

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.23.020

新诊断 2 型糖尿病患者血清 Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF 水平与糖脂代谢和胰岛素抵抗的关系研究*

刘书苑 张 岩 马 红 吴豪杰 刘晶晶

(厦门大学附属中山医院内分泌科 福建 厦门 361004)

摘要 目的:探讨新诊断 2 型糖尿病患者血清缝隙连接蛋白-1(Pannexin-1)、爱帕琳肽(Apelin)、视黄醇结合蛋白 4(RBP4)、血管内皮生长因子(VEGF)水平与糖脂代谢和胰岛素抵抗的关系。**方法:**选择 2018 年 2 月至 2020 年 2 月我院诊治的 120 例新诊断 2 型糖尿病患者作为糖尿病组,选择同期在我院进行体检的 120 例健康者作为对照组。检测所有受试者甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)水平、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF 水平,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛素敏感性指数(ISI)和胰岛 β 细胞功能指数(HOMA- β)。分析 Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF 水平与糖脂代谢和胰岛素抵抗相关指标的关系,分析影响上述指标表达的相关因素。**结果:**与对照组相比,糖尿病组体质量指数(BMI)、TG、TC、FPG、FINS、Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF 水平,HOMA-IR 明显升高($P<0.05$),ISI 和 HOMA- β 明显下降($P<0.05$)。新诊断 2 型糖尿病患者血清 Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF 水平与 ISI 和 HOMA- β 均呈负相关($P<0.05$),与 BMI、TG、TC、FPG、FINS、HOMA-IR 均呈正相关($P<0.05$)。TG 与 Pannexin-1 表达联系密切($\beta=0.006, P<0.05$),ISI 和 HOMA-IR 与 Apelin 表达联系密切($\beta=-6.673, 0.049, P<0.05$),FPG 和 TC 与 RBP4 表达联系密切($\beta=22.309, 0.506, P<0.05$),HOMA-IR 与 VEGF 表达联系密切($\beta=0.574, P<0.05$)。**结论:**新诊断 2 型糖尿病患者血清 Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF 水平异常升高,并参与新诊断 2 型糖尿病患者的糖脂代谢和胰岛素抵抗,在 2 型糖尿病的诊断和预防中有一定临床价值。

关键词:2 型糖尿病;缝隙连接蛋白-1;爱帕琳肽;视黄醇结合蛋白 4;血管内皮生长因子;糖脂代谢;胰岛素抵抗

中图分类号:R587.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)23-4492-05

Relationship Study of Serum Levels of Pannexin-1, Apelin, RBP4, and VEGF with Glucose and Lipid Metabolism and Insulin Resistance in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Patients*

LIU Shu-yuan, ZHANG Yan, MA Hong, WU Hao-jie, LIU Jing-jing

(Department of Endocrine, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen, Fujian, 361004, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum levels of Pannexin-1 (Pannexin-1), Apelin (Apelin), retinol binding protein (RBP4) and vascular endothelial growth factor (VEGF), glucose and lipid metabolism and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes patients. **Methods:** 120 newly diagnosed patients with type 2 diabetes diagnosed and treated in our hospital from February 2018 to February 2020 were selected as the diabetes group, and 120 healthy patients who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. The levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), aspartame aminotransferase (AST), aspartame aminotransferase (ALT), high-density lipoprotein (HDL) and low-density lipoprotein (LDL), fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), pannexin-1, Apelin, RBP4 and VEGF in all subjects were measured. Insulin resistance index (HOMA-IR), insulin sensitivity index (ISI), and islet insulin function index (HOMA- β) were calculated. The relationship between the levels of pannexin-1, Apelin, RBP4 and VEGF and the indicators related to glucose and lipid metabolism and insulin resistance were analyzed, and the significant factors affecting the expression of these indicators were analyzed. **Results:** Compared with the control group, the body mass index (BMI), TG, TC, FPG, FINS, Pannexin-1, Apelin, RBP4 and VEGF levels, HOMA-IR in the diabetes group were significantly increased ($P<0.05$), and the ISI and HOMA- β were significantly decreased ($P<0.05$). Serum Pannexin-1, Apelin, RBP4 and VEGF were negatively correlated with ISI and HOMA- β in newly diagnosed type 2 diabetes patients ($P<0.05$), and positively correlated with BMI, TG, TC, FPG, FINS and HOMA-IR ($P<0.05$). TG was closely correlated with the expression of Pannexin-1 ($\beta=0.006, P<0.05$), ISI and HOMA-IR were closely correlated with the expression of Apelin ($\beta=-6.673, 0.049; P<0.05$), FPG and TC were closely correlated with the expression of RBP4 ($\beta=22.309, 0.506; P<0.05$), and HOMA-IR was closely correlated with the expression of VEGF ($\beta=0.574, P<0.05$). **Conclusion:** Serum Pannexin-1, Apelin, RBP4 and VEGF levels are

* 基金项目:福建省卫计委医学创新项目(2015-CXB-38)

作者简介:刘书苑(1980-),女,硕士,主治医师,研究方向:糖尿病与甲状腺等疾病,E-mail: liusy0210@126.com

(收稿日期:2020-05-21 接受日期:2020-06-16)

abnormally elevated in patients with newly diagnosed type 2 diabetes, and they are involved in glucose and lipid metabolism and insulin resistance in patients with newly diagnosed type 2 diabetes, which have certain clinical value in the diagnosis and treatment of type 2 diabetes.

Key words: Type 2 diabetes; Pannexin-1; Apelin; Retinol binding protein 4; Vascular endothelial growth factor; Glucose and lipid metabolism; Insulin resistance

Chinese Library Classification(CLC): R587.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)23-4492-05

前言

糖尿病是临床上较为常见的代谢疾病之一,近年来其发病率和死亡率均逐年增长,并且有年轻化趋势,对人们的生命健康造成严重影响^[1]。其中2型糖尿病在糖尿病患者中占比约在90%以上,患者的预后较差并且往往伴随严重的糖脂代谢异常和胰岛素抵抗^[2]。已有研究报道显示糖脂代谢异常和胰岛素抵抗是2型糖尿病发生的主要危险因素,与糖尿病肾病、糖尿病足和糖尿病神经病变等并发症的发生联系密切^[3,4]。缝隙连接蛋白-1(Pannexin-1)是一种钠离子通道蛋白,主要分布于细胞膜上,负责细胞与细胞间隙之间的钠离子交换^[5]。已有研究报道显示 Pannexin-1 参与调节胰岛β细胞的自分泌过程,与机体的糖脂代谢联系密切^[6]。爱帕琳肽(Apelin)属于G蛋白偶联受体家族成员,参与激活G蛋白偶联受体信号通路^[7],已有研究报道显示 Apelin 参与脂肪细胞的脂质合成,进而调节糖脂代谢^[8]。视黄醇结合蛋白4(RBP4)是一种维生素A运载蛋白,属于脂肪细胞因子家族成员,参与调节脂质代谢和胰岛素抵抗^[9]。血管内皮生长因子(VEGF)能够促进血管生成和提高血管的通透性,在糖尿病肾病和糖尿病视网膜病变患者中其水平异常升高,提示其可能与糖尿病发生发展密切相关^[10,11]。目前临床中对2型糖尿病患者糖脂代谢和胰岛素抵抗的相关因素仍然缺乏了解,鉴于此,本研究通过探讨新诊断2型糖尿病患者血清中 Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF 水平与糖脂代谢和胰岛素抵抗的关系,旨在为临床2型糖尿病的诊断和预防提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2018年2月至2020年2月我院诊治的120例新诊断2型糖尿病患者为研究对象,并将其作为糖尿病组。纳入标准:(1)病程<1年;(2)符合中华医学会糖尿病学分会制定的2型糖尿病诊断标准^[12];(3)临床资料完整;(4)入院前6个月内未有降糖、降脂药物治疗。排除标准:(1)心肝肾等脏器功能严重损伤者;(2)存在全身感染性疾病者;(3)合并肿瘤者;(4)存在急性和慢性并发症者。同时选择同期在我院进行体检的120例健康者作为对照组。临床研究开展前均与所有受试者签署知情同意书,临床研究开展经过院伦理委员会审核。

1.2 方法

在患者入院后或健康者体检时采集空腹静脉血3 mL,室温静置30 min后3000 r/min离心25 min,离心半径12.5 cm,收集血清冻存于-80℃。采用全自动生化分析仪(德国黑尔曼科技有限公司,型号:AU7900)对甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、高密度脂蛋白(HDL)和

低密度脂蛋白(LDL)水平进行检测。采用罗康全整合型血糖检测仪[罗氏诊断产品(上海)有限公司]对空腹血糖(FPG)水平进行检测。采用酶联免疫吸附法检测空腹胰岛素(FINS)、Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF水平,FINS检测试剂盒(货号ab100631)、Pannexin-1检测试剂盒(货号ab222510)、Apelin检测试剂盒(货号ab181786)、RBP4检测试剂盒(货号108897)和VEGF检测试剂盒(货号222510)均购自美国Abcam科技有限公司。

1.3 观察指标

分别根据公式计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=FINS×FPG/22.5、胰岛素敏感性指数(ISI)=1/[log(FPG)+log(FINS)]和胰岛β细胞功能指数(HOMA-β)=20×FINS/(FPG-3.5)^[13]。比较对照组和糖尿病组的性别、年龄、AST、ALT、HDL、LDL、体质量指数(BMI)、TG、TC、FPG、FINS、HOMA-IR、ISI、HOMA-β、Pannexin-1、Apelin、RBP4和VEGF。

1.4 统计学分析

采用SPSS20.0统计学软件对研究数据进行分析。平均年龄、Pannexin-1水平和Apelin水平等计量资料采用平均值±标准差的方式来表示,采用独立样本t检验。性别以绝对数及比来表示,通过χ²检验进行统计学分析,采用多元线性逐步回归分析影响Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF表达的相关因素,采用Spearman相关性分析Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF水平与糖脂代谢和胰岛素抵抗相关指标的关系,P<0.05则表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的各项临床资料比较

对照组和糖尿病组的性别、年龄、AST、ALT、HDL和LDL比较,组间差异无统计学意义(P>0.05)。糖尿病组的BMI、TG、TC、FPG、FINS、HOMA-IR、Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF水平明显高于对照组,而ISI和HOMA-β明显低于对照组,组间差异具有统计学意义(P<0.05)。见表1。

2.2 血清 Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF 水平与糖脂代谢和胰岛素抵抗相关指标的关系

血清 Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF 水平均与 BMI、TG、TC、FPG、FINS、HOMA-IR 呈正相关(P<0.05),而均与 ISI 和 HOMA-β 呈负相关(P<0.05)。见表2。

2.3 多元线性逐步回归分析

分别以血清 Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF 为因变量,其它因素为自变量行多元线性逐步回归分析,结果显示影响 Pannexin-1 表达的显著因素为 TG(P<0.05),影响 Apelin 表达的显著因素为 ISI 和 HOMA-IR(P<0.05),影响 RBP4 表达的显著因

表 1 两组的各项临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

Clinical data	Control group(n=120)	Diabetes group(n=120)	χ^2/t	<i>P</i>
Gender(male/female)	79/41	73/47	0.076	0.782
Age(years)	53.79±16.38	54.15±15.94	0.165	0.869
BMI(kg/m ²)	20.06±3.38	22.49±2.06	6.551	0.000
AST(U/L)	25.76±3.61	26.31±4.59	0.973	0.331
ALT(U/L)	27.81±5.46	28.64±5.22	1.150	0.251
HDL(mmol/L)	1.39±0.42	1.35±0.45	0.677	0.499
LDL(mmol/L)	3.01±0.72	3.12±0.83	1.039	0.300
TG(mmol/L)	1.38±0.53	3.36±0.91	19.208	0.000
TC(mmol/L)	3.08±0.89	5.79±1.26	18.074	0.000
FPG(mmol/L)	5.28±0.92	10.97±2.73	19.915	0.000
FINS(mU/L)	10.73±4.81	28.09±11.85	13.733	0.000
HOMA-IR	2.52±0.79	13.70±5.73	19.351	0.000
ISI	0.57±0.13	0.40±0.09	11.416	0.000
HOMA-β	120.56±45.18	75.21±30.18	8.875	0.000
Pannexin-1(ng/mL)	5.79±0.83	11.39±2.08	25.290	0.000
Apelin(ng/mL)	10.02±2.41	19.87±4.07	21.286	0.000
RBP4(ng/mL)	11.47±2.04	15.68±2.37	13.967	0.000
VEGF(ng/mL)	13.32±5.71	33.49±8.85	19.742	0.000

表 2 血清 Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF 水平与糖脂代谢和胰岛素抵抗相关指标的关系

Table 2 The relationship between the levels of pannexin-1, Apelin, RBP4, VEGF and the related indexes of glycolipid metabolism and insulin resistance

Indexes	BMI	TG	TC	FPG	FINS	HOMA-IR	ISI	HOMA-β
Pannexin-1								
<i>r_s</i>	0.238	0.532	0.256	0.324	0.441	0.412	-0.308	-0.429
<i>P</i>	0.008	0.001	0.000	0.004	0.001	0.000	0.002	0.000
Apelin								
<i>r_s</i>	0.242	0.358	0.263	0.339	0.428	0.467	-0.498	-0.369
<i>P</i>	0.007	0.001	0.010	0.009	0.000	0.000	0.001	0.002
RBP4								
<i>r_s</i>	0.228	0.324	0.532	0.571	0.247	0.338	-0.483	-0.402
<i>P</i>	0.009	0.003	0.000	0.000	0.008	0.005	0.000	0.000
VEGF								
<i>r_s</i>	0.301	0.418	0.412	0.479	0.453	0.502	-0.478	-0.309
<i>P</i>	0.008	0.000	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.007

素为 FPG 和 TC ($P<0.05$), 影响 VEGF 表达的显著因素为 HOMA-IR($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

糖脂代谢异常和胰岛素抵抗不利于 2 型糖尿病患者的临床治疗, 对患者的生活质量和预后均会造成一定的不利影响^[14]。已有研究报道显示 2 型糖尿病患者糖脂代谢异常和胰岛素抵

抗的发生率可达 50%以上^[15], 探究 2 型糖尿病患者糖脂代谢异常和胰岛素抵抗的相关因素有助于 2 型糖尿病患者营养治疗方案的制定, 对于改善 2 型糖尿病患者预后和降低并发症的发生具有重要的临床意义。本研究发现新诊断 2 型糖尿病患者的 BMI、TG 和 TC 异常升高。分析其原因可能是由于 2 型糖尿病患者脂质代谢异常, 患者的血糖浓度较高, 机体通过糖异生作用将多余的糖类转化成脂质, 引起 TG 和 TC 两种脂

表 3 多元线性逐步回归分析

Table 3 Multiple linear stepwise regression analysis

Dependent variable	Independent variable	β	SE	β'	t	P	95%CI
Pannexin-1	TG	0.006	0.004	0.237	2.173	0.031	0.000~0.009
Apelin	ISI	-6.673	2.208	-0.551	-3.019	0.004	-11.283~2.308
	HOMA-IR	0.049	0.028	0.197	2.095	0.037	0.001~0.061
RBP4	FPG	22.309	4.347	0.519	6.583	0.000	18.073~5.018
	TC	0.506	0.099	0.495	5.399	0.000	0.281~0.668
VEGF	HOMA-IR	0.574	2.009	0.338	4.708	0.000	0.225~0.907

质分子水平异常升高。脂质分子过量积累形成脂肪,导致患者的 BMI 异常升高^[16,17]。同时,本研究表明新诊断 2 型糖尿病患者存在一定程度的胰岛素抵抗,并且胰岛 β 细胞功能发生障碍。分析其原因可能是由于胰岛 β 细胞是分泌胰岛素的主要细胞,胰岛 β 细胞功能障碍一方面会引起胰岛素的分泌减少,另一方面会引起合成的胰岛素敏感性下降,最终导致患者出现胰岛素抵抗^[18-20]。

进一步研究发现 Pannexin-1 与 TG 联系密切,分析其原因可能是由于 Pannexin-1 参与脂质代谢。Pannexin-1 能够调节脂肪基质细胞分化和脂肪积累^[21],TG 大量分布于脂肪细胞,新诊断 2 型糖尿病患者 Pannexin-1 水平升高会诱导脂肪基质细胞分化为脂肪细胞,从而大量合成 TG 并储存于细胞中,部分 TG 释放入血而导致患者 TG 水平升高^[22]。本研究结果表明 Apelin 表达与胰岛素抵抗之间联系密切。分析其原因可能是由于 Apelin 会降低胰岛素敏感性。Apelin 能够减少胰岛素原分子的正确折叠,导致胰岛素催化活性下降^[23]。同时,Apelin 能够抑制胰岛素与葡萄糖分子之间的结合,导致胰岛素敏感性下降^[24]。胰岛素具有降血糖的作用,其氨基端为催化亚基,能够催化葡萄糖水解。而羧基端为结合亚基,负责胰岛素与葡萄糖分子之间的结合。胰岛素的催化亚基无法正确折叠或者是胰岛素无法有效与葡萄糖分子结合均会导致胰岛素的敏感性下降,进而导致胰岛素抵抗的发生^[25]。本研究发现 FPG 和 TC 与 RBP4 表达密切相关,分析其原因可能是由于 RBP4 参与糖脂代谢。RBP4 能够与葡萄糖转运蛋白 4 结合^[26],由于葡萄糖转运蛋白 4 参与调节葡萄糖的胞内运输,通过其 β 亚基中的质子泵将葡萄糖运输至细胞内供细胞代谢使用。FPG 异常升高与 RBP4 表达形成正反馈调节机制,导致 RBP4 表达异常活化,进而将葡萄糖大量运输至胞内,因此胞内外的葡萄糖浓度均异常升高^[27]。RBP4 是一种脂质结合蛋白,参与脂质分子的运输^[28]。TC 是维生素 A、雌激素和胆汁酸等类固醇分子的前体分子。从食物中摄取的 TC 能够经由 RBP4 运输至细胞内,通过脂质合成代谢途径将 TC 转化成维生素 A、雌激素和胆汁酸等类固醇分子。新诊断 2 型糖尿病患者血清 RBP4 水平升高有利于将血液中多余的 TC 输送至胞内,减少 TC 对机体的伤害。进一步研究发现 HOMA-IR 与 VEGF 表达密切相关,分析其原因可能是由于其参与调节胰岛素信号通路。VEGF 能够与胰岛素样生长因子受体(insulin-like growth factor receptor, IGFR)结合并协同激活胰岛素信号通路^[29],胰岛素与肝脏细胞和肌肉细胞等组织细胞表

面的 IGFR 结合并激活胰岛素信号通路,进而促进组织细胞吸收葡萄糖并将其转化为肝糖原和肌糖原,同时促进葡萄糖降解,使得血糖水平下降。新诊断 2 型糖尿病患者血清 VEGF 水平异常升高会导致胰岛素信号通路的异常活化,组织细胞无法有效转化和降解葡萄糖,导致胰岛素抵抗的发生^[30]。

综上所述,新诊断 2 型糖尿病患者血清 Pannexin-1、Apelin、RBP4、VEGF 水平异常升高,并且参与调节新诊断 2 型糖尿病患者的糖脂代谢和胰岛素抵抗,在 2 型糖尿病的诊断和预防中具有一定临床价值。

参考文献(References)

- [1] 余珊,王波.糖尿病健康教育研究进展[J].昆明医科大学学报,2018,39(4): 130-134
- [2] Gopalan A, Mishra P, Alexceff SE, et al. Prevalence and predictors of delayed clinical diagnosis of Type 2 diabetes:a longitudinal cohort study[J]. Diabet Med, 2018, 35(12): 1655-1662
- [3] 陈攀,蒋春霞,雷艺.2 型糖尿病患者外周血突触融合蛋白 8 表达与慢性炎症、糖脂代谢的相关性[J].山东大学学报(医学版),2018,56(12): 26-32
- [4] Xu L, Li Y, Yin L, et al. miR-125a-5p ameliorates hepatic glycolipid metabolism disorder in type 2 diabetes mellitus through targeting of STAT3[J]. Theranostics, 2018, 8(20): 5593-5609
- [5] Harroche J, Urban-Maldonado M, Thi MM, et al. Mechanosensitive Vaginal Epithelial Adenosine Triphosphate Release and Pannexin 1 Channels in Healthy,in Type 1 Diabetic, and in Surgically Castrated Female Mice[J]. J Sex Med, 2020, 17(5): 870-880
- [6] Tozzi M, Larsen AT, Lange SC, et al. The P2X7 receptor and pannexin-1 are involved in glucose-induced autocrine regulation in β -cells[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 8926
- [7] Zhong JC, Zhang ZZ, Wang W, et al. Targeting the apelin pathway as a novel therapeutic approach for cardiovascular diseases [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2017, 1863(8): 1942-1950
- [8] Bertrand C, Pradère JP, Geoffre N, et al. Chronic apelin treatment improves hepatic lipid metabolism in obese and insulin-resistant mice by an indirect mechanism[J]. Endocrine, 2018, 60(1): 112-121
- [9] Li H, Cao G, Zhang N, et al. RBP4 regulates trophoblastic cell proliferation and invasion via the PI3K/AKT signaling pathway [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(3): 2873-2879
- [10] 李毅斌.抗 VEGF 时代糖尿病视网膜病变治疗的策略和发展方向[J].眼科,2019,28(4): 245-248
- [11] Krishnasamy S, Ravi V, Rajaraman B, et al. Role of VEGF165b/

- VEGFTOTAL ratio in gestational diabetes mellitus [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(9): 811-814
- [12] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344
- [13] 王炜, 叶山东, 钱立庭, 等. 新诊断 2 型糖尿病患者血清维生素 D 与胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(10): 16-20
- [14] 张桥, 黄雪梅, 李洁, 等. 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白水平与颈动脉内 - 中膜厚度的相关性[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(23): 4533-4536
- [15] Sacerdote A, Dave P, Lokshin V, et al. Type 2 Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Vitamin D [J]. *Curr Diab Rep*, 2019, 19(10): 101
- [16] Moustafa HAM, El Wakeel LM, Halawa MR, et al. Effect of Nigella Sativa oil versus metformin on glycemic control and biochemical parameters of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients[J]. *Endocrine*, 2019, 65(2): 286-294
- [17] Larsson SC, Scott RA, Traylor M, et al. Type 2 diabetes, glucose, insulin, BMI, and ischemic stroke subtypes: Mendelian randomization study[J]. *Neurology*, 2017, 89(5): 454-460
- [18] Ruijgrok C, Dekker JM, Beulens JW, et al. Size and shape of the associations of glucose, HbA1c, insulin and HOMA-IR with incident type 2 diabetes: the Hoorn Study[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 93-100
- [19] Weber KS, Simon MC, Strassburger K, et al. Habitual Fructose Intake Relates to Insulin Sensitivity and Fatty Liver Index in Recent-Onset Type 2 Diabetes Patients and Individuals without Diabetes[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): 774
- [20] Mezza T, Cinti F, Cefalo CMA, et al. β -Cell Fate in Human Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: A Perspective on Islet Plasticity[J]. *Diabetes*, 2019, 68(6): 1121-1129
- [21] Lee VR, Barr KJ, Kelly JJ, et al. Pannexin 1 regulates adipose stromal cell differentiation and fat accumulation [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 16166
- [22] Agrawal M, Yeo CR, Shabbir A, et al. Fat storage-inducing transmembrane protein 2 (FIT2) is less abundant in type 2 diabetes, and regulates triglyceride accumulation and insulin sensitivity in adipocytes[J]. *FASEB J*, 2019, 33(1): 430-440
- [23] Chen H, Liu C, Cheng C, et al. Effects of Apelin Peptides on Diabetic Complications[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2018, 19(2): 179-189
- [24] Gourdy P, Cazals L, Thalarnas C, et al. Apelin administration improves insulin sensitivity in overweight men during hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(1): 157-164
- [25] Chen W, Balland E, Cowley MA. Hypothalamic Insulin Resistance in Obesity: Effects on Glucose Homeostasis [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 104(4): 364-381
- [26] Majerczyk M, Olszanecka-Glinianowicz M, Puzianowska-Kuźnicka M, et al. Retinol-binding protein 4 (RBP4) as the causative factor and marker of vascular injury related to insulin resistance[J]. *Postepy Hig Med Dosw*, 2016, 70(0): 1267-1275
- [27] Du C, Kong F. A Prospective Study of Maternal Plasma Concentrations of Retinol-Binding Protein 4 and Risk of Gestational Diabetes Mellitus[J]. *Ann Nutr Metab*, 2019, 74(1): 1-8
- [28] Perduca M, Nicolis S, Mannucci B, et al. Human plasma retinol-binding protein (RBP4) is also a fatty acid-binding protein [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*, 2018, 1863(4): 458-466
- [29] Lai J, Chen F, Chen J, et al. Overexpression of decorin promoted angiogenesis in diabetic cardiomyopathy via IGF1R-AKT-VEGF signaling[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1364-1379
- [30] Zaki ME, Basha W, Yousef RN, et al. Serum Vascular Endothelial Growth Factor in Egyptian Obese Women with Insulin Resistance[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2019, 7(8): 1330-1334

(上接第 4421 页)

- [19] Hu L, Liu Y, Wang B, et al. MiR-539-5p negatively regulates migration of rMSCs induced by Bushen Huoxue decoction through targeting Wnt5a[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(7): 998-1006
- [20] 郑志轩. 补肾活血汤对自发性高血压大鼠多因素的影响[J]. *云南中医中药杂志*, 2017, 38(9): 68-70
- [21] Mitreka KA, Spałek AM, Nożyński J, et al. Cardiomyopathy development protection after myocardial infarction in rats: Successful competition for major dihydropyridines' common metabolite against captopril[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0179633
- [22] Gan Z, Huang D, Jiang J, et al. Captopril alleviates hypertension-induced renal damage, inflammation, and NF- κ B activation[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(11): e7338
- [23] 彭涛. 福辛普利对自发性高血压大鼠血压水平、炎症反应及血管重构的影响[J]. *中国心血管病研究*, 2018, 16(7): 663-666
- [24] 戈陈艳, 杜林哲, 张雪萌, 等. 厄贝沙坦氢氯噻嗪对高血压患者血管内皮功能、血流动力学及炎症反应的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(8): 841-844, 848
- [25] 刘成, 陈伟, 张俊仕, 等. 肥胖高血压患者血清炎症因子水平及其与血压的关系[J]. *广西医学*, 2019, 41(15): 1877-1878, 1887
- [26] 张德慧. 慢性炎症与肥胖型高血压关联机制的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(4): 869-873
- [27] 姜世平, 王颖. 阿托伐他汀钙联合硝苯地平缓释片治疗高血压的临床疗效及对 TNF- α , CRP, IL-4 和 IL-10 的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(4): 555-557
- [28] 高凌. 超敏 C 反应蛋白与高血压的相关性分析[J]. *微创医学*, 2019, 14(4): 537-538, 542
- [29] 蔡廷霞, 卢海德. 抗氧化维生素 C、E 对高血压病人血管内皮功能障碍的修复作用[J]. *医学美容美容*, 2020, 29(6): 90
- [30] 段周芳, 吴丹丹, 赵丹, 等. 高血压患者尿微量白蛋白、血清维生素 D 水平及血管内皮功能变化及与颈动脉粥样硬化的关系[J]. *中国实用医刊*, 2019, 46(22): 71-74