

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.20.030

2型糖尿病患者血清尿酸、胱抑素C、半乳糖凝集素-3、丝氨酸蛋白酶抑制剂B1与血糖及颈动脉粥样硬化的关系研究*

费朝霞¹ 李红² 丁明罡³ 韩洁¹ 张作仕^{3Δ}

(1 青岛大学附属青岛市海慈医院 / 青岛市中医医院内分泌科 山东 青岛 266033; 2 青岛大学附属青岛市海慈医院 / 青岛市中医医院检验科 山东 青岛 266033; 3 青岛大学附属青岛市海慈医院 / 青岛市中医医院内科 山东 青岛 266033)

摘要目的: 研究2型糖尿病(T2DM)患者血清尿酸(UA)、胱抑素C(CysC)、半乳糖凝集素-3(Gal-3)、丝氨酸蛋白酶抑制剂B1(Serpin B1)与血糖及颈动脉粥样硬化(CAS)的关系。**方法:** 选取2020年4月-2022年4月青岛市中医医院内分泌科收治的110例T2DM患者,根据有无CAS分为CAS组36例和非CAS组74例,检测并对比两组血清UA、CysC、Gal-3、Serpin B1水平。通过Pearson/Spearman相关系数分析T2DM患者血清UA、CysC、Gal-3、Serpin B1水平与血糖指标的相关性。收集患者基础资料,采用多因素Logistic回归分析T2DM患者发生CAS的影响因素。**结果:** CAS组血清UA、CysC、Gal-3、Serpin B1水平均明显高于非CAS组($P<0.05$)。CAS组平均年龄大于非CAS组,吸烟史患者比例、空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平高于非CAS组($P<0.05$)。相关性分析显示,T2DM患者血清UA、CysC、Gal-3、Serpin B1水平与HbA1c、HOMA-IR呈正相关($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,年龄较大、HbA1c、HOMA-IR、血清UA、CysC、Gal-3、Serpin B1水平较高是T2DM患者发生CAS的危险因素($P<0.05$)。**结论:** 血清UA、CysC、Gal-3、Serpin B1水平升高与T2DM患者血糖水平有关,同时也是T2DM患者发生CAS的影响因素。

关键词: 2型糖尿病;尿酸;胱抑素C;半乳糖凝集素-3;丝氨酸蛋白酶抑制剂B1;血糖
中图分类号: R587.1;R543.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2022)20-3951-05

Study on the Relationship between Serum Uric Acid, Cystatin C, Galactose Lectin 3 and Serine Protease Inhibitor B1 and Blood Glucose and Carotid Atherosclerosis in Patients with Type 2 Diabetic Mellitus*

FEI Zhao-xia¹, LI Hong², DING Ming-gang³, HAN Jie¹, ZHANG Zuo-shi^{3Δ}

(1 Department of Endocrinology, Qingdao Haici Hospital Affiliated to Qingdao University/Qingdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingdao, Shandong, 266033, China; 2 Department of Clinical Laboratory, Qingdao Haici Hospital Affiliated to Qingdao

University/Qingdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingdao, Shandong, 266033, China;

3 Department of Internal Medicine, Qingdao Haici Hospital Affiliated to Qingdao University/Qingdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingdao, Shandong, 266033, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between serum uric acid (UA), cystatin C (CysC), galectin 3 (Gal-3), serine protease inhibitor B1 (Serpin B1) and blood glucose and carotid atherosclerosis (CAS) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods:** 110 patients with T2DM who were treated in the Department of Endocrinology of Qingdao Hospital of Traditional Chinese Medicine from April 2020 to April 2022 selected, and they were divided into 36 cases in CAS group and 74 cases in non CAS group according to the presence or absence of CAS. The levels of serum UA, CysC, Gal-3 and Serpin B1 were detected and compared between the two groups. Pearson/Spearman correlation coefficient was used to analyze the correlation between the levels of serum UA, CysC, Gal-3, Serpin B1 and blood glucose indexes in patients with T2DM. The basic data of patients were collected, and the influencing factors of CAS in patients with T2DM were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results:** The levels of serum UA, CysC, Gal-3 and Serpin B1 in CAS group were significantly higher than those in non CAS group ($P<0.05$). The average age of CAS group was higher than that of non CAS group, and the proportion of patients with smoking history, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), insulin resistance index (HOMA-IR) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were higher than those in non CAS group ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the levels of serum UA, CysC, Gal-3 and Serpin B1 in patients with T2DM were positively correlated with HbA1c and HOMA-IR ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that older age, higher levels of HbA1c, HOMA-IR, serum UA, CysC, Gal-3 and Serpin B1 were the risk factors of CAS in patients with T2DM ($P<0.05$). **Conclusion:** Elevated

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展项目(202104130109)

作者简介:费朝霞(1968-),女,本科,副主任医师,研究方向:内分泌代谢病,E-mail: qdfei156@163.com

Δ 通讯作者:张作仕(1967-),男,本科,主任医师,研究方向:内科疾病,E-mail: qd1590@163.com

(收稿日期:2022-03-23 接受日期:2022-04-18)

levels of serum UA, CysC, Gal3 and Serpin B1 are closely associated with blood glucose level of patients with T2DM, and it is also the influencing factor of CAS in patients with T2DM.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Uric acid; Cystatin C; Galectin 3; Serine protease inhibitor B1; Blood glucose

Chinese Library Classification(CLC): R587.1; R543.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)20-3951-05

前言

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种以血糖升高和脂代谢紊乱为主要临床特点的内分泌代谢疾病,能通过引起多种代谢紊乱导致全身多处血管动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS),是T2DM患者心血管疾病死亡的主要原因^[1,2]。颈动脉位置表浅,便于触及和通过超声等影像学技术评估颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)程度,是反映全身AS的重要指标^[3]。研究表明,炎症、氧化应激等导致的血管内皮细胞(vascular endothelial cells, VEC)损伤是AS发生的重要原因^[4,5]。尿酸(uric acid, UA)为人体内嘌呤核苷酸的分解代谢产物,同时也是机体内产生的一种抗氧化物,不同UA水平发挥着不同的抗氧化应激或促氧化应激作用^[6]。胱抑素C(cystatin C, CysC)是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,参与炎症、氧化应激过程^[7]。半乳糖凝集素-3(galectin 3, Gal-3)是新近发现的一种炎症因子,能通过促进多种炎症细胞释放炎症因子,参与炎症过程^[8]。丝氨酸蛋白酶抑制剂B1 (serine protease inhibitor B1, Serpin B1)是一种丝氨酸蛋白酶活性调节剂,参与调控补体激活、炎症、凝血等众多生理病理过程^[9]。目前,UA、CysC、Gal3、Serpin B1与T2DM患者CAS的关系尚不清楚,本研究通过检测T2DM患者血清UA、CysC、Gal3、Serpin B1水平,并分析其与T2DM患者血糖和CAS的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年4月-2022年4月青岛市中医医院内分泌科收治的110例T2DM患者,其中男64例,女46例;年龄37~79(56.85±7.68)岁;体质量指数20.5~29.7(24.56±1.83)kg/m²。纳入标准:①符合《2型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019)》^[10]诊断标准;②18~80岁;③均为新诊断患者;④患者及家属均知情并签署同意书。排除标准:①合并恶性肿瘤;②合并高血压、心力衰竭、冠心病、脑卒中等心脑血管疾病;③合并心肝肾功能严重损害或造血、免疫系统损害;④近3个月内使用过他汀类等降脂药物;⑤存在近3个月急慢性感染;⑥病历资料不全;⑦合并甲状腺疾病、颈部损伤等影响颈动脉超声检查疾病者。本研究经青岛市中医医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 颈动脉超声检查及分组 参考《中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识》^[3]对所有患者进行颈动脉超声检查,采用德国西门子2000彩色多普勒超声诊断仪扫描双侧颈总动脉、颈内动脉和颈动脉分叉,测量颈动脉内中膜厚度,以颈动脉内中膜厚度≥0.9 mm为CAS的诊断标准。根据有无CAS将T2DM患者分为CAS组36例和非CAS组74例

1.2.2 实验室指标检测 收集T2DM患者入院后次日清晨5 mL空腹静脉血,1500×g离心15 min后分离血清待检测。采用酶联免疫吸附法检测血清UA、CysC、Gal3、Serpin B1水平,试剂盒均购自上海梵态生物科技有限公司。采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(fasting blood glucose, FBG),75 g葡萄糖耐量试验检测空腹胰岛素(fasting insulin, FINS),高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c),日本日立800s全自动生化分析仪检测血脂四项[总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]。稳态模型评估(homeostasis model assessment, HOMA)计算胰岛素抵抗指数(insulin resistance, IR)=FBG(mmol/L)×FINS(μIU/mL)/22.5。

1.2.3 基础资料收集 通过医院电子病历信息系统收集T2DM患者的性别、年龄、体质量指数、吸烟史(≥1支/每天,连续吸烟≥6个月)、入院时血压(收缩压、舒张压)等资料。

1.3 统计学分析

选用SPSS28.0软件分析数据。计数资料以n(%)表示,采用χ²检验进行比较;计量资料正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用独立样本t检验,偏态分布以M(P₂₅, P₇₅)表示,比较采用U检验;运用Pearson/Spearman相关系数分析T2DM患者血清UA、CysC、Gal3、Serpin B1水平与血糖指标的相关性;采用多因素Logistic回归分析T2DM患者发生CAS的影响因素。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清UA、CysC、Gal3、Serpin B1水平比较

CAS组血清UA、CysC、Gal-3、Serpin B1水平均明显高于非CAS组(P<0.05)。见表1。

表1 两组血清UA、CysC、Gal3、Serpin B1水平比较

Table 1 Comparison of the levels of serum UA, CysC, Gal3 and Serpin B1 between the two groups

Indexes	CAS group(n=36)	Non CAS group(n=76)	t/U	P
UA(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	410.40±40.70	359.77±50.24	5.261	<0.001
CysC[mg/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.23(1.17, 1.34)	1.07(0.92, 1.21)	4.763	<0.001
Gal-3(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	3.22±0.60	2.57±0.66	4.988	<0.001
Serpin B1(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)	0.72±0.17	0.50±0.23	5.226	<0.001

2.2 两组基础资料及血糖指标比较

CAS 组平均年龄大于非 CAS 组, 吸烟史患者比例、FBG、HbA1c、HOMA-IR、LDL-C 水平高于非 CAS 组($P<0.05$), 两组

患者性别、体质量指数、收缩压、舒张压、FINS、总胆固醇、甘油三脂、HDL-C 等资料比较无显著差异($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组基础资料及血糖指标比较

Table 2 Comparison of basic data and blood glucose indexes between the two groups

Items	CAS group(n=36)	Non CAS group(n=74)	χ^2/tU	P
Gender(male/Female)	23/13	41/33	0.716	0.397
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	59.22±8.38	55.69±7.09	2.308	0.023
Body mass index(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	25.08±22.23	24.31±1.55	1.894	0.064
Smoking history[n(%)]	16(44.44)	17(22.97)	5.317	0.021
Systolic pressure(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	121.53±15.86	117.47±17.65	1.168	0.245
Diastolic pressure(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	90.00(74.75, 98.00)	90.00(74.00, 98.00)	0.692	0.489
FBG(mmol/L)	9.98±1.31	9.34±1.17	2.514	0.015
FINS(μ IU/mL, $\bar{x}\pm s$)	62.30±22.05	63.95±21.22	0.378	0.706
HbA1c[% , $M(P_{25}, P_{75})$]	7.83(7.48, 8.47)	7.38(7.15, 7.66)	4.339	<0.001
HOMA-IR[$M(P_{25}, P_{75})$]	9.18(6.45, 12.11)	5.93(4.03, 7.94)	4.692	<0.001
Total cholesterol(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.33±0.83	4.11±0.68	1.532	0.128
Triglyceride(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.92±0.39	1.81±0.35	1.452	0.149
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	0.96±0.25	1.04±0.30	1.211	0.229
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	3.26±0.34	3.07±0.37	2.611	0.010

2.3 T2DM 患者血清 UA、CysC、Gal3、Serpine B1 水平与血糖指标的相关性

Pearson/Spearman 相关系数分析显示, T2DM 患者血清

UA、CysC、Gal3、Serpine B1 水平与 HbA1c、HOMA-IR 呈正相关性($P<0.05$), 血清 UA、CysC、Gal3、Serpine B1 水平与 FBG 无相关性($P>0.05$)。见表 3。

表 3 T2DM 患者血清 UA、CysC、Gal3、Serpine B1 水平与血糖指标的相关性

Table 3 Correlation between the levels of serum UA, CysC, Gal3, Serpin B1 and blood glucose indexes in patients with T2DM

Blood glucose indexes	UA		CysC		Gal3		Serpine B1	
	r/r_s	P	r_s	P	r/r_s	P	r/r_s	P
FBG	0.129	0.179	0.154	0.108	0.105	0.275	0.155	0.106
HbA1c	0.519*	<0.001	0.546	<0.001	0.607*	<0.001	0.589*	<0.001
HOMA-IR	0.573*	<0.001	0.587	<0.001	0.541*	<0.001	0.628*	<0.001

Note: * was Spearman correlation analysis.

2.4 T2DM 患者发生 CAS 的多因素 Logistic 回归分析

以 T2DM 患者有无 CAS 为因变量 (赋值: 0= 无, 1= 有), 以上述表 1、表 2 差异有统计学意义的指标 / 项目为自变量, 血清 UA、CysC、Gal-3、Serpine B1、年龄、FBG、HbA1c、HOMA-IR、LDL-C 均为原值代入, 吸烟史 (赋值: 0= 无, 1= 有), 纳入多因素 Logistic 回归模型。分析结果显示, 年龄较大、HbA1c、HOMA-IR、血清 UA、CysC、Gal3、Serpine B1 水平较高是 T2DM 患者发生 CAS 的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

糖尿病是全球公共卫生问题, 目前我国糖尿病总体患病率高达 11.9%, 居全球首位^[1]。AS 是 T2DM 最常见的并发症, 这可能与 T2DM 高血糖状态下晚期糖基化终末产物形成刺激 VEC 释放促炎因子后引起 VEC 损伤有关^[12]。数据统计显示,

T2DM 患者罹患中风、急性冠状动脉综合征等心血管疾病风险较正常人群增加 2~4 倍, 同时心血管疾病也是 T2DM 患者首位死亡原因^[1]。CAS 是全身动脉 AS 的局部表现, 研究 T2DM 患者 CAS 相关危险因素对指导临床防治具有重要意义。

AS 是多因素参与的病理过程, 其中 VEC 损伤是 AS 发生的始动因素, 而炎症、氧化应激等又在 VEC 损伤中发挥重要作用^[4,5]。UA 由体内嘌呤经肝脏氧化代谢而成, 传统观念认为 UA 无生理作用, 近年研究发现 UA 是人体特有的天然水溶性抗氧化剂, 在中等浓度时 UA 能清除多种自由基并增强红细胞膜脂质抗氧化作用, 发挥抗氧化应激作用, 在低浓度时抗氧化应激作用不足可导致氧化应激损伤, 在高浓度时能引起高尿酸血症, 导致代谢紊乱而引起多种病理过程^[7]。研究报道, 高尿酸血症是 T2DM 发病的危险因素^[13]。动物模型中, 高水平 UA 能促进载脂蛋白 E 诱导的小鼠 AS 进展, 降低 UA 水平能改善这一

表 4 T2DM 患者发生 CAS 的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Multivariate Logistic regression analysis of CAS in patients with T2DM

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Age	0.176	0.065	5.453	0.020	1.192	1.050~1.354
Smoking history	0.762	0.913	0.696	0.404	2.142	0.358~12.824
FBG	0.217	0.412	3.488	0.062	1.243	0.554~2.788
HbA1c	0.032	0.009	7.150	0.007	1.032	1.014~1.052
HOMA-IR	0.524	0.166	9.933	0.002	1.688	1.219~2.338
LDL-C	0.249	0.132	3.571	0.059	1.283	0.991~1.660
UA	0.022	0.006	8.230	0.004	1.263	1.077~1.482
CysC	0.064	0.029	6.785	0.009	1.066	1.007~1.127
Gal3	0.234	0.081	6.448	0.011	1.263	1.077~1.482
Serpin B1	0.248	0.120	10.140	0.001	1.281	1.013~1.621

过程^[14]。本研究结果显示,血清 UA 水平为 T2DM 患者 CAS 的独立危险因素,说明血清 UA 水平会增加 T2DM 患者 CAS 风险,与刘淑党等^[15]报道的血清 UA 水平升高会增加 T2DM 患者动脉粥样硬化性心血管疾病风险结果相符。分析与高血清 UA 水平导致的代谢紊乱能加重 T2DM 患者代谢紊乱,增加 VEC 损伤有关。研究显示,高水平 UA 能通过增强 AMP 激活蛋白激酶释放炎症因子引起 VEC 炎症损伤,并通过诱导内皮型一氧化氮合酶脱耦联导致 VEC 氧化应激损伤,促进 AS 进展^[16,17]。持续高血糖是导致 T2DM 发生和并发 AS 的重要原因^[12]。本研究结果显示,T2DM 患者血清 UA 水平与 HbA1c、HOMA-IR 呈正相关,提示血清 UA 水平升高可能直接通过影响血糖水平参与 AS 发生,这也符合既往研究报道的 UA 血症会增加 T2DM 发病风险结论^[14]。IR 是 T2DM 的基本病理过程,研究表明 IR 是一种慢性非特异性炎症,炎症能直接通过介导细胞内炎症反应信号抑制胰岛素信号传导导致 IR^[18]。而高 UA 水平参与炎症反应过程,因此可能通过炎症途径介导 IR,影响血糖水平。近期研究也表明,高水平 UA 能通过抑制胰岛素诱导的葡萄糖转运蛋白 4 核易位,减少葡萄糖摄取而诱导 IR,通过二甲双胍抑制 AMP 激活蛋白激酶磷酸化能改善高水平 UA 诱导的 IR^[19]。

半胱氨酸蛋白酶是参与细胞吞噬和清除细胞内多余物质的一种蛋白酶,参与细胞众多生物学过程,CysC 作为半胱氨酸蛋白酶抑制剂,能通过抑制半胱氨酸蛋白酶活性调节细胞内外蛋白水解,进而参与炎症、氧化应激等过程^[7]。研究显示,几乎所有的动脉硬化斑块组织中均有组织蛋白酶表达,并随着炎症加重而升高,参与血管壁损伤,而 CysC 能抑制组织蛋白酶活性和表达,改善这一过程^[20]。另一项实验发现,CysC 在人类动脉硬化斑块组织中表达下调,高水平 CysC 能抑制脂蛋白 E 诱导的小鼠 AS^[21]。这些研究提示 CysC 在 AS 中发挥保护作用。但本研究结果显示,血清 CysC 水平为 T2DM 患者 CAS 的独立危险因素,说明血清 CysC 水平会增加 T2DM 患者 CAS 风险,与既往实验结果不一致^[20,21]。临床研究也报道,血清 CysC 水平随着冠脉粥样硬化心脏病患者冠状动脉病变加重而升高^[22]。因此我们分析可能血清 CysC 水平升高是机体的一种代偿性反应,以抑制组织蛋白酶的释放。本研究结果显示,T2DM 患者血清

CysC 水平与 HbA1c、HOMA-IR 呈正相关,提示血清 CysC 水平升高能影响血糖水平,考虑与 CysC 能抑制炎症反应有关。研究表明,CysC 在高脂饮食诱导的肥胖小鼠血色脂肪组织中表达上调,能通过抑制肝脏和骨骼肌中促炎细胞因子表达改善葡萄糖耐量损害和肝脏 IR^[23]。

Gal3 为 β - 半糖苷动物凝集素家族成员,不仅直接参与单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞浸润,还能通过触发多个信号转导级联瀑布,导致炎症细胞活化,刺激释放多种炎症因子以放大炎症反应^[8]。作为一种炎症因子,Gal3 能通过自分泌或旁分泌途径作用于巨噬细胞,刺激其分泌趋化因子和促炎细胞,参与 VEC 损伤和 AS 进展^[8]。实验显示,Gal3 在高脂饮食诱导的小鼠动脉粥样硬化斑块中高表达,能结合 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 促进炎症小体活化,抑制 Gal3 表达能改善 AS^[24]。本研究结果显示,血清 Gal3 水平为 T2DM 患者 CAS 的独立危险因素,说明血清 Gal3 水平会增加 T2DM 患者 CAS 风险,考虑与 Gal3 参与放大炎症反应促进 AS 进展有关。结果还显示,T2DM 患者血清 Gal3 水平与 HbA1c、HOMA-IR 呈正相关,提示血清 Gal3 水平升高能影响血糖水平,考虑与 Gal3 通过放大炎症反应促进 IR 进展有关。研究表明,Gal3 在体外诱导巨噬细胞 IR 中上调,能通过 Toll 样受体 4/ 磷酸化-核因子 κ B 信号通路促进巨噬细胞炎症细胞释放,抑制 Gal3 能改善 IR 和增加葡萄糖利用率^[25]。

蛋白酶控制着细胞内外无数的水解反应,蛋白酶水解反应失衡将导致炎症、凝血、凋亡等严重病理过程,Serpin B1 作为一种重要的蛋白酶抑制剂,能通过结合蛋白酶的活性位点调节其水解平衡,维持生物内环境稳定^[9]。中性粒细胞是炎症反应中的第一反应者,炎症状态下中性粒细胞细胞外陷阱(neutrophil extracellular traps,NETs) 能通过激活自身免疫加强炎症反应、损伤 VEC 等途径促进 AS 进展^[26,27]。近年研究表明,Serpin B1 是 NETs 最有效的抑制剂之一,既能确保中性粒细胞在炎症状态下存活,又能限制 NETs 产生免疫功能^[28]。但关于 Serpin B1 与 AS 的关系尚无研究报道。本研究结果显示,血清 Serpin B1 水平为 T2DM 患者 CAS 的独立危险因素,说明血清 Serpin B1 水平会增加 T2DM 患者 CAS 风险,推测是 Serpin B1 能延长中

性粒细胞存活时间,增强中性粒细胞介导的炎症促进 AS 进展有关,但还需进一步实验证实。研究表明,NETs 也参与 T2DM 发生,糖尿病微环境下代谢紊乱激活固有免疫,使中性粒细胞异常活化而产生 NETs,进而诱导多种炎性细胞释放,导致胰岛细胞功能损害和 IR^[26]。Serpin B1 作为 NETs 的抑制剂,在高脂喂养的小鼠中,未敲除 Serpin B1 小鼠较敲除 Serpin B1 小鼠表现出更加明显的胰腺 β 细胞增殖^[28]。然而本研究结果显示,T2DM 患者血清 Serpin B1 水平与 HbA1c、HOMA-IR 呈正相关,这与 Serpin B1 能促进胰腺 β 细胞增殖作用结果相悖。但 El 等^[28]也报道,Serpin B1 与有 T2DM 发病危险因素受试者 IR 呈正相关。另有临床研究报道,血清 Serpin B1 水平在 T2DM 患者中升高,与 HbA1c 呈正相关^[29,30]。El 等^[28]推测可能与中性粒细胞蛋白酶抑制后促进胰腺 β 细胞代偿性增殖有关。但关于 Serpin B1 与 T2DM 患者血糖水平的关系还需进一步验证。本研究结果还显示,除了 HbA1c、HOMA-IR 外,年龄、T2DM 病程也是 T2DM 患者 CAS 的独立危险因素,考虑与年龄越大和 T2DM 病程越长的 T2DM 患者血管受损更严重有关。

综上所述,T2DM 患者的血糖水平变化与血清 UA、CysC、Gal3、Serpin B1 水平有关,血清 UA、CysC、Gal3、Serpin B1 水平升高同时也是 T2DM 患者发生 CAS 的影响因素,临床应予以关注。本研究样本量较小,同时关于 UA、CysC、Gal3、Serpin B1 对 T2DM 患者血糖和 CAS 的影响机制还需进一步研究验证。

参考文献(References)

- [1] 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
- [2] 刘慧, 梁靖, 谷学兰, 等. 2 型糖尿病合并高血压患者血清同型半胱氨酸水平与肾功能和颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(4): 766-769, 790
- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(8): 572-578
- [4] 侯雅新, 林飞, 李奕帛, 等. 氧化应激在动脉粥样硬化发病中的作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2021, 38(11): 1090-1094
- [5] 王怡茹, 张一凡, 韦婧, 等. 动脉粥样硬化炎症相关信号通路的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(23): 4077-4080
- [6] Gherghina ME, Peride I, Tiglis M, et al. Uric Acid and Oxidative Stress-Relationship with Cardiovascular, Metabolic, and Renal Impairment[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(6): 3188
- [7] 王建彬, 邱龄. 胱抑素 C 与冠心病关系的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(5): 783-786
- [8] 马建帅, 刘倩, 谢瑞芹. 半乳糖凝集素-3 与心血管疾病的研究进展 [J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(5): 520-522
- [9] 孙贺, 马晓丹, 刘爽, 等. 血清丝氨酸蛋白酶抑制剂 B1 水平与妊娠期糖尿病发生风险的相关性研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(7): 469-473
- [10] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 2 型糖尿病基层诊疗指南 (实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2019, 18(9): 810-818
- [11] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病防治管理指南(2022)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(3): 249-262
- [12] Yubero-Serrano EM, Pérez-Martínez P. Advanced Glycation End Products and Their Involvement in Cardiovascular Disease [J]. Angiology, 2020, 71(8): 698-700
- [13] 孙萌璐, 徐锦江, 祝春梅, 等. 基于倾向性评分分析高尿酸血症对糖尿病发病风险的影响[J]. 现代预防医学, 2021, 48(15): 2866-2869
- [14] Yu W, Liu W, Xie D, et al. High Level of Uric Acid Promotes Atherosclerosis by Targeting NRF2-Mediated Autophagy Dysfunction and Ferroptosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 18(4): 9304383
- [15] 刘淑党, 林静娜, 邱慧娜, 等. 2 型糖尿病患者尿酸水平与发生动脉粥样硬化性心血管疾病事件风险的影响研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(4): 241-245
- [16] Kimura Y, Yanagida T, Onda A, et al. Soluble Uric Acid Promotes Atherosclerosis via AMPK (AMP-Activated Protein Kinase)-Mediated Inflammation[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, 40(3): 570-582
- [17] 刁力, 李波. 高尿酸血症与动脉粥样硬化的相关性及其诱发机制研究[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(1): 75-79
- [18] Gasmí A, Noor S, Menzel A, et al. Obesity and Insulin Resistance: Associations with Chronic Inflammation, Genetic and Epigenetic Factors[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(4): 800-826
- [19] Jiao Z, Chen Y, Xie Y, et al. Metformin protects against insulin resistance induced by high uric acid in cardiomyocytes via AMPK signalling pathways in vitro and in vivo[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(14): 6733-6745
- [20] Wu H, Du Q, Dai Q, et al. Cysteine Protease Cathepsins in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases [J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(2): 111-123
- [21] Li W, Sultana N, Siraj N, et al. Autophagy dysfunction and regulatory cystatin C in macrophage death of atherosclerosis[J]. J Cell Mol Med, 2016, 20(9): 1664-1672
- [22] Dedual MA, Wuest S, Challa TD, et al. Obesity-Induced Increase in Cystatin C Alleviates Tissue Inflammation [J]. Diabetes, 2020, 69(9): 1927-1935
- [23] 李金霞, 王学新, 陈琦, 等. Galectin-3 在动脉粥样硬化相关性脑卒中的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(10): 915-920
- [24] Li H, Xiao L, He H, et al. Quercetin Attenuates Atherosclerotic Inflammation by Inhibiting Galectin-3-NLRP3 Signaling Pathway[J]. Mol Nutr Food Res, 2021, 65(15): e2000746
- [25] Li J, Mao YS, Chen F, et al. Palmitic acid up regulates Gal-3 and induces insulin resistance in macrophages by mediating the balance between KLF4 and NF- κ B[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(3): 1028
- [26] 赵晟, 郭丛丛, 张新颖, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网在糖尿病相关动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2021, 21(5): 4269-4272
- [27] 王佩. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与 2 型糖尿病病人下肢动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(7): 913-915
- [28] El Ouaamari A, Dirice E, Gedeon N, et al. SerpinB1 Promotes Pancreatic β Cell Proliferation[J]. Cell Metab, 2016, 23(1): 194-205
- [29] Shinsuke T, Akihiro H, Emi O, et al. Plasma serpinB1 levels are strongly correlated with circulating ANGPTL8 levels in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2016, 120(6): S103-S104
- [30] Takebayashi K, Hara K, Terasawa T, et al. Circulating SerpinB1 levels and clinical features in patients with type 2 diabetes [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2016, 4(1): e000274