

血清 FGF19、IL-17 及 LP(a) 对预测 1 型糖尿病患者微血管病变的价值

王 为,袁晓岚

(南通大学附属海安医院内分泌科,江苏 海安 226600)

摘 要: 本研究旨在初步分析 1 型糖尿病患者血清 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平对患者微血管病变的预测价值,选取了 1 型糖尿病患者 206 例纳入研究并收集患者血清标本,采用酶联免疫法测定 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平。结果显示,1 型糖尿病患者的 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平增高,不同年龄组患者的 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平有统计学差异,且 FGF19 水平与 LP(a) 水平呈正相关,LP(a) 水平与 IL-17 水平呈正相关。此外,联合检测 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平对预测微血管病变比单独检测 FGF19 对预测微血管病变具有一定的筛检价值。结果提示,检测 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平对评估 1 型糖尿病患者的病情有重要临床意义;单独检测 FGF19 抗体以及联合检测三种指标均可预测微血管病变。

关键词: 1 型糖尿病; FGF19; IL-17; LP(a); 微血管病变; 预测价值

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

The value of serum FGF19, IL-17 and LP in type 1 diabetic patients for predicting themicrovascular disease

WANG Wei, YUAN Xiaolan

(Department of Endocrinology, Haian Hospital, Affiliated to Nantong University, Hai'an 226600, Jiangsu, China)

Abstract: The purpose of this study was to preliminarily analyze the predictive value of serum FGF19, IL-17 and LP (a) levels in patients with type 1 diabetes mellitus for patients with microangiopathy. 206 patients with type 1 diabetes were enrolled in the study and serum samples were collected. The levels of FGF19, IL-17 and LP(a) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and analyzed for their association with the prognosis of microangiopathy. The FGF19, IL-17 and LP(a) levels were higher in the pateints, and the FGF19, IL-17 and LP(a) levels were different in different age. There was a positive correlation with LP(a) level, and LP(a) level was positively correlated with IL-17 level. In addition, the combined detection of fibroblast growth factor 19, IL-17 and LP (a) levels has a good screening value than that of the detection of fibroblast growth factor 19 alone. Therefore, FGF19, IL -17 and LP(a) levels are important to evaluate the condition of type 1 diabetes mellitus, and the detection of FGF19 antibody alone and the combined detection of these indicators can predict microangiopathy.

Key words: type 1 diabetes; FGF19; IL-17; LP(a); microangiopathy; predictive value

1 型糖尿病又称胰岛素依赖型糖尿病,多发于儿童和青少年。该病的发生与自身免疫系统缺陷、遗传因素、病毒感染等方面有关^[1]。该疾病起病通常比较急剧,患者由于体内胰岛素绝对含量不足而发生酮症酸中毒。糖尿病微血管并发症多起病隐匿,早期缺乏明显的临床特征。据相关研究显

示^[2-4],1 型糖尿病患者发生酮症酸中毒的基础上可进一步诱发微血管病变;微血管并发症是糖尿病的特异性、慢性并发症,是导致糖尿病患者致死、致残的主要原因,因此寻找糖尿病微血管并发症的早期诊断指标十分重要。高水平的脂蛋白 a(Lipoprotein a,LP(a))与动脉粥样硬化有关,重组人成纤维细胞生长因子-19(Recombinant Human Fibroblast Growth Factor-19,FGF19)是一种新近发现的代谢调节因

子^[5],白细胞介素 17(interleukin 17, IL17)可以促进 T 细胞的激活^[6-7],并可刺激内皮细胞、上皮细胞、成纤维细胞产生多种细胞因子诱导炎症的级联反应^[8]。但是目前有关 Lp(a)、FGF19、IL17 微血管并发症的相关性研究较少。因此,本研究拟选取 1 型糖尿病患者为受试对象,同时检测其血清 FGF19、IL-17 及 LP(a)水平,并综合患者基本信息等指标对患者微血管病变的预测价值做一系统分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究采用定群抽样的方法,所有观察对象均来自本院内分泌科确诊的 1 型糖尿病患者,收集时间自 2016 年 11 月至 2017 年 12 月。本研究按照入选标准共获得符合要求的观察对象 206 例,其中 100 例均为 1 型糖尿病合并微血管病变作为病例组,另外 106 例均未发生微血管病变患者作为对照组,两组患者基本符合对照数不少于病例数的设计原则。受试对象的平均年龄为(46.47±13.66)岁,其中男性 131 例(61.79%);采用 χ^2 检验进行患者基本资料匹配的结果显示,患者基线资料在不同干预方案组的分布情况差异均没有统计学意义(均有 $P>0.05$),达到匹配效果。具体结果参见表 1。1 型糖尿病的诊断标准为:患者具有发病急骤、口渴、多饮、多尿、多食、乏力、消瘦、体重急剧下降等典型临床表现,并伴有胰岛素自身抗体(Insulin Autoantibody, IAA)、胰岛细胞抗体(insular cellular antibody, ICA)、谷氨酸脱羧酶抗体(Glutamic acid decarboxylase antibody, GAD-Ab)任意一项结果阳性即可确诊。同时参照临床流行病学中病例对照研究的设计模式选取等额数量的对照。

1.2 研究方法

本研究采用横断面调查的研究方法对入选人群的基本信息及相关流行病学资料(性别、年龄、既往史等)进行收集。

血清 FGF19、IL-17 及 LP(a)水平的检测采用酶联免疫法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)(生产商:武汉优尔生生物制剂有限公司//编号:SEC917Ra//物种: Rattus norvegicus//实验方法:双抗夹心法),结果于不同光波长下进行检测(FGF19 对应最大吸收光波长为 492 nm、IL-17 对应最大吸收光波长为 342 nm、LP(a)对应最大吸收光波长为 424 nm),用吸光度值(A)反应待测样品的浓度。并用统计学软件对微血管病变与 FGF19、IL-

17 及 LP(a)水平的关系进行分析。

表 1 患者基线资料在不同干预方案组的分布情况

变量	分类	病例组 (n=100)	对照组 (n=106)	χ^2	P
年龄(岁)	<40	22	24	0.477	0.788
	40~60	58	57		
	>60	20	25		
性别	男	62	65	0.010	0.920
	女	38	41		
首次发病	是	24	27	0.060	0.807
	否	76	79		
家族史	有	38	44	0.264	0.607
	无	62	62		
高血压	有	41	44	0.006	0.941
	无	59	62		
高血脂	有	39	46	0.410	0.522
	无	61	60		
高尿酸血症	有	17	18	0.001	0.997
	无	83	88		
睡眠障碍	轻度/无	53	56	1.942	0.379
	中度	34	42		
	重度	13	8		
来自 1 型糖尿病高发区	是	38	41	0.010	0.920
	否	62	65		

糖尿病微血管病变判断参照病理学(人民卫生出版第 8 版)教材相关内容,微血管病变具体定义为:基底膜增厚并有透明样物质沉积,同时可伴有微血管壁病变、微血流紊乱及微循环血液理化特性改变。(1)糖尿病视网膜病变:采用散瞳眼底照相的方法进行检查,若患者出现微血管瘤、出血及新生血管等即可认定视网膜病变,且判定标准符合糖尿病视网膜病变的国际临床分级标准(2002 年)。(2)糖尿病肾病:收集患者静息状态下 24h 的尿,进行尿蛋白值及肌酐测定,计算尿的 ACR=尿蛋白/肌酐,ACR>300mg/g 者即为糖尿病肾病。(3)糖尿病周围神经病变:根基肌电图检查及密歇根神经病变筛查量表(Michigan Neuropathy Screening Instrument, MNSI)评分标准判定,MNSI ≥ 3 分及肌电图显示运动或感觉神经传导速度 ≥ 2 项,并伴有感觉异常、麻木及疼痛等症状,排除其他病因后可诊断为周围神经病变。研究中睡眠障碍的等级判定借鉴匹兹堡睡眠质量量表中的相关内容完成。

1.3 统计学处理

采用描述性统计学指标,符合正态分布且方差齐的计量资料使用均数、标准差描述,非正态资料

使用中位数、四分位间距、极差等表示;计数资料使用率、构成比、相对比等描述。对服从正态分布的计量资料采用两独立样本 t 检验或单因素方差分析进行组间资料的比较,对不服从正态分布的计量资料采用两组或多组资料的秩和检验进行组间资料的比较;采用 χ^2 检验进行率的比较;依据数据是否服从二元正态分别采用 pearson 或 spearman 法进行相关分析;采用 ROC 受试者特征曲线及其相关参数对血清 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平检测对预测微血管病变的价值进行分析。无特殊说明情况下显著性水平 $\alpha=0.05$,所有 P 值表示双侧概率。

2 结 果

2.1 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平比较

此处对病例组 and 对照组受试者的 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平进行比较,同时对病例组中不同性别及年龄组患者的 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平比较。结果显示,病例组和对照组受试者的 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平均有统计学差异,同时病例组中不同年龄组患者的 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平统计学差异(均有 $P<0.05$)。具体结果参见表 2 ~ 表 4。

表 2 FGF19、IL-17 及 LP 水平比较

	病例组	对照组	t/Z	P
FGF19(A_{492nm})	12.27 $\pm$ 1.97	1.96 $\pm$ 0.47 ^a	46.403	0.000
IL-17(A_{342nm})	6.70	2.63 ^a	28.323	0.000
LP(a) (A_{424nm})	23.56 $\pm$ 3.48	14.55 $\pm$ 3.10 ^a	31.771	0.000

与病例组比较,^a $P<0.05$

表 3 病例组中不同性别患者 FGF19、IL-17 及 LP 水平比较

	男性	女性	t/Z	P
FGF19(A_{492nm})	12.15 $\pm$ 2.67	12.82 $\pm$ 3.11	1.128	0.295
IL-17(A_{342nm})	6.84	6.39	0.791	0.488
LP(a) (A_{492nm})	20.11 $\pm$ 3.76	18.75 $\pm$ 3.22	1.297	0.164

表 4 病例组中不同年龄段患者 FGF19、IL-17 及 LP 水平比较

	<40 岁	40 ~ 60 岁	>60 岁	F/H	P
FGF19(A_{492nm})	9.28 $\pm$ 1.82 ^a	11.72 $\pm$ 2.54 ^b	14.76 $\pm$ 2.30 ^c	15.363	0.001
IL-17(A_{342nm})	5.51 ^a	6.79	7.17 ^c	12.134	0.002
LP(a) (A_{424nm})	14.18 $\pm$ 2.74 ^a	19.17 $\pm$ 3.29 ^b	20.93 $\pm$ 5.25 ^c	21.627	<0.001

<40 岁与 40 ~ 60 岁组比较,^a $P<0.05$; <40 岁与 >60 岁组比较,^b $P<0.05$; 40 ~ 60 岁组与 >60 岁组比较,^c $P<0.05$

2.2 病例组 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平之间的相关性分析

此处对 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平之间的相关性进行分析,依据数据是否服从二元正态分别采用 pearson 或 spearman 法。结果显示,1 型糖尿病患者的 FGF19 水平与 LP(a) 水平呈正相关($r_s=0.513$, $P<0.05$), LP(a) 水平与 IL-17 水平呈正相关($r_s=0.427$, $P<0.05$), FGF19 水平与 IL-17 水平则没有相关性($r_s=0.090$, $P>0.05$)。

2.3 病例组 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平对预测微血管病变价值 ROC 曲线分析

此处以入选时对 1 型糖尿病的原始诊断结果作为金标准,并采用 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平通过不同的组合模式借助筛检试验的原理对预测微血管病变的价值评估。研究中以 ROC 曲线整体落在标准参考线左上方认为在该指标的取值范围内灵敏度和特异度可兼顾,曲线下面积达到 0.6 认为其达到优质诊断价值的临界标准。

与原始的诊断结果相比,单独检测 FGF19 获得的 ROC 曲线下面积为 0.752 (95% CI: 0.585 ~ 0.871),单独检测 IL-17 自身抗体获得的 ROC 曲线下面积为 0.507 (95% CI: 0.320 ~ 0.678),单独检测 LP(a) 自身抗体获得的 ROC 曲线下面积为 0.494 (95% CI: 0.285 ~ 0.667),联合检测 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平并采用并联诊断法(三者中任何一种为阳性即定为结果阳性)获得的 ROC 曲线下面积为 0.858 (95% CI: 0.750 ~ 0.939),联合检测 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平并采用串联诊断法(三者结果全部为阳性即定为结果阳性)获得的 ROC 曲线下面积为 0.518 (95% CI: 0.352 ~ 0.714)。因此,可以认为联合检测 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平对预测微血管病变具有较好的筛检价值,此外单独检测 FGF19 对预测微血管病变具有一定的筛检价值,其他的组合模式筛检效果则不够理想。具体结果参见图 1 ~ 图 5。

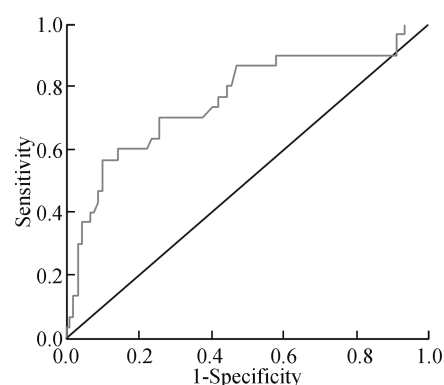


图 1 单独检测 FGF19 获得的 ROC 曲线

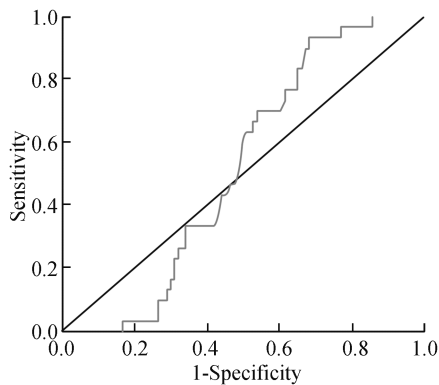


图2 单独检测 IL-17 获得的 ROC 曲线

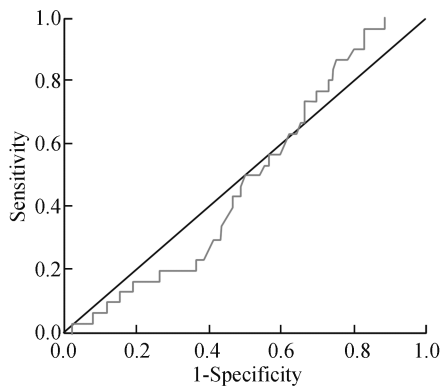


图3 单独检测 LP(a) 获得的 ROC 曲线

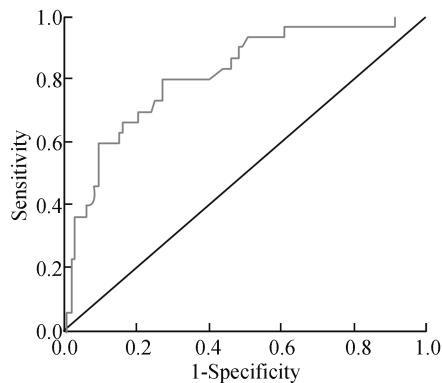


图4 联合检测 FGF19、IL-17 及 LP(a) 并采用并联诊断法获得的 ROC 曲线

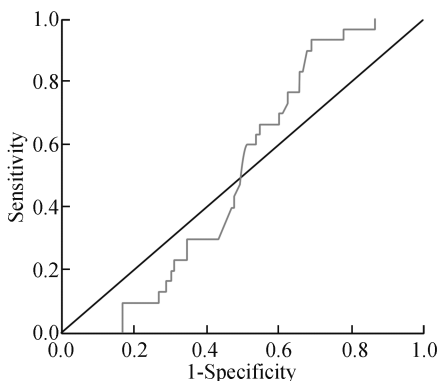


图5 联合检测 FGF19、IL-17 及 LP(a) 并采用串联诊断法获得的 ROC 曲线

3 讨 论

本研究发现 1 型糖尿病患者的 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平均高于对照组,说明 FGF19、IL-17 及 LP(a) 对患者的病情有提示意义。据研究报道^[5,9] FGF19 除了参与体内的多种代谢调节通路外,同时还与血管生成及发育、蛋白激酶活性的提高有关,而糖尿病患者发生微血管病变的生理学基础是由于患者的局部微循环功能性改变,继而导致内皮损伤、基膜增厚,最终导致微血栓形成和或微血管闭塞,因此 FGF19 可能在病理改变的过程中发挥引发或者促长的作用,而 IL-17 及 LP(a) 的功能分别是诱发炎症反应的进一步加重和参与细胞膜的组分相互交换、参与细胞脂质代谢的调节,是在病理学发生了一定改变的基础上而发生变化的指征^[8-10],因此对病情的提示意义在时间上可能相对于 FGF19 略微滞后。

此外,FGF19 水平与 LP(a) 水平呈正相关,可能是因为 FGF19 参与的脂类物质代谢通路对个体 LP(a) 水平可造成直接影响^[12-14],因此可认为具有因果关系;LP(a) 水平与 IL-17 水平呈正相关,可能是因为 IL-17 诱导的炎症级联反应加速了体内其他白细胞介素的释放,是局部组织前徙瓣处于短暂的应激状态,继而导致 LP(a) 水平改变;FGF19 水平与 IL-17 水平则没有相关性,可能由于二者参与的信号通路本质上没有生理学层面的关联性有关。

在 ROC 曲线结果分析时,还发现联合检测 FGF19、IL-17 及 LP(a) 得到的结果中,并联检测比串联检测的诊断价值更优,这是因为并联变相提高了筛选试验的灵敏度(即更多的疑似病例可以通过诊断标准的放宽而被发现,减少了漏诊的可能性),但是也在一定的程度上牺牲了特异度(即筛选得到的疑似病例可能有较多的假阳性),通常而言对于早期发现可明显改善预后的疾病^[13-15],从预防的角度是建议使用此类筛检模式先初步确定拟进行干预的高危人群,而高危人群在被确定后还可依据病例的具体情况分为更多的亚组为其制定适合患者本身状况的防治方案,同时也可以考虑对患者进行随访,评估各项干预方案对 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平的改变情况,后续再次选取一时间横截面进行筛检价值评估,若评估结果发生变化则认为干预方案可能对筛检模式的进一步完善具有指导意义。

综上所述,1 型糖尿病患者的 FGF19、IL-17 及 LP(a) 水平增高对病情有重要临床意义;单独检测

FGF19 抗体以及联合检测上述指标均可预测微血管病变。

参考文献:

- [1] 陶桂香,徐洋.1 型糖尿病发病机制及治疗研究[J].中国免疫学杂志,2015,31(10):1297-303.
- [2] 梁梦璐,胡永华.1 型糖尿病病因流行病学研究进展[J].中华疾病控制杂志,2013,17(4):349-53.
- [3] 宋倩倩,方启晨.FGF19——新的代谢调节因子[J].医学综述,2012,18(21):3553-6.
- [4] 戴小波,孙万邦.IL-17 免疫调节作用的研究进展[J].检验医学与临床,2011,8(6):732-5.
- [5] 汤荣华,黄建军.类风湿性关节炎患者血清 GM-CSF、IL-6、IL-17 和 TNF- α 的水平测定及临床意义[J].检验医学,2013,28(3):173-7.
- [6] 谭萨萨.前列地尔辅助治疗早期糖尿病肾病疗效及对血清中炎症因子水平影响[J].临床军医杂志,2018,10(1):102-4.
- [7] 张海荣,鄢高亮,孔文杰,等.冠心病合并 2 型糖尿病患者血清 BDNF 的浓度变化及临床意义[J].东南大学学报(医学版),2016,35(3):360-4.
- [8] 潘航,冷蔚玲,杨丹,等.糖尿病患者血清炎症小体与颈动脉内中膜厚度的相关性分析[J].检验医学与临床,2017,14(19):2818-20.
- [9] 周丽荣,潘燕,朱树贞.HCY、APN 和 LP 在老年 II 型糖尿病患者中表达意义的探讨[J].检验医学与临床,2016,13(9):1241-2.
- [10] 张渭芳,苏岑,赵康仁,等.血清 Lp-PLA2 含量对早期无症状糖尿病周围神经病变的筛查价值[J].江苏大学学报(医学版),2017,27(4):324-6.
- [11] 董丽,杨丽霞,茹雪.血脂、胆红素、尿酸水平对诊断 2 型糖尿病合并冠心病的意义[J].中南医学科学杂志,2017,45(5):436-7,45.
- [12] 张敏,邓仁生,文茜,等.血清胱抑素 C、血脂及高敏 C 反应蛋白与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J].中南医学科学杂志,2017,45(01):24-6+41.
- [13] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等.中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J].中国循环杂志,2016,31(10):937-53.
- [14] 郝亚平,包玉倩.成纤维细胞生长因子 19(FGF19)与脂代谢的研究进展[J].复旦学报(医学版),2014,41(05):693-6.
- [15] 刘兴宇,甄艳凤,崔建忠,等.HbA1c 水平与脑出血合并糖尿病患者迟发性脑水肿的相关性研究[J].中国现代医学杂志,2017,27(10):94-7.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第 46 页)

- [11] 付莹.冠心病患者血清 Hcy、SF 水平变化及其与冠状动脉狭窄程度的关系[J].山东医药,2016,56(3):88-9.
- [12] 叶志荣,林勇军,洪娜娇,等.血清同型半胱氨酸及铁蛋白水平与冠心病患者冠状动脉狭窄程度的相关性[J].中国老年学杂志,2016,36(24):6103-4.
- [13] KADOGLU NP, TAHMATZIDIS DK, GIANNAKOULAS C, et al. Serum levels of novel adipokines, omentin-1 and chemerin, in patients with acute myocardial infarction: kozani study[J]. J Cardiovasc Med, 2015, 16(5):341-6.
- [14] SAELY CH, LEIHERER A, MUENDLEIN A, et al. Coronary patients with high plasma omentin are at a higher cardiovascular risk[J]. Data Brief, 2016, 6(C):158-61.
- [15] KOCIJANCIC M, CUBRANIC Z, VUJICIC B, et al. Soluble intracellular adhesion molecule-1 and omentin-1 as potential biomarkers of subclinical atherosclerosis in hemodialysis patients[J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(7):1145-54.

(本文编辑:秦旭平)