

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.10.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201217.1416.012.html\(2020-12-17\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201217.1416.012.html(2020-12-17))T2DM 合并高血压患者血清 NEP 和  $\alpha$ -klotho 蛋白水平及影响因素分析\*李 苗<sup>1</sup>, 李宝新<sup>2</sup>, 李秉哲<sup>1</sup>, 郭淑芹<sup>2</sup>, 常文龙<sup>2</sup>, 翟 娜<sup>2</sup>, 王 嵩<sup>2</sup>, 张云良<sup>2△</sup>

(1. 承德医学院研究生学院, 河北承德 067000; 2. 保定市第一中心医院

内分泌科/河北省光学感知技术创新中心, 河北保定 071000)

**[摘要]** **目的** 探讨脑啡肽酶(NEP)及  $\alpha$ -klotho 蛋白在 2 型糖尿病(T2DM)合并高血压患者血清中的水平及影响因素。**方法** 选取保定市第一中心医院内分泌科于 2018 年 12 月至 2020 年 1 月收治的 T2DM 患者 154 例, 将其按照血压水平分为单纯 T2DM 组(DS 组)79 例, T2DM 合并高血压组(DH 组)75 例。另选该院同期性别、年龄相匹配的健康体检者 70 例作为对照组(NC 组)。收集所有受试者的一般资料并进行常规生化检测, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 NEP 和  $\alpha$ -klotho 蛋白水平, 并利用 Spearman 相关分析及多元线性回归法分析 NEP 及  $\alpha$ -klotho 蛋白的影响因素。**结果** 与 NC 组比较, DS、DH 组 NEP 水平均明显升高( $P < 0.05$ ), 且 DH 组高于 DS 组( $P < 0.05$ ); 而  $\alpha$ -klotho 蛋白水平均明显降低, 且 DH 组明显低于 DS 组( $P < 0.05$ )。Spearman 相关分析显示血清 NEP 水平与体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)、糖尿病病程、高血压病程、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、总胆固醇(TC)、空腹静脉血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均呈正相关( $P < 0.01$ ), 与  $\alpha$ -klotho 蛋白呈负相关( $P < 0.01$ )。血清  $\alpha$ -klotho 蛋白水平与 WHR、糖尿病病程、高血压病程、SBP、DBP、TC、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、NEP 均呈负相关( $P < 0.01$ )。多元线性回归分析显示, 糖尿病病程、高血压病程、SBP、FPG、TC、 $\alpha$ -klotho 蛋白与 NEP 独立相关; 糖尿病病程、高血压病程、SBP、NEP 为血清  $\alpha$ -klotho 蛋白水平的独立影响因素。**结论** T2DM 合并高血压患者的血清 NEP 水平明显升高,  $\alpha$ -klotho 蛋白水平明显降低, 二者相互影响, 共同参与 T2DM 合并高血压的发生与发展。

**[关键词]** 血清; 脑啡肽酶;  $\alpha$ -klotho 蛋白; 2 型糖尿病; 高血压**[中图分类号]** R587.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)10-1658-05Analysis on levels and influencing factors of serum neprilysin and  $\alpha$ -klotho protein in patients with type 2 diabetes mellitus complicating hypertension\*LI Miao<sup>1</sup>, LI Baoxin<sup>2</sup>, LI Bingzhe<sup>1</sup>, GUO Shuqin<sup>2</sup>, CHANG Wenlong<sup>2</sup>,ZHAI Na<sup>2</sup>, WANG He<sup>2</sup>, ZHANG Yunliang<sup>2△</sup>

(1. Graduate School, Chengde Medical University, Chengde, Hebei 067000, China;

2. Department of Endocrinology, Baoding Municipal First Central Hospital/Hebei Provincial Center for Optical Sensing Technology Innovations, Baoding, Hebei 071000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the levels of serum neprilysin (NEP) and  $\alpha$ -klotho protein in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicating hypertension and their influencing factors. **Methods** A total of 154 patients with T2DM admitted to the endocrinology department of Baoding Municipal First Central Hospital from December 2018 to January 2020 were selected and divided into the simple T2DM group (DS,  $n=79$ ) and diabetes complicating hypertension group (DH,  $n=75$ ) according to the blood pressure level. Contemporaneous 70 age and gender matched healthy subjects undergoing the physical examination were selected as the control group (NC). The general data of all subjects were collected and the routine biochemical tests were conducted. The levels of NEP and  $\alpha$ -klotho were detected by ELISA. The Spearman correlation analysis and multivariate linear regression analysis were utilized to analyze the influencing factors of NEP and  $\alpha$ -klotho. **Results** Compared with the NC group, the NEP level in the DS group and DH group was significantly increased, moreover the DH group was higher than the DS group ( $P < 0.05$ ); the  $\alpha$ -klotho level in each group was gradually descended, the DH group was significantly lower than the DS group ( $P < 0.05$ ). The Spearman

\* 基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81500644); 河北省保定市慢性糖尿病并发症机制研究重点实验室建设项目(2074P015)。 作者简介: 李苗(1995—), 住院医师, 在读硕士研究生, 主要从事内分泌及代谢性疾病的诊治研究。 △ 通信作者, E-mail: nfmzyl@163.com。

correlation analysis showed that serum NEP level was positively correlated with the body mass index(BMI), waist hip ratio (WHR), diabetes duration, hypertension duration, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), total cholesterol (TC), fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS) and insulin resistance index (HOMA-IR), and negatively correlated with  $\alpha$ -klotho ( $P < 0.01$ ). The serum  $\alpha$ -klotho level was negatively correlated with WHR, diabetes duration, hypertension duration, SBP, DBP, TC, FPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR and NEP ( $P < 0.01$ ). The multivariate linear regression analysis showed that the diabetes duration, hypertension duration, SBP, FPG, TC and  $\alpha$ -klotho were independently correlated with NEP; the diabetes duration, hypertension duration, SBP, and NEP were the independent influencing factor of  $\alpha$ -klotho. **Conclusion** The serum NEP level in the patients with T2DM complicating hypertension is significantly increased, while the serum  $\alpha$ -klotho level is obviously decreased, the both mutually affect each other and jointly participate in the occurrence and development of T2DM complicating hypertension.

**[Key words]** serum; neprilysin;  $\alpha$ -klotho protein; type 2 diabetes mellitus; hypertension

2 型糖尿病(T2DM)与高血压作为心血管疾病的主要风险因素,因具有相似致病机制,如异常糖脂代谢、氧化应激、血管炎症等引起人们的广泛关注<sup>[1]</sup>。脑啡肽酶(NEP)是一种广泛表达于多种细胞表面,并与胰岛素抵抗、血压和脂质代谢调节有关的整合膜锌金属内肽酶<sup>[2]</sup>。 $\alpha$ -klotho 蛋白是一种主要由肾脏分泌的多功能蛋白,在促进能量代谢,抗氧化应激,抑制炎症反应等方面发挥重要作用<sup>[3]</sup>。有研究证实, $\alpha$ -klotho 蛋白与 NEP 参与了 T2DM 的发生、发展,但二者在 T2DM 合并高血压患者中的变化及二者相互作用关系仍不明确<sup>[4]</sup>。本研究通过观察血清 NEP 和  $\alpha$ -klotho 蛋白水平在单纯 T2DM 与 T2DM 合并高血压患者血清中的变化分析其影响因素,研究二者在糖尿病合并高血压诊断中的意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取保定市第一中心医院内分泌科于 2018 年 12 月至 2020 年 1 月收治的 T2DM 患者 154 例,其中,男 81 例,女 73 例。依据 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准,2017 年中国高血压防治指南推荐的高血压诊断和分级标准<sup>[5]</sup>,将 T2DM 患者分为两组:单纯 T2DM 组(DS 组)79 例,收缩压(SBP) $< 140$  mm Hg 和(或)舒张压(DBP) $< 90$  mm Hg;T2DM 合并高血压组(DH 组)75 例,SBP  $\geq 140$  mm Hg 和(或)DBP  $\geq 90$  mm Hg。另选同期在该院体检的性别、年龄相匹配的健康者 70 例作为对照组(NC 组)。排除标准:(1)1 型糖尿病、妊娠期糖尿病、继发性糖尿病患者;(2)糖尿病病程大于或等于 15 年,合并酮症酸中毒、高血糖高渗状态等急性并发症者;(3)肝、肾功能严重异常者;(4)精神异常患者。收集受试者年龄、糖尿病病程、高血压病程;测量其身高、体重、腰围、臀围,并连续 3 d 在清晨安静状态下测量双上肢的血压;计算腰臀比(WHR)及体重指数(BMI)。本研究获得保定市第一中心医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

### 1.2 方法

所有受试者均禁食 8~10 h 后次日清晨采集空腹静脉血 10 mL,以 4 000 r/min 离心 5 min, $-80$  °C 储存。采用日立 7600 生化仪器检验空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、尿素氮(BUN)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血肌酐(Scr),糖化 HA8180 仪器检验糖化血红蛋白(HbA1c),电化学发光法(德国 Cobas6000-E601)测定空腹胰岛素(FINS),通过稳态模型评估法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FINS(mU/L) \times FPG(mmol/L) / 22.5$ 。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清  $\alpha$ -klotho 蛋白和 NEP 水平,试剂盒购自上海酶联免疫生物有限公司(Elabscien)。根据试剂盒说明书的指示,NEP 的有效检测范围是 6.25~200.00 U/L, $\alpha$ -klotho 蛋白有效检测范围是 0.04~2.00 ng/mL,批内变异系数小于 10%,批间变异系数小于 15%。操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

### 1.3 统计学处理

数据采用 SPSS25.0 统计学软件进行分析。计量资料符合正态分布的以  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布的用中位数(四分位数间距)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示。方差齐性的两组间指标比较采用 LSD 检验,三组间比较用单因素方差分析(ANOVA)。血清 NEP 和  $\alpha$ -klotho 蛋白与各影响因素的相关性分析采用 Spearman 相关分析及多元线性逐步回归分析法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组对象一般资料比较

3 组对象年龄、BMI 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),DS 组与 DH 组患者糖尿病病程比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );DS、DH 组 WHR 均明显高于 NC 组( $P < 0.05$ ),且 DH 组 WHR 高于 DS 组( $P < 0.05$ );与 NC、DS 组比较,DH 组 SBP 和 DBP 水平明显升高( $P < 0.05$ ),NC 组与 DS 组的 SBP 和 DBP 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 3 组对象生化及相关指标比较

各组间 TC、TG、ALT、AST、Scr、BUN 水平比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。与 NC 组比较,DS、DH 组的 FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 及 NEP 水平均明显升高( $P<0.05$ ), $\alpha$ -klotho 蛋白水平均明

显降低( $P<0.05$ ),且 DH 组 NEP 高于 DS 组, $\alpha$ -klotho 蛋白水平低于 DS 组,两组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 1 3 组对象一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

指标	NC 组( $n=70$ )	DS 组( $n=79$ )	DH 组( $n=75$ )	F	P
年龄(岁)	53.87±8.93	55.19±8.73	57.25±9.55	2.57	>0.05
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.17±3.83	25.33±3.99	26.14±2.83	1.35	>0.05
WHR	0.77±0.43	1.16±0.34 <sup>a</sup>	1.26±0.23 <sup>ab</sup>	42.20	<0.05
糖尿病病程(年)	—	7.58±2.77	8.17±2.95	1.65	>0.05
高血压病程(年)	—	—	7.56±2.86	—	—
SBP(mm Hg)	121.00±10.32	122.58±9.16	156.04±8.94 <sup>ab</sup>	326.09	<0.05
DBP(mm Hg)	78.30±6.31	77.25±7.75	90.03±10.29 <sup>ab</sup>	54.71	<0.05

—:此项无数据;<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与 NC 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与 DS 组比较。

表 2 各组生化及相关指标比较

指标	NC 组( $n=70$ )	DS 组( $n=79$ )	DH 组( $n=75$ )	F	P
TC( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	4.98±0.93	5.13±1.19	5.29±1.10	1.52	>0.05
TG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	1.53±0.75	1.56±0.57	1.60±0.61	0.23	>0.05
ALT( $\bar{x}\pm s$ ,U/L)	23.83±5.91	22.94±6.80	24.49±6.85	1.08	>0.05
AST( $\bar{x}\pm s$ ,U/L)	20.69±3.11	19.94±5.25	20.81±5.01	0.81	>0.05
Scr( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ mol/L)	64.20±10.67	65.59±10.37	63.12±12.50	0.94	>0.05
BUN( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	5.45±1.38	5.57±1.16	5.61±1.47	0.28	>0.05
FPG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	5.48±0.40	9.01±2.62 <sup>a</sup>	8.70±2.05 <sup>a</sup>	71.31	<0.05
HbA1c( $\bar{x}\pm s$ ,%)	5.11±0.74	9.55±2.40 <sup>a</sup>	9.27±2.04 <sup>a</sup>	124.70	<0.05
NEP( $\bar{x}\pm s$ ,U/L)	104.65±7.00	121.11±9.48 <sup>a</sup>	144.88±26.49 <sup>ab</sup>	105.63	<0.05
$\alpha$ -klotho 蛋白( $\bar{x}\pm s$ ,ng/mL)	0.28±0.04	0.18±0.04 <sup>a</sup>	0.10±0.02 <sup>ab</sup>	458.03	<0.05
FINS[ $M(P_{25},P_{75})$ ,mU/L]	6.78(5.52,11.34)	7.58(5.32,15.32) <sup>a</sup>	8.65(6.33,17.58) <sup>a</sup>	5.85	<0.05
HOMA-IR[ $M(P_{25},P_{75})$ ]	1.60(1.21,2.64)	2.94(1.73,6.87) <sup>a</sup>	3.21(1.75,7.74) <sup>a</sup>	17.47	<0.05

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与 NC 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ,与 DS 组比较。

### 2.3 血清 $\alpha$ -klotho 蛋白、NEP 水平与各临床指标的 Spearman 相关分析

Spearman 相关分析显示,血清 NEP 水平与 BMI、WHR、糖尿病病程、高血压病程、SBP、DBP、TC、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 均呈正相关( $P<0.01$ ),与  $\alpha$ -klotho 蛋白呈负相关( $P<0.01$ )。血清  $\alpha$ -klotho 蛋白水平与 WHR、糖尿病病程、高血压病程、SBP、DBP、TC、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、NEP 均呈负相关( $P<0.01$ ),见表 3。

表 3  $\alpha$ -klotho 蛋白、NEP 和各临床指标的 Spearman 相关分析

指标	NEP		$\alpha$ -klotho 蛋白	
	r	P	r	P
年龄	0.16	<0.05	-0.15	<0.05
BMI	0.20	<0.01	-0.09	>0.05
WHR	0.41	<0.01	-0.43	<0.01
糖尿病病程	0.56	<0.01	-0.63	<0.01
高血压病程	0.53	<0.01	-0.79	<0.01
SBP	0.81	<0.01	-0.76	<0.01
DBP	0.53	<0.01	-0.45	<0.01
TC	0.52	<0.01	-0.18	<0.01

续表 3  $\alpha$ -klotho 蛋白、NEP 和各临床指标的 Spearman 相关分析

指标	NEP		$\alpha$ -klotho 蛋白	
	r	P	r	P
TG	0.01	>0.05	-0.04	>0.05
ALT	0.02	>0.05	-0.08	>0.05
AST	-0.06	>0.05	0.04	>0.05
SCR	-0.01	>0.05	0.04	>0.05
BUN	0.02	>0.05	-0.06	>0.05
FPG	0.90	<0.01	-0.61	<0.01
HbA1c	0.55	<0.01	-0.60	<0.01
FINS	0.65	<0.01	-0.27	<0.01
HOMA-IR	0.83	<0.01	-0.43	<0.01
$\alpha$ -klotho 蛋白	-0.72	<0.01	—	—
NEP	—	—	-0.72	<0.01

—:此项无数据。

### 2.4 血清 $\alpha$ -klotho 蛋白、NEP 水平影响因素的多元线性回归分析

多元线性逐步回归分析结果显示,以 NEP 为因变量,糖尿病病程、高血压病程、SBP、FPG、TC、 $\alpha$ -klotho 蛋白与其独立相关;以  $\alpha$ -klotho 蛋白为因变量,糖尿病病程、高血压病程、SBP、NEP 为其独立影

响因素,见表 4。

表 4 血清  $\alpha$ -klotho 蛋白、NEP 水平影响因素的多元线性回归分析

因素	$\beta$	SE	$\beta'$	t	P	95%CI
NEP						
糖尿病病程	1.42	0.34	0.27	4.19	<0.01	0.75~2.09
高血压病程	3.23	0.30	0.55	11.08	<0.01	2.66~3.81
SBP	1.37	0.11	1.10	12.21	<0.01	1.15~1.59
FPG	1.90	0.53	0.20	3.62	<0.01	0.86~2.93
TC	7.75	1.06	0.36	7.33	<0.01	5.67~9.84
$\alpha$ -klotho 蛋白	-0.19	0.02	-0.64	-12.53	<0.01	-0.21~-0.16
$\alpha$ -klotho 蛋白						
糖尿病病程	-9.43	0.73	-0.51	-12.87	<0.01	-10.87~-7.98
高血压病程	-13.63	1.04	-0.66	-12.94	<0.01	-15.56~-11.45
SBP	-4.35	0.48	-1.00	-9.04	<0.01	-5.30~-3.40
NEP	-1.42	0.22	-0.41	-6.52	<0.01	-1.84~-0.99

### 3 讨 论

T2DM 与高血压是中老年人常见的两种疾病,有研究发现,T2DM 人群患高血压及其他心血管疾病的概率明显高于非 T2DM 人群<sup>[6]</sup>。近年来,随着人们饮食习惯的改变,出现 T2DM 及高血压的概率明显增加,因此,对于 T2DM 合并高血压患者的早期诊断及干预已成为近年来的关注热点。本文通过对健康人群,单纯 T2DM 患者及 T2DM 合并高血压患者血清  $\alpha$ -klotho 蛋白、NEP 水平的检测,研究这两种指标在 T2DM 合并高血压患者体内的水平变化及其与多种影响因素的相关性。

NEP 是一种哺乳动物完整的膜锌金属内肽酶,可通过降解血管紧张素、内皮素、P 物质等多种生物活性肽调节血管内皮功能<sup>[7]</sup>。有研究表明,NEP 抑制剂可减轻 NEP 对一氧化氮(NO)生成的抑制作用,也可间接抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统,缓解心力衰竭患者的收缩功能障碍<sup>[8]</sup>。NEP 还可通过增强胰岛素介导的磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B(PI3K-Akt)加速脂肪生成<sup>[9]</sup>。JORDAN 等<sup>[10]</sup>证实 NEP 抑制剂可降低高血压患者的外周胰岛素抵抗,增加皮下、腹部脂肪组织的动员。一项对 NEP 抑制剂在糖尿病合并高血压大鼠体内作用研究发现,随着药物持续时间的延长,大鼠的血压和血糖水平逐渐下降<sup>[11]</sup>。本研究中,与 NC、DS 组比较,DH 组 NEP 水平明显升高,参照 Spearman 相关分析,血清 NEP 水平与 BMI、WHR、糖尿病病程、高血压病程、SBP、DBP、TC、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR 均呈正相关( $P < 0.01$ ),与  $\alpha$ -klotho 蛋白呈负相关( $P < 0.01$ );多元线性回归分析结果显示,糖尿病病程、高血压病程、SBP、FPG、TC、 $\alpha$ -klotho 蛋白为 NEP 的独立影响因素。证明血清 NEP 水平可能与血压波动、血脂异常、血糖控制程度及胰岛素抵抗有关,同时可知  $\alpha$ -klotho 蛋白与 NEP 均参与糖尿病合并高血压发病机制中,且二者作用相反,相互作用、相互影响。

$\alpha$ -klotho 蛋白是由 klotho 基因编码的一种相对

分子质量为  $130 \times 10^3$  的抗衰老蛋白,主要在肾脏表达,能够以自分泌或旁分泌方式保护局部脏器功能,调节能量代谢<sup>[12]</sup>。 $\alpha$ -klotho 蛋白可通过刺激 NO 的产生保护血管内皮细胞,扩张血管,减少心血管疾病的发生<sup>[13]</sup>;也可通过参与 PI3K-Akt/内皮型一氧化氮合酶信号转导通路抵抗体内氧化应激;还可通过抑制转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )通路减轻血管炎性反应<sup>[14]</sup>。CITTERIO 等<sup>[15]</sup>通过观察高血压患者血清  $\alpha$ -klotho 蛋白水平发现,血清  $\alpha$ -klotho 蛋白水平与血压水平呈负相关。JI 等<sup>[16]</sup>以不同程度糖尿病微血管病变患者为研究对象,证明  $\alpha$ -klotho 蛋白通过激活 PI3K-Akt 信号通路,抑制软脂酸诱导的细胞凋亡,延缓糖尿病微血管病变进程。由此可推断, $\alpha$ -klotho 蛋白与糖尿病合并微血管病变的发生存在相关性,但其与糖尿病合并高血压的关系尚不明确。本研究通过测定不同血压对象的血清  $\alpha$ -klotho 蛋白水平发现,T2DM 合并高血压患者的血清  $\alpha$ -klotho 蛋白水平较单纯 T2DM 患者及健康人群明显降低。Spearman 相关分析显示,血清  $\alpha$ -klotho 蛋白水平与 WHR、糖尿病病程、高血压病程、SBP、DBP、TC、FPG、HbA1c、FINS、HOMA-IR、NEP 呈负相关,证明  $\alpha$ -klotho 蛋白在 T2DM 合并高血压的发生中发挥一定保护作用。参考多元线性回归分析结果,糖尿病病程、高血压病程、SBP、NEP 为  $\alpha$ -klotho 蛋白的独立影响因素,提示血清  $\alpha$ -klotho 蛋白水平受到血压、血糖、胰岛素抵抗水平及肥胖程度的影响。

综上所述,T2DM 合并高血压患者血清中  $\alpha$ -klotho 蛋白水平明显降低,NEP 水平明显升高,二者为负相关关系,证明  $\alpha$ -klotho 蛋白与 NEP 在疾病的发生、发展中起着反向调控作用。这为 T2DM 合并高血压及其他大血管并发症的治疗提供了思路,但目前样本量较小,两种因子具体作用机制尚未阐明,仍需扩大样本量,进行深入研究。

### 参考文献

[1] TALWALKAR P, DESHMUKH V, BHOLE M.

- Prevalence of hypothyroidism in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension in India: a cross-sectional observational study [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 3(12):369-376.
- [2] RAMIREZ A K, DANKEL S, CAI W, et al. Membrane metallo-endopeptidase (Neprilysin) regulates inflammatory response and insulin signaling in white preadipocytes [J]. *Mol Metab*, 2019, 4(22): 21-36.
- [3] RAO Z, ZHENG L, HUANG H, et al.  $\alpha$ -Klotho expression in mouse tissues following acute exhaustive exercise [J]. *Front Physiol*, 2019, 12(10):1498-1508.
- [4] 张校康, 李宝新, 李娜, 等. 血清 Adropin 蛋白和脑啡肽酶在 2 型糖尿病视网膜病变患者中的变化及影响因素 [J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(3): 504-508.
- [5] 张加生, 张丽丽, 周卫国, 等. 慢性病患者 10 年心脑血管疾病发病平均风险评估及其与眼底病变的关系研究 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22(19): 2351-2355.
- [6] 苏馨. 高血压合并糖尿病血压控制的探讨 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(16):2219-2222.
- [7] GUTTA S, GROBE N, KUMBAJI M, et al. Increased urinary angiotensin converting enzyme 2 and neprilysin in patients with type 2 diabetes [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315(2): 263-274.
- [8] SINGH P, VIJAYAKUMAR S, KALOGEROPOULOS A, et al. Multiple avenues of modulating the nitric oxide pathway in heart failure clinical trials [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2018, 15(2):44-52.
- [9] KIM J, HAN D, BYUN S H, et al. Neprilysin facilitates adipogenesis through potentiation of the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2017, 430(1/2):1-9.
- [10] JORDAN J, STINKENS R, JAX T, et al. Improved insulin sensitivity with angiotensin receptor neprilysin inhibition in individuals with obesity and hypertension [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(2): 254-263.
- [11] UIJL E, HART D C, ROKSNOER L, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition confers renoprotection in rats with diabetes and hypertension by limiting podocyte injury [J]. *J Hypertens*, 2020, 38(4):755-764.
- [12] SILVA A P, MENDES F, CARIAS E, et al. Plasma klotho and FGF23 levels as biomarkers of CKD-Associated cardiac disease in type 2 diabetic patients [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7):1536-1548.
- [13] SAVVOULIDI P, KALOGEROPOULOS A P, RAPTIS V, et al. Calcification of coronary arteries and aortic valve and circulating  $\alpha$ -klotho levels in patients with chronic kidney disease [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(3):431-437.
- [14] GARTH J, EASTER M, SKYLAR H E, et al. The effects of the anti-aging protein klotho on mucociliary clearance [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 1(6):339-346.
- [15] CITTERIO L, DELLI C S, LUPOLI S, et al. Klotho gene in human salt-sensitive hypertension [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2020, 15(3): 375-383.
- [16] JI B, WEI H, DING Y, et al. Protective potential of klotho protein on diabetic retinopathy: Evidence from clinical and in vitro studies [J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(1):162-169.
- (收稿日期:2020-06-18 修回日期:2020-12-16)
- 
- (上接第 1657 页)
- [15] JANOWSKA-WIECZOREK A, MARQUEZ L A, MATSUZAKI A, et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and -9) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1 and -2) in acute myelogenous leukaemia blasts: comparison with normal bone marrow cells [J]. *Br J Haematol*, 1999, 105(2):402-411.
- [16] 李晟, 陈子兴, 王玮, 等. 明胶酶 A 在急性白血病细胞中的表达及其临床意义 [J]. *中华内科杂志*, 2003, 42(10):684-687.
- [17] WANG C, LIU X, CHEN Z, et al. Polycomb group protein EZH2-mediated E-cadherin repression promotes metastasis of oral tongue squamous cell carcinoma [J]. *Mol Carcinog*, 2013, 52(3):229-236.
- [18] 林璐慧, 黄轶群, 马旭东. RNA 干扰沉默 EZH2 基因对 HL-60 细胞增殖、凋亡及组蛋白甲基化、乙酰化的影响 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):249-252.
- [19] LIU J, YAO Y, DING H, et al. Oxymatrine triggers apoptosis by regulating Bcl-2 family proteins and activating caspase-3/caspase-9 pathway in human leukemia HL-60 cells [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(6):5409-5415.
- (收稿日期:2020-06-21 修回日期:2020-11-26)