

· 短篇论著 ·

2 型糖尿病患者血清 S100A12、sRAGE 与颈动脉内膜中层厚度的相关性研究*

赵郁松, 梅笑雪[△]

扬州大学附属医院内分泌科, 江苏扬州 225000

摘要:目的 探究 2 型糖尿病患者血清 S100 钙结合蛋白 A12(S100A12)、可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)水平情况,并分析二者与颈动脉内膜中层厚度(CIMT)的相关性。方法 选取 2018 年 6 月至 2020 年 12 月该院收治的 2 型糖尿病患者 116 例为研究对象,根据 CIMT 将 2 型糖尿病患者分为 CIMT 正常组(51 例)和 CIMT 增厚组(65 例),另将 CIMT 增厚组分为 CIMT 初级增厚组(37 例)和颈动脉斑块组(28 例);另选取同期 70 例在该院体检健康者为对照组。采用酶联免疫吸附试验测定血清 S100A12、sRAGE 水平,采用 Spearman 分析血清 S100A12、sRAGE 与 CIMT 的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响 2 型糖尿病患者 CIMT 增厚的独立危险因素。结果 与对照组相比,CIMT 增厚组、CIMT 正常组体质量指数、空腹血糖、血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平、血清 S100A12 水平较高($P < 0.05$),血清 sRAGE 水平较低($P < 0.05$),与 CIMT 正常组相比,CIMT 增厚组空腹血糖、血清 LDL-C 水平、血清 S100A12 水平较高($P < 0.05$),血清 sRAGE 水平较低($P < 0.05$);与 CIMT 初级增厚组相比,颈动脉斑块组血清 S100A12 水平较高($P < 0.05$),血清 sRAGE 水平较低($P < 0.05$);Spearman 相关性分析显示,2 型糖尿病患者血清 S100A12 水平与 CIMT 呈正相关($P < 0.05$);血清 sRAGE 水平与 CIMT 呈负相关($P < 0.05$)。多因素 Logistic 分析结果显示,S100A12 水平升高、sRAGE 水平降低是 2 型糖尿病 CIMT 增厚的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 2 型糖尿病患者血清 S100A12 水平上升、sRAGE 水平下降是 CIMT 增厚和颈动脉斑块发生风险因素。

关键词: 2 型糖尿病; S100 钙结合蛋白 A12; 可溶性晚期糖基化终产物受体; 颈动脉内膜中层厚度; 动脉粥样硬化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.09.025

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2022)09-1138-04

文献标志码:A

2 型糖尿病是一种慢性疾病,以糖代谢紊乱为主要特征。大血管病变易导致 2 型糖尿病患者病死率增高,而动脉粥样硬化是其主要病理基础^[1]。颈动脉是全身动脉粥样硬化的窗口,颈动脉内膜中层厚度(CIMT)是临床上判断动脉粥样硬化的标志。动脉粥样硬化的发生机制尚不明确,有研究认为,动脉粥样硬化与炎症反应、血管内皮损伤密切相关^[2]。S100 钙结合蛋白 A12(S100A12)是 S100 钙结合蛋白家族的一员。S100A12 主要表达于单核巨噬细胞和中性粒细胞中,可影响钙离子的结合状态,参与体内多种炎症反应^[3]。吕晓佟等^[4]研究发现,急性心肌梗死患者血清中 S100A12 水平明显升高,且 S100A12 与冠状动脉病变支数呈正相关。晚期糖基化终产物受体(RAGE)是免疫球蛋白超家族受体成员之一,可与不同配体结合发挥不同的病理作用。可溶性 RAGE(sRAGE)抑制细胞表面 RAGE 和其他 RAGE-配体受体的结合,可减轻 RAGE 诱导的炎症反应^[5]。LIM 等^[6]研究发现,sRAGE 可通过结合 S100 钙结合蛋白

配体来调控核因子 κ B(NF- κ B)信号传导通路。目前 S100A12 和 sRAGE 在 2 型糖尿病大血管病中的作用鲜有报道。基于此,本研究将分析血清 S100A12 和 sRAGE 与 2 型糖尿病患者 CIMT 的相关性,以期为 2 型糖尿病大血管病变防治提供理论依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 6 月至 2020 年 12 月本院收治的 2 型糖尿病患者 116 例为观察组,其中男 54 例,女 62 例;年龄 35~75 岁,平均(56.17±11.42)岁。纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[7];(2)在本院接受 CIMT 测量;(3)愿意配合此研究。排除标准:(1)合并糖尿病酮症酸中毒;(2)合并恶性肿瘤或严重肝、肾疾病;(3)合并内分泌疾病(生长激素分泌异常、甲状腺异常疾病、肾上腺疾病);(4)有严重感染。另外选取同期 70 例在本院体检健康者为对照组,其中男 34 例,女 36 例;年龄 35~75 岁,平均(56.88±11.04)岁。本研究受试者均知情

* 基金项目:江苏省卫生和计划生育委员会科研项目(Z2017018)。

[△] 通信作者,E-mail:xxmeil@yzu.edu.cn。

本文引用格式:赵郁松,梅笑雪. 2 型糖尿病患者血清 S100A12、sRAGE 与颈动脉内膜中层厚度的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志,

同意并签署知情同意书,且本研究经本院伦理委员会批准同意。

1.2 检测指标 收集所有研究对象体质量指数(BMI)、空腹血糖、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC),并收集患者糖尿病病程。

1.3 方法

1.3.1 标本采集 在所有研究对象清晨空腹时取静脉血 3~4 mL,在室温状态下静置 20 min,离心,留上清液装于无 RNA 酶的 EP 管中,存放于 -80 °C 冰箱中,待测。

1.3.2 检测血清中 S100A12、sRAGE 水平 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 S100A12、sRAGE 水平,分别按照 S100A12 ELISA 试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司)、sRAGE ELISA 试剂盒(南京森贝伽生物科技有限公司)说明书指示进行操作。

1.4 CIMT 测量 受试者去枕仰卧,颈后仰,头偏向外侧,由同一医师操作,用 8~10 Hz 探头分别检测双侧颈总动脉、颈总动脉分叉部、颈内动脉颅外段的 CIMT,计算以上部位的 CIMT 平均值。荷兰飞利浦 HD-15 型彩色多普勒超声诊断仪测定 CIMT。根据《中国高血压防治指南 2010》^[8],定义 CIMT ≥ 0.9

mm 为内膜增厚,将观察组分为 CIMT 正常组(CIMT < 0.9 mm)51 例,CIMT 增厚组(CIMT ≥ 0.9 mm)65 例。依据 CIMT 将 CIMT 增厚组进一步分为 CIMT 初级增厚组(0.9 mm ≤ CIMT < 1.3 mm)37 例和颈动脉斑块组(CIMT ≥ 1.3 mm)28 例。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理及统计分析,计数资料用频数或百分率表示,采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较行单因素方差分析,多组间两两比较行 SNK-*q* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;采用 Spearman 分析血清 S100A12、sRAGE 与 CIMT 相关性;将结果中差异有统计学意义的因素纳入多因素 Logistic 回归模型,以确定影响 2 型糖尿病 CIMT 增厚的危险因素。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料比较 对照组、CIMT 正常组、CIMT 增厚组性别、年龄、HDL-C、TC、TG 水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);与对照组比较,CIMT 增厚组、CIMT 正常组 BMI、空腹血糖、血清 LDL-C 水平较高(*P* < 0.05);与 CIMT 正常组比较,CIMT 增厚组空腹血糖、血清 LDL-C 水平较高(*P* < 0.05),病程较长(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 各组患者临床资料比较(*n/n* 或 $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	病程(年)	空腹血糖(mmol/L)
CIMT 增厚组	65	30/35	56.82 ± 11.37	23.46 ± 2.29 ^a	10.09 ± 2.53	10.95 ± 1.19 ^{ab}
CIMT 正常组	51	24/27	55.92 ± 11.69	23.18 ± 2.26 ^a	7.64 ± 1.96	9.44 ± 1.12 ^a
对照组	70	34/36	56.88 ± 11.04	20.95 ± 1.16	—	5.76 ± 0.64
<i>F/t/χ²</i>		0.081	0.125	33.579	5.701	483.407
<i>P</i>		0.960	0.882	<0.001	<0.001	<0.001

组别	<i>n</i>	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
CIMT 增厚组	65	3.67 ± 0.79 ^{ab}	1.12 ± 0.33	5.12 ± 1.45	2.98 ± 0.99
CIMT 正常组	51	3.06 ± 0.69 ^a	1.19 ± 0.32	4.98 ± 1.32	2.78 ± 0.88
对照组	70	2.48 ± 0.66	1.24 ± 0.29	4.72 ± 1.02	2.63 ± 0.75
<i>F/t/χ²</i>		46.557	2.493	1.734	2.702
<i>P</i>		<0.001	0.085	0.180	0.070

注:与对照组比较,^a*P* < 0.05;与 CIMT 正常组比较,^b*P* < 0.05。

2.2 各组血清 S100A12、sRAGE 水平比较 与对照组比较,CIMT 增厚组、CIMT 正常组血清 S100A12 水平较高(*P* < 0.05),血清 sRAGE 水平较低(*P* < 0.05);与 CIMT 正常组比较,CIMT 增厚组血清 S100A12 水平较高(*P* < 0.05),血清 sRAGE 水平较低(*P* < 0.05),见表 2。

2.3 CIMT 增厚患者血清 S100A12、sRAGE 水平比较 与 CIMT 初级增厚组比较,颈动脉斑块组血清 S100A12 水平较高(*P* < 0.05),血清 sRAGE 水平较低(*P* < 0.05),见表 3。

2.4 2 型糖尿病患者血清 S100A12、sRAGE 与 CIMT 的相关性分析 Spearman 相关性分析结果显

示,2 型糖尿病患者血清 S100A12 水平与 CIMT 呈正相关(*r* = 0.506, *P* < 0.05);血清 sRAGE 水平与 CIMT 呈负相关(*r* = -0.518, *P* < 0.05)。

表 2 各组血清 S100A12、sRAGE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	S100A12(ng/mL)	sRAGE(pg/mL)
CIMT 增厚组	65	148.72 ± 29.82 ^{ab}	736.59 ± 165.18 ^{ab}
CIMT 正常组	51	46.64 ± 9.75 ^a	902.68 ± 214.51 ^a
对照组	70	16.28 ± 3.62	997.64 ± 249.43
<i>F</i>		924.951	25.583
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a*P* < 0.05;与 CIMT 正常组比较,^b*P* < 0.05。

表 3 两组血清 S100A12、sRAGE 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	S100A12(ng/mL)	sRAGE(pg/mL)
颈动脉斑块组	28	159.72±32.82	633.66±158.65
CIMT 初级增厚组	37	129.67±27.64	822.49±217.59
t		4.003	3.875
P		<0.001	<0.001

2.5 影响 2 型糖尿病 CIMT 增厚的多因素 Logistic 回归分析 以 2 型糖尿病 CIMT 厚度为因变量,将单因素分析中差异有统计学意义的变量纳入多因素结果中进行分析,分析结果显示,S100A12 水平升高、sRAGE 水平降低是影响 2 型糖尿病 CIMT 增厚的独立危险因素($P < 0.05$),见表 4。

表 4 影响 2 型糖尿病 CIMT 增厚的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
BMI 升高	0.244	0.228	1.143	0.285	1.276	0.816~1.995
病程延长	0.268	0.234	1.309	0.252	1.037	0.826~2.067
空腹血糖升高	0.167	0.212	0.622	0.430	1.182	0.780~1.791
LDL-C 升高	0.274	0.219	1.572	0.209	1.316	0.857~2.021
S100A12 升高	0.748	0.197	14.257	<0.001	2.104	1.430~3.095
sRAGE 降低	0.748	0.206	13.205	<0.001	2.114	1.412~3.165

3 讨论

2 型糖尿病患者机体长期处于高糖环境,导致患者大血管及微血管损伤,增加了患者发生大血管疾病的风险^[9]。临床上有研究提示,2 型糖尿病患者多数合并动脉粥样硬化,最终可能导致冠心病和脑卒中发生,严重影响患者生活质量,且炎症反应、血管内皮损伤均可导致动脉粥样硬化发生^[10]。

S100A12 又称为 RAGE 结合蛋白。S100A12 表达上调可参与激活炎性细胞,促使炎性细胞迁移、趋化,逐渐加剧动脉粥样硬化过程中的血管炎症^[11]。有研究报道,S100A12A 促进动脉粥样硬化^[12]。TONDERA 等^[13]用荧光放射实验证明,S100A12 可与 CD36 结合,并将 CD36 募集到细胞膜上,从而调控动脉粥样硬化形成。本研究发现,对照组、CIMT 正常组、CIMT 增厚组血清 S100A12 水平依次升高,颈动脉斑块组血清 S100A12 水平明显高于 CIMT 初级增厚组,提示 S100A12 可能参与了颈动脉粥样硬化过程,进一步探讨发现 2 型糖尿病患者血清 S100A12 水平与 CIMT 呈正相关,经多因素 Logistic 回归分析证实 S100A12 水平升高是 2 型糖尿病 CIMT 增厚的独立危险因素,提示 S100A12 可能与颈动脉粥样硬化具有密切关系,具有作为临床上早期判断颈动脉粥样硬化发生、发展的生物指标的潜力。另外,SCICALI 等^[14]研究发现,高胆固醇血症患者血浆中 S100A12 水平明显高于非高胆固醇血症患者。本研究发现,

CIMT 增厚组血清 LDL-C 水平高于 CIMT 正常组,猜测 S100A12 促进 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化过程可能与 LDL-C 水平升高有关。

RAGE 表达于内皮细胞、血管平滑肌细胞和单核细胞中。RAGE 可与 S100 家族蛋白、高级糖基化终产物(AGE)结合,调控炎症信号转导从而参与血管内皮损伤引起的动脉粥样硬化,sRAGE 可阻止 RAGE 激活 AGE,减轻炎症损伤,延缓动脉粥样硬化^[15]。有文献报道,血浆中高水平 sRAGE 可降低 CIMT 增厚速度,该过程中 sRAGE 阻止 RAGE 与配体结合,抑制促炎细胞因子的产生、白细胞活化、迁移和组织浸润^[16]。本研究发现,对照组、CIMT 正常组、CIMT 增厚组血清 sRAGE 水平依次降低,颈动脉斑块组血清 sRAGE 水平明显低于 CIMT 初级增厚组,提示血清 sRAGE 水平可能对颈动脉粥样硬化过程有影响,综合上述研究猜测高水平 sRAGE 在机体中可能通过结合 S100A12 等配体,减轻炎症损伤,延缓颈动脉粥样硬化,患者血清中 sRAGE 水平降低,无法阻止颈动脉粥样硬化发生,致使 2 型糖尿病患者表现出 CIMT 增厚。进一步研究发现,2 型糖尿病患者血清 sRAGE 水平与 CIMT 呈负相关,经多因素 Logistic 回归分析证实,sRAGE 水平降低是 2 型糖尿病 CIMT 增厚的独立危险因素,提示血清 sRAGE 可能是颈动脉粥样硬化发生的相关因素,血清 sRAGE 水平降低可能促使颈动脉粥样硬化发生。

综上所述,血清 S100A12 与 2 型糖尿病患者 CIMT 呈正相关,sRAGE 与 2 型糖尿病患者 CIMT 呈负相关,血清 S100A12 水平升高、sRAGE 水平降低是 2 型糖尿病患者 CIMT 增厚的独立危险因素。本研究为临床上阐明 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化发生机制奠定基础,但血清 S100A12、sRAGE 与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化发生的作用机制尚未明确,仍需进一步深入研究。

参考文献

- [1] 陆迪菲,白歌,马晓伟,等. 内皮源性一氧化氮合酶及与糖尿病关系的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志,2019,27(5): 397-400.
- [2] 刘平,崔公让. 不同程度颈动脉粥样硬化老年患者 T 淋巴细胞分化亚群、炎症水平与血管内皮功能关联性分析[J]. 免疫学杂志,2020,36(11):976-983.
- [3] FAROKHZADIAN J, MANGOLIAN S P, BAGHERI V. S100A12-CD36 axis: a novel player in the pathogenesis of atherosclerosis? [J]. Cytokine,2019,122(1):1-3.
- [4] 吕晓冬,刘鑫,王雪,等. AMI 患者血清 S100A12 水平与冠状动脉病变严重程度关系[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(6):588-592.
- [5] RODRÍGUEZ-MORTERA R, LUEVANO-CONTRERAS C, SOLORIO-MEZA S, et al. Soluble receptor for advanced glycation end products and its correlation with vascular damage in adolescents with obesity [J]. Horm Res Paediatr,

- 2019,92(1):28-35.
- [6] LIM S, LEE M E, JEONG J, et al. sRAGE attenuates angiotensin II-induced cardiomyocyte hypertrophy by inhibiting RAGE-NF- κ B-NLRP3 activation[J]. *Inflamm Res*, 2018, 67(8):691-701.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(10):447-498.
- [8] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. *中华高血压杂志*, 2011, 39(1):701-734.
- [9] 陈毅光, 刘杓, 李雯, 等. 血浆 PRA、CTRP3 水平与 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的关系[J]. *山东医药*, 2020, 60(34):29-33.
- [10] 赵银娇, 姚柳, 张栩, 等. Omega-3 多不饱和脂肪酸代谢产物的动脉粥样硬化拮抗机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(6):461-467.
- [11] ZHANG Z, HAN N, SHEN Y. S100A12 promotes inflammation and cell apoptosis in sepsis-induced ARDS via activation of NLRP3 inflammasome signaling[J]. *Mol Immunol*, 2020, 122(1):38-48.
- [12] 钟翔, 王群, 刘季春. S100 蛋白与动脉粥样硬化研究进展 • 短篇论著 •
- [13] TONDERA C, LAUBE M, PIETZSCH J. Insights into binding of S100 proteins to scavenger receptors; class B scavenger receptor CD36 binds S100A12 with high affinity[J]. *Amino Acids*, 2017, 49(1):183-191.
- [14] SCICALI R, DI PINO A, URBANO F, et al. Analysis of S100A12 plasma levels in hyperlipidemic subjects with or without familial hypercholesterolemia[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(8):899-906.
- [15] 陈杏兰, 李胜男, 陈少凤, 等. S100A8/A9 和 S100A12 与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. *海南医学*, 2020, 31(5):647-652.
- [16] GRAUEN L H, MARINKOVIC G, NILSSON P M, et al. High plasma sRAGE (soluble receptor for advanced glycation end products) is associated with slower carotid intima-media thickness progression and lower risk for first-time coronary events and mortality[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(1):925-933.

(收稿日期:2021-09-10 修回日期:2021-12-31)

过敏性鼻炎患者外周血 CDCA5、HLA-DPB1、IL-23 水平差异及意义研究*

黄 辉¹, 蒋劲松¹, 周明朗¹, 代国胜¹, 冀庆军¹, 何 苗¹, 柴 伟¹, 孙敬武^{2△}

1. 亳州市人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 安徽亳州 236800; 2. 中国科学技术大学附属第一医院/安徽省立医院, 安徽合肥 230032

摘要:目的 探讨细胞分裂周期相关蛋白 5(CDCA5)、人类白细胞抗原基因(HLA-DPB1)在过敏性鼻炎(AR)患者中的差异表达及细胞白介素-23(IL-23)差异表达,寻找与 AR 发生的相关性。方法 以 52 例 AR 患者为病例组,以及 36 例健康体检者为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)检测 CDCA5 表达水平。对 HLA-DPB1 基因分型检测 AR 的关系。检测 IL-23 水平差异及与免疫球蛋白 E(IgE)水平变化的相关性。根据 AR 患病的严重程度,检测与 CDCA5、IL-23、IgE 水平变化的关系。结果 与体检健康者比较,CDCA5 基因在 AR 患者中表达水平升高($P < 0.05$);CDCA5 高表达组患 AR 的概率明显高于 CDCA5 低表达组($P < 0.05$)。病例组和对照组检测出 HLA-DPB1 等位基因 8 种,基因频率最高的为 HLA-DPB1 * 0501。HLA-DPB1 * 0502 和 HLA-DPB1 * 040101 基因型在病例组中的频率高于对照组($P < 0.05$)。病例组血清 IL-23、IgE 水平均高于对照组($P < 0.05$),经过 Pearson 相关性分析,IL-23 与 IgE 呈正相关($P < 0.05$)。AR 重度患者 CDCA5 mRNA 相对表达水平、IL-23、IgE 水平高于轻、中度患者($P < 0.05$)。结论 AR 外周血 CDCA5、HLA-DPB1、IL-23 表达水平与对照组有显著差异,这可能与 AR 疾病发生相关。

关键词:过敏性鼻炎; 细胞分裂周期相关蛋白 5; 人类白细胞抗原基因; 白介素-23

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.09.026 **中图分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2022)09-1141-05 **文献标志码:**A

过敏性鼻炎(AR)是临床中较为常见的严重变态 反应性鼻炎,一般情况下 AR 多指外界刺激机体后导

* 基金项目:安徽省重点研究和开发计划项目(1804h08020278)。

△ 通信作者, E-mail:67488702@qq.com。