

• 论 著 •

2 型糖尿病患者血清 LTB₄ 水平与心血管自主神经病变的关系*

阚春婷, 张 瑛, 曹长春

南京鼓楼医院集团宿迁医院/徐州医科大学附属宿迁医院内分泌科, 江苏宿迁 223800

摘要:目的 分析 2 型糖尿病(T2DM)患者血清白三烯 B₄(LTB₄)水平与心血管自主神经病变(CAN)的关系。方法 采用前瞻性队列观察的方法,选择 2020 年 2 月至 2022 年 2 月该院确诊的 T2DM 患者共 408 例作为研究对象,入院根据标准心血管自主神经反射试验(CARTs)分为无 CAN 组 276 例和 CAN 组 132 例,比较两组患者的临床资料和血生化指标。然后根据 LTB₄ 水平中位数分为低 LTB₄ 组 204 例和高 LTB₄ 组 204 例。分析 LTB₄ 水平与 CARTs 参数的相关性。多因素 Logistic 回归分析筛选 CAN 的危险因素。最后采用受试者工作特征(ROC)曲线计算 LTB₄ 预测 CAN 的曲线下面积(AUC)。结果 CAN 组血清 LTB₄ 水平明显高于无 CAN 组,差异有统计学意义($P<0.001$)。高 LTB₄ 组卧-立收缩压差和 CAN 发生率比低 LTB₄ 组增加,差异有统计学意义($P<0.05$),而深呼吸心率差值、Valsalva R-R 比值、立-卧心率差值比低 LTB₄ 组降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 相关结果显示,LTB₄ 与卧-立收缩压差呈正相关($r=0.597, P<0.001$),与深呼吸心率差值、Valsalva R-R 比值和立-卧心率差值呈负相关($r=-0.502, -0.568, -0.613, P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析显示,LTB₄ 水平升高是 CAN 发生的独立危险因素($OR=3.265, P<0.001$)。ROC 曲线计算 LTB₄ 水平预测 CAN 的 AUC 为 0.876 ($P<0.001$)。结论 T2DM 患者血清 LTB₄ 水平升高与 CAN 发生密切相关,有望成为临床诊断 CAN 的重要新型标志物。

关键词: 2 型糖尿病; 白三烯 B₄; 心血管自主神经病变; 标志物
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.02.013 **中图法分类号:**R587.1
文章编号:1673-4130(2023)02-0196-05 **文献标志码:**A

Relationship between serum LTB₄ level and cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus*

KAN Chunting, ZHANG Ying, CAO Changchun

Department of Endocrine Gulou Hospital Group Suqian Hospital/Suqian Hospital
Affiliated to Xuzhou Medical University, Suqian, Jiangsu 223800, China

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between serum leukotriene B₄ (LTB₄) level and cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 408 patients with T2DM diagnosis into hospital from February 2020 to February 2022 were enrolled as the research objects in the prospective cohort observation study. They were divided into non-CAN group ($n=276$) and CAN group ($n=132$) according to the standard cardiovascular autonomic reflex test (CARTs). The clinical datas and blood biochemical indexes between the two groups were compared. Then, 204 patients were divided into low-LTB₄ group and 204 patients were into high-LTB₄ group according to the median LTB₄ value. The correlation between LTB₄ level and CARTs parameters were analyzed. Multivariate Logistic regression analysis was used to screen the risk factors of CAN. Finally, the area under the curve (AUC) of LTB₄ for predicting CAN was calculated by receiver operating curve (ROC). **Results** The level of serum LTB₄ in CAN group was significantly higher than that in non-CAN group, the difference was statistically significant ($P<0.001$). The horizontal-vertical systolic pressure difference and CAN rate in the high-LTB₄ group were significantly higher than those in the low-LTB₄ Group, the difference was statistically significant ($P<0.05$), while the deep breathing heart rate difference, Valsalva R-R ratio and standing-lying heart rate difference were significantly lower than those in the low-LTB₄ group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson test showed that LTB₄ was significantly positively correlated with horizontal-vertical systolic pressure difference ($r=0.597, P<0.001$), and negatively correlated with deep breathing heart rate difference, Valsalva R-R

* 基金项目:江苏省“六大人才高峰”高层次人才选拔培养项目(YY-047);宿迁市科技计划项目(Z2019160);2019 年度市级指导性科技计划项目(Z2019169)。
作者简介:阚春婷,女,副主任医师,主要从事糖尿病并发症诊疗方面的研究。

ratio and standing-lying heart rate difference ($r = -0.502, -0.568, -0.613, P < 0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that higher LTB4 was the independent risk factor to CAN ($OR = 3.265, P < 0.001$). ROC calculated the AUC of LTB4 level for predicting CAN was 0.876 ($P < 0.001$). **Conclusion** The increase of serum LTB4 level in T2DM patients is closely related to the occurrence of CAN, which is expected to become an important new marker for clinical diagnosis of CAN.

Key words: type 2 diabetes mellitus; leukotriene B4; cardiovascular autonomic neuropathy; marker

我国是糖尿病的高发国家,由于糖尿病的控制达标率较高,糖尿病并发症如糖尿病视网膜病变、糖尿病肾病等发生率较低,是导致患者死亡的主要原因^[1]。心血管自主神经病变(CAN)被认为是糖尿病患者的早期并发症,是糖尿病性心肌缺血、心肌梗死以及心力衰竭发生的重要前兆^[2-3]。数据显示^[4],糖尿病病程 5 年内 CAN 检出率为 10%~30%,而 10 年病程的 CAN 检出率在 60%~90%。因此,早期诊断 CAN 对评估糖尿病进程以及临床预后具有重要意义。有研究证实^[5],糖尿病属于一种慢性炎症性疾病,肥胖、代谢综合征、胰岛素抵抗是糖尿病发生的重要因素。脂肪细胞可以分泌多种活性因子,如瘦素、促炎介质等,参与糖尿病以及并发症的发生^[6]。既往研究证实^[7-8],促炎介质包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-1B 和 IL-6 表达水平明显上调,与空腹血糖水平呈显著正相关。有研究发现^[9-10],脂肪细胞还可以分泌一类白三烯 B4(LTB4),同样与肥胖、胰岛素抵抗以及糖尿病的发生密切相关。糖尿病患者血糖控制越差,血清 LTB4 水平越高。糖尿病并发症患者血清 LTB4 水平也明显高于无并发症患者^[11]。但是,关于糖尿病患者 LTB4 水平与 CAN 的关系鲜有报道。基于此,本研究重点探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清 LTB4 水平与 CAN 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用前瞻性队列观察的方法,纳入 2020 年 2 月至 2022 年 2 月于本院确诊的 T2DM 患者共 408 例为研究对象,其中男 199 例,女 209 例,平均年龄(55.8 ± 6.9)岁。本研究取得本院医学伦理委员会审批。纳入标准:(1)年龄 18~75 岁;(2)符合 T2DM 的诊断标准;(3)顺利完成标准心血管自主神经反射试验(CARTs);(4)患者同意本研究并签署同意书,临床资料完整。排除标准:(1)1 型糖尿病、糖尿病严重并发症;(2)近 2 周服用 β 受体阻滞剂或糖皮质激素;(3)严重感染、肝肾功能障碍、甲状腺功能异常、恶性肿瘤;(4)神经精神性疾病,近期有大手术、创伤史;(5)妊娠、哺乳期女性。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 首先 408 例患者入院后根据 CARTs 结果分为无 CAN 组 276 例和 CAN 组 132 例,比较两组患者临床资料和血生化指标。CARTs 具体操作流程^[12]为:首先,指导患者在 1 min 内完成 6 个深呼吸动作,由计算机自动记录深呼吸时的心率数值,计算最大和最小 R-R 间期、最大和最小心率,根

据最大和最小心率的差值 ≤ 10 表示异常。然后,指导患者完成 Valsalva 动作,计算 R-R 间期的最大值与最小值的比值,比值 ≤ 1.10 表示异常。采用第 30 次心搏最大 R-R 间期与第 15 次心搏最小 R-R 间期来反映患者卧-站位的心率,计算最大与最小心率的差值 ≤ 10 表示异常。最后,指导患者在 2 min 内完成卧-立位,计算收缩压差值 ≥ 30 mm Hg 表示异常。四项测试中至少存在三项结果异常即可诊断为 CAN。

然后根据 LTB4 水平中位数将 408 例患者分为低 LTB4 组 204 例和高 LTB4 组 204 例,比较 CARTs 参数。分析 LTB4 水平与 CARTs 参数的相关性。

1.2.2 临床资料 主要包括患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、腰围、高血压、糖尿病病程、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、低密度脂蛋白、脂质累积产物指数(LAP)、糖尿病并发症(包括视网膜病变和肾病)、LTB4、TNF- α 、IL-1B 和 IL-6。LAP 计算公式为[腰围(cm)-65(男性)或 58(女性)] $\times$ 三酰甘油(mmol/L)。

1.2.3 生化指标检测 采集患者入院后 24 h 内未经任何药物治疗前的外周静脉血 5 mL,经 2 000 r/min 离心 10 min 后分装,-80 $^{\circ}\text{C}$ 保存集中待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清 LTB4、TNF- α 、IL-1B 和 IL-6 水平,试剂盒均购自美国 Sigma 公司,根据说明书提示步骤严格进行。采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖,常规生化法测定血脂,ADVIA 2400 型生化分析仪购自德国柏林西门子公司。高效液相色谱法测定糖化血红蛋白,血红蛋白分析仪购自美国 Bio-Rad 公司。

1.3 观察指标 比较无 CAN 组与 CAN 组患者的临床资料和血生化指标,比较低 LTB4 组与高 LTB4 组患者的 CARTs 参数,分析 LTB4 水平与 CARTs 参数的相关性。多因素 Logistic 回归分析筛选 CAN 的危险因素,最后采用受试者工作特征(ROC)曲线计算 LTB4 预测 CAN 的曲线下面积(AUC)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据分析,对符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本比较采用独立样本 t 检验,计量资料不符合正态分布以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;Pearson 相关分析 LTB4 水平与 CARTs 参数的相关性;多因素 Logistic 回归分析采用逐步后退法筛选 CAN 的危险因素;ROC 曲线计算 AUC 值、临界值、灵敏度和特异度。以 $P < 0.05$ 表示差异有统

计学意义。

2 结 果

2.1 无 CAN 组与 CAN 组患者的临床资料和血生化比较 CAN 组血清 LTB4、TNF-α、IL-1B 和 IL-6 表达水平明显高于无 CAN 组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),其他指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 低 LTB4 组与高 LTB4 组患者的 CARTs 参数

表 1 无 CAN 组与 CAN 组患者的临床资料和血生化比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}\sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	男/女	年龄(岁)	BMI (kg/m ²)	病程(年)	空腹血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)	并发症
无 CAN 组	276	141/135	53.6±6.5	23.2±1.3	6(1~10)	8.2±2.3	7.3±1.2	19~45
CAN 组	132	58/74	57.7±8.3	22.8±1.1	7(2~11)	8.9±2.6	7.6±1.5	4~21
<i>Z/t/χ²</i>		1.826	0.465	0.331	0.125	0.758	0.864	0.022
<i>P</i>		0.177	0.623	0.754	0.859	0.263	0.195	0.882

组别	<i>n</i>	总胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)	LAP	LTB4 (pg/mL)	TNF-α (pg/mL)	IL-1B (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)
无 CAN 组	276	5.6±1.2	4.2±0.5	75(49~105)	62.2±13.7	4.8±1.1	14.3±4.4	28.9±9.6
CAN 组	132	5.9±1.5	4.6±0.8	82(53~112)	73.5±15.6	6.5±2.2	25.6±4.8	42.6±10.1
<i>Z/t/χ²</i>		0.926	0.824	1.023	8.624	5.124	7.965	10.235
<i>P</i>		0.134	0.221	0.162	<0.001	0.003	<0.001	<0.001

表 2 低 LTB4 组与高 LTB4 组患者的 CARTs 参数比较[$n(\%)$ 或 $M(P_{25}\sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	CAN	深呼吸心率差值 (次/分)	Valsalva R-R 比值	立-卧心率差值 (次/分)	卧-立收缩压差 (mm Hg)
低 LTB4 组	204	51(25.0)	9(3~16)	1.21(1.09~1.42)	10(3~14)	2(0~7)
高 LTB4 组	204	81(39.7)	5(2~10)	1.13(1.02~1.25)	6(2~9)	6(2~14)
<i>Z</i>		10.079	1.053	1.001	1.326	1.415
<i>P</i>		0.001	0.005	0.009	0.002	0.001

2.3 LTB4 水平与 CARTs 参数的相关性 Pearson 相关结果显示,LTB4 水平与卧-立收缩压差呈正相关,与深呼吸心率差值、Valsalva R-R 比值和立-卧心率差值呈负相关($P<0.001$)。见表 3。

表 3 LTB4 水平与 CARTs 参数的相关性

项目	深呼吸 心率差值	Valsalva R-R 比值	立-卧心率 差值	卧-立收缩 压差
<i>r</i>	-0.502	-0.568	-0.613	0.597
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 回归分析 LTB4 与 CAN 的关系 将患者的临床资料和生化指标作为自变量,CAN 作为因变量纳入 Logistic 回归分析显示,LTB4 水平升高是 CAN 发生的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 LTB4 水平预测 CAN 的效能 以 LTB4 水平作为诊断指标,CAN 为诊断结果,纳入 ROC 曲线分析显示,LTB4 水平预测 CAN 的 AUC 为 0.876,95%

比较 408 例患者根据 LTB4 水平中位数分为低 LTB4 组 204 例(<54.6 pg/mL)和高 LTB4 组 204 例(≥ 54.6 pg/mL)。两组比较发现,高 LTB4 组卧-立收缩压差和 CAN 发生率比低 LTB4 组增加,而深呼吸心率差值、Valsalva R-R 比值、立-卧心率差值比低 LTB4 组降低,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 2。

$CI=0.801\sim 0.933,P<0.001$,灵敏度为 83.6%,特异度为 90.5%,临界值为 68.8 pg/mL。见图 1。

表 4 回归分析 LTB4 与 CAN 的关系

项目	β	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
<54.6	1.00	—	—	—	—
≥ 54.6	1.052	15.326	<0.001	3.265	2.423~4.236

注:—表示无数据。

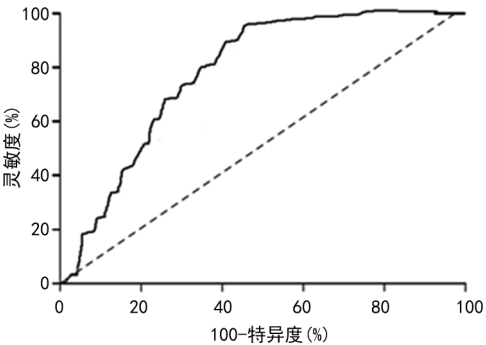


图 1 ROC 曲线分析 LTB4 水平预测 CAN 的效能

3 讨 论

本研究重点探讨了糖尿病患者 LTB₄ 水平与 CAN 的关系, 结果发现 T2DM 患者 CAN 发生率为 32.4% (132/408)。CAN 组血清 LTB₄、TNF- α 、IL-1B 和 IL-6 水平明显高于无 CAN 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究发现^[13-14], TNF- α 、IL-1B 和 IL-6 可由白细胞、内皮细胞和肾小球系膜细胞产生, 与糖尿病肾病的发展密切相关。CAN 患者 LTB₄ 水平明显升高考虑与副交感神经活性降低, 免疫功能抑制, 炎症反应激活有关。有研究指出^[15], 1 型糖尿病患者外周血单个核细胞中 LTB₄ 水平明显升高, 不仅被高血糖激活, 而且受到自主神经系统状态的调节, 与血管糖尿病并发症 (包括糖尿病肾病、视网膜病变、周围神经病变和 CAN) 密切相关。LTB₄ 主要由白细胞产生, 经磷脂酶 A2 刺激后分解膜磷脂, 释放花生四烯酸, 通过 5-脂氧合酶转化为 LTA₄, 不稳定的 LTA₄ 水解后迅速转化为 LTB₄^[16]。LTB₄ 通过与高亲和力受体相结合, 进而增强巨噬细胞的吞噬功能和抗菌效应^[17]。此外, LTB₄ 还可以增强衔接分子 MYD88 的表达, 增强巨噬细胞对 MYD88 依赖性刺激的反应^[18]。由于 MYD88 参与 IL-1 受体以及所有 Toll 样受体的信号传导, LTB₄ 能够增强这些受体激活诱导的细胞因子产生, 促进级联瀑布样炎症反应^[19]。在 1 型糖尿病小鼠模型中, 低度全身炎症的特征是 LTB₄ 和几种促炎细胞因子水平增加, LTB₄ 拮抗剂治疗的糖尿病小鼠血糖水平和炎症反应显著下降^[20]。

本研究还发现, 高 LTB₄ 组卧-立收缩压差和 CAN 发生率比低 LTB₄ 组增加, 而深呼吸心率差值、Valsalva R-R 比值、立-卧心率差值比低 LTB₄ 组降低。Pearson 相关结果显示, LTB₄ 与卧-立收缩压差呈正相关, 与深呼吸心率差值、Valsalva R-R 比值和立-卧心率差值呈负相关。本研究发现 LTB₄ 表达水平与多种 CARTs 参数异常有关。研究发现^[21], CAN 发生机制主要是心脏交感与副交感神经调节失衡, 进而导致心脏电传导和机械舒缩运动障碍。糖尿病患者循环血液中高浓度血糖、糖基化产物以及炎症、氧化应激反应等参与了 CAN 的发生。炎症反应中多种促炎介质大量释放, 生物活性激活, 而同时抑炎介质释放降低^[22]。既往研究多集中探讨了 TNF- α 和 ILs 分子在炎症反应中发挥重要作用, 是反映机体炎症反应强度的灵敏度标志物。本研究首次提出新型炎症标志物 LTB₄ 与 CAN 之间的关系, 具有较好的创新性和临床指导意义。

最后, 本研究利用多因素 Logistic 回归分析显示, LTB₄ 升高是 CAN 发生的独立危险因素 ($OR = 3.265, P < 0.001$)。ROC 曲线计算 LTB₄ 水平预测 CAN 的 AUC 为 0.876 ($P < 0.001$)。本研究提示 LTB₄ 可能是参与糖尿病患者 CAN 发生的重要活性分子, T2DM 患者血清 LTB₄ 水平升高与 CAN 发生

密切相关, 有望成为临床诊断 CAN 的重要新型标志物。本研究为单中心数据, 需要更大样本的多中心数据进行验证; 此外, 临床上影响 CAN 的因素可能还有很多, 比如用药情况、生活状态等, 还可能还存在其他生化指标影响 CAN 的发生, 因此, 还需要更多的临床数据进行筛选。

参考文献

- [1] SCHMIDT A M. Highlighting diabetes mellitus: the epidemic continues[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38 (1): e1-e8.
- [2] 丁岩, 崔博, 杨西西, 等. 糖尿病心血管自主神经病变的研究进展[J]. *北京医学*, 2021, 43(12): 1208-1211.
- [3] AGASHE S, PETAK S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus[J]. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*, 2018, 14(4): 251-256.
- [4] DUQUE A, MEDIANO M, DE LORENZO A, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: pathophysiology, clinical assessment and implications[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(6): 855-867.
- [5] KARAM B S, CHAVEZ-MORENO A, KOH W, et al. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 120.
- [6] 侯黎明, 刘迎见, 舒闪闪. 2 型糖尿病患者外周血单个核细胞 miR-18a、miR-125b 相对表达水平与糖脂代谢、炎症因子及胰岛素抵抗的关系研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(18): 2190-2194.
- [7] AKASH M H, REHMAN K, LIAQAT A. Tumor necrosis factor- α : role in development of insulin resistance and pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(1): 105-110.
- [8] AKBARI M, HASSAN-ZADEH V. IL-6 signalling pathways and the development of type 2 diabetes[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(3): 685-698.
- [9] BRANDT S L, WANG S, DEJANI N N, et al. Excessive localized leukotriene B₄ levels dictate poor skin host defense in diabetic mice[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(17): e120220.
- [10] MIAO Z, TANG X, SCHULTZBERG M, et al. Plasma resolvin D2 to leukotriene B₄ ratio is reduced in diabetic patients with ischemic stroke and related to prognosis[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2(4): 1245-1247.
- [11] BONYEK-SILVA I, NUNES S, SANTOS R L, et al. Unbalanced production of LTB₄/PGE₂ driven by diabetes increases susceptibility to cutaneous leishmaniasis[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 1275-1286.
- [12] SPALLONE V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet[J]. *Diabetes Metab J*, 2019, 43(1): 3-30.
- [13] 郭亦华, 龙泉, 石晓欣, 等. 糖尿病肾病患者脂肪因子、炎症因子的检测及意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39 (9): 1128-1130.

断提供强力保障。

参考文献

[1] RASHEED F A, YAKASAI I A, TAKAI I U, et al. Cervical cytopathological changes in pregnancy: An experience from a low resource setting[J]. *Ann Afr Med*, 2021, 20(3):212-221.

[2] 刘芳, 刘增辉, 张丹芳, 等. 试剂盒法制备细胞块的效果及其技术要点[J]. *天津医科大学学报*, 2019, 25(6):657-658.

[3] TOBAR L G, VILLALBA-ESPARZA M, ABENGOZAR-MUELA M, et al. Utilisation of cytological samples for multiplex immunofluorescence assay[J]. *Cytopathology*, 2021, 32(5):611-616.

[4] LI J, ZHANG F. Amyloids as building blocks for macroscopic functional materials: designs, applications and challenges[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19):10698.

[5] WU C Y, WU T Y, GUAN Z Y, et al. Vapor-phased fabrication and modulation of cell-laden scaffolding materials[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):3413.

[6] 中华医学会. 临床技术操作规范病理学分册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2012:27-33, 37-40.

[7] 中华医学会. 临床技术操作规范病理学分册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2012:6.

[8] 陈晶晶, 张 娅, 李敏敏, 等. 全自动免疫组化仪在标准化染色质量控制中的应用体会[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(5):610-611.

[9] HALADJOVA E, CHRYSOSTOMOU V, PETROVA M, et al. Physicochemical properties and biological performance of polymethacrylate based gene delivery vector systems: influence of amino functionalities[J]. *Macromol Biosci*,

2021, 21(2):e2000352.

[10] SAQI A, YEAGER K J. Novel disposable cell block processing device and method for high cellular yield[J]. *Cancer Cytopathol*, 2019, 127(5):316-324.

[11] 孙艳, 张海燕, 肖静文, 等. 胸腹水细胞蜡块制作的改良与运用[J]. *诊断病理学杂志*, 2021, 28(7):597-598.

[12] MELEGA M, SANTOS M, CANIATTI M, et al. Cell blocks in veterinary medicine: A comparison of two methods (cell tube and agar) in 52 effusions from dogs and cats[J]. *Vet Clin Pathol*, 2020, 49(4):632-639.

[13] 陈淑霞, 林健贤, 高欢欢, 等. 细胞块制备试剂盒在眼内玻璃体液细胞学检查中的应用[J]. *眼科学报*, 2021, 36(8):585-589.

[14] 胡沙沙, 林东亮, 卢燕姣, 等. 一种新型细胞蜡块制备技术应用体会[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(11):890-892.

[15] 张巧全, 余年, 王娟, 等. 脑脊液细胞蜡块技术在脑膜癌病诊断中的应用[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2020, 36(5):608-609.

[16] 高丽丽, 苏红丹, 刘 华, 等. 试剂盒制备胸腹水细胞蜡块的应用体会[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2021, 37(7):873-874.

[17] PARK S H, LEE C R, HONG S K. Implications of agar and agarase in industrial applications of sustainable marine biomass[J]. *Review*, 2020, 104(7):2815-2832.

[18] 邓雪琴, 陈新妹, 郭寿铭, 等. 一种小牛血去蛋白凝胶制备细胞蜡块的方法[J]. *诊断病理学杂志*, 2021, 28(12):1079-1080.

[19] 王银萍. 病理专业医疗质量控制指标(2015 年版)的解读[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(11):830-832.

(收稿日期:2022-03-12 修回日期:2022-07-23)

(上接第 199 页)

[14] BJERRE-CHRISTENSEN T, WINTHER S A, TOFTE N, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy and the impact on progression of diabetic kidney disease in type 1 diabetes[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2021, 9(1):e002289.

[15] SANTOS-BEZERRA D P, FILGUEIRAS L R, MONTEIRO M B, et al. Leukotriene pathway activation associates with poor glycemic control and with cardiovascular autonomic neuropathy in type 1 diabetes[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 3(1):213-215.

[16] MICHAELIAN N, SADYBEKOV A, BESSERER-OF-FROY É, et al. Structural insights on ligand recognition at the human leukotriene B4 receptor 1[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2971.

[17] BONYEK-SILVA I, MACHADO A, CERQUEIRA-SILVA T, et al. LTB4-Driven inflammation and increased expression of ALOX5/ACE2 during severe COVID-19 in individuals with diabetes[J]. *Diabetes*, 2021, 70(9):2120-2130.

[18] GONG M, DUAN H, WU F, et al. Berberine alleviates in-

ulin resistance and inflammation via inhibiting the LTB4-BLT1 axis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(11):722360.

[19] BRANDT S L, SEREZANI C H. Too much of a good thing; how modulating LTB4 actions restore host defense in homeostasis or disease[J]. *Semin Immunol*, 2017, 33(10):37-43.

[20] RAMALHO T, RAMALINGAM L, FILGUEIRAS L, et al. Leukotriene-B4 modulates macrophage metabolism and fat loss in type 1 diabetic mice[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 106(3):665-675.

[21] HERDER C, RODEN M, ZIEGLER D. Novel insights into sensorimotor and cardiovascular autonomic neuropathy from recent-onset diabetes and population-based cohorts[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(5):286-298.

[22] DAL CANTO E, CERIELLO A, RYDÉN L, et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: an overview of global trends of macro and micro vascular complications[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2019, 26(2_Suppl):25-32.

(收稿日期:2022-04-21 修回日期:2022-08-21)