

血管生成素样蛋白 8 与 Hp 阳性肥胖 患儿并发 NAFLD 的关系

白青山 宋 鹏 于 艳 高 慧

摘 要 **目的** 探究血管生成素样蛋白 8 (angiotensin-like protein 8, ANGPTL8) 与幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 阳性肥胖患儿并发非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) 的关系。**方法** 选择 2019 年 1 月 ~ 2020 年 5 月在唐山市妇幼保健院就诊的 402 例 Hp 阳性肥胖患儿作为研究对象。根据是否合并 NAFLD 将其分为 2 组, 即单纯肥胖组 ($n = 123$) 和肥胖合并 NAFLD 组 ($n = 279$)。另择 100 例年龄、性别与之匹配的健康儿童作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血浆 AN-GPTL8 水平, 并分析其与 NAFLD 的关系。**结果** 肥胖合并 NAFLD 组 ANGPTL8 水平为 26.31 ± 3.25 ng/ml, 高于单纯肥胖组 (22.26 ± 2.28 ng/ml) 和对照组 (19.59 ± 5.11 ng/ml), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。限制性立方样条拟合 Logistic 回归分析结果显示 ANGPTL8 与 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 有关, 呈非线性关系 ($P < 0.05$)。Lasso 回归分析结果显示, 体重指数 (body mass index, BMI)、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 和 ANGPTL8 均是 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的独立危险因素 ($P < 0.05$)。由 FBG、TC、LDL-C、ALT、AST 和 ANGPTL8 构建的列线图回归模型的拟合曲线与理想曲线重合度高, C-index 为 0.971。**结论** 高水平 AN-GPTL8 的 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 风险高。基于 ANGPTL8 构建的列线图回归模型有较高的区分度和精准度, 可有效预判 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD。

关键词 非酒精性脂肪性肝病 幽门螺杆菌 肥胖 血管生成素样蛋白 8

中图分类号 R725.7

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.05.017

Relationship Between Angiotensin-like Protein 8 and NAFLD in Hp Positive Obese Children. Bai Qingshan, Song Peng, Yu Yan, et al. Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Hebei 063000, China

Abstract Objective To explore the relationship between angiotensin-like protein 8 (ANGPTL8) and *Helicobacter pylori* (Hp) positive obese children complicated with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). **Methods** A total of 402 children with Hp positive obesity who visited Tangshan Maternal and Child Health Hospital from January 2019 to May 2020 were selected as study subjects. According to whether combined with NAFLD, they were divided into two groups: simple obese group ($n = 123$) and obese combined with NAFLD group ($n = 279$). Another 100 healthy children with matching age and gender were selected as the control group. The level of plasma AN-GPTL8 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and its relationship with NAFLD was analyzed. **Results** The level of AN-GPTL8 in the obese combined with NAFLD group was 26.31 ± 3.25 ng/ml, which was higher than that in the simple obese group (22.26 ± 2.28 ng/ml) and the control group (19.59 ± 5.11 ng/ml), and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Restricted cubic spline fitting Logistic regression analysis showed that ANGPTL8 was associated with NAFLD in Hp positive obese children, showing a non-linear relationship ($P < 0.05$). The results of lasso regression analysis showed that body mass index (BMI), fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and ANGPTL8 were independent risk factors for NAFLD in Hp positive obese children ($P < 0.05$). The fitting curve of the regression model of the nomogram constructed by FBG, TC, LDL-C, ALT, AST and ANGPTL8 had a high degree of coincidence with the ideal curve, and the C-index was 0.971. **Conclusion** Hp positive obese children with high levels of ANGPTL8 have a high risk of NAFLD. The nomogram regression model based on ANGPTL8 has a high degree of discrimination and accuracy, and can effectively predict the incidence of NAFLD in Hp positive obese children.

Key words Non-alcoholic fatty liver disease; *Helicobacter pylori*; Obesity; Angiotensin-like protein 8

基金项目:河北省医学科学研究基金资助项目(20201487)

作者单位:063000 唐山市妇幼保健院消化内科(白青山), 儿内科(宋鹏), 内科(于艳、高慧)

通讯作者:白青山, 电子信箱: baiqs1985@sina.com

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是一种以肝脏组织细胞脂肪变性为特征的临床综合征^[1]。调查结果显示我国儿童 NAFLD 发生率为 9.6%,肥胖儿童 NAFLD 的发生率高达 38%^[2]。随着 NAFLD 研究的深入,多数研究认为幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染与肥胖关系密切^[3]。可通过调控胰岛素抵抗、脂质代谢、肠道菌群及炎性细胞因子等参与 NAFLD 发病及进展, Hp 阳性肥胖患儿更易并发 NAFLD^[4]。并发 NAFLD 后,随病程进展可发展为非酒精性脂肪性肝炎、肝硬化、肝癌或 NAFLD 相关心血管疾病等,严重威胁着生命安全。探究预示 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的指标对 NAFLD 的预防及治疗均有重要意义。

血管生成素样蛋白 8(angiopoietin-like protein 8, ANGPTL8)是一种激素类蛋白,参与糖、脂代谢和胰岛素抵抗等^[5]。甘氨酸-N-甲基转移酶是一种调节肝脏细胞脂肪代谢的酶,有研究指出,ANGPTL8 上调可降低大鼠肝脏组织内甘氨酸-N-甲基转移酶水平,从而抑制肝脏细胞内脂质代谢^[6]。基于上述研究,笔者推测 ANGPTL8 与 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 有关。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2019 年 1 月~2020 年 5 月在唐山市妇幼保健院就诊的 402 例 Hp 阳性肥胖患儿作为研究对象。根据¹³C-尿素呼气试验判断是否 Hp 感染;根据《中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数值分类标准》^[7]诊断肥胖;根据《儿童非酒精性脂肪肝病诊断与治疗专家共识》^[8]诊断 NAFLD。根据 Hp 阳性肥胖患儿是否合并 NAFLD 将其分为 2 组,即单纯肥胖组($n=123$)和肥胖合并 NAFLD 组($n=279$)。纳入标准:①年龄 7~14 岁;②监护人知情同意。排除标准:①近期应用过影响糖、脂代谢或肝功能指标的药物;②空腹血糖 $>5.6\text{ mmol/L}$ 或合并糖尿病;③除 NAFLD 外引发的肝、肾功能异常;④甲状腺、垂体或下丘脑功能异常引发的肥胖;⑤有饮酒史或恶性肿瘤;⑥近 3 个月有激素治疗史。剔除标准:①临床资料不完整;②不配合完成研究所需检查。402 例 Hp 阳性肥胖患儿中男性 240 例,女性 162 例,患儿年龄 10.34 ± 1.81 岁。另择 100 例年龄、性别与之匹配的健康儿童作为对照组。3 组基线资料详见表 1。本研究经笔者医院医学伦理学委员会批准(批号:2019-015-001)。

表 1 3 组基线资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%), M(Q_1, Q_3)]$

项目	对照组($n=100$)	单纯肥胖组($n=123$)	肥胖合并 NAFLD 组($n=279$)	统计量(F, χ^2, H)	P
年龄(岁)	10.49 ± 1.95	10.37 ± 1.96	10.33 ± 1.74	0.293	0.746
性别				1.074	0.584
男性	61(61.0)	78(63.4)	162(58.1)		
女性	39(39.0)	45(36.6)	117(41.9)		
BMI(kg/m^2)	16.46 ± 2.90	$27.53 \pm 3.46^*$	$28.48 \pm 3.01^{* \#}$	575.943	0.000
FBG(mmol/L)	4.49 ± 0.56	$4.82 \pm 0.47^*$	$5.13 \pm 0.34^{* \#}$	87.364	0.000
FINS(mIU/L)	5.26 ± 1.28	$15.76 \pm 3.28^*$	$17.63 \pm 5.01^{* \#}$	337.489	0.000
HOMA-IR	1.05 ± 0.30	$3.37 \pm 0.75^*$	$4.02 \pm 1.18^{* \#}$	347.478	0.000
TC(mmol/L)	3.52 ± 0.50	3.41 ± 0.55	$3.92 \pm 0.38^{* \#}$	64.700	0.000
TG(mmol/L)	0.79 ± 0.18	$1.45 \pm 0.34^*$	$1.55 \pm 0.38^{* \#}$	188.370	0.000
LDL-C(mmol/L)	2.11 ± 0.29	$2.29 \pm 0.53^*$	$2.64 \pm 0.30^{* \#}$	89.930	0.000
HDL-C(mmol/L)	0.12 ± 0.03	$0.10 \pm 0.29^*$	$0.10 \pm 0.30^*$	18.967	0.000
ALT(U/L)	17.7(15.2, 20.6)	23.9(21.8, 27.1) [*]	41.4(24.5, 69.2) ^{* #}	217.964	0.000
AST(U/L)	18.1(15.8, 19.7)	20.0(17.5, 21.8) [*]	27.3(20.8, 47.0) ^{* #}	157.093	0.000

与对照组比较, * $P<0.05$;与单纯肥胖组比较, # $P<0.05$

2. 临床资料收集:收集所有受试者年龄、性别、体重指数(BMI)、肝脏 B 超检查当天空腹血糖(FBG)、胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、丙氨酸

氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)等资料。HOMA-IR = FBG × FINS/22.5。采用酶联免疫吸附法检测各组肝脏 B 超检查当天空腹血浆 ANGPTL8 水平,试剂盒购自武汉纯度生物科技有限公司,批号:104326。

3. 统计学方法:用 R 3.6.3 软件进行数据分析,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 *SNK-q* 检验。非正态分布的计量资料用中位数(四分位数间距) [$M(Q1, Q3)$] 表示,3 组间比较采用 *Kruskal-Wallis H* 检验。计数资料用率 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用 χ^2 检验。用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC) 评价 ANGPTL8 诊断 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的效能。用限制性立方样条拟合 Logistic 回归分析 ANGPTL8 与 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的关系。用 *Lasso* 回归分析 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的危险因素。构建列线图回归模型预测 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD,并用一致性指数(C-index)评估,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组基线资料比较:402 例 Hp 阳性肥胖患儿中合并 NAFLD 的患者占 69.40% (279/402)。肥胖合并 NAFLD 组 BMI、FBG、FINS、HOMA-IR、TC、TG、LDL-C、ALT 和 AST 水平均高于单纯肥胖组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1。

2.3 组 ANGPTL8 水平比较:对照组、单纯肥胖组和肥胖合并 NAFLD 组 ANGPTL8 水平分别为 19.59 ± 5.11 、 22.26 ± 2.28 和 26.31 ± 3.25 ng/ml,差异有统计学意义($F = 154.027$, $P = 0.000$)。肥胖合并 NAFLD 组 ANGPTL8 水平高于单纯肥胖组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

3. ANGPTL8 与 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的关系:ANGPTL8 诊断 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的 ROC 曲线下面积(AUC)、最佳截断点、敏感度和特异性分别为 0.843 (95% CI:0.803 ~ 0.877)、25.74 ng/ml、68.46% 和 92.68% (图 1)。用限制性立方样条拟合 Logistic 回归分析 ANGPTL8 与 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的关系,当节点个数为 5 时, AIC = 314.814,此时 AIC 值最小,分析结果显示 ANGPTL8 与 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 有关($\chi^2 = 115.87$, $P = 0.000$),呈非线性关系($\chi^2 = 53.01$, $P = 0.000$)。以 ANGPTL8 诊断 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的最佳截断点做为参考点,当 ANGPTL8 < 25.74 ng/ml 时, Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的风险低,反之,则 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的风险高(图 2)。

4. 回归模型建立及评价:用 *Lasso* 回归分析影响 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的危险因素,选取最小

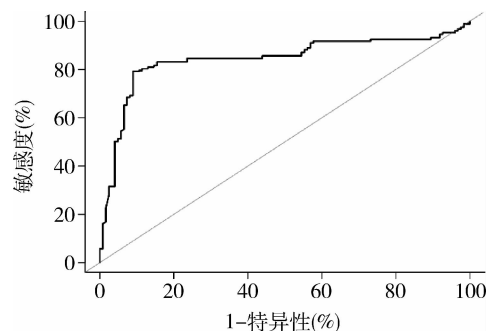


图 1 ANGPTL8 诊断 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的 ROC 曲线

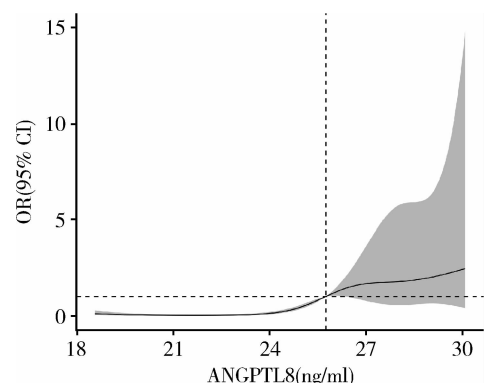


图 2 ANGPTL8 与 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的限制性立方样条图

λ 纳入分析,结果显示 BMI、FBG、TC、TG、LDL-C、ALT、AST 和 ANGPTL8 均是 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的独立危险因素($P < 0.05$, 图 3、图 4)。将 *Lasso* 回归分析筛选的 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的危险因素 FBG、TC、LDL-C、ALT、AST 和 ANGPTL8 纳入列线图回归模型,构建列线图,详见图 5,经过 1000 次自助重抽样后,与实际发生情况比较,结果显示 C-index 为 0.971,拟合曲线和校正曲线与理想曲线重合度高(图 6)。回归模型方程 $F = -45.999 +$

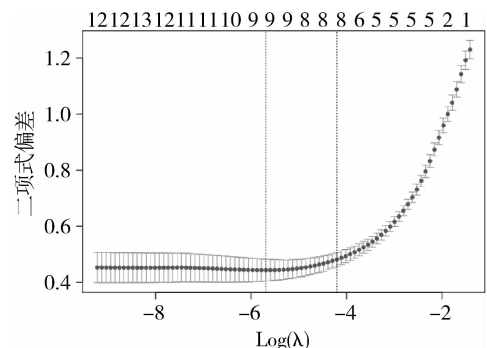


图 3 *Lasso* 回归分析中 λ 的判定图

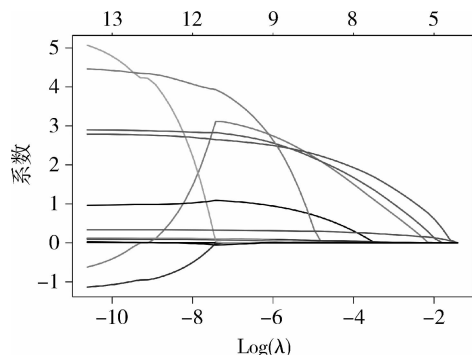
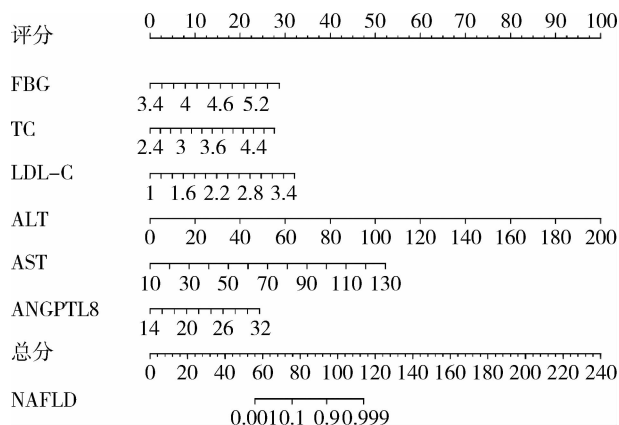
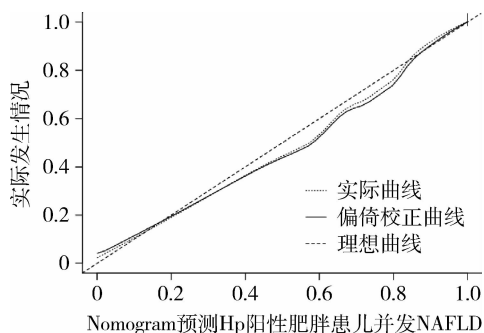


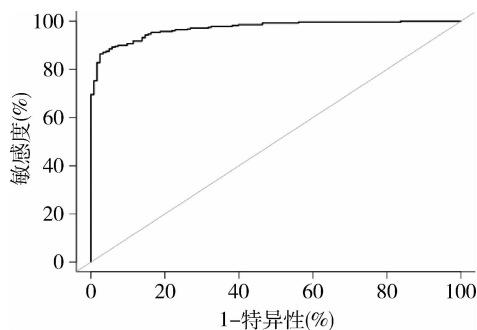
图4 Lasso 回归分析中各指标系数

图5 列线图模型预测 Hp 阳性肥胖患儿
并发 NAFLD 的风险图6 列线图模型预测并发 NAFLD 与实际
发生情况的拟合曲线

$3.115 \times \text{FBG} + 2.748 \times \text{TC} + 2.950 \times \text{LDL} - \text{C} + 0.120 \times \text{ALT} + 0.104 \times \text{AST} + 0.323 \times \text{ANGPTL8}$, 该回归模型诊断 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的 ROC AUC、最佳截断点、敏感度和特异性分别为 0.971 (95% CI: 0.957 ~ 0.985)、0.795、86.18% 和 94.62% (图 7)。

讨 论

近年来,随着儿童肥胖和 Hp 感染的日趋严重,并发 NAFLD 的情况日趋严重,临床缺乏准确度较高

图7 列线图模型诊断 Hp 阳性肥胖患儿并发
NAFLD 的 ROC 曲线

的生物学标志物预示并发 NAFLD。目前,关于 ANGPTL8 与代谢性疾病的研究备受关注,多项研究均表明 ANGPTL8 可调节糖、脂代谢及胰岛素抵抗,高水平的 ANGPTL8 可抑制 HDL - C 介导的胆固醇外排,降低胰岛素敏感度,并通过上述机制诱发糖尿病、冠心病等发病^[9~14]。本研究中肥胖合并 NAFLD 组 ANGPTL8 水平高于单纯肥胖组和对照组,且单纯肥胖组 ANGPTL8 水平高于对照组,上述结果提示 ANGPTL8 与 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 有关,考虑其机制与调节糖、脂代谢有关。

本研究构建了 ANGPTL8 诊断 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的 ROC 曲线,结果显示其 AUC、敏感度和特异性分别为 0.843、68.46% 和 92.68%,该结果表明 ANGPTL8 诊断 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的效能较高,但敏感度低,可辅助评价 Hp 阳性肥胖患儿是否并发 NAFLD。此外,限制性立方样条拟合 Logistic 回归分析结果显示,当 ANGPTL8 < 25.74ng/ml 时, Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的风险低,反之,则 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的风险高。上述结果均表明 ANGPTL8 与 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 有关,推测其可能由 Hp 和肥胖共同作用参与机体糖脂代谢紊乱过程,并在此过程中靶向 ANGPTL8,因此,检测血浆 ANGPTL8 水平可反映是否并发 NAFLD,关于其病理、生理机制仍有待于开展基础研究进一步证实。

既往研究表明,BMI、FBG、TC、TG、LDL - C、AST 和 ALT 是 NAFLD 发病的独立危险因素^[15~19]。为避免混杂因素及各指标共线性等影响分析结果,本研究采用 Lasso 回归分析 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的危险因素,结果显示,BMI、FBG、TC、TG、LDL - C、ALT、AST 和 ANGPTL8 均是 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 的独立危险因素,与上述研究结果相符。鉴

于 ANGPTL8 诊断 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 敏感度低的不足,本研究构建了由 FBG、TC、LDL - C、ALT、AST 和 ANGPTL8 组成的列线图回归模型,删除了对预测结果效能低的指标 BMI 和 TG,结果显示该模型的拟合曲线与理想曲线重合度高,C - index 为 0.971,上述结果表明该列线图模型具有较高的精准度和区分度,可有效预判 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD。

综上所述,本研究尚存在以下不足:①单中心研究,纳入研究样本量有限;②在样本选取上存在一定偏倚,下一步将开展多中心、大样本量研究验证本研究结论。高水平 ANGPTL8 的 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD 风险高。基于 ANGPTL8 构建的列线图回归模型有较高的区分度和精准度,可有效预判 Hp 阳性肥胖患儿并发 NAFLD。

参考文献

- Canbay A, Kachru N, Haas JS, *et al.* Patterns and predictors of mortality and disease progression among patients with non - alcoholic fatty liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2020, 52(7): 1185 - 1194
- 李婕, 任万华. 儿童非酒精性脂肪性肝病的诊治对策[J]. *中华肝脏病杂志*, 2020, 28(3): 208 - 212
- Zhang J, Chen Y, Chen W, *et al.* Persistent infection of *Helicobacter pylori* affects weight loss in obese population compared with persistent negative; a case - control study based on healthy Chinese[J]. *Helicobacter*, 2020, 25(4): e12697
- Maharshi V, Gupta P, Kumar VL, *et al.* Effect of *Helicobacter pylori* - eradication therapy on hepatic steatosis in patients with non - alcoholic fatty liver disease: a randomized - controlled pilot study[J]. *Gastroenterol Rep: Oxf*, 2020, 8(2): 104 - 110
- Alenad A, Alenezi MM, Alokail MS, *et al.* Association of ANGPTL8 (Betatrophin) gene variants with components of metabolic syndrome in arab adults[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6764
- Huang JW, Chen CJ, Yen CH, *et al.* Loss of Glycine N - methyltransferase associates with angiotensin - like protein 8 expression in high fat - diet - fed mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4223
- 中国肥胖问题工作组. 中国学龄儿童青少年超重、肥胖筛查体重指数值分类标准[J]. *中华流行病学杂志*, 2004, 25(2): 97 - 102
- 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 中华医学会儿科学分会消化组, 中华医学会儿科学分会青春期医学专业委员会, 等. 儿童非酒精性脂肪肝病诊断与治疗专家共识[J]. *中国实用儿科杂志*, 2018, 33(7): 487 - 492
- Guo C, Zhao Z, Deng X, *et al.* Regulation of angiotensin - like protein 8 expression under different nutritional and metabolic status[J]. *Endocr J*, 2019, 66(12): 1039 - 1046
- Zhang Z, Wu H, Dai L, *et al.* ANGPTL8 enhances insulin sensitivity by directly activating insulin - mediated AKT phosphorylation[J]. *Gene*, 2020, 749: 144707
- Abu - Farha M, Ghosh A, Al - Khairi I, *et al.* The multi - faces of Angptl8 in health and disease: novel functions beyond lipoprotein lipase modulation[J]. *Prog Lipid Res*, 2020, 80: 101067
- Zheng T, Ge B, Liu H, *et al.* Triglyceride - mediated influence of serum angiotensin - like protein 8 on subclinical atherosclerosis in type 2 diabetic patients: results from the GDMD study in China[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 84
- Hu H, Yuan G, Wang X, *et al.* Effects of a diet with or without physical activity on angiotensin - like protein 8 concentrations in overweight/obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized controlled trial[J]. *Endocr J*, 2019, 66(1): 89 - 105
- Luo M, Zhang Z, Peng Y, *et al.* The negative effect of ANGPTL8 on HDL - mediated cholesterol efflux capacity[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1): 142
- Ahn Y, Yun SC, Lee SS, *et al.* Development and validation of a simple index based on non - enhanced CT and clinical factors for prediction of non - alcoholic fatty liver disease[J]. *Korean J Radiol*, 2020, 21(4): 413 - 421
- Mohamed RZ, Jalaludin MY, Anuar Zaini A. Predictors of non - alcoholic fatty liver disease (NAFLD) among children with obesity[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 33(2): 247 - 253
- Prokopowicz Z, Malecka - Tendera E, Matusik P. Predictive value of adiposity level, metabolic syndrome, and insulin resistance for the risk of nonalcoholic fatty liver disease diagnosis in obese children[J]. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2018, 2018: 9465784
- Qian LL, Wu L, Zhang L, *et al.* Serum biomarkers combined with ultrasonography for early diagnosis of non - alcoholic fatty liver disease confirmed by magnetic resonance spectroscopy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(4): 554 - 560
- Seth A, Orkin S, Yodoshi T, *et al.* Severe obesity is associated with liver disease severity in pediatric non - alcoholic fatty liver disease[J]. *Pediatr Obes*, 2020, 15(2): e12581

(收稿日期: 2020 - 09 - 23)

(修回日期: 2021 - 01 - 03)

(上接第 41 页)

- Salvatore P, Karlsen KK, Hansen AG, *et al.* Polycation induced potential dependent structural transitions of oligonucleotide monolayers on Au (111) - surfaces[J]. *J Am Chem Soc*, 2012, 134(46): 19092 - 19098
- Gouda HM, Kamel NM, Meshaal SS. Association of DNA methyltransferase 3B promotor polymorphism with childhood chronic immune thrombocytopenia[J]. *Lab Med*, 2016, 47(4): 312 - 317
- Abdelghafar MT, El - Kholi RA, Elbedewy TA, *et al.* Impact of CD40 gene polymorphisms on the risk of immune thrombocytopenic purpura[J]. *Gene*, 2020, 736: 144419
- Xue CB, Xu ZH, Zhu J, *et al.* Exome sequencing identifies TENM4 as a novel candidate gene for schizophrenia in the SCZD2 locus at 11q14 - 21[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 725
- Park YM, Kwok CK, Kim K, *et al.* Interaction between single nucleotide polymorphism and urinary sodium, potassium, and sodium - potassium ratio on the risk of hypertension in Korean adults[J]. *Nutrients*, 2017, 9(3): 235
- Hor H, Francescato L, Bartsaghi L, *et al.* Missense mutations in TENM4, a regulator of axon guidance and central myelination, cause essential tremor[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(20): 5677 - 5686
- Ament SA, Szelinger S, Glusman G, *et al.* Rare variants in neuronal excitability genes influence risk for bipolar disorder[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(11): 3576 - 3581

(收稿日期: 2020 - 10 - 19)

(修回日期: 2021 - 01 - 07)