

• 论 著 •

触珠蛋白基因多态性与老年血管性痴呆患者病情严重程度及疾病易感性关系研究^{*}

陈 晶, 史文俊, 安黎云, 郑运周, 徐冬梅, 王缚鲲

中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院检验科, 河北石家庄 050082

摘要:目的 探讨触珠蛋白基因多态性与老年血管性痴呆患者病情严重程度及疾病易感性关系。方法 选取 2018 年 2 月至 2023 年 2 月该院收治的 80 例老年血管性痴呆患者作为血管性痴呆组, 另选同期该院收治的 80 例非血管性痴呆脑卒中人群作为对照组。采用聚合酶链反应-序列特异性引物法测定两组触珠蛋白基因位点基因型及等位基因分布频率, 并分析其与血管性痴呆患者病情严重程度及疾病易感性关系。结果 血管性痴呆组高脂血症史、糖尿病史占比和总胆固醇、甘油三酯水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 各基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P > 0.05$), 血管性痴呆组触珠蛋白 2-2 基因型频率、触珠蛋白 2 等位基因频率高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 不同触珠蛋白基因型血管性痴呆患者简易精神状态量表评分、缺血指数量表评分比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 携带触珠蛋白 2-2 基因型、携带触珠蛋白 2 等位基因是影响血管性痴呆发生的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 触珠蛋白 2-2 基因型、触珠蛋白 2 等位基因分布频率与卒中后血管性痴呆发生有关, 且触珠蛋白 2-2 基因型、触珠蛋白 2 等位基因分布频率较高者病情更为严重, 可为血管性痴呆的早期识别及病情评估提供参考。

关键词: 触珠蛋白; 基因多态性; 血管性痴呆

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.03.013

中图法分类号: R749.13

文章编号: 1673-4130(2024)03-0325-05

文献标志码: A

Relationship between haptoglobin gene polymorphism and disease severity and susceptibility in senile vascular dementia patients^{*}

CHEN Jing, SHI Wenjun, AN Liyun, ZHENG Yunzhou, XU Dongmei, WANG Fukun

Department of Clinical Laboratory, the 980th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Shijiazhuang, Hebei 050082, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between haptoglobin gene polymorphism and disease severity and susceptibility in senile vascular dementia patients. **Methods** A total of 80 patients with senile vascular dementia admitted to the hospital from February 2018 to February 2023 were selected as the vascular dementia group, and 80 stroke patients with non-vascular dementia admitted to the hospital during the same period were selected as the control group. The genotype distribution and allele frequency of haptoglobin gene were measured using polymerase chain reaction with sequence-specific primers, and their relationship with the severity and susceptibility of vascular dementia patients was analyzed. **Results** The proportion of history of hyperlipidemia and diabetes mellitus and the levels of total cholesterol and triglyceride in vascular dementia group were higher than those in control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The distribution of genotypes was in Hardy-Weinberg equilibrium ($P > 0.05$). The frequency of haptoglobin 2-2 genotype and haptoglobin 2 allele in vascular dementia group were higher than those in control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were significant differences in the scores of mini-mental state examination and hachinski ischaemic score among patients with vascular dementia with different haptoglobin genotypes ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the carrier of haptoglobin 2-2 genotype and the carrier of haptoglobin 2 allele were independent risk factors for vascular dementia ($P < 0.05$). **Conclusion** Haptoglobin 2-2 genotype and haptoglobin 2 allele distribution frequency are associ-

^{*} 基金项目: 河北省卫建委医学科学研究课题(20231314)。

作者简介: 陈晶, 女, 副主任技师, 主要从事临床检验诊断学研究。

ated with the occurrence of vascular dementia after stroke, and those with high frequency of haptoglobin 2-2 genotype and haptoglobin 2 allele distribution suffer a severe disease, which can provide reference for early identification and assessment of vascular dementia.

Key words: haptoglobin; genetic polymorphism; vascular dementia

血管性痴呆是一种主要因缺血性或出血性卒中引发的大脑低灌注,对神经元细胞产生损伤,最终造成的认知障碍综合征^[1]。血管性痴呆患者常出现记忆、注意力、语言等多项功能不全,严重影响其生存质量。卒中后发生血管性痴呆的机制较复杂,可能与遗传、基础疾病等多种因素有关,及早诊断和干预对改善患者预后具有重要意义^[2]。触珠蛋白又称结合珠蛋白,是一种广泛存在于哺乳动物体液中的急性实相蛋白,参与机体抗氧化、抗炎症、免疫调节、促血管生成等多项生理过程^[3]。还有研究显示,触珠蛋白基因多态性与阿尔兹海默症(AD)、脑卒中等神经系统疾病的发生有关,还有报道显示其与糖尿病认知损伤有关,推测触珠蛋白基因突变可能影响患者神经功能^[4]。基于此,本研究通过检测本院收治的 80 例血管性痴呆患者触珠蛋白基因多态性分布频率,了解触珠蛋白基因在血管性痴呆发病及进展中的作用,旨在为临床防治提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2023 年 2 月本院收治的 80 例老年血管性痴呆患者作为血管性痴呆组,另选同期本院收治的 80 例非血管性痴呆脑卒中人群作为对照组。血管性痴呆组男 49 例,女 31 例,年龄 38~84 岁,平均(68.72±5.15)岁;对照组男 52 例,女 28 例,年龄 37~87 岁,平均(67.35±5.28)岁,两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)两组均符合文献[5]中的卒中诊断标准,血管性痴呆组符合美国国立神经系统疾病和卒中研究所与瑞士研究科学国际协会关于血管性痴呆的诊断标准^[6],血管性痴呆组简易精神状态量表(MMSE)^[7]评分 ≤ 24 分,缺血指数量表(HIS)^[8]评分 ≥ 7 分;(2)两组卒中时间均 ≥ 3 个月;(3)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)既往存在认知功能障碍、精神疾病史;(2)心源性脑栓塞和其他痴呆类型疾病;(3)合并严重心肺肾功能异常、恶性肿瘤、全身严重感染。本研究获得医院伦理委员会批准,患者或家属签署知情同意书。

1.2 临床资料收集与血液标本检测 采用调查问卷方式收集患者性别、年龄、体重指数(BMI)、饮酒史、吸烟史、受教育年限、独居、既往疾病史(高血压史、高脂血症史、糖尿病史、冠心病史、糖尿病史、贫血史、心梗史、心律失常史),采集患者空腹静脉血,采用全自

动生化仪检测患者血尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平。

1.3 聚合酶链反应-序列特异性引物(PCR-SSP)法测定其触珠蛋白基因位点基因型及等位基因分布频率 采用 DNA 提取试剂盒提取两组纳入对象血液中基因组 DNA,然后采用 PCR-SSP 法测定其触珠蛋白基因分型:在反应体系包括 100 ng DNA、0.5 μ L 10 μ mol/L 上下游引物、10 μ L 2 $\times$ Rapid Tap Master Mix,随后加入 ddH₂O 将反应体系补充到 20 μ L。引物 A 序列 5'-GAGGGGAGCTTGCCCTTCCATTG-3',1 757 bp;引物 B 序列 5'-GAGATTTTGTGAGC-CCTGGCTGGT-3',3 481 bp;引物 C 序列 5'-CCT-GCCTCGTATTAAGTGCACCAT-3',349 bp;引物 D 序列 5'-CCGAGTGCTCCACATAGCCATGT-3',349 bp,其中引物 A、B 为触珠蛋白 1 等位基因序列,引物 C、D 为触珠蛋白 2 等位基因序列。反应条件:预变性 95 $^{\circ}$ C 2 min,变性 95 $^{\circ}$ C 1 min,退火 65 $^{\circ}$ C 2 min(A/B 引物)或 65 $^{\circ}$ C 1 min(C/D 引物),72 $^{\circ}$ C 2 min,共 33 个循环,延伸 72 $^{\circ}$ C 7 min,获得产物在琼脂糖凝胶电泳中成像,并记录其表达量。

1.4 血管性痴呆患者病情严重程度评价 采用 MMSE 评分评价血管性痴呆患者的认知功能,该量表包括定向力、瞬时记忆力、注意力与计算力、回忆、语言共 5 个维度,总分 30 分,得分越低患者认知障碍越严重,其中 MMSE 评分: <10 分为重度痴呆,10~20 分为中度痴呆,21~26 分为轻度痴呆, ≥ 27 分为正常。采用 HIS 评分评价患者病情,HIS 评分包括急性疾病、阶梯恶化、病程、抑郁心理等共 13 项,总分 18 分,分数越高提示脑缺血越严重。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件包进行数据分析,符合正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用四格表法 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响患者发生血管性痴呆的独立因素。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血管性痴呆组和对照组临床资料比较 两组性别、年龄、BMI、饮酒史、独居、高血压史、冠心病史、贫血史、心梗史、心律失常史占比及 UA 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),而血管性痴呆组高脂血症史、糖尿病史占比和 TC、TG 水平高于对照组,差异有

统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组触珠蛋白等位基因及基因型频率比较 采用 PCR-SSP 法测定了两组触珠蛋白基因型,各基因型分布符合 Hardy-Weinberg 平衡定律($P>0.05$),血管性痴呆组触珠蛋白 2-2 基因型频率、触珠蛋白 2 等位基因频率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),未检测到触珠蛋白等位基因缺失型。见表 2、图 1。

2.3 不同触珠蛋白基因型血管性痴呆患者 MMSE 评分和 HIS 评分比较 不同触珠蛋白基因型血管性痴呆患者 MMSE 评分和 HIS 评分比较差异有统计学意义($P<0.05$),其中触珠蛋白 2-2 基因型患者 MMSE 评分低于触珠蛋白 2-1 基因型和触珠蛋白 1-1 基因型患者,触珠蛋白 2-2 基因型患者 HIS 评分高于触珠蛋白 2-1 基因型和触珠蛋白 1-1 基因型患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 影响血管性痴呆发生的多因素 Logistic 回归分析 多因素 Logistic 回归分析显示,携带触珠蛋白 2-2 基因型、携带触珠蛋白 2 等位基因是影响血管性痴

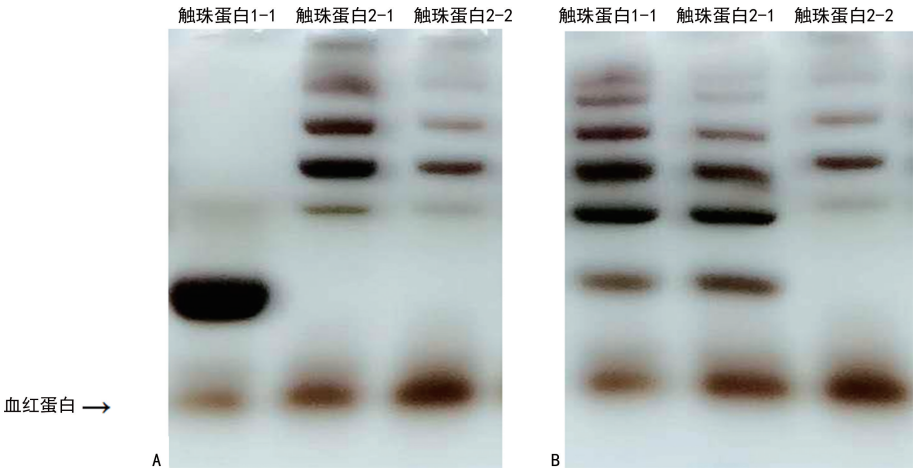
呆发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 1 血管性痴呆组和对照组临床资料比较
[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

因素	血管性痴呆组 ($n=80$)	对照组 ($n=80$)	t/χ^2	P
性别(男/女)	49/31	52/28	0.242	0.623
年龄(岁)	68.72±5.15	67.35±5.28	1.661	0.099
BMI(kg/m ²)	24.31±2.16	23.74±2.43	1.568	0.119
饮酒史	40(50.00)	35(43.75)	0.628	0.428
吸烟史	17(21.25)	14(17.50)	0.360	0.549
受教育年限(年)	8.77±2.48	9.15±2.37	0.991	0.323
独居	7(8.75)	6(7.50)	0.084	0.772
高血压史	31(38.75)	34(42.50)	0.233	0.629
高脂血症史	71(88.75)	52(65.00)	12.692	<0.001
冠心病史	15(18.75)	7(8.75)	3.373	0.066
糖尿病史	51(63.75)	24(30.00)	18.297	<0.001
贫血史	20(25.00)	16(20.00)	0.574	0.449
心梗史	19(23.75)	11(13.75)	2.626	0.105
心律失常史	26(32.50)	17(21.25)	2.576	0.109
UA(μ mol/L)	321.46±29.78	319.25±31.24	0.458	0.648
TC(mmol/L)	6.61±1.53	4.81±1.25	8.149	<0.001
TG(mmol/L)	3.04±0.75	2.81±0.61	2.128	0.035

表 2 两组触珠蛋白等位基因及基因型频率比较[$n(\%)$]

组别	基因型				等位基因		
	n	触珠蛋白 1-1	触珠蛋白 2-1	触珠蛋白 2-2	n	触珠蛋白 1	触珠蛋白 2
对照组	80	6(7.5)	23(28.75)	51(63.75)	160	35(21.88)	125(78.13)
血管性痴呆组	80	2(2.50)	14(17.50)	64(80.00)	160	18(11.25)	142(88.75)
χ^2		2.105	2.848	5.439		6.535	
P		0.147	0.092	0.020		0.011	



注:A 表示对照组,B 表示血管性痴呆组。

图 1 两组触珠蛋白基因型电泳图

表 3 不同触珠蛋白基因型血管性痴呆患者 MMSE 评分和 HIS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

基因型	n	MMSE 评分	HIS 评分
触珠蛋白 1-1	2	13.09±2.14	13.24±2.18
触珠蛋白 2-1	14	13.12±2.06	13.36±2.09

续表 3 不同触珠蛋白基因型血管性痴呆患者 MMSE 评分和 HIS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

基因型	n	MMSE 评分	HIS 评分
触珠蛋白 2-2	64	8.41±1.53	13.94±2.27
F		15.064	4.165
P		<0.001	0.019

表 4 影响血管性痴呆发生的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
基因型						
触珠蛋白 2-1	0.302	0.157	3.713	0.054	1.352	0.928~1.714
触珠蛋白 2-2	0.619	0.187	10.910	0.001	1.857	1.395~2.908
等位基因						
触珠蛋白 2	0.546	0.186	8.645	0.003	1.727	1.294~2.681

注:基因型赋值为触珠蛋白 1-1=0、触珠蛋白 2-1=1、触珠蛋白 2-2=2;等位基因赋值为触珠蛋白 1=0、触珠蛋白 2=1。

3 讨 论

触珠蛋白基因位于人体 16 号染色体上、包含触珠蛋白 1、触珠蛋白 2 两个等位基因,可组成触珠蛋白 1-1、触珠蛋白 2-2、触珠蛋白 2-1 这 3 种基因型,其中触珠蛋白 1-1、触珠蛋白 2-2 分别是相对分子质量为 100×10^3 的二聚体和 $(200\sim 400)\times 10^3$ 的多聚体^[9-10]。触珠蛋白基因型分布存在一定的区域性和种族差异,本研究发现,对照组患者触珠蛋白 1-1、触珠蛋白 2-1、触珠蛋白 2-2 基因型频率分别为 7.5%、28.75%、63.75%,与相关研究中触珠蛋白基因型频率均不同,可能与不同地区及本研究纳入均为脑卒中患者有关^[11-12]。

触珠蛋白作为一种急性蛋白,具有抗炎症反应及抗氧化作用,而二者一直被认为是认知损伤的发病机制之一^[13]。有学者纳入了 121 例 AD 患者,发现其血清触珠蛋白水平明显高于健康人群,且与 AD 患者认知损伤程度呈正相关,提示触珠蛋白表达异常与认知损伤有关^[14]。还有研究认为,人体体液中触珠蛋白水平受到患者性别、年龄、病程等多种因素影响,单纯检测其在血清或者脑脊液中表达对疾病评估存在一定误差^[15]。本研究结果发现,血管性痴呆组触珠蛋白 2-2 基因型频率、触珠蛋白 2 等位基因频率高于对照组,提示触珠蛋白基因变化可能参与了脑卒中后血管性痴呆的发生。缺血性脑卒中后脑组织炎症因子可大量释放、氧化应激水平明显升高,破坏血脑屏障和诱发脑水肿,加重神经功能损伤^[16];相关研究发现,当机体发生血管内溶血时,触珠蛋白能与血液中大量游离血红蛋白结合形成复合物,并与巨噬细胞表面 CD163 结合后内吞进入细胞内分解,减轻血红蛋白释放在血液中的毒性反应,从而起到抗氧化及脑组织保护作用^[17]。而有研究显示,不同基因型触珠蛋白对机体保护作用明显不同,其中触珠蛋白 2-2 基因型对脑组织抗氧化保护作用最弱^[18],推测可能是血管性痴呆组触珠蛋白 2-2 基因型频率、触珠蛋白 2 等位基因频率更高的原因。本次研究还发现,触珠蛋白 2-2 基因型患者 MMSE 评分低于触珠蛋白 2-1 基因型和触珠蛋白 1-1 基因型患者,而 HIS 评分高于触珠蛋白 2-1 基因型和触珠蛋白 1-1 基因型患者,说明触珠蛋白 2-2 基

因型患者认知功能更差、脑组织缺血程度更严重,提示携带触珠蛋白 2-2 基因更高患者可能存在更长的卒中病程及更严重的脑组织损伤,对病情评估具有一定指导意义^[19]。本研究结果还发现,血管性痴呆组高脂血症史、糖尿病史占比及 TC、TG 水平高于对照组,而进行多因素 Logistic 回归分析显示,携带触珠蛋白 2-2 基因型、携带触珠蛋白 2 等位基因是影响血管性痴呆发生的独立危险因素($P<0.05$),提示携带触珠蛋白 2-2 基因型、携带触珠蛋白 2 等位基因是影响卒中患者发生血管性痴呆的独立因素。有研究报道 51 例 AD 患者及 43 例血管性痴呆患者脑脊液中触珠蛋白表达情况,发现其触珠蛋白 2-2 表达的 $\alpha 2$ 链水平明显升高,提示拥有触珠蛋白 2 基因患者认知功能更容易发生损伤^[20]。

综上所述,触珠蛋白 2-2 基因型、触珠蛋白 2 等位基因分布频率与卒中后血管性痴呆发生有关,且触珠蛋白 2-2 基因型、触珠蛋白 2 等位基因分布频率较高者病情更为严重,可为血管性痴呆的早期识别及病情评估提供参考。但本研究尚有不足之处,一是为小样本、单中心研究,二是对触珠蛋白基因影响血管性痴呆发生的内在机制并不完全清楚,需进一步深入研究,找到触珠蛋白基因多态性与血管性痴呆发生的内在联系,为血管性痴呆早期识别及基因调控治疗提供可靠参考。

参考文献

[1] 周绅,喻志源,骆翔. 血管性痴呆的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建,2020,15(12):729-731.

[2] 汪国余,施一鸣,王增献,等. 头颅核磁共振用于诊断缺血性脑卒中后血管性痴呆的临床观察[J]. 中华全科医学,2021,19(6):998-1000.

[3] 聂军红,苑丽双,杨丽,等. 小儿肺炎患者超敏 C 反应蛋白、 $\alpha 1$ 酸性糖蛋白、触珠蛋白水平变化及意义[J]. 中国医药导报,2020,17(1):106-109.

[4] 宋玉祥,赵维星,曹江北,等. 结合珠蛋白及其基因多态性与认知障碍关系的研究进展[J]. 临床麻醉学杂志,2020,36(10):1031-1033.

[5] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 缺血性卒中基层诊疗指南(实践版·2021)[J]. 中华全科医师杂志,2021,20(9):947-958.

[6] POHJASVAARA T, MÄNTYLÄ R, YLIKOSKI R, et al. Comparison of different clinical criteria(DSM-Ⅲ, AD-DTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia; national institute of neurological disorders and stroke-association Internationale pour la recherche et l'enseignement en neurosciences[J]. Stroke, 2000,31(12):2952-2957.

[7] KHAW J, SUBRAMANIAM P, ABD AZIZ N A, et al. Current update on the clinical utility of MMSE and MoCA for stroke patients in asia;a systematic review[J]. Int

- J Environ Res Public Health, 2021, 18(17):8962.
- [8] KHATRI P, KLEINDORFER D O, DEVLIN T, et al. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the prisms randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 320(2):156-166.
- [9] EDWARDS O, BURRIS A, LUA J, et al. Influence of haptoglobin polymorphism on stroke in sickle cell disease patients[J]. Genes(Basel), 2022, 13(1):144-147.
- [10] KAISER M, THURNER E M, MANGGE H, et al. Haptoglobin polymorphism and prostate cancer mortality[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):131-135.
- [11] 董哲毅. 触珠蛋白与糖尿病肾病的关系研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(1):84-88.
- [12] SOMER S, LEVY A P. The role of haptoglobin polymorphism in cardiovascular disease in the setting of diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2020, 22(1):287-293.
- [13] COSTA L B X, MARTINS G L, DUARTE R C F, et al. Evaluation of serum haptoglobin levels and Hp1-Hp2 polymorphism in the haptoglobin gene in patients with atrial fibrillation[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(8):7359-7365.
- [14] 宋敏, 郭锐. 血清触珠蛋白、血管性血友病因子水平与脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的相关性研究[J]. 皖南医学院学报, 2022, 41(2):131-134.
- [15] MADKOUR M I, HASSAN R E, SHERIF N M, et al. Haptoglobin polymorphism modulates cardiometabolic impacts of four consecutive weeks, dawn to sunset Ramadan intermittent fasting among subjects with overweight/obesity[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 190(7):110-124.
- [16] SOEJIMA M, KODA Y. Haptoglobin polymorphisms in Latin American populations[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):137-141.
- [17] 廖涛, 刘超. 触珠蛋白与急性脑梗死患者病情程度及预后相关性分析[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(10):1292-1295.
- [18] WAN B N, ZHOU S G, WANG M, et al. Progress on haptoglobin and metabolic diseases[J]. World J Diabetes, 2021, 12(3):206-214.
- [19] CHANG X, DORAJOO R, HAN Y, et al. Interaction between a haptoglobin genetic variant and coronary artery disease(CAD) risk factors on CAD severity in Singaporean Chinese population[J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(10):1450-1458.
- [20] 张俊湖, 张国荣, 胡铭, 等. 不同病情急性缺血性脑卒中患者血清过氧化还原蛋白 1、钙调蛋白、触珠蛋白水平与预后的关系分析[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(24):4789-4792.

(收稿日期:2023-06-26 修回日期:2023-11-29)

(上接第 324 页)

- [9] 黄景明, 徐朝阳, 史煜波, 等. 2 型糖尿病肾病患者正五聚蛋白 3 和超敏 C 反应蛋白及 γ -谷氨酰转移酶的检测及其临床意义[J]. 中国全科医学, 2012, 15(33):3845-3847.
- [10] LI B, TIAN X, GUO S, et al. Pentraxin-3 and adiponin as inflammatory markers of early renal damage in type 2 diabetes patients[J]. Int Urol Nephrol, 2020, 52(11):2145-2152.
- [11] 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.
- [12] 中华医学会内分泌学分会. 中国 2 型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(11):662-666.
- [13] TONG Y, XU S, HUANG L, et al. Obesity and insulin resistance: pathophysiology and treatment[J]. Drug Discov Today, 2022, 27(3):822-830.
- [14] GONZALEZ-FRANQUESA A, GAMA-PEREZ P, KULLIS M, et al. Remission of obesity and insulin resistance is not sufficient to restore mitochondrial homeostasis in visceral adipose tissue[J]. Redox Biol, 2022, 10(54):102353.
- [15] 刘翔哈, 李国生, 李欣宇, 等. 小檗碱抑制 TGF- β 1 通路诱导内脏白色脂肪组织棕色化改善 2 型糖尿病地鼠脂诱发性胰岛素抵抗的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(7):694-699.
- [16] AL-KURAISHY H M, AL-GAREEB A I, ALEXIOU A, et al. Metformin and growth differentiation factor 15 (GDF15) in type 2 diabetes mellitus: a hidden treasure[J]. J Diabetes, 2022, 14(12):806-814.
- [17] WANG D, DAY E A, TOWNSEND L K, et al. GDF15: emerging biology and therapeutic applications for obesity and cardiometabolic disease[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(10):592-607.
- [18] WISCHHUSEN J, MELERO I, FRIDMAN W H. Growth/differentiation factor-15(GDF-15): from biomarker to novel targetable immune checkpoint[J]. Front Immunol, 2020, 11(5):951.
- [19] FISCHER T F, BECK-SICKINGER A G. Chemerin-exploring a versatile adipokine[J]. Biol Chem, 2022, 403(7):625-642.
- [20] YUN H, DUMBELL R, HANNA K, et al. The chemerin-CMKLR1 axis is functionally important for central regulation of energy homeostasis[J]. Front Physiol, 2022, 13(5):897105.
- [21] LÉNIZ A, GONZÁLEZ M, BESNÉ I, et al. Role of chemerin in the control of glucose homeostasis[J]. Mol Cell Endocrinol, 2022, 49(541):111504.
- [22] 杨莹, 蔡绍哲, 王秋菊, 等. 系统性红斑狼疮患者血浆正五聚蛋白-3 和成纤维细胞生长因子 2 的表达与疾病活动相关性研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2021, 25(3):176-180.

(收稿日期:2023-06-02 修回日期:2023-11-29)