

• 论著 •

血清 ANGPTL4、THBS2 与 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病患者糖代谢及肝功能的相关性

李思锐 胥俊越

【摘要】 目的 探究血清血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4)、血小板反应蛋白 2 (THBS2) 与 2 型糖尿病 (T2DM) 合并非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 患者糖代谢及肝功能的相关性。**方法** 选择 2021 年 4 月至 2023 年 4 月北京电力医院收治的 95 例 T2DM 合并 NAFLD 患者设为研究组, 另选择同期该院收治的 95 例单纯性 T2DM 患者设为对照组。采用 ELISA 法检测 2 组的血清 ANGPTL4、THBS2 表达水平。采用 Pearson 相关分析探讨血清 ANGPTL4、THBS2 与 T2DM 合并 NAFLD 患者糖代谢和肝功能的相关性。采用多因素 logistic 回归分析探讨 T2DM 合并 NAFLD 的影响因素。采用 ROC 曲线分析血清 ANGPTL4、THBS2 表达水平诊断 T2DM 合并 NAFLD 的价值。**结果** 与对照组相比, 研究组的胰岛素抵抗指数 (Homa-IR) 和三酰甘油 (TG)、ALT、ANGPTL4 及 THBS2 表达水平均显著升高 (P 均 < 0.05), 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平显著降低 ($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示, T2DM 合并 NAFLD 患者的血清 ANGPTL4 与 Homa-IR、ALT 均呈正相关 (P 均 < 0.05), 血清 THBS2 与 HOMA-IR、ALT 也均呈正相关 (P 均 < 0.05)。多因素 logistic 回归分析结果显示, ANGPTL4、THBS2、TG、ALT、Homa-IR 均是 T2DM 患者合并 NAFLD 的危险因素 (P 均 < 0.05), 而 HDL-C 则是 T2DM 患者合并 NAFLD 的保护因素 ($P < 0.05$)。血清 ANGPTL4、THBS2 单独及联合检测诊断 T2DM 患者合并 NAFLD 的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.778、0.807 和 0.897, 2 项联合检测的诊断价值分别高于单独检测 ($Z_{2\text{项联合-ANGPTL4}} = 4.023$, $Z_{2\text{项联合-THBS2}} = 3.957$, P 均 < 0.001)。**结论** T2DM 合并 NAFLD 患者的血清 ANGPTL4、THBS2 表达水平均升高, 这 2 项指标与 T2DM 合并 NAFLD 患者的糖代谢和肝功能均密切相关。

【关键词】 血管生成素样蛋白 4; 血小板反应蛋白 2; 2 型糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病; 肝功能

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-534X. 2024. 06. 009

Correlation between serum ANGPTL4, THBS2, glucose metabolism, and liver function in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease

LI Sirui. Department of Endocrinology, Beijing Electric Power Hospital, Beijing 100073, China; XU Junyue. Department of Laboratory, Beijing Electric Power Hospital, Beijing 100073, China

【Abstract】 Objective This paper aims to explore the relationship between serum angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4), thrombospondin-2 (THBS2), glucose metabolism, and liver function in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 95 patients with T2DM and NAFLD, admitted to Beijing Electric Power Hospital between April 2021 and April 2023, were selected as the research group, and another 95 patients with simple T2DM, admitted to the hospital during the same period, were selected as the control group. ELISA was used to detect the expression levels of serum ANGPTL4 and THBS2 in both groups. Pearson correlation analysis was performed to

explore the relationship between serum ANGPTL4, THBS2, glucose metabolism, and liver function in T2DM patients with NAFLD. Multivariate logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of T2DM patients with NAFLD. The ROC curve was used to analyze the diagnostic value of serum ANGPTL4 and THBS2 in T2DM with NAFLD. **Results** Compared with the control group, the research group has significantly higher levels of HOMA-IR, triglycerides (TG), ALT, ANGPTL4, and THBS2 ($P<0.05$), while the high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level is significantly lower ($P<0.05$). Pearson correlation analysis reveals that serum ANGPTL4 is positively correlated with HOMA-IR and ALT in T2DM patients with NAFLD ($P<0.05$). Similarly, serum THBS2 is positively correlated with HOMA-IR and ALT level ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis shows that ANGPTL4, THBS2, TG, ALT, and HOMA-IR are risk factors for T2DM patients with NAFLD ($P<0.05$), while HDL-C is a protective factor for T2DM patients with NAFLD ($P<0.05$). The ROC curve analysis shows that the area under the curve (AUC) for the diagnosis of T2DM with NAFLD using serum ANGPTL4 and THBS2 alone and in combination are 0.778, 0.807, and 0.897, respectively. The combination of ANGPTL4 and THBS2 provides a higher diagnostic value than that of the detection of serum ANGPTL4 and THBS2 alone ($Z_{\text{combination-ANGPTL4}}=4.023$, $Z_{\text{combination-THBS2}}=3.957$, $P<0.001$). **Conclusions** The expression levels of serum ANGPTL4 and THBS2 are both elevated in patients with T2DM and NAFLD. These two biomarkers are closely related to the glucose metabolism and liver function in patients with T2DM combined with NAFLD.

【Keywords】 Angiopoietin-like protein 4; Thrombospondin-2; Type 2 diabetes mellitus; Nonalcoholic fatty liver disease; Liver function

2 型糖尿病 (T2DM) 是一种因机体无法有效利用胰岛素或胰岛素分泌不足而使血糖水平持续升高,从而导致血管发生病变,引发一系列器官(如心、肝、肾等)发生严重并发症的疾病,是糖尿病最常见的类型^[1-2]。研究报道, T2DM 患者中有约 50% 患者合并非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)^[3]。NAFLD 是一种代谢性疾病,其病理特征为肝细胞内脂肪过度沉积引起慢性肝损伤,胰岛素抵抗是 NAFLD 发病机制的关键环节,与 T2DM 的发病机制相同^[4-5]。T2DM 与 NAFLD 可相互促进疾病进展,形成恶性循环,使得患者发生肝硬化或心血管疾病的风险均增高,因此临床医生应密切关注 T2DM 患者的相关指标,降低合并 NAFLD 的概率^[6]。血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4) 是在肝脏和脂肪组织中合成的脂质代谢相关因子,能通过抑制脂蛋白酶的活性调节脂质代谢^[7]。有研究发现 NAFLD 患者的血清 ANGPTL4 表达水平升高,提示 ANGPTL4 可能参与了 NAFLD 的发生和进展^[8]。血小板反应蛋白 2 (THBS2) 是一种由基质成纤维细胞和内皮细胞等释放的钙结合蛋白,其参与了细胞骨架形成、细胞运动及血管生成等生物学过程^[9-10]。Kozumi 等^[11]的研究发现, NAFLD 患者的血清 THBS2 表达水平升高,其是诊断该类患者肝纤维化的生物标志物。目前血清 ANGPTL4、

THBS2 与 T2DM 合并 NAFLD 患者糖代谢及肝功能的关系尚未明确,本研究就此进行了探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2021 年 4 月至 2023 年 4 月北京电力医院收治的 95 例 T2DM 合并 NAFLD 患者设为研究组,其中男性 50 例,女性 45 例,年龄 41~68 岁,平均年龄为 (55.40 ± 6.37) 岁。另选择同期该院收治的 95 例单纯 T2DM 患者设为对照组,其中男性 55 例,女性 40 例,年龄 43~70 岁,平均年龄为 (54.40 ± 7.05) 岁。2 组的年龄、性别差异均无统计学意义 (P 均 >0.05),具有可比性。本研究获得医院医学伦理委员会批准 (202103-12)。

纳入标准:(1) 患者的诊断符合《中国肥胖和 2 型糖尿病外科治疗指南 (2019 版)》^[12] 中的 T2DM 诊断标准和《非酒精性脂肪肝防治指南 (2018 年更新版)》^[13] 中的 NAFLD 诊断标准,分别确诊为 T2DM 合并 NAFLD 患者和单纯 T2DM 患者;(2) 临床资料完整;(3) 患者及家属均签署知情同意书。排除标准:(1) 酒精性肝病、病毒性肝病及自身免疫性肝病患者;(2) 1 型糖尿病患者;(3) 入组前 14 d 内曾服用降血脂药物;(4) 合并恶性肿瘤;(5) 合并胆道梗阻;(6) 有肝、肾等重要器官功能障碍;(7) 妊娠期、哺乳期和更年期妇女;(8) 合并精神

疾病;(9)大量饮酒者(男性乙醇摄入量>140 g/周,女性乙醇摄入量>70 g/周)。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂与仪器

人血清 ANGPTL4 的 ELISA 试剂盒购自日本 Immuno-Biological Laboratories 公司;人血清 THBS2 的 ELISA 试剂盒购自美国 R&D System 公司;MultiskanFC 酶标仪购自美国 Thermo Scientific 公司。

1.2.2 一般资料的收集

收集所有入组者的一般资料,包括年龄、性别、BMI、肝功能指标[ALT、AST、白蛋白(ALB)]、血脂指标[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)]和糖代谢指标[糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]。

1.2.3 血清的采集和储存

抽取所有入组者入院次日清晨空腹静脉血 4 mL,置于离心管中,静置 15 min 后,在 4℃下以 3 000 r/min 离心 10 min,收集上层血清并分装,置于-80℃冰箱保存待测。

1.2.4 ELISA 法检测 2 组的血清 ANGPTL4、THBS2 表达水平

取血清,严格按照血清 ANGPTL4、THBS2 的 ELISA 试剂盒说明书进行操作,分别检测 2 组的血

清 ANGPTL4、THBS2 表达水平。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析探讨血清 ANGPTL4、THBS2 与 T2DM 合并 NAFLD 患者糖代谢及肝功能指标的相关性。采用多因素 logistic 回归分析探讨 T2DM 合并 NAFLD 的影响因素。采用 ROC 曲线分析血清 ANGPTL4、THBS2 诊断 T2DM 合并 NAFLD 的价值,2 项联合检测与单独检测的曲线下面积(AUC)比较采用 *Z* 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组的一般资料比较

如表 1 所示,2 组的年龄、性别、BMI,以及 TC、LDL-C、AST、ALB、HbA1c、FBG 水平差异均无统计学意义(*P*均>0.05)。与对照组相比,研究组的 TG、ALT 水平及 HOMA-IR 均显著升高(*P*均<0.05),而 HDL-C 水平则显著降低(*P*<0.05)。

2.2 2 组的血清 ANGPTL4、THBS2 表达水平比较

如表 2 所示,与对照组相比,研究组的血清 ANGPTL4、THBS2 表达水平均显著升高(*P*均<0.05)。

表 1 2 组的一般资料比较

项目	对照组(<i>n</i> =95)	研究组(<i>n</i> =95)	统计值	<i>P</i> 值
年龄/岁	54.40±7.05	55.40±6.37	<i>t</i> =1.026	0.306
性别/例				0.466
男	55(57.89)	50(52.63)	$\chi^2=0.532$	
女	40(42.11)	45(47.37)	$\chi^2=0.532$	
BMI/kg·m ⁻²	23.78±2.45	23.55±2.87	<i>t</i> =0.594	0.553
TC/mmol·L ⁻¹	4.71±0.59	4.80±0.55	<i>t</i> =1.088	0.278
TG/mmol·L ⁻¹	1.78±0.26	2.36±0.31	<i>t</i> =13.972	<0.001
LDL-C/mmol·L ⁻¹	2.90±0.34	2.82±0.46	<i>t</i> =1.363	0.174
HDL-C/mmol·L ⁻¹	1.47±0.25	1.03±0.14	<i>t</i> =14.967	<0.001
ALT/U·L ⁻¹	21.36±4.15	28.77±3.84	<i>t</i> =12.774	<0.001
AST/U·L ⁻¹	74.32±8.85	74.70±7.94	<i>t</i> =0.312	0.756
ALB/g·L ⁻¹	36.54±4.82	37.62±5.05	<i>t</i> =1.508	0.133
HbA1c/%	8.85±1.13	9.14±1.24	<i>t</i> =1.685	0.094
FBG/mmol·L ⁻¹	7.45±0.96	7.61±0.88	<i>t</i> =1.197	0.233
HOMA-IR/分	2.47±0.36	4.18±0.76	<i>t</i> =19.819	<0.001

表 2 2 组的血清 ANGPTL4、THBS2 表达水平比较 / ng·mL⁻¹

组别	例数	ANGPTL4	THBS2
对照组	95	148.24±30.45	25.67±5.32
研究组	95	187.60±43.81	32.46±6.14
<i>t</i> 值		7.191	8.146
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 血清 ANGPTL4、THBS2 与 T2DM 合并 NAFLD 患者糖代谢及肝功能指标的相关性

Pearson 相关分析结果显示, T2DM 合并 NAFLD 患者的血清 ANGPTL4 与 Homa-IR、ALT 均呈正相关 ($P<0.05$), 其血清 THBS2 与 Homa-IR、ALT 也均呈正相关 (P 均 <0.05)。见表 3。

表 3 血清 ANGPTL4、THBS2 与 T2DM 合并 NAFLD 患者糖代谢和肝功能的相关性

项目	ANGPTL4		THBS2	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
Homa-IR	0.523	<0.001	0.480	<0.001
ALT	0.655	<0.001	0.428	<0.001

2.4 影响 T2DM 患者合并 NAFLD 的多因素 logistic 回归分析

以 T2DM 患者是否合并 NAFLD 为因变量, 以血清 ANGPTL4、THBS2、TG、ALT、HDL-C 和 Homa-IR 为自变量, 进行多因素 logistic 回归分析, 各变量赋值见表 4。多因素 logistic 回归分析结果显示, 血清 ANGPTL4、THBS2、TG、ALT 和 HOMA-IR 均是 T2DM 患者合并 NAFLD 的危险因素 (P 均 <0.05), 而血清 HDL-C 则是 T2DM 患者合并 NAFLD 的保护因素 ($P<0.05$), 见表 5。

表 4 变量赋值

变量	赋值
T2DM 患者是否合并 NAFLD	是=1, 否=0
ANGPTL4	实测值
THBS2	实测值
TG	实测值
ALT	实测值
HOMA-IR	实测值
HDL-C	实测值

表 5 影响 T2DM 患者合并 NAFLD 的多因素 logistic 回归分析

项目	β 值	标准误	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
ANGPTL4	1.851	0.489	14.323	<0.001	6.364	2.441~16.595
THBS2	2.338	0.721	10.515	0.001	10.360	2.521~42.568
TG	1.652	0.668	6.118	0.013	5.219	1.409~19.329
ALT	1.487	0.398	13.956	<0.001	4.423	2.027~9.649
HOMA-IR	2.236	0.568	15.491	<0.001	9.352	3.072~28.471
HDL-C	-0.324	0.126	6.626	0.010	0.723	0.565~0.926

2.5 血清 ANGPTL4、THBS2 诊断 T2DM 患者合并 NAFLD 的价值

血清 ANGPTL4、THBS2 单独及 2 项联合诊断 T2DM 患者合并 NAFLD 的 AUC 分别为 0.778、0.807

和 0.897, 2 项联合检测的诊断价值分别高于单独检测 ($Z_{2\text{项联合-ANGPTL4}}=4.023$, $Z_{2\text{项联合-THBS2}}=3.957$, P 均 <0.001)。见表 6、图 1。

表 6 血清 ANGPTL4、THBS2 对 T2DM 患者合并 NAFLD 的诊断价值

项目	AUC	截断值	95%CI	敏感度 /%	特异度 /%	Youden 指数
ANGPTL4	0.778	164.53 ng/mL	0.712~0.835	71.58	76.84	0.484
THBS2	0.807	28.84 ng/mL	0.744~0.861	70.53	80.00	0.505
2 项联合	0.897	—	0.844~0.936	87.37	75.05	0.624

注: “—”为无数据

3 讨论

NAFLD 是指除乙醇因素外, 由遗传、胰岛素抵抗等因素导致的肝细胞内脂肪过度累积所引发的应激性肝损伤, 近年来 NAFLD 发病趋于年轻化, 其已成为主要的慢性肝病之一^[14]。研究发现,

T2DM 患者中 NAFLD 的检出率较高, NAFLD 与 T2DM 的关系密切, 会导致 T2DM 患者发生肝脏损伤、肝硬化、肝细胞癌等病变, 严重威胁着患者的生命健康^[15]。T2DM 患者的血糖长期处于较高水平, 导致多余的葡萄糖转化为脂肪在肝脏中蓄积, 进

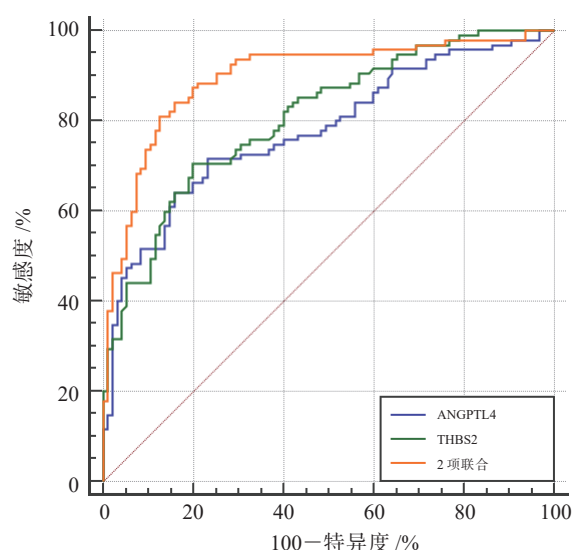


图1 血清 ANGPTL4、THBS2 诊断 T2DM 合并 NAFLD 的 ROC 曲线

而导致肝细胞发生脂肪变性和坏死；NAFLD 患者存在胰岛素抵抗和脂质代谢紊乱，加剧了糖代谢紊乱，这会进一步加重 T2DM 病情，从而形成恶性循环，相互促进病情进展^[16]。本研究结果显示，与对照组相比，T2DM 合并 NAFLD 患者的血清 TG、ALT 水平和 HOMA-IR 均显著升高，血清 HDL-C 水平显著降低，这说明 T2DM 合并 NAFLD 患者存在糖代谢和脂质代谢紊乱，并且其肝功能受损。

ANGPTL4 是血管生成素样蛋白家族的重要成员，其也是一种脂质代谢相关因子，参与了脂质代谢调节^[17]。陈晶晶等^[18]的研究发现，血清 ANGPTL4 表达水平升高是 T2DM 患者合并 NAFLD 的独立危险因素，且其与患者的糖代谢及脂质代谢指标均密切相关。封令娟等^[19]的研究发现，糖尿病肾病患者的血清 ANGPTL4 表达水平显著升高，且其参与了糖尿病肾病的发生和进展，是诊断糖尿病肾病的有效指标。本研究结果显示，研究组的血清 ANGPTL4 水平较对照组显著升高，提示 ANGPTL4 表达上调可能对 T2DM 合并 NAFLD 患者的病情进展有促进作用，其表达水平升高提示 T2DM 患者合并 NAFLD 的风险增高。

THBS2 是基质细胞钙结合糖蛋白家族成员，其通过与细胞表面受体、生长因子等相互作用，参与了细胞基质黏附、趋化、血管生成抑制等过程^[20]。张青等^[21]的生物信息学研究发现，THBS2 是与糖尿病肾病患者临床指标密切相关的重要基因，其可能是阐明糖尿病肾病发生的分子机制和潜在

治疗靶点的关键。本研究结果显示，研究组的血清 THBS2 表达水平较对照组显著升高，说明其与 T2DM 患者合并 NAFLD 密切相关。

本研究的 Pearson 相关分析结果显示，T2DM 合并 NAFLD 患者的血清 ANGPTL4 与 HOMA-IR、血清 ALT 均呈正相关，血清 THBS2 与 HOMA-IR、血清 ALT 也均呈正相关。推测血清 ANGPTL4、THBS2 表达水平可在一定程度上反映 T2DM 合并 NAFLD 患者的糖代谢和肝功能情况。本研究的多因素 logistic 回归分析结果显示，血清 ANGPTL4、THBS2、TG、ALT 和 HOMA-IR 均是 T2DM 患者合并 NAFLD 的危险因素，而血清 HDL-C 则是 T2DM 患者合并 NAFLD 的保护因素，该结果表明血清 ANGPTL4、THBS2、肝功能指标和糖代谢指标可在一定程度上影响 T2DM 合并 NAFLD 患者的病情进展。本研究的 ROC 曲线分析结果显示，血清 ANGPTL4、THBS2 单独及 2 项联合诊断 T2DM 患者合并 NAFLD 的 AUC 分别为 0.778、0.807 和 0.897，2 项联合检测的诊断价值分别高于单独检测，该结果提示血清 ANGPTL4、THBS2 对诊断 T2DM 患者合并 NAFLD 均有一定临床价值。

综上所述，T2DM 合并 NAFLD 患者的血清 ANGPTL4、THBS2 表达水平平均升高，这 2 项指标与 T2DM 合并 NAFLD 患者的糖代谢和肝功能均密切相关。本研究存在不足之处，未深入探究血清 ANGPTL4、THBS2 对 T2DM 合并 NAFLD 病情的具体作用机制，今后将继续进行研究阐明。

参考文献

- 1 Zupa MF, Codario RA, Smith KJ. Cost-effectiveness of empagliflozin versus weekly semaglutide as add-on therapy for Type 2 diabetes[J]. J Comp Eff Res, 2021, 10(15): 1133-1141.
- 2 Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(2): 88-98.
- 3 Li F, Wu X, Zhang Y, et al. Plasma miR-513a-5p as a potential biomarker for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus patients[J]. Clin Lab, 2020, 66(5).
- 4 杨燕, 姚艺璇, 洪秀韬, 等. 应用胰岛素抵抗替代指标评估 2 型糖尿病患者非酒精性脂肪肝及进展性肝纤维化的价值 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 281-287.
- 5 周林, 王永海, 宋晓锋, 等. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血清 non-HDL、RBP、RBP-4 及脂联素水平观察 [J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(8): 813-817.

(下转第 414 页)

- 化杂志, 2018, 38(5): 292-311.
- 5 余婷婷, 张红杰. 克罗恩病并发下消化道大出血的临床诊治进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(2): 242-247.
- 6 Aniwan S, Eakpongpaist S, Imraporn B, et al. Infliximab stopped severe gastrointestinal bleeding in Crohn's disease[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(21): 2730-2734.
- 7 刘慧婷, 李骥, 董旭阳, 等. 溃疡性结肠炎并发急性下消化道大出血的临床特点及转归 [J]. 中国医学科学院学报, 2019, 41(4): 452-456.
- 8 Kim KJ, Han BJ, Yang SK, et al. Risk factors and outcome of acute severe lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease[J]. Dig Liver Dis, 2012, 44(9): 723-728.
- 9 Belaiche J, Louis E, D'Haens G, et al. Acute lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease: characteristics of a unique series of 34 patients[J]. Am J Gastroenterol, 1999, 94(8): 2177-2181.
- 10 吕红, 钱家鸣, 王利华. 溃疡性结肠炎的肠外表现 [J]. 中华内科杂志, 2002, 41(10): 675-677.
- 11 Yi F, Zhao J, Luckheeram RV, et al. The prevalence and risk factors of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel disease in Wuhan, Central China[J]. Virol J, 2013, 10: 43.
- 12 Peng QH, Wang YF, He MQ, et al. Clinical literature review of 1858 Crohn's disease cases requiring surgery in China[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(15): 4735-4743.
- 13 Roy-Choudhury SH, Gallacher DJ, Pilmer J, et al. Relative threshold of detection of active arterial bleeding: in vitro comparison of MDCT and digital subtraction angiography[J]. AJR Am J Roentgenol, 2007, 189(5): W238-W246.
- 14 Buer LCT, Høivik ML, Warren DJ, et al. Combining anti-TNF- α and vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease: a case series[J]. Inflamm Bowel Dis, 2018, 24(5): 997-1004.
- (收稿日期: 2024-07-03)
(本文编辑: 林磊)

(上接第 397 页)

- 6 Li JJ, Zhang P, Fan B, et al. The efficacy of saxagliptin in T2DM patients with non-alcoholic fatty liver disease: preliminary data[J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2019, 65(1): 33-37.
- 7 Fernández-Hernando C, Suárez Y. ANGPTL4: a multifunctional protein involved in metabolism and vascular homeostasis[J]. Curr Opin Hematol, 2020, 27(3): 206-213.
- 8 杨龙艳, 王岩, 许月超, 等. 血管生成素样蛋白 4 在非酒精性脂肪肝诊断中的应用效果分析 [J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(1): 31-34.
- 9 范冲冲, 叶圣昌, 陈贤真, 等. 血清 THBS2 在非小细胞肺癌中的表达及临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(7): 1061-1064.
- 10 Nan P, Dong X, Bai X, et al. Tumor-stroma TGF- β 1-THBS2 feedback circuit drives pancreatic ductal adenocarcinoma progression via integrin $\alpha_5\beta_3$ /CD36-mediated activation of the MAPK pathway[J]. Cancer Lett, 2022, 528: 59-75.
- 11 Kozumi K, Kodama T, Murai H, et al. Transcriptomics identify thrombospondin-2 as a biomarker for NASH and advanced liver fibrosis[J]. Hepatology, 2021, 74(5): 2452-2466.
- 12 中华医学会外科学分会甲状腺及代谢外科学组, 中国医师协会外科医师分会肥胖和糖尿病外科医师委员会, 王勇, 等. 中国肥胖及 2 型糖尿病外科治疗指南 (2019 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(4): 301-306.
- 13 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学会, 中国医师协会脂肪肝性肝病专家委员会, 范建高, 等. 非酒精性脂肪性肝病防治指南 (2018 最新版) [J]. 传染病信息, 2018, 31(5): 393-402, 420.
- 14 靳睿, 王晓晓, 刘峰, 等. 非酒精性脂肪性肝病的药物治疗进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(7): 1634-1640.
- 15 Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease[J]. Lancet, 2021, 397(10290): 2212-2224.
- 16 Cariou B, Byrne CD, Loomba R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease as a metabolic disease in humans: A literature review[J]. Diabetes Obes Metab, 2021, 23(5): 1069-1083.
- 17 Aryal B, Price NL, Suarez Y, et al. ANGPTL4 in metabolic and cardiovascular disease[J]. Trends Mol Med, 2019, 25(8): 723-734.
- 18 陈晶晶, 方爱英. 血清 ANGPTL4、CTRP12 水平与老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的相关性 [J]. 川北医学院学报, 2023, 38(7): 923-926.
- 19 封令娟, 金兴权. 糖尿病肾病患者血清 CTRP3、ANGPTL4 和 ATX 水平变化及临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2022, 19(9): 1196-1200.
- 20 Yang H, Sun B, Fan L, et al. Multi-scale integrative analyses identify THBS2⁺ cancer-associated fibroblasts as a key orchestrator promoting aggressiveness in early-stage lung adenocarcinoma[J]. Theranostics, 2022, 12(7): 3104-3130.
- 21 张青, 王翔, 鞠强, 等. 糖尿病肾病肾关键基因的分析鉴定 [J]. 精准医学杂志, 2021, 36(3): 246-250.
- (收稿日期: 2023-12-15)
(本文编辑: 林磊)