

• 论 著 •

血清血管生成素 1 与血管生成素 2 比值对 2 型糖尿病微血管病变的诊断价值*

向卫玲¹, 李 兴^{2△}, 郑淑君³, 张 娟³, 甄 璐³

(1. 山西医科大学, 山西太原 030001; 2 山西医科大学附属第二医院内分泌科, 山西太原 030001;

3 太原钢铁(集团)有限公司总医院内分泌科, 山西太原 030001)

摘要:目的 探讨血清血管生成素 1(Ang-1)与血管生成素 2(Ang-2)比值对 2 型糖尿病(T2DM)微血管病变的诊断价值。**方法** 选取 2018 年 1—12 月期间在山西医科大学附属第二医院(下称本院)接受治疗的 T2DM 患者 98 例,根据是否合并微血管病变将 98 例患者分为微血管病变组(42 例)和单纯 T2DM 组(56 例),另选取同期在本院体检的健康人群 50 例作为对照组。检测各组研究对象的空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、Ang-1、Ang-2、Ang-1/Ang-2。**结果** 微血管病变组的体质量指数、FPG、HbA1c、HOMA-IR、Ang-2 均高于单纯 T2DM 组和对照组,Ang-1/Ang-2 低于单纯 T2DM 组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),微血管病变组的病程长于单纯 T2DM 组,FINS 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),单纯 T2DM 组的体质量指数、FPG、FINS、HbA1c、HOMA-IR、Ang-2 均高于对照组,Ang-1/Ang-2 低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),Ang-2 与病程、HbA1c 呈正相关(r 分别为 0.421、0.391, $P < 0.05$),Ang-1/Ang-2 与病程、HbA1c 呈负相关(r 分别为 -0.548、-0.423, $P < 0.05$),Ang-1、Ang-2、Ang-1/Ang-2 曲线下的面积分别为 0.625、0.737、0.902,约登指数分别为 0.134、0.549、0.744。**结论** 血清 Ang-2 在 T2DM 微血管病变患者中呈高表达,而 Ang-1/Ang-2 则明显降低,且 Ang-1/Ang-2 对 T2DM 患者微血管病变有较高的诊断价值。

关键词:血管生成素 1; 血管生成素 2; 2 型糖尿病; 微血管病变; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.01.008

中图法分类号:R587.2;R543

文章编号:1673-4130(2020)01-0029-05

文献标识码:A

Diagnostic value of serum angiotensin 1 and angiotensin 2 ratio in microangiopathy of type 2 diabetes*

JU Weiling¹, LI Xing^{2△}, ZHENG Shujun³, ZHANG Juan³, ZHEN Lu³

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Department of Endocrinology,

the Second Affiliated Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China;

3. Department of Endocrinology, General Hospital of Taiyuan Iron and steel (Group) Co.,

Ltd, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum angiotensin 1 (Ang-1) and angiotensin 2 (Ang-2) ratio for type 2 diabetes mellitus (T2DM) microangiopathy. **Methods** 98 patients with T2DM who were treated in the Second Affiliated Hospital of Shanxi Medical University from January 2018 to December 2018 were enrolled in the study. According to whether or not microvascular disease was included, 98 patients were divided into microvascular disease group (42 cases) and T2DM group (56 cases). 50 healthy people in the same period in the hospital were selected as the control group. Fasting blood glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), Ang-1, Ang-2, Ang-1/Ang-2 were measured in each group. **Results** The body mass index, FPG, HbA1c, HOMA-IR and Ang-2 in the microangiopathy group were higher than those in the T2DM group and the control group. The Ang-1/Ang-2 was lower than the T2DM group and the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The course of the microangiopathy group was longer than that of the T2DM group, and the FINS was higher than that in the control group and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The body

* 基金项目:山西省国际科技合作项目计划(2015081031);山西省应用基础研究项目计划(201801D121214)。

作者简介:向卫玲,女,主治医师,主要从事糖尿病心血管并发症方面的研究。△ 通信作者,E-mail:13503504180@163.com。

本文引用格式:向卫玲,李兴,郑淑君,等.血清血管生成素 1 与血管生成素 2 比值对 2 型糖尿病微血管病变的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2020,41(1):29-32.

mass index, FPG, FINS, HbA1c, HOMA-IR and Ang-2 in the T2DM group were higher than those in the control group, and Ang-1/Ang-2 was lower than the control group and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Ang-2 was positively correlated with disease course and HbA1c ($r = 0.421, 0.391, P < 0.05$), while Ang-1/Ang-2 was negatively correlated with disease course and HbA1c ($r = -0.548, -0.423, P < 0.05$). The areas under Ang-1, Ang-2 and Ang-1/Ang-2 curves were 0.625, 0.737 and 0.902, respectively, and the Yoden indexes were 0.134, 0.549 and 0.744, respectively. **Conclusion** Serum Ang-2 is highly expressed in patients with T2DM microangiopathy, while Ang-1/Ang-2 is significantly decreased, and Ang-1/Ang-2 has a high diagnostic value for microangiopathy in T2DM patients.

Key words: angiopoietin 1; angiopoietin 2; type 2 diabetes; microangiopathy; diagnostic value

糖尿病是临床常见的内分泌疾病,我国成年人糖尿病的总患病率达到 11.6% (95% CI: 11.3% ~ 11.8%),且近年来还呈上升的趋势^[1]。2 型糖尿病 (T2DM) 是糖尿病的主要类型,占糖尿病的 90.0% 以上^[2]。微血管病变是 T2DM 患者常见的并发症,其主要病理变化为微循环障碍、微血管基底膜增厚、微血管屏障功能破坏及进行性闭塞,最常见的 T2DM 微血管病变并发症为糖尿病肾病 (DN) 和糖尿病视网膜病变 (DR)^[3]。血管生成素 (Ang) 可特异性作用于血管内皮细胞,调控新生血管的形成,Ang-1、Ang-2 是 Ang 家族的主要成员,其中 Ang-1 对维持血管结构的成熟和功能完整性有重要的作用,若缺乏 Ang-1 可导致新生血管功能不全,而 Ang-2 具有启动血管重塑、促进血管出芽、增加血管的通透性的作用^[4-5]。LI 等^[6]的研究显示,血清中 Ang-2 的表达水平过高是 T2DM 患者微血管病变的独立危险因素。然而随着近年来对 Ang 家族研究的不断深入,人们发现 Ang-1 与 Ang-2 的比值 (Ang-1/Ang-2) 与血管生成及稳定密切相关。本研究旨在探讨血清 Ang-1/Ang-2 对 T2DM 患者微血管病变的诊断价值,现将研究结果整理如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究通过了山西医科大学附属第二医院 (下称本院) 伦理委员会的批准。选取本院在 2018 年 1—12 月期间收治的 T2DM 患者 98 例,纳入标准:(1) 均符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)》中的相关诊断标准^[7];(2) 均未出现大血管病变;(3) 患者及其家属对本次研究知情同意。排除标准:(1) 1 型糖尿病、妊娠糖尿病患者;(2) 合并有恶性肿瘤、严重心脑血管疾病、严重创伤、严重感染者;(3) 近期有大型外科手术史者;(4) 近期有服用血管紧张素转换酶抑制剂类药物者;(5) 存在原发性肾脏疾病或眼部疾病者。根据是否合并微血管病变将 98 例患者分为微血管病变组 (42 例) 和单纯 T2DM 组 (56 例),本研究中以合并有 DN 和 (或) DR 认定为存在微血管病变。另选取同期在本院体检的健康人群 50 例作为对照组。

1.2 检测方法 抽取所有研究对象的清晨空腹静脉血 6 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 提取上层血清, 采

用全自动生化分析仪 (日立 7600) 检测空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c), 采用化学发光法测量空腹胰岛素 (FINS) 水平, 根据稳态模型法计算胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR), $HOMA-IR = FPG \times FINS / 22.5$ 。采用酶联免疫吸附法检测血清中 Ang-1、Ang-2 的水平, 并计算 Ang-1/Ang-2, 相关试剂盒购于美国 R&D 公司, 严格遵循试剂盒操作指南进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计分析, 以百分率 (%) 的形式表示计数资料, 进行 χ^2 检验, 计量资料经检验均符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 多重比较采用 LSD-*t* 检验, 两组间的比较采用 *t* 检验, 采用 Pearson 法分析血清 Ang-1、Ang-2、Ang-1/Ang-2 与相关指标的相关性, 采用受试者操作特征 (ROC) 曲线分析 Ang-1、Ang-2、Ang-1/Ang-2 对 T2DM 患者微血管病变的诊断价值; 将 $\alpha = 0.05$ 作为检验标准, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象的临床资料比较 3 组研究对象的性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 微血管病变组的体质指数、FPG、HbA1c、HOMA-IR 均高于单纯 T2DM 组和对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 微血管病变组的病程长于单纯 T2DM 组, FINS 高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 单纯 T2DM 组的体质指数、FPG、FINS、HbA1c、HOMA-IR 均高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组研究对象的血清 Ang-1、Ang-2、Ang-1/Ang-2 水平比较 3 组研究对象的 Ang-1 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 微血管病变组的 Ang-2 均高于单纯 T2DM 组和对照组, Ang-1/Ang-2 低于单纯 T2DM 组和对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 单纯 T2DM 组的 Ang-2 高于对照组, Ang-1/Ang-2 低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 Ang-1、Ang-2、Ang-1/Ang-2 与相关指标的相关性 T2DM 合并微血管病变患者血清 Ang-1 与各指标比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), Ang-2、Ang-1/Ang-2 与 FPG、FINS、HOMA-IR、体质指数比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), Ang-2 与病

程、HbA1c 呈正相关(r 分别为 0.421、0.391, $P < 0.05$), Ang-1/Ang-2 与病程、HbA1c 呈负相关(r 分

别为 -0.548、-0.423, $P < 0.05$), 见表 3。

表 1 3 组研究对象的临床资料比较

指标	对照组($n=50$)	单纯 T2DM 组($n=56$)	微血管病变组($n=42$)	$F/\chi^2/t$	P
男/女(n/n)	27/23	29/27	26/16	1.055	0.590
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	48.35 ± 10.31	50.32 ± 11.51	52.29 ± 11.43	1.492	0.228
体质量指数(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	22.18 ± 1.36	23.62 ± 1.18 ^a	24.74 ± 1.37 ^{ab}	43.053	0.000
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	—	4.68 ± 2.17	6.57 ± 2.73 ^b	3.818	0.000
FPG(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	5.18 ± 0.97	8.31 ± 1.54 ^a	9.26 ± 2.33 ^{ab}	79.178	0.000
FINS(mU/L , $\bar{x} \pm s$)	8.07 ± 1.52	13.89 ± 3.26 ^a	15.02 ± 3.78 ^a	75.897	0.000
HbA1c(% , $\bar{x} \pm s$)	4.39 ± 1.06	8.63 ± 1.57 ^a	9.34 ± 1.58 ^{ab}	172.181	0.000
HOMA-IR($\bar{x} \pm s$)	1.82 ± 0.54	5.12 ± 0.97 ^a	6.18 ± 1.15 ^{ab}	297.579	0.000

注:与对照组比较, ^a $P < 0.05$;与单纯 T2DM 组比较, ^b $P < 0.05$, —表示无数据。

表 2 3 组研究对象的血清 Ang-1、Ang-2、Ang-1/Ang-2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组($n=50$)	单纯 T2DM 组($n=56$)	微血管病变组($n=42$)	F	P
Ang-1	17.61 ± 1.84	18.03 ± 1.92	18.29 ± 1.91	1.596	0.206
Ang-2	1.21 ± 0.42	1.97 ± 0.53 ^a	2.46 ± 0.69 ^{ab}	61.363	0.000
Ang-1/Ang-2	14.28 ± 1.36	9.12 ± 1.58 ^a	7.42 ± 1.41 ^{ab}	287.054	0.000

注:与对照组比较, ^a $P < 0.05$;与单纯 T2DM 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表 3 血清 Ang-1、Ang-2、Ang-1/Ang-2 与相关指标的相关性(r, P)

指标	Ang-1	Ang-2	Ang-1/Ang-2
体质量指数	0.186, 0.637	0.306, 0.097	-0.332, 0.059
病程	0.198, 0.599	0.421, 0.012	-0.548, 0.000
FPG	0.217, 0.458	0.267, 0.152	-0.326, 0.063
FINS	0.202, 0.559	0.287, 0.103	-0.299, 0.097
HbA1c	0.287, 0.136	0.391, 0.024	-0.423, 0.018
HOMA-IR	0.174, 0.678	0.318, 0.086	-0.323, 0.067

2.4 血清 Ang-1、Ang-2、Ang-1/Ang-2 对 T2DM 患者微血管病变的诊断价值 采用 ROC 曲线分析血清 Ang-1、Ang-2、Ang-1/Ang-2 对 T2DM 患者微血管病变的诊断价值, 如图 1 所示。结果显示 Ang-1、Ang-2、Ang-1/Ang-2 曲线下的面积分别为 0.625、0.737、0.902, 约登指数分别为 0.134、0.549、0.744, 可见

Ang-1/Ang-2 对 T2DM 患者微血管病变有较高的诊断价值, 见表 4。

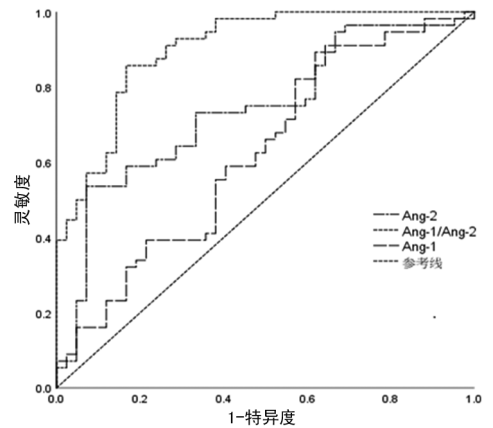


图 1 血清 Ang-1、Ang-2、Ang-1/Ang-2 对 T2DM 患者微血管病变的 ROC 分析

表 4 血清 Ang-1、Ang-2、Ang-1/Ang-2 对 T2DM 患者微血管病变的诊断价值

指标	最佳截断值(ng/mL)	曲线下面积	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
Ang-1	18.20	0.625	0.512~0.738	51.26	62.18	0.134
Ang-2	2.28	0.737	0.637~0.837	73.15	81.73	0.549
Ang-1/Ang-2	8.36	0.902	0.842~0.962	82.42	85.97	0.744

3 讨论

糖尿病是常见的慢性内分泌疾病, 据最新流行病学调查报告, 截至 2015 年全世界糖尿病患者约有

4.15 亿, 且预计在 2040 年全世界糖尿病患者将会增长至 6.42 亿人^[8], 糖尿病在影响患者身心健康的同时还带来了巨大的疾病负担, 如何有效防控糖尿病已

成为世界性的公共卫生难题。随着胰岛素等降糖药物的问世, T2DM 患者的高血糖症状得到了较好的控制, 酮症酸中毒、乳酸酸中毒等 T2DM 急性并发症已较少发生, 但慢性并发症却依然难以控制, 大血管病变、微血管病变、神经病变是 T2DM 患者三大慢性并发症, 也是导致患者预后不良的重要原因^[9-10]。DN 和 DR 是 T2DM 患者微血管病变的常见疾病类型, 其中 DN 是引起终末期肾病的主要原因之一, 而 DR 则是成年人失明的常见疾病^[11-12], 因此有效防治 T2DM 微血管病变具有重要的临床意义。

T2DM 微血管病变的发病机制较为复杂, 至今尚未完全阐明, 但已经确定新生血管的生成是其重要的病理改变^[13]。血管内皮生长因子(VEGF)是一种强力的促新生血管生成的因子, 已有大量研究证实^[14], VEGF 参与了 T2DM 微血管病变的发生、发展, 而近年来有研究表明^[15], Ang 与 VEGF 联合作用, 在调节生理或病理性新生血管形成方面具有互补的特性, 因此 Ang 与 T2DM 微血管病变的关系成为临床研究的热点。Ang-1、Ang-2 是 Ang 家族中研究较多的因子, 其中 Ang-1 由 498 个氨基酸组成, 基因定位于 8q22, 其可通过与内皮细胞膜上的 Tie-2 受体结合来发挥维持血管结构的成熟和功能完整性的作用^[16]。Ang-2 由 496 个氨基酸组成, 基因定位于 8q23, 其与 Ang-1 有 60% 的序列同源性, 可竞争性抑制 Ang-1 与 Tie-2 结合, Ang-2 与 Tie-2 结合后可启动血管重塑、促进血管出芽^[17]。本研究结果显示, 微血管病变组的 Ang-2 均高于单纯 T2DM 组和对照组, Ang-1/Ang-2 低于单纯 T2DM 组和对照组, 且 Ang-2、Ang-1/Ang-2 与病程、HbA1c 有关。CHAN 等^[18]的研究显示, 尿 Ang-2 在 T2DM 患者中的表达高于健康人群, 且可用于评估 T2DM 患者的肾功能受损情况, 李礼等^[19]的研究显示, T2DM 并发微血管病变患者血清中的 Ang-2 水平高于健康人群和无血管病变的 T2DM 患者。以上研究均验证了 Ang-2 可能参与了 T2DM 微血管病变的发生、发展, 然而值得注意的是, Ang-2 并不能单独起到促体内血管形成的作用。Ang-1 在与 Tie-2 受体结合后, 可通过调节磷脂酰肌醇-3, 4, 5-三磷酸/丝-苏氨酸蛋白激酶信号通路来调控血管内皮细胞增殖/凋亡, 促进血管内皮细胞出芽迁移, 并可通过吸引血管平滑肌细胞、壁细胞等来包围内皮细胞, 促进血管壁的完整, 由此可见, Ang-1 在维持血管结构的成熟和功能完整性上起到重要的作用^[20-21]。而 Ang-2 的则发挥启动血管重塑、促进血管出芽的作用, 其主要在初期启动新生血管的形成, 后期需要 Ang-1 去促进新生血管的成熟、稳定^[22], 由此可见, Ang-1 和 Ang-2 都不能独立起到促体内血管形成, 但二者联合则可起到这个作用, 因此 Ang-1/Ang-2 对 T2DM 微血管病变会更有参考价值。本研究结果还显示, Ang-1、Ang-2、Ang-1/Ang-2 曲线下的面积分

别为 0.625、0.737、0.902, 约登指数分别为 0.134、0.549、0.744, 可见 Ang-1/Ang-2 对 T2DM 患者微血管病变有较高的诊断价值, 临床上可通过检测 Ang-1/Ang-2 来评估 T2DM 患者发生微血管病变的可能性, 进而尽早做好相应的防范措施。

4 结 论

血清 Ang-2 在 T2DM 微血管病变患者中呈高表达, 而 Ang-1/Ang-2 则明显降低, 且 Ang-1/Ang-2 对 T2DM 患者微血管病变有较高的诊断价值, Ang-1 和 Ang-2 协同作用促进新生血管形成, 在 T2DM 并发微血管病变中起到重要的作用, 该方向有望成为 T2DM 微血管病防控的新靶点。

参考文献

- [1] 张牡丹, 唐迅, 靳丹瑶, 等. 中国成年人糖尿病患病率 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(6): 852-857.
- [2] XU Y, WANG L, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [3] 王看然, 叶小琦, 王越, 等. 身体成分与 2 型糖尿病患者微血管病变的相关因素分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(4): 263-268.
- [4] KAPPOU D, SIFAKIS S, Androutsopoulos V, et al. Placental mRNA expression of angiopoietins (Ang)-1, Ang-2 and their receptor Tie-2 is altered in pregnancies complicated by preeclampsia[J]. Placenta, 2014, 35(9): 718-723.
- [5] 涂育臻, 黄江山, 陈智阳, 等. 糖尿病视网膜病变患者血清 Ang-1、Ang-2 水平变化及意义[J]. 慢性病学杂志, 2016, 17(4): 422-425.
- [6] LI L, QIAN L, YU Z Q. Serum angiopoietin-2 is associated with angiopathy in type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(4): 568-571.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 30(10): 893-942.
- [8] OGURTSOVA K, DA ROCHA FERNANDES J D, HUANG Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 128: 40-50.
- [9] 马昂, 王丽宏, 车慧, 等. 血清胱抑素 C 与 2 型糖尿病及并发症研究进展[J]. 中国综合临床, 2016, 32(4): 302-303.
- [10] 杨立勇. 关注糖尿病微血管并发症研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 8(8): 449-451.
- [11] BOSE M, ALMAS S, PRABHAKAR S. Wnt signaling and podocyte dysfunction in diabetic nephropathy[J]. J Invest Med, 2017, 65(8): 1093-1101.
- [12] HORTON M B, SILVA P S, CAVALLERANO J D, et al. Clinical components of telemedicine programs for diabetic retinopathy[J]. Curr Diab Rep, 2016, 16(12): 129.
- [13] 张凤俊, 易敬林, 李晶明, 等. 糖尿病视网膜病变发病机制研究进展[J]. 眼科新进展, 2016, 36(6): 584-587.
- [14] 高静, 刘晓, 王敏哲, 等. VEGF、SDF-1 在(下转第 36 页)

参考文献

- [1] WU D, LI L, ZHANG M, et al. Two inflammatory phenotypes of nasal polyps and comorbid asthma[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2017, 118(3): 318-325.
- [2] 段留路, 董航明, 蔡绍曦. 哮喘急性发作气道炎症表型变化研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(12): 1923-1925, 1928.
- [3] BECKER A B, ABRAMS E M. Asthma guidelines: the Global Initiative for Asthma in relation to national guidelines[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2017, 17(2): 99-103.
- [4] GELFAND E W. Importance of the leukotriene B4-BLT1 and LTB4-BLT2 pathways in asthma[J]. *Semin Immunol*, 2017, 33(10): 44-51.
- [5] MAES T, COBOS F A, SCHLEICH F, et al. Asthma inflammatory phenotypes show differential microRNA expression in sputum[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137(5): 1433-1446.
- [6] TAYLOR S L, LEONG L E X, CHOO J M, et al. Inflammatory phenotypes in patients with severe asthma are associated with distinct airway microbiology[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(1): 94-103.
- [7] PANG Z, WANG G, GIBSON P, et al. Airway microbiome in different inflammatory phenotypes of asthma: a cross-sectional study in northeast China[J]. *Int J Med Sci*, 2019, 16(3): 477-485.
- [8] ZISSLER U M, ESSER-VON BIEREN J, JAKWERTH CA, et al. Current and future biomarkers in allergic asthma[J]. *Allergy*, 2016, 71(4): 475-494.
- [9] DORAN E, CAI F, HOLWEG C T J, et al. Interleukin-13 in asthma and other eosinophilic disorders[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4(9): 139.
- [10] CAG Y, PACAL Y, GUNDUZ M, et al. The effect of peripheral blood eosinophilia on inflammatory markers in asthmatic patients with lower respiratory tract infections[J]. *J Int Med Res*, 2019, 21(4): 1236-1238.
- [11] MURAYAMA N, MURAYAMA K. Nasal discharge eosinophils in childhood asthma patients as a predictive factor for persistent asthma[J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 12(5): 15-17.
- [12] 齐力, 姜丹. 诱导痰嗜酸粒细胞对支气管哮喘患者调整治疗的指导意义[J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2017, 51(2): 180-182.
- [13] 盖晓燕, 常春, 王娟, 等. 中性粒细胞型哮喘患者的气道炎症与小气道重构分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2018, 50(4): 645-650.
- [14] 杜辛歌, 陈国忠, 王迎难, 等. 诱导痰中炎症指标检测对支气管哮喘病情和疗效评估的价值[J]. *医学综述*, 2016, 22(11): 2181-2184.
- [15] 高阳, 杨帆. 支气管哮喘患者外周血 Th1、Th2 与 Th17 细胞表达水平及临床意义[J]. *解放军医药杂志*, 2017, 29(1): 76-79.
- [16] 黄丹, 王蕾, 王刚. 2016 年美国胸科学会年会重症哮喘最新研究进展[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2017, 16(2): 196-205.
- [17] 胡琦, 廖伟. IDO、Treg/Th17 分化与中性粒细胞性哮喘[J]. *重庆医学*, 2016, 45(34): 4852-4854.
- [18] 杨宏宽, 张艳, 张佳颖, 等. 哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠患者中痰髓过氧化物酶、嗜酸粒细胞阳离子蛋白与临床特征的相关性[J]. *南方医科大学学报*, 2018, 38(10): 1215-1221.
- [19] 王忠敏, 汤卫红, 王惠庭, 等. 孟鲁司特钠对儿童支气管哮喘呼气一氧化氮水平影响[J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(06): 688-690.
- (收稿日期: 2019-06-10 修回日期: 2019-09-18)
- (上接第 32 页)
- 糖尿病视网膜血管病变发生、发展中的作用及机制[J]. *新疆医科大学学报*, 2016, 39(10): 1286-1290.
- [15] 霍亚杰, 温玉洁, 刘陶文. 血管生成素在糖尿病微血管病变中表达及调节作用的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2015, 8(2): 171-174.
- [16] 霍亚杰, 温玉洁, 刘陶文, 等. 血清 Ang/Tie2、VEGF 在糖尿病肾病病情评估中的应用价值[J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(4): 508-511.
- [17] ISIDORI A M, VENNERI M A, FIORE D. Angiopoietin-1 and Angiopoietin-2 in metabolic disorders: therapeutic strategies to restore the highs and lows of angiogenesis in diabetes[J]. *J Endocrinol Invest*, 2016, 39(11): 1235-1246.
- [18] CHEN S, LI H, ZHANG C, et al. Urinary angiopoietin-2 is associated with albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015: 163120.
- [19] 李礼, 钱雷, 陈德训. 血管生成素样蛋白 1 和 2 水平在 2 型糖尿病患者中的表达及与血管病变的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(16): 2183-2184.
- [20] 马建伟, 张蕾, 孟凡荣, 等. 糖尿病肾病患者血清中 Ang-1、Ang-2、Annexin A2 基因表达水平及意义[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2015, 16(12): 1075-1078.
- [21] 李少斌, 魏媛媛, 陈玉琴, 等. 血管生成素 1 对高糖培养内皮细胞血管生成调控因子表达的影响研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(11): 67-72.
- [22] 魏志敏, 马瑞霞, 刘丽秋. 糖尿病肾病病理分型和肾组织内血管紧张素 2 表达的相关性分析[J]. *临床肾脏病杂志*, 2016, 16(8): 466-470.
- (收稿日期: 2019-06-04 修回日期: 2019-09-12)