doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.10.010

·临床研究·

血清 SAA、CRP、SIRT1 水平与新生儿坏死性小肠结肠炎疾病进展的关系及其诊断价值分析 *

刘 欣 王 群 陶旭炜 黄砚屏 曾凌空

（华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院新生儿内科 湖北 武汉 430015）

摘要 目的：探讨血清淀粉样蛋白 A(SAA)、C 反应蛋白(CRP)、沉默信息调节因子 1(SIRT1)水平与新生儿坏死性小肠结肠炎疾病进展的关系及其诊断价值。**方法：**选择 2017 年 3 月至 2018 年 10 月华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院新生儿内科诊治的 100 例坏死性小肠结肠炎患儿作为观察组，另选择同期在华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院出生的 100 例健康新生儿作为对照组。检测各组血清 SAA、CRP、SIRT1 水平。比较不同修正 Bell 分期患儿血清 SAA、CRP、SIRT1 水平。采用 Spearman 相关性分析观察组患儿血清 SAA、CRP、SIRT1 水平与修正 Bell 分期的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估三项指标对坏死性小肠结肠炎的诊断价值。**结果：**与对照组相比，观察组血清 SAA、CRP 水平明显升高，而 SIRT1 水平明显下降(P<0.05)。不同修正 Bell 分期患儿血清 SAA、CRP、SIRT1 水平比较，经单因素方差分析，差异有统计学意义(P<0.05)。修正 Bell 分期Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期患儿血清 SAA、CRP 水平依次升高，修正 Bell 分期Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期患儿血清 SIRT1 水平依次降低(均 P<0.05)。修正 Bell 分期与血清 SAA、CRP 水平呈正相关(P<0.05)，修正 Bell 分期与血清 SIRT1 水平呈负相关(P<0.05)。ROC 曲线分析结果显示，三指标联合检测诊断坏死性小肠结肠炎的曲线下面积(AUC)、敏感度、特异度和约登系数均高于三指标单独检测。**结论：**坏死性小肠结肠炎新生儿血清 SAA、CRP 水平升高，而 SIRT1 水平下降，且与新生儿坏死性小肠结肠炎疾病进展有关，三指标联合诊断坏死性小肠结肠炎的价值较高。

关键词：坏死性小肠结肠炎；新生儿；修正 Bell 分期；血清淀粉样蛋白 A；C 反应蛋白；沉默信息调节因子 1

中图分类号：R725.7；R722 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2021)10-1849-05

The Relationship between Serum SAA, CRP and SIRT1 Levels and the Progression of Neonatal Necrotizing Enterocolitis and Their Diagnostic Value Analysis*

LIU Xin, WANG Qun, TAO Xu-wei, HUANG Yan-ping, ZENG Ling-kong

(Department of Neonatology, Wuhan Children's Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, 430015, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum amyloid A (SAA), C-reactive protein (CRP) and silent information regulator 1 (SIRT1) levels and the progression of neonatal necrotizing enterocolitis and their diagnostic value. **Methods:** 100 cases of necrotizing enterocolitis treated in the neonatal department of Wuhan Children's Hospital affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology from March 2017 to October 2018 were selected as the observation group. Another 100 healthy newborns born in Wuhan Children's Hospital affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology were selected as the control group. The serum SAA, CRP and SIRT1 levels were measured in each group. Serum SAA, CRP and SIRT1 levels were compared among children with different corrected Bell stages. Spearman correlation analysis was used to observe the correlation between serum SAA, CRP and SIRT1 levels and corrected Bell staging in children in the group. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of three indexes for necrotizing enterocolitis. **Results:** Compared with the control group, serum SAA and CRP levels were significantly increased in the observation group, while SIRT1 levels were significantly decreased(P<0.05). Comparison of the serum SAA, CRP and SIRT1 levels cin children with different corrected Bell stages showed statistically significant differences by one-way analysis of variance (P<0.05). The serum SAA and CRP levels of the children with corrected Bell stage I, II and III increased in turn, and the serum SIRT1 level of the children with corrected Bell stage I, II and III decreased in turn (all P<0.05). Corrected Bell staging was positively correlated with serum SAA and CRP levels(P<0.05). Corrected Bell staging was neg-

* 基金项目：湖北省自然科学基金项目(2016CFB752)；武汉市卫生和计划生育委员会科研项目(WX16E14)

作者简介：刘欣(1979-)，女，硕士，主治医师，研究方向：新生儿内科，E-mail: snow00bird@163.com

(收稿日期：2020-10-21 接受日期：2020-11-16)

atively correlated with serum SIRT1 level ($P<0.05$). The area under curve (AUC) value, sensitivity, specificity and Youden index of the combined detection of three indexes were higher than those of the three indexes alone. **Conclusions:** The serum SAA and CRP levels in newborns with necrotizing enterocolitis are increased, while the SIRT1 level is decreased, which are related to the progression of neonatal necrotizing enterocolitis. The combined value of the three indexes in the diagnosis of necrotizing enterocolitis is relatively high.

Key words: Necrotizing enterocolitis; SNewborns; Cerum amyloid A; orrected Bell stages; C-reactive protein; Silent information regulator 1

Chinese Library Classification(CLC): R725.7; R722 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)10-1849-05

前言

新生儿坏死性小肠结肠炎是新生儿较为常见的急性胃肠道疾病，多见于早产儿，尤其以超低出生体重儿和极低出生体重儿为主[1,2]。病情严重时患儿易出现血管凝血、呼吸衰竭、消化道穿孔以及休克等并发症[3,4]。对于早产儿和极低出生体重儿，坏死性小肠结肠炎的病死率可达 30%左右[5]。修正 Bell 分期较低的坏死性小肠结肠炎患儿可通过保守治疗对病情进行有效控制，而修正 Bell 分期较高的患儿则需要通过手术进行治疗[6]，而目前影像学应用于诊断和评估坏死性小肠结肠炎病情时存在明显的滞后性。既往研究提示血清标志物在坏死性小肠结肠炎的诊断与病情进展评估中具有一定临床指导意义，而且血清学检测具有无创、检测费用低以及灵敏度高等优点[7]。血清淀粉样蛋白 A(serum amyloid A,SAA)是由肝脏合成的淀粉样蛋白前体分子，经酶切后形成淀粉样蛋白，具有脂质结合功能，在儿童感染性疾病的诊断中具有一定临床价值[8]，但其是否可用于坏死性小肠结肠炎的诊断和病情评估尚不十分明确。C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)主要由肝脏细胞分泌合成，机体在感染和受到创伤时会引起体内 CRP 水平急剧升高，已有研究显示 CRP 水平升高是坏死性小肠结肠炎患儿需要手术治疗的重要危险因素[9]。沉默信息调节因子 1(silent information regulator 1，SIRT1)在机体内广泛表达，参与调节细胞凋亡、增殖和基因转录等过程，与炎症性肠道疾病的发生发展密切相关[10,11]。基于此，本研究检测坏死性小肠结肠炎新生儿血清 SAA、CRP、SIRT1 水平，旨在探讨其与新生儿坏死性小肠结肠炎疾病进展的关系及其诊断价值，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 3 月至 2018 年 10 月华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院新生儿内科诊治的 100 例坏死性小肠结肠炎患儿作为观察组，纳入标准：(1)符合坏死性小肠结肠炎的临床诊断标准[12]；(2)患儿入院后经腹部 X 片确诊为坏死性小肠结肠炎；(3)患儿的日龄小于 2 周。排除标准：(1)合并存在染色体异常性疾病以及遗传代谢性疾病；(2) 存在肠道先天性疾病；(3)近期接受过白蛋白或血小板输注治疗；(4)外院诊断为坏死性小肠结肠炎并转院至我院患儿；(5) 合并其它类型感染性疾病。根据修正 Bell 分期标准[12]将观察组进一步划分为 28 例Ⅰ期患儿，51 例Ⅱ期以及 21 例Ⅲ期患儿。其中男性 59 例，女性 41 例。体重 0.92-3.19 kg，平均体重(2.04± 0.65)kg。胎龄 29-36 周，平均胎龄(32.87± 2.36)周。同时，选择同期在华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院出生的 100 例健康新生儿作为对照组。其中男性 55 例，女性 45 例。体重 0.90-3.31 kg，平均体重(2.11± 0.74)kg。胎龄 28-36 周，平均胎龄(33.27± 2.51)周。对照组和观察组的性别比例、体重、胎龄比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究开展经华中科技大学同济医学院附属武汉儿童医院伦理委员会审核批准。

1.2 检测指标及方法

采集所有新生儿的外周静脉血 3 mL，室温静置 30 min，5000 r/min 离心 10 min，离心半径 12 cm，分离血清。12:00 前采集的标本，当日检测完毕，12:00 后采集的标本若不能当天检测，离心后冻存于 -20℃冰箱，待次日检测，所有样本于采集后 24 h 内检测完毕。检测前应确保上清液内无纤维凝块。采用酶联免疫吸附法检测血清 SAA、SIRT1 水平，分别使用 SAA 检测试剂盒（美国 Abcam 生物科技有限公司，货号：ab100635）和 SIRT1 检测试剂盒（美国 Abcam 生物科技有限公司，货号：ab171573）进行检测，采用胶乳增强免疫比浊法检测血清 CRP 水平，使用 CRP 检测试剂盒(上海高创化学科技有限公司，货号：E023)进行检测，实验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学分析

采用 SPSS20.0 统计学软件进行统计分析。平均体重和胎龄等计量资料以平均值± 标准差来表示，两组间比较采用独立样本 t 检验，不同修正 Bell 分期的整体比较比较采用单因素方差分析，两两比较采用 LSD-t 检验。计数资料如性别比例等以频数来表示，比较采用 x^2 检验，采用 Spearman 相关性分析血清 SAA、CRP、SIRT1 水平与修正 Bell 分期的相关性，采用受试者工作特征(Receiver operating characteristic，ROC)曲线分析各指标对坏死性小肠结肠炎的诊断价值，$P<0.05$ 则表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 SAA、CRP、SIRT1 水平的比较

观察组血清 SAA、CRP 水平明显高于对照组，而 SIRT1 水平明显低于对照组，组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体数据见表 1。

2.2 不同修正 Bell 分期患儿血清 SAA、CRP、SIRT1 水平比较

不同修正 Bell 分期患儿血清 SAA、CRP、SIRT1 水平比较，经单因素方差分析，差异有统计学意义($P<0.05$)。Ⅲ期患儿血清 SAA、CRP 水平明显高于Ⅱ期和Ⅰ期患儿，Ⅱ期患儿血清 SAA、CRP 水平明显高于Ⅰ期患儿，组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。Ⅲ期患儿血清 SIRT1 水平明显低于Ⅱ期和Ⅰ期患儿，Ⅱ期患儿血清 SIRT1 水平明显低于Ⅰ期患儿，组间差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体数据见表 2。

表 1 血清 SAA、CRP、SIRT1 水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum SAA, CRP and SIRT1 levels($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	SAA(ng/mL)	CRP(mg/mL)	SIRT1(ng/mL)
Control group	100	1.22± 0.59	0.98± 0.51	12.08± 2.74
Observation group	100	4.14± 2.21	13.16± 12.66	6.93± 2.36
t		12.766	9.613	14.214
P		0.000	0.000	0.000

表 2 不同修正 Bell 分期患儿血清 SAA、CRP、SIRT1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum SAA, CRP and SIRT1 levels in children with different corrected Bell stages($\bar{x}\pm s$)

Stages	n	SAA(ng/mL)	CRP(mg/mL)	SIRT1(ng/mL)
Stage Ⅰ	28	1.53± 0.65	2.17± 0.55	9.32± 1.43
Stage Ⅱ	51	4.43± 1.14[a]	11.78± 6.35[a]	6.94± 1.40[a]
Stage Ⅲ	21	6.94± 1.59[ab]	31.15± 13.34[ab]	3.71± 1.06[ab]
F		137.532	89.317	104.560
P		0.000	0.000	0.000

Note: compared with stage I, [a]$P<0.05$; compared with stage II, [b]$P<0.05$.

2.3 血清 SAA、CRP、SIRT1 水平与修正 Bell 分期的相关性分析

血清 SAA、CRP 水平与修正 Bell 分期呈正相关(r=0.853、0.843,*P*=0.000、0.001)。血清 SIRT1 水平与修正 Bell 分期呈负相关(r=-0.806,*P*=0.000)。具体数据见图 1。

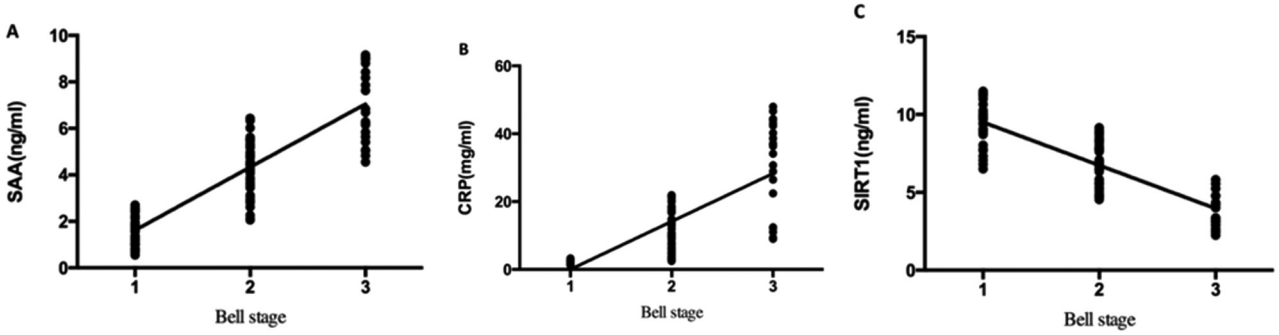

图 1 血清 SAA、CRP、SIRT1 水平与修正 Bell 分期的相关性分析

Fig.1 Correlation analysis of serum SAA, CRP, SIRT1 levels and corrected Bell stage

Note: (A) Correlation analysis between SAA and corrected Bell stage; (B) correlation analysis between CRP and corrected Bell stage; (C) correlation analysis between SIRT1 and corrected Bell stage

2.4 血清 SAA、CRP、SIRT1 水平对新生儿坏死性小肠结肠炎的诊断价值分析

血清 SAA、CRP、SIRT1 联合检测的 AUC 值、敏感度、特异度和约登系数高于各指标单独检测，具体数据见表 3,ROC 曲线见图 2。

表 3 血清 SAA、CRP、SIRT1 水平对新生儿坏死性小肠结肠炎的诊断价值分析

Table 3 Diagnostic value of serum SAA, CRP and SIRT1 levels in neonatal necrotizing enterocolitis

Indexes	AUC	*P*	95%CI	Sensitivity	Specificity	Youden index
SAA	0.822	0.000	0.767～0.877	0.752	0.694	0.446
CRP	0.860	0.000	0.811～0.908	0.796	0.685	0.481
SIRT1	0.877	0.000	0.832～0.922	0.807	0.701	0.508
Combined detection of three	0.982	0.000	0.968～0.996	0.943	0.902	0.845

3 讨论

坏死性小肠结肠炎是目前新生儿当中较为常见的消化系统急重症疾病，目前的研究认为其与新生儿喂养方式不当、细

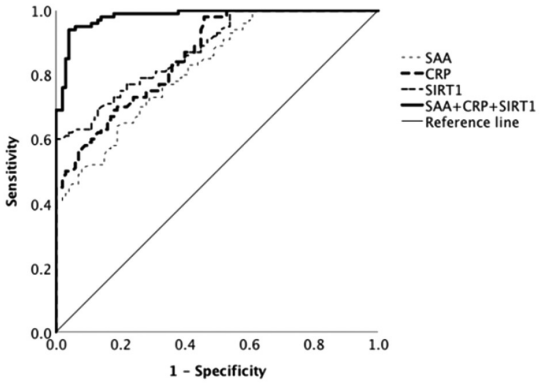

图 2 血清 SAA、CRP、SIRT1 水平对新生儿坏死性小肠结肠炎的诊断价值分析

Fig.2 Analysis of the diagnostic value of serum SAA, CRP and SIRT1 levels in neonatal necrotizing enterocolitis

菌或病毒性感染以及缺氧有关[13]。该病多发于早产儿,绝大多数情况下会在早产儿出生后 2 周之内发病,而对于足月儿则基本会在出生后 1 周内发病[14]。疾病发生的早期会出现呕吐、腹胀、腹泻以及胃潴留增加等症状,部分患儿合并嗜睡、体温波动大、呼吸困难甚至暂停等症状,病情严重时患儿易出现呼吸衰竭而死亡[15]。目前,坏死性小肠结肠炎的临床诊断主要依赖于腹部 X 线检查,结合患儿的临床症状以及医师的临床经验对患儿进行确诊[16],但是该病没有较为典型的临床症状,会与肠叠套和急性肠炎等肠道疾病混淆[17],增加了诊断和评估病情的难度,因此提高坏死性小肠结肠炎诊断的准确率并对患儿的病情进行准确评估,对于坏死性小肠结肠炎患儿的预后改善十分重要。

SAA 属于急性时相蛋白家族成员,炎症因子(如白介素 -6)的刺激能够诱导 SAA 表达,参与机体炎症反应的调节[18]。本研究发现坏死性小肠结肠炎患儿血清 SAA 水平升高,实验结果表明 SAA 与坏死性小肠结肠炎的发生密切相关。目前对于坏死性小肠结肠炎中 SAA 水平升高的分子机制仍然缺乏了解,分析其原因可能是由于坏死性小肠结肠炎是一种炎症性疾病,发病过程中相关炎症因子大量分泌并诱导 SAA 水平升高[19]。已有研究报道显示白介素 -17A 和白介素 -1 等炎症性因子均能够诱导 SAA 水平升高,进而加剧炎症反应[20]。本研究发现随修正 Bell 分期增加血清 SAA 水平也随之增加,且与修正 Bell 分期呈正相关,提示 SAA 与坏死性小肠结肠炎疾病进展相关。既往已有研究报道显示 SAA 能够诱导辅助性 T 淋巴细胞 17 的分化,从而调节白介素 -17 的分泌[21],且已有实验证实 SAA 参与细菌性脂多糖的清除,进而参与调节脂多糖诱导的炎症反应和组织损伤[22],因此笔者推测 SAA 可能通过促进机体炎症反应,并且抑制机体的免疫功能,进而影响坏死性小肠结肠炎的疾病进展。

CRP 是肝脏细胞在白介素 -6 的刺激下分泌的急性时相蛋白,已有研究报道显示在炎症开始发生的 6-8 小时 CRP 水平逐渐升高,并在 72 小时左右达到峰值,是反映机体炎症程度的重要生化指标[23,24]。本研究发现坏死性小肠结肠炎患儿血清 CRP 水平升高,并且随修正 Bell 分期增加而增加,且与修正 Bell 分期呈正相关,提示血清 CRP 水平与坏死性小肠结肠炎的发生发展密切相关,分析其原因可能是由于坏死性小肠结肠炎是一种急性炎症性疾病,坏死性小肠结肠炎患儿病情越严重,其体内炎症反应越剧烈,进而会引起 CRP 的大量合成和分泌。

SIRT1 具有去乙酰化酶活性,参与调节糖酵解、脂质代谢和线粒体电子传递链等生物学过程,与机体的氧化应激、炎症反应以及细胞凋亡密切相关[25,26]。本研究发现坏死性小肠结肠炎患儿血清 SIRT1 水平下降,并且随修正 Bell 分期增加而下降,且与修正 Bell 分期呈负相关,提示 SIRT1 与坏死性小肠结肠炎的发生和病情严重程度密切相关,分析其原因可能是由于 SIRT1 在免疫细胞的分化成熟以及免疫功能的调节中起到重要作用。已有研究显示坏死性小肠结肠炎的发生发展与免疫系统功能下降及障碍密切相关,先天性免疫和获得性免疫功能下降是坏死性小肠结肠炎患儿预后不良的影响因素[27]。已有研究报道显示 SIRT1 参与巨噬细胞的自我更新,在辅助性 T 细胞的分化过程中也起到调节作用[28,29]。同时已有研究显示在小鼠中敲除 SIRT1 能够显著影响 B 淋巴细胞归巢,导致体液免疫功能下降[30],对于修正 Bell 分期越高的患儿,其病情越严重,体内的免疫失调更为明显,因此 SIRT1 呈现下降趋势。

进一步研究发现血清 SAA、CRP、SIRT1 水平联合检测对坏死性小肠结肠炎的诊断价值优于各项单独检测,分析其原因可能是由于 SAA、CRP、SIRT1 并不是坏死性小肠结肠炎的特异性生化指标,在其它炎症性疾病当中也存在一定程度的表达异常,而联合检测能够有效提高诊断的特异度和敏感度,从而有效提高诊断效能。

综上所述,坏死性小肠结肠炎新生儿血清 SAA、CRP 水平升高,而 SIRT1 水平下降,并且三者均与修正 Bell 分期存在相关性。血清 SAA、CRP、SIRT1 水平联合检测坏死性小肠结肠炎具有较高的诊断价值。

参 考 文 献(References)

[1] Bazacliu C, Neu J. Pathophysiology of Necrotizing Enterocolitis: An Update[J]. Curr Pediatr Rev, 2019, 15(2): 68-87

[2] Rose AT, Patel RM. A critical analysis of risk factors for necrotizing enterocolitis[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2018, 3(6): 374-379

[3] 田云粉, 李利, 米弘瑛, 等. 新生儿坏死性小肠结肠炎的临床分析[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(2): 60-64

[4] Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, et al. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies[J]. BMC Pediatr, 2017, 17(1): 105

[5] 甘馨. 新生儿坏死性小肠结肠炎研究进展 [J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(2): 164-169

[6] Patel AL, Panagos PG, Silvestri JM. Reducing Incidence of Necrotizing Enterocolitis[J]. Clin Perinatol, 2017, 44(3): 683-700

[7] Goldstein GP, Sylvester KG. Biomarker Discovery and Utility in Necrotizing Enterocolitis[J]. Clin Perinatol, 2019, 46(1): 1-17

[8] 唐钧, 林建伯. SAA、hs-CRP 在小儿感染性疾病早期鉴别诊断中的价值[J]. 检验医学, 2018, 33(6): 39-42

[9] 王涛, 赵育弘, 张文雅, 等. 血清标志物在需手术治疗的新生儿坏死性小肠结肠炎患儿中的变化[J]. 安徽医学, 2020, 41(3): 277-280

[10] Qiang L, Sample A, Liu H, et al. Epidermal SIRT1 regulates inflammation, cell migration, and wound healing [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14110

[11] 郑文香, 丛立春, 韩斌. 沉默信息调节因子 1 在具核梭杆菌诱导肠上皮细胞炎症和凋亡中的作用[J]. 中国病原生物学杂志, 2019, 14 (6): 643-649, 655

[12] 邵肖梅, 叶鸿瑁, 邱小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 477-483

[13] Eaton S, Rees CM, Hall NJ. Current Research on the Epidemiology, Pathogenesis, and Management of Necrotizing Enterocolitis [J]. Neonatology, 2017, 111(4): 423-430

[14] Kim CS, Claud EC. Necrotizing Enterocolitis Pathophysiology: How Microbiome Data Alter Our Understanding [J]. Clin Perinatol, 2019, 46(1): 29-38

[15] Hackam D, Caplan M. Necrotizing enterocolitis: Pathophysiology from a historical context[J]. Semin Pediatr Surg, 2018, 27(1): 11-18

[16] 刘萍萍, 田晓先, 黎新艳, 等. 腹部超声检查对新生儿坏死性小肠结肠炎的临床应用价值研究[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(21): 4104-4107

[17] Rich BS, Dolgin SE. Necrotizing Enterocolitis[J]. Pediatr Rev, 2017, 38(12): 552-559

[18] Zhuang YT, Xu DY, Wang GY, et al. IL-6 induced lncRNA MALAT1 enhances TNF-α expression in LPS-induced septic cardiomyocytes via activation of SAA3[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(2): 302-309

[19] 王俊平, 刘颖, 余东玲, 等. 血清肠型脂肪酸结合蛋白联合血清淀粉样蛋白 A 诊断重症新生儿坏死性小肠结肠炎应用价值研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(11): 838-841

[20] Couderc E, Morel F, Levillain P, et al. Interleukin-17A-induced production of acute serum amyloid A by keratinocytes contributes to psoriasis pathogenesis[J]. PLoS One, 2017, 12(7): 181486

[21] Lee JY, Hall JA, Kroehling L, et al. Serum Amyloid A Proteins Induce Pathogenic Th17 Cells and Promote Inflammatory Disease[J]. Cell, 2020, 180(1): 79-91

[22] Cheng N, Liang Y, Du X, et al. Serum amyloid A promotes LPS clearance and suppresses LPS-induced inflammation and tissue injury [J]. EMBO Rep, 2018, 19(10): 45517

[23] Farah R, Khamisy-Farah R, Makhoul N. Consecutive Measures of CRP Correlate with Length of Hospital Stay in Patients with Community-Acquired Pneumonia[J]. Isr Med Assoc J, 2018, 20(6): 345-348

[24] Elfarargy MS, El Farargy MS, Atef MM, et al. Early Biomarkers in Neonatal Necrotizing Enterocolitis: A Pilot Study [J]. J Popul Ther Clin Pharmacol, 2019, 26(3): e1-e8

[25] Bai M, Lu C, An L, et al. SIRT1 relieves Necrotizing Enterocolitis through inactivation of Hypoxia-inducible factor (HIF)-1a [J]. Cell Cycle, 2020, 19(16): 2018-2027

[26] Ma F, Hao H, Gao X, et al. Melatonin ameliorates necrotizing enterocolitis by preventing Th17/Treg imbalance through activation of the AMPK/SIRT1 pathway[J]. Theranostics, 2020, 10(17): 7730-7746

[27] Mara MA, Good M, Weitkamp JH. Innate and adaptive immunity in necrotizing enterocolitis [J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2018, 23(6): 394-399

[28] Imperatore F, Maurizio J, Vargas Aguilar S, et al. SIRT1 regulates macrophage self-renewal[J]. EMBO J, 2017, 36(16): 2353-2372

[29] Chadha S, Wang L, Hancock WW, et al. Sirtuin-1 in immunotherapy: A Janus-headed target[J]. J Leukoc Biol, 2019, 106(2): 337-343

[30] Han Y, Kang Y, Yu J, et al. Increase of Hspa1a and Hspa1b genes in the resting B cells of Sirt1 knockout mice[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46 (4): 4225-4234

(上接第 1867 页)

[17] El Dayem SM, Battah AA, El Bohy Ael M, et al. Relationship of plasma level of chemerin and vaspin to early atherosclerotic changes and cardiac autonomic neuropathy in adolescent type 1 diabetic patients[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 28(3-4): 265-273

[18] 袁和菊, 刘晶, 李娜, 等. Vaspin 对 2 型糖尿病大血管病变的保护作用[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2019, 39(4): 261-264

[19] D'Souza JM, D'Souza RP, Vijin VF, et al. High predictive ability of glycated hemoglobin on comparison with oxidative stress markers in assessment of chronic vascular complications in type 2 diabetes mellitus[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2016, 76(1): 51-57

[20] Alaboud AF, Tourkmani AM, Alharbi TJ, et al. Microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetic mellitus in Central, Kingdom of Saudi Arabia[J]. Saudi Med J, 2016, 37(12): 1408-1411

[21] Sunil B, Ashraf AP. Dyslipidemia in Pediatric Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Curr Diab Rep, 2020, 20(10): 53

[22] Aryal B, Price NL, Suarez Y, et al. ANGPTL4 in metabolic and cardiovascular disease[J]. Trends Mol Med, 2019, 25(8): 723-734

[23] Breitfeld J, Wiele N, Gutsmann B, et al. Circulating adipokine VASPIN Is associated with serum lipid profiles in humans[J]. Lipids, 2019, 54(4): 203-210

[24] Yamada H, Saito T, Aoki A, et al. Circulating betatrophin is elevated in patients with type 1 and type 2 diabetes [J]. Endocr J, 2015, 62(5): 417-421

[25] 胡丹丹, 林霞, 曾建. 血清脂肪因子血管生成素样蛋白 4 水平与 2 型糖尿病下肢血管病变的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(6): 434-437

[26] 赵梁燕, 高倩, 陈将南, 等. 2 型糖尿病患者外周血液指标的变化及其与颈动脉硬化的相关性 [J]. 中国临床保健杂志, 2018, 21(3): 80-83

[27] 莫娟, 欧阳俊, 王颖, 等. 2 型糖尿病患者血清 Betatrophin 与周围神经病变的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(4): 106-109

[28] Aibara D, Matsuo K, Yamano S, et al. Insulin induces expression of the hepatic vaspin gene[J]. Endocr J, 2020, 67(1): 9-14

[29] 刘玉花, 翟露, 赵德锋, 等. 内皮祖细胞与糖尿病患者心血管并发症关系的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(1): 88-92

[30] Lunder M, Janić M, Šabovič M. Prevention of vascular complications in diabetes mellitus patients: Focus on the arterial wall [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2018, 17(1): 6-15