

· 病例报告 ·

自身免疫性多内分泌腺综合征 4 例报告并文献复习

吴昊 李金慧 关海霞 单忠艳

Autoimmune polyendocrine syndrome: a report of four cases and literatures review Wu Hao, Li Jinhui, Guan Haixia, Shan Zhongyan. Department of Endocrinology and Metabolism, The First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China
Corresponding author: Guan Haixia, Email: hxguan@vip.126.com

自身免疫性多内分泌腺综合征 (APS) 是指同一患者同时或先后出现两种或以上的自身免疫性内分泌腺体或非内分泌腺体疾病^[1]。其特征之一是自身免疫异常激活不仅针对内分泌器官, 非内分泌器官也同样可以受累^[2]。在芬兰人 (发病率 1:25 000) 和伊朗犹太人 (发病率 1:9 000 ~ 1:600) 中发病率最高, 而国内仅有散在小样本病例报告^[3-6]。本文总结了 4 例 APS 的诊治经过, 并倡导临床医生重视这一疾病。

1 病例资料

病例 1 患者, 女, 2008 年 (37 岁) 无明显诱因出现肤色变深、面部出现色素沉着斑, 1 年后出现月经周期延长, 2 年后伴发乏力、纳差、体重下降 (1 年内下降 20 kg)、停经而就诊于我院门诊。否认结核、肝炎等病史, 否认家族中类似病史。查体见周身皮肤色素沉着, 齿龈、掌纹、乳晕、肘部和瘢痕处明显。实验室检查提示 8:00 促肾上腺皮质激素 (ACTH) 1.69×10^6 pg/L (正常 $7.2 \times 10^3 \sim 63.3 \times 10^3$ pg/L)、皮质醇 16.2 nmol/L (正常 $171 \sim 536$ nmol/L), 血清钠 128.7 mmol/L (正常 $137.0 \sim 147.0$ mmol/L), 黄体生成素 (LH) 42.90 IU/L (正常 $11.3 \sim 39.8$ IU/L)、卵泡刺激素 (FSH) 57.0 IU/L (正常 $21.7 \sim 153.0$ IU/L), 空腹血糖、甲状腺功能 (TFT) 和甲状腺自身抗体 (TAA)、催乳素、性激素、生长激素在正常范围; 肾上腺增强 CT 提示“肾上腺小”。诊断为“原发性肾上腺皮质功能减退症 (阿狄森病)”, 予氢化可的松上午 8:00 20 mg、下午 3:00 10 mg 口服治疗。治疗后症状缓解, 体重逐渐上升约 18 kg 后稳定。2012 年, 患者发生非暴力性骨折, 保守治疗后治愈。

2014 年 6 月患者因皮肤色素沉着持续无缓解再次就诊我院, 查体: 体重指数 28.68 kg/m², 周身皮肤色素沉着。辅助检查提示: 血常规、血糖、血清钾、钠离子、白蛋白在正常范围, 血清钙 2.1 mmol/L (正常 $2.17 \sim 2.57$ mmol/L), 醛固酮 0.07×10^3 ng/L (正常 $0.07 \times 10^3 \sim 0.30 \times 10^3$ ng/L), 醛固酮/肾素比值 (ARR) 为 2,8:00 (口服氢化可的松前) ACTH 1.690×10^6 pg/L、皮质醇 23.1 nmol/L, 口服氢化可的松后 1 h ACTH 3.215×10^5 pg/L、皮质醇 474 nmol/L, 促性腺激素和性激素符合绝经期改变, TFT 和 TAA 正常, 甲状旁腺激素 (PTH) 正常, 肾上腺 3D-CT 示“双侧肾上腺细小”, 垂体增强 MRI 示“垂体略饱满, 不排除垂体内分泌异常强化影”。修订诊断为“APS (4 型)——阿狄森病、卵巢早衰”。糖皮质激素替代治疗方案未调整。目前继续随访中。

病例 2 患者, 男, 2006 年 (14 岁) 无明显诱因出现“三多一少”症状, 于当地医院检查示血糖明显升高, 尿酮体 2+, 胰岛素和 C 肽分泌曲线低平, 糖尿病自身抗体升高, TFT 和 TAA 正常, 诊断为“1 型糖尿病”, 给予预混胰岛素治疗, 此后 6 年间频发低血糖症状; 2012 年改为胰岛素泵治疗, 低血糖现象有所减少, 但仍波动较大。

2014 年 10 月为调整胰岛素泵剂量就诊于我院。查体: 体重指数 25 kg/m², 腰臀比 0.89, 皮肤、黏膜、指/趾甲正常, 甲状腺无肿大。实验室检查: 正常餐前、后 C 肽均明显低于正常, HbA1c 9%, TFT 正常, 甲状腺过氧化物酶抗体 (TPOAb) $> 1 \times 10^6$ IU/L、甲状腺球蛋白抗体 (TgAb) 2.914×10^4 IU/L, ACTH、皮质醇、促性腺激素、性激素、PTH、血常规、血清离子等指标均在正常范围。修订诊断为“APS (3 型)——1 型糖尿病, 自身免疫甲状腺病”。采用“3C”策略调整胰岛素泵剂量, 血糖逐渐平稳达标; 对于甲状腺疾病暂未用药, 定期随访。

病例 3 患者, 女, 2000 年 (46 岁) 出现周身皮肤色

素沉着,伴乏力,体重在 1 年内下降约 10 kg。2001 年上述症状加重,伴心悸、下肢肌肉酸痛,月经规律但经量减少,就诊于我院门诊。既往“白癜风”4 年,“乙型肝炎”24 年,否认结核、糖尿病病史;母亲和妹妹患有“甲状腺功能减退症”。查体见周身皮肤色素沉着,齿龈、掌纹、乳晕、肘部、瘢痕处明显,颈部及腹部可见直径 1~2 cm 大小不等皮肤白斑,无突眼,双手有细震颤,甲状腺 I 度大,质软,未闻及血管鸣,心率 10^4 次/min,律齐;实验室检查提示 8:00 ACTH 9.88×10^5 pg/L、皮质醇 27.7 nmol/L,血清钠 131.8 mmol/L、钾 4.2 mmol/L (正常 3.5~5.3 mmol/L),空腹血糖 5.9 mmol/L,促甲状腺激素(TSH) 0.003 mIU/L (正常 0.4~4.0 mIU/L),游离 T_3 18.6 pmol/L (正常 2.3~6.3 pmol/L),游离 T_4 52.1 pmol/L (正常 10.5~24.5 pmol/L),TPOAb 119 U/L, TgAb 22 U/L, TSH 受体抗体 (TRAb) 39 U/L (正常 0~1.75 U/L),促性腺激素、催乳素、性激素、生长激素在正常范围;肾上腺增强 CT 提示“肾上腺小”。诊断为“阿狄森病、Graves 病”,予强的松上午 8:00 5 mg、下午 3:00 2.5 mg 口服替代、甲巯咪唑 30 mg-20 mg-10 mg-5 mg/d 抗甲状腺功能治疗。治疗后乏力等症状缓解、体重逐渐恢复,抗甲状腺功能治疗 19 个月、TFT 持续正常 14 个月时停用甲巯咪唑。

2009 年患者复查时发现 TSH 9.9 mIU/L,游离 T_3 和游离 T_4 正常,TPOAb 370 U/L,被诊为“自身免疫性甲状腺病(亚临床甲状腺功能减退症期)”,予左旋 T_4 口服,并根据 TFT 监测结果调整剂量至 12.5 μ g/d。同年被诊为“2 型糖尿病”,给予阿卡波糖 150 mg/d 治疗。

2014 年 6 月再次体检复查,查体:体重指数 25.5 kg/m²,未见明显色素沉着,甲状腺无肿大。实验室检查示:醛固酮 0.11×10^3 ng/L,ARR 3,(强的松正常用药情况下)8:00、15:00 和 24:00 ACTH 分别为 4.08、1.00 和 1.00×10^3 pg/L,皮质醇分别为 28.71、116 和 48.36 nmol/L,血清离子正常,TSH 4.43 mIU/L,TPOAb 249 U/L,游离 T_3 、游离 T_4 、TgAb 和 TRAb 均正常,HbA1c 6.6%,促性腺激素和性激素符合绝经期改变,PTH 正常。甲状腺超声示“甲状腺回声不均匀减低”,肾上腺 CT 示“双侧肾上腺细小”,垂体 MRI 未见明显异常。修订诊断“APS (2 型)——阿狄森病,自身免疫性甲状腺病”。调整糖皮质激素替代方案为氢化可的松上午 8:00 20 mg、下午 3:00 10 mg 口服,左旋 T_4 剂量同前。

病例 4 患者,男,2013 年(54 岁)无明显诱因间断出现双上肢阵发性抽搐、双手搐搦。2015 年初起搐

搦发作频率增加,再次就诊于当地医院,实验室检查示:血清钙 1.40 mmol/L、磷 2.35 mmol/L (正常 0.81~1.52 mmol/L)、镁 0.76 mmol/L (正常 0.8~1.2 mmol/L),PTH 8.56×10^3 pg/L (正常 11.70~61.1 pg/L),头 CT 示“双侧小脑、双侧基底节区、双侧丘脑可见多发高密度影,脑池大小形态正常,中线结构居中”,诊断为“低钙血症、高磷血症”,予碳酸钙 D₃ 500 mg 1 次/d 口服,阿法骨化醇胶囊 1 μ g 2 次/d 口服,症状仍间断发作。

2015 年 1 月患者就诊于我院,否认颈部手术史、否认家族中类似病史。查体:牙齿可见横纹,皮肤黏膜无破溃,颈软,甲状腺未触及,面神经叩击征(+),束臂加压试验(+)。辅助检查提示:血清钙 1.54 mmol/L、磷 2.10 mmol/L、镁 0.75 mmol/L,尿钙 3.28 mmol/24 h (正常 2.70~7.50 mmol/24 h),PTH 1.04 pmol/L (正常 0.66~12.00 pmol/L),血清骨钙素 44.27 μ g/L (正常 3.00~46.00 μ g/L),TgAb 1.71×10^3 IU/L、TPOAb 1.525×10^5 IU/ml、TSH 0.001 9 IU/L、游离 T_4 26.07 pmol/L、游离 T_3 10.24 pmol/L,TRAb 8.90 IU/L,ACTH 和皮质醇正常。甲状腺超声显示“甲状腺回声注意自身免疫性甲状腺病,甲状腺右叶结节液性变(2 级)”,甲状腺核素显像示“甲状腺双叶显像剂分布增浓”,骨密度、心脏超声、脑彩色超声未见明显异常。修订诊断为“APS(3 型)——特发性甲状旁腺功能减退症,甲状腺功能亢进症(Graves 病)”。调整钙剂和活性维生素 D 剂量,针对 Graves 病给予甲巯咪唑口服,治疗后未再发生搐搦症状。

2 讨论

1849 年,Thomas Addison 首次提出 APS 的概念。1980 年,Neufeld 和 Blizzard 首次提出 APS 临床分类(表 1)^[7]。1 型 APS,即所谓的自身免疫性多内分泌腺病-念珠菌病-外胚层营养不良综合征(APECED 综合征)^[8]。若患者患有阿狄森病、甲状旁腺功能减退症和慢性黏膜皮肤念珠菌病中的至少 2 种,同时伴或不伴有其他相关的免疫疾病即可诊断为 1 型 APS。2 型 APS 即 Schmidt 综合征,指阿狄森病伴有自身免疫性甲状腺病和(或)1A 型糖尿病,可伴有其他自身免疫性疾病,但不伴有甲状旁腺功能减退症或念珠菌病,是最常见的 APS^[9]。3 型 APS 为自身免疫性甲状腺病伴有一个或多个自身免疫性疾病,但是不伴有肾上腺皮质功能减退。除上述 3 种情况外的所有内分泌自身免疫性疾病和(或)其他自身免疫病的综合征,如阿狄森病合并慢性胃炎、性腺功能减退、白癜风、脱毛症、垂体炎等为 4 型 APS^[10]。

表 1 根据 Neufeld 和 Blizzard 提出的 APS 分类(1980 年)

分型	内分泌疾病主要组分
1 型 APS	慢性念珠菌感染、自身免疫性肾上腺皮质功能减退症、自身免疫性甲状旁腺功能减退症
2 型 APS	自身免疫性肾上腺皮质功能减退症(必须),合并自身免疫性甲状腺疾病或 1A 型糖尿病
3 型 APS	自身免疫性甲状腺疾病(必须),合并其他自身免疫病(除外慢性念珠菌感染、自身免疫性肾上腺皮质功能减退症、自身免疫性甲状旁腺功能减退症)
4 型 APS	2 种或 2 种以上的腺体自身免疫性疾病,除外 1、2、3 型 APS

注:APS:自身免疫性多内分泌腺综合征

事实上,APS 并非一种罕见疾病,尤其是 2 型。前任美国总统约翰·肯尼迪即为典型 2 型 APS 患者,他于 1947 年 9 月被诊断为阿狄森病,并应用醋酸脱氧皮质酮治疗直至可的松问世;8 年后,他又被诊断为甲状腺功能减退症,这两种疾病支持了 2 型 APS 的诊断;他还患有胃部疾病和恶性贫血;由于公开的病历记载其长期服用睾酮,所以推断他很可能患有自身免疫性垂体炎^[11]。

明确 APS 的发病机制,可以帮助临床医生鉴别同一患者身上发生的多种自身免疫性疾病是偶然还是确有 APS。1 型 APS 的发病机制较为明确,是一种常染色体隐性遗传病,它与 21 号染色体上的 AIRE 基因突变有很大联系^[12]。其他类型 APS 的发病机制尚处在起步阶段,有报道称:2 型 APS 易感性基础主要与 II 类人白细胞抗原(HLA)的等位基因有关,特别是 DQ2 和 DQ8。2 型 APS 中原发性肾上腺功能减退症可能与 HLA-DR3 和 HLA-DR4 相关^[13-15]。

尽管 APS 中的内分泌疾病大多以腺体低功能为临床特征,但是腺体功能亢进也可以作为功能异常的一种表现。而在临床中,思维定式往往导致有腺体功能旺盛的 APS 患者被漏诊。例如自身免疫性甲状腺病中的 Graves 病,也是 APS 的组成部分。病例 4 即是特发性甲状旁腺功能减退症和 Graves 病共存的 3 型 APS。各器官的特异性抗体是 APS 的主要依据^[16]。如疑似阿狄森病时需检测 21 β -羟化酶抗体,疑似自身免疫性甲状腺疾病时需检测 TPOAb、TRAb、TgAb,疑似 1 型糖尿病时需检测人谷氨酸脱羧酶自身抗体、人胰岛素自身抗体等^[1]。但在 APS 其他组分中,尚未发现具有诊断意义的特异性抗体。因此,特异性抗体检测手段亟需改善。

APS 的诊断往往是一个动态过程,由于疾病组分的先后出现,其诊断也往往发生改变。疾病各组分出现时间可以相隔几年甚至十几年。诊断可能由单种自身免疫病发展为 APS,也可能由一种类型 APS 转化为另一种类型 APS,所以对高风险人群进行随访和动态监测非常必要。但是,目前对 APS 高风险人群尚无确切的定义,随访期也较难确定,随访

期过长易导致病情延误,随访期过短易引起医疗资源的浪费。解决这一困惑,需要通过多中心长期数据的积累分析和对发病机制的进一步探索。此外,APS 的诊断中还应注意:(1)APS 各腺体之间是相互影响,相互制约的,一个腺体功能不足的发生可使另一腺体功能减退的症状出现缓解或加重。(2)在发生内分泌性自身免疫性疾病之前,某些患者常伴发非内分泌性自身免疫性疾病,如白癜风、恶性贫血等^[2]。(3)在诊断 APS 之前,还必须除外非自身免疫反应所引起的多腺体功能障碍,如创伤、出血、垂体旁肿瘤压迫等所引起的全垂体功能减退,由血色病、结节病、结核病和淀粉样变等浸润性疾病导致的多腺体功能不全等^[6]。

现阶段,APS 的治疗主要根据受累内分泌腺体的功能状态施行。腺体功能低时需采取激素替代,如肾上腺皮质激素治疗阿狄森病、胰岛素治疗 1 型糖尿病、左旋 T₄ 治疗甲状腺功能减退症等。对于尚无替代激素的 APS 组分,则给予对症处理,如甲状旁腺功能减退症者予钙和维生素 D 治疗。这些治疗均非针对 APS 的免疫学异常本身,且存在某些弊端和争议,如长期应用糖皮质激素可能导致医源性库欣综合征、骨质疏松等不良反应,甲状腺功能正常期的自身免疫性甲状腺疾病患者是否应该干预及如何干预等。如何精细化治疗 APS 患者、开发 APS 治疗的新靶点,应成为未来本领域研究的关注点之一。

综上所述,国内医生对于该疾病的认识尚不充分。希望有更多医生重视这一疾病,开展并参与多学科合作,探索 APS 的发病机制和临床特点,提高 APS 的诊断水平,改进治疗手段,提高患者生活质量。

参 考 文 献

- [1] Cutolo M. Autoimmune polyendocrine syndromes[J]. Autoimmun Rev, 2014, 13(2): 85-89. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.07.006.
- [2] Michels AW, Gottlieb PA. Autoimmune polyglandular syndromes[J]. Nat Rev Endocrinol, 2010, 6(5): 270-277. DOI: 10.1038/nrendo.2010.40.
- [3] 晋兴楠, 黄乐. 自身免疫多腺体综合征的诊断和治疗研究进

- 展[J]. 国际儿科学杂志, 2011, 38(6):554-556. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2011.06.009.
- [4] 郭雯, 徐朝阳, 茅国芳, 等. 多发性内分泌自身免疫综合征 III 型一例[J]. 江苏医药, 2013, 39(6):737-738.
- [5] 邵红, 薛淑云, 孙亚东. 多发性内分泌自身免疫综合征 1 例报告[J]. 中国社区医师:综合版, 2004, (10):43.
- [6] 王文俊, 张家庆. 多发性内分泌自身免疫综合征[J]. 国际内科学杂志, 1985, (10):467-470.
- [7] Neufeld M, Blizzard RM. Symposium on autoimmune aspects of endocrine disorders//Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L, eds. Polyglandular autoimmune diseases [M]. New York: Academic Press, 1980:357-365.
- [8] Kisand K, Lilic D, Casanova JL, et al. Mucocutaneous candidiasis and autoimmunity against cytokines in APECED and thymoma patients: clinical and pathogenetic implications [J]. Eur J Immunol, 2011, 41 (6): 1517-1527. DOI: 10.1002/eji.201041253.
- [9] Ballarini A, Lee-Kirsch MA. Genetic dissection of autoimmune polyendocrine syndrome type 2: common origin of a spectrum of phenotypes[J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1110:159-165. DOI: 10.1196/annals.1423.018.
- [10] Schneller C, Finkel L, Wise M, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome: a case-based review[J]. Pediatr Ann, 2013, 42(5):203-208. DOI: 10.3928/00904481-20130426-12.
- [11] Mandel LR. Endocrine and autoimmune aspects of the health history of John F. Kennedy [J]. Ann Intern Med, 2009, 151(5): 350-354.
- [12] Lindmark E, Chen Y, Georgoudaki AM, et al. AIRE expressing marginal zone dendritic cells balances adaptive immunity and T-follicular helper cell recruitment [J]. J Autoimmun, 2013, 42: 62-70. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.11.004.
- [13] Rottembourg D, Deal C, Lambert M, et al. 21-Hydroxylase epitopes are targeted by CD8 T cells in autoimmune Addison's disease [J]. J Autoimmun, 2010, 35(4):309-315. DOI: 10.1016/j.jaut.2010.07.001.
- [14] Maclaren NK, Riley WJ. Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leukocyte antigens-DR3 and/or DR4, except when associated with type I autoimmune polyglandular syndrome [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1986, 62(3):455-459. DOI:10.1210/jcem-62-3-455.
- [15] Reato G, Morlin L, Chen S, et al. Premature ovarian failure in patients with autoimmune Addison's disease: clinical, genetic, and immunological evaluation [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(8):E1255-E1261. DOI: 10.1210/jc.2011-0414.
- [16] Majeroni BA, Patel P. Autoimmune polyglandular syndrome, type II [J]. Am Fam Physician, 2007, 75(5):667-670.
(收稿日期:2015-09-14)

(上接第 411 页)

- [9] Marzi C, Huth C, Herder C, et al. Acute-phase serum amyloid A protein and its implication in the development of type 2 diabetes in the KORA S4/F4 study [J]. Diabetes Care, 2013, 36(5): 1321-1326. DOI: 10.2337/dc12-1514.
- [10] Zhang N, Jing W, Cheng J, et al. Molecular characterization and NF- κ B-regulated transcription of selenoprotein S from the Bama mini-pig [J]. Mol Biol Rep, 2011, 38(7):4281-4286. DOI: 10.1007/s11033-010-0551-y.
- [11] Karlsson HK, Tsuchida H, Lake S, et al. Relationship between serum amyloid A level and Tanis/SelS mRNA expression in skeletal muscle and adipose tissue from healthy and type 2 diabetic subjects [J]. Diabetes, 2004, 53(6):1424-1428.
- [12] Du JL, Sun CK, Lü B, et al. Association of SelS mRNA expression in omental adipose tissue with Homa-IR and serum amyloid A in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chin Med J (Engl), 2008, 121(13):1165-1168.
- [13] Christensen LC, Jensen NW, Vala A, et al. The human selenoprotein VCP-interacting membrane protein (VIMP) is non-globular and harbors a reductase function in an intrinsically disordered region [J]. J Biol Chem, 2012, 287(31):26388-26399. DOI: 10.1074/jbc.M112.346775.
- [14] Liu J, Li F, Rozovsky S. The intrinsically disordered membrane protein selenoprotein S is a reductase in vitro [J]. Biochemistry, 2013, 52(18):3051-3061. DOI: 10.1021/bi4001358.
- [15] Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN, et al. Role of endoplasmic reticulum stress in atherosclerosis and diabetic macrovascular complications [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:610140. DOI: 10.1155/2014/610140.
- [16] Fradejas N, Serrano-Pérez Mdel C, Tranque P, et al. Selenoprotein S expression in reactive astrocytes following brain injury [J]. Glia, 2011, 59(6):959-972. DOI: 10.1002/glia.21168.
- [17] Lee JH, Park KJ, Jang JK, et al. Selenoprotein S-dependent selenoprotein K binding to p97 (VCP) protein is essential for endoplasmic reticulum-associated degradation [J]. J Biol Chem, 2015, 290(50):29941-29952. DOI: 10.1074/jbc.M115.680215.
- [18] Tousoulis D, Simopoulou C, Papageorgiou N, et al. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches [J]. Pharmacol Ther, 2014, 144(3):253-267. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2014.06.003.
- [19] Rotllan N, Wanschel AC, Fernández-Hernando A, et al. Genetic evidence supports a major role for akt1 in VSMCs during atherogenesis [J]. Circ Res, 2015, 116(11):1744-1752. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305895.
- [20] Curran JE, Jowett JB, Elliott KS, et al. Genetic variation in selenoprotein S influences inflammatory response [J]. Nat Genet, 2005, 37(11):1234-1241.
- [21] Martínez A, Santiago JL, Varadé J, et al. Polymorphisms in the selenoprotein S gene: lack of association with autoimmune inflammatory diseases [J]. BMC Genomics, 2008, 9:329. DOI: 10.1186/1471-2164-9-329.
- [22] Hyrenbach S, Pezzini A, del Zotto E, et al. No association of the -105 promoter polymorphism of the selenoprotein S encoding gene SEPS1 with cerebrovascular disease [J]. Eur J Neurol, 2007, 14(10):1173-1175.
- [23] Alanne M, Kristiansson K, Auro K, et al. Variation in the selenoprotein S gene locus is associated with coronary heart disease and ischemic stroke in two independent Finnish cohorts [J]. Hum Genet, 2007, 122(3-4):355-365.
- [24] Li XX, Guan HJ, Liu JP, et al. Association of selenoprotein S gene polymorphism with ischemic stroke in a Chinese case-control study [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2015, 26(2):131-135. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000202.
- [25] Cox AJ, Lehtinen AB, Xu J, et al. Polymorphisms in the Selenoprotein S gene and subclinical cardiovascular disease in the Diabetes Heart Study [J]. Acta Diabetol, 2013, 50(3):391-399. DOI: 10.1007/s00592-012-0440-z.
(收稿日期:2015-10-08)