

· 论著 ·

Endocan 与糖尿病周围神经病变的相关性研究

吕亚亚¹ 魏素虹¹ 安思芹¹ 何启娟² 李永红³ 刘菊香¹ 刘静¹ 权金星¹

¹甘肃省人民医院内分泌科, 甘肃省内分泌代谢病重点实验室, 兰州 730000; ²甘肃省人民医院体检中心, 兰州 730000; ³甘肃省人民医院临床检验中心, 兰州 730000

通信作者: 权金星, Email: quanxt@sina.com

【摘要】 目的 探讨血清 endocan 水平与糖尿病周围神经病变(DPN)的相关性。**方法** 选取 2015 年 4 月至 2015 年 11 月在甘肃省人民医院内分泌科住院的 2 型糖尿病(T2DM)患者 67 例, 分为 DPN 组(25 例)和单纯 T2DM 组(42 例), 同期性别、年龄匹配的 28 名健康志愿者作为正常对照组(NC 组)。采用 ELISA 法测定血清 endocan 水平, 同时测定其他代谢指标。应用 Pearson 相关分析、logistic 回归及受试者工作特征(ROC)曲线分析 endocan 与 DPN 的相关性。**结果** 与 NC 组相比, DPN 组及单纯 T2DM 组血清 endocan 水平明显升高($F=24.26, P<0.05$), 且与单纯 T2DM 组相比, DPN 组血清 endocan 水平显著升高($t=5.668, P<0.05$)。Endocan 与病程、年龄呈正相关($r=0.438, 0.394, P$ 均 <0.05)。Endocan、吸烟、年龄是 DPN 的危险因素($OR=1.692, 9.880, 1.093, 95\% CI: 1.279 \sim 2.237, 2.039 \sim 47.878, 1.024 \sim 1.168, P$ 均 <0.05)。ROC 分析结果显示, endocan 曲线下面积为 0.824(95% $CI: 0.727 \sim 0.921, P=0.000$)。**结论** Endocan 与 DPN 相关, 可能是 DPN 的一种新的生物学标志物。

【关键词】 Endocan; 糖尿病周围神经病变; 2 型糖尿病

基金项目: 国家自然科学基金(81260136, 81860091)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.002

The correlation between endocan and diabetic peripheral neuropathy Lyu Yaya¹, Wei Suhong¹, An Siqin¹, He Qijuan², Li Yonghong³, Liu Juxiang¹, Liu Jing¹, Quan Jinxing¹. ¹Department of Endocrinology, Key Laboratory of Metabolic Diseases, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China; ²Department of Physical Examination Center, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China; ³Department of Clinical Laboratory, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China

Corresponding author: Quan Jinxing, Email: quanxt@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum endocan level and risk of diabetic peripheral neuropathy(DPN). **Methods** A total of 67 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were recruited from the Department of Endocrinology in Gansu Provincial Hospital From April 2015 to November 2015. All patients were divided into DPN group ($n=25$) and simple T2DM group ($n=42$). Meanwhile, gender and age matched healthy subjects were included as the normal control group (NC group, $n=28$). Serum endocan was measured by ELISA, and other metabolic parameters were also tested. Pearson correlation analysis, logistic regression analysis and area of receiver operator characteristic (ROC) curve analysis were used to analyze the correlation between endocan level and DPN risk. **Results** Compared with NC group, the serum level of endocan was significantly increased in simple T2DM group and DPN group ($F=24.26, P<0.05$). In addition, compared with simple T2DM group, the serum level of endocan in DPN group was markedly higher ($t=5.668, P<0.05$). Endocan was positively correlated with the course of disease and age($r=0.438, 0.394, P$ all <0.05). Endocan level, smoking and age were the independent risk factors for DPN($OR=1.692, 9.880, 1.093, 95\% CI: 1.279-2.237, 2.039-47.878, 1.024-1.168, P$ all <0.05). The results of the ROC analysis revealed that the area under ROC curve was 0.824 (95% $CI: 0.727-0.921, P=0.000$). **Conclusion** Serum level of endocan is related to DPN, and it may

be used as a novel biomarker for DPN.

【Key words】 Endocan; Diabetic peripheral neuropathy; Type 2 diabetes mellitus

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81260136, 81860091)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.002

糖尿病周围神经病变(DPN)作为糖尿病最常见的慢性并发症之一,是2型糖尿病(T2DM)患者致死、致残的主要原因^[1]。目前,DPN的发病机制尚不完全清楚,研究表明,微血管及内皮细胞功能障碍在DPN中发挥了重要作用^[2-4]。Endocan是一种可溶性的硫酸皮肤素蛋白聚糖,表达于内皮细胞。现有的研究表明,endocan与肿瘤、新生血管的生成、炎性反应、内皮细胞功能障碍等密切相关^[5]。研究发现,endocan在糖尿病增殖性视网膜病变中过度表达^[6]。因此,为了进一步明确endocan在内皮细胞功能障碍性疾病中的调节作用,有必要对T2DM血管并发症进行进一步的研究。本研究通过检测DPN患者血清endocan水平,探讨DPN与endocan之间的相关性,以期发现DPN的病理发生机制,为今后进一步研究和防治DPN提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集2015年4月至11月在甘肃省人民医院内分泌科住院的T2DM患者67例,其中男36例,女31例,年龄30~70岁,并详细记录临床资料。根据有无周围神经病变分为DPN组25例(男14例,女11例),年龄(56 ± 11)岁,单纯T2DM组42例(男22例,女20例),年龄(48 ± 10)岁。选取同期甘肃省人民医院体检中心性别、年龄匹配的健康对照28名(男16名,女12名)作为正常对照组,年龄(52 ± 10)岁。

T2DM的诊断根据WHO 1999年糖尿病诊断及分类标准^[7]。DPN的诊断采用中国T2DM防治指南(2013版)中的DPN诊断依据^[8],并结合振动感觉阈值(VPT)检测结果及糖尿病神经病变症状(DNS)评分^[9]。所有患者均进行DNS评分:麻木、针刺感、下肢疼痛、走路不稳4个临床症状,每个记1分,最小值为0分,最高值是4分, ≥ 1 为异常^[10]。并结合感觉定量检查仪(美国生产的Bio-Thesiometer)测量VPT,判断标准:VPT 0~15 V为振动觉正常;VPT > 15 V为振动觉异常^[11]。

排除标准:排除1型糖尿病以及其他特殊类型糖尿病、糖尿病急性并发症(如酮症酸中毒及高血糖高渗状态)、肝肾疾病、高血压、冠心病、肿瘤性疾

病、骨代谢相关疾病、其他内分泌系统疾病以及其他疾病所导致的神经病变(如颈椎、腰椎病变、格林-巴利综合征等);所有受试者经颈动脉超声检查排除颈动脉内膜中层厚度(CIMT) ≥ 0.9 mm或有斑块者,经眼底检查排除合并有糖尿病视网膜病变者;所有患者入院前3个月内均未使用过阿司匹林、抗氧化剂、骨化三醇以及可能导致周围神经损害的药物或毒物等。本次研究受甘肃省人民医院伦理委员会的批准,所有入选的受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料的采集 对所有入选患者均详细询问病史,记录受试者性别、年龄、家族史、吸烟史、饮酒史及DPN症状等。测量血压、心率、身高、体重,计算体重指数 = 体重/身高² (kg/m^2)。

1.2.2 临床指标测定 所有研究对象均于禁食8 h后次日清晨抽取外周静脉血,采用全自动生化分析仪测定甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、空腹胰岛素(FINS)、空腹血糖;采用半自动糖化血红蛋白仪离子交换层析法测定HbA1c;采用免疫比浊法测定超敏C反应蛋白(hs-CRP)。计算稳态模型评估-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = $\text{FINS}(\mu\text{U}/\text{L}) \times \text{空腹血糖}(\text{mmol}/\text{L})/22.54$ 。

1.2.3 血清 endocan 的测定 分别抽取各组受试者禁食8 h后外周静脉血,立即离心分离血清并分装冻存于 -80°C 。标本收齐后,ELISA法测定endocan(美国Aviscera生物科学公司)水平,所有标本进行同批检测,并严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 统计学处理 试验数据的处理采用SPSS 19.0统计软件,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间两两比较采用LSD-t和Dunnett-t检验,计数资料采用 χ^2 检验,endocan与其他指标的相关性分析采用Pearson相关分析,二元logistic回归模型对DPN的危险因素进行分析,应用受试者工作特征(ROC)曲线预测endocan对DPN的诊断价值,通过作图选择最佳截断点,并计算曲线下面积(AUC),用以评价诊断效果。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组间一般生化指标的比较 3 组间性别相匹配,年龄无统计学意义($P > 0.05$)。与正常对照组相比,单纯 T2DM 组收缩压及舒张压降低(P 均 < 0.05),LDL-C 水平升高($P < 0.05$)。DPN 组及单纯 T2DM 组体重指数、CIMT、甘油三酯、空腹血糖、HbA1c、HOMA-IR 明显高于正常对照组(P 均 < 0.05),HDL-C 水平显著低于正常对照组($P < 0.05$)。与正常对照组相比,DPN 组总胆固醇水平明显降低($P < 0.05$)。与单纯 T2DM 组相比,DPN 组收缩压、舒张压较高,病程较长(P 均 < 0.05),总胆固醇、LDL-C 水平降低(P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 3 组间血清 endocan 水平的比较 DPN 组及单纯 T2DM 组血清 endocan 水平明显高于正常对照组(P 均 < 0.05),且与单纯 T2DM 组相比,DPN 组血清 endocan 水平显著升高($t = 5.668, P < 0.05$),见表 1。

2.3 Endocan 与各指标的相关性分析 Pearson 相关分析显示, endocan 与病程、年龄呈正相关(P 均 < 0.05),与收缩压、舒张压、体重指数、CIMT、

总胆固醇、甘油三酯、LDL-C、HDL-C、空腹血糖、HbA1c、HOMA-IR、hs-CRP 无相关性(表 2)。

2.4 DPN 相关因素的 logistic 回归分析 在 T2DM 中,以 DPN 为因变量(Y),性别、年龄、病程、吸烟史、饮酒史、收缩压、舒张压、空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇、LDL-C、HDL-C、HbA1c、体重指数、HOMA-IR、hs-CRP、CIMT、endocan 为自变量(X),进行二元 logistic 回归分析,结果显示, endocan、吸烟、年龄是 DPN 的独立危险因素(表 3)。

2.5 Endocan 的 ROC 分析 选截断点为 0.566 (95% CI: 0.727 ~ 0.921),灵敏性为 88%,特异性为 69%。AUC 为 0.824, $P = 0.000$ (图 1)。

3 讨论

DPN 已对人类健康造成严重影响,其主要的病理生理基础是糖代谢异常和微循环障碍,目前认为 DPN 的发生可能与氧化应激、高血糖导致的代谢紊乱、血管内皮细胞受损、免疫损伤等因素密切相关^[12]。相关研究表明,内皮细胞功能障碍导致的神

表 1 3 组间临床指标及血清 endocan 水平的比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$, $M(Q25, Q75)$]

组别	例数(男/女)	年龄(岁)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	吸烟[n(%)]	饮酒[n(%)]
NC 组	28(16/12)	51.93 ± 9.63	121.14 ± 9.91	75.96 ± 6.93	4(14.3%)	3(10.7%)
单纯 T2DM 组	42(22/20)	47.98 ± 9.79	115.14 ± 12.08 ^a	72.29 ± 7.74 ^a	13(31.0%)	9(21.4%)
DPN 组	25(14/11)	56.28 ± 10.52	124.24 ± 13.84 ^b	77.40 ± 7.66 ^b	8(32.0%)	5(20.0%)
F/χ^2 值	0.30	5.68	4.97	4.21	3.42	1.89
P 值	0.862	0.115	0.009	0.018	0.181	0.390
组别	BMI(kg/m ²)	IMT(mm)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
NC 组	22.97 ± 2.01	0.68 ± 0.09	4.65 ± 0.57	1.15 ± 0.39	1.36 ± 0.24	2.74 ± 0.49
单纯 T2DM 组	24.33 ± 3.15 ^a	0.73 ± 0.10 ^a	4.77 ± 0.92	2.17 ± 1.23 ^a	1.16 ± 0.25 ^a	3.25 ± 0.84 ^a
DPN 组	24.86 ± 3.95 ^a	0.73 ± 0.12 ^a	4.24 ± 0.96 ^{ab}	1.96 ± 1.62 ^a	1.14 ± 0.26 ^a	2.71 ± 0.87 ^b
F 值	2.72	2.75	3.27	6.45	7.16	5.48
P 值	0.029	0.029	0.043	0.002	0.001	0.006
组别	病程(年)	FBG(mmol/L)	HbA1c(%)	HOMA-IR	hs-CRP(mg/dl)	Endocan(μg/L)
NC 组	3.45 ± 3.68	4.94 ± 0.48	4.81 ± 0.44	1.08 ± 0.54	0.90(0.60, 2.25)	0.68 ± 0.24
单纯 T2DM 组	9.04 ± 8.29 ^b	9.82 ± 3.69 ^a	9.70 ± 2.87 ^a	3.09 ± 1.95 ^a	1.10(0.57, 2.40)	0.89 ± 0.28 ^a
DPN 组		9.67 ± 3.58 ^a	9.00 ± 2.68 ^a	4.02 ± 3.09 ^a	1.40(1.00, 2.70)	1.22 ± 0.34 ^{ab}
F 值	22.86	24.20	38.30	14.34	0.70	24.26
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.500	0.000

注:NC:正常对照组;T2DM:2 型糖尿病;DPN:糖尿病周围神经病变;BMI:体重指数;CIMT:颈动脉内中膜厚度;SBP:收缩压;DBP:舒张压;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;FBG:空腹血糖;hs-CRP:超敏 C 反应蛋白;与 NC 组相比,^a $P < 0.05$;与单纯 T2DM 组相比,^b $P < 0.05$;1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 Endocan 与各指标的相关性

统计值	年龄	病程	BMI	CIMT	TC	TG	HDL-C	LDL-C	HbA1c	FBG	hs-CRP	HOMA-IR
r 值	0.394	0.438	0.135	0.162	0.086	0.131	-0.046	0.102	0.091	0.002	0.062	0.034
P 值	0.000	0.000	0.420	0.226	0.200	0.214	0.400	0.090	0.386	0.596	0.662	0.746

注:BMI:体重指数;CIMT:颈动脉内中膜厚度;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HOMA-IR:稳态模型评估-胰岛素抵抗指数;FBG:空腹血糖;hs-CRP:超敏 C 反应蛋白

表 3 各指标与 DPN 的 logistic 回归分析

指标	B	SE	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.089	0.034	0.008	1.093	1.024 ~ 1.168
吸烟	2.290	0.805	0.004	9.880	2.039 ~ 47.878
endocan	0.526	0.143	0.000	1.692	1.279 ~ 2.237

注:DPN:糖尿病周围神经病变

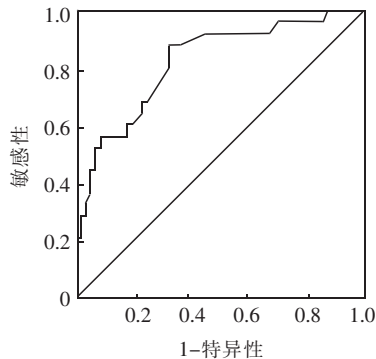


图 1 Endocan 与 2 型糖尿病周围神经病变关系的受试者工作特征曲线

Endocan 是在炎症因子调节下,内皮细胞分泌的一种可溶性的硫酸皮肤素蛋白聚糖(DSPG)。相关研究表明,endocan通过血管内皮细胞抑制白细胞的黏附和迁移,与炎症因子如hs-CRP及正五聚体蛋白-3(PTX-3)等密切相关^[13]。另一方面,endocan与高血压、T2DM 及动脉粥样硬化等内皮细胞功能障碍性疾病密切相关^[14-16]。因此,endocan可能是内皮细胞功能障碍的一种生物学标志物。Lv 等^[17]研究显示,T2DM 亚临床动脉粥样硬化患者血清endocan水平较单纯 T2DM 组及健康对照组明显升高,且与 CIMT呈正相关,表明endocan可能是预测 T2DM 亚临床动脉粥样硬化风险的一种重要的生物学标志物。

本研究发现,与正常对照组相比,DPN 组及单纯 T2DM 组血清endocan水平均明显升高,且 DPN 组血清endocan水平较单纯 T2DM 组显著升高,表明endocan可能与 T2DM 及 DPN 有关。相关分析显示,endocan与年龄、病程呈正相关,并且在校正了性别、吸烟、饮酒、年龄、病程、体重指数、空腹血糖、HOMA-IR、HbA1c 及血脂等因素后,进一步用二元 logistic回归对 DPN 的危险因素进行分析,结果显示endocan水平升高是 DPN 的危险因素,表明endocan与 DPN 有关,endocan水平升高可能是 DPN 的致病因素。与对照组及单纯 T2DM 组相比,DPN 组总胆固醇、甘油三酯、LDL-C水平均降低,可能与长期口服降脂药物的干预有关。

Endocan 对细胞增殖和白细胞、可溶性的细胞间黏附分子-1、血管细胞黏附分子-1的黏附及迁移具有重要的调节作用,同时,endocan 与血管内皮细胞受损有关。本研究中 DPN 患者endocan呈高表

达,可能反映了与血管生成相关的内皮细胞损伤及功能障碍。虽然 DPN 与内皮细胞功能障碍的相关性机制未完全清楚,可能是由氧化应激引起的血管内皮细胞损伤、激活和功能障碍,导致微血管壁基膜增厚、内皮细胞肿胀变性、糖蛋白沉积、管腔狭窄以及血管阻力增加,造成神经低灌注和神经内膜缺氧,进而发生神经变性、坏死,引起 DPN。但具体的分子机制需要进一步体内、外研究阐明。

本研究中,ROC 中 AUC 为 0.824,其灵敏性为 88%,特异性为 69%,提示用endocan诊断 DPN 有一定的准确性,具有一定的临床应用价值。

综上所述,DPN 的发生可能与endocan水平的升高有关,并且endocan与 DPN 呈独立正相关,但需要更进一步的研究来探讨endocan在 DPN 发病中的分子机制,为 DPN 的诊断及治疗提供理论依据。

本研究的不足之处是hs-CRP、血压、血脂、血糖都是 DPN 的影响因素,虽然它们在临床上有显著差异,但似乎没有统计学上的差异。本研究中没有显示出血清endocan水平与hs-CRP、血压、血脂、血糖等的相关性。此外,本研究的样本量较少,而且仅为横断面研究,不能确定因果关系,因此,有必要对 T2DM 患者的血管并发症进行进一步的前瞻性研究。

参 考 文 献

- [1] Kasalová Z, Prázný M, Skřha J. Relationship between peripheral diabetic neuropathy and microvascular reactivity in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus--neuropathy and microcirculation in diabetes[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2006, 114(2):52-57. DOI:10.1055/s-2006-923895.
- [2] Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD, et al. Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy[J]. Diabetologia, 1993, 36(5):454-459.
- [3] Newrick PG, Wilson AJ, Jakubowski J, et al. Sural nerve oxygen tension in diabetes[J]. Br Med J (Clin Res Ed), 1986, 293(6554):1053-1054.
- [4] Ram Z, Sadeh M, Walden R, et al. Vascular insufficiency quantitatively aggravates diabetic neuropathy[J]. Arch Neurol, 1991, 48(12):1239-1242.
- [5] 赵蓉,董士民,杜立建. endocan 的研究进展[J]. 山东医药, 2013, 53(45):87-89. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2013.45.036.
- [6] Abu El-Asrar AM, Nawaz MI, De Hertogh G, et al. The angiogenic biomarker endocan is upregulated in proliferative diabetic retinopathy and correlates with vascular endothelial growth factor[J]. Curr Eye Res, 2015, 40(3):321-331. DOI:10.3109/02713683.2014.921312.

(下转第 159 页)

参 考 文 献

- [1] Al-Daghri NM, Alokail MS, Rahman S, et al. Habitual physical activity is associated with circulating irisin in healthy controls but not in subjects with diabetes mellitus type 2 [J]. *Eur J Clin Invest*, 2015, 45 (8): 775-781. DOI: 10. 1111/eci. 12468.
- [2] García-Fontana B, Reyes-García R, Morales-Santana S, et al. Relationship between myostatin and irisin in type 2 diabetes mellitus: a compensatory mechanism to an unfavourable metabolic state? [J]. *Endocrine*, 2016, 52 (1): 54-62. DOI: 10. 1007/s12020-015-0758-8.
- [3] Huh JH, Ahn SV, Choi JH, et al. High serum irisin level as an independent predictor of diabetes mellitus: a longitudinal population-based study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (23): e3742. DOI: 10. 1097/MD. 0000000000003742.
- [4] Sesti G, Andreozzi F, Fiorentino TV, et al. High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of nondiabetic adult subjects [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51 (5): 705-713. DOI: 10. 1007/s00592-014-0576-0.
- [5] Petta S, Valenti L, Svegliati-Baroni G, et al. Fibronectin type III domain-containing protein 5 rs3480 A > G polymorphism, irisin, and liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102 (8): 2660-2669. DOI: 10. 1210/jc. 2017-00056.
- [6] 汪晶华, 迟雁青, 杨新军, 等. 血清 Irisin 及其基因多态性与糖尿病肾病患者微血管病变的相关性 [J]. *解放军医药杂志*, 2018, 30 (4): 51-53. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-140X. 2018. 04. 013.
- [7] 寿晓玲, 任爱华, 朱利月, 等. irisin 基因多态性对中青年高血压患者靶器官功能损害的影响 [J]. *中华全科医学*, 2018, 16 (5): 777-780. DOI: 10. 16766/j. cnki. issn. 1674-4152. 000212.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 30 (8): 447-498. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-6187. 2014. 08. 027.
- [9] Wang C, Wang L, Liu J, et al. Irisin modulates the association of interleukin-17A with the presence of non-proliferative diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Endocrine*, 2016, 53 (2): 459-464. DOI: 10. 1007/s12020-016-0905-x.
- [10] 李白洁, 范志宏, 丁明辉, 等. 血清鸢尾素与 2 型糖尿病颈动脉粥样硬化的相关研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 9 (8): 499-503. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1674-5809. 2017. 08. 007.
- [11] Lu J, Xiang G, Liu M, et al. Irisin protects against endothelial injury and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-null diabetic mice [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243 (2): 438-448. DOI: 10. 1016/j. atherosclerosis. 2015. 10. 020.
- [12] Staiger H, Böhm A, Scheler M, et al. Common genetic variation in the human FNDC5 locus, encoding the novel muscle-derived 'browning' factor irisin, determines insulin sensitivity [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (4): e61903. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0061903.
- [13] Tanisawa K, Taniguchi H, Sun X, et al. Common single nucleotide polymorphisms in the FNDC5 gene are associated with glucose metabolism but do not affect serum irisin levels in Japanese men with low fitness levels [J]. *Metabolism*, 2014, 63 (4): 574-583. DOI: 10. 1016/j. metabol. 2014. 01. 005.

(收稿日期: 2018-11-27)

(本文编辑: 刘欣)

(上接第 154 页)

- [7] Consultation WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. 1999.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版). *中华内分泌代谢杂志*, 30 (10): 893-942. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1000-6699. 2014. 10. 020.
- [9] 沈娟, 曾辉, 李连喜, 等. 振动感觉阈值 (VPT) 在糖尿病周围神经病变 (DPN) 中的诊断价值 [J]. *复旦学报 (医学版)*, 2013, 40 (01): 31-37. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-8467. 2013. 01. 007.
- [10] Meijer JW, Bosma E, Lefrandt JD, et al. Clinical diagnosis of diabetic polyneuropathy with the diabetic neuropathy symptom and diabetic neuropathy examination scores [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26 (3): 697-701.
- [11] Young MJ, Breddy JL, Veves A, et al. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study [J]. *Diabetes Care*, 1994, 17 (6): 557-560.
- [12] 李廷尉. 糖尿病周围神经病变的发病机制及诊治研究进展 [J]. *右江医学*, 2015, 43 (3): 369-372. DOI: 10. 3969/j. issn. 1003-1383. 2015. 03. 026.
- [13] Yilmaz MI, Siritopol D, Saglam M, et al. Plasma endocan levels associate with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2014, 86 (6): 1213-1220. DOI: 10. 1038/ki. 2014. 227.
- [14] Balta S, Mikhailidis DP, Demirkol S, et al. Endocan—a novel inflammatory indicator in newly diagnosed patients with hypertension: a pilot study [J]. *Angiology*, 2014, 65 (9): 773-777. DOI: 10. 1177/0003319713513492.
- [15] Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, et al. Endocan: a new biomarker associated with inflammation in type 2 diabetes mellitus? [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2015, 31 (5): 479-480. DOI: 10. 1002/dmrr. 2639.
- [16] Wayne TF Jr. Endocan in hypertension and cardiovascular disease [J]. *Angiology*, 2014, 65 (9): 757-759. DOI: 10. 1177/0003319713514478.
- [17] Lv Y, Zhang Y, Shi W, et al. The association between endocan levels and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Am J Med Sci*, 2017, 353 (5): 433-438. DOI: 10. 1016/j. amjms. 2017. 02. 004.

(收稿日期: 2018-12-16)

(本文编辑: 刘欣)