

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.13.012

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220414.0954.002.html\(2022-04-15\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220414.0954.002.html(2022-04-15))

## 超重或肥胖 2 型糖尿病患者成纤维细胞生长因子 21 水平与微血管并发症的相关性研究\*

李健,余兰,周宇,殷小华,王艳立,钟智丹,吴嘉俐

(四川省自贡市第一人民医院内分泌科 643000)

**[摘要]** **目的** 探讨超重或肥胖 2 型糖尿病(T2DM)患者成纤维细胞生长因子 21(FGF21)水平与微血管并发症的关系。**方法** 选取 2017 年 8 月至 2020 年 2 月该院内分泌科住院的超重或肥胖 T2DM 患者 378 例,根据血清 FGF21 水平分为低 FGF21 组( $<298$  ng/mL)、中 FGF21 组( $298\sim 419$  ng/mL)和高 FGF21 组( $>419$  ng/mL),每组 126 例。分析 3 组患者血清 FGF21 水平与体重指数(BMI)、T2DM 病程、糖化血红蛋白(HbA1c)、三酰甘油(TG)、空腹血清 C 肽(FCP)、尿清蛋白肌酐比值(UACR)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、C 反应蛋白(CRP)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、肾小球滤过率估计值(eGFR),以及糖尿病肾病(DN)、糖尿病视网膜病变(DR)的相关性,预测血清 FGF21 水平对 DN 和 DR 的诊断价值。**结果** 低、中、高 FGF21 组患者 BMI、T2DM 病程、HbA1c、TG、FCP、UACR、HOMA-IR、CRP 水平,以及 DN 和 DR 患病率依次增加,HDL-C 水平和 eGFR 依次下降,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。FGF21 水平与 BMI、T2DM 病程、HbA1c、TG、FCP 水平、UACR、HOMA-IR、CRP 水平均呈正相关( $P<0.05$ ),与 HDL-C、eGFR 均呈负相关,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。随 FGF21 水平增加,DN 高分期和 DR 高分级患者比例越大,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。T2DM 病程、HbA1c、TG、UACR、FGF21 均是导致 DN 和 DR 发生的独立危险因素,HDL-C 则是 DN 和 DR 发生的保护因素( $P<0.05$ )。血清 FGF21 水平诊断 DN 和 DR 的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.883、0.899,最佳临界值分别为 456.51、450.00 ng/mL,灵敏度分别为 83.1%、84.1%,特异度分别为 95.3%、95.2%。**结论** DN 和 DR 患者血清 FGF21 水平均升高,血清 FGF21 水平是 DN 和 DR 的独立危险因素,可能参与了二者的发病和进展,可作为潜在的生物学诊断指标。

**[关键词]** 肥胖;超重;2 型糖尿病;成纤维细胞生长因子 21;微血管并发症**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2022)13-2216-06

## Correlation between fibroblast growth factor 21 level and microvascular complications in overweight or obese patients with type 2 diabetes mellitus\*

LI Jian, YU Lan, ZHOU Yu, YIN Xiaohua, WANG Yanli, ZHONG Zhidan, WU Jiali

(Department of Endocrinology, Zigong Municipal First People's Hospital, Zigong, Sichuan 643000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between the levels of fibroblast growth factor 21 (FGF21) and microvascular complications in obese or overweight patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 378 obese and overweight T2DM patients hospitalized in the endocrinology department of this hospital from August 2017 to February 2020 were selected and divided into the low FGF21 group ( $<298$  ng/mL), middle FGF21 group ( $298\sim 419$  ng/mL) and high FGF21 group ( $>419$  ng/mL) according to serum FGF21 level, 126 cases in each group. The correlation between serum FGF21 level with BMI, T2DM course, HbA1c, triglyceride (TG), fasting c-peptide (FCP), urinary albumin creatinine ratio (UACR), HOMA-insulin resistance (HOMA-IR), C reactive protein (CRP), HDL-C, eGFR, diabetic nephropathy (DN) and diabetic retinopathy (DR) in the three groups was analyzed. The diagnostic value of serum FGF21 level to DN and DR was predicted. **Results** In the patients with low, medium and high FGF21 levels, BMI, T2DM course, HbA1c, TG, FCP, urinary albumin creatinine ratio (UACR), HOMA-insulin resistance (HOMA-IR), CRP, and morbidity rate of DN and DR were increased in turn, the HDL-C and eGFR levels were decreased, and the

\* 基金项目:四川省卫生健康委员会普及应用研究项目(19PJ310)。 作者简介:李健(1975-),副主任医师,硕士,主要从事糖尿病及其并发症的防治工作。

differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The FGF21 level had significantly positive correlation with BMI, T2DM course, HbA1c, TG, FCP, UACR, HOMA-IR and CRP levels ( $P < 0.05$ ), had negatively correlation with HDL-C and eGFR, and the differences were statistically significant ( $P = 0.000$ ). With the increase of FGF21 level, the proportions of the patients with DN high stage and DR high grade were greater, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The T2DM course, HbA1c, TG, UACR and FGF21 all were the independent risk factors for the occurrence of DN and DR, while HDL-C was the protective factor for the occurrence of DN and DR ( $P < 0.05$ ). The area under the ROC curve of serum FGF21 level for diagnosing DN and DR was 0.883 and 0.899, respectively, and the optimal cut-off values were 456.51 ng/mL and 450.00 ng/mL, the sensitivities were 83.1% and 84.1% respectively, and specificities were 95.3% and 95.2% respectively. **Conclusion** Serum FGF21 level is increased in the patients with DN and DR. Serum FGF21 level is an independent risk factor for DN and DR, which may be involved in the pathogenesis and progression of both, and could serve as a potential biological diagnostic indicator.

**[Key words]** obese; overweight; type 2 diabetes mellitus; fibroblast growth factor 21; microvascular complications

微血管病变是糖尿病特异性并发症,以微血管基底膜增厚和微循环障碍为主要特征,可累及全身各组织器官,尤以视网膜、肾脏、神经明显。糖尿病微血管并发症的发病机制极其复杂,目前尚未完全阐明,认为与胰岛素抵抗、高糖毒性、慢性低度炎症等多因素有关。成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) 是一种代谢调节因子,主要来源于肝脏。有研究发现,2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者血清 FGF21 水平与糖尿病微血管并发症具有相关性,但也有研究得出不同结论<sup>[1-3]</sup>。T2DM 患者中肥胖或超重现象十分常见,二者被认为是 T2DM 发病的危险因素<sup>[4]</sup>。本研究选取肥胖或超重 T2DM 患者作为研究对象,探讨 FGF21 水平与微血管并发症的相关性,旨在为糖尿病微血管病变的诊治提供临床依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 8 月至 2020 年 2 月本院内分泌科住院的肥胖及超重 T2DM 患者 378 例。纳入标准:(1) 年龄大于或等于 18 周岁;(2) 符合《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》<sup>[5]</sup> 相关肥胖及超重诊断标准;(3) 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》<sup>[6]</sup> 对 T2DM 及其慢性并发症诊断标准;(4) 单纯 T2DM 或仅合并一种糖尿病慢性并发症;(5) 临床病历资料完整;(6) 签署本研究知情同意书并积极配合本研究。排除标准:(1) 3 个月内使用过皮质激素抑制剂、糖皮质激素药物;(2) 处于应激状态;(3) 患有恶性肿瘤、抑郁症,以及严重肝、肾损害等;(4) 严重感染且需要给予抗生素治疗;(5) 患有癫痫或 3 个月内使用抗癫痫药物治疗;(6) 酗酒;(7) 妊娠期或哺乳期女性。其中单纯 T2DM 患者 40 例,糖尿病肾病(DN)患者 83 例,糖尿病视网膜病变(DR)患者 88 例,糖尿病周围神经病变(DPN)患者 97 例,心血管自主神经病变(CAN)患者 70 例;男 212 例,女 166 例。根据血清 FGF21 水

平分为低 FGF21 组 ( $< 298$  ng/mL)、中 FGF21 组 ( $298 \sim 419$  ng/mL) 和高 FGF21 组 ( $> 419$  ng/mL), 每组 126 例。本研究经本院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 资料收集

收集 3 组患者性别、年龄、体重指数 (body mass index, BMI)、腰围、T2DM 病程,以及吸烟、饮酒情况等,并测量 3 组患者收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 等。

#### 1.2.2 诊断标准

##### 1.2.2.1 肥胖及超重标准

BMI  $\geq 24$  kg/m<sup>2</sup> 为超重,  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup> 为肥胖,同时男性腰围不低于 85 cm、女性腰围不低于 80 cm。

##### 1.2.2.2 T2DM 诊断标准

具有典型糖尿病症状,随机血糖大于或等于 11.1 mmol/L 或空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)  $\geq 7.0$  mmol/L 或 75 g 糖负荷后 2 h 血糖大于或等于 11.1 mmol/L 或糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c)  $\geq 6.5\%$ , 无典型症状者择日复查确认。

##### 1.2.2.3 DN 诊断和分期标准

(1) 持续性尿清蛋白肌酐比值 (urinary albumin creatinine ratio, UACR)  $\geq 30$  mg/g, 同时排除其他慢性肾脏疾病。(2) 慢性肾脏病分期: 肾脏损伤伴肾小球滤过率估计值 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 正常, 即 eGFR  $\geq 90$  mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>  $\cdot$  (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 为 1 期 (G1); 肾脏损伤伴 eGFR 轻度下降 [ $60 \sim < 90$  mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>  $\cdot$  (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>] 为 2 期 (G2); eGFR 轻中度下降 [ $45 \sim < 60$  mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>  $\cdot$  (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>] 为 3a 期 (G3a); eGFR 中重度下降 [ $30 \sim < 45$  mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>  $\cdot$  (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>] 为 3b 期 (G3b); eGFR 重度下降 [ $15 \sim < 30$  mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>  $\cdot$  (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup>] 为 4 期 (G4); 肾衰竭 [eGFR  $< 15$  mL  $\cdot$  min<sup>-1</sup>  $\cdot$  (1.73 m<sup>2</sup>)<sup>-1</sup> 或需要透析治疗] 为 5 期 (G5)。

##### 1.2.2.4 DR 诊断和分级标准

根据散瞳眼底照相结果检测到微动脉瘤、视网膜前出血、玻璃体积血、新生血管形成或黄斑水肿中的任何一项特征性病变即定义为 DR。DR 分级标准：(1)出现新生血管形成、视网膜前出血或玻璃体积血中的一种或多种改变为增殖期视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)；(2)出现以下任何一个改变但未有 PDR 表现者为重度非增殖期视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)，①1 个以上象限中视网膜内微血管明显异常，②2 个以上象限中有静脉串珠样改变，③4 个象限均有 20 处以上视网膜内出血；(3)散瞳眼底检查见有微动脉瘤且轻于重度 NPDR 的表现为中度 NPDR；(4)仅见微动脉瘤则为轻度 NPDR。

### 1.2.2.5 糖尿病神经病变诊断标准

(1)DPN 多伦多临床评分系统大于 6 分；震动感觉阈值大于 15 V；潜伏期、振幅、F 波、H-反射及神经传导速度(nerve conduction velocity, NCV)的神经传导检查中胫神经、腓浅神经或正中神经中的 2 支及以上至少有一项异常，上肢 NCV < 50 m/s，下肢 NCV < 40 m/s 即为 NCV 异常。(2)CAN 依据标准心血管反射试验，Valsalva 动作期间最大和最小 R-R 值差小于或等于 1.1 s 为异常，深呼吸心率差和卧立位心率差均小于或等于 10 次/分钟为异常，卧立位血压差大于或等于 30 mm Hg 为异常，前 3 项中有 2 项出现异常并有任一血压异常即可判定为 CAN。

### 1.2.3 实验室检测

采集 3 组患者禁食 8 h 以上次日清晨空腹肘静脉血 10 mL，采用酶联免疫吸附法检测血清 FGF21 水平。采用美国 Bio-Rad Hercules Variant II 全自动 HbA1c 分析仪用高压液相法测定 HbA1c。采用日本日立 7600-120 全自动生化分析仪经葡萄糖氧化酶法测定 FPG，经直接法测定低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)，经胆固醇氧化酶法测定总胆固醇(total cholesterol, TC)，经甘油磷酸氧化酶法测定三酰甘油(triglyceride, TG)，经放射免疫法测定空腹血清 C 肽(fasting c-peptide, FCP)，经免疫比浊法测定 C 反应

蛋白(C reactive protein, CRP)。采用酶法测定血肌酐，免疫比浊法测定胱抑素 C，采用 CKD-EPI 公式计算 eGFR。采用 AXsym 化学发光仪检测空腹血清胰岛素(fasting insulin, FINS)，采用稳态模式评估法(homeostasis model assessment, HOMA)计算胰岛素抵抗指数(HOMA-insulin resistance, HOMA-IR)， $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ 。收集 3 组患者 24 h 尿液(早晨 7:00 至次日早晨 7:00)，准确记录总尿量，混匀后取 5 mL 采用德国 Bayer DCA 2000 测定仪经免疫比浊法测定尿肌酐和尿清蛋白，计算 UACR。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析，满足正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示，不满足正态分布计量资料采用中位数及其四分位间距 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示，采用  $t$  检验、Mann-Whitney  $U$  非参数检验、单因素方差分析；计数资料以例数或率表示，采用  $\chi^2$  检验；采用 Pearson 分析血清 FGF21 水平与其他临床指标的相关性；采用 logistic 回归模型分析 DN 和 DR 的影响因素，自变量赋值为 T2DM 病程： $\geq 10$  年 = 1，< 10 年 = 0；HbA1c： $\geq 9.5\%$  = 1，< 9.5% = 0；HDL-C： $\geq 1.1$  mmol/L = 1，< 1.1 mmol/L = 0；TG： $\geq 2.15$  mmol/L = 1，< 2.15 mmol/L = 0；UACR： $\geq 285$  mg/g = 1，< 285 mg/g = 0；FGF21： $\geq 400$  ng/mL = 1，< 400 ng/mL = 0；采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线预测血清 FGF21 水平对 DN 和 DR 的诊断价值。检验水准： $\alpha = 0.05$ 。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

378 例患者血清 FGF21 水平为 170.11~543.29 ng/mL。3 组患者性别、年龄、SBP、DBP、FPG、LDL-C、TC、吸烟、饮酒、高血压患者百分比、T2DM 病程，以及 DPN、CAN 患病率比较，差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )；低、中、高 FGF21 组患者 BMI、T2DM 病程、HbA1c、TG、FCP、UACR、HOMA-IR、CRP，以及 DN、DR 患病率依次增加，HDL-C、eGFR 依次下降，差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较

项目	低 FGF21 组( $n=126$ )	中 FGF21 组( $n=126$ )	高 FGF21 组( $n=126$ )	$\chi^2/Z/F$	$P$
男性[ $n(\%)$ ]	68(53.97)	71(56.35)	73(57.94)	0.408	0.815
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	57.28 ± 12.64	56.93 ± 13.01	57.16 ± 12.85	0.236	0.728
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	24.89 ± 2.31	25.72 ± 2.64 <sup>a</sup>	27.43 ± 2.69 <sup>ab</sup>	3.265	0.007
T2DM 病程( $\bar{x} \pm s$ , 年)	5.72 ± 3.48	8.06 ± 5.35 <sup>a</sup>	12.29 ± 8.54 <sup>ab</sup>	4.187	<0.001
SBP( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	124.37 ± 15.16	123.98 ± 14.76	125.01 ± 15.23	0.537	0.582
DBP( $\bar{x} \pm s$ , mm Hg)	75.16 ± 9.82	74.85 ± 9.84	75.63 ± 9.95	0.628	0.531
HbA1c( $\bar{x} \pm s$ , %)	9.25 ± 2.01	9.97 ± 2.43	10.72 ± 2.69	2.415	0.026

续表 1 3 组患者一般资料比较

项目	低 FGF21 组(n=126)	中 FGF21 组(n=126)	高 FGF21 组(n=126)	$\chi^2/Z/F$	P
FBPG[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mmol/L]	8.8 (6.4,11.5)	8.6 (6.3,11.4)	8.9 (6.3,11.5)	0.752	0.349
LDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	2.57±0.63	2.64±0.65	2.59±0.64	0.863	0.387
HDL-C( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.12±0.42	0.87±0.34	0.69±0.22	7.994	<0.001
TC( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	4.39±0.58	4.48±0.56 <sup>a</sup>	4.46±0.55 <sup>ab</sup>	1.156	0.210
TG[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mmol/L]	1.15(0.83,1.67)	1.49(1.12,2.18) <sup>a</sup>	2.21(1.29,3.26) <sup>ab</sup>	2.875	0.013
FCP( $\bar{x}\pm s$ ,ng/mL)	1.73±1.02	2.08±1.14 <sup>a</sup>	2.48±1.31 <sup>ab</sup>	2.342	0.020
UACR( $\bar{x}\pm s$ ,mg/g)	88.69±36.74	195.81±65.62 <sup>a</sup>	279.54±98.37 <sup>ab</sup>	67.483	<0.001
eGFR( $\bar{x}\pm s$ ,mL·min <sup>-1</sup> ·(1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> )	71.83±7.29	52.64±5.38 <sup>a</sup>	28.32±2.91 <sup>ab</sup>	43.775	<0.001
HOMA-IR[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> )]	2.90 (1.67,4.05)	3.32 (2.09,5.53) <sup>a</sup>	3.68 (2.34,7.10) <sup>ab</sup>	3.816	0.008
CRP[M(P <sub>25</sub> ,P <sub>75</sub> ),mg/L]	0.86(0.54,1.42)	1.23(0.78,2.36)	2.15(1.02,3.29)	3.315	0.014
吸烟[n(%)]	20(15.87)	22(17.46)	19(15.08)	0.274	0.872
饮酒[n(%)]	31(24.60)	29(23.02)	30(23.81)	0.088	0.957
高血压[n(%)]	54(42.86)	50(39.68)	52(41.27)	0.262	0.877
DN[n(%)]	12(9.52)	28(22.22)	43(34.13)	22.262	<0.001
DR[n(%)]	15(11.90)	33(26.19)	40(31.75)	14.782	0.001
DPN[n(%)]	29(23.02)	32(25.40)	35(27.78)	0.754	0.686
CAN[n(%)]	20(15.87)	24(19.05)	26(20.63)	0.982	0.612

<sup>a</sup>: P<0.05,与低 FGF21 组比较;<sup>b</sup>: P<0.05,与中 FGF21 组比较。

2.2 血清 FGF21 水平与其他临床指标的相关性

FGF21 水平与 BMI、T2DM 病程、HbA1c、TG、FCP、UACR、HOMA-IR、CRP 均呈正相关 (P<0.05),与 HDL-C、eGFR 均呈负相关 (P<0.05)。见图 1。

2.3 血清 FGF21 水平与 DN、DR 严重程度的关系

随 FGF21 水平增加, DN3 期及以上、DR 中度及以上患者比例明显增加,差异均有统计学意义 (P<0.05)。见表 2。

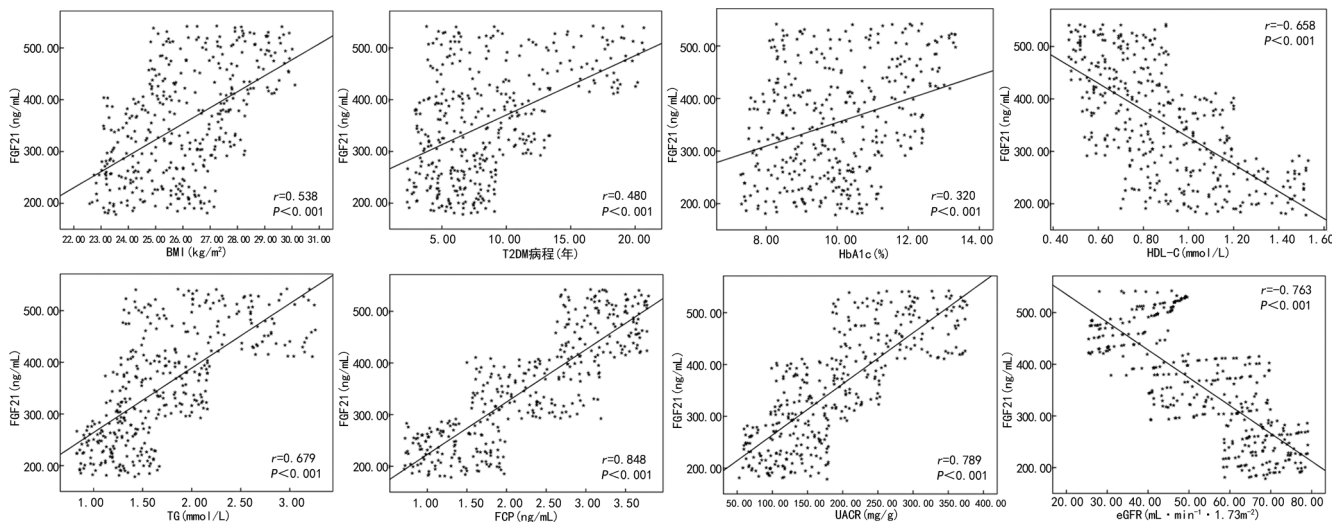


图 1 血清 FGF21 水平与其他临床指标的相关性分析

表 2 血清 FGF21 水平与 DN、DR 严重程度的关系[n(%)]

组别	n	DN 分期				DR 分级			
		G1~G2	G3a~G3b	G4	G5	NPDR 轻度	NPDR 中度	NPDR 重度	PDR
低 FGF21 组	126	8(66.67)	3(25.00)	1(8.33)	0	9(60.00)	4(26.67)	2(13.33)	0
中 FGF21 组	126	11(39.29)	9(32.14)	6(21.43)	2(7.14)	13(39.39)	12(36.36)	5(15.15)	3(9.09)
高 FGF21 组	126	6(13.95)	13(30.23)	17(39.53)	7(16.28)	4(10.00)	16(40.00)	15(37.50)	5(12.50)
$\chi^2$		5.445	12.319	18.601	15.332	8.442	16.331	17.140	11.220
P		0.118	0.032	0.011	0.021	0.075	0.018	0.012	0.036

2.4 多因素 logistic 回归模型分析

T2DM 病程、HbA1c、TG、UACR、FGF21 均是导



致 DN 和 DR 发生的独立危险因素, HDL-C 是 DN 和 DR 发生的保护因素, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 多因素 logistic 回归模型分析

因素	偏回归系数	标准误	$\chi^2$	优势比	95%可信区间	P
DN						
T2DM 病程	1.237	0.356	2.418	1.862	1.163~2.575	0.019
HbA1c	0.629	0.418	1.735	1.646	1.481~1.937	0.005
HDL-C	-0.764	0.587	2.043	0.571	0.225~0.826	0.021
TG	2.543	0.752	3.181	3.764	2.378~4.243	<0.001
UACR	1.185	0.639	2.524	4.835	3.417~5.568	<0.001
FGF21	0.932	0.878	1.715	2.597	1.286~3.279	0.013
DR						
T2DM 病程	1.046	0.301	2.284	1.737	1.052~2.437	0.034
HbA1c	0.721	0.593	1.836	3.102	2.078~4.392	0.001
HDL-C	-0.653	0.482	2.771	0.725	0.362~0.946	0.022
TG	1.482	0.764	4.025	1.937	1.154~2.938	<0.001
UACR	0.556	0.372	1.697	2.026	1.794~2.841	<0.001
FGF21	2.842	0.826	3.159	3.474	2.281~4.319	0.007

## 2.5 诊断价值

检测血清 FGF21 水平诊断 DN、DR 曲线下面积分别为 0.883、0.899, 最佳临界值分别为 456.51、450.00 ng/mL, 灵敏度分别为 83.1%、84.1%, 特异度分别为 95.3%、95.2%, 约登指数分别为 0.784、0.793, 95%可信区间分别为 0.829~0.937、0.852~0.946, 可作为诊断 DN、DR 的潜在生物学指标。见图 2。

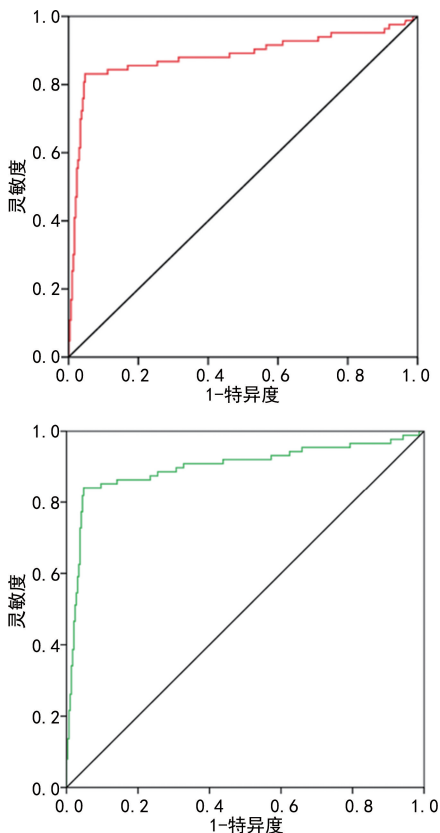


图 2 ROC 曲线预测血清 FGF21 水平对 DN、DR 的诊断价值

## 3 讨论

FGF21 被证实是一种代谢调控因子, 主要在肝脏生成, 在  $\beta$ -Klotho 受体协同作用下与 FGF 受体结合, 在全身靶器官或组织发挥代谢调节作用。FGF21 可通过促进肝脏脂肪酸的氧化, 降低内质网应激, 提高脂肪细胞摄取葡萄糖的能力, 也可通过促进骨骼肌对葡萄糖的摄取能力, 进而减少脂质含量, 还能增加胰岛素的敏感性, 改善胰岛素抵抗, 最终参与机体糖脂代谢。以往多项研究表明, 肥胖人群及 T2DM 患者血清 FGF21 水平明显升高, 且与血糖异常和脂质代谢紊乱有关<sup>[6-8]</sup>。本研究结果表明, 不同血清 FGF21 水平肥胖或超重 T2DM 患者 BMI、T2DM 病程、HbA1c、HDL-C、TG、FCP、HOMA-IR 均存在明显差异, 同时 FGF21 水平与 BMI、T2DM 病程、HbA1c、TG、FCP、HOMA-IR 呈正相关, 与 HDL-C 呈明显负相关, 证实 FGF21 与机体血糖、脂质的代谢紊乱关系密切, 与张楠等<sup>[9]</sup>研究结果基本相符。

RUSU 等<sup>[10]</sup>发现, 血液透析患者血液 FGF21 水平明显升高, 且与肾小球滤过率呈负相关, 与血清肌酐呈正相关。GALASSI 等<sup>[11]</sup>研究表明, 慢性肾脏病患者血清 FGF21 水平随疾病进展逐渐升高。JUNG 等<sup>[12]</sup>认为, 血清 FGF21 水平与 DR 存在 U 形关系, 低水平血清 FGF21 参与了 DR 的发病, 高水平 FGF21 可能是为了防止微血管损伤而发生的代偿性增加。表明 FGF21 与肾脏疾病和 DR 存在一定关系。本研究也发现, 肥胖或超重 T2DM 患者血清 FGF21 水平与 DN、DR 的发生、发展密切相关。FGF21 与 UACR 呈正相关, 与 eGFR 呈负相关, 说明血清 FGF21 水平随肾功能减退逐渐升高。分析其原因: (1) FGF21 主要是通过肾脏排泄, 肾脏清除率下降影响了 FGF21 通过肾脏的排泄; (2) 可能是机体对代谢紊乱作出的代偿反应, 最终导致血清 FGF21 水平随肾功能减退而升高。既往有研究表明, 作为糖尿病肾脏损伤的主要机制, 炎症和氧化应激是导致疾病持续发展的关键因素<sup>[13]</sup>。有研究表明, FGF21 具有抗纤维化、抑制炎症和氧化应激的作用<sup>[14]</sup>。本研究结果显示, 常见炎症和应激反应指标 CRP 水平也与血清 FGF21 水平呈正相关。同样推测在一定范围内, 血清低水平 FGF21 可反映 DN 的炎症和氧化应激状况, 高水平 FGF21 则是为了减轻这种有害刺激而发生的代偿性反应。此外, 本研究进一步发现, 血清 FGF21 水平能够用于反映 DN 患者肾脏损害程度, 有望成为预测肾脏损害的潜在指标, 与早期相关文献报道结果一致<sup>[15]</sup>。

李林娟等<sup>[1]</sup>研究表明, DN、DR 患者血清 FGF21 水平均升高, 且血清 FGF21 是 DN 的危险因素。本研究与其不同的是血清 FGF21 既是 DN 也是 DR 发生的独立危险因素, 且 DN 和 DR 具有相同的影响因

素。大量研究表明, DN 和 DR 具有相关性, 二者是两个主要的糖尿病微血管并发症, 且肾小球、视网膜具有相近的组织结构和生理功能, 发病机制相似, 即糖基化终末产物的大量堆积、多元醇通路活化、炎症因子、氧化应激、蛋白激酶 C、血流动力学改变等, 因此, 相同的危险因素均能导致肾和眼的微循环损伤, 且二者在疾病发展和病理改变方面具有高度相似性<sup>[16]</sup>。此外, 据文献报道, 二者互为预测因子<sup>[17]</sup>。然而, 由于易感基因、参与细胞因子的不同, 以及诊断的差异使二者的发病机制不同, 进而导致二者发生、发展的不平行性, 即 DN 和 DR 并不总是同时出现<sup>[18]</sup>。本研究结果或可通过二者的平行性进行解释, 也可能是本研究所分析的影响因素中均与二者不同的发病机制和不平行性无关。本研究进行的 ROC 曲线分析结果显示, 血清 FGF21 水平对 DN、DR 的诊断价值均较高, 且各指标值或范围相差不大, 进一步证实 DN 和 DR 的关联性, 同时说明血清 FGF21 水平有望作为诊断 DN、DR 的潜在生物学指标。此外, 曲线不平滑可能与样本量较小有关。

综上所述, DN、DR 患者血清 FGF21 水平均升高, 血清 FGF21 是 DN、DR 的独立危险因素, 可能参与了二者的发病和进展, 有望作为潜在的生物学诊断指标。此外, FGF21 在糖脂稳态调节中的详细机制目前并未完全阐明, 是否能作为糖脂代谢紊乱治疗的新靶点尚不明确。本研究存在的不足之处为仅收集了单中心肥胖及超重 T2DM 患者的临床资料; 未设置健康对照组; 仅纳入了 DN、DR、DPN、CAN 4 种糖尿病微血管并发症, 且均为仅合并一种糖尿病微血管并发症病例。今后将通过扩大研究范围, 纳入 1 种以上糖尿病微血管并发症患者进行深入研究, 为临床诊治提供更加有力的证据。

## 参考文献

- [1] 李林娟, 张梅, 李转霞, 等. 2 型糖尿病患者血清成纤维细胞生长因子 21 水平与糖尿病肾脏疾病及糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(11): 812-815.
- [2] JIN S, XIA N, HAN L. Association between serum fibroblast growth factor 21 level and sight-threatening diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(1): e002126.
- [3] 杨雪菲. 成纤维细胞生长因子 21 与糖尿病血管并发症的关系的 Meta 分析[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.
- [4] ABBASI J. Interest in the ketogenic diet grows for weight loss and Type 2 diabetes[J]. *JAMA*, 2018, 319(3): 215-217.
- [5] 中华人民共和国卫生部疾病控制司. 中国成人超重和肥胖症预防控制指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1-4.
- [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]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 311-398.
- [7] STRACZKOWSKI M, KARCZEWSKA-KUPCZEWSKA M, ADAMSKA A, et al. Serum fibroblast growth factor 21 in human obesity: regulation by insulin infusion and relationship with glucose and lipid oxidation[J]. *Int J Obes (Lond)*. 2013, 37(10): 1386-1390.
- [8] WANG Y S, YE J, CAO Y H, et al. Increased serum/plasma fibroblast growth factor 21 in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Postgrad Med J*, 2019, 95(1121): 134-139.
- [9] 张楠, 姜天, 孙莉, 等. 2 型糖尿病肥胖或超重患者血清成纤维细胞生长因子 21 水平及其临床价值研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21(5): 521-525.
- [10] RUSU C C, RACASAN S, KACSO I M, et al. The metabolic hormone FGF21 is associated with endothelial dysfunction in hemodialysis patients[J]. *Int Urol Nephrol*, 2017, 49(3): 517-523.
- [11] GALASSI A, BELLASI A, CICERI P, et al. Calcifediol to treat secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(10): 1073-1084.
- [12] JUNG C H, JUNG S H, KIM B Y, et al. The U-shaped relationship between fibroblast growth factor 21 and microvascular complication in Type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(1): 134-140.
- [13] PICKERING R J, ROSADO C J, SHARMA A, et al. Recent novel approaches to limit oxidative stress and inflammation in diabetic complications[J]. *Clin Transl Immunology*, 2018, 7(4): e1016.
- [14] WANG S, WANG Y, ZHANG Z, et al. Cardio-protective effects of fibroblast growth factor 21 against doxorubicin-induced toxicity via the SIRT1/LKB1/AMPK pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(8): e3018.

- [4] 顾建英. 初产妇产时护理中导乐陪伴加音乐疗法对镇痛的效果观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(73): 223-224.
- [5] 宋锦霞, 聂巧乐, 金银珠, 等. 120 例音乐镇痛分娩临床观察[J]. 延边大学医学学报, 2016, 39(3): 208-210.
- [6] 高天. 音乐治疗临床应用研究[M]. 北京: 科学出版社, 2015: 289-313.
- [7] DRZYMAŁSKI D M, TSEN L C, PALANISAMY A, et al. A randomized controlled trial of music use during epidural catheter placement on laboring parturient anxiety, pain, and satisfaction[J]. *Anesth Analg*, 2016, 124(2): 542-547.
- [8] SIMAVLI S, KAYGUSUZ I, GUMUS I, et al. Effect of music therapy during vaginal delivery on postpartum pain relief and mental health[J]. *J Affect Disord*, 2014, 156: 194-199.
- [9] SIMAVLI S, GUMUS I, KAYGUSUZ I, et al. Effect of music on labor pain relief, anxiety level and postpartum analgesic requirement: a randomized controlled clinical trial[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2014, 78(4): 244-250.
- [10] 兰香, 周勤燕, 黎萍, 等. 双侧阴部神经阻滞加局部浸润麻醉用于阴道分娩镇痛的研究[J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(7): 951-952.
- [11] ANDERSON D. Pudendal nerve block for vaginal birth[J]. *J Midwifery Womens Health*, 2014, 59(6): 651-659.
- [12] CHUANG C H, CHEN P C, LEE C S, et al. Music intervention for pain and anxiety management of the primiparous women during labour: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Adv Nurs*, 2019, 75(4): 723-733.
- [13] 区少心, 陈耀雄, 顾丽娥. 导乐陪伴结合音乐放松疗法在初产妇分娩中的应用研究[J]. 中国临床护理, 2018, 10(1): 37-45.
- [14] UPADHYAY D K. Music preferences, music engagement and healing[J]. *Int J Social Sci Humanity*, 2013, 3(3): 287-291.
- [15] 李娜. 两种麻醉方式在自然分娩产妇中的应用疗效比较[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(7): 193-194.
- [16] 华苏芳, 何银红, 孙娟. 改良会阴和阴部神经阻滞麻醉在自然分娩中应用[J]. 医学信息, 2015, 28(26): 90-91.
- [17] 郁春燕. 阴部神经阻滞麻醉在会阴侧切缝合中的临床应用[J]. 医学信息, 2014, 27(16): 204-205.
- [18] 贺豪杰, 郭红燕, 韩劲松, 等. B 超引导与传统手法阴部神经阻滞治疗女性阴部神经痛的比较[J]. 中国微创外科杂志, 2017, 17(2): 151-154.
- [19] HONG M J, KIM Y D, PARK J K, et al. Management of pudendal neuralgia using ultrasound-guided pulsed radiofrequency: a report of two cases and discussion of pudendal nerve block techniques[J]. *J Anesth*, 2015, 30(2): 356-359.
- [20] 颜娅, 何才, 梅杨, 等. 超声引导下阴部神经阻滞在分娩镇痛及会阴保护中的临床效果观察[J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(10): 987-990.

(收稿日期: 2021-11-26 修回日期: 2022-02-23)

(上接第 2221 页)

- [15] 章建娜, 张骥, 孙梅, 等. 成纤维细胞生长因子 21 与糖尿病肾病相关性的临床研究[J]. 浙江医学教育, 2016, 15(4): 45-48.
- [16] 成海梅, 张利, 陈香美. 糖尿病肾病与糖尿病视网膜膜病变的相关性研究进展[J/CD]. 中华肾病研究电子杂志, 2019, 8(2): 85-90.
- [17] ZHANG J, WANG Y, LI L, et al. Diabetic retinopathy may predict the renal outcomes of patients with diabetic nephropathy[J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1): 243-251.
- [18] LI X Q, ZHENG X, CHEN M, et al. Characteristics of diabetic nephropathy patients without diabetic retinopathy: a retrospective observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(18): e6805.

(收稿日期: 2021-12-08 修回日期: 2022-02-16)