

论著 · 临床研究

2 型糖尿病患者 ABCA1、PPAR γ 、SREBP、ADPN、LXR α 表达水平及临床价值研究^{*}

李观强, 杨 辉 Δ , 洪雄新, 万彦彬, 李小峰, 郭中秋, 张秋霞, 杨素珍
(深圳市龙岗区人民医院检验科, 广东深圳 518000)

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病患者中三磷酸腺苷(ATP)结合盒转运体 A1(ABCA1)、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR γ)、固醇调节元件结合蛋白(SREBP)、脂联素(ADPN)、小鼠肝 X 受体 α (LXR α)表达水平及其临床价值。方法 选自该院于 2015 年 6 月至 2017 年 6 月期间收治的 2 型糖尿病患者 71 例作为观察组;另选自该院于 2015 年 6 月至 2017 年 6 月期间健康体检者 60 例作为对照组。清晨空腹采集受试者外周静脉血,分离血清,采用放射免疫法测定血清人 ADPN 含量,采用酶联免疫吸附双抗体夹心法测定血清 ABCA1、PPAR γ 、SREBP 及 LXR α 含量。结果 观察组血清 ABCA1 和 ADPN 含量低于对照组,而血清 PPAR γ 、SREBP 和 LXR α 含量高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);ABCA1+PPAR γ +SREBP+ADPN+LXR α 五项联合检测灵敏度和特异度高于 ABCA1、PPAR γ 、SREBP、ADPN 和 LXR α 单独检测。结论 2 型糖尿病患者 ABCA1 和 ADPN 表达下降,而 PPAR γ 、SREBP 和 LXR α 表达上升,ABCA1+PPAR γ +SREBP+ADPN+LXR α 五项联合检测具有较高的灵敏度和特异度,具有重要的临床研究价值。

关键词: 2 型糖尿病; ATP 结合盒转运体 A1; 过氧化物酶体增殖物激活受体; 固醇调节元件结合蛋白; 脂联素; 小鼠肝 X 受体 α

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.10.012

中图法分类号:R587.1

文章编号:1673-4130(2018)10-1199-04

文献标识码:A

Study on the expression of ABCA1, PPAR, SREBP, ADPN and LXR α in patients with type 2 diabetes mellitus^{*}

LI Guanqiang, YANG Hui Δ , HONG Xiongxin, WAN Yanbin, LI Xiaofeng,
GUO Zhongqiu, ZHANG Qiuxia, YANG Suzhen

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Longgang District of
Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of the expression of Adenosine Triphosphate(ATP) binding cassette transporter A1 (ABCA1), peroxisome proliferator activated receptor γ (PPAR γ) and sterol regulatory element binding protein (SREBP), adiponectin (ADPN) and liver X receptor α (LXR α) in type 2 diabetic patients. **Methods** 71 patients with type 2 diabetes received in the hospital from June 2015 to June 2017 were selected as the observation group, and 60 healthy persons who underwent the health assessment from June 2015 to June 2017 were selected as the control group. Peripheral venous blood was collected from patients with an empty stomach in the morning, serum was isolated and serum human ADPN content were measured by radioimmunoassay. The levels of serum ABCA1, PPAR γ , SREBP and LXR α were measured by Enzyme linked immunosorbent assay. **Results** The serum levels of ABCA1 and ADPN in the observation group were lower than those in the control group, while serum PPAR γ SREBP and LXR α levels were higher than those in the control group ($P < 0.05$); the diagnostic sensitivity and specificity of ABCA1+PPAR γ +SREBP+ADPN+LXR α were higher than those of single detection of ABCA1, PPAR γ , SREBP, ADPN and LXR α . **Conclusion** The levels of ABCA1 and ADPN decreased in patients with type 2 diabetes, while the levels of PPAR γ , SREBP and LXR α was increased. The five joint diagnosis of ABCA1+PPAR γ +SREBP+ADPN+LXR α has high sensitivity and specificity. It was of important clinical value and worth further application.

^{*} 基金项目:广东省深圳市龙岗区科技计划项目(YLWS20150513171755606)。

作者简介:李观强,男,副主任技师,主要从事糖尿病实验室诊断方面的研究。 Δ 通信作者, E-mail: yanghui6032@163.com。

本文引用格式:李观强,杨辉,洪雄新,等. 2 型糖尿病患者 ABCA1、PPAR γ 、SREBP、ADPN、LXR α 表达水平及临床价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(10): 1199-1201.

Key words: type 2 diabetes mellitus; ATP binding cassette transporter A1; peroxisome proliferator activated receptor γ ; sterol regulatory element binding protein; adiponectin; liver X receptor α

2 型糖尿病是一种常见的内分泌代谢疾病,其发病率呈不断上升趋势,严重影响人们身心健康和生活质量^[1]。2 型糖尿病具体发病机制尚未完全阐明,认为主要由多种机制参与其发生、发展^[2]。三磷酸腺苷(ATP)结合盒转运体 A1(ABCA1)是一种膜转运蛋白,广泛表达于胎盘、肾上腺、肝,是介导胆固醇逆转运的一种关键酶。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR γ)除具有调节细胞凋亡和炎症反应外,且认为与胰岛素抵抗与胰岛素敏感等相关。固醇调节元件结合蛋白(SREBP)是脂质代谢的一种重要转录因子,认为其可调节胆固醇和脂肪酸的合成。脂联素(ADPN)是脂肪细胞特异分泌的细胞因子,具有改善抗炎、抗动脉粥样硬化及胰岛素等作用。LXR α 主要在肝脏组织中表达,且认为其参与脂质代谢。近年来研究表明,ABCA1、PPAR γ 、SREBP、ADPN、LXR α 可能参与 2 型糖尿病的发生、发展^[3-5]。本研究旨在探讨 2 型糖尿病患者中 ABCA1、PPAR γ 、SREBP、ADPN、LXR α 的表达水平及其检测价值,现将报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自该院于 2015 年 6 月至 2017 年 6 月期间收治的 2 型糖尿病患者 71 例作为观察组,依据 WHO 制定相关诊断标准:(1)任意时间血糖大于或等于 11.1 mmol/L,且有糖尿病症状;(2)空腹血糖(FPG)大于或等于 7.0 mmol/L;(3)口服葡萄糖耐量试验餐后 2 h 血糖大于或等于 11.1 mmol/L。纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病诊断标准者;(2)年龄 24~75 岁;(3)签署知情同意书者。排除标准:(1)1 型糖尿病;(2)合并肺、肾、肝等功能严重异常者;(3)精神疾病者。纳入的 71 例患者中,男 32 例,女 39 例,患者年龄 24~75 岁、平均(54.87 $\pm$ 4.60)岁。另选自该院于 2015 年 6 月至 2017 年 6 月期间健康体检者 60 例作为对照组,男 26 例,女 34 例,年龄 24~75 岁,平均(55.37 $\pm$ 4.81)岁。两组一般资料具有可比性。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 主要仪器 采用美国 Molecclar Devices 公司酶标分光光度仪,采用 HH6003 γ 放射免疫分析仪。

1.2.2 主要试剂 人 ABCA1 试剂盒(上海广锐生物科技有限公司)、人 PPAR γ 试剂盒(上海广锐生物科技有限公司)、人 SREBP 试剂盒(上海酶联生物科技有限公司)、人 ADPN 试剂盒(上海广锐生物科技有限公司)、人 LXR α 试剂盒(上海江莱生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 血清标本采集 入组研究对象于清晨空腹采集外周静脉血 3 mL,以离心半径 15 cm,转速 2 500 r/min,离心 8~12 min,分离血清,放于-20 $^{\circ}$ C 下保存待测。

1.3.2 检测处理 采用放射免疫法测定血清人 ADPN 含量,采用酶联免疫吸附双抗体夹心法测定血清 ABCA1、PPAR γ 、SREBP 及 LXR α 含量。

1.4 观察指标 (1)观察两组患者血清 ABCA1、PPAR γ 、SREBP、ADPN、LXR α 含量变化;(2)观察 2 型糖尿病患者 ABCA1、PPAR γ 、SREBP、ADPN、LXR α 联合诊断效能,包括灵敏度和特异度。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件数据统计及处理,计数资料用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,其中组内自身对照组采用配对 t 检验,组间采用两独立样本 t 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 ABCA1、PPAR γ 、SREBP、ADPN、LXR α 含量比较 观察组血清 ABCA1 和 ADPN 含量低于对照组,而血清 PPAR γ 、SREBP 和 LXR α 含量高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 ABCA1、PPAR γ 、SREBP、ADPN、LXR α 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ABCA1(ng/mL)	PPAR γ (pg/mL)	SREBP(μ g/mL)	ADPN(μ g/mL)	LXR α (μ g/mL)
观察组	71	4.31 $\pm$ 0.89	21.09 $\pm$ 3.46	14.32 $\pm$ 1.87	5.48 $\pm$ 1.29	5.38 $\pm$ 1.24
对照组	60	7.48 $\pm$ 1.45	8.94 $\pm$ 1.37	4.47 $\pm$ 0.92	10.43 $\pm$ 2.14	2.53 $\pm$ 0.46
<i>t</i>		15.3249	25.5485	37.1617	16.3039	16.8425
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 2 型糖尿病 ABCA1、PPAR γ 、SREBP、ADPN、LXR α 联合诊断效能 ABCA1+PPAR γ +SREBP+

ADPN+LXR α 联合诊断灵敏度和特异度高于 ABCA1、PPAR γ 、SREBP、ADPN 和 LXR α ,见表 2。

表 2 2 型糖尿病 ABCA1、PPAR γ 、SREBP、ADPN、LXR α 联合诊断效能(%)

指标	灵敏度	特异度
ABCA1	37. 92	43. 63
PPAR γ	45. 98	50. 12
SREBP	32. 14	38. 92
ADPN	53. 18	56. 08
LXR α	48. 29	53. 27
ABCA1+PPAR γ +SREBP+ADPN+LXR α	83. 46	87. 76

3 讨 论

2 型糖尿病又为非胰岛素依赖性糖尿病,且是多基因遗传性疾病,具有起病隐匿的特点,对其具体发病机制尚不十分明确^[6]。目前,认为细胞膜脂质成分的改变、胃肠道效应、胰岛素分泌缺陷、胰岛素抵抗、炎症及病毒感染等多因素作用在 2 型糖尿病发生、发展中具有重要作用^[7]。

ABCA1 被认为是高密度脂蛋白代谢中的一种关键限速因子,是一种整合膜蛋白,主要以 ATP 为能源,促进细胞内游离磷脂和胆固醇的流出,并且结合到细胞表面的载脂蛋白 A-1(apoA-1),以及与 ABCA1 转运出的游离磷脂和胆固醇结合,从而形成新生的高密度脂蛋白。由于 ABCA1 脂质转运体功能障碍,会使磷脂和胆固醇流出下降,apoA-1 不能与之有效结合,且由于自身相对分子质量小,能够很快从肾脏清除掉,导致 HDL-C 合成障碍,且会使得胆固醇逆转受阻,从而致使巨噬细胞内大量胆固醇沉积而成为泡沫细胞,侵入到血管壁内,进一步促进动脉粥样硬化的发生、发展^[8-9]。目前,临床上关于 ABCA1 的研究,主要基于与血脂、冠心病及动脉粥样硬化方面,而与糖尿病的相关研究较少。SREBP 是脂质代谢的重要转录因子,在调节脂质代谢方面具有重要作用,并且其靶基因众多,主要包括 SREBP1 与 SREBP2,其能够调控胆固醇与脂肪酸的合成^[10]。人类 PPAR 基因含 9 个外显子,在胰岛素敏感性和脂肪分化调节中具有重要作用,与动脉粥样硬化的发生、发展关系紧密^[11]。且 PPAR γ 还可通过抑制一些炎症因子的表达而间接提高 ABCA1 的转录。血脂代谢影响糖类代谢,体内葡萄糖的利用受高血脂干扰,活化的 PPAR γ 对一些在脂肪组织中的转运酶的影响,进一步调节糖类在肌肉组织中的利用^[12]。人 ADPN 主要是由 apM1 基因编码,脂肪组织分泌的一种细胞因子。ADPN 具有多种生物学作用,能够保护血管内皮、抗炎、抗动脉硬化及增强胰岛素敏感等多种作用^[13]。与肥胖、2 型糖尿病、血脂、胰岛素抵抗及冠心病关系紧密^[14]。LXR 是细胞核受体系统超家族成员之一,主要包括两种类型,分别为 LXR α 和 LXR β 。其

中 LXR α 主要在肝脏组织中表达,并且其参与脂质代谢,以及影响血管内皮生成和滋养细胞的增殖和浸润^[15]。

本文研究结果表明,观察组血清 ABCA1 和 ADPN 含量低于对照组,而血清 PPAR γ 、SREBP 和 LXR α 含量高于对照组;ABCA1 + PPAR γ + SREBP+ADPN+LXR α 联合诊断灵敏度和特异度高于 ABCA1、PPAR γ 、SREBP、ADPN 和 LXR α 。综上所述,2 型糖尿病患者 ABCA1 和 ADPN 表达下降,而 PPAR γ 、SREBP 和 LXR α 表达上升,ABCA1 + PPAR γ +SREBP+ADPN+LXR α 联合检测具有较高的灵敏度和特异度,具有重要的临床研究价值。但本研究还存在观察例数相对较少的不足,因此,还需在后续研究中增加观察例数,进行更深入的研究,从而为临床提供可靠的参考依据。

参考文献

[1] FOX C S,GOLDEN S H,ANDERSON C,et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence;a scientific statement from the American heart association and the American diabetes association[J]. Circulation, 2015, 132(8):691-718.

[2] LAN J R,ZHAO Y Y,DONG F X,et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension[J]. J Ethnopharmacol,2015,161(9):69-81.

[3] 欣冰,郭雯,李杰,等. 老年 2 型糖尿病患者甲状腺激素水平与胰岛素抵抗的关系[J]. 医学研究生学报,2015,14(1):61-63.

[4] 黄伟煌,张丽菊,井立鹏,等. 2 型糖尿病大血管病变风险及其交互作用分析[J]. 中华疾病控制杂志,2015,19(1):13-16.

[5] 田思敏,唐明敏,刘洋,等. 2 型糖尿病胰岛素抵抗发生机制的研究进展[J]. 新疆医科大学学报,2015,4(10):1317-1320.

[6] VAN DIJK R A,BAKKER S J,SCHIEFFER P G,et al. Associations of metabolic variables with arterial stiffness in type 2 diabetes mellitus:focus on insulin sensitivity and postprandial triglyceridaemia[J]. Eur J Clin Invest,2003, 33(4):307-315.

[7] 高静,段畅,李丽娟. 2 型糖尿病发病机制的研究进展[J]. 医学综述,2015,5(21):3935-3938.

[8] 郭茜,高清歌,刘静. ABCA1 基因 R219 K 多态性与 2 型糖尿病合并冠心病患者脂代谢特性的关系[J]. 中国糖尿病杂志,2010,18(11):827-830.

[9] 李瞿,张小倩,刘旭,等. ATP 结合盒转运体 G1 与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国医科大学学报,2017,46(4):289-293.

[10] 阳琰,李琪,张琳,等. 不同糖耐量人群(下转第 1205 页)

为可反映患者肾脏损伤的有效指标, 四者联合检测可有效提高诊断糖尿病肾病的阳性率, 监测糖尿病肾病患者的 RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 水平, 对糖尿病早期肾损伤发生和发展的诊断、疾病的治疗和延缓有着重要意义。

参考文献

[1] 吴大梅, 陈静, 刘继涛, 等. 影响早期糖尿病肾病尿微量清蛋白相关因素的临床研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(11): 2411-2414.

[2] 曹雪峰, 董承伟, 杨雅静, 等. 糖尿病肾病患者血浆基质金属蛋白酶-2 和尿微量清蛋白的检测结果分析[J]. 广东医学, 2013, 34(8): 1224-1225.

[3] 马学斌, 马聪, 王倩, 等. 2 型糖尿病患者血管病变相关指标的检测及其临床意义[J]. 解放军医学杂志, 2013, 39(10): 851-854.

[4] ASLAN O, DEMIR M, KOSEOGLU M. Kidney injury molecule levels in type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30(6): 1031-1036.

[5] 黄王莹. 肾功能指标联合检测在糖尿病肾病早期的诊断价值[J]. 现代预防医学, 2015, 42(2): 323-325.

[6] 刘芝, 杜玉君, 孟帮柱, 等. 早期糖尿病肾病相关因素分析及其在传统医药临床试验设计中的应用[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 224-228.

[7] POLAT S B, UGURLU N, ASLAN N, et al. Evaluation of biochemical and clinical markers of endothelial dysfunction and their correlation with urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. Arch Endocrinol Metab, 2016, 60(2): 117-124.

[8] 张群妹, 张晨光, 鲁广建. 2 型糖尿病早期肾损害患者血清胱抑素 C 与尿微量清蛋白/肌酐比值的检查意义[J]. 现代预防医学, 2012, 39(3): 761-762.

[9] 尹作骥. 尿微量清蛋白联合尿酶检测在糖尿病肾病早期诊断中的价值探讨[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 41(3): 639, 641.

[10] KARAR T, ALNIWAIDER R A, FATTAH M A, et al. Assessment of microalbuminuria and albumin creatinine

ratio in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Nat Sci Biol Med, 2015, 6(Suppl 1): S89-S92.

[11] 屠印芳, 于浩泳, 李连喜, 等. 2 型糖尿病患者血清镁离子水平与 24h 尿微量清蛋白的关系研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(7): 751-754.

[12] 叶亚丽, 韩珊珊, 叶惠英. 尿四样蛋白联合检测对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. 现代预防医学, 2016, 43(5): 942-944.

[13] SON M K, YOO H Y, KWAK B O, et al. Regression and progression of microalbuminuria in adolescents with childhood onset diabetes mellitus[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 20(1): 13-20.

[14] 朱炳铭, 吴勇, 余权, 等. 血清 miR-21 联合尿微量清蛋白、尿微量清蛋白与尿肌酐比值诊断糖尿病肾病的价值[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2016, 37(4): 318-323.

[15] 罗南友. 检测 UM-Alb、NAG-U 和 U β -2-MG 对诊断肝硬化早期肾损害的重要意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(15): 2212-2213.

[16] 赵国兵, 杨惠林. 检测 NAG、尿 mAlb、 α 1-MG 和 TRF 在糖尿病肾病诊断中的重要意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(15): 2199-2201.

[17] ROHANI F, HOOMAN N, MORADI S, et al. The prevalence of pre-hypertension in children with type 1 diabetes mellitus[J]. Int J Prev Med, 2014, 5(Suppl 1): S44-S49.

[18] 王显河, 潘盛榕. 检测 HbA_{1c}、CysC 和 U-mAlb 水平对糖尿病肾病的重要诊断意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(15): 2202-2204.

[19] 侯茜, 胡可, 梁捷予, 等. 多项指标联合检测对早期糖尿病肾病的临床价值[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(30): 49-52.

[20] K P, KUMAR J A, RAI S, et al. Predictive value of serum sialic Acid in type-2 diabetes mellitus and its complication (nephropathy)[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(11): 2435-2437.

(收稿日期: 2017-10-06 修回日期: 2017-11-16)

(上接第 1201 页)

血浆 25-羟维生素 D 与葡萄糖转运子 4 及胆固醇调节元件结合蛋白 1C 表达关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(5): 424-428.

[11] 张展, 蒋陈东, 冯杨, 等. 过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 2 基因 Pro12Ala 多态性与妊娠期糖尿病关系的 meta 分析[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(4): 308-314.

[12] 王春, 杨海燕, 尹震宇, 等. 老年 2 型糖尿病患者过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 与动脉粥样硬化程度的相关分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 31(9): 945-948.

[13] 王磊, 刘铜华, 秦灵灵, 等. 抵抗素、瘦素、脂联素与 2 型糖

尿病患者肝郁脾虚证的相关性[J]. 中医杂志, 2015, 56(15): 1298-1301.

[14] 王鸳鸯, 吴赛群, 吴屹哲, 等. 脂联素与糖尿病肾脏疾病的关系及其效应机制的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(7): 445-448.

[15] 邹文萍, 张羽飞, 王会岩, 等. 重组人成纤维细胞生长因子-21 对 2 型糖尿病模型大鼠 LXR α 及 GLUT1 mRNA 表达的调节作用[J]. 中国生化药物杂志, 2009, 30(6): 386-389.

(收稿日期: 2017-09-12 修回日期: 2017-11-03)