

2型糖尿病患者颈动脉粥样硬化程度与血清ADAM10水平的相关性

赵茜¹, 高宇², 杜思成¹, 李颖¹, 杨秋萍¹

1. 昆明医科大学第一附属医院老年病科, 云南 昆明 650032; 2. 昆明医科大学附属医院, 云南 昆明 650032

摘要: **目的** 探讨2型糖尿病(T2DM)患者血清解整合素-金属蛋白酶10(ADAM10)水平与颈动脉粥样硬化分级的相关性,并探究T2DM并发动脉粥样硬化的危险因素。**方法** 采用回顾性研究方法,选取昆明医科大学第一附属医院2017年9月至2018年6月收治的T2DM患者87例,根据颈部血管彩超检查结果分为3组,即无动脉粥样硬化组($n=25$)、动脉内-中膜厚度(IMT)增厚组($n=14$)、粥样斑块形成组($n=48$),比较各组间血清ADAM10水平,采用Logistic回归分析动脉粥样硬化危险因素;根据颈部血管情况分为无动脉粥样硬化组($n=25$)及动脉粥样硬化组($n=62$),使用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清ADAM10水平的诊断价值。**结果** 依颈动脉粥样硬化程度进展(无动脉粥样硬化组→动脉IMT增厚组→粥样斑块形成组),血清ADAM10水平有递升趋势[(1 676.12 ± 736.42) pg/ml → (1 835.00 ± 798.79) pg/ml → (2 016.77 ± 787.63) pg/ml],但差异无统计学意义($P > 0.05$)。Logistic回归分析显示,糖尿病病程延长、增龄、收缩压升高、血清ADAM10水平增加是T2DM患者动脉粥样硬化加重的危险因素。血清ADAM10水平预测T2DM并发颈动脉粥样硬化的ROC曲线下面积(AUC)为0.612(95% CI: 0.480, 0.743),最佳截断值为1 426.50 pg/ml,灵敏度为0.82,特异度为0.44。**结论** 糖尿病病程延长、增龄、收缩压升高、血清ADAM10水平升高是T2DM颈动脉粥样硬化加重的危险因素。血清ADAM10升高对T2DM并发颈动脉粥样硬化可能具有警示作用。

关键词: 2型糖尿病; 颈动脉粥样硬化; 解整合素-金属蛋白酶10; 胰岛素抵抗

中图分类号: R587.1 R543.5 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2021)03-0289-05

Relationship between carotid atherosclerosis and serum ADAM10 level in patients with type 2 diabetes mellitus

ZHAO Xi*, GAO Yu, DU Si-cheng, LI Ying, YANG Qiu-ping

* Department of Geriatric, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China

Corresponding author: YANG Qiu-ping, E-mail: yqp22@aliyun.com

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum a disintegrin and metalloproteinase (ADAM10) level and grade of carotid atherosclerosis (AS) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and explore the risk factors of T2DM complicated with AS. **Methods** Eighty-seven patients with T2DM were recruited from the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University between September 2017 and June 2018. According to the results of carotid vascular color Doppler ultrasound, they were divided into non-atherosclerosis group ($n=25$), arterial intima-media thickness (IMT) thickening group (IMT thickening group, $n=14$) and atherogenic plaque formation group (plaque group, $n=48$). Serum ADAM10 levels were compared among three groups, and the risk factors of AS were analyzed by Logistic regression. According to the condition of blood vessels, the patients were subdivided into non-atherosclerosis group ($n=25$) and atherosclerosis group ($n=62$). The diagnostic value of serum ADAM10 level was analyzed using receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Serum ADAM10 level increased gradually according to the degree of carotid atherosclerosis [non-atherosclerosis group (1 676.12 ± 736.42) pg/ml, IMT thickening group (1 835.00 ± 798.79) pg/ml and atherosclerotic plaque formation group (2 016.77 ± 787.63) pg/ml], but there were no significant differences in it

among three groups ($P > 0.05$). Logistic regression analysis showed that longer duration of diabetes, aging, higher systolic blood pressure and higher serum ADAM10 level were the risk factors for aggravation of AS in T2DM patients. The area under ROC curve (AUC) of serum ADAM10 level in predicting T2DM complicated with AS was 0.612 (95% CI: 0.480, 0.743), the optimal cut-off value was 1 426.50 pg/ml, and the sensitivity and the specificity were 0.82 and 0.44, respectively. **Conclusion** Longer duration of diabetes, aging, higher systolic blood pressure and higher serum ADAM10 level are the risk factors for the aggravation of carotid atherosclerosis in T2DM patients. Elevated serum ADAM10 may have a warning effect on T2DM complicated with cervical atherosclerosis.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus; Carotid atherosclerosis; A disintegrin and metalloproteinase10; Insulin resistance

Fund program: Yunnan Health Science and Technology Program (2018NS0099)

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是以胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)为特征的渐进性代谢性疾病。随着人口老龄化及生活方式改变, T2DM及其血管并发症已成为严重的公共卫生问题, 外周血管病变是糖尿病患者致死、致残的主要原因。在长期IR和慢性高血糖状态下, 过剩葡萄糖与蛋白质发生非酶促糖基化反应, 产生大量糖基化终产物(AGEs)和氧自由基(reactive oxygen species, ROS), 损伤血管内皮、促进平滑肌细胞的迁移和增殖, 从而导致动脉粥样硬化(atherosclerosis)发生^[1-2]。目前对于T2DM患者动脉粥样硬化的检测多采用血管彩超检查, 尚缺乏可靠血清标志物。解整合素-金属蛋白酶10(a disintegrin and metalloproteinase 10, ADAM10)参与金属蛋白酶结构域调节细胞外基质的代谢, 通过释放黏附分子、趋化因子、生长因子、细胞因子等多种介质进入血液, 激活炎症信号通路并参与慢性炎症反应的调控, 与T2DM、动脉粥样硬化的发生进展关系密切^[3-4]。Donners等^[5]已证实, 动脉粥样硬化斑块病变组织中ADAM10水平显著升高, 并随斑块进展过程而增加, 但目前关于血清ADAM10水平与动脉粥样硬化及其严重程度相关性的研究却鲜有报道。因此, 本研究通过分析不同颈动脉粥样硬化严重程度的T2DM患者血清ADAM10水平, 探讨其与T2DM并发动脉粥样硬化的相关性, 及其相关危险因素, 为T2DM并发动脉粥样硬化的防治提供新的指标。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用回顾性研究方法, 选取2017年9月至2018年6月于昆明医科大学第一附属医院收治的T2DM患者87例。根据颈部血管彩超检查结果分为3组, 即无动脉粥样硬化组(25例, 男19例, 女6例)、动脉内-中膜厚度(IMT)增厚组(14例, 男8例, 女6例)、粥样斑块形成组(48例, 男25例, 女23例), 三组性别构成差异无统计学意义($\chi^2 = 0.138$, $P > 0.05$)。入选标准和排除标准:(1)符合1999年

WHO T2DM诊断标准的T2DM患者;(2)排除伴有急性慢性感染者;(3)排除处于糖尿病急性代谢紊乱并发症或合并严重肝肾功能异常者;(4)排除有甲状腺、甲状腺旁腺疾病或其他内分泌疾病等患者;(5)排除恶性肿瘤、长期卧床、近期有创伤手术史;(6)排除患有慢性肝肾疾病或结缔组织疾病;(7)排除妊娠期及哺乳期妇女。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法 一般资料的采集、血清检测和血管超声检测均获患者同意。

1.2.1 一般资料收集及血清检测 收集患者性别、年龄、吸烟史、糖尿病病程; 测量收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、身高、体重, 计算体质指数(BMI)。禁食10 h后于次日清晨6:00至7:00抽取空腹外周静脉血, 自动生化分析仪测定总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C); 葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FBG)、餐后2小时血糖(2hPG); 高效液相法测定糖化血红蛋白(HbA1c); 化学发光法测定空腹胰岛素水平(FINS), 计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = $FBG \times FINS / 22.5$ 。ELISA法检测样品血清ADAM10水平(试剂盒购自Elabscience公司)。

1.2.2 血管超声检测 使用德利凯MVU-6300多功能血管超声仪进行颈部血管超声检查, 由超声科专人操作, 按动脉粥样硬化情况分级^[6-7]。1级: 无动脉粥样硬化(IMT < 1.0 mm, 管壁光滑, 血流正常); 2级: 动脉IMT增厚(1.0 mm ≤ IMT < 1.5 mm)或内膜无增厚但出现局部回声增强, 无明显斑块形成; 3级: 动脉粥样斑块形成[IMT ≥ 1.5 mm, 出现粥样斑块, 但未造成明显狭窄(动脉直径狭窄率 < 50%)]; 4级: 管腔狭窄或闭塞(动脉直径狭窄率 ≥ 50%)。根据2017《中国头颈部动脉粥样硬化专家共识》: 颈动脉粥样硬化包括颈动脉IMT增厚、颈动脉斑块、颈动脉狭窄或闭塞^[8]。

1.3 统计学方法 使用SPSS 25.0软件进行统计分析。计量资料采用Kolmogorov-Smirnov检验数据正

态分布性,采用 Levene 检验方差齐性。满足正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较使用单因素方差分析(AVOVA),两两比较使用 LSD-*t* 检验;偏态分布资料以中位数(四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验,两两比较使用 Mann-Whitney *U* 检验;危险因素分析采用有序多分类 Logistic 回归分析;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 ADAM10 对 T2DM 并发动脉粥样硬化的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同 T2DM 颈动脉粥样硬化程度患者的临床资料和血清 ADAM10 水平比较 动脉粥样斑块形成组与无动脉粥样硬化对比,年龄、糖尿病病程、收缩压差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$),其余指标三组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。依颈动脉粥样硬化程度进展(无动脉粥样硬化组→动脉 IMT 增厚组→粥样斑块形成组),血清 ADAM10 水平有递升趋势 [(1 676.12 ± 736.42) pg/ml → (1 835.00 ± 798.79) pg/ml → (2 016.77 ± 787.63) pg/ml,但差异

无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 颈动脉粥样硬化严重程度影响因素分析 以动脉粥样硬化分级为因变量(无动脉粥样硬化组 = 0,动脉 IMT 增厚组 = 1,动脉粥样斑块形成组 = 2),以年龄、性别、糖尿病病程、SBP、DBP、FPG、2hPG、FINS、HOMA-IR、HbA1c、TC、TG、HDL、LDL、BMI、ADAM10 为自变量纳入 Logistic 回归模型,进行有序多分类 Logistic 回归分析。结果显示,增龄、糖尿病病程延长、高收缩压、高血清 ADAM10 水平是 T2DM 患者颈动脉粥样硬化程度加重的危险因素 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

2.3 血清 ADAM10 水平对 T2DM 并发颈动脉粥样硬化的预测价值 根据患者动脉粥样硬化情况为状态变量(无动脉粥样硬化组 = 0,动脉粥样硬化组 = 1),ADAM10 水平为检验变量,进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 ADAM10 水平对 T2DM 并发颈动脉粥样硬化预测的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.612, $P = 0.046, 95\% CI (0.480, 0.743)$,最佳截断值 1 426.50 ng/L,灵敏度为 0.82,特异度为 0.44。见图 1。

表 1 不同动脉粥样硬化程度组间临床资料及 ADAM10 的比较

组别	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程 [年, $M(P_{25}, P_{75})$]	SBP (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	DBP (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)
无动脉粥样硬化组	50.20 ± 9.44	25.11 ± 3.02	5(1.00, 9.50)	124.20 ± 16.33	77.36 ± 13.39
动脉 IMT 增厚组	52.64 ± 11.26	24.48 ± 2.85	6(1.75, 10.25)	130.93 ± 18.19	77.93 ± 9.73
动脉粥样斑块形成组	60.29 ± 9.37 ^{ab}	24.41 ± 2.98	9(5.00, 10.75) ^a	138.10 ± 16.41 ^a	79.25 ± 10.19
$\chi^2/F/H$ 值	9.982	0.474	7.952	5.839	0.258
<i>P</i> 值	<0.001	0.624	0.019	0.004	0.773
组别	FBG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2hPG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	FINS [mU/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	HOMA-IR [$M(P_{25}, P_{75})$]	HbA1c (%, $\bar{x} \pm s$)
无动脉粥样硬化组	7.68 ± 2.68	10.55 ± 3.99	10.92(7.80, 13.75)	3.58(2.27, 4.71)	8.69 ± 2.04
动脉 IMT 增厚组	7.54 ± 2.59	11.51 ± 4.48	11.79(8.81, 18.46)	3.71(2.53, 7.82)	8.28 ± 2.11
动脉粥样斑块形成组	7.41 ± 2.79	11.92 ± 4.19	11.66(8.21, 14.83)	3.12(2.35, 5.58)	9.28 ± 1.79
$\chi^2/F/H$ 值	0.086	0.874	1.035	0.508	1.778
<i>P</i> 值	0.917	0.421	0.596	0.776	0.175
组别	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	ADAM10 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)
无动脉粥样硬化组	4.20 ± 0.92	1.57(1.11, 2.25)	2.72 ± 0.86	0.97 ± 0.19	1 676.12 ± 736.42
动脉 IMT 增厚组	4.14 ± 0.80	1.53(0.89, 3.32)	2.51 ± 0.64	1.06 ± 0.35	1 835.00 ± 798.79
动脉粥样斑块形成组	4.41 ± 1.01	1.61(1.20, 2.32)	2.94 ± 0.83	1.03 ± 0.22	2 016.77 ± 787.63
$\chi^2/F/H$ 值	0.656	0.021	1.806	0.697	1.629
<i>P</i> 值	0.522	0.989	0.171	0.501	0.202

注:无动脉粥样硬化组($n = 25$),动脉 IMT 增厚组($n = 14$),动脉粥样斑块形成组($n = 48$);与无动脉粥样硬化组比较,^a $P < 0.05$;与动脉 IMT 增厚组比较,^b $P < 0.05$ 。

表2 T2DM患者颈动脉粥样硬化程度加重危险因素

Logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald	P 值	OR(95% CI)
糖尿病病程	0.196	0.066 0	8.844	0.003	1.217(1.069, 1.385)
年龄	0.106	0.033 5	9.929	0.002	1.112(1.041, 1.187)
收缩压	0.057	0.023 9	5.752	0.024	1.059(1.011, 1.110)
ADAM10	0.001	0.000 4	4.667	0.031	1.001(1.000, 1.002)

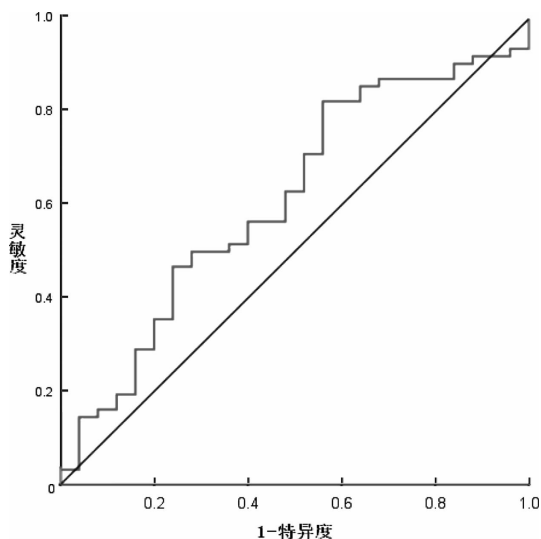


图1 血清ADAM10预测T2DM患者并发颈动脉粥样硬化的ROC曲线

3 讨论

随着老龄化、生活习惯及环境的改变,慢性非传染性疾病已成为主要死亡负担,周脉耕等^[9]学者对全国34个省份1990至2017年的死亡率、伤残率分析发现,脑卒中、缺血性心脏病已成为中国人的首要死因,糖尿病也升至十大致残因素之一。缺血性脑卒中及缺血性心脏病多以动脉粥样硬化为主要病理改变,调查显示,T2DM患者比正常人群更早发生动脉粥样硬化,且进展速度更快、病变范围更广^[10-11]。

动脉粥样硬化是T2DM最常见的共病。持续高血糖产生大量AGEs和ROS,活化核因子- κ B(NF- κ B)通路,诱发局部炎症反应,也引起脂质代谢异常,损伤血管内皮细胞^[12];胰岛素抵抗状态下,磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)通路活性减低而丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路激活,血管内皮细胞一氧化氮合成下降,内皮素-1增加,导致局部血管收缩^[13],MAPK通路刺激平滑肌细胞增殖及迁移,共同促发动脉粥样硬化。此外,T2DM患者血液处于慢性低度炎症状态,血小板功能亢进,纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、血栓素、组织因子和血管性血友病因子(vWF)等促血栓成分生成增多,血液黏度增加导致大量红细胞堆积、破裂,血小板聚集黏附于受

损部位使血管逐渐狭窄,加重动脉粥样硬化。

本研究发现,依颈动脉粥样硬化程度进展(无动脉粥样硬化组→动脉IMT增厚组→粥样斑块形成组),血清ADAM10水平有递升趋势[(1 676.12 ± 736.42) pg/ml → (1 835.00 ± 798.79) pg/ml → (2 016.77 ± 787.63) pg/ml,但差异无统计学意义。Li等^[14]证明动脉粥样硬化斑块组织和巨噬细胞衍生的泡沫细胞表现出上调的ADAM10。Pelisek等^[15]对颈动脉粥样硬化病变组织的研究发现,与稳定病变相比,不稳定斑块中ADAM10水平显著增高,证明ADAM10可能有助于动脉粥样硬化的发展。Musumeci等^[16]则发现,ADAM10可以通过切割动脉粥样硬化病变中的N-钙黏蛋白来调节血管平滑肌细胞的凋亡,从而导致不稳定斑块。ADAM10促进动脉粥样硬化斑块进展,可能机制为动脉粥样硬化病变部位释放出大量游离脂肪酸(FFA),FFA通过调节细胞的膜流动性激活ADAM10,进一步增加ADAM10依赖性的炎症介质、趋化因子、黏附分子以及Notch受体的水解释放^[17],这些底物分子参与到慢性炎症调控、血管重塑、内皮迁移、平滑肌细胞增殖等过程,使斑块转向不稳定;易损斑块部位的巨噬细胞释放出大量基质金属蛋白酶-8(MMP-8),剪切平滑肌细胞膜表面的ADAM10并使其活化,形成恶性循环,加重动脉粥样硬化病变^[18]。

本研究Logistic回归分析发现,增龄、糖尿病病程延长、收缩压升高以及血清ADAM10增加是T2DM患者动脉粥样硬化加重的危险因素。陈秀华等^[19]的研究发现,糖尿病病程10年以内发生颈动脉硬化率约为8.46%,20年以上明显增高,约为41.92%。随着年龄的增加以及糖尿病病程延长,血管弹性减退,长期高血糖刺激血管内皮功能紊乱加重;血脂代谢异常,FFA招募巨噬细胞浸润,加重炎症反应并加快脂质在血管基膜的沉积,从而使动脉粥样硬化病变进展。范晓红等^[20]证明,高血压与颈动脉变形、IMT增厚、颈动脉斑块形成以及颈动脉狭窄显著正相关。英国前瞻性糖尿病研究(UKPDS)发现,严格控制血压的T2DM患者在糖尿病相关的死亡风险降低了32%,脑卒中降低了44%,微血管疾病降低了37%^[21]。提示对于T2DM合并动脉粥样硬化病变的防治应强调早诊断、早治疗,严格控制血糖、血压。但本研究中,三组患者血脂及血糖水平差异无统计学意义,可能与多数患者长期接受降糖、降脂治疗有关。

综上所述,血清ADAM10水平与T2DM颈动脉硬化具有一定相关性,增龄、糖尿病病程延长、高收缩

压、血清 ADAM10 高水平是 T2DM 患者动脉粥样硬化病变加重的危险因素,血清 ADAM10 水平对于 T2DM 患者并发动脉粥样硬化具有一定警示作用,但特异度不高。本研究也存在一些局限性,首先,样本量较少,这可能是血清 ADAM10 水平在粥样斑块形成组、动脉 IMT 增厚组及无动脉粥样硬化组间差异无统计学意义的原因;其次,本研究属于回顾性研究,未能对所有研究对象的降压、降脂及降糖药物治疗进行规范,药物因素可能对血清 ADAM10 水平产生一定影响。还需要更好的研究设计及扩大样本量研究血清 ADAM10 水平与 T2DM、动脉粥样硬化的相关性及其具体机制。

参考文献

- [1] de la Cruz-Ares S, Cardelo MP, Gutiérrez-Mariscal FM, et al. Endothelial dysfunction and advanced glycation end products in patients with newly diagnosed versus established diabetes; from the CORDIO-PREV study[J]. *Nutrients*, 2020, 12(1): 238.
- [2] Chaudhuri J, Bains Y, Guha S, et al. The role of advanced glycation end products in aging and metabolic diseases: bridging association and causality[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(3): 337-352.
- [3] van der Vorst EPC, Keijbeek AA, de Winther MPJ, et al. A disintegrin and metalloproteases: molecular scissors in angiogenesis, inflammation and atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 224(2): 302-308.
- [4] Reiss K, Saftig P. The "A Disintegrin And Metalloprotease" (ADAM) family of sheddases; Physiological and cellular functions [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2009, 20(2): 126-137.
- [5] Donners MM, Wolfs IM, Olijslagers S, et al. A disintegrin and metalloprotease 10 is a novel mediator of vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell function in angiogenesis and is associated with atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(11): 2188-2195.
- [6] 中国医师协会超声医师分会. 血管和浅表器官超声检查指南 [M]. 北京:人民军医出版社, 2011: 23-28.
- [7] 于婷婷, 黄娜娜, 苏娇, 等. 颈动脉和下肢动脉粥样硬化分级与 2 型糖尿病患者骨密度的关系 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2019, 25(8): 1052-1058.
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国头颈部动脉粥样硬化诊治共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(8): 572-578.
- [9] Zhou MG, Wang HD, Zeng XY, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2019, 394(10204): 1145-1158.
- [10] 林果为, 王吉耀, 葛均波. 实用内科学 [M]. 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [11] 刘曙艳, 付宝. 2 型糖尿病合并冠心病患者血清膜联蛋白 A1、 γ -谷氨酰转肽酶与冠状动脉狭窄程度的相关性 [J]. *热带医学杂志*, 2018, 18(1): 54-57.
- [12] 孙学娇, 刘乃丰. 关注糖尿病与血管钙化的共同发病机制和临床意义 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(2): 169-174.
- [13] Olver TD, Grunewald ZI, Ghiarone T, et al. Persistent insulin signaling coupled with restricted PI3K activation causes insulin-induced vasoconstriction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2019, 317(5): H1166-H1172.
- [14] Li H, Han S, Sun Q, et al. Long non-coding RNA CDKN2B-AS1 reduces inflammatory response and promotes cholesterol efflux in atherosclerosis by inhibiting ADAM10 expression [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(6): 1695-1715.
- [15] Pelisek J, Pongratz J, Deutsch L, et al. Expression and cellular localization of metalloproteases ADAMs in high graded carotid artery lesions [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72(8): 648-656.
- [16] Musumeci G, Coleman R, Imbesi R, et al. ADAM-10 could mediate cleavage of N-cadherin promoting apoptosis in human atherosclerotic lesions leading to vulnerable plaque: a morphological and immunohistochemical study [J]. *Acta Histochem*, 2014, 116(7): 1148-1158.
- [17] Reiss K, Cornelsen I, Husmann M, et al. Unsaturated fatty acids drive disintegrin and metalloproteinase (ADAM)-dependent cell adhesion, proliferation, and migration by modulating membrane fluidity [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(30): 26931-26942.
- [18] 张锋, 任景怡, 陈红. 基质金属蛋白酶 8 在动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2015, 23(6): 629-633.
- [19] 陈秀华, 汪耀, 韩秀婕, 等. 老年 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化与相关危险因素分析 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2009, 1(3): 186-190.
- [20] 范晓红, 王春. 颈动脉粥样硬化的发病情况及其影响因素的调查与相关分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 2006, 34(2): 174-175.
- [21] UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes; UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group [J]. *BMJ*, 1998, 317(7160): 703-713.

收稿日期: 2020-05-30 编辑: 石嘉莹