

预后营养指数在正常体重 T2DM 患者视网膜病变中的临床意义

杨丽娟 胡 珣 潘 伟 林秀丽

摘 要 **目的** 探讨预后营养指数(PNI)在 2 型糖尿病(T2DM)合并视网膜病变(DR)中的临床意义。**方法** 本研究纳入了 2017 年 3 月~2020 年 3 月在温州医科大学附属第一医院住院的 445 例正常体重 T2DM 患者,根据有无 DR 分为无 DR 组(218 例)和 DR 组(227 例),分析两组之间 PNI、体重指数、腰围及糖脂代谢指标等临床资料。将 PNI 按四分位数进行分层,采用 Logistic 回归分析 PNI 对 DR 的发生率的影响。多因素分析方法分析 DR 与年龄、性别、PNI、糖尿病病程、血红蛋白及代谢指标的相关性。**结果** 与非 DR 组比较,DR 组年龄大,糖尿病病程长,餐后 2h 血糖、收缩压、血肌酐、尿酸较高,而血红蛋白、总淋巴细胞计数、PNI、血红蛋白、红细胞显著较低。随着 PNI 水平的下降,DR 的发生率显著上升(Q4 vs Q1: OR = 3.148, 95% CI: 1.474 ~ 6.722, $P=0.003$)。多元线性回归分析发现 PNI 是 T2DM 患者并发 DR 的独立危险因素。**结论** T2DM 患者 PNI 与 DR 的发生率密切相关,PNI 可作为评估 T2DM 并发 DR 和改善预后的一项重要指标。

关键词 2 型糖尿病 糖尿病视网膜病变 营养预后指数

中图分类号 R589.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.08.026

Clinical Significance of Prognostic Nutritional Index in Patients with Type 2 Diabetes Complicated with Diabetic Retinopathy. Yang Lijuan, Hu Xiang, Pan Wei, et al. Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To evaluate the prognostic nutritional index (PNI) in patients with type 2 diabetes (T2DM) complicated with diabetic retinopathy (DR). **Methods** A total of 445 patients with T2DM from the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University during March 2017 to March 2020 were enrolled in this study. The patients were divided into two groups: uncomplicated DR ($n=218$) and complicated DR ($n=227$). The clinical dates such as PNI, body mass index, duration of diabetes, waist circumference, index of glucose and lipid metabolism were compared between the two groups. The participants were further classified into four subgroups on the basis of PNI quartiles, Logistic regression analyses were carried out to identify the relationship between PNI quartiles and the presence of DR. Multiple linear regression was used to study influence of various factors on DR. **Results** Compared with uncomplicated DR group, the patients in DR group were older, had longer DM duration, 2 hour postprandial glucose, systolic pressure, serum creatinin, uric acid were higher, while blood albumin, lymphocyte count, PNI, hemoglobin, red blood cell were significantly lower. The lower levels of PNI were significantly associated with a higher prevalence of DR (Q4 vs Q1: OR = 3.148, 95% CI: 1.474 ~ 6.722, $P=0.003$). Multivariate analysis revealed that PNI was an independent risk factor for DR in T2DM. **Conclusion** The level of PNI was correlated with the occurrence of DR in T2DM, which can serve as an important clinical reference index for evaluation of DR.

Key words Type 2 diabetes mellitus (T2DM); Diabetic retinopathy (DR); Prognostic nutritional index (PNI)

糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)发生率较高,占糖尿病患者 1/3 以上,是致盲的首发原因^[1,2]。传统观念认为 DR 危险因素包括高血糖、高血压、高血脂和贫血,近年来研究发现营养风险在 DR 的发生、发展中可能起着关键作用^[1,3,4]。探讨营养风险与 DR 的关系和早期发现 DR 患者具有重要的

临床意义。

血清白蛋白是评估营养风险的常见指标,研究发现血清白蛋白是 DR 的独立风险因素,但受感染、代谢的合成与分解等的影响而使其应用受到限制^[5]。既往研究认为导致 DR 的主要原因是代谢和血流动力学的异常,可能与蛋白质非酶糖化、糖化血红蛋白、双酰甘油-蛋白激酶 C (diacylglycerol-protein kinase C, DG-PKC) 系统等的激活及细胞因子有关,现有研究表明免疫功能紊乱导致的炎症反应在糖尿病并发症发生、发展中起着重要作用,其中淋巴细胞扮演

基金项目:浙江省温州市基础性医疗卫生科技项目(2020Y0164)

作者单位:325003 温州医科大学附属第一医院内分泌科(杨丽娟、胡珣、潘伟),感染内科(林秀丽)

通讯作者:杨丽娟,电子信箱:wfyylj2018@126.com

着重要角色^[4,6]。而营养预后指数(prognostic nutritional index, PNI)由血清白蛋白和淋巴细胞总数计算得出的一个简单客观的营养风险指标,因此推测 PNI 与 DR 的发生密切相关。

既往有研究发现糖尿病患者 DR 风险的增加与体重指数(body mass index, BMI)的下降有关^[7]。但也有研究者认为 BMI 的增加,往往伴随高脂血症、高血压,继而产生氧化应激和炎症反应,导致内皮功能的受损,最终导致 DR 的进展^[8]。因此 BMI 与 DR 的关系并不确定,为排除低体重或肥胖在 PNI 与 DR 相关性中的影响,本研究选取正常 BMI 的 2 型糖尿病(T2DM)患者作为研究对象,探讨 PNI 与 T2DM 患者 DR 发生的相关性。

对象与方法

1. 研究对象:收集 2017 年 3 月~2020 年 3 月在温州医科大学附属第一医院住院的体重指数在正常范围且符合 1999 年 WHO 诊断标准的年龄 ≥ 40 岁的 T2DM 患者 445 例,其中男性 259 例,女性 186 例^[9]。根据有无 DR 分为无 DR 组(218 例)和 DR 组(227 例)。排除条件:年龄 < 40 岁,恶性肿瘤,严重的肝脏、肾脏疾病;严重心血管疾病;精神障碍病史;垂体、甲状腺、肾上腺、性腺疾病,严重感染应激;白内障、青光眼等其他眼科疾病。符合以上任意 1 条者不纳入研究。本研究经温州医科大学附属第一医院医学伦理学审查委员会批准,所有参加者均签署书面知情同意书。

2. 临床资料采集:由专人为研究对象进行病史询问,登记人口统计学变量(年龄、性别),并测量和记录人体测量指标,包括身高、体重、腰围、臀围、颈围、收缩压(SBP)和舒张压(DBP),腰围测量为肋弓下缘至髂前上棘连线中点水平,以厘米(cm)为单位记录,精确到 0.1cm。计算 $BMI = \text{体重(kg)} / [\text{身高(m)}]^2$ 。受试者休息 10min 以上,采用常规袖带式水银血压计测量血压 3 次,每次间隔 3min,取平均值。

3. 生化检查:采用 VARIANTTMI 和 D-10TM 系统(美国 Bio-Rad 公司)以高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(glycated hemoglobin A1c, HbA1c)。应用日本希森美康公司 Sysmex-2100 血细胞分析仪检测红细胞计数(red blood cell, RBC)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、总淋巴细胞计数(total lymphocyte count, TCL)、白细胞计数(white blood cell, WBC)和血小板计数(platelet, PLT)。采用自动分析仪(ARCHITECT ci16200, 美国)上测定空腹血糖(fasting plasma glu-

cose, FPG)、餐后 2h 血糖(2 hour postprandial glucose, 2hPG)、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)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血肌酐和血尿酸。

4. 眼底摄片检测方法:采用上海卡尔蔡司管理有限公司的免散瞳眼底照相机(VISUCAM 200, 序列号:1098263),由通过专业培训的内分泌科护士在暗室进行眼底摄片。患者进入暗室,休息 5min 左右,以达到视觉适应,然后由护士用免散瞳眼底照相机进行拍摄以 45°、以黄斑为中心的视网膜彩色图像,每只眼睛拍摄 1 张照片,摄片后的彩色图像传输到计算机并打印。由经验丰富的内分泌科/眼科医生阅片筛查 DR,当眼底摄片不清晰时,由专业的眼科医生进行散瞳眼底镜检查或行眼底照影检查。

5. 统计学方法:采用 SPSS 16.0 统计学软件对数据进行统计分析。所有变量均进行正态性检验,正态分布资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;非正态分布资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,正态分布变量两组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布变量两组间比较采用 Wilcoxon rank-sum 检验;计数资料以例(百分数)[$n(\%)$]表示,两组间比较采用 χ^2 检验;采用多元 Logistic 回归分析方法,计算 PNI 与 DR 的关联强度(OR)及其 95% CI。采用多元线性回归分析 DR 与年龄、性别、PNI、BMI、WC、糖尿病病程、血红蛋白、白细胞计数、血小板计数及糖脂代谢指标的相关性,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 研究对象临床特征:与非 DR 组比较,DR 组的年龄相对较大,糖尿病病程相对较长,餐后 2h 血糖、收缩压、血肌酐、尿酸较高,总淋巴细胞计数、血红蛋白、PNI、血红蛋白、红细胞计数较低(P 均 < 0.05)。其他临床指标比较差异均无统计学意义(表 1)。

2. 不同 PNI 水平与 DR 发生率的关系:将 PNI 按四分位数进行分层(PNI 水平:Q1: ≤ 44.20 , Q2:44.25~47.75, Q3:47.80~51.55, Q4: ≥ 51.60),随着 PNI 水平的下降,DR 的发生率逐渐上升,分别为 36.5%、39.8%、57.0% 和 66.1%。不同 PNI 水平之间 DR 的发生率比较差异有统计学意义($P = 0.000$, 图 1)。

表 1 非 DR 组和 DR 组的一般临床资料比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

项目	非 DR 组 ($n=218$)	DR 组 ($n=227$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	57.0(54.0, 62.0)	59.0(55.0, 64.0)	-2.130	0.034
性别			0.307	0.580
女性	94(43.1)	92(40.5)	-	-
男性	124(56.9)	135(59.5)	-	-
糖尿病病程(月)	79.0(24.0, 136.0)	138.0(86.0, 213.0)	-6.682	0.000
白蛋白(g/L)	39.30 $\pm$ 3.80	37.14 $\pm$ 4.68	5.349	0.000
淋巴细胞计数($\times 10^9$)	1.98 $\pm$ 0.65	1.85 $\pm$ 0.60	2.232	0.026
PNI	49.21 $\pm$ 5.38	46.33 $\pm$ 5.90	5.371	0.000
体重指数(kg/m ²)	22.11 $\pm$ 1.37	21.99 $\pm$ 1.43	0.901	0.368
舒张压(mmHg)	72.13 $\pm$ 10.87	71.67 $\pm$ 10.54	0.457	0.648
收缩压(mmHg)	123.71 $\pm$ 17.21	128.03 $\pm$ 19.61	-2.466	0.014
腰围(cm)	83.31 $\pm$ 6.41	83.84 $\pm$ 6.05	-0.904	0.367
HbA1c(%)	9.60(7.60, 11.40)	9.50(8.30, 11.40)	-0.607	0.544
空腹血糖(mmol/L)	7.58 $\pm$ 2.96	7.66 $\pm$ 2.88	-0.289	0.772
餐后 2h 血糖(mmol/L)	20.12 $\pm$ 5.00	21.19 $\pm$ 4.35	-2.064	0.040
血红蛋白(g/L)	137.85 $\pm$ 14.17	130.60 $\pm$ 16.29	4.963	0.000
红细胞计数($\times 10^9$)	4.55 $\pm$ 0.47	4.30 $\pm$ 0.50	5.452	0.000
白细胞计数($\times 10^9$)	6.48 $\pm$ 1.74	6.67 $\pm$ 1.95	-1.063	0.289
血小板计数($\times 10^9$)	224.53 $\pm$ 63.06	226.07 $\pm$ 60.85	-0.260	0.795
血肌酐(μ mol/L)	58.0(51.0, 69.0)	62.0(49.5, 76.0)	-2.765	0.006
尿酸(μ mol/L)	278.0(235.3, 349.8)	306.0(257.0, 363.0)	-2.392	0.017
TC(mmol/L)	4.78 $\pm$ 1.15	4.79 $\pm$ 1.31	-0.094	0.925
TG(mmol/L)	1.32(0.92, 1.85)	1.35(0.90, 1.92)	-0.203	0.839
LDL-C(mmol/L)	2.57(1.96, 3.23)	2.50(1.95, 3.31)	0.196	0.845
HDL-C(mmol/L)	1.03(0.88, 1.23)	1.06(0.90, 1.23)	-0.062	0.951

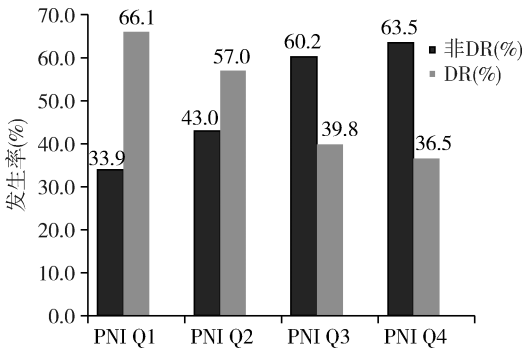


图 1 不同 PNI 水平 DR 的发生率

3. 不同 PNI 水平与 DR 发生风险的 *Logistic* 回归分析:采用 *Logistic* 回归分析 PNI 对 DR 的发生风险。矫正年龄和性别后,Q1 发生 DR 的风险是 Q4 的 3 倍以上,PNI 每下降 1 个单位,DR 的发生率增加 9.2%。而矫正了年龄、性别、BMI、WC、HbA1c、血红蛋白、红细胞计数、白细胞计数、血小板计数、收缩压、舒张压、甘油三酯、LDL-C、HDL-C 和糖尿病病程后,Q1 仍然是 Q4 的 3 倍以上。PNI 每下降 1 个单位,DR 的发生率增加 7.5%(表 2)。

表 2 PNI 水平与 DR 发生风险的 *Logistic* 回归分析结果

PNI 水平	n	DR(%)	模型 1		模型 2	
			OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
Q4	96	21.57	1	-	1	-
Q3	108	24.27	1.115(0.631~1.971)	-	1.141(0.587~2.219)	-
Q2	114	25.62	2.183(1.243~3.833)	0.007	2.492(1.258~4.939)	0.009
Q1	127	28.54	3.222(1.838~5.647)	0.000	3.148(1.474~6.722)	0.003
每下降 1 个单位			1.092(1.053~1.132)	0.000	1.075(1.023~1.130)	0.004

模型 1. 矫正年龄和性别;模型 2. 矫正年龄、性别、BMI、收缩压、舒张压、腰围、HbA1c、血红蛋白、白细胞计数、血小板计数、血肌酐、尿酸、TG、LDL-c、HDL-c 和糖尿病病程

4. 影响 DR 的多因素分析:多元线性回归分析,以 DR 为因变量,PNI、年龄、性别、BMI、WC、HbA1c、血红蛋白、红细胞计数、白细胞计数、血小板计数、收缩压、舒张压、甘油三酯、LDL-C、HDL-C 和糖尿病

病程作为自变量,除了糖尿病病程和血红蛋白,PNI与DR的发生呈独立相关($P < 0.05$,表3)。

表3 T2DM患者DR多元线性回归分析

独立因子	β	t	P
糖尿病病程(年)	0.309	6.072	0.000
PNI	-0.155	-2.803	0.005
血红蛋白(g/L)	-0.165	-2.660	0.008

讨 论

营养风险不仅存在于营养不良的患者,也存在于一些慢性或者重症患者中,如血液透析、手术、重症及肿瘤患者,在糖尿病患者中更是普遍存在,且营养风险的发生率明显高于营养不良^[10-12]。西班牙开展的一项多中心研究发现,1090例糖尿病患者中21.0%合并营养不良,39.1%合并营养风险^[13]。营养风险的增加与DR的发生、发展密切相关,但相关的数据较少,且缺乏合适的评估DR风险的营养指标。找到一个简单有效的客观评估工具,对早期预防和治疗DR的发生有着重大的临床意义。本研究中与非DR组比较,DR组血压较高,糖尿病病程较长,血红蛋白、红细胞计数较低,这与既往研究一致,除了传统认为的风险因素之外,两组比较,DR组的PNI明显下降;随着PNI的降低,DR的发生率显著上升。

PNI由Buzby等^[14]提出,随后Onoderas等^[15]将原公式修改为由血清白蛋白和外周淋巴细胞总数计算所得 $[PNI = 10 \times \text{白蛋白浓度}(\text{g/dl}) + 0.005 \times \text{淋巴细胞计数}(\text{个/立方毫米})]$,并且发现PNI是消化道肿瘤患者术后并发症和预后的独立影响因素。相继有研究发现PNI是很多疾病如肿瘤、急慢性心力衰竭等的预后评估指标,与系统性红斑狼疮患者的活动相关^[16-18]。目前尚无PNI与DR发生的相关研究。既往研究报道营养全面评估(subjective global assessment, SGA)与DR的严重程度密切相关^[19]。但是SGA不能及时反映患者营养状况的变化,缺乏筛查结果与临床结局的证据支持,而且是一个主观评估工具,作为常规营养筛查工具并不实用。本研究针对正常BMI的T2DM患者,探讨PNI与DR的相关研究,矫正多因素Logistic回归分析后,Q1和Q2组发生DR的OR值分别为3.148和2.492。多元线性回归分析,发现除了糖尿病病程和贫血之外,PNI是DR发生的独立风险因子。

PNI的下降导致DR风险增加的机制尚不明确。糖尿病患者长期饮食结构不合理,膳食中蛋白摄入不

足,血糖控制不佳引起机体蛋白消耗过多以及合并肾病时尿蛋白的漏出等原因,均可造成血清白蛋白水平不同程度的下降。血清白蛋白不仅存在多种生理功能,包括无机离子、脂肪酸、胆红素、激素和药物的转运,而且还含有丰富的硫醇基团,可以清除血液中大部分氧化因子。有文献报道DR的发生可能与血清白蛋白的抗氧化应激、抗炎及抗凝作用密切相关^[5]。国外有研究者认为血清白蛋白在DR中介导的作用可能是随着血清白蛋白水平的下降,胶体渗透压下降,导致视盘及周围血管渗透性增加,视盘水肿,视网膜中央动脉和静脉压迫^[20]。而淋巴细胞可能在糖尿病慢性并发症的进展中起着重要作用,辅助性T细胞亚型Th1/Th2/Th17/Treg的失衡导致白介素-2(interleukin-2, IL-2)、IL-10、肿瘤坏死因子- α 炎性指标的显著升高,最终导致糖尿病并发症的发生、发展^[6]。因此由白蛋白和总淋巴细胞计数所得的PNI可能是一个建立在营养和免疫基础之上的,简单有效的,客观评估DR发生的营养指标。

综上所述,T2DM患者PNI水平与DR的发生密切相关,可作为评估T2DM发生DR的一项重要临床指标。因此在T2DM患者中,尽早进行PNI的评估和干预,在DR的防治中至关重要。

参考文献

- 1 Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, *et al.* Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy [J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 556-564
- 2 Prokofyeva E, Zrenner E. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe: a literature review [J]. *Ophthalmic Res*, 2012, 47(4): 171-188
- 3 Chung JO, Park SY, Chung DJ, *et al.* Relationship between anemia, serum bilirubin concentrations, and diabetic retinopathy in individuals with type 2 diabetes [J]. *Medicine: Baltimore*, 2019, 98(43): e17693
- 4 Sharma Y, Saxena S, Mishra A, *et al.* Nutrition for diabetic retinopathy: plummeting the inevitable threat of diabetic vision loss [J]. *Eur J Nutr*, 2017, 5(6): 2013-2027
- 5 Zhu Y, Cai X, Liu Y, *et al.* Serum albumin, but not bilirubin, is associated with diabetic chronic vascular complications in a chinese type 2 diabetic population [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12086
- 6 Zeng C, Shi X, Zhang B, *et al.* The imbalance of Th17/Th1/Tregs in patients with type 2 diabetes: relationship with metabolic factors and complications [J]. *J Mol Med: Berl*, 2012, 90(2): 175-186
- 7 Sasongko MB, Widyaputri F, Sulistyoningrum DC, *et al.* Estimated resting metabolic rate and body composition measures are strongly associated with diabetic retinopathy in indonesian adults with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(11): 2377-2384
- 8 Maria AP, Sara G, Carmela N, *et al.* Endothelial dysfunction in dia-

betes: from mechanisms to therapeutic targets[J]. *Curr Med Chem*, 2009, 16(1): 94–112

9 中华医学会内分泌学分会肥胖学组. 中国成人肥胖症防治专家共识[J]. *中国内分泌代谢杂志*, 2011, 27(9): 711–717

10 Hubbard TJ, Lawson–McLean A, Fearon KC. Nutritional predictors of postoperative outcome in pancreatic cancer[J]. *Br J Surg*, 2011, 987(7): 268–274

11 Piggott KD, Liu A, Monczka J, *et al*. Inadequate preoperative nutrition might be associated with acute kidney injury and greater illness severity postoperatively[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 155(5): 2104–2109

12 Sun G, Li Y, Peng Y, *et al*. Impact of the preoperative prognostic nutritional index on postoperative and survival outcomes in colorectal cancer patients who underwent primary tumor resection: a systematic review and Meta–analysis[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34(4): 681–689

13 Sanz Paris A, Garcia JM, Gomez–Candela C, *et al*. Malnutrition prevalence in hospitalized elderly diabetic patients[J]. *Nutr Hosp*, 2013, 28(3): 592–599

14 Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, *et al*. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery[J]. *Am J Surg*, 1980, 139(1): 160–167

15 Onodera T, Goseki N, Kosaki G. Prognostic nutritional index in gas-

trointestinal surgery of malnourished cancer patients[J]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 1984, 85(9): 1001–1005

16 Keskin M, Hayiroglu MI, Keskin T, *et al*. A novel and useful predictive indicator of prognosis in ST–segment elevation myocardial infarction, the prognostic nutritional index[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2017, 27(5): 438–446

17 Lee SI, Ko KP, Choi CH, *et al*. Does the prognostic nutritional index have a predictive role in the outcomes of adult cardiac surgery? [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 160(1): 145–153

18 Correa–Rodriguez M, Pocovi–Gerardino G, Callejas–Rubio JL, *et al*. The prognostic nutritional index and nutritional risk index are associated with disease activity in patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Nutrients*, 2019, 11(3): 638

19 Sharma Y, Saxena S, Saxena A, *et al*. Interrelationship of elevated serum advanced glycation end–product levels and malnutrition (Subjective Global Assessment) scores with the severity of retinopathy in type II diabetes[J]. *Clin Nutr Espen*, 2015, 10(1): e42–e48

20 Fujioka S, Karashima K, Nishikawa N, *et al*. Optic disk manifestation in diabetic eyes with low serum albumin: late fluorescein staining and high blood flow velocities in the optic disk[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2004, 48(1): 59–64

(收稿日期: 2021–01–06)

(修回日期: 2021–03–10)

(上接第 102 页)

3 Javed F, Al–Hezaimi K, Warnakulasuriya S. Areca–nut chewing habit is a significant risk factor for metabolic syndrome: a systematic review[J]. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16(5): 445–448

4 宋莎莎, 赖诗敏, 杨淑娟, 等. 受艾滋病影响的凉山州青少年抑郁症状影响因素及其交互作用分析[J]. *预防医学情报杂志*, 2021, 37(1): 96–103

5 周璐, 黄燕, 洪小苹, 等. 血管内皮细胞功能相关基因多态性与子痫前期的遗传易感性研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(2): 139–141

6 谷杭芝, 张徐, 王光演, 等. 血管内皮生长因子基因多态性与子宫内膜异位症的相关性[J]. *温州医科大学学报*, 2020, 50(5): 391–394

7 常亚伟, 李赛, 琚绍坦. 血管内皮生长因子基因 936C/T 位点多态性与急性心肌梗死的关系[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2020, 12(2): 151–155

8 郑旭, 杨倩宇, 王少炎, 等. 儋州市居民咀嚼槟榔行为及口腔健

康状况调查分析[J]. *昆明医科大学学报*, 2015, 36(9): 102–105

9 Gala–Błądzińska A, Czech J, Braun M, *et al*. Association of 18bp insertion/deletion polymorphism, at –2549 position of VEGF gene, with diabetic vascular complications in type 2 diabetes mellitus[J]. *Adv Med Sci*, 2019, 64(1): 137–143

10 Gonzalez–Salinas R, Garcia–Gutierrez MC, Garcia–Aguirre G, *et al*. Evaluation of VEGF gene polymorphisms and proliferative diabetic retinopathy in Mexican population[J]. *Int J Ophthalmol*, 2017, 10(1): 135–139

11 孙莹, 于大海, 王涛, 等. 槟榔碱对口腔癌患者及小鼠肝脏功能影响的初步研究[J]. *口腔医学研究*, 2017, 33(6): 589–592

12 黄祥涛, 肖润梅, 王明凤, 等. 槟榔碱对大鼠肝脏 CYP2E1 的体内诱导作用[J]. *药学学报*, 2016, 51(1): 153–156

(收稿日期: 2021–01–04)

(修回日期: 2021–03–22)