

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2025-01-008

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

水通道蛋白 7 与 2 型糖尿病发病风险的关联分析

田新灵, 贾春静

驻马店市中心医院内分泌科, 驻马店 463000

摘要 目的 分析水通道蛋白 7(AQP7)与 2 型糖尿病(T2DM)发病风险的关联。方法 选取 70 例 T2DM 患者为病例组,以及同期 80 例健康志愿者为对照组,归纳 T2DM 发病的危险因素,验证 AQP7 mRNA 相对表达量及蛋白含量对 T2DM 发病风险的预测效能。结果 病例组中年龄、体质指数(BMI)、合并糖尿病家族史、合并高血压、无运动习惯、空腹血糖(FBG)、内脏脂肪面积(VFA)、血清瘦素(LEP)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、AQP7 mRNA 相对表达量、AQP7 蛋白含量均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。BMI、FBG、VFA、FINS、HOMA-IR、AQP7 mRNA 相对表达量、AQP7 蛋白含量为 T2DM 发病的危险因素($P<0.05$)。病例组的 AQP7 mRNA 相对表达量、蛋白含量高于对照组($P<0.05$)。AQP7 mRNA 相对表达量对 T2DM 发病风险的预测灵敏度、特异度分别为 85.25%、79.66%;AQP7 蛋白含量对 T2DM 发病风险的预测灵敏度、特异度分别为 82.72%、75.49%(AUC 均 >0.85)。结论 AQP7 mRNA 相对表达量及蛋白含量越高,T2DM 发病风险越高。

关键词: 2 型糖尿病;水通道蛋白 7;危险因素;预测效能

中图分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2025)01-0051-07

Association between aquaporin 7 and risk of type 2 diabetes

TIAN Xinling, JIA Chunjing

Department of Endocrinology, the Central Hospital of Zhumadian, Zhumadian 463000, China

Abstract **Objective** To analyze the relationship between aquaporin 7 (AQP7) and the risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 70 patients with T2DM were selected as the case group, and 80 healthy volunteers in the same period were selected as the control group. The risk factors of T2DM were summarized, and the efficacy of the AQP7 mRNA relative expression level and protein content to predict the risk of T2DM were verified. **Results** Age, body mass index (BMI), family history of diabetes, hypertension, lack of exercise habits, fasting blood glucose (FBG), visceral fat area (VFA), serum

基金项目:河南省医学科技攻关项目(LHGJ202100217)。

第一作者:田新灵,本科,主管护师,研究方向为糖尿病诊治,tianxinlingtxl@yeah.net。

leptin (LEP), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), relative expression of AQP7 mRNA, and AQP7 protein content in the case group were significantly higher than in the control group, showing a statistically significant difference ($P < 0.05$). BMI, FBG, VFA, FINS, HOMA-IR, relative expression of AQP7 mRNA, and AQP7 protein content were identified as risk factors for T2DM ($P < 0.05$). The relative expression of AQP7 mRNA and AQP7 protein content in the case group were significantly higher than in the control group ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of AQP7 mRNA relative expression in predicting T2DM risk were 85.25% and 79.66%, respectively. The sensitivity and specificity of AQP7 protein content in predicting T2DM risk were 82.72% and 75.49%, respectively ($AUC > 0.85$). **Conclusion** Higher relative expression and protein content of AQP7 mRNA are associated with an increased risk of T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; aquaporin 7; risk factors; predictive performance

糖尿病是一组以血糖水平慢性升高为主要发病特征的代谢性疾病群,依据临床症状不同分为1型糖尿病(type 1 diabetes mellitus, T1DM)和2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)。T1DM多见于幼年、青少年群体,其症状多表现为多饮、多食、多尿和体质量下降,此类型糖尿病发病原因与胰岛 β 细胞功能损伤及胰岛素绝对缺乏、显著减少相关。T2DM后者为常见糖尿病发病类型,多见于成年人群体,此类患者大多缺乏典型症状,其发病原因与胰岛素抵抗、胰岛素进行性分泌不足相关^[1-2]。相关研究^[3]结果表明,若T2DM患者血糖长期超出正常控制范围,则会增加其外周神经病变、视网膜病变、骨折等糖尿病相关并发症发生风险,早期识别T2DM发病风险对降低T2DM患病率并指导临床治疗均有重要意义。T2DM发病机制较为复杂,任何可导致血糖水平升高的疾病、非疾病因素均可诱发此病,除胰岛素抵抗外,糖脂代谢异常也是T2DM患者的典型特征之一。目前,临床仍缺乏早期识别T2DM的有效指标,已有的研究^[4-5]结果表明,脂肪组织在机体血糖、血脂代谢中均有重要作用,受高血糖影响,脂肪组织内的甘油三酯发生水解反应后所释放的大量脂肪酸及甘油物质均会导致机体脂质代谢紊乱。水通道蛋白(aquaporin, AQP)广泛表达于脂肪细胞,可通过影响甘油转运而调节脂质代谢水平。目前临床认为,水通道蛋白7(aquaporin 7, AQP7)缺失可能导致肥胖而介导T2DM等糖脂代谢紊乱性疾病^[6]。本研究旨在分析AQP7与T2DM发病风险的关联。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2022年1月至2023年10月驻马店市中心医院收治的70例T2DM患者,以及同期接受体检的80例健康志愿者,将其分别列为病例组和对照组。150例研究对象中,其中男83例,女67例;年龄22~82岁,平均 (52.3 ± 5.2) 岁;体质量指数(body mass index, BMI) $20.00 \sim 30.00 \text{ kg/m}^2$,平均 $(26.3 \pm 5.2) \text{ kg/m}^2$;其中45例合并糖尿病家族史,30例合并高血压,52例既往无运动习惯。本研究已获得驻马店市中心医院医学伦理委员会审核批准(批准号:ZM1203-2021)。

T2DM诊断标准如下^[7]:伴多饮、多食、多尿、体质量下降等糖尿病典型症状;空腹血糖(fasting blood glucose, FBG) $\geq 7 \text{ mmol/L}$ 、随机血糖 $\geq 11 \text{ mmol/L}$ 、糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$ 。

纳入标准:①入组成员年龄均 ≥ 18 岁;②临床资料完整可供查阅;③已从医护人员处充分了解研究内容,同意获取并公开既往临床资料。

排除标准:①妊娠或哺乳期女性;②有严重感染性疾病或免疫系统疾病;③恶性肿瘤;④临床资料缺失。

1.2 方法

AQP7检测方法:(1)采用BenchMark ULTRA全自动免疫组化染色系统[购自罗氏诊断产品(上海)有限公司]。经免疫组化法检测AQP7蛋白含量:

①提取适量腹部脂肪组织加入至浓度为 10%的甲醛溶液(上海溶剂厂,国药准字:H31020858)固定后制成石蜡切片,对石蜡切片进行脱蜡处理后,加入浓度为 3%的过氧化氢溶液(南昌白云药业有限公司,国药准字:H36021594)并在室温下孵育 10 min;②采用磷酸缓冲液反复冲洗样本,于样本中加入 AQP7 单抗进行稀释后于室温下孵育 120 min,孵育完成后再次加入磷酸盐缓冲液冲洗样本,并加入二氨基联苯胺进行原位杂交显色反应;③应用中性树脂封片后在光学显微镜下观察 3 个 400 倍视野,记录 AQP7 蛋白含量。(2)采用 LineGene 9600 Plus 荧光定量 PCR 检测仪(购自广东丹利科技有限公司),经定量实时聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测 AQP7 mRNA:①将冷冻的脂肪组织加入至 0.9%氯化钠注射液洗涤后置入匀浆器,采用 Trizol 法提取 AQP7 蛋白的 RNA 并测定 260 nm 下的吸光度;②计算出 AQP7 蛋白 RNA 纯度及含量后,取 2 μL 左右 AQP7 的总 RNA 进行逆转录、扩增并获取 PCR 产物,并记录 AQP7 的蛋白灰度及 mRNA 相对表达量。

1.3 观察指标

①比较两组一般资料、临床资料。一般资料包括性别、年龄、BMI、是否合并糖尿病家族史、是否合并高血压、既往有无运动习惯。临床资料包括 FBG、

内脏脂肪面积(visceral fat area,VFA)、血清瘦素(leptin,LEP)、空腹胰岛素(fasting insulin,FINS)、胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment for insulin resistance,HOMA-IR)、AQP7 mRNA 相对表达量、AQP7 蛋白含量,归纳 T2DM 的危险发病因素。②比较两组 AQP7 mRNA 相对表达量及 AQP7 蛋白含量间的差异,验证 AQP7 mRNA 相对表达量及蛋白含量对 T2DM 发病风险的预测效能。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计软件处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,进行 t 检验;计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,进行 χ^2 检验。通过 ROC 曲线验证 AQP7 mRNA 相对表达量及蛋白含量对 T2DM 发病风险的预测效能,当 AUC>0.85 时认为具有较高预测效能。

2 结果

2.1 T2DM 发病的单因素分析

单因素分析结果显示,病例组中年龄、BMI、合并糖尿病家族史、无运动习惯、FBG、VFA、LEP、FINS、HOMA-IR、AQP7 mRNA 相对表达量、AQP7 蛋白含量均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),结果如表 1 所示。

表 1 T2DM 发病的单因素分析

因素	病例组($n=70$)	对照组($n=80$)	χ^2/t	P
性别				
男	40(57.14)	43(53.75)	0.174	>0.05
女	30(42.86)	37(46.25)		
年龄/岁	63.35±10.45	58.25±10.36	2.996	<0.05
BMI/(kg/m ²)	26.32±5.44	23.45±5.28	3.275	<0.05
糖尿病家族史				
有	30(42.86)	15(18.75)	10.332	<0.05
无	40(57.14)	65(81.25)		
高血压				
有	10(14.29)	20(25.00)	2.679	<0.05
无	60(85.71)	60(75.00)		

续表				
因素	病例组 (n = 70)	对照组 (n = 80)	χ^2/t	P
运动习惯				
有	35 (50.00)	63 (78.75)	13.625	<0.05
无	35 (50.00)	17 (21.25)		
FBG/(mmol/L)	8.28±1.25	7.05±1.33	5.811	<0.05
VFA/cm ²	12.33±3.25	10.46±2.18	4.183	<0.05
LEP/(ng/mL)	12.49±3.61	10.22±2.34	4.624	<0.05
FINS/(mmol/L)	6.73±1.25	5.41±1.26	6.425	<0.05
HOMA-IR	3.44±0.27	2.32±0.47	17.559	<0.05
AQP7 mRNA 相对表达量	23.49±5.22	20.35±5.14	3.706	<0.05
AQP7 蛋白含量	519.55±50.49	470.23±50.25	5.984	<0.05

2.2 T2DM 发病的 Logistic 多因素回归分析

由于自变量、因变量间存在线性关系,本研究将是否存在 T2DM 设为因变量,其余单因素设为自变量。Logistic 多因素回归分析结果显示,BMI、FBG、VFA、FINS、HOMA-IR、AQP7 mRNA 相对表达量、AQP7 蛋白含量为 T2DM 发病的危险因素 ($P < 0.05$),结果如表 2、表 3 所示。

表 2 各因素赋值情况

因素	赋值情况
年龄	原始值赋值
BMI	原始值赋值
糖尿病家族史	有 = 1, 无 = 0
运动习惯	有 = 1, 无 = 0
FBG	原始值赋值
VFA	原始值赋值
LEP	原始值赋值
FINS	原始值赋值
HOMA-IR	原始值赋值
AQP7 mRNA 相对表达量	原始值赋值
AQP7 蛋白含量	原始值赋值

表 3 T2DM 发病的 Logistic 多因素回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
年龄	1.186	0.392	2.441	0.341	0.233~2.629	>0.05
BMI	1.501	0.811	7.421	5.229	1.272~7.933	<0.05
有糖尿病家族史	0.163	0.409	0.159	1.177	0.231~1.889	>0.05
无运动习惯	1.533	0.762	6.252	6.114	1.326~7.661	>0.05
FBG	2.535	0.426	6.277	5.223	1.334~7.955	<0.05
VAF	1.577	0.433	7.619	5.336	1.285~8.936	<0.05
LEP	0.633	0.679	0.869	1.884	0.288~1.995	>0.05
FINS	1.645	0.572	7.844	3.411	1.365~5.926	<0.05
HOMA-IR	1.564	0.852	7.336	3.325	1.241~8.926	<0.05
AQP7 mRNA 相对表达量	1.521	0.836	7.715	5.274	1.175~7.886	<0.05
AQP7 蛋白含量	1.633	0.814	8.520	3.325	1.266~8.871	<0.05

2.3 AQP7 mRNA 相对表达量及蛋白含量

经检测,病例组的 AQP7 mRNA 相对表达量及 AQP7 蛋白含量均高于对照组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),结果表 4 所示。

表 4 两组 AQP7mRNA 相对表达量及 AQP7 蛋白含量比较

组别	n/例	AQP7mRNA	AQP7 蛋白含量
病例组	70	23.35±5.29	533.25±50.41
对照组	80	20.41±5.33	495.35±50.44
<i>t</i>		3.382	4.592
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.4 AQP7 对 T2DM 发病风险的预测效能分析

经 ROC 曲线分析,AQP7 mRNA 相对表达量对 T2DM 发病风险的预测灵敏度、特异度分别为 85.25%、79.66%,截断值为 21.88;AQP7 蛋白含量对 T2DM 发病风险的预测灵敏度、特异度分别为 82.72%、75.49%,截断值为 514.30(AUC 均>0.85),结果如表 5、图 1 所示。

表 5 AQP7mRNA 相对表达量及 AQP7 蛋白含量对 T2DM 发病风险的预测效能

指标	灵敏度/%	特异度/%	AUC	95%CI	截断值	<i>P</i>
AQP7 mRNA 相对表达量	85.25	79.66	0.861	0.808~0.895	21.88	<0.05
AQP7 蛋白含量	82.72	75.49	0.858	0.814~0.901	514.30	<0.05

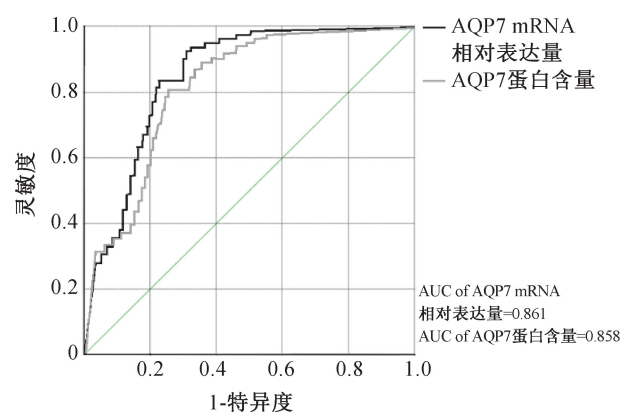


图 1 AQP7mRNA 相对表达量及 AQP7 蛋白含量对 T2DM 发病风险的 ROC 曲线分析

3 讨论

糖尿病为临床常见内分泌疾病,T2DM 为其常见发病类型,约占我国糖尿病患者的 95%以上。T2DM 发病机制较为复杂,考虑与胰岛素抵抗或胰岛素分泌不足等密切相关,除此之外,个人不合理饮食、不良生活习惯也是诱发此病的重要原因,故也被称为一种生活方式病^[8-9]。T2DM 一般无法治愈,患者几乎均需终身服药以控制血糖水平,其本身不会对

患者生命安全造成威胁,但若血糖水平持续升高会进一步导致脂质代谢紊乱,并增加外周神经病变及微血管病变风险,此时部分患者可能面临一定死亡风险。因此,对 T2DM 发病风险进行早期积极预防能一定程度上降低 T2DM 患病风险,且对降低相关并发症及不良预后发生风险也有重要意义^[10-11]。目前,临床主要将 FBG、随机血糖及糖化血红蛋白作为诊断 T2DM 的重要依据,也会依据胰岛素抵抗程度对其病情严重程度进行综合评估,但现阶段也尚未提出可早期识别 T2DM 的敏感指标^[12]。T2DM 发病机制较为复杂,但此类患者多以胰岛素抵抗及糖脂代谢紊乱为主要发病特征^[13]。相关研究^[14-15]结果表明,脂肪组织在机体糖脂代谢过程具有重要生理功能,也是肥胖及胰岛素抵抗发生的重要场所。脂肪组织面积会随着体重增长而不断增加,大量脂肪组织堆积于体内则会导致脂肪细胞合成、分解障碍,且与皮下脂肪相比,腹部内脏脂肪的代谢障碍程度相对更严重。

本研究结果显示,BMI、FBG、VFA、FINS、HOMA-IR、AQP7 mRNA 相对表达量、AQP7 蛋白含量为

T2DM 发病的危险因素,表明随着体质量增长、血糖水平持续升高,个体会逐步出现 VFA 增加及胰岛素抵抗表现,糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗均是 T2DM 发病的危险因素,此研究结论与吴胜利等^[16]研究结论类似。AQP 为脂肪组织内甘油三酯的重要转运通道,可一定程度上影响甘油三酯代谢,并增加机体肥胖风险,且内脏脂肪组织内 AQP7 与胰岛素抵抗也有一定关联^[17]。本研究结果显示,病例组的 AQP7 mRNA 相对表达量及 AQP7 蛋白含量均高于对照组,提示 AQP7 在 T2DM 患者脂肪组织中呈高水平表达。相关动物实验结果表明,肥胖小鼠的内脏脂肪 AQP7 的 mRNA 相对表达量呈增高趋势,提示内脏脂肪的 AQP7 表达上调会参与肥胖的形成过程,可能与肥胖后 AQP7 呈代偿性增加这一机制相关^[18-19]。内脏脂肪中的 AQP7 在基因转录水平及蛋白水平的表达一致,均呈上升趋势,故推测 AQP7 增高可能会导致肥胖人群发生胰岛素抵抗,并发展为 T2DM。ROC 曲线分析显示,AQP7 mRNA 相对表达量对 T2DM 发病风险的预测灵敏度、特异度分别为 85.25%、79.66%,截断值为 21.88,AQP7 蛋白含量对 T2DM 发病风险的预测灵敏度、特异度分别为 82.72%、75.49%,截断值为 514.30(AUC 均>0.85),表明 AQP7 基因表达量及蛋白表达量均能实现对 T2DM 发病风险的早期预测,与胡子贤等^[20]研究结果类似。

4 结论

T2DM 发病与肥胖、糖脂代谢紊乱及胰岛素抵抗均有密切关联,当 AQP7 mRNA 相对表达量>20、AQP7 蛋白含量>500 时,发生 T2DM 的风险较高,从转录水平及蛋白水平监测 AQP7 变化或可实现对 T2DM 患病风险的早期预测。

参考文献

[1] 胡蕾.老年 2 型糖尿病衰弱现状与不良结局的临床症状分析:评《糖尿病预防与控制》[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(8):147.

- [2] BIELKA W, PRZEZAK A, MOLEDA P, et al. Double diabetes-when type 1 diabetes meets type 2 diabetes: definition, pathogenesis and recognition[J]. Cardiovasc Diabetol, 2024,23(1):62.
- [3] 陆俊红,徐艺峰,王忆勤,等.2 型糖尿病四诊客观参数与理化指标、慢性并发症的关联研究[J].世界科学技术-中医药现代化,2023,25(4):1468-1474.
- [4] 崔永霞,尚子慧,侯亚迪,等.基于血清代谢组学探究山茱萸多糖对 2 型糖尿病大鼠的干预机制[J].中草药,2024,55(9):2976-2986.
- [5] MEZINCESCUE M, RUDD A, CHEYNE L, et al. Comparison of intramyocellular lipid metabolism in patients with diabetes and male athletes[J]. Immun, 2024,15(1):3690.
- [6] 何思琦,杨曼,杨莹,等.AQP7 和 AQP9 基因多态性与中国汉族人群 2 型糖尿病的相关性研究[J].中华医学遗传学杂志,2022,39(2):234-239.
- [7] 陆菊明.《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》读后感[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):301-304.
- [8] 李春梅,罗玮.2 型糖尿病相关致病基因的作用机制研究进展[J].山东医药,2024,64(14):95-100.
- [9] 杨雪,何志伟,陈煜,等.2 型糖尿病缓解:来自美国生活方式医学会的立场声明(2020)和专家共识(2022):解读与思考[J].国际内分泌代谢杂志,2023,43(2):195-198.
- [10] 王星星.2 型糖尿病患者生化指标预后预警筛查研究[J].标记免疫分析与临床,2020,27(4):603-608.
- [11] 高丹,李甜,杨继,等.2 型糖尿病心血管并发症早期临床检测指标的研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(20):3511-3514.
- [12] 雷庆华,李军华,霍燕飞,等.列线图预测中国老年人 2 型糖尿病患病风险[J].科学技术与工程,2023,23(13):5493-5499.
- [13] 侯丽萍,耿建林,谷巍,等.津力达颗粒联合司美格鲁肽对 2 型糖尿病合并冠心病糖脂代谢、心脏功能及血管内皮功能的影响[J].中华中医药学刊,2024,42(7):39-43.
- [14] 张晓乐,刘春燕,白宁,等.新诊断 2 型糖尿病伴肥胖患者五种血清脂肪因子水平和腹部脂肪水平变化及相关性分析[J].微循环学杂志,2022,32(1):45-49.

- [15] KIM E H, KIM H K, LEE M J, et al. Sex differences of visceral fat area and visceral-to-subcutaneous fat ratio for the risk of incident type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab J*, 2022,46(3):486-498.
- [16] 吴胜利,谢成瑶,张伟,等.2 型糖尿病发病危险因素分析及 TyG 指数预测价值[J].*青岛大学学报(医学版)*, 2022,58(3):387-390.
- [17] 曲文雨,胡嘉婧,左龙,等.基于“血水同源”理论探讨清通化瘀汤对脑缺血再灌注损伤模型大鼠脑水肿的影响及相关机制[J].*实用心脑血管病杂志*, 2024, 32(8):104-108.
- [18] GUIBOURDENCHE J, BONNET-SERRANO F, YOUNES CHAOUCH L, et al. Amniotic aquaporins (AQP) in normal and pathological pregnancies: interest in polyhydramnios[J]. *Reprod Sci*, 2021,28(10):2929-2938.
- [19] 杨佳苗,沈山梅.水通道蛋白 7 与脂肪组织代谢的关系[J].*国际内分泌代谢杂志*,2019,39(4):253-256.
- [20] 胡子贤,王世东,陈宇,等.2 型糖尿病阴虚证与尿 AQP2、AQP7 表达的相关性研究[J].*辽宁中医杂志*, 2024,51(3):97-100.

[收稿日期:2024-09-09]

[责任编辑:杨建香 英文编辑:张勇]