测下肢血管病变进展的相关研究不多,其在初步判定

糖尿病及下肢血管病变预后以利于进一步治疗这方面意义重大。但本研究纳入样本量不足,有待今后进一步行多中心大样本量分析研究。在血清 $\text{A}\beta 40$ 同微血管损伤相关关系的具体机制方面仍有许多未知的作用关系,需要进一步的分子细胞学研究加以明确,可为未来的治疗干预工作提供依据。

本研究结果提示,血清 $\text{A}\beta 40$ 、尿 mAlb 水平与 T2DM 患者有无下肢血管病变及其程序密切相关,加强对 T2DM 患者血清 $\text{A}\beta 40$ 及尿 mAlb 的监测、早期发现或减少下肢血管病变进展,对改善患者预后具有临床价值,值得在临床推广。

参 考 文 献

- [1] 余颖,陆泽元,张华清,等. 2 型糖尿病下肢动脉病变特点及危险因素分析[J]. 临床内科杂志,2017,34(12):133-136.
- [2] Zhou HM, Liu F, Yang AG, et al. Efficacy, safety and influencing factors of intra-calf muscular injection of bone marrow mononuclear cells in the treatment of type 2 diabetes mellitus-induced lower extremity vascular disease[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5):5177-5185.
- [3] Gavier B, Vazquez F, Gandara E. Antiphospholipid antibodies and lower extremity peripheral arterial disease-a systematic review and meta-analysis[J]. Vasa, 2016, 45(4):325-330.
- [4] 张小琴. 前列地尔治疗对 ACI 患者血清 $\text{A}\beta(1-40)$ 、 $\text{A}\beta(1-42)$ 水平及神经功能的影响研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2016, 20(3):34-36.
- [5] 邱俊霖,曾云先,苏会璇,等. 酮症酸中毒起病的糖尿病患者的实验室指标比较[J]. 临床荟萃,2018,33(3):224-227.
- [6] Yamada E, Saito T, Nijima Y, et al. Postprandial serum C-peptide level is associated with increased urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Nephrol, 2017, 87(6):320-322.
- [7] 汪梦洁,李竞. 2 型糖尿病肾病患者骨密度及相关因素的研究[J]. 临床内科杂志,2018,35(3):177-180.
- [8] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2007, 30(Suppl 1):S42-S47.
- [9] 李玉红,范振迁,邵爽,等. 伴下肢动脉病变的 2 型糖尿病患者血细胞相关参数的研究[J]. 中国医师杂志,2019,21(5):696-699.
- [10] 石维,陈雷,卜瑞芳. 2 型糖尿病患者合并动脉粥样硬化危险因素分析[J]. 中国医药,2018,13(6):879-881.
- [11] 白慧华,周铸,邓楠. 2 型糖尿病患者发生血管并发症的危险因素分析[J]. 海南医学,2018,29(13):1802-1804.
- [12] 余颖,陆泽元. 2 型糖尿病下肢动脉病变风险预测因素研究进展[J]. 实用糖尿病杂志,2017,12(6):62-63.
- [13] Zhang Z, Wang J, Wang H. Correlation of blood glucose, serum chemerin and insulin resistance with NAFLD in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3):2936-2940.
- [14] 王苗,葛许华,邵丽. 胰岛素干预对 2 型糖尿病大鼠脑组织中 $\text{A}\beta 1-40$ 及 Lrp-1 表达的影响[J]. 医学临床研究,2018,35(10):1961-1963.
- [15] 侯有帆. 尿糖与尿微量白蛋白联合检验对糖尿病早期肾损伤诊断作用分析[J]. 数理医药学杂志,2017,30(1):58-59.
- [16] 刘静,刘晓莺,祁军安. 成纤维细胞生长因子 21 和尿微量白蛋白与 2 型糖尿病患者下肢大血管病变的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2017,25(3):49-53.

(收稿日期:2019-12-24)

(本文编辑:余晓曼)