

2 型糖尿病患者血清 EGR1 水平与非酒精性脂肪性肝病的关系

张玉彩 刘哲慧 张小睿

【摘要】 目的 探究 2 型糖尿病(T2DM)患者血清早期生长反应因子 1(EGR1)水平与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)的关系。方法 选择 2016 年 4 月至 2019 年 4 月就诊的 158 例 T2DM 患者作为研究对象,根据患者是否并发 NAFLD 将其分为 NAFLD 组(106 例)和 T2DM 组(52 例),另择 50 名同期健康体检者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测血清 EGR1 水平,并分析其与 T2DM 并发 NAFLD 的关系。结果 NAFLD 组血清 EGR1 水平低于 T2DM 组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。T2DM 组血清 EGR1 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。T2DM 患者的 EGR1 与体质指数(BMI)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均呈负相关关系。多因素 Logistic 回归分析结果显示,BMI、总胆固醇(TC)、LDL-C、FPG、FINS、HOMA-IR 和 EGR1 均与 T2DM 并发 NAFLD 密切相关。NAFLD 轻度组的血清 EGR1 水平高于中度组和重度组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);中度组血清 EGR1 水平高于重度组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 EGR1 与 T2DM 并发 NAFLD 密切相关。检测血清 EGR1 可辅助判断 NAFLD 严重程度。

【关键词】 2 型糖尿病;非酒精性脂肪性肝病;早期生长反应因子 1

DOI: 10.3969/j.issn.1673-534X.2020.04.012

Relationship between serum EGR1 level and nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes ZHANG Yucai, LIU Zhehui, ZHANG Xiaorui. Department of Health, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, China

【Abstract】 Objective This paper is to investigate the relationship between serum early growth response factor 1 (EGR1) level and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 158 patients with T2DM who were treated in Liaocheng People's Hospital from April 2016 to April 2019 were selected as the research subjects, who were divided into the NAFLD group (106 cases) and the T2DM group (52 cases) according to whether they were complicated by NAFLD. Another 50 healthy people who had a physical examination in the same period were selected as the control group. The serum EGR1 levels were measured by real-time fluorescence quantitative PCR (RT-qPCR) and analyzed for their relationship with T2DM and NAFLD. **Results** The serum EGR1 level in the NAFLD group was lower than that in the T2DM group and the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). The serum EGR1 level in the T2DM group was lower than that in the control group, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). EGR1 in T2DM patients was negatively correlated with body mass index (BMI), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), and insulin resistance index (HOMA-IR). The multivariate logistic regression analysis showed that BMI, total cholesterol (TC), LDL-C, FPG, FINS, HOMA-IR, and EGR1 were all closely related to T2DM with NAFLD. The

基金项目:山东省自然科学基金(Y2007C05)

作者单位:252000 山东聊城,聊城市人民医院特需保健科

通信作者:张小睿,Email: zxrui87@163.com

serum EGR1 level of NAFLD mild group was higher than that of the moderate group and severe group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). The serum EGR1 level of the moderate group was higher than that of the severe group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusions** EGR1 is closely related to T2DM concurrent with NAFLD. Detection of serum EGR1 can help determine the severity of NAFLD.

【Key words】 Type 2 diabetes; Nonalcoholic fatty liver disease; Early growth response factor 1

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是除外乙醇等明确肝损伤病因的以肝脏脂肪变性为特征的临床综合征^[1-2]。目前多认为 NAFLD 与生活习惯、2 型糖尿病(T2DM)及高脂血症等代谢性疾病有关^[3]。有研究表明 T2DM 患者的 NAFLD 患病率逐年升高,并且 NAFLD 患者的 T2DM 发病率及并发症发生率也升高了^[4-5]。另有研究显示胰岛素抵抗和 T2DM 是 NAFLD 的独立危险因素^[6]。阐明 T2DM 与 NAFLD 相互促进的机制,并探究相关生物学标志物对两者的预防和治疗意义重大。有研究报道了早期生长反应因子 1(EGR1)可通过增加胰岛素抵抗促进 T2DM 的发病^[7],但关于 EGR1 与 T2DM 并发 NAFLD 及 NAFLD 严重程度的关系尚不明确。本研究检测了 T2DM 患者和 T2DM 并发 NAFLD 患者的血清 EGR1 水平,并分析其与 T2DM 并发 NAFLD 及 NAFLD 严重程度的关系,以期对 T2DM 和 NAFLD 的防治及病情评估提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016 年 4 月至 2019 年 4 月在聊城市人民医院就诊的 158 例 T2DM 患者作为研究对象,根据患者是否并发 NAFLD 将其分为 NAFLD 组($n=106$)和 T2DM 组($n=52$),另择 50 名同期健康体检者作为对照组。T2DM 诊断符合世界卫生组织(WHO)的诊断标准,NAFLD 诊断符合《非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年 1 月修订)》^[8],并根据肝脏超声结果判定 NAFLD 严重程度。根据 NAFLD 严重程度将 NAFLD 组患者分为轻度组($n=54$)、中度组($n=36$)和重度组($n=16$)。纳入标准:(1)接受肝脏超声检查;(2)年龄 30~70 岁;(3)签署知情同意书。排除标准:(1)T1DM 或妊娠糖尿病;(2)严重周围血管疾病、酮症酸中毒或神经病变等;(3)冠心病;(4)合并严重肝、肾功能损伤;(5)合并酒精性肝损伤、自身免疫性肝炎、病毒性肝炎及药物性肝损伤等;(6)恶性肿瘤。NAFLD 组平均年龄(45.39 ± 7.52)岁,男性 70 例,女性 36 例;T2DM 组平均年龄(45.28 ± 6.67)岁,男性 34 例,女性 18 例;对照组年龄(47.14 ± 7.89)岁,男性 26 例,女性 24 例。本研究经医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有受试者的年龄、性别、身高、体质量、肝脏超声结果及疾病史等信息,计算体质指数(BMI), $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$ 。

1.2.2 血清指标检测 抽取 3 组的晨起肘部空腹静脉血 10 mL,离心 15 min($3\,500\text{ r/min}$),提取上清液加入 EP 管中,置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱内保存待验。用 8000 型自动生化分析仪(瑞士 Roche 公司)检测 3 组的血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)和空腹胰岛素(FINS)。计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $HOMA-IR = FPG(\text{mmol/L}) \times FINS(\text{mIU/L}) / 22.5$ 。

采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测 3 组的血清 EGR1 水平。取 EP 管中上清液,加入总 RNA 提取试剂盒(美国 GENMED 公司)中提取总 RNA,并用紫外分光光度计(上海美谱达公司)检测总 RNA 水平和纯度。取总 RNA,加入反转录试剂盒[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]中进行反转录反应。将反转录反应产物加入 PCR 仪(杭州博日公司)中进行扩增反应,反应条件为 $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 预变性 2 min, $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 s, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 60 s, $95\text{ }^{\circ}\text{C}$ 15 s,共 40 个循环。GAPDH 为内参,用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示受试者血清 EGR1 水平。引物序列见表 1。

表 1 引物序列

名称	序列
EGR1	正向:5'-CCCTTGCTCCCTTCAATGCT-3'
	反向:5'-CGAAATCCATGGCACAGACAC-3'
GAPDH	正向:5'-AGCCACATCGCTCAGACA-3'
	反向:5'-TGGACTCCACGACGTACT-3'

1.3 统计学分析

用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,3 组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 S-N-K 检验;两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归法分析影响 T2DM 并发 NAFLD 的相关因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组的一般资料比较

3 组的年龄、性别相比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$);3 组的 BMI、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG、FINS 和 HOMA-IR 相比较,差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。详见表 2。

表 2 3 组的一般资料比较

项目	T2DM 组($n=52$)	NAFLD 组($n=106$)	对照组($n=50$)	统计值	P 值
年龄/岁	45.28±6.67	45.39±7.52	47.14±7.89	$F=1.113$	0.332
性别/例(%)				$\chi^2=3.103$	0.212
男	34(65.38)	70(66.04)	26(52.00)		
女	18(34.62)	36(33.96)	24(48.00)		
BMI/kg·m ⁻²	24.21±2.90 ^a	27.13±2.90 ^{ab}	22.67±2.62	$F=48.082$	<0.001
TC/mmol·L ⁻¹	4.77±1.35 ^a	5.65±1.38 ^{ab}	4.25±1.12	$F=21.360$	<0.001
TG/mmol·L ⁻¹	2.54±1.03 ^a	3.44±0.96 ^{ab}	1.64±0.53	$F=71.071$	<0.001
LDL-C/mmol·L ⁻¹	2.41±0.76	3.37±0.83 ^{ab}	2.18±0.63	$F=51.712$	<0.001
HDL-C/mmol·L ⁻¹	1.20±0.32 ^a	1.11±0.28 ^a	1.64±0.40	$F=47.130$	<0.001
FPG/mmol·L ⁻¹	7.78±3.31 ^a	13.18±3.33 ^{ab}	4.56±0.54	$F=164.941$	<0.001
FINS/mIU·L ⁻¹	12.31±4.57	15.62±5.11 ^b	—	$t=3.957$	<0.001
HOMA-IR	4.21±2.45	9.22±3.98 ^b	—	$t=9.740$	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 T2DM 组比较,^b $P<0.05$

2.2 3 组的血清 EGR1 水平比较

3 组的血清 EGR1 水平相比较,差异有统计学意义($F=260.760,P<0.001$)。NAFLD 组血清 EGR1 水平为 0.68 ± 0.15 ,低于 T2DM 组(0.87 ± 0.17)和对照组(1.29 ± 0.16),差异均有统计学意义($q=10.060,P<0.05;q=32.334,P<0.05$)。T2DM 组血清 EGR1 水平低于对照组,差异有统计学意义($q=19.408,P<0.05$)。

2.3 血清 EGR1 水平与 T2DM 患者糖脂代谢相关指标的关系

通过 Pearson 相关性分析探讨血清 EGR1 水平与 T2DM 患者(含 T2DM 并发 NAFLD 患者, $n=158$)的 BMI、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG、FINS 和 HOMA-IR 的关系,结果显示 EGR1 与 BMI、LDL-C、FPG、FINS 和 HOMA-IR 呈负相关关系($r=-0.234,P=0.003;r=-0.346,P<0.001;r=-0.362,P<0.001;r=-0.244,P=0.002;r=-$

$-0.369,P<0.001$),而 EGR1 与 TC、TG 和 HDL-C 无相关性($r=-0.043,P=0.591;r=-0.022,P=0.786;r=0.015,P=0.823$)。

2.4 T2DM 并发 NAFLD 的相关因素分析

将 BMI($>26.17\text{ kg/m}^2=1,\leq 26.17\text{ kg/m}^2=0$)、TC($>5.36\text{ mmol/L}=1,\leq 5.36\text{ mmol/L}=0$)、TG($>3.14\text{ mmol/L}=1,\leq 3.14\text{ mmol/L}=0$)、LDL-C($>3.05\text{ mmol/L}=1,\leq 3.05\text{ mmol/L}=0$)、HDL-C($>1.14\text{ mmol/L}=1,\leq 1.14\text{ mmol/L}=0$)、FPG($>11.40\text{ mmol/L}=1,\leq 11.40\text{ mmol/L}=0$)、FINS($>14.53\text{ mIU/L}=1,\leq 14.53\text{ mIU/L}=0$)、HOMA-IR($>7.57=1,\leq 7.57=0$)和 EGR1($>0.74=1,\leq 0.74=0$)作为自变量,将 T2DM 是否并发 NAFLD(是=1,否=0)作为因变量,纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示 BMI、TC、LDL-C、FPG、FINS、HOMA-IR 和 EGR1 与 T2DM 并发 NAFLD 密切相关。详见表 3。

表 3 影响 T2DM 并发 NAFLD 的多因素 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
BMI($>26.17/\leq 26.17$)/kg·m ⁻²	1.423	0.521	7.447	0.006	4.149	1.493~11.531
FPG($>11.40/\leq 11.40$)/mmol·L ⁻¹	1.607	0.660	5.928	0.015	4.988	1.368~18.184
TC($>5.36/\leq 5.36$)/mmol·L ⁻¹	1.552	0.531	8.550	0.003	4.719	1.668~13.350
LDL-C($>3.05/\leq 3.05$)/mmol·L ⁻¹	1.294	0.516	6.301	0.012	3.648	1.328~10.023
EGR1($>0.74/\leq 0.74$)	-1.610	0.533	9.139	0.003	0.200	0.070~0.568
FINS($>14.53/\leq 14.53$)/mIU·L ⁻¹	1.285	0.502	5.287	0.022	3.203	1.413~9.826
HOMA-IR($>7.57/\leq 7.57$)	1.557	0.528	8.560	0.003	4.743	1.294~12.285

2.5 不同严重程度 NAFLD 患者的血清 EGR1 水平比较

根据 NAFLD 严重程度将 NAFLD 组患者分为轻度组($n=54$)、中度组($n=36$)和重度组($n=16$)。3 组的血清 EGR1 水平比较,差异有统计学意义($F=76.424, P<0.001$)。轻度组的血清 EGR1 水平为 0.78 ± 0.10 , 高于中度组(0.62 ± 0.07)和重度组(0.48 ± 0.10),差异均有统计学意义($q=11.440, P<0.05; q=16.096, P<0.05$)。中度组血清 EGR1 水平高于重度组,差异有统计学意义($q=7.056, P<0.05$)。

3 讨论

T2DM 与 NAFLD 关系密切,可促进 NAFLD 发病^[9]。有研究表明,绝大部分肥胖的 T2DM 患者都患有不同严重程度的 NAFLD^[10]。探究 T2DM 并发 NAFLD 的生物学标志物对于了解疾病情况及研发治疗药物的意义重大。EGR1 是即刻早期基因家族的一员,可编码锌指蛋白,在细胞的增殖、分化及凋亡等方面发挥着重要作用^[11-13]。有研究发现 EGR1 参与了乙醇诱导的大鼠肝损伤及肝纤维化等^[14-15]。目前关于 EGR1 与 NAFLD 严重程度及 T2DM 并发 NAFLD 的关系尚未阐明。

本研究通过检测 3 组的血清 EGR1 水平,发现 NAFLD 组的血清 EGR1 水平低于 T2DM 组和对照组,且 2DM 组的血清 EGR1 水平低于对照组,表明 EGR1 可能不仅参与了 T2DM 的发病,也参与了 T2DM 继发 NAFLD 的发病,但具体的病理生理机制还需进一步研究探索。本研究进一步分析了 T2DM 组和 NAFLD 组的血清生物化学指标、BMI 及 HOMA-IR,结果显示 NAFLD 组的 BMI、TC、TG、LDL-C、FPG、FINS 和 HOMA-IR 更高。通过 Pearson 相关性分析探讨 T2DM 患者的血清 EGR1 水平与 BMI、TC、TG、LDL-C、HDL-C、FPG、FINS 和 HOMA-IR 的关系,结果显示 EGR1 与 BMI、LDL-C、FPG、FINS 和 HOMA-IR 呈负相关关系。上述结果表明 EGR1 可能通过调控 LDL-C、FPG 和 FINS,进而促使 T2DM 并发 NAFLD。通过多因素 Logistic 回归法分析影响 T2DM 并发 NAFLD 的相关因素,结果显示 BMI、TC、LDL-C、FPG、FINS、HOMA-IR 和 EGR1 与 T2DM 并发 NAFLD 密切相关。笔者认为 EGR1 可能通过调控 LDL-C、FPG 和 FINS 来增加机体脂质堆积及胰岛素抵抗情况,进而促使 T2DM 并发 NAFLD,但其具体机制仍需

基础研究探索。本研究进一步比较了不同严重程度的 NAFLD 患者的血清 EGR1 水平,发现轻度组的血清 EGR1 水平高于中度组和重度组,且中度组的血清 EGR1 水平高于重度组,表明 EGR1 不仅可促使 T2DM 并发 NAFLD,还可促进 NAFLD 的进展。

综上所述,EGR1 与 T2DM 并发 NAFLD 密切相关,检测血清 EGR1 可辅助判断 NAFLD 严重程度。本研究存在不足之处:(1)为单中心研究,样本量偏小;(2)样本均为聊城地区患者,结果可能存在一定偏倚;(3)根据肝脏超声结果判定 NAFLD 严重程度可能对结果造成一定的偏倚。今后将扩大样本量,进行多中心、跨地域临床研究,同时开展基础研究,以阐明 EGR1 与 T2DM 和 NAFLD 发病及病情进展的关系。

参 考 文 献

- 1 Zhang Z, Wang J, Wang H. Correlation of blood glucose, serum chemerin and insulin resistance with NAFLD in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(3): 2936-2940.
- 2 李颖怡,曹海霞,汪余勤,等. 乙醛脱氢酶 2 与非酒精性脂肪性肝病相关性的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2018, 38(1): 10-15.
- 3 Fruci B, Giuliano S, Mazza A, et al. Nonalcoholic fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(11): 22933-22966.
- 4 Mavrogiannaki AN, Migdalis IN. Nonalcoholic fatty liver disease, diabetes mellitus and cardiovascular disease: newer data [J]. *Int J Endocrinol*, 2013, 2013: 450639.
- 5 Targher G, Bertolini L, Poli F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients[J]. *Diabetes*, 2005, 54(12): 3541-3546.
- 6 Stepanova M, Rafiq N, Younossi ZM. Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study[J]. *Gut*, 2010, 59(10): 1410-1415.
- 7 Shen N, Yu X, Pan FY, et al. An early response transcription factor, Egr-1, enhances insulin resistance in type 2 diabetes with chronic hyperinsulinism [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(16): 14508-14515.
- 8 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪性肝病诊疗指南(2010 年 1 月修订)[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(3): 275-278.
- 9 宋娜,刘晓燕,刘畅,等. 非酒精性脂肪性肝病合并 2 型糖尿病患者血浆促甲状腺激素水平变化及其临床意义[J]. *实用肝脏病杂志*, 2019, 22(1): 65-68.
- 10 Silverman JF, O'Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in

- morbidly obese patients with and without diabetes[J]. *Am J Gastroenterol*, 1990, 85(10): 1349-1355.
- 11 沈倩妮, 侯家保, 赵博, 等. 七氟醚对睡眠剥夺大鼠视交叉上核 Egr-1 和 Egr-2 表达的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37(9): 1102-1104.
- 12 何佳, 卢秉久. 清肝降脂方对脂肪变性 LO2 细胞 HO-1、Egr-1 基因及蛋白表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(6): 1583-1586.
- 13 黄青松, 牛志国, 赵伟栋, 等. EGR1 对 HTLV-1 病毒感染后宿主细胞自噬的影响[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2017, 37(7): 492-496.
- 14 McMullen MR, Pritchard MT, Wang Q, et al. Early growth response-1 transcription factor is essential for ethanol-induced fatty liver injury in mice[J]. *Gastroenterology*, 2005, 128(7): 2066-2076.
- 15 Derdak Z, Villegas KA, Wands JR. Early growth response-1 transcription factor promotes hepatic fibrosis and steatosis in long-term ethanol-fed Long-Evans rats[J]. *Liver Int*, 2012, 32(5): 761-770.
- (收稿日期:2019-07-05)
(本文编辑:林磊)
-
- (上接第 255 页)
- 8 D'Eletto M, Risuglia A, Oliverio S, et al. Modulation of autophagy by RTN-1C: role in autophagosome biogenesis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12): 868.
- 9 中华医学会病理学分会消化病理学组筹备组, 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 中国炎症性肠病组织病理诊断共识意见[J]. *中华病理学杂志*, 2014, 43(4): 268-274.
- 10 Daperno M, D'Haens G, Van Assche G, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD[J]. *Gastrointest Endosc*, 2004, 60(4): 505-512.
- 11 Ye G, Qin Y, Wang S, et al. Lamc1 promotes the Warburg effect in hepatocellular carcinoma cells by regulating PKM2 expression through AKT pathway[J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(5): 711-719.
- 12 杨荣萍, 高翔, 何瑶, 等. 克罗恩病预后不良预测因素的研究[J]. *胃肠病学*, 2012, 17(3): 151-155.
- 13 Menghini R, Casagrande V, Marino A, et al. MiR-216a: a link between endothelial dysfunction and autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2014, 51(1): e1029.
- 14 吴淑玲, 潘丹美, 陈春晓, 等. 自噬相关遗传变异与克罗恩病[J]. *国际消化病杂志*, 2014, 34(5): 302-303, 322.
- 15 Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
- 16 Fazi B, Melino S, De Rubeis S, et al. Acetylation of RTN-1C regulates the induction of ER stress by the inhibition of HDAC activity in neuroectodermal tumors[J]. *Oncogene*, 2009, 28(43): 3814-3824.
- 17 Fazi B, Melino S, Di Sano F, et al. Cloning, expression, and preliminary structural characterization of RTN-1C[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 342(3): 881-886.
- 18 沈丹凤, 刘克坚, 王燕, 等. 沉默信息调节因子 1 对缺氧心肌细胞凋亡和自噬的影响[J]. *微循环学杂志*, 2019, 29(3): 11-15.
- 19 Reali V, Mehdaawy B, Nardacci R, et al. Reticulon protein-1C is a key component of MAMs[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(3): 733-745.
- 20 Sipponen T, Nuutinen H, Turunen U, et al. Endoscopic evaluation of Crohn's disease activity: comparison of the CDEIS and the SES-CD[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16(12): 2131-2136.
- 21 黄超群, 王德欣. 结肠型与非结肠型克罗恩病的预后及预后不良相关危险因素分析[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2018, 27(5): 518-522.
- (收稿日期:2020-03-13)
(本文编辑:林磊)