

2 型糖尿病患者血糖波动与血清 CD147、MMP-9 水平的相关性研究

刘婷婷 蒙绪标 陈绵雄

海口市人民医院内分泌科, 海口 570208

通信作者: 刘婷婷, Email: ltt85lmb@163.com

【摘要】 目的 探讨血糖波动与血清细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(CD147)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)的相关性。**方法** 纳入 2019 年 6 月至 2020 年 6 月海口市人民医院医院收治的 172 例 2 型糖尿病患者,根据平均血糖波动幅度(MAGE)分为正常血糖波动组($n=88$)和异常血糖波动组($n=84$)。记录一般临床资料,测定生化指标和 CD147、MMP-9 水平,logistic 回归分析 2 型糖尿病患者血糖波动的影响因素。**结果** 与正常血糖波动组相比,异常血糖波动组患者的体重指数(BMI)、腰围、吸烟比例及稳态模型-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)指数较大,空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)水平高(P 均 <0.05)。与正常血糖波动组相比,异常血糖波动组患者 CD147、MMP-9 水平均显著升高(P 均 <0.001)。CD147 和 MMP-9 与血糖标准差(SDBG)、平均血糖水平(MBG)、MAGE、日间血糖平均绝对差(MODD)、平均餐后血糖波动幅度(MPPGE)、最大血糖波动幅度(LAGE)均呈正相关($P<0.05$)。病程、HbA1c、CD147、MMP-9 是 2 型糖尿病患者血糖波动的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** 2 型糖尿病患者血糖波动与血清 CD147、MMP-9 密切相关,但 CD147 和 MMP-9 是否介导了血糖波动对 2 型糖尿病患者血管的损伤需进一步研究。

【关键词】 2 型糖尿病;血糖波动;CD147;基质金属蛋白酶 9

基金项目:2019 年海南省卫生计生行业科研项目(19A200066)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20220524-05050

Study on the correlation between blood glucose fluctuation and serum CD147, MMP-9 level in type 2 diabetic patients Liu Tingting, Meng Xubiao, Chen Mianxiong. Department of Endocrinology, Haikou People's Hospital, Haikou, 570208, China

Corresponding author: Liu Tingting, Email: ltt85lmb@163.com

【Abstract】 Objective To explore the correlation between blood glucose fluctuation and level of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), and analyze the influencing factors of blood glucose fluctuation. **Methods** A total of 172 patients with type 2 diabetes admitted to Haikou People's Hospital from June 2019 to June 2020 were included. They were divided into normal blood glucose fluctuation group ($n=88$) and abnormal blood glucose fluctuation group ($n=84$) according to the average blood glucose fluctuation range (MAGE). General clinical data were recorded, and biochemical indexes and CD147, MMP-9 levels were measured, and the influencing factors of blood glucose fluctuation in type 2 diabetes patients were analyzed by logistic regression. **Results** Compared with the normal blood glucose fluctuation group, the body mass index (BMI), waist circumference, smoking proportion and homeostasis model insulin resistance index (HOMA-IR) of patients with abnormal blood glucose fluctuation group were higher, and the levels of fasting blood glucose (FBG) and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were also higher ($P<0.05$). Compared with the normal blood glucose fluctuation group, the CD147 and MMP-9 levels in the abnormal blood glucose fluctuation group were significantly higher ($P<0.001$). The level of CD147 and MMP-9 were positively correlated with standard deviation of blood glucose (SDBG), mean blood glucose level (MBG), MAGE, mean absolute difference of blood glucose during the day (MODD), mean postprandial blood glucose fluctuation range (MPPGE) and maximum blood glucose fluctuation range (LAGE) ($P<0.05$). The course of disease, HbA1c, CD147 and MMP-9 level were independent risk fac-

tors of blood glucose fluctuation in type 2 diabetes patients ($P<0.05$). **Conclusion** The fluctuation of blood sugar in patients with type 2 diabetes mellitus is closely related to CD147 and MMP-9, which may become a new index to evaluate the fluctuation of blood sugar in patients with type 2 diabetes mellitus.

[Keywords] Type 2 diabetes mellitus; Blood glucose fluctuation; CD147; Matrix Metalloproteinase 9

Fund program: Scientific Research Project of Hainan Provincial Health Commission (19A200066)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn121383-20220524-05050

2 型糖尿病是临床常见代谢性疾病,随着生活水平改善及生活方式改变,其发病率和死亡率逐年增加^[1-2]。血糖波动是影响糖尿病发生发展的重要因素。血糖波动可通过活化氧化应激、激活炎症介质合成与释放等多种途径增加糖尿病并发症发生风险^[3]。基质金属蛋白酶 9(MMP-9)是依赖锌离子的内源性蛋白酶家族成员,主要功能是降解和重构细胞外基质,参与血管再生、炎症反应等病理过程^[4-5]。大量研究表明,MMP-9 参与糖尿病及其并发症的发生发展,尤其与血管病变密切相关^[4,6]。细胞外基质金属蛋白酶诱导因子(CD147)是一种高度糖基化的跨膜糖蛋白,可作为 MMPs 的诱导因子,通过成纤维细胞和内皮细胞合成分泌 MMPs,降解细胞外基质,参与血管重构^[7]。有研究表明,CD147 与糖尿病足溃疡愈合及糖尿病肾病密切相关^[8]。目前,CD147 及 MMPs 在糖尿病研究中颇受关注,而血糖波动与 CD147、MMP-9 的关系研究甚少。因此,本文分析了血糖波动与 CD147、MMP-9 的相关性,旨在为临床诊治提供更多参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 6 月至 2020 年 6 月海口市人民医院医院收治的 172 例 2 型糖尿病患者作为研究对象。纳入标准:(1)确诊为 2 型糖尿病。(2)病程半年以上,糖化血红蛋白 A1c(HbA1c) $\leq 8.0\%$ 。(3)饮食、服药规律,近 3 个月未改变降糖方案。排除标准:(1)出现糖尿病并发症。(2)严重心肝肾功能不全、感染性疾病等影响糖代谢疾病。(3)使用影响血糖的非降糖药物。(4)合并恶性肿瘤及免疫系统疾病。根据平均血糖波动幅度(MAGE)水平,分为正常血糖波动组(MAGE < 3.9 mmol/L)和异常血糖波动组(MAGE ≥ 3.9 mmol/L)^[9]。本研究符合医院伦理委员会规定,患者知情并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般资料 记录患者入院时身高、体重、腰围、血压、病程、吸烟史及他汀类药物、口服降糖药物、胰岛素使用情况,体重指数(BMI) = 体重(kg)/

身高的平方(m^2)。

1.2.2 血液指标测定 抽取空腹静脉血 5 ml,葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FBG),放免法测定胰岛素,全自动生化分析仪测定丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)和血肌酐,高压液相分析法测定 HbA1c,酶连免疫吸附测定(ELISA)法测定 CD147、MMP-9 水平。根据年龄、体重及血肌酐计算估算肾小球滤过率(eGFR),稳态模型-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = 空腹血糖 \times 空腹胰岛素 / 22.5。

1.2.3 动态血糖监测(CGM) 治疗当天使用动态血糖监测系统(CGMS)监测血糖 72 h,计算血糖标准差(SDBG)、平均血糖水平(MBG)、MAGE、日间血糖平均绝对差(MODD)、平均餐后血糖波动幅度(MPPGE)和最大血糖波动幅度(LAGE)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析。正态分布的计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。非正态分布资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 描述,采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料用%表示,采用 χ^2 检验。相关性采用 Pearson 分析。血糖波动的影响因素采用 Logistic 回归分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 与正常血糖波动组相比,异常血糖波动组 BMI、腰围、吸烟比例及 HOMA-IR 指数较大,FBG、HbA1c 水平高(P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 血糖波动指标比较 与正常血糖波动组相比,异常血糖波动组患者的 SDBG、MBG、MAGE、MODD 和 LAGE 均升高(P 均 < 0.05),见表 2。

2.3 CD147、MMP-9 与血糖波动的相关性 与正常血糖波动组相比,异常血糖波动组患者的 CD147、MMP-9 水平均升高($P<0.05$),见表 3。CD147 和 MMP-9 与 SDBG、MBG、MAGE、MODD、MPPGE、LAGE 均呈正相关($P<0.05$),且 CD147 与 MMP-9 呈正相关($P<0.001$),见表 4。

表 1 2 型糖尿病患者临床指标的一般资料比较[$(\bar{x} \pm s)$, $n(\%)$, $M(P25, P75)$]

指标	正常血糖波动组($n=88$)	异常血糖波动组($n=84$)	$t/Z/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	54(42, 66)	56(40, 65)	1.791	0.078
收缩压(mmHg)	125(110, 137)	128(108, 137)	1.253	0.101
舒张压(mmHg)	84(72, 87)	80(70, 86)	1.589	0.090
BMI(kg/m^2)	23.59(22.23, 25.89)	25.08(21.63, 26.96)	2.296	0.008
腰围(cm)	85.96 \pm 5.24	88.43 \pm 7.46	2.522	0.013
病程(年)	3.0(1.0, 5.0)	4.0(1.5, 6.5)	1.788	0.059
ALT(U/L)	35.12 \pm 2.01	34.84 \pm 2.17	0.723	0.528
AST(U/L)	33.56 \pm 3.55	34.43 \pm 2.89	1.356	0.095
GGT(U/L)	55.74 \pm 3.11	55.89 \pm 2.5	1.023	0.106
TBIL($\mu\text{mol}/\text{L}$)	13.66 \pm 1.37	13.30 \pm 1.56	0.557	0.632
TG(mmol/L)	1.75(1.32, 2.40)	1.67(1.15, 2.25)	1.751	0.083
TC(mmol/L)	4.25(3.96, 5.26)	4.41(3.92, 5.05)	1.164	0.248
HDL-C(mmol/L)	1.17(0.97, 1.27)	1.22(0.90, 1.34)	1.807	0.053
LDL-C(mmol/L)	2.32 \pm 0.72	2.51 \pm 0.40	1.522	0.091
eGFR[$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73\text{m}^2)^{-1}$]	95.03(88.26, 102.31)	97.28(89.15, 104.22)	1.595	0.089
胰岛素(mU/L)	11.04 \pm 1.13	11.28 \pm 1.47	1.787	0.081
HOMA-IR	3.29(2.68, 4.24)	4.09(2.92, 5.36)	1.942	0.035
FBG(mmol/L)	6.57 \pm 1.63	8.12 \pm 1.52	4.962	<0.001
HbA1c(%)	6.06 \pm 1.01	6.80 \pm 1.14	1.941	0.038
性别			0.130	0.835
男性	60(68.18%)	62(73.81%)		
女性	28(31.82%)	22(26.19%)		
吸烟情况			5.527	0.019
是	20(22.7%)	33(39.3%)		
否	68(77.3%)	51(60.7%)		
他汀类药物使用情况			1.603	0.088
是	19(21.6%)	20(23.8%)		
否	69(78.4%)	64(76.2%)		
口服降糖药物使用情况			6.738	0.263
双胍类	25(28.4%)	26(31.0%)		
胰岛素促泌剂类	29(33.0%)	28(33.3%)		
α -糖苷酶抑制剂	28(31.8%)	29(34.5%)		
噻唑烷二酮类衍生物	8(9.1%)	7(8.3%)		
DPP-4 抑制剂	12(13.6%)	11(13.1%)		
SGLT-2 抑制剂	5(5.7%)	6(7.1%)		
胰岛素使用情况			1.583	0.618
短效胰岛素	13(14.8%)	13(15.4%)		
长效胰岛素	11(12.5%)	10(11.9%)		
预混胰岛素	9(10.2%)	12(14.3%)		

注: BMI: 体重指数; ALT: 丙氨酸氨基转移酶; AST: 天冬氨酸氨基转移酶; GGT: γ -谷氨酰转肽酶; TBIL: 总胆红素; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; HDL-C: 高密度脂蛋白-胆固醇; LDL-C: 低密度脂蛋白-胆固醇; eGFR: 肾小球滤过率; DPP-4 抑制剂: 二肽基肽酶抑制剂; SGLT-2 抑制剂: 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂; HOMA-IR: 稳态模型-胰岛素抵抗指数; FBG: 空腹血糖; HbA1c: 糖化血红蛋白 A1c; 1 mmHg=0.133 kPa

表 2 血糖波动指标比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

指标	正常血糖波动组($n=88$)	异常血糖波动组($n=84$)	t 值	P 值
SDBG	1.98 \pm 0.80	2.60 \pm 1.16	13.633	<0.001
MBG	8.30 \pm 1.58	9.05 \pm 1.39	2.211	0.024
MAGE	3.40 \pm 0.43	4.48 \pm 0.57	45.316	<0.001
MODD	3.42 \pm 0.63	4.23 \pm 0.77	29.022	<0.001
MPPGE	3.23 \pm 1.44	3.67 \pm 1.77	1.558	0.111
LAGE	8.16 \pm 2.87	10.14 \pm 3.31	3.572	<0.001

注: SDBG: 血糖标准差; MBG: 平均血糖水平; MAGE: 平均血糖波动幅度; MODD: 日间血糖平均绝对差; MPPGE: 平均餐后血糖波动幅度; LAGE: 最大血糖波动幅度

2.4 血糖波动影响因素 以单因素分析中具有统计学意义的指标作为自变量(计量资料指标用原值,计数资料指标赋值以无=1;有=2),血糖波动为因变量,结果显示,病程、HbA1c、CD147、MMP-9 是 2 型糖尿病患者血糖波动的独立危险因素($P<0.05$),见表 5。

3 讨论

血糖是糖尿病患者需每天监测的指标,其异常波动往往与各种并发症发生有着密切联系^[10]。大量研究表明,CD147 和 MMP-9 与糖尿病及其并发症

表 3 两组血清 CD147、MMP-9 比较($\bar{x}\pm s$)

指标	正常血糖波动组($n=88$)	异常血糖波动组($n=84$)	t 值	P 值
CD147(pg/ml)	3 548.6 \pm 716.9	3 927.8 \pm 885.8	5.923	<0.001
MMP-9(ng/ml)	2.32 \pm 0.73	2.76 \pm 0.65	3.812	<0.001

注:CD147:细胞外基质金属蛋白酶诱导因子;MMP-9:基质金属蛋白酶-9

表 4 CD147、MMP-9 与血糖波动的相关性分析

指标	CD147		MMP-9	
	r 值	P 值	r 值	P 值
SDBG	0.279	0.013	0.226	0.008
MBG	0.314	0.026	0.459	<0.001
MAGE	0.543	<0.001	0.562	<0.001
MODD	0.423	<0.001	0.385	0.002
MPPGE	0.268	0.038	0.113	0.039
LAGE	0.236	<0.001	0.258	<0.001
CD147	—	—	0.624	<0.001

注:SDBG:血糖标准差;MBG:平均血糖水平;MAGE:平均血糖波动幅度;MODD:日间血糖平均绝对差;MPPGE:平均餐后血糖波动幅度;LAGE:最大血糖波动幅度;CD147:细胞外基质金属蛋白酶诱导因子;MMP-9:基质金属蛋白酶-9

表 5 Logistic 回归分析血糖波动的影响因素

变量	β 值	标准误	Wald 值	OR 值	95% CI 值	P 值
病程	0.646	1.211	3.357	1.025	1.004~1.102	0.041
CD147	0.178	0.088	3.946	1.085	1.076~1.221	0.036
HbA1c	1.349	0.420	7.346	2.136	1.237~3.185	0.008
MMP-9	2.702	0.025	5.833	1.995	1.427~2.939	0.024

注:CD147:细胞外基质金属蛋白酶诱导因子;MMP-9:基质金属蛋白酶-9;HbA1c:糖化血红蛋白 A1c

发生发展密切相关,对糖尿病并发症早期诊断、预后监测有重要价值^[4-5,8,11-12]。

本研究发现,异常血糖波动组患者 BMI、腰围及 HOMA-IR 指数较大,FBG、HbA1c 水平高,结合 Bautista 等^[13]研究,考虑体重增加会加重胰岛素抵抗,降低胰岛 β 细胞功能,易引起血糖异常波动。多项研究表明,MMP-9 参与糖尿病慢性并发症发生发展。Zhang 等^[14]研究表明,下调 MMP-9 表达可缓解糖尿病肾病大鼠肾脏纤维化进展。CD147 对 MMPs 表达具有调节作用。研究显示,高糖状态下,单核细胞 CD147 表达增加,CD147 的上调可诱导单核细胞合成和分泌 MMPs,尤其是 MMP-9^[8]。Abu El-Asrar 等^[11]发现,在糖尿病视网膜病变大鼠玻璃体组织中 CD147、MMP-9 表达显著升高。此外,随着血糖波动幅度增加,患者心脑血管并发症发生率明显提高^[15]。另有研究发现,相对于持续性高血糖,波动性高血糖更能促进糖尿病慢性并发症的发生发展^[3];Jiao 等^[16]研究指出血糖波动可能通过加重血管内皮损伤促进 2 型糖尿病患者下肢血管病变的发生和发展。本研究发现,与正常血糖波动组相比,异常血糖波动组患者 CD147、MMP-9 水平均显著升高,CD147 和 MMP-9 与血糖波动指标均有显著相关性,提示 2 型糖尿病患者血糖波动与 CD147、MMP-9 密切相关。logistic 回归分析显示病程、HbA1c、CD147、MMP-9 是 2 型糖尿病患者血糖波动

的独立危险因素,提示 CD147 和 MMP-9 有可能成为评价 2 型糖尿病患者血糖波动的新指标。

综上,2 型糖尿病患者血糖波动与 CD147、MMP-9 密切相关。本研究尚存在局限性,即样本量较小,但考虑本研究为初步探讨,故拟在今后研究中扩大样本量进行进一步分析。本研究存在一定的局限性。本研究为单中心的横断面研究,样本量较小,存在选择偏倚,降低了结论强度,需要多中心前瞻性大样本的研究进行验证。同时,本课题组拟对研究者进行随访,观察糖尿病并发症的发生发展,进一步证明笔者的猜想。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Xu C,Zhong J,Zhu H,et al. Independent and interactive associations of heart rate and body mass index or blood pressure with type 2 diabetes mellitus incidence: a prospective cohort study [J]. J Diabetes Investig, 2019, 10 (4): 1068-1074. DOI: 10.1111/jdi.12999.
- [2] Magliano DJ,Sacre JW,Harding JL,et al. Young-onset type 2 diabetes mellitus-implications for morbidity and mortality [J]. Nat Rev Endocrinol, 2020, 16 (6): 321-331. DOI: 10.1038/s41574-020-0334-z.
- [3] Liu M,Ao L,Hu X,et al. Influence of blood glucose fluctuation, C-peptide level and conventional risk factors on carotid artery intima-media thickness in Chinese Han patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Eur J Med Res, 2019, 24 (1): 13. DOI: 10.1186/s40001-019-0370-0.

- [4] Kelly D, Khan SQ, Thompson M, et al. Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodelling and prognosis after acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2008, 29 (17) : 2116-2124. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehn315.
- [5] Chiu PF, Su SL, Tsai CC, et al. Cyclophilin A and CD147 associate with progression of diabetic nephropathy[J]. *Free Radic Res*, 2018, 52 (11-12) : 1456-1463. DOI: 10. 1080/10715762. 2018. 1523545.
- [6] Hassanzadeh-Makoui R, Razi B, Aslani S, et al. The association between matrix metallo-proteinases-9 (MMP-9) gene family polymorphisms and risk of coronary artery disease (CAD) : a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1) : 232. DOI: 10. 1186/s12872-020-01510-4.
- [7] Xie Y, Wang Y, Ding H, et al. Highly glycosylated CD147 promotes hemorrhagic transformation after rt-PA treatment in diabetes; a novel therapeutic target? [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1) : 72. DOI: 10. 1186/s12974-019-1460-1.
- [8] Bao W, Min D, Twigg SM, et al. Monocyte CD147 is induced by advanced glycation end products and high glucose concentration: possible role in diabetic complications[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2010, 299 (5) : 1212-1219. DOI: 10. 1152/ajpcell. 00228. 2010.
- [9] 方福生, 王宁, 刘星宇, 等. 北京地区老年男性 2 型糖尿病患者血糖波动与随访期糖化血红蛋白的相关性分析[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61 (11) : 1234-1238. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112138-20220124-00076.
- [10] Wu N, Shen H, Liu H, et al. Acute blood glucose fluctuation enhances rat aorta endothelial cell apoptosis, oxidative stress and pro-inflammatory cytokine expression in vivo[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2016, 15 (1) : 109. DOI: 10. 1186/s12933-016-0427-0.
- [11] Abu El-Asrar AM, Ahmad A, Alam K, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) is a potential biomarker of angiogenesis in proliferative diabetic retinopathy [J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95 (7) : 697-704. DOI: 10. 1111/aos. 13284.
- [12] Opendakker G, Abu El-Asrar A. Metalloproteinases mediate diabetes-induced retinal neuropathy and vasculopathy[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76 (16) : 3157-3166. DOI: 10. 1007/s00018-019-03177-3.
- [13] Bautista FP, Jasul G Jr, Dampil OA. Insulin resistance and β -Cell function of Lean versus overweight or obese Filipino patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus[J]. *J ASEAN Fed Endocr Soc*, 2019, 34 (2) : 164-170. DOI: 10. 15605/jafes. 034. 02. 07.
- [14] Zhang L, Zhao S, Zhu Y. Long noncoding RNA growth arrest-specific transcript 5 alleviates renal fibrosis in diabetic nephropathy by downregulating matrix metalloproteinase 9 through recruitment of enhancer of zeste homolog 2 [J]. *FASEB J*, 2020, 34 (2) : 2703-2714. DOI: 10. 1096/fj. 201901380RR.
- [15] Zhang J, He X, Zhang L, et al. Association of severe hypoglycemia with all-cause mortality and complication risks among patients with type 2 diabetes mellitus in China[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2020, 170: 108493. DOI: 10. 1016/j. diabres. 2020. 108493.
- [16] Jiao XM, Zhang XG, Xu XU, et al. Blood glucose fluctuation aggravates lower extremity vascular disease in type 2 diabetes[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18 (14) : 2025-2030. (收稿日期: 2022-05-24)

(上接第 224 页)

- [10] Mori Y, Miura Y, Takeuchi H, et al. Gene amplification as a cause of inherited thyroxine-binding globulin excess in two Japanese families [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80 (12) : 3758-3762. DOI: 10. 1210/jcem. 80. 12. 8530630.
- [11] Pappa T, Ferrara AM, Refetoff S. Inherited defects of thyroxine-binding proteins [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2015, 29 (5) : 735-747. DOI: 10. 1016/j. beam. 2015. 09. 002.
- [12] Reutrakul S, Janssen OE, Refetoff S. Three novel mutations causing complete T(4)-binding globulin deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86 (10) : 5039-5044. DOI: 10. 1210/jcem. 86. 10. 7916.
- [13] Gomes-Lima CJ, Maciel AAFL, Andrade MO, et al. Thyroxine-binding globulin deficiency due to a novel SERPINA7 mutation: clinical characterization, analysis of X-chromosome inactivation pattern and protein structural modeling[J]. *Gene*, 2018, 666: 58-63. DOI: 10. 1016/j. gene. 2018. 05. 018.
- [14] Waltz MR, Pullman TN, Takeda K, et al. Molecular basis for the properties of the thyroxine-binding globulin-slow variant in American blacks [J]. *J Endocrinol Invest*, 1990, 13 (4) : 343-349. DOI: 10. 1007/BF03349576.
- [15] Janssen OE, Chen B, Büttner C, et al. Molecular and structural characterization of the heat-resistant thyroxine-binding globulin-Chicago[J]. *J Biol Chem*, 1995, 270 (47) : 28234-28238. DOI: 10. 1074/jbc. 270. 47. 28234.
- [16] Hengeveld RCC, Albersen M, Hadders MAH, et al. A newborn falsely suspected of congenital hypothyroidism due to mutated thyroxine-binding globulin with low binding affinity[J]. *Horm Res Paediatr*, 2021, 94 (1-2) : 76-80. DOI: 10. 1159/000516691.
- [17] Janssen OE, Astner ST, Grasberger H, et al. Identification of thyroxine-binding globulin-San diego in a family from Houston and its characterization by in vitro expression using xenopus oocytes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85 (1) : 368-372. DOI: 10. 1210/jcem. 85. 1. 6317.
- [18] Fang Y, Chen H, Chen Q, et al. Compound hemizygous variants in SERPINA7 gene cause thyroxine-binding globulin deficiency[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2021, 9 (2) : e1571. DOI: 10. 1002/mgg3. 1571.
- [19] 方燕兰, 王春林, 梁黎. 部分性甲状腺激素结合球蛋白缺乏症二例并文献复习[J]. *中华儿科杂志*, 2016, 54 (6) : 428-432. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2016. 06. 008.
- [20] 王斐, 全会标, 纪群, 等. 完全性甲状腺结合球蛋白缺乏症家系三例及文献复习[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37 (7) : 653-656. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20200906-00618.
- [21] Mannavola D, Vannucchi G, Fugazzola L, et al. TBG deficiency: description of two novel mutations associated with complete TBG deficiency and review of the literature[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2006, 84 (10) : 864-871. DOI: 10. 1007/s00109-006-0078-9.
- [22] Soheilipour F, Fazilaty H, Jesmi F, et al. First report of inherited thyroxine-binding globulin deficiency in Iran caused by a known de novo mutation in SERPINA7 [J]. *Mol Genet Metab Rep*, 2016, 8: 13-16. DOI: 10. 1016/j. ymgmr. 2016. 06. 001.
- [23] Connelly KJ, Pierce MJ, Hanna C, et al. Detecting congenital central hypothyroidism by newborn screening: difficulty in distinguishing from congenital thyroxine-binding globulin deficiency [J]. *Horm Res Paediatr*, 2017, 88 (5) : 331-338. DOI: 10. 1159/000479367.
- [24] 李洋, 滕卫平, 滕晓春. 看懂甲状腺功能化验单: 甲状腺功能指标异常的临床解析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36 (5) : 448-452. DOI: 10. 3760/cma. j. cn311282-20190617-00232. (收稿日期: 2022-03-10)