

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.18.010

文章编号: 1005-8982(2016)18-0049-06

论著

新诊断 2 型糖尿病患者血清硫氧还蛋白、硫氧还蛋白相互作用蛋白与颈动脉粥样硬化的相关性

张红蕊¹, 房辉², 刘春梅¹, 赵轶群¹, 李春霞¹, 张古月², 张丹丹², 周蕾², 张鹤²

(1. 河北省唐山市人民医院, 河北 唐山 063000; 2. 河北省唐山市工人医院, 河北 唐山 063000)

摘要: **目的** 探讨新诊断 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清硫氧还蛋白 (Trx)、硫氧还蛋白相互作用蛋白 (TXNIP) 水平与颈动脉粥样硬化 (CAS) 的相关性。 **方法** 选取 2014 年 2 月 - 2015 年 11 月于河北省唐山市工人医院内分泌科就诊的新诊断 T2DM 患者 160 例作为病例组。根据颈动脉超声检查结果将患者分为 T2DM 伴 CAS 组 (CAS 组, n=65 例) 和 T2DM 不伴 CAS 组 (NCAS 组, n=95 例)。同时从医院健康体检中心选取非糖尿病健康人群 140 例作为正常组。记录其年龄、性别、体重指数 (BMI)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP), 收集其临床检验结果, 包括空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、同型半胱氨酸 (Hcy), 计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 Trx、TXNIP 含量, 采用胰岛素还原法检测血清 Trx 活性。 **结果** 与正常组比较, T2DM 患者 FPG、HbA1c、HOMA-IR、Trx、TXNIP 水平升高, Trx 活性下降 (均 $P < 0.05$); T2DM 患者 CAS 组较 NCAS 组年龄较大, FPG、HbA1c、SBP、Trx、TXNIP 水平较高, Trx 活性下降 (均 $P < 0.05$); 在 T2DM 患者中, Trx 与 HbA1c 呈正相关, TXNIP 与 HbA1c、HOMA-IR 呈正相关, Trx 活性与 TXNIP 呈负相关 (均 $P < 0.05$); 在 T2DM 患者中, 年龄、HbA1c、Trx、TXNIP 及 Trx 活性为合并 CAS 的影响因素, 其中年龄 ($OR = 1.134, P = 0.032$)、HbA1c ($OR = 1.275, P = 0.021$)、Trx ($OR = 1.532, P = 0.015$)、TXNIP ($OR = 1.731, P = 0.005$) 为 CAS 发生的危险因素, 而 Trx 活性 ($OR = 0.507, P = 0.002$) 为 CAS 发生的保护因素。 **结论** 新诊断 T2DM 患者血清 Trx、TXNIP、Trx 活性与其 CAS 相关, 提示 Trx 系统可能参与了 CAS 的发生及发展。

关键词: 新诊断 2 型糖尿病; 硫氧还蛋白; 硫氧还蛋白相互作用蛋白; 颈动脉粥样硬化

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Association of serum thioredoxin and thioredoxin-interacting protein with carotid atherosclerosis in newly-diagnosed type 2 diabetic patients

Hong-rui Zhang¹, Hui Fang², Chun-mei Liu¹, Yi-qun Zhao¹, Chun-xia Li¹,

Gu-yue Zhang², Dan-dan Zhang², Lei Zhou², He Zhang²

(1. Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Tangshan Gongren Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the association of serum thioredoxin (Trx) and thioredoxin-interacting protein (TXNIP) with carotid atherosclerosis (CAS) in newly-diagnosed type 2 diabetic patients. **Methods** Totally 160 patients newly diagnosed as T2DM in the Department of Endocrinology of Tangshan Gongren Hospital were recruited and divided into two groups according to the result of carotid artery ultrasonography, i.e. T2DM with CAS group (CAS group, 65 cases) and T2DM without CAS group (NCAS group, 95 cases). During the same period, 140 healthy controls without T2DM from the Medical Examination Center were recruited. Data including age, sex, BMI, systolic

收稿日期: 2016-01-12

[通信作者] 房辉, E-mail: fanghui@medmail.com.cn

blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), fasting plasma glucose (FPG), insulin (FINS), glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL) and homocysteine (Hcy) were collected. The homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR) was calculated by $FPG (mmol/L) \times FINS (mIU/L) / 22.5$. Serum Trx and TXNIP were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and Trx activity was measured by insulin reduction assay. **Results** Compared with the normal controls, FPG, HbA1c, HOMA-IR, Trx and TXNIP levels in the T2DM patients increased, but Trx activity decreased (all $P < 0.05$). Compared with the NCAS group, the patients in the CAS group were older, with higher FPG, HbA1c, SBP, Trx and TXNIP levels and lower Trx activity (all $P < 0.05$). In the T2DM patients, Trx was positively correlated with HbA1c; TXNIP was positively correlated with HbA1c and HOMA-IR, but inversely correlated with Trx activity (all $P < 0.05$). In the T2DM patients, age, HbA1c, Trx, TXNIP and Trx activity were the influence factors of CAS. Age ($OR = 1.134, P = 0.032$), HbA1c ($OR = 1.275, P = 0.021$), Trx ($OR = 1.532, P = 0.015$) and TXNIP ($OR = 1.731, P = 0.005$) increased the incidence of CAS, but Trx activity ($OR = 0.507, P = 0.002$) was a protective factor for CAS. **Conclusions** Serum Trx, TXNIP and Trx activity are closely correlated with carotid atherosclerosis in newly-diagnosed type 2 diabetic patients, suggesting that Trx system may be involved in occurrence and development of carotid atherosclerosis of these patients.

Keywords: newly-diagnosed type 2 diabetes; thioredoxin; thioredoxin-interacting protein; thioredoxin activity; carotid atherosclerosis

2 型糖尿病 (type 2 diabetes, T2DM) 是一种以血糖升高为特征的代谢性疾病, 近年来随着生活水平提高, T2DM 的发病率也在逐渐上升。长期的高血糖状态可以使 T2DM 患者可出现心、脑、肾、视网膜以及血管等组织器官的慢性并发症。动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是 T2DM 所致的血管并发症之一, 研究表明 T2DM 患者发生 AS 的风险是非糖尿病人群的 2~4 倍^[1], 是糖尿病患者致死、致残的主要原因之一^[2]。其中颈动脉粥样硬化 (carotid atherosclerosis, CAS) 作为全身动脉硬化的表现之一, 其位置表浅且易于通过超声检测, 因此成为早期评价全身动脉硬化的一个指标^[3]。目前 T2DM 合并 CAS 的机制尚不明确, 与多种因素相关。硫氧还蛋白 (Thioredoxin, Trx) 系统是一个调节细胞氧化还原状态和细胞增殖生存的氧化还原系统, 参与了机体的氧化应激过程^[4]。考虑到氧化应激在糖尿病血管并发症发病机制中的重要作用, 因此本研究选择将硫氧还蛋白系统作为切入点, 以探讨系统内 Trx、硫氧还蛋白相互作用蛋白 (thioredoxin-interacting protein, TXNIP) 及 Trx 活性与新诊断 T2DM 患者 CAS 的相关性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 2 月 -2015 年 11 月在河北省唐山市工人医院内分泌科就诊的新诊断 T2DM 患者 160 例, 均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。同时从医院健康体检中心选取非糖尿病健康人群 140 例

作为正常对照组。所有入组对象均排除以下情况: ①急、慢性感染性疾病; ②糖尿病急、慢性并发症; ③类风湿 / 痛风等自身免疫性疾病; ④甲状腺及甲状旁腺疾病或者其他与内分泌相关的疾病; ⑤癌症、肝病、肾病、视网膜病、中重度高血压、冠心病、脑卒中; ⑥正在服用炎症抑制剂、降糖药、降脂药、降压药以及维生素 C、E 等抗氧化剂。

1.2 研究方法

1.2.1 一般临床资料收集 记录患者的人口学资料, 包括年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)。收集其临床检验结果, 包括空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL)、同型半胱氨酸 (Homocysteine, Hcy), 根据 $[\text{空腹血糖} (mmol/L) \times \text{空腹胰岛素} (mIU/L) \div 22.5]$ 计算胰岛素抵抗指数 (homeostasis model of assessment for insulin resistance index, HOMA-IR)。

1.2.2 血清 Trx、TXNIP 含量及 Trx 活性检测 患者于晨起 6~7 时抽取空腹静脉血 6 ml, 室温放置 30 min 后 3 000 r/s 离心 15 min, 收集上清液放入 -80℃ 冰箱中待用。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 Trx、TXNIP 含量 (试剂盒购自台湾 Abnova 公司)。采用胰岛素还原法检测血清 Trx 活性 (原理

是检测 Trx 对胰岛素 A、B 链之间二硫键的还原作用),将血清与胰岛素(美国 Sigma 公司)、硫氧还蛋白还原酶(thioredoxin reductase,TR)(美国 Sigma 公司)、NADPH(美国 Sigma 公司)一起孵育,酶标仪检测 412 nm 处的光密度(optical density, OD)值,Trx 活性=TR(+)管 OD 值-TR(-)管 OD 值。

1.2.3 颈动脉超声检查 采用多功能彩色多普勒超声诊断仪检测双侧颈动脉内膜厚度。患者去枕平卧位,头后仰并偏向对侧,充分暴露其颈部,探头自颈动脉起始部逐节段探测两侧颈总动脉、颈动脉分叉部及颈内动脉,测量颈动脉内膜—中层厚度(IMT),以 IMT<0.9 mm 诊断颈动脉正常,IMT≥0.9 mm 诊断 CAS。

1.2.4 分组 将所有研究对象分为 T2DM 组和正常组;此外,根据颈动脉超声检查结果将 T2DM 组按照是否合并 CAS 分为两个亚组:T2DM 伴 CAS 组(CAS 组)65 例和 T2DM 不伴 CAS 组(NCAS 组)95 例。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理。正态数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态数据用中位数(四分位数间距)[M(Q25, Q75)]表示。两组间计量资料比较采用 t 检验或秩和检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。单因素相关分析采用 Pearson 或 Spearman 分析,多因素相关性分析采用多元线性逐步回归,危险因素筛查采用非条件一般 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 组和正常组人口学资料和临床检验指标比较

与正常人比较,T2DM 患者 FPG、HbA1c、HOMA-IR、Trx、TXNIP 水平较高,Trx 活性下降(均

$P<0.05$)。两组年龄、性别、BMI、SBP、DBP、TC、TG、HDL、LDL、Hcy 差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

2.2 T2DM 患者 CAS 组与 NCAS 组人口学资料和临床检验指标比较

与 NCAS 组比较,CAS 组患者年龄较大,FPG、HbA1c、SBP、Trx、TXNIP 水平较高,Trx 活性下降(均 $P<0.05$)。两组性别、BMI、DBP、HOMA-IR、TC、TG、HDL、LDL、Hcy 差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 2。

2.3 T2DM 患者 Trx、TXNIP 含量及 Trx 活性与一般资料的相关性

单因素相关性分析发现,在 T2DM 患者中,Trx 与 HbA1c ($r=0.363, P=0.007$)、FPG ($r=0.272, P=0.032$)呈正相关,TXNIP 与 HbA1c ($r=0.525, P=0.010$)、HOMA-IR ($r=0.193, P=0.022$)呈正相关,Trx 活性与 TXNIP ($r=-0.614, P=0.005$)呈负相关。经多元线性逐步回归分析校正年龄、性别、BMI、SBP、DBP、FPG、HbA1c、HOMA-IR、TC、TG、HDL、LDL、Hcy、Trx、TXNIP、Trx 活性的影响后,Trx 与 HbA1c ($b=2.141, P=0.000$)呈正相关,与 FPG 的相关性消失;TXNIP 与 HbA1c ($b=2.513, P=0.001$)、HOMA-IR ($b=1.472, P=0.025$)呈正相关;Trx 活性与 TXNIP 呈负相关 ($b=-1.718, P=0.014$)。见表 3。

2.4 T2DM 患者颈动脉硬化危险因素 Logistic 回归分析

在 T2DM 患者中,以是否合并 CAS 为因变量,以年龄、性别、BMI、SBP、DBP、FPG、HbA1c、HOMA-IR、TC、TG、HDL、LDL、Hcy、Trx、TXNIP、Trx 活性为自变量,经 Logistic 回归分析发现,T2DM 患者年龄、HbA1c、Trx、TXNIP 及 Trx 活性为 CAS 发生的影响因素,其中年龄 ($OR=1.134, P=0.032$)、

表 1 T2DM 组和正常组人口学资料和临床检验指标比较结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄/岁	男/女/例	BMI/(kg/m ²)	SBP/mmHg	DBP/mmHg	FPG/(mmol/L)	HbA1c/%	HOMA-IR
T2DM 组	160	51.81±13.72	86/74	23.17±3.85	124.84±19.25	79.52±11.68	8.27±1.14	7.93±1.02	3.37±1.07
正常组	140	50.64±12.35	79/61	22.82±3.57	119.71±15.88	77.19±12.33	4.93±0.62	5.32±0.57	1.75±0.42
$t/Z/\chi^2$ 值		0.702	0.216	1.115	1.932	1.533	8.547	7.835	0.613
P 值		0.483	0.642	0.362	0.063	0.127	0.000	0.000	0.000
组别	例数	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL/(mmol/L)	LDL/(mmol/L)	Hcy/(μmol/L)	Trx/(ng/mL)	TXNIP/(pg/mL)	Trx 活性
T2DM 组	160	4.22±0.71	1.51(1.16,1.97)	1.09±0.31	2.60±0.51	8.93±1.93	1.54±0.37	70.72±18.35	0.85±0.13
正常组	140	4.14±0.65	1.45(1.05,1.88)	1.12±0.22	2.53±0.62	8.52±2.26	1.13±0.21	53.17±16.27	1.08±0.11
$t/Z/\chi^2$ 值		0.713	1.803	1.912	1.713	1.064	4.332	5.718	0.332
P 值		0.318	0.079	0.068	0.091	0.283	0.000	0.000	0.001

HbA1c ($\hat{OR}=1.275, P=0.021$)、Trx ($\hat{OR}=1.532, P=0.015$)、TXNIP($\hat{OR}=1.731, P=0.005$)为 CAS 发生的

危险因素,而 Trx 活性($\hat{OR}=0.507, P=0.002$)为 CAS 发生的保护因素。见表 4。

表 2 T2DM 患者 CAS 组和 NCAS 组人口学资料和临床检验指标比较结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 / 岁	男 / 女	BMI/(kg/m ²)	SBP/mmHg	DBP/mmHg	FPG/mmol/L	HbA1c/%	HOMA-IR
CAS 组	65	53.83 ± 11.71	39/26	23.35 ± 3.91	127.64 ± 17.23	79.74 ± 11.23	9.23 ± 1.56	9.13 ± 1.14	3.85 ± 1.13
NCAS 组	95	50.35 ± 12.47	47/48	22.98 ± 3.36	121.21 ± 14.38	79.05 ± 12.47	7.15 ± 0.41	6.82 ± 0.77	3.01 ± 0.61
t/Z/χ ² 值		2.339	1.720	0.997	2.235	0.492	2.358	2.629	0.518
P 值		0.026	0.190	0.314	0.034	0.618	0.024	0.010	0.057

组别	例数	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL/(mmol/L)	LDL/(mmol/L)	Hcy/(μmol/L)	Trx/(ng/mL)	TXNIP/(pg/mL)	Trx 活性
CAS 组	65	4.28 ± 0.63	1.53(1.23,1.91)	1.08 ± 0.26	2.61 ± 0.62	8.94 ± 2.03	1.67 ± 0.42	73.85 ± 19.32	0.77 ± 0.21
NCAS 组	95	4.17 ± 0.54	1.49(1.01,1.88)	1.09 ± 0.19	2.60 ± 0.71	8.93 ± 2.96	1.24 ± 0.28	65.18 ± 14.29	0.94 ± 0.18
t/Z/χ ² 值		1.035	0.653	1.275	0.487	0.311	2.615	2.725	2.817
P 值		0.302	0.512	0.214	0.619	0.731	0.011	0.008	0.006

表 3 Trx、TXNIP 含量及 Trx 活性与 T2DM 患者一般资料的相关性

因素		<i>r</i>	<i>P</i> 值	多元逐步回归		
				<i>b</i>	<i>b'</i>	<i>P</i> 值
Trx	HbA1c	0.363	0.007	2.141	0.951	0.000
	FPG	0.272	0.032	—	—	—
TXNIP	HbA1c	0.525	0.010	2.513	1.017	0.001
	HOMA-IR	0.193	0.022	1.472	0.429	0.025
Trx 活性	Txnip	-0.614	0.005	-1.718	0.311	0.014

表 4 T2DM 患者 CAS 危险因素的 Logistic 回归分析

危险因素	b	b'	Wald χ ²	OR	P 值	95%CI	
						下限	上限
年龄	0.126	0.052	5.871	1.134	0.032	1.021	1.493
HbA1c	0.243	0.109	4.970	1.275	0.021	1.058	1.480
Trx	0.427	0.136	9.858	1.532	0.015	1.216	1.889
TXNIP	0.549	0.211	6.770	1.731	0.005	1.329	2.164
Trx 活性	-0.679	0.274	6.141	0.507	0.002	0.218	0.773

3 讨论

糖尿病患者常常合并多种心脑血管疾病的危险因素,是心脑血管疾病的高发人群。正如前言中所述,CAS 不仅可以反映全身 AS 病变的情况,而且可以作为独立危险因素来预测糖尿病患者心脑血管疾病的发生风险^[5]。早前 UKPDS^[6]研究报告指出部分新诊断的 T2DM 患者中已经出现不同程度的大血管并发症,而 MOSTAZA^[7] 等人的研究也发现新诊断 T2DM 患者中 CAS 的发病率高达 64.2%。因此明确 CAS 发病危险因素,寻找可能的治疗靶点,对于 T2DM 心脑血管疾病的预防至关重要。

Trx 是一种广泛存在于原核、真核生物细胞中的小分子蛋白,它与 Trx 还原酶、NADPH 共同构成了机体最重要的抗氧化应激系统,参与了细胞的氧化增殖、凋亡、基因表达以及机体的糖脂代谢、神经发育等过程^[8]。研究发现^[9]当机体存在氧化应激时,Trx 从细胞中释放出来,血清或者血浆中 Trx 升高,是氧化应激的标志。本研究结果显示 T2DM 患者较正常人血清 Trx 水平增高,提示患者机体表现为氧化应激状态。糖尿病患者 AS 的发生与血糖、血脂升高以及高血压等有关,内皮细胞的炎症、凋亡以及黏附分子的表达均是 AS 的起始因素。作为机体内的还原系统,Trx 可以通过与过氧化物还原酶的交互作用共同清除活性氧 (reactive oxygen species, ROS),抑制 ROS 介导的细胞凋亡^[10];Trx 对于各种还原酶系统都有显著地调节作用,例如 Trx 可以上调超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase,SOD)的 mRNA^[11],间接活化 SOD,从而抵抗体内的氧化应激。除了抗氧化的作用外,Trx 可以调节一些凋亡转录因子与 DNA 结合的活性^[12],如 NF-κB、转录活化蛋白 1(transcription factor AP-1,AP-1);Trx 还能与凋亡信号激酶 1 (apoptosis signal-regulating kinase-1,ASK-1)结合,减少 JNK 和 P38MAK 通路的激活,从而抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α,TNF α)的诱导^[13]。本研究结果显示 T2DM 伴 CAS 较不伴 CAS 患者血清 Trx 水平升高,说明 T2DM 伴 CAS 患者体内存在更多的氧化应激,此外 Trx 的升高可能起到一种代偿性保护作用。虽然 T2DM 及 T2DM 伴 CAS 患者血清 Trx 水平升高,但是本研究显示两组人群 Trx 的活性均是降低的,并

且与 TXNIP 水平呈负相关。NISHIYAMA 等^[14]发现 TXNIP 可以与 Trx 结合,使 Trx 还原活性明显降低,而 T2DM 患者血清 TXNIP 水平明显升高,因此 T2DM 患者血清 Trx 活性降低可能是 TXNIP 过表达所致。

TXNIP 称为维生素 D3 上调蛋白(vitamin D-upregulated protein 1,VDU P-1),最早在 1,25-二羟维生素 D3 处理的 HL-6 细胞中发现。它可以与 Trx 结合来抑制其表达和活性,故又称为硫氧还蛋白结合蛋白^[14]。研究表明高糖可以通过与 TXNIP 基因启动子上的碳水化合物应答元件(carbohydrate response element,ChRE)结合来上调 TXNIP 的表达,此外低氧、氧化应激也可以促进其表达增加^[15]。T2DM 本身表现为血糖升高,且伴有高糖刺激产生的一系列氧化应激,因此有研究发现糖尿病动物模型^[16]及患者^[17]TXNIP 水平均升高,而本研究也得出了同样的结论。近来,一些证据表明糖尿病肾病^[18]、视网膜病变^[19]可能与 TXNIP 表达的上调密切相关,本研究结果显示 T2DM 伴 CAS 患者较不伴 CAS 患者血清 TXNIP 水平明显升高,并且 TXNIP 是 CAS 发生的危险因素,提示 TXNIP 可能参与了 T2DM 血管病变的发生,但是其确切的机制仍不明确。研究表明 TXNIP 表达上调与内皮细胞功能障碍密切相关^[20-21],不稳定的血流可以作用于内皮细胞,引起 TXNIP 表达上调,通过 TXNIP/Trx/ASK1 通路引起内皮细胞炎症以及细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecular,ICAM)和血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule,VACM)的增加,而沉默 TXNIP 基因可以抑制 TNF α 介导的 ICAM 和 VACM 表达的升高^[20];TXNIP 还可以作为转录抑制子抑制内皮细胞抗炎因子 KLF2 的表达^[22]。此外,有证据表明 TXNIP 过表达可以直接导致糖尿病性血管新生功能障碍,研究^[23]发现沉默 TXNIP 基因可以改善高糖诱导的内皮细胞迁移障碍和血管形成受损,恢复血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的产生及其促进血管新生的能力,并且阻止高糖引起的内皮细胞一氧化氮水平的下降和 eNOS 的解耦联作用^[24]。由此可见,TXNIP 在血管性病变的进程中扮演着重要角色。

综上所述,血清 Trx、TXNIP、Trx 活性在新诊断 T2DM 患者 CAS 的发生及发展过程中可能起着重要的作用,这为 T2DM 患者血管并发症的预防和治疗提供了新的线索。由于本研究属于回顾性研究,样

本量有限,且参与 CAS 的因素较多,因此,对于上述 Trx 系统与 T2DM 合并 CAS 是否存在因果关系及是否可以通过干预 Trx 系统来抑制或者缓解 CAS 的发生还有待大样本前瞻性试验来进一步明确。

参 考 文 献:

- [1] DORMANDY J A, CHARBONNEL B, ECKLAND D J A, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study(PROspective pioglitAzone clinical trial in macroVascular events): a randomised controlled trial[J]. The Lancet, 2005, 366(9493): 1279-1289.
- [2] WACKERS F J, YOUNG L H, INZUCCHI S E, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study[J]. Diabetes care, 2004, 27(8): 1954-1961.
- [3] MANCINI G B J, DAHLÖF B, DíEZ J. Surrogate markers for cardiovascular disease structural markers [J]. Circulation, 2004, 109(25 suppl 1): IV-22-IV-30.
- [4] YOSHIHARA E, MASAKI S, MATSUO Y, et al. Thioredoxin/Txnip: redoxosome, as a redox switch for the pathogenesis of diseases[J]. Frontiers in immunology, 2013, 4(514): 5141-5149.
- [5] KIM C S, KIM H J, WON Y J, et al. Normative values of carotid artery intima-media thickness in healthy Korean adults and estimation of macrovascular diseases relative risk using this data in type 2 diabetes patients[J]. Diabetes research and clinical practice, 2006, 72(2): 183-189.
- [6] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)[J]. The Lancet, 1998, 352(9131): 837-853.
- [7] MOSTAZA J M, LAHOZ C, SALINERO-FORT M A, et al. Carotid atherosclerosis severity in relation to glycemic status: A cross-sectional population study[J]. Atherosclerosis, 2015, 242(2): 377-382.
- [8] BUTLER L M, ZHOU X, XU W S, et al. The histone deacetylase inhibitor SAHA arrests cancer cell growth, up-regulates thioredoxin-binding protein-2, and down-regulates thioredoxin[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2002, 99(18): 11700-11705.
- [9] BURKE-GAFFNEY A, CALLISTER M E J, NAKAMURA H. Thioredoxin: friend or foe in human disease [J]. Trends in pharmacological sciences, 2005, 26(8): 398-404.
- [10] RHEE S G, CHAE H Z, KIM K. Peroxiredoxins: a historical overview and speculative preview of novel mechanisms and emerging concepts in cell signaling[J]. Free Radical Biology and Medicine, 2005, 38(12): 1543-1552.
- [11] DAS K C, LEWIS-MOLOCK Y, WHITE C W. Elevation of manganese superoxide dismutase gene expression by thioredoxin[J]. American journal of respiratory cell and molecular biology, 1997, 17(6): 713-726.

- [12] POWIS G, MUSTACICH D, COON A. The role of the redox protein thioredoxin in cell growth and cancer[J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2000, 29(3): 312-322.
- [13] MANOHARAN R, SEONG H A, HA H. Thioredoxin inhibits MPK38-induced ASK1, TGF- β , and p53 function in a phosphorylation-dependent manner [J]. *Free Radical Biology and Medicine*, 2013, 2013(63): 313-324.
- [14] NISHIYAMA A, MATSUI M, IWATA S, et al. Identification of thioredoxin-binding protein-2/vitamin D3 up-regulated protein 1 as a negative regulator of thioredoxin function and expression[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(31): 21645-21650.
- [15] CHONG C R, CHAN W P A, NGUYEN T H, et al. Thioredoxin-interacting protein: pathophysiology and emerging pharmacotherapeutics in cardiovascular disease and diabetes[J]. *Cardiovascular Drugs and Therapy*, 2014, 28(4): 347-360.
- [16] PARIKH H, CARLSSON E, CHUTKOW W A, et al. TXNIP regulates peripheral glucose metabolism in humans[J]. *PLoS Med*, 2007, 4(5): e158.
- [17] ZHAO Y, LI X, TANG S. Retrospective analysis of the relationship between elevated plasma levels of TXNIP and carotid intima-media thickness in subjects with impaired glucose tolerance and early Type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2015, 109(2): 372-377.
- [18] TAN C Y R, WEIER Q, ZHANG Y, et al. Thioredoxin-Interacting Protein: A Potential Therapeutic Target for Treatment of Progressive Fibrosis in Diabetic Nephropathy[J]. *Nephron*, 2015, 129(2): 109-127.
- [19] SINGH L P. Thioredoxin interacting protein (TXNIP) and pathogenesis of diabetic retinopathy [J]. *Journal of clinical & experimental ophthalmology*, 2013, 2013(4): 1-29.
- [20] YAMAWAKI H, PAN S, LEE R T, et al. Fluid shear stress inhibits vascular inflammation by decreasing thioredoxin-interacting protein in endothelial cells[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(3): 733-738.
- [21] WONGEAKIN N, BHATTARAKOSOL P, PATUMRAJ S. Molecular mechanisms of curcumin on diabetes-induced endothelial dysfunctions: TXNIP, ICAM-1, and NOX2 expressions[J]. *Bio Med Research International*, 2014, 2014(2014): 1-10.
- [22] WANG X Q, NIGRO P, FUJIWARA K, et al. Thioredoxin interacting protein promotes endothelial cell inflammation in response to disturbed flow by increasing leukocyte adhesion and repressing Kruppel-like factor 2[J]. *Circulation research*, 2012, 110(4): 560-568.
- [23] DUNN L L, SIMPSON P J L, PROSSER H C, et al. A critical role for thioredoxin-interacting protein in diabetes-related impairment of angiogenesis[J]. *Diabetes*, 2014, 63(2): 675-687.
- [24] NG M K C, WU J, CHANG E, et al. A central role for nicotinic cholinergic regulation of growth factor - induced endothelial cell migration[J]. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2007, 27(1): 106-112.

(张蕾 编辑)