

2型糖尿病患者血清Beclin1水平变化及临床意义

尤晓晨¹, 龚莉², 陈雪品¹, 王梦然³, 戴红艳^{4*}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²新都区人民医院重症医学科, 四川 成都

³潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊

⁴青岛市市立医院保健四科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年9月17日; 录用日期: 2023年10月11日; 发布日期: 2023年10月17日

摘要

目的: 探讨2型糖尿病患者血清Beclin1水平变化及临床意义。方法: 选取2021年11月至2022年6月青岛市市立医院内分泌科收入院2型糖尿病患者164例为糖尿病组, 同期体检的36例健康人作对照组。收集相关资料, 利用Elisa方法检测血清Beclin1水平。采用相关性分析糖尿病组中Beclin1与各因素的关系。结果: 与对照组比较, 糖尿病组血清Beclin1水平显著下降、左室舒张功能指标间隔e'、侧壁e'较低, 而平均E/e'比值更高(P均<0.05)。在糖尿病组中, 与高水平相比, 低水平组糖尿病病程更长(P < 0.05); 侧壁e'更低、平均E/e'比值更高, 经单因素相关性分析、多元线性回归分析发现, 糖尿病病程与血清beclin1呈独立负相关。结论: Becline1作为自噬的关键调节因子, 其水平下降提示自噬可能是2型糖尿病发生发展的重要机制, 且随着糖尿病病程的延长, 自噬不足加重。

关键词

Beclin1, 2型糖尿病, 自噬

The Variation of Beclin1 Levels in Serum and Their Clinical Significance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Xiaochen You¹, Li Gong², Xuepin Chen¹, Mengran Wang³, Hongyan Dai^{4*}

¹Faculty of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Critical Care Medicine, Xindu District People's Hospital, Chengdu Sichuan

*通讯作者。

文章引用: 尤晓晨, 龚莉, 陈雪品, 王梦然, 戴红艳. 2型糖尿病患者血清 Beclin1 水平变化及临床意义[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16198-16207. DOI: 10.12677/acm.2023.13102265

³School of Clinical Medicine, Weifang Medical College, Weifang Shandong

⁴Four Departments of Health Care, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Sep. 17th, 2023; accepted: Oct. 11th, 2023; published: Oct. 17th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the changes and clinical significance of serum Beclin1 levels in patients with type 2 diabetes. **Methods:** A total of 164 patients with type 2 diabetes mellitus admitted to the Department of Endocrinology of Qingdao Municipal Hospital from November 2021 to June 2022 were enrolled as diabetes mellitus, and 36 healthy people who were examined during the same period were enrolled as the control group. Collecting relevant data and using the Elisa method to measure serum Beclin1 levels. The relationship between Beclin1 and various factors in the diabetes group was analyzed by correlation. **Results:** Compared with the control group, the serum Beclin-1 level was significantly reduced, the left ventricular diastolic function interval e' and lateral wall e' were lower, and the mean E/e' ratio was higher ($P < 0.05$). In the diabetes group, the duration of diabetes was longer in the low level group compared with the high level ($P < 0.05$); The lateral wall e' was lower and the mean E/e' ratio was higher, and univariate correlation analysis and multiple linear regression analysis showed that the course of diabetes and serum beclin1 were independently negatively correlated. **Conclusion:** As a key regulator of autophagy, the decline of Becline1 level suggests that autophagy may be an important mechanism for the occurrence and development of type 2 diabetes, and with the prolongation of diabetes course, autophagy deficiency worsens.

Keywords

Beclin1, Type 2 Diabetes Mellitus, Autophagy

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病是一种慢性代谢性疾病,其发病率在全球范围内持续上升,我国糖尿病患病率高达 11.2%,其中 2 型糖尿病约占 90%。如今,糖尿病的知晓率、治疗率和控制率虽有所改善,但仍处于低水平[1]。2 型糖尿病(T2DM)的特征是血糖的升高,长期的高血糖是促进血管病变和功能障碍的根本因素,可导致糖尿病的各种并发症,是糖尿病患者死亡或致残的主要原因[2] [3]。而 T2DM 患者血糖的升高主要通过外周代谢组织中的胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌受损两种途径实现[4] [5] [6]。最近研究发现,在胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞分泌受损这两方面均有自噬的参与[7] [8]。自噬是一种细胞内的自我清洁过程,它通过形成双层膜囊泡的自噬体与溶酶体融合来降解受损的细胞器和细胞质成分[9],自噬的生理作用是降解受损的细胞器为细胞代谢以及更新细胞器提供能量和原料。研究表明,自噬在人体代谢和维持细胞稳态中发挥着重要的作用,自噬的失调可能在类似于糖尿病等代谢相关疾病的发生和发展中发挥着重要的作用[10] [11]。Beclin1 是一种高度保守的真核蛋白质,也是磷脂酰肌醇-3-激酶复合物的核心成分,通过介导囊泡运输,诱导自噬[12]。综上所述,Beclin1 是自噬的关键调节因子,可能参与了 2 型糖尿病的发

生和发展。目前关于血清 Beclin1 水平在 T2DM 患者中的变化研究很少。本研究旨在探讨血清 beclin1 水平在 2 型糖尿病患者的变化及临床意义。

2. 材料与方法

2.1. 对象

根据 2020 年糖尿病诊断标准,选择青岛市市立医院 2021 年 11 月至 2022 年 6 月内分泌科收入院 2 型糖尿病患者 164 例为糖尿病组,选同期体检的 36 例健康人作对照组。本研究已通过青岛市市立医院伦理审核,伦理号为 2023 临审字第 129 号。入组人员均已签署知情同意书。糖尿病组排除标准:1 型糖尿病、自身免疫性疾病、肝肾功能不全、癌症及心血管疾病;对照组排除标准:糖尿病、自身免疫性疾病、肝肾功能不全、癌症及心血管疾病。

2.2. 临床资料收集

一般资料:患者的年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、心率、收缩压、舒张压、烟酒史、高血压史;实验室检查:总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、非高密度脂蛋白胆固醇(non-high density lipoprotein cholesterol, non-HDL-C),肌酐(creatinine, Cr)、肾小球滤过率、尿酸;丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸转移酶(aspartate aminotransferase, AST);空腹血糖(fasting glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)等。心脏超声参数:左心房内径(left atrial diameter, LAD)、左心室舒张末期内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVEDD)、室间隔厚度(interventricular septum, IVS)、左心室后壁厚度(left ventricular posterior wall thickness, LVPWT)、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF),右房左右径、右室左右径;二尖瓣瓣环间隔 e'波速度(间隔 e')、侧壁 e'波速度(侧壁 e');左心室舒张早期二尖瓣血流速度峰值(E 峰)、二尖瓣心房收缩期血流速度峰值(A 峰),并计算 E/A 比值、平均 e'值、平均 E/e'比值。

2.3. 试剂检测

血清 Beclin1 检测:抽取患者清晨空腹静脉血 5 ml,室温分离血清,-80℃冻存。利用酶联免疫吸附测定法(Elisa 法),采用商业的人试剂盒,检测血清 beclin1 水平(武汉云克隆有限公司)

2.4. 统计方法

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。非正态分布的连续变量以 M(P25, P75)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以频数 n(%)表示,组间比较采用卡方检验。采用单因素相关性分析及多元线性回归法分析糖尿病组血清 beclin1 与各因素的关系,采用 Pearson 相关分析(正态分布资料)或 Spearman 秩相关分析(非正态分布资料)进行单因素相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 入选患者的基础数据

入选患者的一般临床资料对比情况(表 1):本研究对照组 36 例,糖尿病组 164 例。与对照组比较,糖尿病组收缩压、糖化血红蛋白、空腹血糖更高,高密度脂蛋白胆固醇更低,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。2 型糖尿病患者血清 Beclin1 水平较对照组明显下降($P < 0.001$)。

Table 1. General clinical data were compared between the control group and the type 2 diabetes group
表 1. 对照组与 2 型糖尿病组的一般临床资料比较

| 项目 | 对照组(n = 36 例) | 糖尿病组(n = 164 例) | Z/ χ^2 /t 值 | P 值 |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------|-------|
| 年龄(岁) | 56.00 (49.50, 66.50) | 60.00 (52.00, 67.00) | -1.080 | 0.280 |
| 男/女(例) | 15/21 | 98/66 | 3.930 | 0.063 |
| 吸烟[例(%)] | 4 (11.1%) | 42 (25.6%) | 3.504 | 0.061 |
| 饮酒[例(%)] | 4 (11.1%) | 30 (18.3%) | 1.079 | 0.299 |
| 高血压[例(%)] | 18 (50%) | 87 (53%) | 0.110 | 0.740 |
| 心率(次/分) | 76.00 (68.50, 82.00) | 78.00 (74.00, 80.00) | -1.540 | 0.097 |
| BMI (kg/m ²) | 24.27 ± 3.73 | 25.42 ± 3.29 | -1.905 | 0.058 |
| 收缩压(mmHg) | 129.31 ± 14.57 | 140.05 ± 16.46 | -3.618 | 0.000 |
| 舒张压(mmHg) | 78.00 (72.50, 84.00) | 80.00 (72.00, 85.00) | -0.911 | 0.362 |
| HbA1c (%) | 5.63 ± 0.23 | 8.68 ± 1.63 | -11.17 | 0.000 |
| FBG (mmol/L) | 4.80 (4, 56, 5.16) | 7.48 (6.36, 9.62) | -8.62 | 0.000 |
| Cr (μ mol/L) | 65.15 (58.05, 77.60) | 63.25 (54.27, 71.78) | -1.292 | 0.196 |
| ALT (U/L) | 14.10 (11.68, 21.79) | 17.42 (13.45, 24.98) | -1.662 | 0.097 |
| AST (U/L) | 18.44 (16.30, 20.64) | 17.68 (15.16, 20.78) | -0.821 | 0.412 |
| TG (mmol/L) | 1.19 (0.90, 2.01) | 1.45 (1.04, 2.13) | -1.281 | 0.200 |
| TC (mmol/L) | 4.84 ± 0.84 | 4.54 ± 1.08 | 1.612 | 0.109 |
| HDL-C (mmol/L) | 1.16 (0.99, 1.39) | 1.04 (0.90, 1.22) | -2.266 | 0.023 |
| LDL-C (mmol/L) | 2.89 ± 0.67 | 2.82 ± 0.77 | 0.563 | 0.574 |
| nHDL-C (mmol/L) | 3.64 ± 0.82 | 3.43 ± 0.97 | 1.256 | 0.211 |
| 肾小球滤过率 | 95.50 (89.00, 104.50) | 98.79 (92.00, 107.10) | -1.300 | 0.194 |
| 尿酸(μ mol/L) | 354.73 (279.94, 425.00) | 328.35 (278.48, 374.85) | -1.455 | 0.146 |
| Beclin1 (ng/mL) | 6.59 (4.32, 9.58) | 4.04 (2.67, 5.63) | -4.471 | 0.000 |

3.2. 入选患者相关超声心动图数据

两组超声心动图检测结果(表 2): 与对照组比较, 糖尿病组左室舒张功能指标间隔 e'、侧壁 e'、平均 e'比值、E/A 更低, 而 A 值、平均 E/e'比值更高, 差异有统计学意义(P 均<0.05)。

Table 2. Echocardiographic results in the control and diabetes groups
表 2. 对照组和糖尿病组的超声心动图检查结果

| 指标 | 正常组(n = 36 例) | 糖尿病组(n = 164 例) | Z/ χ^2 /t 值 | P 值 |
|----------------|----------------------|----------------------|------------------|-------|
| LVEF (%) | 62.00 (60.00, 63.00) | 61.00 (60.00, 61.00) | -4.027 | 0.000 |
| 间隔 e'波速度(cm/s) | 7.45 (5.85, 9.00) | 6.15 (5.00, 7.40) | -2.051 | 0.040 |
| 侧壁 e'波速度(cm/s) | 10.54 ± 3.05 | 8.82 ± 2.66 | 3.465 | 0.001 |
| E 值(m/s) | 0.70 (0.60, 0.80) | 0.70 (0.60, 0.80) | -0.901 | 0.368 |
| A 值(m/s) | 0.70 (0.60, 0.90) | 0.90 (0.70, 1.0) | -3.540 | 0.000 |

Continued

| | | | | |
|--------------|----------------------|----------------------|--------|-------|
| E/A 比值 | 1.00 (0.71, 1.32) | 0.78 (0.67, 1.00) | -2.772 | 0.006 |
| 平均 e'值(cm/s) | 8.98 ± 2.39 | 7.57 ± 1.97 | 3.764 | 0.000 |
| 平均 E/e'比值 | 8.21 (7.14, 9.66) | 9.59 (7.78, 11.72) | -2.992 | 0.003 |
| LAD (mm) | 34.00 (31.00, 36.00) | 34.00 (33.00, 36.00) | -0.860 | 0.390 |
| LVEDD (mm) | 44.50 (41.00, 47.00) | 45.00 (42.00, 47.00) | -0.860 | 0.390 |
| IVS (mm) | 8.00 (7.35, 9.00) | 9.00 (8.00, 9.40) | -2.315 | 0.021 |
| LVPWT (mm) | 8.05 (7.63, 9.00) | 8.50 (7.93, 9.00) | 0.893 | 0.372 |
| 右房左右径(mm) | 33.81 ± 3.41 | 33.98 ± 3.48 | 0.768 | 0.768 |
| 右室左右径(mm) | 32.00 (30.00, 35.00) | 32.00 (30.00, 35.00) | -0.269 | 0.788 |

3.3. 根据 Beclin1 水平将糖尿病组患者分为两组，两组间的数据对比

中位数在糖尿病组中,根据 Beclin1 中位数,以 4.04 ng/mL 为界分组:高水平组(Beclin1 > 4.04 ng/mL)、低水平组(Beclin1 < 4.04 ng/mL); 结果发现(表 3, 表 4): 与高水平组相比,低水平组年龄更大、女性占比更多、糖尿病病程更长、肌酐与尿酸值较低;左室舒张功能指标侧壁 e'更低、平均 E/e'比值更高,左室收缩功能指标 LVEF 更低,差异有统计学意义(P < 0.05)。

Table 3. Clinical data from the low-level group versus the high-level group in the diabetes group

表 3. 糖尿病组中低水平组与高水平组的临床资料比较

| 项目 | 低水平组 | 高水平组 | Z/ χ^2 /t 值 | P 值 |
|--------------------------|----------------------|----------------------|------------------|-------|
| 年龄(岁) | 61.37 ± 11.04 | 57.48 ± 12.78 | 2.086 | 0.039 |
| 男/女(例) | 42/40 | 56/26 | 4.970 | 0.038 |
| 吸烟[例(%)] | 17 (20.7%) | 25 (30.5%) | 2.048 | 0.210 |
| 饮酒[例(%)] | 14 (17.1%) | 16 (19.5%) | 0.163 | 0.840 |
| 高血压[例(%)] | 42 (51.2%) | 45 (54.9%) | 0.220 | 0.754 |
| 心率(次/分) | 78 (72.00, 80.00) | 78.00 (75.00, 81.00) | -0.339 | 0.735 |
| BMI (kg/m ²) | 25.04 ± 3.03 | 25.81 ± 3.50 | -1.496 | 0.137 |
| 收缩压 | 140.17 ± 15.56 | 139.94 ± 17.42 | 0.090 | 0.929 |
| 平均动脉压(mmHg) | 98.90 ± 8.71 | 99.58 ± 11.03 | -0.440 | 0.661 |
| 糖尿病病程 | 10.00 (6.00, 17.00) | 4.00 (2.00, 10.00) | -5.668 | 0.000 |
| HbA1c (%) | 8.73 ± 1.52 | 8.62 ± 1.74 | 0.404 | 0.687 |
| FBG (mmol/L) | 7.16 (6.48, 9.07) | 7.76 (6.20, 9.83) | -0.666 | 0.505 |
| Cr (μmol/L) | 58.59 (49.15, 68.25) | 67.45 (58.60, 75.86) | -3.557 | 0.000 |
| ALT (U/L) | 16.80 (13.24, 22.33) | 17.86 (13.75, 26.11) | -0.511 | 0.609 |
| AST (U/L) | 17.62 (15.15, 20.60) | 17.87 (15.30, 22.08) | -0.158 | 0.875 |
| TG (mmol/L) | 1.38 (1.02, 1.92) | 1.60 (1.05, 2.22) | -1.496 | 0.135 |
| TC (mmol/L) | 4.44 ± 1.04 | 4.63 ± 1.10 | -1.182 | 0.239 |
| HDL-C (mmol/L) | 1.07 (0.93, 1.22) | 1.01 (0.90, 1.20) | -1.400 | 0.162 |

Continued

| | | | | |
|-----------------|-----------------------|-----------------------|--------|-------|
| LDL-C (mmol/L) | 2.76 ± 0.77 | 2.87 ± 0.77 | -0.951 | 0.343 |
| nHDL-C (mmol/L) | 3.31 ± 0.93 | 3.54 ± 1.00 | -1.618 | 0.108 |
| 肾小球滤过率 | 98.24 (93.00, 106.00) | 98.95 (89.00, 108.00) | -0.076 | 0.940 |
| 尿酸(μmol/L) | 313.62 ± 74.68 | 346.51 ± 79.03 | -2.739 | 0.007 |
| 2型糖尿病并发症 | | | | |
| 糖尿病肾病 | 13 (15.9%) | 19 (23.3%) | 1.398 | 0.325 |
| 糖尿病视网膜病 | 24 (29.3%) | 14 (17.1%) | 3.425 | 0.095 |
| 糖尿病周围神经病变 | 41 (50.0%) | 49 (59.8%) | 1.576 | 0.272 |
| 糖尿病周围血管病变 | 69 (84.1%) | 58 (70.7%) | 4.223 | 0.061 |
| 降糖药物 | | | | |
| 二甲双胍 | 63 (76.8%) | 51 (62.2%) | 4.143 | 0.061 |
| 拜糖平 | 30 (36.6%) | 21 (25.6%) | 2.305 | 0.177 |
| DPP-4 | 15 (18.3%) | 16 (19.5%) | 0.040 | 1.000 |
| GLP-1 | 4 (4.9%) | 6 (7.3%) | 0.400 | 0.746 |
| 胰岛素 | 22 (26.8%) | 17 (20.7%) | 0.841 | 0.463 |
| 达格列净 | 24 (29.3%) | 26 (31.7%) | 0.115 | 0.734 |
| 降脂 | 10 (12.2%) | 10 (12.2%) | 0.000 | 1.000 |

Table 4. Comparison of cardiac ultrasound parameters in the high-level group versus the low-level group in the diabetes group

表 4. 糖尿病组中高水平组与低水平组的超声心动图参数比较

| 项目 | 低水平组 | 高水平组 | Z/χ ² /t 值 | P 值 |
|-----------|----------------------|----------------------|-----------------------|-------|
| 侧壁 e' | 8.39 ± 2.59 | 9.26 ± 2.67 | -2.113 | 0.036 |
| 间隔 e' | 6.00 (5.00, 7.10) | 6.35 (5.20, 7.70) | -1.303 | 0.193 |
| 平均 e'值 | 7.28 ± 1.97 | 7.87 ± 1.95 | -1.942 | 0.054 |
| 平均 E/e'比值 | 10.00 (8.29, 12.27) | 8.92 (7.46, 11.32) | -2.310 | 0.021 |
| LVEF | 60.00 (60.00, 61.00) | 61.00 (60.00, 62.00) | -2.049 | 0.040 |
| E 峰 | 0.70 (0.60, 0.80) | 0.60 (0.70, 0.80) | -0.419 | 0.675 |
| A 峰 | 0.90 (0.80, 1.00) | 0.80 (0.70, 1.00) | -1.938 | 0.053 |
| E/A 比值 | 0.75 (0.64, 0.89) | 0.82 (0.67, 1.00) | -1.325 | 0.185 |
| 左心房房内径 | 34.00 (32.00, 36.00) | 34.00 (33.00, 38.00) | -0.949 | 0.342 |
| 左室舒张末期房内径 | 44.00 (41.00, 47.00) | 45.00 (42.00, 48.00) | -1.283 | 0.199 |
| 室间隔厚度 | 9.00 (8.00, 9.40) | 8.95 (8.00, 9.50) | -0.725 | 0.468 |
| 左室后壁厚度 | 8.35 (7.90, 9.00) | 8.50 (8.00, 9.00) | -0.389 | 0.697 |
| 右房左右径 | 34.00 (32.00, 35.00) | 35.00 (32.00, 37.00) | -1.352 | 0.176 |
| 右室左右径 | 32.00 (30.00, 35.00) | 32.00 (30.00, 35.00) | -0.106 | 0.916 |

3.4. 单因素分析 Beclin1 与各基线数据之间的联系

单因素相关性分析发现(表 5): 糖尿病组 Beclin1 与糖尿病病程、年龄呈负相关。且 beclin1 与侧壁 e' 呈正相关, 与 A 值、平均 E/e'比值呈负相关。

Table 5. Univariate correlation analysis of Beclin1 with factors in patients with type 2 diabetes mellitus
表 5.2 型糖尿病患者 Beclin1 与各因素的单因素相关性分析

| 变量 | r | P |
|-----------|--------|-------|
| 糖尿病病程 | -0.461 | 0.000 |
| 糖化血红蛋白 | -0.046 | 0.556 |
| FBG | 0.077 | 0.325 |
| 年龄 | -0.188 | 0.016 |
| BMI | 0.053 | 0.500 |
| 间隔 e' | 0.122 | 0.120 |
| 侧壁 e' | 0.193 | 0.013 |
| E 峰 | -0.070 | 0.375 |
| A 值 | -0.205 | 0.008 |
| E/A 值 | 0.109 | 0.166 |
| 左心房内径 | 0.024 | 0.761 |
| 平均 E/e'比值 | -0.220 | 0.005 |

3.5. 多元线性回归发现糖尿病病程与血清 Beclin1 呈独立负相关

多元线性回归分析(表 6): 在糖尿病组中, 以 Beclin1 为因变量, 年龄、糖尿病病程、糖化血红蛋白、性别、肌酐、尿酸、侧壁 e'、A 值、平均 E/e'值为自变量, 进行分析。结果显示, 仅糖尿病病程与血清 Beclin1 呈独立负相关($\beta = -0.436, P = 0.000$)。

Table 6. Multiple linear regression of Beclin1 with various factors in the diabetes group
表 6. 糖尿病组 Beclin1 与各因素的多元线性回归

| 变量 | 未标准化系数 B (95%CI) | 95%CI | 标准化系数 β | P 值 |
|----------|------------------|---------------|---------------|-------|
| 年龄 | -0.001 | -0.039~0.037 | -0.005 | 0.962 |
| 糖尿病病程 | -0.134 | -0.181~-0.087 | -0.436 | 0.000 |
| 糖化血红蛋白 | -0.168 | -0.366~0.030 | -0.124 | 0.096 |
| 性别 | 0.192 | -0.530~0.913 | 0.043 | 0.913 |
| 肌酐 | 0.004 | -0.018~0.026 | 0.031 | 0.717 |
| 尿酸 | 0.004 | -0.001~0.008 | 0.129 | 0.117 |
| 侧壁 e' | -0.003 | -0.167~0.161 | -0.004 | 0.971 |
| A 值 | 0.051 | -2.341~2.443 | 0.004 | 0.967 |
| 平均 E/e'值 | -0.066 | -0.198~0.065 | -0.099 | 0.319 |

4. 讨论

自噬是一个高度保守的分解代谢过程, 主要维持细胞在不同条件下的生存。基础自噬以及由细胞内

应激和营养状态变化引起的适应性自噬可以消除受损的细胞成分,并在细胞平衡中具有重要作用。相反,由于受损细胞成分的积累,自噬功能受损或过度,可能导致细胞死亡[13]。T2DM的发展是由胰岛素抵抗和胰岛 β 细胞功能障碍决定的。然而在这两种发展通路中均发现了自噬参与的影子:其一在胰岛素抵抗中,研究显示,高脂饮食诱导的胰岛素抵抗小鼠的肝脏自噬受到抑制。在体外培养的胰岛素抵抗肝细胞中也发现自噬抑制[8]。此外,在多种糖尿病模型动物的胰岛 β 细胞中观察到自噬体数量增加和p62/SQSTM1积累[14],p62/SQSTM1是一种重要的自噬相关蛋白,是自噬降解的特异性靶标,这种蛋白质在细胞内积累表明自噬不足[15][16]。另外,在T2DM患者的胰腺样本中同样观察到,胰岛 β 细胞中大量自噬液泡积累和P62阳性细胞表达增加[17][18]。其二胰岛 β 细胞功能障碍。胰岛 β 细胞中糖脂毒性导致的线粒体功能障碍、氧化应激和内质网应激等有害因素与T2DM的发病密切相关[19][20]。自噬通过清除这些有害因素,进而对胰岛 β 细胞发挥保护作用[21][22]。敲除胰腺 β 细胞中关键ATG蛋白Atg7的小鼠,观察到 β 细胞凋亡增加和增殖减少,最终导致葡萄糖耐受受损和胰岛素分泌减少[23]。

本文所探讨的Beclin1是自噬体形成的关键介质。它是酵母Atg6蛋白的哺乳动物直系同源物,也是参与自噬体形成的III类磷脂酰肌醇3-激酶复合物的调节因子[24]。因此探讨血清Beclin1水平在T2DM患者中的变化及临床意义,可为T2DM的诊断、预防及治疗提供新的契机。

在本研究发现T2DM患者中血清Beclin1水平较对照组显著降低,提示T2DM患者的发生发展中存在自噬不足。然而在任路平等[25]研究发现,在T2DM患者中,血浆自噬标志物Atg7和Beclin-1水平明显高于健康对照组,且与空腹胰岛素及胰岛素抵抗指数呈正相关,其结果提示,T2DM的早期发病发展过程中存在自噬激活。考虑可能与相较于其纳入的均为无并发症、未服用相关降糖药物的T2DM患者,而本研究纳入T2DM患者大部分已出现1种或多种糖尿病并发症,并给予降糖治疗有关。结合二者结果推测,在T2DM早期可能存在自噬激活,随着T2DM的发展出现自噬不足。基于此现象本研究过程中着重关注了患者糖尿病病程与血清Beclin1水平之间的关系,发现血清Beclin1水平与糖尿病病程呈独立负相关。由此推测,T2DM患者随着糖尿病病程的延长,自噬不足逐渐加重。

既往研究表明,很多无症状T2DM患者会出现左心室舒张功能障碍。心肌舒张早期松弛速度,其中包括侧壁 e' 、间隔 e' ,被推荐作为左室实际舒张松弛的良好估计;平均 E/e' 比值能够反映左室充盈压,本研究比较两组心脏超声指标发现,糖尿病组左室舒张功能指标间隔 e' 、侧壁 e' 更低,而平均 E/e' 比值更高,进一步单因素相关性发现,糖尿病组血清Beclin1与间隔 e' 呈正相关,与平均 E/e' 比值呈负相关,提示T2DM患者已存在左室松弛性受损,左室充盈压升高,且血清Beclin1与二者存在一定相关性。

综上所述,2型糖尿病患者血清beclin1较健康对照组明显下降,且出现左室松弛性受损及左室充盈压升高。在糖尿病组中,通过单因素相关性分析发现,血清beclin1水平与左室松弛性及左室充盈压存在相关性,进一步多元线性回归分析发现,血清Beclin1与糖尿病病程呈独立负相关。自噬是2型糖尿病及其糖尿病并发症发生发展的重要机制,与左室松弛性呈正相关,与左室充盈压升高呈负相关。并且随着糖尿病病程的延长,自噬不足加重。

本研究也存在一些局限性。首先,本研究为病例对照研究,不能确定血清Beclin1水平与T2DM患者之间的因果关系。其次,这项研究包括了大量服用降糖药物的患者,在2型糖尿病患者中,两组间药物服用虽无统计学差异,但仍需进行大规模的研究来排除降糖药物的影响。最后,我们通过酶联免疫吸附法检测了自噬的金标准微观相关蛋白轻链3(LC3),未检测出样本浓度,考虑样本浓度含量过低无法检出。

声 明

该研究已获得入组人员的知情同意。

基金项目

本课题由青岛市医疗卫生优秀学科带头人计划(青卫政字[2022]6号), 青岛市市南区科技计划项目, 2022-2-011-YY 共同资助。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Su, J., Zhou, L., Kong, X., *et al.* (2013) Endoplasmic Reticulum Is at the Crossroads of Autophagy, Inflammation, and Apoptosis Signaling Pathways and Participates in the Pathogenesis of Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*, **2013**, Article ID: 193461. <https://doi.org/10.1155/2013/193461>
- [3] Cole, J.B. and Florez, J.C. (2020) Genetics of Diabetes Mellitus and Diabetes Complications. *Nature Reviews Nephrology*, **16**, 377-390. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0278-5>
- [4] American Diabetes Association (2019) 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, **42**, S13-S28. <https://doi.org/10.2337/dc19-S002>
- [5] Mandrup-Poulsen, T. (2013) Type 2 Diabetes Mellitus: A Metabolic Autoinflammatory Disease. *Dermatologic Clinics*, **31**, 495-506. <https://doi.org/10.1016/j.det.2013.04.006>
- [6] Eizirik, D.L., Pasquali, L. and Cnop, M. (2020) Pancreatic β -Cells in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: Different Pathways to Failure. *Nature Reviews Endocrinology*, **16**, 349-362. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0355-7>
- [7] Li, X.J., Chan, L.W.C., Li, X., *et al.* (2020) Obesity-Induced Regulator of Calcineurin 1 Overexpression Leads to β -Cell Failure Through Mitophagy Pathway Inhibition. *Antioxidants & Redox Signaling*, **32**, 413-428. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7806>
- [8] He, F., Huang, Y., Song, Z., *et al.* (2021) Mitophagy-Mediated Adipose Inflammation Contributes to Type 2 Diabetes with Hepatic Insulin Resistance. *The Journal of Experimental Medicine*, **218**, e20201416. <https://doi.org/10.1084/jem.20201416>
- [9] Anding, A.L. and Baehrecke, E.H. (2017) Cleaning House: Selective Autophagy of Organelles. *Developmental Cell*, **41**, 10-22. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2017.02.016>
- [10] Marasco, M.R. and Linnemann, A.K. (2018) β -Cell Autophagy in Diabetes Pathogenesis. *Endocrinology*, **159**, 2127-2141. <https://doi.org/10.1210/en.2017-03273>
- [11] Lim, H., Lim, Y.M., Kim, K.H., *et al.* (2018) A Novel Autophagy Enhancer as a Therapeutic Agent against Metabolic Syndrome and Diabetes. *Nature Communications*, **9**, Article No. 1438. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03939-w>
- [12] Mei, Y., Glover, K., Su, M. and Sinha, S.C. (2016) Conformational Flexibility of BECN1: Essential to Its Key Role in Autophagy and Beyond. *Protein Science*, **25**, 1767-1785. <https://doi.org/10.1002/pro.2984>
- [13] Kitada, M. and Koya, D. (2021) Autophagy in Metabolic Disease and Ageing. *Nature Reviews Endocrinology*, **17**, 647-661. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00551-9>
- [14] Ebato, C., Uchida, T., Arakawa, M., *et al.* (2008) Autophagy Is Important in Islet Homeostasis and Compensatory Increase of β Cell Mass in Response to High-Fat Diet. *Cell Metabolism*, **8**, 325-332. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.08.009>
- [15] Pankiv, S., Clausen, T.H., Lamark, T., *et al.* (2007) p62/SQSTM1 Binds Directly to Atg8/LC3 to Facilitate Degradation of Ubiquitinated Protein Aggregates by Autophagy. *The Journal of Biological Chemistry*, **282**, 24131-24145. <https://doi.org/10.1074/jbc.M702824200>
- [16] Watada, H. and Fujitani, Y. (2015) Minireview: Autophagy in Pancreatic β -Cells and Its Implication in Diabetes. *Molecular Endocrinology*, **29**, 338-348. <https://doi.org/10.1210/me.2014-1367>
- [17] Marchetti, P. and Masini, M. (2009) Autophagy and the Pancreatic β -Cell in Human Type 2 Diabetes. *Autophagy*, **5**, 1055-1056. <https://doi.org/10.4161/auto.5.7.9511>
- [18] Mizukami, H., Takahashi, K., Inaba, W., *et al.* (2014) Involvement of Oxidative Stress—Induced DNA Damage, Endoplasmic Reticulum Stress, and Autophagy Deficits in the Decline of β -Cell Mass in Japanese Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*, **37**, 1966-1974. <https://doi.org/10.2337/dc13-2018>
- [19] Demirtas, L., Guclu, A., Erdur, F.M., *et al.* (2016) Apoptosis, Autophagy & Endoplasmic Reticulum Stress in Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Medical Research*, **144**, 515-524.
- [20] Lytrivi, M., Castell, A.L., Poitout, V., *et al.* (2020) Recent Insights into Mechanisms of β -Cell Lipo- and Glucolipotoxicity in Type 2 Diabetes. *Journal of Molecular Biology*, **432**, 1514-1534. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.09.016>
- [21] Hayes, H.L., Peterson, B.S., Haldeman, J.M., *et al.* (2017) Delayed Apoptosis Allows Islet β -cells to Implement an

-
- Autophagic Mechanism to Promote Cell Survival. *PLOS ONE*, **12**, e0172567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172567>
- [22] Sidarala, V., Pearson, G.L., Parekh, V.S., *et al.* (2020) Mitophagy Protects β Cells from Inflammatory Damage in Diabetes. *JCI Insight*, **5**, e141138. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141138>
- [23] Jung, H.S., Chung, K.W., Won Kim, J., *et al.* (2008) Loss of Autophagy Diminishes Pancreatic beta Cell Mass and Function with Resultant Hyperglycemia. *Cell Metabolism*, **8**, 318-324. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.08.013>
- [24] Chen, Z.F., Li, Y.B., Han, J.Y., *et al.* (2011) The Double-Edged Effect of Autophagy in Pancreatic β Cells and Diabetes. *Autophagy*, **7**, 12-16. <https://doi.org/10.4161/auto.7.1.13607>
- [25] 任路平, 张璞, 刘娜, 等. 2型糖尿病患者血浆 Atg7 和 Beclin-1 的表达[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(10): 2339-2342.