DOI:10.16016/j.1000-5404.201609109

载脂蛋白 M 与 2 型糖尿病下肢血管病变的相关性研究

余文珮,王小静,李英莎,何洪波,赵志钢,祝之明,闫振成 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所高血压内分泌科,全军高血压代谢病中心,重庆市高血压研究所)

[摘要] **目的** 研究 2 型糖尿病患者下肢血管病变与血浆载脂蛋白 M(apolipoprotein M, ApoM)的相关性。**方法** 收集 2014 年 9 月 -2016 年 6 月在第三军医大学大坪医院野战外科研究所高血压内分泌科住院治疗的 2 型糖尿病合并下肢血管病变患者 75 例、单纯 2 型糖尿病未合并下肢血管病变患者 62 例以及正常对照组的志愿者 57 例,采集一般情况并完善脂代谢、生化、肾功、血管功能、颈动脉内膜中膜厚度、下肢动脉 CT 成像或血管造影等辅助检查,采集血浆后利用酶联免疫吸附法检测血浆中 ApoM 的表达水平,利用 Spearman 相关分析明确 ApoM 表达水平同脂代谢、血管病变参数以及其他指标的相关性。**结果** 3 组受试者的一般情况以及脂代谢指标差异无统计学意义,2 型糖尿病合并下肢血管病变患者具有更低的踝臂指数和趾臂指数及更高的颈动脉内膜中膜厚度;2 型糖尿病合并下肢血管病变的患者血浆 ApoM 的值为 9.4(6.91, 11.74) mg/L,显著低于正常对照组[18.45(15.10, 23.93) mg/L, $P<0.001$]和单纯 2 型糖尿病组[15.76(11.79, 18.63) mg/L, $P<0.001$];进一步通过相关分析表明,除同脂代谢指标相关外,ApoM 同血管病变参数[ABI($r^2=0.229$)、TBI($r^2=0.252$)、IMT($r^2=-0.247$, $r^2=-0.259$)]、超敏 C 反应蛋白($r^2=-0.229$)和吸烟量($r^2=-0.173$)呈显著相关。**结论** ApoM 可能通过调控脂代谢进而抑制 2 型糖尿病的动脉粥样硬化进展。

[关键词] 2 型糖尿病;下肢血管病变;载脂蛋白 M;颈动脉内膜中膜厚度;踝臂指数;趾臂指数
[中图法分类号] R446.112; R543; R587.1 [文献标志码] A

Correlation of apolipoprotein M with type 2 diabetes mellitus-induced lower limb angiopathy: a report based on 137 cases

Yu Wenpei, Wang Xiaojing, Li Yingsha, He Hongbo, Zhao Zhigang, Zhu Zhiming, Yan Zhencheng (Department of Hypertension and Endocrinology, Center for Hypertension and Metabolic Diseases, Chongqing Institute of Hypertension, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation of plasma apolipoprotein M (ApoM) with type 2 diabetes mellitus (T2DM)-induced lower limb angiopathy (LLA). **Methods** A total of 75 T2DM patients accompanied with LLA and 62 T2DM patients without LLA, who were hospitalized in our department from September 2014 to June 2016, were recruited in this study. And another 57 healthy volunteers were subjected as normal controls. Their demographical data and the results of lipid metabolism, blood biochemical test, vascular function, intima-media thickness (IMT), lower limb CT scanning or interventional angiography were collected. Blood samples of these subjects were harvested to detect the plasma level of ApoM by ELISA. Spearman analysis was used to investigate the correlation of ApoM expression level with lipids parameters, vascular lesion and other factors. **Results** There were no significant differences in demographical data and lipid metabolism among the 3 groups of subjects. The patients suffering from T2DM combined with LLA had lower ankle brachial index (ABI) and toe-brachial index (TBI) but higher IMT. The plasma ApoM level in those patients was averagely 9.4 mg/L (ranging from 6.91 to 11.74), which was significantly lower than that of normal controls (18.45 mg/L, from 15.10 to 23.93, $P<0.001$) and that of simple T2DM patients

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973 计划,2013CB531104)
[通信作者] 闫振成,电话:(023)68757882, E-mial: zhenchengyan@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20161219.1446.016.html

(15.76 mg/L, from 11.79 to 18.63, $P < 0.001$). Further correlation analysis indicated that, besides correlated with lipid parameters, the plasma ApoM level was also correlated with vascular lesion [ABI ($r^2 = 0.229$), TBI ($r^2 = 0.252$), IMT ($r^2 = -0.247$, $r^2 = -0.259$)], hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP, $r^2 = -0.229$) and amount of smoking ($r^2 = -0.173$). **Conclusion** ApoM may prevent the progression of atherosclerosis in T2DM through regulation of lipid metabolism.

[**Key words**] type 2 diabetes mellitus; lower limb angiopathy; apolipoprotein M; carotid intima-media thickness; ankle-brachial index; toe-brachial index

Supported by the National Key Basic Research Program of China (973 Program, 2013CB531104). Corresponding author: Yan Zhencheng, Tel: 86-23-68757882, E-mail: zhenchengyan@sina.com

2 型糖尿病患者除血糖升高外,常常合并高血压、肥胖、脂代谢异常等动脉粥样硬化的危险因素。糖尿病血管病变发生机制复杂,高血糖介导的血管损伤一方面引起氧自由基增多、血管内皮功能紊乱以及胰岛素抵抗的产生,促进血管重构的发生[1];另一方面,合并的脂代谢紊乱促进动脉粥样硬化在糖尿病患者中的发生、发展,进而加剧下肢血管病变以及糖尿病足的发生,但目前机制尚不十分清楚[2]。

因此,纠正脂代谢异常对于糖尿病下肢血管病变的防治具有重要的促进作用。在脂代谢指标中,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的抗动脉粥样硬化作用已经研究的比较清楚,其通过介导胆固醇的逆向转运回肝脏[3]。近年的研究发现载脂蛋白 M(apolipoprotein M ,ApoM)在调控 HDL 进而拮抗动脉粥样硬化中发挥一定的作用。ApoM 是由 188 个氨基酸残基组成的分子量为 21×10^3 Da 的载脂蛋白,其主要存在于 HDL-C 中,参与前-β-HDL-C 的合成,后者是胆固醇出细胞的主要受体,因此决定了胆固醇逆向转运的进程[4]。动物实验中证实,ApoM 转基因小鼠具有更强的抗动脉粥样硬化的作用[5],通过胆固醇的逆向转运降低动脉粥样硬化的发生风险。同时,目前也有临床研究表明糖尿病时 ApoM 的表达水平下降[6],抗动脉粥样硬化的能力降低,但是其在糖尿病下肢血管病变中是否发挥作用以及相关调控因素尚不清楚。本研究通过入组基线资料相似的正常对照组、2 型糖尿病未发生下肢血管病变以及 2 型糖尿病合并血管病变的患者,采集其一般情况和实验室检查结果,检测其血浆中 ApoM 水平并进行相关性分析,明确 ApoM 表达水平的变化在糖尿病下肢血管病变中的作用,进而为临床治疗靶点筛选或者疾病预后分析提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2014 年 9 月 -2016 年 6 月在第三军医大学大坪医院野战外科研究所高血压内分泌科住院治疗的诊断为 2 型糖尿病患者,根据下肢血管 CTA 或下肢血管介入检查的结果诊断为下肢血管病变的纳入病变组,共 75 例,(男∶女 =8∶7),年龄(70.75 ±8.93)岁,根据 TACS 标准进行血管病变分级[7];无下肢血管病变的根据年龄性别等因素予以匹配归为单纯糖尿病组,共 62 例,(男∶女 =16∶15),年龄(67.19 ±9.89)岁。同时选取本中心招募的正常志愿者作为正常对照组,共 57 例(男∶女 =31∶26),年龄(57.19 ±9.58)岁。样本量大小的确定根据文献[8-9]中 ApoM 在人群中用 ELISA 方法检测时的标准误差约 5 mg/L,我们前期通过单纯糖尿病组和下肢血管病变组各 20 例受试者预实验确定的估计 ApoM 区分度约 4.5 mg/L,预计的失访率约 20%,带入公式[10]计算出需要的样本量最少为 51 例。在本试验中的受试者中使用的药物包括胰岛素、二甲双胍、磺脲类以及他汀类等,药物使用的比例见基线表格(表 1)。排除标准包括:(1)年龄 >80 岁或者 <30 岁;(2)妊娠;(3)合并其他系统疾病,如冠心病介入术后、脑卒中急性期、肝肾功能异常等;(4)入院期间有急性感染等;(5)自身免疫性疾病者。所有入组患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

收集 3 组受试者的一般情况,包括年龄、性别、病史(既往史和吸烟史)等,完善体格检查和基本实验室检查,如糖化血红蛋白、生化、肾功以及血脂谱(甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇)等指标,并收集患者的血浆标本。

1.2.1 踝臂指数和趾臂指数 踝臂指数(ABI)和趾臂指数(TBI)采用日本欧姆龙的 BP-203RPE Ⅲ型仪器,由本中心专门的技师进行测量。被测量者在 25 ℃的环境下适应至少 30 min 后,将光电传感器置于大脚趾的尖部,同时将专门的袖带固定于上臂、踝关节上方以及大脚趾的根部。ABI 是踝部血压与上臂血压的比值,TBI 是脚趾血压与上臂血压的比值。对于部分难以测量或者值有异常的测量者,采用超声多普勒的方法给予重复测量。对于 ABI≤0.9 或 TBI <0.6 的受试者认为出现下肢血管病变。

表1 3组研究对象的一般情况分析

检测指标	正常对照(n=57)	单纯2型糖尿病(n=62)	2型糖尿病合并下肢血管病变(n=75)	统计量	P值
年龄	57.19±9.58	67.19±9.89	70.75±8.93	34.68	<0.001
男性(n,%)	31,54.39%	32,51.61%	40,53.33%	0.095	0.954
空腹血糖(mmol/L)(IQR)	5.23(4.72,5.75)	7.80(5.56,10.12)	7.35(5.80,9.64)	41.630	<0.001
OGTT 2 h后血糖(mmol/L)(IQR)	6.14(5.00,8.03)	18.60(14.65,21.88)	15.95(13.27,19.05)	98.100	<0.001
糖化血红蛋白(%)	–	8.90±2.60	8.56±2.24	0.793	0.429
白蛋白(g/L)	45.08±7.23	39.46±6.32	34.39±6.93	34.890	<0.001
收缩压(mmHg)	112±6	139±27	145±24	52.040	<0.001
舒张压(mmHg)	71±5	75±16	74±13	2.006	0.137
TG(mmol/L)(IQR)	1.00(0.81,1.29)	1.45(0.99,2.16)	1.22(1.03,1.56)	15.760	<0.001
TC(mmol/L)	4.69±1.15	4.88±1.27	4.33±1.37	2.230	0.110
HDL-C(mmol/L)	1.49±0.45	1.22±0.36	1.07±0.27	21.19	<0.001
LDL-C(mmol/L)	3.02±0.96	2.98±0.86	2.69±1.00	2.284	0.105
血尿酸(μmol/L)	356.10±142.4	318.60±98.85	303.70±95.64	2.218	0.112
血尿素氮(mmol/L)	4.85±1.13	5.83±1.86	6.44±3.30	7.105	0.001
血肌酐(μmol/L)	78.97±17.18	78.13±35.20	84.12±36.01	0.712	0.492
谷丙转氨酶(U/L)(IQR)	17.00(13.00,23.00)	19.90(15.58,30.38)	16.50(11.35,25.05)	5.566	0.062
谷草转氨酶(U/L)(IQR)	24.00(19.00,28.00)	21.15(16.30,27.50)	18.60(14.68,24.53)	5.124	0.077
吸烟量(年支)	0(0,160)	0(0,185)	10(0,600)	22.571	<0.001
糖尿病患病年限(年)	–	9.80±0.70	10.50±0.80	0.647	0.523
胰岛素	–	37.1%	40%	0.121	0.860
磺脲类	–	22.6%	21.3%	0.031	1.000
二甲双胍	–	35.5%	32%	0.185	0.718
α-糖苷酶抑制剂	–	17.7%	16%	0.074	0.821
他汀类	–	24.2%	32%	1.016	0.346

OGTT:口服葡萄糖耐量试验;IQR:四分位数间距;HDL-C,高密度脂蛋白胆固醇;LDL-C,低密度脂蛋白胆固醇;TG,甘油三酯;TC,总胆固醇

1.2.2 颈动脉内膜中膜厚度(IMT) 被测量者取仰卧位,轻微过伸脖子,利用10 MHz的高分辨率B型超声探头采集颅外颈动脉壁的图像(一般于颈内动脉分叉处)。在距离颈动脉分叉处5、10、15、20、25 mm的位置采取双侧舒张末期的颈动脉后壁内膜-中膜厚度的图像,测量颈动脉的长轴切面两个强回声线前缘间的距离并取平均值,得到IMT。

1.2.3 ELISA检测血浆中ApoM含量 利用肝素锂抗凝管收取上述3组受试者的静脉血后,1 500×g离心10 min收集血浆后存于-70 ℃。采用Cloud-Clone公司的ApoM ELISA检测试剂盒,根据说明书的要求将血浆标本稀释1 000倍后,加入96孔板中,同时设置标准品对照100.00、50.00、25.00、12.50、6.25、3.12、1.56 ng/mL和0.00 ng/mL,37 ℃孵育2 h,继续孵育一抗以及二抗后加入HRP底物和终止液,在450 nm的波长下测量吸光度,根据标准曲线计算对应的ApoM浓度。

1.3 统计学分析

采用SPSS 18.0软件进行统计分析。计量资料根据是否服从正太分布采用均数±标准差或中位数(四分位数间距)的方式进行显示。根据是否服从正态分布和是否具有方差齐性,计量资料的多重比较采用单因素方差分析(analysis of variance,ANOVA)检验或非参数Kruskal-Wallis;计数资料的比较采用卡方检验。两变量之间的相关性采用Spearman相关分析,以双侧P<0.05作为差异是否具有统计学意义。

2 结果

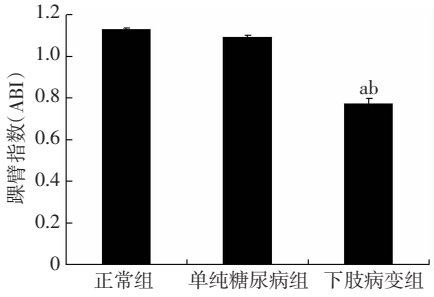
2.1 基线资料分析

纳入的3组受试者中,正常对照57例,单纯2型糖尿病患者62例,2型糖尿病合并下肢血管病变患者75例(表1)。其中单纯2型糖尿病和2型糖尿病合并下肢血管病变的患者年龄要高于正常对照组(P<0.001),3组患者在性别分布上差异没有统计学意义(P>0.05);空腹血糖糖尿病组明显高于正常对照组(P<0.001),糖化血红蛋白单纯2型糖尿病和2型糖尿病合并下肢血管病变的患者差异没有统计学意义(P>0.05);单纯2型糖尿病和2型糖尿病合并下肢血管病变的受试者在脂代谢指标(甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇和低密度脂蛋白-胆固醇)中无显著差异上差异没有统计学意义(P>0.05);糖尿病组两组患者的收缩压水平高于正常对照组(P<0.001);3组受试者中2型糖尿病合并下肢血管病变的患者具有更低的血清白蛋白水平(P<0.001)和更

高的平均吸烟量($P<0.001$)。

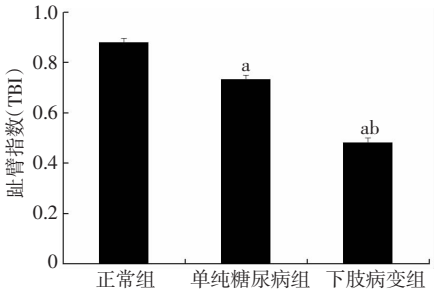
2.2 血管狭窄情况以及颈动脉内膜中膜厚度对比

我们发现,同正常对照组相比,单纯糖尿病组的ABI无明显降低,但是下肢血管病变组ABI较其他两组均显著下降($P<0.001$,图1);同正常对照组相比,单纯糖尿病组及下肢血管病变组的TBI的值明显降低($P<0.001$,图2),提示小血管功能障碍提前于下肢大血管病变之前发生。进一步我们发现,反映早期动脉粥样硬化的指标颈动脉内膜中膜厚度也有明显的增加(图3、4),提示脂代谢紊乱造成的动脉粥样硬化的发生发展加剧了血管病变的发生,但是两组患者的HDL-C、LDL-C以及TC等指标差异没有统计学意义,提示某些上游因素的改变可能促进了糖尿病下肢血管病变的发生。



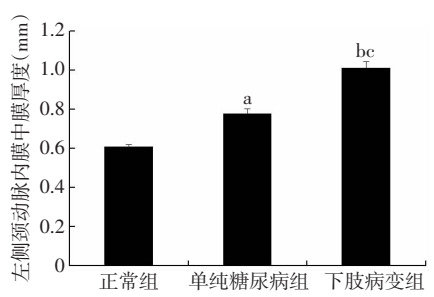
a:$P<0.001$,同正常对照组比较;b:$P<0.001$,同单纯2型糖尿病患者比较

图1 3组受试者踝臂指数(ABI)比较



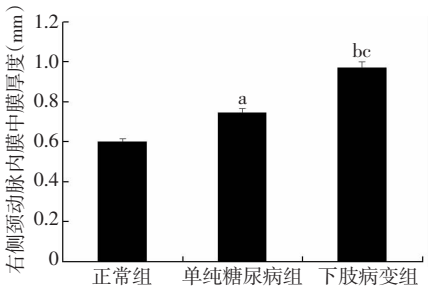
a:$P<0.001$,同正常对照组比较;b:$P<0.001$,同单纯2型糖尿病患者比较

图2 3组受试者趾臂指数(TBI)比较



a:$P=0.005$,同正常对照组相比;b:$P<0.001$,同正常对照组比较;c:$P<0.001$,同单纯2型糖尿病患者比较

图3 3组受试者左侧颈动脉内膜中膜厚度(left-IMT)比较

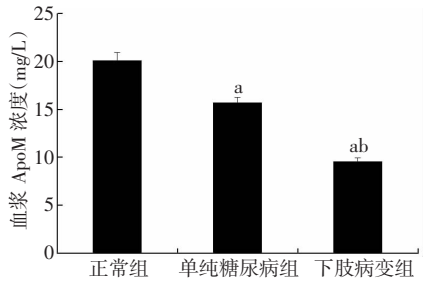


a:$P=0.009$,同正常对照组比较;b,$P<0.001$,同正常对照组比较;c:$P<0.001$,同单纯2型糖尿病患者比较

图4 3组受试者右侧颈动脉内膜中膜厚度(Right-IMT)比较

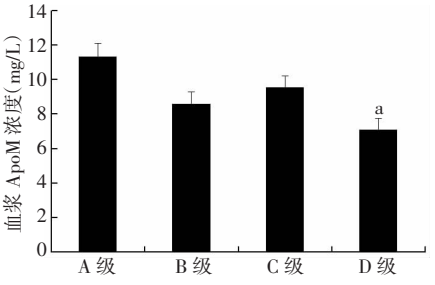
2.3 血浆中ApoM表达情况及与其他指标的相关性

利用ELISA的方法检测两组中血浆的ApoM的表达水平,发现血管病变组的ApoM的值明显降低,2型糖尿病合并下肢血管病变的患者血浆ApoM的值为9.4(6.91, 11.74) mg/L,显著低于正常对照组[18.45(15.10, 23.93) mg/L,$P<0.001$]和单纯2型糖尿病组[15.76(11.79, 18.63) mg/L,$P<0.001$,图5],提示糖尿病发生时,某些因素可以介导ApoM的表达下调,进而降低HDL-C的抗动脉粥样硬化作用。同时我们发现,随着下肢血管病变TASC分级的程度加重,血浆中ApoM的浓度也有下降的趋势,并且TASC分级D级的患者较A级的患者相比,血浆中ApoM的水平呈现显著地下降($P=0.003$,图6)。



a:$P<0.001$,同正常对照组比较;b:$P<0.001$,同单纯2型糖尿病患者比较

图5 3组受试者血浆载脂蛋白M(ApoM)表达水平比较



A-D级:TASC分级A-D级 a:$P=0.003$,同TASC分级中A级受试者比较

图6 糖尿病合并下肢血管病变受试者根据TASC分级后血浆载脂蛋白M(ApoM)表达水平比较

表 2 2 型糖尿病患者 ApoM 同其他变量的相关系数[a]

相关变量	HDL-C[b] (mmol/L)	LDL-C[c] (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC[b] (mmol/L)	FBG (mmol/L)	HbA1c(%)	Alb[c] (g/L)	吸烟量[c] (年*支)	IMTL[b] (mm)	IMTR[b] (mm)	ABI[b]	TBI[b]	hs-CRP[b] (mg/L)
ApoM 的相关系数	0.242	0.213	0.078	0.278	0.123	-0.009	0.174	-0.173	-0.247	-0.259	0.229	0.252	-0.229
P 值	0.004	0.012	0.364	0.001	0.148	0.917	0.040	0.042	0.004	0.003	0.007	0.003	0.007

a:Spearman 相关分析,合并单纯糖尿病组和下肢血管病变组的数据,$n=137$;b:$P<0.01$,同 ApoM 表达水平的相关性检验;c:$P<0.05$,同 ApoM 表达水平的相关性检验。FBG,空腹血糖;HbA1c,糖化血红蛋白;IMT,颈动脉内膜中膜厚度;hs-CRP,超敏 C 反应蛋白

为了进一步明确血浆中 ApoM 的调控因素,我们分析了单纯糖尿病以及合并下肢血管病变组中 ApoM 同血糖、糖化血红蛋白、白蛋白、吸烟情况以及颈动脉内膜中膜厚度和 ABI、TBI 的相关性,我们发现 ApoM 除同血浆中胆固醇指标明显相关外,同颈动脉内膜中膜厚度以及 ABI 和 TBI 显著相关,提示其可能在糖尿病下肢血管病变中发挥作用。同时,我们发现 ApoM 的表达水平同炎症指标 hs-CRP 以及吸烟量呈显著负相关,与血清白蛋白水平呈显著的正相关。因此,ApoM 可能作为反映 2 型糖尿病下肢血管病变的重要因子,通过调控血浆中 hs-CRP、控制吸烟或者增加血清白蛋白水平可以增加 ApoM 的表达水平,但仍需要进一步实验研究和证实。

3 讨论

本研究发现了 ApoM 在糖尿病下肢动脉病变中的作用,我们通过纳入正常对照组,单纯 2 型糖尿病不合并下肢血管病变的患者以及 2 型糖尿病合并下肢血管病变的患者,发现 2 型糖尿病患者颈动脉内膜中膜厚度较正常对照组明显增加,同时 ABI 以及 TBI 的值明显降低;同时我们通过检测常规脂代谢指标发现并不能够较好地反映患者的血管病变和动脉粥样硬化程度。我们通过酶联免疫吸附的方法测量 3 组受试者血浆中 ApoM 的表达水平,发现下肢血管病变组相较于正常对照组以及单纯糖尿病组具有更低的 ApoM 的表达水平,并且随着下肢血管病变程度的加重,ApoM 水平更低。血浆 ApoM 的表达水平同颈动脉内中膜厚度和 ABI、TBI 等呈较好的相关性[ABI($r^2=0.229$)、TBI($r^2=0.252$)、IMT($r^2=-0.247$, $r^2=-0.259$)],因此 ApoM 的水平下调可能是动脉粥样硬进展的原因;进一步通过相关分析发现糖尿病患者的 ApoM 水平除同脂代谢指标相关外,同吸烟量($r^2=-0.173$)、hs-CRP($r^2=-0.229$)及血清白蛋白($r^2=0.174$)等指标显著相关。

ApoM 作为载脂蛋白中的一员,近年来,关于 ApoM 与糖尿病以及代谢综合征的研究备受关注。ApoM 的水平改变可能参与的糖尿病的发生、发展,全基因组关联分析的结果表明 ApoM 基因所在的区域(6q21~q23)是糖尿病的易感区域[11];同时也有研究表明 ApoM 启动子区 SNP 位点的改变同空腹血糖的水平相关,并且与糖尿病发生相关[12]。目前在 ApoM 在人群中的研究较多集中于 ApoM 基因的多态性位点与糖尿病或者代谢综合征的关联分析[13],关于 ApoM 表达水平的变化同糖尿病下肢血管病变的关系目前研究较少。ApoM 主要在 HDL-C 中表达,但是在 LDL-C 和 VLDL-C 中也有少量表达,之前的报道认为 ApoM 与 HDL-C 和 LDL-C 的表达均相关[14],这与我们的发现一致。ApoM 与 HDL-C 的代谢密切相关,ApoM 的作用主要是参与前-β-HDL 的生成进而影响血浆中 HDL-C 的表达[6]。在 LDL-C 受体敲除的小鼠给予高脂喂养后给予过表达 ApoM 的慢病毒可以逆转动脉粥样硬化斑块的形成[6];同时采用 ApoM 转基因的小鼠可以使血浆中的 ApoM 值提高 2 倍,并且具有抗动脉粥样硬化作用[15]。在我们的研究中也发现受试者血浆中 ApoM 的表达水平同颈动脉内膜中膜厚度呈负相关,提示其可能在 2 型糖尿病中发挥抗动脉粥样硬化作用,进而拮抗糖尿病下肢血管病变的进展。

ApoM 除了影响脂代谢外,可能与血糖间存在相互作用。在细胞内受到多种因素的调控,例如转录因子、激素及细胞因子等因素的调控[4]。关于 ApoM 与血糖的关系已有报道,有研究表明高糖处理能够在体内和体外的水平降低 ApoM 的表达,但是具体的调控机制尚不清楚[16]。目前的观点认为糖尿病的 ApoM 水平较正常对照相比有一定的降低,约 10%,但是我们发现在糖尿病下肢血管病变的患者,ApoM 的表达量明显降低 50%,并且与颈动脉内膜中膜厚度的值明显相关,提示 ApoM 在糖尿病患者中表达水平下降,进而其抗动脉粥样硬化作用减弱,因此是糖尿病患者易发生血管病变的可能机制之一。在本研究中为了寻找可能调控 ApoM 表达的因素,我们对于入组的受试者的代谢指标进行相关分析,发现吸烟量以及超敏 C 反应蛋白与 ApoM 的表达呈负相关,有研究表明 ApoM 的表达水平同慢性阻塞性肺疾病[17]和风湿性关节炎[18]有一定的相关性,提示其可能受到炎症因子的调

控,但是具体机制尚不清楚。吸烟作为周围血管病的重要危险因子,之前少见报道吸烟与 ApoM 的关系。

综上所述,ApoM 可能通过调控脂代谢进而抑制 2 型糖尿病的动脉粥样硬化进展,并可能作为糖尿病下肢血管病变中的潜在靶点。本研究的不足之处是入组的受试者样本量偏小,仍需要大样本进一步试验验证,也缺乏长期随访观察 ApoM 水平变化与下肢血管病变的结果。

参考文献:

[1] Dhananjayan R, Koundinya K S, Malati T, *et al*. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus [J]. Indian J Clin Biochem, 2016, 31(4): 372 - 9. DOI: 10.1007/s12291-015-0516-y

[2] Jaiswal M, Schinske A, Pop-Busui R. Lipids and lipid management in diabetes [J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2014, 28(3): 325 - 338. DOI: 10.1016/j.beem.2013.12.001

[3] Lee-Rueckert M, Escola-Gil J C, Kovanen P T. HDL functionality in reverse cholesterol transport--Challenges in translating data emerging from mouse models to human disease [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1861(7): 566 - 83. DOI: 10.1016/j.bbalip.2016.03.004

[4] Hu Y W, Zheng L, Wang Q, *et al*. Characteristics of apolipoprotein M and its relation to atherosclerosis and diabetes [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1801(2): 100 - 105. DOI: 10.1016/j.bbalip.2009.10.013

[5] Wolfrum C, Poy M N, Stoffel M. Apolipoprotein M is required for prebeta-HDL formation and cholesterol efflux to HDL and protects against atherosclerosis [J]. Nat Med, 2005, 11(4): 418 - 422. DOI: 10.1038/nm1211

[6] Plomgaard P, Dullaart R P, de Vries R, *et al*. Apolipoprotein M predicts pre-beta-HDL formation: studies in type 2 diabetic and nondiabetic subjects [J]. J Intern Med, 2009, 266(3): 258 - 267. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2009.02095.x

[7] Jaff M R, White C J, Hiatt W R, *et al*. An Update on Methods for Revascularization and Expansion of the TASC Lesion Classification to Include Below-the-Knee Arteries: A Supplement to the Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease(TASC II) [J]. Vasc Med, 2015, 20(5): 465 - 478. DOI: 10.1177/ 1358863X15597877

[8] 吴捍卫, 付冠华. 2 型糖尿病患者载脂蛋白 M 检测的临床意义[J]. 中国医刊, 2012, 47(6): 56 - 58. DOI: 10.3969/ j.issn.1008-1070.2012.06.019
Wu Hanwei, Fu Guanhua. Clinical significance of apolipoprotein M in type 2 diabetes mellitus patients[J]. Chinese Journal of Medicine, 2012, 47(6): 56 - 58. DOI: 10.3969/ j.issn.1008-1070.2012.06.019

[9] Kappelle P J, Ahnstr m J, Dikkeschei B D, *et al*. Plasma apolipoprotein M responses to statin and fibrate administration in type 2 diabetes mellitus [J]. Atherosclerosis, 2010, 213(1): 247 - 50. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.048

[10] 刘建平. 临床试验样本含量的计算[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(7): 536 - 538. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-5370.2003.07.017.
Liu Jianping. Calculation of Sample Size in Clinical Trials [J]. Chin J Integr Trad West Med, 2003, 23(7): 536 - 538. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-5370.2003.07.017.

[11] Xiang K, Wang Y, Zheng T, *et al*. Genome-wide search for type 2 diabetes/impaired glucose homeostasis susceptibility genes in the Chinese: significant linkage to chromosome 6q21-q23 and chromosome 1q21-q24 [J]. Diabetes, 2004, 53(1): 228 - 234.

[12] Niu N, Zhu X, Liu Y, *et al*. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of apolipoprotein M gene(apoM) confer the susceptibility to development of type 2 diabetes in Han Chinese [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2007, 23(1) 21 - 25. DOI: 10.1002/dmrr.641.

[13] Zhou J W, Tsui S K, Ng M C, *et al*. Apolipoprotein M gene (APOM) polymorphism modifies metabolic and disease traits in type 2 diabetes [J]. PloS one, 2011, 6(2): e17324. DOI: 10.1371/journal.pone.0017324

[14] Dullaart R P, Plomgaard P, de Vries R, *et al*. Plasma apolipoprotein M is reduced in metabolic syndrome but does not predict intima media thickness [J]. Clin Chim Acta, 2009, 406(1 - 2) 129 - 133. DOI: 10.1016/j.cca.2009.06.010

[15] Christoffersen C, Jauhiainen M, Moser M, *et al*. Effect of apolipoprotein M on high density lipoprotein metabolism and atherosclerosis in low density lipoprotein receptor knock-out mice [J]. J Biol Chem, 2008, 283(4): 1839 - 1847. DOI: 10.1074/jbc.M704576200

[16] Zhang X, Jiang B, Luo G, *et al*. Hyperglycemia down-regulates apolipoprotein M expression in vivo and in vitro [J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1771(7): 879 - 882. DOI: 10.1016/j.bbalip.2007.04.020

[17] Li H, Liu Y, Wang L, *et al*. High apolipoprotein M serum levels correlate with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Lipids Health Dis, 2016, 22(15): 59. DOI: 10.1186/ s12944-016-0228-1.

[18] 李美勇, 郭心灵, 李倩男, 等. 载脂蛋白 M 基因多态性与兰州地区汉族人群风湿性疾病易感的相关性分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 8: 1105 - 1108. DOI: 10.13423/ j.cnki.cjcmi.007827
LI Meiyong, GUO Xinling, LI Qiannan, *et al*. Correlation between the genetic polymorphisms of apolipoprotein M with the susceptibility to rheumatic diseases of Chinese Han populastion in Lanzhou[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2016, 8: 1105 - 1108. DOI: 10.13423/ j.cnki.cjcmi.007827

(**收稿**:2016-09-14;**修回**:2016-12-05)

(编辑 王 红)