

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.06.012

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210114.1105.010.html\(2021-01-14\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210114.1105.010.html(2021-01-14))

## 结合珠蛋白基因多态性对糖尿病血管并发症的影响研究\*

郑盼盼, 胡庆山, 刘珊, 赵维丽, 李洋, 孙一婵, 刘赞朝<sup>△</sup>

(河北省糖尿病基础医学研究重点实验室/河北省石家庄市第二医院, 石家庄 050051)

**[摘要]** **目的** 探讨结合珠蛋白(Hp)基因多态性在 2 型糖尿病(T2DM)血管并发症中的作用。**方法** 抽取 2016 年 8 月至 2018 年 11 月该院建档 T2DM 男性患者 403 例,根据有无血管并发症和合并血管并发症的类型进行分组。无血管并发症的对照(DM)组 82 例,合并血管发并症组 321 例,合并血管发并症组再分为单纯糖尿病肾病(DN)组 75 例、单纯糖尿病眼病(DR)组 33 例、DN+DR 组 65 例、心血管病(CVD)组 47 例、CVD+DN+DR 组 101 例。采用 PCR-SSP 技术进行 Hp 基因分型,并将合并血管并发症各组 Hp 等位基因和基因频率与 DM 组进行比较。分析 Hp 基因分型差异组的临床生化指标。**结果** DN 组、DN+DR 组、CVD 组、CVD+DN+DR 组分别与 DM 组比较, Hp 基因型及等位基因频率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与 DM 组比较, DR 组有更高的 Hp2-2 基因型频率( $P<0.05$ )、更低的 TG 水平( $P<0.01$ )、更高的年龄( $P<0.01$ )和 TC 水平( $P<0.01$ )。**结论** Hp2-2 基因型男性 T2DM 患者可能更易发生 DR。

**[关键词]** 结合珠蛋白;基因多态性;2 型糖尿病;男性;血管并发症**[中图法分类号]** R587.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)06-0954-05

## The effect of haptoglobin gene polymorphism on the vascular complications of diabetes\*

ZHENG Panpan, HU Qingshan, LIU Shan, ZHAO Weili, LI Yang, SUN Yichan, LIU Zanchao<sup>△</sup>

(Hebei Province Key Laboratory of Basic Medicine for Diabetes/The Second Hospital of Shijiazhuang City, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the role of haptoglobin (Hp) gene polymorphism in type 2 diabetes (T2DM) vascular complications. **Methods** Four hundred and three cases of male T2DM patients registered in this hospital from August 2016 to November 2018 were selected. They were grouped according to the presence of vascular complications and the type of vascular complications. There were 82 cases in the control (DM) group without vascular complications, and 321 cases in the vascular complications group. The vascular complications group was further divided into the simple diabetic nephropathy (DN) group ( $n=75$ ) and the simple diabetic eye disease (DR) group ( $n=33$ ), DN+DR group ( $n=65$ ), cardiovascular disease (CVD) group ( $n=47$ ) and CVD+DN+DR group ( $n=101$ ). PCR-SSP technology was used for Hp genotyping, and the Hp alleles and gene frequencies of each group with vascular complications were compared with those of the DM group. The clinical biochemical indexes of Hp genotype difference group were analyzed. **Results** There were no significant difference in Hp genotype and allele frequency between DN group, DN+DR group, CVD group, CVD+DN+DR group and DM group ( $P>0.05$ ). Compared with the DM group, the DR group had higher rate of Hp2-2 genotype ( $P<0.05$ ), lower TG level ( $P<0.01$ ), older age ( $P<0.001$ ) and higher TC level ( $P<0.01$ ). **Conclusion** Male T2DM patients with Hp2-2 genotype may be more likely to develop to DR.

**[Key words]** haptoglobin; gene polymorphism; type 2 diabetes mellitus; male; vascular complications

糖尿病是由复杂的遗传-环境相互作用引起的一种常见慢性临床综合征,严重威胁人类健康<sup>[1]</sup>。中国

是世界上糖尿病人口最多的国家,也是世界上糖尿病发病率上升最快的国家之一<sup>[2]</sup>。研究发现糖尿病患者

\* 基金项目:河北省重点研发计划项目(172777120、19277795D);河北省卫生健康委员会重点科技研究计划项目(20190156)。 作者简介:

郑盼盼(1991-), 实习研究员, 硕士, 主要从事心血管疾病研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: liuzanchaO2007@163.com。

者发生微血管病变和大血管病变的风险显著高于非糖尿病患者<sup>[3]</sup>。我国糖尿病的主要类型为 2 型糖尿病(T2DM)。T2DM 的发病机制和糖尿病血管并发症与炎症及氧化应激有关<sup>[4-5]</sup>。结合珠蛋白(Hp)是一种急性时相蛋白,与通过溶血或正常红细胞周转释放到循环中的血红蛋白特异性结合,结合的复合物被巨噬细胞上清除受体 CD163 介导的内吞作用降解从而发挥抗氧化和抗炎作用<sup>[6]</sup>。近年来多个研究报道 Hp 基因分型与糖尿病血管并发症有关<sup>[7-9]</sup>。并认为 Hp 基因型可用于糖尿病患者的个性化抗氧化治疗<sup>[7]</sup>。研究亦报道糖尿病血管并发症的风险与性别有关<sup>[10]</sup>。虽然不同人群中血管并发症与 Hp 的关系已有报道,但结果尚不清楚。本研究描述了中国北方汉族男性 T2DM 患者 Hp 基因多态性与各血管并发症的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

抽取 2016 年 8 月至 2018 年 11 月本院建档男性 T2DM 患者 403 例为研究对象,平均年龄(60.52±8.23)岁,平均 BMI(26.03±2.75)kg/m<sup>2</sup>。所有患者均符合 1999 年世界卫生组织糖尿病诊断标准:空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L、餐后 2 h 血糖(2 h PG)≥11.1 mmol/L 或糖化血红蛋白(HbA1c)≥47.5 mmol/L(6.5%)。本研究经本院伦理委员会批准同意,患者及家属均知情同意并签署知情同意书。纳入标准:(1)男性;(2)T2DM 患者;(3)年龄大于或等于 50 岁。排除标准:(1)免疫性血管炎;(2)最近 3 个月内急性心肌梗死或冠状动脉粥样硬化性心脏病发作;(3)急性或慢性感染;(4)糖尿病急性并发症;(5)终末期肾病;(6)近 5 年内患恶性肿瘤。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 标本的采集和检测

记录 403 例男性 T2DM 患者的年龄、糖尿病病程、身高、体重等基本信息。所有参与者禁食 10 h,次日早晨采集外周血,检测临床生化指标,提取 DNA。BMI 以体重(kg)/身高(m)<sup>2</sup> 计算。收缩压(SBP)和舒张压(DBP)测量采用自动血压计(日本 Omron)坐位休息 5 min 后测量。自动生化检测仪测定 FPG、三酰甘油(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)、C 肽、尿素氮(BUN)、血清肌酐(Cr)、α1 微球蛋白(α1-M)和 β2 微球蛋白(β2-M)水平;采用放射免疫分析法测定空腹胰岛素(FIns)水平;采用免疫散射比浊法测定微量清蛋白(mAlb);采用免疫透射比浊法测定 HbA1c 水平;全自动血液分析仪测定血液中血红蛋白(HGB)水平。

#### 1.2.2 Hp 基因分型检测

使用仪器指定核酸提取试剂盒在核酸自动提取仪(天隆 GeneRotex96,中国)中进行基因组 DNA 提

取。根据 KOCH 等<sup>[11]</sup>的报道,采用序列特异性引物聚合酶链反应(PCR-SSP)进行 Hp 基因分型检测。20.0 μL 反应体系中包含 100 ng 的 DNA、上下游引物(10 μmol/L)各 0.5 μL、2×Rapid Taq Master Mix (诺唯赞,中国)10.0 μL,添加 ddH<sub>2</sub>O 补至 20.0 μL。反应所需引物 A(5'-GAG GGG AGC TTG CCT TTC CAT TG-3')、引物 B(5'-GAG ATT TTT GAG CCC TGG CTG GT-3')、引物 C(5'-CCT GCC TCG TAT TAA CTG CAC CAT-3')和引物 D(5'-CCG AGT GCT CCA CAT AGC CAT GT-3')均由上海生工生物工程公司合成。引物 A 和 B 分别扩增 1 757 bp Hp1 等位基因特异性序列和 3 481 bp Hp1 等位基因特异性序列,然后用引物 C 和引物 D 扩增 349 bp Hp2 等位基因特异性序列。PCR 反应条件如下:95 °C 预变性 2 min;95 °C 变性 1 min,69 °C 退火 2 min(A 引物和 B 引物)或 1 min(C 引物和 D 引物),72 °C 延伸 2 min,共 33 个循环;末次循环后 72 °C 充分延伸 7 min,冷却至 4 °C。PCR 产物经 1.5% 琼脂糖电泳 30 min 后在成像系统中观察并拍照。

### 1.3 观察指标

(1)PCR-SSP 方法体外扩增 Hp 基因片段,琼脂糖凝胶电泳观察条带位置以进行 Hp 基因分型。(2)统计分析各组 Hp 等位基因与基因型的频率,并进行比较。(3)观察 BMI、SBP、DBP、FPG、HGB、FIns、TG、TC、LDL-C、LDL-C、C 肽、BUN、Cr、α1-M、β2-M、mAlb、HbA1c 等临床生化和个体指标水平,并进行统计学分析。

### 1.4 统计学处理

Hardy-Weinberg 平衡法确定样本代表性,基因计数法计算相对等位基因频率。统计分析采用 SPSS21.0 软件,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用方差分析,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 Hp 基因分型 PCR 电泳结果

采用 PCR-SSP 法测定了 403 例男性 T2DM 患者的 Hp 基因型。引物 A、B 分别从含有 Hp1 和 Hp2 等位基因的基因组 DNA 中扩增出 1 757 bp 和 3 481 bp 的特异性片段。引物 C、D 从含有 Hp2 等位基因的基因组 DNA 中扩增出 349 bp 的特异性片段(图 1)。然后再通过第一代测序确认 PCR 得到的目标片段为 Hp1 和 Hp2。引物 A 和 B 扩增基因组 DNA 得到的约 1 kbp 和 2 kbp 的明显冗余条带,经 Primer-BLAST(Pubmed)和第一代测序证实分别是钙调素结合转录活性因子 1 亚基 4 及结合珠蛋白相关前体(HPR)的基因片段。

### 2.2 Hp 基因型与 T2DM 患者血管并发症的关系

各组基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡。所

有参与者分为无血管并发症的对照(DM)组、糖尿病肾病(DN)组、糖尿病眼病(DR)组、DN+DR组、心血管病(CVD)组和 CVD+DN+DR 组共 6 组。结果显示 DN 组、DN+DR 组、CVD 组、CVD+DN+DR 组与 DM 组比较, Hp 基因型及等位基因频率差异均无

统计学意义( $P>0.05$ )。仅 DR 组与 DM 组比较, Hp 基因型频率差异有统计学意义( $P<0.05$ )。DM 组和 DR 组的 Hp 基因型频率分别为: Hp1-1 3.70% 和 0; Hp2-1 37.04% 和 15.15%; Hp2-2 59.26% 和 84.85%。Hpdel 只在 DM 组检测到 1 例。见表 1。

表 1 各组等位基因和基因型频率比较[n(%)]

组别	Hp 等位基因				Hp 基因分型			
	n	Hp1	Hp2	Hpdel	n	Hp1-1	Hp2-1	Hp2-2
DM 组	164	36(21.95)	126(76.83)	1	82	3(3.70)	30(37.04)	48(59.26)
DN 组	150	34(22.67)	116(77.33)	—	75	5(6.67)	24(32.00)	46(61.33)
DR 组	66	5(7.58)	61(92.42)	—	33		5(15.15)	28(84.85)
DN+DR 组	130	37(28.46)	93(71.54)	—	65	4(6.15)	29(44.62)	32(49.23)
CVD 组	94	17(18.09)	77(81.91)	—	47	2(4.26)	13(27.66)	32(68.08)
CVD+DN+DR 组	202	51(25.25)	151(74.75)	—	101	7(6.93)	37(36.63)	57(56.44)
合并血管并发症组	642	144(22.43)	498(77.57)	—	321	18(5.61)	108(33.64)	195(60.75)
合计	806	180(22.33)	624(77.42)	1	403	21(5.22)	138(34.33)	243(60.45)

—: 此项无数据。

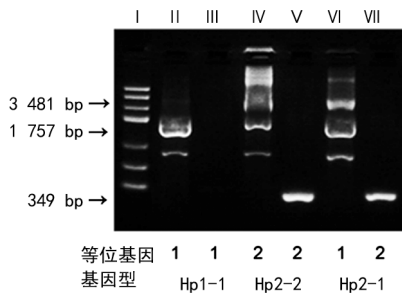


图 1 Hp1 和 Hp2 等位基因电泳图

### 2.3 DM 组患者与 DR 组患者临床特征比较

DM 组与 DR 组两组间年龄、BMI、SBP、DBP、FPG、HbA1c、FIns、HGB、CP、 $\alpha$ 1-M、 $\beta$ 2-M、HDL-C、LDL-C、mAlb、Cr 和 BUN 水平差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与 DM 组比较, DR 组患者糖尿病病程较长, TG 水平较低, TC 水平较高( $P<0.01$ )。见表 2。

表 2 DM 组、DR 组临床和生化指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	DM 组(n=82)	DR 组(n=33)	P
年龄(年)	60.65±8.33	60.21±8.09	0.782
中位病程(年)	7(1,20)	10(3,30)	0.001
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.05±3.08	26.01±2.27	0.613
SBP(mm Hg)	133.18±15.81	130.75±16.76	0.736
DBP(mm Hg)	79.96±9.67	77.09±9.80	0.188
FPG(mmol/L)	7.95±3.28	8.57±3.34	0.120
HbA1c(%)	7.95±2.08	8.41±2.27	0.175
FIns(mU/L)	9.38±5.08	13.68±12.80	0.327

续表 2 DM 组、DR 组临床和生化指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	DM 组(n=82)	DR 组(n=33)	P
HGB(g/L)	145.84±11.23	143.76±20.21	0.743
C 肽(ng/mL)	2.46±1.51	2.10±0.72	0.702
TG(mmol/L)	3.05±1.83	1.55±0.80	<0.001
TC(mmol/L)	3.08±1.99	4.89±2.48	<0.001
$\alpha$ 1-M( $\mu$ g/mL)	3.79±3.96	3.16±3.13	0.277
$\beta$ 2-M( $\mu$ g/mL)	0.65±1.73	0.25±0.62	0.272
HDL-c(mmol/L)	1.14±0.23	1.12±0.30	0.852
LDL-c(mmol/L)	2.80±0.88	2.68±0.97	0.833
mAlb( $\mu$ g/mL)	9.83±7.87	8.54±6.38	0.982
Cr( $\mu$ mol/L)	82.32±13.19	87.05±37.52	0.444
BUN(mmol/L)	5.43±1.47	5.87±1.82	0.638

### 3 讨论

人类 Hp 基因位于 16q22 号染色体上, 具有两个等位基因: Hp1 和 Hp2<sup>[12]</sup>。Hp1 等位基因在物种间保守, Hp2 等位基因的形成可能是两个 Hp1 基因的第四个和第二个内含子的非同源位置的断裂和重组的结果。两个等位基因产生了 Hp1-1、Hp2-2 和 Hp2-1 3 种常见的表型和 1 种罕见的等位基因缺失型 Hp-del<sup>[11]</sup>。Hp 等位基因和基因型的分布在人种和地区上存在差异。在欧洲裔美国人中 Hp 基因型分布约为 16% Hp1-1、48% Hp2-1 和 36% Hp2-2<sup>[13]</sup>。与欧洲人和美国人比较, 亚洲人的 Hp1 等位基因频率较低。本研究显示 403 例男性 T2DM 的 Hp 等位基因和基因型分布分别为 Hp2-2 60.45%、Hp2-1 34.33%、Hp1-1 5.22%, 与 1 项在中国北方汉族人群

中 T2DM 患者组的 Hp 基因型分布分别为 Hp2-2 51.7%、Hp2-1 39.7%、Hp1-1 8.6% 的研究报道相似<sup>[14]</sup>。与欧洲人和美国人比较,亚洲人的 Hp1 等位基因频率较低<sup>[15]</sup>的报道相符。

临床和实验数据表明 Hp 基因分型是糖尿病血管并发症的独立危险因素,具有 Hp2-2 基因型的糖尿病患者发生血管并发症如 DR<sup>[16]</sup>、DN<sup>[17]</sup>和 CVD<sup>[18]</sup>的风险增加。研究发现 Hp2-2 基因型与 T2DM 之间存在相关性<sup>[19-20]</sup>。Hp 基因型与 1 型糖尿病(T1DM)的微血管和大血管并发症有关,而与 T2DM 心血管并发症的相关性更为一致<sup>[7]</sup>。Hp2-2 基因型可能是 T2DM 患者心血管疾病的危险因素<sup>[9]</sup>,而 Hp2-2 在中国 T2DM 患者微血管疾病中的作用罕见报道。本研究结果显示 Hp 基因型及等位基因频率与 DN、DN+DR、CVD、CVD+DN+DR 无关,而 DR 患者有更高的 Hp2-2 基因型。与 Hp2-2 基因型可能是 T2DM 视网膜病变的一个危险因素<sup>[21]</sup>的报道相符。在 T1DM 中晚期男性中更常见糖尿病视网膜病变和黄斑水肿<sup>[22]</sup>,男性出现糖尿病微血管并发症的风险更高,而女性出现糖尿病大血管并发症的风险更高<sup>[10]</sup>,均提示 Hp2-2 基因型可能与男性 T2DM 患者的 DR 风险增加有关。Hp1 蛋白的抗氧化能力高于 Hp2 蛋白<sup>[23]</sup>。Hp1-1 蛋白能够结合更多的 Hb,更有效地促进了 CD163 受体对 Hp-Hb 复合物的摄取,较 Hp2-2 蛋白能更快地被清除出循环<sup>[24]</sup>。因此,笔者认为 DR 的发生可能与 Hp2 具有更低抗氧化能力有关。Hp 基因型还是糖尿病体内外胆固醇逆向转运的调控因子。在糖尿病患者中,Hp2-2-Hb 复合物携带的 HGB 相关铁离子和活性氧物质与 HDL 中的载脂蛋白 A1 (ApoA1)相互作用,致使 HDL 中内源性 Hb 和氧化还原活性铁的水平增加,HDL 功能异常、胆固醇逆向转运能力降低<sup>[25]</sup>。也有报道称在 Hp 基因中反复出现的外显子缺失与较低的血胆固醇水平有关<sup>[26]</sup>。本研究发现 DR 组患者有更低的 TG 水平和更高的 TC 水平,说明 DR 的发生可能与 Hp 基因型导致异常的血脂水平有关。

综上所述,糖尿病血管并发症全球流行,但很少有研究调查或报道糖尿病血管并发症的性别差异。本研究首次报道了在中国北方汉族人群中 Hp2-2 基因型可能与男性 T2DM 患者 DR 风险增加有关。这个发现将有助于该疾病的早期诊断和及时干预,但本研究存在一定的局限性,仍需要在更大的队列中进行基于人群的前瞻性研究来了解 Hp 等位基因与 T2DM 患者 DR 风险之间的潜在机制。

## 参考文献

[1] WU Y, DING Y, TANAKA Y, et al. Risk fac-

tors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention[J]. *Int J Med Sci*, 2014, 11(11):1185-1200.

- [2] MA R. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(6):1249-1260.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(8):2-42.
- [4] GRANDL G, WOLFRUM C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome [J]. *Semin Immunopathol*, 2018, 40(2):215-224.
- [5] JHA J C, HO F, DAN C, et al. A causal link between oxidative stress and inflammation in cardiovascular and renal complications of diabetes [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(16):1811-1836.
- [6] RODRIGUES K F, PIETRANI N T, CARVALHO L, et al. Haptoglobin levels are influenced by Hp1-Hp2 polymorphism, obesity, inflammation, and hypertension in type 2 diabetes mellitus[J]. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2019, 66(2):99-107.
- [7] DALAN R, LIUH L G. The protean role of haptoglobin and haptoglobin genotypes on vascular complications in diabetes mellitus[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2018, 25(14):1502-1519.
- [8] AWADALLAH S, MADKOUR M, HAMIDI R A, et al. Plasma levels of apolipoprotein A1 and lecithin:cholesterol acyltransferase in type 2 diabetes mellitus: correlations with haptoglobin phenotypes[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(Suppl 2):S543-546.
- [9] ADAMS J N, COX A J, FREEDMAN B I, et al. Genetic analysis of haptoglobin polymorphisms with cardiovascular disease and type 2 diabetes in the Diabetes Heart Study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2013, 12:31.
- [10] MARIC-BILKAN C. Sex differences in micro- and macro-vascular complications of diabetes mellitus[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(9):833-846.
- [11] KOCH W, LATZ W, EICHINGER M, et al. Genotyping of the common haptoglobin Hp 1/2 polymorphism based on PCR[J]. *Clin Chem*, 2002, 48(9):1377-1382.
- [12] SUAREZ-SANCHEZ F, VAZQUEZ-MORENO M, HERRERA-LOPEZ E, et al. Association of rs2000999 in the haptoglobin gene with total chole-



- terol, HDL-C, and LDL-C levels in Mexican type 2 diabetes patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(39):e17298.
- [13] CARTER K, WORWOOD M. Haptoglobin; a review of the major allele frequencies worldwide and their association with diseases[J]. *Int J Lab Hematol*, 2007, 29(2):92-110.
- [14] SHI X, SUN L, WANG L, et al. Haptoglobin 2-2 genotype is associated with increased risk of type 2 diabetes mellitus in northern Chinese [J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2012, 16(6):563-568.
- [15] LANGLOIS M R, DELANGHE J R. Biological and clinical significance of haptoglobin polymorphism in humans[J]. *Clin Chem*, 1996, 42(10):1589-1600.
- [16] LEVY A P, ROGUIN A, HOCHBERG I, et al. Haptoglobin phenotype and vascular complications in patients with diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(13):969-970.
- [17] NAKHOUL F M, MARSH S, HOCHBERG I, et al. Haptoglobin genotype as a risk factor for diabetic retinopathy[J]. *JAMA*, 2000, 284(10):1244-1245.
- [18] LEVY A P, HOCHBERG I, JABLONSKI K, et al. Haptoglobin phenotype is an Independent risk factor for cardiovascular disease in individuals with diabetes: The Strong Heart Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 40(11):1984-1990.
- [19] QUAYE I K, ABABIO G, AMOAH A G. Haptoglobin 2-2 phenotype is a risk factor for type 2 diabetes in Ghana[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2006, 13(2):90-94.
- [20] ADINORTEY M B, GYAN B A, ADJIMANI J P, et al. Haptoglobin polymorphism and association with complications in Ghanaian type 2 diabetic patients[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2011, 26(4):366-372.
- [21] MOGAREKAR M R, HAMPE M H. Haptoglobin 2-2 phenotype is an additional risk factor of retinopathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Indian J Hum Genet*, 2013, 19(2):154-158.
- [22] KLEIN R, KNUDTSON M D, LEE K E, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: XX II the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes[J]. *Ophthalmology*, 2008, 115(11):1859-1868.
- [23] KODA Y, SOEJIMA M, YAMAGISHI S, et al. Haptoglobin genotype and diabetic microangiopathies in Japanese diabetic patients[J]. *Diabetologia*, 2002, 45(7):1039-1040.
- [24] ASLEH R, BLUM S, KALET-LITMAN S, et al. Correction of HDL dysfunction in individuals with diabetes and the haptoglobin 2-2 genotype[J]. *Diabetes*, 2008, 57(10):2794-2800.
- [25] AWADALLAH S, MADKOUR M, HAMIDI R A, et al. Plasma levels of Apolipoprotein A1 and Lecithin:cholesterol acyltransferase in type 2 diabetes mellitus: correlations with haptoglobin phenotypes [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(Suppl 2):S543-546.
- [26] BOETTGER L M, SALEM R M, HANDSAKER R E, et al. Recurring exon deletions in the HP (haptoglobin) gene contribute to lower blood cholesterol levels[J]. *Nat Genet*, 2016, 48(4):359-366.

(收稿日期:2020-10-14 修回日期:2020-12-23)

(上接第 953 页)

- intermittent loop diuretic infusion in acutely decompensated heart failure; a prospective randomized trial[J]. *Crit Care*, 2014, 18:R134.
- [16] UEMURA Y, SHIBATA R, TAKEMOTO K, et al. Clinical benefit of tolvaptan in patients with acute decompensated heart failure and chronic kidney disease[J]. *Heart Vessels*, 2016, 31:1643-1649.
- [17] TORRES V E, CHAPMAN A B, DEVUYST O, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(25):2407-2418.
- [18] KOGISO T, TOKUSHIGE K, HASHIMOTO E, et al. Safety and efficacy of long-term tolvaptan therapy for decompensated liver cirrhosis[J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(3):E194-200.
- [19] HIRAMINE Y, UTO H, MAWATARI S, et al. Effect of tolvaptan on the prognosis of patients with hepatic ascites [J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(7):765-777.

(收稿日期:2020-10-16 修回日期:2020-12-11)