

## · 论著 ·

## 血清 CTRP5、脂联素与颈动脉粥样硬化的关系

刘晶 唐威 张洁 程瑞 李兴

山西医科大学第二医院内分泌科, 太原 030009

通信作者: 李兴, Email: 13503504180@163.com

**【摘要】 目的** 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 血清 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 5 (CTRP5)、脂联素 (APN) 的水平与颈动脉粥样硬化 (CAS) 的关系。**方法** 采用病例对照研究, 纳入 2019 年 8 月至 2019 年 11 月就诊于山西医科大学第二医院的患者共 125 例, 其中健康对照组 45 例, T2DM 无 CAS 患者 (T2DM 组) 40 例及 T2DM 合并 CAS 患者 (T2DM + CAS 组) 40 例。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 CTRP5、APN 水平。**结果** T2DM 患者血清 CTRP5 较对照组升高 ( $P < 0.05$ ), 且 T2DM + CAS 组进一步升高 ( $P < 0.05$ )。血清 APN 在 T2DM 患者中减低 ( $P < 0.05$ ), 但在 T2DM 组与 T2DM + CAS 组间无显著差异 ( $P > 0.05$ ); CTRP5 为 T2DM 合并 CAS 的独立危险因素, 可作为 T2DM 合并 CAS 的筛查指标; 血清 CTRP5 与 APN、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、收缩压、糖化血红蛋白 A1c (HbA1c)、体重指数 (BMI) 和空腹胰岛素 (FINS) 相关 ( $P$  均  $< 0.01$ )。**结论** 血清 CTRP5 水平与糖尿病大血管病变相关, 可作为 T2DM 是否合并 CAS 的预测因子。

**【关键词】** C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 5; 脂联素; 2 型糖尿病; 糖尿病大血管病变

**基金项目:** 国家自然科学基金 (82000799); 山西省回国留学人员科研资助项目 (2020-187); 山西省自然科学基金项目 (201801D121214); 山西省卫生健康委科研课题 (2021068)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20201104-11008

**Relationship between serum CTRP5, adiponectin and carotid atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus** Liu Jing, Tang Wei, Zhang Jie, Cheng Rui, Li Xing. Department of Endocrinology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030009, China

Corresponding author: Li Xing, Email: 13503504180@163.com

**【Abstract】 Objective** To measure the level of serum C1q/tumor necrosis factor related protein 5 (CTRP5) and adiponectin (APN) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) with carotid atherosclerosis (CAS), and to investigate the relationship between CTRP5, APN and CAS. **Methods** In this case control study we enrolled 125 subjects who were diagnosed in the Second Hospital of Shanxi Medical University between August 2019 and November 2019, including 45 healthy control subjects (control group), 40 T2DM without CAS (T2DM group), and 40 T2DM with CAS (T2DM + CAS group). Serum CTRP5 and APN were determined by ELISA. **Results** Serum CTRP5 level in T2DM patients was higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ), and further increased in T2DM + CAS group ( $P < 0.05$ ). Serum APN level was significantly reduced in T2DM patients ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between T2DM group and T2DM + CAS group ( $P > 0.05$ ). Serum CTRP5 level was an independent risk factor for T2DM with CAS, which might be used as a screening index for T2DM combined with CAS. Serum CTRP5 level was correlated with APN, HDL-C, SBP, HbA1c, BMI and FINS ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Serum CTRP5 level is associated with diabetic macroangiopathy and may serve as an independent predictor of T2DM combined with CAS.

**【Keywords】** C1q/tumor necrosis factor related protein 5; Adiponectin; Type 2 diabetes mellitus; Diabetic macroangiopathy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82000799); Shanxi Research Support Project for Returned Overseas Students (2020-187); Natural Science Foundation of Shanxi Province (201801D121214); Scientific Research Project of Shanxi Province Health Commission of China (2021068)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20201104-11008

糖尿病大血管病变以动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)为主要病理改变,是糖尿病致残致死的主要原因<sup>[1]</sup>。目前,临床上超声检测颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)是评估糖尿病大血管病变的重要手段之一<sup>[2]</sup>。2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)脂肪因子的分泌及功能紊乱与血管病变密切相关<sup>[3,4]</sup>。C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白家族(C1q/tumor necrosis factor related protein family, CTRPs)是近年发现的脂肪因子超家族,目前有 15 个成员 CTRP 1-15,与脂联素(adiponectin, APN)具有相同的结构和功能特征<sup>[5-6]</sup>。CTRP5 作为其中一员,在代谢与心血管疾病中的作用日益受到重视。CTRP5 是糖代谢和胰岛素敏感性的负调节因子<sup>[7]</sup>,通过增加低密度脂蛋白的氧化及转运促进 AS<sup>[8]</sup>,亦可促进血管平滑肌细胞的炎症、增殖及迁移<sup>[9]</sup>。本研究旨在探讨 T2DM 血清 CTRP5、APN 水平与 CAS 的关系。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 8 月至 11 月就诊于山西医科大学第二医院的受试者 125 例(18~80 岁)。其中健康对照组 45 人, T2DM 无 CAS 患者(T2DM 组)40 例及 T2DM 合并 CAS 患者(T2DM + CAS 组)40 例。根据超声检测颈动脉内膜中层厚度(carotid intima-media thickness, CINT)增厚(CINT  $\geq$  1.0 mm)或存在粥样斑块作为诊断 CAS 的标准<sup>[10]</sup>。并排除 1 型糖尿病、充血性心力衰竭、严重肝/肾功能异常、血液透析、恶性肿瘤、感染、甲状腺功能亢进/减低及妊娠。本研究符合赫尔辛基宣言伦理准则并获得山西医科大学第二医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 研究方法 (1)一般资料:记录各组受试者年龄、性别、吸烟、饮酒、病程、并发症及治疗情况等,测量血压、身高、体重,计算体重指数(BMI)。(2)生化指标:由山西医科大学第二医院中心实验室统一检测,包括空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、血沉、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)等。稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) =  $\text{FPG}(\text{mg/dl}) \times \text{FINS}(\mu\text{U/ml}) / 405$ 。(3)血清 CTRP5、APN 检测:酶联免疫吸附(ELISA)法检测各组血清 CTRP5(美国

Aviscera Bioscience)及 APN(博士德)水平。

1.3 统计分析 采用 SPSS 25 或 Graph Pad Prism 8 进行。计量资料符合正态分布的采用  $\bar{x} \pm s$ ,多组间比较用方差分析,进一步使用 LSD 检验进行组间比较。计数资料组间比较用卡方检验。采用单变量回归分析计算不同变量的影响,进而建立多元回归模型。相关分析采用 Pearson 和 Spearman 相关。构建受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价诊断性能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义(表 1)。

## 2 结果

2.1 基线特征及血清 CTRP5 水平 各组间性别、饮酒、舒张压、血沉及 hsCRP 比较,差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。T2DM + CAS 组吸烟比例、年龄、BMI 和收缩压较 T2DM 组升高( $P$  均  $< 0.05$ )。T2DM 组 FPG、FINS、HOMA-IR、HbA1c、TG、TC、LDL-C 和 ALT 较对照组有显著差异( $P$  均  $< 0.05$ )。T2DM 组血清 CTRP5 较对照组升高( $P < 0.05$ ),且在 T2DM + CAS 组进一步升高( $P < 0.05$ )。血清 APN 在 T2DM 患者中明显减低( $P < 0.05$ ),而在 T2DM 及 T2DM + CAS 组间无显著差异( $P > 0.05$ ),见表 1。

2.2 血清 CTRP5 水平与 T2DM 合并 CAS 的相关性 使用单因素 Logistic 回归在 T2DM 受试者(80 例)中分析 T2DM 合并 CAS 的可能影响因素。结果显示年龄、收缩压、HDL-C、CTRP5、APN 与 T2DM 合并 CAS 有关,见表 2。多因素 Logistic 回归分析在去除多变量影响后,年龄、CTRP5 为 T2DM 合并 CAS 的独立危险因素,而 APN 为保护因素,见表 3。此外,ROC 曲线示血清 CTRP5 对 T2DM 合并 CAS 具有较高诊断价值,曲线下面积(AUC)为 0.895(95% CI 0.824 ~ 0.966;  $P < 0.001$ ),可作为 T2DM 合并 CAS 的筛查指标,见表 4、图 1 和图 2。

2.3 血清 CTRP5 与 APN 及各临床指标的相关性 所有受试者(125 例)中采用 Spearman 秩相关分析,结果显示 CTRP5 与吸烟、饮酒呈正相关( $P$  均  $< 0.05$ );采用 Pearson 相关分析结果显示,CTRP5 与 BMI、收缩压、FPG、FINS、HOMA-IR、HbA1c、TG、TC、LDL-C 呈正相关( $P$  均  $< 0.01$ ),而与 HDL-C、APN 呈负相关( $P$  均  $< 0.01$ ),见表 5。多元逐步回归分析显示, HDL-C、收缩压、HbA1c、BMI、APN 和 FINS 是血清 CTRP5 的独立相关因素,见表 6。

表 1 各组基线特征及血清 CTRP5 水平( $\bar{x} \pm s$ )

指标	对照组( $n=45$ )	T2DM 组( $n=40$ )	T2DM + CAS 组( $n=40$ )	$P$ 值
性别(男/女)	22/23	21/19	22/18	0.851
吸烟(是/否)	7/38	10/30	16/24	0.037
饮酒(是/否)	5/40	8/32	10/30	0.244
年龄(岁)	51.09 ± 11.25	49.78 ± 10.15	55.58 ± 10.69 <sup>b</sup>	0.043
病程(月)	—	92.60 ± 60.39	124.63 ± 82.22	0.051
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.23 ± 2.30	23.96 ± 3.84	25.28 ± 3.15 <sup>b</sup>	<0.001
SBP(mmHg)	118.22 ± 10.72	129.15 ± 11.67 <sup>a</sup>	138.00 ± 15.59 <sup>ab</sup>	<0.001
DBP(mmHg)	72.00 ± 10.00	80.00 ± 12.00	70.00 ± 14.00	0.081
FPG(mmol/L)	4.71 ± 0.46	7.48 ± 2.83 <sup>a</sup>	7.36 ± 2.97 <sup>a</sup>	<0.001
FINS(μU/ml)	7.80 ± 2.05	10.62 ± 3.58 <sup>a</sup>	10.25 ± 3.16 <sup>a</sup>	<0.001
HOMA-IR	1.65 ± 0.38	3.92 ± 1.91 <sup>a</sup>	3.54 ± 1.69 <sup>a</sup>	<0.001
HbA1c(%)	4.90 ± 0.65	8.15 ± 2.98 <sup>a</sup>	7.85 ± 2.05 <sup>a</sup>	<0.001
TG(mmol/L)	1.48 ± 1.03	1.79 ± 1.41 <sup>a</sup>	1.97 ± 1.62 <sup>a</sup>	0.001
TC(mmol/L)	4.16 ± 1.24	4.93 ± 1.12 <sup>a</sup>	4.92 ± 1.30 <sup>a</sup>	0.001
LDL-C(mmol/L)	2.07 ± 0.61	2.69 ± 1.08 <sup>a</sup>	2.89 ± 1.09 <sup>a</sup>	<0.001
HDL-C(mmol/L)	1.39 ± 0.28	1.12 ± 0.29 <sup>a</sup>	1.04 ± 0.25 <sup>a</sup>	<0.001
ALT(U/L)	13.90 ± 6.60	25.35 ± 23.70 <sup>a</sup>	17.80 ± 11.80 <sup>a</sup>	<0.001
AST(U/L)	18.40 ± 5.05	22.25 ± 10.73 <sup>a</sup>	20.20 ± 6.68	0.010
ESR(mm/h)	13.00 ± 10.00	14.00 ± 8.00	12.50 ± 11.00	0.705
hsCRP(mg/L)	2.01 ± 1.75	2.41 ± 2.68	2.73 ± 3.15	0.199
CTRP5(μg/L)	100.26 ± 37.21	168.55 ± 37.9 <sup>a</sup>	231.15 ± 34.27 <sup>ab</sup>	<0.001
APN(mg/L)	18.64 ± 7.12	12.13 ± 5.90 <sup>a</sup>	10.51 ± 5.78 <sup>a</sup>	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 T2DM 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;BMI:体重指数;SBP:收缩压;DBP:舒张压;FPG:空腹血糖;FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:胰岛素抵抗指数;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;ESR:血沉;hsCRP:高敏 C 反应蛋白;CTRP5:C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 5;APN:脂联素;1 mmHg = 0.133 kPa

表 2 血清 CTRP5 水平与 T2DM 合并 CAS 的相关性(单因素 Logistic 回归)

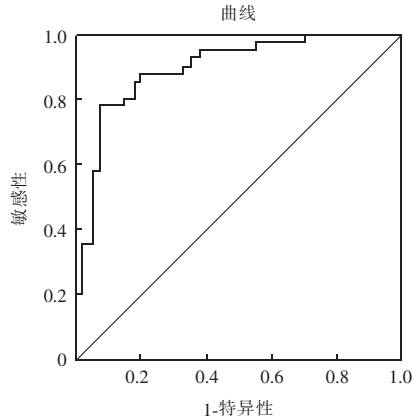
变量	OR 值	OR 95% CI	$P$ 值
性别(男/女)	0.904	0.375 ~ 2.179	0.823
年龄(岁)	1.056	1.009 ~ 1.104	0.019 <sup>a</sup>
病程(月)	1.006	1.000 ~ 1.013	0.055
吸烟(是/否)	2.000	0.769 ~ 5.198	0.155
饮酒(是/否)	1.333	0.464 ~ 3.828	0.593
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	1.157	0.992 ~ 1.350	0.062
SBP(mmHg)	1.049	1.012 ~ 1.088	0.009 <sup>b</sup>
DBP(mmHg)	0.953	0.907 ~ 1.002	0.059
FPG(mmol/L)	0.996	0.846 ~ 1.173	0.965
FINS(μU/ml)	0.874	0.707 ~ 1.080	0.212
HOMA-IR	0.931	0.698 ~ 1.243	0.629
HbA1c(%)	0.860	0.659 ~ 1.124	0.270
TG(mmol/L)	1.163	0.773 ~ 1.749	0.469
TC(mmol/L)	0.827	0.525 ~ 1.305	0.415
LDL-C(mmol/L)	1.285	0.682 ~ 2.423	0.438
HDL-C(mmol/L)	0.349	0.065 ~ 1.870	0.219
ALT(U/L)	0.966	0.933 ~ 1.000	0.053
AST(U/L)	0.952	0.904 ~ 1.003	0.064
ESR(mm/h)	1.009	0.957 ~ 1.064	0.740
hsCRP(mg/L)	0.989	0.869 ~ 1.126	0.867
CTRP5(μg/L)	1.052	1.029 ~ 1.075	0.001 <sup>b</sup>
APN(mg/L)	0.860	0.761 ~ 0.972	0.016 <sup>a</sup>

注:<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,<sup>b</sup> $P < 0.01$ ;BMI:体重指数;SBP:收缩压;DBP:舒张压;FPG:空腹血糖;FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:胰岛素抵抗指数;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;ESR:血沉;hsCRP:高敏 C 反应蛋白;CTRP5:C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 5;APN:脂联素;CAS:动脉粥样硬化;T2DM:2 型糖尿病;1 mmHg = 0.133 kPa

表 3 血清 CTRP5 水平与 T2DM 合并 CAS 的相关性(多因素 Logistic 回归)

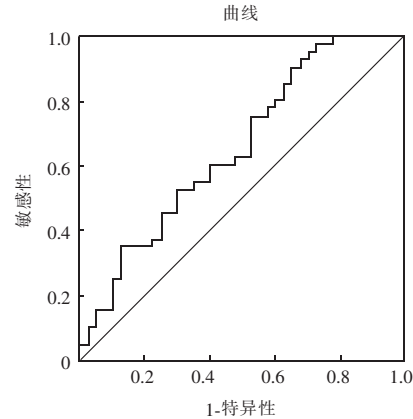
变量	OR 值	OR 95% CI	P 值
年龄(岁)	1.077	1.004 ~ 1.156	0.037
CTRP5(μg/L)	1.060	1.032 ~ 1.090	<0.001
APN(mg/L)	0.749	0.622 ~ 0.903	0.002

注:CTRP5:C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 5;APN:脂联素;T2DM:2 型糖尿病;CAS:颈动脉粥样硬化



注:CTRP5:C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 5;T2DM:2 型糖尿病;CAS:颈动脉粥样硬化;ROC:受试者工作特征

图 1 ROC 曲线分析血清 CTRP5 对 T2DM 合并 CAS 的诊断性能



注:T2DM:2 型糖尿病;CAS:颈动脉粥样硬化;ROC:受试者工作特征;APN:脂联素

图 2 ROC 曲线分析血清 APN 对 T2DM 合并 CAS 的诊断性能

表 4 ROC 曲线分析血清 CTRP5、脂联素对 T2DM 合并 CAS 的诊断性能

变量	AUC	SE 值	P 值	95% CI
CTRP5(μg/L)	0.895	0.036	<0.001	0.824-0.966
APN(mg/L)	0.656	0.061	0.017	0.536-0.775

注:CTRP5:C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 5;APN:脂联素;T2DM:2 型糖尿病;CAS:颈动脉粥样硬化;ROC:受试者工作特征

表 5 血清 CTRP5 水平与 APN 及临床指标的相关性(单因素线性回归)

变量	所有受试者(n=125)	
	r 值	P 值
性别	-0.104	0.249
年龄(岁)	0.171	0.056
吸烟	0.210 <sup>a</sup>	0.019
饮酒	0.198 <sup>a</sup>	0.027
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	0.427 <sup>b</sup>	<0.001
SBP(mmHg)	0.547 <sup>b</sup>	<0.001
DBP(mmHg)	0.090	0.319
FBG(mmol/L)	0.455 <sup>b</sup>	<0.001
FINS(μU/ml)	0.472 <sup>b</sup>	<0.001
HOMA-IR	0.514 <sup>b</sup>	<0.001
HbA1c(%)	0.589 <sup>b</sup>	<0.001
TG(mmol/L)	0.407 <sup>b</sup>	<0.001
TC(mmol/L)	0.230 <sup>b</sup>	0.010
LDL-C(mmol/L)	0.617 <sup>b</sup>	<0.001
HDL-C(mmol/L)	-0.706 <sup>b</sup>	<0.001
ALT(U/L)	0.126	0.161
AST(U/L)	0.089	0.322
ESR(mm/h)	-0.006	0.944
hsCRP(mg/L)	0.126	0.160
APN(mg/L)	-0.410 <sup>b</sup>	<0.001

注:<sup>a</sup>P<0.05,<sup>b</sup>P<0.01;BMI:体重指数;SBP:收缩压;DBP:舒张压;FBG:空腹血糖;FINS:空腹胰岛素;HOMA-IR:胰岛素抵抗指数;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;TG:甘油三酯;TC:总胆固醇;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;ESR:血沉;hsCRP:高敏 C 反应蛋白;CTRP5:C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 5;APN:脂联素;1 mmHg=0.133 kPa

表 6 血清 CTRP5 水平与 APN 及临床指标的相关性(多元线性回归分析)

变量	$\beta$ 值	SE 值	P 值	95% CI	
				下限	上限
HDL-C( mmol/L)	-101.674	11.021	<0.001	-123.498	-79.850
SBP( mmHg)	1.184	0.243	<0.001	0.703	1.664
HbA1c( % )	9.980	1.874	<0.001	6.269	13.691
BMI( kg/m <sup>2</sup> )	3.409	1.215	0.006	1.003	5.815
APN( mg/L)	-1.325	0.565	0.021	-2.444	-0.207
FINS( $\mu$ U/ml)	-3.571	1.694	0.037	-6.926	-0.217

注:CTRP5:Clq/肿瘤坏死因子相关蛋白 5;HDL-C:高密度脂蛋白胆固醇;SBP:收缩压;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c;BMI:体重指数;APN:脂联素;FINS:空腹胰岛素;1 mmHg=0.133 kPa

### 3 讨论

血清脂肪因子水平的变化与糖尿病大血管病变相关。然而,T2DM 时血清 CTRP5 是否在合并 CAS 时发生变化及 CTRP5 与糖尿病大血管病变的关系尚无报道。本研究首次发现 T2DM 血清 CTRP5 较健康人群明显升高,且在合并 CAS 后进一步升高;血清 CTRP5 是 T2DM 合并 CAS 的独立危险因素,可作为 T2DM 患者是否合并 CAS 的预测因子;血清 APN 与 CTRP5 呈负相关。

人体血液循环中可检测到大量内源性 CTRPs,其浓度受代谢、炎性状态影响。研究表明,CTRP3、CTRP6、CTRP7、CTRP9、CTRP12 和 CTRP15 在糖尿病患者或饮食诱导的糖尿病/肥胖小鼠中循环水平降低<sup>[7,11-14]</sup>。在肥胖和糖尿病啮齿动物中 CTRP1 和 CTRP5 水平升高<sup>[15]</sup>。本研究显示,T2DM 患者血清 CTRP5 较对照组升高,与之前基于动物模型的研究结果一致<sup>[15]</sup>。同时,T2DM 合并 CAS 组与 T2DM 组相比有着更高的血清 CTRP5 水平。研究表明,CTRP5 在外周组织广泛表达,CTRP5 的脂肪表达在肥胖/糖尿病人群及啮齿类动物肥胖模型中显著上调<sup>[7]</sup>。AS 斑块局部 CTRP5 表达较正常血管显著增加<sup>[8]</sup>。因此,糖尿病大血管病变中血清 CTRP5 水平升高可能是内分泌、旁分泌共同作用的结果。

多个临床研究证据(ACCORD、ADVANCE、VADT)表明,强化降糖仅改善糖尿病微血管病变结局,而对糖尿病大血管病变无显著影响,这提示糖尿病大血管病变发病过程中尚存在一些独立于血糖及传统心血管危险因素的因子参与。本研究显示,年龄、收缩压、HDL-C、CTRP5、APN 与 T2DM 时合并 CAS 有关。在去除多因素相互影响后,血清 CTRP5 是 T2DM 合并 CAS 的独立危险因素,且可作为 T2DM 是否合并 CAS 的预测因子。有研究表明,CTRP5 可

增加 LDL-C 在内皮的氧化及转运<sup>[8]</sup>,且促进血管平滑肌细胞炎症、增殖及迁移<sup>[9]</sup>。关于 CTRP5 在糖尿病大血管病变中的作用及机制有待进一步探讨。

为了探讨影响 CTRP5 的因素及 CTRP5 在糖尿病大血管病变中可能的作用方式,本文分析了 CTRP5 与糖尿病及心血管危险因素的相关性。结果表明,血清 CTRP5 与 APN 呈负相关,亦与 HDL-C、SBP、HbA1c、BMI 和 FINS 相关。APN 与 CTRPs 有着相同的结构和功能特征。临床研究表明,血清 APN 在 T2DM 时降低<sup>[16]</sup>,与本研究结果一致。低 APN 水平是导致糖尿病诱发心血管疾病的重要原因之一<sup>[17]</sup>。CTRP5 亦与糖、脂代谢的调节有关<sup>[18-19]</sup>。人皮下脂肪中 CTRP5 表达与 BMI 呈正相关,抑制 CTRP5 的作用可减轻肥胖/糖尿病相关的胰岛素抵抗<sup>[7]</sup>。体外研究表明,重组 CTRP5 抑制 3T3-L1 细胞 APN 的分泌<sup>[20]</sup>。然而在 CTRP5 基因敲除小鼠,循环中 APN 水平与对照组无差异,提示 CTRP5 基因敲除小鼠胰岛素功能的改善与 APN 代偿性上调无关<sup>[7]</sup>。因此,CTRP5 调节代谢及与心血管危险因素的相互影响尚需进一步研究。

本研究尚存在一定局限性。本研究使用 ELISA 试剂盒检测的是血中总 CTRP5,关于健康人群和 T2DM 时血中 CTRP5 的存在形式有待探讨。本研究人群仅为亚洲汉族人群,样本量较小。此外,关于 CTRP5 与心血管危险因素的相互影响及其在糖尿病大血管病变中的作用机制,有待在进一步的基础研究中探讨。

总之,T2DM 患者血清 CTRP5 较健康人群升高,在合并 CAS 后进一步升高;血清 APN 与 CTRP5 负相关;血清 CTRP5 升高是 T2DM 合并 CAS 的独立危险因素,可作为 T2DM 患者是否合并 CAS 的预测因子。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Narayan KM. Type 2 diabetes: Why we are winning the battle but losing the war? 2015 kelly west award lecture[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(5): 653-663. DOI:10.2337/dc16-0205.
- [2] Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review[J]. *Diabet Med*, 2006, 23(6): 609-616. DOI:10.1111/j.1464-5491.2005.01725.x.
- [3] Satish M, Saxena SK, Agrawal DK. Adipokine dysregulation and insulin resistance with atherosclerotic vascular disease: metabolic syndrome or independent sequelae? [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2019, 12(5): 415-424. DOI:10.1007/s12265-019-09879-0.
- [4] 常海瑶, 刘晶, 吴文昊, 等. 血管生成素样蛋白 6、瘦素与糖尿病肾病的关系[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 40(5): 289-293. DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20200208-02009.
- [5] Wong GW, Krawczyk SA, Kitidis-Mitrokostas C, et al. Molecular, biochemical and functional characterizations of C1q/TNF family members: adipose-tissue-selective expression patterns, regulation by PPAR-gamma agonist, cysteine-mediated oligomerizations, combinatorial associations and metabolic functions[J]. *Biochem J*, 2008, 416(2): 161-177. DOI:10.1042/BJ20081240.
- [6] Schäffler A, Buechler C. CTRP family: linking immunity to metabolism[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2012, 23(4): 194-204. DOI:10.1016/j.tem.2011.12.003.
- [7] Lei X, Rodriguez S, Petersen PS, et al. Loss of CTRP5 improves insulin action and hepatic steatosis[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2016, 310(11): E1036-1052. DOI: 10.1152/ajpendo.00010.2016.
- [8] Li C, Chen JW, Liu ZH, et al. CTRP5 promotes transcytosis and oxidative modification of low-density lipoprotein and the development of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 278: 197-209. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2018.09.037.
- [9] Shen Y, Li C, Zhang RY, et al. Association of increased serum CTRP5 levels with in-stent restenosis after coronary drug-eluting stent implantation: CTRP5 promoting inflammation, migration and proliferation in vascular smooth muscle cells[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228: 129-136. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.11.034.
- [10] Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Am J Epidemiol*, 2000, 151(5): 478-487. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a010233.
- [11] Wolf RM, Steele KE, Peterson LA, et al. Lower circulating C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) levels are associated with obesity: a cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133955. DOI:10.1371/journal.pone.0133955.
- [12] Lei X, Seldin MM, Little HC, et al. C1q/TNF-related protein 6 (CTRP6) links obesity to adipose tissue inflammation and insulin resistance[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292(36): 14836-14850. DOI: 10.1074/jbc.M116.766808.
- [13] Wolf RM, Steele KE, Peterson LA, et al. C1q/TNF-related protein-9 (CTRP9) levels are associated with obesity and decrease following weight loss surgery[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(5): 2211-2217. DOI:10.1210/jc.2016-1027.
- [14] Petersen PS, Lei X, Wolf RM, et al. CTRP7 deletion attenuates obesity-linked glucose intolerance, adipose tissue inflammation, and hepatic stress[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2017, 312(4): E309-E325. DOI:10.1152/ajpendo.00344.2016.
- [15] Wang H, Wang R, Du D, et al. Serum levels of C1q/TNF-related protein-1 (CTRP-1) are closely associated with coronary artery disease [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16: 92. DOI: 10.1186/s12872-016-0266-7.
- [16] Zietz B, Herfarth H, Paul G, et al. Adiponectin represents an independent cardiovascular risk factor predicting serum HDL-cholesterol levels in type 2 diabetes[J]. *FEBS Lett*, 2003, 545(2-3): 103-104. DOI:10.1016/s0014-5793(03)00568-4.
- [17] Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage[J]. *Nature*, 2000, 404(6779): 787-790. DOI:10.1038/35008121.
- [18] Park SY, Choi JH, Ryu HS, et al. C1q tumor necrosis factor alpha-related protein isoform 5 is increased in mitochondrial DNA-depleted myocytes and activates AMP-activated protein kinase[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(41): 27780-27789. DOI: 10.1074/jbc.M109.005611.
- [19] Yang WM, Lee W. CTRP5 ameliorates palmitate-induced apoptosis and insulin resistance through activation of AMPK and fatty acid oxidation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 452(3): 715-721. DOI:10.1016/j.bbrc.2014.08.145.
- [20] Schmid A, Kopp A, Aslanidis C, et al. Regulation and function of C1Q/TNF-related protein-5 (CTRP-5) in the context of adipocyte biology[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2013, 121(5): 310-317. DOI:10.1055/s-0032-1333299.

(收稿日期: 2020-11-04)