

转化生长因子- β 和镍纹样蛋白 与2型糖尿病大血管病变的相关性

姜艳^{1,2}, 岳月仪¹, 吴滨³, 鲁燕¹, 浦剑虹⁴

(1. 苏州大学附属第一医院 内分泌, 江苏 苏州, 215006;

2. 上海市浦东新区老年医院 内科, 上海, 201314;

3. 苏州工业园区星浦医院 内科, 江苏 苏州, 215127;

4. 苏州大学附属第一医院 健康管理中心, 江苏 苏州, 215006)

摘要:目的 探讨转化生长因子- β (TGF- β)和镍纹样蛋白(Metrnl)与2型糖尿病(T2DM)大血管病变的相关性。方法 选取T2DM患者106例,按颈动脉内中层厚度(CIMT)分为单纯T2DM组50例(CIMT \leq 1.0 mm)、T2DM合并大血管病变组56例(CIMT $>$ 1.0 mm),并随机选取同期体检的健康受试者52例为健康对照组。比较3组外周血清中的TGF- β 、Metrnl水平,分析各代谢指标与T2DM大血管病变的相关性。结果 T2DM合并大血管病变组TGF- β 、Metrnl水平低于单纯T2DM组和健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清TGF- β 与Metrnl水平呈正相关($P < 0.05$);收缩压、吸烟、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、HOMA-IR是T2DM大血管病变的危险因素,Metrnl、TGF- β 是T2DM大血管病变的保护因素($P < 0.05$);受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示,TGF- β 和Metrnl预测的曲线下面积(AUC)分别为0.757、0.846,TGF- β 联合Metrnl预测的AUC为0.901。结论 血清TGF- β 和Metrnl水平降低与T2DM大血管病变的发生相关,TGF- β 联合Metrnl检测对T2DM大血管病变的早期评估具有重要意义。

关键词: 转化生长因子- β ; 镍纹样蛋白; 2型糖尿病; 糖尿病大血管病变; 相关性

中图分类号: R 587.2; R 446.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2023)05-092-05 DOI: 10.7619/jcmp.20222865

Associations of transforming growth factor- β and meteorin-like protein with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus

JIANG Yan^{1,2}, YUE Yueyi¹, WU Bin³, LU Yan¹, PU Jianhong⁴

(1. Department of Endocrinology, the First Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215006;

2. Department of Internal Medicine, Shanghai Pudong New Area Geriatric Hospital, Shanghai, 201314;

3. Department of Internal Medicine, Suzhou Industrial Park Xingpu Hospital, Suzhou, Jiangsu, 215127;

4. Health Management Center, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215006)

Abstract: Objective To investigate the correlations of transforming growth factor- β (TGF- β) and meteorin-like protein (Metrnl) with macroangiopathy in type 2 diabetes mellitus. **Methods** A total of 106 patients with T2DM were divided into simple T2DM group ($n = 50$, CIMT \leq 1.0 mm), T2DM combined with macroangiopathy disease group ($n = 56$, CIMT $>$ 1.0 mm), and 52 healthy subjects who underwent physical examination at the same time were randomly selected as healthy control group. Metrnl and TGF- β levels in peripheral serum in three groups were compared. The correlations of metabolic indexes with T2DM macroangiopathy were compared between the three groups. **Results** The levels of TGF- β and Metrnl in the T2DM combined with macroangiopathy disease group were significantly lower than those in the T2DM simple group and healthy control group ($P < 0.05$); there was a positive correlation between TGF- β and Metrnl level ($P < 0.05$); systolic blood pressure, smoking, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and HOMA-IR were risk factors for T2DM macroangiopathy, while Metrnl and TGF- β were protective factors for T2DM macroangiopathy ($P < 0.05$);

收稿日期: 2022-09-14 修回日期: 2022-12-07

基金项目: 江苏省苏州市科技项目(SYS2020073); 江苏省干部保健课题(BJ2009-3101030410005003)

通信作者: 鲁燕, E-mail: Lucial1817@163.com; 浦剑虹, E-mail: pujianhong1970@sina.cn

receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the curve (AUC) predicted by TGF- β and Metrnl were 0.757 and 0.846, respectively, the AUC predicted by TGF- β combined with Metrnl was 0.901. **Conclusion** Serum TGF- β and decreased Metrnl levels are associated with the occurrence of T2DM macrovascular disease. Detection of TGF- β combined with Metrnl is of great significance for the early evaluation of T2DM macrovascular disease.

Key words: transforming growth factor- β ; meteorin-like protein; type 2 diabetes mellitus; macroangiopathy; correlation

糖尿病大血管病变是2型糖尿病(T2DM)患者致残、致死的主要原因,动脉粥样硬化(AS)是其主要的病理基础。TGF- β 是一种多效性细胞因子。研究^[1]表明,TGF- β 在动脉内皮损伤、动脉壁脂质聚集、炎性细胞浸润、血管平滑肌迁移和细胞外基质沉积等引起AS的关键步骤中发挥重要作用。但TGF- β 在糖尿病合并AS中的作用机制尚有争议。镍纹样蛋白(Metrnl)是一种新型的脂肪因子,参与糖脂代谢的调节及机体的慢性炎症过程^[2]。研究^[3]表明,Metrnl因子也可能与糖尿病并发症有着密切相关性。目前,国内关于T2DM患者外周血清中TGF- β 和Metrnl水平与糖尿病大血管病变相关性的研究较少。本研究评估T2DM患者外周血清中TGF- β 和Metrnl水平与糖尿病大血管病变之间的相关性,以期对糖尿病大血管病变早期预测提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年3月—2022年3月就诊于苏州大学附属第一医院内分泌科的T2DM患者106例,根据受试者是否合并大血管病变分为2组。单纯T2DM组50例,男34例,女16例;平均年龄(47.88 ± 14.46)岁;T2DM合并大血管病变组56例,男37例,女19例,平均年龄(52.52 ± 12.50)岁。同期选取健康体检人员52例作为健康对照组,男33例,女19例,平均年龄(46.79 ± 13.11)岁。本研究已获得苏州大学附属第一医院伦理委员会批准(批文号:2021伦研批第037号),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

一般资料:受试者清晨脱鞋、免冠,同一人测量受试者身高、体质量、腰围,精确度为0.01 m和0.10 kg,并计算体质量指数(BMI),BMI=体质量(kg)/身高的平方(m^2),休息0.5 h后平卧位测量右上肢血压,测量3次取其平均值。

生化指标检测:所有受试者在血液标本采集前均保持禁食状态8 h以上,于次日清晨空腹状态下,用抗凝真空管采集5 mL肘静脉血。采用OlympusAU2700全自动生化分析仪测定受试者血清中的空腹血糖(FBG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血清尿酸(UA)水平。使用血红蛋白检测仪测定糖化血红蛋白(HbA1c)。采用干式免疫荧光法测定C反应蛋白(CRP)。采用化学发光免疫夹心法测定血清C肽(C-P)和空腹胰岛素(FINS)水平。

血清中TGF- β 和Metrnl因子测定:另留1份血样,2 h内以3 000转/min($r=10$ cm)离心10 min,分离血清,储存于 -80 °C冰箱保存待检测。使用ELISA试剂盒(购于上海联迈生物工程有限公司)测定血清TGF- β 和Metrnl水平。

颈动脉内中膜厚度(CIMT)测量:使用Philips公司生产的HP5500型彩色超声诊断仪,固定一位专科人员对受试者CIMT进行测量。CIMT >1.0 mm,即认定受试者存在大血管病变。

1.3 统计学分析

采用SPSS 25.0统计学软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料比较采用卡方检验。采用皮尔逊相关分析法分析各变量相关性。采用逐步法进行多因素二元Logistic回归分析,纳入标准0.05,排除标准0.10。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价各指标对糖尿病大血管病变的预估价值。统计检验为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组一般资料比较

3组年龄、性别、舒张压、身高、吸烟史比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。3组在收缩压、体质量、BMI、腰围、臀围、糖尿病病程方面进行比较,差异有统计学意义($P<0.05$);T2DM合并大

血管病变组的收缩压、体质量、BMI、腰围、臀围、糖尿病病程均高于或大于或长于单纯 T2DM 组和

健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 3 组研究对象一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$) [$n(\%)$]

一般资料	单纯 T2DM 组 ($n = 50$)	T2DM 合并大血管病变组 ($n = 56$)	健康对照组 ($n = 52$)
年龄/岁	47.88 ± 14.46	52.52 ± 12.50	46.79 ± 13.11
性别			
男	34(68.00)	37(66.07)	33(63.46)
女	16(32.00)	19(33.93)	19(36.54)
收缩压/mmHg	125.42 ± 7.17*	130.48 ± 8.82*#	120.64 ± 8.01
舒张压/mmHg	71.62 ± 6.62	70.55 ± 5.95	70.54 ± 7.22
身高/cm	167.13 ± 7.57	165.79 ± 8.28	167.77 ± 9.90
体质量/kg	68.16 ± 11.62	70.67 ± 12.51*#	64.43 ± 12.60
体质量指数/(kg/m ²)	24.28 ± 3.05*	25.63 ± 3.56*#	22.73 ± 2.94
腰围/cm	89.9 ± 9.07*	91.72 ± 8.48*#	80.65 ± 19.11
臀围/cm	96.76 ± 6.81*	97.62 ± 5.83*#	92.69 ± 6.13
腰臀比	0.93 ± 0.07	0.94 ± 0.06	0.88 ± 0.22
病程/年	4.94 ± 2.19*	7.95 ± 2.73*#	—
吸烟	16(32.00)	28(50.00)	16(30.77)

与健康对照组比较, * $P < 0.05$; 与单纯 T2DM 组比较, # $P < 0.05$ 。

2.2 3 组生化指标比较

与健康对照组相比, 单纯 T2DM 组的 FBG、HbA1c、TG、LDL-C、HOMA-IR 升高, HDL-C、MetrnI、TGF- β 降低, 差异有统计学意义 ($P <$

0.05); 与单纯 T2DM 组相比, T2DM 合并大血管病变组的 LDL-C、HOMA-IR 升高, TG、HbA1c、FBG、MetrnI、TGF- β 降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 3 组生化指标比较 [$M(P_{25}, P_{75})$] ($\bar{x} \pm s$)

指标	单纯 T2DM 组 ($n = 50$)	T2DM 合并大血管病变组 ($n = 56$)	健康对照组 ($n = 52$)
FBG/(mmol/L)	7.48(6.23, 9.33)*	7.17(6.35, 10.02)*#	4.66(4.43, 4.99)
CRP/(mg/dL)	1.66(0.78, 2.64)	1.34(0.63, 2.85)	1.60(1.20, 2.15)
HbA1c/%	9.95(8.88, 11.28)*	9.90(8.88, 11.90)*#	5.60(5.50, 5.80)
TG/(mmol/L)	1.57(1.17, 2.75)*	1.33(0.97, 2.01)*#	1.25(0.92, 1.65)
TC/(mmol/L)	5.11 ± 1.02	4.76 ± 1.08	5.02 ± 1.08
HDL-C/(mmol/L)	0.92(0.81, 1.11)*	0.97(0.81, 1.16)*	1.29(1.03, 1.51)
LDL-C/(mmol/L)	2.97(2.42, 3.52)*	3.40(2.92, 3.84)*#	2.54(1.98, 3.26)
UA/(μ mol/L)	330.72 ± 88.18	335.75 ± 106.80	333.67 ± 92.15
FINS/(IU/mL)	8.95(5.90, 11.63)	11.65(8.88, 15.63)	6.5(4.93, 9.00)
HOMA-IR	2.71(1.86, 4.16)*	3.76(2.80, 5.93)*#	1.37(1.12, 1.89)
MetrnI/(pg/mL)	137.88(131.94, 143.53)*	130.68(126.89, 133.91)*#	142.69(135.13, 152.90)
TGF- β /(pg/mL)	131.83(120.60, 157.90)*	120.74(109.46, 134.13)*#	155.29(124.05, 274.47)

FBG: 空腹血糖; CRP: C 反应蛋白; HbA1c: 糖化血红蛋白; 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; UA: 血清尿酸; FINS: 空腹胰岛素; MetrnI: 镍纹样蛋白; TGF- β : 转化生长因子- β 。

与健康对照组比较, * $P < 0.05$; 与单纯 T2DM 组比较, # $P < 0.05$ 。

2.3 MetrnI 和 TGF- β 含量与一般临床资料和生化指标的相关性

MetrnI 含量与收缩压、BMI、病程、FBG、HbA1c、LDL-C、HOMA-IR、FINS 呈负相关, 与 HDL-C 呈正相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。TGF- β 含量与年龄、BMI、病程、FBG、HbA1c、LDL-C、HOMA-IR、FINS 呈负相关, 与性别、HDL-C 呈正相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 血清中 MetrnI 与 TGF- β 相关性分析

经 Spearman 相关分析, 发现血清中 MetrnI 与 TGF- β 的含量呈正相关 ($r = 0.300, P < 0.001$)。

2.5 T2DM 合并大血管病变多因素分析

以糖尿病大血管病变为因变量, 以年龄、糖尿病病程、吸烟史、收缩压、舒张压、BMI、FBG、HbA1c、TC、LDL-C、HDL-C、TG、HOMA-IR、MetrnI、TGF- β 为自变量, 采用逐步法进行多因素二元 Logistic 回归分析, 纳入标准 0.05, 排除标准 0.10,

表3 Metrn1和TGF-β含量与一般资料
和生化指标的相关性

变量	统计量	Metrn1	TGF-β
年龄/岁	<i>r</i>	-0.144	-0.197
	<i>P</i>	0.071	0.013
性别	<i>r</i>	-0.008	0.162
	<i>P</i>	0.919	0.042
收缩压/mmHg	<i>r</i>	-0.385	-0.106
	<i>P</i>	<0.001	0.184
舒张压/mmHg	<i>r</i>	-0.068	0.053
	<i>P</i>	0.394	0.505
身高/cm	<i>r</i>	0.111	0.081
	<i>P</i>	0.164	0.312
体质量/kg	<i>r</i>	-0.066	-0.080
	<i>P</i>	0.412	0.317
体质量指数/(kg/m ²)	<i>r</i>	-0.164	-0.187
	<i>P</i>	0.040	0.019
腰围/cm	<i>r</i>	-0.121	-0.106
	<i>P</i>	0.131	0.187
臀围/cm	<i>r</i>	-0.107	-0.117
	<i>P</i>	0.181	0.143
腰臀比	<i>r</i>	-0.046	0.019
	<i>P</i>	0.566	0.815
病程/年	<i>r</i>	-0.494	-0.442
	<i>P</i>	<0.001	<0.001
吸烟	<i>r</i>	-0.154	0.059
	<i>P</i>	0.053	0.459
FBG/(mmol/L)	<i>r</i>	-0.313	-0.256
	<i>P</i>	<0.001	0.001
CRP/(mg/dL)	<i>r</i>	0.050	0.004
	<i>P</i>	0.532	0.960
HbA1c/%	<i>r</i>	-0.402	-0.409
	<i>P</i>	<0.001	<0.001
TG/(mmol/L)	<i>r</i>	-0.009	0.136
	<i>P</i>	0.908	0.089
TC/(mmol/L)	<i>r</i>	0.087	0.041
	<i>P</i>	0.277	0.611
HDL-C/(mmol/L)	<i>r</i>	0.284	0.215
	<i>P</i>	<0.001	0.007
LDL-C/(mmol/L)	<i>r</i>	-0.187	-0.178
	<i>P</i>	0.018	0.026
UA/(μmol/L)	<i>r</i>	-0.025	0.068
	<i>P</i>	0.756	0.394
HOMA-IR	<i>r</i>	-0.292	-0.294
	<i>P</i>	<0.001	<0.001
FINS/(IU/mL)	<i>r</i>	-0.220	-0.211
	<i>P</i>	0.005	0.008

FBG: 空腹血糖; CRP: C反应蛋白; HbA1c:

糖化血红蛋白; 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; UA: 血清尿酸; FINS: 空腹胰岛素。

最终进入回归方程的自变量是收缩压、吸烟、LDL-C、HOMA-IR、Metrn1、TGF-β。分析结果显示,收缩压、吸烟、LDL-C、HOMA-IR是糖尿病大

血管病变的危险因素, Metrn1、TGF-β是大血管病变的保护性因素,见表4。

2.6 血清TGF-β和Metrn1对T2DM大血管病变的预测价值

采用ROC曲线分析TGF-β和Metrn1在预测糖尿病合并大血管病变的价值,结果显示,TGF-β预测的曲线下面积(AUC)为0.757, $P < 0.001$,最佳切点值为134.69 pg/mL; Metrn1预测的AUC为0.846, $P < 0.001$,最佳切点值为137.78 pg/mL; TGF-β联合Metrn1预测的AUC为0.901, $P < 0.001$ 。上述结果提示,TGF-β联合Metrn1预测糖尿病合并大血管病变具有较高的准确性,见图1。

3 讨论

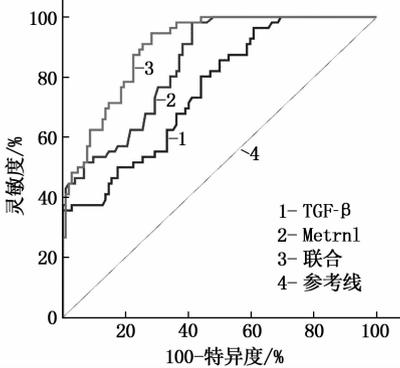
慢性低度炎症是公认的T2DM大血管病变发病机制之一^[4],多种免疫细胞及细胞因子参与炎症反应,促进了T2DM大血管病变的发生发展。颈动脉内膜是AS最早受累的部位,CIMT是临床上常用的判断糖尿病大血管病变的指标,也是AS的独立危险因素^[5]。临床上通过检测T2DM患者血清细胞因子水平,为其大血管并发症的早期诊断、预防、治疗及预后评价提供了新思路。

TGF-β是一种分泌性多功能细胞因子,在抑制炎症反应、调节免疫功能、细胞增殖分化以及细胞外基质合成等方面具有重要作用,绝大部分的正常细胞及肿瘤细胞都能分泌TGF-β。研究^[6]显示,TGF-β信号转导失调与糖尿病并发症有关,包括糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变和糖尿病认知障碍。研究^[7]证实,TGF-β与AS密切相关,TGF-β可通过抑制白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、干扰素-γ(IFN-γ)等细胞因子的表达及活性,促使中性粒细胞凋亡,且抑制血管平滑肌细胞的过度积累及泡沫细胞的形成、刺激细胞外基质合成及组织修复以稳定斑块,从而发挥抗炎、抗AS作用。本研究发现,T2DM合并大血管病变组的血清TGF-β水平显著低于单纯T2DM组和健康对照组,TGF-β可能是T2DM大血管病变的保护性因素。分析可能机制为TGF-β在对抗T2DM大血管病变的慢性炎症环境中逐渐损耗,导致血清TGF-β水平降低,而低TGF-β水平使其抗炎、稳定斑块的作用减弱^[8],进一步促进T2DM大血管病变的病理进展,从而形成恶性循环。

表 4 糖尿病合并大血管病变多因素 Logistic 回归分析

变量	偏回归系数	标准误	Wald	P	OR	95% CI	
						下限	上限
收缩压	0.096	0.040	5.892	0.015	1.101	1.019	1.190
吸烟	1.929	0.679	8.078	0.004	6.879	1.820	26.009
LDL-C	1.480	0.430	11.867	<0.001	4.395	1.893	10.204
HOMA-IR	0.410	0.130	9.972	0.002	1.507	1.168	1.945
Metnrl	-0.331	0.088	14.258	<0.001	0.719	0.605	0.853
TGF- β	-0.041	0.015	6.922	0.009	0.960	0.932	0.990

LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; Metnrl: 镍纹样蛋白; TGF- β : 转化生长因子- β 。

图 1 TGF- β 和 Metnrl 对糖尿病大血管病变的预测价值

Metnrl 是一种新型的脂肪因子,其主要由白色脂肪组织(WAT)和骨骼肌分泌。在小鼠中, Metnrl 可通过过氧化物酶增生激活物受体 γ (PPAR δ)或腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)途径减轻脂质诱导的炎症和胰岛素抵抗,对 T2DM 的发生发展起到保护作用^[9]。Metnrl 可促进 M2 巨噬细胞活化, M2 巨噬细胞可抑制炎症因子表达,抑制血管内皮细胞 AS 的进程,起到保护及稳定斑块的作用^[10]。本研究中, T2DM 患者血清 Metnrl 水平低于健康体检者,且 T2DM 合并大血管病变者降低显著,提示 T2DM 患者 Metnrl 水平降低与糖尿病大血管病变相关。CRP 为促炎因子,可加速 AS 的发展,本研究中 CRP 与 Metnrl 不相关,这可能是由样本量偏小或者其他混杂因素造成,未来需要大样本的研究来验证 CRP 与 Metnrl 的相关性。

本研究证实, TGF- β 和 Metnrl 均与糖尿病大血管病变相关,与 HDL-C 呈正相关,与 BMI、病程、FBG、HbA_{1c}、LDL-C、HOMA-IR、FINS 呈负相关。TGF- β 与 Metnrl 呈正相关。动物实验^[11]证明, TGF- β 信号通路表达增强,可促进 WAT 成脂基因表达,导致 T2DM 脂诱性胰岛素抵抗的形成和进展,推测 TGF- β 可诱导 WAT 关键基因表达

(比如特异基因 *Resistin* 和 *Serpina3*)而致 WAT 脂肪组织沉积, Metnrl 主要由 WAT 分泌,故当 TGF- β 表达增强, Metnrl 分泌水平增高,相反, TGF- β 表达降低, Metnrl 水平降低,两者共同参与 T2DM 大血管病变的发生发展过程。

本研究通过 ROC 曲线评估 TGF- β 及 Metnrl 水平对 T2DM 大血管病变的预测价值,结果显示, TGF- β 和 Metnrl 预测 T2DM 大血管病变的 AUC 分别为 0.757 和 0.846, 当两者血清水平分别低于 134.69 pg/mL 和 137.78 pg/mL 时, T2DM 大血管病变发生风险高。TGF- β 联合 Metnrl 预测 T2DM 大血管病变的 AUC 为 0.901, 灵敏度及特异度均高于单独检测,提示两者联合辅助诊断 T2DM 合并大血管病变的准确性优于单独使用。

综上所述,本研究发现血清 TGF- β 和 Metnrl 水平降低与 T2DM 大血管病变的发生相关, TGF- β 联合 Metnrl 对 T2DM 大血管病变的早期预测有重要意义。但本研究属于单中心病例分析研究,样本可能存在选择性偏倚,今后还需扩大样本量进一步研究。

参考文献

- [1] CHEN P Y, QIN L F, LI G X, et al. Endothelial TGF- β signalling drives vascular inflammation and atherosclerosis [J]. Nat Metab, 2019, 1(9): 912-926.
- [2] DADMANESH M, AGHAJANI H, FADAEI R, et al. Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines [J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0204180.
- [3] MIAO Z W, HU W J, LI Z Y, et al. Involvement of the secreted protein Metnrl in human diseases [J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(12): 1525-1530.
- [4] 杨婵, 杨婧妃, 谢子妍, 等. 免疫细胞在糖尿病大血管病变中的作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(3): 98-102.

的主要效应器分布在平滑肌,性兴奋时平滑肌松弛,海绵体窦充血,阴茎变硬而勃起。本研究结果显示,iPSC治疗组和iPSC-NT-3治疗组大鼠阴茎海绵体组织中*Desmin*、 α -SMA的mRNA及其蛋白表达水平均较模型对照组升高,并且iPSC-NT-3治疗组大鼠阴茎海绵体组织中*Desmin*、 α -SMA的mRNA及其蛋白表达水平均较iPSC治疗组升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),说明iPSC和iPSC-NT-3可显著提高DIED大鼠海绵体内Desmin和 α -SMA的表达,并且iPSC-NT-3作用优于iPSC。因此,iPSC-NT-3可能通过提高DIED大鼠海绵体内Desmin和 α -SMA的表达而促进海绵体平滑肌生成,从而发挥治疗作用。

综上所述,iPSC-NT-3可通过促进海绵体组织eNOS、血管内皮及平滑肌的生成而改善DIED大鼠的性功能和勃起功能,是一种潜在的治疗DIED的方法。

参考文献

[1] WEN Y, LIU G H, ZHANG Y, *et al.* MicroRNA-205 is associated with diabetes mellitus-induced erectile dysfunction via down-regulating the androgen receptor[J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(5): 3257-3270.

[2] DING F, SHAN C Y, LI H W, *et al.* Simvastatin alleviated diabetes mellitus-induced erectile dysfunction in rats by enhancing AMPK pathway-induced autophagy[J]. *Andrology*, 2020, 8(3): 780-792.

[3] 刘安全,代苗英,陈挺,等.复方玄驹胶囊联合十一酸睾酮治疗糖尿病性勃起功能障碍的疗效分析[J]. *中国性科学*, 2019, 28(2): 46-48.

[4] 刘贵华,张弛,谢云,等.尿源性干细胞治疗1型糖尿病性勃起功能障碍大鼠的实验研究[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(8): 626-632.

[5] LU J, XIN Z X, ZHANG Q, *et al.* Beneficial effect of PEDF-transfected ADSCs on erectile dysfunction in a streptozotocin-diabetic rat model[J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 366(3): 623-637.

[6] SONG J Y, SUN T T, TANG Z, *et al.* Exosomes derived from smooth muscle cells ameliorate diabetes-induced erectile dysfunction by inhibiting fibrosis and modulating the NO/cGMP pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(22): 13289-13302.

[7] 聂莉,李琰华,李俊伟.2型糖尿病伴勃起功能障碍的研究进展[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(33): 4267-4273.

[8] CASTELA Â, COSTA C. Molecular mechanisms associated with diabetic endothelial-erectile dysfunction[J]. *Nat Rev Urol*, 2016, 13(5): 266-274.

[9] 燕浩,肖冬冬,荣立夺,等.脂肪来源干细胞促进糖尿病ED勃起功能恢复的实验研究[J]. *中国男科学杂志*, 2019, 33(2): 24-28, 35.

[10] ZHOU F, HUI Y, XIN H, *et al.* Therapeutic effects of adipose-derived stem cells-based microtissues on erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Asian J Androl*, 2017, 19(1): 91-97.

[11] 白刚,张洪钿,赖军,等. NT-3-HUMSCs联合基因沉默SOCS3治疗SD大鼠脊髓损伤后的神经再生修复[J]. *昆明医科大学学报*, 2018, 39(3): 31-37.

[12] 卢元帅,徐宁,杨茂光,等.糖尿病性勃起功能障碍发病机制研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(8): 1476-1478.

[13] 胡睿,张威,欧宁静,等.胰岛素治疗对糖尿病大鼠阴茎组织中miR-126、VEGF、eNOS表达的影响[J]. *天津医科大学学报*, 2020, 26(5): 422-428.

[14] PANNIER D, PHILIPPIN-LAURIDANT G, BARANZELLI M C, *et al.* High expression levels of egl7 correlate with low endothelial cell activation in peritumoral vessels of human breast cancer[J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(2): 1422-1428.

[15] 提运荣,肖冬冬,卢慕峻.细胞因子治疗勃起功能障碍的研究进展[J]. *中华男科学杂志*, 2019, 25(7): 660-663.

(本文编辑:梁琥)

(上接第96面)

[5] ELAMRAGY A, YAKOUB S, ABDELGHANY M, *et al.* Coronary tortuosity relation with carotid intima-media thickness, coronary artery disease risk factors, and diastolic dysfunction: is it a marker of early atherosclerosis? [J]. *Egypt Heart J*, 2021, 73(1): 34.

[6] 顾静璇,吴晓,张婷,等.老年人动脉硬化检测的应用及与血清转化生长因子 β 1和结缔组织生长因子的相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23(5): 529-533.

[7] GAO P, WU W, YE J M, *et al.* Transforming growth factor β 1 suppresses proinflammatory gene program independent of its regulation on vascular smooth muscle differentiation and autophagy[J]. *Cell Signal*, 2018, 50: 160-170.

[8] 廖占玲,安国印,吴晶晶,等.冠心病患者血清BMP6、

TGF- β 1水平与冠状动脉病变程度的相关性[J]. *医学临床研究*, 2022, 39(3): 435-438.

[9] 牛兆霞,杨美荣,牛永菡,等.血清Metn1蛋白水平与2型糖尿病胰岛B细胞功能及胰岛素抵抗的关系[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(9): 1204-1206, 1210.

[10] 阙春婷,曹长春.糖尿病/冠心病患者Metn1水平与糖脂代谢指标和部分炎性标志物水平的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(17): 2113-2117.

[11] 刘翔哈,李国生,李欣宇,等.小檗碱抑制TGF- β 1通路诱导内脏白色脂肪组织棕色化改善2型糖尿病地鼠脂毒性胰岛素抵抗的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(7): 694-699, 713.

(本文编辑:周娟)