

• 论 著 •

血清 miR-137、miR-21 表达与高血压性视网膜病变的关系*

赵爱丽¹, 崔晓敬^{2△}

廊坊市中医医院:1. 眼科;2. 心血管内科,河北廊坊 065000

摘要:目的 探讨血清微小 RNA(miR)-137、miR-21 表达与高血压性视网膜病变(HR)的关系。
方法 选取 2020 年 3 月至 2022 年 8 月该院收治的 123 例高血压患者为高血压组,根据是否并发 HR 分为 HR 组和非 HR 组,另选取同期 58 例体检健康者为对照组。收集 HR 患者临床资料,采用实时荧光定量 PCR 检测血清 miR-137、miR-21 表达。分析高血压患者并发 HR 的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-137、miR-21 表达对高血压患者并发 HR 的预测价值。**结果** 高血压组血清 miR-137、miR-21 相对表达水平高于对照组($P<0.05$)。123 例高血压患者 HR 发生率为 25.20%(31/123)。多因素 Logistic 回归分析显示,高血压病程延长,收缩压、舒张压、miR-137 相对表达水平、miR-21 相对表达水平升高为高血压患者并发 HR 的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 miR-137 联合 miR-21 预测高血压患者并发 HR 的曲线下面积(AUC)为 0.840,大于 miR-137、miR-21 单独预测的 0.735、0.732($P<0.05$)。**结论** 血清 miR-137、miR-21 高表达与高血压并发 HR 密切相关,可能成为 HR 的辅助预测指标。

关键词:高血压; 视网膜病变; 微小 RNA-137; 微小 RNA-21; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.02.011

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2024)02-0179-05

文献标志码:A

Relationship of serum miR-137 and miR-21 expression with hypertensive retinopathy*

ZHAO Aili¹, CUI Xiaojing^{2△}

1. Department of Ophthalmology; 2 Department of Cardiovascular Medicine, Langfang Traditional Chinese Medicine Hospital, Langfang, Hebei 065000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum microRNA(miR)-137 and miR-21 expression and hypertensive retinopathy (HR). **Methods** A total of 123 hypertensive patients admitted to the hospital from March 2020 to August 2022 were selected as the hypertensive group and divided into HR and non-HR groups according to whether they were concomitant with HR, and another 58 healthy people who underwent the physical examination during the same period were selected as the control group. Clinical data of HR patients were collected and serum miR-137 and miR-21 expression was detected by real-time fluorescent quantitative PCR. The influencing factors of concurrent HR in hypertensive patients were analyzed, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used for analyzing predictive value of serum miR-137 and miR-21 expression in hypertensive patients with concurrent HR. **Results** Serum miR-137 and miR-21 relative expression levels were higher in the hypertensive group than those in the control group ($P<0.05$). The incidence rate of HR in 123 hypertensive patients was 25.20% (31/123). Multivariate Logistic regression analysis showed that prolonged duration of hypertension and elevated systolic pressure, diastolic pressure, miR-137 relative expression level, and miR-21 relative expression level were independent risk factors for HR in hypertensive patients ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum miR-137 combined with miR-21 in predicting HR in hypertensive patients was 0.840, which was greater than 0.735 and 0.732 of the single detection of miR-137 and miR-21 ($P<0.05$). **Conclusion** High expression of serum miR-137 and miR-21 is closely associated with hypertension complicating HR and may be an auxiliary predictor of HR.

Key words:hypertension; retinopathy; microRNA-137; microRNA-21; predictive value

心血管疾病是我国居民的首位死亡原因,据报道显示,我国高血压现患病人约 2.45 亿,发病率居所有心血管疾病之首^[1]。高血压性视网膜病变(HR)是高血压微血管并发症之一,也是导致高血压患者致盲

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20191076);廊坊市科学技术研究与发展计划项目(2022013047)。

作者简介:赵爱丽,女,主治医师,主要从事眼科方向的研究。△ 通信作者, E-mail:lfzyycxj@126.com。

的主要原因,严重影响患者生命质量^[2-3]。早期预测 HR 的发生对高血压患者减少视力丧失概率至关重要。目前研究认为,视网膜血管内皮细胞功能障碍和新生血管形成参与 HR 的发生发展^[4]。研究表明,微小 RNA(miRNA)能通过调控多种机制参与视网膜病变进程^[5]。miR-137 和 miR-21 是两个保守的 miRNA,有学者报道,miR-137 相对表达水平在妊娠期高血压患者血清中升高^[6],外周血 miR-21 相对表达水平升高是原发性高血压发生的危险因素^[7]。同时有研究发现,miR-137 过表达能加重缺氧诱导的视网膜血管细胞凋亡^[8],miR-21 激活能促进缺血性视网膜中新生血管形成^[9]。但关于血清 miR-137、miR-21 在 HR 患者血清中的表达及与 HR 的关系鲜见研究报道,本研究通过检测 HR 患者血清 miR-137、miR-21 表达,分析二者与 HR 的关系,以期对 HR 防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2022 年 8 月本院收治的 123 例高血压患者为高血压组,其中女 50 例,男 73 例;年龄 38~82 岁,平均(63.33±8.09)岁;体质指数 18.25~28.86 kg/m²,平均(23.37±2.69)kg/m²;高血压病程 2~16 年,平均 9.00(6.00,12.00)年;另选取同期 58 例体检健康者为对照组,其中女 24 例,男 34 例;年龄 22~78 岁,平均(62.17±7.55)岁;体质指数 18.32~27.21 kg/m²,平均(23.11±1.91)kg/m²;两组间基线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)高血压符合《高血压基层诊疗指南(2019 年)》^[10] 诊断标准;(2)年龄≥18 岁;(3)患者及家属知情并签署同意书。排除标准:(1)肾病综合征、甲状腺功能亢进/减退、颅脑占位等引起的继发性高血压;(2)近 3 个月急性慢性感染;(3)合并造血、免疫、神经系统损伤,严重脏器损伤,恶性肿瘤;(4)合并糖尿病等内分泌疾病;(5)既往有眼部疾病、先天性弱视、眼内手术史;(6)近 6 个月有免疫抑制剂、激素使用史;(7)临床资料不完整。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集高血压患者性别、年龄、体质指数、高血压病程、吸烟、饮酒、血压、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和葡萄糖等资料。

1.2.2 血清 miR-137、miR-21 表达检测 采集高血压患者入院次日和对照组体检时空腹静脉血 4 mL,3 000 r/min 离心 15 min(半径 8 cm),取上层血清使用 Trizol 试剂盒(北京百奥莱博科技有限公司,编号:ALH011)提取总 RNA,Takara 反转录试剂盒(湖南艾科瑞生物工程有限公司,编号:AG11705)合成 cDNA。按照 SYBR® Premix Ex Taq™ 试剂盒(上海赫

果生物科技有限公司,编号:DRR820A)说明书,采用实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI,型号:ABI7500)进行 PCR 扩增,反应条件:95 ℃ 90 s、95 ℃ 30 s、63 ℃ 30 s、72 ℃ 15 s,循环 40 次后收集 Ct 值,以 U6 为内参校正,2^{-ΔΔCt} 法计算血清 miR-137、miR-21 相对表达水平。miR-137 引物:上游 5'-CAAGGCTTGTTA-ACACTGTAAC-3',下游 5'-TCTGTCAATGTCT-GAATAAATG-3';miR-21 引物:上游 5'-GGGGG-TAGGATTGACAGGAT-3',下游 5'-CTCCAGGAGGGTATTACCA-3'。

1.3 HR 诊断和分组 高血压患者入院后采用免散瞳眼底照相机[佳能医疗系统(中国)有限公司,型号:CR-2AF]行眼底检查,参考 Keith-Wagener-Barker 分级标准^[11] 诊断 HR 分为 0、1、2、3、4 级。根据是否并发 HR 将高血压患者分为 HR 组和非 HR 组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。高血压患者并发 HR 的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析;血清 miR-137、miR-21 表达对高血压患者并发 HR 的预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高血压组与对照组血清 miR-137、miR-21 相对表达水平比较 高血压组血清 miR-137、miR-21 相对表达水平均高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 高血压患者并发 HR 的单因素分析 123 例高血压患者并发 HR 31 例,其中 24 例 1 级、6 例 2 级、1 例 3 级,无 4 级病例,HR 发生率为 25.20%(31/123)。单因素分析显示,HR 组年龄大于非 HR 组,高血压病程长于非 HR 组,收缩压、舒张压、miR-137 相对表达水平、miR-21 相对表达水平高于非 HR 组($P<0.05$)。见表 2。

表 1 高血压组与对照组血清 miR-137、miR-21 相对表达水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	miR-137	miR-21
高血压组	123	1.41(1.23,1.58)	1.39(1.28,1.53)
对照组	58	1.15(1.04,1.22)	1.08(0.91,1.14)
<i>Z</i>		7.802	9.325
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 高血压患者并发 HR 的多因素 Logistic 回归分析 以年龄、高血压病程、收缩压、舒张压、miR-137 相对表达水平、miR-21 相对表达水平为自变量,并发 HR(赋值:是=1;否=0)为因变量。多因素 Logistic

回归分析显示,高血压病程延长和收缩压、舒张压、miR-137 相对表达水平、miR-21 相对表达水平升高为高血压患者并发 HR 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 miR-137、miR-21 相对表达水平对高血压

患者并发 HR 的预测价值 ROC 曲线分析显示,血清 miR-137、miR-21 相对表达水平联合预测高血压患者并发 HR 的曲线下面积(AUC)大于 miR-137、miR-21 单独预测($Z=2.273、2.752,P=0.023、0.006$)。见图 1、表 4。

表 2 高血压患者并发 HR 的单因素分析[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$ 或 $n(\%)$]				
因素	HR 组($n=31$)	非 HR 组($n=92$)	$\chi^2/t/Z$	P
性别(男/女)	18/13	55/37	0.028	0.866
年龄(岁)	66.90 $\pm$ 7.88	62.12 $\pm$ 7.85	2.929	0.004
体质量指数(kg/m ²)	23.81 $\pm$ 2.22	23.22 $\pm$ 2.82	1.059	0.292
高血压病程(年)	11.00(8.00,14.00)	8.50(6.00,11.00)	3.411	<0.001
吸烟	12(38.71)	29(31.52)	0.539	0.463
饮酒	9(29.03)	23(25.00)	0.196	0.658
收缩压(mmHg)	145.04(140.00,149.00)	134.50(124.00,147.00)	3.179	<0.001
舒张压(mmHg)	87.00(83.00,93.00)	81.00(74.00,85.00)	3.579	<0.001
总胆固醇(mmol/L)	5.14(4.70,5.61)	5.00(3.93,5.39)	1.730	0.084
三酰甘油(mmol/L)	1.92 $\pm$ 0.41	1.83 $\pm$ 0.32	1.258	0.211
HLD-C(mmol/L)	1.06 $\pm$ 0.18	1.09 $\pm$ 0.20	0.740	0.461
LDL-C(mmol/L)	2.69 $\pm$ 0.44	2.63 $\pm$ 0.35	0.772	0.442
葡萄糖(mmol/L)	5.93(5.17,7.19)	5.68(4.97,7.07)	0.938	0.348
miR-137	1.52(1.39,1.88)	1.36(1.21,1.52)	3.912	<0.001
miR-21	1.48(1.35,1.87)	1.38(1.24,1.48)	3.850	<0.001

表 3 高血压患者并发 HR 的多因素 Logistic 回归分析						
因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄增加	0.028	0.022	1.670	0.196	1.029	0.985~1.074
高血压病程延长	0.180	0.086	4.332	0.037	1.197	1.011~1.418
收缩压升高	0.080	0.039	4.278	0.039	1.084	1.004~1.170
舒张压升高	0.090	0.043	4.448	0.035	1.094	1.006~1.189
miR-137 相对表达水平升高	0.210	0.070	9.052	0.003	1.234	1.076~1.415
miR-21 相对表达水平升高	0.157	0.059	6.964	0.008	1.170	1.041~1.314

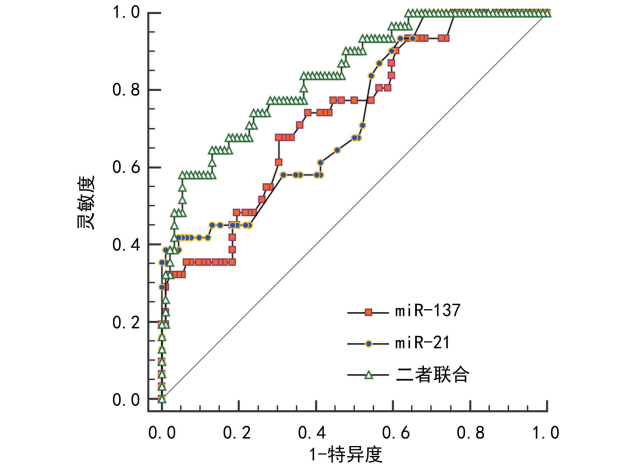


图 1 血清 miR-137、miR-21 相对表达水平预测高血压患者并发 HR 的 ROC 曲线

表 4 血清 miR-137、miR-21 相对表达水平对高血压患者并发 HR 的预测价值						
指标	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-137	0.735	0.648~0.811	1.47	67.74	69.57	0.373
miR-21	0.732	0.644~0.807	1.72	38.71	98.91	0.376
二者联合	0.840	0.763~0.900	—	58.06	94.57	0.526

注:—表示无数据。

3 讨 论

高血压是一种以动脉血压持续升高为主要表现的慢性疾病,血压持续升高可导致血管痉挛和血管舒缩张力增加,进而引起动脉硬化和狭窄,导致视网膜

血流阻力增加和灌注减少,从而发展为视网膜病变;高血压病情加重可能导致视网膜血管完全阻塞而引起动静脉压迫,进而导致视网膜出血或渗出、视乳头水肿,最终造成视力的完全丧失^[12]。HR 不仅会严重损伤高血压患者视力,还可增加脑卒中、冠心病等心脑血管疾病和全因死亡风险^[13-14]。因此,早期识别 HR 风险对预防视力损伤和促进高血压患者预后改善具有重要意义。

研究表明,HR 的发生发展涉及炎症反应、氧化应激、新生血管形成、细胞凋亡等多种机制的相互作用^[4]。近年随着生命科学的快速发展,越来越多的研究证实,miRNA 能通过引发信使核糖核酸的降解或转录后的基因沉默参与 HR 发生发展,如 miR-194-5p 能靶向 SRY 盒转录因子 17/血管内皮生长因子信号通路抑制视网膜微血管内皮细胞功能障碍和新生血管形成,从而减轻小鼠 HR 症状^[15]。miR-137 定位于人染色体 1p21.3,SHU 等^[16]研究报道,miR-137 能靶向 Y 染色体性别决定区-盒转录因子促进人系膜细胞的氧化应激和炎症反应。PENG 等^[17]研究报道,上调 miR-137 可导致人脐静脉内皮细胞功能障碍,促进新生血管形成。这些研究结果提示,miR-137 参与炎症反应、氧化应激和新生血管形成等过程。同时 LI 等^[8]研究指出,上调 miR-137 表达能靶向缺口受体(Notch)1 加速缺氧条件下的视网膜血管细胞凋亡。但关于其与 HR 的关系尚未可知。本研究结果显示,高血压患者血清 miR-137 相对表达水平升高,是 HR 发生的独立危险因素,说明血清 miR-137 表达上调会增加 HR 发生风险,分析原因可能与 miR-137 能靶向下调 Notch1 导致视网膜血管细胞凋亡有关。Notch 信号通路能通过与多种配体的相互作用抑制视网膜血管内皮细胞凋亡^[18]。张亨闰等^[19]研究报道,miR-137 能靶向 Notch 信号通路促进人视网膜微血管内皮细胞凋亡。

miR-21 定位于人染色体 17q23.1,作为较早被研究者发现的 miRNA 之一,已被大量研究证实参与多种恶性肿瘤细胞的增殖和凋亡。近年研究发现,miR-21 还能通过调节免疫细胞的存活促进免疫炎症反应的发生发展^[20]。WAN 等^[21]研究报道,miR-21 在视网膜缺血/再灌注损伤中高表达,抑制 miR-21 能减轻视网膜组织炎症和细胞凋亡。LI 等^[22]通过观察缺氧诱导小鼠视网膜内皮细胞病变时发现,阻断 miR-21 能通过上调金属肽酶抑制因子 3 表达抑制新生血管形成。LU 等^[23]研究发现,过表达 miR-21 能抑制磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/血管内皮生长因子信号通路激活,刺激大鼠视网膜内新生血管形成。上述研究表明,miR-21 参与视网膜病变的炎症反应、细胞凋亡和新生血管形成。本研究结果显示,高血压患者血清 miR-21 相对表达水平升高,是 HR 发生的独立

危险因素,说明血清 miR-21 表达上调会增加 HR 发生风险,分析原因可能是 miR-21 表达上调能通过增强炎症反应损伤视网膜内皮细胞和促进其凋亡,同时 miR-21 表达上调还能刺激血管内皮生长因子生成,促使新生血管形成,最终引起视网膜病变^[24]。

本研究结果还显示,高血压病程延长和收缩压、舒张压升高也会增加高血压患者并发 HR 的风险,分析原因为收缩压、舒张压升高是 HR 发生的根本原因,随着病程延长,高血压对视网膜血管的损伤越严重,因此并发 HR 的风险更高。目前尚无可靠的高血压患者并发 HR 的预测指标,本研究通过绘制 ROC 曲线发现,血清 miR-137 相对表达水平为 1.47 时,预测高血压患者并发 HR 的 AUC 为 0.735;血清 miR-21 相对表达水平为 1.72 时,预测高血压患者并发 HR 的 AUC 为 0.732;血清 miR-137、miR-21 联合预测高血压患者并发 HR 的 AUC 为 0.840,明显大于 miR-137、miR-21 单独预测,提示血清 miR-137、miR-21 表达可能成为高血压患者并发 HR 的辅助预测指标,且血清 miR-137 联合 miR-21 检测能提升其预测价值。

综上所述,高血压患者血清 miR-137、miR-21 高表达是高血压患者并发 HR 的独立危险因素,可能成为 HR 的辅助预测指标,且血清 miR-137 联合 miR-21 检测能提升对高血压患者并发 HR 的预测价值。但本研究还需前瞻性、多中心研究验证。

参考文献

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2021 概要[J]. 中国循环杂志,2022,37(6):553-578.

[2] CHEUNG C Y, BIOUSSE V, KEANE P A, et al. Hypertensive eye disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2022, 8(1): 14.

[3] DI MARCO E, AIELLO F, LOMBARDO M, et al. A literature review of hypertensive retinopathy: systemic correlations and new technologies[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2022, 26(18): 6424-6443.

[4] DZIEDZIAK J, ZALESKA-ŻMIJEWSKA A, SZAFLIK J P, et al. Impact of arterial hypertension on the eye: a review of the pathogenesis, diagnostic methods, and treatment of hypertensive retinopathy[J]. Med Sci Monit, 2022, 28(1): e935135.

[5] PAWLICK J S, ZUZIC M, PASQUINI G, et al. MiRNA regulatory functions in photoreceptors[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 8(3): 620249.

[6] 赵姣萍, 陆佳丽. 妊娠期高血压疾病患者血清 miR-137 miR-208 及 T 淋巴细胞亚群与心肌损伤的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(8): 1751-1754.

[7] 朱丽君, 方正美, 黄孟云, 等. 外周血 miR-21 水平与高血压相关性的 meta 分析[J]. 海南医学院学报, 2021, 27

(1):46-51.

[8] LI H, ZHU Z, LIU J, et al. MicroRNA-137 regulates hypoxia-induced retinal ganglion cell apoptosis through Notch1[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(3):1774-1782.

[9] GUTSAEVA D R, THOUNAOJAM M, RAJPUROHIT S, et al. STAT3-mediated activation of miR-21 is involved in down-regulation of TIMP3 and neovascularization in the ischemic retina[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(61):103568-103580.

[10] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 高血压基层诊疗指南(2019 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 18(4):301-313.

[11] KEITH N M, WAGENER H P, BARKER N W. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis[J]. *Am J Med Sci*, 1974, 268(6):336-345.

[12] 裴德根, 李永光. 高血压靶器官微血管病变及其治疗进展[J]. *微循环学杂志*, 2022, 32(3):79-82.

[13] 李成武, 周尚昆, 刘静, 等. 高血压性视网膜病变患者卒中发病风险的多因素分析[J]. *中国中医眼科杂志*, 2021, 31(5):337-340.

[14] LI J, KOKUBO Y, ARAFA A, et al. Mild hypertensive retinopathy and risk of cardiovascular disease: the suite study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2022, 29(11):1663-1671.

[15] WAN Q, LIU H, XU Y, et al. Upregulated miR-194-5p suppresses retinal microvascular endothelial cell dysfunction and mitigates the symptoms of hypertensive retinopathy in mice by targeting SOX17 and VEGF signaling[J]. *Cell Cycle*, 2023, 22(3):331-346.

[16] SHU S, XU Z, LU H, et al. CircHOMER1 aggravates oxidative stress, inflammation and extracellular matrix deposition in high glucose-induced human mesangial cells[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2022, 27(12):983-993.

[17] PENG H Y, LI H P, LI M Q. High glucose induces dysfunction of human umbilical vein endothelial cells by up-regulating miR-137 in gestational diabetes mellitus[J]. *Microvasc Res*, 2018, 118:90-100.

[18] 秦秀虹, 卢建民, 邵明阳, 等. Notch 信号对高糖诱导人视网膜血管内皮细胞凋亡的保护作用[J]. *眼科新进展*, 2015, 35(9):806-809.

[19] 张亨闰, 周春兰, 陈红梅, 等. miR-137 靶向 Notch1 调控人视网膜微血管内皮细胞的增殖、周期和凋亡[J]. *四川医学*, 2022, 43(11):1066-1072.

[20] OLIVIERI F, PRATTICHIZZO F, GIULIANI A, et al. miR-21 and miR-146a: the microRNAs of inflammaging and age-related diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, 70:101374.

[21] WAN P, SU W, ZHANG Y, et al. LncRNA H19 initiates microglial pyroptosis and neuronal death in retinal ischemia/reperfusion injury[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1):176-191.

[22] LI H J, SUN Z L, PAN Y B, et al. Inhibition of miRNA-21 promotes retinal ganglion cell survival and visual function by modulating Müller cell gliosis after optic nerve crush[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 375(2):10-19.

[23] LU J M, ZHANG Z Z, MA X, et al. Repression of miRNA-21 inhibits retinal vascular endothelial cell growth and angiogenesis via PTEN dependent-PI3K/Akt/VEGF signaling pathway in diabetic retinopathy[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 190:107886.

[24] 孙吉君, 阮庆国, 史伟云. 微小 RNA-21 在眼科疾病发生和发展中的作用[J]. *中华实验眼科杂志*, 2022, 40(10):986-991.

(收稿日期:2023-07-10 修回日期:2023-11-11)

(上接第 178 页)

[14] HENNESSEY J V, ESPAILLAT R. Current evidence for the treatment of hypothyroidism with levothyroxine/levotriiodothyronine combination therapy versus levothyroxine monotherapy[J]. *Int Clin Pract*, 2018, 72(2):1-14.

[15] 王秀景, 胡天晓, 阮芸, 等. 新诊断 2 型糖尿病患者血清鸢尾素水平与腹腔内脏脂肪面积关系的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(7):488-491.

[16] 沈娟娟, 哈丽亚·哈力木别克, 王登兰, 等. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退患者血清 IL-6、TNF- α 、IGF-1 水平与血脂、甲状腺功能和妊娠结局的关系[J]. *疑难病杂志*, 2023, 22(2):176-181.

[17] 邓文娟, 王静, 宁改君, 等. 不同血清鸢尾素水平妊娠期亚临床甲状腺功能减退症患者血脂和凝血功能的对比[J]. *中国实验诊断学*, 2021, 25(9):1288-1292.

[18] 邓文娟, 任卫东, 宁改君, 等. 血清鸢尾素在妊娠期甲状腺功能减退症诊断中的价值[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2021, 41(6):1350-1356.

[19] 盛清, 邱峰龙. 多囊卵巢综合征患者血清鸢尾素水平变化及临床意义[J]. *中国性科学*, 2021, 30(7):45-47.

[20] 高春利, 窦娟, 许珊珊, 等. 血清 IGF-1、TPOAb、TgAb 水平检测在妊娠期糖尿病合并亚临床甲减患者中的意义[J]. *实验与检验医学*, 2021, 39(5):1176-1178.

[21] LI N, YANG J Y, CHEN X, et al. Postpartum follow-up of patients with subclinical hypothyroidism during pregnancy[J]. *Thyroid*, 2020, 30(11):1566-1573.

[22] JABBAR A, INGOE L, THOMAS H, et al. Prevalence, predictors and outcomes of thyroid dysfunction in patients with acute myocardial infarction: the ThyAMI-1 study[J]. *Endocrinol Invest*, 2021, 44(6):1209-1218.

[23] 汤小忠, 刘荃, 吴德云. 妊娠期亚临床甲状腺功能减退症的危险因素及对妊娠结局的影响[J]. *川北医学院学报*, 2021, 36(3):370-373.

(收稿日期:2023-07-28 修回日期:2023-10-16)