

· 论 著 ·

血清 BHLHE40 水平与 2 型糖尿病亚临床动脉粥样硬化的关系*

殷兆芳¹, 吕 晴^{1△}, 崔晶刚²

苏州市立医院:1. 全科医学科;2. 呼吸与危重症医学科, 江苏苏州 215001

摘 要:目的 探讨血清基本螺旋-环-螺旋家族成员 E40(BHLHE40)水平与 2 型糖尿病(T2DM)亚临床动脉粥样硬化(SAS)的关系。方法 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月苏州市立医院全科医学科收治的 145 例 T2DM 患者为研究对象。根据患者是否发生 SAS 分为 SAS 组($n=80$)和未发生 SAS 组($n=65$)。比较两组患者血清 BHLHE40 水平及临床资料,采用 Pearson 相关分析患者血清 BHLHE40 水平与颈动脉内膜中膜厚度(CIMT)的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 SAS 的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 BHLHE40 水平诊断 T2DM 患者发生 SAS 的价值。结果 SAS 组年龄、糖尿病病程、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、CIMT 及血清 BHLHE40 水平高于未发生 SAS 组,差异有统计学意义($P<0.001$)。相关性分析结果显示,血清 BHLHE40 水平与 CIMT 呈正相关($r=0.671, P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,糖尿病病程、年龄、CIMT、LDL-C、血清 BHLHE40 水平均是 T2DM 患者发生 SAS 的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 BHLHE40 诊断 T2DM 患者发生 SAS 的曲线下面积(AUC)为 0.742,灵敏度为 75.0%,特异度为 73.9%。结论 血清 BHLHE40 水平与 T2DM 患者发生 SAS 密切相关,对 T2DM 患者发生 SAS 具有诊断价值。

关键词:基本螺旋-环-螺旋家族成员 E40; 2 型糖尿病; 亚临床动脉粥样硬化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.016

中图法分类号:R446.1;R587.1

文章编号:1673-4130(2024)17-2127-05

文献标志码:A

Correlation between serum BHLHE40 levels and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus*

YIN Zhaofang, LYU Qing[△], CUI Jinggang

1. Department of General Practice; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu 215001, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum basic helix-loop-helix transcription factor family member E40 (BHLHE40) levels and subclinical atherosclerosis (SAS) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 145 T2DM patients admitted to the Department of General Practice of Suzhou Municipal Hospital from January 2021 to January 2023 were selected as the study objects. Patients were divided into SAS group ($n=80$) and non-SAS group ($n=65$) according to whether SAS occurred. Serum BHLHE40 level and clinical data of the two groups were compared. The correlation between serum BHLHE40 level and carotid intima media thickness (CIMT) was analyzed by Pearson correlation. The risk factors of SAS in T2DM patients were analyzed by multi-factor Logistic regression. The value of serum BHLHE40 level in the diagnosis of SAS in T2DM patients was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The age, duration of diabetes, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), CIMT and serum BHLHE40 levels in SAS group were significantly higher than those in non-SAS group, with statistical difference ($P<0.001$). Correlation analysis showed that serum BHLHE40 level was positively correlated with CIMT ($r=0.671, P<0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that duration of diabetes, age, CIMT, LDL-C and serum BHLHE40 level were all risk factors for SAS in T2DM patients ($P<0.05$). ROC curve analysis indicated that the area under the curve (AUC) of serum BHLHE40 for the diagnosis of SAS in T2DM patients was 0.742, the sensitivity was 75.0%, and the specificity was 73.9%. **Conclusion** Serum BHLHE40 expression level is closely related to the occurrence of SAS in T2DM patients, and is of great diagnostic value for the occurrence of SAS in T2DM patients.

* 基金项目:江苏基层卫生发展与全科医学教育研究中心重点项目(2021A01);2022 年度苏州市“科教兴卫”青年科技立项项目(KJXW2022034);2020 年度苏州市临床重点病种诊疗技术专项(LCZX202012)。

作者简介:殷兆芳,女,主治医师,主要从事糖尿病、高血压、慢性阻塞性肺疾病研究。△ 通信作者,E-mail:scholar9065@163.com。

Key words: basic helix-loop-helix transcription factor family member E40; type 2 diabetes mellitus; subclinical atherosclerosis

2 型糖尿病(T2DM)是一种与微血管和大血管并发症相关的慢性多系统疾病^[1]。有研究发现,T2DM 患者发生心血管疾病的风险是健康人群的 2~4 倍,这与 T2DM 患者长期的高血糖、胰岛素抵抗、脂代谢紊乱等密切相关^[2]。识别心血管疾病高风险糖尿病患者对于预防 T2DM 患者发生心血管事件和降低死亡风险至关重要。亚临床动脉粥样硬化(SAS)作为动脉粥样硬化过程中的早期阶段^[3],目前关于 T2DM 与 SAS 的关系尚不清楚^[4]。因此,对 T2DM 患者早期进行 SAS 评估^[5],并及时进行有效干预,有助于改善 T2DM 患者预后。基本螺旋-环-螺旋家族成员 E40(BHLHE40)是基本螺旋-环-螺旋转录因子家族的成员之一,BHLHE40 参与调控细胞周期、细胞死亡和分化、肿瘤形成及免疫应答反应等多个过程^[6]。有研究报道,BHLHE40 可通过调控高糖引起的血管平滑肌细胞的钙化或衰老参与动脉粥样硬化的发生和发展^[7]。另有研究显示,T2DM 患者的胰腺 β 细胞在缺氧的情况下,通过激活转录抑制因子 BHLHE40 导致胰腺 β 细胞功能障碍,从而抑制胰岛素的分泌^[8]。这也提示 BHLHE40 在 T2DM 的发生发展中发挥着重要的作用。因此,本研究通过检测血清 BHLHE40 的水平,探索其与 T2DM 患者发生 SAS 的关系,为 T2DM 的临床诊治及预后预测提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月苏州市立医院全科医学科收治的 145 例 T2DM 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合 T2DM 的临床诊断标准^[9];(2)年龄>18 岁;(3)临床资料完整。排除标准:(1)非 T2DM 的其他糖尿病类型;(2)存在心、脑、肝、肾、肺等严重器官功能障碍;(3)合并恶性肿瘤和其他内分泌疾病;(4)合并感染性疾病;(5)妊娠期或哺乳期女性;(6)患有精神疾病,不能自主配合;(7)中途退出研究。145 例 T2DM 患者中,男 81 例、女 64 例,年龄 40~68 岁、平均(60.14±4.67)岁,病程 1~6 年、平均(4.95±1.16)年。本研究经医院医学伦理委员会审批通过(伦理审查批号:KL901435),所有患者

及其家属知情并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 入院后,收集患者的一般资料,主要包括性别、年龄、体重指数、糖尿病病程、吸烟史等。采集全部患者晨起空腹静脉血 3~5 mL,离心机 3 000 r/min 离心 15 min 后,分离血清。采用 BS-280 型全自动生化分析仪(深圳迈瑞公司)检测血液糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),采用酶联免疫吸附试验检测血清 BHLHE40 水平,试剂盒购自上海生物工程技术有限公司。

1.2.2 SAS 判定^[10] 患者取仰卧位,使颈部完全暴露。采用彩色多普勒超声诊断仪(128XP/10 系统,美国 Acuson)进行测量和监测,连续测量 3 次后,取其平均值。当颈动脉内膜中膜厚度(CIMT)≥1.0 mm 或无临床症状的动脉粥样硬化斑块形成时,则定义为 SAS。根据颈动脉超声检测结果判定是否发生 SAS,将 145 例 T2DM 患者分为 SAS 组(*n*=80)和未发生 SAS 组(*n*=65)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料以例数或百分率[*n*(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析患者血清 BHLHE40 水平与 CIMT 的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 SAS 的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 BHLHE40 水平诊断 T2DM 患者发生 SAS 的价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料及生化指标比较 SAS 组和未发生 SAS 组 T2DM 患者在性别、体重指数、吸烟史、HbA1c、TG、TC、HDL-C 方面比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。SAS 组年龄、糖尿病病程、LDL-C、CIMT 及血清 BHLHE40 水平均显著高于未发生 SAS 组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组患者临床资料及生化指标比较($\bar{x} \pm s$ 或 *n*/*n*)

项目	SAS 组(<i>n</i> =80)	未发生 SAS 组(<i>n</i> =65)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	62.06±5.32	57.96±4.74	4.844	<0.001
性别(男/女)	45/35	36/29	0.010	0.917
体重指数(kg/m ²)	25.14±1.67	24.75±1.25	1.561	0.121
糖尿病病程(年)	5.14±1.22	4.56±1.04	3.039	0.002
吸烟史(是/否)	22/58	19/46	0.050	0.818
HbA1c(%)	10.24±1.31	9.82±1.56	1.762	0.080

续表 1 两组患者临床资料及生化指标比较($\bar{x}\pm s$ 或 n/n)

项目	SAS 组($n=80$)	未发生 SAS 组($n=65$)	t/χ^2	P
TG(mmol/L)	2.32±0.45	2.19±0.36	1.889	0.060
TC(mmol/L)	4.82±0.76	4.62±0.58	1.748	0.080
HDL-C(mmol/L)	1.54±0.23	1.48±0.20	1.655	0.100
LDL-C(mmol/L)	2.94±0.42	2.38±0.36	8.506	<0.001
CIMT(mm)	1.88±0.26	0.82±0.14	29.560	<0.001
血清 BHLHE40(ng/mL)	6.42±1.31	4.84±0.72	8.710	<0.001

2.2 血清 BHLHE40 水平与 CIMT 的关系分析
Pearson 相关分析结果显示,患者血清 BHLHE40 水平与 CIMT 呈正相关($r=0.671,P<0.001$)。

2.3 T2DM 患者发生 SAS 的危险因素分析 以年龄、糖尿病病程、LDL-C、CIMT、血清 BHLHE40 水平为自变量,T2DM 患者中是否发生 SAS(发生=1,未发生=0)为因变量。多因素 Logistic 回归分析结果显示:年龄、糖尿病病程、LDL-C、CIMT、血清 BHLHE40 水平均是 T2DM 患者发生 SAS 的危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者中发生 SAS 的危险因素

因素	β	SE	OR	95%CI	P
年龄	0.443	0.142	1.558	1.164~2.029	0.002
糖尿病病程	0.534	0.130	1.706	1.336~2.227	<0.001
LDL-C	0.764	0.154	2.146	1.537~2.815	<0.001
CIMT	0.634	0.156	1.886	1.416~2.608	<0.001
血清 BHLHE40	0.794	0.157	2.212	1.679~3.113	<0.001

2.4 血清 BHLHE40 水平对 T2DM 患者发生 SAS 的诊断价值 ROC 曲线分析其结果显示,血清 BHLHE40 诊断 T2DM 患者发生 SAS 的曲线下面积(AUC)为 0.742,cut-off 值为 5.53 ng/mL,对应准确率为 74.4%,灵敏度为 75.0%,特异度为 73.9%,提示血清 BHLHE40 对诊断 T2DM 患者发生 SAS 有一定的价值($P<0.05$)。

3 讨 论

T2DM 是一种通过诊断体内血糖水平异常升高的内分泌系统疾病,也是全球最常见和发病率增长最快的疾病之一。T2DM 可合并多种慢性并发症,其中糖尿病累及大血管和微血管系统的并发症,包括心血管疾病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和神经病变是导致糖尿病患者发病和死亡的主要原因^[11]。T2DM 患者罹患心血管疾病的风险增加,这些心血管疾病并发症可导致至少 50% 的 T2DM 患者死亡。因此,心血管疾病在 T2DM 的疾病进展和预后中受到高度关注。T2DM 的特点是胰岛素抵抗和高血糖,通常但并非总是伴有脂质代谢异常。胰岛素抵抗通常发生在 T2DM 和心血管疾病进展的早期。重要的是,胰

岛素抵抗与心血管事件的相对风险较高相关。血糖升高与 T2DM 患者大血管和微血管并发症的风险密切相关。此外,脂质的过量积累可能导致心脏胰岛素抵抗、纤维化和舒张功能障碍^[12]。T2DM 患者有很大的概率并发动脉粥样硬化,动脉粥样硬化斑块形成或破裂均会造成血管动脉变得狭窄甚至闭塞,从而诱发心血管疾病^[13]。体内和体外研究表明,胰岛素抵抗可以通过多种机制加速动脉粥样硬化过程,包括促进脂肪生成、促进血管平滑肌生长和增殖、激活炎症相关的基因表达、增加胶原蛋白合成、促进 LDL-C 转运至动脉平滑肌细胞等^[14]。SAS 是动脉粥样硬化进展的早期事件,血管舒张受损、冠状动脉钙化增加、CIMT 增加、动脉弹性降低等均易导致 SAS 发生^[15]。

昼夜节律与 T2DM 患者的心血管疾病发生有一定关系^[16]。部分研究显示,许多时钟基因突变与 T2DM 的病理生理学特征有关,如胰岛素抵抗、肝葡萄糖生成过多、异位脂肪堆积、胰岛素分泌受损和 β 细胞丢失等^[17]。BHLHE40 已被证明是时钟基因中的一种,在代谢障碍及心血管疾病的调控中发挥着重要作用^[18]。有研究表明,在高糖环境下,BHLHE40 可以明显减轻血管平滑肌细胞的钙化或衰老。过度表达的 BHLHE40 可以减缓高糖引起的血管平滑肌细胞的衰老和钙化^[19]。动脉粥样硬化的 2 个主要检测标志是慢性炎症和氧化应激^[20]。在细胞水平上 BHLHE40 可以使活性氧的产生种类增多,并促进炎症细胞因子的水平^[21]。SAS 是动脉粥样硬化病变的早期阶段,基于 CIMT 和斑块形成的颈动脉彩超检查是诊断 SAS 的一种科学、简便、有效的方法,是评估患者发生心脑血管这类疾病风险的良好指标。有研究表明,各类疾病的相关血清检测指标与其患者发生 SAS 的状况密切相关^[22-23]。

本研究中,T2DM 患者发生 SAS 的患病率为 55.17%(80/145),这一研究结果与唐超燕等^[24]的相近,提示 T2DM 患者有更高的 SAS 发病风险,临床上应给予足够的关注。另外,与未发生 SAS 组患者相比,SAS 组患者年龄高,糖尿病病程长,CIMT 较厚,LDL-C 及血清 BHLHE40 水平较高。原因可能是随着年龄的增加、糖尿病病程的延长,多种理化因素引起血管内皮细胞受损,使脂蛋白在血管内皮细胞中沉

积,从而引起 CIMT 增厚或斑块形成,使 SAS 事件的发生风险增加。

本研究结果显示,T2DM 患者血清 BHLHE40 水平与 CIMT 呈正相关;多因素 Logistic 回归分析发现,年龄、糖尿病病程、CIMT、LDL-C、血清 BHLHE40 水平是 T2DM 患者发生 SAS 的危险因素,进一步验证了其危险因素可反映 SAS 的发生风险。在机制上,BHLHE40 属于炎症反应和自身免疫过程中的一个关键免疫调节因子,参与了多种基本生物过程、比如细胞增殖、分化、衰老、凋亡和新陈代谢等^[25]。已有研究报道,BHLHE40 与糖尿病和肥胖症等疾病密切相关,BHLHE40 有望作为此类疾病的潜在候选调节因子^[26]。同时,BHLHE40 可通过转录抑制过氧化物酶体增殖激活受体 γ 的表达,而该受体是调节胰岛素敏感性的关键介质,最终作用于胰岛素抵抗^[27]。然而,本研究结果发现血清 BHLHE40 水平与葡萄糖代谢及脂质代谢没有明显相关性,可能原因是由降糖药物治疗导致。血清 BHLHE40 和胰岛素抵抗可能是动脉粥样硬化的共同致病通路,二者之间存在交互作用。体外研究显示,高糖处理的人主动脉血管平滑肌细胞 BHLHE40 水平明显升高,lncRNA-ES3 通过与 BHLHE40 结合,触发多个 miRNA 的基因沉默,导致主动脉血管平滑肌细胞钙化、衰老,从而发生动脉粥样硬化^[28]。有体内外研究显示,BHLHE40 是一个可能的候选糖尿病修饰基因,负责 Dbm1 位点修饰,通过负向控制肌肉中的脂肪酸氧化来影响糖尿病和(或)肥胖^[29]。BHLHE40 与糖代谢、脂代谢之间的潜在作用机制还有待进一步的研究。

本研究通过 ROC 曲线分析发现,血清 BHLHE40 水平诊断 SAS 发生的 AUC 值为 0.742,cut-off 值为 5.53 ng/mL,并且对应准确度为 74.4%,灵敏度为 75.0%,特异度为 73.9%,提示血清 BHLHE40 对 T2DM 患者发生 SAS 具有一定的诊断价值。因此,血清 BHLHE40 水平可以作为 T2DM 患者发生 SAS 的临床检测标志物。早期诊断并进行及时治疗 SAS 是预防 T2DM 患者发展成动脉缺血、闭塞而引起严重的心脑血管疾病的重要方案,对改善患者预后有着十分关键的作用。

综上所述,血清 BHLHE40 水平与 T2DM 患者发生 SAS 密切相关,对 T2DM 患者发生 SAS 具有一定的预测价值,可作为临床检测生物标志物。但是本研究存在一定的局限性:BHLHE40 属于炎症反应和自身免疫过程中的一个关键免疫调节因子,参与了多种基本生物过程,但目前对于血清 BHLHE40 水平的研究数据及方向较少。虽然本研究结果表明 BHLHE40 对 T2DM 患者发生 SAS 具有一定的诊断价值,但也不能排除其他因素对研究结果的影响,其诊断 SAS 的临床价值仍有待继续研究,后续本研究课题将探索 BHLHE40 联合其他生化指标对诊断 SAS

的效能。本研究纳入的 T2DM 患者样本量相对较少,有待扩大样本量进行深入分析。

参考文献

- [1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.
- [2] 葛均波, 翁建平, 曾强. 2 型糖尿病患者泛血管疾病风险评估与管理中国专家共识(2022 版)[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(10): 974-990.
- [3] 谭艳, 夏萃, 李祯, 等. 病程 1 年内 2 型糖尿病患者亚临床动脉粥样硬化的患病特征及影响因素分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(8): 668-672.
- [4] GAN W, BRAGG F, WALTERS R G, et al. Genetic predisposition to type 2 diabetes and risk of subclinical atherosclerosis and cardiovascular diseases among 160,000 chinese adults[J]. *Diabetes*, 2019, 68(11): 2155-2164.
- [5] 王继政, 刘尚全, 黄婷, 等. 血糖波动与颈动脉内膜中层厚度增加的糖尿病患者形成斑块的相关性研究[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40(3): 150-153.
- [6] HIRATA H, KAMOHARA A, MURAYAMA M, et al. A novel role of helix-loop-helix transcriptional factor Bhlhe40 in osteoclast activation[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(10): 3912-3926.
- [7] LI S, NI Y, 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 中国医药教育协会血管医学专业委员会, 中华医学会北京心血管病学会血管专业学组, 北京大学医学部血管疾病社区防治中心, 等. 中国血管健康评估系统应用指南(2018 第三次报告)[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(37): 2955-2967.
- [11] COLE J B, FLOREZ J C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(7): 377-390.
- [12] 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.
- [13] 周悦, 齐恩林, 吕士英, 等. MRI 评价脑卒中伴 T2DM 患者颈动脉粥样硬化斑块的研究[J]. *影像科学与光化学*, 2022, 40(3): 636-640.
- [14] LOW WANG C C, HESS C N, HIATT W R, et al. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus;

atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus-mechanisms, management, and clinical considerations [J]. *Circulation*, 2016, 133 (24): 2459-502.

[15] ANTONIOU S, NAKA K K, PAPADAKIS M, et al. Effect of glycemic control on markers of subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus: a review [J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(11): 1856-1874.

[16] 王明亮, 杨大春, 孙雄山. 昼夜节律在心血管功能和疾病调控中的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(9): 994-996.

[17] JAVEED N, MATVEYENKO A V. Circadian etiology of type 2 diabetes mellitus [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2018, 33(2): 138-150.

[18] ZHONG J Y, CUI X J, ZHAN J K, et al. LncRNA-ES3 inhibition by Bhlhe40 is involved in high glucose-induced calcification/senescence of vascular smooth muscle cells [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1474(1): 61-72.

[19] 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.

[20] 王梦艳, 刘杰, 黄聿, 等. 非血管性疾病与动脉粥样硬化: 内皮炎症和氧化应激的关键作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4): 287-296.

[21] LI X, LIU C, QI W, et al. Endothelial Dec1-PPAR γ axis impairs proliferation and apoptosis homeostasis under hypoxia in pulmonary arterial hypertension [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 757168.

[22] 郑雪娜, 聂豪, 戢操, 等. 氧化低密度脂蛋白、血清可溶性凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1 与痛风患者亚临床动

脉粥样硬化的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43 (19): 2375-2379.

[23] 李敏, 李雪峰, 郭毅飞, 等. 白细胞介素-17、单核细胞趋化蛋白-1 与系统性红斑狼疮患者亚临床动脉粥样硬化的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(16): 1963-1967.

[24] 唐超燕, 梁慧, 李福梅, 等. 尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶在 2 型糖尿病亚临床动脉粥样硬化中的变化及预测价值 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(3): 178-182.

[25] JARJOUR N N, SCHWARZKOPF E A, BRADSTREET T R, et al. Bhlhe40 mediates tissue-specific control of macrophage proliferation in homeostasis and type 2 immunity [J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(6): 687-700.

[26] NOSHIRO M, KAWAMOTO T, NAKASHIMA A, et al. Deficiency of the basic helix-loop-helix transcription factor DEC1 prevents obesity induced by a high-fat diet in mice [J]. *Genes Cells*, 2018, 23: 658-669.

[27] LI X, ZHANG X, HOU X, et al. Obstructive sleep apnea-increased DEC1 regulates systemic inflammation and oxidative stress that promotes development of pulmonary arterial hypertension [J]. *Apoptosis*, 2023, 28 (3/4): 432-446.

[28] ZHONG J Y, CUI X J, ZHAN J K, et al. LncRNA-ES3 inhibition by Bhlhe40 is involved in high glucose-induced calcification/senescence of vascular smooth muscle cells [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1474(1): 61-72.

[29] TAKESHITA S, SUZUKI T, KITAYAMA S, et al. Bhlhe40, a potential diabetic modifier gene on Dbm1 locus, negatively controls myocyte fatty acid oxidation [J]. *Genes Genet Syst*, 2012, 87(4): 253-264.

(收稿日期: 2023-12-26 修回日期: 2024-04-20)

(上接第 2126 页)

[25] 宁慧敏, 张一哲, 韩钰莹, 等. 脑血管内皮细胞敲除 Prmt5 导致脑血管损伤及星形胶质细胞活化 [J]. *中国生物工程杂志*, 2022, 42(4): 1-8.

[26] 钱怡宁, 蒯洁, 段红霞, 等. 血清可溶性 CD146 水平与颈动脉粥样硬化斑块易损性的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(43): 3392-3396.

[27] QIAN Y N, LUO Y T, DUAN H X, et al. Adhesion molecule CD146 and its soluble form correlate well with carotid atherosclerosis and plaque instability [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(5): 438-445.

[28] YU Z, YANG W, HE X, et al. Endothelial cell-derived angiopoietin-like protein 2 supports hematopoietic stem cell activities in bone marrow niches [J]. *Blood*, 2022, 139 (10): 1529-1540.

[29] 廖占玲, 安国印, 吴晶晶, 等. 老年不稳定型心绞痛患者血清 Irisin、Angptl 2、CTRP1 水平与血脂和冠状动脉病变的相关性分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(3): 566-569.

[30] 李新, 刘丽丽, 李保志. 不稳定型心绞痛病人血管生成素样蛋白 2 水平与冠状动脉粥样硬化斑块性质的关系研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(14): 2299-2301.

[31] CALAND L, LABBE P, MAMARBACHI M, et al. Knockdown of angiopoietin-like 2 induces clearance of vascular endothelial senescent cells by apoptosis, promotes endothelial repair and slows atherogenesis in mice [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(11): 3832-3850.

[32] 许宏俊, 周春山, 黄楚丽, 等. 血清血管生成素样蛋白 2 浓度与原发高血压伴颈动脉粥样硬化患者的关系 [J]. *岭南心血管病杂志*, 2019, 25(3): 327-330.

[33] 梁越, 聂皓, 任华亮, 等. 血管生成素样蛋白 2 在下肢动脉粥样硬化闭塞症血浆中的变化及其意义 [J]. *中国医学科学院学报*, 2017, 39(2): 188-195.

[34] 张凤, 苗伟, 王淑亚, 等. STEMI 患者血管生成素样蛋白 2 的表达及替格瑞洛与氯吡格雷的影响 [J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(8): 786-789.

(收稿日期: 2023-11-11 修回日期: 2024-04-20)