

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.23.017

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210727.0819.002.html\(2021-07-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210727.0819.002.html(2021-07-27))

# 载脂蛋白 A5 及 Alarin 在肥胖儿童中的表达水平及其与 IR 的相关性\*

毛顺峰,冯俊杰

(浙江省嘉兴市第一医院儿科 314000)

**[摘要]** **目的** 探讨不同肥胖程度儿童 Alarin 及载脂蛋白 A5(ApoA5)水平与胰岛素抵抗(IR)等代谢指标的相关性。**方法** 选择 2017—2019 年于该院门诊就诊的肥胖儿童 75 例(肥胖组),参照体重指数(BMI)标准,将肥胖儿童分为轻度肥胖( $n=39$ )、中度肥胖( $n=21$ )及重度肥胖( $n=15$ )组。同时选择同期健康体检的 80 例儿童作为对照组。计算稳态模型评估 IR 指数(HOMA-IR)。对比各组儿童三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)、Alarin、ApoA5、脂联素、HOMA-IR,并分析 Alarin、ApoA5 与各代谢指标的相关性。**结果** 与对照组儿童比较,肥胖儿童 TG、TC、LDL-C、FINS、脂联素、HOMA-IR 及 Alarin 水平明显升高,HDL-C、ApoA5 水平明显降低,差异均有统计学意义( $t=8.20,7.23,7.77,6.70,6.48,7.87,11.03,12.93,9.87,P<0.05$ )。不同肥胖程度儿童组间 TG、LDL-C、FINS、脂联素、HOMA-IR、ApoA5 及 Alarin 水平差异有统计学意义( $F=36.32,19.46,55.32,35.27,74.70,35.14,19.90,P<0.05$ )。其中,轻度肥胖组儿童 TG、FINS、脂联素、HOMA-IR 及 Alarin 水平低于中度肥胖组,ApoA5 明显高于中度肥胖组,差异均有统计学意义( $t=5.57,4.76,3.91,8.02,3.60,4.11,P<0.05$ )。中度肥胖组儿童 TG、LDL-C、FINS、脂联素、HOMA-IR 及 Alarin 水平低于重度肥胖组,ApoA5 明显高于重度肥胖组,差异均有统计学意义( $t=2.66,4.98,5.11,4.25,4.19,2.86,5.33,P<0.05$ )。相关性分析结果显示,ApoA5 与 TG、TC、LDL-C、FINS、脂联素、HOMA-IR 呈明显负相关( $r=-0.58,-0.24,-0.49,-0.67,-0.68,-0.71,P<0.01$ ),Alarin 与 TG、TC、LDL-C、FINS、脂联素、HOMA-IR 呈明显正相关( $r=0.64,0.33,0.53,0.59,0.74,0.74,P<0.01$ )。**结论** 肥胖儿童 ApoA5 及 Alarin 与 LDL-C、FINS、脂联素等相关。

**[关键词]** 肥胖;儿童;载脂蛋白 A5;Alarin;胰岛素抵抗**[中图分类号]** R279**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2021)23-4039-04

## Expression levels of apolipoprotein A5 and Alarin in obese children and their correlation with insulin resistance\*

MAO Shunfeng, FENG Junjie

(Department of Pediatrics, Jiaxing Municipal First Hospital, Jiaxing, Zhejiang 314000, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between the levels of Alarin and apolipoprotein A5 (apoA5) with metabolic indexes such as the insulin resistance (IR) in different obesity degrees of children. **Methods** A total of 75 obese children admitted to the outpatient department of this hospital during 2017-2019 were selected and divided into the mild obesity group (39 cases), moderate obesity group (21 cases) and severe obesity group (15 cases) according to the standard of body mass index (BMI). At the same time, 80 children undergoing healthy physical examination were selected as the control group. The homeostasis model was calculated to evaluate IR index (HOMA-IR). The levels of triglyceride(TG), total cholesterol(TC), low density lipoprotein (LDL-C), high density lipoprotein (HDL-C), fasting blood glucose, fasting insulin (FINS), Alarin, ApoA5, adiponectin, HOMA-IR were compared among the groups. The correlation between Alarin and Apo A5 with various metabolic indexes was analyzed. **Results** Compared with the control group, the levels of TG, TC, LDL-C, FINS, adiponectin, HOMA-IR and Alarin in obese children were significantly increased, while the

\* 基金项目:浙江省嘉兴市科技计划项目(2019AD32078)。 作者简介:毛顺峰(1981-),副主任医师,本科,主要从事儿科内分泌及儿科常见病的诊治研究。

levels of HDL-C and ApoA5 were significantly decreased, and the differences were statistically significant ( $t = 8.20, 7.23, 7.77, 6.70, 6.48, 7.87, 11.03, 12.93, 9.87, P < 0.05$ ). The levels of TG, LDL-C, FINS, adiponectin, HOMA-IR, ApoA5 and Alarin had statistically significant differences among the children groups with different obesity degrees ( $F = 36.32, 19.46, 55.32, 35.27, 74.70, 35.14, 19.90, P < 0.05$ ). Among them, the levels of TG, FINS, adiponectin, HOMA-IR and Alarin in the mild obesity group were lower than those in the moderate obesity group, the ApoA5 level was significantly higher than that in the moderate obesity group, and the differences were statistically significant ( $t = 5.57, 4.76, 3.91, 8.02, 3.60, 4.11, P < 0.05$ ). The levels of TG, LDL-C, FINS, adiponectin, HOMA-IR and Alarin in the moderate obesity group were lower than those in the severe obesity group, the ApoA5 level was significantly higher than that in the severe obesity group, and the differences were statistically significant ( $t = 2.66, 4.98, 5.11, 4.25, 4.19, 2.86, 5.33, P < 0.05$ ). The correlation analysis results showed that ApoA5 showed significantly negative correlation with TG, TC, LDL-C, FINS, adiponectin and HOMA-IR ( $r = -0.58, -0.24, -0.49, -0.67, -0.68, -0.71, P < 0.01$ ). Alarin had significantly positive correlation with TG, TC, LDL-C, FINS, adiponectin and HOMA-IR ( $r = 0.64, 0.33, 0.53, 0.59, 0.74, 0.74, P < 0.01$ ). **Conclusion** Apo A5 and Alarin in obese children are correlated with LDL-C, FINS, etc.

**[Key words]** obesity; children; apolipoprotein a5; Alarin; insulin resistance

随着生活方式及饮食结构的改变,我国肥胖儿童日渐增多,流行病学调查显示,7~18岁学生中超重及肥胖者高达19.4%<sup>[1]</sup>。肥胖与胰岛素抵抗(IR)关系密切,可增加糖尿病、非酒精性脂肪肝(NAFLD)等多种代谢性疾病的发生风险<sup>[2]</sup>,已成为重要的儿童健康问题。因此,深入研究肥胖儿童的发生机制、潜在治疗靶点及预防措施对维护儿童健康具有重要的价值。瘦素、脂联素等传统脂肪因子是一类来源于脂肪组织的多肽,在糖脂代谢及IR等过程中发挥广泛生物作用<sup>[3]</sup>。Alarin是一种新型脂肪因子,既往研究表明,Alarin在成年肥胖人群中表达明显改变,并与IR等代谢指标具有明显相关性<sup>[4]</sup>。载脂蛋白A5(ApoA5)是载脂蛋白超家族的重要成员,对降低三酰甘油(TG)水平具有重要作用,是重要的调脂蛋白<sup>[5]</sup>。目前,Alarin及ApoA5在儿童肥胖中研究尚不充分。本研究旨在通过分析不同肥胖程度儿童Alarin及ApoA5水平,探讨其水平与IR等代谢指标的相关性,为儿童肥胖的干预提供新的数据参考与思路。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2017—2019年于本院门诊就诊的肥胖儿童75例(肥胖组)作为研究对象。纳入标准:(1)符合2009年《中国0~18岁儿童、青少年体重指数生长曲线》中以身高标准体重法定义的肥胖,即超过同性别、相同身高标准值20%<sup>[6]</sup>;(2)年龄4~14岁;(3)对研究中相关检测具有较好的依从性;(4)儿童家长同意参加研究,并签署知情同意书。排除标准:(1)长期服用过激素等各种原因引起的继发性肥胖;(2)存在遗传代谢性疾病;(3)存在肝、肾、心、脑等重要脏器先天性疾病或严重功能损害;(4)存在急性或慢性感染性疾病者。参照相关文献<sup>[5]</sup>,根据世界卫生组织(WHO)推荐的美国国家卫生统计中心/疾病控制中

心(NCHS/CDC)标准及我国儿童体重指数生长曲线<sup>[6]</sup>,按照体重指数(BMI)将75例肥胖儿童分为轻度肥胖(超过标准值20%~<30%, $n = 39$ )、中度肥胖(超过标准值30%~<40%, $n = 21$ )及重度肥胖(超过标准值40%~49%, $n = 15$ )组。同时选择同期于本院门诊行健康体检的80例儿童作为对照组。肥胖组儿童中男34例,女41例;年龄7~14岁,平均(10.05±2.01)岁。对照组儿童中男36例,女44例;年龄7~14岁,平均(9.87±1.94)岁。两组儿童性别、年龄比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

收集研究对象年龄、性别、身高、体重、疾病史等临床资料,并计算BMI。抽取所有研究对象晨起空腹肘部静脉血5 mL,检测TG、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测Alarin(试剂盒购自美国Phoenix Pharmaceuticals公司)、ApoA5(试剂盒购自美国Millipore公司)及脂联素(试剂盒购自美国Linco Research公司)水平。计算稳态模型评估IR指数(HOMA-IR),计算公式如下:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{FPG} \times \text{FINS}) / 22.5$$

### 1.3 统计学处理

采用SPSS22.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用 $F$ 检验,两两比较采用LSD- $t$ 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用Pearson法进行相关性分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ ,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 肥胖组与对照组儿童代谢指标比较

与对照组儿童比较,肥胖组儿童TG、TC、LDL-

C、FINS、脂联素、HOMA-IR 及 Alarin 水平明显升高, HDL-C、ApoA5 水平明显降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组儿童 FPG 水平比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 不同肥胖程度儿童组间代谢指标比较

不同肥胖程度儿童组间 TG、LDL-C、FINS、脂联素、HOMA-IR、ApoA5 及 Alarin 水平比较, 差异有统计学意义( $F = 36.32, 19.46, 55.32, 35.27, 74.70, 35.14, 19.90, P < 0.05$ )。其中, 轻度肥胖组儿童 TG、FINS、脂联素、HOMA-IR 及 Alarin 水平低于中度肥胖组, ApoA5 明显高于中度肥胖组, 差异均有统计学意义( $t = 5.57, 4.76, 3.91, 8.02, 3.60, 4.11, P < 0.05$ )。中度肥胖组儿童 TG、LDL-C、FINS、脂联素、HOMA-IR 及 Alarin 水平低于重度肥胖组, ApoA5 明显高于重度肥胖组, 差异均有统计学意义( $t =$

2.66、4.98、5.11、4.25、4.19、2.86、5.33,  $P < 0.05$ )。不同肥胖程度组间 TC、HDL-C 及 FPG 水平比较, 差异无统计学意义( $F = 0.54, 0.62, 0.11, P > 0.05$ ), 见表 2。

表 1 肥胖组与对照组儿童代谢指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	肥胖组( $n=75$ )	对照组( $n=80$ )	$t$	$P$
TG(mmol/L)	0.74±0.21	0.47±0.20	8.20	<0.01
TC(mmol/L)	4.62±0.78	3.81±0.61	7.23	<0.01
LDL-C(mmol/L)	2.61±0.52	2.01±0.44	7.77	<0.01
HDL-C(mmol/L)	1.73±0.23	2.30±0.31	12.93	<0.01
FPG(mmol/L)	5.26±0.52	5.12±0.47	1.76	0.08
FINS(mIU/L)	9.99±2.85	7.13±2.46	6.70	<0.01
脂联素(mg/mL)	9.83±3.46	6.61±2.70	6.48	<0.01
HOMA-IR	2.08±0.93	1.06±0.67	7.87	<0.01
ApoA5(ng/mL)	170.51±38.10	235.42±43.39	9.87	<0.01
Alarin(ng/mL)	0.31±0.05	0.23±0.04	11.03	<0.01

表 2 不同肥胖程度儿童组间代谢指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	轻度肥胖组( $n=39$ )	中度肥胖组( $n=21$ )	重度肥胖组( $n=15$ )	$F$	$P$
TG(mmol/L)	0.61±0.13	0.82±0.16 <sup>a</sup>	0.97±0.18 <sup>ab</sup>	36.32	<0.01
TC(mmol/L)	4.54±0.82	4.65±0.74	4.78±0.77	0.54	0.59
LDL-C(mmol/L)	2.42±0.45	2.56±0.38	3.21±0.41 <sup>ab</sup>	19.46	<0.01
HDL-C(mmol/L)	1.76±0.22	1.73±0.23	1.68±0.23	0.62	0.54
FPG(mmol/L)	5.26±0.58	5.30±0.50	5.22±0.41	0.11	0.90
FINS(mIU/L)	8.22±1.59	10.45±1.98 <sup>a</sup>	13.97±2.11 <sup>ab</sup>	55.32	<0.01
脂联素(mg/mL)	7.83±2.47	10.48±2.56 <sup>a</sup>	14.11±2.46 <sup>ab</sup>	35.27	<0.01
HOMA-IR	1.41±0.48	2.46±0.50 <sup>a</sup>	3.30±0.72 <sup>ab</sup>	74.70	<0.01
ApoA5(ng/mL)	193.21±32.82	160.84±20.13 <sup>a</sup>	125.04±19.48 <sup>ab</sup>	35.14	<0.01
Alarin(ng/mL)	0.29±0.04	0.32±0.03 <sup>a</sup>	0.35±0.03 <sup>ab</sup>	19.90	<0.01

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与轻度肥胖组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与中度肥胖组比较。

### 2.3 肥胖儿童 ApoA5、Alarin 与代谢指标的相关性分析

相关性分析结果显示, ApoA5 与 TG、TC、LDL-C、FINS、脂联素、HOMA-IR 呈明显负相关( $P < 0.01$ ), Alarin 与 TG、TC、LDL-C、FINS、脂联素、HOMA-IR 呈明显正相关( $P < 0.01$ ), 见表 3。

表 3 ApoA5、Alarin 与代谢指标的相关性分析

项目	ApoA5		Alarin	
	$r$	$P$	$r$	$P$
TG	-0.58	<0.01	0.64	<0.01
TC	-0.24	0.04	0.33	<0.01
LDL-C	-0.49	<0.01	0.53	<0.01
HDL-C	0.05	0.70	-0.14	0.24
FPG	0.17	0.14	-0.07	0.55
FINS	-0.67	<0.01	0.59	<0.01
脂联素	-0.68	<0.01	0.74	<0.01
HOMA-IR	-0.71	<0.01	0.74	<0.01

### 3 讨论

儿童肥胖以单纯性肥胖为主, 表现为过度脂肪堆积, 脂肪组织作为一个内分泌器官, 可特异性分泌大量具有活性的脂肪因子, 如脂联素、瘦素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及其他炎性因子等, 广泛参与机体的能量与物质代谢及免疫炎症等多种生理过程<sup>[7]</sup>。既往研究表明, 肥胖与代谢综合征(MS)的共同病理基础 IR 密切相关, 儿童肥胖是糖尿病、NAFLD 等 MS 的重要影响因素<sup>[8-9]</sup>, 我国肥胖儿童中 NAFLD 检出率高达 23%<sup>[10]</sup>。因此, 深入研究促炎及抑炎性脂肪因子, 以及代谢指标在肥胖儿童中的表达改变及作用机制或可为肥胖干预提供新的思路, 对改善肥胖儿童预后具有重要的临床意义。

本研究分析肥胖儿童与健康儿童代谢相关指标, 结果显示, 肥胖儿童 TG、TC、LDL-C、FINS、脂联素、HOMA-IR 明显升高, HDL-C 水平明显降低, 且不同肥胖程度儿童组间上述指标存在明显差异, 提示肥胖儿童存在糖脂代谢改变, 该结果与既往研究结果一

致<sup>[11]</sup>。ApoA5 是新发现的主要分布于 HDL、LDL 及乳糜微粒的载脂蛋白超家族成员,有研究发现,ApoA5 基因多态性与冠心病、血脂水平有关<sup>[12-13]</sup>,许虹等<sup>[14]</sup>研究发现,ApoA5 与 2 型糖尿病等代谢性疾病的发生密切相关,糖尿病患者 ApoA5 水平与其腰围、腰臀比具有明显相关性,提示 ApoA5 具有重要的调节血脂的功能。本研究中,肥胖儿童 ApoA5 水平明显低于对照组,肥胖程度越重,其水平越低,且在肥胖进展过程中改变先于 HDL-C 等部分传统代谢指标,提示该指标对肥胖具有较高的灵敏度。相关性分析表明,肥胖儿童 ApoA5 水平与 TG、TC、LDL-C、FINS、脂联素、HOMA-IR 呈明显负相关( $P < 0.01$ )。既往研究表明,ApoA5 可与 LDL 受体(LDLR)家族成员 LDLR 相关蛋白 1(LRP1)有关,通过 LRP1 介导的胞吞作用被体内最大的 TG 蓄积池——脂肪细胞摄取并滞留在细胞内,并通过下调脂滴相关蛋白 perlipin 与 Cidec 的表达而增加脂质降解,参与脂肪细胞内 TG 的代谢,影响肥胖的发生与发展<sup>[15-16]</sup>。

Alarin 是甘丙肽家族 4 种蛋白之一,特异表达于下丘脑不同核团及器官组织,是参与炎症反应、食物摄取、能量代谢、生殖及抗感染的重要活性因子<sup>[17-18]</sup>。本研究结果显示,肥胖儿童 Alarin 水平明显高于对照组,且不同肥胖程度儿童血清 Alarin 水平存在明显差异,轻度肥胖儿童 Alarin 水平明显低于重度肥胖儿童。提示肥胖儿童中 Alarin 水平改变早于 HDL-C,说明 Alarin 对肥胖具有更高的灵敏度,是肥胖发生的早期防御反应之一。相关性分析结果显示,Alarin 与 TG、TC、LDL-C、FINS、脂联素、HOMA-IR 呈明显正相关( $P < 0.01$ ),提示 Alarin 或与多种肥胖及代谢相关因子之间存在关联,共同参与肥胖及 IR 的发生与发展,该结果与既往研究结果一致<sup>[4,18]</sup>,进一步证实了肥胖儿童中 Alarin 与代谢间的密切关联。有研究表明,Alarin 可通过调节下丘脑促性腺激素释放激素信号通路袭击黄体生成素的分泌而促进食欲,是一种重要的摄食调节因子,通过增加脂肪细胞膜中葡萄糖载体 4(GLUT4)水平加速 GLUT4 的跨膜转运、增加骨骼肌细胞中囊泡相关膜蛋白 2(VAMP2)水平而激活蛋白激酶 B(Akt)-VAMP2-GLUT4 信号通路,增加脂肪及骨骼肌等细胞对葡萄糖的摄取,参与机体能量代谢,在肥胖及糖尿病的发生过程中扮演重要角色<sup>[19]</sup>。

综上所述,肥胖儿童 ApoA5 及 Alarin 发生明显改变,且与 TG、TC、LDL-C、FINS、脂联素、HOMA-IR 等代谢指标具有明显相关性,是反映儿童肥胖的良好血清标志物,可能与 IR 及肥胖的发生密切相关,可作为预防儿童肥胖形成及干预的重要靶点,值得进一步深入研究以降低儿童肥胖发生率、改善其远期预后。

## 参考文献

- [1] 王烁,董彦会,王政和,等. 1985-2014 年中国 7~18 岁学生超重与肥胖流行趋势[J]. 中华预防医学杂志,2017,51(4):300-305.
- [2] 郭哲,宁金月,王玉沙. 2 型糖尿病患者 BMI 与 HbA1c、胰岛素抵抗及肾损害指标的相关性分析[J]. 川北医学院学报,2020,35(2):297-300.
- [3] 胡森安,汪剑晖,艾红红,等. 中青年 2 型糖尿病患者颗粒蛋白前体、脂联素水平及其比值与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 检验医学与临床,2021,18(3):353-356.
- [4] FANG X, ZHANG T, YANG M, et al. High circulating alarin levels are associated with presence of metabolic syndrome[J]. Cell Physiol Biochem,2018,51(5):2041-2051.
- [5] 吴素虹,程宝金,张力文. 肥胖儿童载脂蛋白 A5 的表达水平及其与脂联素、空腹胰岛素的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(5):479-482.
- [6] 李辉,季成叶,宗心南,等. 中国 0~18 岁儿童、青少年体块指数的生长曲线[J]. 中华儿科杂志,2009,47(7):493-498.
- [7] 王思超,周新丽. 脂肪因子与代谢综合征关系的研究进展[J]. 广西医学,2019,41(23):3049-3052,3057.
- [8] 赵康路,朱敏敏,刘亚莉,等. 脂肪肝儿童的代谢特点和危险因素分析[J]. 健康研究,2018,38(6):601-604.
- [9] 韩方琦. 儿童肥胖危险因素及肥胖与非酒精性脂肪肝病相关性的研究[D]. 银川:宁夏医科大学,2020.
- [10] PORTINCASA P, GRAT TAGLIANO I, PALM IERI V O, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: recent advances from experimental models to clinical management[J]. Clin Biochem,2005,38(3):203-217.
- [11] 王成祥,常绍鸿,谢遂亮,等. 不同肥胖程度儿童血清 Apo A5、SIRT4 水平与糖脂代谢及胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国现代医学杂志,2019,29(22):89-93.
- [12] 刘雅琼,赵旺,赵水平. 载脂蛋白 A5 基因多态性对三酰甘油代谢和动脉粥样硬化性心血管疾病的影响[J]. 中南大学学报(医学版),2018,43(12):1358-1363.
- [13] 翟光华,马俭良,李美芬. 汉族人群载脂蛋白 A5-1131T/C 基因多态性与 2 型糖尿病相关性的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(11):1321-1324,1329. (下转第 4047 页)

- [5] RAMBECK B, JURGENS U H, MAY T W, et al. Comparison of brain extracellular fluid, brain tissue, cerebrospinal fluid, and serum concentrations of antiepileptic drugs measured intraoperatively in patients with intractable epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(4): 681-694.
- [6] 孔德燕, 罗杰峰, 石胜良, 等. 药物难治性癫痫患者认知功能损害影响因素的研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(4): 251-254.
- [7] 王露露. 迷走神经刺激术治疗难治性癫痫患者预后的现状调查研究[J]. *护理实践与研究*, 2020, 17(8): 33-35.
- [8] 谭泊静, 李云林, 马康平, 等. 迷走神经刺激术早期不同程控方案在儿童难治性癫痫中的应用效果[J]. *中华神经外科杂志*, 2020, 36(4): 353-356.
- [9] KWAN P, ARZIMANOGLU A, BERG A T, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(6): 1069-1077.
- [10] 武洁, 王荃, 钱素云, 等. 氯胺酮治疗儿童难治性和超级难治性癫痫持续状态的效果分析[J]. *中华儿科杂志*, 2020, 58(4): 295-300.
- [11] 李丽婧, 陈娜, 董小欢, 等. 羚羊角胶囊佐治儿童难治性癫痫疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(5): 531-534.
- [12] KWAN P, BRODIE M J. Early identification of refractory epilepsy[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(5): 314-319.
- [13] 王晓江, 李秋. 迷走神经刺激术治疗儿童药物难治性癫痫研究进展[J]. *贵州医药*, 2020, 44(2): 205-207.
- [14] 施莉, 黄丽素, 王文安, 等. 小儿难治性癫痫的预测因素分析[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(17): 1321-1324.
- [15] 潘合跃, 宋扣兄, 徐建洋, 等. 左乙拉西坦添加治疗儿童难治性癫痫部分性发作的研究[J]. *癫痫与神经电生理学杂志*, 2019, 28(6): 358-360.
- [16] RAMOS-LIZANA J, AGUILERA-LÓPEZ P, AGUIRRE-RODRÍGUEZ J, et al. Early prediction of refractory epilepsy in childhood[J]. *Seizure*, 2009, 18(6): 412-416.
- [17] SHIKHANOV N P, IVANOV N M, KHOVRY-AKOV A V, et al. Studies of damage to hippocampal neurons in inbred mouse lines in models of epilepsy using kainic acid and pilocarpine[J]. *Neurosci Behav Physiol*, 2005, 35(6): 623-628.
- [18] HITIRIS N, MOHANRAJ R, NORRIE J, et al. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2007, 75(2/3): 192-196.
- [19] 张燕芳, 狄晴, 余年, 等. 新诊断癫痫患者演变为难治性癫痫的发生率及危险因素探讨[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2011, 28(5): 441-444.
- [20] 赵媛, 黄上萌, 丁成. 难治性癫痫术前间期脑电图与术后癫痫发作结局的关系: 168 例病例分析[J]. *中国康复理论与实践*, 2013, 19(2): 180-182.
- [21] 张燕芳, 狄晴, 余年, 等. 难治性癫痫早期预测因素的病例对照研究[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(10): 666-669.
- [22] 毛承亮, 周东, 周德祥, 等. 儿童顽固性癫痫的特点及手术疗效(附 56 例报告)[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2015, 14(2): 159-163.

(收稿日期: 2021-02-18 修回日期: 2021-07-22)

(上接第 4042 页)

- [14] 许虹, 成兴波, 臧欢欢, 等. 载脂蛋白 A5 与 2 型糖尿病及颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(4): 282-286.
- [15] 孔一, 苏欣, 郑小燕, 等. 载脂蛋白 A5 对人脂肪间充质干细胞成脂分化的影响及其机制的实验研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(8): 640-646.
- [16] 谢羽飞. 脂肪细胞摄取载脂蛋白 A5 的机制[D]. 长沙: 中南大学, 2014.
- [17] 孙雪, 王虹, 肖双, 等. 血管活性肽 Alarin 的研究进展[J]. *新医学*, 2020, 51(10): 731-735.
- [18] 李曼琴, 李骄阳, 谢丽. 循环 Alarin 在肥胖儿童中的水平及与胰岛素抵抗的相关性[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(10): 983-986.
- [19] ZHANG Z, WU Y, SHENG S, et al. Intracerebroventricular injection of alarin increased glucose uptake in skeletal muscle of diabetic Rats[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139327.

(收稿日期: 2021-01-20 修回日期: 2021-07-26)