

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2021.07.06

· 临床研究 ·

## 2 型糖尿病患者血糖控制水平与血清 S-100 $\beta$ 、神经元特异性烯醇化酶、神经胶质纤维酸性蛋白水平的相关性\*

柳诗雅, 王攀, 周剑锁, 王天成, 崔丽艳(北京大学第三医院检验科, 北京 100191)

**摘要:**目的 评价 2 型糖尿病(T2DM)患者血糖控制水平与血清中 S-100 $\beta$ 、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)水平的相关性。方法 选取 2020 年 9 月至 2021 年 1 月北京大学第三医院 130 例 T2DM 患者和 66 例健康对照组,将 T2DM 患者分为血糖控制较好组(65 例,6.5%<HbA1c<7.0%)和血糖控制较差组(65 例,HbA1c>9.0%),分析三组的临床资料,检测血清 S-100 $\beta$ 、NSE、GFAP 水平,分析血糖控制水平与上述蛋白质的相关性。结果 血糖控制较差组[S-100 $\beta$ :(0.137 $\pm$ 0.047)ng/mL;NSE:(13.73 $\pm$ 1.87)ng/mL;GFAP:(5.22 $\pm$ 0.40)ng/mL]、血糖控制较好组[S-100 $\beta$ :(0.087 $\pm$ 0.017)ng/mL;NSE:(10.74 $\pm$ 0.86)ng/mL;GFAP:(5.03 $\pm$ 0.38)ng/mL]和健康人对照组[S-100 $\beta$ :(0.053 $\pm$ 0.005)ng/mL;NSE:(9.36 $\pm$ 0.30)ng/mL;GFAP:(3.37 $\pm$ 0.13)ng/mL]3 组之间比较,血清中 S-100 $\beta$ 、NSE 水平差异有统计学意义( $P$ <0.05),而 GFAP 差异不明显。其中血糖控制较差组与健康人对照组相比,血清中 S-100 $\beta$ 、NSE 水平明显升高,且差异有统计学意义( $P$ <0.05);血糖控制较好组与健康人对照组相比,血清中 S-100 $\beta$ 、NSE 水平均有升高,仅 S-100 $\beta$  升高差异有统计学意义( $P$ <0.05)。Spearman 相关性分析显示,血清 S-100 $\beta$ 、NSE、GFAP 水平与血糖呈正相关( $P$ <0.05),多元线性回归分析显示,在控制其他因素相同的条件时上述蛋白质水平仍与血糖呈正相关( $P$ <0.05)。结论 T2DM 患者血糖水平与 S-100 $\beta$ 、NSE、GFAP 水平呈正相关,与 NSE 和 GFAP 相比,S-100 $\beta$  更能反映血糖控制水平。

**关键词:**2 型糖尿病;S-100 $\beta$  蛋白;神经元特异性烯醇化酶;神经胶质纤维酸性蛋白;神经认知功能损伤

中图分类号:R446

文献标志码:A

研究显示,糖尿病是导致老年痴呆的重要因素<sup>[1-2]</sup>。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者高血糖导致活性氧、糖基化终末产物及炎症因子升高,这些因子造成神经元损伤、血脑屏障功能障碍<sup>[3]</sup>、胰岛素信号通路传导异常,使患者的信息加工处理能力下降,最终导致患者认知能力障碍,甚至痴呆<sup>[4]</sup>。S-100 $\beta$  蛋白主要分布于中枢神经系统的神经胶质细胞,是反映早期脑损伤的重要生化指标<sup>[5]</sup>。神经元特异性烯醇化酶(neuron specific endase, NSE)是脑神经元损伤及坏死的重要指标<sup>[6]</sup>。神经胶质纤维酸性蛋白(gial fibrillary acidic protein, GFAP)是一种集中在星形胶质细胞骨架的蛋白,对脑组织具有特异性,是一种较敏感的脑损伤指标<sup>[7]</sup>。研究表明,缺血性卒中患者血清 S-100 $\beta$  及 NSE 与神经缺损程度、认知障碍程度呈正相关<sup>[8]</sup>。研究表明,首发抑郁症患者 GFAP、NSE 水平与认知功能密切相关<sup>[5]</sup>。本研究旨在通过分析不同糖化血红蛋白(HbA1c)水平 T2DM 患者 S-100 $\beta$ 、NSE、GFAP 水平差异,探讨血

糖控制水平与上述神经认知障碍指标的相关性。

### 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2020 年 9 月至 2021 年 1 月就诊于北京大学第三医院的 130 例 T2DM 患者为研究对象,所有病例的临床表现和实验室检查结果均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 版)》<sup>[9]</sup>和《糖尿病的实验室诊断管理专家共识》<sup>[10]</sup>的明确诊断,且排除患有明显意识障碍、神经系统疾病以及肿瘤的患者。同时选取体检中心年龄、性别相匹配的健康人 66 例作为健康人对照组。以 HbA1c 水平作为衡量糖尿病患者治疗效果是否达标的监测指标将其分为 3 组<sup>[11]</sup>:血糖控制较好组(65 例,6.5%<HbA1c<7.0%)、血糖控制较差组(65 例,HbA1c>9.0%)和健康人对照组。3 组研究对象之间性别、年龄差异均无统计学意义( $P$ 均>0.05)。2 组糖尿病患者之间患病时长差异也无统计学意义( $P$ >0.05)。本研究遵守国际协调理事会临床试验规范和赫尔辛基宣言,经北京大学第三医院医学伦理审

\* 基金项目:国家自然科学基金(81971313,62071011)。

作者简介:柳诗雅,1999 年生,女,大学本科。

通信作者:崔丽艳,主任医师,教授,E-mail:cliyan@163.com;王攀,助理研究员,E-mail:wangpan@bjmu.edu.cn。

查委员会审核通过(伦理批件号:M2021113),并批准予以豁免患者知情同意。

表 1 3 组研究对象的基本信息

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄 ( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	患病时长 ( $\bar{x}\pm s$ , 年)
血糖控制较差组	65	35/30	54.38±1.51	10.59±1.58
血糖控制较好组	65	31/34	56.52±1.57	6.49±1.32
健康人对照组	66	39/27	57.82±1.58	—
$\chi^2/F/T$ 值		1.714	1.242	1.986
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05

**1.2 主要仪器与试剂** Bio-Rad 全自动酶联免疫分析仪购自美国 Bio-Rad 公司, Cobas e602 电化学发光全自动免疫分析仪及配套血清 S-100 $\beta$  试剂盒(批号:47355901)、NSE 试剂盒(批号:48318201)购自罗氏公司, AU5800 全自动生化分析仪及配套葡萄糖检测试剂盒(批号 AUZ8808)购自贝克曼库尔特公司, TOSOH HLC-723G8 全自动糖化血红蛋白分析仪及配套 HbA1c 检测试剂盒购自东曹株式会社, 血清 GFAP 检测试剂盒(批号:Z19038609)购自武汉华美生物工程公司。

**1.3 标本采集与检测** 用含 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝剂真空采血管采集研究对象空腹静脉血, 混匀, 用高效液相离子交换色谱法检测 HbA1c。用真空促凝分离胶管采集研究对象空腹静脉血 3 mL, 3 500 $\times$ g 离心 5 min, 取血清, -80 °C 保存。按照试剂盒说明书, 用己糖激酶法检测血糖, 用 ELISA 检测血清

GFAP, 用电化学发光法检测血清 S-100 $\beta$  和 NSE。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS 25.0 统计软件进行。用 Kolomogorov-Smirnov 法检验数据的分布特征, 正态分布数据以  $\bar{x}\pm s$  表示, 其余数据采用对数转换后进行分析。两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 三组间进行单因素方差分析, 符合方差齐性时进一步采用 LSD-*t* 检验进行两两比较。采用 Spearman 相关性分析和多元线性回归分析血清 S-100 $\beta$ 、NSE、GFAP 水平与血糖控制水平等变量间的相关性。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 Glu、HbA1c、S-100 $\beta$ 、NSE、GFAP 水平比较** 3 组研究对象相比, 血糖控制较差组空腹血糖(Glu)、HbA1c 水平均高于血糖控制较好组, 血糖控制较好组 Glu 高于健康人群组, 且差异均有统计学意义(*P*均<0.01)。同时 3 组之间 S-100 $\beta$ 、NSE 水平差异均有统计学意义(*P*均<0.05), 而 GFAP 差异不明显(*P*>0.05), 见表 2。进一步行组间两两比较发现: 血糖控制较差组与对照组相比, 血清中 S-100、NSE 水平升高, 差异有统计学意义(*P*<0.05); 血糖控制较差组与血糖控制较好相比, 血清中 S-100 $\beta$ 、NSE 水平差异均无统计学意义(*P*均>0.05); 血糖控制较好组与对照组相比, 血清中 S-100 $\beta$ 、NSE 水平有升高, 仅 S-100 $\beta$  升高有统计学意义(*P*<0.05)。

表 2 3 组研究对象 Glu、HbA1c、S-100 $\beta$ 、NSE、GFAP 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

分组	Glu(mmol/L)	HbA1c(%)	S-100 $\beta$ (ng/mL)	NSE(ng/mL)	GFAP(ng/mL)
血糖控制较差组	11.91±0.40	10.72±0.23	0.137±0.047	13.73±1.87	5.22±0.40
血糖控制较好组	7.49±0.18	6.75±0.01	0.087±0.017	10.74±0.86	5.03±0.38
健康人对照组	5.13±0.06	—	0.053±0.005	9.36±0.30	3.37±0.13
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	0.011	0.007	0.081

**2.2 血清 S-100 $\beta$ 、NSE、GFAP 水平与血糖控制水平的相关性分析** 血清 S-100 $\beta$ 、NSE、GFAP 水平与血糖呈正相关(*r* 分别为 0.155、0.189、0.262, *P*<0.05), 且 S-100 $\beta$  与 NSE 呈正相关(*r* 为 0.279, *P*<0.05)。通过多元线性回归分析血清 S-100 $\beta$ 、NSE、GFAP 水平的影响因素, 在纳入患者性别、年龄、血糖水平等变量进行多因素分析时, 血清 S-100 $\beta$ 、NSE、GFAP 水平与血糖水平的标准化系数  $\beta$  均有统计学意义(*P*<0.01), 表明患者血糖水平是血清 S-100 $\beta$ 、NSE、GFAP 水平的一个影响因素。

## 3 讨论

随着人们生活方式的转变及人口老龄化的影

响, T2DM 和神经认知功能障碍成为临床最常见的严重威胁人类生存质量的两种慢性疾病。两者有着共同的病理机制和危险因素。糖尿病与认知功能障碍相互加重, 形成“双向”的恶性循环<sup>[12]</sup>。数据分析表明 T2DM 与大脑的缓慢进行性终末器官损害有关, 表现在认知功能的轻度至中度损害<sup>[13]</sup>, 使神经认知障碍增加了 1.25~1.91 倍的风险<sup>[14]</sup>, 特别是老年患者。

在本研究中, S-100 $\beta$  是唯一一个在血糖控制较好组跟健康人对照组之间也有显著性差异的指标, 表明相比较于 NSE、GFAP, S-100 $\beta$  对于糖尿病人血糖控制水平的变化更敏感, 可以更灵敏反映出糖尿病患者神经认知功能损伤与血糖之间的关系。

NSE 是一种急性神经损伤的标志物,神经元受损后,NSE 自细胞内溢出并透过血脑屏障进入脑脊液和血循环中,使得血清中的含量升高,是脑实质损伤的标志<sup>[15]</sup>。在本研究中,血糖控制较差组 T2DM 患者的血清 NSE 水平也显著升高,也可以提示 T2DM 的血糖控制水平可能与神经认知功能障碍密切相关。GFAP 是中枢神经系统表达蛋白,可以抑制成熟大脑中的神经元增殖和神经突延伸,调节血流,促进血脑屏障,支持髓鞘形成。脑部缺血缺氧时会导致 GFAP 含量升高,诱导星形胶质细胞不断分裂,从而引起中枢系统神经细胞损伤<sup>[16]</sup>,GFAP 已被成功地用于评估神经损伤严重程度和预测急性颅脑损伤的结果<sup>[17]</sup>。本研究结果表明,3 组之间 GFAP 水平差异不明显,可能是由于 GFAP 水平的检测采用了 ELISA 方法,检测过程可能会受到洗涤、加样等因素的影响,使得检测结果的准确度较低。

在进行 Spearman 相关性分析时,血清 S-100 $\beta$ 、NSE、GFAP 水平与血糖值呈正相关。与此同时,在进行多因素分析时,考虑到糖化血红蛋白(HbA1c)反映的是患者近期 2~3 个月血糖水平,其与血糖水平之间相关性较强,为了排除两者之间共线性的影响,本研究只纳入了年龄、性别、血糖值 3 个因素进入多元线性回归模型,结果显示血清 S-100 $\beta$ 、NSE、GFAP 水平与血糖水平呈明显正相关,表明血糖控制水平可能是神经认知功能障碍相关指标变化的一个独立影响因素。

本研究较大的局限性在于没充分考虑血压、血脂、患病时长等其他可能会影响神经认知功能的因素,也缺乏对于 T2DM 患者神经认知功能的评估以及后续的追踪调查,使得病例纳入可能存在一定的样本选择性偏倚,有待后续设计更严谨的实验进一步研究。

#### 4 参考文献

- [1] Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, *et al.* Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2011, 7(2): 108-114.
- [2] Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, *et al.* Risk of dementia in

- diabetes mellitus: a systematic review[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(1): 64-74.
- [3] 马艺欣, 杨伟. 老年糖尿病患者血糖波动与认知功能障碍关系的研究进展[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2019, 18(12): 947-951.
- [4] Crane PK, Walker R, Hubbard RA, *et al.* Glucose levels and risk of dementia[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(6): 540-548.
- [5] 李涛, 胡晓科, 范超望, 等. 首发抑郁患者血清 GFAP、NSE、Hcy 水平与认知功能的关系[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(24): 3601-3604.
- [6] 张华钊, 孙红丽. 脑血管病患者血清 S-100 $\beta$ 、NSE 及 CRP 变化的研究[J]. *中国农村卫生*, 2020, 12(5): 27.
- [7] Yang ZH, Wang KKW. Glial fibrillary acidic protein: from intermediate filament assembly and gliosis to neurobiomarker[J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(6): 364-374.
- [8] 黄维, 霍秋玉, 阳世宇. 缺血性脑卒中患者血清 S100 $\beta$  及 NSE 水平与神经缺损程度、认知障碍的相关性分析[J]. *浙江医学*, 2019, 41(18): 1967-1970.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [10] 姜悦. 糖尿病的实验室诊断管理专家共识[J]. *临床检验杂志*, 2020, 38(7): 481-487.
- [11] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1): S81-S90.
- [12] 吴硕琳, 王春雪. 认知功能损伤、痴呆与糖尿病[J]. *中华全科医师杂志*, 2018, 17(6): 424-427.
- [13] van den Berg E, Kessels RP, Kappelle LJ, *et al.* Type 2 diabetes, cognitive function and dementia: vascular and metabolic determinants[J]. *Timely Top Med Cardiovasc Dis*, 2007, 11: E7.
- [14] Xue M, Xu W, Ou YN, *et al.* Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies[J]. *Ageing Res Rev*, 2019, 55: 100944.
- [15] Mercier E, Tardif PA, Cameron PA, *et al.* Prognostic value of neuron-specific enolase (NSE) for prediction of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review[J]. *Brain Inj*, 2018, 32(1): 29-40.
- [16] McKeon A, Benarroch EE. Glial fibrillary acid protein: Functions and involvement in disease[J]. *Neurology*, 2018, 90(20): 925-930.
- [17] Agoston DV, Shutes-David A, Peskind ER. Biofluid biomarkers of traumatic brain injury[J]. *Brain Inj*, 2017, 31(9): 1195-1203.

(收稿日期:2020-12-25)

(本文编辑:王海燕)