

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.20.021

2 型糖尿病患者血清 sKlotho、NGAL、IL-6 和 IL-18 表达及意义

邢 旭

河南省南阳市第一人民医院检验科,河南南阳 473000

摘 要:**目的** 研究 2 型糖尿病患者血清分泌型 Klotho(sKlotho)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-18(IL-18)的水平,分析其相关性。**方法** 选取 178 例 2 型糖尿病患者作为观察组,又进一步分为正常尿清蛋白组[尿清蛋白/肌酐比值(UACR) <30 mg/g]、微量尿清蛋白组(30 mg/g $\leq$ UACR <300 mg/g)和大量尿清蛋白组(UACR ≥ 300 mg/g)。选取健康成年人 78 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测两组血清 sKlotho、NGAL、IL-6 和 IL-18 的水平,并分析其与尿清蛋白、血尿肌酐、估算肾小球滤过率(eGFR)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、口服糖耐量试验 2 h 血糖(2 h PG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)以及甘油三脂(TG)的相关性。**结果** 观察组收缩压和舒张压明显高于对照组($P<0.05$);eGFR、HbA1c、FPG、2 h PG、HOMA-IR、TC、TG、sKlotho、NGAL、IL-6 和 IL-18 在不同肾脏损伤程度分组中差异有统计学意义($P<0.05$);sKlotho 与 UACR、HbA1c、FPG、2 h PG、HOMA-IR、TC 和 TG 均呈负相关($P<0.05$),与 eGFR 呈正相关($P<0.05$);NGAL、IL-6、IL-18 水平分别与体质量指数、UACR、HbA1c、FPG、2 h PG、HOMA-IR、TC 和 TG 呈正相关($P<0.05$),分别与 eGFR 呈负相关($P<0.05$)。**结论** 2 型糖尿病患者血清中 sKlotho、NGAL、IL-6 和 IL-18 异常表达,且与肾脏损伤程度相关。sKlotho、NGAL、IL-6 和 IL-18 可能作为早期诊断标志物,可能与炎症反应和肾脏损伤程度有关。

关键词: 2 型糖尿病; 分泌型 Klotho; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 白细胞介素

中图分类号:R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)20-2825-05

Expression and significance of serum sKlotho, NGAL, IL-6, IL-18 in diabetic patients

XING Xu

Department of Laboratory Medicine, the First People's Hospital of
Nanyang City, Nanyang, Henan 473000, China

Abstract: Objective To investigate the expression and significance of secreted Klotho(sKlotho), Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), interleukin (IL)-6 and IL-18 in type 2 diabetic patients. **Methods**

A total of 178 patients with type 2 diabetes in the hospital were divided into normal urine albumin group (UACR <30 mg/g), microalbuminuria group (30 mg/g $\leq$ UACR <300 mg/g) and a large number of urinary albumin group (UACR >300 mg/g) based on the urinary albumin/creatinine ratio (UACR). In addition, 78 healthy people were enrolled as the healthy control group in the same period. Collected urinary albumin, hematuria creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting plasma glucose (FPG), oral glucose tolerance test blood glucose 2 h (2 h PG) and insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (TC) and glycerin three greases (TG) index of the subjects; Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum levels of sKlotho, NGAL, IL-6 and IL-18. **Results** The systolic blood pressure in type 2 diabetic patients was significantly higher than that in the healthy control group ($P<0.05$). Blood pressure was significant different in different degrees of renal injury in the observation group ($P<0.05$). EGFR, HbA1c, FPG, 2 h PG, HOMA-IR, TC, TG, sKlotho, NGAL, IL-6 and IL-18 was significant different in different degrees of renal injury in the observation group ($P<0.05$). Serum sKlotho levels were negatively correlated with UACR, HbA1c, FPG, 2 h PG, HOMA-IR, TC and TG ($P<0.05$), and positively correlated with eGFR ($P<0.05$) in patients with type 2 diabetes; serum levels of NGAL, IL-6 and IL-18 were positively correlated with body mass index, UACR, HbA1c, FPG, 2 h PG, HOMA-IR, TC, and TG ($P<0.05$), and negatively correlated with eGFR ($P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of sKlotho, NGAL, IL-6 and IL-18 may be the markers for early diagnosis of type 2 diabetes, and the mechanism may be related to inflammation and kidney damage.

Key words: type 2 diabetes; secreted Klotho; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; interleukin

作者简介:邢旭,女,技师,主要从事临床检验的相关研究。

2 型糖尿病是临床常见疾病,病变的发生与遗传和肥胖等因素密切相关^[1]。近年学者发现炎症反应与该病有关,并认为不同程度炎症性的损伤加速了病变进展。抗衰老蛋白 Klotho 是与心血管疾病和内分泌疾病相关因子,通过抑制炎症反应来保护糖尿病引起的肾损伤^[2]。研究认为肾脏出现损伤时,血清中分泌型 Klotho(sKlotho)的表达明显下降^[3],而中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)的表达明显升高^[4]。白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-18(IL-18)均为促炎相关因子,在糖尿病患者血清中的表达升高,参与病变的进展^[5-6]。本研究检测 2 型糖尿病患者血清 sKlotho、NGAL、IL-6 和 IL-18 的表达,分析与临床指标的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2021 年 10 月在南阳市第一人民医院确诊为 2 型糖尿病的患者作为观察组,纳入参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》中的标准^[7],空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L 和(或)口服糖耐量试验 2 h 血糖(2 h PG)≥11.1 mmol/L。共选择 178 例,年龄 42~79 岁,中位数 58.2 岁,其中男 95 例,女 83 例。参照尿清蛋白/肌酐比值(UACR)的检测指标不同将患者分为 3 组,即正常尿清蛋白组(UACR<30 mg/g)共 60 例,其中男 33 例,女 27 例;微量尿清蛋白组(30 mg/g≤UACR<300 mg/g)共 62 例,其中男 30 例,女 32 例;大量尿清蛋白组(UACR≥300 mg/g)共 56 例,其中男 32 例,女 24 例。收集健康成年人血清 78 例作为对照组,年龄 38~63 岁,中位数 52.1 岁,其中男 39 例,女 39 例。二组在常规资料的比较中差别无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 sKlotho、NGAL、IL-6、IL-18 的检测方法 观察组和对照组均采集清晨空腹静脉血 3 mL,2 500 r/min 离心 10 min 后分离血清,于-20 ℃冰箱中冻存。样本均于 4 周内集中检测,血清 sKlotho、NGAL、IL-6、IL-18 的检测应用酶联免疫吸附试验(ELISA)。严格按说明书进行操作,减少误差,做好质量控制。应用北京伯辉生物科技有限公司酶标仪测定吸光度值(A 值)。

1.2.2 数据收集 收集观察组患者的年龄、性别、体重、血压、估算肾小球滤过率(eGFR)、糖化血红蛋白

(HbA1c)、FPG、口服糖耐量试验 2 h 血糖(2 h PG)、总胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)及尿清蛋白的相关数据。

1.3 统计学处理 应用 SPSS18.0 软件进行数据分析。对计量资料进行方差齐性检验及正态性检验,符合正态性分布且方差齐的数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较行方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验。采用 Pearson 相关分析检测指标间的相关性。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间相关临床资料的比较 观察组中正常尿清蛋白组、微量尿清蛋白组及大量尿清蛋白组患者的收缩压和舒张压均明显高于对照组(*P*<0.05),各组间体质量指数比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 各组间相关临床资料比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	体质量指数 (kg/m ²)	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)
对照组	78	24.89±2.09	125.79±9.02	70.74±7.22
正常尿清蛋白组	60	25.70±2.79	132.28±9.97*	74.15±7.02*
微量尿清蛋白组	62	25.46±2.70	139.29±12.78*	79.59±7.42*
大量尿清蛋白组	56	25.90±2.57	142.76±11.34*	82.96±6.14*

注:与对照组比较,**P*<0.05。

2.2 各组间的血清检测指标比较 观察组 eGFR、HbA1c、FPG、2 h PG、HOMA-IR、TC 和 TG 在不同肾脏损伤程度分组中差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 各组间血清 sKlotho、NGAL、IL-6 和 IL-18 水平比较 观察组 sKlotho、NGAL、IL-6 和 IL-18 的水平在不同肾脏损伤程度分组中差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 观察组血清 sKlotho、NGAL、IL-6 和 IL-18 水平与临床指标的相关性分析 相关分析显示 sKlotho 水平与 UACR、HbA1c、FPG、2 h PG、HOMA-IR、TC、TG 呈负相关(*P*<0.05),与 eGFR 呈正相关(*P*<0.05); NGAL、IL-6、IL-18 水平与体质量指数、UACR、HbA1c、FPG、2 h PG、HOMA-IR、TC、TG 呈正相关(*P*<0.05),与 eGFR 呈负相关(*P*<0.05)。见表 4。

表 2 各组间的血清检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	UACR(mg/g)	eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	HbA1c(%)	FPG(mmol/L)
对照组	78	—	115.36±4.52	5.57±0.86	4.29±0.96
正常尿清蛋白组	60	13.51±2.14	110.13±6.87*	8.10±1.25*	9.28±2.02*
微量尿清蛋白组	62	90.61±24.35 [#]	103.83±5.31* [#]	8.91±1.51* [#]	10.01±2.47* [#]
大量尿清蛋白组	56	789.31±101.79* ^{#△}	97.94±6.43* ^{#△}	9.36±1.93* ^{#△}	11.97±2.28* ^{#△}
<i>F</i>		23.12	4.65	5.02	5.23
<i>P</i>		<0.001	0.012 3	0.010 2	0.008 9

续表 2 各组间的血清检测指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	2 h PG(mmol/L)	HOMA-IR	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
对照组	78	6.28±0.96	—	4.27±0.97	1.28±0.67
正常尿清蛋白组	60	15.46±4.78 [*]	4.79±1.28	4.92±0.81 [*]	1.89±0.58 [*]
微量尿清蛋白组	62	16.91±5.21 ^{*#}	6.27±1.82 [#]	5.86±0.97 ^{*#}	2.30±0.59 ^{*#}
大量尿清蛋白组	56	18.97±3.08 ^{*#△}	7.92±2.34 ^{#△}	6.32±1.27 ^{*#△}	2.69±0.84 ^{*#△}
<i>F</i>		5.61	4.23	4.01	5.06
<i>P</i>		0.005 0	0.026 1	0.030 1	0.004 8

注:与对照组比较,^{*}*P*<0.05;与正常尿清蛋白组比较,[#]*P*<0.05;与微量尿清蛋白组比较,[△]*P*<0.05。

表 3 各组血清 sKlotho、NGAL、IL-6、IL-18 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	sKlotho(ng/L)	NGAL(μg/L)	IL-6(ng/L)	IL-18(μg/L)
对照组	78	357.89±19.90	59.08±11.13	39.75±12.48	25.35±1.42
正常尿清蛋白组	60	268.91±17.87 [*]	109.75±17.74 [*]	55.70±17.80 [*]	28.44±8.77 [*]
微量尿清蛋白组	62	187.53±11.36 ^{*#}	209.78±25.71 ^{*#}	64.60±19.03 ^{*#}	43.85±7.54 ^{*#}
大量尿清蛋白组	56	101.68±11.26 ^{*#△}	245.87±15.08 ^{*#△}	67.80±21.24 ^{*#△}	52.75±6.40 ^{*#△}
<i>F</i>		10.21	15.23	6.12	5.95
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*}*P*<0.05;与正常尿清蛋白组比较,[#]*P*<0.05;与微量尿清蛋白组比较,[△]*P*<0.05。

表 4 观察组血清 sKlotho、NGAL、IL-6 和 IL-18 水平与临床指标的相关分析

临床指标	sKlotho		NGAL		IL-6		IL-18	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
年龄	−0.078	0.253	0.046	0.376	0.035	0.609	0.045	0.468
体质量指数	−0.098	0.075	0.173	0.013	0.167	<0.001	0.156	0.034
收缩压	0.098	0.283	0.056	0.476	0.035	0.265	0.064	0.179
舒张压	−0.012	0.879	0.067	0.609	0.035	0.476	0.035	0.709
UACR	−0.708	<0.001	0.609	<0.001	0.557	<0.001	0.612	<0.001
eGFR	0.398	<0.001	−0.279	<0.001	−0.356	<0.001	−0.279	<0.001
HbA1c	−0.290	<0.001	0.198	<0.001	0.197	<0.001	0.213	<0.001
FPG	−0.198	0.023	0.167	<0.001	0.267	<0.001	0.178	<0.001
2 h PG	−0.287	0.009	0.279	<0.001	0.342	<0.001	0.289	<0.001
HOMA-IR	−0.467	<0.001	0.479	<0.001	0.476	<0.001	0.445	<0.001
TC	−0.341	<0.001	0.024	0.035	0.279	<0.001	0.314	<0.001
TG	−0.312	<0.001	0.097	0.209	0.313	<0.001	0.257	<0.001

3 讨 论

2 型糖尿病患者持续性的高血糖可以引起眼、肾、心脏及外周神经等组织的继发性病变^[8],肥胖是胰岛素敏感性降低的重要原因^[9]。2 型糖尿病患者由于早期临床表现不典型,患者治疗常不及时,因此形成的并发症可能会较重。寻找相关早期诊断客观因子对临床早期治疗可能有重要的价值。Klotho 在体内由肾脏、脑和甲状旁腺分泌,主要调控哺乳动物的衰老进程。研究认为 Klotho 合成不足可导致各种衰老情况的发生^[10]。Klotho 包括膜型和分泌型两种。膜型 Klotho 主要在肾脏和小肠表达,sKlotho 不含跨膜结

构,以游离形式存在,能在血液、尿及脑脊液中检测到^[11]。NGAL 也称为脂质运载蛋白 2,主要参与人体的脂质代谢、免疫应答、炎症反应等^[12]。NGAL 也是一种载铁蛋白,通过介导 Fe³⁺ 向细胞内转运,促进肾小管上皮细胞分化^[13]。IL-6 和 IL-18 是机体内炎症反应的重要介质,能调控多种炎症因子的形成,刺激免疫细胞行使功能^[14-15]。IL-18 能增强 Fas-FasL 介导的细胞毒和免疫调节作用,引起 TNF-α 分泌增加。IL-6 具有趋化和激活单核巨噬细胞的作用,可引起细胞黏附因子的改变,引起炎症细胞向病变部位聚集,形成趋化作用^[16]。体内高血糖状态对血管内皮细胞

分泌 IL-6 有促进作用,也有研究证实了此结论^[17]。IL-18 可能参与病变进展中慢性炎症反应过程或免疫性反应的过程。

本研究结果显示,2 型糖尿病患者病变严重程度与血压有关,提示糖尿病与血压存在某种关联;且 eGFR、HbA1c、FPG、2 h PG、HOMA-IR、TC、TG、sKlotho、NGAL、IL-6 和 IL-18 在不同肾脏损伤程度分组中差异有统计学意义($P < 0.05$),并经相关分析进行验证,提示血清中 sKlotho、NGAL、IL-6 和 IL-18 的水平异常程度与病变的形成和进展有关,也提示联合检测这 4 项指标可能对判断病变严重程度有一定价值。多种指标综合判断病变的严重程度,可以为临床观察病情的改变及检验治疗效果提供客观依据。eGFR、HbA1c、FPG、2 h PG、TC 和 TG 为临床中常用的指标,检测容易,实施方便。sKlotho、NGAL、IL-6 和 IL-18 的检测方法为 ELISA 法,方法简单,可靠性强,适合在临床中推广应用。吕秀娟等^[18]通过观察 sKlotho 对高糖状态下小鼠成骨细胞增殖与分化的影响,发现 sKlotho 能改善高糖状态下小鼠 MC3T3-E1 细胞的增殖与分化功能,且该作用呈浓度依赖性,认为 sKlotho 在成骨细胞损伤的状态下高表达是对机体的保护作用。有学者探讨血浆 NGAL 对急性肾功能损害患者肾功能恢复的预测作用,发现 NGAL 联合 BNP 对预测急性肾功能损害的恢复具有更好的敏感性^[19]。这与本研究的结果较为一致。刘洪等^[20]检测到 2 型糖尿病患者血清 eGFR、HbA1c、FPG、2 h PG、TC、TG 的水平随病情加重逐渐增加,并认为 sKlotho 和 NGAL 可能成为 2 型糖尿病的早期诊断标志物,其机制可能与炎症反应及肾脏损伤的程度有关。作为炎性促进因子的 IL-6、IL-18 对肾损伤有促进作用,林武荣^[21]也发现血清 IL-6、IL-18 水平的改变,能增加高血压肾损害的发生概率。血清中 IL-6 和 IL-18 的水平也可以作为监测治疗效果的指标^[22]。

总之,2 型糖尿病患者血清中 sKlotho、NGAL、IL-6 和 IL-18 水平异常,与肾脏损伤的程度相关。sKlotho、NGAL、IL-6 和 IL-18 可能作为早期诊断标志物,其机制与炎症反应和肾脏损伤程度有关。

参考文献

- [1] KNAPP M, TU X, WU R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(1): 1-8.
- [2] INCI A, SARI F, OLMAZ R, et al. Soluble Klotho levels in diabetic nephropathy: relationship with arterial stiffness[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(15): 3230-3237.
- [3] NIE F, WU D, DU H, et al. Serum klotho protein levels and their correlations with the progression of type 2 diabetes mellitus[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(3): 594-598.
- [4] RODRIGUES A M, SERRALHA R S, FARIAS C, et al. P2X7, receptor and klotho expressions in diabetic nephropathy progression[J]. *Purinergic Signal*, 2018, 14(2): 167-176.
- [5] HUNDHAUSEN C, ROTH A, WHALEN E, et al. Enhanced T cell responses to IL-6 in type 1 diabetes are associated with early clinical disease and increased IL-6 receptor expression[J]. *Sci Translational Med*, 2016, 8(6): 356-367.
- [6] LUO C, LI T, ZHANG C, et al. Therapeutic effect of alprostadil in diabetic nephropathy: possible roles of angiotensin-2 and IL-18[J]. *Cel Physiol Biochemistry*, 2014, 34(3): 916-928.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014.
- [8] REFARDT J, WINZELER B, CHRIST-CRAIN M. Diabetes Insipidus: an update[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2020, 49(3): 517-531.
- [9] BAHILLO-CURIESES M P, PALOMARES-CARDADOR M, GARCIA-CASTANO A. Familial central diabetes insipidus[J]. *Med Clin(Barc)*, 2020, 155(12): 559-560.
- [10] 房其军, 刘建璟, 万毅刚, 等. 基于自噬信号通路探究褐藻多糖硫酸酯改善人近端肾小管上皮细胞衰老的分子机制[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(24): 6003-6011.
- [11] WRIGHT J D, AN S W, XIE J, et al. Soluble klotho regulates TRPC6 calcium signaling via lipid rafts, independent of the FGFR-FGF23 pathway[J]. *FASEB J*, 2019, 33(8): 9182-9193.
- [12] ABDOLLAHI M, NG T S, REZAEIZADEH A, et al. Insulin treatment prevents wounding associated changes in tissue and circulating neutrophil MMP-9 and NGAL in diabetic rats[J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0170951.
- [13] TASKAPAN H, TASKAPAN M C, ORMAN I, et al. NGAL and NT-proBNP levels in diabetic patients with macroproteinuria[J]. *Ren Fail*, 2013, 35(9): 1273-1277.
- [14] ARUTYUNOV G P, DRAGUNOV D O, SOKOLOVA A V, et al. Correlations of IL-18 and IL-6 with sodium consumption in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus[J]. *Kardiologiia*, 2017, 57(1): 355-357.
- [15] ZHU R M, LIN W, ZHANG W, et al. Modification effects of genetic polymorphisms in FTO, IL-6, and HSPD1 on the associations of diabetes with breast cancer risk and survival[J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): e0178850.
- [16] MALIK A, MORYA RK, SAHA S, et al. Oxidative stress and inflammatory markers in type 2 diabetic patients[J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(6): e13238.
- [17] WANG Q, WANG C. Comparison of the expression levels of TNF- α , IL-6, hsCRP and sICAM-1 inflammatory factors, bone mineral density and nutritional status between diabetic and normal pregnant women[J]. *Cell Mol Biol*, 2020, 66(3): 132-137.
- [18] 吕秀娟, 陈新, 王艳, 等. sKlotho 对高糖状态下小鼠成骨细胞增殖与分化的影响[J]. *山东医药*, 2019, 59(25): 39-41.

($P>0.05$), ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平对比差异有统计学意义($P<0.05$);非条件 Logistic 回归分析显示血清 ACA、AOPP、抗- β 2-GP I 水平为导致 GDM 孕妇不良妊娠结局发生的重要因素($P<0.05$)。分析可知,ACA 可在具体循环中结合于含有磷脂的内皮表面,与不良妊娠结局有相关性。抗- β 2-GP I 是 ACA 的主要抗原,ACA 与抗- β 2-GP I 结合后,使得胎盘螺旋动脉发生重构,且滋养层细胞功能被破坏,导致相关血管发生阻塞,诱发胎儿发生缺氧缺血,使得不良妊娠结局的发生率增加^[12]。通过测定孕妇血清抗- β 2-GP I 水平,可有效评估胎盘蜕膜内皮细胞的 β 2-GP I 表达情况,从而推断自身免疫性疾病潜在风险,有利于预测妊娠结局^[13]。同时 AOPP 可通过激活内皮细胞还原型辅酶 II,增加黏附因子的分泌,加快 GDM 病情的发展,诱发内皮细胞蛋白功能障碍,导致围生期不良事件的发生^[14-15]。本研究也存在一定的不足,选取例数较少导致样本数据存在一定偏倚,也未对 GDM 患者的分级进行判断,将在后续研究中进行探讨。

总之,GDM 孕妇多伴随有血清 ACA、AOPP 以及抗- β 2-GP I 水平的高表达,三者也都为导致 GDM 孕妇发生不良妊娠结局的重要因素。

参考文献

[1] 周京晶,高薇炜,张文华.甲功正常妊娠糖尿病患者甲状腺抗体与糖化血红蛋白的相关性研究[J].河北医学,2016,22(12):2038-2040.

[2] DI W,EGRI N,BENTOW C,et al. Anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies at two points: correlation with lupus anticoagulant and thrombotic risk[J]. BMJ Open,2021,12(9):754469.

[3] JIANG M,CHANG Y,WANG Y,et al. High-risk factors for adverse pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus:a retrospective study of a Chinese population[J]. J Clin Med,2021,11(11):e049807.

[4] 张凤敏,郝伟明,李红霞,等.辅助生殖助孕患者胚胎停育相关危险因素分析[J].中国妇幼保健,2021,36(15):3534-3537.

[5] 林燕敏. SOCS1 基因单核苷酸多态性与原因不明复发性流产的关系[J].中国妇幼保健,2021,36(20):4773-4775.

[6] MARTINS F F. Evaluation of frequency,clinical correlation,and antibodies confirmation profile in patients with suspected antiphospholipid syndrome[J]. Braz J Med Biol Res,2021,54(4):470-478.

[7] TRONGKAMOLTHUM T,KASITANON N,WONGTH-ANEE A,et al. Longitudinal analysis of anti-cardiolipin and anti- β 2-glycoprotein-I antibodies in recent-onset systemic lupus erythematosus:a prospective study in Swedish patients[J]. Medicine (Baltimore),2021,8(12):646846.

[8] 倪娟,马向华.妊娠期糖尿病的诊断进展[J/CD].中华临床医师杂志(电子版),2013,18(5):2185-2187.

[9] 杨洁,毕亚菊,梁志超.穴位贴敷联合补肾活血法对 ACA 阳性复发性流产患者内分泌调节、细胞免疫学及 β -HCG、ACA、CA125 水平的影响[J].辽宁中医药大学学报,2021,23(6):174-177.

[10] 韦志萍,林忠. EmAb、ACA 及 PDW 联合检测在复发性流产临床诊断中的应用价值[J].分子诊断与治疗杂志,2021,13(6):977-980.

[11] 赵敏,韩星.子病前期孕产妇血清补体相关因子与抗心磷脂抗体水平及其临床意义[J].医学临床研究,2021,38(4):543-545.

[12] DAI L,CHEN J,CHEN Z,et al. Anti-beta 2 glycoprotein 1 domain IgA positive antiphospholipid syndrome secondary to incomplete Behcet's disease:a case report[J]. Ann Palliat Med,2021,10(6):7114-7120.

[13] DEEB H,ABDUL SALAM O,SHAABAN V,et al. Antiphospholipid antibodies levels and potential effects on in-vitro fertilization in a large cohort of infertile Syrian women[J]. Ann Med Surg (Lond),2021,65(11):102301.

[14] 王枝枝.血清 E2、P、 β -hCG 及 ACA 联合检测判断早期先兆流产预后的临床价值[J].中国妇幼保健,2021,36(7):1590-1592.

[15] 陈航华,张宇,刘翠娴,等.抗心磷脂抗体、维生素 D 受体基因多态性与不良妊娠结局的相关性分析[J].中国性科学,2020,29(9):61-65.

(收稿日期:2022-01-05 修回日期:2022-06-08)

(上接第 2828 页)

[19] 徐敏,张继波,余建峰,等.血浆 NGAL 和 BNP 水平对急性肾功能损害患者肾功能恢复的预测作用研究[J].临床输血与检验,2021,23(6):765-769.

[20] 刘洪,冯小兰,袁晓玲,等.糖尿病患者血清 sKlotho、NGAL、MCP-1 和 TGF- β 1 的表达及意义[J].河北医药,2019,41(2):186-189.

[21] 林武荣.血清 hs-CRP、IL-6、IL-18 在高血压肾损害患者中变化的意义[J].中外医疗,2012,31(17):12-14.

[22] 汪晶华,刘茂东,杨新军,等.西格列汀联合贝那普利治疗早期糖尿病肾病的效果及对血清 IL-6、IL-18、TGF- β 1 的影响[J].临床误诊误治,2021,34(2):30-34.

(收稿日期:2022-01-12 修回日期:2022-07-18)