临床研究 文章编号:0253-3626(2010)03-0430-03

胰岛素样生长因子 -1 检测对糖尿病下肢血管病变的预测价值

蒋桂明

(广西省兴安县中医院内科,兴安 541300)

【摘 要】目的:探讨胰岛素样生长因子 -1(Insulin-like growth factor-1,IGF-1)在糖尿病下肢血管病变中的预测价值。方法:对 138 例 2 型糖尿病患者进行下肢血管病变的检查,以 DSA 结果为下肢血管病变诊断的金标准。ELISA 法测 IGF-I 水平,应用 ROC 及评价预测价值,以 Youden 指数确定诊断界点。结果:随着下肢血管狭窄程度的增高,患者血清 IGF-1 水平逐渐增高($P<0.05$)。IGF-1 水平和 ABI($r=0.761$, $P=0.014$)、彩超($r=0.796$, $P=0.021$)及 DSA 检查($r=0.856$, $P=0.008$)的血管狭窄程度均呈正相关。IGF-1 对 DM 下肢血管病变具有很好的预测价值(AUC=0.734, $P=0.001$),95%的 CI 为 0.621~0.846。诊断界点为 180.0 ng/mL 时,其诊断效能最高。结论:IGF-1 对糖尿病下肢血管病变中有较好的预测价值。

【关键词】糖尿病;下肢血管病变;胰岛素样生长因子 -1;诊断

【中国图书分类法分类号】R587.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-11-16

Detection of insulin-like growth factor -1 can predict vascular disease in diabetic lower limb

JIANG Gui-ming

(*Department of Internal Medicine, Xingan County TCM Hospital of Guangxi Pranvince*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the value of insulin-like growth factor -1 (IGF-1) in diabetes for predicting lower limb vascular disease. *Methods*: 138 patients with type 2 diabetes were checked with lower extremity vascular disease in which DSA results as gold diagnostic standard. ELISA were used to measure IGF-I levels. The predictive value was evaluated by ROC and Youden index for cut-off point. *Results*: With the extent of lower extremity vascular stenosis increased, serum levels of IGF-1 was gradually increased ($P<0.05$). IGF-1 levels was positively correlated with ABI ($r=0.761$, $P=0.014$) for the degree of vascular stenosis as well as color Doppler ultrasound ($r=0.796$, $P=0.021$), and DSA examination ($r=0.856$, $P=0.008$). IGF-1 has a very good predictive value for DM lower extremity vascular disease (AUC=0.734, $P=0.001$), 95% of the CI, 0.621~0.846. The cut-off point was 180.0 ng/mL. *Conclusion*: IGF-1 has a good predictive value for diabetic lower extremity vascular disease.

【Key words】Diabetes mellitus; Lower limb vascular disease; Insulin-like growth factor -1; Diagnosis

胰岛素样生长因子 -1(Insulin-like growth factor-1,IGF-1)是一种单链多肽类生长因子,其结构与胰岛素有高度同源性,具有细胞分化、增殖功能和胰岛素样代谢作用。近年来的研究表明 IGF-1 不仅与糖尿病(Disbetes mellitus,DM)微血管并发症有关,在 DM 视网膜病变[1]以及 DM 肾病[2]的发生发展中起到重要作用,并且 IGF-1 与 DM 的下肢大血管病变有关[3]。本文对 DM 患者进行 IGF-1 的检测,探讨 IGF-1 在 DM 下肢血管病变中的预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

以 2008 年 1 月至 2009 年 1 月入我院治疗的怀疑有下肢血管病变的 2 型 DM 患者为研究对象。纳入标准:①诊断符合 1999 年 WHO 关于 2 型糖尿病的诊断、分型标准的患者;②怀疑有下肢血管病变的患者;③对本研究知情同意。排除标准:①其他可能影响糖代谢及脂代谢的内分泌疾病;②严重心脑肾病变及肝功能不全;③严重出血性病变;④严重全身感染;⑤恶性肿瘤;⑥免疫性疾病。共入选患者 138 例,其中男 81 例,女 57 例;年龄 36~78 岁,平均年龄(56.6±9.8)岁;病程 1 月~21 年,平均病程(57.2±21.1)月;平均体重指数(23.5±3.8) kg/m²;合并高血压 76 例,血脂异常 92 例。

1.2 下肢血管病变的诊断及金标准

对所有入选患者进行下肢血管病变的无创性检查,包括:进行下肢疼痛分级,无疼痛为Ⅰ级,有间歇性跛行而无静息痛为Ⅱ级,存在静息痛为Ⅲ级;用皮温计测量患肢温度,取足趾、足背、足底、内踝、外踝、小腿及大腿数点的平均温度,并与对侧及上肢多点温度对比,差别 1℃以上为皮温减低。

作者介绍:蒋桂明(1968-),女,主治医师,硕士,研究方向:内分泌、心血管内科。

对有下肢疼痛和皮温减低患者进行彩色多普勒超声检查，包括踝/肱指数(Ankle-brachial index，ABI)检查。ABI 为足背动脉或胫后动脉收缩压的最高值与两上臂收缩压的最高值之比。ABI 指数 >0.9 且 <1.3 为Ⅰ级，0.5～0.9 为Ⅱ级，<0.5 为Ⅲ级[4]。彩色多普勒超声同时探查股动脉、腘动脉、足背动脉 3 段血管并分级：血流频谱改变及峰值流速无明显差异，反向血流速度无改变或有所下降为Ⅰ级，峰值流速增快，反向血流消失为Ⅱ级，管腔完全闭塞，流速骤降为Ⅲ级[5]。对高度怀疑下肢血管病变者，使用数字减影血管造影(Digital subtraction angiography，DSA)技术，判定血管狭窄程度：<50%为Ⅰ级，狭窄程度在 50%～99%为Ⅱ级，管腔完全闭塞者为Ⅲ级。共 84 例行 DSA 检察。

下肢血管病变诊断的金标准为 DSA 诊断结果为 DM 和至少半年的随访结果。

1.3 IGF-1 的测定方法

所有病例均空腹取静脉血 10 ml，以 3 000 r/min 离心 15 min 后取血清或血浆，以 Ependorff 管分装后置于 -70℃冰箱储存待测。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测 IGF-I 水平，试剂盒由美国 DSL Inc 提供。

1.4 统计学方法

连续变量以均数 ± 标准差表示，进行多组间比较的方差分析及 Spearman 等级相关性分析，应用受试者工作曲线(Receiver operating characteristics curve，ROC)及曲线下面积(Area under curve，AUC)评价，找出 Youden 指数(敏感性 + 特异性 -1) 最高的临界点作为决策标准或诊断界点(cut-off point)。以双侧的 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。统计软件为 SPSS 15.0。

2 结 果

2.1 不同分组患者的血清 IGF-1 水平的比较

方差分析显示，不管是 ABI 检查、彩超检查还是 DSA 检查，随着下肢血管狭窄程度的增高，患者血清 IGF-1 水平逐渐增高，差异均有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

2.2 IGF-1 水平和血管狭窄程度的相关分析

IGF-1 水平和 ABI 检查、彩超检查还是 DSA 检查的血管狭窄程度均呈正相关，其相关系数 r 分别为：rABI=0.761 ($P=0.014$)；r 彩超 =0.796 ($P=0.021$)；rDSA=0.856 ($P=0.008$)。

2.3 IGF-1 对 DM 下肢血管病变中的预测价值

描绘 IGF-1 对 DM 下肢血管病变的 ROC 曲线，见图 1。可知其 AUC 为 0.734($P=0.001$)，95%的 CI 为 0.621~0.846，IGF-1 对 DM 下肢血管病变具有很好的预测价值。其诊断界点为 180.0 ng/ml 时，其诊断效能最高。详见表 2。

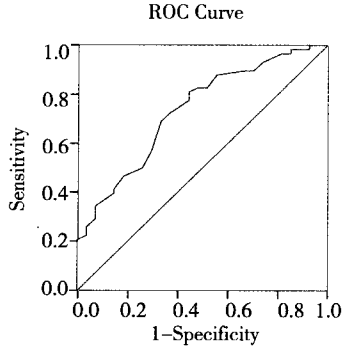


图 1 IGF-1 对 DM 下肢血管病变预测的 ROC 曲线

表 1 不同分组患者的血清 IGF-1 水平的比较

分组		IGF-1(ng/ml)	F	P
ABI	Ⅰ级(n=85)	151.2 ± 37.6	7.852	0.014
	Ⅱ级(n=36)	198.4 ± 42.1		
	Ⅲ级(n=17)	231.6 ± 43.4		
彩超	Ⅰ级(n=91)	158.4 ± 43.5	6.497	0.261
	Ⅱ级(n=31)	194.2 ± 46.7		
	Ⅲ级(n=16)	228.4 ± 48.1		
DSA	Ⅰ级(n=30)	148.2 ± 41.7	9.655	0.000
	Ⅱ级(n=37)	197.6 ± 42.2		
	Ⅲ级(n=14)	239.4 ± 45.4		

表 2 IGF-1 对 DM 下肢血管病变预测的诊断界点

IGF-1(ng/ml)	特异度	灵敏度	Youden 指数
170.0	0.714	0.881	0.595
175.0	0.792	0.836	0.628
180.0	0.851	0.822	0.673
185.0	0.871	0.725	0.596
190.0	0.885	0.676	0.561

3 讨 论

徐静等[3]研究证实：DM 患者血清 IGF-1 水平明显高于健康对照组，而合并下肢动脉血管病变时血清 IGF-1 水平明显高于无下肢动脉血管病变组，且血清 IGF-1 水平与下肢动脉血管病变的严重程度呈正相关。本研究在此基础上进一步观察 IGF-1 检测在 DM 下肢血管病变中的预测价值。

ABI 检查、彩超检查以及 DSA 检查对 DM 下肢血管病变均有较好的诊断效果，本组除对 DM 患者采用下肢疼痛和皮温评估外，还采用了以上 3 项诊断措施。结果发现随着下肢血管狭窄程度的增高，患者血清 IGF-1 水平逐渐增高；并且 Spearman 等级相关性分析也显示患者血清 IGF-1 水平与下肢动脉血管病变的严重程度呈正相关。结果和徐静等[3]的研究相似。柴萌等[6]研究表明对 DM 下肢血管病变的诊断效果 ABI 的准确度 85.00%，敏感度 85.29%，特异度 83.33%；彩色超声检查的准确度 80.34%，敏感度 82.56%，特异度 74.19%。并且 ABI 无法显示病变的具体部位，彩色超声存在低估病变的缺陷。本组通过 DSA 血管造影作为 DM 下肢血管病变诊断的金标准来评价 IGF-1 对下肢血管病变的预测价值。ROC 曲线分析显示其 AUC 为 0.734>0.5（P=0.001），95%的 CI 为 0.621~0.846，表明 IGF-1 水平能有效预测糖尿病的下肢血管病变。进一步采用 Youden 指数分析显示，在 IGF-1 为 180.0 ng/ml 时，其诊断特异度为 0.751、灵敏度为 0.722，诊断效能最高，因此确定 180.0 ng/ml 为诊断界点。

高水平的 IGF-1 和下肢动脉血管病变的严重程度密切相关，Nishio 等[7]研究表明 IGF-1 是细胞增殖的刺激剂，尤其对血管内皮细胞有很强的刺激作用。同时 Janssen 等[8]研究表明 IGF-1 还能刺激大血管平滑肌细胞的分裂和弹力纤维的增生。另外，血清高 IGF-1 水平还可能刺激吞噬细胞增生分裂，吞入大量脂质形成泡沫细胞，沉积在血管内膜形成粥样斑块；并且 IGF-1 还可能通过损伤的内皮进入血管壁中层，刺激血管平滑肌细胞及弹力纤维增生，使动脉壁的中层增厚硬化，管腔变窄，后期斑块坏死，钙盐沉着，可破裂，局部形成血栓。这些都提示 IGF-1 不仅在 DM 下肢血管病变的诊断中起作用，而且治疗中降低血清 IGF-1 水平也会为预防或延缓 DM 大血管并发症的发生和发展提供一条新的路径。

当然，本研究也存在一定的局限性。出于伦理的要求，本组仅是在无创检查和 ABI 及彩超检查怀疑有下肢血管病变的患者行 DSA 的检查，并未对所有入选患者进行。因此一定程度上影响了金标准对疾病的判定和区别。但本组通过至少半年的随访发现，ABI 及彩超判定正常的患者少有下肢血管病变的发生。因此这种偏倚应该不大。同时本组 IGF-1 水平的检测采用 ELISA 法，而 ELISA 法同一批检测一般需要较多的样本，而 DM 下肢血管病变多为散发出现。因此也影响了诊断的及时性。这也有待于开发出更快捷、更敏感的 IGF-1 水平的检测方法。

参 考 文 献

[1] Loukovaara S，Immonen I J R，Koistinen R，et al. The insulin-like growth factor system and Type 1 diabetic retinopathy during pregnancy[J]. Journal of Diabetes and Its Complications，2005，19(5)：297-304.

[2] Tetyana L V，Robert J F J. Novel roles of the IGF-IGFBP axis in etiopathophysiology of diabetic nephropathy[J]. Diabetes Research and Clinical Practice，2007，76(2)：177-186.

[3] 徐 静，张春虹，王俊宏，等.胰岛素样生长因子 -1 与糖尿病下肢血管病变的关系[J].西安交通大学学报(医学版)，2007，28(4)：434-438.

[4] American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes[J]. Diabetes Care，2003，26：3333-3341.

[5] 辛朝晖，赵淑芝，王金来，等. 糖尿病与非糖尿病患者外周动脉病变超声检查对比研究[J]. 医学影像学杂志，2005，15：406-408.

[6] 柴 萌，张海涛，刘朝中，等. 踝肱指数、彩色超声和磁共振血管造影在评价糖尿病下肢血管病变中的应用[J].中华老年多器官疾病杂志，2009，8(1)：43-47.

[7] Nishio Y，Kashiwagi A.Molecular mechanisms of endothelial dysfun ction in diabetes mellitus[J]. Nipp on Rinsho，2001，59(12)：2451-2459.

[8] Janssen J A，Lamberts S W.Circulating IGF-1 and its protective role in the pathogeness of diabetic angiopathy[J].Clin Endocrinol，2000，52(1)：129.

（责任编辑：冉明会）

欢迎投稿，欢迎订阅

《医学教育探索》

邮发代号 78-127