

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.24.021

糖尿病周围神经病变患者血清总胆汁酸和总胆红素水平变化及其诊断价值分析

顾冠聪, 周懿忆, 陈 华[△]

上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院放免检验科, 上海 200025

摘要:目的 探讨糖尿病周围神经病变(DPN)患者血清总胆汁酸(TBA)和总胆红素(TBIL)水平变化及其诊断价值。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2020 年 9 月在该院就诊的 2 型糖尿病(T2DM)患者 363 例为研究对象,根据是否发生 DPN,分为 T2DM 组(304 例)和 T2DM 并发 DPN 组(59 例)。比较两组血清 TBA、TBIL 水平;采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 并发 DPN 的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 TBA、TBIL 水平对 T2DM 并发 DPN 患者的诊断价值。**结果** 两组患者年龄、体质量指数、糖尿病病程、空腹血糖、糖化血红蛋白、甘油三酯、载脂蛋白 A、TBA、胱抑素 C、TBIL、直接胆红素、间接胆红素、尿酸、肌酐、白细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、外周动脉疾病、糖尿病足溃疡、冠心病比例比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清 TBA $\leq 4 \mu\text{mol/L}$ 、TBIL $\leq 11 \mu\text{mol/L}$ 为 T2DM 并发 DPN 的独立危险因素($P < 0.05$)。TBA 诊断 T2DM 并发 DPN 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.634(95%CI 0.560~0.709, $P = 0.001$),灵敏度为 86.44%,特异度为 35.86%;TBIL 诊断 T2DM 并发 DPN 的 AUC 为 0.651(95%CI 0.577~0.727, $P < 0.001$),灵敏度为 59.32%,特异度为 66.12%;TBA 联合 TBIL 对 T2DM 并发 DPN 的诊断价值更高,其 AUC 为 0.697(95%CI 0.626~0.769, $P < 0.001$),灵敏度为 70.69%,特异度为 65.79%。**结论** 低水平的 TBA、TBIL 可能与 DPN 有关,TBA 和 TBIL 联合检测对 DPN 的发生有一定的诊断价值,可能是 DPN 的潜在生物标志物。

关键词:糖尿病周围神经病变; 2 型糖尿病; 总胆汁酸; 总胆红素

中图分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)24-3396-05

Changes of serum total bile acid and total bilirubin in diabetic peripheral neuropathy patients and their diagnostic value

GU Guancong, ZHOU Yiyi, CHEN Hua[△]

Department of Radioimmunoassay, Luwan Branch of Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Abstract: Objective To investigate the changes of serum total bile acid(TBA)and total bilirubin(TBIL) levels and their diagnostic value in diabetic peripheral neuropathy (DPN) patients. **Methods** A total of 363 patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM)who were admitted to the hospital from January 2015 to September 2020 were selected as the study subjects. According to whether DPN occurred,they were divided into T2DM group(304 cases)and T2DM with DPN group(59 cases). Serum TBA and TBIL levels were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of T2DM with DPN patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of TBA and TBIL in T2DM with DPN patients. **Results** There were statistically significant differences in age, body mass index, diabetes course, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, triglyceride, apolipoprotein A, TBA, cystatin C, TBIL, direct bilirubin, indirect bilirubin, uric acid, creatinine, white blood cell count, lymphocyte count and platelet count between two groups ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in the proportions of diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, peripheral artery disease, diabetic foot ulcer and coronary heart disease between two groups ($P < 0.05$). Serum TBA $\leq 4 \mu\text{mol/L}$ and TBIL $\leq 11 \mu\text{mol/L}$ were independent risk factors for T2DM with DPN ($P < 0.05$). The area under ROC curve(AUC) for TBA diagnosis of T2DM with DPN was 0.634 (95%CI 0.560 - 0.709, $P = 0.001$), the sensitivity was 86.44%,and the specificity was 35.86%. The AUC of TBIL in the diagnosis of T2DM with DPN was 0.651 (95%CI 0.577 - 0.727, $P < 0.001$), the sensitivity was 59.32%,and the specificity was 66.12%. TBA com-

combined with TBIL had a higher diagnostic value for T2DM with DPN, the AUC was 0.697 (95% CI 0.626–0.769, $P < 0.001$), the sensitivity was 70.69%, and the specificity was 65.79%. **Conclusion** Low levels of TBA and TBIL may be related to DPN. Combined detection of TBA and TBIL has certain diagnostic value for the occurrence of DPN, and may be a potential biomarker for DPN.

Key words: diabetic peripheral neuropathy; type 2 diabetes mellitus; total bile acid; total bilirubin

糖尿病周围神经病变 (DPN) 是 2 型糖尿病 (T2DM) 患者最常见的长期并发症之一, 终生患病率超过 50%, 其特征是感觉和运动神经元损伤^[1-2]。DPN 是足部溃疡甚至截肢的主要危险因素, 会加重 T2DM 患者的身体和经济负担。尽管持续性糖尿病和高血糖在 DPN 的发展中起核心作用, 但严格的血糖控制并不能消除 DPN 的风险^[3-4], 这表明 DPN 发病机制较为复杂。因此, 迫切需要寻找 T2DM 并发 DPN 患者的生物标志物, 以尽早预防和治疗 DPN。总胆汁酸 (TBA) 是两亲性胆固醇代谢物, 被认为是重要的旁分泌和内分泌信号分子。有研究表明, TBA 稳态和 TBA 介导的信号通路改变可能导致胰岛素抵抗、非酒精性脂肪肝、肥胖、血脂异常、糖尿病、糖尿病肾病、动脉粥样硬化、心脑血管疾病和炎症性肠病的发生^[5-7], 这些与 DPN 的发病机制有关。总胆红素 (TBIL) 作为哺乳动物血红素分解代谢的最终产物, 在高水平时具有潜在的神经毒性, 导致神经功能障碍和精神障碍^[8-9]。

基于此, 本研究旨在探讨和分析 T2DM 并发 DPN 患者血清 TBA 和 TBIL 水平变化, 以及 TBA、TBIL 水平对 T2DM 并发 DPN 患者的诊断价值, 为 T2DM 并发 DPN 患者的早期发现与筛查提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为横断面研究, 选取 2015 年 1 月至 2020 年 9 月在本院就诊且完成血清 TBA、TBIL 水平检测和 DPN 筛查的 T2DM 患者 363 例为研究对象, 根据是否发生 DPN, 分为 T2DM 组 (304 例) 和 T2DM 并发 DPN 组 (59 例)。纳入标准: (1) T2DM 诊断符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》中的相关标准^[9]; (2) DPN 诊断符合《糖尿病神经病变诊治专家共识 (2021 年版)》中的相关标准^[10]; (3) 年龄 18~80 岁; (4) 对该研究知情同意, 自愿配合, 并签署了知情同意书。排除标准: (1) 存在其他内分泌失调、糖尿病急性并发症、非糖尿病性神经病变; (2) 存在严重呼吸系统疾病、脑血管疾病、心力衰竭、肾功能衰竭、肝脏疾病或肝功能检查异常、肠道疾病、胆管疾病、血栓栓塞性疾病、血液系统疾病等; (3) 有炎症和自身免疫性疾病、急性传染病、癌症、乙醇中毒等; (4) 处于怀孕或哺乳期; (5) 使用免疫抑制剂、抗氧化剂、抗炎药、镇痛药、全身性皮质类固醇、可能或已知的影响周围神经功能和交感神经系统的药物。本

研究已经获得本院医学伦理委员会批准 (伦理号为 2014010522)。

1.2 方法 (1) 收集患者的临床资料, 包括年龄、性别、体质指数 (BMI)、糖尿病肾病 (DN)、糖尿病视网膜膜病变 (DR)、外周动脉疾病 (PAD)、糖尿病足溃疡 (DFU)、冠心病 (CHD)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP) 等。(2) 生化指标检测: 在禁食至少 8 h 后取患者肘静脉血, 以测量多种生化指标。使用以高压液相色谱法为原理的分析系统 Bio-Rad VARIANTII TURBO 检测糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平; 采用贝克曼库尔特 Au5800 大型自动生化仪及其配套试剂检测患者空腹血糖 (FBG)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、载脂蛋白 A (ApoA)、载脂蛋白 B (ApoB)、TBA、TBIL、直接胆红素 (DBIL)、间接胆红素 (IBIL)、尿酸 (UA)、胱抑素 C (Cys C)、肌酐 (Scr) 水平; 采用希森美康 XE-2100 全自动血球仪检测白细胞计数 (WBC)、淋巴细胞计数 (LYM)、血小板计数 (PLT)、血小板分布宽度 (PDW)、红细胞分布宽度 (RDW)。操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用多因素 Logistic 回归分析 T2DM 并发 DPN 患者的影响因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 TBA、TBIL 水平对 T2DM 并发 DPN 患者的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组患者年龄、BMI、糖尿病病程、FBG、HbA1c、TG、ApoA、TBA、Cys C、TBIL、DBIL、IBIL、UA、Scr、WBC、LYM、PLT 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者 DN、DR、PAD、DFU、CHD 比例比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$)

项目	T2DM 组 ($n=304$)	T2DM 并发 DPN 组 ($n=59$)	t/χ^2	P
年龄 (岁)	58.11±11.56	69.38±10.34	15.627	<0.001
男	161(52.96)	36(61.02)	1.269	0.256

续表 1 两组一般资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	T2DM 组 ($n=304$)	T2DM 并发 DPN 组 ($n=59$)	t/χ^2	P
BMI(kg/m ²)	24.82±4.01	23.13±3.56	2.995	0.003
糖尿病病程(年)	6.82±1.42	9.89±1.56	6.493	<0.001
DN	95(31.25)	35(59.32)	3.466	<0.001
DR	32(10.53)	15(25.42)	3.943	<0.001
PAD	21(6.91)	13(22.03)	5.620	<0.001
DFU	18(5.92)	9(15.25)	6.318	<0.001
CHD	23(7.57)	10(16.95)	3.419	<0.001
高血压	159(52.30)	37(62.71)	1.493	0.116
SBP(mm Hg)	132.49±13.38	135.35±16.25	1.448	0.148
DBP(mm Hg)	72.27±9.31	71.58±11.84	1.263	0.161
FBG(mmol/L)	9.81±2.98	11.27±2.32	2.103	0.036
HbA1c(%)	9.48±2.65	10.73±2.42	2.035	0.042
TC(mmol/L)	4.93±1.32	4.69±1.31	1.280	0.201
TG(mmol/L)	2.38±0.66	1.89±0.42	2.857	0.004
HDL-C(mmol/L)	1.18±0.18	1.18±0.16	0.641	0.546
LDL-C(mmol/L)	2.80±0.12	2.78±0.18	0.623	0.634
ApoA(g/L)	1.38±0.32	1.28±0.30	2.218	0.027
ApoB(g/L)	0.91±0.16	0.91±0.12	0.486	0.953
TBA(μmol/L)	4.65±1.00	3.36±1.02	4.593	<0.001
Cys C(mg/L)	0.94±0.22	1.21±0.24	4.299	<0.001
TBIL(μmol/L)	11.82±2.78	10.01±2.65	3.384	<0.001
DBIL(μmol/L)	4.12±1.09	3.69±1.06	2.013	0.045
IBIL(μmol/L)	7.70±2.01	6.32±1.96	3.964	<0.001
UA(μmol/L)	309.75±86.15	348.31±90.95	15.626	<0.001
Scr(μmol/L)	74.79±20.06	88.25±20.57	6.319	<0.001
WBC($\times 10^9/L$)	6.56±1.26	7.45±1.13	2.584	0.010
LYM($\times 10^9/L$)	4.43±1.01	5.47±1.10	2.165	0.015
PLT($\times 10^9/L$)	198.82±63.21	220.51±59.41	2.189	0.029
PDW(%)	15.10±2.81	14.59±2.93	1.267	0.206

2.2 T2DM 并发 DPN 相关因素的多因素 Logistic 回归分析 以 T2DM 并发 DPN 为因变量,以表 1 中差异有统计学意义的指标作为自变量(X),各自变量赋值见表 2。回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定剔除 $\alpha=0.10$,入选 $\alpha=0.05$ 。结果表明,血清 TBA $\leq 4 \mu\text{mol/L}$ 、TBIL $\leq 11 \mu\text{mol/L}$ 为 T2DM 并发 DPN 的独立危险因素($P<0.05$),见表 3。

2.3 TBA、TBIL 水平对 T2DM 并发 DPN 的诊断价值分析 TBA 诊断 T2DM 并发 DPN 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.634(95%CI 0.560~0.709, $P=0.001$),灵敏度为 86.44%,特异度为 35.86%;TBIL 诊断 T2DM 并发 DPN 的 AUC 为 0.651(95%CI 0.577~0.727, $P<0.001$),灵敏度为 59.32%,特异度为 66.12%;TBA 联合 TBIL 对 T2DM 并发 DPN 的诊断价值更高,其 AUC 为 0.697(95%CI 0.626~0.769, $P<0.001$),灵敏度为 70.69%,特异度为 65.79%。见表 4。

表 2 研究变量及赋值

因素	变量	赋值
年龄	X_1	≥ 60 岁赋值为 1, <60 岁赋值为 0
BMI	X_2	$\leq 24 \text{ kg/m}^2$ 赋值为 1, $>24 \text{ kg/m}^2$ 赋值为 0
糖尿病病程	X_3	≥ 8 年赋值为 1, <8 年赋值为 0
DN	X_4	无赋值为 1, 有赋值为 0
DR	X_5	无赋值为 1, 有赋值为 0
PAD	X_6	无赋值为 1, 有赋值为 0
DFU	X_7	无赋值为 1, 有赋值为 0
CHD	X_8	无赋值为 1, 有赋值为 0
FBG	X_9	$\geq 10 \text{ mmol/L}$ 赋值为 1, $<10 \text{ mmol/L}$ 赋值为 0
HbA1c	X_{10}	$\geq 10\%$ 赋值为 1, $<10\%$ 赋值为 0
TG	X_{11}	$\leq 2 \text{ mmol/L}$ 赋值为 1, $>2 \text{ mmol/L}$ 赋值为 0
ApoA	X_{12}	$\leq 1.3 \text{ g/L}$ 赋值为 1, $>1.3 \text{ g/L}$ 赋值为 0
TBA	X_{13}	$\leq 4 \mu\text{mol/L}$ 赋值为 1, $>4 \mu\text{mol/L}$ 赋值为 0
Cys C	X_{14}	$\geq 1 \text{ mg/L}$ 赋值为 1, $<1 \text{ mg/L}$ 赋值为 0
TBIL	X_{15}	$\leq 11 \mu\text{mol/L}$ 赋值为 1, $>11 \mu\text{mol/L}$ 赋值为 0
DBIL	X_{16}	$\leq 4 \mu\text{mol/L}$ 赋值为 1, $>4 \mu\text{mol/L}$ 赋值为 0
IBIL	X_{17}	$\leq 7 \mu\text{mol/L}$ 赋值为 1, $>7 \mu\text{mol/L}$ 赋值为 0
UA	X_{18}	$\geq 320 \mu\text{mol/L}$ 赋值为 1, $<320 \mu\text{mol/L}$ 赋值为 0
Scr	X_{19}	$\geq 80 \mu\text{mol/l}$ 赋值为 1, $<80 \mu\text{mol/l}$ 赋值为 0
WBC	X_{20}	$\geq 7 \times 10^9/L$ 赋值为 1, $<7 \times 10^9/L$ 赋值为 0
LYM	X_{21}	$\geq 5 \times 10^9/L$ 赋值为 1, $<5 \times 10^9/L$ 赋值为 0
PLT	X_{22}	$\geq 210 \times 10^9/L$ 赋值为 1, $<210 \times 10^9/L$ 赋值为 0

表 3 T2DM 并发 DPN 相关因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	P	95%CI
年龄	0.606	0.457	1.756	1.834	0.185	0.593~1.485
BMI	0.622	0.375	2.750	1.863	0.097	0.496~1.594

续表 3 T2DM 并发 DPN 相关因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	P	95%CI
糖尿病病程	0.583	0.435	1.799	1.793	0.179	0.396~1.659
DN	0.669	0.360	3.453	1.954	0.063	0.499~1.739
DR	0.661	0.365	3.269	1.937	0.070	0.482~1.745
PAD	1.851	0.250	0.427	0.157	0.610	0.056~1.235
DFU	0.640	0.047	0.451	1.897	0.132	0.098~2.652
CHD	1.132	0.277	0.687	3.102	0.414	0.658~1.958
FBG	1.361	0.341	0.900	3.901	0.680	0.545~1.698
HbA1c	1.203	0.291	0.990	3.332	0.761	0.245~1.265
TG	0.135	0.297	0.207	0.873	0.648	0.024~1.652
ApoA	0.110	0.567	0.038	1.117	0.845	0.446~1.985
TBA	0.552	0.245	5.047	1.737	0.024	1.397~4.184
Cys C	1.096	1.167	0.882	0.334	0.347	0.125~1.132
TBIL	1.259	0.540	5.417	3.522	0.019	2.025~3.987
DBIL	0.655	3.552	0.034	1.927	0.853	0.698~2.356
IBIL	0.103	0.560	0.034	1.109	0.853	0.458~1.659
UA	0.310	0.601	0.266	0.733	0.605	0.365~1.956
Scr	0.093	0.137	0.463	1.098	0.495	0.856~1.356
WBC	0.574	0.889	0.417	0.563	0.518	0.341~1.689
LYM	0.180	0.517	0.121	1.198	0.726	0.456~1.698
PLT	0.026	0.425	0.003	0.974	0.950	0.335~1.236

表 4 TBA、TBIL 水平对 T2DM 并发 DPN 的诊断价值分析

项目	AUC	95%CI	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	似然比	P
TBA	0.634	0.560~0.709	2.85 $\mu\text{mol/L}$	86.44	35.86	1.348	0.001
TBIL	0.651	0.577~0.727	10.71 $\mu\text{mol/L}$	59.32	66.12	1.751	<0.001
联合检测	0.697	0.626~0.769	—	70.69	65.79	2.066	<0.001

注:—为该项无数据。

3 讨 论

DPN 是最常见的糖尿病微血管并发症之一,其特征是对称的双侧远端运动和主要感觉异常,从远端开始并逐渐向近端扩散,呈手套和袜子分布^[1-2]。DPN 会导致神经性疼痛、DFU 和下肢截肢,对患者的生活质量产生重大影响并造成重大经济负担^[1-2]。因此,本研究试图找到一些简单、经济且可靠的指标可用于 DPN 高风险个体的早期识别和管理。

TBA 是在肝脏中由胆固醇合成的两亲性类固醇分子。研究表明 TBA 可以调节糖脂代谢、能量消耗、肠道微生物组、先天免疫系统,以及抑制血小板功能和控制炎症^[4-8]。有报道称由于固醇-27 羟化酶突变导致 TBA 合成减少,致使脑腱黄瘤病的发生,而鹅去氧胆酸的长期治疗可改善神经系统症状^[7]。本研究发现 T2DM 并发 DPN 患者的血清 TBA 水平降低,推测 TBA 可能对 DPN 的发展具有保护作用。胆红

素作为哺乳动物血红素分解代谢的最终产物,具有高水平的潜在神经毒性,导致神经功能障碍和精神障碍。然而,有研究表明 TBIL 水平正常或轻度升高可充当有效的细胞抗凋亡剂、抗氧化剂、抗炎和免疫调节剂^[9-10],表明 TBIL 可能具有一些细胞保护和神经保护作用。并且 TBIL 可能通过抑制晚期糖基化终产物的形成而发挥神经保护作用,晚期糖基化终产物通过修饰蛋白质、阻止神经血流和减少神经营养支持,从而致使神经纤维损伤^[11-12]。本研究探讨了血清 TBA、TBIL 水平对 T2DM 并发 DPN 患者的影响,结果表明血清 TBA $\leq 4 \mu\text{mol/L}$ 、TBIL $\leq 11 \mu\text{mol/L}$ 为 T2DM 并发 DPN 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。同时,本研究发现 TBA 诊断 T2DM 并发 DPN 的 AUC 为 0.634,灵敏度为 86.44%,特异度为 35.86%;TBIL 诊断 T2DM 并发 DPN 的 AUC 为 0.651,灵敏度为 59.32%,特异度为 66.12%;TBA 联合 TBIL 对

T2DM 并发 DPN 的 AUC 为 0.697, 灵敏度为 70.69%, 特异度为 65.79%。提示低水平的 TBA、TBIL 可能与 DPN 风险增加有关, TBA 水平降低可能与 DPN 的患病率升高有关。血清 TBA 具有神经保护作用, 而低水平的 TBA 可能在 DPN 的发展中起重要作用, 然而, 需要更多的研究来确定血清 TBA 和 DPN 之间的关系。血清 TBIL 在 DPN 中具有潜在的保护作用, 其可能是 DPN 发生的生物标志物, 但是否与 DPN 发生的病理机制有关, 需进一步研究。

综上所述, T2DM 并发 DPN 患者血清 TBA 和 TBIL 水平降低, 低水平的 TBA、TBIL 可能与 DPN 的发生有关。TBA 和 TBIL 联合检测对 DPN 的诊断价值更高, 可能是 DPN 的潜在生物标志物。但本研究有一定局限性, 需要更多设计良好的前瞻性纵向研究来进一步确定血清 TBA、TBIL 水平对 DPN 发生的影响。

参考文献

- [1] 周海平, 周君, 杨涛, 等. 糖尿病周围神经病变的发病机制及相关生物学标志物研究进展[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(2): 187-190.
- [2] 程志强, 袁志娟. 2 型糖尿病患者并发糖尿病周围神经病变危险因素分析[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(7): 801-803.

- [3] 石柱, 杜兰, 激力格尔, 等. 糖尿病周围神经病变相关机制研究进展[J/CD]. 足踝外科电子杂志, 2021, 8(1): 53-56.
- [4] 梁贝贝, 凌宏威, 周冬梅, 等. 血清总胆汁酸水平与 2 型糖尿病的关系[J]. 现代医学, 2019, 47(3): 250-254.
- [5] CHÁVEZ-TALAVERA O, TAILLEUX A, LEFEBVRE P, et al. Bile acid control of metabolism and inflammation in obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, and nonalcoholic fatty liver disease[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(7): 1679-1694.
- [6] 喻美玲, 徐积兄. 血清胆红素与 2 型糖尿病并发症关系研究进展[J]. 医药前沿, 2020, 10(18): 7-9.
- [7] 魏梦婷, 孙曙光. 血清胆红素在动脉粥样硬化中的研究进展[J]. 中国医学创新, 2021, 18(19): 184-188.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组. 糖尿病神经病变诊治专家共识 (2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(6): 540-557.
- [11] JIA W, XIE G X, JIA W P. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(2): 111-128.
- [12] 李丹, 孙冰, 于斌, 等. 血清总胆红素与糖尿病微血管并发症的相关研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42(12): 1137-1141.

(收稿日期: 2022-02-16 修回日期: 2022-08-20)

(上接第 3395 页)

- [11] CASANOVA E, SALVADÓ J, CRESCENTI A, et al. Epigallocatechin gallate modulates muscle homeostasis in type 2 diabetes and obesity by targeting energetic and redox pathways: a narrative review[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 532.
- [12] PRASANTH M I, SIVAMARUTHI B S, CHAIYASUT C, et al. A review of the role of green tea (*camellia sinensis*) in antiphotaging, stress resistance, neuroprotection, and autophagy[J]. *Nutrients*, 2019, 11(2): 474.
- [13] LEE J M, AKEJU O, TERZAKIS K, et al. A prospective study of age-dependent changes in propofol-induced electroencephalogram oscillations in children[J]. *Anesthesiology*, 2017, 127(2): 293-306.
- [14] PFAU M L, RUSSO S J. Neuroinflammation regulates cognitive impairment in socially defeated mice[J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39(6): 353-355.
- [15] MILANOVIC D, PESIC V, LONCAREVIC-VASILJKOVIC N, et al. The Fas ligand/Fas death receptor pathways contribute to propofol-induced apoptosis and neuroinflammation in the brain of neonatal rats[J]. *Neurotox Res*, 2016, 30(3): 434-452.
- [16] FAHNESTOCK M, SHEKARI A. ProNGF and neurode-

generation in alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 129.

- [17] DA SILVA S K, WIENER C, GHISLENI G, et al. Effects of cognitive-behavioral therapy on neurotrophic factors in patients with major depressive disorder[J]. *Braz J Psychiatry*, 2018, 40(4): 361-366.
- [18] IULITA M F, MILLÓN M B B, PENTZ R, et al. Differential deregulation of NGF and BDNF neurotrophins in a transgenic rat model of alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2017, 108: 307-323.
- [19] CHESNOKOVA V, PECHNICK R N, WAWROWSKY K. Chronic peripheral inflammation, hippocampal neurogenesis, and behavior[J]. *Brain Behav Immun*, 2016, 58: 1-8.
- [20] JIMI E, FEI H, NAKATOMI C. NF- κ B signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6275.
- [21] SINGH S S, RAI S N, BIRLA H, et al. NF- κ B-mediated neuroinflammation in parkinson's disease and potential therapeutic effect of polyphenols[J]. *Neurotox Res*, 2020, 37(3): 491-507.

(收稿日期: 2022-03-10 修回日期: 2022-08-02)