

• 论 著 •

血清 SAA、S100A12 和 ApoA1 在早发型新生儿败血症诊断和随访中的临床价值*

符发仙, 吉张艳, 邱少丹

海南省东方市人民医院儿科, 海南东方 572600

摘要:目的 探讨血清淀粉样蛋白 A(SAA)、钙结合蛋白 S100A12 及载脂蛋白 A1(ApoA1)在早发型新生儿败血症诊断和随访中的临床价值。方法 前瞻性纳入于 2018 年 3 月至 2021 年 3 月在该院分娩的 229 例早产新生儿为研究对象。其中 113 例新生儿在出生 3 d 内被诊断为早发型败血症(败血症组),另外 116 例患儿则被纳入一般感染组。另外纳入 100 例胎龄相匹配的非感染早产新生儿作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA 法)检测血清 SAA、S100A12 水平,采用免疫透射比浊法检测血清 ApoA1 水平,并观察入院第 0 天(D0)、D1、D3、D7 时败血症组患儿血清 SAA、S100A12、ApoA1 水平的动态变化。结果 与对照组相比,一般感染组和败血症组患儿血清 SAA、S100A12 水平升高,同时血清 ApoA1 水平降低($P<0.05$);败血症组患儿血清 SAA、S100A12 水平高于一般感染组患儿,血清 ApoA1 水平则低于一般感染组患儿($P<0.05$)。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析结果显示,血清 SAA、S100A12 水平对于早发型新生儿败血症诊断和鉴别诊断的曲线下面积(AUC)均大于 0.7,而 ApoA1 的 AUC 均小于 0.7。早发型新生儿败血症患儿血清 SAA、S100A12 水平 D0、D1、D3、D7 逐渐降低,同时血清 ApoA1 水平则逐渐升高。结论 早发型新生儿败血症患儿普遍存在血清 SAA、S100A12 水平升高和 ApoA1 水平降低情况,检测这 3 项指标有望为临床诊断提供一定的帮助。

关键词:血清淀粉样蛋白 A; 钙结合蛋白; 载脂蛋白 A1; 新生儿败血症

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.12.012 **中图法分类号:**R722.13+1

文章编号:1673-4130(2022)12-1462-05 **文献标志码:**A

Clinical value of serum SAA, S100A12 and ApoA1 in the diagnosis and follow-up of early-onset neonatal sepsis*

FU Faxian, JI Zhangyan, KUANG Shaodan

Department of Pediatrics, Dongfang People's Hospital, Dongfang, Hainan 572600, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical value of serum amyloid A (SAA), calcium binding protein S100A12 and apolipoprotein A1 (ApoA1) in the diagnosis and follow-up of early-onset neonatal sepsis. **Methods** A total of 229 preterm neonates delivered in our hospital from March 2018 and March 2021 were selected as subjects. And 113 newborns were diagnosed with early onset sepsis within 3 days of birth (sepsis group), and 116 infants were included in the general infection group. In addition, 100 age-matched non-infected preterm neonates were included as the uninfected case control group. Serum SAA and S100A12 levels were detected by ELISA, and serum ApoA1 level was detected by immunoturbidimetry. The dynamic changes of SAA, S100A12 and ApoA1 of 113 cases with early-onset neonatal sepsis were observed at D0, D1, D3 and D7. **Results** Compared with the uninfected control group, there were higher serum SAA and S100A12 levels and lower serum ApoA1 level in the sepsis group and the general infection group ($P<0.05$), while the sepsis group had higher serum SAA and S100A12 levels and lower serum ApoA1 level than the general infection group ($P<0.05$). The receiver operating characteristic curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of SAA and S100A12 for the diagnosis of neonatal sepsis and differential diagnosis was both more than 0.7, while the AUC of ApoA1 for the diagnosis was less than 0.7. The followed-up at D0, D1, D3 and D7 results showed that the levels of SAA and S100A12 decreased gradually, while the levels of ApoA1 increased gradually. **Conclusion** The children with neonatal sepsis generally have higher levels of serum SAA, S100A12 and lower levels of serum ApoA1, and the detection of these three indexes is expected to provide some help for clinical diagnosis.

* 基金项目: 海南省高等学校科学研究项目(Hnky2017-33)。
作者简介: 符发仙, 女, 主治医师, 主要从事儿科学方面的研究。

Key words: serum amyloid A; calcium binding protein; apolipoprotein A1; neonatal sepsis

败血症在新生儿中发病率和病死率较高,也可能产生严重后果及长期影响,如神经发育不良、哮喘或过敏性疾病风险增加等^[1]。由于血培养耗时较长且准确性较低,且目前还没有理想的实验室生物标志物进行败血症诊断,因此新生儿败血症的早期诊断具有较大的挑战性^[2]。血清淀粉样蛋白(SAA)是一种由肝脏合成的高度保守的蛋白质,已被证实为一种炎症反应急性期产物。在血液循环中,SAA可取代载脂蛋白A1(ApoA1)与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)结合,导致HDL-C分子的半衰期大大降低。此外,宿主对感染的反应与释放内源性损伤相关的分子模式(DAMPs)有关,包括S100蛋白家族成员。其中S100A12主要在粒细胞中表达,经病原体刺激释放可能导致全身炎症和血栓性并发症以及继发性器官衰竭。SAA、S100A12、ApoA1在许多急性和慢性疾病中都有报道,然而其作为早发型新生儿败血症的诊断或随访监测标志物的作用尚不清楚。因此,本研究旨在评价SAA、S100A12和ApoA1水平在早发型新生儿败血症诊断和随访监测中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究是一项前瞻性单中心研究,共纳入2018年3月至2021年3月在本院分娩的229例早产新生儿为研究对象,其中男141例,女88例;胎龄(34.00 ± 1.16)周,出生体质量($2\,714.97 \pm 599.36$)g。纳入标准:具有感染高危因素或疑似细菌感染临床表现,出生后72 h内入院。其中113例新生儿在出生3 d内被诊断为早发型新生儿败血症(败血症组),男67例,女46例;胎龄(34.09 ± 1.13)周,出生体质量($2\,751.55 \pm 520.83$)g。败血症诊断标准参照《新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019年版)》^[3],所有患儿均有败血症临床表现,结合白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEUT%)、血细菌培养等明确诊断。其余116例纳入一般感染组。另外,纳入100例非感染早产新生儿为对照组,其中男68例,女32例;胎龄(34.26 ± 1.09)周,出生体质量($2\,830.00 \pm 499.53$)g。对照组新生儿由出生后因感染因素以外的其他原因入院,包括暂时性呼吸急促、黄疸、慢性缺血性二尖瓣反流、胃食管反流等。排除围生期窒息、先天性畸形、有抗菌药物治疗史或手术史、年龄 >3 d、有高脂血症或低血脂家族史的新生儿。用标准的实验室方法来鉴定培养基上生长的微生物。患儿在取得血液、尿液、脑脊液或其他培养物后,通过静脉注射抗菌药物进行治疗。试验得到受试者监护人完全知情同意,并经本院伦理委员会批准。

1.2 方法 在入院第0天(D0)时,所有新生儿都进行了静脉血及尿液取样分析和培养。常规血液检查包括全血细胞计数[WBC、血小板计数(PLT)、降钙素

原(PCT)、NEUT%]、血气分析、血液化学成分(葡萄糖水平、肾脏和肝脏功能)、凝血试验和血清C反应蛋白(CRP)水平。在入院后D0、D1、D3、D7时,采集败血症患儿的静脉血样,采用分离胶促凝管取全血3 mL,在2 500 r/min分离血液10 min后,30 min内检测血清SAA、S100A12和ApoA1水平。应用酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海通蔚生物公司)测定血清SAA、S100A12的水平。以水平轴为标准品浓度,垂直轴为吸光度值,用相关软件绘制标准曲线,计算待测指标水平,严格按照说明书指示进行操作,试验前所有试剂混合均匀。应用全自动生化仪测定ApoA1的水平,其原理为免疫透射比浊法,所用试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司。

1.3 统计学处理 采用SPSS22.0软件包进行数据分析。正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用LSD-*t*检验。非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析各指标诊断早发型新生儿败血症的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组临床资料的比较 对比3组新生儿临床资料,结果显示,败血症组产前发热比例和胎膜早破比例均高于对照组和一般感染组,且住院时间更长($P < 0.05$);其余指标在3组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 3组新生儿血清SAA、S100A12、Apo-A1水平比较 与对照组相比,一般感染组和败血症组患儿血清SAA、S100A12水平升高,同时血清ApoA1水平降低($P < 0.05$);败血症组患儿血清SAA、S100A12水平高于一般感染组患儿,血清ApoA1水平则低于一般感染组患儿($P < 0.05$)。见表2。

2.3 3组感染指标异常情况比较 与对照组相比,一般感染组和败血症组患儿的WBC、PLT、PCT、NEUT%、CRP指标异常率均升高($P < 0.05$),然而一般感染组和败血症组患儿上述感染指标异常率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

2.4 血清SAA、S100A12及ApoA1水平对早发型新生儿败血症的诊断价值 经ROC曲线分析,血清SAA、S100A12、ApoA1水平对于早发型新生儿败血症诊断和鉴别诊断均有一定的价值,其中SAA和S100A12诊断和鉴别诊断早发型新生儿败血症的曲线下面积(AUC)均大于0.7,说明诊断效能良好;而ApoA1的AUC均小于0.7,提示诊断效能一般。见表4、5。

2.5 早发型新生儿败血症患儿血清SAA、S100A12

及 ApoA1 水平动态变化 随访 D0、D1、D3、D7 各指标的水平变化,结果显示,发生早发型新生儿败血症患儿血清 SAA、S100A12 水平都有不同程度升高,同

时血清 ApoA1 水平则不同程度降低,但随着治疗的进行,血清 SAA、S100A12 水平逐渐降低,同时血清 ApoA1 水平则逐渐升高。见表 6。

表 1 临床资料在 3 组新生儿间的比较

临床指标	对照组(<i>n</i> =100)	一般感染组(<i>n</i> =116)	败血症组(<i>n</i> =113)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
男婴[<i>n</i> (%)]	68(68.00)	74(63.79)	67(59.29)	1.742	0.419
胎龄(周, $\bar{x}\pm s$)	34.26 $\pm$ 1.09	33.87 $\pm$ 1.17	34.09 $\pm$ 1.13	2.643	0.073
剖宫产[<i>n</i> (%)]	57(57.00)	71(61.21)	73(64.60)	1.291	0.525
极低出生体质量[<i>n</i> (%)]	21(21.00)	33(28.45)	36(31.86)	3.255	0.196
产前发热[<i>n</i> (%)]	3(3.00)	5(4.31)	15(13.27)* [#]	10.591	0.005
双胎或多胎[<i>n</i> (%)]	16(16.00)	10(8.62)	21(18.58)	4.985	0.083
胎儿宫内窘迫[<i>n</i> (%)]	14(14.00)	22(18.97)	25(22.12)	2.340	0.310
胎膜早破[<i>n</i> (%)]	17(17.00)	26(22.41)	39(34.51)* [#]	9.299	0.010
侵入性操作[<i>n</i> (%)]	21(21.00)	32(27.59)	36(31.86)	3.196	0.202
住院时间(d, $\bar{x}\pm s$)	11.0 $\pm$ 6.0	12.0 $\pm$ 6.0	17.0 $\pm$ 6.0)* [#]	31.495	<0.001

注:与对照组比较,**P*<0.05;与一般感染组比较,[#]*P*<0.05。

表 2 3 组新生儿入院时血清 SAA、S100A12、ApoA1 水平比较

组别	<i>n</i>	SAA[$\mu\text{g/mL}$, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	S100A12[ng/mL, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	ApoA1($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x}\pm s$)
对照组	100	3.55(3.29,4.18)	63.50(8.00,550.79)	129.85 $\pm$ 25.86
一般感染组	116	6.79(3.79,15.20)*	118.90(26.00,1 110.09)*	112.50 $\pm$ 26.11*
败血症组	113	47.26(29.30,98.35)* [#]	399.90(79.00,1 765.00)* [#]	98.34 $\pm$ 22.48* [#]
<i>Z</i> / <i>F</i>		17.258	12.839	42.698
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,**P*<0.05;与一般感染组比较,[#]*P*<0.05。

表 3 3 组新生儿感染指标异常情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	WBC	PLT	PCT	NEUT%	CRP
对照组	100	0(0.00)	3(3.00)	7(7.00)	12(12.00)	2(2.00)
一般感染组	116	75(64.66)*	55(47.41)*	83(71.55)*	71(61.21)*	89(76.72)*
败血症组	113	81(71.68)*	68(60.18)*	89(78.76)*	76(67.26)*	85(75.22)*
χ^2		130.699	79.701	131.396	76.773	153.219
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,**P*<0.05。

表 4 血清 SAA、S100A12 及 ApoA1 水平对早发型新生儿败血症的诊断价值分析

诊断指标	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	cut-off 值	约登指数
SAA	0.929(0.885~0.973)	86.0	91.5	34.85 $\mu\text{g/mL}$	0.775
S100A12	0.933(0.882~0.984)	79.5	98.5	340.50 ng/mL	0.780
ApoA1	0.621(0.504~0.738)	78.0	51.5	87.26 $\mu\text{g/mL}$	0.295

表 5 血清 SAA、S100A12 及 ApoA1 水平对早发型新生儿败血症的鉴别诊断价值分析

诊断指标	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	cut-off 值	约登指数
SAA	0.925(0.881~0.969)	94.0	75.0	39.32 $\mu\text{g/mL}$	0.69
S100A12	0.934(0.883~0.985)	91.0	81.0	379.50 ng/mL	0.72
ApoA1	0.657(0.543~0.772)	91.5	32.5	94.50 $\mu\text{g/mL}$	0.24

表 6 早发型新生儿败血症患儿血清 SAA、S100A12 及 ApoA1 水平动态变化情况

时间点	SAA[$\mu\text{g/mL}$, $M(P_{25}, P_{75})$]	S100A12[ng/mL , $M(P_{25}, P_{75})$]	ApoA1($\mu\text{g/mL}$, $\bar{x} \pm s$)
D0	47.26(29.30, 98.35)	399.90(79.00, 1 765.00)	98.34 $\pm$ 22.48
D1	41.03(21.85, 91.30)*	206.77(71.32, 894.05)*	92.05 $\pm$ 19.84
D3	26.77(12.18, 60.23)* [#]	95.46(59.61, 750.98)* [#]	90.13 $\pm$ 17.62
D7	8.10(3.96, 27.13)* [#] Δ	78.24(17.59, 711.42)* [#] Δ	109.86 $\pm$ 14.35* [#] Δ

注:与 D0 时比较, * $P<0.05$;与 D1 时比较, [#] $P<0.05$;与 D3 时比较, Δ $P<0.05$ 。

3 讨 论

新生儿败血症是威胁新生儿生命的重大疾病,近期发布的《新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)》^[3]是我国新生儿专家第三次针对新生儿败血症制定的专家共识。共识的颁布为新生儿败血症诊断和治疗提供了可靠依据。血细菌培养仍是诊断败血症的金标准,然而血培养需要 24~48 h 才可得到阳性结果。另外,由于新生儿采血量不足、采血前多已应用抗菌药物治疗等原因,细菌培养阳性率明显降低。近年来,许多临床检测指标(如细胞因子、细胞表面抗原等)已逐渐应用于新生儿败血症的早期诊断。

SAA 是一种非特异性急性时相反应蛋白,属于载脂蛋白家族。生理情况下,人体血液中 SAA 水平极低,仅为 2.33 $\mu\text{g/mL}$,在炎症及组织损伤时,SAA 可迅速增加,在 8~12 h 达峰值,可升高至最初浓度的 100~1 000 倍,但由于 SAA 半衰期极短,当刺激因素消退后,可在肝脏及肾脏中迅速代谢而使血清水平降至正常^[4]。SAA 的降解产物能以淀粉样蛋白 A(AA)原纤维的方式沉积在不同的器官中,在慢性炎症性疾病中会导致严重的并发症。SAA 水平是反映感染性疾病早期炎症程度的敏感指标,因此有助于炎症诊断。目前已有多项研究表明,SAA 可作为新生儿败血症早期诊断的良好指标^[4-6]。DENG 等^[7]研究结果显示,SAA 与 CRP、PCT 联合应用诊断新生儿败血症的准确率可以从单独应用 SAA 的 72%~76%提高到 82%~85%。以上研究表明,SAA 与 CRP、PCT 等指标联合后,诊断阳性率明显提高,这些指标是新生儿败血症早期诊断的可靠指标。

S100A12 属于 S100 蛋白家族的成员之一。S100A12 基因定位于人染色体 1q21,DNA 全长 1 895 kb,其编码的蛋白 S100A12 相对分子质量为 10 575,由 92 个氨基酸组成^[3]。S100A12 表达于中性粒细胞,在淋巴细胞、单核细胞中低表达。S100A12 可参与中性粒细胞的钙调节作用以及花生四烯酸代谢作用^[8]。S100A12 的功能尚不完全明确,有证据表明其与中性粒细胞和红细胞功能相关,可能与抗微生物功能及产生凋亡因子有关^[9-10]。EBIHARA 等^[11]证实,S100A12 水平在川崎病急性期高表达,应用丙种球蛋白治疗 24 h 后,S100A12 水平明显下降并在 1 个月内恢复正常水平。FOELL 等^[12]研究表明,S100A12 在炎症性滑膜组织中高表达,并推测其与类风湿性关节

炎的活动程度有关,因此 S100A12 蛋白可作为类风湿性关节炎的血清学指标。KAISER 等^[13]发现,检测粪便中性粒细胞分泌的 S100A12 蛋白有助于鉴别诊断炎症性肠病和肠易激综合征,S100A12 蛋白的水平可作为监测炎症性肠病活动的非侵入性指标。由于 S100A12 是一种具有促进炎症反应的钙结合蛋白,其主要作用是使血管内皮细胞黏附分子表达上调、激活炎症细胞、化学趋化和抗微生物作用,因此可作为炎症性疾病的诊断指标。本研究分析了 S100A12 在早发型新生儿败血症诊断中的价值,结果表明,S100A12 诊断早发型新生儿败血症的价值较高。

载脂蛋白是血浆脂蛋白中的蛋白质部分,能够结合和运输血脂到机体各组织进行代谢。ApoA1 由肝脏和小肠合成,是组织中含量最高的载脂蛋白,其功能主要是组成高密度脂蛋白(HDL)并维持其结构的稳定性和完整性,激活卵磷脂胆固醇脂酰转移酶催化胆固醇酯化,另外,ApoA1 还可作为 HDL 受体的配体。ApoA1 可反映 HDL 水平,已知冠心病^[14]、脑血管疾病^[15]患者 ApoA1 水平偏低,未控制的糖尿病^[16]、慢性肝病^[17]、慢性肾功能衰竭^[18]等均可引起 ApoA1 水平降低。

本研究通过对比一般感染组、败血症组 and 对照组患儿的临床指标发现,与对照组相比,一般感染组和败血症组患儿感染指标,包括 WBC、PLT、PCT、NEUT%、CRP 的异常率均升高($P<0.05$),然而一般感染组和败血症组患儿上述感染指标异常率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。说明只检测常规生化指标可能对于新生儿败血症的鉴别准确性较低。而血清 SAA、S100A12 水平则对于早发型新生儿败血症的诊断和鉴别诊断则都具有较高的价值,AUC >0.7 。为进一步探究 SAA、S100A12 及 ApoA1 水平在诊断早发型新生儿败血症和鉴别诊断中的临床价值,本研究分别检测了 D0、D1、D3、D7 时血清 SAA、S100A12 及 ApoA1 水平变化,发现 SAA、S100A12 及 ApoA1 随着时间的迁移,各指标水平均有不同程度的动态变化,提示在发病早期及时检测血清 SAA、S100A12、ApoA1 水平有助于临床诊断和治疗。

综上所述,早发型新生儿败血症患儿普遍存在血清 SAA、S100A12 水平升高和 ApoA1 水平降低情况,检测这 3 项指标有望为临床诊断提供一定的帮助。

参考文献

[1] 王敏,马永彪,李伟阳,等. 新生儿败血症诊治的研究进展[J]. 临床合理用药杂志,2021,14(36):179-181.

[2] 黄武珍. 新生儿早发败血症抗生素治疗的研究进展[J]. 保健文汇,2021,22(9):246-247.

[3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)[J]. 中华儿科杂志,2019,57(4):252-257.

[4] 彭锐军,温庆辉. PCT、SAA 及 CD64 检测诊断新生儿败血症的价值及与心肌损伤的关系[J]. 中国医学创新,2021,18(6):19-23.

[5] 杨小娟,李晓东. IL-6 及 SAA 在新生儿败血症早期诊断中的应用[J]. 国际医药卫生导报,2021,27(6):848-852.

[6] 赵彬泉. 血清 PCT、sICAM-1、IaIP 及 SAA 在新生儿败血症中的表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健,2018,33(14):3238-3240.

[7] DENG L, JIA H L, LIU C W, et al. Analysis of differentially expressed proteins involved in hand, foot and mouth disease and normal sera[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(6):e188-e196.

[8] REN J, LIU Z, WANG Q, et al. Andrographolide Ameliorates Abdominal Aortic Aneurysm Progression by Inhibiting Inflammatory Cell Infiltration through Downregulation of Cytokine and Integrin Expression[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2016, 356(1):137-147.

[9] KIM N, LERTNIMITPHUN P, JIANG Y, et al. Andrographolide inhibits inflammatory responses in LPS-stimulated macrophages and murine acute colitis through activating AMPK [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 170:113646.

[10] DALE M A, RUHLMAN M K, BAXTER B T. Inflam-

matory cell phenotypes in AAAs; their role and potential as targets for therapy[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(8):1746-1755.

[11] EBIHARA T, ENDO R, KIKUTA H, et al. Differential gene expression of S100 protein family in leukocytes from patients with Kawasaki disease[J]. Eur J Pediatr, 2005, 164(7):427-431.

[12] FOELL D, WITTKOWSKI H, HAMMERSCHMIDT I, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(4):1286-1295.

[13] KAISER T, LANGHORST J, WITTKOWSKI H, et al. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome[J]. Gut, 2007, 56(12):1706-1713.

[14] 孙广利,王小培,张铁须. 冠心病患者 ApoA-1、HDL 水平的变化及其临床意义[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(16):96-97.

[15] 张云庆,钟存获. 血脂检验在心脑血管病诊治中的临床应用价值及对 ApoA-1 水平的影响分析[J]. 饮食科学, 2021(2):68.

[16] 王树华,胡欢乐,齐志娟,等. 2 型糖尿病足患者 ApoB/ApoA1 及其炎症指标检测结果分析[J]. 海南医学, 2021, 32(3):301-304.

[17] 郑红英. 慢性肝病患者血清载脂蛋白 A1、B100 浓度及胆碱酯酶活力水平的临床价值[J]. 中国医学检验杂志, 2003, 4(1):34-35.

[18] 朱映,吴小平. 慢性肾功能衰竭患者血清中载脂蛋白 A5 水平的临床研究[J]. 全科医学临床与教育, 2011, 9(2):141-143.

(收稿日期:2021-09-23 修回日期:2022-01-20)

(上接第 1461 页)

[16] HAN J S, KIM S E, JIN J Q, et al. Tear-Derived Exosome Proteins Are Increased in Patients with Thyroid Eye Disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3):1115.

[17] 王贺元,程双钰,王明. 动脉粥样硬化症患者中富含半胱氨酸蛋白 61 的表达变化及其临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(2):172-174.

[18] CHOI C, JEONG W, GHANG B, et al. Cyr61 synthesis is induced by interleukin-6 and promotes migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22(1):275.

[19] WEI Y H, LIAO S L, WANG C C, et al. Simvastatin Inhibits CYR61 Expression in Orbital Fibroblasts in

Graves' Ophthalmopathy through the Regulation of FoxO3a Signaling[J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021:8888913.

[20] WOO Y J, SEO Y, KIM J J, et al. Serum CYR61 Is Associated with Disease Activity in Graves' Orbitopathy[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2018, 26(7):1094-1100.

[21] KAPELKO-SŁOWIK K, SŁOWIK M, SZALINSKI M, et al. Elevated serum concentrations of metalloproteinases (MMP-2, MMP-9) and their inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) in patients with Graves' orbitopathy[J]. Adv Clin Exp Med, 2018, 27(1):99-103.

(收稿日期:2021-10-08 修回日期:2022-02-11)