

• 论 著 •

## 2 型糖尿病患者血清 CXCL12、Apelin-13 水平与 颈动脉粥样硬化之间的关系\*

朱 蓓<sup>1</sup>, 陈露萍<sup>1</sup>, 杨 婷<sup>1</sup>, 蒋伏松<sup>2△</sup>

1. 如皋市人民医院内分泌科, 江苏如皋 226500; 2. 上海交通大学医学院附属  
第六人民医院内分泌代谢科, 上海 200233

**摘要:**目的 探究 2 型糖尿病(T2DM)患者血清 CXC 型趋化因子配体 12(CXCL12)、血管紧张素Ⅱ受体样 1 受体内源性配体 13(Apelin-13)水平与颈动脉粥样硬化(CAS)之间的关系。方法 选择 2022 年 10 月至 2024 年 9 月于如皋市人民医院(下称该院)治疗的 105 例 T2DM 患者作为 T2DM 组,另选择同期在该院体检的健康志愿者作为对照组,根据 T2DM 患者是否发生 CAS 分为非 CAS 组( $n=61$ )和 CAS 组( $n=44$ )。采用全自动生化分析仪检测血脂指标总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,全自动糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平,酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 CXCL12、Apelin-13 水平。采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 并发 CAS 的影响因素, Pearson 相关性分析 CXCL12、Apelin-13 与糖尿病病程、血糖血脂指标的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析 CXCL12、Apelin-13 对 T2DM 并发 CAS 的预测价值,  $Z$  检验比较曲线下面积(AUC)的差异。结果 T2DM 组 CXCL12 水平高于对照组( $P<0.05$ ), Apelin-13 水平低于对照组( $P<0.05$ ); CAS 组 T2DM 病程、HbA1c、TC、TG、LDL-C 及 CXCL12 水平高于非 CAS 组( $P<0.05$ ), HDL-C、Apelin-13 水平低于非 CAS 组( $P<0.05$ ); CAS 组 CXCL12 水平与 T2DM 病程、HbA1c、TC、TG、LDL-C 水平呈正相关( $P<0.05$ ), 与 HDL-C 水平呈负相关( $P<0.05$ ), 而 Apelin-13 的相关性相反( $P<0.05$ ); CXCL12、Apelin-13 是 T2DM 患者并发 CAS 的独立影响因素( $P<0.05$ ); CXCL12、Apelin-13 联合预测 T2DM 患者并发 CAS 的 AUC 为 0.916, 优于各自单独预测的 0.783、0.788( $P<0.05$ )。结论 T2DM 患者血清 CXCL12 水平较高、Apelin-13 水平较低, 两者是 T2DM 并发 CAS 的独立影响因素, CXCL12、Apelin-13 联合预测对 T2DM 患者并发 CAS 具有一定的临床意义, 为疾病评估和治疗提供了依据。

**关键词:** 2 型糖尿病; 颈动脉粥样硬化; CXC 型趋化因子配体 12; 血管紧张素Ⅱ受体样 1 受体内源性配体 13; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.20.010

中图法分类号:R587.2;R543.4

文章编号:1673-4130(2025)20-2485-05

文献标志码:A

### Relationship between serum CXCL12, Apelin-13 levels and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus patients\*

ZHU Bei<sup>1</sup>, CHEN Luping<sup>1</sup>, YANG Ting<sup>1</sup>, JIANG Fusong<sup>2△</sup>

1. Department of Endocrinology, Rugao People's Hospital, Rugao, Jiangsu 226500, China;

2 Department of Endocrinology and Metabolism, the Sixth People's Hospital Affiliated to  
Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200233, China

**Abstract:** **Objective** To explore the relationship between serum CXC chemokine ligand 12(CXCL12), angiotensinⅡ receptor-like 1 endogenous ligand 13 (Apelin-13) and carotid atherosclerosis (CAS) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** From October 2022 to September 2024, a total of 105 T2DM patients in Rugao People's Hospital (the hospital) were included as the T2DM group, and healthy volunteers who experienced physical check ups in the hospital were regarded as the control group. According to whether T2DM patients developed CAS, they were assigned into non CAS group ( $n=61$ ) and CAS group ( $n=44$ ). Fully automatic biochemical analyzer was applied to detect the levels of blood lipid indicators total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Fully automatic glycosylated hemoglobin analyzer was used to detect glycosylated hemoglobin (HbA1c) level. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the levels of CXCL12 and

\* 基金项目:上海市信息化发展专项资金项目(20240419)。

作者简介:朱蓓,女,副主任医师,主要从事 2 型糖尿病及其并发症方面的研究。△ 通信作者, E-mail:jfs@shsmu.edu.cn。

Apelin-13. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of concurrent CAS in T2DM. Pearson correlation was used to analyze the correlation between CXCL12, Apelin-13 and the course of diabetes, blood glucose and lipid indicators. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive value of CXCL12 and Apelin-13 for T2DM complicated with CAS, and the Z-test was applied to compare the differences in the area under the curve (AUC). **Results** The level of CXCL12 in the T2DM group was higher than that in the control group ( $P<0.05$ ), and Apelin-13 level was lower than that in the control group ( $P<0.05$ ). The course of T2DM, HbA1c, TC, TG, LDL-C, and CXCL12 levels in the CAS group were higher than those in the non CAS group ( $P<0.05$ ), while HDL-C and Apelin-13 levels were lower than those in the non CAS group ( $P<0.05$ ). The level of CXCL12 in the CAS group was positively correlated with the course of T2DM, HbA1c, TC, TG, and LDL-C levels ( $P<0.05$ ), and negatively correlated with HDL-C levels ( $P<0.05$ ), while the correlation of Apelin-13 was opposite ( $P<0.05$ ). CXCL12 and Apelin-13 were independent influencing factors for concurrent CAS in T2DM patients ( $P<0.05$ ). The AUC predicted by CXCL12 and Apelin-13 in T2DM patients complicated with CAS was 0.916, which was better than 0.783 and 0.788 predicted separately ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The high levels of CXCL12 and low levels of Apelin-13 in the serum of T2DM patients are independent influencing factors for concurrent CAS in T2DM. The combined detection of CXCL12 and Apelin-13 to predict CAS in T2DM patients has certain clinical significance and provides a basis for disease assessment and treatment.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; carotid atherosclerosis; CXC chemokine ligand 12; angiotensin II receptor-like 1 endogenous ligand 13; predictive value

2 型糖尿病(T2DM)是一种持续性高血糖和葡萄糖不耐受状态,当机体对胰岛素的反应性下降时即出现胰岛素抵抗,加之随后的胰岛素分泌缺陷导致血糖失稳态,占有所有糖尿病病例的 90%<sup>[1]</sup>。慢性高血糖会诱导晚期糖基化终产物的形成,导致血管内皮损伤和动脉弹性降低,还可导致脂代谢紊乱、氧化应激和炎症等,这是颈动脉粥样硬化(CAS)发生的病理基础。而 T2DM 患者的心血管事件是早期死亡风险增加的主要原因,可导致至少 50% 患者死亡<sup>[2]</sup>。因此,通过血清标志物监测 T2DM 疾病进展,对预防 CAS 发生、降低死亡风险具有重要意义。

趋化因子通过调节白细胞的定向迁移和激活而成为免疫系统不可或缺的组成部分,CXC 型趋化因子配体 12(CXCL12)主要是一种稳态趋化因子,能够诱导造血祖细胞、内皮细胞和几种白细胞的迁移和激活,是胚胎发生、造血和血管生成的重要参与者<sup>[3]</sup>。研究发现,CXCL12 与 CXC 基序趋化因子受体 4(CXCR4)结合参与动脉粥样硬化的发生机制,可通过干预该信号通路调控动脉粥样硬化进展<sup>[4]</sup>。Apelin 是一种肽激素,在视上核和旁室中含量特别丰富,能够调节心血管稳态,对于调节血压、增加心输出量以及氧化应激至关重要<sup>[5]</sup>。血管紧张素 II 受体样 1 受体内源性配体 13(Apelin-13)是 Apelin 的重要亚型,参与体液稳态、葡萄糖代谢等重要生理活动,还可通过保护血管内皮细胞、抑制炎症反应和氧化应激等机制预防动脉粥样硬化的发生和发展<sup>[6]</sup>。因此,本研究通过检测心血管相关疾病中重要因子 CXCL12、Apelin-13 的水平,探究两者与 T2DM 患者并发 CAS 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选择 2022 年 10 月至 2024 年

9 月于如皋市人民医院(下称本院)诊治的 105 例 T2DM 患者为研究对象记为 T2DM 组,其中男 51 例,女 54 例,平均年龄( $57.89\pm14.72$ )岁,另选择同期于本院体检的健康志愿者 121 例为对照组,其中男 64 例,女 57 例,平均年龄( $56.14\pm13.47$ )岁。根据 T2DM 患者是否发生 CAS 分为非 CAS 组( $n=61$ )和 CAS 组( $n=44$ )。非 CAS 组男 28 例,女 33 例,平均年龄( $57.63\pm14.43$ )岁;T2DM 病程( $4.57\pm1.16$ )年,使用胰岛素 7 例。CAS 组男 23 例,女 21 例,平均年龄( $58.25\pm15.28$ )岁,T2DM 病程( $5.86\pm1.42$ )年,使用胰岛素 10 例。纳入标准:(1)入组患者符合 T2DM 诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)CAS 组患者符合 CAS 诊断标准<sup>[8]</sup>;(3)一般资料完整。受试者及家属知情同意。排除标准:(1)1 型糖尿病患者;(2)恶性肿瘤患者;(3)心、肝、肾等重要脏器功能不全患者;(4)感染性疾病患者;(5)近 3 个月进行过重大手术或重要外伤患者。本研究经医院伦理委员会批准认可。

1.2 研究方法 取患者入院前(对照组取体检当天)空腹状态下外周静脉血 5 mL,低温离心后取上清。全自动生化分析仪(贝克曼库尔特, AU5821)检测空腹静脉血浆葡萄糖和血脂总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;全自动糖化血红蛋白分析仪(日本东曹, HLC-723G11)检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 CXCL12(Rapidbio, yy-ela-6525)、Apelin-13(百奥莱博, arb10052)水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组比较采用  $t$  检验;计数资料以例数或百分率表示,两组采用  $\chi^2$  检

验进行比较;多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者并发 CAS 的影响因素;Pearson 相关性分析 CXCL12、Apelin-13 水平与糖尿病病程、血糖血脂指标的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析 CXCL12、Apelin-13 对 T2DM 患者并发 CAS 的预测价值, $Z$  检验比较曲线下面积(AUC)的差异。以  $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与 T2DM 组一般资料及 CXCL12、Apelin-13 水平的比较 两组饮酒、脑梗死等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但 T2DM 组血清 CXCL12 水平高于对照组,Apelin-13 低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

| 表 1 对照组与 T2DM 组一般资料及 CXCL12、Apelin-13 水平的比较 [ $n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ ] |                    |                       |            |        |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|------------|--------|
| 项目                                                                       | 对照组<br>( $n=121$ ) | T2DM 组<br>( $n=105$ ) | $\chi^2/t$ | $P$    |
| 性别(男)                                                                    | 64(52.89)          | 51(48.57)             | 0.420      | 0.517  |
| 年龄(岁)                                                                    | 56.14 $\pm$ 13.47  | 57.89 $\pm$ 14.72     | 0.933      | 0.352  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )                                                  | 22.68 $\pm$ 2.37   | 22.56 $\pm$ 2.34      | 0.382      | 0.703  |
| 吸烟(是)                                                                    | 42(34.71)          | 39(37.14)             | 0.145      | 0.704  |
| 饮酒(是)                                                                    | 35(28.93)          | 32(30.48)             | 0.065      | 0.799  |
| 合并基础病                                                                    |                    |                       |            |        |
| 高血压(是)                                                                   | 38(31.40)          | 42(40.00)             | 1.816      | 0.178  |
| 脑梗死(是)                                                                   | 9(7.44)            | 12(11.43)             | 1.062      | 0.303  |
| CXCL12(ng/mL)                                                            | 7.25 $\pm$ 1.92    | 11.81 $\pm$ 3.52      | 12.299     | <0.001 |
| Apelin-13(ng/mL)                                                         | 3.54 $\pm$ 1.06    | 2.07 $\pm$ 0.57       | 12.703     | <0.001 |

2.2 CAS 组与非 CAS 组一般资料及 CXCL12、Apelin-13 水平的比较 两组合并基础病、使用胰岛素等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但 CAS 组 T2DM 病程、HbA1c、TC、TG、LDL-C 及 CXCL12 水平高于非 CAS 组,HDL-C、Apelin-13 低于非 CAS 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

2.3 血清 CXCL12、Apelin-13 水平与糖尿病病程、血糖血脂指标的相关性分析 CAS 组 CXCL12 水平与 T2DM 病程、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、TC、TG、LDL-C 水平呈正相关,与 HDL-C 水平呈负相关,而 Apelin-13 相关性相反( $P<0.05$ )。见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者并发 CAS 的影响因素 由表 3 可知,CXCL12、Apelin-13 与 HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平存在共线性,因此,将 T2DM 病程及 CXCL12、Apelin-13 作为自变量(实测值),T2DM 患者并发 CAS 为因变量(1=是,0=否)进行回归分析,结果显示 CXCL12 水平升高是 T2DM 患者并发 CAS 的独立危险因素( $P<0.05$ ),Apelin-13 升高是独立保护因素( $P<0.05$ )。见表 4。

2.5 血清 CXCL12、Apelin-13 水平对 T2DM 患者并发 CAS 的预测价值 CXCL12、Apelin-13 单独预测 T2DM 患者并发 CAS 的 AUC 分别为 0.783(95%CI:0.692~0.857)、0.788(95%CI:0.697~0.861)。两者联合预测的 AUC 为 0.916(95%CI:0.845~0.961),优于各自单独预测( $Z_{\text{两者联合-CXCL12}}=3.002$ 、 $P=0.003$ , $Z_{\text{两者联合-Apelin-13}}=3.023$ , $P=0.003$ )。见表 5。

| 表 2 CAS 组与非 CAS 组一般资料及 CXCL12、Apelin-13 水平比较 [ $n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ ] |                       |                     |            |        |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|------------|--------|
| 项目                                                                        | 非 CAS 组<br>( $n=61$ ) | CAS 组<br>( $n=44$ ) | $\chi^2/t$ | $P$    |
| 性别(男)                                                                     | 28(45.90)             | 23(52.27)           | 0.415      | 0.519  |
| 年龄(岁)                                                                     | 57.63 $\pm$ 14.43     | 58.25 $\pm$ 15.28   | 0.212      | 0.833  |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )                                                   | 22.74 $\pm$ 2.32      | 22.32 $\pm$ 2.27    | 0.924      | 0.358  |
| 吸烟(是)                                                                     | 21(34.43)             | 18(40.91)           | 0.460      | 0.498  |
| 饮酒(是)                                                                     | 17(27.87)             | 15(34.09)           | 0.467      | 0.494  |
| 合并基础病                                                                     |                       |                     |            |        |
| 高血压(是)                                                                    | 22(36.07)             | 20(45.45)           | 0.939      | 0.333  |
| 脑梗死(是)                                                                    | 5(8.20)               | 7(15.91)            | 1.502      | 0.220  |
| 使用胰岛素(是)                                                                  | 7(11.48)              | 10(22.73)           | 2.385      | 0.123  |
| T2DM 病程(年)                                                                | 4.57 $\pm$ 1.16       | 5.86 $\pm$ 1.42     | 5.115      | <0.001 |
| 血糖指标                                                                      |                       |                     |            |        |
| HbA1c(%)                                                                  | 8.12 $\pm$ 1.08       | 8.75 $\pm$ 1.14     | 2.881      | 0.005  |
| FBG(mmol/L)                                                               | 8.35 $\pm$ 2.24       | 8.83 $\pm$ 2.57     | 1.018      | 0.311  |
| 血脂指标                                                                      |                       |                     |            |        |
| TC(mmol/L)                                                                | 5.73 $\pm$ 1.35       | 7.25 $\pm$ 2.04     | 4.593      | <0.001 |
| TG(mmol/L)                                                                | 1.87 $\pm$ 0.47       | 2.36 $\pm$ 0.68     | 4.368      | <0.001 |
| HDL-C(mmol/L)                                                             | 1.41 $\pm$ 0.28       | 1.12 $\pm$ 0.21     | 5.792      | <0.001 |
| LDL-C(mmol/L)                                                             | 2.64 $\pm$ 0.72       | 3.27 $\pm$ 0.93     | 3.912      | <0.001 |
| CXCL12(ng/mL)                                                             | 10.36 $\pm$ 3.14      | 13.83 $\pm$ 3.65    | 5.218      | <0.001 |
| Apelin-13(ng/mL)                                                          | 2.31 $\pm$ 0.72       | 1.74 $\pm$ 0.55     | 4.404      | <0.001 |

| 表 3 血清 CXCL12、Apelin-13 水平与糖尿病病程、血糖血脂指标的相关性分析 |        |        |           |        |
|-----------------------------------------------|--------|--------|-----------|--------|
| 项目                                            | CXCL12 |        | Apelin-13 |        |
|                                               | $r$    | $P$    | $r$       | $P$    |
| T2DM 病程                                       | 0.418  | <0.001 | -0.424    | <0.001 |
| 血糖指标                                          |        |        |           |        |
| HbA1c                                         | 0.472  | <0.001 | -0.465    | <0.001 |
| FBG                                           | 0.268  | 0.125  | -0.234    | 0.131  |
| 血脂指标                                          |        |        |           |        |
| TC                                            | 0.451  | <0.001 | -0.472    | <0.001 |
| TG                                            | 0.463  | <0.001 | -0.486    | <0.001 |
| HDL-C                                         | -0.458 | <0.001 | 0.475     | <0.001 |
| LDL-C                                         | 0.492  | <0.001 | -0.484    | <0.001 |



表 4 多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者并发 CAS 的影响因素

| 自变量       | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | P     | OR    | 95%CI       |
|-----------|---------|-------|---------------|-------|-------|-------------|
| T2DM 病程   | 0.440   | 0.231 | 3.621         | 0.057 | 1.552 | 0.987~2.441 |
| CXCL12    | 0.519   | 0.214 | 5.891         | 0.015 | 1.681 | 1.105~2.557 |
| Apelin-13 | -0.489  | 0.228 | 4.607         | 0.032 | 0.613 | 0.392~0.958 |

表 5 CXCL12、Apelin-13 对 T2DM 患者并发 CAS 的预测价值

| 指标        | AUC   | 95%CI       | P      | 截断值          | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 约登指数  |
|-----------|-------|-------------|--------|--------------|--------|--------|-------|
| CXCL12    | 0.783 | 0.692~0.857 | <0.001 | 11.776 ng/mL | 79.55  | 67.21  | 0.468 |
| Apelin-13 | 0.788 | 0.697~0.861 | <0.001 | 1.983 ng/mL  | 65.91  | 80.33  | 0.462 |
| 联合预测      | 0.916 | 0.845~0.961 | <0.001 | —            | 88.64  | 86.89  | 0.755 |

注：—表示无数据。

3 讨 论

T2DM 是一种慢性代谢性疾病,主要是由于胰岛素抵抗(胰岛素靶器官对胰岛素的反应性下降)和胰岛  $\beta$  细胞功能缺陷(胰岛素分泌质和量的缺陷及胰岛素分泌模式异常)导致的机体血糖水平异常升高<sup>[9]</sup>。T2DM 发生与多种原因相关,如遗传因素(遗传易感性)、不良生活方式(高热量饮食、缺乏运动等)、年龄增长、心理压力等都会增加其发生风险。长期高血糖会导致多种慢性并发症,如糖尿病视网膜病变、肾脏病变、神经病变及动脉粥样硬化性心血管疾病等<sup>[10]</sup>。持续的高血糖状态易损伤内皮细胞,促进脂质沉积、血小板聚集和炎症细胞浸润,引起动脉粥样硬化的发生。另外,高血糖还可通过增加氧化应激、激活多元醇通路和晚期糖基化终末产物的形成途径进一步加重血管损伤<sup>[11]</sup>。T2DM 相关 CAS 早期,患者可能没有明显症状,但随着 CAS 进展,患者可能出现短暂性脑缺血发作(肢体无力、视物模糊等)、缺血性脑卒中(偏瘫、昏迷等)、心绞痛甚至急性心肌梗死(胸痛、休克等)等一系列病症,增加死亡风险<sup>[12]</sup>。因此,及早识别 CAS 高风险的 T2DM 患者至关重要,以便提供及时有效的治疗措施,延缓 CAS 进展,提高生活质量,降低病死率。

趋化因子是最大的细胞因子或细胞信号蛋白家族,在各种病理生理过程中发挥着多种作用,包括白细胞的募集和阻滞、其他细胞因子成员的激活、细胞内信号传导、自身免疫、血管生成等。趋化因子 CXCL12 是一种小分子蛋白质,由基底外侧的基质细胞分泌,在内皮上与糖胺聚糖相互作用以维持自身稳定性及向白细胞呈递<sup>[13]</sup>。CXCL12 与胰岛  $\beta$  细胞功能的介导有关,相关研究发现,调节 CXCL12 表达能够改善胰岛  $\beta$  细胞功能,成熟  $\beta$  细胞的终末分化阶段, CXCL12 参与细胞凋亡和坏死。另外,糖尿病患者胰腺组织中去分化胰岛  $\beta$  细胞的数量和 CXCL12 的表达显著增加,表明 CXCL12 可能是治疗糖尿病的新靶点<sup>[14]</sup>。本研究中, T2DM 组糖尿病病程、HbA1c、CXCL12 水平高于对照组,这可能是由于 CXCL12 通过调控去分化胰岛  $\beta$  细胞的数量参与 T2DM 进程,其水

平越高, T2DM 越严重。据报道,微小 RNA-126-3p (miR-126-3p)能够激活 CXCL12/CXCR4 信号通路,损伤内皮细胞功能,增加动脉粥样硬化和血管钙化的程度。在高脂肪饮食喂养的动脉粥样硬化小鼠中,也观察到 miR-126-3p 和 CXCL12 水平的升高<sup>[15]</sup>。本研究中, CAS 组 T2DM 病程及 HbA1c、CXCL12 水平高于非 CAS 组, CXCL12 升高是 T2DM 相关性 CAS 发生的独立危险因素。提示, T2DM 患者 CXCL12 水平升高可能增加了内皮细胞损伤,而 T2DM 患者常存在脂质代谢异常、高血压等疾病,共同促进了 CAS 发生。脂质代谢异常表现为 TG、TC、LDL-C 水平升高, HDL-C 降低, LDL-C 被氧化后易被巨噬细胞摄取,形成泡沫细胞,沉积在血管壁内,促进动脉粥样硬化斑块的形成。而 HDL-C 具有抗动脉粥样硬化的作用,其水平降低会增加 CAS 的风险。同时,脂质水平增加会导致斑块不稳定性升高,这比单纯的动脉粥样硬化的死亡风险更高<sup>[16]</sup>。本研究结果显示, CAS 患者血脂指标 TC、TG、LDL-C 水平高于非 CAS 组, HDL-C 低于非 CAS 组; CAS 组 CXCL12 水平与 T2DM 病程、HbA1c、TC、TG、LDL-C 水平呈正相关,与 HDL-C 水平呈负相关。本研究结果提示, CXCL12 可能参与脂质代谢过程,其水平增加导致 T2DM 患者机体脂质代谢异常,进而增加 CAS 发生风险。

Apelin 主要由白色脂肪细胞合成和分泌,在心血管、骨骼、肾脏等代谢组织中表达,而在白色脂肪组织中的表达量高于肝脏、肌肉和棕色脂肪组织中,并随着脂肪细胞的分化, Apelin 表达也显著增加,因此,它被称为脂肪因子。Apelin-13 是 Apelin 家族中功能最多的亚型,积极参与调节骨髓间充质干细胞凋亡、成骨细胞分化、糖脂代谢等生理过程,对肥胖、糖尿病等代谢性疾病具有重要的防治作用<sup>[17]</sup>。Apelin-13 能够显著抑制主动脉血管平滑肌细胞(MOVAS)的增殖、迁移和侵袭,还能够通过抑制活性氧化物(ROS)的产生,显著抑制高糖诱导的 DNA 损伤。以上研究结果表明, Apelin-13 有可能通过抑制 ROS 介导的 DNA 损伤来减弱高糖诱导的 MOVAS 细胞钙化,以降低心血管疾病的发生风险<sup>[18]</sup>。本研究中, T2DM 患者

Apelin-13 水平低于对照组,该结果与 ZHANG 等<sup>[18]</sup>的研究结果是符合的,较低的 Apelin-13 水平增加了血管钙化程度,提示 T2DM 患者较健康人更易合并大血管病变。万迅等<sup>[19]</sup>研究发现,Apelin-13 与 T2DM 患者血糖、血脂及炎症因子水平具有相关性,可作为疾病评估和治疗的重要指标。本研究中,CAS 组 Apelin-13 水平低于非 CAS 组,并与 T2DM 病程、HbA1c、TC、TG、LDL-C 水平呈负相关,与 HDL-C 水平呈正相关,其水平升高是 T2DM 患者发生 CAS 的独立保护因素。这提示 Apelin-13 可能通过机体糖脂代谢参与 T2DM 大血管并发症的进展,其水平降低通过增加血管钙化程度导致 CAS 发生,可作为预测 CAS 发生的潜在生物标志物。本研究还发现,CXCL12、Apelin-13 联合预测 T2DM 患者发生 CAS 优于两者单独预测。提示,联合预测临床价值更高,为疾病评估和治疗提供重要的指导意义。

综上所述,T2DM 并发 CAS 患者血清 CXCL12 水平升高,Apelin-13 降低,两者是 T2DM 患者发生 CAS 的独立影响因素,联合预测更具临床价值。本研究对 CXCL12、Apelin-13 水平检测和分析,显示 CXCL12、Apelin-13 与 T2DM 并发 CAS 存在相关性,可为 T2DM 患者并发 CAS 的早期诊断、病情评估和治疗提供新的依据,但具体的分子机制仍有待进一步阐明。

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): 74-81.

[2] CHEN J, LI W, CAO J, et al. Risk factors for carotid plaque formation in type 2 diabetes mellitus[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 18-24.

[3] CAMBIER S, GOUWY M, PROOST P. The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention[J]. *Cell Mol Immunol*, 2023, 20(3): 217-221.

[4] KONTOS C, EL BOUNKARI O, KRAMMER C, et al. Designed CXCR4 mimic acts as a soluble chemokine receptor that blocks atherogenic inflammation by agonist-specific targeting[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5981-5987.

[5] GERGICS M, PHAM-DOBOR G, KURDI C, et al. Apelin-13 as a potential biomarker in critical illness[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(14): 4801-4805.

[6] KIM S, KIM S, HWANG A R, et al. Apelin-13 inhibits methylglyoxal-induced unfolded protein responses and endothelial dysfunction via regulating AMPK pathway[J].

*Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 4069-4073.

[7] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 2 型糖尿病基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(9): 810-818.

[8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(8): 572-578.

[9] SENG JJB, MONTEIRO A Y, KWAN Y H, et al. Population segmentation of type 2 diabetes mellitus patients and its clinical applications: a scoping review[J]. *BMC Med Res Methodol*, 2021, 21(1): 49-58.

[10] CHOI S Y, KO S H. Severe hypoglycemia as a preventable risk factor for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Korean J Intern Med*, 2021, 36(2): 263-270.

[11] BI J, ZHENG M, LI K, et al. Relationships of serum FGF23 and  $\alpha$ -klotho with atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2024, 23(1): 128-135.

[12] GEORGAKIS M K, HARSHFIELD E L, MALIK R, et al. Diabetes mellitus, glycemic traits, and cerebrovascular disease: a mendelian randomization study[J]. *Neurology*, 2021, 96(13): e1732.

[13] MURAD H A S, RAFEEQ M M, ALQURASHI T M A. Role and implications of the CXCL12/CXCR4/CXCR7 axis in atherosclerosis: still a debate[J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 1598-1612.

[14] CHEN X Y, SHI Y X, HUANG Y P, et al. SDF-1 inhibits the dedifferentiation of islet  $\beta$  cells in hyperglycaemia by up-regulating FoxO1 via binding to CXCR4[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(3): 750-763.

[15] YAN Y, ZHU M, MA J, et al. MEK1/2 inhibitor inhibits neointima formation by activating miR-126-3p/C-X-C motif chemokine ligand 12 (CXCL12)/C-X-C motif chemokine receptor 4 (CXCR4) axis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(4): 11214-11227.

[16] WONG N D, SATTAR N. Cardiovascular risk in diabetes mellitus: epidemiology, assessment and prevention[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(10): 685-695.

[17] WEN R, HUANG R, XU K, et al. Beneficial effects of Apelin-13 on metabolic diseases and exercise[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 28(14): 1285788-1255795.

[18] ZHANG P, WANG A P, YANG H P, et al. Apelin-13 attenuates high glucose-induced calcification of MOVAS cells by regulating MAPKs and PI3K/AKT pathways and ROS-mediated signals[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 12(8): 110271-110278.

[19] 万迅. 2 型糖尿病患者血清 Apelin-13、HbA1c、TNF- $\alpha$  水平表达及与血糖血脂相关性分析[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2022, 43(6): 505-508.