

2型糖尿病患者血清钙卫蛋白水平变化与心血管并发症有关*

李军 陈弘东 谭方 潘慧钗 徐筱青 朱庆文*

北京市和平里医院内分泌科,北京 100013

摘要 目的:探究2型糖尿病(T2DM)患者血清钙卫蛋白水平变化及其与心血管疾病发生风险的相关性。方法:选取283例T2DM患者,根据患者是否发生心血管并发症,将其分为合并心血管并发症组(108例)和未合并心血管并发症组(175例)。另纳入300例健康人群作为对照组,比较T2DM组和对照组血清钙卫蛋白水平,并分析影响T2DM患者血清钙卫蛋白水平变化的因素。采用受试者工作特性(ROC)曲线分析血清钙卫蛋白水平对T2DM患者发生心血管疾病的预测价值。结果:T2DM组患者血清钙卫蛋白水平高于对照组($P < 0.05$),且性别、吸烟状态、蛋白尿以及每日碳水化合物摄入量被证实是影响血清钙卫蛋白水平升高的独立因素(P 均 < 0.05)。Spearman相关分析显示,白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、C反应蛋白(CRP)水平与血清钙卫蛋白水平呈正相关($r = 0.613, 0.632, 0.521, 0.515; P$ 均 < 0.001)。合并心血管疾病T2DM患者血清钙卫蛋白水平高于未合并心血管疾病患者($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,血清钙卫蛋白水平升高是心血管疾病发生几率增加的独立危险因素($OR 1.356, 95\% CI: 1.037 \sim 1.772, P < 0.001$)。血清钙卫蛋白水平用于预测T2DM患者心血管疾病发生风险的ROC曲线下面积为0.973(95%CI:0.957~0.989),截断值为1.705,敏感度和特异性分别为87.0%、96.0%。结论:T2DM患者较高的血清钙卫蛋白水平与吸烟状况、碳水化合物摄入量、蛋白尿有关。检测血清钙卫蛋白水平对预测心血管疾病的发生风险可提供临床参考价值。

关键词 2型糖尿病; 心血管疾病; 血清钙卫蛋白; 炎症标志物

中图分类号 R541 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230509

Serum level of calprotectin in type 2 diabetes patients is associated with cardiovascular complications LI Jun, CHEN Hong-dong, TAN Fang, PAN Hui-chai, XU Xiao-qing, ZHU Qing-wen*. Department of Endocrinology, Beijing Hepingli Hospital, Beijing 100013, China

Corresponding author: ZHU Qing-wen, E-mail: bucm@qq.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between serum calprotectin levels and cardiovascular disease risk in type 2 diabetes (T2DM) patients. Methods: A total of 283 T2DM patients were selected and divided into concomitant cardiovascular disease group ($n = 108$) and non-concomitant cardiovascular disease group ($n = 175$). A total of 300 healthy persons served as the control group. The serum calprotectin levels between T2DM group and control group were compared. The determinants of serum calprotectin levels in patients with T2DM were also analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum calprotectin level on cardiovascular disease in T2DM patients. Results: The serum calprotectin level in the T2DM group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). Sex, smoking status, proteinuria, and daily carbohydrate intake were independent factors in the elevation of serum calprotectin levels ($P < 0.05$). The analysis of spearman correlation coefficient revealed that white blood cell count ($r = 0.613, P < 0.001$), neutrophil count ($r = 0.632, P < 0.001$), platelet count ($r = 0.521, P < 0.001$), and C reactive protein (CRP) levels ($r = 0.515, P < 0.001$) were positively correlated with serum calprotectin levels. The level of serum calprotectin in T2DM patients with cardiovascular complications was significantly higher than that in T2DM patients without cardiovascular complications ($P < 0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that the increase of serum calprotectin level was an independent risk factor for the increased incidence of cardiovascular disease ($OR 1.356; 95\% CI 1.037-1.772, P < 0.001$). The area under the ROC curve of serum calprotectin level for predicting the risk of cardiovascular disease in T2DM patients was 0.973 (95%CI: 0.957-0.989). The cut-off value was 1.705, and the sensitivity and specificity were 87.0% and 96.0%, respectively. Conclusion: Higher levels of serum calprotectin in T2DM patients were associated with smoking status, carbohydrate intake and proteinuria. Detection of serum calprotectin levels also provides practical information for predicting the risk of cardiovascular disease.

Key words Type 2 diabetes; Cardiovascular disease; Calprotectin; Inflammatory markers

*基金项目:教育部长江学者和创新团队发展计划(No:IRT0810)

*通信作者:朱庆文,E-mail:bu cm@qq.com,北京市东城区和平里北街18号

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者的主要死亡原因之一^[1], 早期识别 T2DM 患者心血管事件的风险因素对于疾病管理非常重要。钙卫蛋白 (calprotectin) 是一种损伤相关模式分子^[2], 在胰岛素抵抗者中水平升高^[3], 并且是健康人群 CVD 风险的早期敏感标志物^[4]。本研究探讨 T2DM 患者血清钙卫蛋白水平与 CVD 之间的相关性, 以期为寻找潜在生物标志物提供证据。

资料与方法

一般资料 2018 年 10 月至 2021 年 3 月在北京市和平里医院内分泌科和心内科连续招募 T2DM 患者 283 例。入选标准: 年龄 ≥ 18 岁, 基于 1999 年世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 标准^[5] 诊断为 T2DM。排除严重肝、肾功能障碍、急性传染病、恶性肿瘤、精神障碍、自身免疫性疾病者。记录患者的重大急性 CVD 事件^[6,7], 包括: ①中风或短暂性脑缺血发作; ②冠状动脉疾病, 包括经冠状动脉造影诊断的心绞痛、心肌梗死或既往冠状动脉血运重建术; ③外周动脉疾病, 包括足部溃疡或坏疽、截肢和下肢血运重建术。对所有受试者进行心电图、颈动脉和下肢动脉超声多普勒扫描等检查。根据是否合并心血管并发症, 将患者分为合并心血管并发症组和未合并心血管并发症组。另纳入 300 例 (健康组按 1:1 比例纳入, 受试者有 17 例被排除) 健康人群作为对照组, 其各项血常规、血生化、尿生化指标检查正常; 年龄、性别构成与 T2DM 组患者相匹配。排除糖尿病、任何心脑血管疾病、代谢类疾病、自身免疫性疾病等。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则, 且经医院伦理委员会批准, 每位参与者签署书面知情同意书。

方法

饮食评估: 采用半定量的 177 项食物频率调查问卷 (semi-quantitative food frequency questionnaire, SQFFQ)^[8] 评估患者近 1 个月内食物、饮料 (包括酒精) 的摄入量。对于每个项目, 频率以每天、每周或每月的时间记录。食用份数以天然单位 (例如面包片或苹果) 或家庭使用单位 (例如杯或匙) 表示。饮食数据使用《中国食物成分表》转换为每日营养素摄入量。

血清钙卫蛋白水平检测: 在禁食至少 10 h 后采集外周静脉血样本。采用酶联免疫吸附试验 (试剂盒购自美国 Hycult Biotech 公司) 检测患者血清钙卫蛋白水平。血清在室温下置于酶标板中孵育 1 h, 然后加入示踪抗体和链霉亲和素-过氧化物酶结合的

二级抗体。加入 3,3',5,5'-四甲基联苯胺反应液和终止反应液, 在 BS-400 型微生物分析仪 (中国深圳迈瑞公司) 上读取 450 nm 处的吸光度值。

其他临床资料收集: 由专业的医生使用标准化问卷收集基本信息, 包括人口社会学资料, 根据国际体力活动短问卷 (international physical activity questionnaire-short, IPAQ-S)^[9] 评估体力活动, 根据每天的活动时间 (min) \times 强度因子计算活动分数。要求患者收集 24 h 尿液, 计算尿钠排泄量, 作为钠摄入量的客观测量^[10]。肾小球滤过率 (estimated glomerular filtration rate, eGFR) 采用肾脏病饮食改良研究 (modification of diet in renal disease, MDRD) 公式计算^[10]。微量白蛋白尿定义为 24h 尿液中白蛋白水平超过 30 mg^[11]。用全自动生化检测仪检测白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平。

统计学分析 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行分析, 符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 偏正态分布变量表示为 $M(P_{25}, P_{75})$, 计数资料表示为 (%)。组间比较分别采用独立样本 t 检验、Mann-Whitney U 检验或者卡方检验。Spearman 法分析各指标相关性。调整性别后的标准化线性回归系数被用以评估各种决定因素和钙卫蛋白水平间的关系。将单变量分析中 $P < 0.1$ 的变量都纳入多元 Logistic 回归模型中。采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清钙卫蛋白水平对 T2DM 患者合并心血管疾病的判断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

血清钙卫蛋白水平 对照组和 T2DM 组年龄、性别构成、体重指数、吸烟史及饮酒史比例等资料比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); T2DM 组患者血清钙卫蛋白水平高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

T2DM 组血清钙卫蛋白水平与其临床特征的关系 T2DM 组患者血清钙卫蛋白水平为 1.40 (0.77, 2.04) ng/mL, 其中女性患者血清钙卫蛋白水平显著高于男性 ($P < 0.05$)。吸烟者和伴有蛋白尿患者血清钙卫蛋白水平亦普遍升高 (P 均 < 0.05), 见表 2。调整性别因素后, 经标准化线性回归系数分析, 血清钙卫蛋白水平与既往吸烟史 ($r = 0.165, P = 0.022$)、现在吸烟 ($r = 0.266, P < 0.001$)、蛋白尿 ($r = 0.201, P = 0.010$) 和碳水化合物摄入量 ($r = 0.179, P = 0.024$) 均呈正相关。

表1 2组临床资料比较

组别	例	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 [例(%)]	体重指数 (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	吸烟史 [例(%)]	饮酒史 [例(%)]	血清钙卫蛋白 [ng/mL , $M(P25, P75)$]
对照组	300	62.55 ± 9.86	151 (50.33)	24.89 ± 3.32	141 (47.00)	121 (40.33)	0.72 (0.41, 1.02)
T2DM组	283	63.36 ± 8.75	128 (45.23)	25.12 ± 3.46	154 (54.42)	139 (49.12)	1.40 (0.77, 2.04)
$\chi^2/F/Z$ 值		1.053	2.156	0.823	2.327	3.598	-10.437
P 值		0.293	0.142	0.411	0.127	0.058	<0.001

表2 T2DM组患者血清钙卫蛋白水平与其临床特征的关系[ng/mL , $M(P25, P75)$]

变量	例	血清钙卫蛋白	χ^2/Z 值	P 值
年龄				
≤60岁	156	1.49 (0.78, 2.10)	-1.156	0.248
>60岁	127	1.34 (0.76, 1.97)		
性别				
男性	128	0.80 (0.58, 1.34)	-9.759	<0.001
女性	155	1.93 (1.39, 2.21)		
体重指数				
正常 (18.5 ~ 24.0 kg/m^2)	40	1.52 (0.63, 2.14)	0.224	0.894
超重 (24.1 ~ 28.0 kg/m^2)	81	1.40 (0.81, 2.05)		
肥胖 (>28.0 kg/m^2)	162	1.39 (0.75, 2.03)		
吸烟状态				
非吸烟	135	0.79 (0.53, 1.19)	157.782	<0.001
既往吸烟史	112	1.80 (1.43, 2.15)		
现在吸烟	36	2.39 (2.07, 2.95)		
饮酒状态				
不饮酒	144	1.39 (0.77, 2.04)	1.039	0.601
饮酒	139	1.45 (0.73, 2.09)		
体力活动				
体力活动不足	118	1.40 (0.75, 2.00)	0.593	0.744
中等体力活动	108	1.37 (0.75, 2.07)		
高度体力活动	57	1.51 (0.89, 2.01)		
高血压				
无	110	1.41 (0.83, 2.01)	-0.315	0.753
有	173	1.40 (0.75, 2.05)		
胰岛素使用				
否	101	1.50 (0.89, 2.00)	-1.191	0.234
是	182	1.38 (0.72, 2.06)		
微量白蛋白尿				
否	202	0.95 (0.67, 1.55)	-10.451	<0.001
是	81	2.15 (1.88, 2.51)		
病程				
≤14年	164	1.43 (0.78, 2.05)	-0.118	0.906
>14年	119	1.40 (0.75, 2.00)		
eGFR				
<80 $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$	92	1.51 (0.72, 2.02)	0.256	0.880
80 ~ 120 $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$	158	1.39 (0.77, 2.04)		
>120 $\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$	33	1.29 (0.81, 2.10)		
能量摄入量				
≤2198.00 kcal/d	142	1.36 (0.77, 1.97)	-0.879	0.379
>2198.00 kcal/d	141	1.50 (0.75, 2.06)		

续表

变量	例	血清钙卫蛋白	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
碳水摄入量				
≤70.15 g/d	141	1.21(0.77,1.65)	-3.243	0.008
>70.15 g/d	142	1.90(1.15,2.64)		
尿钠排泄量				
≤4199.00 mg/d	142	1.43(0.79,2.05)	-0.875	0.381
>4199.00 mg/d	141	1.37(0.75,2.01)		

多元 Logistic 回归分析影响 T2DM 患者血清钙卫蛋白水平的因素 在 T2DM 组中,性别、吸烟状态、蛋白尿以及每日碳水摄入量被证实是影响血清钙卫蛋白水平升高的独立因素(*P* 均 < 0.05),见表 3。

T2DM 组血清钙卫蛋白水平与炎症标志物的关系 Spearman 相关分析显示,血清钙卫蛋白与白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数、CRP 水平呈正相关($r = 0.613, 0.632, 0.521, 0.515$; *P* 均 < 0.001)。

血清钙卫蛋白水平与 T2DM 患者心血管疾病发生风险的关系 283 例 T2DM 患者中,108 例(38.16%)合并心血管疾病。合并心血管疾病 T2DM 患者血清钙卫蛋白水平高于未合并心血管疾病患者[2.15(1.98,2.47) ng/mL vs 0.86(0.60,1.34) ng/mL, $Z = -13.358, P < 0.001$]。经多因素 Logistic 回归模型分析,在校正年龄、性别、吸烟状态、碳水化合物摄入量、蛋白尿等因素后,血清钙卫蛋白水平升高是发生 CVD 风险的独立危险因素(*HR* 1.356, 95% *CI*: 1.037 ~ 1.772, *P* < 0.001),见表 4。与其他炎症指标相比,仅血清钙卫蛋白水平与心血管疾病发生风险有显著相关性(*P* < 0.001),见图 1。

血清钙卫蛋白水平预测 T2DM 患者心血管疾病发生风险的 ROC 曲线分析 血清钙卫蛋白水平用于预测 T2DM 患者心血管疾病发生风险的 ROC 曲线下面积为 0.973(95% *CI*: 0.957 ~ 0.989),截断值为 1.705 ng/mL,其最佳敏感度和特异性分别为 87.0%、96.0%。见图 2。

讨论

本研究着重调查了生活方式等因素对血清中钙卫蛋白水平的潜在影响。结果显示,T2DM 组患者血清钙卫蛋白水平与性别、吸烟状况、碳水摄入量以及蛋白尿水平有关,且血清钙卫蛋白水平升高是 T2DM 患者心血管疾病风险增加的独立危险因素,

相较于其他炎症指标,血清钙卫蛋白水平对于心血管病风险具有很强的预测潜力。

钙卫蛋白是一种由中性粒细胞和白细胞分泌的 36.5 kDa 钙锌结合蛋白,在炎症性肠病、哮喘、关节炎、肺部感染等炎症疾病中分泌量增加^[2,3,12]。在本研究人群中,T2DM 组患者血清钙卫蛋白水平普遍升高,这可能与全身炎症反应有关。T2DM 通常表现为慢性、轻度炎症状态,导致胰岛素抵抗和血脂异常。小鼠和人类肥胖时,脂肪组织巨噬细胞浸润增加,异常脂肪堆积与炎症变化有关,包括巨噬细胞的募集和内皮细胞的激活^[13]。有研究表明血清钙卫蛋白的高水平与人类肥胖和胰岛素抵抗相关^[3]。最近,在小鼠白色脂肪组织和 3 个 T3-L1 脂肪细胞中发现髓样相关蛋白 8 过度表达,表明炎症脂肪组织可能是血清钙卫蛋白的主要来源^[14]。Sekimoto 等^[15]体外研究显示,钙卫蛋白作为一种趋化因子在巨噬细胞向内脏脂肪组织募集、增加炎症和肥胖相关共病的发展中具有潜在作用。

吸烟对细胞产生氧化应激损伤,进而造成血管内炎症,使动脉粥样硬化发生风险增加^[16]。饮食中摄入过多的糖分也会造成机体炎症损伤^[17]。晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)可引发炎症反应,有研究表明,钙卫蛋白可与 AGEs 受体结合^[18]。此外,本研究结果证实,与正常蛋白尿相比,微量白蛋白尿的出现与较高的血清钙卫蛋白水平也有关,提示肾功能损伤与血清钙卫蛋白水平变化有关。本研究也发现血清钙卫蛋白水平与 T2DM 患者心血管疾病风险有关,这与以前的文献^[4,19]相一致,表明钙卫蛋白作为血管炎症的重要参与者,有望成为心血管疾病的潜在预测指标。此外,钙卫蛋白作为炎症标志物与其他炎症参数是互补的,也有可能成为一个潜在的新的治疗靶点。虽然还不清楚血清钙卫蛋白是否仅仅是全身微炎症状态的标志物,或者在促进动脉粥样硬化导致心血管疾病的过程中发挥更具体的作用,但有研究发现其可能参与冠状动脉粥样硬化病变^[20];此外,钙卫蛋

表3 多元线性回归分析影响T2DM患者血清钙卫蛋白水平的因素

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR 值(95% CI)	P 值	HR 值(95% CI)	P 值
性别(男性=0 vs 女性=1)	10.064(5.789~17.496)	<0.001	5.461(2.525~11.812)	<0.001
吸烟史(无=0 vs 有=1)	30.500(15.886~58.558)	<0.001	20.827(9.410~46.094)	<0.001
蛋白尿(无=0 vs 有=1)	32.775(12.648~84.934)	<0.001	19.940(6.256~63.551)	<0.001
碳水摄入量(≤ 70.15 g/d=0 vs >70.15 g/d=1)	2.932(1.585~6.485)	<0.001	1.279(1.015~4.325)	0.028

表4 多元线性回归分析影响T2DM患者发生心血管疾病的因素

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR 值(95% CI)	P 值	HR 值(95% CI)	P 值
血清钙卫蛋白	1.875(1.308~3.708)	<0.001	1.356(1.037~1.772)	0.026
血清CRP	1.218(1.136~1.306)	<0.001	1.093(0.877~1.363)	0.431
白细胞计数	1.627(1.410~1.876)	<0.001	1.248(0.972~1.604)	0.081
中性粒细胞计数	2.436(1.925~3.082)	<0.001	1.219(0.920~1.541)	0.117
血小板计数	1.010(1.007~1.013)	<0.001	1.026(0.811~1.299)	0.834

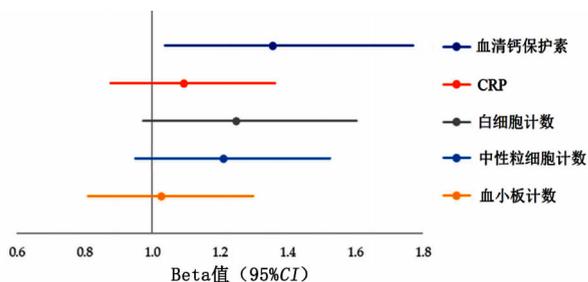


图1 血清钙卫蛋白和其他炎症指标预测T2DM患者心血管疾病发生风险的森林图

发生风险呈独立正相关,说明钙卫蛋白可能是防治T2DM患者微血管和大血管并发症的标志物。然而,还需要扩大样本进一步评估其预后和诊断潜力。

参考文献

- Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease[J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(4): 21.
- 卫晓菲, 沈敏宁. 钙卫蛋白与炎症相关疾病[J]. 生命的化学, 2021, 41(5): 1032-1037.
- Calcaterra V, De Amici M, Leonard MM, et al. Serum calprotectin level in children; marker of obesity and its metabolic complications [J]. Ann Nutr Metab, 2018, 73(3): 177-183.
- Kunutsor SK, Flores-Guerrero JL, Kieneker LM, et al. Plasma calprotectin and risk of cardiovascular disease: Findings from the PREVENDE prospective cohort study [J]. Atherosclerosis, 2018, 275: 205-213.
- Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, et al. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes [J]. Diabetes Care, 2000, 23(8): 1108-1112.
- Siasos G. Diabetes and cardiovascular disease [J]. Curr Pharm Des, 2020, 26(46): 5909-5910.
- 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南[J]. 中华健康管理学杂志, 2019, 13(1): 7-26.
- Lee YB, Kim DH, Roh E, et al. Variability in estimated glomerular filtration rate and the incidence of type 2 diabetes: a nationwide population-based study [J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2020, 8(1): e001187.
- Wang C, Chen P, Zhuang J. Validity and reliability of international physical activity questionnaire-short form in Chinese youth [J]. Res Q Exerc Sport, 2013, 84(Suppl 2): S80-S86.
- 孙怡, 伯坚, 彭亚光, 等. 利用三种点尿估算方法评估和验证中国人24小时尿钠排泄量 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31(11): 1115-1119.

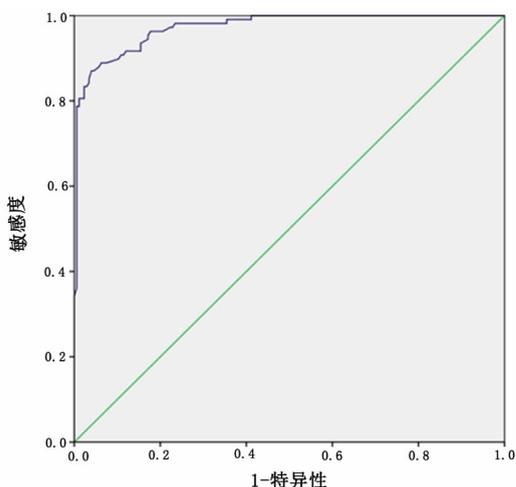


图2 血清钙卫蛋白水平预测T2DM患者心血管疾病发生风险的ROC曲线

白缺乏的小鼠似乎对血管损伤有一定的保护作用,动脉粥样硬化病变较小,斑块炎症较少,再狭窄反应降低^[15,21]。本研究同样证实钙卫蛋白可作为T2DM患者心血管疾病的独立预测因子。

在本研究中,在调整吸烟状况和碳水摄入量后,血清钙卫蛋白水平较高与T2DM患者心血管疾病的

溶性 CD25 相关数据,研究样本量较少,可能存在抽样误差,有待于进一步增加样本量和相关实验数据,从而更加准确的分析和判断预后。

参考文献

- 1 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会儿科学分会血液学组,噬血细胞综合征中国专家联盟.中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南(2022年版)[J].中华医学杂志,2022,102(20):1492-1499.
- 2 Bhatt NS,Oshrine B,An Talano J. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults[J]. Leuk Lymphoma,2019,60(1):19-28.
- 3 Valade S,Mariotte E,Azoulay E. Coagulation disorders in hemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome [J]. Crit Care Clin,2020,36(2):415-426.
- 4 Griffin G,Shenoi S,Hughes GC. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: an update on pathogenesis diagnosis and therapy [J]. Best Pract Res Clin Rheumatol,2020,34(4):1015-15.
- 5 Sabour S. Diagnostic value of serum ferritin and cytokine profiles of hemophagocytic syndrome following allogeneic hematopoietic cell transplantation: methodological issues [J]. Leuk Lymphoma,2018,

59:770-771.

- 6 王敏.细胞因子对噬血细胞综合征影响的研究进展[J].重庆医学,2023,52(3):456-460.
- 7 罗欣,吴耿航,李碧婷,等.血清铁蛋白在儿童嗜血细胞综合征诊断中应用价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(4):380-382.
- 8 文菁菁,许芳,周巧林,等.成年人继发性噬血细胞综合征临床特点及预后分析[J].白血病·淋巴瘤,2021,30(2):78-81.
- 9 Ponnatt TS,Lilley CM,Mirza KM. Hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Arch Pathol Lab Med,2022,146(4):507-519.
- 10 曹富娇,郭洁,姜中兴.成人继发性噬血细胞综合征的临床特征及预后分析[J].临床血液学杂志,2022,35(9):668-673.
- 11 王彩墨,崔渤莉,李田兰,等.血浆置换抢救危重霍奇金淋巴瘤合并嗜血细胞综合征1例并文献复习[J].内科急危重症杂志,2021,27(1):77-79.
- 12 张帆,刘景华,王吉刚,等.继发性噬血细胞综合征病因及生存分析研究[J].创伤与急危重病医学,2022,10(2):124-127.
- 13 陈洋,张文静,闫薛,等.继发性噬血细胞综合征患者临床特征及外周血检查指标与疗效的关系[J].白血病·淋巴瘤,2018,27(11):670-674.

(2023-02-05 收稿 2023-09-10 修回)

(上接第401页)

- 11 吕献敏,陈铮铮,虞国其,等.尿白蛋白排泄率与肾小球滤过率在糖尿病肾病诊断中的价值分析[J].现代实用医学,2021,33(8):1000-1002.
- 12 Ometto F,Friso L,Astorri D,et al. Calprotectin in rheumatic diseases [J]. Exp Biol Med,2017,242(8):859-873.
- 13 Ganta VC,Choi M,Farber CR,et al. Variability in estimated glomerular filtration rate and the incidence of type 2 diabetes: a nationwide population-based study [J]. BMJ Open Diabetes Res Care,2020,8(1):e001187.
- 14 Li K,Chen G,Luo H,et al. MRP8/14 mediates macrophage efferocytosis through RAGE and Gas6/MFG-E8,and induces polarization via TLR4-dependent pathway [J]. J Cell Physiol,2021,236(2):1375-1390.
- 15 Sekimoto R,Kishida K,Nakatsuji H,et al. High circulating levels of S100A8/A9 complex (calprotectin) in male Japanese with abdominal adiposity and dysregulated expression of S100A8 and S100A9 in adipose tissues of obese mice [J]. Biochem Biophys Res Commun,2012,419(4):782-789.
- 16 肖康丽,陈阳,史宁杰,等.血糖及血压波动增加2型糖尿病患者

发生微血管并发症风险[J].内科急危重症杂志,2022,28(6):487-491.

- 17 蔡新好,牛晓琳,曹静.胰岛素治疗后肥胖2型糖尿病患者1年期低能量饮食干预的效果[J].内科急危重症杂志,2019,25(4):303-305.
- 18 Hiroshima Y,Sakamoto E,Yoshida K,et al. Advanced glycation end-products and Porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide increase calprotectin expression in human gingival epithelial cells [J]. J Cell Biochem,2018,119(2):1591-1603.
- 19 杨锐能,胡荣权,苏伟青,等.血清脂蛋白A水平与2型糖尿病患者心血管疾病关系的前瞻性研究[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(4):12-17.
- 20 尤飞,邵琼球.钙卫蛋白与高血压患者颈动脉粥样硬化的相关性[J].中华高血压杂志,2019,27(9):882-885.
- 21 Li Y,Chen B,Yang X,et al. S100a8/a9 signaling causes mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte death in response to ischemic/reperfusion injury [J]. Circulation,2019,140(9):751-764.

(2021-08-26 收稿 2022-05-10 修回)