

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.21.011

糖尿病前期和新诊断 2 型糖尿病患者血清血管内皮生长因子 B 水平与胰岛素抵抗的相关性 *

童国玉 李翠柳 杨东辉 王维敏 沈山梅

(南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科 江苏 南京 210008)

摘要 目的:探讨在糖尿病前期和新诊断 2 型糖尿病(T2DM)患者血清血管内皮生长因子 B(VEGF-B)与胰岛素抵抗(IR)的关系。**方法:**选取 2011 年 7 月至 2013 年 12 月在我院内分泌科门诊就诊的患者 419 例,其中 160 例糖耐量正常(NGT)、142 例糖尿病前期、117 例新诊断 T2DM 患者,采用 ELISA 法测定血清 VEGF-B 水平,进一步分析血清 VEGF-B 水平与胰岛功能、胰岛素敏感性、肥胖及糖脂代谢相关代谢指标间的相关性。**结果:**血清 VEGF-B 水平在 NGT (130.8 pg/mL [IQR 61.3-227.5])、糖尿病前期(146.7 pg/mL [84.1-214.9])和 T2DM(135.3 pg/mL [58.3-214.8])三组间无显著差异($P>0.05$)。相关分析显示血清 VEGF-B 水平与体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)、血脂谱、胰岛功能及胰岛素敏感性均无相关性($P>0.05$)。**结论:**在糖尿病前期和新诊断 T2DM 患者,血清 VEGF-B 水平与肥胖、血脂谱、胰岛功能和胰岛素敏感性均无显著相关性,VEGF-B 在人胰岛素抵抗及 T2DM 的发生中可能作用有限,仍需进一步研究明确其在代谢中的作用。

关键词:2 型糖尿病;血管内皮生长因子 B;胰岛素抵抗

中图分类号:R587.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)21-4049-06

Association between Serum Vascular Endothelial Growth Factor B and Insulin Resistance in Pre-diabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients*

TONG Guo-yu, LI Cui-liu, YANG Dong-hui, WANG Wei-min, SHEN Shan-mei

(Department of Endocrinology, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical School of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu, 210008, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the association between serum vascular endothelial growth factor (VEGF)-B and insulin resistance in pre-diabetes and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods:** Fasting serum VEGF-B levels were measured using ELISA in 160 normal glucose tolerance (NGT), 142 pre-diabetes, and 117 newly diagnosed T2DM subjects, and their association with insulin secretion, insulin sensitivity, parameters of adiposity, glucose and lipid metabolism was studied. **Results:** Fasting serum VEGF-B levels did not differ among NGT (130.8 pg/mL [IQR 61.3-227.5]), pre-diabetes (146.7 pg/mL [84.1-214.9]), and T2DM patients (135.3 pg/mL [58.3-214.8]) (all $P>0.05$). Correlated analysis showed that no significant association was found with body mass index (BMI), waist-to-hip ratio (WHR), lipid profiles, insulin secretion and sensitivity, as measured by a 75-g oral glucose tolerance test. **Conclusions:** Fasting serum VEGF-B levels are not related to adiposity, lipid profiles, insulin secretion and sensitivity in humans. These findings demonstrated that VEGF-B may be dispensable for insulin resistance and type 2 diabetes in humans.

Key words: Type 2 diabetes; Vascular endothelial growth factor B; Insulin resistance

Chinese Library Classification (CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)21-4049-06

前言

血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factors, VEGFs)家族包括 VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PIGF), VEGF 通过与 VEGF 受体 1 (VEGFR1)、VEGFR2、VEGFR3 以及共受体神经纤毛蛋白 (neuropilin, NRP)-1、-2 结合参与调节血管发生和生成的作用^[1-3]。最近研究显示 VEGF-A 和 VEGF-B 具有激素样的代谢效应,参与调节糖脂代谢和 2 型糖尿病的发生^[4-9]。VEGF-B 主

要在心脏、骨骼肌、棕色脂肪组织和胰岛β细胞中高度表达^[2,3],上述组织细胞分泌的 VEGF-B 通过与其周围血管内皮细胞膜上的 VEGFR1 和共受体 NRP-1 结合,诱导血管特异的脂肪酸转运蛋白 3(fatty acid transport protein 3, Fatp3)和 Fapt4 的表达增加,调节内皮细胞脂肪酸的摄取和转运^[4]。Vegfb 基因剔除糖尿病 db/db 小鼠骨骼肌异位脂质沉积减少,骨骼肌葡萄糖摄取增加且血糖维持正常。而使用 VEGF-B 抗体处理可改善β细胞功能并改善血脂紊乱^[9]。

在严重的肥胖和 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus,

* 基金项目:南京市医药卫生科研重点项目(ZKX16036);中华医学会临床医学科研专项基金项目(13020210406)

作者简介:童国玉(1971-),副主任医师,主要研究方向:糖尿病的基础和临床研究,E-mail: tongguoyu@aliyun.com

(收稿日期:2019-02-28 接受日期:2019-03-23)

T2DM)情况下,血管内皮是一道有效防止肌肉摄入过多脂质的功能屏障,上述研究结果提示抑制 VEGF-B 信号可能是一潜在治疗胰岛素抵抗和 T2DM 的新药物靶点。尽管动物水平的研究结果非常令人鼓舞,但是在糖尿病前期和新诊断的 2 型糖尿病患者血清 VEGF-B 水平情况目前仍不清楚。为明确血清 VEGF-B 水平与肥胖、胰岛素抵抗和 T2DM 的临床相关性,我们测定了正常对照、糖尿病前期和新诊断 T2DM 患者血清 VEGF-B 水平,并进一步分析血清 VEGF-B 水平与人体学参数和代谢指标之间的相关性。

1 对象和方法

1.1 研究对象

研究招募 2011 年 7 月至 2013 年 12 月南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科门诊就诊的患者 419 例,其中糖耐量正常对照 160 例、糖尿病前期 142 例和新诊断 2 型糖尿病 117 例。所有研究对象均进行全面的体格检查、日常的生化检查及 75 克口服葡萄糖耐量试验 (Oral glucose tolerance test, OGTT)。所有参与者均完成包括现病史、既往史和药物治疗等的问卷调查。排除标准:自身免疫性肝炎、病毒性肝炎、胆汁淤积性或代谢性/遗传性肝病;急慢性肾功能不全;甲状腺功能亢进症/甲状腺功能减退症;恶性肿瘤病史;妊娠期和哺乳期妇女;急性或慢性感染;急性心肌梗塞;急性心功能不全和急性脑卒中;正在使用胆汁酸、胆汁酸螯合剂和影响血压、胰岛素分泌和敏感性的药物。本研究获得南京大学医学院附属鼓楼医院伦理委员会批准,所有参与者均同意并签署知情同意书。

1.2 糖耐量状态的定义

糖耐量状态根据 1997 年美国糖尿病学会 (American Diabetes Association, ADA) 的关于糖尿病的诊断标准确定^[13]。空腹血浆血糖 (FPG) < 6.1 mmol/L 且 OGTT 两小时血浆葡萄糖 (2 hPG) < 7.8 mmol/L 被定义为糖耐量正常 (Normal glucose tolerance, NGT); FPG 在 6.1-7.0 mmol/L 或 / 和 2hPG 在 7.8-11.1 mmol/L 被定义为糖尿病前期; FPG ≥ 7.0 mmol/L 或 / 和 2 hPG ≥ 11.1 mmol/L 被定义为 2 型糖尿病。

1.3 体质指标和生化指标的检测

1.3.1 体质指标测量 空腹测量身高、体重、腰围(肋骨下缘与髂前上嵴连线中点的腹部周径)、臀围(耻骨联合水平测量臀部最大周径)。测量血压前 15 分钟内应停止吸烟、饮酒、饮用茶、咖啡类饮料及剧烈运动,受试者测血压前需安静休息 10 分钟后,使用已校正的汞柱式血压计测量右上臂血压 2 次,以 Korotkoff 第 1 音和第 5 音定义为收缩压和舒张压,取两次的平均值。

1.3.2 血液标本的采集 所有的调查对象均隔夜空腹 8-12 h,清晨空腹进行 OGTT,口服溶于 250-300 mL 水内的无水葡萄糖 75 g 在 5 分钟内服完,从服糖第一口开始计时,于服糖前、服糖后半小时、1 小时、2 小时分别于前臂采血测定血糖、糖化血红蛋白、血脂、肝肾功能、胰岛素;同时留取部分血清,放置于 -80℃ 的低温冰箱保存,用于测定血清 VEGF-B。

1.3.3 指标检测 采用葡萄糖氧化酶法检测空腹静脉血糖 (FPG)、口服葡萄糖耐量试验后 30 min、1 h 及 2 h 血糖 (2hPG); 采用酶法测定血清甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C); UV 法测定血清谷丙转氨酶 (ALT) 和谷草转氨酶 (AST); 高压液相色谱测定

糖化血红蛋白 A1c (HbA1c) (HLC-73G8, Tosoh, Tokyo, Japan); 化学发光法测定血清胰岛素 (Roche Diagnostics, USA)。

1.4 血清 VEGF-B 水平的测定

采用 ELISA 法测定血清 VEGF-B 水平 (Abnova, Taiwan, China)。采用与人 VEGF-B 高度特异性的分析方法,与其他的 VEGF 家族成员无交叉反应性。测定的批内、批间差异分别小于 7.6% 和 8.4%。

1.5 公式计算

体质指数 (BMI) = 体重 (kg) / 身高² (m); 采用稳态模型评估基础胰岛素分泌和胰岛素敏感性: $HOMA\text{-}\%B = [\text{空腹血清胰岛素浓度 (FINS)} (mU/L) \times 20] / [FPG (mmol/L) - 3.5]$; $HOMA\text{-}IR = FINS (mU/L) \times FPG (mmol/L) / 22.5^{[14]}$ 。采用 Matsuda 胰岛素敏感性指数 (Matsuda insulin sensitivity index, ISIM) 评估整体的胰岛素敏感性,因为 ISIM 可同时反映机体肝脏和外周骨骼肌胰岛素抵抗的情况,与胰岛素钳夹有很好的相关性^[15, 16]。采用 $InsAUC_{30} / GluAUC_{30} (pmol / mmol) = [(Ins_0 + Ins_{30}) (pmol / L)] / [Glu_0 + Glu_{30} (mmol / L)]$ 评价早时相胰岛素分泌^[17], 采用 $InsAUC_{120} / GluAUC_{120} (pmol / mmol) = [Ins_0 + 4 \times Ins_{30} + 3 \times Ins_{120} (pmol / L)] / [Glu_0 + 4 \times Glu_{30} + 3 \times Glu_{120} (mmol / L)]$ 评价总体胰岛素分泌。

1.6 统计学分析

所有数据输入 SPSS 17.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) 进行统计学分析。连续变量以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,非正态分布变量采用中位数和四分位距 (InterQuartile Range, IQR) 表示,并经对数转换后利用非参数检验中的 Mann-Whitney U 检验统计进行分析。两组间均数比较采用非配对 Student t 检验,多组间均数比较采用方差分析; Pearson 相关分析统计血清 VEGF-B 与其他代谢指标之间的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同糖耐量人群的临床特征

不同糖耐量人群的临床特征见表 1。与糖耐量正常组 (NGT) 相比,糖尿病前期和 2 型糖尿病组年龄更大 ($P < 0.001$),而糖尿病前期和 T2DM 组间年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。NGT、糖尿病前期和 T2DM 三组间性别分布差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。调整性别和年龄后,与 NGT 组相比,糖尿病前期组和 T2DM 组的 BMI 和腰围更高 ($P < 0.05$)。在糖尿病前期组和 T2DM 组空腹胰岛素水平 (FINS) 较 NGT 组更高 ($P < 0.01$)。从 NGT-糖尿病前期-T2DM, HOMA-IR 呈逐渐升高趋势,而 HOMA-%B、ISIM 呈逐渐降低趋势 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$)。糖尿病前期和 T2DM 组血清 TG 水平显著高于 NGT 组 ($P < 0.05$)。而三组间 ALT、AST、TC、HDL-C、LDL-C 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 NGT 组、糖尿病前期组和 T2DM 组血清 VEGF-B 水平比较

本研究中,血清 VEGF-B 水平为 29.3-1209.1 pg/mL,男性血清 VEGF-B 水平 (中位数 122.6 pg/mL [IQR 58.3-204.4]) 显著低于女性 (147.2 pg/mL [83.2-247.4]) ($P = 0.002$)。NGT 组、糖尿病前期组和 T2DM 组血清 VEGF-B 水平分别为 (130.8 pg/mL [61.3-227.5])、(146.7 pg/mL [84.1-214.9]) 和 (135.3 pg/mL [58.3-214.8]),在调整性别和年龄后,三组间均无显著性差异 ($P > 0.05$, 表 1)。在 NGT、糖尿病前期和 T2DM 组,按照性别分层后,在 NGT 组男性血清 VEGF-B 水平 (100.3 pg/mL

[53.2-183.7])显著低于女性(142.7 pg/mL[90.2-283.8])($P=0.002$), BMI 分层, 超重 / 肥胖患者 ($BMI \geq 25 \text{ Kg/m}^2$) 与非肥胖患者而在糖尿病前期和 T2DM 组, 男性和女性血清 VEGF-B 水平 ($BMI < 25 \text{ Kg/m}^2$) 间血清 VEGF-B 水平均无显著差异($P>0.05$)。比较无显著差异($P>0.05$)。NGT、糖尿病前期和 T2DM 组按照

表 1 NGT、糖尿病前期和 T2DM 组人群的人体测量参数和生化代谢指标比较

Table 1 Comparison of the anthropometric parameters and biochemical indexes among subjects with NGT, Pre-diabetes and T2DM

Variables	NGT Group (n=160)	Pre-diabetes Group (n=142)	T2DM Group (n=117)	P Value
Male/Female	62/98	55/87	57/60	0.179
Age (years)	44.8± 15.3	50.4± 13.1***	52.3± 13.4***	0.000
BMI (Kg/m^2)	24.4± 4.7	25.2± 4.2*	25.3± 3.7*	0.039
WHR	0.86± 0.06	0.89± 0.07**	0.89± 0.06*	0.004
WC (cm)	85.1± 13.1	88.9± 11.4**	88.0± 9.3*	0.010
SBP (mmHg)	118± 14	124± 15**	127± 16***	0.001
DBP (mmHg)	77± 9	79± 10	80± 9	0.100
ALT (U/L) §	20(14-35)	25(18-40)	27(19-44)	0.292
AST (U/L) §	23 (18-31)	25(20-32)	25(20-31)	0.957
TC (mmol/L)	4.7± 0.7	4.8± 0.9	5.1± 1.2	0.164
TG (mmol/L)	1.5± 1.0	2.0± 1.4*	2.2± 1.7**	0.007
HDL-C (mmol/L)	1.3± 0.5	1.2± 0.4	1.3± 0.6	0.347
LDL-C (mmol/L)	2.4± 0.7	2.5± 0.7	2.7± 0.7	0.309
HbA1c (%)	5.5± 0.4	5.9± 0.4***	6.9± 1.2***‡	0.000
FPG(mmol/L)	4.9± 0.6	5.5± 0.8***	6.8± 1.9***‡	0.000
Glucose ₃₀ (mmol/L)	8.8± 1.5	10.0± 1.6***	12.5± 2.7***‡	0.000
Glucose ₆₀ (mmol/L)	8.5± 2.4	11.6± 2.3***	15.3± 3.0***‡	0.000
Glucose ₁₂₀ (mmol/L)	6.4± 1.4	9.0± 1.1***	14.7± 4.2***‡	0.000
Insulin ₀ ($\mu\text{U/mL}$) §	8.64(5.91-14.12)	10.84(7.12-15.13)**	10.60(7.04-14.66)**	0.003
Insulin ₃₀ ($\mu\text{U/mL}$) §	81.56(47.90-128.60)	55.08(35.60-90.49)**	37.42(23.55-62.42)***‡	0.000
Insulin ₆₀ ($\mu\text{U/mL}$) §	85.20(58.43-129.25)	80.28(52.91-118.70)	58.64(41.69-90.46)***‡	0.000
Insulin ₁₂₀ ($\mu\text{U/mL}$) §	61.94(39.64-99.55)	82.75(53.52-132.25)***	77.58(45.36-122.85)**	0.000
HOMA-IR §	1.83(1.25-3.16)	2.59(1.73-3.60)***	2.93(2.06-4.38)***‡	0.000
HOMA-%B §	128.2(80.94-211.24)	101.29(68.20-178.27) *	74.07(42.74-124.84)***‡	0.000
ISIM §	4.92(2.95-6.81)	3.64(2.51-4.78) ***	3.06(2.20-4.66)***‡	0.000
InsAUC ₃₀ /GluAUC ₃₀ §	44.65(27.73-77.81)	27.55(19.30-45.86)***	18.75(11.66-29.74)***‡	0.000
InsAUC ₁₂₀ /GluAUC ₁₂₀ §	61.90(40.28-102.13)	48.58(31.66-75.06) *	29.48(18.38-48.35) ***‡	0.000
VEGF-B (pg/ml)§	130.8 (61.3-227.5)	146.7(84.1-214.9)	135.3 (58.3-214.8)	0.889

Note. Data are means± SD or median (IQR). § Log transformed before analysis. P values are calculated after adjustment for age and sex.* $P<0.05$ vs. NGT. ** $P<0.01$ vs. NGT. *** $P<0.001$ vs. NGT. † $P<0.01$, T2DM vs. Pre-diabetes. ‡ $P<0.001$, T2DM vs. Pre-diabetes.

2.3 血清 VEGF-B 水平与胰岛功能及胰岛素敏感性的相关性

在 NGT 组、糖尿病前期组和 T2DM 组分别进行血清 VEGF-B 水平与胰岛功能和胰岛素敏感性的相关性分析 (表2)。结果显示:糖尿病前期组血清 VEGF-B 水平与 HOMA-IR 显著负相关($r=-0.173$, $P=0.040$), T2DM 组血清 VEGF-B 水平与年龄显著负相关($r=-0.184$, $P=0.047$)。在调整性别和年龄后, 三组血清 VEGF-B 水平与胰岛功能和胰岛素敏感相关指标如 FINS、HOMA%B、HOMA-IR、ISIM、InsAUC30/GluAUC30、InsAUC 120/

GluAUC120 均无显著相关性($P>0.05$)。

2.4 血清 VEGF-B 水平与各代谢变量间的相关性

我们进一步分析了血清 VEGF-B 水平与人体测量指标及生化代谢指标的相关性, 结果见表 3。血清 VEGF-B 水平与性别呈显著负相关($r=-0.161$, $P=0.001$), 而在调整性别和年龄后, 各组血清 VEGF-B 水平与 BMI、WHR、SBP、DBP、FPG、2hPG、HbA_{1c}、ALT、AST、TG、TC、HDL-C 和 LDL-C 均无显著相关性 ($P>0.05$)。

表 2 NGT、糖尿病前期和 T2DM 各组血清 VEGF-B 水平与胰岛素分泌和胰岛素敏感性指标的相关性分析

Table 2 Correlations of serum VEGF-B levels with insulin secretion and sensitivity indexes in NGT, Pre-diabetes, and T2DM subjects by OGTT

Groups		OGTT													
		Age		FINSa		HOMA%B ^a		HOMA-IR ^a		ISI _M ^a		InsAUC ₃₀ /Glu-AUC ₃₀ ^a		InsAUC ₁₂₀ /Glu-AUC ₁₂₀ ^a	
		r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
Serum VEGF-Ba	NGT	-0.04	0.615	0.025	0.752	-0.004	0.961	0.032	0.686	0.003	0.966	-0.089	0.265	-0.063	0.432
	Pre-diabetes	0.112	0.186	-0.149	0.078	-0.077	0.361	-0.173	-0.173	0.040	0.116	0.032	0.702	0.038	0.654
	T2DM	-0.184	0.047	-0.075	0.420	-0.026	0.784	-0.098	0.294	0.070	0.451	0.029	0.752	-0.001	0.989
Serum VEGF-Ba (Adjustment for age and sex)	NGT			0.861	-0.052	0.515	0.001	0.989	0.042	0.601	-0.141	0.076	-0.126	0.114	0.861
	Pre-diabetes			-0.119	0.161	-0.042	0.619	-0.149	0.078	0.098	0.247	0.063	0.457	0.067	0.431
	T2DM			-0.135	0.147	-0.104	0.266	-0.139	0.135	0.118	0.204	-0.041	0.659	-0.076	0.415

Note: ^alog-transformed for analysis.

表 3 血清 VEGF-B 水平与人体测量参数和生化代谢指标的相关性分析

Table 3 Correlation of serum VEGF-B levels with anthropometric parameters, and biochemical indexes in 419 subjects

Variables	Serum VEGF-Ba	
	r	P
BMI	-0.049	0.322
WC	-0.023	0.633
SBP	0.013	0.793
DBP	0.087	0.126
ALTa	-0.048	0.497
ASTa	-0.014	0.849
Glucose ₀	-0.042	0.396
Glucose ₃₀	-0.045	0.359
Glucose ₆₀	-0.045	0.359
Glucose ₁₂₀	-0.005	0.913
HbA _{1c}	-0.020	0.681
TG	0.035	0.626
TC	0.048	0.503
HDL-C	-0.052	0.469
LDL-C	0.057	0.426

Note. ^alog-transformed for analysis. Partial correlation analyses were performed after adjustment for age and sex.

3 讨论

尽管动物研究结果提示 VEGF-B 信号在 2 型糖尿病的脂质分布、胰岛素抵抗及 2 型糖尿病中发挥着重要作用^[45],但临床上 VEGF-B 与胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的关系仍不明确。既往有研究报道肥胖人群血清 VEGF-B 水平显著高于消瘦人群^[18]。然而,最近另一研究显示健康对照人群和 2 型糖尿病患者血清 VEGF-B 水平无显著差异,且与 BMI 无相关性^[19]。国内研究报道多囊卵巢综合征患者血清 VEGF-B 水平显著高于正常对照人群,且与胰岛素抵抗呈正相关,而二甲双胍治疗后血清 VEGF-B 水平显著下降且胰岛素抵抗改善^[20]。且另一小样本的研究报道新诊断的 2 型糖尿病患者血清 VEGF-B 水平显著升

高,且与糖脂代谢及第一时相胰岛素分泌显著相关^[21]。为了进一步明确在糖尿病前期及新诊断的 2 型糖尿病中血清 VEGF-B 是否与胰岛素抵抗相关,我们扩大样本进行了研究,结果显示 NGT、糖尿病前期和 2 型糖尿病人群血清 VEGF-B 水平无显著差异,且与胰岛素抵抗无相关性,与 Sun 等在非新诊断的 2 型糖尿病患者中的研究一致^[19]。此外,遗传性研究也没有发现 VEGF-B 是人类 2 型糖尿病的可能危险因素^[22,23]。因此,人类 VEGF-B 的功能可能不同于动物。

动物水平的研究显示 VEGF-B 参与调节心脏和骨骼肌中内皮细胞脂肪酸的摄取和转运^[4],2 型糖尿病模型小鼠通过抑制 VEGF-B 信号可恢复胰岛素敏感性和改善糖耐量。糖尿病 db/db 小鼠基因剔除 *Vegfb* 可预防脂质异位沉积,增加骨骼肌

葡萄糖的摄取和维持正常的血糖。通过使用特异的 VEGF-B 抗体抑制 VEGF-B 信号可改善 db/db 小鼠的糖耐量、维持胰腺胰岛结构,改善 β 细胞功能,改善血脂紊乱^[5]。此外,研究还发现在糖尿病肾脏病(Diabetic kidney disease, DKD)小鼠模型,肾脏 VEGF-B 的表达与 DKD 的严重程度呈显著正相关,抑制 VEGF-B 信号可减轻肾脏脂毒性,改善足细胞的胰岛素敏感性,进而抑制 DKD 的进展^[24]。另两个研究使用相同的方法重复研究发现高脂诱导的 *Vegfb*^{-/-} 小鼠和野生型小鼠体重增加、糖耐量减低及胰岛素抵抗程度并无差异^[25,26],且 *Vegfb*^{-/-} 小鼠和野生型小鼠心肌葡萄糖和脂肪代谢相关基因的表达亦无差异^[25]。本研究中,我们发现 NGT、糖尿病前期及 T2DM 人群血清 VEGF-B 水平与 FINS、HOMA%B、早期胰岛素释放指数(In-sAUC30/GluAUC30)、总胰岛素释放指数(In-sAUC120/GluAUC120)、HOMA-IR、ISIM 均无相关性,提示在人类血清 VEGF-B 水平与胰岛功能、胰岛素敏感性可能不相关。

既往动物水平的研究显示 VEGF-B 在脂质代谢中发挥着重要作用^[4,6]。VEGF-B 基因剔除的 db/db 小鼠血浆甘油三酯水平较 db/db 对照小鼠显著降低^[5]。然后,与动物实验的结果相反,我们目前的研究显示人类血清 VEGF-B 的水平与血清甘油三酯水平无显著相关。这一结果与 Sun 等^[19]的报道不一致,造成这一差异可能原因与样本量大小、口服降糖药物的使用、疾病的病程及调脂药物的使用有关。该研究探讨了 T2DM 患者中血清 VEGF-B 水平与代谢相关指标及靶器官损害的相关性,研究纳入 180 名 T2DM 患者和 62 名健康对照者,所有 T2DM 患者均接受口服降糖药物治疗(磺脲类药物/二甲双胍/噻唑烷二酮类药物),64.4% T2DM 患者接受他汀类药物/依折麦布/贝特类药物,这些药物将影响血脂谱,另外也不清楚是否这些药物会影响血清 VEGF-B 水平。而且在这一研究中,T2DM 患者的平均病程为 81.6 ± 64.4 月,可能血清 VEGF-B 水平可能受到糖尿病病程的影响。最近一研究报道无论采用标准饮食还是西式饮食饲养, *Vegfb*^{-/-} 小鼠和野生型对照小鼠血浆中 TG、TC、血清游离脂肪酸水平均无差异^[25]。此外,VEGF-B 转基因、基因剔除及野生型大鼠心脏脂肪酸的摄取无差异,心脏过表达 VEGF-B 的大鼠心肌脂肪酸和甘油三酯水平反而降低^[28]。也有研究显示 VEGF-B 处理不影响人动脉内皮细胞脂肪酸的摄取和氧化^[29]。最近 Robciuc 等^[20]的研究还发现 VEGF-B 基因转导的小鼠体重和脂肪的异位沉积并无改变,而肥胖相关的炎症指标及糖脂代谢显著改善。此外,研究还发现 VEGF-B 是一种潜在的抗氧化剂具有神经和视网膜保护作用^[30,31]。上述研究结果均提示 VEGF-B 在代谢调节中的作用仍有待于进一步研究明确。本研究中,女性 NGT 人群血清 VEGF-B 水平显著高于男性,而糖尿病前期、T2DM 人群血清 VEGF-B 水平无性别差异,但 VEGF-B 水平出现性别差异的具体机制仍不明确。既往研究显示使用雌激素、睾酮处理培养的人 MCF-7 和小鼠 S115 乳腺癌细胞在转录水平不影响 VEGF-B 的表达^[32]。因此,仍需进一步研究明确性激素是否可影响血清 VEGF-B 水平。

总之,本研究结果表明健康对照、糖尿病前期及新诊断的 T2DM 人群血清 VEGF-B 水平无显著差异,人类血清 VEGF-B 水平与肥胖、血脂谱、胰岛分泌和胰岛素敏感性无相关性,仍需进一步研究以明确 VEGF-B 是否参与了 2 型糖尿病的发生和

发展。

参考文献(References)

- [1] Tammela T, Enholm B, Alitalo K, et al. The biology of vascular endothelial growth factors[J]. Cardiovasc Res, 2005, 65(3): 550-563
- [2] Lal N, Puri K, Rodrigues B. Vascular endothelial growth factor B and its signaling[J]. Front Cardiovasc Med, 2018, 5(4): 39
- [3] Zhu HY, Gao MM, Gao XD, et al. Vascular endothelial growth factor-B: Impact on physiology and pathology [J]. Cell Adh Migr, 2018, 12(3): 215-227
- [4] Hagberg CE, Falkevall A, Wang X, et al. Vascular endothelial growth factor B controls endothelial fatty acid uptake [J]. Nature, 2010, 464(7290): 917-921
- [5] Hagberg CE, Mehlem A, Falkevall A, et al. Targeting VEGF-B as a novel treatment for insulin resistance and type 2 diabetes [J]. Nature, 2012, 490(7240): 426-430
- [6] Mehlem A, Palombo I, Wang X, et al. PGC-1 α coordinates mitochondrial respiratory capacity and muscular fatty acid uptake via regulation of VEGF-B[J]. Diabetes, 2016, 65(4): 861-873
- [7] Wu LE, Meoli CC, Mangiafico SP, et al. Systemic VEGF-A neutralization ameliorates diet-induced metabolic dysfunction [J]. Diabetes, 2014, 63(8): 2656-2667
- [8] Elias I, Franckhauser S, Ferré T, et al. Adipose tissue overexpression of vascular endothelial growth factor protects against diet-induced obesity and insulin resistance[J]. Diabetes, 2012, 61(7): 1801-1813
- [9] Zafar MI, Mills K, Ye X, et al. Association between the expression of vascular endothelial growth factors and metabolic syndrome or its components: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetol Metab Syndr, 2018, 10(8): 62
- [10] Albrecht I, Kopfstein L, Strittmatter K, et al. Suppressive effects of vascular endothelial growth factor-B on tumor growth in a mouse model of pancreatic neuroendocrine tumorigenesis [J]. PLoS ONE, 2010, 5(11): e14109
- [11] Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review [J]. Diabetes Care, 2010, 33 (7): 1665-1673
- [12] Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults[J]. N Engl J Med, 2010, 362(9): 800-811
- [13] Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus[J]. Diabetes Care, 1997, 20(7): 1183-1197
- [14] Li C, Yang H, Tong G, et al. Correlations between A1c, fasting glucose, 2h postload glucose, and β -cell function in the Chinese population[J]. Acta Diabetol, 2014, 51(4): 601-608
- [15] Abdul-Ghani MA, Jenkinson CP, Richardson DK, et al. Insulin secretion and action in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: results from the Veterans Administration Genetic Epidemiology Study[J]. Diabetes, 2006, 55(5): 1430-1435
- [16] Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp[J]. Diabetes Care, 1999, 22(9): 1462-1470
- [17] Stancakova A, Javorsky M, Kuulasmaa T, et al. Changes in insulin sensitivity and insulin release in relation to glycemia and glucose tolerance in 6, 414 Finnish men[J]. Diabetes, 2009, 58(5): 1212-1221

- [18] Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Rodríguez A, et al. Involvement of serum vascular endothelial growth factor family members in the development of obesity in mice and humans [J]. *J Nutr Biochem*, 2010, 21(8): 774-780
- [19] Sun CY, Lee CC, Hsieh MF, et al. Clinical association of circulating VEGF-B levels with hyperlipidemia and target organ damage in type 2 diabetic patients [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2014, 28(2): 225-236
- [20] Cheng F, Zhao L, Wu Y, et al. Serum vascular endothelial growth factor B is elevated in women with polycystic ovary syndrome and can be decreased with metformin treatment[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2016, 84(3): 386-393
- [21] Wu J, Wei H, Qu H, et al. Plasma vascular endothelial growth factor B levels are increased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and associated with the first phase of glucose-stimulated insulin secretion function of β -cell [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40(11): 1219-1226
- [22] Carmeliet P, Wong BW, De Bock K. Treating diabetes by blocking a vascular growth factor[J]. *Cell Metab*, 2012, 16(5): 553-555
- [23] Bonnefond A, Saulnier PJ, Stathopoulou MG, et al. What is the contribution of two genetic variants regulating VEGF levels to type 2 diabetes risk and to microvascular complications?[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55921
- [24] Falkevall A, Mehlem A, Palombo I, et al. Reducing VEGF-B signaling ameliorates renal lipotoxicity and protects against diabetic kidney disease[J]. *Cell Metab*, 2017, 25(3): 713-726
- [25] Dijkstra MH, Pirinen E, Huusko J, et al. Lack of cardiac and high-fat diet induced metabolic phenotypes in two independent strains of Vegf-b knockout mice[J]. *Sci Rep*, 2014, 4(8): 6238
- [26] Robciuc MR, Kivelä R, Williams IM, et al. VEGFB/VEGFR1-induced expansion of adipose vasculature counteracts obesity and related metabolic complications[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(4): 712-724
- [27] Kivelä R, Bry M, Robciuc MR, et al. VEGF-B-induced vascular growth leads to metabolic reprogramming and ischemia resistance in the heart[J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(3): 307-321
- [28] Karpanen T, Bry M, Ollila HM, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor-B in mouse heart alters cardiac lipid metabolism and induces myocardial hypertrophy [J]. *Circ Res*, 2008, 103(9): 1018-1026
- [29] Reihill JA, Ewart MA, Salt IP. The role of AMP-activated protein kinase in the functional effects of vascular endothelial growth factor-A and -B in human aortic endothelial cells[J]. *Vasc Cell*, 2011, 3(8): 9
- [30] Ariunan P, Lin X, Tang Z, et al. VEGF-B is a potent antioxidant[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(41): 10351-10356
- [31] Di G, Zhao X, Qi X, et al. VEGF-B promotes recovery of corneal innervations and trophic functions in diabetic mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 40582
- [32] Ruohola JK, Valve EM, Karkkainen MJ, et al. Vascular endothelial growth factors are differentially regulated by steroid hormones and antiestrogens in breast cancer cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 1999, 149(1-2): 29-40

(上接第 4010 页)

- [26] Liu J, Xia H, Kim M, et al. Beclin1 controls the levels of p53 by regulating the deubiquitination activity of USP10 and USP13 [J]. *Cell*, 2011, 147(1): 223-234
- [27] Solano JD, Gonzalez-Sanchez I, Cerbon MA, et al. The products of the reaction between 6-amine-1,3-dimethyl uracil and bis-chalcones induce cytotoxicity with massive vacuolation in HeLa cervical cancer cell line [J]. *European journal of medicinal chemistry*, 2013, 60: 350-359
- [28] Salabei J K, Cummins TD, Singh M, et al. PDGF-mediated autophagy regulates vascular smooth muscle cell phenotype and resistance to oxidative stress [J]. *The Biochemical journal*, 2013, 451(3): 375-388
- [29] Mateo R, Nagamine C M, Spagnolo J, et al. Inhibition of cellular autophagy deranges dengue virion maturation [J]. *Journal of virology*, 2013, 87(3): 1312-1321
- [30] Huang G, Zou B, Lv J, et al. Notoginsenoside R1 attenuates glucose-induced podocyte injury via the inhibition of apoptosis and the activation of autophagy through the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. *International journal of molecular medicine*, 2017, 39(3): 559-568
- [31] Sourbier C, Lindner V, Lang H, et al. The phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway: a new target in human renal cell carcinoma therapy[J]. *Cancer research*, 2006, 66(10): 5130-5142
- [32] Frame S, Cohen P, Biondi R M. A common phosphate binding site explains the unique substrate specificity of GSK3 and its inactivation by phosphorylation[J]. *Molecular cell*, 2001, 7(6): 1321-1327
- [33] Inuzuka H, Shaik S, Onoyama I, et al. SCF (FBW7) regulates cellular apoptosis by targeting MCL1 for ubiquitylation and destruction [J]. *Nature*, 2011, 471(7336): 104-109