

• 论 著 •

代谢综合征患者血清 NRG4、Metrnl 水平与胰岛素抵抗的相关性研究

张诗晨^{1,2}, 王文平^{1,2△}, 王 萍², 丁晓洁², 汪珊珊², 秦 嫚³

1. 蚌埠医科大学研究生院, 安徽蚌埠 233030; 2. 安徽省第二人民医院内分泌科, 安徽合肥 230011;
3. 安徽省第二人民医院检验科, 安徽合肥 230011

摘 要:目的 探讨代谢综合征(MS)患者神经调节蛋白 4(NRG4)、镍纹样蛋白(Metrnl)水平与胰岛素抵抗的相关性。方法 选取 2023 年 9—11 月安徽省第二人民医院的 MS 患者 60 例为 MS 组及体检健康者 60 例为对照组。观察两组的人体形态学指标、生化指标、血常规、NRG4、Metrnl、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)等指标的变化,分析 NRG4、Metrnl 与 HOMA-IR 及各指标的相关性,评估 NRG4、Metrnl 对 MS 的诊断价值。结果 与对照组比较,MS 组的白细胞计数(WBC)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、尿酸(UA)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、空腹胰岛素(FINS)、HOMA-IR、体重、体重指数(BMI)、腰围、臀围、腰臀比(WHR)、体脂率等指标均明显升高($P<0.05$);而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、NRG4、Metrnl 水平明显降低($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示,血清 NRG4 与 Metrnl、HDL-C 呈正相关($P<0.05$),与 TG、FINS、HOMA-IR、体重、腰围、臀围、WHR、ALT 呈负相关($P<0.05$)。血清 Metrnl 与 NRG4、HDL-C 呈正相关($P<0.05$),与 TG、臀围呈负相关($P<0.05$)。二元 Logistic 回归分析结果显示,NRG4、Metrnl 是 MS 的保护因素($P<0.05$)。受试者工作特征曲线分析显示,NRG4、Metrnl 及二者联合诊断 MS 的灵敏度分别为 67%、41%、67%,特异度分别为 71%、95%、86%,曲线下面积分别为 0.713、0.635、0.787。结论 MS 患者血清 NRG4、Metrnl 水平降低,且 NRG4 与胰岛素抵抗相关,NRG4 联合 Metrnl 对 MS 有一定的诊断价值。

关键词:代谢综合征; 神经调节蛋白 4; 镍纹样蛋白; 胰岛素抵抗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.05.014 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2025)05-0580-05 **文献标志码:**A

Association of serum NRG4 and Metrnl levels with insulin resistance
in patients with metabolic syndrome

ZHANG Shichen^{1,2}, WANG Wenping^{1,2△}, WANG Ping², DING Xiaojie², WANG Shanshan², QIN Man³

1. Graduate School of Bengbu Medical University, Bengbu, Anhui 233030, China; 2. Department of Endocrinology, Anhui NO. 2 Provincial People's Hospital, Hefei, Anhui 230011, China;
3. Department of Clinical Laboratory, Anhui NO. 2 Provincial People's Hospital, Hefei, Anhui 230011, China

Abstract: **Objective** To investigate the association of neuregulin 4 (NRG4) and meteorin-like protein (Metrnl) with insulin resistance in patients with metabolic syndrome (MS). **Methods** From September to November 2023, totally 60 MS patients in Anhui No. 2 Provincial People's Hospital were selected as MS group, and 60 physical examination healthy people were selected as control group. The changes of human morphological indicators, biochemical indicators, blood routine, NRG4, Metrnl, insulin resistance index (HOMA-IR) and other indicators in the two groups were observed, and the correlation between NRG4, Metrnl and HOMA-IR and each index was analyzed, and the diagnostic value of NRG4 and Metrnl for MS was evaluated. **Results** Compared with the control group, the levels of white blood cell count (WBC), alanine aminotransferase (ALT), uric acid (UA), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), fasting insulin (FINS), HOMA-IR, body weight, body mass index (BMI), waist circumference, hip circumference, waist-hip ratio (WHR), and body fat ratio were significantly increased in MS group ($P<0.05$), however, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), NRG4, and Metrnl were significantly decreased ($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum NRG4 was positively correlated with Metrnl and HDL-C ($P<0.05$), and negatively correlated with TG, FINS, HOMA-IR, body weight, waist circumference, hip circumference, WHR, and ALT ($P<0.05$). Serum Metrnl was positively correlated with NRG4 and HDL-C ($P<0.05$), and negatively correlated with TG and hip circumference ($P<0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that NRG4 and Metrnl

were protective factors for MS ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic curve analysis showed that the sensitivity of NRG4, Metrnl, and their combination for diagnosing MS was 67%, 41%, and 67%, respectively, the specificity was 71%, 95%, and 86%, respectively, and the area under the curve was 0.713, 0.635, and 0.787, respectively. **Conclusion** The levels of serum NRG4 and Metrnl are decreased in MS patients, and NRG4 is associated with insulin resistance. The combination of NRG4 and Metrnl has a certain diagnostic value for MS.

Key words: metabolic syndrome; neuregulin 4; meteorin-like protein; insulin resistance

代谢综合征(MS)是以肥胖、高血糖(糖尿病或糖调节受损)、血脂异常及高血压等为主的聚集性病症。神经调节蛋白 4(NRG4)、镍纹样蛋白(Metrnl)分别是棕色脂肪及白色脂肪组织分泌的新型细胞因子,在能量代谢、糖脂代谢等中发挥着重要作用。近期研究多以探讨 NRG4 或 Metrnl 与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、冠心病、2 型糖尿病(T2DM)及慢性并发症等疾病的相关性^[1-6],而二者联合检测在 MS 方面的研究较少。本研究拟观察 MS 患者血清 NRG4、Metrnl 水平及二者与胰岛素抵抗的相关性,以期为干预及治疗 MS 提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 9—11 月安徽省第二人民医院的 MS 患者 60 例为 MS 组及体检健康者 60 例为对照组。MS 的诊断标准依据《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》^[1]:(1)腹型肥胖(即中心型肥胖),腰围男性 ≥ 90 cm,女性 ≥ 85 cm;(2)高血糖,空腹血糖(FPG) ≥ 6.1 mmol/L 或糖负荷后 2 h 血糖 ≥ 7.8 mmol/L 和(或)已确诊糖尿病并接受治疗;(3)高血压,血压 $\geq 130/85$ mmHg 和(或)已确认为高血压并接受治疗;(4)空腹甘油三酯(TG) ≥ 1.70 mmol/L;(5)空腹高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) < 1.04 mmol/L;具备以上 3 项或更多项即可诊断。纳入标准:(1)年龄 30~60 岁;(2)检查资料完整。排除标准:(1)合并有心、脑、肝、肾、肺等基础器官严重疾病者;(2)合并急性、慢性感染者;(3)合并恶性肿瘤、结核、肝炎者;(4)合并血液系统疾病、内分泌疾病、免疫系统疾病者;(5)哺乳期、妊娠期女性。所有受试者均签署知情同意书,本研究经安徽省第二人民医院伦理委员会批准[伦理号:(R)2023-039]。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 经过专业培训的研究人员使用标准化问卷采集研究对象的基本信息(年龄、性别、工作单位等)、既往史(高血压、糖尿病、高血脂、脂肪肝等)、生活方式(饮食习惯、运动习惯、吸烟史、饮酒史等)。

1.2.2 人体形态学指标 嘱受试者脱去鞋、外套及其他重物,挺直身体,双眼平视正前方,自然站立于测量仪,测量其身高、体重、腰围及臀围,并计算体重指数(BMI)、腰臀比(WHR)及腰高比(WHtR),BMI=

体重(kg)/身高的平方(m^2);WHR=腰围(cm)/臀围(cm);WHtR=腰围(cm)/身高(cm)。采用欧姆龙 HBP-9020 血压计测量收缩压(SBP)、舒张压(DBP);使用生物电阻抗法(InBodyH20 体脂仪)进行体脂率的测量。

1.2.3 实验室指标 采集受试者空腹静脉血 5 mL,离心半径 10 cm,3 000 r/min 离心 10 min 收集血浆;应用迈瑞全自动血液细胞分析仪测定白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(N)、淋巴细胞计数(L)等。应用日立全自动生化分析仪测定 FPG、TG、总胆固醇(TC)、HDL-C、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、尿酸(UA)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)等。应用西门子化学发光仪检测血清空腹胰岛素(FINS);并计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FINS (\mu U/mL) \times FPG (mmol/L) / 22.5$ 。应用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 NRG4、Metrnl(ELISA 试剂盒为武汉基因美科技有限公司)水平,所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用配对 t 检验;采用 Spearman 相关分析 NRG4、Metrnl 与 HOMA-IR 及各指标之间的相关性;采用二元 Logistic 回归分析 MS 的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 NRG4、Metrnl、NRG4 联合 Metrnl 对 MS 的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料比较 与对照组比较,MS 组的 WBC、N、L、ALT、UA、TG、TC、LDL-C、FINS、HOMA-IR、TG/HDL-C、体重、BMI、腰围、臀围、WHtR、WHR、体脂率、SBP、DBP 均明显升高,而 HDL-C、NRG4、Metrnl 明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 NRG4、Metrnl 与 HOMA-IR 及各指标的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,血清 NRG4 水平与 Metrnl、HDL-C 呈正相关($P < 0.05$),与 TG、FINS、HOMA-IR、体重、腰围、臀围、WHR、ALT 呈负相关($P < 0.05$);血清 Metrnl 与 NRG4、HDL-C 呈正相关($P < 0.05$),与 TG、臀围呈负相关($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	年龄(岁)	WBC($\times 10^9$ /L)	N($\times 10^9$ /L)	L($\times 10^9$ /L)	ALT(U/L)	UA(μ mol/L)	FPG(mmol/L)
MS 组	37.62 $\pm$ 9.94	7.10 $\pm$ 1.28	4.20 $\pm$ 1.09	2.32 $\pm$ 0.45	42.40 $\pm$ 23.28	402.60 $\pm$ 106.28	5.79 $\pm$ 2.23
对照组	36.34 $\pm$ 8.83	5.57 $\pm$ 1.33	3.09 $\pm$ 1.07	1.98 $\pm$ 0.45	20.20 $\pm$ 11.12	293.63 $\pm$ 94.06	4.81 $\pm$ 0.41
<i>t</i>	1.081	3.687	3.251	2.376	3.847	3.384	1.919
<i>P</i>	0.283	0.001	0.002	0.023	<0.001	0.002	0.063

组别	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	FINS (μ U/mL)	HOMA-IR	TG/HDL-C
MS 组	3.69 $\pm$ 2.14	4.51 $\pm$ 0.56	0.89 $\pm$ 0.17	2.61 $\pm$ 0.62	13.77 $\pm$ 8.79	3.28 $\pm$ 2.06	4.64 $\pm$ 3.81
对照组	1.03 $\pm$ 0.32	4.11 $\pm$ 0.47	1.39 $\pm$ 0.24	2.19 $\pm$ 0.42	4.93 $\pm$ 2.31	0.97 $\pm$ 0.58	0.77 $\pm$ 0.32
<i>t</i>	5.354	2.341	-7.364	2.420	6.012	6.656	4.402
<i>P</i>	<0.001	0.025	<0.001	0.021	<0.001	<0.001	<0.001

组别	NRG4(ng/mL)	Metrnl(ng/mL)	体重(kg)	身高(cm)	BMI(kg/m ²)	腰围(cm)	臀围(cm)
MS 组	1.67 $\pm$ 0.74	11.02 $\pm$ 5.12	84.24 $\pm$ 12.33	167.45 $\pm$ 8.97	29.97 $\pm$ 3.49	95.20 $\pm$ 7.26	105.65 $\pm$ 6.81
对照组	2.32 $\pm$ 1.09	16.54 $\pm$ 10.58	59.19 $\pm$ 10.09	168.45 $\pm$ 8.92	20.71 $\pm$ 2.81	71.25 $\pm$ 7.54	89.35 $\pm$ 4.83
<i>t</i>	-2.809	-2.819	7.027	-0.353	9.229	10.225	8.722
<i>P</i>	0.007	0.006	<0.001	0.726	<0.001	<0.001	<0.001

组别	WHtR	WHR	体脂率(%)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)
MS 组	0.57 $\pm$ 0.04	0.89 $\pm$ 0.06	36.28 $\pm$ 4.76	133.80 $\pm$ 12.50	85.50 $\pm$ 10.21
对照组	0.42 $\pm$ 0.04	0.79 $\pm$ 0.05	23.62 $\pm$ 5.06	109.55 $\pm$ 9.82	67.35 $\pm$ 9.90
<i>t</i>	10.263	5.592	8.146	6.820	5.705
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 Metrnl、NRG4 与各指标的相关性

指标	NRG4		Metrnl	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
NRG4	—	—	0.569	<0.001
Metrnl	0.569	<0.001	—	—
TG	-0.398	0.002	-0.284	0.027
HOMA-IR	-0.310	0.013	-0.185	0.128
HDL-C	0.318	0.020	0.267	0.039
FINS	-0.277	0.027	-0.167	0.170
BMI	-0.196	0.121	-0.202	0.100
体重	-0.288	0.021	-0.211	0.087
腰围	-0.277	0.027	-0.202	0.101
臀围	-0.278	0.026	-0.314	0.009
WHR	-0.271	0.036	-0.016	0.900
体脂率	-0.202	0.110	-0.195	0.114
ALT	-0.291	0.024	-0.040	0.813

注：—为此项无数据。

2.3 MS 的影响因素分析 以是否为 MS 组为因变量(赋值对照组为 0,MS 组为 1),将单因素分析中差异有统计学意义的指标 NRG4、Metrnl、HOMA-IR 为自变量进行二元 Logistic 回归分析。结果显示, HOMA-IR 为 MS 的危险因素($P<0.05$),NRG4、

Metrnl 为 MS 的保护因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 MS 的影响因素分析

指标	β	OR	95%CI	<i>P</i>
NRG4	-0.373	0.689	0.504~0.941	0.019
Metrnl	-0.097	0.907	0.838~0.983	0.017
HOMA-IR	0.459	1.583	1.191~2.104	0.002

2.4 ROC 曲线分析 NRG4、Metrnl 及二者联合对 MS 的诊断价值 NRG4、Metrnl 及二者联合诊断 MS 的曲线下面积(AUC)分别为 0.713、0.635、0.787, NRG4、Metrnl 及二者联合诊断 MS 的灵敏度、特异度、约登指数及最佳临界值见表 4。

表 4 ROC 曲线结果

项目	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登 指数	最佳 临界值
NRG4	0.713	0.565~0.860	67	71	0.381	1.53 ng/mL
Metrnl	0.635	0.476~0.794	41	95	0.359	14.81 ng/mL
二者联合	0.787	0.659~0.914	67	86	0.524	—

注：—为此项无数据。

3 讨 论

近年来由于生活方式的改变、饮食结构的变化及缺乏有效的运动等原因导致机体内脏脂肪过度堆积, MS 的发病率逐年升高。最近的流行病学调查发现,

我国 20 岁以上人群 MS 的患病率为 31.1%，其中男性和女性分别为 30.0% 和 32.3%，女性略高于男性^[2]。目前认为中心性肥胖是 MS 的关键始动因素，胰岛素抵抗是 MS 的重要中心环节，慢性轻度炎症也促进 MS 发生发展^[3]。近年来有研究发现，脂肪组织兼具内分泌及代谢功能，可分泌多种激素和脂肪因子，在控制摄食、能量代谢、胰岛素敏感性、血压、炎症和免疫等方面发挥着重要作用^[4]；NRG4、Metnrl 作为新型脂肪因子，主要参与机体的糖脂代谢、能量代谢和改善胰岛素抵抗等方面。

NRG4 是由棕色脂肪组织分泌，属于表皮生长因子家族成员，可通过多种途径参与代谢调节。有研究发现 NRG4 通过与 ErbB4 特异性结合后促进葡萄糖转运蛋白 4 重新分布；通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号转导通路，增加外周葡萄糖代谢及提高胰岛素敏感性^[5]。LI 等^[6]发现妊娠期糖尿病患者的血清 NRG4 水平降低，与 FPG、FINS 及 HOMA-IR 呈负相关。DING 等^[7]发现糖尿病肾病患者血清 NRG4 水平降低。CHENG 等^[8]研究发现肥胖和糖尿病患者的血清 NRG4 水平低于体检健康者。本研究显示 MS 组患者血清 NRG4 水平明显降低，与 FINS、HOMA-IR 呈负相关，与上述研究结果一致。WANG 等^[9]研究表明超重儿童腹部皮下脂肪中的 NRG4 水平降低，腹部皮下和网膜脂肪组织中的 NRG4 与 BMI、WHtR 呈负相关。本研究中 MS 组体重、BMI、腰围、臀围、WHtR、WHR、体脂率等肥胖形态学指标明显升高；相关性分析显示，血清 NRG4 水平与体重、腰围、臀围、WHR 等呈负相关。

ZHONG 等^[10]研究发现糖尿病-冠心病组的 NRG4 水平与 HDL-C 呈正相关，与 FPG、糖化血红蛋白、BMI、TG 呈负相关。TUTUNCHI 等^[11]研究发现 NAFLD 患者的血清 NRG4 水平降低，且 NRG4 与腰围、TG、HOMA-IR 呈负相关。本研究中血清 NRG4 与 TG、ALT 呈负相关，与 HDL-C 呈正相关；提示 NRG4 可能参与调节脂代谢及 NAFLD。YAN 等^[12]研究还发现 MS 组患者血清 NRG4 水平与超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、WBC 和 N 呈负相关；提示 NRG4 可能在 MS 中发挥一定抗炎作用。本研究仅发现 MS 组中 WBC 明显升高，尚未发现 NRG4 与 WBC 的相关性，可在后续的研究中进一步探讨 NRG4 与氧化应激、炎症细胞因子的联系。

Metnrl 主要由白色脂肪组织分泌，在大鼠、小鼠和人类皮下白色脂肪组织中高表达。有研究发现 Metnrl 通过过氧化物酶增殖物激活受体(PPAR) γ 信号通路^[13]、腺苷酸活化蛋白激酶或 PPAR δ 依赖性信号转导通路调节胰岛素抵抗^[14]，有研究还发现 Metnrl 在抗炎、调节糖脂代谢、心血管疾病、运动等方面发挥重要作用。DING 等^[15]研究发现超重或肥胖者的血清 Metnrl 水平低于对照者，血清 Metnrl 水平

与 HDL-C 呈正相关，与 TG、TC、LDL-C 呈负相关。ONALAN 等^[16]研究发现糖尿病患者血清 Metnrl 水平明显降低，且 Metnrl 水平与 INS、HOMA-IR 呈负相关。本研究中 MS 组血清 Metnrl 水平明显降低，二元 Logistic 回归分析显示 Metnrl 为 MS 的保护因素，与上述研究结论一致。但也有一些相反的研究结果，WANG 等^[17]发现 T2DM 患者的血清 Metnrl 水平升高，与 FINS、HOMA-IR 呈正相关，与 HDL-C 呈负相关。上述 Metnrl 研究结果差异可能与 Metnrl 分泌的多源性及其作用的多效性有关，也可能与研究人群不同有关。本研究相关性分析显示，血清 Metnrl 水平与 NRG4、HDL-C 呈正相关，与 TG、臀围呈负相关。QI 等^[18]通过将高脂饮食小鼠 Metnrl 整体敲除后，结果发现血清 TG 水平升高、TC 及 HDL-C 水平降低；肝脏特异性敲除 Metnrl 仅使 HDL-C、LDL-C 水平降低，而 TG 没有变化，提示 Metnrl 参与脂代谢调节，同时受肝脏调控。但本研究尚未发现 Metnrl 与胰岛素抵抗相关，ROC 曲线分析结果显示 Metnrl 对 MS 诊断效能较低。

二元 Logistic 回归分析显示，NRG4 为 MS 的保护因素，相关性分析结果显示 NRG4 与 Metnrl 有明显的相关性，ROC 曲线分析显示 NRG4 对 MS 有良好的诊断效能，且二者联合检测的 AUC 为 0.787，明显优于单个指标，提示 NRG4 联合 Metnrl 在诊断 MS 方面具有较高的价值，但 NRG4 与 Metnrl 是否通过共同的通路或分子机制来改善糖脂代谢或肥胖，需要进一步的研究证实。

综上所述，MS 组患者血清 NRG4、Metnrl 水平降低，NRG4 与胰岛素抵抗相关，且 NRG4 联合 Metnrl 对 MS 有良好的诊断价值。NRG4、Metnrl 可能为 MS 的诊断与干预提供了新的靶点，但仍有一些未解之谜，有待进行深入的基础研究或大样本研究。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 317-411.
- [2] YAO F, BO Y, ZHAO L, et al. Prevalence and influencing factors of metabolic syndrome among adults in China from 2015 to 2017 [J]. *Nutrients*, 2021, 13(12): 4475-4485.
- [3] 韩菲, 殷玲, 路国涛, 等. 高密度脂蛋白与代谢综合征的关系[J]. 医学综述, 2020, 26(2): 356-360.
- [4] GHESMATI Z, RASHID M, FAYEZI S, et al. An update on the secretory functions of brown, white, and beige adipose tissue: towards therapeutic applications [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2024, 25(2): 279-308.
- [5] CHEN M, ZHU J, LUO H, et al. The journey towards physiology and pathology: tracing the path of neuregulin 4 [J]. *Genes Dis*, 2023, 11(2): 687-700.
- [6] LI Q, LI C, JIN J, et al. Clinical significance of Neuregulin 4,

Afamin, and SERPINB1 in gestational diabetes mellitus and their relationship with insulin resistance [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 2829662.

[7] DING S, YANG Y, ZHENG Y, et al. Diagnostic value of the combined measurement of serum HCY and NRG4 in type 2 diabetes mellitus with early complicating diabetic nephropathy [J]. *J Pers Med*, 2023, 13(3): 556-567.

[8] CHENG J X, YU K. New discovered adipokines associated with the pathogenesis of obesity and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15: 2381-2389.

[9] WANG R, ZHOU W, ZHU X, et al. Differences in neuregulin 4 expression in children: effects of fat depots and obese status [J]. *Endocr Res*, 2020, 45(3): 190-201.

[10] ZHONG M, TIAN X, SUN Q, et al. Correlation of asprosin and Nrg-4 with type 2 diabetes mellitus complicated with coronary heart disease and the diagnostic value [J]. *BMC Endocr Disord*, 2023, 23(1): 61-69.

[11] TUTUNCHI H, MOBASSERI M, AGHAMOHAMMA-DZADEH N, et al. Serum neuregulin 4 (NRG-4) level and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a case-control study [J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75(10): e14555.

[12] YAN P, XU Y, WAN Q, et al. Plasma neuregulin 4 levels are associated with metabolic syndrome in patients newly diagnosed with type 2 diabetes mellitus [J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 6974191.

[13] LI Z Y, SONG J, ZHENG S L, et al. Adipocyte metrn1 antagonizes insulin resistance through PPAR γ signaling [J]. *Diabetes*, 2015, 64(12): 4011-4022.

[14] JUNG T W, LEE S H, KIM H C, et al. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR δ -dependent pathways in skeletal muscle of mice [J]. *Exp Mol Med*, 2018, 50(9): 1-11.

[15] DING X, CHANG X, WANG J, et al. Serum Metrn1 levels are decreased in subjects with overweight or obesity and are independently associated with adverse lipid profile [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 938341.

[16] ONALAN E, CAVLI C, DOGAN Y, et al. Low serum levels of meteorin-like/subfatin: an indicator of diabetes mellitus and insulin resistance? [J]. *Endokrynol Pol*, 2020, 71(5): 397-403.

[17] WANG K, LI F, WANG C, et al. Serum levels of meteorin-like (Metrn1) are increased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and are associated with insulin resistance [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 2337-2343.

[18] QI Q, HU W J, ZHENG S L, et al. Metrn1 deficiency decreases blood HDL cholesterol and increases blood triglyceride [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(12): 1568-1575.

(收稿日期: 2024-07-26 修回日期: 2024-11-21)

(上接第 579 页)

[12] SAFABAKHSH S, WIJESINGHE P, NUNEZ M, et al. The role of hypoxia-associated miRNAs in acquired sensorineural hearing loss [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16(1): 916696.

[13] ABGOON R, WIJESINGHE P, GARNIS C, et al. The expression levels of microRNAs differentially expressed in sudden sensorineural hearing loss patients' serum are unchanged for up to 12 months after hearing loss onset [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7307.

[14] HA S M, HWANG K R, PARK I H, et al. Circulating microRNAs as potentially new diagnostic biomarkers of idiopathic sudden sensorineural hearing loss [J]. *Acta Otolaryngol*, 2020, 140(12): 1013-1020.

[15] XIE L, ZHOU Q, CHEN X, et al. Elucidation of the Hdac2/Sp1/miR-204-5p/Bcl-2 axis as a modulator of cochlear apoptosis via in vivo/in vitro models of acute hearing loss [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23(1): 1093-1109.

[16] JIANG W, PENG A, CHEN Y, et al. Long noncoding RNA EBLN3P promotes the recovery of the function of impaired spiral ganglion neurons by competitively binding to miR2045p and regulating TMPRSS3 expression [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(6): 1851-1863.

[17] 李菁, 苏涛, 张舜, 等. 补阳还五汤联合巴曲酶对突发性耳聋患者中医证候、听力水平及血清 ET-1、CysC、MMP-2 的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40(11): 2786-2791.

[18] WANG Z H, ZHANG H L. Relationship between serum ET-1, HDL-C, and sVCAM-1 and hearing loss in patients with sudden deafness [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2024, 196(3): 1376-1385.

[19] PRINCE A D P, STUCKEN E Z. Sudden sensorineural hearing loss: a diagnostic and therapeutic emergency [J]. *J Am Board Fam Med*, 2021, 34(1): 216-223.

[20] PHILLIPS R A, MA Z, KONG B, et al. Maternal hypertension, advanced doppler haemodynamics and therapeutic precision: principles and illustrative cases [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(7): 49.

[21] GARCÍA-CALLEJO F J, BALAGUER-GARCÍA R, LIS-SANCERNI M D, et al. Blood viscosity in COVID-19 patients with sudden deafness [J]. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)*, 2022, 73(2): 104-112.

[22] 刘亚楠, 张春和, 王敬敬, 等. 突发性耳聋患者血清 CysC、ET-1 表达与血流动力学及听力预后的相关性研究 [J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(11): 1911-1914.

(收稿日期: 2024-07-05 修回日期: 2024-12-25)