

• 论 著 •

ET-1、MMP-9、HB-EGF 水平变化对 ACS 患者 PCI 术后预后的预测价值*

唐庆业, 陈世雄, 陈清华, 张兴建

儋州市人民医院心血管内科, 海南儋州 571700

摘要:**目的** 探讨内皮素-1(ET-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、肝素结合性表皮生长因子(HB-EGF)水平变化对急性冠脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)术后预后的预测价值。**方法** 选取2020年5月至2021年5月该院收治并进行PCI的150例ACS患者为研究对象。分析PCI术后不同预后ACS患者ET-1、MMP-9、HB-EGF水平,分析各指标与预后不良的相关性,以及预后不良的危险因素,分析其对ACS患者PCI术后随访6个月内预后情况的预测价值。**结果** 随访期间,150例患者中预后良好119例,预后不良31例;预后不良组ET-1、MMP-9、HB-EGF水平均高于预后良好组($P<0.05$),三支血管病变者占比高于预后良好组($P<0.05$),左室射血分数(LVEF)低于预后良好组($P<0.05$)。血管病变支数及ET-1、MMP-9、HB-EGF与预后不良呈正相关($P<0.05$),多支数血管病变及ET-1、MMP-9、HB-EGF水平高是影响患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。ET-1、MMP-9、HB-EGF联合预测ACS患者PCI术后6个月内预后的曲线下面积高于单项检测($P<0.05$)。**结论** PCI术后预后不良ACS患者ET-1、MMP-9、HB-EGF呈高表达水平,上述指标联合检测对ACS患者PCI术后预后具有一定预测价值。

关键词:急性冠脉综合征; 经皮冠状动脉介入; 内皮素-1; 基质金属蛋白酶-9; 肝素结合性表皮生长因子; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.09.019 中图法分类号:R446.11;R743.3

文章编号:1673-4130(2023)09-1116-05 文献标志码:A

Predictive value of changes in ET-1, MMP-9 and HB-EGF levels on the prognosis of ACS patients after PCI*

TANG Qingye, CHEN Shixiong, CHEN Qinghua, ZHANG Xingjian

Department of Cardiovascular Medicine, Danzhou People's Hospital,

Danzhou, Hainan 571700, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of changes in endothelin-1 (ET-1), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and heparin-binding epidermal growth factor (HB-EGF) levels on the prognosis of acute coronary syndrome (ACS) patients after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** The correlation between poor prognosis and each index and the factors of poor prognosis, predictive value. A total of 150 patients with ACS who underwent PCI in this hospital from May 2020 to May 2021 were selected as the study objects. The levels of ET-1, MMP-9 and HB-EGF in ACS patients with different prognosis after PCI were analyzed, and the correlation between each indicator and poor prognosis, as well as the risk factors of poor prognosis were analyzed. Meanwhile, the predictive value of these indicators for the prognosis of ACS patients after PCI in the follow-up 6 months was analyzed. **Results** During the follow-up period, 119 of the 150 patients had good prognosis and 31 had poor prognosis. The levels of ET-1, MMP-9 and HB-EGF in poor prognosis group were higher than those in good prognosis group ($P<0.05$), the proportion of patients with three vessel lesions was higher than that in good prognosis group ($P<0.05$), and LVEF was lower than that in good prognosis group ($P<0.05$). The number of vascular lesions and ET-1, MMP-9, HB-EGF were positively correlated with poor prognosis ($P<0.05$). Besides, the number of vascular lesions and high levels of ET-1, MMP-9, HB-EGF were risk factors for poor prognosis ($P<0.05$). The area under the curve of ET-1, MMP-9 and HB-EGF combined in predicting the prognosis of ACS patients after PCI within 6 months was higher than that of

* 基金项目:海南省医药卫生科研项目(2001320114A2009)。

作者简介:唐庆业,男,副主任医师,主要从事心血管疾病相关研究。

single test ($P < 0.05$). **Conclusion** ACS patients with poor prognosis after PCI usually show high expression levels of ET-1, MMP-9 and HB-EGF, and the combined detection of these indexes has certain predictive value for the prognosis of ACS patients after PCI.

Key words: acute coronary syndrome; percutaneous coronary intervention; endothelin-1; matrix metalloproteinase-9; heparin binding epidermal growth factor; prognosis

急性冠状动脉综合征(ACS)是临床常见心血管类疾病,由急性心肌缺血引起,根据心电图表现可将其分为急性 ST 段和急性非 ST 段抬高型心肌梗死^[1]。绝大多数 ACS 患者是冠状动脉粥样硬化斑块不稳定的结果,极少数由动脉炎、外伤、血栓栓塞、心脏介入治疗所致^[2]。研究表明,ACS 多见于老年男性,部分患者表现为胸痛、呼吸困难,有时会出现心律失常,严重者可因发生心力衰竭致死^[3-4]。调查显示,全球每年约 700 多万人被诊断为 ACS,发病人群呈年轻化趋势^[5]。近年来冠状动脉粥样硬化心脏病的介入治疗技术突飞猛进,经皮冠状动脉介入治疗术(PCI)已成为治疗 ACS 的常用手段,有利于降低患者病死率,但患者术后仍会出现支架内狭窄情况,影响预后^[6]。内皮素-1(ET-1)是血管收缩调节因子,ET-1 过量释放可诱发血管内皮功能障碍^[7]。基质金属蛋白酶 9(MMP-9)属内肽,在气道炎症、血管生成中起重要作用,与 ACS 患者 PCI 术后支架内再狭窄的发生密切相关^[8]。肝素结合性表皮生长因子(HB-EGF)可促进血管平滑肌增生、迁移,与心血管病患者 PCI 术后发生支架内在狭窄密切相关^[9]。但目前关于 ET-1、MMP-9、HB-EGF 水平变化对预测 ACS 患者 PCI 术后预后情况的报道较少。本研究旨在探讨 ET-1、MMP-9、HB-EGF 水平变化对 ACS 患者 PCI 术后预后的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 5 月至 2021 年 5 月本院收治并进行 PCI 术的 150 例 ACS 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《急性冠状动脉综合征:理论与实践最前沿》^[10]中 ACS 的诊断标准,患者有持续性胸痛无缓解、出汗、心悸、心律失常,心电图表现为 ST 段抬高或 T 波低水平;(2)3 个月内无心脏外科、溶栓治疗,符合并接受 PCI 治疗。排除标准:(1)存在肝、肾功能异常并合并严重的心力衰竭、心肌疾病、自身免疫性疾病者;(2)存在急性严重感染及冠状动脉旁路移植史者;(3)存在恶性肿瘤者。入选的 150 例患者中男 82 例,女 68 例;年龄 55~70 岁,平均(60.32±5.31)岁;体重指数 20~26 kg/m²,平均(23.76±1.38)kg/m²;合并高血压 98 例,糖尿病 91 例,高脂血症 80 例,吸烟史 88 例,心绞痛史 143 例;单支血管病变 39 例,双支血管病变 51 例,三支血管病变 60 例。本研究经医学伦理委员会批准。所有患

者均同意参与本研究。

1.2 方法 采取所有患者空腹静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心后取上清置于-80 ℃待测。ET-1 检测采用上海邦景 ET-1 ELISA 试剂盒,MMP-9 检测使用瑞番生物 MMP9 ELISA 检测试剂盒,HB-EGF 检测采用臻科生物 HB-EGF ELISA 试剂盒。采用迈瑞全自动生化分析仪 BS-280 检测患者甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),采用超声心动图机测定其左室射血分数(LVEF)。

1.3 随访 PCI 术后对患者进行 6 个月随访,随访时间截至 2022 年 4 月或患者死亡。根据患者预后情况将其分为预后良好组和预后不良组。预后良好为患者随访期间未发生心血管不良事件,预后不良为在随访期间患者发生心血管不良事件,包括心源性死亡、急性心肌梗死、顽固性心绞痛、靶血管再重建等。

1.4 观察指标 比较预后良好组、预后不良组患者性别、年龄、体重指数、合并症、LVEF 等指标,以及 ET-1、MMP-9、HB-EGF 水平。分析预后不良与血管病变支数、LVEF、ET-1、MMP-9、HB-EGF 的相关性,ACS 患者 PCI 术后预后不良因素。

1.5 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件分析数据,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用独立样本 t 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验。预后不良与各指标(如血管病变支数、LVEF、ET-1、MMP-9、HB-EGF)的相关性采用 Pearson 相关分析,ACS 患者 PCI 术后预后不良的危险因素采用 Logistic 分析,各指标预测 ACS 患者 PCI 术后预后的价值通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 预后情况 150 例患者中,119 例预后良好,占 79.33%,31 例预后不良,占 20.67%,其中心源性死亡 3 例,急性心肌梗死 15 例,顽固性心绞痛 9 例,靶血管再重建 4 例。

2.2 预后良好组、预后不良组临床资料比较 预后不良组三支血管病变占比高于预后良好组($P < 0.05$),LVEF 低于预后良好组($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 预后良好组、预后不良组 ET-1、MMP-9、HB-EGF 水平比较 PCI 术后,预后不良组 ET-1、MMP-9、HB-EGF 水平均高于预后良好组($P < 0.05$)。见表 2。

2.4 预后不良与各指标的相关性分析 血管病变支数、ET-1、MMP-9、HB-EGF 与预后不良呈正相关 ($r=0.675、0.495、0.586、0.628, P=0.001、0.022、0.016、0.013$)。

表 1 预后良好组、预后不良组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	预后良好组($n=119$)	预后不良组($n=31$)	χ^2/t	P
性别			1.530	0.216
男	62(52.10)	20(64.52)		
女	57(47.90)	11(35.48)		
年龄(岁)	60.12 $\pm$ 5.21	60.38 $\pm$ 5.36	0.246	0.806
体重指数(kg/m ²)	23.86 $\pm$ 1.35	23.77 $\pm$ 1.32	0.332	0.740
高血压	75(63.03)	23(74.19)	1.354	0.245
糖尿病	69(57.98)	22(70.97)	1.738	0.187
高脂血症	66(55.46)	14(45.16)	1.048	0.306
吸烟史	67(56.30)	21(67.74)	1.327	0.249
心绞痛史	116(97.48)	28(90.32)	3.280	0.070
血管病变支数			8.956	0.011
单支血管病变	37(31.09)	2(6.45)		
双支血管病变	40(33.61)	11(35.48)		
三支血管病变	42(35.29)	18(58.06)		
总胆固醇(mmol/L)	1.28 $\pm$ 0.24	1.26 $\pm$ 0.25	0.441	0.683
甘油三酯(mmol/L)	4.67 $\pm$ 0.47	4.65 $\pm$ 0.45	0.213	0.832
LDL-C(mmol/L)	2.67 $\pm$ 0.24	2.73 $\pm$ 0.25	1.229	0.221
HDL-C(mmol/L)	1.18 $\pm$ 0.13	1.16 $\pm$ 0.11	0.353	0.728
LVEF(%)	60.88 $\pm$ 2.21	53.65 $\pm$ 1.42	17.285	<0.001

2.5 ACS 患者 PCI 术后预后不良的 Logistic 回归分析 多支血管病变数,以及 ET-1、MMP-9、HB-EGF 水平高是 ACS 患者 PCI 术后预后不良的危险因素 ($P<0.05$)。见表 3。

预后的预测价值 ET-1、MMP-9、HB-EGF 联合检测对 ACS 患者 PCI 术后 6 个月内预后的曲线下面积(AUC)为 0.955,高于 ET-1、MMP-9、HB-EGF 单项检测($P<0.05$)。见表 4。

2.6 ET-1、MMP-9、HB-EGF 对 ACS 患者 PCI 术后

表 2 预后良好组、预后不良组 ET-1、MMP-9、HB-EGF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ET-1(pg/mL)		MMP-9(ng/mL)		HB-EGF	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
预后良好组	119	112.62 $\pm$ 23.41	15.08 $\pm$ 1.78 ^a	451.62 $\pm$ 46.52	352.62 $\pm$ 51.25 ^a	142.65 $\pm$ 20.14	186.53 $\pm$ 26.42 ^a
预后不良组	31	114.15 $\pm$ 22.76	18.21 $\pm$ 2.13 ^a	453.26 $\pm$ 45.88	449.85 $\pm$ 60.33	144.31 $\pm$ 20.08	284.05 $\pm$ 32.75 ^a
t		8.362		9.061		17.384	
P		<0.001		<0.001		<0.001	

注:与同组术前比较,^a $P<0.05$ 。

表 3 ACS 患者 PCI 术后预后不良的 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
血管病变支数(多)	0.864	0.412	4.398	0.036	2.373	0.995~3.750
ET-1(高)	1.013	0.503	4.056	0.044	2.754	1.361~4.147
MMP-9(高)	1.141	0.408	7.821	0.005	3.130	1.263~4.997
HB-EGF(高)	0.947	0.436	4.718	0.030	2.578	0.976~4.180

表 4 ET-1、MMP-9、HB-EGF 对 ACS 患者 PCI 术后预后的预测价值

项目	AUC	SE	95%CI	P	cut-off 值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)
ET-1	0.819	0.044	0.747~0.877	<0.001	17.24 pg/mL	0.536	64.5	89.1
MMP-9	0.889	0.031	0.828~0.935	<0.001	393.79 ng/mL	0.676	90.3	77.3
HB-EGF	0.825	0.063	0.790~0.936	<0.001	243.89	0.725	74.2	98.3
联合预测	0.955	0.021	0.909~0.982	<0.001	—	0.788	83.9	95.0

注：—表示此项无数据。

3 讨 论

ACS 是冠状动脉在各种病变基础上突然发生狭窄、痉挛,最终导致心肌缺血的一系列综合征,该病常见原因为冠状动脉内斑块不稳定、破裂引起部分或者全部心肌缺血,严重者可发生猝死^[11]。PCI 作为治疗 ACS 的常用手段,可降低患者病死率,但 PCI 本身会造成血管内皮损伤,还可发生支架内再狭窄,影响患者预后^[12]。本研究中,150 例 PCI 术后 ACS 患者随访时间内发生预后不良 31 例,预后良好 119 例,说明 ACS 患者行 PCI 治疗效果良好,但患者术后出现心血管不良事件仍较多。

本研究结果显示,PCI 术后预后不良组 ET-1、MMP-9 水平均高于预后良好组,与预后不良呈正相关,二者均是 ACS 患者 PCI 术后预后不良的危险因素,提示 ET-1、MMP-9 可作为预测 ACS 患者 PCI 术后预后的指标。正常情况下,人体血清 ET-1 水平较低,但当机体出现心肌缺血缺氧时,受损血管内皮会释放大量的 ET-1,最终导致心肌严重供血不足。ET-1 也是目前公认的评价内皮细胞功能损伤的重要指标^[13]。贺少辉等^[14]研究显示,ET-1 在心肌梗死预后不良患者中的水平较高,ET-1 可诱发动脉粥样硬化,高 ET-1 能促进脂质斑块形成,引起血栓,与预后不良呈正相关。尹锐等^[15]研究认为,ACS 患者经 PCI 治疗后可有效恢复冠状动脉血流及心肌灌注,但 ACS 患者血小板易发生聚集,PCI 术后 10%~26% 患者可发生心血管不良事件。由于 ACS 患者行 PCI 治疗容易引起血管内皮损伤,血管损伤可引起炎症反应、血栓,导致 MMP-9 水平升高,最终引起血管在重建的预后不良情况。MMP-9 是一种与缺血性脑卒中关系密切的水解酶,在血管、新生血管形成中起重要作用,研究显示,MMP-9 水平越高的缺血性脑卒中患者,其病死及重大伤残率越大^[16-17]。王蕊等^[18]研究发现,MMP-9 参与炎症反应,而 PCI 治疗可导致患者早期出现炎症,经 PCI 治疗后 ACS 患者 MMP-9 水平短期可出现升高。王全河等^[19]研究显示,冠心病患者 PCI 术后出现再狭窄的概率较高,术后支架内再狭窄患者 MMP-9 水平较高,MMP-9 也是患者发生支架内再狭窄的危险因素。上述研究结果均与本研究结果相似。

HB-EGF 属炎症因子,其生物功能广泛,涉及心

脏发育、心肌修复、切口愈合、肿瘤形成等过程,同时也可促进血管内膜增生、血管重建,加重动脉损伤。本研究结果显示,HB-EGF 水平是 ACS 患者 PCI 术后预后不良的危险因素,预后不良组患者 HB-EGF 水平高于预后良好组,提示 HB-EGF 可作为预测 ACS 患者 PCI 术后预后的指标。HB-EGF 水平升高可促进 PCI 治疗损伤的血管平滑肌细胞迁移,增加支架内再狭窄发生、预后不良风险。李高宇^[20]研究表明,冠心病 PCI 术后发生支架内再狭窄患者 HB-EGF 水平升高,这是引起术后预后不良的原因之一。此外,本研究结果还显示,血管病变支数与 ACS 患者 PCI 术后预后不良呈正相关,是患者预后不良的危险因素。郑梅等^[21]研究表明,多支血管病变患者重建概率非常低,可增加患者并发症,预后较差,与本研究结果一致。

本研究还发现,ET-1、MMP-9、HB-EGF 预测 ACS 患者 PCI 术后预后的 AUC 分别为 0.819、0.889、0.825,而 ET-1、MMP-9、HB-EGF 联合检测 ACS 患者 PCI 术后预后的预测价值更高,AUC 为 0.955,高于单项预测($P<0.05$)。但由于本研究样本量较小,同时未对心源性死亡、急性心肌梗死、顽固性心绞痛、靶血管再重建等预后不良患者进行研究,结论难免存在偏倚,仍需临床进行大样本、多中心的研究加以验证。

综上所述,PCI 术后预后不良 ACS 患者 ET-1、MMP-9、HB-EGF 呈高表达水平,上述指标联合检测对 ACS 患者 PCI 术后预后具有一定预测价值。

参考文献

[1] 李云鸿,杜书敏,段宗刚,等. PCI 术后非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者再发不良心血管事件的危险因素分析[J]. 贵阳医学院学报,2020,45(5):573-578.

[2] ARIZA-SOLÉ A, LORENTE V, FORMIGA F, et al. Prognostic impact of anemia according to frailty status in elderly patients with acute coronary syndromes [J]. J Cardiovasc Med,2020,21(1):27-33.

[3] 邢月妍,刘静,刘军,等. 75 岁及以上老年急性冠状动脉综合征住院患者他汀使用现状及低密度脂蛋白胆固醇水平[J]. 中华心血管病杂志,2019,47(5):351-359.

[4] 王涛,王晶,邢绣荣,等. 急诊胸痛中心就诊患者被误诊为

急性冠状动脉综合征情况分析[J]. 心脑血管病防治, 2021, 21(6): 592-594.

[5] SHIYOVICH A, SKALSKY K, STEINMETZ T, et al. Incidence, determinants and impact of acute kidney injury in ACS patients with versus without diabetes mellitus [J]. Eur Heart J, 2021, 42(1): ehab724. 1137.

[6] 马智会, 朱永武. 冠状动脉血管内超声钙化特征联合血清 miRNA-1、miRNA-208b 对 NSTE-ACS 患者 PCI 术后冠状动脉再狭窄的预测价值[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(9): 795-800.

[7] 吴悦, 季宏, 陈华山, 等. 化痰清眩汤联合前列地尔治疗血管源性眩晕的疗效及其对脑血流灌注和血管内皮功能的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(8): 110-115.

[8] 李小静, 闫卫军. 血清可溶性白介素-6 受体、基质金属蛋白酶-9 和白介素-18 水平对急性 ST 段抬高心肌梗死合并心力衰竭患者左心功能的影响[J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(4): 321-324.

[9] 曾文, 蒙臣, 王雪, 等. 肝素结合样表皮生长因子在机体各组织器官损伤中的修复作用研究进展[J]. 山东医药, 2020, 60(30): 100-104.

[10] 陈绍良. 急性冠状动脉综合征: 理论与实践最前沿[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2005: 21-22.

[11] 原鹏. 冠状动脉数字减影血管造影术与 CT 冠状动脉成像对急性冠状动脉综合征的诊断价值研究[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(21): 3569-3570.

[12] 何文飞, 林泽获, 刘远辉, 等. 血清超敏 C 反应蛋白浓度与非 ST 段抬高型 ACS 合并多支血管病变接受 PCI 治疗患者长期预后的关系[J]. 岭南心血管病杂志, 2021, 27(3): 259-264.

[13] 王银燕, 袁良, 杨帆, 等. 调脾护心方对急性心肌缺血模型大鼠心肌 Ang II、ACE、AGTR1 蛋白及 AGT、AGTR1、ET-1 mRNA 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(4): 87-91.

[14] 贺少辉, 刘美林, 张一凡, 等. 血清内皮素-1 联合血红蛋白对心肌梗死患者经皮冠状动脉介入术近期预后的预测效能研究[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(6): 913-915.

[15] 尹锐, 贾国渠, 陈巍, 等. ACS 患者 PCI 术前后血管内皮功能及炎症因子变化的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(2): 304-307.

[16] 宁庆, 尹浩军, 孙广锋, 等. 血清 Lp-PLA2、MMP-9 表达水平与缺血性脑卒中患者血管性痴呆的相关性[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(6): 572-575.

[17] 冯艳林, 李毅, 马瑞, 等. 老年冠状动脉粥样硬化性心脏病合并糖尿病患者经皮冠状动脉介入术后应用替格瑞洛和氯吡格雷的临床疗效比较[J]. 中国医药, 2020, 15(2): 178-182.

[18] 王蕊, 张鹏祥, 李飞星, 等. PCI 治疗对急性冠脉综合征患者血浆可溶性 CD40 配体及基质金属蛋白酶-9 的影响[J]. 基因组学与应用生物学, 2019, 38(10): 4837-4841.

[19] 王全河, 翟关群. 微小核糖核酸-21、金属基质蛋白酶-9、骨桥蛋白水平变化在 PCI 患者术后再狭窄中的预测价值[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(5): 611-614.

[20] 李高宇. 血清 HB-EGF、HMGB1 水平与冠状动脉支架植入术后支架内再狭窄的关系[J]. 实用临床医学, 2019, 20(11): 16-18.

[21] 郑梅, 李树仁, 孙明超, 等. 不同处理方式对并发多支血管病变非 ST 段抬高型心肌梗死患者远期预后的影响及相关因素分析[J]. 岭南心血管病杂志, 2019, 25(4): 376-379.

(收稿日期: 2022-09-28 修回日期: 2023-02-02)

(上接第 1115 页)

JOCKEN J W E, et al. The short-chain fatty acid acetate in body weight control and insulin sensitivity[J]. Nutrients, 2019, 11(8): 1943.

[14] SUN M, WU W, LIU Z, et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases [J]. J Gastroenterol, 2017, 52(1): 1-8.

[15] LI YJ, CHEN X, KWAN T K, et al. Dietary fiber protects against diabetic nephropathy through short-chain fatty acid-mediated activation of G protein-coupled receptors GPR43 and GPR109A[J]. J Am Soc Nephrol, 2020, 31(6): 1267-1281.

[16] KIMURA I, OZAWA K, INOUE D, et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43[J]. Nat Commun, 2013, 4: 1829.

[17] SALA E, VIVED C, LUNA J, et al. CDK11 promotes cytokine-induced apoptosis in pancreatic beta cells independently of glucose concentration and is regulated by inflammation in the NOD mouse model[J]. Front Immunol, 2021, 12: 634797.

[18] HU S, KUWABARA R, DE HAAN B J, et al. Acetate and butyrate improve β -cell metabolism and mitochondrial respiration under oxidative stress[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(4): 1542.

[19] PINGITORE A, CHAMBERS ES, HILL T, et al. The diet-derived short chain fatty acid propionate improves beta-cell function in humans and stimulates insulin secretion from human islets in vitro [J]. Diabetes Obes Metab, 2017, 19(2): 257-265.

[20] ZHANG M H, FANG X S, GUO J Y, et al. Effects of AMPK on apoptosis and energy metabolism of gastric smooth muscle cells in rats with diabetic gastroparesis [J]. Cell Biochem Biophys, 2019, 77(2): 165-177.

[21] KRISHAN S, SAHNI S, LECK L Y W, et al. Regulation of autophagy and apoptosis by Dp44mT-mediated activation of AMPK in pancreatic cancer cells[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2020, 1866(5): 165657.

(收稿日期: 2022-08-09 修回日期: 2022-12-21)