

# HIE 患儿血清 tau 蛋白、ACTA 及尿酸表达与其病情、神经发育预后的关系\*

杨粉 党晓平 贾毅 孟远翠 郑玲芳 陈伟国 张东平

(西安医学院第二附属医院, 陕西 西安 710038)

**【摘要】** 目的 研究新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)患儿血清 tau 蛋白、外源性激活素 A(ACTA)及尿酸(UA)表达与其病情、神经发育预后的关系。方法 收集 2017 年 2 月~2019 年 12 月于我院诊治的 108 例 HIE 患儿为研究组,另选取同期健康的新生儿 98 例作为对照组。比较两组 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平;对比不同病情、不同神经发育预后[采用格赛尔发育量表(Gesell)评估]HIE 患儿 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平,绘制 ROC 曲线分析上述因子水平对 HIE 患儿神经发育预后不良的预测价值。结果 研究组 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平较对照组高( $P < 0.05$ );不同病情 HIE 患儿 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平比较:重度>中度>轻度( $P > 0.05$ );108 例 HIE 患儿中,神经发育预后良好 84 例(77.78%),神经发育预后不良 24 例(22.22%),神经发育预后良好组 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平明显低于神经发育预后不良组( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示:tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平对 HIE 患儿神经发育预后不良具有高预测价值,其中以联合检测的曲线下面积最大,为 0.745;单项检测中以 tau 蛋白的曲线下面积最大,为 0.658。结论 HIE 患儿血清 tau 蛋白、ACTA 及 UA 呈高表达,可能与 HIE 患儿病情、神经发育预后密切相关,检测上述因子水平有助于评估患儿神经发育预后。

**【关键词】** tau 蛋白;HIE;ACTA;UA;神经发育预后

**【中图分类号】** R722 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 05. 020

## Relationship between the expression of serum tau protein, ACTA and uric acid and the severity of the disease, neurodevelopmental prognosis in children with hypoxic-ischemic encephalopathy of newborn

YANG Fen, DANG Xiaoping, JIA Yi, MENG Yuancui, ZHENG Lingfang, CHEN Weiguo, ZHANG Dongping

(The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710038, China)

**【Abstract】** **Objective** To study the relationships between the expression of serum tau protein, activin A (ACTA) and uric acid (UA) and the severity of the disease, neurodevelopmental prognosis in children with hypoxic-ischemic encephalopathy of newborn (HIE). **Methods** The 108 children with HIE diagnosed and treated in our hospital from February 2017 to December 2019 were collected as the study group, and 98 healthy newborns during the same period were selected as the control group. The levels of tau protein, ACTA and UA between the two groups were compared. The levels of tau protein, ACTA and UA in children with HIE who had different disease severity and different neurodevelopmental prognosis [evaluated by Gesell development schedule (Gesell)] were compared. The ROC curve was drawn to analyze the value of the above factor levels in predicting the poor prognosis of children with HIE. **Results** The levels of tau protein, ACTA and UA in the study group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of tau protein, ACTA and UA in HIE children with disease severity were as follows: severe > moderate > mild ( $P > 0.05$ ). Among the 108 children with HIE, 84 (77.78%) had good neurodevelopmental prognosis and 24 (22.22%) had a poor neurodevelopmental prognosis. The levels of tau protein, ACTA and UA in the good neurodevelopmental prognosis

基金项目:陕西省科技厅一般项目(2021JQ787)

通信作者:张东平, E-mail: 176568634@163.com

引用本文:杨粉,党晓平,贾毅,等. HIE 患儿血清 tau 蛋白、ACTA 及尿酸表达与其病情、神经发育预后的关系[J]. 西部医学, 2022, 34(5): 735-738, 743. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 05. 020

group were significantly lower than those in the poor neurodevelopmental prognosis group ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis results showed that the levels of tau protein, ACTA and UA have high value in predicting poor neurodevelopmental prognosis in children with HIE. Among them, the area under the curve of the combined test was the largest, which was 0.745. In the single test, the area under the curve of tau protein was the largest, which was 0.658. **Conclusion** Serum tau protein, ACTA and UA are highly expressed in children with HIE, which may be closely related to the severity of the disease and the prognosis of neurodevelopment in children with HIE. The detection of the levels of these factors can help assess the prognosis of neurodevelopment in children.

**【Key words】** Tau protein; HIE; ACTA; UA; Neurodevelopmental prognosis

新生儿缺氧缺血性脑病(Hypoxic-ischemic encephalopathy of newborn, HIE)是由于各种围生期窒息引起的部分或完全缺氧、脑血流减少或暂停而导致胎儿或新生儿脑损伤<sup>[1]</sup>。HIE病情重、病死率高,且据相关研究显示,足月儿HIE的病发率为1%~3%,其中超过1/4以上的新生儿病患会伴有不同程度的后遗症,包括智力障碍、癫痫、脑性瘫痪等,HIE也是导致儿童神经系统伤残的常见原因之一<sup>[2]</sup>。随着近年来生物医学的不断发展,大量研究证实,部分生物学标志物与新生儿HIE的发生、发展以及预后息息相关<sup>[3]</sup>。tau蛋白为微管相关蛋白的一种,主要分布在神经元轴突,是维持细胞维持微管稳定的重要成分。相关研究指出,外源性激活素A(activin A, ACTA)对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤具有保护作用<sup>[4]</sup>。尿酸(UA)是人体嘌呤代谢的产物,研究发现缺血缺氧性脑损伤过程中会存在嘌呤代谢紊乱现象,从而引起UA增多<sup>[5]</sup>。为此,本研究就HIE患儿血清tau蛋白、ACTA及UA表达与其病情、神经发育预后的关系研究进行分析。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析将2017年2月~2019年12月于我院诊治的108例HIE患儿临床资料为研究组。纳入标准:①所有患儿均符合2005年中华医学会儿科学分会新生儿学组修订新生儿HIE诊断标准<sup>[7]</sup>。②均为足月儿。③均行MRI检查。④所有患儿家属均同意并签署知情同意书。排除标准:①合并先天性神经系统感染、代谢功能紊乱患儿。②合并凝血功能障碍、脑萎缩、先天性畸形、先天性心脏病等。③存在宫内陈旧性损伤、产伤、机体发育不良等因素所致的脑部异常。④临床病例及影像学资料不完整。⑤未完成随访者。所有HIE患者均入住NICU接受治疗,给予呼吸支持、控制惊厥、降低颅内压、全身亚低温等综合治疗。另选取同期健康的新生儿98例作为对照组。

## 1.2 方法

1.2.1 血清因子检测 分别采集两组受检者出生第7 d时空腹脐静脉血3 mL,3000 r/min离心10 min,

吸取上层血清置于EP管中,并保存在-80℃冰箱中待测。tau蛋白、ACTA均使用酶联免疫吸附法进行检测,试剂盒由上海酶联生物研究所提供;UA采用尿酸酶比色法进行检测,试剂盒由雅培公司提供;实验步骤均按照试剂配套说明书进行。

1.2.2 神经发育预后评估 由两位高年资小儿康复科医生采用格赛尔发育量表(Gesell development schedule, Gesell)对两组患儿出生12个月神经发育预后情况予以评估<sup>[8]</sup>,包括精细动作、大动作、语言、适应性以及个人社交5个领域,对5个领域的发育商予以分别检测,发育迟缓:单个领域及以上发育商<75分,边缘状态:75分~85分,神经发育预后良好:>85分,前两种为神经发育预后不良。

1.3 观察指标 ①比较两组出生第7 d时tau蛋白、ACTA及UA水平。②对比不同病情HIE患儿出生第7 d时tau蛋白、ACTA及UA水平。③比较不同神经发育预后HIE患儿出生第7 d时tau蛋白、ACTA及UA水平。④绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析上述因子对HIE患儿神经发育预后不良的预测价值。

1.4 统计学分析 采用SPSS 22.0软件进行统计学分析,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验,多组比较采用方差检验;计数资料采用通过率或构成比表示,并采用 $\chi^2$ 检验;采用ROC曲线分析tau蛋白、ACTA及UA水平对HIE患儿神经发育预后不良的预测价值; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组一般资料比较 研究组中男性63例,女性45例;胎龄为34~40周,平均胎龄为 $(38.72 \pm 2.13)$ 周;体重为2.8~4.0 kg,平均体重为 $(3.12 \pm 0.53)$  kg;HIE病情严重程度(出生后7 d评估)<sup>[6]</sup>:28例轻度(肌张力持续减退或呈高度兴奋状态,无惊厥),42例中度(昏睡,肌张力及原始反射减弱或有惊厥发作),38例重度(惊厥频繁发作,呼吸出现暂停、无活力或处于昏迷状态)。对照组中男性46例,女性52例;胎龄为35~40周,平均胎龄为 $(39.04 \pm 1.98)$ 周;体重为2.7~4.1 kg,平均体重为 $(3.23 \pm 0.49)$  kg。两

组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.2 两组 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平比较 研究组 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平较对照组高( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 两组 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 1 Comparison of tau protein, Acta and UA levels between the two groups

组别	n	tau 蛋白(ng/L)	ACTA(ng/L)	UA( $\mu$ mol/L)
研究组	108	9.12 $\pm$ 1.03	74.12 $\pm$ 10.63	433.56 $\pm$ 32.18
对照组	98	5.42 $\pm$ 1.48	40.38 $\pm$ 6.62	163.24 $\pm$ 24.13
t		20.980	27.021	67.664
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同病情 HIE 患儿 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平比较 结果显示,重度>中度>轻度( $P>0.05$ ),见表 2。

表 2 不同病情 HIE 患儿 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of tau protein, Acta and UA levels in HIE children with different conditions

组别	n	tau 蛋白(ng/L)	ACTA(ng/L)	UA( $\mu$ mol/L)
轻度	28	6.14 $\pm$ 0.89	55.27 $\pm$ 9.86	356.34 $\pm$ 28.29
中度	42	7.89 $\pm$ 1.39 <sup>①</sup>	73.12 $\pm$ 10.58 <sup>①</sup>	403.72 $\pm$ 32.56 <sup>①</sup>
重度	38	9.35 $\pm$ 2.14 <sup>①②</sup>	93.66 $\pm$ 15.48 <sup>①②</sup>	496.12 $\pm$ 57.38 <sup>①②</sup>
F		32.34	79.09	96.38
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,① $P<0.05$ ;与中度组比较,② $P<0.05$

2.4 不同神经发育预后 HIE 患儿的 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平比较 108 例 HIE 患儿中,神经发育预后良好 84 例(77.78%),神经发育预后不良 24 例(22.22%)。神经发育预后良好组 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平明显低于神经发育预后不良组( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 不同神经发育预后 HIE 患儿的 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of tau protein, Acta and UA levels in HIE children with different neurodevelopmental prognosis

组别	n	tau 蛋白(ng/L)	ACTA(ng/L)	UA( $\mu$ mol/L)
神经发育预后良好	84	6.85 $\pm$ 1.45	61.27 $\pm$ 11.24	424.35 $\pm$ 41.33
神经发育预后不良	24	9.43 $\pm$ 0.87	89.42 $\pm$ 16.54	501.38 $\pm$ 51.24
t		8.284	9.667	7.621
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平对 HIE 患儿神经发育预后不良的预测价值 ROC 结果显示,tau 蛋

白、ACTA 及 UA 检测曲线下面积分别为 0.658、0.564、0.588,明显低于三者联合检测的 0.745。见表 4、图 1。

表 4 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平对 HIE 患儿神经发育预后不良的预测价值

Table 4 Predictive value of tau protein, Acta and UA levels for poor prognosis of neurodevelopment in HIE children

预测因子	敏感度	特异度	ROC 曲线下面积	95%CI
tau 蛋白	0.724	0.748	0.658	0.528~0.788
ACTA	0.579	0.601	0.564	0.480~0.720
UA	0.633	0.645	0.588	0.457~0.719
三者联合检测	0.956	0.842	0.745	0.638~0.852

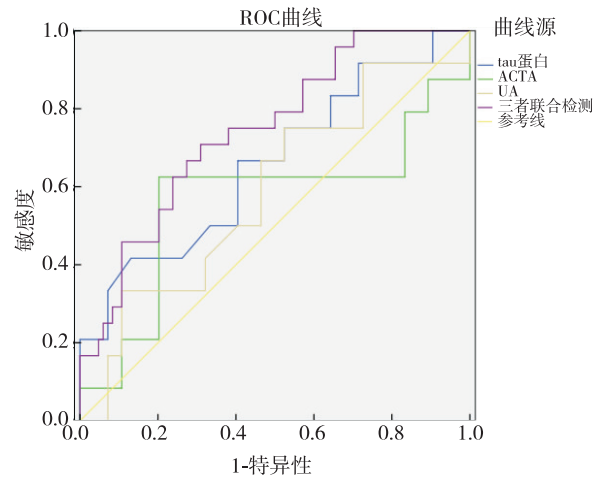


图 1 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平预测 HIE 患儿神经发育预后不良的 ROC 曲线图

Figure 1 ROC curve of tau protein, Acta and UA levels in predicting poor neurodevelopmental prognosis of HIE children

### 3 讨论

HIE 是引起新生儿急性死亡和慢性神经系统损伤的主要原因之一,约 80% 的 HIE 是由围产期窒息引起,其中中重度窒息及宫内窒息分别占 50%、40%<sup>[9]</sup>。该病死亡和伤残率在 10%~30% 左右,可导致患儿出现癫痫、痉挛抽搐等症状,给家庭和社会带来一定压力<sup>[10]</sup>。导致 HIE 及疾病变化的机制较多,包括脑血管自主调节障碍、能量代谢障碍,进而导致神经细胞凋亡、细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超载;脑细胞氧化功能出现异常,使电解质失衡,出现脑水肿;脑血管通透性增加,血浆流失、水肿产生,进而使血管受到压迫,血液供应受阻,缺血加重,严重者可造成颅内出血,因此诊断、评估严重程度与预后等难度较高<sup>[11]</sup>。

tau 蛋白是一种在神经系统广泛分布的微管相关蛋白,具有稳定微管、维持神经元的形态、促进轴突运输及微管装配的重要作用,当神经元存在损伤时 tau

蛋白可从微管上脱落。Jie 等<sup>[12]</sup>研究发现,tau 蛋白与 HIE 患者存在紧密联系,可用于评估 HIE 患者病情严重程度。Zou 等<sup>[13]</sup>研究指出,当游离 tau 蛋白增多时会造成 tau 蛋白脱离微管,引起微管功能失衡,造成神经细胞的死亡从而对神经发育产生影响。ACTA 是目前发现的 13 超转化生长因子家族中的成员之一,其具备多细胞的功能,在组织损伤、炎症修复中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。Guan 等<sup>[15]</sup>研究发现,UA 是体内通过黄嘌呤脱氢酶或黄嘌呤氧化酶降解嘌呤形成的最终产物,可作为自由基代谢指标来反映组织缺氧缺血的变化。但目前关于血清 tau 蛋白、ACTA 及 UA 与 HIE 患儿病情、神经发育预后的关系研究甚少。

本研究中,与对照组比较,研究组 HIE 患儿 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平更高,与 He 等<sup>[16]</sup>报道结果相符,表明在 HIE 患儿中,tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平呈升高趋势。tau 蛋白主要分布于神经系统中,当 HIE 患儿神经元损伤后,tau 蛋白就会从微管中脱落,致使其表达水平上升<sup>[17]</sup>;ACTA 是炎症反应启动阶段的关键性炎症调节递质,当 HIE 患儿发病后,ACTA 就会调控释放,致使患者 ACTA 表达水平上升<sup>[18-19]</sup>;当脑缺氧缺血时,全身血流会重新分布,为保证重要器官的血液供应,肾脏会出现血管收缩显示,而当肾血流减少,肾脏就会出现缺血缺氧情况,致使肾损伤,这时肾小球及肾小管受损,而 UA 的排出就会减少,致使血清 UA 增多<sup>[20-21]</sup>。因此在 HIE 患儿早期可检测到 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平升高<sup>[22]</sup>。

进一步比较不同病情 HIE 患儿 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平发现,随着 HIE 患儿病情加重,血清 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平明显升高,提示 tau 蛋白、ACTA 及 UA 与 HIE 关系密切,在评估病情严重程度具有一定价值。通过对比不同神经发育预后 HIE 患儿的 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平发现,神经发育预后良好组 tau 蛋白、ACTA 及 UA 水平明显低于神经发育预后不良组。ROC 曲线分析示,tau 蛋白、ACTA 及 UA,在神经发育预后评估方面有较高的价值,与 Mou 等<sup>[23]</sup>报道结果相似。但本组研究发现,联合检测上述因子对 HIE 患儿的诊断及神经发育预后评估的价值最佳,可提高整体效能。

#### 4 结论

HIE 患儿血清 tau 蛋白、ACTA 及 UA 呈高表达,可能与 HIE 患儿病情、神经发育预后密切相关,检测上述因子水平有助于评估患儿神经发育预后。

#### 【参考文献】

[1] 侯艳芳. 血清 UA、MBP、S100B 蛋白水平变化与新生儿缺血缺

氧性脑病病情程度的相关性[J]. 中国卫生工程学, 2019, 18(1): 90-91.

- [2] LU P, LI X, ZHU N, *et al.* Serum uric acid level is correlated with the clinical, pathological progression and prognosis of IgA nephropathy: an observational retrospective pilot-study[J]. Peer J, 2020, 8(1): 352-358.
- [3] SAYARI S, MOLAEI Z, TORABI Z. The relationship between subclinical hypothyroidism and serum levels of uric acid and creatinine in children aged 2-14 years[J]. Annals of Pediatric Endocrinology, Metabolism, 2018, 23(1): 38-42.
- [4] YANG F U, JIAN-FANG M A, CHEN S D. Progress of the relationship between serum uric acid and neurodegenerative diseases[J]. Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery, 2018, 18(3): 204-212.
- [5] 田丹丹. 早期反复小剂量 rhEPO 对早产儿神经发育远期预后的改善效果[J]. 保健医学研究与实践, 2018, 15(3): 58-60.
- [6] 王秋丽, 吕红艳, 董志勇, 等. 中重度新生儿缺氧缺血性脑病患儿血清尿酸, Tau 蛋白水平变化及其与窒息程度, 神经发育预后的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(12): 47-52.
- [7] WANG J, LIU Y L. Effect of felodipine in combined with irbesartan on the blood uric acid, serum adiponectin, and renal function in young males with essential hypertension[J]. Journal of Hainan Medical University, 2017, 23(18): 2480-2483.
- [8] SMITH W B, JESSE H, BERG J K, *et al.* Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Verinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor [J]. Clinical Drug Investigation, 2018, 38(8): 1-11.
- [9] 杜逸亭, 高淑强, 李彪, 等. 高压氧联合 GM-1 治疗对新生儿缺血缺氧性脑病患儿血清 Bcl-2、NSE 和 NF-κB 的影响[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(12): 61-63.
- [10] B M M A, B V K A, B S C A, *et al.* Elevated serum uric acid is a predictor of contrast associated acute kidney injury in patient with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 2021, 26(12): 145-162.
- [11] 闫继宏, 王勇. 促红细胞生成素治疗新生儿缺氧缺血性脑病的研究进展[J]. 临床误诊误治, 2017, 30(11): 112-116.
- [12] JIE W L, HOSPITAL Z P. Study on the relationship between serum uric acid, high sensitive C-reactive protein and risk stratification of acute coronary syndrome, 2017, 9(3): 324-334.
- [13] ZOU H, YANG C K, LIU T M, *et al.* Study on Correlation between the Inflammatory Factor, Periosteum Protein and Uric Acid Level and Coronary Heart Disease[J]. Systems Medicine, 2018, 3(22): 41-43.
- [14] 田先雨, 周平, 王小琴, 等. 血清 tau 蛋白, NGF, BNP 在缺血缺氧性脑病患儿中的表达及与神经系统发育的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(2): 183-187.
- [15] GUAN L, CAO X T, LI H E, *et al.* Study on the fluctuation of serum chemerin levels in full-term neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy and the clinical significance[J]. Maternal and Child Health Care of China, 2018, 33(20): 4665-4668.

- raphy in 140 consecutive patients undergoing adrenal venous sampling[J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170(4):601-608.
- [18] 杨淑珺, 黄盼, 秦皓, 等. 肾上腺 CT 与肾上腺静脉采血在原发性醛固酮增多症分型诊断中的应用[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2020, 10:880-884.
- [19] 石文翠. 原醛症患者肾上腺 CT 影像结构与肾上腺静脉采血术功能分型相关性的临床研究[D]. 广西医科大学, 2018.
- [20] 张家欣. CT 三维重建前后右肾上腺静脉采血的对照研究[D]. 福建医科大学, 2014:1-112.
- [21] BECKER L S, HINRICHS M H, WERNCKE T, *et al.* Adrenal venous sampling in primary hyperaldosteronism: correlation of hormone indices and collimated C-arm CT findings[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46(7):3471-3481.
- [22] OGURO S, NAKATSUKA S, YASHIRO H, *et al.* CT during Arteriography to Visualize the Right Adrenal Vein for Adrenal Venous Sampling[J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2015, 26(6):910-914.
- [23] VONEND O, OCKENFELS N, GAO X, *et al.* Age below 40 or a recently proposed clinical prediction score cannot bypass adrenal venous sampling in primary aldosteronism[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(6):1035-1039.
- [24] PARK S I, RHEE Y, LIM J S, *et al.* Right adrenal venography findings correlated with C-arm CT for selection during C-arm CT-assisted adrenal vein sampling in primary aldosteronism[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2014, 37(6):1469-1475.
- [25] FUJII Y, TAKEDA Y, KURIHARA I, *et al.* Historical changes and between-facility differences in adrenal venous sampling for primary aldosteronism in Japan[J]. *J Hum Hypertens*, 2020, 34(1):34-42.
- (收稿日期:2021-09-23;修回日期:2021-12-22;编辑:张翰林)

(上接第 738 页)

- [16] HE Z, GUO J L, MCBRIDE J D, *et al.* Amyloid- $\beta$  plaques enhance Alzheimer's brain tau-seeded pathologies by facilitating neuritic plaque tau aggregation[J]. *Nature Medicine*, 2017, 24(1):29-38.
- [17] 张蕾, 贾秋平, 黄长缨, 等. 新生儿缺氧缺血性脑病患者血清 IL-8, TNF- $\alpha$ , ICAM-1 水平的表达及与新生儿神经行为评分的相关性[J]. *实用预防医学* 2018, 25(120):1476-1479.
- [18] BEMILLER S M, MCCRAY T J, ALLAN K, *et al.* TREM2 deficiency exacerbates tau pathology through dysregulated kinase signaling in a mouse model of tauopathy[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2017, 12(1):74-75.
- [19] 曹婷婷, 万俊, 冯永海, 等. 老年 COPD 伴严重呼吸衰竭患者血清 CysC、VEGF、IL-17、ACTA 水平变化[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(4):533-537.
- [20] 杨瑞霞, 晋亚楠. 虎杖苷缓解百草枯诱导急性肾损伤的作用机制[J]. *医学分子生物学杂志*, 2019, 16(4):355-360.
- [21] 张若尘, 马爱群, 卢群. PON1 浓度在冠心病合并肥胖患者中的变化及其与代谢状态、炎症反应的相关性[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2020, 20(4):3459-3463.
- [22] WANG Y, WEI L I, YANG J, *et al.* Research Progress on Gender-specific Relations of Serum Uric Acid Level to Onset Risk and Prognosis of Ischemic Stroke[J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2019, 27(10):6-14.
- [23] MOU Z Q, MING L I, GUO L X, *et al.* Study of the relationship between serum uric acid and lower extremity atherosclerosis in type 2 diabetic patients[J]. *Chinese Journal for Clinicians*, 2017, 45(7):29-32.
- (收稿日期:2021-05-24;修回日期:2022-02-10;编辑:张翰林)