

2 型糖尿病患者单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与血糖控制的相关性研究

陈张哲 韩 啸 葛 丹 王钰哲 司慧峰 凌宏威

摘 要 **目的** 探讨 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者的单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值 (monocyte to high density lipoprotein cholesterol, MHR) 与糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 的相关性。**方法** 选取 2020 年 9 月 ~ 2021 年 9 月于徐州医科大学附属医院内分泌科住院治疗的 T2DM 患者 319 例, 根据 HbA1c 水平分为两组, 即血糖控制良好组 (HbA1c < 7%, $n = 101$) 和血糖控制不良组 (HbA1c $\geq 7\%$, $n = 218$)。比较两组患者的一般资料、生化指标, 计算中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil - to - lymphocyte ratio, NLR)、MHR。**结果** 与血糖控制良好组比较, 血糖控制不良组患者的白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数 (neutrophil count, NE)、单核细胞计数 (monocyte count, MO)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、HbA1c、NLR、MHR、舒张压水平升高, 年龄、病程、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein - cholesterol, HDL - C) 水平均降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。*Spearman* 相关性分析结果显示, T2DM 患者 HbA1c 与 MHR 呈正相关 ($r = 0.423$, $P < 0.001$)。多因素 *Logistic* 回归分析结果显示, FPG、MHR 是 T2DM 患者血糖控制不良的影响因素。受试者操作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线分析表明, MHR 预测 T2DM 患者血糖不良的曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.753, 敏感度为 82.6%, 特异性为 56.4%。**结论** MHR 与 T2DM 患者 HbA1c 水平呈正相关, 在识别 T2DM 血糖控制不良方面, MHR 具有较好的效能。

关键词 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇 糖化血红蛋白 2 型糖尿病

中图分类号 R587 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.01.032

Correlation between Monocyte/High - Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Blood Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes.

CHEN Zhangzhe, HAN Xiao, GE Dan, et al. Graduate School, Xuzhou Medical University, Jiangsu 221002, China

Abstract **Objective** To investigate the correlation between monocyte/high - density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 319 T2DM patients hospitalized in the Department of Endocrinology, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from September 2020 to September 2021 were selected and divided into two groups according to HbA1c level: well - controlled group (HbA1c < 7%, $n = 101$) and poorly controlled group (HbA1c $\geq 7\%$, $n = 218$). The general data and biochemical indexes of the two groups were compared, and neutrophil - to - lymphocyte ratio (NLR) and MHR were calculated. **Results** Compared with well - controlled group, the levels of white blood cell count (WBC), neutrophil count (NE), monocyte count (MO), triglyceride (TG), fasting plasma glucose (FPG), HbA1c, NLR, MHR and diastolic blood pressure were significantly increased in patients of poorly controlled group, while the age, course of disease and high density lipoprotein - cholesterol (HDL - C) decreased, the difference were statistically significant ($P < 0.05$). *Spearman* correlation analysis showed that HbA1c was positively correlated with MHR in T2DM patients ($r = 0.423$, $P < 0.001$). Multivariate *Logistic* regression analysis showed that FPG and MHR were the influencing factors of poor blood glucose control in T2DM patients. Receiver operator characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of MHR in predicting poor blood glucose in T2DM patients was 0.753, the sensitivity was 82.6%, and the specificity was 56.4%. **Conclusion** MHR is positively correlated with the level of HbA1c in T2DM patients. MHR has good efficiency in identifying poor blood glucose control in T2DM.

Key words Monocytes to high density lipoprotein cholesterol; Glycosylated hemoglobin; Type 2 diabetes mellitus

随着城市化、老龄化发展和肥胖环境的影响,

我国糖尿病发生率已上升至 11.2% 并仍在持续增长, 其中 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 占糖尿病人群的 90% 以上^[1]。既往研究表明, T2DM 是一种慢性全身低度炎症性疾病, 这种长期的慢性炎症状态会损害胰岛细胞的功能及活性, 同

作者单位: 221002 徐州医科大学研究生院 (陈张哲、葛丹、王钰哲、司慧峰); 221002 徐州医科大学附属医院营养科 (韩啸), 内分泌科 (凌宏威)

通信作者: 凌宏威, 电子信箱: ling_hongwei@126.com

时,炎症细胞因子通过参与氧化应激和影响体内多种胰岛素信号通路,引起或加重外周组织的胰岛素抵抗,从而参与糖尿病的发生、发展^[2]。尽管医学科学的进步使 T2DM 患者做到带病的长期生存不再困难,但是糖尿病目前仍然无法治愈,一旦发生,对糖尿病管理中实现和维持良好的血糖控制应是医师和患者的首要目标,也是延缓糖尿病并发症发生、发展的重要基础。

糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)是红细胞中血红蛋白的珠蛋白 β 链 N 端缬氨酸残基与葡萄糖发生非酶糖化所形成的 Amadori 产物,能够有效地反映糖尿病患者过去 3 个月左右的血糖控制情况,目前仍是评价糖尿病患者血糖控制情况的“金标准”^[3]。已有相关文献指出,炎症标志物如 C 反应蛋白、铁蛋白、转化生长因子 $\beta 1$ 与 T2DM 患者 HbA1c 水平存在一定的相关性,然而这些研究似乎没有得出一个良好的效能指标^[4,5]。单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte to high density lipoprotein cholesterol, MHR)是一种新的全身炎症标志物,近年来研究表明, MHR 与糖尿病微血管病变及 T2DM 胰岛素抵抗相关^[6,7]。据了解,目前国内关于 MHR 与 T2DM 患者血糖控制情况研究的报道较少,本研究旨在探讨 MHR 与 T2DM 患者血糖控制的关系,进一步评估 MHR 对 T2DM 血糖控制不良患者的预测价值。

对象与方法

1. 研究对象:选择 2020 年 9 月~2021 年 9 月于徐州医科大学附属医院内分泌科住院治疗的 319 例 T2DM 患者,其中男性 214 例,女性 105 例。纳入标准:所有 T2DM 患者均符合 1999 年世界卫生组织(World Health Organization, WHO)糖尿病专家委员会提出的糖尿病诊断标准^[8]。排除标准:①1 型糖尿病、特殊类型糖尿病及妊娠期糖尿病患者;②糖尿病急性并发症患者,如糖尿病酮症酸中毒、高渗高血糖昏迷等;③严重心脏、肝脏、肾脏损害患者;④急、慢性感染患者;⑤恶性肿瘤患者;⑥血液系统疾病患者;⑦免疫系统疾病患者;⑧未使用胰岛素及磺脲类药物降糖治疗的患者;⑨近 3 个月内服用影响血脂和肝脏代谢的药物及食物者;⑩临床资料不全者。本研究已通过徐州医科大学附属医院医学伦理学委员会审查(伦理审批号:XYFY2022-KL273-01),所有研究对象均签署知情同意书。

2. 研究方案:根据 HbA1c 水平将患者分为两组:

血糖控制良好组(HbA1c < 7%, $n = 101$)和血糖控制不良组(HbA1c $\geq 7\%$, $n = 218$)。收集两组患者的性别、年龄、身高、体重、病程,测量收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。所有研究对象均在禁食 8~10h 后于清晨空腹状态下抽取肘静脉血检测相关指标,包括白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophil count, NE)、淋巴细胞计数(lymphocyte count, LY)、单核细胞计数(monocyte count, MO)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、尿酸(serum uric acid, SUA)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、HbA1c。计算体重指数(body mass index, BMI)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)及单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)。

3. 统计学方法:应用 SPSS 24.0 和 MedCalc 20.0 统计学软件对数据进行统计分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验来验证计量资料的正态性,符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数(n)或百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;变量间的相关性使用 Spearman 相关性分析,多因素 Logistic 回归分析评价 T2DM 患者血糖控制水平的危险因素,利用受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线评估 MHR 对血糖控制不良的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料及生化指标比较:血糖控制良好组和血糖控制不良组患者的 WBC、NE、MO、FPG、TG、HDL-C、HbA1c、NLR、MHR、年龄、病程、舒张压水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者的性别、吸烟史、收缩压、BMI、LY、SUA、TC、LDL-C 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

2. HbA1c 水平与其他指标的相关性分析:Spearman 相关性分析结果显示, T2DM 患者 HbA1c 水平与 DBP、WBC、NE、MO、FPG、TG、NLR 及 MHR 呈正相关($P < 0.05$),与年龄、病程、HDL-C 呈负相关($P > 0.05$),详见表 2。

表 1 两组一般资料及生化指标比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$, $M(Q1, Q3)$]

项目	血糖控制良好组 ($n = 101$)	血糖控制不良组 ($n = 218$)	P
男性	61 (60.4)	153 (70.2)	
女性	40 (39.6)	65 (29.8)	
年龄 (岁)	55.01 $\pm$ 11.67	51.60 $\pm$ 13.18	0.027
病程 (年)	6.0 (1.0, 10.0)	3.0 (0, 10.0)	0.018
吸烟史	27 (26.7)	76 (34.9)	0.149
收缩压 (mmHg)	125 (120, 133)	129 (120, 140)	0.205
舒张压 (mmHg)	80 (78, 89)	80 (80, 92)	0.003
BMI (kg/m ²)	25.16 $\pm$ 3.61	25.73 $\pm$ 3.09	0.146
WBC ($\times 10^9$ /L)	5.65 $\pm$ 1.38	6.25 $\pm$ 1.32	<0.001
NE ($\times 10^9$ /L)	3.37 (2.51, 3.96)	3.68 (3.07, 4.47)	<0.001
LY ($\times 10^9$ /L)	1.80 (1.40, 2.15)	1.80 (1.50, 2.20)	0.762
MO ($\times 10^9$ /L)	0.33 (0.26, 0.41)	0.39 (0.33, 0.46)	<0.001
SUA (μ mol/L)	292.00 (243.00, 358.50)	284.00 (240.75, 344.75)	0.644
FPG (mmol/L)	6.52 (5.76, 7.41)	9.51 (8.11, 12.41)	<0.001
TC (mmol/L)	4.54 (4.01, 5.35)	4.70 (4.06, 5.54)	0.313
TG (mmol/L)	1.38 (0.93, 1.90)	1.78 (1.23, 2.75)	<0.001
HDL - C (mmol/L)	1.07 (0.97, 1.38)	0.91 (0.79, 1.05)	<0.001
LDL - C (mmol/L)	2.83 $\pm$ 0.93	2.89 $\pm$ 0.98	0.627
HbA1c (%)	6.5 (6.1, 6.7)	9.5 (8.1, 10.6)	<0.001
NLR	1.94 (1.38, 2.45)	2.05 (1.61, 2.59)	0.013
MHR	30.23 (19.97, 39.72)	42.91 (33.82, 53.89)	<0.001

表 2 T2DM 患者 HbA1c 与各指标的 *Spearman* 相关分析

HbA1c	年龄	病程	吸烟	SBP	DBP	BMI	WBC	NE	LY
r	-0.178	-0.193	0.101	0.011	0.131	0.082	0.238	0.237	0.085
P	0.001	0.001	0.071	0.850	0.019	0.143	<0.001	<0.001	0.129
HbA1c	MO	SUA	FPG	TC	TG	HDL - C	LDL - C	NLR	MHR
r	0.297	-0.101	0.691	0.083	0.156	-0.347	0.071	0.124	0.411
P	<0.001	0.073	<0.001	0.141	0.005	<0.001	0.204	0.027	<0.001

3. 多因素 *Logistic* 回归分析 T2DM 患者 HbA1c 的危险因素:以 HbA1c 水平为因变量,经筛选,将年龄、病程、DBP、WBC、TG、FPG、NLR、MHR 为自变量纳入多

因素 *Logistic* 回归分析,结果显示, FPG、MHR 是 T2DM 患者血糖控制不良的危险因素,详见表 3。

表 3 多因素 *Logistic* 回归分析 T2DM 患者 HbA1c 的危险因素

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
FPG	0.847	0.127	47.679	<0.001	2.397 (1.870 ~ 3.072)
MHR	0.060	0.013	19.600	<0.001	1.061 (1.034 ~ 1.090)

4. MHR 对血糖控制不良的诊断价值分析:采用 ROC 曲线评估 MHR 对 T2DM 患者血糖控制水平的预测价值,结果显示, MHR 有较高的诊断效率,其曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.753,最佳截断值为 32.0,敏感度为 82.6%,特异性为 56.4%,阳性预测值为 80.4%,阴性预测值为 60.0%,详见图 1。

讨 论

单核细胞是由骨髓产生并不断释放到循环中的

一个异质的细胞群体。它们的可塑性致使其向树突状细胞和巨噬细胞亚群分化,并在免疫反应中发挥多种作用,包括细胞因子的产生、抗原递呈、病原体清除、亲/抗肿瘤反应和伤口愈合^[9]。促炎性单核 - 吞噬细胞的参与是体内非特异性免疫的重要环节,是机体慢性炎症的主要受累区域。研究表明,糖尿病患者血浆粒细胞集落因子 (granulocyte colony - stimulating factor, G - CSF) 水平升高,高血糖能诱导 S100A8/S100A9 的中性粒细胞产生增多,并通过核因子 - κ B

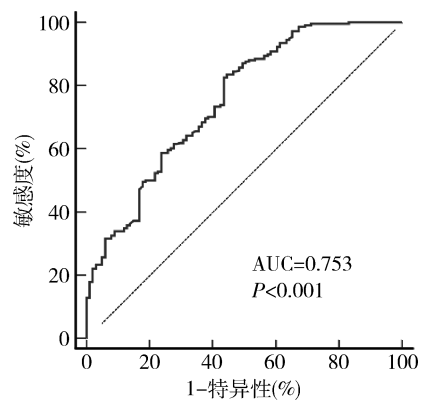


图 1 MHR 的 ROC 曲线分析

(nuclear factor kappa B, NF- κ B) 通路识别晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycation end product, RAGE) 从而介导骨髓增殖, 导致循环中单核细胞 (主要是 Ly6- χ 致炎亚群) 激活释放及持续募集^[10,11]。此外, 高血糖促进单核细胞趋化因子-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 合成分泌, 激活蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和 NF- κ B 等通路, 诱导单核细胞激活聚集并合成释放 IL-1、IL-6 等细胞因子加重慢性低炎症状态^[12]。同时, 良好的血糖控制已被证实有助于减轻机体的炎症状态, 石秀林等^[13]研究发现, T2DM 患者外周血单核细胞中磷酸化 NF- κ B p65 (Ser536) 水平在血糖控制达标后显著降低。刘颖丽等^[14]研究显示, 血糖控制能有效降低患者胰岛素抵抗程度和外周血 MCP-1 水平。

糖尿病患者普遍存在的内皮功能障碍促进了单核细胞与内皮细胞的黏附并向巨噬细胞的分化。HDL-C 已被证明通过减少单核细胞的 F-肌动蛋白含量从而抑制单核细胞与内皮细胞的黏附, 控制单核细胞的激活和增殖^[15]。有研究指出, 随着代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 患者全血 HbA1c 水平的升高, pre β 1-HDL 逐渐升高, 而 HDL2a 逐渐降低^[16]。而另一项大样本量横断面研究发现, HDL-C 与糖尿病患者 HbA1c 呈显著负相关^[17]。这意味着 T2DM 患者 HDL-C 的降低可能与糖尿病患者血糖控制较差有关。因此, MHR 作为两指标的结合, 同时综合了机体炎症和营养状况, 探讨 MHR 与血糖控制水平的关系似乎是合理的。

本研究分析了 MHR 与 T2DM 患者血糖控制水平之间的关系。本研究以 HbA1c 作为衡量血糖控制水平的指标, 结果显示, 与血糖控制良好组比较, 血糖控制不良组患者的 MHR 显著升高 (42.91 vs 30.23),

同时, 本研究纳入的另一项简易炎症指标 NLR 在 T2DM 血糖控制不良组也升高 (2.05 vs 1.94), 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。国内外已有相关文献报道, NLR 与 T2DM 患者 HbA1c 呈正相关, 且与糖尿病的发生率、严重程度及血糖控制相关^[18,19]。本研究结果也得出较为一致的结论, 提示炎症生物学标志物 NLR、MHR 用于初步区分 T2DM 血糖控制水平有一定的临床价值。本研究在进一步纳入多因素 Logistic 回归分析后, 得出 MHR 是 T2DM 血糖控制水平不良的危险因素, 而 NLR 在多因素 Logistic 回归分析中差异无统计学意义。同时根据 ROC 曲线 AUC 结果评价, 当 MHR 取值 32.0 时, 对 T2DM 患者血糖控制不良的预测效率最高, 敏感度为 82.6%, 特异性为 56.4%。

此外, 本研究发现, 血糖控制不良的 T2DM 患者年龄有更小的趋势, 这与既往的研究结果一致。Huo 等^[20]研究证实, 早发 T2DM 患者平均 HbA1c 水平高于晚发糖尿病患者, 且非致命性心血管疾病风险明显高于晚发 T2DM 患者; Chan 等^[21]研究发现, 年龄小的糖尿病患者胰岛功能恶化更快, 血糖控制更差。这可能与年轻患者生活方式、饮食习惯及对疾病重视程度等因素相关。糖尿病发生、发展的年轻化事件可能在未来会逐步吸引更多的研究者。因此, MHR 作为简易的血液分析计算指标, 检测方便且经济, 同时能反映 T2DM 患者胰岛素抵抗的严重程度及对 MS 有一定的诊断价值, 为 T2DM 患者血糖控制情况的评估提供了新的方向^[7,22]。

综上所述, 笔者认为 MHR 有可能作为一项预测 T2DM 患者血糖控制水平的新指标, 且 MHR 越大, 提示血糖控制情况越差。本研究的局限性在于未对研究对象进行统一的降糖治疗方案, 仅将降糖效能快的胰岛素及磺脲类药物排除在外, 且为样本量小的回顾性研究, 今后需纳入初诊的 T2DM 患者以及开展前瞻性的研究以验证本研究结论的准确性。

参考文献

- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409
- Akash MS, Rehman K, Chen S. Role of inflammatory mechanisms in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus[J]. J Cell Biochem, 2013, 114(3): 525-531
- 中华医学会糖尿病学分会. 遵循国家指南规范诊疗实践: 关于美国内科医师协会更新糖化血红蛋白控制目标的思考[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(4): 248-250
- Elimam H, Abdulla AM, Taha IM. Inflammatory markers and control of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(1): 800-804

- 5 赵力欣, 唐福美, 刘亚杰, 等. 2 型糖尿病患者血糖控制前后炎症因子水平变化[J]. 中国综合临床, 2015, 31(6): 503–506
- 6 Tang X, Tan Y, Yang Y, *et al.* Association of the monocyte – to – high – density lipoprotein cholesterol ratio with diabetic retinopathy [J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 707008
- 7 韩啸, 应长江, 周晓燕, 等. 2 型糖尿病患者单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值与胰岛素抵抗关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(9): 659–664
- 8 Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539–553
- 9 Canè S, Ugel S, Trovato R, *et al.* The endless saga of monocyte diversity[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1786
- 10 Nagareddy PR, Murphy AJ, Stirzaker RA, *et al.* Hyperglycemia promotes myelopoiesis and impairs the resolution of atherosclerosis[J]. Cell Metab, 2013, 17(5): 695–708
- 11 Yao D, Brownlee M. Hyperglycemia – induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands[J]. Diabetes, 2010, 59(1): 249–255
- 12 Bianconi V, Sahebkar A, Atkin SL, *et al.* The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein – 1 [J]. Curr Opin Hematol, 2018, 25(1): 44–51
- 13 石秀林, 徐明彤, 李芳萍, 等. 血糖控制对新诊断 2 型糖尿病患者单核细胞核因子 κB 活性及血清炎症指标的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(8): 619–621
- 14 刘颖丽, 杨文. 二甲双胍联合瑞格列奈治疗老年 2 型糖尿病的疗效及对患者外周血 MCP – 1、NF – κB 水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(10): 2307–2310
- 15 Murphy AJ, Woollard KJ, Hoang A, *et al.* High – density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2008, 28(11): 2071–2077
- 16 Xiao L, Tian Y, Wu J, *et al.* The correlation between blood HbA1c and HDL subclasses in patients with metabolic syndrome[J]. Clin Lab, 2020, 66: 1745–1750
- 17 Huang R, Yan L, Lei Y. The relationship between high – density lipoprotein cholesterol (HDL – C) and glycosylated hemoglobin in diabetic patients aged 20 or above: a cross – sectional study[J]. BMC Endocr Disord, 2021, 21(1): 198
- 18 唐建东, 李清楚, 任健, 等. 初诊 2 型糖尿病患者血糖控制与中性粒细胞和淋巴细胞比值的相关性[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(23): 3884–3886
- 19 Hashemi Moghanjoughi P, Neshat S, Rezaei A, *et al.* Is the neutrophil – to – lymphocyte ratio an exceptional indicator for metabolic syndrome disease and outcomes? [J]. Endocr Pract, 2021, 28(3): 342–348
- 20 Huo X, Gao L, Guo L, *et al.* Risk of non – fatal cardiovascular diseases in early – onset versus late – onset type 2 diabetes in China: a cross – sectional study [J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(2): 115–124
- 21 Chan JC, Lau ES, Luk AO, *et al.* Premature mortality and comorbidities in young – onset diabetes: a 7 – year prospective analysis[J]. Am J Med, 2014, 127(7): 616–624
- 22 Uslu AU, Sekin Y, Tarhan G, *et al.* Evaluation of monocyte to high – density lipoprotein cholesterol ratio in the presence and severity of metabolic syndrome[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(5): 828–833

(收稿日期: 2022 – 02 – 27)

(修回日期: 2022 – 04 – 03)

(接第 163 页)

- 8 柯庆华, 周世琼, 杜伟, 等. 同步放化疗联合重组人血管内皮抑制素治疗中晚期宫颈癌 52 例疗效分析[J]. 实用癌症杂志, 2012, 27(4): 373–375
- 9 罗菊玉. 重组人血管内皮抑制素辅助治疗中晚期宫颈癌效果观察[J]. 山东医药, 2016, 56(42): 72–74
- 10 唐宇辰, 韦情虹, 徐晓颖. 重组人血管内皮抑制素对宫颈癌放疗增敏作用的研究[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(1): 67–71
- 11 汪秀红, 陈丽娟, 张汉鑫, 等. 重组人血管内皮抑制素联合同步放化疗治疗中晚期宫颈癌 56 例疗效分析[J]. 吉林医学, 2021, 42(8): 1812–1815
- 12 吴童. 重组人血管内皮抑制素联合同步放化疗治疗局部中晚期子宫颈癌的近期疗效分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2019
- 13 胡夕春, 王杰军, 常建华, 等. 癌症疼痛诊疗上海专家共识 (2017 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(4): 312–319
- 14 Dueñas – González A, Cetina – Perez L, Lopez – Graniel C, *et al.* Pathologic response and toxicity assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer: a randomized Phase II study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(3): 817–823
- 15 O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, *et al.* Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth[J]. Cell, 1997, 88(2): 277–285
- 16 季现秀, 范理宏. 内皮抑素的生物活性及作用机制的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2010, 15(1): 64–66
- 17 Ling Y, Yang Y, Lu N, *et al.* Endostar, a novel recombinant human endostatin, exerts antiangiogenic effect via blocking VEGF – induced tyrosine phosphorylation of KDR/Flk – 1 of endothelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 361(1): 79–84
- 18 Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. Science, 2005, 307(5706): 58–62
- 19 Song HF, Liu XW, Zhang HN, *et al.* Pharmacokinetics of His – tag recombinant human endostatin in Rhesus monkeys[J]. Acta Pharmacol Sin, 2005, 26(1): 124–128
- 20 高湘玲. 恩度联合化疗治疗晚期宫颈癌疗效观察[J]. 中国实用医刊, 2013, 40(7): 87–88

(收稿日期: 2022 – 02 – 15)

(修回日期: 2022 – 03 – 29)