

老年2型糖尿病患者血清USP14和GRB2水平与下肢血管病变的相关性研究

李丽华^a, 史春艳^b, 张欢^a, 柴雪妍^a (北京核工业医院 a. 内分泌科; b. 检验科, 北京 102413)

摘要: 目的 探讨老年2型糖尿病(T2DM)患者血清泛素特异性蛋白酶14(USP14)和生长因子受体结合蛋白2(GRB2)水平与下肢血管病变(LEAD)的相关性。方法 选取北京核工业医院2020年7月~2023年8月收治的老年T2DM患者153例,根据有无LEAD分为病变组($n=64$)和非病变组($n=89$);另选取同期与老年T2DM患者年龄相匹配的153例健康体检志愿者作为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测患者血清USP14和GRB2水平。多因素Logistic回归分析影响T2DM患者LEAD发生的因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析老年T2DM患者USP14, GRB2水平对发生LEAD的诊断价值。结果 与对照组相比,病变组和非病变组中血清USP14($8.56 \pm 1.57\text{ng/ml}$, $6.34 \pm 1.27\text{ng/ml}$ vs $4.23 \pm 1.02\text{ng/ml}$), GRB2水平($7.45 \pm 1.56\text{ng/ml}$, $5.23 \pm 1.12\text{ng/ml}$ vs $3.19 \pm 0.78\text{ng/ml}$)明显增加,差异具有统计学意义($q=33.555$, 18.259 ; 37.326 , 19.960 , 均 $P < 0.05$)。A级、B级和C级血清USP14($7.14 \pm 1.31\text{ng/ml}$, $8.67 \pm 1.52\text{ng/ml}$, $9.98 \pm 2.01\text{ng/ml}$), GRB2($6.31 \pm 1.25\text{ng/ml}$, $7.47 \pm 1.58\text{ng/ml}$, $8.69 \pm 1.74\text{ng/ml}$)水平依次增加,差异具有统计学意义($F=14.754$, 11.404 , 均 $P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,USP14, GRB2, TC, TG, LDL-C和HbA1c均是影响老年T2DM患者LEAD发生的影响因素(Wald $\chi^2=11.618 \sim 41.458$, 均 $P < 0.05$); ROC曲线结果显示,血清USP14和GRB2联合诊断LEAD的曲线下面积(AUC)高于USP14和GRB2单独诊断($Z=2.706$, 3.124 , 均 $P < 0.05$)。结论 USP14和GRB2在老年T2DM并发LEAD患者血清中均呈高表达水平,随LEAD分级增加而升高,可作为诊断老年T2DM并发LEAD的血清标志物,两者联合检测效能更佳。

关键词: 2型糖尿病;泛素特异性蛋白酶14;生长因子受体结合蛋白2;下肢血管病变

中图分类号: R587.1; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2025) 02-140-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.026

Study on the Correlation between Serum USP14 and GRB2 Levels and Vascular Lesions of the Lower Limbs in Elderly Patients with T2DM

LI Lihua^a, SHI Chunyan^b, ZHANG Huan^a, CHAI Xueyan^a (a. Department of Endocrinology; b. Department of Clinical Laboratory, Beijing Nuclear Industry Hospital, Beijing 102413, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum ubiquitin-specific protease 14 (USP14) and growth factor receptor binding protein 2 (GRB2) levels and vascular lesions of the lower limbs (LEAD) in elderly patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** 153 elderly T2DM patients admitted to Beijing Nuclear Industrial Hospital from July 2020 to August 2023 were selected and divided into lesion group ($n=64$) and non-lesion group ($n=89$) according to the presence or absence of LEAD, in addition and 153 healthy volunteers who matched the age of elderly T2DM patients in the same period were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum USP14 and GRB2 levels in patients. Multifactorial Logistic regression was used to analyze the factors affecting the occurrence of LEAD in patients with elderly T2DM. Receiver operating curve (ROC) analysis of USP14 and GRB2 levels in elderly T2DM patients for the diagnostic value of LEAD occurrence. **Results** Compared with the control group, serum USP14 ($8.56 \pm 1.57\text{ng/ml}$, $6.34 \pm 1.27\text{ng/ml}$ vs $4.23 \pm 1.02\text{ng/ml}$), GRB2 levels ($7.45 \pm 1.56\text{ng/ml}$, $5.23 \pm 1.12\text{ng/ml}$ vs $3.19 \pm 0.78\text{ng/ml}$) were significantly increased in the diseased and non-diseased groups, and the differences were statistically significant ($q=33.555$, 18.259 ; 37.326 , 19.960 , all $P < 0.05$). Class A, B and C serum USP14 ($7.14 \pm 1.31\text{ng/ml}$, $8.67 \pm 1.52\text{ng/ml}$, $9.98 \pm 2.01\text{ng/ml}$), GRB2 levels ($6.31 \pm 1.25\text{ng/ml}$, $7.47 \pm 1.58\text{ng/ml}$, $8.69 \pm 1.74\text{ng/ml}$) increased in that order, and the differences were all statistically significant ($F=14.754$, 11.404 , all $P < 0.05$). Multifactorial Logistic regression analysis showed that USP14, GRB2, TC, TG, LDL-C and HbA1c were all influencing factors affecting the occurrence of LEAD in patients with T2DM (Wald $\chi^2=11.618 \sim 41.458$, all $P < 0.05$). The results of the ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of the combined diagnosis of LEAD by serum USP14 and GRB2 was greater than that of USP14 and GRB2 diagnosed

作者简介: 李丽华 (1982-) 女, 大专, 主治医师, 研究方向: 糖尿病, E-mail: t31hrw@163.com。

通讯作者: 柴雪妍 (1978-) 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 糖尿病及并发症, E-mail: b81wny@163.com。

alone ($Z=2.706, 3.124$, all $P<0.05$). **Conclusion** USP14 and GRB2 were both highly expressed in the serum of patients with elderly T2DM combined with LEAD, which increased with the increase of LEAD grade, and can be used as serum markers for the diagnosis of elderly T2DM combined with LEAD, and the efficacy of the combined detection of the two is better.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; ubiquitin specific protease 14; growth factor receptor binding protein 2; lower extremity atherosclerotic disease

2型糖尿病(T2DM)是一种严重而常见的内分泌系统疾病,主要是由胰岛素分泌或作用的部分或完全不足引起的慢性高血糖症^[1]。近年来,随着人口老龄化进程的加剧,T2DM的发病率呈逐年上升趋势。下肢血管病变(vascular lesions of the lower limbs, LEAD)是糖尿病患者较为常见且严重的并发症,发病率较高,预后较差,也是T2DM致残的主要原因^[2-3]。因此,寻找与T2DM患者LEAD相关的指标,对LEAD的预防和诊治具有重要意义。研究表明,泛素特异性蛋白酶14(ubiquitin-specific protease 14, USP14)在蛋白质降解中具有双重功能,参与多种疾病的发生^[4]。USP14功能障碍可导致代谢紊乱,并且在胰岛素抵抗(IR)患者显著上调^[5]。生长因子受体结合蛋白2(growth factor receptor binding protein 2, GRB2)属于一种桥接蛋白,通常在许多类型的细胞中表达,维持细胞增殖、生长和分化功能,并且其水平变化与糖脂代谢和炎症反应有关^[6]。但目前关于USP14、GRB2与T2DM患者LEAD之间的关系研究鲜有报道,基于此,本研究通过检测老年T2DM患者血清中USP14和GRB2水平,分析其与LEAD的关系,初步探讨其临床意义,以为老年T2DM患者防治LEAD的发生提供一定的参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取北京核工业医院2020年7月~2023年8月收治的老年T2DM患者153例,根据有无LEAD^[7]分为病变组($n=64$)和非病变组($n=89$),其中病变组男性36例,女性28例,年龄54~76(65.46 ± 5.23)岁,平均体质指数(BMI) $23.32 \pm 2.25 \text{ kg/m}^2$;非病变组男性48例,女性41例,年龄53~73(65.57 ± 5.18)岁,平均BMI $23.18 \pm 2.31 \text{ kg/m}^2$ 。纳入标准:①T2DM符合《中国2型糖尿病防治指南》^[8]中相关诊断标准;②LEAD符合《中国糖尿病足防治指南(2019版)》中相关诊断标准^[7];③未使用过免疫抑制剂;④临床资料完整者。排除标准:①既往有下肢手术史;②有自身免疫性疾病者;③有其他恶性肿瘤者;④并发有严重心肝肾等重要器官功能不全者;⑤有严重感染、创伤及内分泌疾病;⑥1型糖尿病或特殊类型糖尿病患者;⑦有严重精神障碍者。另选取同期与老年T2DM患者年龄相匹配的153例健康体检志愿者作为对照组,男性86例,女性67例,年龄52~75(65.14 ± 5.16)岁,平均BMI

$23.27 \pm 2.18 \text{ kg/m}^2$ 。三组性别、年龄、BMI比较差异无统计学意义($\chi^2/F=0.134, 0.219, 0.081$, 均 $P>0.05$)。经本院伦理委员会审核通过(批准文号:20200623)。

1.2 仪器与试剂 人USP14(货号:EKU08025), GRB2(货号:EKU04603)酶联免疫吸附法试剂盒(上海化邦生物科技有限公司);彩色多普勒超声诊断仪(上海寰熙医疗器械有限公司,型号:DW-T8);多功能酶标仪(赛默飞世尔科技有限公司,货号:A51119500C);全自动生化分析仪(迈瑞医疗国际股份有限公司,型号:BS-350S)。

1.3 方法

1.3.1 血清USP14、GRB2水平检测:收集所有研究者入院时,对照组体检时的空腹静脉血5ml,室温静置30min,5 000 r/min离心15min分离血清,采用酶标仪检测所有样品及标准品孔的450 nm处吸光度值,绘制标准曲线,计算样品孔的浓度值,实验步骤按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 彩色多普勒超声检查:将所有研究者进行彩色多普勒超声检测,患者取仰卧位,将下肢完全裸露,足外展,测量双侧股总动脉、腘动脉和足背动脉,检查每一条血管的内径、狭窄程度、闭塞程度、充盈度、血流频谱。并参照《血管超声检查指南》^[9]将LEAD分为A级、B级和C级。

1.3.3 信息采集:收集所有研究者的性别、年龄、BMI,病程。采用全自动生化分析仪检测血清总胆固醇(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)、糖化血红蛋白(HbA1c)和空腹血糖(FPG)等一般临床资料和生化指标。

1.4 统计学分析 采用SPSS 25.0统计软件处理数据,计数资料用 $n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,组间多重比较行SNK- q 检验;多因素Logistic回归分析影响T2DM患者LEAD发生的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析T2DM患者USP14、GRB2水平对LEAD发生的诊断价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病变组、非病变组及对照组血清USP14,

GRB2 水平比较 见表1。病变组、非病变组中血清 USP14, GRB2 水平显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($q=33.555, 18.259; 37.326, 19.960$, 均 $P < 0.05$); 病变组中血清 USP14, GRB2 水平显著高于非病变组, 差异具有统计学意义 ($q=15.626, 17.668$, 均 $P < 0.05$)。

表1 病变组、非病变组及对照组血清 USP14, GRB2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

项目	病变组 (n=64)	非病变组 (n=89)	对照组 (n=153)	F	P
USP14	8.56 ± 1.57	6.34 ± 1.27	4.23 ± 1.02	296.044	< 0.001
GRB2	7.45 ± 1.56	5.23 ± 1.12	3.19 ± 0.78	364.799	< 0.001

2.2 病变组和非病变组患者一般临床资料和生化指标的比较 见表2。两组性别、年龄、病程、HDL-C, FPG, BMI 比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 与非病变组相比, 病变组 TC, TG, LDL-C, HbA1c 水平明显升高, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表2 病变组与非病变组患者一般临床资料和生化指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

类别	病变组 (n=64)	非病变组 (n=89)	χ^2/t	P
性别				
男	36 (56.25)	48 (53.93)	0.081	0.776
女	28 (43.75)	41 (46.07)		
年龄 (岁)				
≥ 65	32 (50.00)	49 (55.06)	0.382	0.537
< 65	32 (50.00)	40 (44.94)		
BMI (kg/m ²)	23.32 ± 2.25	23.18 ± 2.31	0.374	0.709
病程 (年)	4.59 ± 0.84	4.42 ± 0.67	1.391	0.166
TC (mmol/L)	5.85 ± 1.12	5.12 ± 1.01	4.213	< 0.001
TG (mmol/L)	1.84 ± 0.56	1.52 ± 0.34	4.383	< 0.001
HDL-C (mmol/L)	0.78 ± 0.12	0.81 ± 0.13	1.454	0.148
LDL-C (mmol/L)	4.23 ± 1.06	3.68 ± 0.98	3.309	0.001
FPG (mmol/L)	7.81 ± 1.24	7.69 ± 1.12	0.625	0.533
HbA1c (%)	9.67 ± 1.35	8.52 ± 1.21	5.524	< 0.001

2.3 不同 LEAD 分级患者 USP14 和 GRB2 水平的比较 见表3。C 级和 B 级血清 USP14, GRB2 水平显著高于 A 级, 差异具有统计学意义 ($q=7.656, 6.753; 4.505, 3.595$, 均 $P < 0.05$); C 级血清 USP14, GRB2 水平显著高于 B 级, 差异具有统计学意义 ($q=3.742, 3.668$, 均 $P < 0.05$)。

表3 不同 LEAD 分级患者 USP14 和 GRB2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

项目	A 级 (n=20)	B 级 (n=26)	C 级 (n=18)	F	P
USP14	7.14 ± 1.31	8.67 ± 1.52	9.98 ± 2.01	14.754	< 0.001
GRB2	6.31 ± 1.25	7.47 ± 1.58	8.69 ± 1.74	11.404	< 0.001

2.4 影响 LEAD 发生的多因素 Logistic 回归分析 见表4。以是否发生 LEAD 作为因变量 (赋值: 0= 未发生, 1= 发生), 以 T2DM 患者 USP14, GRB2, TC, TG, LDL-C, HbA1c 水平 (实测值) 作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, USP14, GRB2, TC, TG, LDL-C, HbA1c 水平是影响 LEAD 发生的危险因素 (均 $P < 0.05$)。

表4 影响 LEAD 发生的多因素 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI 值
USP14	0.302	0.064	22.205	< 0.001	1.352	1.193 ~ 1.533
GRB2	0.882	0.137	41.458	< 0.001	2.416	1.847 ~ 3.160
TC	1.168	0.278	17.656	< 0.001	3.216	1.865 ~ 5.546
TG	0.423	0.124	11.618	< 0.001	1.526	1.197 ~ 1.946
LDL-C	1.463	0.251	33.975	< 0.001	4.319	2.641 ~ 7.064
HbA1c	0.551	0.145	14.440	< 0.001	1.735	1.306 ~ 2.305

2.5 血清 USP14, GRB2 水平对老年 T2DM 患者 LEAD 的诊断价值 见图1。以 USP14 和 GRB2 水平作为检验变量, 将 T2DM 患者是否发生 LEAD 作为状态变量 (0= 非病变, 1= 病变) 绘制 ROC 曲线。血清 USP14, GRB2 诊断 LEAD 的 AUC (95%CI) 分别为 0.863 (0.798 ~ 0.913), 0.872 (0.809 ~ 0.921), 敏感度分别为 78.12%, 76.56%, 特异度分别为 86.52%, 80.90%, 截断值分别为 7.77ng/ml, 6.16ng/ml; 二者联合检测对老年 T2DM 患者 LEAD 诊断的 AUC (95%CI) 为 0.944 (0.895 ~ 0.975), 敏感度和特异度分别为 75.00% 和 98.88%。二者联合诊断的 AUC 显著大于血清 USP14 和 GRB2 单独诊断 ($Z=2.706, 3.124$, 均 $P < 0.05$)。

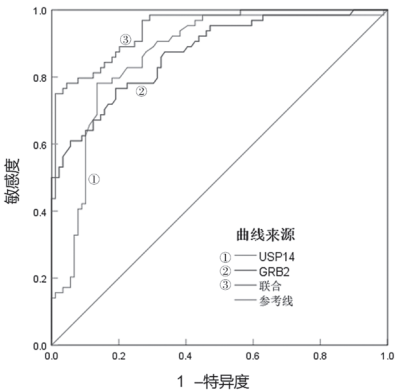


图1 血清 USP14, GRB2 诊断 T2DM 患者发生 LEAD 的 ROC 曲线图

3 讨论

T2DM是一种严重而常见的慢性疾病,由复杂的遗传-环境相互作用以及其它风险因素,如肥胖、久坐、吸烟等生活方式引起^[10]。研究发现,LEAD是T2DM的常见并发症,以动脉粥样硬化改变为主,可引起患者出现间歇性跛行,甚至需要截肢,严重影响患者生活质量^[11]。同时,由于老年患者机体机能下降,伴发LEAD后病情更难控制,LEAD发病早期无特异性临床病症,导致诊断时已错失最佳治疗时机^[12]。因此,寻找与T2DM患者LEAD相关指标并进行检测,对T2DM患者LEAD防治及改善预后具有重要的临床意义。

USP14是一种去泛素化酶,与蛋白酶体相关,属于泛素特异性蛋白酶家族,包含494个氨基酸,两个结构域,N-末端泛素样和C-末端催化泛素样,被认为是去泛素酶中的重要调节因子,泛素化是一个重要的可逆调节过程,通过翻译后修饰参与多种细胞作用^[13-14]。研究表明,内质网是一个连续的扁平膜系统,作为蛋白质合成、折叠和成熟的场所,内质网受损会在管腔中集聚,进而发生内质网应激现象,在T2DM中起着重要作用,持续的内质网应激可上调USP14,增强肝脏糖异生,促进高血糖症的发生^[15]。另有研究发现动脉粥样硬化患者血清USP14水平明显升高,USP14水平升高可通过增加NLRC5水平而促进内皮间质转化,并抑制人脐静脉内皮细胞迁移能力,进而加重动脉粥样硬化^[16]。本研究发现,病变组中USP14水平明显高于非病变组和对照组,与ZHANG等^[16]研究结果相似,提示USP14参与LEAD的发生。本研究结果还显示,病变组TC、TG、LDL-C及HbA1c水平显著升高,表明血脂水平的升高可诱导LEAD的发生,与罗悦玲等^[17-18]研究结果相符。同时,USP14水平随LEAD分级增加而升高,可能是由于T2DM脂质代谢异常导致血管内皮细胞不断增殖,促使LEAD的发生,导致USP14水平的显著升高,提示通过监测USP14水平的变化可有效评估LEAD病情的进展,与FU等^[19]研究结果相一致。进一步多因素Logistic回归分析结果显示,USP14是影响LEAD发生的危险因素,提示USP14水平的升高可增加LEAD发生的风险,通过监测USP14水平并及时制定有效的干预措施可预防LEAD的发生。经ROC曲线分析发现,血清USP14单独诊断T2DM并发LEAD的AUC为0.863,可辅助用于T2DM并发LEAD的诊断。

GRB2作为一种信号衔接蛋白,可整合生长因子、干扰素、抗原受体和细胞黏附分子诱导的信号转导,是多种炎症受体信号的主要调节者,可介导

IL-1 β 诱导的炎症信号和促血栓形成因子在内皮细胞中的表达^[20]。在LI等^[21]研究中显示,GRB2可以调节胰岛细胞的增殖,诱导胰岛基质的形成,在胰岛移植的糖尿病模型中,GRB2水平显著升高。另外,LIU等^[22]研究结果发现发生动脉粥样硬化的T2DM患者血清GRB2水平明显升高,其可通过促进T2DM患者相关炎症信号通路,并增加患者脂质积累和炎症浸润参与T2DM患者动脉粥样硬化的发生。本研究发现,对照组、病变组和非病变组中GRB2水平依次显著增加,表明GRB2参与T2DM患者LEAD的发生。同时,GRB2水平随着LEAD分级的增加而升高,这一结果与LIU等^[22]研究结果相似,提示GRB2水平与LEAD的发生密切相关,可能是由于血管平滑肌细胞生长因子信号的激活,促使血管内膜增生而导致动脉粥样硬化的发生,进而造成血管的再度狭窄,最终导致GRB2水平的显著升高^[23]。多因素Logistic回归分析结果显示,GRB2是影响LEAD发生的危险因素,表明GRB2水平的升高可增加LEAD发生的风险,与GUO等^[24]研究结果相符。进一步ROC曲线分析结果显示,GRB2、USP14单独诊断T2DM并发LEAD的AUC分别为0.872、0.863,二者联合诊断的AUC为0.944,二者联合诊断显著优于USP14和GRB2单独诊断,提示USP14和GRB2对T2DM并发LEAD具有一定的诊断价值。

综上所述,老年T2DM并发LEAD患者血清USP14、GRB2水平升高,并且其水平随LEAD分级增加而升高,可作为老年T2DM并发LEAD诊断的辅助指标,本研究尚有不足之处,由于样本量较少,可能导致结果存在一定的偏倚,并且尚未分析血清USP14和GRB2在LEAD中的具体作用机制,后期仍有待进一步实验研究。

参考文献:

- [1] TINAJERO M G, MALIK V S. An update on the epidemiology of type 2 diabetes: a global perspective[J]. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2021, 50(3): 337-355.
- [2] WEI Jiahua, TIAN Jiaxing, TANG Cheng, et al. The influence of different types of diabetes on vascular complications [J]. *Journal of Diabetes Research*, 2022, 2022: 3448618.
- [3] BUSO G, ABOYANS V, MAZZOLAI L. Lower extremity artery disease in patients with type 2 diabetes[J]. *European Journal of Preventive Cardiology*, 2019, 26(2_suppl): 114-124.
- [4] FU Yuan, QIU Junxiong, WU Jianhua, et al. USP14-mediated NLRC5 upregulation inhibits endothelial cell activation and inflammation in atherosclerosis[J]. *Biochimica et Biophysica Acta-molecular and Cell Biology of Lipids*, 2023, 1868(5): 159258.

- [5] KAMOSHITA K, ISHII K A, TAHIRA Y, et al. Insulin suppresses ubiquitination via the deubiquitinating enzyme ubiquitin-specific protease 14, independent of proteasome activity in H4IIEC3 hepatocytes[J]. the Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2023, 385(1): 5-16.
- [6] DONG Yuyan, LIU Juxiang, MA Jing, et al. The possible correlation between serum GRB2 levels and carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Frontiers in Endocrinology (Lausanne), 2022, 13:963191.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会组织修复与再生分会. 中国糖尿病足防治指南(2019版)(I)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(2): 92-108.
Chinese Diabetes Society, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Society for Tissue Repair and Regeneration. Chinese guideline on prevention and management of diabetic foot (2019 edition) (I) [J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2019, 11(2): 92-108.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会, 朱大龙. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(上)[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(8): 668-695
Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China(2020 edition)(Part 1)[J] Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2021, 41(8): 668-695
- [9] 中国医师协会超声医师分会. 血管超声检查指南 [J]. 中华超声影像学杂志, 2009, 18(11): 993-1012.
Ultrasound Physician Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for vascular ultrasonography[J]. Chinese Journal of Ultrasonography, 2009, 18(11): 993-1012.
- [10] 贺炜, 刘泓键, 易艳霞, 等. 血清骨生成诱导因子及 miR-22-3p 表达水平对 2 型糖尿病肾病早期诊断价值研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(2): 37-42.
HE Wei, LIU Hongjian, YI Yanxia, et al. Value of serum osteoinductive factor and miR-22-3p expression in the early diagnosis of type 2 diabetic nephropathy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(2): 37-42.
- [11] 陈彬琼, 胡惠蓉. 彩色多普勒超声诊断 2 型糖尿病合并下肢血管病变的价值 [J]. 糖尿病新世界, 2020, 23(7): 188-189.
CHEN Binqiong, HU Huirong. The value of colour Doppler ultrasound in the diagnosis of type 2 diabetes mellitus combined with lower limb vasculopathy[J]. Diabetes New World Magazine, 2020, 23(7): 188-189.
- [12] 王晶, 熊华花, 邓水平, 等. 彩色多普勒超声诊断不同病程老年 2 型糖尿病下肢血管病变的临床价值及与血清 ET, NO 的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(16): 3064-3068.
WANG Jing, XIONG Huahua, DENG Shuiping, et al. The clinical value of color doppler ultrasonography in the diagnosis of lower extremity vascular diseases in elderly type 2 diabetes mellitus with different course and its relationship with serum ET and NO[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2021, 21(16): 3064-3068.
- [13] HE Futao, FU Xiaolin, LI Mohan, et al. USP14 regulates ATF2/PIK3CD axis to promote microvascular endothelial cell proliferation, migration, and angiogenesis in diabetic retinopathy[J]. Biochemical Genetics, 2023, 61(5): 2076-2091.
- [14] 李佳旺, 王丰. 蛋白酶体相关去泛素化酶 USP14 的研究进展 [J]. 生命科学仪器, 2019, 17(4): 22-33.
LI Jiawang, WANG Feng. Advances in research on the proteasome-associated deubiquitinating enzyme Usp14[J]. Life Science Instruments, 2019, 17(4): 22-33.
- [15] LIU Bin, ZHANG Zhijian, HU Yanyun, et al. Sustained ER stress promotes hyperglycemia by increasing glucagon action through the deubiquitinating enzyme USP14[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the U S A, 2019, 116(43): 21732-21738.
- [16] ZHANG Zhiwen, GUO Quan, MA Chao, et al. USF1 transcriptionally activates USP14 to drive atherosclerosis by promoting EndMT through NLR5/Smad2/3 axis[J]. Molecular Medicine, 2024, 30(1): 32.
- [17] 罗悦玲, 黄彬, 曹聪, 等. 老年 2 型糖尿病患者血清 ANGPTL4, Betatrophin, Vaspin 水平与血糖、血脂及下肢血管病变的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(10): 1863-1867, 1853.
LUO Yueling, HUANG Bin, CAO Cong, et al. Study on the relationship between serum ANGPTL4, betatrophin, vaspin levels and blood glucose, blood lipids and lymphatic vessel density in elderly patients with type 2 diabetes[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2021, 21(10): 1863-1867, 1853.
- [18] FASELIS C, KATSIMARDOU A, IMPRIALOS K, et al. Microvascular complications of type 2 diabetes mellitus[J]. Current Vascular Pharmacology, 2020, 18(2): 117-124.
- [19] FU Shuhua, ZHENG Yunyao, SUN Yawen, et al. Suppressing long noncoding RNA OGRU ameliorates diabetic retinopathy by inhibition of oxidative stress and inflammation via miR-320/USP14 axis [J]. Free Radical Biology & Medicine, 2021, 169: 361-381.
- [20] YE Meng, GUO Xiangjiang, KAN Kejia, et al. Loss of GRB2 associated binding protein 1 in arteriosclerosis obliterans promotes host autophagy [J]. Chinese Medical Journal (England), 2020, 134(1): 73-80.
- [21] LI Yang, DING Xiaoming, TIAN Xiaohui, et al. Islet transplantation modulates macrophage to induce immune tolerance and angiogenesis of islet tissue in type I diabetes mice model[J]. Aging, 2020, 12(23): 24023-24032.
- [22] LIU Hongbin, LI Xiaoliang, YAN Guobei, et al. Knockdown of USP14 inhibits PDGF-BB-induced vascular smooth muscle cell dedifferentiation via inhibiting mTOR/P70S6K signaling pathway[J]. RSC Advances, 2019, 9(63): 36649-36657.
- [23] KONDRÉDDY V, KESHA V, DAS K, et al. The gab2-MALT1 axis regulates thromboinflammation and deep vein thrombosis[J]. Blood, 2022, 140(13): 1549-1564.
- [24] GUO Junxia, LI Jianhua, ZHANG Junbiao, et al. LncRNA PVT1 knockdown alleviated ox-LDL-induced vascular endothelial cell injury and atherosclerosis by miR-153-3p/GRB2 axis via ERK/p38 pathway[J]. Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases, 2021, 31(12): 3508-3521.

收稿日期: 2023-11-03

修回日期: 2024-05-31