

· 论 著 ·

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 VEGF、CTRP5 和 NLR 的检测及临床意义*

赵洪煊¹, 韩素桂^{1△}, 陈艳梅¹, 李 颖¹, 徐 康¹, 郑 璇¹, 田立斌²

河北省唐山市人民医院: 1. 核医学检验科; 2. 病理科, 河北唐山 063000

摘要:目的 探讨阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)患者外周血管内皮生长因子(VEGF)、补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 5(CTRP5)水平和中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)的变化及其与病情严重程度关系。方法 选取 OSAHS 患者 84 例,依据低通气指数将其分为轻度 OSAHS 组(33 例)和中重度 OSAHS 组(51 例),另选取 35 例体检健康者作为对照组。比较 3 组血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR,以及 2 组 OSAHS 患者经鼻持续气道正压通气治疗前后上述指标变化情况;采用 Pearson 相关分析 NLR 与血清 VEGF、CTRP5 的相关性。结果 轻度 OSAHS 组、中重度 OSAHS 组血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 高于对照组,且中重度 OSAHS 组高于轻度 OSAHS 组(均 $P < 0.05$)。2 组 OSAHS 患者治疗后血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 均低于治疗前(均 $P < 0.05$)。2 组 OSAHS 患者 NLR 与血清 VEGF、CTRP5 呈正相关($r = 0.373, 0.409, P < 0.05$)。结论 OSAHS 患者血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 均升高,临床可能通过检测 OSAHS 患者血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 评估患者病情的严重程度,并预测治疗效果。

关键词:阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; 血管内皮生长因子; 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 5; 中性粒细胞/淋巴细胞比值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.09.022

中图法分类号:R766

文章编号:1673-4130(2021)09-1117-05

文献标志码:A

Detection and clinical significance of VEGF,CTRP5 and NLR in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome*

ZHAO Honghuan¹, HAN Sugui^{1△}, CHEN Yanmei¹, LI Ying¹,
XU Kang¹, ZHENG Xuan¹, TIAN Libin²

1. Department of Nuclear Medicine Clinical Laboratory; 2. Department of Pathology, Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: Objective To investigate the changes of the levels of the peripheral blood vascular endothelial growth factor (VEGF), complement C1q/tumor necrosis factor related protein 5 (CTRP5) and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and their relationship with the severity of the disease. **Methods** A total of 84 patients with OSAHS were selected and divided into mild OSAHS group (33 cases) and moderate-severe OSAHS group (51 cases) according to the hypoventilation index. Another 35 healthy subjects were selected as the control group. The serum VEGF,CTRP5 levels and NLR in the three groups and the changes of these indicators in the two groups of OSAHS patients before and after nasal continuous positive airway pressure were compared; Pearson correlation was used to analyze the correlation between NLR and serum VEGF and CTRP5. **Results** The levels of serum VEGF,CTRP5 and NLR in the mild OSAHS group and the moderate-severe OSAHS group were higher than those of the control group, and the moderate-severe OSAHS group was higher than the mild OSAHS group (all $P < 0.05$). The levels of serum VEGF,CTRP5 and NLR in the two groups of OSAHS patients after treatment were lower than those before treatment (all $P < 0.05$). There was a positive correlation between NLR and serum VEGF and CTRP5 in the two groups of OSAHS patients ($r = 0.373, 0.409, P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum VEGF,CTRP5 and NLR of OSAHS patients are elevated, it is possible to evaluate the severity

* 基金项目:河北省卫生厅医学科学研究重点课题(20130675)。

作者简介:赵洪煊,女,副主任技师,主要从事肿瘤免疫方面的研究。△ 通信作者,E-mail:hansugui2006@sina.com。

本文引用格式:赵洪煊,韩素桂,陈艳梅,等.阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者 VEGF、CTRP5 和 NLR 的检测及临床意义[J].国际检验医学杂志,2021,42(9):1117-1120.

of the disease and predict the therapeutic effect by detecting the serum levels of VEGF, CTRP5 and NLR in patients with OSAHS.

Key words:obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; vascular endothelial growth factor; complement C1q/tumor necrosis factor related protein 5; neutrophil-to-lymphocyte ratio

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是指患者在睡眠过程中反复出现呼吸暂停,发病与血管内皮功能障碍、炎性反应等密切相关^[1-2]。血管内皮生长因子(VEGF)是作用于血管内皮细胞的生长因子^[3-4]。补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 5(CTRP5)和中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)均与炎性反应性疾病的发生有关^[5-6],CTRP5 水平还与患者肺功能呈负相关^[7]。本研究主要探讨 OSAHS 患者 VEGF、CTRP5 和 NLR 的变化及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 11 月至 2020 年 3 月在本院接受住院治疗的 OSAHS 患者 84 例作为研究对象。纳入标准:(1)符合《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)》^[8]中 OSAHS 诊断

标准者;(2)年龄 30~80 岁;(3)能配合完成各项实验室生化指标检查者。排除标准:(1)慢性失眠、混合型睡眠呼吸暂停或中枢性睡眠呼吸暂停者;(2)入组前 2 周内有无安眠药服用史者;(3)伴有其他肺部疾病如慢性阻塞性肺疾病(COPD)、肺动脉高压等者;(4)精神疾病或家族有精神病遗传史者;(4)恶性肿瘤者;(5)肝、肾功能障碍或不全者;(6)合并有自身免疫性疾病或糖尿病者。依据低通气指数(AHI)将患者分为轻度 OSAHS 组(AHI 5~14 次/小时, $n=33$)、中重度 OSAHS 组(AHI ≥ 15 次/小时, $n=51$)。另选取在本院体检的健康者 35 例作为对照组。3 组研究对象性别、年龄、体质量指数(BMI)比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经唐山市人民医院伦理委员会审核批准实施。

表 1 3 组研究对象一般资料

组别	<i>n</i>	性别(<i>n</i>)		年龄	病程	BMI	高血压	糖尿病	高血脂
		男	女	($\bar{x}\pm s$,岁)	($\bar{x}\pm s$,个月)	($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	(<i>n</i>)	(<i>n</i>)	(<i>n</i>)
对照组	35	17	18	46.88 $\pm$ 5.33	—	23.89 $\pm$ 2.08	—	—	—
轻度 OSAHS 组	33	18	15	45.67 $\pm$ 5.60	2.36 $\pm$ 0.80	24.65 $\pm$ 2.22	9	9	7
中重度 OSAHS 组	51	30	21	46.70 $\pm$ 6.49	2.58 $\pm$ 0.85	24.20 $\pm$ 1.97	13	16	9
$\chi^2/t/F$		0.880		0.423	1.201	1.152	0.033	0.161	0.165
<i>P</i>		0.644		0.656	0.233	0.320	0.856	0.688	0.684

注:—表示无数据。

1.2 方法

1.2.1 实验室指标检测 抽取受试者静脉血约 5 mL(OSAHS 患者于住院次日采集,对照组于体检当日采集),其中 2 mL 置于 EDTA-K₂ 抗凝管(购于厦门海菲生物技术有限公司)中,采用美国 Beckman Coulter 公司 LH 750 全自动血液分析仪检测血常规,计算 NLR。另外 3 mL 置于普通 EP 管(购于海门市康泰实验器材厂)中,凝固后以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清。采用全自动生化分析仪(购于济南童鑫生物科技有限公司,型号 BK-1200,原产地中国)检测血清空腹血糖(FBG)水平;采用血脂检测仪(购于武汉先得健康科技有限公司,型号 TJXY,原产地韩国)检测血清总胆固醇、三酰甘油水平;采用酶联免疫检测仪(购于广州创仑生物制品有限公司,型号 VIRCELL,原产地西班牙)以酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 C 反应蛋白(CRP,试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α ,试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司)、VEGF(试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司)、CTRP5(试剂

盒购于美国 BioVision 公司)水平。每次测试前先对仪器进行校准,计算 10 次加样量的准确度和变异系数,仪器校准后测定室内质控品,采用弱阳性质控品的 S/Co 值做质控图,符合要求后在测定待测样品,每个样品重复测量 3 次取其平均值,以尽量减少系统误差和人为误差。

1.2.2 OSAHS 患者治疗方法 所有 OSAHS 患者均给予经鼻持续气道正压通气(nCPAP)治疗,中重度 OSAHS 组连续治疗 7 d,轻度 OSAHS 组治疗 5 d。治疗结束后检测所有 OSAHS 患者 VEGF、CTRP5 水平及 NLR,比较 2 组治疗前后的 VEGF、CTRP5 水平及 NLR。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行处理。计数资料用频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Kolmogorov-Smirnov 检验对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,2 组间比较采用独立 *t* 检验,同组间治疗前后比较采用配对 *t* 检验;采用 Pearson 相关分析两个变量间的相关性。以 $P<0.05$ 为

差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组实验室检查指标水平比较 3 组研究对象 FBG、总胆固醇、三酰甘油水平比较,差异无统计学意

义($P>0.05$);轻度 OSAHS 组 CRP、TNF- α 水平低于中重度 OSAHS 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 3 组研究对象实验室指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	FBG(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	三酰甘油(mmol/L)	CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)
对照组	35	4.49 $\pm$ 1.04	4.03 $\pm$ 1.02	1.10 $\pm$ 0.40	—	—
轻度 OSAHS 组	33	4.70 $\pm$ 1.16	4.11 $\pm$ 1.20	1.25 $\pm$ 0.33	15.38 $\pm$ 3.97	89.95 $\pm$ 12.22
中重度 OSAHS 组	51	4.81 $\pm$ 1.22	4.33 $\pm$ 1.39	1.26 $\pm$ 0.41	18.34 $\pm$ 4.30	99.70 $\pm$ 13.40
<i>t</i> / <i>F</i>		0.803	0.683	2.021	3.230	3.438
<i>P</i>		0.451	0.507	0.137	0.002	0.001

注:—表示无数据。

2.2 3 组研究对象血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 比较 3 组研究对象血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);轻度 OSAHS 组、中重度 OSAHS 组血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 高于对照组,且中重度 OSAHS 组高于轻度 OSAHS 组(均 $P<0.05$),见表 3。

表 3 3 组研究对象血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF (pg/mL)	CTRP5 (ng/mL)	NLR
对照组	35	93.29 $\pm$ 10.20	4.50 $\pm$ 2.05	1.23 $\pm$ 0.29
轻度 OSAHS 组	33	188.40 $\pm$ 16.08 ^a	13.43 $\pm$ 3.77 ^a	1.43 $\pm$ 0.26 ^a
中重度 OSAHS 组	51	343.05 $\pm$ 19.74 ^{ab}	22.98 $\pm$ 4.30 ^{ab}	1.90 $\pm$ 0.33 ^{ab}
<i>F</i>		2523.782	273.826	56.772
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比,^a $P<0.05$;与轻度 OSAHS 组比,^b $P<0.05$ 。

2.3 中重度 OSAHS 组患者治疗前后血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 比较 中重度 OSAHS 组患者治疗后血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 均低于治疗前($P<0.05$),见表 4。

表 4 中重度 OSAHS 组患者治疗前后血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 比较($\bar{x}\pm s$)

时间	<i>n</i>	VEGF(pg/mL)	CTRP5(ng/mL)	NLR
治疗前	51	343.05 $\pm$ 19.74	22.98 $\pm$ 4.30	1.90 $\pm$ 0.33
治疗后	51	183.30 $\pm$ 20.54	13.60 $\pm$ 4.12	1.48 $\pm$ 0.28
<i>t</i>		40.047	11.248	6.931
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 轻度 OSAHS 组患者治疗前后血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 比较 轻度 OSAHS 组患者治疗后血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 均低于治疗前($P<0.05$),见表 5。

2.5 NLR 与血清 VEGF、CTRP5 的相关性 采用

Pearson 相关分析 NLR 与血清 VEGF、CTRP5 的相关性结果显示,OSAHS 患者的 NLR 与血清 VEGF、CTRP5 呈正相关($P<0.05$),见表 6。

表 5 轻度 OSAHS 组患者治疗前后血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 比较($\bar{x}\pm s$)

时间	<i>n</i>	VEGF(pg/mL)	CTRP5(ng/mL)	NLR
治疗前	33	188.40 $\pm$ 16.08	13.43 $\pm$ 3.77	1.43 $\pm$ 0.26
治疗后	33	124.30 $\pm$ 12.30	7.50 $\pm$ 2.50	1.30 $\pm$ 0.21
<i>t</i>		18.189	7.531	2.234
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.029

表 6 OSAHS 患者 NLR 与血清 VEGF、CTRP5 的相关性

指标	轻度 OSAHS 组 NLR		中重度 OSAHS 组 NLR	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
VEGF	0.373	0.031	0.409	0.022
CTRP5	0.402	0.027	0.438	0.019

3 讨 论

VEGF 是具有促进血管内皮细胞分裂增殖的细胞因子,还可增加血管通透性,是唯一的具有特异性的血管内皮细胞有丝分裂原,其合成和分泌受正、负向调节信号的平衡制约。当机体缺氧时,VEGF 转录基因可被活化,VEGF mRNA 稳定性增加,进而上调 VEGF 的水平,促进血管新生,以此来增加氧的输送能力^[3,9-11]。刘远灵等^[12]研究证实,OSAHS 患者反复发作的缺氧可激活促炎细胞因子,而后者可上调 VEGF 的水平,促进内皮细胞增殖。曹悦鞍等^[13]研究也证实 OSAHS 患者血循环系统中 VEGF 水平异常增高,且 VEGF 水平与缺氧严重程度呈正相关。本研究结果发现,中重度 OSAHS 组患者血清 VEGF 水平高于轻度 OSAHS 组,2 组 OSAHS 患者血清 VEGF 水平均高于对照组(均 $P<0.05$),提示 OSAHS 患者 VEGF 水平升高,且 VEGF 水平或许与 OSAHS 患者

病情有一定关系,病情越严重,VEGF 水平越高。本研究发现,经过 nCPAP 治疗后,2 组 OSAHS 患者血清 VEGF 水平均明显降低($P<0.05$),提示 VEGF 水平与 OSAHS 病情有密切关联,其水平随着 OSAHS 病情的缓解而降低,临床可能通过 VEGF 水平预测 OSAHS 患者病情严重程度,评估患者预后。

CTRP5 属于脂肪细胞因子的一种,化学结构与脂联素极为接近,CTRP5 可通过多重信号途径促进炎症细胞浸润、平滑肌细胞增生,还可调节糖脂代谢,预防、治疗胰岛素抵抗^[14],其在肺部疾病中的研究多集中在慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者中,LI 等^[15]报道 COPD 患者血清 CTRP5 水平明显升高,且与患者肺功能各项指标呈负相关,而与炎症细胞因子如 CRP 水平则呈正相关;REMELS 等^[16]研究了 COPD 患者肌肉活检数据,发现 COPD 患者线粒体氧化代谢能力明显下降,并认为此种变化是由于炎症细胞因子如 TNF- α 等激活了核转录因子 κ B 所引起的。故而 CTRP5 被认为可作为 COPD 的潜在炎症生物标志物,但其在 OSAHS 中的研究却并不多见。本研究发现,中重度 OSAHS 组患者血清 CTRP5 水平高于轻度 OSAHS 组,2 组 OSAHS 患者血清 CTRP5 水平均高于对照组(均 $P<0.05$),提示 OSAHS 患者 CTRP5 水平增加,且 CTRP5 水平可能与 OSAHS 病情有一定关系,病情越严重,CTRP5 水平越高;经 nCPAP 治疗后,OSAHS 患者血清 CTRP5 水平均明显降低($P<0.05$),提示脂肪细胞因子 CTRP5 可能参与 OSAHS 的发生、发展,临床可能通过 CTRP5 水平预测 OSAHS 患者病情严重程度,评估患者预后,但具体机制仍需进一步研究。

NLR 作为炎症指标反映炎性反应性疾病的发生、发展已经得到证实,近些年,其在非小细胞肺癌、胰腺癌等多种实体肿瘤及早期动脉粥样硬化、缺血性心脏病等的诊断及预后中显示出重要的临床意义^[17-20]。SAKURAI 等^[21]认为 NLR 对上呼吸道阻塞性疾病的严重程度有很好的预测价值,指出 NLR 随着 COPD 患者血氧饱和度降低而升高。BOZKUS 等^[22]也认为 OSAHS 病情的严重程度与 NLR 有明确的正相关性。本研究中,中重度 OSAHS 组患者 NLR 高于轻度 OSAHS 组,2 组 OSAHS 患者的 NLR 均高于对照组(均 $P<0.05$),提示 OSAHS 患者 NLR 升高,且 NLR 升高程度或许与 OSAHS 病情有关,病情越严重,NLR 越高;本研究还发现经过 nCPAP 治疗后,2 组 OSAHS 患者 NLR 均明显下降($P<0.05$),也说明 NLR 随着 OSAHS 病情的缓解而下降。本研究采用 Pearson 相关分析了 2 组 OSAHS 患者 NLR 与血清 VEGF、CTRP5 水平的相关性,结果显示,NLR 与血清 VEGF、CTRP5 水平呈正相关($r=0.373,0.409,P<0.05$),这也提示 OSAHS 患者机体炎症状态或许与 VEGF、CTRP5 的水平有关,但具体

机制仍需进一步研究证明。此外,由于 NLR 检测采血少,操作简单易行,且 NLR 与血清 VEGF、CTRP5 水平均存在一定的正相关性,故而临床可将 NLR 作为首选检测指标用于评估 OSAHS 病情的严重程度,预测治疗效果。

综上所述,OSAHS 患者血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 均呈升高,可通过血清 VEGF、CTRP5 水平及 NLR 高低评估 OSAHS 病情的严重程度和预测治疗效果,为 OSAHS 临床治疗提供参考。

参考文献

- [1] LEROUSSÉAU L. Sleepiness, continuous positive airway pressure and the obstructive sleep apnea hypopnea syndrome[J]. Rev Mal Respir, 2018, 35(2): 116-133.
- [2] AGHA B, JOHAL A. Facial phenotype in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. J Sleep Res, 2017, 26(2): 122-131.
- [3] BARRATT S L, FLOWER V A, PAULING J D, et al. VEGF (vascular endothelial growth factor) and fibrotic lung disease[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(5): 1269-1274.
- [4] FRIEDLANDER A H, BOSTRÖM K I, TRAN H A, et al. Severe sleep apnea associated with increased systemic inflammation and decreased serum bilirubin[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2019, 77(11): 2318-2323.
- [5] SHEN Y, LI C, ZHANG R Y, et al. Association of increased serum CTRP5 levels with in-stent restenosis after coronary drug-eluting stent implantation: CTRP5 promoting inflammation, migration and proliferation in vascular smooth muscle cells[J]. Int J Cardiol, 2017, 228(14): 129-136.
- [6] YAO C Y, LIU X L, TANG Z. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017, 12(4): 2285-2290.
- [7] 解小云, 宋艳红, 于雪梅, 等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 CTRP5 的含量变化及临床意义[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2018, 17(2): 113-118.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011 年修订版)[J]. 柳州医学, 2012, 25(3): 162-165.
- [9] HU K, OLSEN B R. Vascular endothelial growth factor control mechanisms in skeletal growth and repair[J]. Dev Dyn, 2017, 246(4): 227-234.
- [10] YAMAGUCHI J, CANAUD G. Vascular endothelial growth factor backfiltration in the glomerulus: an intriguing mechanism[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(9): 1483-1484.
- [11] 纪鹏, 雷宁玉, 宋斌, 等. 缺氧状态下人视网膜色素上皮细胞中音猬因子与血管内皮生长因子表达的关系[J]. 中华眼底病杂志, 2018, 34(2): 168-171.
- [12] 刘远灵, 罗少华, 欧琼, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者外周血 CD4⁺ T 细胞 PD-1、CTLA-4 表达及 VEGF 的变化研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42(4): 268-274.

- sulin sensitivity[J]. Clin Sci, 2018, 132(22):2451-2467.
- [5] POIRIER C, DESGAGNÉ V, GUÉRIN R, et al. microRNAs in pregnancy and gestational diabetes mellitus: emerging role in maternal metabolic regulation[J]. Curr Diab Rep, 2017, 17(5):35-45.
 - [6] LI L, WANG S, LI H, et al. microRNA-96 protects pancreatic β -cell function by targeting PAK1 in gestational diabetes mellitus[J]. Biofactors, 2018, 44(6):539-547.
 - [7] LEARY J, PETTITT D J, JOVANOVIĆ L. Gestational diabetes guidelines in a HAPO world[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010, 24(4):673-685.
 - [8] WANG P, WANG H, LI C, et al. Dysregulation of microRNA-657 influences inflammatory response via targeting interleukin-37 in gestational diabetes mellitus[J]. J Cellul Physiol, 2019, 234(5):7141-7148.
 - [9] YAN L, FENG J, CHENG F, et al. Circular RNA expression profiles in placental villi from women with gestational diabetes mellitus[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 498(4):743-750.
 - [10] CHEN S H, LIU X N, PENG Y. microRNA-351 eases insulin resistance and liver gluconeogenesis via the PI3K/AKT pathway by inhibiting FLOT2 in mice of gestational diabetes mellitus [J]. J Cellul Mol Med, 2019, 23(9):5895-5906.
 - [11] HOUSHMAND-OEREGAARD A, SCHRÖLKAMP M, KELSTRUP L, et al. Increased expression of microRNA-15a and microRNA-15b in skeletal muscle from adult offspring of women with diabetes in pregnancy[J]. Hum Mol Genet, 2018, 27(10):1763-1771.
 - [12] IBARRA A, VEGA-GUEDES B, BRITO-CASILLAS Y, et al. Diabetes in pregnancy and microRNAs: promises and limitations in their clinical application[J]. Non Coding RNA, 2018, 4(4):32-40.
 - [13] DUAN Y R, CHEN B P, CHEN F, et al. Exosomal microRNA-16-5p from human urine-derived stem cells ameliorates diabetic nephropathy through protection of podocyte[J]. J Cellul Mol Med, 2019, 6(9):1-16.
 - [14] KWON D N, CHANG B S, KIM J H. MicroRNA dysregulation in liver and pancreas of CMP-Neu5Ac hydroxylase null mice disrupts insulin/PI3K-AKT signaling [J]. BioMed Res Int, 2014, 8(1):1-12.
 - [15] SEBASTIANI G, GUARINO E, GRIECO G E, et al. Circulating microRNA (miRNA) expression profiling in plasma of patients with gestational diabetes mellitus reveals upregulation of miRNA miR-330-3p[J]. Front endocrinol, 2017, 8(12):345-349.
 - [16] WANG X, LI W, MA L, et al. Investigation of miRNA-binding site variants and risk of gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women[J]. Acta diabetol, 2017, 54(3):309-316.
 - [17] SEBASTIANI G, VALENTINI M, GRIECO G E, et al. microRNA expression profiles of human iPSCs differentiation into insulin-producing cells[J]. Acta diabetol, 2017, 54(3):265-281.
- (收稿日期:2020-09-26 修回日期:2021-01-21)
-
- (上接第 1120 页)
- [13] 曹悦鞍, 盛晓燕, 李丽华, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者血清 HIF-1 α 和 VEGF 水平及其与血压的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(12):101-104.
 - [14] ELSAID H H, ELGOHARY M N, ELSHABRAWY A M. Complement C1q tumor necrosis factor-related protein 3 a novel adipokine, protect against diabetes mellitus in young adult Egyptians[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(1):434-438.
 - [15] LI D, WU Y, TIAN P, et al. Adipokine CTRP-5 as a potential novel inflammatory biomarker in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Medicine, 2015, 94(36):1503-1507.
 - [16] REMELS A H V, GOSKER H R, SCHRAUWEN P, et al. TNF-alpha impairs regulation of muscle oxidative phenotype; implications for cachexia[J]. FASEB J, 2010, 24(12):5052-5062.
 - [17] MANDALIYA H, JONES M, OLDMEADOW C, et al. Prognostic biomarkers in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC): neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lymphocyte to monocyte ratio (LMR), platelet to lymphocyte ratio (PLR) and advanced lung cancer inflammation index (ALI) [J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(6):886-894.
 - [18] LI W, TAO L, LU M, et al. Prognostic role of platelet to lymphocyte ratio in pancreatic cancers: a meta-analysis including 3 028 patients[J]. Medicine, 2018, 97(8):9616-9620.
 - [19] YURTDAS M, YAYLALI Y T, KAYA Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may predict subclinical atherosclerosis in patients with psoriasis[J]. Echocardiography, 2014, 31(9):1095-1104.
 - [20] OZYILMAZ S, AKGUL O, UYAREL H, et al. The importance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with hypertrophic cardiomyopathy[J]. Rev Port Cardiol, 2017, 36(4):239-246.
 - [21] SAKURAI K, CHUBACHI S, IRIE H, et al. Clinical utility of blood neutrophil-lymphocyte ratio in Japanese COPD patients[J]. BMC Pulm Med, 2018, 18(1):65-69.
 - [22] BOZKUS F, DIKMEN N, SAMUR A, et al. Does the neutrophil-to-lymphocyte ratio have any importance between subjects with obstructive sleep apnea syndrome with obesity and without obesity [J]. Tuberk Toraks, 2018, 66(1):8-15.
- (收稿日期:2020-07-18 修回日期:2021-01-10)