

• 论 著 •

循环 NRG4 水平与糖尿病患者微血管病变风险的相关性*

关 平, 李研研, 杨 欣, 梁 瑶, 邢一丹

河北省沧州市人民医院内分泌代谢科, 河北沧州 061000

摘要:目的 探讨循环神经调节蛋白 4(NRG4)水平与糖尿病患者微血管病变风险的相关性。方法 选取 2018 年 5 月至 2019 年 5 月该院收治的 2 型糖尿病患者 220 例为研究对象, 随访观察 2 年, 根据是否发生糖尿病微血管病变(DMC)将患者分为非 DMC 组和 DMC 组。收集两组相关资料, 采用 Logistic 回归分析 DMC 发生的影响因素, 采用限制性立方样条图拟合循环 NRG4 水平与微血管病变风险间的非线性关系。结果 随访结束, 共 4 例失访, 最终纳入 216 例, 其中 DMC 组 88 例, 非 DMC 组 128 例; 两组糖尿病病程、载脂蛋白 B、糖化血红蛋白(HbA1c)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、平均血糖波动幅度(MAGE)、高 HbA1c 变异系数(HbA1c-CV)、循环 NRG4 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$); Logistic 回归分析显示, 高 HOMA-IR($OR = 3.357, 95\%CI: 1.778 \sim 6.336$)、MAGE($OR = 4.245, 95\%CI: 2.541 \sim 7.092$)、HbA1c($OR = 1.720, 95\%CI: 1.197 \sim 2.473$)、HbA1c-CV($OR = 12.646, 95\%CI: 1.883 \sim 84.917$)为 DMC 发生的危险因素($P < 0.05$), 循环 NRG4 水平($OR = 0.179, 95\%CI: 0.067 \sim 0.480$)为 DMC 发生的保护因素($P < 0.05$); 低限制性立方样条图显示, 循环 NRG4 水平与 DMC 发生风险呈显著非线性关系($\chi^2 = 12.190, P < 0.05$)。结论 循环 NRG4 水平与糖尿病患者 DMC 的发生相关。

关键词: 循环神经调节蛋白 4; 2 型糖尿病; 糖尿病微血管病变

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.12.015 **中图法分类号:** R587.2

文章编号: 1673-4130(2022)12-1474-05

文献标志码: A

Correlation between circulating NRG4 level and the risk of microvascular disease in diabetic patients*

GUAN Ping, LI Yanyan, YANG Xin, LIANG Yao, XING Yidan

Department of Endocrinology and Metabolism, Cangzhou People's Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: Objective To explore the correlation between the level of circulating neuregulin 4 (NRG4) and the risk of diabetic microvascular disease (DMC) patients. **Methods** A total of 220 patients with type 2 diabetes in our hospital from May 2018 to May 2019 were prospectively selected. After following up for 2 years, the patients were divided into non-DMC group and DMC group based on DMC condition of happening. Relevant data of two groups were collected, Logistic regression was used to analyze the related factors that affecting DMC, and restricted cube bar graphs was use to fit the nonlinear relationship between circulating NRG4 levels and the risk of DMC. **Results** At the end of the follow-up, 4 cases were lost, and 216 cases were finally included, including 88 cases of DMC group and 128 cases of non-DMC group. The two groups had statistically significant differences in the course of diabetes, apolipoprotein B, glycosylated hemoglobin (HbA1c), Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), mean blood glucose fluctuation (MAGE), HbA1c-CV, and circulating NRG4 ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that high HOMA-IR ($OR = 3.536, 95\%CI: 1.178 \sim 6.336$), HbA1c ($OR = 1.720, 95\%CI: 1.197 \sim 2.473$), MAGE ($OR = 4.173, 95\%CI: 2.541 \sim 7.092$), HbA1c-CV ($OR = 12.646, 95\%CI: 1.883 \sim 84.917$) were risk factors for the risk of DMC ($P < 0.05$), low circulating NRG4 level ($OR = 0.179, 95\%CI: 0.067 \sim 0.480$) was the protective factor for the risk of DMC ($P < 0.05$). Restrictive cube bar graphs showed that circulating NRG4 levels had a significant nonlinear relationship with the risk of DMC ($\chi^2 = 12.190, P < 0.05$). **Conclusion** The level of circulating NRG4 is related to the risk of microangiopathy in diabetic patients.

Key words: circulating neuregulin 4; type 2 diabetes; diabetic microvascular disease

相比无微血管病变者, 糖尿病微血管病变(DMC)死亡风险成倍增加^[1]。因此, 早期识别 DMC 的发生是 2 型糖尿病管理中的关键环节。最新理念认为, 脂

肪组织是一种代谢器官, 不仅储存多余能量, 也充当内分泌器官的角色, 分泌多种生物活性物, 调节代谢稳态^[2]。相关研究显示, ErbB4 基因多态性与肥胖、2

* 基金项目: 河北省卫生健康委员会科技计划项目(20200288)。

作者简介: 关平, 女, 主治医师, 主要从事内分泌疾病方面的研究。

型糖尿病和 DMC 有关,而神经调节蛋白 4(NRG4)可结合 ErbB/HER 家族酪氨酸激酶,参与多种生物过程的调控,这提示 NRG4/ErbB4 信号在代谢并发症的发生中起重要作用^[3]。当前证据表明,脂肪组织中 NRG4 表达降低可能与小鼠和人类的糖耐量异常有关^[3-4];在动物模型中,NRG4 可对食物诱导的胰岛素抵抗起保护作用^[5];NUGROHO 等^[6]研究显示,循环 NRG4 水平降低与氧化应激和炎症等因素有关,这让循环 NRG4 水平是否与 DMC 发生风险有关逐步受到关注,故笔者团队对循环 NRG4 水平与 DMC 发生风险的相关性展开研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 5 月至 2019 年 5 月本院收治的 220 例 2 型糖尿病患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 2 型糖尿病诊断标准^[7],出现典型糖尿病症状且空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 和(或)餐后 2 h 血糖或随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;(2)年龄 18~70 岁;(3)入组前未出现 DMC;(4)糖尿病病程 1~5 年。排除标准:(1)合并严重感染、肿瘤、糖尿病急性并发症;(2)1 型糖尿病;(3)继发性糖尿病。本研究经医院伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 予以糖尿病相关知识宣教,继续予以口服降糖药(双胍类、阿卡波糖类等)、胰岛素(中效人胰岛素、长效胰岛素类似物等)注射或联合治疗,根据血糖水平调整用药剂量。予以血管紧张素转换酶抑制剂控制血压,予以他汀类药物降低血脂。

1.2.2 一般资料收集 收集年龄、性别、体质量指数、降糖方案、合并用药、吸烟、糖尿病家族史等资料。

1.2.3 生化检查资料 抽取患者空腹静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min 后分离血清,采用迈瑞 2800 全自动生化仪检测空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹 c 肽、空腹胰岛素(FINS)、总胆固醇

(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、载脂蛋白 A 和载脂蛋白 B、尿酸(UA)、循环 NRG4 水平等生化指标;根据稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ 。佩戴专业型回顾式动态葡萄糖监测系统(ipro2 型)监测全天血糖波动情况,分析平均血糖波动幅度(MAGE)、HbA1c 变异系数(HbA1c-CV)。

1.2.4 微血管病变诊断 (1)视网膜病变:以眼底照相为依据分为单纯期和增生期;(2)神经病变:采用神经传导速度进行检测,其中存在明显周围神经病变的临床和(或)电生理的证据;(3)糖尿病肾病参照指南标准^[8],连续 6 个月内尿液检查有两次尿微量蛋白(采用免疫散射比浊法测定)在 30~300 $\mu\text{g}/24$ h,排除其他可能的肾脏疾病。出现以上任意一种微血管病变即为 DMC。

1.3 随访 每月定期门诊随访,截止时间为 2021 年 5 月 1 日,以发生 DMC 为随访终点。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行分析。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;进行多因素 Logistic 回归分析,使用限制性立方样条图拟合循环 NRG4 水平与 DMC 发生风险间的非线性关系;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 随访结果 截至 2021 年 5 月 1 日,共 4 例失访,最终纳入 216 例研究对象。DMC 组 88 例,其中患有视网膜病变的患者 88 例(40.74%),糖尿病肾病 40 例(18.52%),神经病变 26 例(12.04%)。非 DMC 组 128 例。

2.2 一般资料对比 DMC 组糖尿病病程高于非 DMC 组($P < 0.05$),其余指标对比差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料对比

组别	n	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别	吸烟	体质量指数	糖尿病病程	糖尿病家族史
			(男/女, n/n)	[n(%)]	($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	(年, $\bar{x} \pm s$)	[n(%)]
DMC 组	88	51.26 \pm 15.68	40/48	65(73.86)	22.81 \pm 1.52	3.54 \pm 1.17	30(34.09)
非 DMC 组	128	54.96 \pm 16.33	65/63	92(71.88)	22.59 \pm 1.29	3.02 \pm 0.99	52(40.63)
t/ χ^2		1.675	0.592	0.104	1.110	3.413	0.945
P		0.095	0.442	0.747	0.268	0.001	0.331
组别	n	高血压史 [n(%)]	降糖方案[n(%)]			合并用药 [n(%)]	
			口服降糖药	胰岛素注射	口服降糖药联合胰岛素注射		
DMC 组	88	25(28.41)	40(45.45)	31(35.23)	17(19.32)	24(27.27)	
非 DMC 组	128	45(35.16)	65(50.78)	42(32.81)	21(16.41)	38(29.69)	
t/ χ^2		1.084		0.646		0.149	
P		0.298		0.724		0.700	

2.3 生化指标对比 两组载脂蛋白 B、HbA1c、HO-

MA-IR、MAGE、HbA1c-CV、循环 NRG4 水平比较,

差异有统计学意义($P < 0.05$),其余生化指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

2.4 糖尿病患者发生 DMC 的影响因素分析 Logistic 回归分析显示,高 HOMA-IR、HbA1c、MAGE、

HbA1c-CV 为糖尿病患者发生 DMC 的危险因素($P < 0.05$);低循环 NRG4 水平为糖尿病患者发生 DMC 的保护因素($P < 0.05$),见表 3。

表 2 两组生化指标对比($\bar{x} \pm s$)

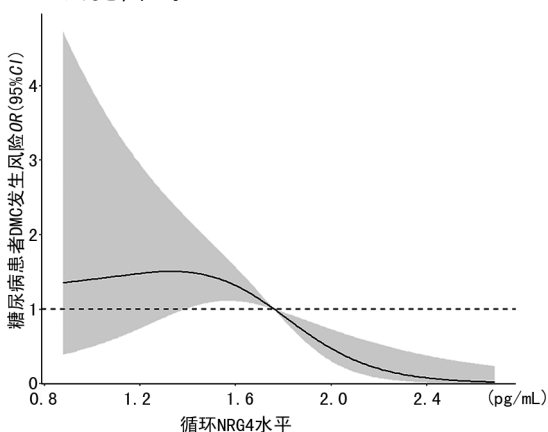
组别	n	脂代谢指标				胰岛功能指标	
		LDL-C (mmol/L)	TC (mmol/L)	载脂蛋白 B (mg/L)	载脂蛋白 A (mg/L)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)
DMC 组	88	2.50±0.58	4.65±1.31	103.28±20.87	119.49±23.83	8.74±1.08	8.93±1.29
非 DMC 组	128	2.62±0.42	4.86±1.18	94.82±21.79	122.09±23.40	8.25±1.01	8.34±1.44
t		1.664	1.205	2.875	0.794	1.865	3.149
P		0.098	0.230	0.004	0.428	0.064	0.002

组别	n	胰岛功能指标		其他生化指标			
		空腹 c 肽(ng/mL)	HOMA-IR	MAGE(mmol/L)	HbA1c-CV(%)	UA(μmol/L)	循环 NRG4(pg/mL)
DMC 组	88	1.88±0.42	5.10±0.64	4.74±1.24	1.43±0.23	296.20±74.13	1.54±0.40
非 DMC 组	128	2.00±0.53	4.40±0.75	3.18±0.94	1.29±0.22	279.26±60.29	1.97±0.49
t		1.852	7.359	9.992	4.474	1.777	7.075
P		0.065	<0.001	<0.001	<0.001	0.077	<0.001

表 3 糖尿病患者发生 DMC 的影响因素分析

变量	β	标准误	Wald	P	OR	95%CI
载脂蛋白 B	0.015	0.011	1.962	0.161	1.015	0.994~1.036
HbA1c	0.543	0.185	8.585	0.003	1.720	1.197~2.473
HOMA-IR	1.211	0.324	13.956	<0.001	3.357	1.778~6.336
MAGE	1.446	0.262	30.494	<0.001	4.245	2.541~7.092
HbA1c-CV	2.537	0.972	6.820	0.009	12.646	1.883~84.917
循环 NRG4	-1.720	0.503	11.697	0.001	0.179	0.067~0.480

2.5 循环 NRG4 水平与糖尿病患者 DMC 发生风险的相关性 限制性立方样条图显示,循环 NRG4 水平与 DMC 发生风险呈显著非线性关系($\chi^2 = 12.190$, $P < 0.05$),见图 1。



注:图中实线为不同循环 NRG4 水平下糖尿病患者 DMC 发生风险的 OR 值;阴影为 OR 值的 95%CI;虚线为参考线,即 OR 值为 1,表示循环 NRG4 水平与 DMC 发生无关。

图 1 循环 NRG4 水平与糖尿病 DMC 发生风险间关系的限制性立方样条图

3 讨论

目前认为由脂肪作为特殊内分泌细胞产生的多种激素和细胞因子在维持体内能量平衡中扮演重要角色,对微血管病变的形成可能起到重要作用^[9-10]。NRG4 是表皮细胞生长因子家族成员,在心脏及脂肪组织中均存在表达,可通过激活 ErbB3/ErbB4 促进络氨酸激酶磷酸化信号传导通路^[11-12]。既往关于 NRG4 的研究多集中于肥胖或新诊断的糖尿病中,一项 NRG4 敲除小鼠的研究中报道, NRG4 缺乏导致饮食诱导的肥胖后葡萄糖不耐受和胰岛素抵抗增加,高脂肪饮食诱导或瘦素缺乏的肥胖小鼠中 NRG4 基因水平较低^[13];在人类研究中发现,在糖耐量受损和 2 型糖尿病患者的皮下和内脏脂肪组织中, NRG4 mRNA 水平显著减低,此外, NRG4 mRNA 或循环 NRG4 水平与代谢综合征呈负相关,这让循环 NRG4 水平成为潜在生物标志物^[14]。

本研究随访观察 2 年,DMC 患者占比为 40.74%,稍高于既往研究结果^[15],可能与纳入吸烟史、合并高血压的比例高,其次仅纳入 2 型糖尿病患

者有关。另外,DMC 组糖尿病病程、载脂蛋白 B、HbA1c 水平明显高于非 DMC 组($P < 0.05$),但糖尿病病程未纳入多因素分析,与本研究纳入患者糖尿病的病程 5 年以内,病程相对较短有关;而载脂蛋白 B 虽纳入回归方程中,但对 DMC 的发生无影响($P > 0.05$),其可能原因为载脂蛋白 B 是动脉粥样硬化发生风险的有效预测指标,在糖尿病患者大血管病变风险中具有一定作用。

既往研究已证实短期血糖变异性增大将造成靶器官损伤风险增加^[16]。KATAOKA 等^[17]利用动态血糖监测技术证实了 2 型糖尿病患者 MAGE 升高是引起体内脂质过氧化增加的主要因素;一项对 3 232 例无心血管疾病的 2 型糖尿病患者的观察性研究显示,血糖波动与 10 年心血管疾病风险具有相关性,高水平 MAGE 是 10 年心血管疾病发生风险的独立预测因子^[18];另一项对 3 424 例糖尿病患者进行为期 10 年的观察性队列研究显示,高 HbA1c 变异性与全因死亡率风险和微血管病变风险增加相关^[19];ORSI 等^[20]认为 HbA1c-CV 是预测糖尿病并发症发生的独立预测因子。本研究结果显示,HOMA-IR、MAGE、HbA1c、HbA1c-CV 为 DMC 发生的危险因素,其可能原因为血糖波动性增加可损伤机体循环系统和动脉壁,引发内皮功能紊乱,同时 HbA1c 在细胞内积累可加重内皮功能障碍,引发器官损伤,进而导致微血管病变发生。

神经调节素已被证明可通过上调 GLUT1 和 GLUT3 来调节肌肉组织的葡萄糖摄取过程,NRG4 作为单一的跨膜蛋白,其蛋白水解的部位存在于表皮生长因子样结构域和跨膜蛋白之间,被金属蛋白酶水解后,可随 NRG4 在细胞膜中脱落,以调节葡萄糖和脂质代谢^[21]。循环 NRG4 在肥胖患者中高表达,可以减轻慢性炎症和改善肥胖引起的胰岛素抵抗,而肥胖增加了 2 型糖尿病、心血管疾病的发生的风险,这也是全球范围内肥胖患者死亡的主要原因^[22];动物实验显示^[23],当喂食高脂肪饮食时,在肝脏和脂肪组织中特异性过度表达 NRG4 的小鼠体质量增加明显少于对照组,并且胰岛素敏感性、脂质代谢改善明显;YAN 等^[24]研究发现,糖尿病周围神经病变患者的循环 NRG4 水平降低,循环 NRG4 预测糖尿病周围神经病变的最佳临界值为 1.58 ng/mL(灵敏度为 90.91%);一项荟萃分析全面评估循环 NRG4 水平与糖尿病发生风险和葡萄糖相关/非葡萄糖相关参数的关联^[25],说明 NRG4 水平在人体代谢中具有重要性;本研究中循环 NRG4 水平为 DMC 发生风险的保护因素,其可能与 NRG4 可刺激胰岛细胞释放胰岛素,并控制代谢应激条件下肝脏脂质的合成有关。

综上所述,循环 NRG4 水平与糖尿病患者 DMC 发生风险相关。本研究也存在一定的不足,首先,未持续追踪患者 DMC 发生过程中各生化指标和循环 NRG4 水平的变化;其次,样本量相对较少,仅观察 NRG4 水平与 DMC 发生风险间的关系,对于 DMC

病情的严重程度和 NRG4 间的关系,仍需进一步探究。

参考文献

- [1] YU D, SHANG J, CAI Y, et al. Derivation and external validation of a risk prediction algorithm to estimate future risk of cardiovascular death among patients with type 2 diabetes and incident diabetic nephropathy: prospective cohort study[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2019, 7(1):e000735.
- [2] SONG D, YIN L, WANG C, et al. Adenovirus-mediated expression of SIK1 improves hepatic glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus rats[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6):e0210930.
- [3] CHIANG K M, CHANG H C, YANG H C, et al. Genome-wide association study of morbid obesity in Han Chinese[J]. *BMC Genet*, 2019, 20(1):97.
- [4] KRALISCH S, HOFFMANN A, KLÖTING N, et al. The brown fat-secreted adipokine neuregulin 4 is decreased in human and murine chronic kidney disease[J]. *Eur J Endocrinol*, 2019, 181(2):151-159.
- [5] NUGROHO D B, IKEDA K, KAJIMOTO K, et al. Activation of neuregulin-4 in adipocytes improves metabolic health by enhancing adipose tissue angiogenesis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 504(2):427-433.
- [6] NUGROHO D B, IKEDA K, BARINDA A J, et al. Neuregulin-4 is an angiogenic factor that is critically involved in the maintenance of adipose tissue vasculature[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(1):378-384.
- [7] 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.
- [8] 盛晓华,汪年松. 美国肾脏病基金会肾脏病预后质量倡议工作组血液透析充分性临床实践指南(2015 年更新版)解读[J]. *世界临床药物*, 2016, 37(8):508-512.
- [9] WU D, WU C, ZHONG Y. The association between paraoxonase 1 activity and the susceptibilities of diabetes mellitus, diabetic macroangiopathy and diabetic microangiopathy[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9):4283-4291.
- [10] BOUCHI R, NAKANO Y, FUKUDA T, et al. Reduction of visceral fat by liraglutide is associated with ameliorations of hepatic steatosis, albuminuria, and micro-inflammation in type 2 diabetic patients with insulin treatment: a randomized control trial[J]. *Endocr J*, 2017, 64(3):269-281.
- [11] TIAN Q P, LIU M L, TANG C S, et al. Association of Circulating Neuregulin-4 with Presence and Severity of Coronary Artery Disease[J]. *Int Heart J*, 2019, 60(1):45-49.
- [12] TUTUNCHI H, OSTADRAHIMI A, HOSSEINZAD EH-ATTAR M J, et al. A systematic review of the association of neuregulin 4, a brown fat-enriched secreted factor, with obesity and related metabolic disturbances [J]. *Obes Rev*, 2020, 21(2):e12952.
- [13] MA Y, GAO M, LIU D. Preventing High Fat Diet-induced Obesity and Improving Insulin Sensitivity through Neuregulin 4 Gene Transfer[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(17):

26242.

- [14] YAN P J, XU Y, WAN Q, et al. Decreased plasma neuregulin 4 concentration is associated with increased high-sensitivity C-reactive protein in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study[J]. *Acta Diabetol*, 2017, 54(12): 1091-1099.
- [15] CHEN J, GONG X, LIU J, et al. Vitamin D supplementation in the treatment of type 2 diabetic microangiopathy: a protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(33): e20978.
- [16] PRATLEY R E, ROSENSTOCK J, HELLER S R, et al. Reduced glucose variability with glucose-dependent versus glucose-independent therapies despite similar glucose control and hypoglycemia rates in a randomized, controlled study of older patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2018, 12(6): 1184-1191.
- [17] KATAOKA Y, HOSODA K, MAKINO H, et al. The efficacy of glycemic control with continuous glucose monitoring on atheroma progression; rationale and design of the Observation of Coronary Atheroma Progression under Continuous Glucose Monitoring Guidance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (OPTIMAL) [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2019, 9(5): 431-438.
- [18] ZHANG X L, WAN G, YUAN M X, et al. Improved Framingham Risk Scores of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in the Beijing Community: A 10-Year Prospective Study of the Effects of Multifactorial Interventions on Cardiovascular Risk Factors (The Beijing Communities Diabetes Study 22) [J]. *Diabetes Ther*, 2020, 11(4): 885-903.
- [19] LEE S, LIU T, ZHOU J, et al. Predictions of diabetes complications and mortality using hba1c variability: a 10-year observational cohort study[J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(2): 171-180.
- [20] ORSI E, SOLINI A, BONORA E, et al. Haemoglobin A1c variability is a strong, independent predictor of all-cause mortality in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20(8): 1885-1893.
- [21] SUN Y, YANG Z, ZHENG B, et al. A novel regulatory mechanism of smooth muscle α -actin expression by NRG-1/circACTA2/miR-548f-5p Axis [J]. *Circ Res*, 2017, 121(6): 628-635.
- [22] CAI C, LIN M, XU Y, et al. Association of circulating neuregulin 4 with metabolic syndrome in obese adults: a cross-sectional study[J]. *BMC Med*, 2016, 14(1): 165.
- [23] GUO L, ZHANG P, CHEN Z, et al. Hepatic neuregulin 4 signaling defines an endocrine checkpoint for steatosis-to-NASH progression [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(12): 4449-4461.
- [24] YAN P, ZHANG Z, MIAO Y, et al. Changes of circulating neuregulin 4 and its relationship with 25-hydroxy vitamin D and other diabetic vascular complications in patients with diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2020, 12(24): 42.
- [25] WANG Y, HUANG S, YU P. Association between circulating neuregulin4 levels and diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies [J]. *PLoS One*, 2019, 14(12): e0225705.

(收稿日期:2021-10-03 修回日期:2022-01-27)

(上接第 1473 页)

- [10] 朱一丹. 大剂量厄贝沙坦对冠心病患者颈动脉粥样硬化程度及血清炎症因子水平的影响[J]. *临床合理用药杂志*, 2021, 14(5): 4-6.
- [11] 张卫星. 阿司匹林联合阿托伐他汀对脑梗死患者血脂及颈动脉粥样硬化斑块的影响[J]. *中国校医*, 2021, 35(5): 129-130.
- [12] 张丽, 赵珈艺, 范乐, 等. 内脏脂肪指数、脂质蓄积指数与脑卒中高危人群颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(3): 240-246.
- [13] 黄淑英, 敖福娥. 颈部血管彩色多普勒超声在动脉硬化性脑梗死患者诊断中的应用[J]. *医疗装备*, 2019, 32(13): 37-38.
- [14] 黄炎. 颈部血管彩超在诊断动脉硬化性脑梗死中的临床价值[J]. *中国卫生工程学*, 2019, 18(3): 409-410.
- [15] 窦岩岩. 颈部血管彩超在诊断动脉硬化性脑梗死中的应用[J]. *临床研究*, 2021, 29(2): 141-142.
- [16] 张秋菊. 颈部血管彩超对动脉硬化性脑梗死的诊断价值研究[J]. *中国医疗器械信息*, 2019, 25(7): 52-53.
- [17] 郭晗, 乔蕊. 抗磷脂综合征实验室检查项目的结果解读[J]. *临床检验杂志*, 2019, 37(9): 652-656.
- [18] 邵钊钰, 冯娟, 王宪. 抗磷脂抗体引起血管内皮细胞功能紊乱的机制及其病理生理意义[J]. *生理科学进展*, 2018, 49(3): 172-176.
- [19] 窦智智, 贾凤娇, 梁宏达, 等. 视网膜分支动脉阻塞合并抗磷脂抗体综合征诊治 1 例并文献复习[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2021, 57(1): 143-145.
- [20] 谢雅贞, 陆启滨. 抗心磷脂抗体阳性复发性流产小鼠胎盘的差异蛋白组学研究[J]. *生殖医学杂志*, 2021, 30(2): 209-216.
- [21] 刘学博. 孕产妇抗磷脂抗体水平的检测及意义[J]. *当代医学*, 2021, 27(3): 98-100.
- [22] MACHA K, VOLBERS B, BOBINGER T, et al. Early initiation of anticoagulation improves the long-term prognosis in patients with antiphospholipid syndrome associated portal vein thrombosis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(9): 2317-2321.
- [23] 姜波涛. 抗心磷脂抗体与冠心病及冠状动脉狭窄关系的研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(6): 772-773.

(收稿日期:2021-10-12 修回日期:2022-02-18)