

• 论 著 •

血清可溶性 Klotho 蛋白、肌腱蛋白-C 与 IgA 肾病患者病情严重程度及氧化应激的相关性*

曹楚江, 蔡红兵, 阳华英, 陈 丹, 万丹妮
监利市人民医院儿科, 湖北荆州 433300

摘要:目的 分析血清可溶性 Klotho 蛋白(sKL)、肌腱蛋白-C(TN-C)与免疫球蛋白 A(IgA)肾病患者病情严重程度及氧化应激的相关性。方法 选取 2019 年 7 月至 2022 年 8 月就诊于该院的 85 例 IgA 肾病患者作为 IgA 肾病组,另选取同期在该院体检的 85 例健康者作为健康组,对比两组血清 sKL、TN-C 水平,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sKL、TN-C 及二者联合预测 IgA 肾病发生的价值。IgA 肾病组按照 24 h 尿蛋白定量又分为轻度组(28 例)、中度组(39 例)、重度组(18 例),对比 3 组血清 sKL、TN-C 水平及氧化应激指标[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、终末氧化蛋白产物(AOPP)],经 Spearman 等级相关性分析血清 sKL、TN-C 水平与氧化应激指标的相关性,经 Kendall 的 Tau-b 检验血清 sKL、TN-C 水平与 IgA 肾病患者的病情严重程度关系。**结果** IgA 肾病组血清 sKL 水平比健康组低, TN-C 水平比健康组高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。绘制 ROC 曲线发现,血清 sKL、TN-C 及二者联合预测 IgA 肾病发生的曲线下面积及 95%CI 为 0.726(95%CI:0.648~0.803)、0.853(95%CI:0.796~0.909)、0.891(95%CI:0.845~0.937)。重度组血清 sKL 水平低于中度组、轻度组,而血清 TN-C 水平高于中度组、轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。重度组血清 SOD 水平低于中度组、轻度组,血清 AOPP、MDA 水平高于中度组、轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 等级相关性显示, sKL 水平与 SOD 呈正相关($r>0, P<0.05$),与 AOPP、MDA 呈负相关($r<0, P<0.05$); TN-C 水平与 SOD 呈负相关($r<0, P<0.05$),与 AOPP、MDA 呈正相关($r>0, P<0.05$)。**结论** IgA 肾病患者血清 sKL、TN-C 水平与 IgA 肾病患者病情严重程度、氧化应激反应有关,且二者联合可有效预测 IgA 肾病的发生。

关键词:免疫球蛋白 A 肾病; 血清可溶性 Klotho 蛋白; 肌腱蛋白-C; 氧化应激

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.04.009

中图法分类号:R726.9

文章编号:1673-4130(2024)04-0430-05

文献标志码:A

Correlation of serum soluble Klotho protein and tendino-C with severity of disease and oxidative stress in children with IgA nephropathy*

CAO Chujiang, CAI Hongbing, YANG Huaying, CHEN Dan, WAN Danni

Department of Pediatrics, Jianli People's Hospital, Jingzhou, Hubei 433300, China

Abstract: Objective To analyze the correlation between serum soluble Klotho protein (sKL) and tendino-C (TN-C) and the severity of disease and oxidative stress in children with immunoglobulin A(IgA) nephropathy. **Methods** A total of 85 children with IgA nephropathy admitted to the hospital from July 2019 to August 2022 were selected as IgA nephropathy group, and 85 healthy patients who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as healthy group. Serum sKL and TN-C levels were compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of serum sKL, TN-C and their combination in predicting the occurrence of IgA nephropathy. IgA nephropathy group was divided into mild group (28 cases), moderate group (39 cases) and severe group (18 cases) according to 24 h urinary protein quantity. Serum sKL, TN-C levels and oxidative stress indexes [malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and advanced oxidation protein product (AOPP)] of the three groups were compared. The correlation between serum sKL and TN-C levels and oxidative stress indexes was analyzed by Spearman correlation, and the correlation between serum sKL and TN-C levels and the severity of IgA nephropathy in children was examined by Kendall's Tau-b. **Results** The serum sKL level in IgA nephropathy group was lower than that in healthy group, and the serum TN-C level was higher than that in

* 基金项目:湖北省科技计划项目(2021FFB6411)。

作者简介:曹楚江,女,主治医师,主要从事新生儿内科研究。

healthy group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). ROC curve showed that the area under the curve and 95%CI of serum sKL, TN-C and their combination predicted the occurrence of IgA nephropathy were 0.726 (95%CI: 0.648—0.803), 0.853 (95%CI: 0.796—0.909) and 0.891 (95%CI: 0.845—0.937). The level of serum sKL in severe group was lower than that in moderate and mild groups, while the level of serum TN-C was higher than that in moderate and mild groups, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The serum SOD level of severe group was lower than that of moderate group and mild group, and the serum AOPP and MDA levels were higher than those of moderate group and mild group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation showed that sKL level was positively correlated with SOD ($r > 0, P < 0.05$), and negatively correlated with AOPP and MDA ($r < 0, P < 0.05$). TN-C level was negatively correlated with SOD ($r < 0, P < 0.05$), and positively correlated with AOPP and MDA ($r > 0, P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum sKL and TN-C in children with IgA nephropathy are related to the severity of disease and oxidative stress, and the combination of SKL and TN-C can effectively predict the occurrence of IgA nephropathy.

Key words: immunoglobulin A nephropathy; serum soluble Klotho protein; tendino-C; oxidative stress

免疫球蛋白 A(IgA)肾病属于一种常见的原发性肾小球疾病,多发于儿童与青年,其发病率占原发性肾小球疾病的 47.50%~52.66%^[1-2]。IgA 肾病主要病理特征在于系膜区 IgA 沉积,患儿常表现为持续性镜下血尿、发作性肉眼血尿,可伴发蛋白尿,也可表现为急性肾炎综合征、肾病综合征等^[3-4]。既往认为 IgA 肾病病情进展缓慢且预后好,但近年来不断有研究证实, IgA 肾病是诱发终末期肾脏病的危险因素^[5]。因此,早期识别 IgA 肾病高危人群,并及时鉴别患儿病情严重程度,在指导后期治疗、改善患儿预后中尤为关键。血清可溶性 Klotho 蛋白(sKL)是一种与肾脏疾病密切相关的调控因子,可以激素样物质进入血液病发挥抗炎、抗氧化、抗凋亡等作用^[6]。肌腱蛋白-C(TN-C)属于一种细胞外基质糖蛋白,具有调节细胞与纤连蛋白黏附的作用^[7]。然而,关于 IgA 肾病患儿血清 sKL、TN-C 变化的临床研究较少,且关于二者水平与病情严重程度的相关性尚不清楚。基于此,本研究分析血清 sKL、TN-C 与 IgA 肾病患儿病情严重程度及氧化应激的相关性,旨在探索早期识别本病的生物标志物。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 7 月至 2022 年 8 月就诊于本院的 85 例 IgA 肾病患儿作为 IgA 肾病组,男 55 例、女 30 例;年龄 3~16 岁,平均(9.89±1.28)岁;首诊原因:血尿 71 例,蛋白尿 13 例,水肿 1 例;发病至肾活检病程为 15 d 至 6 年,平均(2.68±0.98)年。另选取同期在本院体检的 85 例健康者作为健康组,男 53 例、女 32 例;年龄 3~16 岁,平均(9.19±1.38)岁。IgA 肾病组、健康组年龄、性别比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)符合《原发性 IgA 肾病诊治循证指南(2016)》^[8]中 IgA 肾病诊断标准;(2)经肾活检确定为原发性 IgA 肾病;(3)确诊前未接受免疫抑制剂或(和)激素治疗;(4)家

长自愿签署知情同意书。排除标准:(1)合并其他类型肾脏疾病,如肾肿瘤、糖尿病肾病、高血压肾病、急性间质性肾炎、狼疮性肾炎、肾结核、新月体肾炎等;(2)因肝硬化、过敏性紫癜肾炎、肿瘤所致的继发性 IgA 肾病;(3)急性中枢神经系统疾病;(4)感染性疾病;(5)活动性出血疾病;(6)凝血功能障碍;(7)恶性肿瘤或其他脏器严重功能不全。

1.2 方法

1.2.1 血清实验室指标检测 采集 IgA 肾病组治疗前、健康组体检当日清晨空腹状态(禁食 10 h 后的次日清晨)下的外周血 3 mL,室温下静置 10 min 左右,于低速离心机(北京医用离心机厂)上离心,离心半径为 6 cm,离心速度为 3 000 r/min,离心 5~10 min 后取血清置于-20 ℃冰箱中保存。利用酶联免疫吸附试验法测定血清 sKL、TN-C、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、终末氧化蛋白产物(AOPP)水平,试剂盒购自上海精学科学仪器有限公司。

1.2.2 IgA 肾病病情严重程度 参考《小儿内科学》^[9]中标准, IgA 肾病组按照 24 h 尿蛋白定量又分为轻度组(24 h 尿蛋白定量<0.5 g)28 例、中度组(24 h 尿蛋白定量 0.5~2.0 g)39 例、重度组(24 h 尿蛋白定量>2.0 g)18 例。

1.3 统计学处理 采用统计软件 SPSS21.0 进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用独立样本 t 检验;多组间比较用单因素方差分析,进一步两两比较用 LSD- t 检验;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验;相关性采用 Spearman 等级相关性或 Kendall 的 Tau-b 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线得到曲线下面积(AUC), $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 IgA 肾病组、健康组血清 sKL、TN-C 水平比较 IgA 肾病组血清 sKL 水平比健康组低, TN-C 水

平比健康组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 血清 sKL、TN-C 及二者联合预测 IgA 肾病的价值 将 IgA 肾病是否发生作为状态变量(0 为未发生,1 为发生),将血清 sKL、TN-C 作为检验变量,绘制 ROC 曲线发现,血清 sKL、TN-C 及二者联合预测 IgA 肾病发生的 AUC 为 0.726(95%CI:0.648~0.803)、0.853(95%CI:0.796~0.909)、0.891(95%

CI:0.845~0.937)。见表 2、图 1。

表 1 IgA 肾病组、健康组血清 sKL、TN-C 水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	sKL(U/L)	TN-C(ng/mL)
健康组	85	103.41±9.68	54.42±3.37
IgA 肾病组	85	95.69±7.43	61.65±5.85
<i>t</i>		5.832	9.873
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 血清 sKL、TN-C 及二者联合预测 IgA 肾病的价值

检验结果变量	AUC	最佳截断值	SE	<i>P</i>	95%CI	特异度	灵敏度
sKL	0.726	99.658 U/L	0.040	<0.001	0.648~0.803	0.752	0.825
TN-C	0.853	57.865 ng/mL	0.029	<0.001	0.796~0.909	0.894	0.885
联合	0.891	—	0.023	<0.001	0.845~0.937	0.847	0.902

注:—表示无数据。

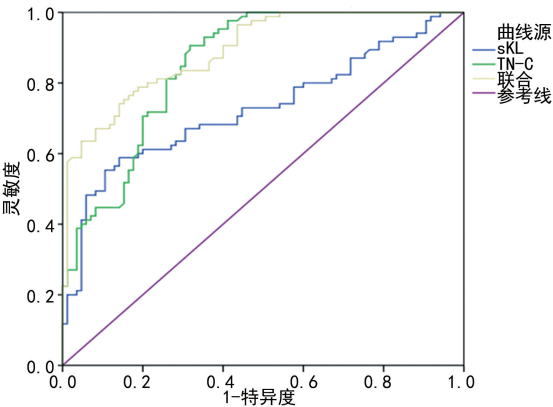


图 1 血清 sKL、TN-C 及二者联合预测 IgA 肾病发生的 ROC 曲线

2.3 IgA 肾病组不同病情严重程度患儿血清 sKL、TN-C 水平比较 重度组血清 sKL 水平低于中度组、轻度组,而血清 TN-C 水平高于中度组、轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 等级相关性分析显示,血清 sKL 与 TN-C 水平呈负相关($r=-0.541, P<0.05$);Kendall 的 Tau-b 检验发现,血清 sKL 与 IgA 肾病患儿的病情严重程度呈负相关($r=-0.611, P<0.001$),血清 TN-C 与 IgA 肾病患儿的病情严重程度呈正相关($r=0.705, P<0.001$)。见表 3、图 2。

表 3 IgA 肾病组不同病情严重程度患儿血清 sKL、TN-C 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	sKL(U/L)	TN-C(ng/mL)
轻度组	28	100.74±6.95	55.80±2.38
中度组	39	94.99±5.47	62.48±3.38
重度组	18	89.36±6.59	68.95±5.85
<i>F</i>		18.750	85.432
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 IgA 肾病组不同病情严重程度患儿氧化应激反应比较 重度组血清 SOD 水平低于中度组、轻度组,血清 AOPP、MDA 水平高于中度组、轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

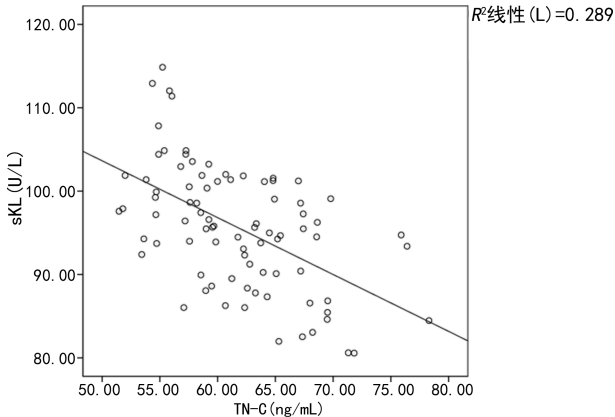


图 2 IgA 肾病患儿血清 sKL 与 TN-C 水平的相关性散点图

表 4 IgA 肾病组不同病情严重程度患儿氧化应激反应对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	SOD(U/L)	AOPP(μmol/mL)	MDA(nmol/mL)
轻度组	28	75.56±5.85	62.35±5.87	6.14±1.58
中度组	39	64.74±6.98	70.37±6.65	7.94±1.66
重度组	18	59.88±5.77	76.88±9.68	9.88±2.35
<i>F</i>		38.737	23.682	23.991
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 血清 sKL、TN-C 水平与氧化应激反应的相关性 Spearman 等级相关性显示,sKL 水平与 SOD 呈正相关($r>0, P<0.05$),与 AOPP、MDA 呈负相关($r<0, P<0.05$);TN-C 水平与 SOD 呈负相关($r<0, P<0.05$),与 AOPP、MDA 呈正相关($r>0, P<0.05$)。见表 5。

表 5 血清 sKL、TN-C 水平与氧化应激反应的相关性			
指标	SOD	AOPP	MDA
sKL			
<i>r</i>	0.585	−0.532	−0.538
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001
TN-C			
<i>r</i>	−0.725	0.685	0.691
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

肾穿刺活检是目前诊断 IgA 肾病并评估病理变化的唯一方法,但属于一项侵入性操作,可能会伴有出血等并发症,且不利于病情的动态监测。因此,探寻非侵入性生物学指标用于反映患儿病情具有重要意义。

Klotho 属于一种衰老抑制基因,相对分子质量为 130×10^3 ,主要表达于肾脏组织中。其编码的蛋白包含分泌型、膜结合型,前者是由组织分泌后释放至胞外,具有唾液酸酶作用,可于脑脊液、血液、尿液等体液循环中检测到;后者多于肾脏远曲小管中表达,与成纤维细胞生长因子受体相结合后,可调节钙磷代谢过程^[10-12]。本研究在外周血中检测到的属于分泌型 Klotho。FOUNTOULAKIS 等^[13] 研究报道,分泌型 Klotho 蛋白水平每增加 1 倍,将使非慢性肾脏病患者每年肾小球滤过率(GFR)下降超 3 mL/min 风险降低 15%,10 年内 GFR 下降风险降低约 28%。郭红萍等^[14] 研究纳入 208 例 AKI 患者,结果发现,相比肾功能未恢复组,肾功能恢复组患者血清 sKL 水平较高,且血清 sKL>1.23 μg/L 是肾损伤患者残肾功能恢复不良的保护因素。由上述研究结果发现,血清 sKL 水平与肾脏疾病的关系密切,但在儿童 IgA 肾病血清中表达的报道较少。本研究中,IgA 肾病组血清 sKL 水平比健康组低,血清 sKL 与 IgA 肾病患儿的病情严重程度呈负相关,证实血清 sKL 水平低表达可能参与儿童 IgA 肾病的发病、进展过程中。推测原因可能在于 sKL 可减少脂质沉积,直接分解脂肪细胞,减轻血管钙化,同时还可舒张血管、刺激一氧化氮分泌,从而降低肾小球内皮细胞损伤程度,进一步延缓 IgA 肾病的发生、发展^[15]。

TN-C 是由 6 条多聚链构成的六聚体,具有调节细胞与纤维蛋白黏附的作用^[16]。TN-C 表达受诸多因素刺激,如生长因子、致病原因子、氧化应激、炎症反应与机械压力/牵拉等。近年来,已有研究证实,TN-C 高表达于炎性肠病、强直性脊柱炎等免疫性疾病^[17-18]。PANG 等^[19] 研究报道,大鼠肾小球系膜细胞中 TN-C 蛋白高度表达,且可通过 β-catenin 通路诱导肾小球系膜细胞增殖和纤维化。YAN 等^[20] 体外实验表明,外源性 TN-C 可促使基质蛋白产生与肾小球

膜细胞增殖,可能成为 IgA 肾病的潜在治疗靶点。本研究中,IgA 肾病组 TN-C 水平比健康组高,且与病情严重程度呈正相关。Spearman 等级相关性显示,血清 sKL 与 TN-C 水平呈负相关,进一步绘制 ROC 曲线发现,血清 sKL、TN-C 及二者联合预测 IgA 肾病发生的 AUC 为 0.726、0.853、0.891,证实 sKL、TN-C 水平密切相关,且二者联合可有效预测 IgA 肾病的发生,提示临床应动态监测血清 sKL、TN-C 水平变化,以指导后续诊断与治疗。

IgA 肾病的发病机制复杂,多认为与黏膜免疫反应、凝血、血流动力学与氧化应激反应有关。含 IgA 免疫复合物对系膜细胞产生刺激后形成氧自由基,会减少抗氧化物(谷胱甘肽过氧化酶、SOD),增加氧化反应产物(AOPP、MDA),破坏原有抗氧化-氧化平衡,激活氧化应激反应,从而加重肾组织损伤程度,促进 IgA 肾病的发生与发展。本研究结果显示,重度组血清 SOD 水平低于中度组、轻度组,血清 AOPP、MDA 水平高于中度组、轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。KIM 等^[21] 研究报道,Klotho 可影响 Wnt 信号转导相关转录本和蛋白表达,而上调 Klotho 蛋白表达可增强细胞抗氧化活性,故推测 Klotho 介导氧化应激损伤的途径可能为 Wnt 信号通路。XING 等^[22] 在一项动物实验中发现,Klotho 可激活 Nrf2 信号通路,抑制糖尿病诱导的足细胞凋亡与肾脏氧化应激损伤,可见 Klotho 与肾脏疾病的氧化应激反应有关。但关于 TN-C 与氧化应激的相关性尚不清楚。本研究的 Spearman 等级相关性显示,IgA 肾病患儿 AOPP、MDA 与 sKL 呈负相关,与 TN-C 呈正相关;SOD 与 sKL 呈正相关,与 TN-C 呈负相关,证实 IgA 肾病患儿血清 sKL、TN-C 与氧化应激指标密切相关,可一定程度上反映氧化应激损伤程度,但关于具体作用机制仍需进一步揭示。

综上所述,IgA 肾病患儿血清 sKL、TN-C 水平与 IgA 肾病患儿病情严重程度、氧化应激反应有关,且二者联合可有效预测 IgA 肾病的发生。

参考文献

[1] ROVIN B H,ADLER S G,BARRATT J,et al. Executive summary of the KDIGO 2021 guideline for the management of glomerular diseases[J]. Kidney Int, 2021, 100 (4):753-779.

[2] RAJASEKARAN A,JULIAN B A,RIZK D V. IgA nephropathy:an interesting autoimmune kidney disease[J]. Am J Med Sci,2021,361(2):176-194.

[3] SUZUKI H. Biomarkers for IgA nephropathy on the basis of multi-hit pathogenesis[J]. Clin Exp Nephrol,2019,23 (1):26-31.

[4] SELVASKANDAN H,GONZALEZ-MARTIN G,BARRATT J,et al. IgA nephropathy: an overview of drug treatments in clinical trials[J]. Expert Opin Investig

Drugs, 2022, 31(12):1321-1338.

[5] ZHANG X, LV J, LIU P, et al. Poly-IgA complexes and disease severity in IgA nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2021, 16(11):1652-1664.

[6] TAKENAKA T, HASAN A, MARUMO T, et al. Klotho supplementation attenuates blood pressure and albuminuria in murine model of IgA nephropathy[J]. J Hypertens, 2021, 39(8):1567-1576.

[7] LIABEUF S, BARRETO D V, KRETSCHMER A, et al. High circulating levels of large splice variants of tenascin-C is associated with mortality and cardiovascular disease in chronic kidney disease patients[J]. Atherosclerosis, 2011, 215(1):116-124.

[8] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 原发性 IgA 肾病诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂志, 2017, 55 (9): 643-646.

[9] 孙锟, 沈颖. 小儿内科学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 279.

[10] KO G J, LEE E A, JEON U S, et al. The association of Klotho polymorphism with disease progression and mortality in IgA nephropathy[J]. Kidney Blood Press Res, 2012, 36(1):191-199.

[11] ASAI O, NAKATANI K, TANAKA T, et al. Decreased renal α -Klotho expression in early diabetic nephropathy in humans and mice and its possible role in urinary calcium excretion[J]. Kidney Int, 2012, 81(6):539-547.

[12] URABE A, DOI S, NAKASHIMA A, et al. Klotho deficiency intensifies hypoxia-induced expression of IFN- α / β through upregulation of RIG-I in kidneys[J]. PLoS One, 2021, 16(10):e0258856.

[13] FOUNTOULAKIS N, MALTESE G, GNUDI L, et al. Reduced levels of anti-ageing hormone klotho predict renal function decline in type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(5):2026-2032.

[14] 郭红萍, 高洁, 李海端. 急性肾损伤患者血清 Klotho 和 FGF-23 水平与肾功能转归及预后的关系[J]. 中国实用医刊, 2018, 45(23):24-27.

[15] TYPIAK M, PIWKOWSKA A. Antiinflammatory actions of Klotho; implications for therapy of diabetic nephropathy[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(2):956.

[16] ULUSOY S, OZKAN G, MENTESE A, et al. A new predictor of mortality in hemodialysis patients: tenascin-C[J]. Life Sci, 2015, 141(1):54-60.

[17] NING L, LI S, GAO J, et al. Tenascin-C is increased in inflammatory bowel disease and is associated with response to infliximab therapy[J]. Biomed Res Int, 2019, 2019(1):1475705.

[18] GUPTA L, BHATTACHARYA S, AGGARWAL A. Tenascin-C, a biomarker of disease activity in early ankylosing spondylitis[J]. Clin Rheumatol, 2018, 37(5):1401-1405.

[19] PANG X, HOU X, HU C, et al. Tenascin-C promotes the proliferation and fibrosis of mesangial cells in diabetic nephropathy through the β -catenin pathway[J]. Int Urol Nephrol, 2023, 55(10):2507-2516.

[20] YAN M, LIU S, ZHANG M, et al. Mesangial cell-derived tenascin-C contributes to mesangial cell proliferation and matrix protein production in IgA nephropathy[J]. Nephrology (Carlton), 2022, 27(5):458-466.

[21] KIM E H, TAWEECHAIPASANKUL A, RIDLO M R, et al. Effect of Klotho pmle in during porcine oocyte maturation via Wnt signaling[J]. Aging (Albany N Y), 2020, 12(23):23808-23821.

[22] XING L, GUO H, MENG S, et al. Klotho ameliorates diabetic nephropathy by activating Nrf2 signaling pathway in podocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 534(1):450-456.

(收稿日期:2023-07-25 修回日期:2024-01-05)

(上接第 429 页)

[11] 叶晓贤, 杨丽, 雷丽. 血清糖化血红蛋白和 IL-6 对非酒精性脂肪性肝病发病风险的预测价值探讨[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(2):199-202.

[12] SATOMURA A, OIKAWA Y, HAISA A, et al. Clinical significance of insulin peptide-specific interferon- γ -related immune responses in ketosis-prone type 2 diabetes[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(5):2124-2132.

[13] HU X, LIU X, GUO Y, et al. Effects of chicken serum metabolite treatment on the blood glucose control and inflammatory response in streptozotocin-induced type 2 diabetes mellitus rats[J]. Int J Mol Sci, 2022, 24(1):523.

[14] WU L, YUAN A, TIAN X, et al. Cell-membrane-coated cationic nanoparticles disguised as macrophages for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2022, 14(45):50499-50506.

[15] ZHAO D, ZHU H, GAO F, et al. Antidiabetic effects of selenium-enriched Bifidobacterium longum DD98 in type 2 diabetes model of mice[J]. Food Funct, 2020, 11(7):6528-6541.

[16] 童贝儿, 郭立新. 针对 2 型糖尿病不同并发症患者胰岛 β 细胞功能状态的胰岛素应用策略[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(8):514-518.

[17] GOLDEN T N, SIMMONS R A. Immune dysfunction in developmental programming of type 2 diabetes mellitus[J]. Nat Rev Endocrinol, 2021, 17(4):235-245.

[18] 徐文超, 刘建平, 狄静, 等. 2 型糖尿病患者外周血环状 RNA 差异表达分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2020, 28(12):881-886.

[19] 林小龙, 黄心瑜, 周一智. 乳腺癌组织环状 RNA ANKS1B 及上游转录因子 1 的表达及临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(5):55-60.

(收稿日期:2023-07-14 修回日期:2024-01-01)