

• 论 著 •

血清 VDR、VDBP 水平与糖尿病并发甲状腺功能减退症的相关性研究^{*}

王广利, 彭 丽, 殷婷婷, 孙 晶, 黄 欢[△]

南京医科大学第四附属医院内分泌科, 江苏南京 210031

摘 要:目的 探讨血清维生素 D 受体(VDR)、维生素 D 结合蛋白(VDBP)与 2 型糖尿病(T2DM)患者并发甲状腺功能减退症(简称甲减)的相关性。方法 选择 2018 年 1 月至 2021 年 5 月该院收治的 117 例 T2DM 并发甲减患者作为观察组,另选取同期 120 例单纯 T2DM 患者作为对照组。收集所有患者一般资料。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清 VDR、VDBP 水平,采用全自动生化分析仪检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)水平,采用化学发光法检测血清空腹胰岛素、餐后 2 h 胰岛素、空腹 C 肽、餐后 2 h C 肽、三碘甲腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)、促甲状腺激素(TSH)、游离 T_3 (FT_3)、游离 T_4 (FT_4)、糖化血红蛋白(HbA1c),采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖水平,并计算胰岛素抵抗指数(IR)。采用 Pearson 相关分析观察组血清 VDR、VDBP 水平与其他指标的相关性,采用 Logistic 回归模型分析 T2DM 患者发生甲减的影响因素。结果 两组糖尿病病程、IR 及 FPG、HbA1c、TG、TC、HDL、LDL、 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 、TSH 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组血清 VDR、VDBP 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,观察组血清 VDR、VDBP 水平与糖尿病病程、IR、FPG、LDL 呈负相关($r<0, P<0.05$)。Logistic 回归模型分析结果显示,VDR、VDBP 水平降低,FPG 水平、IR 升高是 T2DM 患者并发甲减的独立危险因素($P<0.05$)。结论 VDR、VDBP 在 T2DM 并发甲减患者血清中的水平降低,是 T2DM 患者并发甲减的独立危险因素。

关键词:维生素 D 受体; 维生素 D 结合蛋白; 2 型糖尿病; 甲状腺功能减退症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.22.013

中图法分类号:R587.1;R581.2

文章编号:1673-4130(2022)22-2755-05

文献标志码:A

Study on the correlation between the serum levels of VDR and VDBP and diabetes mellitus complicated with hypothyroidism^{*}

WANG Guangli, PENG Li, YIN Tingting, SUN Jing, HUANG Huan[△]

Department of Endocrinology, the Fourth Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210031, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between serum vitamin D receptor (VDR) and vitamin D-binding protein (VDBP) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with hypothyroidism. **Methods** From January 2018 to May 2021, 117 patients with T2DM complicated with hypothyroidism admitted to this hospital were selected as the observation group, and 120 patients with simple T2DM in the same period were selected as the control group. General data of all patients were collected. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum levels of VDR and VDBP of patients. Automatic biochemical analyzer was used to detect the levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein (HDL) and low density lipoprotein (LDL). Chemiluminescence method was used to detect the serum levels of fasting insulin, 2 h postprandial insulin, fasting C-peptide, 2 h postprandial C-peptide, triiodothyronine (T_3), thyroxine (T_4), thyroid stimulating hormone (TSH), free T_3 (FT_3), free T_4 (FT_4) and glycosylated hemoglobin (HbA1c). Glucose oxidase method was used to measured the levels of fasting blood glucose (FPG) and 2 h postprandial blood glucose, and insulin resistance index (IR) was calculated. Pearson correlation was used to analyze the correlation between the serum levels of VDR and VDBP and other indicators in the observation group. Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of hypothyroidism in T2DM patients. **Results**

^{*} 基金项目:江苏省南京市江宁区科技计划项目(2018Ca09)。

作者简介:王广利,女,主治医师,主要从事糖尿病及其并发症、甲状腺疾病、痛风等方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:gbk183@163.com。

There were statistically significant differences in the course of diabetes, IR and the levels of FPG, HbA1c, TG, TC, HDL, LDL, T_3 , T_4 , FT_3 , FT_4 and TSH between the two groups ($P < 0.05$). The serum levels of VDR and VDBP in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that the serum levels of VDR and VDBP in the observation group were negatively correlated with the course of diabetes, IR, FPG and LDL ($r < 0, P < 0.05$). The results of Logistic regression model analysis showed that decreased levels of VDR and VDBP, increased levels of FPG and IR were independent risk factors for T2DM patients complicated with hypothyroidism ($P < 0.05$). **Conclusion** The decrease of levels of VDR and VDBP in the serum of patients with T2DM complicated with hypothyroidism is an independent risk factors of patients with T2DM complicated with hypothyroidism.

Key words: vitamin D receptor; vitamin D-binding protein; type 2 diabetes mellitus; hypothyroidism

我国糖尿病患病率逐年升高,其并发症也越来越多,糖尿病患者甲状腺功能异常的发生率高于普通人群,其中甲状腺功能减退症(简称甲减)最为多见,其可影响患者血糖、血脂代谢,进而加重心血管疾病的发生发展,因此,早期预测并发症的发生,并控制糖脂代谢,对于疾病的治疗具有重要意义^[1-2]。维生素 D 与甲状腺自身免疫性疾病相关,维生素 D 以血清 25-羟维生素 D [$25(OH)D$] 为主,其通过与维生素 D 受体(VDR)结合发挥作用,VDR 属于类固醇激素,能够使维生素 D_3 转为活化形式 1,25-二羟维生素 D_3 ,在糖、脂肪、骨代谢中起着重要作用^[3]。维生素 D 结合蛋白(VDBP)主要由肝脏合成,可与 $25(OH)D$ 结合进入细胞,在调控钙离子、骨质代谢、白细胞的趋化性等过程中发挥作用,VDBP 与癌症、哮喘等多种疾病有关^[4-5]。目前 VDR、VDBP 与 2 型糖尿病(T2DM)并发甲减的关系尚不清楚。本研究检测 T2DM 并发甲减患者血清 VDR、VDBP 水平,探讨二者在 T2DM 并发甲减发病过程中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2021 年 5 月本院收治的 117 例 T2DM 并发甲减患者作为观察组,另选取同期 120 例单纯 T2DM 患者作为对照组。纳入标准:(1) T2DM 符合 2017 年《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》诊断标准^[6];(2) 甲减诊断标准为促甲状腺激素(TSH) > 4.2 mU/L,游离三碘甲腺原氨酸(FT_3) < 2.8 pmol/L,游离甲状腺素(FT_4) < 12.0 pmol/L;(3) 患者临床资料完整。排除标准:(1) 甲状腺肿瘤患者;(2) 合并严重心脑血管疾病、肝肾功能不全患者;(3) 合并感染、其他部位恶性肿瘤、急性代谢紊乱、自身免疫性疾病患者。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集患者性别、年龄、身高、体质量、糖尿病病程等资料,并计算体质量指数(BMI)。

1.2.2 标本采集及实验室指标检测 采集患者空腹 12 h 以上清晨静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10

min,收集血清。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清 VDR、VDBP 水平,VDR、DBP 试剂盒(货号:E-EL-H2043c、E-EL-H1604c)均购自美国 eBioscience 公司,使用酶标仪(Varioskan LUX, ThermoFisher Scientific)测量 450 nm 波长处的吸光度值,绘制标准曲线,计算血清 VDR、VDBP 水平。采用全自动生化分析仪(AU5800, Beckman Coulter)检测甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)水平。采用化学发光法检测血清空腹胰岛素(FINS)、餐后 2 h 胰岛素(2 hINS)、空腹 C 肽、餐后 2 h C 肽、三碘甲腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)、TSH、 FT_3 、 FT_4 、糖化血红蛋白(HbA1c)。采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FPG)、餐后 2 h 血糖(2 hFPG),并计算胰岛素抵抗指数($IR = FPG \times FINS / 22.5$)。所有检测均由本院检验中心实验室按照试剂盒说明书进行,本实验室符合《医学实验室质量和能力的专用要求》。

1.3 统计学处理 利用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。对计量资料行正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用两独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料例数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析观察组血清 VDR、VDBP 与其他各指标的关联性。采用 Logistic 回归模型分析 T2DM 患者发生甲减的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料及部分实验室指标水平比较 两组性别、年龄、BMI 及 2 hFPG、空腹 C 肽、餐后 2 h C 肽、FINS、2 hINS 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组糖尿病病程、IR 及 FPG、HbA1c、TG、TC、HDL、LDL、 T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 、TSH 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清 VDR、VDBP 表达水平比较 观察组血清 VDR、VDBP 明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 观察组血清 VDR、VDBP 水平与其他指标的相

关性 Pearson 相关分析结果显示, 观察组血清 VDR、VDBP 水平与糖尿病病程、IR、FPG、LDL 均呈负相关($r<0, P<0.05$), 与其他指标无相关性($P>0.05$), 见表 3。

表 1 两组一般资料及部分实验室指标水平比较

指标	观察组($n=117$)	对照组($n=120$)	$\chi^2/t/Z$	P
性别(男/女, n/n)	37/80	42/78	0.304	0.581
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	55.70 $\pm$ 8.90	56.10 $\pm$ 8.50	0.354	0.724
BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	26.67 $\pm$ 2.78	26.54 $\pm$ 3.28	0.331	0.741
糖尿病病程($\bar{x}\pm s$, 年)	11.45 $\pm$ 3.21	8.68 $\pm$ 3.34	6.507	<0.001
FPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	9.37 $\pm$ 2.35	7.25 $\pm$ 2.39	6.884	<0.001
2 hFPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	14.58 $\pm$ 4.41	15.67 $\pm$ 4.34	1.918	0.056
空腹 C 肽($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	2.84 $\pm$ 0.96	2.93 $\pm$ 1.15	0.653	0.514
餐后 2 h C 肽($\bar{x}\pm s$, μ g/L)	6.54 $\pm$ 2.23	6.38 $\pm$ 2.15	0.562	0.574
FINS[$M(P_{25}, P_{75})$, mU/L]	12.15(6.95, 17.68)	9.67(5.25, 15.36)	1.523	0.128
2 hINS[$M(P_{25}, P_{75})$, mU/L]	55.42(24.38, 72.35)	38.71(26.57, 58.23)	1.205	0.241
HbA1c[$M(P_{25}, P_{75})$, %]	13.41(10.87, 15.12)	11.76(9.06, 14.27)	2.473	0.015
IR[$M(P_{25}, P_{75})$]	7.64(2.72, 8.63)	4.53(1.98, 6.94)	2.013	0.037
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	4.23 $\pm$ 1.05	2.56 $\pm$ 0.73	14.246	<0.001
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	9.25 $\pm$ 2.73	5.18 $\pm$ 1.24	14.837	<0.001
HDL($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	1.57 $\pm$ 0.78	2.45 $\pm$ 0.89	8.087	<0.001
LDL($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	3.05 $\pm$ 0.82	1.93 $\pm$ 0.75	10.977	<0.001
T ₃ ($\bar{x}\pm s$, nmol/L)	1.38 $\pm$ 0.43	1.54 $\pm$ 0.37	3.073	0.002
T ₄ ($\bar{x}\pm s$, nmol/L)	72.95 $\pm$ 15.34	83.27 $\pm$ 17.21	4.869	<0.001
FT ₃ ($\bar{x}\pm s$, pmol/L)	2.31 $\pm$ 0.48	4.47 $\pm$ 0.67	28.468	<0.001
FT ₄ ($\bar{x}\pm s$, pmol/L)	9.84 $\pm$ 2.95	14.27 $\pm$ 2.31	12.889	<0.001
TSH[$M(P_{25}, P_{75})$, mU/L]	5.65(4.24, 8.13)	1.68(1.25, 2.53)	8.954	<0.001

2.4 T2DM 患者并发甲减影响因素的 Logistic 回归模型分析 以 T2DM 患者是否并发甲减为因变量(是=1, 否=0), 以糖尿病病程、FPG、HbA1c、IR、TG、TC、HDL、LDL、T₃、T₄、TSH、FT₃、FT₄ 的实测值为自变量, 建立 Logistic 回归模型, 分析结果显示, VDR、VDBP 水平降低, FPG 水平、IR 升高是 T2DM 患者并发甲减的独立危险因素($P<0.05$), 见表 4。

表 2 两组血清 VDR、VDBP 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	n	VDR	VDBP
对照组	120	18.36 $\pm$ 3.54	75.66 $\pm$ 11.32
观察组	117	13.62 $\pm$ 2.98	56.34 $\pm$ 8.65
t		11.138	14.736
P		<0.001	<0.001

表 3 观察组血清 VDR、VDBP 水平与其他指标的相关性

指标	VDR		VDBP		指标	VDR		VDBP	
	r	P	r	P		r	P	r	P
糖尿病病程	-0.327	<0.001	-0.305	<0.001	HbA1c	-0.078	0.731	-0.103	0.304
IR	-0.421	<0.001	-0.394	<0.001	TG	-0.155	0.141	-0.179	0.127
FPG	-0.311	<0.001	-0.393	<0.001	TC	-0.067	0.607	-0.044	0.706
LDL	-0.375	<0.001	-0.417	<0.001	HDL	0.231	0.275	0.113	0.269
FINS	-0.074	0.395	-0.191	0.105	T ₃	0.075	0.523	0.147	0.221
2hFPG	-0.165	0.151	-0.014	0.721	T ₄	0.097	0.403	0.205	0.061
2hINS	-0.127	0.265	-0.053	0.651	TSH	-0.089	0.575	-0.199	0.099
空腹 C 肽	-0.239	0.052	-0.091	0.425	FT ₃	0.015	0.731	0.047	0.700
餐后 2 h C 肽	-0.055	0.631	-0.254	0.063	FT ₄	0.081	0.503	0.235	0.053

表 4 T2DM 患者并发甲减影响因素的 Logistic 回归模型分析

因素	β	SE	Wald	OR	OR 的 95%CI	P
FPG	0.809	0.341	5.637	2.247	1.257~4.018	0.017
IR	0.871	0.285	9.337	2.389	1.605~3.556	0.002
VDR	1.180	0.409	8.331	3.256	2.025~5.236	0.003
VDBP	0.759	0.356	4.550	2.137	1.084~4.211	0.033

3 讨 论

T2DM 是由于血糖增高而引起的全身慢性代谢性疾病,T2DM 患者会合并复杂的代谢紊乱,引起体内激素如甲状腺激素分泌异常,影响患者甲状腺功能。既往研究结果显示,12.5%~16.0%的 T2DM 患者并发甲状腺功能异常^[7-8];甲状腺功能异常与糖尿病患者病程有关,T2DM 并发甲减患者有较高的血糖、血脂水平^[9-10]。本研究结果显示,观察组与对照组糖尿病病程、IR 及 FPG、HbA1c、TG、TC、HDL、LDL、T₃、T₄、FT₃、FT₄、TSH 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),表明 T2DM 并发甲减患者存在糖脂代谢、甲状腺功能异常及胰岛素抵抗,与既往报道一致^[9-10]。

甲减也与维生素 D 缺乏有关,维生素 D 经肝脏、肾脏通过羟化作用后,由 VDBP 转运到靶器官,再与 VDR 结合发挥生物学作用。VDR 除具有调节钙磷吸收、参与骨形成、骨吸收的作用外,还具有调节炎症反应和免疫应答的作用^[11]。既往研究结果显示,VDR Bg1I、Cdx-2 位点存在单核苷酸多态性,VDR Cdx-2G 等位基因可能为桥本甲状腺炎发生甲减的保护因素,表明 VDR 与甲减的发生有关^[12];VDR 还具有调节胰岛素合成、分泌及改善胰岛素抵抗的作用,FokI VDR 多态性可能与 T2DM 患者的轻度炎症和胰岛素抵抗有关^[13]。VDBP 除了具有转运维生素 D 的功能,与维生素 D 缺乏相关疾病,如骨质疏松、糖尿病、心血管疾病有关外,还具有免疫调节功能,与炎症性疾病和自身免疫性疾病、肿瘤等疾病亦密切相关^[14-15];急性胰腺炎患者血清 VDBP 水平明显降低,对胰腺炎的诊断有一定价值^[16]。本研究结果显示,观察组血清 VDR、VDBP 水平明显低于对照组($P<0.05$),提示 T2DM 患者并发甲减可能与 VDR、VDBP 水平降低有关,推测其可能参与免疫调节而引起甲减的发生。本研究结果还发现,T2DM 并发甲减患者的血清 VDR、VDBP 水平与糖尿病病程、IR、FPG、LDL 均呈负相关($r<0,P<0.05$),进一步提示 VDR、VDBP 可能与 T2DM 患者血糖、血脂代谢紊乱有关。多因素分析结果显示,VDR、VDBP、FPG、IR 是 T2DM 患者并发甲减的影响因素,提示监测血清 VDR、VDBP 水平并控制血糖可减少糖尿病患者并发甲减的风险。

综上所述,VDR、VDBP 在 T2DM 并发甲减患者

血清中的水平降低,是 T2DM 患者并发甲减的独立危险因素。

参考文献

[1] BERMÚDEZ V, SALAZAR J, AÑEZ R, et al. Metabolic syndrome and subclinical hypothyroidism: a type 2 diabetes-dependent association[J]. J Thyroid Res, 2018, 29(1): 1-8.

[2] 闫园园,魏剑芬,李世超,等.血清胰岛素样生长因子-1与糖尿病合并甲状腺疾病的相关性[J].广东医学,2019,40(5):647-651.

[3] KHAMMISSA R A G, FOURIE J, MOTSWALEDI M H, et al. The biological activities of vitamin D and its receptor in relation to calcium and bone homeostasis, cancer, immune and cardiovascular systems, skin biology, and oral health[J]. Biomed Res Int, 2018, 22(1): 1-9.

[4] HUANG Y F, WU Y H, CHENG W F, et al. Vitamin D-binding protein enhances epithelial ovarian cancer progression by regulating the insulin-like growth factor-1/Akt pathway and vitamin D receptor transcription[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(13): 3217-3228.

[5] 陈海燕.持续吸入布地奈德对哮喘儿童血清 HSP70、VD-BP、Eotaxin 蛋白水平及生长发育的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(24):5852-5855.

[6] 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].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.

[7] CHAKER L, LIGTHART S, KOREVAAR T I, et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study[J]. BMC Med, 2016, 14(1): 150-158.

[8] 薛磊,庞妩燕,韩家凯,等.2 型糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退症患者血清 nesfatin-1 水平变化及其与糖代谢指标的相关性[J].中国老年学杂志,2021,41(10):2042-2045.

[9] BARM-PARI M E, KOKKOROU M, MICHELI A, et al. Thyroid dysfunction among Greek patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus as a disregarded comorbidity[J]. J Diabetes Res, 2017, 2017: 6505814.

[10] 闫园园,魏剑芬,李世超,等.血清胰岛素样生长因子 1 及胰岛素抵抗与 2 型糖尿病合并甲状腺功能减退症的相关性研究[J].中国全科医学,2019,22(23):2811-2815.

[11] TOKIĆ S, ŠTEFANIĆ M, KARNER I, et al. Altered expression of CTLA-4, CD28, VDR and CD45 mRNA in T cells of patients with Hashimoto's thyroiditis-a pilot study[J]. Endokrynol Pol, 2017, 68(3): 274-282.

[12] 阮小荟,向茜,王玉明,等.维生素 D 受体基因 Bg1I、Cdx-2 位点多态性与桥本氏甲状腺炎的相关性[J].昆明医科大学学报,2021,42(8):132-139.

[13] MACKAWY A M, BADAWI M E. Association of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome components in type 2 diabetic Egyptian patients[J]. Meta Gene, 2014, 2(1): 540-556. (下转第 2762 页)

部位局部药物浓度降低,肿瘤周围侧支循环冲刷碘化油,引起栓塞不彻底,进而影响预后效果。载药微球配合 TACE 的加载药物量大,能满足治疗需求,其位置相对固定,不易随血流移动,既能提高肿瘤组织内的药物浓度,延长化疗药物作用时间,也能减少相应化疗药物进入人体循环系统^[19-20],减轻不良反应。

综上所述,载药微球联合 TACE 治疗 PHC,既能改善肝功能,提升近期疗效,又能抑制肝癌细胞活力,减轻不良反应。

参考文献

[1] 温玉蓉,张玉婷,王瑞霞,等.原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术后出现电解质紊乱与治疗有效率相关性分析[J].实用放射学杂志,2021,37(3):471-474.

[2] 卓恩挺,郑扬慈,符国宏,等.肝动脉化疗栓塞术联合无水酒精消融术在老年原发性肝癌中的临床效果[J].中国老年学杂志,2021,41(14):2956-2958.

[3] 李清桂,唐瑛,龙禹,雷替曲塞联合顺铂在原发性肝癌肝动脉化疗栓塞术中应用的临床观察[J].解放军医药杂志,2021,33(2):29-32.

[4] 蒋富强,卢伟,杜鹏,等.三氧化二砷联合经导管肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌对肿瘤标志物、免疫能及凋亡分子的影响[J].胃肠病学和肝病学杂志,2021,30(12):1354-1357.

[5] 李梅,宋娟荣,翟鹏涛,等.载药微球在原发性肝癌 TACE 治疗中疗效及安全性分析[J].介入放射学杂志,2021,30(2):186-190.

[6] 王文辉,李宝华,李雷,等.载药微球治疗中期原发性肝癌 25 例[J].介入放射学杂志,2021,30(3):270-274.

[7] 张大闯,马富权,马富平,等.载药微球与传统 C-TACE 在治疗乏血供型原发性肝癌中的临床疗效对比[J].现代消化及介入诊疗,2021,26(6):689-692.

[8] 陈品,田世江,张宏坤,等. CalliSpheres 载药微球栓塞治疗原发性巨块型肝癌病人的疗效及对肿瘤标志物、肝功能的影响[J].蚌埠医学院学报,2021,46(4):512-517.

[9] 朱孟超,张庆桥,徐浩,等. CalliSpheres 载药微球治疗原发性肝癌并发肝脓肿 4 例分析[J].介入放射学杂志,2020,29(9):939-941.

[10] 杜品清,刘云国,王东,等.载药微球经导管肝动脉化疗栓塞术治疗原发性肝癌患者的疗效及对血清胎盘生长因

子、异常凝血酶原水平的影响[J].癌症进展,2020,18(13):1358-1362.

[11] 黄文浩,冯广森.聚乙烯醇载药微球介入栓塞治疗原发性肝癌的临床分析[J].实用肿瘤杂志,2020,35(3):260-264.

[12] 李亚华,段旭华,韩新巍,等. TACE 术中应用三氧化二砷 CalliSpheres 载药栓塞微球治疗 BCLC B 期原发性肝癌 13 例[J].介入放射学杂志,2019,28(3):232-236.

[13] SCOGGINS C R. TACE or TARE for unresectable neuroendocrine liver metastases: can we finally start to focus on value? [J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(4): 1876-1877.

[14] VOGL T J, MARKO C, LANGENBACH M C, et al. Transarterial chemoembolization of colorectal cancer liver metastasis: improved tumor response by DSM-TACE versus conventional TACE, a prospective, randomized, single-center trial [J]. Eur Radiol, 2021, 31(4): 2242-2251.

[15] 刘金,曹刚,张根山,等.国产 CalliSpheres 载药微球治疗原发性肝癌 12 例[J].介入放射学杂志,2017,26(11):993-998.

[16] 王文辉,段旭华,李浩,等.经肝动脉化疗栓塞术中应用三氧化二砷载药微球与三氧化二砷碘化油治疗不可切除原发性肝癌的成本效益分析[J].临床肝胆病杂志,2021,37(9):2125-2129.

[17] 李富永,孙玉敏,石明波.载药微球及超液化碘油用于肝癌肝动脉栓塞术的价值比较[J].现代消化及介入诊疗,2020,25(5):4.

[18] 蒲长宇,陈琦.载药微球用于中晚期肝癌 TACE 术对肝功能及免疫功能的影响[J].肝脏,2020,25(1):145-150.

[19] KUSHWAH V, LOPES D G, KOUTSAMANIS I, et al. Evolution of the microstructure and the drug release upon annealing the drug loaded lipid-surfactant microspheres [J]. Eur J Pharm Sci, 2020, 147: 105278.

[20] JAHROMI A B, SALAHINEJAD E. Competition of carrier bioresorption and drug release kinetics of vancomycin-loaded silicate macroporous microspheres to determine cell biocompatibility [J]. Ceram Int, 2020, 46(16): 26156-26159.

(收稿日期:2022-03-15 修回日期:2022-09-14)

(上接第 3758 页)

[14] 童辉,徐胜前,龚勋,等.维生素 D 结合蛋白在类风湿关节炎继发骨质疏松中的临床研究[J].中华风湿病学杂志,2018,22(10):694-698.

[15] 蒋欢欢,金晨慈,颜孙舜,等.老年人慢性阻塞性肺疾病稳定期维生素 D 结合蛋白基因多态性研究[J].中华老年医

学杂志,2019,38(12):1348-1352.

[16] 周静,程军.超声结合血清维生素 D 结合蛋白检测在急性胰腺炎诊断中的价值[J].安徽医药,2018,22(1):96-99.

(收稿日期:2021-12-27 修回日期:2022-08-16)