

Nesfatin-1 参与高糖化血红蛋白 2 型糖尿病患者执行功能损伤

余越^{1,2}, 王艳燕³, 陈征¹, 韩引秀¹, 陈星星¹, 方可¹, 朱鹏⁴, 朱道民⁵, 葛金芳¹

摘要 目的 探讨摄食抑制因子(Nesfatin-1)水平差异对不同高糖化血红蛋白(HbA1c)的2型糖尿病(T2DM)患者执行功能的影响。方法 以88例T2DM患者为研究对象。采用执行功能行为评定量表成人版(BRIEF-A)评价执行功能,问卷调查获得患者人口统计学信息,常规体格检查及糖脂代谢指标检测,酶联免疫吸附法测定清晨空腹血浆 Nesfatin-1、C-反应蛋白(CRP)和白介素-6(IL-6)浓度。分析不同 HbA1c 及 Nesfatin-1 浓度与 BRIEF-A 得分的相关性。结果 与 HbA1c ≤ 7% 组比较, HbA1c > 7% 组吸烟及糖尿病周围神经病变例数显著增加($P < 0.05$),甘油三酯(TG)、空腹血糖(FPG)、餐后血糖(PPG)、CRP、IL-6 及 Nesfatin-1 浓度显著增高($P < 0.05$),BRIEF-A 评定量表中,执行功能各系统模块得分均显著增加($P < 0.05$)。相关性分析结果表明, HbA1c ≤ 7% 组患者血浆 HbA1c 水平与胆固醇(TC) ($r = 0.496, P = 0.019$)及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ($r = 0.492, P = 0.020$)浓度呈正相关。而 HbA1c > 7% 组患者血浆 HbA1c 水平与 FPG ($r = 0.341, P = 0.005$)及 PPG ($r = 0.296, P = 0.020$)浓度呈正相关,且血浆 Nesfatin-1 浓度与 CRP ($r = 0.570, P < 0.01$)及 IL-6 ($r = 0.659, P < 0.001$)浓度亦呈正相关。以第 50 位百分位数为界限,高血浆 Nesfatin-1 浓度 T2DM 患者在行为管理指数、转换及抑制功能中的得分显著高于低血浆 Nesfatin-1 浓度患者($P < 0.05$)。结论 血浆 Nesfatin-1 浓度及其相关的血浆 CRP 和 IL-6 浓度升高是参与 T2DM 患者执行功能下降的可能因素。

关键词 2 型糖尿病;糖化血红蛋白;Nesfatin-1; C-反应蛋白;白介素-6;执行能力

中图分类号 R 587.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)12-1966-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.12.026

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种以血糖升高为特征、累及全身器官的系统性代

谢疾病。持续的高血糖可导致心、眼、肾、神经系统并发症和其他慢性综合症。根据 WHO 2016 年发布的《全球糖尿病报告》,全球成人糖尿病患者已高达 4.22 亿。认知功能障碍越来越被认为是 T2DM 的并发症,其主要表现为学习、记忆能力下降以及执行功能减退^[1]。糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)水平可作为临床诊断糖尿病的辅助指标^[2],其水平增加可能与认知能力下降相关^[3]。

Nesfatin-1 是由 nucleobindin 2 衍生而来的一种摄食抑制因子,关于其生理作用的报道主要集中于对摄食行为及糖脂代谢的调节^[4]。由于其中枢广泛分布,近年来关于 Nesfatin-1 对精神神经行为影响的研究不断深入。研究^[5]表明,与健康人群相比, T2DM 患者血浆 Nesfatin-1 水平显著增加。本研究以 T2DM 患者为研究对象,观察其生化指标变化,以血浆 HbA1c 浓度 7% 为标准进行分组,采用 BRIEF-A 量表评价患者执行功能,检测血浆 Nesfatin-1 浓度,在此基础上观察 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和白介素-6(interleukin-6, IL-6)的变化情况,分析 Nesfatin-1 水平与患者 HbA1c 水平及 BRIEF-A 得分的相关性,探索 Nesfatin-1 在 T2DM 患者执行功能损伤中的可能作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 病例资料 研究对象选自 2017 年 4 月~12 月期间入住安徽医科大学第四附属医院消化内分泌科诊断明确的 T2DM 住院患者共计 88 例,其中男性 48 例,女性 40 例,年龄 18~90(58.26 ± 12.87)岁。

1.1.2 纳入/排除标准 纳入标准符合以下要求:① 糖尿病符合 1999 年 WHO 提出的国际诊断标准:典型糖尿病症状(烦渴、多饮、多尿、多食、不明原因的体质量下降)加上随机血糖浓度 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血糖浓度 ≥ 7.0 mmol/L(全血 ≥ 6.1 mmol/L),或葡萄糖负荷后 2 h 血糖浓度 ≥ 11.1 mmol/L;② T2DM 诊断标准:一般发病年龄较大,体型非消瘦,起病隐匿,口服降糖药治疗有效,无自发糖尿病酮症酸中毒倾向,C 肽释放曲线呈现有高峰、高峰后

2019-07-26 接收

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81401122、81870403)

作者单位:安徽医科大学¹药学院、⁴公共卫生学院,合肥 230032

安徽医科大学第四附属医院²药剂科、³内分泌科,合肥 230032

⁵合肥市第四人民医院睡眠障碍科,合肥 230022

作者简介:余越,女,硕士研究生,初级药师;

葛金芳,女,博士,教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: ge-jinfang@ahmu.edu.cn

移;③ 18岁及以上成年患者;④ 精神状态正常,能够积极配合完成相关神经心理学评估量表以及相应的体格检查。符合以下要求的在本研究中予以排除:① 已诊断明确的精神障碍者;② 存在交流、沟通困难,难以完成相关神经心理学评估量表的患者;③ 合并其他内分泌疾病患者;④ 肝功能不全、肝功能损伤等肝脏疾病患者;⑤ 妊娠及哺乳期妇女。

1.1.3 实验试剂 Nesfatin-1、CRP及IL-6检测用ELISA试剂盒均购自武汉华美生物工程有限公司。

1.1.4 主要仪器 BioTek多功能酶标仪(北京安麦格贸易有限公司);西门子ADVIA CHENMISTRY XPT全自动生化分析仪(德国西门子股份公司);Bio-Rad糖化血红蛋白仪(上海伯乐生命医学产品有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 采用问卷调查方法,获得T2DM患者的人口统计学和一般健康状况信息,包括姓名、性别、年龄、居住城市、文化程度、婚姻状况、吸烟史、饮酒史、糖尿病病程、糖尿病家族史、糖尿病合并症、治疗用药、既往有无高血压等。

1.2.2 体格检查结果 体格检查结果包括身高、体重、腰围、臀围、收缩压、舒张压等,并根据相应的数据计算体质指数(body mass index, BMI)及腰臀比(waist-to-hip ratio, WHR)。

1.2.3 生化指标检测结果 所有研究对象于住院次日早晨抽取静脉血检查相关生化指标,于安徽医科大学第四附属医院检验科检测总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)、血肌酐(serum creatinine, SCR)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后血糖(post-prandial glucose, PPG)、HbA1c;于安徽医科大学药学院药理学实验室采用酶联免疫吸附测定法检测Nesfatin-1、CRP、IL-6浓度。

根据2010年美国糖尿病协会糖尿病治疗指南, HbA1c \leq 7%可减少糖尿病患者微血管和神经并发症,本研究中根据HbA1c水平将研究对象分为HbA1c \leq 7%组和HbA1c $>$ 7%组。

1.2.4 执行功能行为评定量表 执行功能行为评定量表成人版(behavior rating inventory of executive function-adult, BRIEF-A)是执行功能行为评定量表的一部分。共75个条目,包括两方面的指数:行为管理指数包括抑制、转换、情感控制和自我监控4个因子;元认知指数包括任务启动、工作记忆、计划、组织和任务监控5个因子。由10名神经精神病专家筛选后得到的共同结果,可全面而有效的反应执行功能行为,具有良好的信效度。每个条目由“没有”、“有时”、“经常”来评定研究对象执行功能的损伤程度,分别按照1~3分进行记分,总分越高表示执行功能损伤越严重^[6]。

1.3 统计学处理 采用EPI 3.1版本进行数据录入,采用SPSS 19.0软件进行数据统计与处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,计数资料以例数的形式表示,分别采用student's *t*检验和 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同HbA1c水平T2DM患者人口学资料和病史比较 与HbA1c \leq 7%组比较, HbA1c $>$ 7%组患者男性比例高于女性,且吸烟例数及周围神经病变例数增加,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间年龄、BMI及WHR差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 不同HbA1c水平T2DM患者糖脂代谢相关生化指标 与HbA1c \leq 7%组比较, HbA1c $>$ 7%组T2DM患者血浆TG、FPG、PPG浓度增高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

相关性分析结果表明, HbA1c \leq 7%组患者血浆HbA1c水平与TC($r = 0.496, P = 0.019$)及LDL-C浓度($r = 0.492, P = 0.020$)呈正相关,而与FPG($r = 0.063, P = 0.780$)及PPG浓度($r = 0.197, P = 0.405$)相关性无统计学意义。然而, HbA1c $>$ 7%组患者HbA1c水平与TC($r = 0.019, P = 0.877$)及LDL-C浓度($r = -0.018, P = 0.886$)之间的相关性无统计学意义,但是与FPG($r = 0.341, P = 0.005$)及PPG浓度($r = 0.296, P = 0.020$)呈正相关。

2.3 不同HbA1c水平T2DM患者执行功能差异 与HbA1c \leq 7%组比较, HbA1c $>$ 7%组患者在抑制、转换、情感控制、自我监控、任务启动、工作记忆、计划、组织、任务监控因子、行为管理及元认知指数、BRIEF-A总分项目中得分增高,差异有统计学意义

表1 不同 HbA1c 水平 T2DM 患者人口学及病史资料 [n (%)]

分类	HbA1c ≤ 7% 组 (n=22)	HbA1c > 7% 组 (n=66)	t/χ ² 值	P 值
年龄 (岁 $\bar{x} \pm s$)	60.27 ± 12.95	57.59 ± 12.87	0.845	0.400
BMI ($\bar{x} \pm s$)	23.98 ± 3.13	24.24 ± 3.45	0.311	0.757
WHR ($\bar{x} \pm s$)	0.90 ± 0.07	0.92 ± 0.07	0.838	0.404
性别				
男	8 (36.36%)	40 (60.61%)	3.911	0.048
女	14 (63.64%)	26 (39.39%)		
吸烟				
是	2 (9.00%)	31 (46.97%)	10.101	0.001
否	20 (91.00%)	35 (53.03%)		
饮酒				
是	6 (27.27%)	30 (45.45%)	2.256	0.133
否	16 (72.73%)	36 (54.55%)		
家族史				
是	9 (40.91%)	23 (34.85%)	0.262	0.609
否	13 (59.09%)	43 (65.15%)		
合并高血压				
是	10 (45.45%)	32 (48.48%)	0.061	0.805
否	12 (54.55%)	34 (51.52%)		
糖尿病周围神经病变				
有	6 (27.27%)	37 (56.06%)	5.473	0.019
无	16 (72.73%)	29 (43.94%)		
糖尿病视网膜病变				
有	3 (13.64%)	7 (10.61%)	0.000	>0.999*
无	19 (86.36%)	59 (89.39%)		
糖尿病肾病				
有	1 (4.55%)	8 (12.12%)	0.371	0.542*
无	21 (95.45%)	58 (87.88%)		

* 连续性校正卡方检验结果

表2 不同 HbA1c 水平 T2DM 患者糖脂代谢相关生化指标 ($\bar{x} \pm s$)

生化指标	HbA1c ≤ 7% 组 (n=22)	HbA1c > 7% 组 (n=66)	t/χ ² 值	P 值
HbA1c (%)	6.15 ± 0.57	9.63 ± 2.11	12.096	<0.001
TC (mmol/L)	4.46 ± 1.07	4.81 ± 1.33	1.147	0.255
TG (mmol/L)	1.21 ± 0.53	2.08 ± 1.80	3.510	0.001
HDL-C (mmol/L)	1.00 ± 0.32	1.00 ± 0.32	0.067	0.946
LDL-C (mmol/L)	2.80 ± 0.97	3.05 ± 1.19	0.883	0.380
ALT (U/L)	21.28 ± 12.03	22.16 ± 12.10	0.286	0.775
AST (U/L)	20.32 ± 7.38	20.19 ± 8.41	0.063	0.950
TBIL (μmol/L)	16.17 ± 6.73	16.34 ± 7.11	0.103	0.918
DBIL (μmol/L)	4.72 ± 2.84	4.25 ± 2.43	0.735	0.464
IBIL (μmol/L)	11.57 ± 5.13	12.14 ± 5.28	0.446	0.657
FPG (mmol/L)	7.16 ± 1.41	10.50 ± 3.76	6.020	<0.001
PPG (mmol/L)	13.45 ± 3.84	16.95 ± 4.56	3.086	0.003
SCr (μmol/L)	66.23 ± 17.67	63.38 ± 16.72	0.650	0.518
BUN (mmol/L)	6.97 ± 2.89	5.36 ± 1.72	2.412	0.024

($P < 0.05$)。见表3。

相关性分析结果表明, HbA1c ≤ 7% 组患者 HbA1c 浓度与 BRIEF-A 总得分 ($r = 0.507, P = 0.016$)、抑制 ($r = 0.457, P = 0.032$)、计划 ($r = 0.520, P = 0.013$)、行为管理指数 ($r = 0.455, P =$

0.033)、元认知指数 ($r = 0.467, P = 0.029$) 呈正相关,但是在 HbA1c > 7% 组这些指标之间的相关性无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表3 不同 HbA1c 水平 T2DM 患者 BRIEF-A 得分 ($\bar{x} \pm s$)

执行功能	HbA1c ≤ 7% 组 (n=22)	HbA1c > 7% 组 (n=66)	t/χ ² 值	P 值
行为管理指数	194.22 ± 22.38	225.29 ± 35.10	4.826	<0.001
抑制	46.68 ± 5.53	56.05 ± 10.98	5.221	<0.001
转换	51.50 ± 9.68	58.11 ± 10.87	2.533	0.013
情感控制	49.91 ± 7.26	57.50 ± 12.59	3.467	0.001
自我监控	46.14 ± 8.22	53.64 ± 10.88	3.400	0.001
元认知指数	252.91 ± 43.73	301.26 ± 59.17	3.520	0.001
任务启动	50.14 ± 9.81	63.23 ± 15.92	4.456	<0.001
工作记忆	60.23 ± 13.71	68.33 ± 15.48	2.186	0.032
计划	51.00 ± 10.36	62.67 ± 15.35	4.014	<0.001
组织	42.36 ± 6.81	49.71 ± 9.66	3.917	<0.001
任务监控	49.18 ± 8.49	57.32 ± 11.91	2.959	0.004
总分	447.14 ± 60.31	526.55 ± 83.78	4.099	<0.001

2.4 不同 HbA1c 水平 T2DM 患者血浆 Nesfatin-1、CRP 和 IL-6 浓度 与 HbA1c ≤ 7% 组比较, HbA1c > 7% 组血浆 CRP、IL-6 及 Nesfatin-1 浓度均显著增高,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图1。

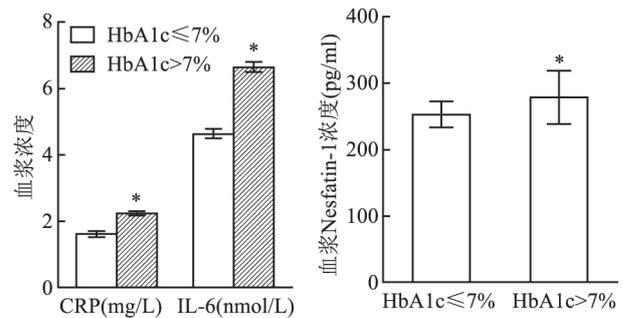


图1 不同 HbA1c 水平 T2DM 患者血浆 CRP、IL-6 及 Nesfatin-1 浓度

A: 血浆 CRP 和 IL-6 浓度; B: 血浆 Nesfatin-1 浓度; 与 HbA1c ≤ 7% 组比较: * $P < 0.05$

相关性分析结果表明,在 HbA1c ≤ 7% 组患者血浆 Nesfatin-1 浓度与 CRP 浓度 ($r = 0.039, P = 0.862$) 及 IL-6 浓度 ($r = 0.076, P = 0.738$) 之间的相关性无统计学意义。但是 HbA1c > 7% 组患者 Nesfatin-1 浓度则与 CRP 浓度 ($r = 0.570, P < 0.001$) 及 IL-6 浓度 ($r = 0.659, P < 0.001$) 呈正相关。

2.5 不同 Nesfatin-1 水平对 T2DM 患者执行功能的影响 以 T2DM 患者血浆 Nesfatin-1 浓度的第 50 百分位为界限,将 T2DM 患者分为低 Nesfatin-1 组 ($< 264.17 \text{ pg/ml}$) 和高 Nesfatin-1 组 ($\geq 264.17 \text{ pg/ml}$)

ml) 观察两组患者执行功能的差异。与低 Nesfatin-1 组比较,高 Nesfatin-1 组 T2DM 患者的执行功能得分呈上升趋势,并在行为管理指数、转换和抑制三项中的得分显著高于低 Nesfatin-1 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 不同 Nesfatin-1 水平对 T2DM 患者执行功能的影响($\bar{x} \pm s$)

执行功能	HbA1c $\leq 7\%$ 组 ($n=22$)	HbA1c $> 7\%$ 组 ($n=66$)	t/χ^2 值	P 值
行为管理指数	209.33 \pm 33.27	225.36 \pm 35.14	2.195	0.031
抑制	51.02 \pm 9.51	56.27 \pm 11.20	2.362	0.020
转换	54.05 \pm 10.71	58.76 \pm 10.73	2.060	0.042
情感控制	54.21 \pm 11.48	56.93 \pm 12.31	1.073	0.286
自我监控	50.05 \pm 11.06	53.4 \pm 10.29	1.473	0.144
元认知指数	281.91 \pm 64.53	296.11 \pm 53.71	1.124	0.264
任务启动	57.44 \pm 16.75	62.35 \pm 14.31	1.482	0.142
工作记忆	64.23 \pm 17.06	68.29 \pm 13.49	1.240	0.218
计划	57.19 \pm 15.00	62.20 \pm 14.93	1.271	0.120
组织	47.56 \pm 10.51	48.18 \pm 8.64	0.303	0.763
任务监控	55.49 \pm 11.83	55.08 \pm 11.62	0.160	0.873
总分	491.23 \pm 89.90	521.47 \pm 79.35	1.674	0.098

3 讨论

HbA1c 是临床判断 T2DM 患者病情和预后的重要指标^[7]。本研究中,与 HbA1c $\leq 7\%$ 组比较,HbA1c $> 7\%$ 组患者周围神经病变例数显著增加,血浆 TG、FPG、PPG 浓度明显增高,且 HbA1c 水平与 TC、FPG、PPG 浓度等指标间的相关性随 HbA1c 水平变化而改变。进一步证实 HbA1c 浓度在 T2DM 病情和预后预测中的重要地位。

认知功能损伤是糖尿病患者精神神经损伤的主要表现之一,具体表现为注意力、记忆力及执行功能等多项功能的损伤。本研究采用 BRIEF-A 量表评价 T2DM 患者的执行功能,结果表明,与 HbA1c $\leq 7\%$ 组比较,HbA1c $> 7\%$ 组患者各项执行功能得分明显升高,且随 HbA1c 水平发生改变,其与 BRIEF-A 总得分、抑制等项目中的得分之间的相关关系也发生变化。结合两组患者 HbA1c 水平与血糖血脂浓度之间相关性的变化,提示血糖长期处于高水平范围可能是导致 T2DM 患者执行功能损伤的重要原因之一,但是在 HbA1c 水平不同状态下执行功能损伤发生的机制可能存在差异。

吸烟是影响 T2DM 患者血糖控制及 HbA1c 水平的重要因素,且吸烟对执行功能的影响根据不同的疾病状态而有不同^[8]。本研究中,HbA1c $> 7\%$ 组患者吸烟例数增加,且吸烟的 T2DM 患者较非吸烟

患者抑制因子得分显著增高[吸烟 vs 非吸烟组:(57.76 \pm 12.07) vs (51.27 \pm 9.02), $t=2.870$, $P=0.005$]进一步证实吸烟是导致 T2DM 患者血糖控制不佳及执行功能损伤的危险因素,戒烟应作为 T2DM 基础治疗措施之一。

文献^[5]报道,T2DM 患者血浆 Nesfatin-1 浓度显著增高且与焦虑抑郁行为相关,本课题组前期研究^[9]证实其丰度改变参与大鼠焦虑抑郁样行为及糖脂代谢紊乱相关的学习记忆能力下降。本研究中,与 HbA1c $\leq 7\%$ 组比较,HbA1c $> 7\%$ 组 T2DM 患者血浆 Nesfatin-1 浓度显著增高;与低 Nesfatin-1 组比较,高 Nesfatin-1 组患者除任务监控因子外,其余各项执行功能模块得分均呈上升趋势,并且行为管理指数、转换和抑制因子得分显著升高。提示 Nesfatin-1 可能参与了糖尿病的进程,可能是导致 T2DM 患者执行功能损伤的主要原因。文献^[10]报道,口服降血糖药沙格列汀可显著影响 T2DM 患者血浆 Nesfatin-1 水平。本研究中 T2DM 患者均未服用沙格列汀,且血浆 Nesfatin-1 浓度为入院次晨空腹血标本检测。但本研究中共有 12 例患者服用同类药物西格列汀,低 Nesfatin-1 组和高 Nesfatin-1 组各 6 例,两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。若以有无服用西格列汀分组,则服用组和未服用组血浆 Nesfatin-1 浓度 [(263.73 \pm 27.21) vs (276.47 \pm 48.32)], $t=0.774$, $P=0.441$]差异无统计学意义($P > 0.05$)。考虑到本研究与文献中患者服用的具体药物及观察时间不同,DDP-4 抑制剂对血浆 Nesfatin-1 浓度的影响及机制有待更为深入的探索。

海马和前额叶皮层是参与认知行为调节的主要脑区。本课题组前期研究^[9,11]结果表明,Nesfatin-1 丰度参与调控大鼠神经精神行为的同时,伴发海马及前额叶皮层 BDNF 等蛋白的表达改变。然而,本研究中并未对不同 T2DM 患者海马和前额叶皮层的神经影像学进行观察与比较,这是本研究的不足,将在后续试验设计中完善。

炎症反应在代谢性疾病及其引发的精神神经损伤中发挥重要作用,其中 CRP 和 IL-6 的作用备受关注。IL-6 可通过干扰胰岛素信号转导通路中关键蛋白的表达诱导胰岛素抵抗^[12],CRP 则被证明与老年 T2DM 患者语义分类、执行功能及整体认知功能的下降密切相关,且这种相关性不受 HbA1c 水平调节^[13]。本研究中,与 HbA1c $\leq 7\%$ 组比较,HbA1c $> 7\%$ 组 T2DM 患者血浆 IL-6 及 CRP 浓度明显升高;相关性分析结果表明,HbA1c $> 7\%$ 组患者血浆 Nes-

fat-1 水平与 IL-6 及 CRP 浓度呈正相关,这与本课题组前期研究中的动物实验结果^[9,11,14]相一致。进一步证实 Nesfatin-1 及其相关的血浆 CRP 和 IL-6 浓度升高在高 HbA1c 水平 T2DM 患者的执行功能损伤中可能发挥重要作用。

综上所述,该研究样本量小,结果表明,糖脂代谢紊乱,尤其是 HbA1c 水平升高是 T2DM 患者认知功能障碍的重要危险因素。摄食抑制因子 Nesfatin-1 及其相关的血浆 CRP 和 IL-6 浓度升高参与了高 HbA1c 水平 T2DM 患者的执行功能损伤。

参考文献

- [1] Biessels G J, Strachan M W, Visseren F L, et al. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(3): 246-55.
- [2] 储小宏,丛安丽,吴邦庆,等. HbA1c 与 OGTT 在糖尿病诊断中的应用比较[J]. *安徽医科大学学报* 2011 46(9):982-3.
- [3] Geijselaers S L C, Sep S J S, Stehouwer C D A, et al. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 3(1):75-89.
- [4] Wu D, Yang M, Chen Y, et al. Hypothalamic nesfatin-1/NUCB2 knockdown augments hepatic gluconeogenesis that is correlated with inhibition of mTOR-STAT3 signaling pathway in rats[J]. *Diabetes* 2014 63(4): 1234-47.
- [5] Irannejad A, Ghajar A, Afarideh M, et al. Association of peripheral nesfatin-1 with early stage diabetic nephropathy[J]. *Pathophysiology*, 2017 24(1):17-22.
- [6] 杜巧新,钱英,王玉凤. 执行功能行为评定量表成人版自评问卷的信效度[J]. *中国心理卫生杂志* 2010 24(9):674-9.
- [7] O'Keeffe D T, Maraka S, Rizza R A. HbA1c in the evaluation of diabetes mellitus[J]. *JAMA* 2016 315(6):605-6.
- [8] Peng K, Chen G, Liu C, et al. Association between smoking and glycemic control in diabetic patients: results from the risk evaluation of cancers in Chinese diabetic individuals: a longitudinal (reaction) study[J]. *J Diabetes* 2018 10(5):408-18.
- [9] Chen Z, Xu Y Y, Wu R, et al. Impaired learning and memory in rats induced by a high-fat diet: involvement with the imbalance of Nesfatin-1 abundance and copine 6 expression[J]. *J Neuroendocrinol* 2017, 29(4):1-12.
- [10] Chen K, Zhuo T, Wang J, et al. Saxagliptin upregulates nesfatin-1 secretion and ameliorates insulin resistance and metabolic profiles in type 2 diabetes mellitus[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2018 16(7): 336-41.
- [11] Ge J F, Xu Y Y, Qin G, et al. Nesfatin-1, a potent anorexic agent, decreases exploration and induces anxiety-like behavior in rats without altering learning or memory [J]. *Brain Res*, 2015, 1629:171-81.
- [12] Rehman K, Akash M S H, Liaqat A, et al. Role of interleukin-6 in development of insulin resistance and type 2 diabetes mellitus [J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2017 27(3):229-36.
- [13] Akrivos J, Ravona-Springer R, Schmeidler J, et al. Glycemic control, inflammation, and cognitive function in older patients with type 2 diabetes[J]. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015 30(10):1093-100.
- [14] Ge J F, Xu Y Y, Qin G, et al. Depression-like behavior induced by nesfatin-1 in rats: involvement of increased immune activation and imbalance of synaptic vesicle proteins [J]. *Front Neurosci*, 2015 9: 429.

Nesfatin-1 involved in the implementation of functional impairment in patients with hyperglycated hemoglobin type 2 diabetes

Yu Yue^{1,2}, Wang Yanyan³, Chen Zheng¹, et al

(¹School of Pharmacy Anhui Medical University, Hefei 230032; ²Dept of Pharmacy,

³Dept of Endocrinology, The Fourth Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Objective To investigate the role of Nesfatin-1 in the impairment of executive ability in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients, and explore its relationship with glycated hemoglobin A1c (HbA1c) level. **Methods** Eighty-eight T2DM patients in the endocrinology department of the fourth affiliated hospital of Anhui Medical University were enrolled. Executive ability was assessed using Behavior Rating Inventory of Executive Function-Adult Version (BRIEF-A). Demographic information and biochemical parameters were taken from questionnaire and medical records. Fasting blood was collected in the morning, and the plasma concentrations of Nesfatin-1, C-reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6) were measured *via* enzyme-linked immunosorbent assay. The correlation between the plasma levels of HbA1c or Nesfatin-1 and the BRIEF-A score was analyzed *via* Pearson correlation test. **Results** Compared with that in the HbA1c \leq 7% group, the frequencies of smoking and diabetic peripheral neuropathy cases, and serum concentrations of triglyceride (TG), fasting plasma glucose (FPG), post-prandial

网络出版时间: 2019-12-2 13:43 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.r.20191126.1716.027.html>

Salter 骨盆截骨术对发育性髋关节脱位的效果研究

汪楠 陈文建 孙军

摘要 目的 分析 Salter 骨盆截骨术对发育性髋关节脱位 (DDH) 的效果。方法 选取因 DDH 就诊并接受 Salter 骨盆截骨术的患儿作为研究对象, 分别测量患儿术前、术后 6 周、术后 1 年、术后 2 年和末次随访的髋臼指数 (AI) 以及患儿术后 6 周、术后 1 年、术后 2 年和末次随访的中心边缘角 (CEA), 分别用 McKay 和 Severin 分级标准进行优良率分析。根据 Severin 分级结果, 运用 SPSS 22.0 进行两独立样本 *t* 检验和二分 Logistic 回归分析, 比较不同组别的指标差异, 并探索其影响因素。结果 AI 术后 6 周改善幅度均最大, AI 术后 1 年改善了 20.53°, CEA 术后 6 周至术后 1 年改善了 3.86°。根据 McKay 评价标准, 术后优良率为 97.10%。根据 Severin 分级标准, 优良率为 94.20%。优良组术后 6 周、术后 1 年和末次随访的 AI、CEA 均优于中差组。性别、手术年龄、左右髋均非治疗效果的影响因素。结论 Salter 骨盆截骨术对发育性髋关节脱位的疗效显著。

关键词 Salter 骨盆截骨术; 发育性髋关节脱位; 髋臼指数; 中心边缘角

中图分类号 R 726.8

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)12-1971-04

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.12.027

发育性髋关节脱位 (developmental dysplasia of the hip, DDH) 是小儿最常见的发育性畸形之一, 发病率约为 1.3%^[1]。Salter 骨盆截骨术是 Salter^[2-3] 于 1961 年提出的治疗小儿 DDH 的手术方法, 通过旋转截骨远端进而改变髋臼方向, 在髋臼的结构和容积保持不变的前提下, 增加股骨头前外缘的包容, 使股骨头与髋臼再次良好包容与结合, 能够有效纠正患儿髋关节发育不良, 降低股骨头坏死率。Salter 骨盆截骨术已成为目前治疗发育性髋关节脱位的常见术式, 但部分学者^[4-5] 则认为 Salter 手术步骤繁琐、内容复杂, 容易发生股骨髋臼碰撞、不能改变髋臼等。因此, 客观评价 Salter 骨盆截骨术对发育性髋关节脱位的效果的临床治疗具有重要意义。现选取因 DDH 就诊并接受 Salter 骨盆截骨术的 112 例患儿 138 髋作为研究对象, 报道如下。

2019-07-15 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号: 1808085MH288); 安徽省科技攻关项目 (编号: 1501041159)

作者单位: 安徽医科大学附属省儿童医院, 合肥 230041

作者简介: 汪楠, 男, 硕士研究生;

孙军, 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: sjun1965@outlook.com

glucose (PPG), CRP, IL-6 and Nesfatin-1 were all increased in the HbA1c > 7% group ($P < 0.05$). In the BRIEF-A rating scale, the scores of inhibition, shift, emotional control, self-monitor, initiation, working memory, plan/organization, organization of materials and task monitor factors, behavioral regulation and metacognition index, and the BRIEF-A total score were also increased in the HbA1c > 7% group ($P < 0.05$). Results of Pearson correlation test showed that the plasma HbA1c level was positively correlated with the concentrations of total cholesterol (TC) ($r = 0.496, P = 0.019$) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($r = 0.492, P = 0.020$) in HbA1c $\leq 7\%$ group; Plasma HbA1c level was positively correlated with FPG ($r = 0.341, P = 0.005$) and PPG ($r = 0.296, P = 0.020$), and plasma Nesfatin-1 concentrations was positively correlated with concentration of CRP ($r = 0.570, P < 0.01$) and IL-6 ($r = 0.659, P < 0.001$) in HbA1c > 7% group. Furthermore, grouped by the 50th percentile of plasma Nesfatin-1 concentration, the scores of behavioral regulation index, inhibition, and shift in the high plasma Nesfatin-1 concentration group were significantly higher than that of the low plasma Nesfatin-1 concentration group ($P < 0.05$). **Conclusion** The increased plasma Nesfatin-1 concentration and its related elevation of plasma CRP and IL-6 concentrations may play an important role in the impairment of executive ability in T2DM patients.

Key words type 2 diabetes mellitus; glycated hemoglobin A1c; Nesfatin-1; C-reactive protein; interleukin-6; executive ability