

• 论 著 •

血清脂肪酸结合蛋白 1、正五聚蛋白 3 水平与 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的关系*

王丽娟¹, 关晓燕¹, 余梦思¹, 秦文沛¹, 李 蕾²

新疆医科大学第一附属医院:1. 医学检验中心;2. 内分泌科, 新疆乌鲁木齐 830000

摘要:目的 探讨血清脂肪酸结合蛋白 1(FABP1)、正五聚蛋白 3(PTX3)水平与 2 型糖尿病(T2DM)合并非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的关系。方法 选择 79 例 T2DM 合并 NAFLD 患者(NAFLD 组), 53 例 T2DM 未合并 NAFLD 患者(无 NAFLD 组), 61 例门诊体检健康志愿者(对照组)进行研究。所有受试者均检测血清 FABP1、PTX3、糖脂代谢、胰岛素抵抗和肝酶指标水平, 并收集临床资料。采用 Pearson 相关分析血清 FABP1、PTX3 与糖脂代谢、胰岛素抵抗、肝酶指标的相关性, Logistic 回归分析 FABP1、PTX3 与 T2DM 合并 NAFLD 的关系, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FABP1、PTX3 诊断 T2DM 合并 NAFLD 的价值。结果 NAFLD 组血清 FABP1、PTX3 水平高于无 NAFLD 组和对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。FABP1、PTX3 水平与体质指数(BMI)、总胆固醇(TC)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)均呈正相关($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 高脂血症、高 BMI、HOMA-IR 及高 FABP1、PTX3 水平是 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, FABP1、PTX3 诊断 T2DM 合并 NAFLD 的 AUC(95%CI)分别为 0.693(0.598~0.789)、0.700(0.607~0.793)。联合检测 AUC(95%CI)为 0.894(0.828~0.959), 联合检测的 AUC 明显高于各指标单独检测。结论 T2DM 合并 NAFLD 患者血清 FABP1、PTX3 水平均升高, 高水平 FABP1、PTX3 与 T2DM 合并 NAFLD 的发生关系密切, 可作为 T2DM 患者发生 NAFLD 的潜在诊断指标。

关键词:脂肪酸结合蛋白 1; 正五聚蛋白 3; 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病; 糖脂代谢; 胰岛素抵抗; 肝酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.24.015

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2021)24-3009-06

文献标志码:A

The relationships between serum levels of fatty acid binding protein 1, pentraxin 3 and type 2 diabetes mellitus complicated with nonalcoholic fatty liver disease*

WANG Lijuan¹, GUAN Xiaoyan¹, YU Mengsi¹, QIN Wenpei¹, LI Lei²

1. Medical Laboratory Center; 2. Department of Endocrine, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationships between serum levels of fatty acid binding protein 1 (FABP1), pentraxin 3 (PTX3) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 79 patients with T2DM complicated with NAFLD (NAFLD group), 53 patients with T2DM without NAFLD (non-NAFLD group) and 61 healthy volunteers (control group) were selected in this study. The levels of serum FABP1, PTX3, glucose and lipid metabolism, insulin resistance and liver enzyme indexes were detected in all subjects, and clinical data were collected. The correlations of FABP1, PTX3, glucose and lipid metabolism, insulin resistance, liver enzyme indexes were analyzed by Pearson correlation. Logistic regression analysis was used to analyze the relationships between FABP1, PTX3 and T2DM complicated with NAFLD. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of FABP1 and PTX3 in the diagnosis of T2DM complicated with NAFLD. **Results** The levels of serum FABP1 and PTX3 in NAFLD group were higher than those in non-NAFLD group and control group ($P < 0.05$). FABP1, PTX3 levels positively correlated with body mass index (BMI), total cholesterol (TC), insulin

* 基金项目:2018 年新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2018211A036)。

作者简介:王丽娟,女,主管技师,主要从事临床检验研究。

本文引用格式:王丽娟,关晓燕,余梦思,等.血清脂肪酸结合蛋白 1、正五聚蛋白 3 水平与 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的关系

[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(24): 3009-3013.

resistance index (HOMA-IR), alanine aminotransferase (ALT), glutamic oxaloacetic transaminase (AST) ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that hyperlipidemia, increased BMI, HOMA-IR, increased serum FABP1 and PTX3 levels were risk factors of the occurrence of T2DM complicated with NAFLD ($P < 0.05$). ROC curve analysis for showed that the AUC (95%CI) of FABP1 and PTX3 diagnosis for T2DM complicated with NAFLD were 0.693 (0.598–0.789) and 0.700 (0.607–0.793) respectively. The AUC (95%CI) of combined application was 0.894 (0.828–0.959), which was significantly higher than that of single application. **Conclusion** Serum levels of FABP1 and PTX3 increase in patients with T2DM complicated with NAFLD, and high levels of FABP1 and PTX3 closely relate to the occurrence of T2DM complicated with NAFLD, which could be used as potential indicators for the diagnosis of NAFLD.

Key words: fatty acid binding protein 1; pentraxin 3; type 2 diabetes mellitus; nonalcoholic fatty liver disease; glucose and lipid metabolism; insulin resistance; liver enzymes

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是全球范围内最常见的肝病类型,多由肥胖和胰岛素抵抗介导的三酰甘油(TG)和游离脂肪酸在肝脏中积累导致,NAFLD 常与 2 型糖尿病(T2DM)共同存在,T2DM 患者中 NAFLD 患病率高达 59.67%^[1]。合并 NAFLD 可增加 T2DM 患者血糖控制难度及其他慢性并发症的发生,同时 T2DM 也增加了非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化、肝细胞癌等其他肝脏相关疾病的发病率和病死率^[2]。T2DM 合并 NAFLD 的发生机制尚不清楚,但肝脏对脂肪调节机制异常、炎症反应与其发生关系密切^[3-4]。脂肪酸结合蛋白 1(FABP1)是一种主要表达于肝脏的 14-KDA 蛋白,参与细胞质中的脂肪酸代谢和转运,在急慢性肝细胞损伤中表达升高,血清 FABP1 有望成为检测肝损伤的生物学标志物^[5]。正五聚蛋白 3(PTX3)是近年来新发现的与超敏-C 反应蛋白同源的炎症因子,主要来源于心脏和血管的损伤组织,参与血管炎症反应^[6],现有研究显示 PTX3 在 NAFLD 血清中呈高表达,且与肝纤维化程度呈正相关^[7]。目前,关于 FABP1、PTX3 在 T2DM 合并 NAFLD 患者中的价值报道十分少见,鉴于 FABP1、PTX3 在肝损伤相关疾病中的差异性表达,推测二者可能成为 T2DM 合并 NAFLD 诊断的潜在指标,为此本研究探讨了 FABP1、PTX3 与 T2DM 合并 NAFLD 的关系及其诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 5 月至 2020 年 5 月本院收治的 132 例 T2DM 患者为研究对象,纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》诊断标准^[8];(2)既往无肝病病史;(3)无酮症酸中毒、高渗高血糖状态等急性并发症。排除标准:(1)1 型糖尿病或妊娠期糖尿病;(2)病毒性肝炎、药物性肝损伤、自身免疫性肝病等其他肝脏疾病;(3)合并急慢性感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤;(4)近期服用过抗感染、调脂药物、免疫抑制剂。132 例 T2DM 患者中,79 例合并 NAFLD 患者纳入 NAFLD 组,NAFLD 诊断参考《非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 年更新

版)》^[9],53 例未合并 NAFLD 患者纳入无 NAFLD 组。另选择 61 例门诊体检健康志愿者纳入对照组。本研究获得本院医学伦理委员会批准,所有受试者均自愿参与,并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 检测指标 所有受试者均采集清晨空腹静脉血 3~5 mL,待血液凝固后取上清液于 4℃以 3 000 r/min 离心 15 min(离心半径 10 cm)保存于-70℃低温冰箱,48 h 内完成检测。采用瑞士 Hamilton FAME 全自动酶联免疫分析仪(酶联免疫吸附试验)检测血清 FABP1、PTX3 水平,试剂盒购自北京北方生物技术研究所。罗氏 Modular 全自动生化分析仪检测总胆固醇(TC)、TG、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、 γ -谷氨酰转氨酶(GGT)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)水平。强生稳步倍加血糖仪检测空腹血糖(FPG),采用美国雅培 I2000 全自动化学发光免疫分析仪及配套试剂检测空腹胰岛素(FINS),采用稳态模型法计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=(FPG×FINS)/22.5。Bio-Rad D-10 糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平。上述试验均由本院医学检验中心完成,试剂盒批内差异 $\leq 5\%$,批间差异 $\leq 10\%$,操作均遵循标准化规程,符合国际标准化组织(ISO)颁布的《医学实验室-质量和能力专用要求》。

1.2.2 临床资料收集 收集受试者年龄、性别、体质指数(BMI)、T2DM 病程、基础疾病(高血压、高脂血症)、临床生化指标。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK- q 检验,呈偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关分析采用 Pearson 相关分析;影响因素的综合分析采用多因素非条件 Logistic 回归分析,

采用逐步后退法进行变量的选择和剔除。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组基线资料、糖脂代谢、胰岛素抵抗及肝酶水平比较 NAFLD 组、无 NAFLD 组 BMI、TC、TG、

LDL-C、FPG、FINS、HOMA-IR、HbA1c 高于对照组, HDL-C 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。NAFLD 组高脂血症比例、T2DM 病程、BMI、TC、HOMA-IR、ALT、AST、GGT、ALP 高于无 NAFLD 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组基线资料、糖脂代谢、胰岛素抵抗、肝酶水平比较[n/n 或 $n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	年龄 (岁)	男/女	疾病		T2DM 病程 (年)	BMI (kg/m^2)
				高血压	高脂血症		
对照组	61	61.83±4.60	35/26	—	—	—	23.03±2.18
无 NAFLD 组	53	61.72±4.71	31/22	25(47.17)	20(37.74)	10.05(6.00, 15.00)	25.19±3.18 ^a
NAFLD 组	79	62.15±4.58	42/37	32(40.51)	49(62.03) ^b	12.03(9.00, 18.00) ^b	27.26±4.54 ^{ab}
$F/\chi^2/U$		0.162	—0.438	—0.574	—7.501	2.652	24.312
P		0.851	0.803	0.449	0.006	0.008	<0.001

组别	n	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FPG (mmol/L)	FINS (mmol/L)
对照组	61	4.21±0.26	1.11±0.16	1.35±0.35	1.83±0.21	4.06±0.28	3.64±0.45
无 NAFLD 组	53	5.38±0.39 ^a	1.35±0.20 ^a	1.11±0.28 ^a	2.19±0.35 ^a	10.71±2.77 ^a	9.76±2.19 ^a
NAFLD 组	79	5.78±0.35 ^{ab}	1.39±0.21 ^a	1.02±0.43 ^a	2.21±0.39 ^a	11.42±3.14 ^a	10.41±2.12 ^a
$F/\chi^2/U$		390.058	38.551	14.423	26.337	170.612	274.805
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	n	HOMA-IR	HbA1c(%)	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	ALP(U/L)
对照组	61	0.66±0.11	4.04±0.76	21.09±4.02	21.01±4.63	25.09±5.78	70.58±5.53
无 NAFLD 组	53	4.69±1.09 ^a	7.95±1.55 ^a	21.97±4.10	22.07±4.27	26.61±6.48	71.01±6.29
NAFLD 组	79	5.32±1.15 ^{ab}	8.39±1.83 ^a	29.68±5.64 ^{ab}	26.94±5.07 ^{ab}	39.38±6.52 ^{ab}	73.88±5.33 ^{ab}
$F/\chi^2/U$		470.441	165.383	69.095	31.611	109.799	7.018
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.001

注:—为无数据;与对照组比较,^a $P<0.05$;与无 NAFLD 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 3 组血清 FABP1、PTX3 水平比较 NAFLD 组血清 FABP1、PTX3 水平高于无 NAFLD 组和对照组, 无 NAFLD 组血清 FABP1、PTX3 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组血清 FABP1、PTX3 水平比较($\bar{x}\pm s, \text{ng}/\text{mL}$)

组别	n	FABP1	PTX3
对照组	61	26.30±4.19	1.03±0.65
无 NAFLD 组	53	29.45±5.12 ^a	3.62±1.02 ^a
NAFLD 组	79	35.16±6.29 ^{ab}	4.25±1.32 ^{ab}
F		48.645	162.973
P		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与无 NAFLD 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 血清 FABP1、PTX3 水平与其他指标相关性 FABP1、PTX3 水平与 BMI、TC、HOMA-IR、ALT、AST 均呈正相关 ($P<0.05$), 与其他指标不相关 ($P>0.05$)。见表 3。

表 3 血清 FABP1、PTX3 水平与其他指标相关性

指标	FABP1		PTX3	
	r	P	r	P
BMI	0.413	<0.001	0.414	<0.001
TC	0.559	<0.001	0.532	<0.001
TG	0.212	0.112	0.231	0.196
HDL-C	0.198	0.134	0.185	0.162
LDL-C	0.175	0.291	0.171	0.215
FPG	0.162	0.173	0.163	0.165
FINS	0.173	0.103	0.158	0.105
HOMA-IR	0.517	<0.001	0.572	<0.001
HbA1c	0.182	0.179	0.179	0.183
ALT	0.404	<0.001	0.407	0.006
AST	0.407	0.002	0.379	0.009
GGT	0.123	0.142	0.135	0.121
ALP	0.119	0.157	0.126	0.098

2.4 T2DM 合并 NAFLD 的危险因素分析 以 T2DM 是否合并 NAFLD 为因变量(赋值:0=否,1=是),以高脂血症(赋值:0=否,1=是)、T2DM 病程、BMI、TC、HOMA-IR、ALT、AST、GGT、ALP、FABP1、PTX3 为自变量纳入 Logistic 回归方程,连续性变量直接代入方程未进行赋值,采用逐步后退法排除无关变量进行回归分析,结果显示高脂血症、高 BMI、HOMA-IR 及高 FABP1、PTX3 水平是 T2DM

合并 NAFLD 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。
2.5 FABP1、PTX3 单独及联合检测诊断 T2DM 合并 NAFLD 的价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 FABP1、PTX3 诊断 T2DM 合并 NAFLD 的曲线下面积(AUC,95%CI)分别为 0.693(0.598~0.789)、0.700(0.607~0.793)。FABP1、PTX3 联合检测诊断 T2DM 合并 NAFLD 的 AUC(95%CI)为 0.894(0.828~0.959),高于各项指标单独检测。见表 5、图 1。

表 4 T2DM 合并 NAFLD 的危险因素分析

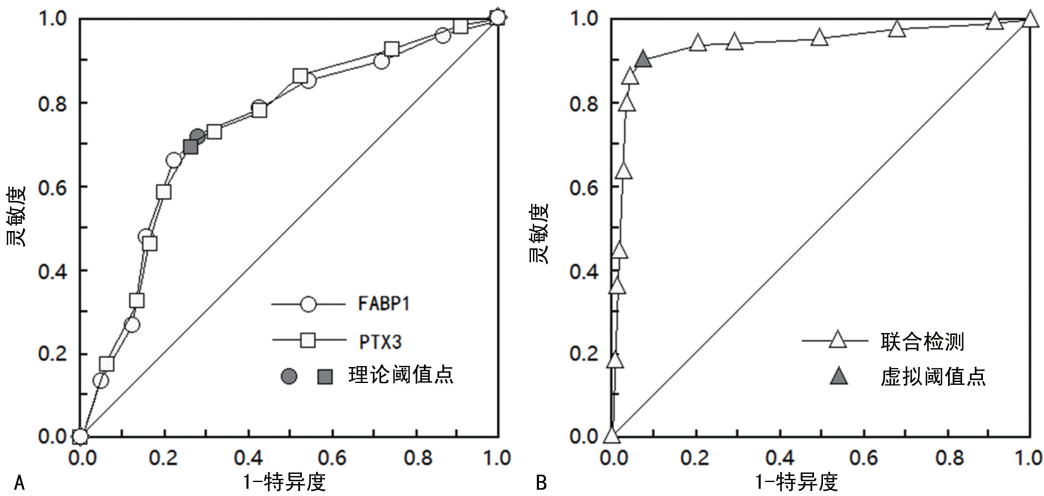
因素	回归系数	标准误差	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
常数	-0.142	0.070	4.148	0.041	—
高脂血症	0.623	0.205	9.217	0.002	1.865(1.247~2.789)
BMI	0.126	0.033	14.689	<0.001	1.134(1.063~1.209)
HOMA-IR	0.103	0.025	16.254	<0.001	1.108(1.054~1.165)
FABP1	0.120	0.030	16.269	<0.001	1.128(1.064~1.196)
PTX3	0.085	0.031	7.761	0.005	1.089(1.026~1.156)

注:—为无数据。

表 5 FABP1、PTX3 单独及联合检测诊断 T2DM 合并 NAFLD 的效能分析

指标	AUC(95%CI)	cut-off 值	灵敏度	特异度	约登指数
FABP1	0.693(0.598~0.789)	33 ng/mL	0.722	0.717	0.439
PTX3	0.700(0.607~0.793)	4 ng/mL	0.696	0.736	0.432
联合检测	0.894(0.828~0.959)	—	0.899	0.925	0.824

注:—为无数据。



注:A为FABP1、PTX3单独检测的ROC曲线分析;B为FABP1、PTX3联合检测的ROC曲线分析。

图 1 FABP1、PTX3 单独及联合检测诊断 T2DM 合并 NAFLD 的 ROC 曲线分析

3 讨论

NAFLD 指单纯性脂肪肝向非酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化演变的过程,肥胖、T2DM、胰岛素抵抗、血脂异常等是 NAFLD 的危险因素,随着肥胖、T2DM 人群不断增加,NAFLD 的患病率正逐年升高^[10]。肝脏在葡萄糖稳态调节中发挥核心作用,肝功能异常可能增加 T2DM 风险,加剧胰岛素抵抗,同时胰岛素抵抗可促进肝脏脂肪堆积,影响肝功能,促使肝硬化,增加肝硬化向肝细胞癌演变的风险^[11],T2DM 与 NAFLD 两病共存相互影响,可加剧病情进展,导致患者不良结局。因此,早期诊断 NAFLD 十

分必要,目前缺乏诊断 T2DM 合并 NAFLD 的灵敏生物学指标,常规生化指标 ALT、AST、GGT 在正常水平并不能排除 NAFLD,诊断 NAFLD 灵敏度较低^[12],有必要探讨更灵敏的生物学指标。

FABP1 是一种丰富的结合长链脂肪酸的细胞内蛋白,也称肝型脂肪酸结合蛋白,主要在肝脏表达,少量在肾脏近端小管细胞和小肠表达,FABP1 通过促进脂肪酸及其酰基辅酶 A 衍生物的运输、储存和利用,调节肝脏脂肪酸吸收和转运^[13],FABP1 过表达通过抑制溶酶体功能(包括溶酶体蛋白分解和溶酶体酸化维持)降低自噬功能和自噬清除,促使肝脏脂肪变

性^[14]。本研究结果表明,NAFLD 组血清 FABP1 水平明显高于无 NAFLD 组和对照组,FABP1 水平与 BMI、TC、HOMA-IR 呈正相关,说明 FABP1 可能通过诱导 T2DM 患者高脂血症、肥胖和胰岛素抵抗参与 NAFLD 的发病过程。SCHROEDER 等^[15]报道,FABP1 表达升高可导致肝脏脂质聚集,促使肝脏脂肪变性,导致肥胖、血脂异常、NAFLD。动物研究显示,沉默 FABP1 可抑制炎症反应和氧化应激,降低肝脏重量,抑制肝脏 TG 积聚^[16]。PETRESCU 等^[17]指出高糖水平下,FABP1 通过与过氧化物酶体增殖物激活受体 α 结合诱导肝 PPAR α 长链脂肪酸 β -氧化基因表达,促使肝纤维化进程。本研究中回归分析显示,FABP1 水平升高是 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素之一,提示 FABP1 与 T2DM 患者 NAFLD 发病关系密切,FABP1 可作为 T2DM 患者合并 NAFLD 的潜在生物学指标。ROC 曲线分析结果显示,FABP1 诊断 T2DM 合并 NAFLD 的 AUC 为 0.693,提示 FABP1 在 T2DM 合并 NAFLD 诊断方面具有一定价值,可为临床鉴别 T2DM 患者合并 NAFLD 提供参考。

PTX3 是一种典型的炎症反应急性期反应蛋白,定位于第 3 号染色体 q25 区内,参与免疫、炎症反应、细胞凋亡、血管重塑等多种生理、病理过程^[18]。PTX3 在炎症反应初级信号诱导下由固有免疫细胞、血管内皮细胞、平滑肌细胞等合成分泌,改变动脉内已经形成粥样硬化斑块的稳定性,导致血栓形成^[19]。PTX3 同样参与糖尿病发病机制,有研究报道,PTX3 在 T2DM 中表达升高,其水平与 TC、LDL-C 水平相关^[20],在妊娠期糖尿病患者中 PTX3 水平也明显升高,与 BMI、FPG、HOMA-IR 呈正相关^[21]。本研究发现,无 NAFLD 组、NAFLD 组血清 PTX3 水平均高于对照组,且在 NAFLD 组中水平最高,PTX3 水平与 BMI、TC、HOMA-IR 呈正相关。回归分析结果显示 PTX3 水平升高是 T2DM 患者合并 NAFLD 的独立危险因素之一,提示 PTX3 与 T2DM 患者糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗有关,高脂血症、高血糖和胰岛素抵抗可能加剧肝脏脂质聚集和肝纤维化进程,诱导 NAFLD 发病。邓银芝等^[22]报道,NAFLD 患者血清 PTX3 水平高于健康体检者,且在合并胰岛素抵抗的 NAFLD 患者中 PTX3 水平更高,以上结果提示 PTX3 水平升高一方面加剧 T2DM 患者肝脏组织脂质堆积和肝硬化,另一方面诱导 NAFLD 患者胰岛素抵抗,PTX3 可能是 T2DM 和 NAFLD 共病的关联因子。本研究 ROC 曲线分析结果显示,PTX3 诊断 T2DM 合并 NAFLD 的 AUC 为 0.700,与谭莉莉等^[23]研究一致,表明血清 PTX3 水平诊断 NAFLD 具有较高价值。AUC 可直接体现指标的诊断应用价值,本研究中 PTX3 诊断 T2DM 合并 NAFLD 的 AUC、灵敏度、特异度均高于或接近于 0.7,提示其有较好的应用价值。此外,本研究 ROC 曲线结果显示,

联合检测 FABP1 和 PTX3 诊断 T2DM 合并 NAFLD 的 AUC 为 0.894,高于 FABP1 和 PTX3 单独检测的诊断效能。

综上所述,T2DM 合并 NAFLD 患者血清 FABP1、PTX3 水平均升高,FABP1、PTX3 与 T2DM 合并 NAFLD 患者的 BMI、糖脂代谢紊乱和胰岛素抵抗均有关,高水平 FABP1、PTX3 是 T2DM 合并 NAFLD 的独立危险因素,可作为诊断 T2DM 合并 NAFLD 的潜在指标,联合检测两项指标可提高诊断效能。

参考文献

- [1] YONEDA M, HONDA Y, OGAWA Y, et al. Comparing the effects of tofogliflozin and pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus (ToPiND study): a randomized prospective open-label controlled trial[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(1): e001990.
- [2] 余红艳, 邸阜生. 关注 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病的肝脏结局[J]. *实用肝脏病杂志*, 2017, 20(3): 267-270.
- [3] CARR R M, ORANU A, KHUNGAR V. Nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology and management[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2016, 45(4): 639-652.
- [4] 贾艳红, 李相迁, 赵彩彦. 炎症小体与非酒精性脂肪性肝炎[J]. *实用肝脏病杂志*, 2017, 20(3): 377-380.
- [5] MIKUS M, DROBIN K, GRY M, et al. Elevated levels of circulating CDH5 and FABP1 in association with human drug-induced liver injury[J]. *Liver Int*, 2017, 37(1): 132-140.
- [6] 何泽蔚, 杨树森. 正五聚蛋白 3 与急性心肌梗死的相关性[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(7): 887-889.
- [7] 汤群, 欧强. PTX3 在非酒精性脂肪肝患者血清中的表达及与肝纤维化评分的相关性[J]. *肝脏*, 2019, 24(2): 175-177.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67.
- [9] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会, 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2018, 26(3): 195-203.
- [10] LEONI S, TOVOLI F, NAPOLI L, et al. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review with comparative analysis[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(30): 3361-3373.
- [11] DE SILVA N M G, BORGES M C, HINGORANI A D, et al. Liver function and risk of type 2 diabetes: bidirectional mendelian randomization study[J]. *Diabetes*, 2019, 68(8): 1681-1691.
- [12] CHALASANI N, YOUNOSSI Z, LAVINE J E, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the american association for the study of liver diseases[J]. *Hepatology*, 2018, 67(1): 328-357.

- type and clopidogrel therapy[J]. Clin Pharmacol Ther, 2011, 90(2):328-332.
- [4] 简斌,张涛,肖俊会,等. 云南汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(11):17-19.
 - [5] 向瑜,崔鲂,邓济甦,等. 重庆地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性分布与不同种族间比较[J]. 临床检验杂志, 2013, 31(8):629-631.
 - [6] 胡咏梅,梅俏,许建明. 安徽省汉族人群 CYP2C19 基因多态性的调查研究[J]. 安徽医药, 2007, 11(8):717-719.
 - [7] 周怀彬,王金丹,胡理怀,等. 温州地区汉族人群 CYP2C19 和 CYP2C9 基因多态性分析[J]. 温州医科大学学报, 2014, 44(12):864-867.
 - [8] 周健,吕虹,康熙雄. 中国汉族人群不同性别、年龄、体重指数之间细胞色素氧化酶 CYP2C19 基因多态性的检测[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(2):208-213.
 - [9] 李穗雯,胡大春,罗晓惠,等. 昆明地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性的分布研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(20):3035-3038.
 - [10] 方伟祯,蔡振华,李竞,等. 广州地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性的分布[J]. 江苏医药, 2017, 43(21):1556-1558.
 - [11] 闫春兰,詹金彪,陈枢青. 浙江省汉族与畲族 CYP2C19 基因多态性研究[J]. 中国药理学杂志, 2004, 52(11):70-72.
 - [12] 郭志强. 基于 CYP 多态性的氯吡格雷-质子泵抑制剂相互作用研究[D]. 西安:第四军医大学, 2010.
 - [13] 刘琦. 大连地区汉族人群 CYP2C19 基因多态性分布的研究[D]. 大连:大连医科大学, 2014.
 - [14] ZUO L J, GUO T, XIA D Y, et al. Allele and genotype frequencies of CYP3A4, CYP2C19, and CYP2D6 in Han, Uighur, Hui, and Mongolian Chinese populations [J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2012, 16(2):102-108.
 - [15] HE N, YAN F X, HUANG S L, et al. CYP2C19 genotype and S-mephenytoin 4'-hydroxylation phenotype in a Chinese Dai population[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2002, 58(1):15-18.
 - [16] DE MORAIS S M, GOLDSTEIN J A, XIE H G, et al. Genetic analysis of the S-mephenytoin polymorphism in a Chinese population[J]. Clin Pharmacol Ther, 1995, 58(4):404-411.
 - [17] WANG J H, LI P Q, FU Q Y, et al. CYP2C19 genotype and omeprazole hydroxylation phenotype in Chinese Li population[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2007, 34(5/6):421-424.
 - [18] 李永芳,杨梅,寇毅英. 青海撒拉族人群 CYP2C19 基因多态性研究[J]. 中国药理学杂志, 2012, 47(7):539-542.
 - [19] WANG S M, ZHU A P, LI D, et al. Frequencies of genotypes and alleles of the functional SNPs in CYP2C19 and CYP2E1 in mainland Chinese Kazakh, Uygur and Han populations[J]. J Hum Genet, 2009, 54(6):372-375.
 - [20] 张爱玲,胡欣,杨莉萍. 亚洲健康人群 CYP2C19 基因型发生率的合并分析[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(4):427-434.
 - [21] XIE H G, KIM R B, STEIN C M, et al. Genetic polymorphism of (S)-mephenytoin 4'-hydroxylation in populations of African descent[J]. Br J Clin Pharmacol, 1999, 48(3):402-408.

(收稿日期:2021-06-12 修回日期:2021-09-20)

(上接第 3013 页)

- [13] ELMES M W, PRENTIS L E, MCGOLDRICK L L, et al. FABP1 controls hepatic transport and biotransformation of Δ^9 -THC[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):7588.
- [14] PI H, LIU M, XI Y, et al. Long-term exercise prevents hepatic steatosis; a novel role of FABP1 in regulation of autophagy-lysosomal machinery[J]. FASEB J, 2019, 33(11):11870-11883.
- [15] SCHROEDER F, MCINTOSH A L, MARTIN G G, et al. Fatty acid binding protein-1 (FABP1) and the human FABP1 T94A variant; roles in the endocannabinoid system and dyslipidemias[J]. Lipids, 2016, 51(6):655-676.
- [16] MUKAI T, EGAWA M, TAKEUCHI T, et al. Silencing of FABP1 ameliorates hepatic steatosis, inflammation, and oxidative stress in mice with nonalcoholic fatty liver disease[J]. FEBS Open Bio, 2017, 7(7):1009-1016.
- [17] PETRESCU A D, MCINTOSH A L, STOREY S M, et al. High glucose potentiates L-FABP mediated fibrate induction of PPAR α in mouse hepatocytes[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1831(8):1412-1425.
- [18] 王书涛,金海,丁箭. 血清 ChE、PTX-3 和 IL-27 检测对脓毒症的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14):1765-1768.
- [19] 何伟,邓伟林,罗江,等. 急性脑梗死患者血清 RBP、NLR、PTX3 水平与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(13):252-255.
- [20] WALUŠ-MIARKA M, TROJAK A, MIARKA P, et al. Correlates of pentraxin 3 serum concentration in men and women with type 2 diabetes[J]. Innate Immun, 2020, 26(5):351-357.
- [21] YU N, CUI H, CHEN X, et al. Changes of serum pentraxin-3 and hypersensitive CRP levels during pregnancy and their relationship with gestational diabetes mellitus[J]. PLoS One, 2019, 14(11):e0224739.
- [22] 邓银芝,黄铁军,张明哲,等. 非酒精性脂肪肝病患者的血清 PTX-3 水平与胰岛素抵抗以及氧化应激相关分析[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(2):101-105.
- [23] 谭莉莉,李田阳,李佳林,等. 非酒精性脂肪性肝病患者血清 PTX3 的水平及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(15):4266-4267.

(收稿日期:2021-03-29 修回日期:2021-09-27)