

2型糖尿病患者血清残余胆固醇水平与超敏C反应蛋白表达的相关性研究

杨莉婷¹, 陈翠¹, 蒋兴亮²

(1. 川北医学院医学检验系, 四川南充 637000; 2. 川北医学院附属医院检验科, 四川南充 637000)

摘要:目的 探讨2型糖尿病患者血清残余胆固醇(RC)水平与超敏C反应蛋白(hs-CRP)表达的相关性。方法 选取2017年10月~2019年10月于川北医学院附属医院住院的2型糖尿病患者414例,及同期表观正常健康人群100例作为对照组。检测研究对象hs-CRP及总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等生化指标,并计算RC水平。比较糖尿病组与对照组RC水平差异,采用Logistic回归分析评估RC与2型糖尿病有无关系。根据RC四分位水平将2型糖尿病患者分为四组,分析RC与hs-CRP表达的相关性。比较有冠心病的2型糖尿病患者间RC水平。结果 2型糖尿病组血清RC水平高于对照组[0.70(0.47, 1.04)mmol/L vs 0.45(0.31, 0.61)mmol/L, $z=-6.959$, $P=0.000$], logistic回归分析显示RC是2型糖尿病的相关因素(95%CI: 1.120 ~ 15.560, $P=0.033$)。不同RC水平四分位组间,第四分位组hs-CRP水平高于第一、二、三分位组[1.64(0.70, 4.24)mg/L vs 0.70(0.13, 3.14)mg/L, 0.60(0.13, 2.08)mg/L和1.23(0.24, 3.25)mg/L, $z=-3.812$, -4.595 , -2.164 , 均 $P<0.05$]。相关分析显示RC与hs-CRP呈正相关($r=0.218$, $P=0.000$),多重线性回归显示RC与hs-CRP表达独立相关($t=2.540$, $P=0.011$)。伴冠心病的2型糖尿病组RC高于无冠心病2型糖尿病组[0.79(0.54, 1.22)mmol/L vs 0.69(0.46, 0.98)mmol/L, $z=-2.196$, $P=0.028$]。结论 2型糖尿病患者血清RC水平较对照组高,RC水平与hs-CRP表达呈正相关,提示2型糖尿病患者的慢性炎症可与RC有关。

关键词: 2型糖尿病; 残余胆固醇; 超敏C反应蛋白

中图分类号: R587.1; R446.12 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2020)04-045-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.04.011

Association between Serum Remnant Cholesterol Levels and Expression of High Sensitive C-reactive Protein in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

YANG Li-ting¹, CHEN Cui¹, JIANG Xing-liang²

(1. Faculty of Laboratory Medicine, North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China)

Abstract: Objective To investigate the association between remnant cholesterol (RC) levels and expression of high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 414 T2DM patients who were hospitalized in Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from October 2017 to October 2019 and 100 healthy controls were enrolled. The levels of hs-CRP, total cholesterol(TC), triglyceride(TG), high density lipoprotein cholesterol(HDL-C), low density lipoprotein cholesterol(LDL-C) and other biochemical indexes were detected. The levels of RC were calculated, RC levels of diabetic group and control group were compared, and then association between RC and T2DM was analyzed by logistic regression analysis. T2DM patients were further divided into quartiles based on RC levels, and then the association between RC levels and expression of hs-CRP was analyzed. Then RC levels of T2DM patients with coronary heart disease(CHD) and T2DM patients without CHD were compared. **Results** Serum RC levels of patients with T2DM increased more than that of healthy controls[0.70(0.47, 1.04)mmol/L vs 0.45(0.31, 0.61)mmol/L, $z=-6.959$, $P=0.000$]. Logistic regression analysis showed that RC was a relevant factor of T2DM (95%CI: 1.120 ~ 15.560, $P=0.033$). Hs-CRP levels of group of fourth quarter were higher than that of the first, second and third quarter[1.64(0.70, 4.24)mg/L vs 0.70(0.13, 3.14)mg/L, 0.60(0.13, 2.08)mg/L and 1.23(0.24, 3.25)mg/L, $z=-3.812$, -4.595 , -2.164 , all $P<0.05$]. Correlation analysis showed that RC levels and hs-CRP levels were positively correlated($r=0.218$, $P=0.000$). Multiple linear regression analysis showed that there was an independent association between RC concentration and hs-CRP levels($t=2.540$, $P=0.011$). Serum RC levels of patients with CHD were higher

作者简介: 杨莉婷(1992-), 女, 本科, 初级技师, 主要研究方向: 临床检验诊断学, E-mail: 931949917@qq.com。

通讯作者: 蒋兴亮, 男, 主任技师, 研究方向: 血脂的基础与临床, E-mail: jiangxl_666@163.com。

than that of patients without CHD[0.79(0.54, 1.22)mmol/L vs 0.69(0.46, 0.98)mmol/L, $z=-2.196$, $P=0.028$]. **Conclusion** RC levels of T2DM patients were higher than that of controls and serum RC levels were positively correlated with expression of hs-CRP. All above indicated that RC would be related to chronic inflammation in T2DM patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; remnant cholesterol; high sensitive C-reactive protein

糖尿病患者多伴有脂质代谢异常, 高脂血症是糖尿病及相关并发症的主要危险因素。残余胆固醇(remnant cholesterol, RC)是所有富含三酰甘油脂蛋白(triglyceride-rich lipoproteins, TRL)中的胆固醇, 空腹时包含中间密度脂蛋白胆固醇(IDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C), 餐后除前两者还包含乳糜微粒(CM)中的胆固醇^[1]。研究表明, RC可致慢性炎症反应及动脉粥样硬化^[2]。2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者普遍存在慢性低度炎症, 表现为超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平升高^[3], 但是否与RC的变化有关, 目前报道极少。本研究回顾性分析T2DM患者资料, 探讨T2DM患者RC水平的变化及与hs-CRP表达的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2017年10月至2019年10月于川北医学院附属医院内分泌科确诊并住院治疗的T2DM患者共3425例, 所有患者均符合世界卫生组织(WHO)1999年关于T2DM的诊断及分型标准。排除标准: ①T2DM以外的其他类型糖尿病; ②并发糖尿病急性并发症; ③并发甲状腺功能亢进或减退症; ④并发慢性肝病、严重心肝肾功能不全、恶性肿瘤、结核、急性感染; ⑤外伤、剧烈运动等应激因素。最终纳入T2DM患者414例, 平均年龄 60.43 ± 11.72 岁, 病程 $8(3, 12)$ 年, 其中男性226例, 女性188例。纳入同期表现正常健康人群100例作为正常对照组, 平均年龄 58.95 ± 10.04 岁, 其中男性58例, 女性42例。两组对象年龄、性别差别无统计学意义($P>0.05$), 有可比性。与对照组相比, 糖尿病组具有较高的吸烟率(33.8% vs 21.0%, $\chi^2=6.150$, $P=0.013$)、肥胖发生率(10.6% vs 3.0%, $\chi^2=5.641$, $P=0.018$)及高血压患病率(35.7% vs 22.0%, $\chi^2=6.878$, $P=0.009$), 但两组在饮酒方面差异无统计学意义(17.6% vs 10.0%, $\chi^2=3.466$, $P=0.063$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 试剂与仪器 空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、尿酸(UA)和尿素(Urea)检测采用贝克曼库尔特实验系统有限公司试剂盒; 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)检测采用圣康生物科技有限公司试剂盒; hs-CRP, 脂蛋白(a)[LP(a)]检测采用美康生物科技有限公司试剂盒; 载脂蛋白A1(ApoA1)、载脂蛋白B100(ApoB100)检测采用瑞源生物科

技有限公司试剂盒。以上指标采用美国贝克曼公司AU5800型全自动生化分析仪检测。糖化血红蛋白(HbA1c)检测使用美国普莱默斯公司Ultra2亲和层析高压液相糖化血红蛋白分析及配套试剂盒。所有测定使用相应试剂盒的标准品进行校准并均通过国家卫生健康委员会临床检验中心室间质评。

1.3 方法

1.3.1 资料收集: 收集所有研究对象的一般临床资料, 包括年龄、性别、T2DM患者病程、吸烟史、饮酒史、高血压病史。体格检查: 收缩压, 舒张压, 体重指数(BMI)。

1.3.2 实验室检查: 采集清晨空腹静脉抗凝血标本备用。采用酶法检测FBG, TC, TG, UA, Urea; 匀相法检测HDL-C, LDL-C; 免疫比浊法检测hs-CRP, LP(a), ApoA1, ApoB100; 亲和层析法测定HbA1c。

1.3.3 相关计算公式: $RC = TC - (HDL-C + LDL-C)$, $non-HDL-C = TC - HDL-C$, $BMI = \text{体重} / \text{身高}^2 (\text{kg} / \text{m}^2)$ 。

1.3.4 诊断标准: ①2型糖尿病: 根据1999年WHO关于糖尿病诊断和分型标准确定; ②高血压: 根据《中国高血压防治指南》2018年修订版, 收缩压 ≥ 140 mmHg和(或)舒张压 ≥ 90 mmHg, 或者既往有高血压史, 目前正在使用降压药物; ③冠心病: 冠脉造影提示至少有一支冠状动脉狭窄超过50%; ④肥胖: 根据2004年《中国成人超重和肥胖症预防控制指南》, $BMI \geq 28 \text{ kg} / \text{m}^2$ 为肥胖。

1.4 统计学分析 采用SPSS 23.0对数据进行分析, 计量资料采用Kolmogorov-Smirnov检验进行正态检验, 正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用成组设计资料的 t 检验, 多组间比较采用完全随机设计的方差分析。非正态分布的计量资料用中位数(第1四分位数, 第3四分位数)[$M(Q1, Q3)$]表示, 两组间比较采用Mann-Whitney U 检验, 多组间比较用Kruskal-Wallis秩和检验。计数资料用百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。多因素分析采用多重线性逐步回归法及二分类logistic回归法, 数据间相关性采用Spearman相关分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2型糖尿病组与对照组各指标比较 见表1。

2型糖尿病组的TC, TG, FBG, HbA1c, RC, ApoB100, hs-CRP, non-HDL-C, Urea 及 BMI 水平高于对照组, HDL-C 及 ApoA1 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 糖尿病组与对照组各指标比较 [$\bar{x} \pm s$, M (Q1, Q3)]

项目	糖尿病组 (n=414)	对照组 (n=100)	t/z	P
BMI (kg/m ²)	24.08 ± 3.25	22.65 ± 2.61	-4.693	0.000
收缩压 (mmHg)	129.00 ± 15.69	122.06 ± 10.98	-5.139	0.000
舒张压 (mmHg)	78.28 ± 10.07	74.81 ± 8.04	-3.206	0.001
HbA1c (%)	10.02 ± 2.70	5.13 ± 0.45	-34.875	0.000
FBG (mmol/L)	12.99 ± 5.69	5.14 ± 0.49	-27.631	0.000
TC (mmol/L)	4.87 ± 1.31	4.57 ± 0.65	-3.594	0.000
TG (mmol/L)	1.52 (1.02, 2.28)	1.01(0.76, 1.19)	-8.508	0.000
HDL-C (mmol/L)	1.20 ± 0.38	1.37 ± 0.28	4.985	0.000
LDL-C (mmol/L)	2.83 ± 0.91	2.71 ± 0.58	-1.674	0.095
RC (mmol/L)	0.70 (0.47, 1.04)	0.45 (0.31, 0.61)	-6.959	0.000
Lp (a) (mg/L)	116.95 (52.00, 281.33)	110.00 (44.68, 219.13)	-0.817	0.414
ApoA-1 (g/L)	1.31 ± 0.26	1.38 ± 0.19	2.843	0.005
ApoB100 (g/L)	0.92 ± 0.25	0.77 ± 0.14	-7.592	0.000
non-HDL-C (mmol/L)	3.67 ± 1.10	3.19 ± 0.63	-5.755	0.000
Urea (mmol/L)	5.40 (4.42, 6.80)	5.07 (4.07, 5.74)	-3.119	0.002
UA (μmol/L)	305.59 ± 93.07	311.36 ± 64.74	0.728	0.467
hs-CRP (mg/L)	1.02 (0.29, 3.06)	0.37 (0.09, 0.69)	-5.872	0.000

2.2 T2DM 与 RC 相关性分析 见表 2。logistic 回归结果显示,在校正性别、年龄、吸烟、高血压及 BMI, TC, TG, HDL-C, ApoA1, ApoB100, hs-CRP 后, RC 是 T2DM 的相关因素 (95%CI: 1.120 ~ 15.560, $P=0.033$)。

表 2 不同模型下 T2DM 与 RC 相关性分析

模型	OR	95% CI	P
模型 1	16.011	6.235 ~ 41.117	0.000
模型 2	7.254	2.109 ~ 24.956	0.002
模型 3	4.175	1.120 ~ 15.560	0.033

注: 模型 1: RC+ 年龄、性别、吸烟、高血压、BMI; 模型 2: 模型 1+TC, TG, HDL-C, ApoA1, ApoB100; 模型 3: 模型 2+hs-CRP。

2.3 不同 RC 四分位水平组间 hs-CRP 水平比较 根据 RC 四分位水平将 2 型糖尿病患者分四组, 四组间 hs-CRP 水平差异有统计学意义 ($\chi^2=23.253$, $P=0.000$)。其中, 第四分位组 hs-CRP 水平高于第一, 二, 三分位组 [1.64(0.70, 4.24)mg/L vs 0.70(0.13, 3.14)mg/L, 0.60(0.13, 2.08)mg/L, 1.23(0.24, 3.25)mg/L], 差异均有统计学意义 ($z=-3.812$, $=-4.595, -2.164$, $P=0.000, 0.000, 0.030$)。

2.4 RC 与各指标相关性分析 见表 3。运用 spearman 相关分析对 RC 与血脂指标等进行分析, 结果显示 RC 与 BMI, DBP, HbA1c, TC, TG, ApoB100, UA 及 hs-CRP 呈正相关, 与 HDL-C, ApoA1 呈负相关。

表 3 RC 与各指标相关性分析

指标	r	P
BMI	0.177	0.000
DBP	0.100	0.042
HbA1c	0.117	0.017
TC	0.372	0.000
TG	0.738	0.000
ApoA1	-0.102	0.038
ApoB100	0.340	0.000
UA	0.164	0.001
HDL-C	-0.315	0.000
hs-CRP	0.218	0.000

2.5 hs-CRP 影响因素多重线性回归分析 见表 4。以 hs-CRP 为因变量, 年龄及 BMI, TC, TG,

HDL-C, RC, ApoA1, ApoB100, FBG 为自变量 进行线性回归, 结果显示, RC, ApoA1, FBG 与

hs-CRP 相关 (均 $P < 0.05$)。

表4 hs-CRP 影响因素多重线性回归分析

项目	未标准化系数	标准误差	标准化系数	<i>t</i>	<i>P</i>
RC	2.590	1.020	0.218	2.540	0.011
ApoA1	-6.290	2.026	-0.233	-3.104	0.002
FBG	0.144	0.061	0.117	2.380	0.018

2.6 T2DM 伴冠心病组与 T2DM 无冠心病组的 RC 水平比较 见表5。根据是否伴冠心病, 将 T2DM 患者分为 T2DM 伴冠心病组与 T2DM 无冠心病组,

T2DM 伴冠心病组的血清 RC 水平高于 T2DM 无冠心病组 ($z = -2.196, P = 0.028$)。

表5 T2DM 伴冠心病组与 T2DM 无冠心病组的 RC 水平比较 [$\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$]

项目	T2DM 伴冠心病组 ($n=86$)	T2DM 无冠心病组 ($n=328$)	<i>t/z</i>	<i>P</i>
TC (mmol/L)	5.24 ± 1.01	4.78 ± 1.14	-3.434	0.001
TG (mmol/L)	1.80(1.33, 2.67)	1.45(0.98, 2.16)	-3.227	0.001
RC (mmol/L)	0.79(0.54, 1.22)	0.69(0.46, 0.98)	-2.196	0.028
HDL-C (mmol/L)	1.21 ± 0.31	1.20 ± 0.39	-0.251	0.802
LDL-C (mmol/L)	3.10 ± 0.85	2.76 ± 0.92	-3.033	0.003
non-HDL-C (mmol/L)	4.03 ± 0.99	3.58 ± 1.11	-3.457	0.001
ApoB100 (g/L)	0.98 ± 0.25	0.90 ± 0.25	-2.585	0.001

3 讨论

脂质代谢紊乱与糖尿病的发生、发展及各种急慢性并发症密切相关。富含三酰甘油脂蛋白 (TRL) 已被证实与糖尿病相关^[4]。胆固醇和 TG 是 TRL 的主要成分, 但因人体内多数细胞能够分解代谢 TG, 而不能分解胆固醇, 故不少研究者专注 TRL 中胆固醇成分在某些疾病中的变化及致病机制的研究^[5]。VARBO 等^[2]报道升高的 RC 水平除了增加缺血性心脏病风险之外, 还与低度炎症反应存在因果关系, 而 LDL-C 虽可致缺血性心脏病, 但与 CRP 水平无相关性。糖尿病同样存在慢性低度炎症反应, 表现为 hs-CRP 水平增高。然而, 糖尿病中有关 RC 水平变化及与 hs-CRP 表达相关性的研究报道较少。

本研究结果显示, T2DM 患者的血清 RC 水平较正常对照组升高, logistic 回归结果显示 RC 是 T2DM 的相关因素。这可能是因为: ① T2DM 患者普遍存在胰岛素水平减低或胰岛素抵抗, 由于脂蛋白脂肪酶 (LPL) 活性取决于胰岛素的作用, 故 LPL 活性相应降低, 水解 TG 的能力降低, 导致 TRL 代谢障碍, TRL 清除减少, 从而引起 RC 增高^[5-6]; ②糖尿病患者存在肠胆固醇吸收增加而导致 RC 升高^[7]。以上结果表明高 RC 水平可能是糖尿病脂质代谢异常的重要特征, RC 可能是影响糖尿病发展的重要因素之一。

本研究结果显示 T2DM 患者 hs-CRP 水平较正

常对照组增高, 说明 T2DM 患者确实存在慢性低度炎症。根据 RC 水平将 T2DM 患者分组后发现高 RC 水平组中的 hs-CRP 水平高于低 RC 水平组, 随着 RC 水平升高, hs-CRP 水平呈升高趋势。相关性分析显示 RC 与 hs-CRP 的表达呈正相关, 多重线性回归进一步显示 RC 与 hs-CRP 表达独立相关。这些结果提示 T2DM 患者的慢性炎症可能与 RC 水平升高有关, RC 可能是导致炎症反应的一个重要因素。TRL 在被脂蛋白脂肪酶 (LPL) 降解代谢过程中, 可以产生游离脂肪酸、单酰甘油等, 造成炎症反应^[5]。但 T2DM 患者 RC 与 hs-CRP 表达相关的确切机制还需进一步的临床和基础实验证实。

T2DM 患者易发生动脉粥样硬化, 而慢性低度炎症是导致动脉粥样硬化的因素之一。本研究结果显示, 伴冠心病的 T2DM 患者 RC 水平高于无冠心病的 T2DM 患者。因 RC 的致炎、致动脉粥样硬化作用, 提示 RC 与 T2DM 患者心血管并发症存在联系。RC 致动脉粥样硬化的机制包括: ①残粒脂蛋白颗粒包括乳糜微粒残粒、VLDL 和中间密度脂蛋白 (IDL) 容易穿过动脉壁, 停留在动脉血管内膜内, 导致胆固醇堆积, 泡沫细胞形成, 最终发展成动脉粥样硬化斑块^[8]; ②体外实验显示, TRL 可增加内皮细胞中炎症蛋白、黏附分子、凝血因子的表达和增强单核细胞的募集和黏附, 促进泡沫细胞的形成^[9]; ③与 LDL 不同, RC 可上调清道夫受体的表达, 不需要通过氧化修饰就可被巨噬细胞摄取形成脂肪细胞, 从

而引起动脉粥样硬化^[10]。通过以上机制, RC可能参与糖尿病心血管并发症进程, 影响糖尿病的发展及转归。

本研究 RC 是计算所得, 方法简单、便捷, 不需另外的成本, 但 RC 易受 TC, HDL-C 和 LDL-C 测定结果准确性的影响, 上述指标的准确测定对 RC 的评估非常重要。VARBO 等^[11]通过比较 9 000 例人群计算的 RC 值和直接检测的 RC 值, 发现直接检测值仅是计算值的 13%, 计算值能更好地反映 TRL 的胆固醇水平, 临床应用价值更大。RC 可帮助临床及时评估 T2DM 患者发生心血管病变的风险。因此, 临床在关注 LDL-C 水平的同时对 RC 水平也要引起重视。

综上, T2DM 患者血清 RC 水平较对照组高, RC 水平与 hs-CRP 表达呈正相关性, 提示糖尿病患者的慢性炎症可与 RC 有关, 从而参与糖尿病及糖尿病心血管并发症的发生发展。

参考文献:

- [1] SANDESARA P B, VIRANI S S, FAZIO S, et al. The forgotten lipids: triglycerides, remnant cholesterol, and atherosclerotic cardiovascular disease risk[J]. *Endocrine Reviews*, 2019, 40(2): 537-557.
- [2] VARBO A, BENN M, TYBJAERG-HANSEN A, et al. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation[J]. *Circulation*, 2013, 128(12): 1298-1309.
- [3] 叶永红, 陈月兰, 詹禧奎, 等. 联合检测 Ficolin-3, TRF 及 hs-CRP 对 2 型糖尿病早期诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4): 74-76, 79.
YE Yonghong, CHEN Yuelan, ZHAN Xikui, et al. Early diagnostic value of combined detection of Ficolin-3, TRF and hs-CRP for type 2 diabetes[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2016, 31(4): 74-76, 79.
- [4] NELSON A J, ROCHELAU S K, NICHOLLS S J. Managing dyslipidemia in type 2 diabetes[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(1): 153-173.
- [5] NORDESTGAARD B G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: new insights from epidemiology, genetics, and biology[J]. *Circulation Research*, 2016, 118(4): 547-563.
- [6] NORDESTGAARD B G. A new start for triglycerides and remnant cholesterol-nonfasting [J]. *Clinical Chemistry*, 2017, 63(8): 1418-1419.
- [7] SONODA M, SHOJI T, KIMOTO E, et al. Kidney function, cholesterol absorption and remnant lipoprotein accumulation in patients with diabetes mellitus[J]. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 2014, 21(4): 346-354.
- [8] VARBO A, BENN M, NORDESTGAARD B G. Remnant cholesterol as a cause of ischemic heart disease: evidence, definition, measurement, atherogenicity, high risk patients, and present and future treatment [J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2014, 141(3): 358-367.
- [9] JEPSEN A M, LANGSTED A, VARBO A, et al. Increased remnant cholesterol explains part of residual risk of all-cause mortality in 5 414 patients with ischemic heart disease[J]. *Clinical Chemistry*, 2016, 62(4): 593-604.
- [10] VARBO A, NORDESTGAARD B G. Remnant cholesterol and triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerosis progression and cardiovascular disease[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2016, 36(11): 2133-2135.
- [11] VARBO A, FREIBERG J J, NORDESTGAARD B G, et al. Extreme nonfasting remnant cholesterol vs extreme LDL cholesterol as contributors to cardiovascular disease and all-cause mortality in 90 000 individuals from the general population[J]. *Clinical Chemistry*, 2015, 61(3): 533-543.

收稿日期: 2020-03-19

修回日期: 2020-03-23

(上接 21 页)

- [12] LI Yuliang, GENG Jianli, WANG Yongzheng, et al. The role of leptin receptor gene polymorphisms in determining the susceptibility and prognosis of NSCLC in Chinese patients[J]. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 2012, 138(2): 311-316.
- [13] WERYNSKA B, KOSACKA M, GOLECKI M, et al. Serum levels in cachectic and non-cachectic lung cancer patients[J]. *Pneumonologia i Alergologia Polska*, 2009, 77(6): 500-506.
- [14] 陶晓南, 张晓菊, 金阳, 等. 肺癌患者血清瘦素和肿瘤坏死因子- α 的检测及其相关性分析 [J]. 临床内科杂志, 2013, 20(8): 416-418.
TAO Xiaonan, ZHANG Xiaoju, JIN Yang, et al. Detection of serum leptin, TNF- α and their correlated analysis in patients with lung cancer[J]. *Journal of Clinical Internal Medicine*, 2013, 20(8): 416-418.
- [15] 冯和林, 郭鹏, 王进, 等. 瘦素及其受体在肺腺癌组织中的表达及其与骨转移的关系 [J]. 中华肿瘤杂志, 2016, 38(11): 840-844.
FENG Helin, GUO Peng, WANG Jin, et al. Association of the expression of leptin and leptin receptor with bone metastasis in pulmonary adenocarcinoma [J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2016, 38(11): 840-844.

收稿日期: 2020-03-16

修回日期: 2020-04-28