

## · 论著 ·

## 2 型糖尿病患者血清 NETs 水平与左室舒张功能的相关性研究

赵金 牛晨晓 覃文萱 向光大

武汉科技大学医学部医学院、中部战区总医院内分泌科, 武汉 430070

通信作者: 向光大, Email: Guangda64@hotmail.com

**【摘要】 目的** 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 水平与左室舒张功能的关系。**方法** 选取 2022 年 10 月至 2023 年 5 月初诊断 T2DM 患者 107 例为病例组, 根据超声心动图检测分为 T2DM 无左室舒张功能减退组 (A 组) 和 T2DM 合并左室舒张功能减退组 (B 组), 和同期随机选择年龄性别匹配的糖耐量正常人群 50 例作为对照组, 检测其血清指标及超声心动图参数并进行比较分析。**结果** B 组 NETs 水平明显高于对照组及 A 组 ( $P < 0.05$ ); 在 T2DM 组中, NETs 水平与左室舒张功能呈负相关, 在校正了相关混杂因素后, NETs 为影响 E/A 值的独立危险因素。NETs 诊断 T2DM 合并左室舒张功能减退的最佳切点值为 NETs = 34.11 ng/ml, 其诊断灵敏度为 0.59, 特异度为 0.58。**结论** T2DM 患者 NETs 水平与左室舒张功能呈负相关, 是 T2DM 患者左室舒张功能减退的独立危险因素, 对 T2DM 合并左室舒张功能减退有一定的诊断效能。

**【关键词】** 血清 NETs 水平; 2 型糖尿病; 左室舒张功能

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81870573, 81570730)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20231029-10051

**Correlation between serum NETs level and left ventricular diastolic function in type 2 diabetic patients** Zhao Jin, Niu Chenxiao, Qin Wenxuan, Xiang Guangda. Medical College, Wuhan University of Science and Technology, Department of Endocrinology, Central Theater General Hospital, Wuhan 430070 China  
Corresponding author: Xiang Guangda, Email: Guangda64@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between serum NETs levels and left ventricular diastolic function in patients with T2DM (type 2 diabetes mellitus) patients. **Methods** A total of 107 T2DM patients from October 2022 to May 2023 were selected as the case group, and were divided into T2DM without left ventricular diastolic dysfunction group (group A) and T2DM combined with left ventricular diastolic dysfunction group (group B) according to echocardiography, and 50 patients with age-gender matched normal glucose tolerance were randomly selected as the control group. The serum indexes and echocardiogram parameters were detected and compared. **Results** The levels of NETs in group B were significantly higher than control group and group A ( $P < 0.05$ ). In the T2DM group, the level of NETs was negatively correlated with left ventricular diastolic function, after adjusting for confounding factors, NETs were independent risk factors affecting E/A values. The optimal tangential value of NETs in the diagnosis of T2DM with left ventricular diastolic dysfunction was NETs = 34.11 ng/mL, the diagnostic sensitivity was 0.59, and the specificity was 0.58. **Conclusion** The level of NETs in T2DM patients is negatively correlated with left ventricular diastolic function, which is an independent risk factor for left ventricular diastolic dysfunction in T2DM patients, and has certain diagnostic efficacy for T2DM patients with left ventricular diastolic dysfunction.

**【Keywords】** Serum NETs level; Type 2 diabetes mellitus; Left ventricular diastolic function

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81870573, 81570730)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20231029-10051

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)慢性并发症几乎累及全身器官,其中心脏是主要受累器官之一<sup>[1]</sup>。心血管死亡占有糖尿病患者死亡人数的 65%以上,已成为现代社会严重的公共健康问题<sup>[2]</sup>。左室舒张期功能减退是糖尿病心脏受损的首要表现,也是心力衰竭发生和预后的重要预测因素<sup>[3-4]</sup>。临床上,左室舒张功能减退因早期症状不明显而易被忽视<sup>[5]</sup>。目前,缺乏早期诊断及预测左室舒张功能减退的生化指标。中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)是中性粒细胞受到有害刺激活化后释放到胞外的一种以双链 DNA 为骨架的网状结构,其间主要嵌有组蛋白、髓过氧化物酶、弹性蛋白酶<sup>[6]</sup>。近年来,随着对 NETs 的深入研究,越来越多的研究结果表明血浆 NETs 水平与多种心血管疾病之间存在相关性<sup>[7]</sup>。血浆 NETs 水平与糖尿病微血管并发症包括糖尿病肾病及糖尿病视网膜病变的发生发展有关<sup>[8-9]</sup>。动物实验发现,血浆 NETs 水平与动脉粥样形成有关<sup>[10]</sup>。但目前尚未见糖尿病患者中血清 NETs 水平与左室舒张功能关系的报道。为此,本研究通过探讨 T2DM 患者血清 NETs 水平与左室舒张功能的相关性,为预测及早期评估糖尿病左室舒张功能减退提供新标志物。

## 1 对象和方法

1.1 研究对象 通过样本量计算以及排纳标准选择 2022 年 10 月至 2023 年 5 月在中部战区总医院内分泌科就诊的初诊断的 T2DM 患者 107 例,根据超声心动图检测舒张早期二尖瓣口血流速度(E)与舒张晚期二尖瓣口血流速度(A)比值(E/A),分为 T2DM 无左室舒张功能减退组( $E/A \geq 1$ , A 组)和合并左室舒张功能减退组( $E/A < 1$ , B 组)。同期随机选择我院体检中心年龄性别匹配的糖耐量正常人群 50 例作为对照组。纳入标准:(1)新诊断的 T2DM 患者;诊断标准参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》<sup>[11]</sup>。(2)年龄 18~75 岁。(3)体重指数(BMI)18.5~29.9 kg/m<sup>2</sup>。(4)资料完善,均行超声心动图检查。排除标准:(1)1 型糖尿病及特殊类型的糖尿病。(2)合并急慢性感染、糖尿病酮症酸中毒、糖尿病乳酸酸中毒、糖尿病高渗状态等并发症。(3)妊娠、哺乳期。(4)继发性高血压。

(5)心律失常、左室射血分数降低( $EF < 50\%$ )、冠状动脉支架植入术后、冠状动脉搭桥术后、瓣膜性心脏病、缺血性心脏病、充血性心力衰竭、各类心肌病及先天性心脏病。(6)患有严重肝肾功能损伤、呼吸功能不全疾病。(7)恶性肿瘤。本研究得到本院伦理委员会批准(2023043-01),并获得研究对象知情同意。

## 1.2 方法

1.2.1 一般临床资料收集 详细记录符合入组条件的研究对象的一般情况包括性别、年龄、既往史、吸烟史、饮酒史等,采用统一标准测量身高、体重、血压,计算  $BMI = \text{体重(kg)} / [\text{身高(m)}]^2$ 。

1.2.2 生化指标检测 留取患者空腹静脉血,采用全自动生化分析仪测定空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS),计算稳态模型-胰岛素抵抗指数( $HOMA-IR = (FPG \times FINS) / 22.5$ ),总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、游离脂肪酸(FFA);谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST);血肌酐、血尿酸、尿素氮、肾小球滤过率(GFR)、尿白蛋白比肌酐比值(UACR)。另抽取静脉血 5 ml,分离血清(3 000 r/min,离心 15 min),零下-80℃冻存,采用酶联免疫吸附法(ELISA),按照试剂盒说明书检测血清中 NETs 水平(武汉益普生物有限公司)。

1.2.3 超声心动图检测 所有患者行彩色多普勒超声心动图检测,观察参数包括肺动脉主干内径(MPAD)、左房内径(LAD)、左室舒张末期内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)、室间隔厚度(IVST)、左室后壁厚度(LVPWT)、左室射血分数(LVEF)、E、A 及比值 E/A。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 和 GraphPad 8.0.2 软件对资料进行统计分析。符合正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析;非正态分布计量资料以中位数和四分位数表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 秩和检验;计数资料以  $[n(\%)]$  表示,组间比较采用卡方检验。采用 Spearman 秩相关分析进行单因素相关分析。多元线性回归调整混杂因素后,分析 NETs 水平与 T2DM 合并左室舒张功能减退的关系。采用受试者

工作特征(ROC)曲线评价 NETs 水平对 T2DM 合并左室舒张功能减退的效能诊断。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床特征 与对照组相比,A 组 BMI、高血压病史例数、收缩压、FPG、2hPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、FFA、NETs 水平明显升高( $P$ 均 $<0.05$ );HDL-C 水平明显降低( $P<0.05$ )。B 组 FPG、2 hPG、HbA1c、HOMA-IR、LDL-C、NETs 水平明显高于对照组及 A 组( $P$ 均 $<0.05$ );BMI、高血压病史例数、收缩压、FINS、TC、TG、FFA 水平明显高于对照组( $P$ 均 $<0.05$ );HDL-C 明显低于对照组( $P<0.05$ ),见表 1。提示 T2DM 合并左室舒张功能减退患者血清 NETs 水平升高,糖脂代谢紊乱加重。

2.2 心脏超声参数 与对照组相比,A 组 LAD、

IVST、A 明显升高( $P<0.05$ );E/A 明显降低( $P<0.05$ )。B 组 IVST、A 明显高于对照组及 A 组( $P<0.05$ );E/A、E 明显低于对照组及 A 组( $P<0.05$ );LAD 明显高于对照组( $P<0.05$ ),见表 2。

2.3 各参数与 E/A 值的Spearman 秩相关分析及多元线性回归分析 在 T2DM 患者中,年龄、BMI、收缩压、FPG、2 hPG、HbA1c、HOMA-IR、LDL-C、NETs 与 E/A 值呈负相关( $P<0.05$ ),见表 3。经过单因素筛查后,以 E/A 为因变量,纳入年龄、BMI、收缩压、FPG、2 hPG、HbA1c、HOMA-IR、LDL-C、NETs 为自变量,建立多元线性回归分析模型。结果显示,年龄、2 hPG、HbA1c、HOMA-IR、NETs 为影响 E/A 比值的独立危险因素( $P<0.05$ ),见表 4。在校正了相关混杂因素后,NETs 仍为影响 E/A 比值的独立危险因素。

表 1 3 组间一般临床资料及 NETs 水平比较( $\bar{x}\pm s, n$ )

指标	对照组 ( $n=50$ )	A 组 ( $n=52$ )	B 组 ( $n=55$ )	$\chi^2$ 或 $F$ 或 $H$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	48.8 $\pm$ 8.9	50.6 $\pm$ 11.7	53.3 $\pm$ 8.7	2.720	0.069
男性[ $n(\%)$ ]	26(52.0)	29(55.8)	31(56.4)	0.232	0.890
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	23.92 $\pm$ 2.22	25.25 $\pm$ 2.87 <sup>a</sup>	25.29 $\pm$ 2.37 <sup>a</sup>	4.868	0.009
吸烟史[ $n(\%)$ ]	14(28.0)	15(28.8)	19(34.5)	0.638	0.727
饮酒史[ $n(\%)$ ]	13(26.0)	14(26.9)	17(30.9)	0.360	0.835
高血压史[ $n(\%)$ ]	0	15(28.8) <sup>a</sup>	18(32.7) <sup>a</sup>	0.189	0.664
收缩压(mmHg)	114.4 $\pm$ 13.5	122.4 $\pm$ 15.6 <sup>a</sup>	122.7 $\pm$ 19.0 <sup>a</sup>	11.670	<0.001
舒缩压(mmHg)	78.9 $\pm$ 11.9	78.5 $\pm$ 12.0	79.5 $\pm$ 12.1	0.084	0.920
心率(次/分)	77.6 $\pm$ 11.0	76.3 $\pm$ 10.7	75.8 $\pm$ 11.6	0.375	0.688
FPG(mmol/L)	5.29 $\pm$ 0.39	8.10 $\pm$ 2.38 <sup>a</sup>	9.84 $\pm$ 3.31 <sup>ab</sup>	47.488	<0.001
2 hPG(mmol/L)	6.85 $\pm$ 0.67	14.57 $\pm$ 3.57 <sup>a</sup>	18.23 $\pm$ 5.00 <sup>ab</sup>	132.884	<0.001
HbA1c(%)	5.40(5.10,5.81)	8.10(6.93,10.20) <sup>a</sup>	9.67(7.70,12.90) <sup>ab</sup>	102.972	<0.001
FINS(pmol/L)	52.89 $\pm$ 22.10	63.18 $\pm$ 23.54 <sup>a</sup>	72.28 $\pm$ 23.36 <sup>a</sup>	9.284	<0.001
HOMA-IR	1.82(1.27,2.35)	3.08(2.09,4.46) <sup>a</sup>	4.18(3.20,5.99) <sup>ab</sup>	60.086	<0.001
ALT(U/L)	17.0(15.0,24.0)	24.0(21.0,37.0)	21.0(16.0,31.0)	0.231	2.930
AST(U/L)	26.0(20.0,31.0)	28.0(22.0,32.0)	23.0(19.0,27.5)	0.125	4.156
TC(mmol/L)	4.40(3.65,4.90)	4.98(4.32,5.63) <sup>a</sup>	5.06(4.18,6.06) <sup>a</sup>	14.260	0.001
TG(mmol/L)	1.10(0.72,1.73)	1.85(1.28,2.37) <sup>a</sup>	1.97(1.28,3.71) <sup>a</sup>	16.656	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.28(1.13,1.56)	1.08(0.91,1.28) <sup>a</sup>	1.05(0.92,1.26) <sup>a</sup>	21.415	<0.001
LDL-C(mmol/L)	2.16(1.67,2.65)	2.58(2.03,2.95) <sup>a</sup>	2.89(2.41,3.62) <sup>ab</sup>	17.779	<0.001
FFA(mmol/L)	0.41(0.36,0.54)	0.64(0.55,0.83) <sup>a</sup>	0.70(0.60,0.85) <sup>a</sup>	43.520	<0.001
尿素氮(mmol/L)	5.33 $\pm$ 1.27	5.23 $\pm$ 0.94	5.69 $\pm$ 1.51	1.934	0.148
尿酸( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	305.12 $\pm$ 75.00	313.33 $\pm$ 83.19	297.22 $\pm$ 73.53	0.573	0.565
血肌酐( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	62.98 $\pm$ 14.34	60.62 $\pm$ 10.96	65.82 $\pm$ 16.80	1.732	0.180
eGFR[ $\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot(1.73\text{m}^2)^{-1}$ ]	98.3(87.8,109.8)	102.9(92.6,114.7)	106.6(85.9,122.3)	3.929	0.140
UACR( $\text{mg}/\text{g}$ )	2.40(1.40,14.55)	3.00(1.60,24.50)	4.60(1.80,51.75)	4.654	0.098
NETs( $\text{ng}/\text{ml}$ )	9.55(6.10,17.10)	23.81(14.85,28.17) <sup>a</sup>	35.28(25.32,41.57) <sup>ab</sup>	68.057	<0.001

注:BMI:体重指数;FPG:空腹血糖;2 hPG:餐后 2 h 血糖;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:稳态模型-胰岛素抵抗指数;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;FFA:游离脂肪酸;eGFR:估算的肾小球滤过率;UACR:尿白蛋白/肌酐比值;NETs:中性粒细胞胞外诱捕网;<sup>a</sup>:与对照组比较, $P<0.05$ ;<sup>b</sup>:与 A 组比较, $P<0.05$

表 2 3 组间心脏超声参数的比较[ ( $\bar{x}\pm s$ ),  $n(\%)$  ]

指标	对照组 ( $n=50$ )	A 组 ( $n=52$ )	B 组 ( $n=55$ )	$F$ 或 $H$ 值	$P$ 值
MPAD (mm)	23.5 (22.0, 24.0)	23.0 (22.0, 24.0)	23.00 (22.0, 24.0)	1.024	0.599
LAD (mm)	33.19 $\pm$ 3.15	34.92 $\pm$ 3.53 <sup>a</sup>	35.94 $\pm$ 3.10 <sup>a</sup>	9.325	<0.001
LVEDD (mm)	46.14 $\pm$ 3.41	45.90 $\pm$ 3.31	47.29 $\pm$ 3.51	1.886	0.115
LVESD (mm)	28.31 $\pm$ 3.42	28.55 $\pm$ 3.24	29.20 $\pm$ 3.50	0.648	0.524
IVST (mm)	8.0 (8.0, 9.0)	9.0 (8.0, 10.0) <sup>a</sup>	9.00 (9.0, 10.0) <sup>ab</sup>	24.606	<0.001
LVPWT (mm)	9.0 (9.0, 10.0)	9.0 (9.0, 10.0)	9.00 (8.0, 10.0)	1.198	0.549
E (cm/s)	87.15 $\pm$ 9.72	83.21 $\pm$ 10.52	72.19 $\pm$ 9.17 <sup>ab</sup>	33.012	<0.001
A (cm/s)	66.57 $\pm$ 8.92	71.27 $\pm$ 9.49 <sup>a</sup>	87.57 $\pm$ 8.97 <sup>ab</sup>	59.194	<0.001
E/A	1.32 (1.18, 1.43)	1.17 (1.05, 1.28) <sup>a</sup>	0.83 (0.77, 0.88) <sup>ab</sup>	111.088	<0.001
LVEF (%)	66.0 (63.0, 68.0)	65.0 (62.5, 68.0)	64.0 (62.0, 68.0)	2.557	0.585

注:MPAD:肺动脉主干内径;LAD:左心房内径;LVEDD:左室舒张末期内径;LVESD:左室收缩末期内径;IVST:室间隔厚度;LVPWT:左室后壁厚度;E:舒张早期二尖瓣口血流速度;A:舒张晚期二尖瓣口血流速度;LVEF:左室射血分数。<sup>a</sup>:与对照组比较,  $P<0.05$ ; <sup>b</sup>:与 A 组比较,  $P<0.05$

表 3 T2DM 组中各参数与 E/A 值的 Spearman 秩相关分析

指标	$r$ 值	$P$ 值
年龄	-0.533	<0.001
BMI	-0.297	0.002
收缩压	-0.359	<0.001
FPG	-0.266	0.006
2 hPG	-0.368	<0.001
HbA1c	-0.291	0.002
FINS	-0.113	0.245
HOMA-IR	-0.248	0.012
TC	0.009	0.923
TG	-0.137	0.160
HDL-C	-0.009	0.925
LDL-C	-0.404	<0.001
FFA	-0.153	0.116
NETs	-0.660	<0.001

注:BMI:体重指数;FPG:空腹血糖;2 hPG:餐后 2 h 血糖;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:稳态模型-胰岛素抵抗指数;TC:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;FFA:游离脂肪酸;NETs:中性粒细胞胞外诱捕网;E:舒张早期二尖瓣口血流速度;A:舒张晚期二尖瓣口血流速度;T2DM:2 型糖尿病

表 4 T2DM 组中 E/A 值危险因素的多元线性回归分析

指标	未标准化系数 $\beta$	标准误 $SE$	标准化系数 $B$	$P$ 值	95% $CI$ 置信区间
年龄	-0.007	0.002	-0.317	0.001	-0.010 ~ -0.003
BMI	-0.007	0.007	-0.081	0.350	-0.007 ~ 0.021
收缩压	-0.002	0.001	-0.171	0.052	-0.004 ~ 0.000
FPG	0.006	0.007	0.088	0.346	-0.007 ~ 0.019
2 hPG	-0.010	0.004	-0.233	0.016	-0.019 ~ -0.002
HbA1c	-0.015	0.006	-0.237	0.017	-0.027 ~ -0.003
HOMA-IR	-0.003	0.001	-0.172	0.012	-0.005 ~ 0.001
LDL-C	-0.012	0.016	-0.064	0.451	-0.042 ~ 0.020
NETs	-0.005	0.001	-0.370	<0.001	-0.008 ~ -0.003

注:BMI:体重指数;FPG:空腹血糖;2 hPG:餐后 2 h 血糖;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;HOMA-IR:稳态模型-胰岛素抵抗指数;LDL-C:低密度脂蛋白胆固醇;NETs:中性粒细胞胞外诱捕网;T2DM:2 型糖尿病;A:舒张晚期二尖瓣口血流速度;E:舒张早期二尖瓣口血流速度

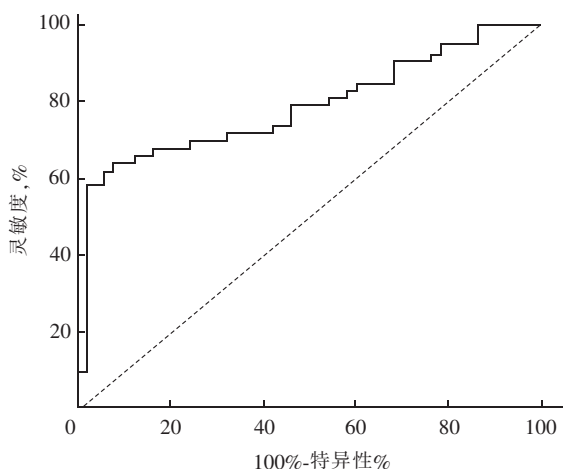
2.4 绘制 ROC 曲线 以 T2DM 患者是否发生左室舒张功能减退为状态变量,NETs 水平为检验变量,结果显示,曲线下面积为 0.788 (95%  $CI$ :0.698~0.878),NETs=34.11 ng/ml 为最佳切点值,其诊断灵敏度为 0.59,特异度为 0.58,见图 1。提示血清

NETs 对 T2DM 合并左室舒张功能减退有一定的诊断效能。

3 讨论

左室舒张功能异常是糖尿病患者心功能障碍的早期标志,同时也是心力衰竭发生和预后的重要





注:ROC 曲线;受试者工作特征曲线;NETs:中性粒细胞胞外诱捕网;T2DM:2 型糖尿病

图 1 NETs 水平诊断 T2DM 合并左室舒张功能减退的 ROC 曲线

预测因素<sup>[12]</sup>。长期代谢紊乱致使心脏内皮细胞损伤、微血管基底膜层增厚、心肌间质纤维化,进而引起左室舒张功能减退,最终导致不可逆的心力衰竭,严重影响患者的生活质量<sup>[13]</sup>。T2DM 合并左室舒张功能减退的传统危险因素包括年龄、BMI、高血压、2 hPG、HbA1c 等<sup>[14]</sup>,但这些传统的危险因素仍然无法完全解释 T2DM 合并左室舒张功能减退发生的高风险。因此人们正在寻找新的影响 T2DM 合并左室舒张功能减退的新的风险因素。

NETs 是由中性粒细胞释放的纤维蛋白网络结构<sup>[15-16]</sup>。近年来,有研究发现<sup>[17]</sup>,NETs 通过炎症反应、氧化应激在内皮细胞损伤、炎症反应之间发挥重要的作用,促使心血管疾病的发生发展。此外,NETs 还可以通过诱导血小板激活和血栓形成,对血管内皮细胞和心肌的损伤起重要作用<sup>[18]</sup>。已有研究显示,糖尿病患者中血清 NETs 水平升高。近来,有 2 项研究显示<sup>[8-9]</sup>,血清 NETs 水平可能与糖尿病微血管并发症的发生发展有关。崔思远等<sup>[9]</sup>发现,与正常蛋白尿组相比,异常蛋白尿组的 T2DM 患者血清 NETs 水平显著升高。Barliya<sup>[8]</sup>等证实,患有增殖性糖尿病视网膜病变的 T2DM 患者中 NETs 浓度与疾病的严重程度呈正相关。我们的研究首次发现,T2DM 合并左室舒张功能减退者血清 NETs 水平升高;在 T2DM 患者中,NETs 水平与左室舒张功能呈负相关;NETs 是 T2DM 合并左室舒张功能减退的独立危险因素,并对 T2DM 合并左室舒张功能减退有一定的诊断价值。

目前,关于 NETs 影响 T2DM 左室舒张功能的机制尚不完全清楚,可能的解释:(1)糖尿病心功能

障碍与其血管内皮损伤、微血管病变导致血流量减少、心肌纤维化密切相关<sup>[19]</sup>。NETs 水平与糖尿病微血管病变发生有关<sup>[8-9]</sup>,可以部分地解释 NETs 对 T2DM 左室舒张功能减退的贡献。(2)左室舒张功能减退与慢性炎症、代谢异常有关<sup>[20]</sup>。NETs 可以激活慢性炎症、代谢紊乱,包括氧化应激、血管内皮损伤、促进血栓形成等<sup>[21-22]</sup>,这些因素也可能参与了左室舒张功能减退。很多研究已经显示,T2DM 合并左室舒张功能减退存在多种代谢异常,包括年龄、BMI、高血压、2 hPG、HbA1c、HOMA-IR 等<sup>[4, 14]</sup>。在我们研究中也发现类似结果。

然而,本研究样本量较小,可能制约本研究结果的全面性;该研究为横断面研究,不能确定血清 NETs 水平与左室舒张功能的因果关系。需进行大规模、前瞻性研究证实结论。

综上所述,NETs 水平与左室舒张功能呈负相关,NETs 是 T2DM 患者左室舒张功能减退的独立危险因素,并对 T2DM 合并左室舒张功能减退有一定的诊断效能。NETs 可能参与 T2DM 合并左室舒张功能减退的发生发展。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Stampoulou PK, Anastasiou A, Bletsas E, et al. Diabetes mellitus in acute coronary syndrome [J]. Life (Basel), 2023, 13(11): 2226. DOI: 10.3390/life13112226.
- [2] Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. AHA/ACC scientific statement: assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations; a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology [J]. J Am Coll Cardiol, 1999, 34(4): 1348-1359. DOI: 10.1016/s0735-1097(99)00387-3.
- [3] Kawata T, Daimon M, Miyazaki S, et al. Coronary microvascular function is independently associated with left ventricular filling pressure in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Cardiovasc diabetology, 2015, 14: 98. DOI: 10.1186/s12933-015-0263-7.
- [4] Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(4): 263-271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- [5] Scherthaner G, Lotan C, Baltadzhieva-Trendafilova E, et al. Unrecognised cardiovascular disease in type 2 diabetes: is it time to act earlier? [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 145. DOI: 10.1186/s12933-018-0788-7.
- [6] Vorobjeva NV, Pinegin BV. Neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in health and disease [J]. Biochemistry

(Mosc), 2014, 79(12):1286-1296. DOI:10.1134/S0006297914120025.

[ 7 ] 卫明,宋妍婷,于宝琪,等.中性粒细胞胞外诱捕网在心血管疾病中的作用[J].生理科学进展,2020,51(5):347-352. DOI:10.3969/j.issn.0559-7765.2020.05.006.

[ 8 ] Barliya T,Dardik R,Nisgav Y,et al. Possible involvement of NETosis in inflammatory processes in the eye:Evidence from a small cohort of patients[J]. Mol Vis, 2017, 23:922-932.

[ 9 ] 崔明远,黄雌友,沈史伟,等.中性粒细胞胞外诱捕网水平与糖尿病肾脏病患者肾功能相关性研究[J].江苏预防医学, 2022,33(1):37-40. DOI:10.13668/j.issn.1006-9070.2022.01.010

[ 10 ] Yamamoto K,Yamada H,Wakana N,et al. Augmented neutrophil extracellular traps formation promotes atherosclerosis development in socially defeated apoE-/- mice [ J ]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(2):490-496. DOI:10.1016/j.bbrc.2018.04.115.

[ 11 ] 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].中华糖尿病杂志,2021,13(4)315-409. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

[ 12 ] 龚莉,杨立佳,俞鑫,等.2型糖尿病患者血清3-NT水平与左室舒张功能的相关性[J].心脏杂志,2023(05):523-528. DOI:10.12125/j.chj.202211075

[ 13 ] Franssen C,Chen S,Unger A,et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction [ J ]. JACC Heart Fail, 2016, 4(4):312-324. DOI:10.1016/j.jchf.2015.10.007.

[ 14 ] 陈静,周翔海,庞梦端,等.住院2型糖尿病患者合并左心室舒张功能不全的相关因素分析[J].中国糖尿病杂志,2016,24(4):321-324. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2016.04.008.

[ 15 ] Brinkmann V,Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps; is immunity the second function of chromatin? [ J ]. J Cell Biol, 2012, 198(5):773-783. DOI:10.1083/jcb.201203170.

[ 16 ] Papayannopoulos V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease[ J ]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(2):134-147. DOI:10.1038/nri.2017.105.

[ 17 ] Berezin A. Neutrophil extracellular traps:the core player in vascular complications of diabetes mellitus[ J ]. Diabetes Metab Syndr, 2019,13(5):3017-3023. DOI:10.1016/j.dsx.2018.07.010.

[ 18 ] Hidalgo A,Libby P,Soehnlein O,et al. Neutrophil extracellular traps:from physiology to pathology[ J ]. Cardiovasc Res, 2022, 118(13):2737-2753. DOI:10.1093/cvr/cvab329.

[ 19 ] Gamrat A,Surdacki MA,Chyrchel B,et al. Endothelial dysfunction;a contributor to adverse cardiovascular remodeling and heart failure development in type 2 diabetes beyond accelerated atherogenesis [ J ]. J Clin Med, 2020, 9(7):2090. DOI:10.3390/jcm9072090.

[ 20 ] Tan Y,Zhang Z,Zheng C,et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence[ J ]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(9):585-607. DOI:10.1038/s41569-020-0339-2.

[ 21 ] Castanheira FVS,Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation [ J ]. Blood, 2019, 133(20):2178-2185. DOI:10.1182/blood-2018-11-844530.

[ 22 ] Njeim R,Azar WS,Fares AH,et al. NETosis contributes to the pathogenesis of diabetes and its complications[ J ]. J Mol Endocrinol, 2020, 65(4):R65-R76. DOI:10.1530/JME-20-0128.

(收稿日期:2023-10-29)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语,文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语,请按照如下规则进行缩写;原词过长且在文中出现3次以上者,可在第一次出现时写出全称,并在括号内写出缩略语。不超过5个汉字的名称不宜使用缩略语,以免影响文章的可读性。

缩略语	中文名称	缩略语	中文名称
ADA	美国糖尿病协会	MRI	磁共振成像
CT	电子计算机体层扫描	MtDNA	线粒体 DNA
ELISA	酶联免疫吸附试验	OR	优势比
HE	苏木素-伊红	PCR	聚合酶链反应
HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影术
HbA1c	糖化血红蛋白	Real-time PCR	实时定量聚合酶链反应
HR	风险比	RT-PCR	反转录聚合酶链反应
ICU	重症监护治疗病房	WHO	世界卫生组织

本刊编辑部