

糖尿病及其并发症的实验室检测专题·论著 DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2025.16.002

# 糖尿病肾病患者血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平与肠道菌群及肾功能指标的关系\*

余强<sup>1</sup>, 杨小华<sup>1△</sup>, 何绍沿<sup>1</sup>, 邹妙音<sup>2</sup>

四川省广元市中心医院: 1. 肾病内科; 2. 内科, 四川广元 628000

**摘要:**目的 探讨糖尿病肾病(DKD)患者血清脂蛋白 a[Lp(a)]、CXC 趋化因子配体 8(CXCL8)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平与肠道菌群及肾功能指标的关系。方法 选择 2022 年 5 月至 2024 年 5 月该院收治的 140 例 2 型糖尿病(T2DM)患者作为研究对象, 根据患者是否并发 DKD 分为单纯 T2DM 组(63 例)和 DKD 组(77 例), 另选择同期在该院体检的 80 例体检健康者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测各组血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平; 收集各组基线资料; 检测各组肠道菌群和肾功能指标; 采用 Pearson 相关分析 DKD 组患者血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平与肠道菌群、肾功能指标的相关性。结果 对照组、单纯 T2DM 组和 DKD 组糖化血红蛋白、空腹血糖水平及腰围比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。单纯 T2DM 组和 DKD 组血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平均高于对照组( $P < 0.05$ ); DKD 组血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平均高于单纯 T2DM 组( $P < 0.05$ )。单纯 T2DM 组和 DKD 组大肠埃希菌数、真杆菌数、乳酸杆菌数、双歧杆菌数以及肾小球滤过率均低于对照组( $P < 0.05$ ), 血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、血清胱抑素 C(CyS C)水平和尿清蛋白/肌酐比值均高于对照组( $P < 0.05$ ); DKD 组大肠埃希菌数、真杆菌数、乳酸杆菌数、双歧杆菌数以及肾小球滤过率均低于单纯 T2DM 组( $P < 0.05$ ), SCr、BUN、CyS C 水平和尿清蛋白/肌酐比值均高于单纯 T2DM 组( $P < 0.05$ )。DKD 组患者血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平与大肠埃希菌数、真杆菌数、乳酸杆菌数、双歧杆菌数以及肾小球滤过率均呈负相关( $P < 0.05$ ), 与 SCr、BUN、CyS C 水平和尿清蛋白/肌酐比值均呈正相关( $P < 0.05$ )。结论 DKD 患者血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平均升高, 三者水平与肠道菌群及肾功能指标有关。

**关键词:**糖尿病肾脏疾病; 脂蛋白 a; CXC 趋化因子配体 8; 单核细胞趋化蛋白-1; 肠道菌群

**中图分类号:**R446.11; R587.2

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2025)16-2166-06

## Relationship between serum Lp(a), CXCL8 and MCP-1 levels with intestinal flora and renal function indicators in patients with diabetic kidney disease\*

YU Qiang<sup>1</sup>, YANG Xiaohua<sup>1△</sup>, HE Shaoyan<sup>1</sup>, ZOU Miaoyin<sup>2</sup>

1. Department of Nephrology; 2. Department of Internal Medicine, Guangyuan Municipal Central Hospital, Guangyuan, Sichuan 628000, China

**Abstract: Objective** To explore the relationship between the serum lipoprotein a [Lp(a)], CXC chemokine ligand 8 (CXCL8) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels with the intestinal flora and renal function indicators in the patients with diabetic kidney disease (DKD). **Methods** A total of 140 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted and treated in this hospital from May 2022 to May 2024 were selected as the research subjects and divided into the simple T2DM group (63 cases) and DKD group (77 cases) according to whether complicating DKD. The other 80 healthy individuals undergoing the physical examinations in this hospital during the same period were selected as the control group. The serum Lp(a), CXCL8 and MCP-1 levels in each group were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay; the baseline data of each group were collected; the intestinal flora and renal function indicators of each group were detected; the Pearson correlation was used to analyze the correlation between the serum Lp(a), CXCL8 and MCP-1 levels with the intestinal flora and renal function indicators in the DDK group. **Results** There were statistically significant differences in glycosylated hemoglobin, fasting blood glucose levels and waist circumference among the control group, simple T2DM group and DDK group ( $P < 0.05$ ). The serum Lp(a), CXCL8 and MCP-1 levels in the simple T2DM group and DDK group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the serum

\* 基金项目: 2020 年四川省卫生健康委员会科研课题(20PJ280)。

作者简介: 余强, 男, 主治医师, 主要从事基础肾脏病与血液净化方向的研究。△ 通信作者, E-mail: o37bxi@163.com。

Lp(a), CXCL8 and MCP-1 levels in the DDK group were higher than those in the simple T2DM group ( $P < 0.05$ ). The numbers of Escherichia coli, Eubacterium, Lactobacillus and Bifidobacterium as well as the glomerular filtration rate in the simple T2DM group and the DDK group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ), while the serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN) and serum cystatin C (Cys C) levels and the ratio of urinary albumin to creatinine were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ); the numbers of Escherichia coli, Eubacterium, Lactobacillus and Bifidobacterium as well as the glomerular filtration rate in the DDK group were lower than those in the simple T2DM group ( $P < 0.05$ ), while the SCr, BUN and Cys C levels and the ratio of urinary albumin to creatinine were higher than those in the simple T2DM group ( $P < 0.05$ ). The serum Lp(a), CXCL8 and MCP-1 levels in the DDK group were negatively correlated with the numbers of Escherichia coli, Eubacterium, Lactobacillus and Bifidobacterium as well as glomerular filtration rate ( $P < 0.05$ ), and positively correlated with the SCr, BUN and Cys C levels and the ratio of urinary albumin to creatinine ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The serum Lp(a), CXCL8 and MCP-1 levels in DDK patients are elevated, and the levels of the three are related to the intestinal flora and renal function indicators.

**Key words:** diabetic kidney disease; lipoprotein a; CXC chemokine ligand 8; monocyte chemoattractant protein-1; intestinal flora

2 型糖尿病(T2DM)常伴随多种并发症,糖尿病肾病(DKD)是其中之一,并已成为糖尿病患者终末期肾病的主要原因<sup>[1]</sup>。DKD 的进展是一个复杂的过程,肠道菌群重编程可能是预防和治疗 DKD 的新策略<sup>[2]</sup>。脂蛋白 a[Lp(a)]可阻止血管内血块溶解,肠道菌群微生态失调的慢性肾衰竭(CRF)患者血清 Lp(a)水平高于肠道菌群微生态未失调者,Lp(a)过表达会增加肠道菌群微生态失调的风险<sup>[3]</sup>。CXC 趋化因子配体 8(CXCL8)编码的蛋白是 CXC 趋化因子之一,急性肾损伤患者血清 CXCL8 水平明显升高且与肠道菌群异常有关<sup>[4]</sup>。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)又叫 CCL-2,属于 CC 趋化因子家族,在肠易激综合征(IBS)患者血清中水平升高,MCP-1 水平与腹泻型 IBS 患者的炎症反应、肠道菌群和胃肠症状严重程度有相关性,具有作为 IBS 诊断和治疗辅助指标的潜力<sup>[5]</sup>。DKD 患者血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平与肠道菌群的关系少有研究,因此,本研究主要针对这一问题展开讨论,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2022 年 5 月至 2024 年 5 月本院收治的 140 例 T2DM 患者为研究对象,根据患者是否并发 DKD 分为单纯 T2DM 组(63 例)和 DKD 组(77 例)。纳入标准:符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》<sup>[6]</sup>中 T2DM 的诊断标准,DKD 组患者符合《糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南》<sup>[7]</sup>中 DKD 的诊断标准。排除标准:(1)合并其他原因引起的继发性肾脏疾病;(2)合并恶性肿瘤和自身免疫性疾病;(3)有透析史;(4)近 3 个月内服用激素类药物。单纯 T2DM 组中男 33 例、女 30 例,平均(58.69±6.68)岁;DKD 组中男 42 例、女 35 例,平均(58.72±6.92)岁。另外选择同期在本院体检的 80 例体检健康者作为对照组,其中男 43 例、女 37 例,平均(58.75±6.87)岁。本研究经本院医学伦理委员会审核通过

(2021-0012),符合相关伦理标准。所有研究对象对本研究均知情同意并签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平检测** 采集所有患者入院时及健康人群体检当日的空腹静脉血 10 mL,分装保存,取一份标本于 4 °C 医用冰箱内静置 30 min,分离血清待测。将 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 酶联免疫吸附试验试剂盒(均购自上海科艾博生物技术有限公司,货号分别为 CB17349-Hu、CB15380-Hu、CB10472-Hu)冰上冻融,取血清分别加入各试剂盒反应板,静置 20 min。现配生物素抗体工作液,加入反应板,孵育 20 min;滴加酶结合液,避光孵育;加入显色底物以及终止液,混匀,使用酶标仪(济南来宝医疗器械有限公司,型号:DR-200BC)检测吸光度,计算血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平。

**1.2.2 资料收集** 调查并收集所有研究对象的性别、年龄、体质量指数(BMI)、糖尿病家族史、糖尿病病程、腰围、臀围,以及入院时或体检时总胆固醇、糖化血红蛋白、空腹血糖等基线资料。

**1.2.3 肠道菌群检测** 采集所有患者入院当天以及健康人群体检当日的粪便标本,称取 1 g 粪便按照 10 倍稀释法稀释至  $10^{-8}$ ,提取 10  $\mu$ L 标本,分别接种于大肠埃希菌、酵母菌、真杆菌、乳酸杆菌和双歧杆菌培养基,置于 37 °C 无菌环境下培养 48 h;通过革兰染色法计算培养基上菌落平均数,以 lgN/g 表示。

**1.2.4 肾功能指标检测** 取 1.2.1 留取的空腹静脉血,离心,取血清,使用全自动免疫分析仪(济南博航生物技术有限公司,型号:BKI1100)检测血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、血清胱抑素 C(Cys C)水平。采集患者入院时(治疗前)中段晨尿 10 mL,采用分光光度法检测尿清蛋白。计算肾小球滤过率和尿清蛋白/肌酐比值。肾小球滤过率=[(140-年龄)×体质量(kg)]/SCr( $\mu$ mol/L)×性别系数,其中男性系数为

1.23、女性系数为 1.04。尿清蛋白/肌酐比值 = 尿清蛋白( $\mu\text{mol/L}$ )/SCr( $\mu\text{mol/L}$ )。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。呈正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组间比较采用独立样本  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 多组间两两比较采用 SNK- $q$  检验; 计数资料以  $n(\%)$  表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 采用 Pearson 相关分析 DKD 组患者血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平与肠道菌群、肾功能指标的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 对照组、单纯 T2DM 组和 DKD 组基线资料比

表 1 对照组、单纯 T2DM 组和 DKD 组基线资料比较 [ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

组别	$n$	年龄(岁)	BMI( $\text{kg/m}^2$ )	男性	糖尿病病程(年)	有糖尿病家族史
对照组	80	58.75 $\pm$ 6.87	24.25 $\pm$ 3.01	43(53.75)	—	8(10.00)
单纯 T2DM 组	63	58.69 $\pm$ 6.68	24.31 $\pm$ 3.14	33(52.38)	10.28 $\pm$ 3.30	10(15.87)
DKD 组	77	58.72 $\pm$ 6.92	24.53 $\pm$ 3.48	42(54.55)	11.32 $\pm$ 3.28	18(23.38)
$F/\chi^2/t$		0.001	0.161	0.066	1.861	5.145
$P$		0.999	0.851	0.968	0.065	0.076

  

组别	$n$	总胆固醇( $\text{mmol/L}$ )	空腹血糖( $\text{mmol/L}$ )	糖化血红蛋白( $\%$ )	腰围( $\text{cm}$ )	臀围( $\text{cm}$ )
对照组	80	3.99 $\pm$ 0.45	5.78 $\pm$ 0.24	6.63 $\pm$ 0.71	73.42 $\pm$ 4.50	90.25 $\pm$ 3.37
单纯 T2DM 组	63	4.10 $\pm$ 0.62	6.13 $\pm$ 0.54	8.45 $\pm$ 0.72	78.13 $\pm$ 4.45	91.16 $\pm$ 4.82
DKD 组	77	4.20 $\pm$ 0.69	6.46 $\pm$ 0.58	8.98 $\pm$ 0.95	82.67 $\pm$ 5.96	91.87 $\pm$ 5.06
$F/\chi^2/t$		2.473	40.871	182.725	65.928	2.623
$P$		0.087	<0.001	<0.001	<0.001	0.075

注:—表示无数据。

表 2 对照组、单纯 T2DM 组和 DKD 组血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	Lp(a) ( $\mu\text{g/mL}$ )	CXCL8 ( $\text{pg/mL}$ )	MCP-1 ( $\text{pg/mL}$ )
对照组	80	321.13 $\pm$ 43.64	13.41 $\pm$ 2.05	155.34 $\pm$ 20.65
单纯 T2DM 组	63	433.21 $\pm$ 50.44*	25.69 $\pm$ 3.67*	216.29 $\pm$ 31.70*
DKD 组	77	480.64 $\pm$ 54.89* <sup>#</sup>	38.16 $\pm$ 4.37* <sup>#</sup>	289.62 $\pm$ 35.33* <sup>#</sup>
$F$		212.043	995.946	402.805
$P$		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与单纯 T2DM 组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

较 对照组、单纯 T2DM 组和 DKD 组男性比例、年龄、有糖尿病家族史比例、BMI、总胆固醇水平、臀围比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。单纯 T2DM 组、DKD 组糖尿病病程比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。对照组、单纯 T2DM 组和 DKD 组糖化血红蛋白、空腹血糖水平及腰围比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 对照组、单纯 T2DM 组和 DKD 组血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平比较** 单纯 T2DM 组和 DKD 组血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平均高于对照组 ( $P < 0.05$ ); DKD 组血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平均高于单纯 T2DM 组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 对照组、单纯 T2DM 组和 DKD 组肠道菌群及肾功能指标比较** 对照组、单纯 T2DM 组和 DKD 组酵母菌数比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 单纯 T2DM 组和 DKD 组大肠埃希菌数、真杆菌数、乳酸杆菌数、双歧杆菌数以及肾小球滤过率均低于对照组 ( $P < 0.05$ ), SCr、BUN、CyS C 水平和尿清蛋白/肌酐比值均高于对照组 ( $P < 0.05$ ); DKD 组大肠埃希菌数、真杆菌数、乳酸杆菌数、双歧杆菌数以及肾小球滤过率均低于单纯 T2DM 组 ( $P < 0.05$ ), SCr、BUN、CyS C 水平和尿清蛋白/肌酐比值均高于单纯 T2DM 组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 对照组、单纯 T2DM 组和 DKD 组肠道菌群及肾功能指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	双歧杆菌数( $\text{lgN/g}$ )	乳酸杆菌数( $\text{lgN/g}$ )	真杆菌数( $\text{lgN/g}$ )	大肠埃希菌数( $\text{lgN/g}$ )	酵母菌数( $\text{lgN/g}$ )
对照组	80	7.42 $\pm$ 1.27	7.37 $\pm$ 1.14	10.86 $\pm$ 2.01	12.34 $\pm$ 1.75	3.51 $\pm$ 0.51
单纯 T2DM 组	63	6.62 $\pm$ 0.93*	6.42 $\pm$ 0.91*	9.17 $\pm$ 1.66*	10.83 $\pm$ 1.56*	3.44 $\pm$ 0.50
DKD 组	77	5.64 $\pm$ 0.89* <sup>#</sup>	5.16 $\pm$ 0.87* <sup>#</sup>	7.62 $\pm$ 0.98* <sup>#</sup>	9.94 $\pm$ 1.42* <sup>#</sup>	3.56 $\pm$ 0.47
$F$		56.019	98.704	79.464	45.894	1.026
$P$		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.361

续表 3 对照组、单纯 T2DM 组和 DKD 组肠道菌群及肾功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SCr( $\mu\text{mol/L}$ )	BUN( $\text{mmol/L}$ )	肾小球滤过率( $\text{mL/min}$ )	CyS C( $\text{mg/L}$ )	尿清蛋白/肌酐比值
对照组	80	79.91 $\pm$ 10.28	4.88 $\pm$ 0.73	91.70 $\pm$ 10.35	0.62 $\pm$ 0.08	21.25 $\pm$ 2.33
单纯 T2DM 组	63	89.33 $\pm$ 12.75*	6.65 $\pm$ 0.97*	81.65 $\pm$ 8.31*	0.79 $\pm$ 0.13*	27.41 $\pm$ 2.19*
DKD 组	77	105.34 $\pm$ 13.65* <sup>#</sup>	13.29 $\pm$ 1.70* <sup>#</sup>	54.33 $\pm$ 6.76* <sup>#</sup>	1.32 $\pm$ 0.17* <sup>#</sup>	34.66 $\pm$ 3.45* <sup>#</sup>
F		85.837	1 025.198	387.203	595.362	469.937
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与单纯 T2DM 组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

**2.4 DKD 组患者血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平与肠道菌群及肾功能指标的相关性** DKD 组患者血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平与大肠埃希菌数、真杆

菌数、乳酸杆菌数、双歧杆菌数以及肾小球滤过率均呈负相关( $P < 0.05$ ),与 SCr、BUN、CyS C 水平和尿清蛋白/肌酐比值均呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 DKD 组患者血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平与肠道菌群及肾功能指标的相关性

项目	Lp(a)		CXCL8		MCP-1	
	r	P	r	P	r	P
双歧杆菌数	-0.559	<0.001	-0.465	<0.001	-0.626	<0.001
乳酸杆菌数	-0.458	<0.001	-0.529	<0.001	-0.510	<0.001
真杆菌数	-0.471	<0.001	-0.407	<0.001	-0.442	<0.001
大肠埃希菌数	-0.398	<0.001	-0.511	<0.001	-0.395	<0.001
SCr	0.418	<0.001	0.623	<0.001	0.366	<0.001
BUN	0.468	<0.001	0.611	<0.001	0.476	<0.001
肾小球滤过率	-0.394	<0.001	-0.534	<0.001	-0.431	<0.001
CyS C	0.426	<0.001	0.523	<0.001	0.416	<0.001
尿清蛋白/肌酐比值	0.468	<0.001	0.475	<0.001	0.532	<0.001

### 3 讨 论

DKD 是糖尿病最常见和最严重的并发症之一,过去 10 年间我国 DKD 的患病率急剧增加,据估计,我国慢性 DKD 患者人数已达到 2 430 万,这一数量短时间内还会持续增加<sup>[8]</sup>。研究表明,肠道微生物群在 DKD 的发生、发展中起着重要作用,虽然其在 DKD 发病机制中的确切作用和调控机制还不清楚,但可以确定的是,肠道菌群失衡与脂质代谢、葡萄糖代谢、肾功能等临床指标存在显著相关性,可能是 DKD 发生和进展的预测因素<sup>[9]</sup>。

Lp(a)是一种具有强烈遗传调控的致动脉粥样硬化脂蛋白,当血浆 Lp(a)水平高于 30 mg/dL 时,与心肌梗死、脑卒中、主动脉瓣狭窄、心力衰竭、外周动脉疾病等心脑血管疾病的风险增加相关<sup>[10]</sup>。Lp(a)也可以通过激活 6 个 Lp(a)受体,调节多种细胞活动,如细胞增殖、细胞保护和伤口愈合,而癌细胞的迁移和侵袭、纤维化、炎症等病理改变会引起 Lp(a)及其信号通路的改变<sup>[11]</sup>。WANG<sup>[12]</sup>发现,病程较长的 DKD 患者血清 Lp(a)水平较高,发生糖尿病视网膜病变(DR)的可能性也较高,T2DM 患者的 DKD 发生与血清 Lp(a)水平独立相关,Lp(a)可能有潜力作为 DKD

诊断和治疗的靶点<sup>[13]</sup>。本研究也发现 DKD 组血清 Lp(a)水平显著高于单纯 T2DM 组和对照组,提示 DKD 病理状态下可能引起一系列信号通路的改变导致 Lp(a)水平升高。LP(a)水平的升高,可作为早期肾损伤的潜在观测指标之一。KAYA 等<sup>[14]</sup>提出 Lp(a)是炎症过程中产生的潜在内源性配体,Lp(a)通过编码 G 蛋白偶联受体 35(GPR35)信号在趋化因子 C-X3-C-基元受体 1(CX3CR1)阳性巨噬细胞中维持肿瘤坏死因子(TNF)介导的肠道稳态,Lp(a)水平异常势必影响菌群分布。本研究结果也证实血清 Lp(a)水平与 DKD 患者肠道菌群及肾功能指标相关,推测 Lp(a)水平上调可能改变肠道微生物环境,影响肠道菌群代谢稳态,间接促进炎症、氧化应激,促进疾病的进展。

CXCL8 即 IL-8,能够响应各种炎症刺激,广泛参与动脉硬化、缺血再灌注损伤(心肌梗死和脑梗死)、糖尿病、器官纤维化、感染和癌症等多种疾病病理过程<sup>[15]</sup>。基因集富集分析表明,T2DM 个体的循环淋巴细胞和单核细胞显示出与炎症反应、免疫细胞运输和传染病途径相关的分子谱改变,其中 CXCL8 水平存在异常调控,这可能为未来诊断、监测或开发针对 T2DM 患者的靶向治疗提供了新的潜在靶点<sup>[16]</sup>。

ARAJO 等<sup>[17]</sup>发现,DKD 患者细胞因子和趋化因子的原位产生增加。本研究也发现 DKD 患者血清 CXCL8 水平较高,CXCL8 水平与肠道菌群失调和肾功能指标相关,说明 CXCL8 水平上调可能促进疾病的恶化。研究发现,炎症性肠病患者摄入芒果可以显著降低 CXCL8 以及其他炎症生物标志物的水平,与此同时,植物乳杆菌、罗伊乳杆菌和乳酸乳杆菌等菌种的丰度增加,粪便丁酸产量升高,肠道炎症减轻<sup>[18]</sup>。本研究中,DKD 患者血清 CXCL8 水平升高和肠道微生物群失调可能发挥协同作用,益生菌(乳酸杆菌、双歧杆菌)数量下降,炎症反应增强,肾功能下降,共同促进 DKD 的进展。

MCP-1 与 G 蛋白偶联受体结合,通过调节单核细胞和嗜碱性粒细胞活性在促进炎症方面发挥主要作用,与自身免疫性疾病、心血管疾病、代谢性疾病等多种疾病相关<sup>[19]</sup>。MCP-1 在巨噬细胞和单核细胞的募集过程中也起着重要作用,研究发现,在无清蛋白尿的糖尿病患者中,MCP-1 水平有所升高,在有大量清蛋白尿的 T2DM 患者尿液中 MCP-1 水平显著升高<sup>[20]</sup>。MCP-1 是 DKD 发展的影响因素,可能作为 DKD 的新标志物,具有临床应用价值<sup>[21]</sup>。此外,在老年 DKD 小鼠模型中,通过调节肠道微生物群和相关氨基酸代谢可以减轻肾脏炎症,调节个体肠道生态失调、消除肠道毒素可能是老年 DKD 患者的潜在治疗靶点<sup>[22-23]</sup>。本研究也检测到 DKD 患者血清 MCP-1 水平升高,且与肾功能指标和肠道菌群水平有关,MCP-1 水平越高,大肠埃希菌数、真杆菌数、乳酸杆菌数、双歧杆菌数越低,推测疾病的进展伴随炎症反应愈加激烈,炎症因子激发患者肾脏发生损伤、微生物代谢紊乱,并可能进一步影响患者的生存质量。

综上所述,本研究显示 DKD 患者血清 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 水平均升高,三者的变化与肠道菌群及肾功能指标有关。然而,本研究并未靶向 Lp(a)、CXCL8、MCP-1 的表达并分析其对患者肠道菌群的影响,后续将进一步优化研究方案。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参考文献

[1] HU H, LIANG W, DING G. Ion homeostasis in diabetic kidney disease[J]. Trends Endocrinol Metab, 2024, 35(2):142-150.

[2] HU Z B, LU J, CHEN P P, et al. Dysbiosis of intestinal microbiota mediates tubulointerstitial injury in diabetic nephropathy via the disruption of cholesterol homeostasis[J]. Theranostics, 2020, 10(6):2803-2816.

[3] 黄添翼,李晨嫣,刘大军.慢性肾衰竭患者血清 LpA 表达水平对肠道菌群微生态变化的影响[J].当代医学,2021,27(29):119-120.

[4] 张然,张晗.急性肾损伤患者血清 KLF8 和 CXCL8 水平

与肠道菌群的关系研究[J].中国病原生物学杂志,2023,18(6):713-716.

[5] 王建刚,胡宜涛,杨兰艳.肠易激综合征病人血清连蛋白、单核细胞趋化蛋白-1 水平与肠道菌群、炎症反应及胃肠症状严重程度相关性[J].安徽医药,2022,26(5):937-941.

[6] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.

[7] 中华医学会肾脏病学分会专家组.糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J].中华肾脏病杂志,2021,37(3):255-304.

[8] SAMSU N. Diabetic nephropathy: challenges in pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021:1497449.

[9] ZHANG L, WANG Z, ZHANG X, et al. Alterations of the gut microbiota in patients with diabetic nephropathy[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(4):e0032422.

[10] LAMPASAS S, XENOU M, OIKONOMOU E, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic diseases: from pathophysiology to diagnosis and treatment[J]. Molecules, 2023, 28(3):969.

[11] MEDURI B, PUJAR G V, DURAI ANANDA KUMAR T, et al. Lysophosphatidic acid (LPA) receptor modulators: structural features and recent development[J]. Eur J Med Chem, 2021, 222:113574.

[12] WANG T. Association between lipoprotein(a) plasma levels and diabetic nephropathy in Han Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2024, 19(5):e0299240.

[13] LI M, WANG Y, YAO Q, et al. Association between Lipoprotein(a) and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 14:1337469.

[14] KAYA B, DONAS C, WUGGENIG P, et al. Lysophosphatidic acid-mediated GPR35 signaling in CX3CR1 + macrophages regulates intestinal homeostasis[J]. Cell Rep, 2020, 32(5):107979.

[15] MATSUSHIMA K, SHICHINO S, UEHA S. Thirty-five years since the discovery of chemotactic cytokines, interleukin-8 and MCAF: a historical overview[J]. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci, 2023, 99(7):213-226.

[16] CORBI S C T, DE VASCONCELLOS J F, BASTOS A S, et al. Circulating lymphocytes and monocytes transcriptomic analysis of patients with type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and periodontitis[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):8145.

[17] ARAJO L S, TORQUATO B G S, DA SILVA C A, et al. Renal expression of cytokines and chemokines in diabetic nephropathy[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1):308.

[18] KIM H, VENANCIO V P, FANG C, et al. Mango (Mangifera indica L.) polyphenols reduce IL-8, GRO, and GM-SCF plasma levels and increase Lactobacillus species in a pilot study in patients with inflammatory bowel disease[J]. Nutr Res, 2020, 75(1):85-94. (下转第 2176 页)

糖尿病及其并发症的实验室检测专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.16.003

# 血清 AEP、CTRP4、BHLHE40 与 2 型糖尿病患者 糖脂代谢及颈动脉粥样硬化的关系\*

胡艳艳<sup>1</sup>, 雷庆华<sup>2</sup>, 王闪闪<sup>2</sup>, 王志娟<sup>2</sup>, 李军华<sup>2</sup>, 马晓云<sup>1</sup>, 李霞<sup>3△</sup>

河北省邯郸市中心医院:1. 内分泌科;2. 健康管理中心;3. 神经内科, 河北邯郸 056008

**摘要:**目的 分析 2 型糖尿病(T2DM)患者血清天冬酰胺内肽酶(AEP)、补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 4(CTRP4)、碱性螺旋-环-螺旋转录因子 40(BHLHE40)与糖脂代谢及颈动脉粥样硬化(CAS)的关系。**方法** 选择 2022 年 2 月至 2023 年 12 月于该院门诊就诊的 T2DM 患者 210 例作为 T2DM 组,另外选取同期在该院体检的体检健康者 100 例作为对照组。根据有无 CAS 将 T2DM 患者分为单纯 T2DM 组和 CAS 组。检测所有研究对象血清 AEP、CTRP4、BHLHE40 及糖脂代谢指标水平。采用 Pearson 相关分析 T2DM 患者血清 AEP、CTRP4、BHLHE40 水平与糖脂代谢指标的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 患者发生 CAS 的影响因素。**结果** T2DM 组的空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)及血清 AEP、BHLHE40 水平均高于对照组( $P < 0.05$ ),CTRP4 水平低于对照组( $P < 0.05$ )。T2DM 患者血清 AEP、BHLHE40 水平与 FPG、HbA1c、TG、LDL-C 水平及 HOMA-IR 均呈正相关( $P < 0.05$ ),CTRP4 水平与 FPG、HbA1c、TG、LDL-C 水平及 HOMA-IR 均呈负相关( $P < 0.05$ )。210 例 T2DM 患者中发生 CAS 138 例(CAS 组),单纯 T2DM 组 72 例。CAS 组年龄、糖尿病病程、收缩压、HbA1c、LDL-C 及血清 AEP、BHLHE40 水平均高于单纯 T2DM 组( $P < 0.05$ ),CTRP4 水平则低于单纯 T2DM 组( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,LDL-C、AEP、BHLHE40 水平升高均是 T2DM 患者发生 CAS 的危险因素( $P < 0.05$ ),CTRP4 水平升高是 T2DM 患者发生 CAS 的保护因素( $P < 0.05$ )。**结论** T2DM 患者血清 AEP、BHLHE40 水平升高,CTRP4 水平降低,三者与 T2DM 患者的糖脂代谢关系密切,且是 T2DM 患者发生 CAS 的影响因素。

**关键词:** 2 型糖尿病; 糖脂代谢; 胰岛素抵抗; 颈动脉粥样硬化; 天冬酰胺内肽酶; 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 4; 碱性螺旋-环-螺旋转录因子 40

中图法分类号:R446.11;R587.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)16-2171-06

## Relationship between serum AEP,CTRP4 and BHLHE40 with glucose lipid metabolism and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus\*

HU Yanyan<sup>1</sup>, LEI Qinghua<sup>2</sup>, WANG Shanshan<sup>2</sup>, WANG Zhijuan<sup>2</sup>,LI Junhua<sup>2</sup>, MA Xiaoyun<sup>1</sup>, LI Xia<sup>3△</sup>1. Department of Endocrinology; 2. Health Management Center; 3. Department of Neurology,  
Handan Municipal Central Hospital, Handan, Hebei 056008, China

**Abstract: Objective** To analyze the relationship between serum asparagine endopeptidase (AEP), complement C1q/tumor necrosis factor-related protein 4 (CTRP4) and basic helix-loop-helix transcription factor 40 (BHLHE40) with glycolipid metabolism and carotid atherosclerosis (CAS) in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 210 patients with T2DM visited in the outpatient department of this hospital from February 2022 to December 2023 were selected as the T2DM group, and 100 healthy individuals who underwent physical examinations in the hospital during the same period were selected as the control group. Patients with T2DM were divided into the simple T2DM group and CAS group based on whether they had CAS or not. The levels of serum AEP,CTRP4,BHLHE40 and glycolipid metabolism indicators of all research subjects were detected. The Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum AEP,CTRP4 and BHLHE40 levels with glycolipid metabolism indicators in T2DM patients. The multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of the CAS occurrence in T2DM patients. **Results** The levels of fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), triglycerides (TG),

\* 基金项目:河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划项目(20220564)。

作者简介:胡艳艳,女,主治医师,主要从事内分泌疾病诊治方向的研究。△ 通信作者,E-mail:lixia732098@163.com。