

· 论著 ·

2 型糖尿病患者 FNDC5 基因多态性与颈动脉粥样硬化相关性研究

潘娟¹ 陈霞²¹延安市人民医院老年病科 716000; ²延安市人民医院内分泌科 716000

通信作者:陈霞, Email: 981809026@163.com

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者含Ⅲ型纤连蛋白域蛋白 5(FNDC5)基因多态性与颈动脉粥样硬化(CAS)的关系。**方法** 选择 2017 年 1 月至 2018 年 7 月在延安市人民医院老年病科治疗的 358 例 T2DM 患者(T2DM 组),根据颈动脉超声检查结果分为无 CAS 组和 CAS 组,另选择同期 200 名健康体检者作为对照组。采用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱法检测所有研究对象 FNDC5 基因 rs16835198、rs3480 和 rs1570569 位点基因型。**结果** 与对照组相比, T2DM 组 rs16835198、rs3480 及 rs1570569 基因型和等位基因分布频率差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.279 \sim 2.582$, P 均 > 0.05)。与无 CAS 组相比, CAS 组在 rs16835198 位点 GG 基因型和 G 等位基因分布频率均显著升高($\chi^2 = 14.129$, $P = 0.001$; $\chi^2 = 14.177$, $P = 0.000$), 在 rs1570569 位点 T 等位基因分布频率显著升高($\chi^2 = 4.423$, $P = 0.035$)。Logistic 多因素回归分析结果显示, FNDC5 基因 rs16835198 位点 G 等位基因是 T2DM 患者发生 CAS 的危险因素($OR = 1.786$, 95% $CI: 1.136 \sim 2.809$, $P = 0.001$)。**结论** T2DM 患者 FNDC5 基因 rs16835198 位点多态性可能与 CAS 易感性相关。

【关键词】 含Ⅲ型纤连蛋白域蛋白 5; Irisin; 颈动脉粥样硬化; 2 型糖尿病; 基因多态性

基金项目: 陕西省卫计委科技计划(2016D065)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.003

Association between FNDC5 gene polymorphism and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus

Pan Juan¹, Chen Xia². ¹Department of Geriatrics, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, China; ²Department of Endocrinology, Yan'an People's Hospital, Yan'an 716000, China

Corresponding author: Chen Xia, Email: 981809026@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5) gene polymorphism and carotid atherosclerosis (CAS) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 358 patients with T2DM who were hospitalized in the Department of Geriatrics in Yan'an People's Hospital from January 2017 to July 2018 were recruited in this study (T2DM group). These patients were divided into non-CAS group and CAS group according to the results of carotid ultrasonography. Meanwhile, 200 healthy volunteers were selected as control group. Genotype was determined by matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry for the rs16835198, rs3480 and rs1570569 polymorphism of FNDC5 gene in all subjects. **Results** Compared with control group, there was no significant difference in genotype and allele frequencies of rs16835198, rs3480 and rs1570569 in T2DM group ($\chi^2 = 0.279 \sim 2.582$, all $P > 0.05$). The GG genotype and G allele frequencies of rs16835198 in CAS group were significantly higher than those in non-CAS group ($\chi^2 = 14.129$, $P = 0.001$; $\chi^2 = 14.177$, $P = 0.000$). The T allele frequency of rs1570569 in CAS group was also significantly higher than that in non-CAS group ($\chi^2 = 4.423$, $P = 0.035$). The results of logistic regression analysis showed that G allele of rs16835198 was risk factor for CAS in patients with T2DM ($OR = 1.786$, 95% $CI: 1.136 \sim 2.809$, $P = 0.001$). **Conclusion** The rs16835198 polymorphism of FNDC5 gene may be related to the susceptibility of CAS for patients with T2DM.

【Key words】 Fibronectin type III domain-containing protein 5; Irisin; Carotid atherosclerosis; Type 2 diabetes mellitus; Gene polymorphism

Fund program: Science & Technology Plan of Shanxi Provincial Health and Family Planning Commission (2016D065)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2019.03.003

颈动脉粥样硬化(CAS)已成为2型糖尿病(T2DM)患者最常见的致残、致死原因之一。Irisin是近年来新发现的肌肉因子,由含Ⅲ型纤连蛋白域蛋白5(FNDC5)经剪切修饰产生,可显著增加肌肉和脂肪组织对胰岛素的敏感性,与糖尿病的发生和发展密切相关,机体irisin表达水平异常可能是T2DM患者发生微血管和大血管并发症的重要机制之一^[1-4]。研究发现,FNDC5基因存在多个单核苷酸多态性(SNP)位点与机体irisin表达水平相关,且与多种疾病临床易感性相关^[5-7]。本研究拟通过比较对照组和T2DM患者,以及有、无CAS的T2DM患者之间FNDC5基因rs16835198、rs3480和rs1570569位点基因型和等位基因分布频率的差异,探讨FNDC5基因多态性与T2DM及CAS的相关性,为临床提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2017年1月至2018年7月在延安市人民医院老年病科住院治疗的T2DM患者。入组标准:年龄18~80岁;T2DM诊断符合2013年中华医学会糖尿病学分会指定的《中国T2DM防治指南》^[8],且糖尿病病程>5年;临床资料完整。排除标准:1型糖尿病患者;合并严重肝、肾疾病、恶性肿瘤、内分泌系统疾病、血液系统疾病、风湿免疫系统疾病、感染性疾病等疾病;妊娠期女性。本研究纳入T2DM患者共358例,包括男211例,女147例,平均年龄(55.7 ± 9.6)岁。另外,随机选择同期在延安市人民医院体检的200名非糖尿病且经颈动脉超声检查正常的健康体检者作为对照组,其中包括男115名,女85名,平均年龄(56.5 ± 8.3)岁。本研究通过延安市人民医院伦理委员会审核批准,所有入组成员均充分知情同意。

1.2 方法

1.2.1 颈动脉超声检查 患者取仰卧位,应用Aplio 500彩色多普勒超声仪(日本东芝公司)检测颈总动脉分叉处,及分叉处远端和近端各1~1.5 cm处的颈动脉内膜中层厚度(CIMT)值,取左右两侧CIMT最大值作分析用。参考2010年中国高血压防治指南,将CIMT ≥ 1 mm或颈动脉斑块形成诊断为CAS,并以此将T2DM组患者分为无CAS组和CAS组。

1.2.2 基因多态性检测 (1)基因组DNA提取:采集清晨空腹外周静脉血3 ml,采用DNA提取试剂盒(天根生化科技有限公司,北京)提取全血基因组DNA。(2)SNP选择:根据Hapmap计划数据库中国汉族人群基因型数据结果,按照 $r^2 \geq 0.8$,最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF) > 0.05的标准,选取rs16835198、rs3480和rs1570569 3个标签SNP位点,可覆盖FNDC5基因全部MAF > 0.05的常见SNP。(3)PCR扩增:上、下游引物均由上海生工生物技术有限公司合成,严格按照PCR操作流程进行。(4)纯化和延伸:采用Shrimp碱性磷酸酶去除PCR反应体系中剩余的dNTP和引物等进行纯化;然后加入延伸引物(表1),进行单碱基延伸反应。(5)测序:采用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱法,使用MassARRAY Analyzer Compact仪器进行基因型检测。

1.2.3 其他参数采集 收集所有入组患者相关临床资料,主要包括患者性别、年龄、体重指数、糖尿病病程、收缩压、舒张压以及空腹血糖、HbA1c、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)等。

1.3 统计学处理 采用SPSS19.0统计软件分析处理,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,方差齐,两组间均数比较采用 t 检验;计数资料结果以构成

表1 PCR引物序列

SNP	扩增引物	延伸引物	扩增产物大小
rs16835198	上游:5'-ACGTTGGATGTAAGGACACCACGACCTAAC-3'	5'-CACGACCTAACCTCAGA-3'	71 bp
	下游:5'-ACGTTGGATGAGACCTGCCTTGTATACAC-3'		
rs3480	上游:5'-ACGTTGGATGTGATAAGAGCATTGGTCCCC-3'	5'-CCAGAAGCCATCACCTCA-3'	967 bp
	下游:5'-ACGTTGGATGTTGAGAGCTGCTTGTAGACCG-3'		
rs1570569	上游:5'-ACGTTGGATGTCATTCCACGGTAGACCCGA-3'	5'-GGGAGAGATCACAGTAAG-3'	99 bp
	下游:5'-ACGTTGGATGTGTCCACTTAGCACTCTCTG-3'		

注:SNP:单核苷酸多态性

百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用logistic回归分析法进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般临床指标比较 与对照组相比,T2DM组 CIMA、舒张压、空腹血糖、HbA1c、甘油三酯、总胆固醇和LDL-C水平均显著升高(P 均 < 0.05);年龄、性别、体重指数、收缩压和HDL-C差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表2。

与无CAS组相比,CAS组 CIMA、糖尿病病程、HbA1c、甘油三酯和总胆固醇水平均显著升高(P 均 < 0.05);年龄、性别、体重指数、收缩压、舒张压、空腹血糖、LDL-C和HDL-C差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表3。

2.2 各组 rs16835198、rs3480 和rs1570569位点基因型和等位基因分布比较 与对照组相比,T2DM组 rs16835198、rs3480 和 rs1570569 位点基因型和等位基因分布频率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表4。

与无CAS组相比,CAS组 rs16835198位点 GG

基因型和G等位基因以及rs1570569位点T等位基因分布频率均显著升高(P 均 < 0.05)。rs3480位点基因型和等位基因分布频率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),见表5。

2.3 T2DM患者发生CAS的危险因素分析 在T2DM患者中,以是否发生CAS为因变量,以年龄、性别、糖尿病病程、HbA1c、甘油三酯、总胆固醇以及rs16835198位点G等位基因和rs1570569位点T等位基因等为自变量,采用logistic多因素回归分析,结果显示,糖尿病病程和rs16835198位点G等位基因是T2DM患者发生CAS的危险因素,见表6。

3 讨论

Irisin 是 2012 年由 Spiegelman 首次发现的肌肉因子,可改善糖、脂代谢,降低体质量,提高胰岛素敏感性,阻止肥胖和T2DM的发生。近年来,越来越多研究证据表明,irisin可能还参与T2DM患者靶器官损害过程^[4]。研究发现,T2DM患者血清irisin水平显著下降,合并糖尿病肾病、糖尿病视网膜膜病变的患者irisin水平下降更明显^[6,9]。李白洁等^[10]研究显示,在T2DM患者中,血清irisin水平与CIMA呈负相

表2 对照组和T2DM组一般临床指标比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	例数	年龄(岁)	男性 $[n(\%)]$	体重指数(kg/m ²)	CIMA(mm)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
对照组	200	56.5 ± 8.3	115(57.5)	23.9 ± 2.9	0.7 ± 0.1	132.4 ± 18.2	77.6 ± 7.2
T2DM组	358	56.1 ± 9.8	211(58.9)	24.1 ± 3.1	1.3 ± 0.2	132.9 ± 21.7	79.6 ± 8.0
χ^2 值		0.474	0.109	0.776	33.310	0.281	2.934
P值		0.642	0.741	0.449	0.000	0.782	0.009
组别	例数	空腹血糖(mmol/L)	HbA1c(%)	甘油三酯(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mg/L)
对照组	200	4.6 ± 1.2	5.4 ± 1.1	1.8 ± 0.3	4.1 ± 0.6	3.3 ± 0.7	1.1 ± 0.2
T2DM组	358	9.3 ± 2.2	6.8 ± 1.9	2.3 ± 0.6	4.8 ± 1.0	3.5 ± 0.9	1.2 ± 0.3
χ^2 值		27.503	9.422	10.513	8.793	2.732	1.361
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.014	0.191

注:T2DM组:2型糖尿病组;CIMA:颈动脉内膜中层厚度;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;1 mmHg = 0.133 kPa

表3 无CAS组和CAS组一般临床指标比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

组别	例数	年龄(岁)	男性 [n(%)]	体重指数 (kg/m ²)	CIMT(mm)	糖尿病病程 (年)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
无 CAS 组	148	55.8 ± 10.1	94(63.5)	24.3 ± 3.2	0.8 ± 0.2	6.6 ± 1.5	130.7 ± 23.1	78.8 ± 8.9
CAS 组	210	56.3 ± 9.6	117(55.7)	24.0 ± 3.0	1.7 ± 0.2	8.6 ± 2.1	134.5 ± 20.7	80.1 ± 7.4
<i>t</i> /χ ² 值		0.483	2.182	0.866	33.657	9.932	1.634	1.501
<i>P</i> 值		0.635	0.140	0.399	0.000	0.000	0.121	0.152

组别	例数	空腹血糖 (mmol/L)	HbA1c(%)	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mg/L)
无 CAS 组	148	9.0 ± 2.1	6.3 ± 1.8	2.1 ± 0.6	4.3 ± 1.0	3.4 ± 0.9	1.1 ± 0.3
CAS 组	210	9.4 ± 2.2	7.2 ± 2.0	2.4 ± 0.6	5.1 ± 0.9	3.5 ± 0.9	1.2 ± 0.3
<i>t</i> /χ ² 值		1.599	4.371	4.645	7.717	1.134	1.942
<i>P</i> 值		0.128	0.000	0.000	0.000	0.273	0.069

注:无CAS组:无颈动脉粥样硬化组;CAS组:颈动脉粥样硬化组;CIMA:颈动脉内膜中层膜厚度;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;1 mmHg = 0.133 kPa

表 4 对照组和 T2DM 组 rs16835198、rs3480 和 rs1570569 位点基因型和等位基因分布比较[$n(\%)$]

SNP	对照组 (<i>n</i> = 200)	T2DM 组 (<i>n</i> = 358)	χ^2 值	<i>P</i> 值
rs16835198				
GG	50 (25.0)	97 (27.1)	1.052	0.591
GT	96 (48.0)	178 (49.7)		
TT	54 (27.0)	83 (23.2)		
G	196 (49.0)	372 (52.0)	0.897	0.344
T	204 (51.0)	344 (48.0)		
rs3480				
AA	111 (55.5)	195 (54.5)	0.638	0.727
AG	76 (38.0)	133 (37.2)		
GG	13 (6.5)	30 (8.4)		
A	298 (74.5)	523 (73.0)	0.279	0.597
G	102 (25.5)	193 (27.0)		
rs1570569				
GG	124 (62.0)	210 (58.7)	2.582	0.275
GT	66 (33.0)	117 (32.7)		
TT	10 (5.0)	31 (8.7)		
G	314 (78.5)	537 (75.0)	1.736	0.188
T	86 (21.5)	179 (25.0)		

注:SNP:单核苷酸多态性;T2DM:2 型糖尿病

表 5 无 CAS 组和 CAS 组 rs16835198、rs3480 和 rs1570569 位点基因型和等位基因分布比较[$n(\%)$]

SNP	无 CAS 组 (<i>n</i> = 148)	CAS 组 (<i>n</i> = 210)	χ^2 值	<i>P</i> 值
rs16835198				
GG	27 (18.2)	70 (33.3)	14.129	0.001
GT	75 (50.7)	103 (49.0)		
TT	46 (31.1)	37 (17.6)		
G	129 (43.6)	243 (57.9)	14.177	0.000
T	167 (56.4)	177 (42.1)		
rs3480				
AA	74 (50.0)	121 (57.6)	2.353	0.308
AG	59 (39.9)	74 (35.2)		
GG	15 (10.1)	15 (7.1)		
A	207 (69.9)	316 (75.2)	2.482	0.115
G	89 (30.1)	104 (24.8)		
rs1570569				
GG	96 (64.9)	114 (54.3)	4.141	0.126
GT	42 (28.4)	75 (35.7)		
TT	10 (6.8)	21 (10.0)		
G	234 (79.1)	303 (72.1)	4.423	0.035
T	62 (20.9)	117 (27.9)		

注:SNP:单核苷酸多态性;无 CAS 组:无颈动脉粥样硬化组;CAS 组:颈动脉粥样硬化组

关。上述研究结果提示,irisin 水平异常可能参与 T2DM 患者微血管和大血管动脉粥样硬化的病理改

变过程。目前相关基础研究发现,irisin 参与 T2DM 患者动脉粥样硬化的可能机制在于:irisin 可通过激活蛋白激酶-磷脂酰肌醇 3 激酶-丝/苏氨酸蛋白激酶-内皮型一氧化氮合酶信号通路,降低高血糖对血管内皮细胞的损伤;抑制炎症因子 mRNA 表达,缓解炎症反应,阻止动脉粥样硬化进程;促进基质金属蛋白酶表达,促进血管再生,减轻糖尿病的血管损伤^[4,11]。

FNDC5 作为 irisin 的前体物质,其表达水平和活性状态与机体 irisin 水平密切相关。近年来,大量研究结果显示,FNDC5 基因存在多个 SNP 位点,具有明确的生物学效应。Staiger 等^[12]发现,FNDC5 基因 rs16835198 位点和 rs726344 位点基因多态性和机体胰岛素敏感性密切相关。Tanisawa 等^[13]以日本人群为研究对象,发现 rs16835198 位点基因多态性与空腹血糖和糖化血红蛋白有关。汪晶华等^[6]在糖尿病肾病患者中发现,rs16835198 位点基因多态性与病变严重程度相关。本研究选取 rs16835198、rs3480 和 rs1570569 3 个标签 SNP 位点,比较 T2DM 患者和对照组,以及有或无 CAS 的 T2DM 患者之间各位点基因型和等位基因分布频率差异。结果显示,各位点基因多态性与 T2DM 发病无明显相关性,但 CAS 组和无 CAS 组相比,两组 rs16835198 位点基因型和等位基因分布频率存在显著差异,rs1570569 位点等位基因分布频率存在显著差异。进一步行 logistic 多因素分析结果显示,携带 FNDC5 基因 rs16835198 位点 G 等位基因可增加 T2DM 患者 CAS 的发生风险。

综上所述,本研究发现 FNDC5 基因 rs16835198 多态性与 T2DM 患者发生 CAS 密切相关。当然,本研究也存在诸多不足之处:首先,本研究为单中心小样本研究,得到的结果可能与真实世界存在偏差;其次,irisin 蛋白作为最终产物,本研究限于条件,缺乏对其表达水平的检测,FNDC5 基因多态性具体如何影响 irisin 的表达缺少证据支持;最后,由 FNDC5 基因到 irisin 蛋白涉及的过程复杂,调控因素众多,单个 SNP 位点如何发挥生物学效应,及各位点如何相互影响,尚不明确,期待后续进一步深入研究。

表 6 T2DM 患者发生 CAS 的危险因素分析

变量	B	SE	$Walds$	OR 值	95% CI	P 值
糖尿病病程	0.654	0.286	5.236	1.924	1.098 ~ 3.370	0.000
rs16835198 位点 G 等位基因	0.580	0.231	6.307	1.786	1.136 ~ 2.809	0.001

注:T2DM:2 型糖尿病;CAS:颈动脉粥样硬化

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)