

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.17.029

2 型糖尿病患者血清三叶因子 3、磷酸酪氨酸衔接蛋白 1 水平与肾功能及炎症反应的关系研究 *

王意君¹ 曹颖¹ 徐晓辉¹ 喻国¹ 徐畅² 邓洪波³

(1 成都市中西医结合医院内分泌科 四川 成都 610000; 2 成都市中西医结合医院检验科 四川 成都 610000;

3 成都市中西医结合医院肾内科 四川 成都 610000)

摘要 目的:探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清三叶因子 3(TFF3)、磷酸酪氨酸衔接蛋白 1(APPL1)水平,并分析其与肾功能及炎症反应之间的关系。方法:选择 2017 年 1 月至 2019 年 1 月期间我院收治的 T2DM 患者 168 例,根据尿白蛋白/肌酐比率(UACR)将患者分为正常白蛋白尿组(UACR<30 mg/g, n=79)、微量白蛋白尿组(30 mg/g≤ UACR≤ 300 mg/g, n=65)和大量白蛋白尿组(UACR>300 mg/g, n=24),另选择同期行体检的健康志愿者 57 例作为对照组。对比四组受试者血清 TFF3、APPL1 水平、肾功能指标[血尿素(UREA)、血肌酐(Scr)、胱抑素 C(Cys C)和肾小球滤过率(GFR)]及炎症指标[肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)及单核细胞趋化因子 1(MCP-1)]变化, Pearson 相关分析血清 TFF3、APPL1 水平与肾功能指标及炎症因子的相关性。结果:四组受试者血清 TFF3、APPL1、肾功能指标、TNF-α、IL-6 及 MCP-1 之间的差异具有统计学意义($P<0.05$);与对照组相比, T2DM 患者血清 TFF3、APPL1、UREA、Scr、Cys C、TNF-α、IL-6 及 MCP-1 水平均明显升高,而 GFR 显著下降,且差异均具有统计学意义($P<0.05$);不同 UACR 水平的 T2DM 患者血清 TFF3、APPL1、肾功能指标、TNF-α、IL-6 及 MCP-1 之间的差异具有统计学意义($P<0.05$); Pearson 相关分析结果显示, T2DM 患者血清 TFF3、APPL1 分别与 UREA、Scr、Cys C、TNF-α、IL-6、MCP-1 呈正相关($P<0.05$),与 GFR 呈负相关($P<0.05$),但是与 IL-10 无相关性($P>0.05$)。结论:血清 TFF3 和 APPL1 可能通过影响肾功能及炎症反应而影响 T2DM 的发生及发展,可能作为 T2DM 临床诊断的生物学指标,为 T2DM 的治疗提供新靶点。

关键词: 2 型糖尿病;三叶因子 3;磷酸酪氨酸衔接蛋白 1;肾功能;炎症反应

中图分类号:R587.2;R692 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)17-3329-04

Relationship between Serum Trefoil Factor 3, Phosphoric Tyrosine Binding Protein 1 and Renal Function and Inflammatory Response in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*

WANG Yi-jun¹, CAO Ying¹, XU Xiao-hui¹, YU Guo¹, XU Chang², DENG Hong-bo³

(1 Department of Endocrine, Chengdu Integrated TCM and Western Medicine Hospital, Chengdu, Sichuan, 610000, China;

2 Department of Laboratory, Chengdu Integrated TCM and Western Medicine Hospital, Chengdu, Sichuan, 610000, China;

3 Department of Nephrology, Chengdu Integrated TCM and Western Medicine Hospital, Chengdu, Sichuan, 610000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the serum levels of trefoil factor 3 (TFF3) and phosphoric tyrosine binding protein 1 (APPL1) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to analyze and to analyze their relationship with renal function and inflammatory response. **Methods:** 168 patients with T2DM in our hospital from January 2017 to January 2019 were selected, the patients were divided into normal albuminuria group (UACR<30 mg/g, n=79), micro albuminuria group (30 mg/g≤ UACR≤ 300 mg/g, n=65) and large albuminuria groups (UACR>300 mg/g, n=24) according to the urinary albumin/creatinine ratio (UACR), another 57 healthy volunteers during the same period were selected as control group. The serum TFF3, APPL1 levels, the changes of renal function index [blood urea (UREA), serum creatinine (Scr), cystatin C (Cys C) and glomerular filtration rate (GFR)], the changes of inflammatory markers [tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and monocyte chemoattractant 1 (MCP-1)] in four groups of subjects were compared, the correlation between serum TFF3, APPL1 levels, renal function and inflammatory factors were analyzed by pearson correlation analysis. **Results:** The differences in serum TFF3, APPL1, renal function, TNF-α, IL-6 and MCP-1 between the four groups were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the control group, the levels of TFF3, APPL1, UREA, Scr, Cys C, TNF-α, IL-6 and MCP-1 in the serum of T2DM patients were significantly increased, while GFR was significantly decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The differences of serum TFF3, APPL1, renal function, TNF-α, IL-6 and MCP-1 between T2DM patients

* 基金项目:四川省科研基金项目(18ZD006)

作者简介:王意君(1984-),女,硕士,主治医师,研究方向:内分泌代谢, E-mail: wangyijun468255@163.com

(收稿日期:2019-11-29 接受日期:2019-12-24)

with different UACR levels were statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum TFF3 and APPL1 in T2DM patients were positively correlated with UREA, Scr, Cys C, TNF- α , IL-6 and MCP-1 ($P<0.05$), which was negatively correlated with GFR($P<0.05$), but there was no correlation with IL-10 ($P>0.05$). **Conclusion:** Serum TFF3 and APPL1 can affect the occurrence and development of T2DM by affecting renal function and inflammatory response, which may be important biological indexes for the clinical diagnosis of T2DM and provide a new target for the treatment of T2DM.

Key words: Type 2 diabetes mellitus; Trefoil factor 3; Phosphoric tyrosine binding protein 1; Renal function; Inflammatory response

Chinese Library Classification(CLC): R587.2; R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)17-3329-04

前言

糖尿病是全世界常见的代谢性疾病,其中常见类型为2型糖尿病(T2DM),在全世界范围内有超过3亿的T2DM患者^[1]。T2DM患者的临床表现为慢性高血糖,同时胰岛素分泌量相对减少,不仅会造成患者失明、周围神经病变、心脑血管疾病等并发症,而且增加了患者家庭的经济负担,因此深入研究T2DM的发病机制对于疾病的防治具有重要意义^[2-3]。目前研究发现多种因素影响T2DM的发生及发展,其中炎症反应是T2DM发生及发展的重要因素之一,同时炎症因子可能通过影响机体的免疫反应而影响T2DM^[4],同时有将近10%的T2DM患者在疾病发展过程中合并发生糖尿病肾病,并且早期临床症状并不明显,临床主要通过尿微量蛋白检测确诊,但是这项检查项目容易受到心力衰竭、发热、高血糖等因素的影响^[5]。三叶因子3(TFF3)在多种疾病的病理状态下异常表达^[6],目前关于TFF3与T2DM患者肾功能及炎症反应的研究较少。磷酸酪氨酸衔接蛋白1(APPL1)是新发现的细胞内转接蛋白,通过介导胰岛素信号通路参与T2DM的病理发展过程^[7]。本研究通过探讨T2DM患者血清TFF3和APPL1水平与肾功能及炎症因子的关系,以期为临床治疗T2DM提供新的治疗靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年1月至2019年1月我院收治的T2DM患者168例,诊断标准参考中华医学会糖尿病学分会制定的《中国2型糖尿病防治指南(2017年版)》^[8]中的诊断标准,纳入标准:①临床症状典型,空腹血糖水平 ≥ 7.0 mmol/L,或餐后血糖水平 >11.1 mmol/L;②患者的临床资料完整,且临床依从性高;③经患者及其家属同意,并签署知情同意书。排除标准:①1型糖尿病或特殊类型的糖尿病患者;②合并恶性肿瘤者;③合并消化系统、内分泌系统疾病者;④入组前三个月有手术、感染及创伤病情者;⑤合并神经意识障碍者;⑥处于特殊时期者,如妊娠期或哺乳期。入组患者中男107例,女61例;年龄29~78岁,平均 (50.26 ± 5.17) 岁;体质指数 $20.27 \sim 29.16$ kg/m²,平均 (27.03 ± 1.82) kg/m²;病程3~8年,平均 (6.31 ± 1.08) 年。根据尿白蛋白/肌酐比率(UACR)将患者分为正常白蛋白尿组(UACR <30 mg/g, $n=79$)、微量白蛋白尿组(30 mg/g $\leq$ UACR ≤ 300 mg/g, $n=65$)和大量白蛋白尿组(UACR >300 mg/g, $n=24$)。另选择同期行体检的健康志愿者57例作为对照组,其中男35例,女22例;年龄29~76岁,平均 (50.13 ± 5.09) 岁。T2DM患者和对照组性别、年龄的差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检测指标

①血清TFF3和APPL1水平检测:所有受试者均空腹抽取外周静脉血5 mL,置于未涂有肝素钠的采血管中,室温下静置20 min,以3200 r/min的速度离心15 min,离心半径为8 cm,分离血清,置于-20℃冰箱中待测。采用酶联免疫吸附测定法检测受试者血清TFF3和APPL1水平,试剂盒购自南京建成生物工程研究所。②肾功能指标检测:应用美国Beckman公司生产的AU5800全自动生化仪检测血液中血尿素(UREA)、血肌酐(Scr)、胱抑素C(Cys C),并计算肾小球滤过率(GFR)。③血清炎症因子水平检测 采用酶联免疫吸附测定法检测血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)及单核细胞趋化因子1(MCP-1)水平,试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司。

1.3 统计学方法

研究数据均在SPSS19.0软件上运行处理。血清TFF3、APPL1水平、肾功能指标及炎症指标等计量资料,数据均符合方差齐性和正态分布,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料用百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用Pearson相关分析方法分析血清TFF3、APPL1水平与肾功能指标及炎症因子的相关性。检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 四组受试者血清TFF3和APPL1水平比较

四组受试者血清TFF3、APPL1水平整体比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。T2DM患者血清TFF3和APPL1水平均明显高于对照组,且差异均具有统计学意义($P<0.05$),同时随着UACR水平的升高,T2DM患者血清TFF3和APPL1水平显著升高,且差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 对比四组受试者肾功能指标

四组受试者肾功能指标整体比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。与对照组相比,T2DM患者UREA、Scr和Cys C水平均明显升高,而GFR水平显著下降,且差异均具有统计学意义($P<0.05$),同时随着UACR水平的升高,T2DM患者血清UREA、Scr和Cys C水平显著升高,GFR显著降低,且差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 对比四组受试者血清炎症指标

四组受试者血清炎症指标整体比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。T2DM患者血清TNF- α 、IL-6及MCP-1水平均明显高于对照组,且差异均具有统计学意义($P<0.05$),同时随着UACR水平的升高,T2DM患者血清TNF- α 、IL-6及MCP-1水平显著升高,且差异均具有统计学意义($P<0.05$),各组IL-10水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表 1 四组受试者血清 TFF3 和 APPL1 水平的比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of serum TFF3 and APPL1 levels among the four groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TFF3($\mu\text{g/L}$)	APPL1(pg/mL)
Control group	57	10.08 $\pm$ 2.52	253.17 $\pm$ 75.06
Normal albuminuria group	79	17.26 $\pm$ 4.58 ^a	372.04 $\pm$ 102.47 ^a
Micro albuminuria group	65	28.37 $\pm$ 9.07 ^{ab}	445.73 $\pm$ 129.21 ^{ab}
Large albuminuria group	24	50.51 $\pm$ 18.22 ^{abc}	571.08 $\pm$ 142.57 ^{abc}
F		163.184	55.947
P		0.000	0.000

Note: Compared with control group, ^a $P<0.05$; compared with normal albuminuria group, ^b $P<0.05$; compared with micro albuminuria group, ^c $P<0.05$.

表 2 四组受试者肾功能指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of renal function indexes among the four groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	UREA(mmol/L)	Scr($\mu\text{mol/L}$)	Cys C(mg/L)	GFR(mL/min)
Control group	57	3.62 $\pm$ 0.57	79.15 $\pm$ 9.18	0.68 $\pm$ 0.15	94.27 $\pm$ 9.17
Normal albuminuria group	79	5.81 $\pm$ 1.36 ^a	86.37 $\pm$ 12.04 ^a	0.79 $\pm$ 0.23 ^a	83.14 $\pm$ 6.27 ^a
Micro albuminuria group	65	7.02 $\pm$ 2.13 ^{ab}	98.24 $\pm$ 17.19 ^{ab}	0.89 $\pm$ 0.21 ^{ab}	72.04 $\pm$ 5.16 ^{ab}
Large albuminuria group	24	8.53 $\pm$ 2.63 ^{abc}	131.76 $\pm$ 25.07 ^{abc}	1.37 $\pm$ 0.43 ^{abc}	52.09 $\pm$ 6.02 ^{abc}
F		61.947	80.528	46.841	238.948
P		0.000	0.000	0.000	0.000

Note: Compared with control group, ^a $P<0.05$; compared with normal albuminuria group, ^b $P<0.05$; compared with micro albuminuria group, ^c $P<0.05$.

表 3 四组受试者血清炎症指标的比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 comparison of serum inflammatory indexes among the four groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	MCP-1(pg/mL)
Control group	57	0.43 $\pm$ 0.14	0.87 $\pm$ 0.31	2.53 $\pm$ 0.37	38.04 $\pm$ 8.13
Normal albuminuria group	79	0.68 $\pm$ 0.19 ^a	1.42 $\pm$ 0.37 ^a	2.46 $\pm$ 0.53	50.18 $\pm$ 9.24 ^a
Micro albuminuria group	65	1.51 $\pm$ 0.37 ^{ab}	1.61 $\pm$ 0.41 ^{ab}	2.32 $\pm$ 0.61	59.23 $\pm$ 10.21 ^{ab}
Large albuminuria group	24	2.02 $\pm$ 0.45 ^{abc}	2.19 $\pm$ 0.58 ^{abc}	2.29 $\pm$ 0.38	67.06 $\pm$ 12.17 ^{abc}
F		286.664	70.936	2.196	71.045
P		0.000	0.000	0.090	0.000

Note: Compared with control group, ^a $P<0.05$; compared with normal albuminuria group, ^b $P<0.05$; compared with micro albuminuria group, ^c $P<0.05$.

2.4 分析 T2DM 患者血清 TFF3、APPL1 水平与肾功能指标及炎症因子的相关性

Pearson 相关分析结果表明, T2DM 患者血清 TFF3、APPL1

与 UREA、Scr、Cys C、TNF- α 、IL-6 及 MCP-1 呈正相关($P<0.05$), 与 GFR 呈负相关($P<0.05$), 与 IL-10 无相关性($P>0.05$)。如表 4 所示。

表 4 分析 T2DM 患者血清 TFF3、APPL1 水平与肾功能指标及炎症因子的相关性

Table 4 Analysis of the correlation between serum TFF3 and APPL1 levels and renal function and inflammatory factors in patients with T2DM

Indexes	TFF3		APPL1	
	r	P	r	P
UREA	0.595	0.018	0.541	0.022
Scr	0.602	0.015	0.528	0.026
Cys C	0.618	0.001	0.605	0.014
GFR	-0.546	0.021	-0.632	0.015
TNF- α	0.607	0.013	0.597	0.027
IL-6	0.522	0.028	0.637	0.000
MCP-1	0.513	0.011	0.510	0.009
IL-10	0.371	0.063	0.254	0.510

3 讨论

T2DM 患者炎症反应伴随疾病的发生及发展的过程,同时疾病发展终末期会使肾脏发生病变,威胁患者生命,因此寻找有效的生物学指标对疾病的诊断和治疗具有重要意义^[9]。神经肽作为机体重要的生物活性分子,影响多种生理病理过程,同时也成为多种疾病的潜在治疗靶点,三叶因子为神经肽家族成员之一,是一种富含半胱氨酸的小分子肽,由于其结构中包括一个或多个“三叶草形结构”^[10]。TFF3 由 59 个氨基酸组成,其结构保守,能够发挥抗热分解、抗蛋白酶及抗酸的作用,在多种组织中均有表达,如胰腺^[11]、肠道^[12]、呼吸道^[13]、胃^[14]及淋巴组织^[15],同时参与胃癌、结直肠癌、慢性肾脏病等疾病的发生发展过程^[16-18]。T2DM 患者体内高糖及晚期糖基化产物、炎症介质损伤肾小球和肾血管间质,而在免疫组化结果中肾小管上皮细胞中的 TFF3 表达水平异常,推测 TFF3 可反映 T2DM 患者肾功能及炎症反应的变化^[9]。APPL1 是一种与脂联素受体直接结合的衔接蛋白,其结构分为 N 端 BAR 结构域、C 端 PTB 结构域及中心 PH 结构域。目前研究发现,APPL1 参与胰岛素抵抗及糖尿病的生理病理过程^[20,21],在动物研究中,APPL1 抑制胰岛素的血管收缩作用而改善由一氧化氮诱发的血管舒张作用,促进由胰岛素诱导的血管舒张,高水平的 APPL1 能够改善高脂饲料小鼠的胰岛素敏感性^[22]。

研究结果中,T2DM 患者血清 TFF3 和 APPL1 水平明显高于对照组,并且随着肾功能损伤程度的加重,血清 TFF3 和 APPL1 水平持续升高,从而保证肾上皮细胞的完整性和功能性,主要与肾小球滤过屏障功能破坏有关^[23]。糖尿病肾病作为 T2DM 的主要并发症之一,发病机制复杂,促炎因子和抗炎因子在其发展过程中发挥重要作用,研究中选择的 TNF- α 、IL-6 和 MCP-1 是促炎因子,而 IL-10 是抗炎因子,共同调节机体的免疫和炎症反应^[24,25]。研究结果表明,与对照组相比,T2DM 患者 UREA、Scr、Cys C、TNF- α 、IL-6 及 MCP-1 水平均明显升高,而 GFR 水平显著下降,随着 UCAR 水平的升高,T2DM 患者肾功能指标和促炎因子水平显著升高,上述结果说明 T2DM 患者的肾功能及炎症因子水平影响 T2DM 的发生与发展。Pearson 相关性分析结果显示,T2DM 患者血清 TFF3、APPL1 与 UREA、Scr、Cys C、TNF- α 、IL-6 及 MCP-1 呈正相关,与 GFR 呈负相关,表明血清 TFF3、APPL1 可能通过影响肾功能和炎症反应而影响 T2DM 的发生与发展。TFF3 主要由肾脏和尿道上皮器官中的黏液分泌细胞分泌,正常机体分泌的 TFF3 进入管腔后与黏蛋白发生作用,从而促进肾单位的再生,从而重建并阻滞肾功能损伤的程度,同时 TFF3 通过促进新生血管的生成而修复肾损伤,所以其对于保护肾功能具有重要作用^[26]。据相关研究发现^[27],大量的 TFF3 提高 NF- κ B 的抑制因子 Twist 的信使 RNA 和蛋白质的表达水平,从而发挥负调节作用,从而抑制炎症反应的过度发生,可以作为临床上治疗炎症的新靶点。APPL1 可能通过以下几个方面来影响 T2DM 的发生发展^[28-30]:① APPL1 的磷酸酪氨酸结合域与脂联素受体 1 和 2 的细胞质区域结合,通过影响脂联素的分泌量而影响机体血糖代谢水平、胰岛素敏感性及抗炎功能;② 肾素-血管紧张素系统是影响肾损伤的重要原因之一,血管紧张素 II 通过加速肾小球硬化而影

响糖尿病肾病,APPL1 通过下调血管紧张素 II 的分泌量而发挥作用;③ 过度表达的 APPL1 介导 AMP 活化蛋白激酶的信号途径从而延长高糖环境中的生存率,同时还可以升高肾脏纤维化因子,说明血液循环中 APPL1 通过调节肾小球内压而影响糖尿病肾病的发展过程。

综上所述,血清 TFF3、APPL1 水平与 T2DM 患者的肾功能损害与炎症反应相关,TFF3、APPL1 可能作为 T2DM 临床诊断的生物学指标。

参考文献(References)

- [1] Naseribafrouei A, Eliassen BM, Melhus M, et al. Prevalence of pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus among Sami and non-Sami men and women in Northern Norway - The SAMINOR 2 Clinical Survey [J]. *Int J Circumpolar Health*, 2018, 77(1): 1463786
- [2] 唐洁, 安轶群, 孙旭妍, 等. 2 型糖尿病患者尿微量白蛋白水平与动脉粥样硬化的相关性研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(17): 3260-3263
- [3] Jang J, Shin MJ, Kim OY, et al. Longitudinal association between egg consumption and the risk of cardiovascular disease: interaction with type 2 diabetes mellitus[J]. *Nutr Diabetes*, 2018, 8(1): 20
- [4] 雷映红, 陈辉, 刘菊, 等. 老年男性 2 型糖尿病患者骨密度与炎症因子相关性研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2017, 23(2): 213-215, 243
- [5] 黎清现, 熊祖员, 许锦富, 等. 2 型糖尿病并发不同程度肾病患者血清 APN 和 VEGF 表达与氧化应激的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(10): 2692-2694
- [6] Morito K, Nakamura J, Kitajima Y, et al. The value of trefoil factor 3 expression in predicting the long term outcome and early recurrence of colorectal cancer[J]. *Int J Oncol*, 2015, 46(2): 563-568
- [7] Pan X, Peng G, Liu S, et al. MicroRNA-4649-3p inhibits cell proliferation by targeting protein tyrosine phosphatase SHP-1 in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(2): 559-564
- [8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 64-67
- [9] 安仲武, 冯小娟, 蒋玲, 等. 糖尿病肾病患者血清 Vaspin 水平变化及其与炎症因子的关系[J]. *山东医药*, 2017, 57(45): 76-78
- [10] Bijelić N, Belovari T, Stolnik D, et al. Histomorphometric Parameters of the Growth Plate and Trabecular Bone in Wild-Type and Trefoil Factor Family 3 (Tff3)-Deficient Mice Analyzed by Free and Open-Source Image Processing Software [J]. *Microsc Microanal*, 2017, 23(4): 818-825
- [11] Winkel L, Bagge A, Larsen L, et al. Trefoil factor 3 in perinatal pancreas is increased by gestational low protein diet and associated with accelerated β -cell maturation[J]. *Islets*, 2018, 10(3): e1472186
- [12] Guo J, Xu L, Teng X, et al. MicroRNA-7-5p regulates the proliferation and migration of intestinal epithelial cells by targeting trefoil factor 3 via inhibiting the phosphoinositide 3-kinase/Akt signalling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(5): 1435-1443
- [13] Doubková M, Karpíšek M, Mazoch J, et al. Prognostic significance of surfactant protein A, surfactant protein D, Clara cell protein 16, S100 protein, trefoil factor 3, and prostatic secretory protein 94 in idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, and chronic pulmonary obstructive disease[J]. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2016, 33(3): 224-234
- [14] Choi B, Lee HJ, Min J, et al. Plasma expression of the intestinal metaplasia markers CDH17 and TFF3 in patients with gastric cancer [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 19(3): 231-239

(下转第 3238 页)

- [12] Zhang YY, Zhang YP. lncRNA ZFAS1 Improves Neuronal Injury and Inhibits Inflammation, Oxidative Stress, and Apoptosis by Sponging miR-582 and Upregulating NOS3 Expression in Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury[J]. *Inflammation*, 2020
- [13] Michael M, Piotr G, Yong S, et al. A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the (neuro)degenerative processes in that illness[J]. *Prog Neuro-psycho*, 2011, 35(3): 676-692
- [14] 张思然, 李成檀, 杨怡, 等. 氧化应激、炎症和自噬在脑缺血损伤中的作用机制及治疗策略 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2018, 32(8): 651-660
- [15] Sun CH, Pan LH, Yang J, et al. Protective effect of icaritin on focal cerebral ischemic-reperfusion mice [J]. *Chinese Herbal Medicines*, 2018, 10(1): 40-45
- [16] J K Akintunde, A A Farouk, O Mogbojuri, et al. Metabolic treatment of syndrome linked with Parkinson's disease and hypothalamus pituitary gonadal hormones by turmeric curcumin in Bisphenol-A induced neuro-testicular dysfunction of wistar rat[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2019, 17: 97-107
- [17] 葛建彬, 卢红建, 宋新建, 等. 枸杞多糖对小鼠脑缺血再灌注损伤的保护作用及其抗氧化应激的机制研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33(9): 790-794
- [18] Monzo-Beltran L, Vazquez-Tarragón, Antonio, et al. One-year follow-up of clinical, metabolic and oxidative stress profile of morbid obese patients after laparoscopic sleeve gastrectomy 8-oxo-dG as a clinical marker[J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 389-402
- [19] Gonzalez J C C, Vazquez F J G, Rodriguez L E. Determination of apoptosis in actinic prurigo by TUNEL technique[J]. *Photodermatol Photo*, 2014, 31(2): 115-117
- [20] Wang L, Ren X, Guo W, et al. Oxidative Stress and Apoptosis of *Gaeumannomyces graminis* (Get) Induced by Carabrone [J]. *J Agr Food Chem*, 2019, 67(37): 10448-10457
- [21] Herder C, Swiercz JM, Muller C, et al. ArhGEF18 regulates RhoA-Rock2 signaling to maintain neuro-epithelial apico-basal polarity and proliferation[J]. *Development*, 2013, 140(13): 2787-2797
- [22] Jiang CH, Wang YT, Jin QM, et al. Cyclocarya paliurus Triterpenoids Improve Diabetes-Induced Hepatic Inflammation via the Rho-Kinase-Dependent Pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 811
- [23] Takeshita N, Hasegawa M, Sasaki K, et al. In vivo expression and regulation of genes associated with vascularization during early response of sutures to tensile force [J]. *J Bone Miner Metab*, 2017, 35(1): 40-51
- [24] Ping, Chen, He, et al. Testosterone regulates myosin II isoforms expression and functional activity in the rat prostate [J]. *Prostate*, 2018, 78(16): 1283-1298
- [25] 李亚男, 陈志武, 郭岩. 映山红花总黄酮阻断 Rho 激酶促进大鼠血管舒张作用的机制研究 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2019, 12: 1253-1357

(上接第 3332 页)

- [15] 艾克热木·玉苏甫, 王海江, 帕尔哈提·沙依木, 等. TFF1 和 TFF3 在结直肠癌中的表达与临床病理特点及预后的关系[J]. *中国肿瘤临床*, 2014, 41(6): 381-385
- [16] 宋尚晋, 顾允, 王怡超, 等. 基于 GEO 数据库的胃肠上皮化生相关基因与通路的生物信息学分析 [J]. *肿瘤防治研究*, 2018, 45(10): 768-774
- [17] 杨青艳, 郑科武, 洪俊强. 结直肠癌患者血清 TFF3 及 TK1 水平及诊断价值研究[J]. *河北医药*, 2019, 41(6): 827-830
- [18] 郭文琦, 杨小娟, 贺巧艳. 三叶因子 3 与慢性肾脏病关系的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26(4): 8-10
- [19] 方琼蕾, 成兴波. 血清三叶因子 3 与 2 型糖尿病性视网膜病变的相关性[J]. *江苏医药*, 2016, 42(3): 287-289
- [20] 范琳玲, 叶红英, 王熠. APPL1 在糖尿病及其并发症中的作用[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2017, 37(3): 199-202
- [21] Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A, et al. Loss-of-Function Mutations in APPL1 in Familial Diabetes Mellitus [J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 97(1): 177-185
- [22] Barbieri M, Marfella R, Esposito A, et al. Incretin treatment and atherosclerotic plaque stability: Role of adiponectin/APPL1 signaling pathway[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(2): 295-303
- [23] 刘爽, 邵滢, 吴灿, 等. 2 型糖尿病患者血清 APPL1 与尿白蛋白排泄率的相关性研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2017, 33(10): 833-837
- [24] Daniele G, Guardado Mendoza R, Winnier D, et al. The inflammatory status score including IL-6, TNF- α , osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus [J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51(1): 123-131
- [25] Rodrigues KF, Pietrani NT, Bosco AA, et al. IL-6, TNF- α , and IL-10 levels/polymorphisms and their association with type 2 diabetes mellitus and obesity in Brazilian individuals [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2017, 61(5): 438-446
- [26] 姚燕珍, 李翊卫, 鲍舟君, 等. 三叶因子 3 在糖尿病肾病中的研究[J]. *中国预防医学杂志*, 2018, 19(2): 119-123
- [27] 彭鸿, 陈国忠, 方丽娇, 等. NF- κ B 基因沉默对入胃癌 SGC7901 细胞增殖影响及机制探讨 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(10): 92-95
- [28] 陈翠, 申铎. APPL1 与心血管疾病的研究进展[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2016, 36(11): 1672-1675
- [29] Rein J, Bader M. Renin-Angiotensin System in Diabetes [J]. *Protein Pept Lett*, 2017, 24(9): 833-840
- [30] Galan-Davila AK, Ryu J, Dong K, et al. Alternative splicing variant of the scaffold protein APPL1 suppresses hepatic adiponectin signaling and function[J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(16): 6064-6074