

血清 AEP、CTRP4、BHLHE40 与 2 型糖尿病患者 糖脂代谢及颈动脉粥样硬化的关系*

胡艳艳¹, 雷庆华², 王闪闪², 王志娟², 李军华², 马晓云¹, 李 霞^{3△}

河北省邯郸市中心医院:1. 内分泌科;2. 健康管理中心;3. 神经内科, 河北邯郸 056008

摘要:目的 分析 2 型糖尿病(T2DM)患者血清天冬酰胺内肽酶(AEP)、补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 4(CTRP4)、碱性螺旋-环-螺旋转录因子 40(BHLHE40)与糖脂代谢及颈动脉粥样硬化(CAS)的关系。方法 选择 2022 年 2 月至 2023 年 12 月于该院门诊就诊的 T2DM 患者 210 例作为 T2DM 组,另外选取同期在该院体检的体检健康者 100 例作为对照组。根据有无 CAS 将 T2DM 患者分为单纯 T2DM 组和 CAS 组。检测所有研究对象血清 AEP、CTRP4、BHLHE40 及糖脂代谢指标水平。采用 Pearson 相关分析 T2DM 患者血清 AEP、CTRP4、BHLHE40 水平与糖脂代谢指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 CAS 的影响因素。结果 T2DM 组的空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及血清 AEP、BHLHE40 水平均高于对照组($P<0.05$),CTRP4 水平低于对照组($P<0.05$)。T2DM 患者血清 AEP、BHLHE40 水平与 FPG、HbA1c、TG、LDL-C 水平及 HOMA-IR 均呈正相关($P<0.05$),CTRP4 水平与 FPG、HbA1c、TG、LDL-C 水平及 HOMA-IR 均呈负相关($P<0.05$)。210 例 T2DM 患者中发生 CAS 138 例(CAS 组),单纯 T2DM 组 72 例。CAS 组年龄、糖尿病病程、收缩压、HbA1c、LDL-C 及血清 AEP、BHLHE40 水平均高于单纯 T2DM 组($P<0.05$),CTRP4 水平则低于单纯 T2DM 组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,LDL-C、AEP、BHLHE40 水平升高均是 T2DM 患者发生 CAS 的危险因素($P<0.05$),CTRP4 水平升高是 T2DM 患者发生 CAS 的保护因素($P<0.05$)。结论 T2DM 患者血清 AEP、BHLHE40 水平升高,CTRP4 水平降低,三者与 T2DM 患者的糖脂代谢关系密切,且是 T2DM 患者发生 CAS 的影响因素。

关键词:2 型糖尿病; 糖脂代谢; 胰岛素抵抗; 颈动脉粥样硬化; 天冬酰胺内肽酶; 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 4; 碱性螺旋-环-螺旋转录因子 40

中图法分类号:R446.11;R587.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)16-2171-06

Relationship between serum AEP,CTRP4 and BHLHE40 with glucose lipid metabolism and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus*

HU Yanyan¹, LEI Qinghua², WANG Shanshan², WANG Zhijuan²,
LI Junhua², MA Xiaoyun¹, LI Xia^{3△}

1. Department of Endocrinology; 2. Health Management Center; 3. Department of Neurology,
Handan Municipal Central Hospital, Handan, Hebei 056008, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum asparagine endopeptidase (AEP), complement C1q/tumor necrosis factor-related protein 4 (CTRP4) and basic helix-loop-helix transcription factor 40 (BHLHE40) with glycolipid metabolism and carotid atherosclerosis (CAS) in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 210 patients with T2DM visited in the outpatient department of this hospital from February 2022 to December 2023 were selected as the T2DM group, and 100 healthy individuals who underwent physical examinations in the hospital during the same period were selected as the control group. Patients with T2DM were divided into the simple T2DM group and CAS group based on whether they had CAS or not. The levels of serum AEP,CTRP4,BHLHE40 and glycolipid metabolism indicators of all research subjects were detected. The Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum AEP,CTRP4 and BHLHE40 levels with glycolipid metabolism indicators in T2DM patients. The multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of the CAS occurrence in T2DM patients. **Results** The levels of fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglycerides (TG),

* 基金项目:河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划项目(20220564)。

作者简介:胡艳艳,女,主治医师,主要从事内分泌疾病诊治方向的研究。△ 通信作者,E-mail:lixia732098@163.com。

low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), insulin resistance index (HOMA-IR), serum AEP and BHLHE40 levels in the T2DM group all were higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the level of CTRP4 was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The serum AEP and BHLHE40 levels in T2DM patients were positively correlated with the FPG, HbA1c, TG and LDL-C levels and HOMA-IR ($P < 0.05$), while the CTRP4 level was negatively correlated with the FPG, HbA1c, TG and LDL-C levels and HOMA-IR ($P < 0.05$). Among 210 cases of T2DM, 138 cases developed CAS (CAS group), and there were 72 cases in the simple T2DM group. The age, duration of diabetes, systolic blood pressure (SBP), HbA1c, LDL-C and serum AEP and BHLHE40 levels in the CAS group were higher than those in the simple T2DM group ($P < 0.05$), while the CTRP4 level was lower than that in the simple T2DM group ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that the elevated LDL-C, AEP and BHLHE40 levels all were the risk factors for the CAS occurrence in T2DM patients ($P < 0.05$), while the elevated CTRP4 level was a protective factor for the CAS occurrence in T2DM patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum AEP and BHLHE40 levels in T2DM patients are increased and the CTRP4 level is decreased. The three are closely correlated to the glycolipid metabolism of T2DM patients, moreover are the influencing factors for the CAS occurrence in T2DM patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus; glucose and lipid metabolism; insulin resistance; carotid atherosclerosis; asparagine endopeptidase; complement C1q/tumor necrosis factor-related protein 4; basic helix-loop-helix transcription factor 40

2 型糖尿病(T2DM)以胰岛素抵抗(IR)为显著的临床病理特征, 且多与肥胖、血脂异常、高血压等疾病相继或同时发生, 故此类患者心脑血管并发症的发生率远高于非糖尿病人群^[1]。慢性高血糖可引起氧化应激和内皮炎症, 加速动脉粥样硬化(AS)的形成与发展, 而 AS 是 T2DM 大血管并发症发生的病理基础, 故早期筛查颈动脉粥样硬化(CAS)并及时干预, 对预防心血管事件并降低死亡风险至关重要^[2]。

天冬酰胺内肽酶(AEP)属于半胱氨酸蛋白酶家族, 与胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及空腹胰岛素(FIN)水平呈正相关, 参与 T2DM 合并冠心病的发生、发展^[3]。最近的研究表明, AEP 可诱导单核细胞迁移促使发生炎症反应, 可能参与 AS 的早期过程^[4]。以往的研究证实, 食物摄入过多会增加 AS 形成风险, 同时炎症反应也是 AS 形成的危险因素之一^[5]。补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 4(CTRP4)具有调节肥胖、食物摄入以及抑制炎症的作用, 推测 CTRP4 在 AS 形成中发挥了作用^[6]。碱性螺旋-环-螺旋转录因子 40(BHLHE40)是昼夜节律、肿瘤发生及免疫反应的关键调节因子, 已有研究证实其可调节高糖诱导下血管平滑肌细胞的衰老, 与 AS 的发生、发展存在一定联系^[7]。临床中关于血清 AEP、CTRP4、BHLHE40 与 T2DM 患者 CAS 的关系尚不明确。因此, 本研究通过探讨血清 AEP、CTRP4、BHLHE40 与 T2DM 患者糖脂代谢指标的联系, 从而分析三者在 CAS 发生、发展中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 2 月至 2023 年 12 月于本院门诊就诊的 T2DM 患者 210 例作为 T2DM 组。纳入标准: 符合 T2DM 诊断标准^[8]。排除标准: (1)1

型糖尿病或其他特殊型糖尿病; (2)伴有糖尿病酮症酸中毒或高渗高血糖综合征等急性并发症; (3)存在严重心脑血管疾病; (4)合并急慢性感染; (5)合并肿瘤、血液疾病, 或需透析。另外选取同期在本院体检的体检健康者 100 例作为对照组, 无代谢类疾病。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(H2022-批件-013)。所有研究对象或其家属对本研究均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 AEP、CTRP4、BHLHE40 及其他实验室指标检测 采集所有 T2DM 患者就诊当天、体检者体检当天清晨空腹外周静脉血 10 mL。其中 6 mL 静脉血离心取血清。使用酶联免疫吸附试验检测血清 AEP、CTRP4、BHLHE40 水平, 试剂盒均购于武汉益普生物科技有限公司, 严格按照试剂盒说明书进行操作。采用全自动生化分析仪检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。T2DM 患者还检测血肌酐(SCr)、尿酸(UA)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST); 采用深圳普门 eCL8000 化学发光仪检测 T2DM 患者游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)。取 4 mL 全血进行其他项目检测。采用全自动生化分析仪(西尔曼, M900)检测空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)。以全自动血液细胞分析仪(迈瑞医疗, BC-10)检测 T2DM 患者血常规指标[白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、血红蛋白(Hb)、中性粒细胞百分比(NEU%)、淋巴细胞百分比(LYM%)]; FIN 水平通过全自动免疫测定分析仪(AIA-2000ST, Tosoh 公司, 日本)检测; 计算 HOMA-IR, $HOMA-IR =$

FIN($\mu\text{U/mL}$) $\times$ FPG(mmol/L)/22.5。

1.2.2 基线资料 收集所有研究对象性别、年龄、饮酒史、吸烟史、体质量指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、心率,以及 T2DM 患者糖尿病病程等资料。

1.2.3 CAS 诊断 T2DM 患者就诊当天进行颈动脉彩色多普勒超声检查,参照颈动脉超声检查规范指南^[9],以颈动脉内中膜厚度 $\geq 1.0\text{ mm}$ 或局部颈动脉内中膜厚度 $\geq 1.5\text{ mm}$ 或相对于周围内膜厚度增加 50%判定为存在 CAS。根据有无 CAS 将 T2DM 患者分为单纯 T2DM 组和 CAS 组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 软件分析数据。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较

采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 T2DM 患者血清 AEP、CTRP4、BHLHE40 水平与糖脂代谢指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 CAS 的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 T2DM 组与对照组一般资料及实验室检测指标比较 T2DM 组与对照组性别、年龄、SBP、DBP、心率、有饮酒史比例及 TC、HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);T2DM 组有吸烟史比例、BMI、FPG、HbA1c、TG、LDL-C、HOMA-IR 及血清 AEP、BHLHE40 水平均高于对照组($P<0.05$),CTRP4 水平低于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 T2DM 组与对照组一般资料及实验室检测指标比较[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	有饮酒史	有吸烟史	糖尿病病程(年)	BMI(kg/m^2)	心率(次/min)
T2DM 组	210	145/65	57.58 $\pm$ 8.37	49(23.33)	89(42.38)	8.27 $\pm$ 2.50	23.94 $\pm$ 2.50	69.86 $\pm$ 4.50
对照组	100	62/38	56.15 $\pm$ 8.09	20(20.00)	28(28.00)	—	23.10 $\pm$ 1.58	70.01 $\pm$ 4.20
χ^2/t		1.737	1.421	0.435	5.962	—	3.079	−0.336
<i>P</i>		0.188	0.156	0.511	0.015	—	0.002	0.737

组别	<i>n</i>	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
T2DM 组	210	135.20 $\pm$ 17.00	85.28 $\pm$ 9.80	7.74 $\pm$ 1.76	8.33 $\pm$ 3.11	4.97 $\pm$ 1.70	1.80 $\pm$ 0.50
对照组	100	132.22 $\pm$ 15.20	84.33 $\pm$ 9.50	5.20 $\pm$ 0.82	5.02 $\pm$ 1.14	4.61 $\pm$ 1.42	1.63 $\pm$ 0.33
χ^2/t		1.492	0.841	13.731	13.426	1.834	3.093
<i>P</i>		0.137	0.417	<0.001	<0.001	0.068	0.002

组别	<i>n</i>	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	HOMA-IR	AEP($\mu\text{g/L}$)	CTRP4(ng/mL)	BHLHE40(ng/mL)
T2DM 组	210	2.76 $\pm$ 0.92	1.20 $\pm$ 0.40	2.06 $\pm$ 0.50	8.92 $\pm$ 2.01	9.37 $\pm$ 2.39	4.86 $\pm$ 1.22
对照组	100	2.39 $\pm$ 0.72	1.28 $\pm$ 0.37	0.67 $\pm$ 0.24	3.66 $\pm$ 1.14	11.92 $\pm$ 3.62	3.35 $\pm$ 0.94
χ^2/t		3.479	−1.686	24.184	24.357	−7.381	10.925
<i>P</i>		0.001	0.093	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:—表示无数据。

2.2 T2DM 患者血清 AEP、CTRP4、BHLHE40 水平与糖脂代谢指标的相关性 Pearson 相关分析结果显示,T2DM 患者血清 AEP、BHLHE40 水平与 FPG、HbA1c、TG、LDL-C 水平及 HOMA-IR 均呈正相关($P<0.05$),CTRP4 水平与 FPG、HbA1c、TG、LDL-C 水平及 HOMA-IR 均呈负相关($P<0.05$)。见表 2。

表 2 T2DM 患者血清 AEP、CTRP4、BHLHE40 水平与糖脂代谢指标的相关性

项目	AEP		CTRP4		BHLHE40	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
FPG	0.507	<0.05	−0.462	<0.05	0.419	<0.05
HbA1c	0.527	<0.05	−0.610	<0.05	0.533	<0.05
TC	0.204	>0.05	−0.138	>0.05	0.227	>0.05

续表 2 T2DM 患者血清 AEP、CTRP4、BHLHE40 水平与糖脂代谢指标的相关性

项目	AEP		CTRP4		BHLHE40	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TG	0.483	<0.05	−0.408	<0.05	0.618	<0.05
LDL-C	0.635	<0.05	−0.711	<0.05	0.559	<0.05
HDL-C	0.264	>0.05	0.195	>0.05	0.309	>0.05
HOMA-IR	0.620	<0.05	−0.659	<0.05	0.592	<0.05

2.3 单纯 T2DM 组和 CAS 组一般资料及实验室检测指标比较 210 例 T2DM 患者中发生 CAS 138 例(CAS 组),单纯 T2DM 组 72 例,CAS 发生率为 65.71%。2 组在性别、饮酒史、吸烟史、BMI、心率、DBP、WBC、PLT、Hb、NEU%、LYM%、FT3、FT4、

TSH、FPG、TC、TG、HDL-C、HOMA-IR、ALT、AST、SCr、UA 方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);CAS 组年龄、糖尿病病程、SBP、HbA1c、LDL-C 及血清 AEP、BHLHE40 水平均大于或高于单纯 T2DM 组($P<0.05$),CTRP4 水平则低于单纯 T2DM 组($P<0.05$)。见表 3。

2.4 T2DM 患者发生 CAS 的影响因素分析 将 T2DM 患者是否发生 CAS 作为因变量(否=0,是=

1),将表 3 中 $P<0.05$ 的年龄、糖尿病病程、SBP、HbA1c、LDL-C、AEP、CTRP4、BHLHE40 作为自变量(均为原值输入),进行多因素 Logistic 回归分析,各自变量经多重共线性检验 VIF 均 <10 。结果显示:LDL-C、AEP、BHLHE40 水平升高均是 T2DM 患者发生 CAS 的危险因素($P<0.05$),CTRP4 水平升高是 T2DM 患者发生 CAS 的保护因素($P<0.05$)。见表 4。

表 3 单纯 T2DM 组和 CAS 组一般资料及实验室检测指标比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	有饮酒史	有吸烟史	糖尿病病程(年)
		男	女				
单纯 T2DM 组	72	53(73.61)	19(26.39)	55.94±8.07	15(20.83)	24(33.33)	7.46±2.35
CAS 组	138	92(66.67)	46(33.33)	58.43±8.92	34(24.64)	62(44.93)	8.69±2.40
χ^2/t		1.068		-1.983	0.383	2.630	-3.262
P		0.301		0.049	0.536	0.105	0.001

组别	n	BMI(kg/m ²)	心率(次/min)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	WBC($\times 10^9$ /L)
单纯 T2DM 组	72	23.50±2.71	69.16±4.52	130.18±16.72	86.23±9.79	6.10±2.05
CAS 组	138	24.16±2.38	70.22±4.45	137.82±18.65	84.78±10.34	6.33±2.10
χ^2/t		-1.818	-1.622	-2.917	0.982	-0.765
P		0.071	0.106	0.004	0.327	0.445

组别	n	PLT($\times 10^9$ /L)	Hb(g/L)	NEU(%)	LYM(%)	FT3(pmol/L)
单纯 T2DM 组	72	220.43±48.50	111.53±14.12	60.55±8.40	31.60±5.05	4.31±1.54
CAS 组	138	223.17±52.92	108.64±16.05	58.23±8.84	32.42±5.11	4.18±1.70
χ^2/t		-0.377	1.343	1.866	-1.112	0.560
P		0.707	0.181	0.063	0.267	0.576

组别	n	FT4(pmol/L)	TSH(mIU/L)	FPG(mmol/L)	HbA1c(%)	TC(mmol/L)
单纯 T2DM 组	72	15.07±2.36	2.94±1.42	7.24±1.65	7.36±1.83	4.74±1.31
CAS 组	138	14.90±2.28	2.76±1.25	7.72±1.85	8.84±1.90	5.09±1.27
χ^2/t		0.501	0.907	-1.850	-5.425	-1.875
P		0.617	0.365	0.066	<0.001	0.062

组别	n	TG(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	HOMA-IR	ALT(U/L)
单纯 T2DM 组	72	1.70±0.59	2.28±0.73	1.13±0.36	2.17±0.59	24.76±7.25
CAS 组	138	1.85±0.60	3.01±0.91	1.24±0.40	2.00±0.66	26.32±8.10
χ^2/t		-1.729	-5.888	-1.956	1.836	-1.372
P		0.085	<0.001	0.052	0.068	0.171

组别	n	AST(U/L)	SCr(μ mol/L)	UA(μ mol/L)	AEP(μ g/L)	CTRP4(ng/mL)	BHLHE40(ng/mL)
单纯 T2DM 组	72	22.49±6.49	61.48±13.53	322.15±69.50	7.64±2.15	10.84±2.75	4.13±1.17
CAS 组	138	23.56±7.05	64.20±15.40	335.56±48.16	9.59±3.20	8.60±2.03	5.24±1.42
χ^2/t		-1.072	-1.265	-1.637	-4.649	6.696	-5.698
P		0.285	0.207	0.103	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 CAS 的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
常数项	-0.532	0.405	1.725	0.037	—	—
年龄	0.355	0.293	1.468	0.091	1.426	0.803~2.533

续表 4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 CAS 的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
糖尿病病程	0.401	0.319	1.580	0.065	1.493	0.799~2.791
SBP	0.156	0.203	0.591	0.237	1.169	0.785~1.740
HbA1c	0.268	0.242	1.226	0.103	1.307	0.814~2.101
LDL-C	0.601	0.394	2.327	0.018	1.824	1.350~2.345
AEP	0.340	0.211	2.597	0.002	1.405	1.226~1.951
CTRP4	-0.464	0.275	2.847	<0.001	0.629	0.321~0.869
BHLHE40	1.144	0.769	2.213	0.020	3.139	2.453~3.972

注：—表示无数据。

3 讨 论

CAS 病变是 T2DM 患者较为常见的血管并发症,也是导致脑血管疾病的主要危险因素^[10]。CAS 发病机制相当复杂,与 IR、高血糖和游离脂肪酸的过量产生及其他代谢异常有关,目前被认为是一种慢性炎症问题^[11-12]。早期发现和干预 CAS 有利于延缓疾病进展,改善 T2DM 患者的预后。

本研究发现,T2DM 患者体内 FPG、HbA1c、TG、LDL-C、HOMA-IR 及血清 AEP、BHLHE40 水平较高,CTRP4 水平则较低,说明血清 AEP、CTRP4、BHLHE40 与 T2DM 患者体内糖脂代谢异常有关。当胰岛素分泌异常时,体内糖脂代谢紊乱,引起机体持续性的炎症反应,导致 IR 的发生,IR 可进一步加重代谢障碍,共同参与 CAS 的发生、发展^[13]。正常情况下 AEP 在哺乳类动物中低表达或不表达,酸性条件下被活化。近年研究发现,AEP 在糖尿病血管硬化的发展过程中发挥重要作用,它通过参与血管硬化过程,抑制血管生长因子的表达,并促进炎症反应,从而加剧糖尿病血管病变的进展。推测 AEP 通过参与炎症反应,调节脂质斑块形成,参与 T2DM 患者血管硬化过程,从而促进动脉粥样硬化^[14]。本研究中,T2DM 患者血清 AEP 水平与 FPG、HbA1c、TG、LDL-C、HOMA-IR 均呈正相关,表明血清 AEP 水平可能对 T2DM 患者糖脂代谢产生影响。CTRP4 是 CTRP 超家族中唯一包含 2 个球状 C1Q 结构域的成员,赋予其多种功能,可参与食物摄入控制和炎症等病理过程^[15]。YE 等^[16]研究表明,CTRP4 通过抑制下丘脑核转录因子- κ B(NF- κ B)信号减少肥胖小鼠食物摄入,并抑制小胶质细胞的活化,减轻炎症反应。推测 CTRP4 可能通过调控炎症反应参与 T2DM 发病。本研究相关性分析表明,CTRP4 水平与 FPG、HbA1c、TG、LDL-C、HOMA-IR 均呈负相关,说明 CTRP4 高表达可调节机体高糖高脂的状态,进而减轻 IR。BHLHE40 是一种关键的转录因子,在时钟基因中,BHLHE40 已被证实对代谢紊乱和心血管疾病的发生起关键作用^[17]。TSUYAMA 等^[18]研究发现,BHLHE40 是胰岛 β 细胞中关键的缺氧诱导转录抑制因子,其可通过抑制肌肉腱膜纤维肉瘤癌基因家族 A

的表达抑制胰岛素的分泌。本研究中 T2DM 组 BHLHE40 水平升高,BHLHE40 水平与糖脂代谢指标呈正相关,分析其原因为 BHLHE40 水平升高可抑制胰岛素分泌,引起糖脂代谢异常,促进 IR 的发生、发展。

本研究发现 LDL-C、AEP、BHLHE40 水平升高是 T2DM 患者发生 CAS 的独立危险因素,CTRP4 水平升高是其保护因素,提示 LDL-C、AEP、CTRP4、BHLHE40 与 T2DM 患者发生 CAS 有关。血清 AEP 可诱导单核巨噬细胞成熟和迁移,参与炎症反应,并促进巨噬细胞泡沫细胞内的脂质沉积,从而增加 CAS 的发生风险^[19]。CTRP4 可调节 T2DM 患者糖脂代谢,减轻 IR,进而减轻患者体内慢性炎症反应,使血管内脂质沉积减少,CAS 的发生概率降低;同时 CTRP4 具有调节肥胖、食物摄入的作用,合理的膳食摄入可降低人体内促炎性细胞因子水平,减轻炎症反应,对动脉有保护作用,减轻 CAS 的发生风险^[20]。BHLHE40 可促进高糖诱导的血管平滑肌细胞钙化/衰老,进而损伤血管内皮功能,增加 CAS 发生率^[21]。既往研究证实,CAS 与炎症、脂质浸润、氧化应激等多种病理生理过程相关,机体长期处于慢性炎症状态,血管内皮细胞受到严重损伤,加之 LDL-C 异常,脂质类物质不断沉积,导致 CAS 发生风险升高^[22-23]。因此,临床应该重点关注 LDL-C、AEP、BHLHE40 水平偏高以及 CTRP4 水平偏低的 T2DM 患者,并及时干预此类患者,降低 CAS 的发生率。

综上所述,T2DM 患者体内血清 AEP、BHLHE40 水平升高,CTRP4 水平降低,三者与患者糖脂代谢异常显著相关,且三者水平是 T2DM 患者发生 CAS 的影响因素,可为临床 T2DM 患者 CAS 的防治提供一定的依据。

参考文献

[1] MA C X,MA X N,GUAN C H,et al. Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management[J]. Cardiovasc Diabetol,2022,21(1): 74.
[2] 中国心血管代谢联盟. 中国成人 2 型糖尿病及糖尿病前

- 期患者动脉粥样硬化性心血管疾病预防与管理专家共识[J]. 中国糖尿病杂志, 2023, 31(9): 641-656.
- [3] 李苗, 李宝新, 王梦迪, 等. 2 型糖尿病合并冠心病患者血清 Metrnl 蛋白与天冬酰胺内肽酶水平变化及影响因素的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(4): 246-250.
- [4] KE B Y, QIN Y S, CHENG L, et al. Legumain: a potential biomarker for atherosclerosis[J]. J Pharm Pharmacol, 2023, 75(11): 1395-1404.
- [5] 林东, 苏斌儒, 洗云开, 等. NLR、hs-CRP 及血脂指标与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 锦州医科大学学报, 2020, 41(3): 81-83.
- [6] SARVER D C, STEWART A N, RODRIGUEZ S, et al. Loss of CTRP4 alters adiposity and food intake behaviors in obese mice[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2020, 319(6): E1084-E1100.
- [7] LI X, CHEN Z D, SUN X J, et al. Empagliflozin ameliorates vascular calcification in diabetic mice through inhibiting Bhlhe40-dependent NLRP3 inflammasome activation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2024, 45(4): 751-764.
- [8] 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.
- [9] 中华医学会内分泌学分会, 中国成人 2 型糖尿病降压治疗目标研究工作组. 2 型糖尿病早期大血管病变无创性检查的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2022, 38(6): 465-474.
- [10] 李茗茗, 冯斌, 吴梦娇, 等. 2 型糖尿病 155 例血清肌腱蛋白 C 水平与颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 安徽医药, 2023, 27(10): 1970-1975.
- [11] POZNYAK A, GRECHKO A V, POGGIO P, et al. The diabetes mellitus-atherosclerosis connection: the role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5): 1835.
- [12] KLIMONTOV V V, KOROLEVA E A, KHAPAEV R S, et al. Carotid artery disease in subjects with type 2 diabetes: risk factors and biomarkers[J]. J Clin Med, 2021, 11(1): 72.
- [13] 侯蓓蕾, 熊亚丹, 胡雷袁, 等. NLR、PLR、TyG 指数与 2 型糖尿病肾病患者肾功能、胰岛素抵抗和颈动脉粥样硬化的关系[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(7): 1288-1293.
- [14] WEI W, CHEN S J, HUANG J Q, et al. Serum legumain is associated with peripheral artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Res, 2021, 2021: 5651469.
- [15] GAO J, LU J, QIU J, et al. C1q tumor necrosis factor-related protein 4 is associated with coronary artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. J Diabetes Investig, 2022, 13(10): 1723-1731.
- [16] YE L, JIA G W, LI Y J, et al. C1q/TNF-related protein 4 restores leptin sensitivity by downregulating NF- κ B signaling and microglial activation[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 159.
- [17] LI S, NI Y Q, LI C, et al. Long noncoding RNA SNHG1 alleviates high glucose-induced vascular smooth muscle cells calcification/senescence by post-transcriptionally regulating Bhlhe40 and autophagy via Atg10[J]. J Physiol Biochem, 2023, 79(1): 83-105.
- [18] TSUYAMA T, SATO Y, YOSHIZAWA T, et al. Hypoxia causes pancreatic β -cell dysfunction and impairs insulin secretion by activating the transcriptional repressor BHLHE40[J]. EMBO Rep, 2023, 24(8): e56227.
- [19] OZAWA N N, SATO Y, MORI Y K, et al. Legumain promotes atherosclerotic vascular remodeling[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): 2195.
- [20] 李悦黄, 黄礼义, 虞乐华, 等. 上调 CTRP4 基因表达通过抑制炎症因子调控食欲调节相关蛋白的表达[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2019, 35(2): 222-228.
- [21] XU H, XIANG Q Y, LI S, et al. High serum Bhlhe40 levels are associated with subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study[J]. Diab Vasc Dis Res, 2023, 20(2): 14791641231169246.
- [22] LI X, SUN B B, WANG L L, et al. Association of type 2 diabetes mellitus and glycemic control with intracranial plaque characteristics in patients with acute ischemic stroke[J]. J Magn Reson Imaging, 2021, 54(2): 655-666.
- [23] KÄRBERG K, FORBES A, LEMBER M. Visfatin and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes: impact of cardiovascular drugs[J]. Medicina (Kaunas), 2023, 59(7): 1324.
- (收稿日期: 2024-12-12 修回日期: 2025-06-04)
- (上接第 2170 页)
- [19] WANG L, LAN J, TANG J, et al. MCP-1 targeting: shutting off an engine for tumor development[J]. Oncol Lett, 2022, 23(1): 26.
- [20] SAURIASARI R, SAFITRI D D, AZMI N U. Current updates on protein as biomarkers for diabetic kidney disease: a systematic review[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2021, 12: 20420188211049612.
- [21] FANG Y, WANG B, PANG B, et al. Exploring the relations of NLR, hsCRP and MCP-1 with type 2 diabetic kiDKDey disease: a cross-sectional study[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 3211.
- [22] CHEN D Q, ZHANG H J, ZHANG W, et al. Tangshen formula alleviates inflammatory injury against aged diabetic kidney disease through modulating gut microbiota composition and related amino acid metabolism[J]. Exp Gerontol, 2024, 188: 112393.
- [23] ZHAO T, ZHANG H, YIN X, et al. Tangshen formula modulates gut microbiota and reduces gut-derived toxins in diabetic nephropathy rats[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110325.
- (收稿日期: 2024-11-11 修回日期: 2025-05-23)