

• 论 著 •

急性缺血性脑卒中患者血清神经丝蛋白轻链、泛素羧基末端水解酶 L1 表达及其预后相关性*

陈晨晖¹, 程楠², 向常清¹, 彭伟¹, 李勇¹, 郑永强³

1. 湖北省宜昌市第二人民医院/三峡大学第二人民医院急诊内科, 湖北宜昌 443000; 2. 湖北省宜昌市第五人民医院超声科, 湖北宜昌 443000; 3. 湖北省宜昌市第二人民医院/三峡大学第二人民医院神经内科, 湖北宜昌 443000

摘要:目的 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清神经丝蛋白轻链(FNL)、泛素羧基末端水解酶 L1 (UCH-L1)水平及其与预后的关系。**方法** 选取 2018 年 6 月至 2019 年 12 月湖北省宜昌市第二人民医院收治的 AIS 患者 93 例作为研究组及同期进行体检的健康志愿者 30 例作为对照组, 比较两组研究对象一般资料, 利用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测血清 NFL、UCH-L1 水平。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价血清 NFL、UCH-L1 水平对 AIS 患者预后不良的诊断价值。利用多因素 Logistic 回归分析影响 AIS 患者预后不良的危险因素。**结果** 研究组血小板计数水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 中度组、重度组患者血清 NFL、UCH-L1 水平与轻度组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); AIS 患者血清 NFL、UCH-L1 水平之间呈正相关($r = 0.647, P < 0.05$)。NIHSS 评分 ≥ 9 分、NFL 水平 $> 42.03 \text{ pg/mL}$ 、UCH-L1 水平 $> 0.28 \text{ }\mu\text{g/L}$ 是 AIS 患者预后不良的独立危险因素。**结论** AIS 患者血清 NFL、UCH-L1 水平与其病情严重程度及预后有关, 值得临床推广。

关键词:急性缺血性脑卒中; 神经丝蛋白轻链; 泛素羧基末端水解酶 L1; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.18.005 **中图法分类号:**R749.16

文章编号:1673-4130(2021)18-2195-05 **文献标志码:**A

Expression of serum neurofilament light chain and ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase-L1 in patients with acute ischemic stroke and their prognostic significance*

CHEN Chenhui¹, CHENG Nan², XIANG Changqing¹, PENG Wei¹, LI Yong¹, ZHENG Yongqiang³

1. Department of Emergency Medicine, Second People's Hospital of Yichang City/Second People's Hospital of Three Gorges University, Yichang, Hubei 443000, China;

2. Department of Ultrasound, the Fifth People's Hospital of Yichang City, Yichang, Hubei 443000, China; 3. Department of Neurology, Second People's Hospital

of Yichang City/Second People's Hospital of Three Gorges

University, Yichang, Hubei 443000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of serum neurofilament light chain (NFL) and ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) in patients with acute ischemic stroke (AIS) and their relationship with prognosis. **Methods** A total of 93 patients with AIS in Hubei Yichang Second People's Hospital from June 2018 to December 2019 were selected as the study group and 30 healthy volunteers were selected as the control group. The general data of the two groups were compared, and the levels of serum NFL and UCH-L1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to evaluate the diagnostic value of serum NFL and UCH-L1 levels for poor prognosis of AIS patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of poor prognosis in AIS patients. **Results** The level of platelet count in the study group was higher than that in the control

* 基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2019M065)。

作者简介:陈晨晖,男,主治医师,主要从事急诊内科临床研究。

本文引用格式:陈晨晖,程楠,向常清,等.急性缺血性脑卒中患者血清神经丝蛋白轻链、泛素羧基末端水解酶 L1 表达及其预后相关性

group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of SERUM NFL and UCH-L1 in moderate group and severe group were significantly different from those in mild group ($P < 0.05$). There was a positive correlation between NFL and UCH-L1 levels in AIS patients ($r = 0.647, P < 0.05$). NIHSS score ≥ 9 , NFL level > 42.03 pg/mL, UCH-L1 level > 0.28 μ g/L were independent risk factors for poor prognosis in AIS patients. **Conclusion** The levels of serum NFL and UCH-L1 in patients with AIS are related to their severity and prognosis, which is worthy of clinical promotion.

Key words: acute ischemic stroke; neurofilament light chain; ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1; prognosis

脑卒中是造成老年人残疾的主要原因,其中急性缺血性脑卒中(AIS)是脑卒中的常见类型^[1]。AIS患者治疗的关键在于尽早溶栓,疏通阻塞血管,挽救脑梗死半暗带,但由于时间窗限制,约有67%患者会遗留不同程度的残疾^[2-3]。近年来,分子标志物的研究在预测AIS患者预后中引起广泛关注。血清神经丝蛋白轻链(NFL)是一种骨架蛋白,可维持神经纤维骨架的正常结构,当中枢神经系统受损时,NFL可释放入脑脊液,再通过血脑屏障进入血液,并具有较高的灵敏度和特异度,因此NFL被认为是多种神经系统疾病潜在的生物标志物^[4-5]。泛素羧基末端水解酶L1(UCH-L1)是存在于神经元细胞中的一种可溶性蛋白,与维持神经元突触稳定性及脑损伤后自行修复作用密切相关,已有研究报道称UCH-L1与重症AIS患者病情发展及预后有关^[6]。关于AIS患者血清NFL、UCH-L1之间的关系及其与AIS患者病情严重程度、预后关系的研究较少,因此本研究通过检测AIS患者血清NFL、UCH-L1水平,评估其对患者预后不良的预测价值及风险分析,探讨其临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年6月至2019年12月湖北省宜昌市第二人民医院收治的AIS患者93例作为研究组,均经脑颅CT或核磁共振成像证实为缺血性脑卒中,其中男56例、女37例,年龄57~78岁、平均(65.71 $\pm$ 4.39)岁。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》2018版^[7]中相关诊断标准;(2)首次治疗且在出现症状12h内就诊;(3)临床资料完整;(4)患者及家属均知情同意本研究。排除标准:(1)脑出血、短暂性脑缺血发作;(2)合并严重心、肝、肾功能不全;(3)合并传染性疾病或恶性肿瘤;(4)合并急性、慢性感染或血液系统疾病。同期选取在湖北省宜昌市第二人民医院体检的健康志愿者30例作为对照组,其中男18例、女12例,年龄53~79岁、平均(65.39 $\pm$ 4.16)岁。两组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 采集两组研究对象晨起空腹静脉血5 mL,4 $^{\circ}$ C下静置15 min,3 000 r/min离心20 min将上清液移至干净EP管中,-70 $^{\circ}$ C条件下保存,待测。利用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测血清NFL、UCH-L1水平,仪器采用Bio-ar680型酶标仪,试剂盒购自上海江莱生物有限公司,操作步骤均按照说明书方法严格执行。

1.3 观察指标 观察两组一般资料信息,包括年龄、性别、体质指数(BMI)、既往病史(高血压、糖尿病、高血脂病史),生活习惯(吸烟史、饮酒史),以及血常规检查指标。另根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将研究组分为轻度组(NIHSS评分 < 6 分)37例、中度组(NIHSS评分6~ < 15 分)29例和重度组(NIHSS评分 ≥ 15 分)27例,比较3组患者血清NFL、UCH-L1水平。根据改良Rankin量表将研究组3个月预后情况分为预后良好组52例和预后不良组41例,比较两组患者血清NFL、UCH-L1水平。

1.4 统计学处理 采用SPSS22.0统计软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验。Pearson相关分析AIS患者血清NFL、UCH-L1水平的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)评价血清NFL、UCH-L1水平对AIS患者预后不良的诊断价值;利用多因素Logistic回归分析影响AIS患者预后不良的危险因素。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组一般资料比较 研究组和对照组年龄、性别比例、BMI、高血压史、糖尿病史、高血脂病史、吸烟史、饮酒史、血糖、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)水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);研究组血小板计数水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 不同NIHSS评分AIS患者血清NFL、UCH-L1水平比较 中度组、重度组患者血清NFL、UCH-L1水平与轻度组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见

表 2。

表 1 研究组和对照组一般资料比较

项目	研究组(<i>n</i> = 93)	对照组(<i>n</i> = 30)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	65. 71 $\pm$ 4. 39	65. 39 $\pm$ 4. 16	0. 351	0. 726
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	56/37	18/12	0. 000	0. 983
BMI($\bar{x} \pm s$, kg / m ²)	23. 57 $\pm$ 1. 62	23. 31 $\pm$ 1. 34	0. 795	0. 428
高血压史[<i>n</i> (%)]	37 (39. 78)	9 (30. 00)	0. 928	0. 335
糖尿病史[<i>n</i> (%)]	24 (25. 81)	7 (23. 33)	0. 074	0. 786
高血脂病史[<i>n</i> (%)]	26 (27. 96)	8 (26. 76)	0. 019	0. 891
吸烟史[<i>n</i> (%)]	18 (20. 43)	8 (16. 67)	0. 727	0. 394
饮酒史[<i>n</i> (%)]	19 (20. 43)	6 (20. 00)	0. 003	0. 834
血糖($\bar{x} \pm s$, mmol / L)	11. 68 $\pm$ 2. 21	10. 73 $\pm$ 1. 52	1. 176	0. 242
TC($\bar{x} \pm s$, mmol / L)	3. 89 $\pm$ 0. 85	3. 64 $\pm$ 1. 01	1. 336	0. 184
TG($\bar{x} \pm s$, mmol / L)	1. 92 $\pm$ 0. 74	1. 81 $\pm$ 0. 67	0. 724	0. 471
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol / L)	1. 41 $\pm$ 0. 52	1. 36 $\pm$ 0. 44	0. 474	0. 636
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol / L)	2. 69 $\pm$ 0. 78	2. 43 $\pm$ 0. 63	1. 658	0. 100
血小板计数($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ / L)	437. 00 $\pm$ 62. 00	402. 00 $\pm$ 57. 00	2. 743	0. 007

表 2 不同 NIHSS 评分 AIS 患者血清 NFL、UCH-L1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NFL (pg / mL)	UCH-L1 (μg / L)
轻度组	37	34. 47 $\pm$ 12. 28	0. 17 $\pm$ 0. 09
中度组	29	52. 33 $\pm$ 18. 43 *	0. 25 $\pm$ 0. 13 *
重度组	27	61. 42 $\pm$ 20. 34 * #	0. 38 $\pm$ 0. 17 * #
<i>F</i>		30. 927	20. 474
<i>P</i>		< 0. 001	< 0. 001

注: 与轻度组比较, * *P* < 0. 05; 与中度组比较, # *P* < 0. 05。

2.3 预后良好组和预后不良组患者血清 NFL、UCH-L1 水平比较 与预后良好组比较, 预后不良组患者血清 NFL、UCH-L1 水平均明显升高, 差异有统计学意义 (*P* < 0. 05), 见表 3。

表 3 预后良好组和预后不良组患者血清 NFL、UCH-L1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NFL (pg / mL)	UCH-L1 (μg / L)
预后良好组	52	39. 43 $\pm$ 10. 19	0. 21 $\pm$ 0. 11
预后不良组	41	56. 72 $\pm$ 14. 24	0. 32 $\pm$ 0. 14
<i>t</i>		7. 291	4. 444
<i>P</i>		< 0. 001	< 0. 001

2.4 AIS 患者血清 NFL、UCH-L1 水平之间的关系 Pearson 相关分析结果显示, AIS 患者血清 NFL、UCH-L1 水平之间呈正相关 (*r* = 0. 647, *P* < 0. 05), 见图 1。

2.5 血清 NFL、UCH-L1 对 AIS 患者预后不良的预

测价值 ROC 曲线结果显示, 血清 NFL、UCH-L1 预测 AIS 患者预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0. 856 (95% *CI*: 0. 768 ~ 0. 920)、0. 762 (95% *CI*: 0. 663 ~ 0. 845), 对应的灵敏度分别为 89. 12%、68. 29%, 特异度分别为 63. 46%、78. 85%; 当 NFL 水平 > 42. 03 pg / mL、UCH-L1 水平 > 0. 28 μg / L 时, AIS 患者发生预后不良的概率增高。血清 NFL、UCH-L1 联合预测的 AUC 为 0. 923 (95% *CI*: 0. 849 ~ 0. 968), 灵敏度和特异度分别为 89. 80%、86. 54%。见图 2。

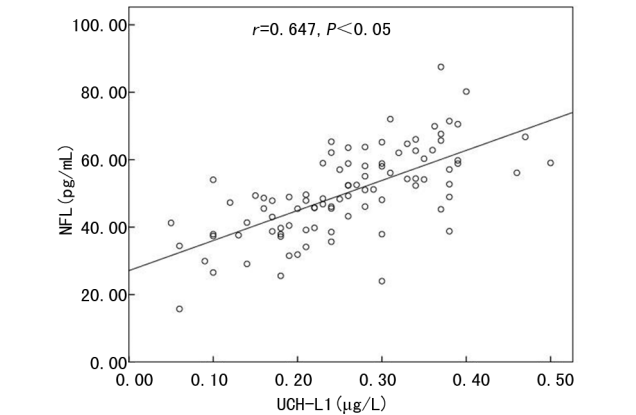


图 1 AIS 患者血清 NFL、UCH-L1 水平的相关性

2.6 AIS 患者预后不良的多因素 Logistic 分析 以 AIS 患者是否发生预后不良为因变量 (1 = 是, 0 = 否), 以血小板计数 (中位数) > 421. 82 $\times 10^9$ / L (1 = 是, 0 = 否)、NIHSS 评分 ≥ 9 分 (1 = 是, 0 = 否)、NFL 水平 > 42. 03 pg / mL (1 = 是, 0 = 否)、UCH-L1 水

平 $>0.28\text{ }\mu\text{g/L}$ (1=是,0=否)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 NIHSS 评分 ≥ 9 分、NFL 水平 $>42.03\text{ pg/mL}$ 、UCH-L1 水平 $>0.28\text{ }\mu\text{g/L}$ 是 AIS 患者预后不良的独立危险因素,见表 4。

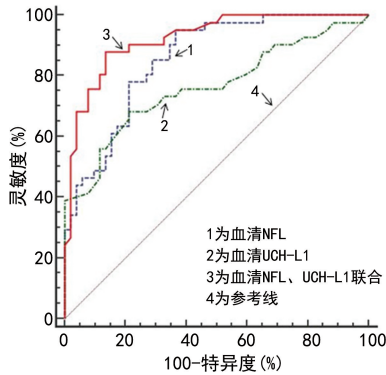


图 2 血清 NFL、UCH-L1 预测 AIS 患者预后不良的 ROC 曲线

表 4 AIS 患者预后不良的多因素 Logistic 分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
血小板计数	0.497	0.316	2.469	0.116	1.643	0.884~3.052
NIHSS 评分	0.577	0.206	7.850	0.005	1.781	1.189~2.667
NFL	0.744	0.243	9.370	0.002	2.104	1.307~3.388
UCH-L1	0.602	0.210	8.236	0.004	1.827	1.211~2.757

3 讨 论

随着 AIS 发病率及病死率的逐年升高,迫切需要可靠的生物标志物,以提高 AIS 诊断和预后评估的准确性。NFL 是一种独特存在于神经元胞质中的圆柱形蛋白,是神经丝的亚单位,主要在轴突中高表达,其作用主要是促进神经元细胞骨架的形成和维持神经元结构的稳定。AIS 发生后,由于炎症、创伤性或血管损伤等原因引起中枢神经轴突损伤,常常伴有不同程度的认知功能障碍^[8]。已有研究发现,NFL 在神经系统疾病患者脑脊液中的表达水平远高于健康对照组,而且在脑脊液中 NFL 的表达水平是其在血液中的 40 倍^[9]。但是由于脑脊液的获取具有侵入性、创伤性,不为广大患者接受,因此本研究通过检测 AIS 患者血清 NFL 水平来探讨其临床价值。本研究结果显示,随着 AIS 患者入院 NIHSS 评分升高,血清 NFL 水平也逐渐升高,提示血清 NFL 水平与 AIS 患者病情发展严重程度有关;预后不良组患者血清 NFL 水平明显高于预后良好组($P<0.05$),进一步多因素 Logistic 分析显示,NFL 水平 $>42.03\text{ pg/mL}$ 是 AIS 患者预后不良的危险因素,表明高水平的 NFL 与 AIS 患者预后不良风险增加有关。一般情况下,低水平的 NFL 从轴突以年龄依赖的方式进行释放,而高水平的 NFL 在年龄较大时释放,表明 NFL 水平与年

龄密切相关,可能与机体神经退行性病变有关^[10]。另外,很多研究报道在多发性硬化(MS)、阿尔茨海默病(AD)、非典型性帕金森病(APD)、额颞叶痴呆(FTD)等中,NFL 作为生物标志物,为这些疾病的诊断提供一定依据^[11-12]。但关于血清 NFL 在 AIS 中的作用机制尚未明确,有待更深入研究。

UCH-L1 又称为蛋白基因产物 9.5,为一种脑特异性蛋白^[13]。UCH-L1 主要分布于中枢和外周神经系统的神经元和神经纤维中,以往研究多集中于 UCH-L1 在神经退行性疾病、AD、PD 中的作用,最近研究发现 UCH-L1 也可作为急性脑损伤的生物标志物^[13-14]。最近一项动物实验表明,与尾伤和假性脑损伤小鼠相比,创伤性脑损伤小鼠在失血性休克和复苏后 30 min 内血清 UCH-L1 水平明显升高,表明在中枢和周围神经缺血小鼠中,UCH-L1 可能是量化休克严重程度的有效辅助生物指标^[15]。本研究结果显示,在 AIS 患者中,入院 NIHSS 评分越高,血清 UCH-L1 水平亦升高,表明血清 UCH-L1 与 AIS 患者病情严重程度及神经功能障碍有关。另外,预后不良组患者血清 UCH-L1 水平高于预后良好组,且多因素 Logistic 回归分析显示 UCH-L1 水平 $>0.28\text{ }\mu\text{g/L}$ 是影响 AIS 患者预后不良的独立危险因素,提示血清 UCH-L1 水平升高与 AIS 患者预后不良风险增加有关,血清 UCH-L1 可作为 AIS 患者预后不良的潜在生物学指标。另有学者认为,UCH-L1 是一种脑特异性蛋白,在机体衰老过程中,由于一些非遗传因素如神经细胞损伤、氧化应激等引起受损和错误折叠的蛋白质积累,从而导致蛋白酶功能障碍^[16]。由此推测 UCH-L1 在 AIS 患者中可能是由于功能障碍而产生不利作用,具体作用机制有待进一步研究。

Pearson 相关分析结果显示,血清 NFL、UCH-L1 水平呈正相关,表明二者可能共同作用参与 AIS 患者病情发展。血清 NFL、UCH-L1 预测 AIS 患者预后不良的 AUC 分别为 0.856、0.762,二者联合预测的 AUC 为 0.923,且预测灵敏度和特异度均有所提升,提示血清 NFL、UCH-L1 对 AIS 患者预后具有一定的预测价值,二者联合检测预测效能更高。根据 AIS 患者血清 NFL、UCH-L1 水平制订其治疗方案可能改善 AIS 患者预后。

综上所述,AIS 患者血清 NFL、UCH-L1 水平与其病情严重程度及预后有关,高水平血清 NFL、UCH-L1 是 AIS 患者预后不良的独立危险因素,提示血清 NFL、UCH-L1 可能共同作用参与患者病情发展,具体作用机制有待进一步研究。

参考文献

[1] 黄梁江,张苏明.急性缺血性卒中血管内治疗的发展历程及展望[J].神经损伤与功能重建,2020,15(2):73-74.

[2] 李威,刘新峰.急性缺血性卒中治疗时间窗的研究进展[J].中国卒中杂志,2018,13(4):75-82.

[3] 戴正泽,徐格林.急性缺血性卒中血管再通治疗的理论和技术衍进[J].中国脑血管病杂志,2019,16(12):617-620.

[4] GAETANI L,BLENNOW K,CALABRESI P,et al. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(8): 870-881.

[5] PARNETTI L,GAETANI L,DI F M. Serum neurofilament light chain as a preclinical marker of neurodegeneration[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(12): 1070-1071.

[6] 李星,胡风云,张鹏,等.重症缺血性脑卒中病人血清泛素羧基末端水解酶 1 的变化趋势及其临床意义[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(9):1392-1395.

[7] 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.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.

[8] 杨翠,樊凡,王庆松.缺血性脑卒中患者急性高血压反应与脑卒中后认知功能障碍的相关性研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(10):1023-1026.

[9] VARHAUG K N,TORKILDSEN Ø,MYHR K M,et al. Neurofilament light chain as a biomarker in multiple sclerosis[J]. Front Neurol, 2019, 10(1): 17368.

[10] ALIREZAEI Z,POURHANIFEH M H,BORRAN S,et al. Neurofilament light chain as a biomarker, and correlation with magnetic resonance imaging in diagnosis of

CNS-related disorders[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(1): 469-491.

[11] LIN Y S,LEE W J,WANG S J,et al. Levels of plasma neurofilament light chain and cognitive function in patients with Alzheimer or Parkinson disease[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 17368.

[12] FORGRAVE L M,MA M,BEST J R,et al. The diagnostic performance of neurofilament light chain in CSF and blood for Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Alzheimers Dement (Amst), 2019, 11(1): 730-743.

[13] MORRIS M C,BERCZ A,NIZIOLEK G M,et al. UCH-L1 is a poor serum biomarker of murine traumatic brain injury after polytrauma[J]. J Surg Res, 2019, 244(1): 63-68.

[14] 高玉松,罗新铭,胡成萧,等.颅脑损伤病人外周血 GFAP 和 UCH-L1 研究进展[J].中国临床神经外科杂志,2019, 24(2): 66-68.

[15] WANG K K,YANG Z,SARKIS G,et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) as a therapeutic and diagnostic target in neurodegeneration, neurotrauma and neuro-injuries[J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(6): 627-638.

[16] BISHOP P,ROCCA D,HENLEY J M. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction[J]. Biochem J, 2016, 473(16): 2453-2462.

(收稿日期:2020-12-04 修回日期:2021-08-22)

(上接第 2194 页)

levels of mir-18a-5p and serotonin 5-HT_{1A} receptor in dorsal part of the hippocampus[J]. Mol Neurobiol, 2019, 56(11): 7680-7693.

[14] ORTEGA F J,MERCADER J M,JOSE M,et al. Profiling of circulating microRNAs reveals common microRNAs linked to type 2 diabetes that change with insulin sensitization[J]. Diabetes Care, 2014, 37(5): 1375-1383.

[15] 曹洁,朱亦堃,焦玉睿,等.2 型糖尿病患者辅助性 T 细胞和调节性 T 细胞水平及其与胰岛素抵抗,胰岛 B 功能的相关性[J].广西医学,2019,41(12):1495-1498.

[16] SHEN Y,XU H,PAN X,et al. miR34a and miR125b are upregulated in peripheral blood mononuclear cells from patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(6): 5589-5596.

[17] 江芳芳,胡玲,朱艳,等.早发初诊 2 型糖尿病患者血浆成

纤维细胞生长因子 21 水平与糖脂代谢参数关系研究[J].临床军医杂志,2018,46(12):69-70.

[18] 郑仁东,张会峰,曹琳,等.男性 2 型糖尿病患者 SHBG 与糖脂代谢及胰岛素抵抗相关性分析[J].江苏医药,2018, 44(6): 39-41.

[19] 薛婧,邓晓慧,宋丽清,等.老年 2 型糖尿病患者血脂与胰岛素抵抗及胰岛 β 细胞功能的关系[J].医学研究杂志, 2019, 48(5): 94-97.

[20] 李鑫如,金蓉家. TLR-4 炎症信号通路对糖尿病心肌纤维化影响机制的研究进展[J].中国现代医学杂志,2020, 30(10): 59-62.

[21] 兰飞,牟艳玲,首利,等.超敏 C 反应蛋白,IL-6, TNF-α 水平与 2 型糖尿病酮症酸中毒继发感染的相关性[J].检验医学与临床,2019, 16(22): 3315-3316.

(收稿日期:2020-12-03 修回日期:2021-08-18)