

DOI:10.13350/j.cjpb.230118

• 临床研究 •

Sirt6 在糖尿病肾病患者血清中的表达及其与患者肾功能指标及肠道菌群分布变化的相关性研究*

韩博¹, 于敏¹, 熊锡山^{2*}

(1. 中国人民解放军总医院第五医学中心肾脏病科, 北京 100071; 2. 安徽医科大学附属宿州医院肾脏内科)

【摘要】 目的 检测糖尿病肾病(DN)患者血清沉默信息调节因子6(Sirt6)表达情况,并分析其与患者肾功能指标以及肠道菌群分布变化的相关性。方法 将2019-2021年本院就诊的138例2型糖尿病(T2DM)患者纳入本研究,根据患者是否并发DN分为DN组($n=76$)与单纯T2DM组($n=62$),同期匹配健康者80例为对照组。检测并比较研究对象血清Sirt6水平,收集研究对象肾功能指标血肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(eGFR)、血清胱抑素C(CyS C),测定研究对象大肠埃希菌、乳酸杆菌、酵母菌、双歧杆菌数目, Pearson法分析DN患者血清Sirt6与Cr、BUN、肾小球滤过率、CyS C相关性。结果 与对照组相比,单纯T2DM组与DN组患者血清Sirt6水平、双歧杆菌数 $[(7.38 \pm 0.94), (5.21 \pm 0.62)]$ vs (9.43 ± 1.12) 、真杆菌数 $[(9.26 \pm 1.15), (7.51 \pm 0.89)]$ vs (10.44 ± 1.28) 降低($P < 0.05$),大肠埃希菌数 $[(10.72 \pm 1.34), (12.10 \pm 1.51)]$ vs (9.41 ± 1.16) 升高($P < 0.05$);与单纯T2DM组相比, DN组患者血清Sirt6水平、双歧杆菌数、真杆菌数降低($P < 0.05$),大肠埃希菌数升高($P < 0.05$);血清Sirt6与BUN、CyS C、大肠埃希菌数负相关($P < 0.05$),与双歧杆菌数、真杆菌数正相关($P < 0.05$)。结论 DN患者血清Sirt6水平降低,与患者肾功能指标、肠道菌群变化有关。

【关键词】 糖尿病肾病; 沉默信息调节因子6; 肾功能; 肠道菌群分布变化

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2023)01-0090-04

[Journal of Pathogen Biology. 2023 Jan;18(1):90-93.]

Expression of Sirt6 in serum of patients with diabetic nephropathy and its correlation with renal function indexes and changes in intestinal flora distribution

HAN Bo¹, YU Min¹, XIONG Xi-shan² (1. Department of Nephrology, Fifth Medical Center, General Hospital of the People's Liberation Army, Beijing 100071, China; 2. Department of Nephrology, Suzhou Hospital of Anhui Medical University) **

【Abstract】 **Objective** To detect the expression of serum silent information regulator 6 (Sirt6) in patients with diabetic nephropathy (DN), and to analyze its correlation with renal function indexes and changes in intestinal flora distribution.

Methods From January 2019 to December 2021, 138 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who visited our hospital were included in this study, the patients were grouped into DN group ($n=76$) and simple T2DM group ($n=62$) according to whether the patients were complicated with DN or not, and 80 healthy subjects were matched as the control group. The serum Sirt6 level of the research subjects was detected and compared, the renal function indicators serum creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN), estimated glomerular filtration rate (eGFR), and serum cystatin C (CyS C) were collected, the numbers of *Escherichia coli*, *Lactobacillus*, *yeast*, *Bifidobacterium* of the research objects were determined, Pearson method was applied to analyze the correlation between serum Sirt6 and Cr, BUN, glomerular filtration rate and CyS C in DN patients. **Results** Compared with the control group, the serum Sirt6 level, the number of *Bifidobacterium* $[(7.38 \pm 0.94), (5.21 \pm 0.62)]$ vs (9.43 ± 1.12) and the number of *Eubacterium* $[(9.26 \pm 1.15), (7.51 \pm 0.89)]$ vs (10.44 ± 1.28) in the simple T2DM group and the DN group were lower ($P < 0.05$), and the number of *Escherichia coli* $[(10.72 \pm 1.34), (12.10 \pm 1.51)]$ vs (9.41 ± 1.16) was higher ($P < 0.05$); compared with the simple T2DM group, the serum Sirt6 level, the number of *Bifidobacterium*, and the number of *Eubacterium* in the DN group were lower ($P < 0.05$), and the number of *Escherichia coli* was higher ($P < 0.05$); serum Sirt6 was negatively correlated with BUN, CyS C, and number of *Escherichia coli* ($P < 0.05$), and positively correlated with numbers of *Bifidobacterium*

* **【基金项目】** 2021年度安徽省高校自然科学研究项目(No. KJ2021A0346)。

** **【通讯作者】** 熊锡山, E-mail: sunghai@163.com

【作者简介】 韩博(1978-), 内蒙古赤峰人, 男, 学士学位, 主治医师, 主要从事急性肾损伤、血液净化、肿瘤相关性肾病方面研究。
E-mail: yb19781031@163.com

and *Eubacterium* ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum Sirt6 level in DN patients is decreased, which is related to the changes of renal function indexes and intestinal flora.

【Key words】 diabetic nephropathy; silent information regulator 6; renal function; changes in intestinal flora distribution

糖尿病肾病(DN)是随糖尿病病情迁移引发的肾脏损害,此时蛋白尿、肾小球滤过率降低^[1]。我国DN发病率呈上升趋势,DN会导致严重的终末期肾病,救治困难^[2],因此DN的及时防治对增加患者生存期意义重大。研究发现,沉默信息调节因子(SIRT)家族是具有组蛋白去乙酰化活性的酶,在肾脏皮质、髓质中有表达,并在肾脏疾病中发挥重要作用^[3],Sirt6属于SIRT家族,研究多从病理学角度展开^[4],关于其在DN患者血清中表达情况仍较少,本研究将分析DN患者血清Sirt6水平与患者肾功能指标的相关性。DN与肠道菌群密切相关,肠道菌群变化可通过对肾素-血管紧张素系统产生影响,对肾脏造成损害,与DN患者的炎症进展相关^[5]。此外炎症反应贯穿患者肾功能损伤全程^[6],猜测肠道菌群与患者肾功能指标具有一定相关性。基于Sirt6、肠道菌群参与DN患者的肾功能损伤,以及SIRT家族其他成员在结肠炎症中与肠道菌群的交互作用^[7]。Sirt6可能与肠道菌群共同参与DN的肾功能损伤。本研究通过分析DN患者血清Sirt6表达水平,以及其与肾功能指标、肠道菌群之间的相互关系,为Sirt6参与DN疾病肾损伤的机理研究提供理论依据。

对象与方法

1 研究对象纳入

将2019年1月~2021年12月期间本院就诊的138例2型糖尿病(T2DM)患者纳入本研究,根据患者是否合并DN分为DN组($n=76$)与单纯T2DM组($n=62$),其中DN组男41例、女35例,年龄30~70岁,平均(58.72 ± 5.21)岁;单纯T2DM组患者男33例、女29例,年龄30~70岁,平均(58.66 ± 5.64)岁。纳入标准:单纯T2DM患者符合2017年版糖尿病防治指南中诊断标准^[8];DN患者符合糖尿病肾病防治专家共识诊断标准^[9]。排除标准:其他原因引发的继发性肾脏疾病;合并糖尿病引发的糖尿病视网膜病变等其他微血管病;近3个月内服用激素类药物;合并自身免疫性疾病;合并恶性肿瘤;有透析史。另选取同期体检健康者80例作为对照组,其中男42例,女38例,年龄30~70岁,平均(58.72 ± 5.71)岁,三组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2 血清Sirt6水平测定

制备研究对象血清标本,通过Sirt6 ELISA试剂盒检测研究对象Sirt6水平。

3 肠道菌群检测

收集研究者粪便样本,检测前-80℃冰箱保存。称量1g粪便置于厌氧菌稀释液中,10倍稀释法稀释至 10^{-8} ,不同稀释浓度下分别提取50μL标本液,分别涂抹于大肠埃希菌、乳酸杆菌、酵母菌、双歧杆菌培养基上,计算菌落数,以log N/g粪便表示。

4 肾功能指标检测

取患者血清,检测血肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)、肾小球滤过率(mL/min)、血清胱抑素C(CyS C)水平。

5 统计学分析

本研究的数据通过SPSS 25.0进行,计数资料(性别)以($n, \%$)表示,多组间(对照组、单纯T2DM组、DN组)比较采用 χ^2 检验进行;符合正态分布的计量资料(年龄、Sirt6、Cr、BUN、肾小球滤过率等)采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,多组间比较采用 F 检验,组间有差异采用SNK- q 检验;不符合正态分布的计量资料,CyS C采用四分位数法描述,多组间比较采用 H 检验,组间有差异采用Nemenyi法检验。Pearson法分析血清SIRT6与肾功能指标、肠道菌群的相关性。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 各组血清Sirt6水平比较

对照组、单纯T2DM组、DN组患者血清Sirt6水平为(3.06 ± 0.82)ng/mL、(2.14 ± 0.46)ng/mL。与对照组相比,单纯T2DM组与DN组患者血清Sirt6水平降低($P < 0.05$);与单纯T2DM组相比,DN组患者血清Sirt6水平降低($P < 0.05$)。

2 各组肾功能指标的变化

结果见表1。对照组与单纯T2DM组Cr、BUN、肾小球滤过率、CyS C水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$),与对照组相比,DN组Cr、BUN、CyS C水平升高($P < 0.05$),肾小球滤过率水平下降($P < 0.05$);与单纯T2DM组相比,DN组患者Cr、BUN、CyS C水平升高($P < 0.05$),肾小球滤过率下降($P < 0.05$)。

3 各组肠道菌群水平比较

结果见表2。对照组、单纯T2DM组、DN组粪便乳酸杆菌数、酵母菌数比较差异无统计学意义($P > 0.05$),粪便双歧杆菌数、真杆菌数、大肠埃希菌数比较差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组相比,单纯T2DM组、DN组双歧杆菌数、真杆菌数降低,大肠埃

希菌数升高($P < 0.05$);与单纯 T2DM 组相比, DN 组双歧杆菌数、真杆菌数降低,大肠埃希菌数升高($P < 0.05$)。

表 1 各组肾功能指标比较
Table 1 Comparison of renal function indexes in each group

组别 Group	n	Cr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	肾小球滤过率 (mL/min) Glomerular filtration rate(mL/min)	CyS C(mg/L)
对照组	80	78.85 \pm 7.41	5.58 \pm 0.68	94.36 \pm 11.43	0.84(0.81,1.02)
单纯 T2DM 组	62	78.94 \pm 5.26	5.60 \pm 0.69	95.27 \pm 11.04	0.81(0.75,0.98)
DN 组	76	88.71 \pm 9.42 ^{ab}	14.38 \pm 3.62 ^{ab}	51.30 \pm 8.41 ^{ab}	8.27(5.27,14.36) ^{ab}
F/H	-	40.478	381.294	433.419	147.879
P	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与单纯 T2DM 组相比,^b $P < 0.05$ 。

表 2 各组肠道菌群水平比较
Table 2 Comparison of intestinal microflora levels in each group

组别 Group	n	双歧杆菌数 Bifidobacterium count	乳酸杆菌数 Lactobacillus count	真杆菌数 Eubacterium count	大肠埃希菌数 Number of Escherichia coli	酵母菌数 Yeast count
对照组	80	9.43 \pm 1.12	6.52 \pm 0.81	10.44 \pm 1.28	9.41 \pm 1.16	3.44 \pm 0.42
单纯 T2DM 组	62	7.38 \pm 0.94 ^a	6.71 \pm 0.83	9.26 \pm 1.15 ^a	10.72 \pm 1.34 ^a	3.51 \pm 0.43
DN 组	76	5.21 \pm 0.62 ^{ab}	6.64 \pm 0.82	7.51 \pm 0.89 ^{ab}	12.10 \pm 1.51 ^{ab}	3.46 \pm 0.43
F	-	410.360	0.990	134.541	78.372	0.486
P	-	<0.001	0.373	<0.001	<0.001	0.616

注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与单纯 T2DM 组相比,^b $P < 0.05$ 。

4 DN 患者血清 Sirt6 与肾功能指标、肠道菌群水平的相关性

血清 Sirt6 与 Cr 无相关性($P > 0.05$),与 BUN、CyS C、大肠埃希菌数负相关($P < 0.05$),与双歧杆菌数、真杆菌数正相关($P < 0.05$)(表 3)。

表 3 DN 患者血清 Sirt6 与肾功能指标、肠道菌群相关性
Table 3 Correlation of serum Sirt6 with renal function index and intestinal flora in DN patients

n	Sirt6(r, P)
Cr	0.112, 0.534
BUN	-0.431, <0.001
CyS C	-0.447, <0.001
双歧杆菌数	0.521, <0.001
真杆菌数	0.433, <0.001
大肠埃希菌数	-0.537, <0.001

讨论

DN 是引发终末期肾病的第二大原因,随着糖尿病病情迁移,糖代谢异常增加了肾脏糖负担,高糖环境诱发活性氧产生增加,增加肾脏氧化应激,并激活肾脏炎症反应,致使肾脏结构破坏,引发蛋白尿的产生^[10]。分析与 DN 关系密切的血清学指标有助于临床诊疗技术的发展。

Sirt6 位于人染色体 19p 13.3 上,具有去乙酰化

活性与 ADP 核糖转移酶活性,因此其可维持体内葡萄糖的内环境平衡^[11]。组蛋白脱乙酰酶 4 可促进 DN 足细胞损伤^[12],但 Sirt6 在肾脏中的作用尚未得到充分证明。肾小球滤过屏障主要由足细胞内的多种蛋白构成,阻碍小分子蛋白丢失, DN 患者蛋白尿的产生与足细胞的功能缺失密切相关^[13]。Sirt6 可通过抗足细胞凋亡、抗炎症、激活足细胞自噬能方式改善足细胞损伤。Ji 等^[14]研究显示, Sirt6 过表达可通过促进 M2 巨噬细胞转化,减轻 DN 肾损伤; Liu 等^[15]研究显示, Sirt6 缺乏通过靶向 Notch 信号加重足细胞损伤与蛋白尿; Fan 等^[16]研究显示, Sirt6 可通过激活 AMPK, 抑制高糖诱导的足细胞线粒体功能障碍与凋亡。本研究中, DN 患者血清 Sirt6 水平显著低于 T2DM 患者与对照组, 对照组与 T2DM 组间血清 Sirt6 比较差异也有统计学意义,提示 Sirt6 参与糖尿病、肾脏损伤的进展。Hong 等^[17]研究显示, Sirt6 与糖代谢相关,此结果可解释 T2DM 患者 Sirt6 水平低于对照组。Sirt6 在 DN 患者血清内降低可能是肾脏损伤后的直观反映, Sirt6 表达降低,丧失了对 DN 患者肾结构的保护作用,加重病情。

肠道菌群在人体中参与能量代谢、免疫调节等多种功能,与人体健康和谐共生,其水平失调与多器官疾病密切相关。糖尿病患者代谢异常会改变肠内环境,细菌对此改变敏感,组成与功能发生相应变化,一般表现为致病菌数量增多^[18]。林玲等^[19]研究显示,肠道菌群移位,在肝脏、脾脏等地方定植,且引起血清炎症因子的升高。姚碧晴等^[5]研究显示, DN 与肠道菌群失调有关。肠道免疫系统对病原菌产生免疫反应,而对有益菌耐受,病原菌数量的增多所产生的内毒素攻击肠粘膜防御系统,改变肠道黏膜通透性,持续发展,内毒素释放入血,攻击包括肾脏在内的多种器官,形成闭环,持续的炎症反应也预示着 DN 患者的难治性。本研究中,重点检测了双歧杆菌、乳酸杆菌、真杆菌、大肠埃希菌、酵母菌在粪便中的数量,发现对照组、T2DM 组、DN 组双歧杆菌、真杆菌数量均依次降低,而大肠埃希菌数量依次升高,双歧杆菌、真杆菌是肠道内有益菌,大肠埃希菌属于条件性致病菌,其水平过度会引发多器官感染。提示肠道菌群的变化与 DN 进展相关,二者可能互为因果。动物研究表明,结直肠癌小鼠肠道菌群代谢物可促进结直肠细胞生长,并抑制 SIRT1 mRNA 的表达^[20]。Zhao 等^[21]研究显示, AMPK/SIRT1/NF- κ B 通路衰老小鼠的肠道微生物群有关。有关 Sirt6 与肠道菌群的关系还未见研究。本研究发现 DN 患者血清 Sirt6 水平与双歧杆菌数、真杆菌数正相关,与大肠埃希菌数负相关,猜测 Sirt6 水平变化与 DN 患者的肠道菌群改变有关。

综上所述, DN 患者血清 Sirt6 水平降低, 与患者肾功能指标、肠道菌群变化有关, 为 Sirt6 在 DN 疾病中的研究提供了佐证。但本研究仍存在一定不足, 仅分析了其中的相关性, 其因果关系的分析有待细胞及动物实验验证。

【参考文献】

[1] Zhu X, Zhou Y, Hong S, et al. Correlation between serum bone turnover markers and estimated glomerular filtration rate in chinese patients with diabetes. [J]. Dis Markers, 2021(2021): 6731218.

[2] Piao C, Zhang Q, Jin D, et al. A study on the mechanism of milkvetch root in the treatment of diabetic nephropathy based on network pharmacology [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020(2020): 6754761.

[3] 戴雅丽, 易斌. 去乙酰化酶 Sirtuin 家族与糖尿病肾脏疾病关系的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2021, 29(11): 855-858.

[4] 张紫媛, 李慧, 刘文媛, 等. 益肾胶囊对糖尿病肾病大鼠肾脏组织 SIRT6, NF- κ Bp65 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(7): 571-574.

[5] 姚碧晴, 陈斌. 肠道菌群失调与糖尿病肾病的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(1): 102-105.

[6] 李雪峰. 中性粒细胞/淋巴细胞比值, 血小板/淋巴细胞比值, 淋巴细胞/单核细胞比值与 2 型糖尿病肾病患者肾功能的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(7): 508-510.

[7] 花蕾, 敬兆飞, 靳家扬, 等. 肠道菌群调控炎症微环境在结肠癌中的作用及机制研究进展[J]. 中国免疫学杂志, 2017, 33(4): 625-629.

[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]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 4-67.

[9] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.

[10] Aitbaev KA, Murkamilov IT, Fomin VV, et al. The role of epigenetic mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Nephrology (Saint-Petersburg), 2021, 25(2): 35-42.

[11] 崔肖娜. SIRT6 通过在肌肉组织和脂肪组织中发挥不同功能调节机体的代谢稳态[D]. 北京协和医学院, 2017.

[12] 徐艳梅, 黄杰, 熊艳, 等. miR-29a-3p 靶向组蛋白去乙酰化酶 4 对高糖诱导的小鼠足细胞损伤的影响[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(6): 1283-1288.

[13] 郑芳芳, 周新新, 李晨. 糖尿病肾病患者尿液 VCAM-1, IL-6 水平变化及与足细胞损伤的相关性研究[J]. 全科医学临床与教育, 2020, 18(12): 1076-1079, 1083.

[14] Ji L, Chen Y, Wang H, et al. Overexpression of Sirt6 promotes M2 macrophage transformation, alleviating renal injury in diabetic nephropathy[J]. Int J Oncol, 2019, 55(1): 103-115.

[15] Liu M, Liang K, Zhen J, et al. Sirt6 deficiency exacerbates podocyte injury and proteinuria through targeting Notch signaling[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 413.

[16] Fan Y, Yang Q, Yang Y, et al. Sirt6 suppresses high glucose-induced mitochondrial dysfunction 2 and apoptosis in podocytes through AMPK activation[J]. Int J Biol Sci, 2019, 15(3): 701-713.

[17] Hong J, Mei C, Raza S, et al. SIRT6 cooperates with SIRT5 to regulate bovine preadipocyte differentiation and lipid metabolism via the AMPK α signaling pathway [J]. Arch Biochem Biophys, 2020(681): 108260.

[18] Wang Y, Ye X, Ding D, et al. Characteristics of the intestinal flora in patients with peripheral neuropathy associated with type 2 diabetes[J]. J Int Med Res, 2020, 48(9): 300060520936806.

[19] 林玲, 袁梦淑, 吴龙龙, 等. 骨髓间充质干细胞联合常温机械灌注对肝移植急性排斥反应大鼠肠道菌群的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(3): 447-450.

[20] Giuseppe LS, Dongryeol R, Laurent M, et al. Loss of Sirt1 function improves intestinal anti-bacterial defense and protects from colitis-induced colorectal cancer[J]. Plos One, 2014, 9(7): e102495.

[21] Zhao YC, Liu XL, Zheng YN, et al. polysaccharide ameliorates inflammation and aging in mice by modulating the AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling pathway and gut microbiota[J]. Sci Rep, 11(1): 20558.

【收稿日期】 2022-08-23 【修回日期】 2022-11-06

(上接 89 页)

[3] Yismaw AE, Abebil TY, Biweta MA, et al. Proportion of neonatal sepsis and determinant factors among neonates admitted in University of Gondar comprehensive specialized hospital neonatal Intensive care unit Northwest Ethiopia 2017[J]. BMC Res Notes, 2019, 12(1): 542-547.

[4] Flesischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, et al. The global burden of paediatric and neonatal sepsis; a systematic review [J]. Lancet Respir Med, 2018, 6(3): 223-230.

[5] 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)[J]. 中华儿科杂志, 2019, 57(4): 252-257.

[6] Glaser MA, Hughes LM, Jnah A, et al. Neonatal sepsis: A review of pathophysiology and current management strategies[J]. Adv Neonatal Care, 2021, 21(1): 49-60.

[7] Saboohi E, Saeed F, Khan RN, et al. Immature to total neutrophil ratio as an early indicator of early neonatal sepsis[J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(1): 241-246.

[8] 赵迪. 新生儿败血症的临床特点及病原学分析[D]. 西安医学院, 2020.

[9] 屠佳. 新生儿败血症的临床特点及耐药性分析[D]. 重庆医科大学, 2015.

[10] Schlech WF. Epidemiology and Clinical Manifestations of Listeria monocytogenes Infection[J]. Microbiol Spectr, 2019, 7(3): 1-12.

[11] Gao K, Fu J, Guan X, et al. Incidence, bacterial profiles, and antimicrobial resistance of culture-proven neonatal sepsis in South China[J]. Infect Drug Resist, 2019, 12(1): 3797-3805.

[12] 白雪. 新生儿败血症临床特点及主要致病菌分析[D]. 承德医学院, 2022.

[13] 蔡明明, 陈聪智, 夏海舞, 等. 万古霉素治疗新生儿败血症的疗效及对患儿血清 CRP 和 PCT 水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(12): 2815-2817.

[14] 赵凤霞. IL-6 和 IL-8 在诊断新生儿败血症中的价值[D]. 安徽医科大学, 2016.

[15] Chiesa C, Pacifico L, Natale F, et al. Fetal and early neonatal interleukin-6 response[J]. Cytokine, 2015, 76(1): 1-12.

【收稿日期】 2022-08-23 【修回日期】 2022-11-05