

· 论著 ·

2型糖尿病患者皮肤晚期糖基化终末产物和血清肌肽酶-1与糖尿病微血管并发症的关系研究



扫描二维码
查看原文

杨光¹, 徐新¹, 张宇², 许娟¹, 蒋淑娟¹, 夏莉¹, 张洋³, 王贻坤³, 李忠胜³, 章诗琪^{1*}

【摘要】 背景 高血糖在糖尿病并发症发生、发展中起重要作用。尽管肌肽是晚期糖基化终末产物 (AGEs) 的潜在清除剂, 但其在组织中的有效性受血清肌肽酶-1 (CN-1) 活性的限制。目前2型糖尿病患者皮肤 AGEs 与血清 CN-1 的相关性及其与糖尿病微血管并发症的关系尚未明确。目的 探究2型糖尿病患者皮肤 AGEs、血清 CN-1 与糖尿病微血管并发症的关系, 以评估皮肤 AGEs 和血清 CN-1 预测糖尿病并发症的临床价值。方法 选取2021年1—3月在安徽医科大学第一附属医院内分泌科住院的2型糖尿病患者134例为研究对象, 收集患者的临床资料。采用 Pearson 相关分析和 Spearman 秩相关分析探究皮肤 AGEs 与血清 CN-1 的相关性, 皮肤 AGEs、血清 CN-1 分别与一般资料、糖尿病微血管并发症及其他疾病、实验室检查指标的相关性, 采用多元线性回归分析探究皮肤 AGEs、血清 CN-1 变化的影响因素。结果 134例患者中糖尿病视网膜病变 (DR) 13例 (9.7%)、糖尿病肾病 (DN) 38例 (28.4%)、糖尿病周围神经病变 (DPN) 56例 (41.8%)、糖尿病周围血管病变 79例 (59.0%), 皮肤 AGEs (80.2 ± 10.6), 血清 CN-1 (6.9 ± 3.4) μg/L。相关性分析结果显示, 性别、年龄、DR 与皮肤 AGEs 呈正相关 ($P < 0.05$), 估算肾小球滤过率 (eGFR)、CN-1 与皮肤 AGEs 呈负相关 ($P < 0.05$)。多元线性回归分析结果显示, 性别 ($B = 7.630$)、年龄 ($B = 0.408$)、DR ($B = 7.183$) 是皮肤 AGEs 的影响因素 ($P < 0.05$)。相关性分析结果显示, 年龄、舒张压 (DBP) 与血清 CN-1 呈正相关 ($P < 0.05$), 皮肤 AGEs 与血清 CN-1 呈负相关 ($P < 0.05$)。结论 皮肤 AGEs、血清 CN-1 与大部分糖尿病微血管并发症 (DN、DPN 及糖尿病周围血管病变) 间无明显相关关系; 与血清 CN-1 不同, 皮肤 AGEs 与 DR 存在相关性。

【关键词】 糖尿病, 2型; 晚期糖基化终末产物; 肌肽; 肌肽酶-1; 糖尿病肾病; 糖尿病视网膜病变; 糖尿病周围血管病变

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.02.134

杨光, 徐新, 张宇, 等. 2型糖尿病患者皮肤晚期糖基化终末产物和血清肌肽酶-1与糖尿病微血管并发症的关系研究 [J]. 中国全科医学, 2022, 25 (9): 1082-1087. [www.chinagp.net]

YANG G, XU X, ZHANG Y, et al. Relationships of skin AGEs and serum CN-1 with microvascular complications in type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese General Practice, 2022, 25 (9): 1082-1087.

Relationships of Skin AGEs and Serum CN-1 with Microvascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus YANG Guang¹, XU Xin¹, ZHANG Yu², XU Juan¹, JIANG Shujuan¹, XIA Li¹, ZHANG Yang³, WANG Yikun³, LI Zhongsheng³, ZHANG Shiqi^{1*}

1. Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

2. Department of Endocrinology, Chuzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Chuzhou 239000, China

3. Department of Opto-Electronics Technology Research Centre, Hefei Institutes of Physical Science, Chinese Academy of Sciences, Hefei 230031, China

*Corresponding author: ZHANG Shiqi, Associate chief physician; E-mail: zhangshiqi@ahmu.edu.cn

【Abstract】 **Background** Hyperglycemia plays a significant role in the development and progression of diabetic complications. While carnosine is a putative scavenger of advanced glycation end products (AGEs), its availability in tissue is limited by the activity of serum carnosinase-1 (CN-1). So far, the correlations of skin AGEs and serum CN-1 concentration with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and microvascular complications in T2DM are still unclear. **Objective** To investigate

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81900746)

1.230022 安徽省合肥市, 安徽医科大学第一附属医院内分泌科 2.239000 安徽省滁州市中西医结合医院内分泌科 3.230031 安徽省合肥市, 中国科学院物质科学研究院光电子技术研究中心

*通信作者: 章诗琪, 副主任医师; E-mail: zhangshiqi@ahmu.edu.cn

本文数字出版日期: 2021-12-30

the relationships of skin AGEs, and serum CN-1 with microvascular complications in T2DM to evaluate the predictive values of skin AGEs and serum CN-1 for diabetic complications. **Methods** A total of 134 inpatients with T2DM were recruited from the Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University between January and March 2021. Their clinical data were collected. Pearson correlation analysis and Spearman rank correlation analysis were used to examine the correlation between skin AGEs and serum CN-1, and the correlations of skin AGEs and serum CN-1 with demographic and serological data, diabetic microvascular complications and other diseases. The influencing factors of skin AGEs and serum CN-1 were investigated by multiple linear regression analysis. **Results** Out of all subjects, there were 13 (9.7%) cases of diabetic retinopathy (DR), 38 (28.4%) cases of diabetic nephropathy (DN), 56 (41.8%) cases of diabetic peripheral neuropathy (DPN), and 79 (59.0%) cases of diabetic peripheral vascular disease. The skin AGEs level was (80.2 ± 10.6) and serum CN-1 concentration was (6.9 ± 3.4) $\mu\text{g/L}$ on average. Correlation analyses demonstrated that gender, age, and DR were positively correlated with skin AGEs ($P < 0.05$), but estimated glomerular filtration rate (eGFR) and CN-1 were negatively correlated with skin AGEs ($P < 0.05$). Multiple linear regression analysis revealed that gender ($B=7.630$), age ($B=0.408$) and DR ($B=7.183$) were associated with skin AGEs ($P < 0.05$). Correlation analyses showed that serum CN-1 was increased with age or with the increase in diastolic blood pressure (DBP) ($P < 0.05$), while it decreased with the decline of skin AGEs ($P < 0.05$). **Conclusion** Both skin AGEs and serum CN-1 may have no obvious correlation with most diabetic microvascular complications, such as DN, DPN and diabetic peripheral vascular disease. But different from serum CN-1, skin AGEs may significantly correlated with DR.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Advanced glycation end products; Carnosine; Carnosinase-1; Diabetic nephropathies; Diabetic retinopathy; Diabetic peripheral vascular disease

随着全球糖尿病发病率的稳步上升, 预计糖尿病严重并发症的发病率及其相关的医疗支出将同步增加。大多数糖尿病患者病程中至少会出现1种并发症。糖尿病肾病(DN)和糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病最常见的并发症, 且是终末期肾病(ESRD)和失明的主要原因^[1], 这些并发症的发生、发展机制尚未完全明确。

活性羰基(RCS)和活性氧(ROS)在晚期糖基化终末产物(AGEs)和脂氧化终末产物(ALEs)的形成中起着重要作用。正常生理条件下AGEs的生成量很低, 随着年龄的增长AGEs在血清、皮肤、软骨和心包液中不断积累^[2]。一些与年龄有关的疾病如神经退行性疾病和冠心病, 已被证明与AGEs有关^[3-5]。一种糖基化活性氧即甲基乙二醛(MGO)的形成加速了高血糖患者中AGEs的形成, 这些患者组织中增加的AGEs和ALEs被认为是糖尿病并发症的关键递质^[6-8]。多项研究表明AGEs可导致细胞外基质堆积、慢性炎症和细胞增殖受损^[9-10]。

L-肌肽是一种具有多种生化特性的二肽, 可在糖化或氧化应激环境下起组织保护作用^[11]。一般情况下肌肽可以灭活活性羰基, 减少AGEs的形成, 此外还可以作为抗氧化剂减少氧化应激和脂质过氧化。在人体内, 循环中的L-肌肽很容易被血清肌肽酶-1(CN-1)降解。血清CN-1活性和浓度在个体间差异很大, 但总体上女性高于男性^[12-13]。由于L-肌肽的保护作用, 低水平的CN-1可能有利于组织中高浓度肌肽的维持, 从而对糖化和/或氧化性组织损伤有更好的保护作用。

测量皮肤AGEs水平的金标准是皮肤活检后的生

化测定, 但皮肤自体荧光(SAF)作为一种非侵入性的、实用的评估皮肤AGEs水平的替代方法越来越受到重视^[14-15]。研究显示, 糖尿病患者和DN患者的皮肤AGEs水平升高, 且与心血管疾病(CVD)有关, 而与已知的心血管疾病危险因素无关^[16-18]。目前为止, 2型糖尿病患者组织中AGEs与血清CN-1浓度之间的相关性仍不清楚, 本研究试图评估这种相关性是否存在以及AGEs和血清CN-1浓度与部分糖尿病微血管并发症〔DN、DR、糖尿病周围神经病变(DPN)及糖尿病周围血管病变〕的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2021年1—3月在安徽医科大学第一附属医院内分泌科住院的2型糖尿病患者134例为研究对象。纳入标准: 年龄>18岁。2型糖尿病的诊断参考WHO 1999年糖尿病的诊断标准, 即: 存在糖尿病症状(典型症状为多尿、多饮、多食和体质量减轻)且随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L或空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L或口服葡萄糖耐量试验(OGTT)2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L, 若无典型症状需再测空腹血糖和OGTT 2 h血糖1次予以证实。排除标准: 严重肾脏、心脏、肝脏疾病; 恶性肿瘤; 尿路感染或发热。本研究方案得到了安徽医科大学第一附属医院临床医学研究伦理委员会的批准(编号: PJ2020-15-17), 患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集患者的性别、年龄、身高、体质量、糖尿病病程、收缩压(SBP)、舒张压(DBP), 并计算体质指数(BMI) = 体质量(kg) / 身高²(m²)

1.2.2 糖尿病微血管并发症及其他疾病发生情况收集

DR: 免散瞳眼底镜检查显示视网膜微血管瘤、出血、硬性渗出、软性渗出、视网膜新生血管等 DR 的特征性改变。

DN: 估算肾小球滤过率 (eGFR) $< 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 和 / 或尿白蛋白 / 肌酐比值 (ACR) $> 30 \text{ mg/g}$, 持续超过 3 个月。ACR 参考范围为 $< 30 \text{ mg/g}$, 微量白蛋白尿和大量白蛋白尿分别为 $30 \leq \text{ACR} < 300 \text{ mg/g}$ 和 $\text{ACR} \geq 300 \text{ mg/g}$ 。

DPN: 在排除其他原因的情况下, 糖尿病患者出现周围神经功能障碍相关的症状和 / 或体征, 并使用肌电图 (JB-904BK, Nihon Kohden, 日本) 检查正中神经 / 尺神经 / 桡神经 / 腓神经传导速度以诊断 DPN。

本研究糖尿病周围血管病变是指存在全身动脉粥样硬化, 即血管彩超提示动脉中出现血栓以及斑块时部分患者可能会存在管腔狭窄、闭塞并导致远端肢体缺血, 使用彩色多普勒超声 (Xario 100, Toshiba 日本) 检测并确诊。

高血压: 基于病历或在住院期间未使用降压药物非同日 3 次诊室收缩压 $\geq 140 \text{ mm Hg}$ ($1 \text{ mm Hg} = 0.133 \text{ kPa}$) 和 / 或舒张压 $\geq 90 \text{ mm Hg}$ 。

血脂异常: 在正常饮食情况下, 满足下列 4 项中任意 1 项, (1) 总胆固醇 (TC) $\geq 5.18 \text{ mmol/L}$; (2) 三酰甘油 (TG) $\geq 1.70 \text{ mmol/L}$; (3) 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) $< 1.04 \text{ mmol/L}$; (4) 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) $\geq 3.37 \text{ mmol/L}$ 。

卒中、冠心病发生情况根据既往医疗记录进行确定。

1.2.3 实验室检查指标收集 采用化学发光法检测空腹 C 肽 (FC-P), 采用全自动尿液分析仪检测 ACR, 采用高效液相法检测糖化血红蛋白 (HbA_{1c}), 采用肾脏病饮食改良 (MDRD) 公式计算 eGFR。

1.2.4 皮肤 AGEs 测定 由经过培训的护士使用 DM Scan (AGEs 无创检测系统, 中国科学院合肥物质科学研究院研制) 于患者左前臂掌侧的皮肤进行自体荧光检测以评估皮肤 AGEs^[19], 该装置使用近似紫外光 (中心波长: 370 nm, 半高宽: 15 nm) 照射皮肤并刺激皮肤 AGEs 的释放 (波长范围 420~600 nm), 同时该装置在 420~600 nm 的波长范围内发射宽带光源照射皮肤以测量组织的光照吸收和散射。通过 3×1 光纤束在 300~600 nm 的波长范围内采用光谱仪测量皮肤的发射光, 包括漫反射光和荧光。荧光强度与漫反射光强度的比值为最终记录的皮肤 AGEs。所有测量在室温、黑暗环境中进行, 没有可见的血管、瘢痕、皮癣形成或其他皮肤异常的正常皮肤上进行。每位患者的皮肤 AGEs 重复测量 3 次, 取均值记录。

1.2.5 血清 CN-1 测定 患者入院第 2 天留取空腹静脉

血 5 ml, 离心后取血清, 采用 ELISA 试剂盒 (CUSABIO, 武汉, 中国) 测定血清 CN-1 水平。

1.3 观察指标 分析皮肤 AGEs 与血清 CN-1 的相关性, 皮肤 AGEs、血清 CN-1 与一般资料、糖尿病微血管并发症及其他疾病、实验室检查指标的相关性, 探究皮肤 AGEs、血清 CN-1 变化的影响因素。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 不符合正态分布的计量资料采用 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示, 计数资料以相对数表示; 连续变量之间的相关性采用 Pearson 相关分析和 Spearman 秩相关分析; 皮肤 AGEs 和血清 CN-1 的影响因素分析采用多元线性回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 134 例患者中女 57 例, 男 77 例; 平均年龄 (53.8 ± 12.3) 岁; 平均 BMI $(25.3 \pm 4.2) \text{ kg/m}^2$; 平均糖尿病病程 6.5 (2.0, 10.0) 年; SBP $(139.2 \pm 20.5) \text{ mm Hg}$, DBP $(79.0 \pm 12.5) \text{ mm Hg}$ 。DR 13 例 (9.7%), DN 38 例 (28.4%), DPN 56 例 (41.8%), 糖尿病周围血管病变 79 例 (59.0%), 高血压 61 例 (45.5%), 血脂异常 56 例 (41.8%), 脑卒中 15 例 (11.2%), 冠心病 9 例 (6.7%)。DN 中 ACR 处于参考范围 2 例 (1.5%), 微量白蛋白尿 26 例 (19.4%), 大量白蛋白尿 10 例 (7.5%)。

FC-P $0.9 (0.6, 1.4) \mu\text{g/L}$, ACR $13.4 (7.0, 37.4) \text{ mg/g}$, HbA_{1c} $(9.1 \pm 2.5) \%$, eGFR $(103.9 \pm 26.2) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。皮肤 AGEs (80.2 ± 10.6) , 血清 CN-1 $(6.9 \pm 3.4) \mu\text{g/L}$ 。

2.2 各项指标与皮肤 AGEs 的相关性分析 相关性分析结果显示, 性别、年龄、DR 与皮肤 AGEs 呈正相关 ($P < 0.05$), eGFR、CN-1 与皮肤 AGEs 呈负相关 ($P < 0.05$), 其余指标与皮肤 AGEs 无相关关系 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.3 皮肤 AGEs 影响因素的多元线性回归分析 以皮肤 AGEs 为因变量 (赋值: 实测值), 以表 1 中差异有统计学意义的变量为自变量 (赋值见表 2) 进行多元线性回归分析, 结果显示性别、年龄、DR 是皮肤 AGEs 的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 各项指标与血清 CN-1 的相关性分析 相关性分析结果显示, 年龄、DBP 与血清 CN-1 呈正相关 ($P < 0.05$), 皮肤 AGEs 与血清 CN-1 呈负相关 ($P < 0.05$), 其余指标与血清 CN-1 无相关关系 ($P > 0.05$), 见表 4。

2.5 血清 CN-1 影响因素的多元线性回归分析 以血清 CN-1 为因变量, 以表 4 中差异有统计学意义的变量为自变量 (赋值均为实测值) 进行多元线性回归分析, 结果显示年龄、DBP、皮肤 AGEs 均不是血清 CN-1 的影响因素 ($P > 0.05$), 见表 5。

表1 各项指标与皮肤 AGEs 的相关性分析

Table 1 Correlation analysis of clinical variables with skin AGEs in type 2 diabetes

指标	$r(r_s)$ 值	P 值
性别	0.273 ^a	<0.01
年龄	0.392	<0.01
BMI	-0.158	0.07
糖尿病病程	0.143 ^a	0.11
SBP	0.054	0.55
DBP	-0.167	0.06
HbA _{1c}	-0.068	0.44
FC-P	-0.013 ^a	0.89
ACR	0.100 ^a	0.26
eGFR	-0.382	<0.01
DR	0.195 ^a	0.03
DPN	0.031 ^a	0.75
DN	0.005 ^a	0.95
糖尿病周围血管病变	0.120 ^a	0.18
CN-1	-0.222	0.02
冠心病	0.067 ^a	0.46
高血压	0.131 ^a	0.14
脑卒中	0.116 ^a	0.19
血脂异常	-0.054 ^a	0.54

注: BMI= 体质指数, SBP= 收缩压, DBP= 舒张压, HbA_{1c}= 糖化血红蛋白, FC-P= 空腹 C 肽, ACR= 尿白蛋白 / 肌酐比值, eGFR= 估算肾小球滤过率, DR= 糖尿病视网膜病变, DPN= 糖尿病周围神经病变, DN= 糖尿病肾病, CN-1= 肌肽酶 -1, 1 mm Hg=0.133 kPa; ^a 表示 r_s 值

表2 皮肤 AGEs/ 血清 CN-1 影响因素的多元线性回归分析赋值

Table 2 Assignment of factors potentially associated with skin AGEs and serum CN-1 in type 2 diabetes in multiple linear regression analysis

变量	赋值
性别	男 =1, 女 =0
年龄	实测值
eGFR	实测值
DR	是 =1, 否 =0
CN-1	实测值

表3 皮肤 AGEs 影响因素的多元线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis of factors potentially associated with skin AGEs in type 2 diabetes

变量	非标准化系数		β	t 值	P 值
	B	SE			
性别	7.630	1.734	0.356	4.400	<0.01
年龄	0.408	0.094	0.447	4.330	<0.01
DR	7.183	2.851	0.209	2.519	0.013
eGFR	-0.053	0.043	-0.127	-1.241	0.217
CN-1	-0.205	0.273	-0.061	-0.750	0.455

表4 各项指标与血清 CN-1 的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of clinical variables with serum CN-1 in type 2 diabetes

指标	$r(r_s)$ 值	P 值
性别	-0.026 ^a	0.77
年龄	-0.183	0.04
BMI	0.043	0.64
糖尿病病程	-0.102 ^a	0.26
SBP	0.032	0.72
DBP	0.249	<0.01
HbA _{1c}	0.068	0.45
FC-P	0.012 ^a	0.90
ACR	-0.049 ^a	0.58
eGFR	0.185	0.05
DR	-0.044 ^a	0.64
DPN	-0.102 ^a	0.29
DN	0.038 ^a	0.68
糖尿病周围血管病变	0.043 ^a	0.64
AGEs	-0.222	0.02
冠心病	-0.114 ^a	0.21
高血压	0.034 ^a	0.70
脑卒中	-0.046 ^a	0.61
血脂异常	0.119 ^a	0.18

注: ^a 表示 r_s 值

表5 血清 CN-1 影响因素的多元线性回归分析

Table 5 Multiple linear regression analysis of factors potentially associated with serum CN-1 in type 2 diabetes

变量	非标准化系数		β	t 值	P 值
	B	SE			
年龄	-0.037	0.026	-0.140	-1.410	0.161
DBP	0.042	0.024	0.160	1.713	0.089
AGEs	-0.043	0.030	-0.137	-1.434	0.154

3 讨论

近年来大量研究显示 AGEs 参与糖尿病慢性并发症的发生、发展^[6-10]。由于肌肽的亲核作用可以清除活性碳基从而防止 AGEs 的形成, 因此组织中肌肽的浓度对于减轻糖尿病并发症可能是至关重要的。组织中肌肽浓度与多种因素相关, 如组织中是否存在肌肽合成酶以及血清中肌肽水解酶 CN-1 的浓度和活性。本研究试图评估皮肤 AGEs 和血清 CN-1 水平之间是否存在相关性以及其与糖尿病微血管并发症的潜在关系。

本研究结果显示, 性别、年龄、DR 与皮肤 AGEs 呈正相关, eGFR、CN-1 与皮肤 AGEs 呈负相关; 多元线性回归分析结果显示, 性别、年龄、DR 是皮肤 AGEs 的影响因素。皮肤 AGEs 与年龄关系的既往研究结果显示, AGEs 与年龄相关的疾病之间存在正相关^[20], 本研究结果与之相似, 这可能是由于衰老导致体内氧

化代谢产物堆积,从而促进 AGEs 生成增加,也可能是 AGEs 本身即可促进衰老有关^[21]。在皮肤 AGEs 与 DR 的体内^[22]和体外^[23]研究中,皮肤 AGEs 和 DR 之间的关系已经得到证实。此外皮肤活检^[24]或 SAF^[25]测量的 AGEs 已被认可为诊断 DR 的标准。AGEs 可能是通过引发内皮功能障碍、促进促炎细胞因子和促血管生成因子形成、介导周细胞凋亡,进而使视网膜的神经和血管发生损伤,促进 DR 的发生、发展。目前,新型抗 AGEs 药物正在研究中,如肌肽、氨基胍、吡哆胺和苯基噻唑溴化物等,动物实验已经证实肌肽能够缓解糖尿病大鼠的 DR^[26],但此类药物应用于临床则有待于未来进一步的研究。

有研究显示,皮肤 AGEs 与 DN、DPN 存在一定关系^[24-25],但本研究未发现皮肤 AGEs 与 DN 之间的联系。在相关性分析中,皮肤 AGEs 与 ACR 之间的 *P* 值为 0.262,其原因可能为本研究中微量白蛋白尿或大量蛋白尿患者所占比例相对较小。本研究未发现皮肤 AGEs 与 DPN 存在相关关系,与 YOSHIOKA^[26] 研究结果不同,这可能是由于用来定义 DPN 的标准不同。本研究中 DPN 是根据肌电图结果来确定的,而在 YOSHIOKA^[26] 的研究中是根据神经病变症状来诊断,后者更倾向于感觉神经病变,而肌电图则覆盖感觉和运动神经病变。AGEs 在不同神经病变之间是否作用不同则有待于进一步研究证实。

既往有关血清 CN-1 与糖尿病微血管并发症的研究显示,在 2 型糖尿病和肾功能受损的高加索人种患者中,血清 CN-1 浓度随着蛋白尿的增加而降低^[27-28]。本研究未发现血清 CN-1 与 ACR 相关,亦未发现血清 CN-1 与其他糖尿病微血管并发症的关系,尽管已有研究表明肌肽在链脲佐菌素(STZ)诱导的 DR^[26]和 DPN^[29]模型中有保护作用,这一方面可能与人群不同有关,一方面可能与本文样本量较小有关,后期有待中国人群的大样本试验进一步研究。此外,本研究使用的是 CUSABIO 试剂盒测量血清 CN-1,既往有研究使用 RYSK-ELISA 和 ATLAS-ELISA 方法测量血清 CN-1^[30],不同的 ELISA 系统可能使用不同的 CN-1 抗体,使得血清 CN-1 测量值有所差异,这也需要进一步研究进行鉴别。

综上所述,皮肤 AGEs、血清 CN-1 浓度与大部分糖尿病微血管并发症间无明显相关关系,但皮肤 AGEs 与糖尿病微血管并发症特别是 DR 的相关性大,因此皮肤 AGEs 更值得临床关注和进一步研究。

作者贡献:杨光、章诗琪提出研究构思与设计;夏莉、章诗琪进行研究指导;徐新、张宇、许娟、蒋淑娟、张洋、王贻坤、李忠胜参与数据收集、整理;杨光进行

统计分析及撰写论文;章诗琪进行论文修订,负责文章的质量控制及审核,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] KLEIN R, KLEIN B E, MOSS S E, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years [J]. Arch Ophthalmol, 1984, 102 (4): 520-526. DOI: 10.1001/archophth.1984.01040030398010.
- [2] NASS N, BARTLING B, NAVARRETE SANTOS A, et al. Advanced glycation end products, diabetes and ageing [J]. Z Gerontol Geriatr, 2007, 40 (5): 349-356. DOI: 10.1007/s00391-007-0484-9.
- [3] HOFMANN B, JACOBS K, NAVARRETE SANTOS A, et al. Relationship between cardiac tissue glycation and skin autofluorescence in patients with coronary artery disease [J]. Diabetes Metab, 2015, 41 (5): 410-415. DOI: 10.1016/j.diabet.2014.12.001.
- [4] PARADELA-DOBARRO B, AGRA R M, ÁLVAREZ L, et al. The different roles for the advanced glycation end products axis in heart failure and acute coronary syndrome settings [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2019, 29 (10): 1050-1060. DOI: 10.1016/j.numecd.2019.06.014.
- [5] CHOU P S, WU M N, YANG C C, et al. Effect of advanced glycation end products on the progression of Alzheimer's disease [J]. J Alzheimers Dis, 2019, 72 (1): 191-197. DOI: 10.3233/JAD-190639.
- [6] AUBERT C E, MICHEL P L, GILLERY P, et al. Association of peripheral neuropathy with circulating advanced glycation end products, soluble receptor for advanced glycation end products and other risk factors in patients with type 2 diabetes [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2014, 30 (8): 679-685. DOI: 10.1002/dmrr.2529.
- [7] BIERHAUS A, FLEMING T, STOYANOV S, et al. Methylglyoxal modification of Nav1.8 facilitates nociceptive neuron firing and causes hyperalgesia in diabetic neuropathy [J]. Nat Med, 2012, 18 (6): 926-933. DOI: 10.1038/nm.2750.
- [8] BROWNLEE M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications [J]. Nature, 2001, 414 (6865): 813-820. DOI: 10.1038/414813a.
- [9] VAN PUYVELDE K, METS T, NJEMINI R, et al. Effect of advanced glycation end product intake on inflammation and aging: a systematic review [J]. Nutr Rev, 2014, 72 (10): 638-650. DOI: 10.1111/nure.12141.
- [10] SHEETZ M J, KING G L. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications [J]. JAMA, 2002, 288 (20): 2579-2588. DOI: 10.1001/jama.288.20.2579.
- [11] BOLDYREV A A, ALDINI G, DERAWE W. Physiology and

- pathophysiology of carnosine [J]. *Physiol Rev*, 2013, 93 (4) : 1803–1845. DOI: 10.1152/physrev.00039.2012.
- [12] BANDO K, SHIMOTSUJI T, TOYOSHIMA H, et al. Fluorometric assay of human serum carnosinase activity in normal children, adults and patients with myopathy [J]. *Ann Clin Biochem*, 1984, 21 (Pt 6) : 510–514. DOI: 10.1177/000456328402100613.
- [13] PETERS V, JANSEN E E, JAKOBS C, et al. Anserine inhibits carnosine degradation but in human serum carnosinase (CNI) is not correlated with histidine dipeptide concentration [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412 (3/4) : 263–267. DOI: 10.1016/j.cca.2010.10.016.
- [14] LIU Y, ZHANG L, ZHU L, et al. Non-invasive method for detecting skin autofluorescence of advanced glycation end products [C] //2009 2nd International Conference on Biomedical Engineering and Informatics. October 17–19, 2009, Tianjin, China. IEEE, 2009: 1–3. DOI: 10.1109/BMEI.2009.5305228.
- [15] JANUSZEWSKI A S, SACHITHANANDAN N, KARSCHIMKUS C, et al. Non-invasive measures of tissue autofluorescence are increased in Type 1 diabetes complications and correlate with a non-invasive measure of vascular dysfunction [J]. *Diabet Med*, 2012, 29 (6) : 726–733. DOI: 10.1111/j.1464–5491.2011.03562.x.
- [16] MULDER D J, VAN HAELST P L, GRAAFF R, et al. Skin autofluorescence is elevated in acute myocardial infarction and is associated with the one-year incidence of major adverse cardiac events [J]. *Neth Heart J*, 2009, 17 (4) : 162–168. DOI: 10.1007/BF03086239.
- [17] LUTGERS H L, GERRITS E G, GRAAFF R, et al. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2009, 52 (5) : 789–797. DOI: 10.1007/s00125–009–1308–9.
- [18] MONNIER V M, SUN W J, GAO X Y, et al. Skin collagen advanced glycation endproducts (AGEs) and the long-term progression of sub-clinical cardiovascular disease in type 1 diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2015, 14: 118. DOI: 10.1186/s12933–015–0266–4.
- [19] WANG Y K, ZHU L, ZHANG L, et al. A portable system for noninvasive assessment of advanced glycation end-products using skin fluorescence and reflectance spectrum [J]. *J Appl Spectrosc*, 2012, 79 (3) : 431–436. DOI: 10.1007/s10812–012–9619–x.
- [20] MOLDOGAZIEVA N T, MOKHOSOEV I M, MEL'NIKOVA T I, et al. Oxidative stress and advanced lipoxidation and glycation end products (ALEs and AGEs) in aging and age-related diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 3085756. DOI: 10.1155/2019/3085756.
- [21] SIMM A, MÜLLER B, NASS N, et al. Protein glycation – Between tissue aging and protection [J]. *Exp Gerontol*, 2015, 68: 71–75. DOI: 10.1016/j.exger.2014.12.013.
- [22] KANDA A, DONG Y, NODA K, et al. Advanced glycation endproducts link inflammatory cues to upregulation of galectin-1 in diabetic retinopathy [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1) : 16168. DOI: 10.1038/s41598–017–16499–8.
- [23] MOORE T C, MOORE J E, KAJI Y, et al. The role of advanced glycation end products in retinal microvascular leukostasis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003, 44 (10) : 4457–4464. DOI: 10.1167/iovs.02–1063.
- [24] STERNBERG M, M'BEMBA J, URIOS P, et al. Skin collagen pentosidine and fluorescence in diabetes were predictors of retinopathy progression and creatinemia increase already 6years after punch–biopsy [J]. *Clin Biochem*, 2016, 49 (3) : 225–231. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2015.10.011.
- [25] PFISTER F, RIEDL E, WANG Q, et al. Oral carnosine supplementation prevents vascular damage in experimental diabetic retinopathy [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2011, 28 (1) : 125–136. DOI: 10.1159/000331721.
- [26] YOSHIOKA K. Skin autofluorescence is a noninvasive surrogate marker for diabetic microvascular complications and carotid intima-media thickness in Japanese patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study [J]. *Diabetes Ther*, 2018, 9 (1) : 75–85. DOI: 10.1007/s13300–017–0339–3.
- [27] ZHANG S Q, ALBRECHT T, RODRIGUEZ-NIÑO A, et al. Carnosinase concentration, activity, and CNDP1 genotype in patients with type 2 diabetes with and without nephropathy [J]. *Amino Acids*, 2019, 51 (4) : 611–617. DOI: 10.1007/s00726–018–02692–0.
- [28] RODRIGUEZ-NIÑO A, GANT C M, BRAUN J D, et al. Detection of carnosinase-1 in urine of healthy individuals and patients with type 2 diabetes: correlation with albuminuria and renal function [J]. *Amino Acids*, 2019, 51 (1) : 17–25. DOI: 10.1007/s00726–018–2602–y.
- [29] KAMEI J, OHSAWA M, MIYATA S, et al. Preventive effect of L-carnosine on changes in the thermal nociceptive threshold in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 600 (1/2/3) : 83–86. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.10.002.
- [30] ADELMANN K, FREY D, RIEDL E, et al. Different conformational forms of serum carnosinase detected by a newly developed sandwich ELISA for the measurements of carnosinase concentrations [J]. *Amino Acids*, 2012, 43 (1) : 143–151. DOI: 10.1007/s00726–012–1244–8.

(收稿日期: 2021–04–25; 修回日期: 2021–12–10)

(本文编辑: 毛亚敏)