

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.04.015

血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平在 2 型糖尿病并发大血管病变中的诊断价值*

刘志文, 那日苏, 马 聪

上海市徐汇区中心医院内分泌科, 上海 200031

摘要:目的 观察血清转化酶枯草溶菌素 9(PCSK9)、血管性假血友病因子(vWF)和载脂蛋白 M(apoM)水平在 2 型糖尿病并发大血管病变中的诊断价值。方法 选择 2018 年 1 月至 2021 年 6 月在该院就诊的 210 例 2 型糖尿病患者纳入 2 型糖尿病组。选择同期在该院行健康体检的 75 例健康者纳入健康对照组。根据大血管病变的诊断标准将 2 型糖尿病患者分为单纯糖尿病组(118 例)和大血管病变组(92 例)。观察各组血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平变化,对 2 型糖尿病并发大血管病变进行单因素和多因素分析,比较 2 型糖尿病患者治疗前后血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平变化,并分析 3 项指标在 2 型糖尿病并发大血管病变中的诊断效能。结果 2 型糖尿病组血清 PCSK9 和 vWF 水平明显高于健康对照组,而血清 apoM 水平明显低于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前大血管病变组血清 PCSK9 和 vWF 水平明显高于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组血清 PCSK9 和 vWF 水平均较治疗前明显降低,但大血管病变组仍高于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前大血管病变组血清 apoM 水平明显低于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组血清 apoM 水平均较治疗前明显升高,但大血管病变组仍低于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素分析显示,大血管病变组年龄 ≥ 60 岁及糖尿病病程 ≥ 10 年比例、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇水平明显高于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析显示 PCSK9、vWF 水平升高是 2 型糖尿病并发大血管病变的独立危险因素($P < 0.05$),血清 apoM 水平升高是 2 型糖尿病并发大血管病变的保护因素($P < 0.05$)。血清 PCSK9、vWF 和 apoM 联合检测诊断 2 型糖尿病并发大血管病变的灵敏度为 89.1%,特异度为 90.7%,曲线下面积(AUC)为 0.956,AUC 明显高于 PCSK9($Z = 4.167, P < 0.01$)、vWF($Z = 4.056, P < 0.01$)和 apoM($Z = 5.183, P < 0.01$)单项指标检测,而 3 项指标之间的 AUC 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 PCSK9、vWF 和 apoM 参与了 2 型糖尿病并发大血管病变的过程,3 项指标联合检测对诊断 2 型糖尿病并发大血管病变具有较高的效能。

关键词: 2 型糖尿病; 大血管病变; 转化酶枯草溶菌素 9; 血管性假血友病因子; 载脂蛋白 M

中图法分类号:R589

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)04-0500-06

Diagnostic value of serum PCSK9, vWF and apoM levels in type 2 diabetes mellitus complicated with macrovascular disease*

LIU Zhiwen, NA Risu, MA Cong

Department of Endocrinology, Central Hospital of Xuhui District, Shanghai 200031, China

Abstract: Objective To observe the diagnostic value of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), von Willebrand factor (vWF) and apolipoprotein M (apoM) levels in type 2 diabetes mellitus complicated with macrovascular disease. **Methods** A total of 210 patients with type 2 diabetes mellitus who were treated in Central Hospital of Xuhui District from January 2018 to June 2021 were selected as the type 2 diabetes group. A total of 75 healthy persons who underwent physical examination in this hospital during the same period were selected as the healthy control group. According to the diagnostic criteria of macrovascular disease, type 2 diabetes mellitus patients were divided into simple diabetes group (118 cases) and macrovascular disease group (92 cases). Serum PCSK9, vWF and apoM levels were observed in each group, the univariate and multivariate analysis of macrovascular disease in type 2 diabetes mellitus were conducted. The diagnostic efficacy of macrovascular disease was valued in patients with type 2 diabetes mellitus. **Results** The levels of ser-

* 基金项目:上海市徐汇区中心医院院级重点项目(XHYY2007)。

作者简介:刘志文,女,主任医师,主要从事内分泌疾病研究。

um PCSK9 and vWF in type 2 diabetes group were significant higher than those in healthy control group, while the level of serum apoM was significant lower than that in healthy control group ($P < 0.05$). Before treatment, the serum levels of PCSK9 and vWF in macrovascular disease group were significant higher than those in simple diabetes group ($P < 0.05$), after treatment, the levels of serum PCSK9 and vWF in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the levels in macrovascular disease group were still higher than those in simple diabetes group ($P < 0.05$). Before treatment, the serum apoM level in macrovascular disease group was significant lower than that in simple diabetes group ($P < 0.05$). After treatment, the level of serum apoM in the two groups was significantly higher than that before treatment, but the level in macrovascular disease group was still lower than that in simple diabetes group ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that the proportions of age ≥ 60 years old and diabetes course ≥ 10 years, triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol levels in macrovascular disease group were significantly higher than those in simple diabetes group ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that increased PCSK9 and vWF levels were independent risk factors for type 2 diabetes mellitus complicated with macrovascular disease ($P < 0.05$), and increased serum apoM level was protective factor for type 2 diabetes mellitus complicated with macrovascular disease ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity and area under the curve (AUC) of the combined determination of serum PCSK9, vWF and apoM levels in the diagnosis of type 2 diabetes complicated with macrovascular disease were 89.1%, 90.7% and 0.956 respectively. AUC was significant higher than those of PCSK9 ($Z = 4.167, P < 0.01$), vWF ($Z = 4.056, P < 0.01$) and apoM ($Z = 5.183, P < 0.01$), but there was no significant difference on AUC among the three indexes ($P > 0.05$). **Conclusion** The PCSK9, vWF and apoM are involved in the process of macrovascular disease in type 2 diabetes mellitus, and combined detection of the three indicators has higher diagnostic efficiency.

Key words: type 2 diabetes mellitus; macrovascular disease; proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; von Willebrand factor; apolipoprotein M

2 型糖尿病的患病率呈逐年上升趋势, 严重威胁人类健康。2 型糖尿病以糖代谢紊乱为主要特征, 常常累积心脏、肾脏和四肢等部位, 超过 70% 患者会出现大血管病变^[1]。因此, 早期发现大血管病变的高危人群, 及时采取相应的干预措施是降低并发症发生率, 提高生活质量的关键^[2]。目前, 对大血管病变的具体发病机制仍不清楚, 主要与血管动脉粥样硬化具有一定的联系。目前, 大血管病变的诊断主要依靠动脉造影, 但其价格昂贵, 且对大血管病变的误诊率仍较高。近年来, 血液标志物逐渐被应用于临床, 对大血管病变的诊断具有重要作用。转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 由肝脏合成, 是一种丝氨酸激酶, 通过减少低密度脂蛋白的分解, 加重脂质代谢紊乱和血管内皮损伤^[3]。血管性假血友病因子 (vWF) 是血管内皮细胞受损分泌的细胞因子, 是内皮细胞功能紊乱和受损的重要标志物^[4]。载脂蛋白 M (apoM) 对炎症具有促进作用, 参与了脂质的代谢过程^[5]。本研究通过检测 2 型糖尿病患者血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平, 观察 3 项指标在 2 型糖尿病患者并发大血管病变中的诊断价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2021 年 6 月在本院就诊的 210 例 2 型糖尿病患者为 2 型糖尿病组, 其中

男 124 例, 女 86 例; 年龄 45~79 岁, 平均 (63.28 ± 7.82) 岁; 体质指数 (BMI) 为 (23.84 ± 1.54) kg/m², 糖尿病病程为 (9.32 ± 3.27) 年。纳入标准: 所有患者均符合 2 型糖尿病的诊断标准; 均采用口服降糖药和运动疗法进行治疗, 均未接受过胰岛素治疗。排除标准: 患 1 型糖尿病; 存在心、肝、肾等器官功能严重障碍; 合并急慢性感染疾病; 合并酮症酸中毒或者其他严重糖尿病并发症; 妊娠期和哺乳期女性; 合并恶性肿瘤、血液性或者免疫性疾病。2 型糖尿病的诊断标准为具有典型的糖尿病症状, 并符合下列标准的任意一条: 空腹血糖 (FPG) ≥ 7.0 mmol/L; 餐后 2 h 血糖 (2 h PG) ≥ 11.1 mmol/L; 任意时间血糖 ≥ 11.1 mmol/L。若患者符合以下标准中的任意 1 项即可诊断为合并大血管病变^[6]: 有脑血管意外病史或进行头颅 CT 或 MRI 检查发现有缺血灶; 有心绞痛和心肌梗死的病史或者经冠状动脉造影诊断为冠心病; 彩色多普勒超声检查颈动脉内膜-中层厚度 (IMT) ≥ 1.0 mm; 彩色多普勒超声检查下肢血管出现广泛不规则狭窄 (出现节段性闭塞或者管径 < 3 mm)。选择同期在本院进行健康体检的健康者 75 例为健康对照组, 其中男 41 例, 女 34 例; 年龄 45~79 岁, 平均 (62.93 ± 8.28) 岁; BMI 为 (23.18 ± 1.63) kg/m²。两组研究对象年龄、性别和 BMI 等基线资料比较, 差异

无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 2型糖尿病患者入院后予以运动疗法、饮食控制和药物治疗,在进食时或者餐后服用二甲双胍缓释片 0.5 g,每天两次;磷酸西格列汀片每次 100 mg,每天 1 次。根据血糖情况调整药物,使血糖控制在目标范围。所有糖尿病患者均连续治疗,治疗 6 个月后进行评价。

1.2.2 实验室指标检测 糖尿病患者入院时和治疗 6 个月后,健康对照者在门诊留取空腹肘静脉血标本 6 mL。将 3 mL 放置在抗凝管中,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液放置在一70 °C 的冰箱中用于检测血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平,避免反复冻融。另外 3 mL 血液标本用于生化指标的检测:FPG 和 2 h PG 采用葡萄糖氧化酶法进行检测;采用糖化血红蛋白(HbA1c)仪测定 HbA1c;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)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平。采用酶联免疫吸附试验检测血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平,试剂盒购自上海联迈生物工程有限公司。

1.2.3 颈部 IMT 的检测 采用彩色多普勒超声(型号 PHLIP-7500)检测患者颈动脉,超声探头频率为 7.5~10.0 MHz。具体操作:颈后垫枕,头后仰,且头偏向一侧,充分暴露颈部,用探头探查双侧颈总动脉,在颈总动脉远端分叉部位 1 cm 处检测内膜内表面到中膜外表面的垂直距离,计算两侧动脉的平均值,即 IMT。

1.3 观察指标 观察两组血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平变化,分析 2 型糖尿病并发大血管病变的影响因素,2 型糖尿病患者治疗前后血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平变化,以及其在 2 型糖尿病并发大血管病变中的诊断效能。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后数

据比较采用配对样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;根据 2 型糖尿病患者是否发生大血管病变进行多因素 Logistic 回归分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平在 2 型糖尿病并发大血管病变中的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平比较 2 型糖尿病组入院时血清 PCSK9 和 vWF 水平明显高于健康对照组,而血清 apoM 水平明显低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 2 型糖尿病患者治疗前后血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平的变化 根据大血管病变的诊断标准将 2 型糖尿病患者分为单纯糖尿病组(118 例)和大血管病变组(92 例)。治疗前大血管病变组血清 PCSK9 和 vWF 水平明显高于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组血清 PCSK9 和 vWF 水平均较治疗前明显降低,但大血管病变组仍高于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前大血管病变组血清 apoM 水平明显低于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组血清 apoM 水平均较治疗前明显升高,但大血管病变组仍低于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 2 型糖尿病并发大血管病变的单因素分析 大血管病变组年龄 ≥ 60 岁及糖尿病病程 ≥ 10 年比例、TG 和 LDL-C 水平明显高于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组性别、BMI ≥ 23 kg/m² 比例、FPG、2 h PG、HbA1c、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、TC 和 HDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 1 两组血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PCSK9 (ng/mL)	vWF (μ mol/L)	apoM (μ g/mL)
健康对照组	75	85.47 \pm 23.82	8.11 \pm 2.18	12.43 \pm 2.18
2 型糖尿病组	210	110.38 \pm 27.81	20.74 \pm 6.61	8.52 \pm 2.11
<i>t</i>		6.904	24.243	13.656
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 2 型糖尿病患者治疗前后血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平的变化($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PCSK9(ng/mL)		vWF(μ mol/L)		apoM(μ g/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
大血管病变组	92	129.78 \pm 26.19	98.73 \pm 17.29 ^a	24.35 \pm 6.66	18.42 \pm 4.28 ^a	7.21 \pm 1.76	9.13 \pm 2.18 ^a
单纯糖尿病组	118	95.25 \pm 17.94	90.82 \pm 15.82 ^a	17.92 \pm 5.03	14.38 \pm 3.84 ^a	9.54 \pm 1.77	11.82 \pm 2.82 ^a
<i>t</i>		10.823	3.451	7.700	7.193	9.473	7.556
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

2.4 2 型糖尿病并发大血管病变的多因素分析 将大血管病变组与单纯糖尿病组比较差异有统计学意义的指标(年龄、糖尿病病程、TG、LDL-C、PCSK9、vWF 和 apoM)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,发现 PCSK9、vWF 水平升高是 2 型糖尿病并发大血管病变的独立危险因素($P < 0.05$),血清 apoM 水平升高是 2 型糖尿病并发大血管病变的保护因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平在 2 型糖尿病并发大血管病变中的诊断效能 血清 PCSK9、vWF

和 apoM 水平在 2 型糖尿病并发大血管病变中具有较高的诊断效能。根据 2 型糖尿病患者是否发生大血管病变,对血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平进行多因素 Logistic 回归分析,并得方程 $Y = 0.08X_{PCSK9} + 0.24X_{vWF} - 0.96X_{apoM} - 6.33$ 为联合检测指标,联合检测的灵敏度为 89.1%,特异度为 90.7%,AUC 为 0.956,其 AUC 明显高于单项指标 PCSK9($Z = 4.167, P < 0.01$)、vWF($Z = 4.056, P < 0.01$)和 apoM($Z = 5.183, P < 0.01$),而 3 项指标之间的 AUC 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 5 和图 1。

表 3 2 型糖尿病并发大血管病变的单因素分析(n 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别		年龄(岁)		糖尿病病程(年)		BMI(kg/m ²)	
		男	女	≥60	<60	≥10	<10	≥23	<23
单纯糖尿病组	118	67	51	61	57	53	65	68	50
大血管病变组	92	57	35	63	29	56	36	56	36
χ^2/t		0.379		5.348		4.651		0.111	
P		0.538		0.021		0.031		0.739	

组别	n	FPG(mmol/L)	2 h PG(mmol/L)	HbA1c(%)	SBP(mm Hg)	DBP(mm Hg)
单纯糖尿病组	118	8.44±2.32	10.67±2.27	8.95±0.84	133.44±15.11	75.68±10.37
大血管病变组	92	8.74±1.40	10.94±2.45	9.10±1.09	137.76±16.66	74.76±9.71
χ^2/t		1.166	0.803	1.079	1.965	0.653
P		0.272	0.423	0.282	0.051	0.514

组别	n	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)
单纯糖尿病组	118	2.85±0.83	4.36±1.12	3.41±0.88	1.16±0.31
大血管病变组	92	3.12±1.05	4.53±0.99	3.92±0.93	1.18±0.33
χ^2/t		2.103	1.182	4.042	0.238
P		0.037	0.238	<0.001	0.758

表 4 2 型糖尿病并发大血管病变的多因素分析

指标	β	标准差	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	-1.532	1.355	1.279	0.258	0.216	0.015~3.076
糖尿病病程	2.285	1.333	2.940	0.086	9.829	0.721~133.944
TG	0.500	0.345	2.097	0.148	1.649	0.838~3.245
LDL-C	0.569	0.354	2.591	0.107	1.767	0.883~3.535
PCSK9	0.090	0.019	22.868	<0.001	1.094	1.054~1.135
vWF	0.194	0.052	13.666	<0.001	1.214	1.095~1.345
apoM	-0.911	0.211	18.606	<0.001	0.402	0.266~0.608

表 5 血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平在 2 型糖尿病并发大血管病变中的诊断效能

指标	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
PCSK9	112.71 ng/mL	72.8	86.4	0.857	0.803~0.902
vWF	22.39 μ mol/L	71.7	82.2	0.821	0.762~0.870
apoM	8.00 μ g/mL	70.7	83.1	0.828	0.770~0.876
PCSK9+vWF+apoM	—	89.1	90.7	0.956	0.919~0.980

注:—表示无数据。

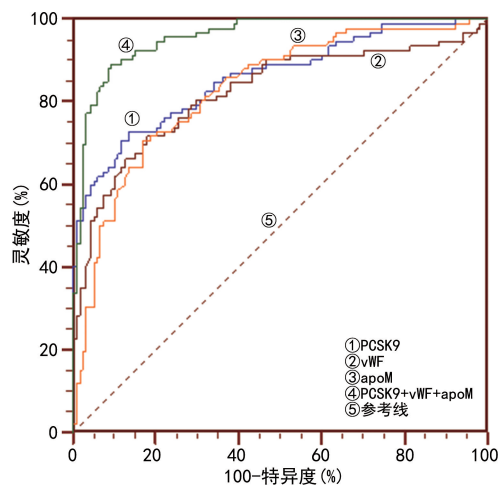


图 1 血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平诊断 2 型糖尿病并发大血管病变的 ROC 曲线

3 讨论

糖尿病的最主要并发症是大血管病变,主要包括外周血管病变、脑血管病变和心血管病变,也是患者致残和致死的主要原因。而发生大血管病变的主要病理、生理改变是动脉粥样硬化,糖代谢紊乱引起的炎症反应是导致动脉粥样硬化的重要原因^[7]。PCSK9 水平在体内具有较大的波动,餐后出现明显升高,禁食后出现明显降低,且其水平变化呈昼夜变化,与胆固醇的合成有关^[8]。本研究结果表明,2 型糖尿病组血清 PCSK9 水平明显高于健康对照组,并且大血管病变组血清 PCSK9 水平明显高于单纯糖尿病组,治疗后大血管病变组和单纯糖尿病组的血清 PCSK9 水平出现明显降低,但治疗后大血管病变组血清 PCSK9 水平仍然高于单纯糖尿病组,说明 PCSK9 水平与 2 型糖尿病和大血管病变形成具有密切关系。现在已有基础研究证实 PCSK9 能够减少肝细胞表面 LDL-C 受体表达,从而减少人体对 LDL-C 的摄取,进而引起血清 LDL-C 水平升高^[9]。另有研究证实,胰岛 β 细胞瘤患者出现 PCSK9 水平明显升高,并认为 PCSK9 参与了糖尿病的发生、发展过程,可以通过抑制 PCSK9 的表达激活葡萄糖激酶,从而降低血糖水平^[10]。本研究还通过单因素分析发现,大血管病变组年龄 ≥ 60 岁及糖尿病病程 ≥ 10 年比例、TG 和 LDL-C 水平明显高于单纯糖尿病组 ($P < 0.05$),而两组间性别、BMI $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ 比例、FPG、2 h PG、HbA1c、SBP、DBP、TC 和 HDL-C 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。多因素分析发现 PCSK9 水平升高是 2 型糖尿病并发大血管病变的独立危险因素,与文献^[11]报道的结果一致。故认为 PCSK9 水平的高低与大血管病变的发生、发展具有一定的联系,其具体机制还需进一步研究。本研究还发现当血清 PCSK9 水平为 112.71 ng/mL ,其诊断大血管病变的灵敏度为 72.8% ,特异度为 86.4% ,AUC 为 0.857 ,具有较高的诊断效能,可为这部分患者是否需要进一步干预提供参考。

vWF 主要通过诱导血小板的活性,促进微血栓的形成,以及血小板在血管内皮下黏附和聚集,从而导致血栓形成,以及大血管病变的发生、发展。当血管内皮细胞出现损伤时,促使 Wei-Palade 小体释放大量的 vWF,同时血管基底膜的暴露启动内源性凝血机制,导致内皮细胞合成和释放 vWF^[12]。同时,vWF 可以与血小板膜受体结合,导致血小板与内皮细胞黏附,激活血小板,促进血栓的形成^[13]。本研究结果显示,2 型糖尿病组血清 vWF 水平明显高于健康对照组,并且发现大血管病变组治疗前后血清 vWF 水平明显高于单纯糖尿病组,说明 vWF 与 2 型糖尿病和大血管病变形成具有密切联系,与文献^[14]报道 2 型糖尿病并发大血管病变患者 vWF 水平明显高于未合并大血管病变患者的结论一致。本研究结果显示,血清 vWF 水平升高是大血管病变发生的独立危险因素,在糖尿病的漫长病程中,多种因素导致血管内皮细胞损伤,促进机体的 vWF 水平升高,为血小板的黏附提供条件,促进血管病变的形成。本研究结果显示糖尿病患者血清 vWF 为 $22.39 \mu\text{mol/L}$ 时,其诊断大血管病变的灵敏度为 71.7% ,特异度为 82.2% ,AUC 为 0.821 ,说明血清 vWF 在预测 2 型糖尿病并发大血管病变中具有较高的诊断效能。

apoM 是一种能够与脂质结合的蛋白质,能够激活多种脂蛋白代谢酶,对脂蛋白的代谢具有调节作用,并且能够与脂蛋白受体结合,参与脂质代谢的调节^[15]。基础研究显示 apoM 是 HDL-C 合成的重要前提物质,对 HDL-C 的合成具有调节作用,从而影响脂质代谢^[16]。本研究结果显示,2 型糖尿病组血清 apoM 水平明显低于健康对照组,并且发现大血管病变组血清 apoM 水平明显低于单纯糖尿病组,治疗后两组均出现血清 apoM 水平的升高,说明 apoM 参与糖尿病脂质代谢和血管病变形成过程。本研究结果显示,血清 apoM 水平升高是 2 型糖尿病并发大血管病变的保护因素。文献^[17]报道,机体 apoM 降低是 IMT 增厚的危险因素,动物实验证实具有 apoM 水平升高的小鼠可以避免动脉粥样硬化的形成,并认为 apoM 对动脉粥样硬化具有保护作用^[18]。本研究结果显示,大血管病变组血清 apoM 水平明显低于单纯糖尿病组,治疗后两组血清 apoM 水平较治疗前明显升高,大血管病变组血清 apoM 水平仍较单纯糖尿病组低,说明 apoM 对脂质代谢紊乱和动脉粥样硬化具有明显调节作用,是 2 型糖尿病并发大血管病变的保护因子。本研究结果显示,血清 apoM 为 $8.00 \mu\text{g/mL}$ 预测 2 型糖尿病并发大血管病变的灵敏度为 70.7% ,特异度为 83.1% ,AUC 为 0.828 ,说明血清 apoM 是 2 型糖尿病并发大血管病变的预测指标。本研究结果显示,联合检测血清 PCSK9、vWF 和 apoM 水平在 2 型糖尿病并发大血管病变中的诊断效能较单一指标明显提高,其灵敏度为 89.1% ,特异度为

90.7%,说明 3 项指标在预测大血管病变方面具有相互补充的作用,能够提高诊断效能,其具体机制需要进一步研究。本研究结果提示当 3 项指标水平出现异常时,这些 2 型糖尿病患者发生大血管病变的概率很高,对于这类患者是否采取进一步的治疗措施仍需进一步研究。

综上所述,PCSK9、vWF 和 apoM 参与了 2 型糖尿病并发大血管病变的过程,3 项指标联合检测对诊断 2 型糖尿病并发大血管病变具有较高的诊断效能。

参考文献

[1] KUMAR V, JAIN N, RAIZADA N, et al. Postprandial endothelial dysfunction and CIMT after oral fat challenge in patients with type 2 diabetes mellitus with and without macrovascular disease-A preliminary study [J]. *Diabet Metab Syndr*, 2021, 15(6):102317.

[2] VISARIA J, IYER N N, RAVAL A D, et al. Healthcare costs of diabetes and microvascular and macrovascular disease in individuals with incident type 2 diabetes mellitus: a ten-year longitudinal study [J]. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2020, 12:423-434.

[3] CHEN Q, WU G, LI C, et al. Safety of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies in regard to diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020, 20(4):343-353.

[4] DOMINGUETI C P, FUZZATTO J A, FOSCOLO R B, et al. Association between von willebrand factor, disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif member 13, d-Dimer and cystatin C levels with retinopathy in type 1 diabetes mellitus [J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 459:1-4.

[5] 王晓阳, 谢爱敏, 郎少磊. 载脂蛋白 M 与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的关系研究 [J]. *青岛医药卫生*, 2020, 52(2):81-84.

[6] 于晓华, 张锦, 周一军. 2 型糖尿病合并大血管病患者肝细胞生长因子水平观察 [J]. *中国综合临床*, 2006, 22(2):140-142.

[7] 叶亮, 李运泽, 蒙毅军, 等. 尿微量白蛋白联合胱抑素 C、 α_1

微球蛋白、 β_2 微球蛋白检测在早期肝肾综合症的诊断价值 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(12):894-899.

[8] GUO W, GONG Y, LI J, et al. Association of serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 with early atherosclerosis in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2019, 29(8):815-821.

[9] WANG Y, YE J, LI J, et al. Polydatin ameliorates lipid and glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus by downregulating proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15:19.

[10] 刘婕妤, 王嘉祥, 陈晓丽. PCSK9 影响糖尿病大血管粥样硬化病变的研究进展 [J]. *华南国防医学杂志*, 2019, 33(8):583-586.

[11] 崔佳, 丁秀丽, 赵培, 等. 抗磷脂综合征患者 PCSK9 基因突变与动脉粥样硬化的相关性 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2021, 35(10):1043-1047.

[12] 刘银河, 王毅, 钟岸, 等. HMGB1 通过 TLR2-Myd88 途径调控糖尿病中 vWF 水平 [J]. *血栓与止血学*, 2017, 23(3):409-411.

[13] 朱炜丹, 陈丽华, 陈江华. 前列腺素 E1 对早期糖尿病肾病患者 UAER 和内皮细胞功能 vWF 水平的影响 [J]. *浙江医学*, 2014, 36(19):1638-1639.

[14] 李丽疆, 王海娇, 吕少春, 等. 血清抵抗素、基质金属蛋白酶-2 与 2 型糖尿病大血管病变相关性的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2013, 21(3):243-245.

[15] 贺腊姑, 胡敏. 载脂蛋白 M 调控及其与糖尿病关系的研究进展 [J]. *临床检验杂志*, 2016, 34(7):595-598.

[16] LIU M, FREJ C, LANGEFELD C D, et al. Plasma apoM and SIP levels are inversely associated with mortality in African Americans with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(8):1425-1431.

[17] 李磊, 孔倩倩, 王丽, 等. 2 型糖尿病患者视网膜病变的危险因素分析 [J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(11):1503-1505.

[18] 杨栋. 玉液汤对糖尿病肾病大鼠肾小管尿载脂蛋白 M 变化的影响 [J]. *山西医药杂志*, 2019, 48(15):1838-1839.

(收稿日期:2022-04-10 修回日期:2022-10-25)

(上接第 499 页)

[14] EISENREICH A, RAUCH U. PI3K inhibitors in cardiovascular disease [J]. *Cardiovasc Ther*, 2011, 29(1):29-36.

[15] EISENREICH A, LEPPERT U. The impact of microRNAs on the regulation of tissue factor biology [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2014, 24(3):128-132.

[16] LIN S, GREGORY R I. microRNA biogenesis pathways in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(6):321-333.

[17] ABBOTT A L, ALVAREZ-SAAVEDRA E, MISKA E A, et al. The let-7 MicroRNA family members miR-48, miR-84, and miR-241 function together to regulate developmental timing in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Dev Cell*, 2005, 9(3):403-414.

[18] 章品, 冯国琴, 程文凤, 等. miR-135b 和 LZTS1 mRNA HE4 mRNA 在卵巢癌中的表达及临床意义 [J]. *河北医学*, 2021, 27(9):1454-1460.

[19] NEZU Y, HAGIWARA K, YAMAMOTO Y, et al. miR-135b, a key regulator of malignancy, is linked to poor prognosis in human myxoid liposarcoma [J]. *Oncogene*, 2016, 35(48):6177-6188.

[20] HAN X, SAIYIN H, ZHAO J, et al. Overexpression of miR-135b-5p promotes unfavorable clinical characteristics and poor prognosis via the repression of SFRP4 in pancreatic cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37):62195-62207.

(收稿日期:2022-06-16 修回日期:2022-10-08)