

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.05.0440

论著

老年住院患者腹泻型肠易激综合征发病风险的列线图预测模型

王井森¹, 吴瑕², 王晓红², 范晓飞³, 李宝丽²

(天津医科大学总医院 1.预防保健科; 2.中医科; 3.消化科, 天津 300052)

摘要 目的:探索老年住院患者发生腹泻型肠易激综合征(IBS-D)的危险因素,并建立预测模型。方法:回顾性分析 2017 年 8 月—2021 年 8 月天津医科大学总医院中医科收治的 310 例老年患者资料,通过单因素分析筛选出与 IBS-D 发生相关的因素,并将这些变量纳入多因素 Logistic 回归模型进行分析,结合共线性诊断,最终根据回归分析结果构建列线图预测模型,将各独立危险因素可视化。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价模型区分度,采用校准曲线(CC)评价模型准确度。结果:多因素 Logistic 回归分析显示,年龄($OR=1.040, 95\%CI:1.540\sim3.213$)、使用抗生素种类($OR=4.598, 95\%CI:2.967\sim7.499$)、齿痕舌($OR=8.398, 95\%CI:4.015\sim18.417$)、白蛋白水平($OR=3.895, 95\%CI:1.946\sim7.904$)是老年住院患者发生 IBS-D 的独立危险因素,且预测 IBS-D 发生的准确度良好。结论:本研究明确了 IBS-D 的危险因素且构建的列线图预测模型准确度良好。

关键词 列线图;腹泻型肠易激综合征;老年患者

中图分类号 R259+R459.7

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)05-0440-05

A nomogram prediction model for the risk of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome in elderly hospitalized patients

WANG Jingmiao¹, WU Xia², WANG Xiaohong², FAN Xiaofei³, LI Baoli²

(1.Department of Preventive Health Care; 2.Department of Traditional Chinese Medicine; 3.Department of Gastroenterology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

Abstract Objective: To explore risk factors for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D) in elderly hospitalized patients, and establish a nomogram prediction model. **Methods:** The data of 310 elderly patients admitted to the Department of Traditional Chinese Medicine of Tianjin Medical University General Hospital from August 2017 to August 2021 were retrospectively analyzed. Factors related to the occurrence of IBS-D were identified using univariate analysis, these variables were incorporated into a multivariate Logistic regression model for analysis. Combined collinearity diagnostics, a nomogram prediction model was constructed based on the regression analysis results to visualize the independent risk factors for clinical application. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the discrimination of the model, and the calibration curve (CC) was used to evaluate the accuracy of the model. **Results:** Multivariate Logistic regression analysis showed that age ($OR=1.040, 95\%CI:1.540\sim3.213$), type of antibiotics used ($OR=4.598, 95\%CI:2.967\sim7.499$), tongue with tooth marks ($OR=8.398, 95\%CI:4.015\sim18.417$), and albumin level ($OR=3.895, 95\%CI:1.946\sim7.904$) were independent risk factors for IBS-D in elderly hospitalized patients, and had good accuracy in predicting the occurrence of IBS-D. **Conclusion:** This study identifies the risk factors for IBS-D and the constructed nomogram prediction model has good accuracy.

Key words nomogram; IBS-D; elderly patients

肠易激综合征(IBS)是一种常见的功能性肠病,主要表现为与排便相关的反复性腹痛^[1]。IBS 的全球患病率在 4.4%~4.8%,我国为 1.4%~11.5%,女性略高于男性,老年患者发病率逐年上升^[2-3]。根据粪便形状,IBS 分为腹泻型(IBS-D)、便秘型、混合型及未定型,其中腹泻型最常见^[4-5]。研究表明,中医疗法对老年 IBS-D 疗效显著,老年患者易因 IBS-D 引发多种健康问题^[6-7]。风险分层和及时干预对减少 IBS-D

的发生率至关重要^[8]。既往研究认为,IBS 与基础疾病、肠道感染、抗生素的使用等因素有关^[9-10]。本研究旨在探索 IBS-D 的独立危险因素,构建风险预测模型,为评估、预防和治疗提供依据。

1 资料和方法

1.1 资料收集 本研究收集 2017 年 8 月至 2021 年 8 月入住天津医科大学总医院中医科的 310 例老年 IBS-D 患者资料。纳入标准:符合 IBS 相关诊断标准^[2],即罗马 IV 标准,表现为反复发作的腹痛或不适,至少在过去 3 个月中的 1 周内,伴有排便次数和性状的变化,且临床资料完整。排除标准:腹部

基金项目 天津市卫生健康科技项目面上项目(TJWJ2021MS004)

作者简介 王井森(1988-),男,医师,硕士在读,研究方向:中西医结合临床;通信作者:李宝丽, E-mail: li3106@sina.com。

手术史、胃肠道肿瘤及经常使用泻药者。研究纳入12个危险因素,按每个自变量需20例患者及10%样本损失率计算,样本量为 $20 \times 12 \div 0.9 \approx 267$ 例,最终入组310例。研究包括一般资料和中医证候(年龄、性别、总住院时间、齿痕舌^[11]、瘦长身型)、临床治疗相关指标(抗生素种类、使用质子泵抑制剂、胃肠动力药使用天数、益生菌使用天数、口服中成药天数)及实验室指标(白蛋白、血红蛋白水平),共12个指标。

1.2 统计学处理 将全部患者分为IBS-D组(141例)和非IBS-D组(169例),使用R 3.5.3软件进行统计分析。计量资料采用 t 检验或Wilcoxon秩和检验进行对比分析。计数资料采用 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验进行组间比较;将单因素分析具有统计学意义的变量纳入多因素Logistic回归分析中,自变量的筛选依据AIC信息准则(akaike information criterion, AIC),将AIC值最小设为统计学最优Logistic回归模型。使用方差膨胀系数(variance inflation factor, VIF)衡量模型中自变量的多重共线性程度,若 $VIF \geq 5$ 提示变量间存在较严重的多重共线性,需进行调整。使用受试者工作特征(ROC)曲线评价模型区分度,采用自助法(Bootstrap)法进行内部验证,并绘制校正曲线分析模型的准确度。本研究的报告内容遵循个体预后和诊断的多变量预测模型透明报告(transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis, TRIPOD)声明。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 老年IBS-D患者单因素分析结果 计量资料单因素结果显示,与非IBS-D组相比,IBS-D组年龄升高、总住院时间更长、口服中成药天数增多、胃肠动力药使用天数增多、益生菌使用天数增多(均 $P < 0.05$)。计数资料单因素结果显示,与非IBS-D组相比,IBS-D组使用抗生素种类更多,使用质子泵抑制剂、齿痕舌和瘦长身型的人数多于非IBS-D组、血红蛋白水平和白蛋白水平低于非IBS-D组(均 $P < 0.05$),见表1。

2.2 老年IBS-D患者多因素Logistic回归分析结果 以是否发生腹泻为因变量,将单因素分析结果有统计学意义的自变量纳入多因素Logistic逐步回归模型进行分析。结果显示,年龄、使用抗生素种类、齿痕舌、白蛋白水平是老年住院患者发生IBS-D的独立影响因素(均 $P < 0.05$),见表2。自变量赋值如下:年龄评分:以实际年龄为准;使用抗生素种类:未使用0分,使用1种为1分,使用两种为2分; ≥ 3

种为3分;齿痕舌:未出现赋值为0,出现赋值为1;白蛋白水平: ≥ 35 g/L赋值为0, < 35 g/L赋值为1分。预测概率 $P = e^x / 1 + e^x$,其中 e 为自然对数, $X = -0.686 + 1.040 \times \text{年龄} + 1.525 \times \text{抗生素使用种类} + 2.128 \times \text{齿痕舌} + 1.395 \times \text{白蛋白水平}$ 。用VIF评价自变量的多重共线性,各变量的VIF为1.644~3.012,提示变量间无多重共线性,见表3。

表1 IBS-D组和非IBS-D组的基本特征比较

[$M(P25, P75)$, $n(\%)$]

Tab.1 Comparison of basic characteristics between IBS-D group and non-IBS-D group [$M(P25, P75)$, $n(\%)$]

指标	非IBS-D组 ($n=169$)	IBS-D组 ($n=141$)	Z/χ^2	P
年龄(岁)	72.0 (65.0, 77.0)	73.0 (65.0, 79.0)	13.615 ¹⁾	0.030
总住院天数(d)	12.0 (7.0, 17.0)	18.0 (12.0, 24.0)	13.703 ¹⁾	0.041
口服中成药(d)	3.0 (2.0, 5.0)	5.0 (3.0, 9.0)	11.382 ¹⁾	0.021
胃肠动力药使用(d)	0.0 (0.0, 2.0)	5.0 (1.0, 9.0)	12.859 ¹⁾	0.002
益生菌使用(d)	1.0 (0.0, 4.0)	3.0 (0.0, 6.0)	12.777 ¹⁾	0.331
性别				
男	69(49.3)	71(50.7)	2.816 ²⁾	0.093
女	100(58.8)	70(41.2)		
使用抗生素种类				
未使用	80(85.1)	14(14.9)	116.01 ²⁾	0.022
使用1种	78(66.1)	40(33.9)		
使用2种	7(10.3)	61(89.7)		
使用3种以上	4(13.3)	26(86.7)		
质子泵抑制剂				
否	126(75.9)	40(24.1)	65.924 ²⁾	0.001
是	43(29.8)	101(70.2)		
齿痕舌				
否	147(75.4)	48(24.6)	92.32 ²⁾	<0.001
是	22(19.1)	93(80.9)		
瘦长身型				
否	133(63.3)	77(36.7)	20.411 ²⁾	0.009
是	36(36.0)	64(64.0)		
血红蛋白水平(g/dL)				
≤ 12	34(69.4)	15(30.6)	5.191 ²⁾	0.043
> 12	135(51.7)	126(48.3)		
白蛋白水平(g/L)				
< 35	67(42.6)	90(57.4)	3.211 ²⁾	0.007
≥ 35	102(62.5)	51(37.5)		

注:1): Z ;2): χ^2

表2 老年住院患者发生IBS-D的多因素逐步Logistic回归分析

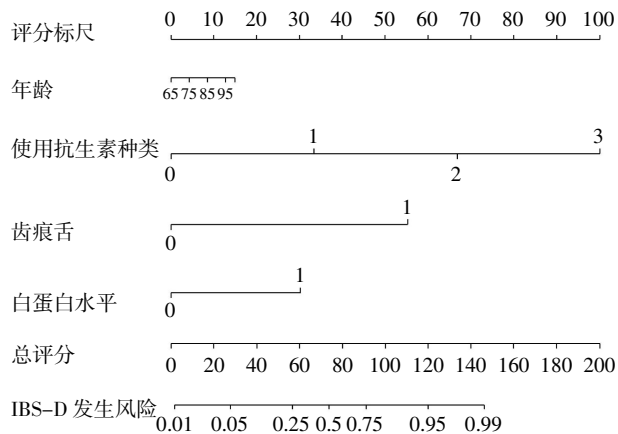
Tab.2 Multivariate stepwise Logistic regression analysis of IBS-D in elderly hospitalized patients

变量	回归系数	标准误	Z	P	OR (95%CI)
常量	-0.686	1.444	-0.475	0.002	-
年龄	1.040	0.422	1.962	0.005	2.145 (1.540~3.213)
使用抗生素种类	1.525	0.235	6.477	0.014	4.598 (2.967~7.499)
齿痕舌	2.128	0.386	5.503	0.000	8.398 (4.015~18.417)
白蛋白水平	1.359	0.355	3.822	0.009	3.895 (1.946~7.904)

表3 建模变量的共线性诊断
Tab.3 Collinearity diagnosis of modeling variables

变量	方差膨胀因子
年龄	2.034
齿痕舌	3.012
使用抗生素种类	1.917
白蛋白水平	1.644

2.3 列线图模型构建 基于多因素 Logistic 逐步回归分析结果,建立列线图模型,见图1。自变量的取值垂直对应列线图评分标尺上的相应得分(评分标尺分数为0~100分),将预测模型中的各个自变量的对应得分相加取得总分,列线图的总分线垂直对应底部的预测线,因此得到相应的预测风险值。

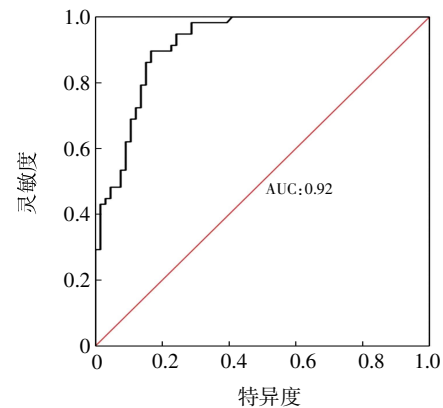


注:该列线图用于预测老年住院患者腹泻型肠易激综合征(IBS-D)的发病风险。包含5部分:顶部评分标尺范围0~100。用于为每个变量的取值分配一个评分。年龄取值范围65~95岁。每个年龄对应一个评分,年龄越大,评分越高。使用抗生素种类变量取值为0~3,分别对应使用抗生素种类。使用抗生素种类越多,评分越高。齿痕舌变量取值为0和1,存在齿痕舌(值为1),评分较高。白蛋白水平变量取值为0和1,白蛋白水平低时(值为1),评分较高。总评分为根据评分标尺计算出的各个变量的总和,范围为0~200。IBS-D的发生风险范围为0.01~0.99,总分数越高,对应的IBS-D的发生风险越大。

图1 老年住院患者发生IBS-D的列线图

Fig.1 Nomogram for IBS-D in elderly hospitalized patients

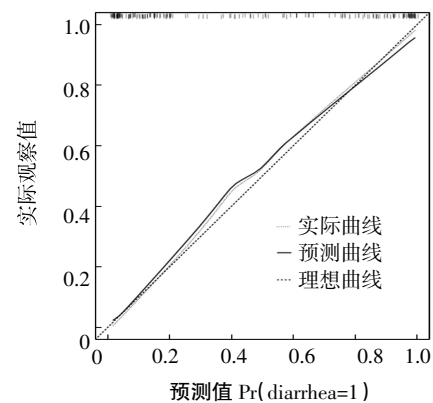
2.4 列线图模型验证 本研究的列线图模型显示出较好的预测及区分能力,验证集的ROC曲线下面积为0.920(95% CI:0.863~0.942),如图2所示,灵敏度为81.82%,特异度为91.18%,准确度为86.57%。采用自助法(Bootstrap)对模型进行内部验证,重复1000次,获得训练集校正曲线(图3)和验证集校正曲线(图4)。结果显示,预测模型预测IBS-D发生风险与实际IBS-D发生风险的平均绝对误差分别为0.018(训练集)和0.051(验证集),预测值与实际值基本一致。



注:ROC:受试者工作特征

图2 列线图的ROC曲线下面积

Fig.2 Area under the ROC curve of the nomogram



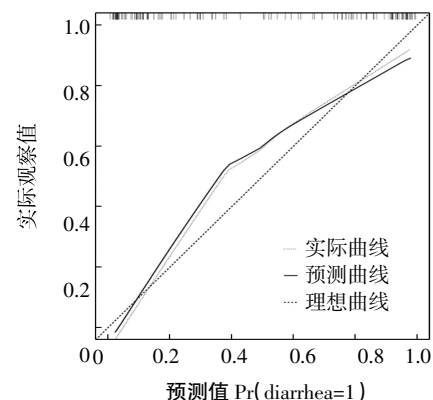
B=1 000 repetitions boot

Mesn absolute error=0.018 n=166

注:ROC:受试者工作特征

图3 预测模型校正曲线-训练集

Fig.3 Prediction model calibration curve-training set



B=1 000 repetitions boot

Mesn absolute error=0.051 n=124

注:ROC:受试者工作特征

图4 预测模型校正曲线-验证集

Fig.4 Prediction model calibration curve-validation set

3 讨论

传统医学中没有与IBS-D完全对应的病名。中医学认为老年IBS-D患者的病因包括外感病邪、脏腑失调等。IBS-D难以治愈,且具有病程长、预后

差、治疗成本高等特点。目前没有特效药物,尽早识别高危人群并采取有效干预措施至关重要。然而,研究主要集中在中西医治疗方案优化上,缺乏预测性干预研究^[12-13]。本研究探索了多个维度的指标,发现了影响老年患者 IBS-D 的独立危险因素并建立了预测模型,对提高生活质量和降低医疗成本具有临床意义。

流行病学研究表明,IBS 在老年人中常见^[14-15]。美国的荟萃分析估计 IBS 患病率为 11.8%,女性比男性更常见,50 岁及以上人群占 40%^[16]。抗生素的广泛使用是 IBS-D 的预测因子之一,其增加了感染性肠炎和 IBS-D 的风险^[17]。

老年患者住院时间长、医疗干预措施复杂、基础疾病多,为 IBS-D 的易感人群^[18-19]。如果使用抗生素种类多、疗程长可对肠道菌群产生不利影响,最终导致 IBS-D^[20]。研究表明,暴露于大环内酯类和四环素类药物可能与 IBS-D 的发展有关^[21]。同样,一项前瞻性病例对照研究发现,非胃肠道感染的抗生素治疗和其他功能性胃肠道疾病与 IBS 的发生相关($OR=2.30, 95\%CI:1.22\sim4.33; OR=1.90, 95\%CI:1.21\sim2.98$)^[22]。Krogsgaard 等^[23]的一项纵向研究也发现抗生素的使用是 IBS-D 的预测因子($OR=1.8, 95\%CI:1.0\sim3.2$)。此外,最近的一项荟萃分析显示,联合使用抗生素治疗感染性肠炎与 IBS-D 风险增加有关($OR=1.69, 95\%CI:1.20\sim2.37$)^[10]。

齿痕舌指舌体边缘有被牙齿压迫出现痕迹的一种舌像,临床上主因脾虚而致湿盛证。舌像乃脾之外候,脾主运化,脾气虚而致不运化,导致机体津液代谢失常,水湿内停,进而舌体充盈,久之形成齿痕。腹泻病理因素主要是湿。因此,老年患者是否伴有齿痕舌可作为院内腹泻的一个重要中医变量。徐志伟等^[24]研究 IBS 的实验室指标和舌像的关系,发现 5-羟色胺与胖大舌具有相关性($P<0.05$);雌二醇和齿痕舌具有相关性($P<0.05$)。

本研究结果显示,白蛋白水平($<35\text{ g/L}$)患者 IBS-D 的发生率为 57.4%($P<0.05$)。主要原因为:患者的血浆胶体渗透压主要由血浆蛋白构成,其中白蛋白含量多、分子量相对较小。当患者白蛋白水平 $<35\text{ g/L}$ 时,血浆胶体渗透压低,水分向外周组织转移,引起肠黏膜水肿,导致营养吸收障碍,发生腹泻^[25]。因此,积极纠正老年患者的低蛋白血症能有效减少 IBS-D 的发生。

本研究重点关注老年住院患者的一般资料和 IBS-D 的中医证候、临床治疗相关指标及少量实验室指标,探索 IBS-D 的独立危险因素并构建列线图

模型,ROC 曲线下面积为 0.920,说明列线图具备较高区分度;训练集、验证集的实际预测曲线无限接近理想曲线,列线图的校准度高。本研究的列线图应用简便,依据各变量的取值向第一条线(评分线)做垂直线,即可得到变量对应得分,汇总得分后在总分线向底线(IBS-D 发生风险线)做垂直线即可得到 IBS-D 的发生概率。例如:患者丁某浩,性别:男,年龄:88 岁,年龄对应列线图得分为 10 分,入院后仅使用 1 种抗生素对应列线图得分为 33 分,患者齿痕舌对应列线图得分为 55 分,患者白蛋白水平为 2.5 g/dL ,为白蛋白水平, $<35\text{ g/L}$,对应列线图得分为 30 分,总分为 128 分。因此,该患者发生 IBS-D 的概率 $>95\%$,属于极高危患者,需给予干预措施。

综上所述,本研究构建的列线图模型能够为老年住院患者提供个性化的、准确度高的风险估计工具,帮助医生及时采取预防性干预措施,减少患者痛苦。本研究结合 R 语言软件实现了预测模型的可视化呈现,简便快捷,且准确易于推广。然而本研究为单中心研究,样本选择可能存在一定的偏倚,今后应采用多中心、大样本的研究进一步探索老年患者 IBS-D 的影响因素,并完成预测模型的外部验证,以提高模型的临床普适性。

参考文献:

- [1] FORD A C, SPERBER A D, CORSETTI M, et al. Irritable bowel syndrome[J]. Lancet, 2020, 396(10263): 1675-1688.
- [2] 李彦楠,杨丽旋,赵钟辉,等.《2020 年中国肠易激综合征专家共识意见》解读[J]. 中国临床医生杂志, 2021, 49(10): 5.
- [3] SEBASTIAN D J. Irritable bowel syndrome[J]. Med Clin (Barc), 2022, 158(2): 76-81.
- [4] 温艳东,李保双,王彦刚,等.消化系统常见病肠易激综合征中医诊疗指南(基层医生版)[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7): 3518-3523.
- [5] 付伊萌. 基于代谢组学技术探究标本配穴针灸防治腹泻型肠易激综合征的效应机制[D]. 湖北中医药大学, 2022.
- [6] 孙大娟,由新鹏,迟莉丽. 基于“土中泻木”理论论治肝郁脾虚型腹泻型肠易激综合征疗效观察及机制探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(2): 4.
- [7] BULUT Ç B, ÖZKULA G, ISILKI S, et al. Anxiety, depression, and anger in functional gastrointestinal disorders: a cross-sectional observational study[J]. Psych Res, 2018, 268(10): 368-372.
- [8] 邹多武. 回眸 40 年胃肠动力疾病和功能性胃肠病相关发展[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(3): 4.
- [9] 赵尔樱,周佳玮,褚海云,等. 肠易激综合征流行病学与致病因素研究进展[J]. 中国公共卫生, 2021, 37(4): 5.
- [10] KLEM F, WADHWA A, PROKOP L J, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterology, 2017, 152(5): 1042-1054.
- [11] 汪龙德,张萍,任培培,等. 腹泻型肠易激综合征相关发病机制

- 及治疗的研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(1): 16-19.
- [12] 楼茜欣, 唐梅文, 唐燕, 等. 腹泻型肠易激综合征中医治疗进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020(10): 3.
- [13] 董玉玺, 王静. 中西医结合治疗肠易激综合征临床研究进展[J]. 实用中医药杂志, 2022, 38(7): 1264-1266.
- [14] BLACK C J, FORD A C. Global burden of irritable bowel syndrome: trends, predictions and risk factors[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(8): 473-486.
- [15] VASANT D H, PAINE P A, BLACK C J, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 2021, 70(7): 1214-1240.
- [16] PIMENTEL M. Evidence-based management of irritable bowel syndrome with diarrhea[J]. *Am J Manag Care*, 2018, 24(3 Suppl): S35-S46.
- [17] 覃尚红, 梁丽, 周成华, 等. 胃肠起搏联合认知行为疗法治疗老年腹泻型肠易激综合征患者临床疗效观察[J]. 内科, 2022, 17(2): 213-216.
- [18] HARRIS L A, BAFFY N. Modulation of the gut microbiota: a focus on treatments for irritable bowel syndrome[J]. *Postgrad Med*, 2017, 129(8): 872-888.
- [19] MAMIEVA Z, POLUEKTOVA E, SVISTUSHKIN V, et al. Antibiotics, gut microbiota, and irritable bowel syndrome: what are the relations?[J]. *World J Gastroenterol*, 2022, 28(12): 1204-1219.
- [20] PIMENTEL M, LEMBO A. Microbiome and its role in irritable bowel syndrome[J]. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(3): 829-839.
- [21] BONETTO S, FAGOONEE S, BATTAGLIA E, et al. Recent advances in the treatment of irritable bowel syndrome[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2021, 131(7-8): 709-715.
- [22] PAULA H, GROVER M, HALDER S L, et al. Non-enteric infections, antibiotic use, and risk of development of functional gastrointestinal disorders[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(11): 1580-1586.
- [23] KROGSGAARD L R, EENSBRØ A L, BYTZER P. Antibiotics: a risk factor for irritable bowel syndrome in a population-based cohort[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2018, 53(9): 1027-1030.
- [24] 徐志伟, 吴皓萌, 敖海清, 等. 肠易激综合征的舌象研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(10): 4.
- [25] 张开波, 李鲜, 张璐鹏, 等. 腹泻型肠易激综合征的中西医研究现状[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(4): 298-302.

(2024-04-15 收稿)

(上接第 414 页)

- [14] VANDEMARK C, NGUYEN J, ZHAO Z Q. Cardiovascular protection with a long-acting GLP-1 receptor agonist liraglutide: an experimental update[J]. *Molecules*, 2023, 28(3): 1369.
- [15] ZHANG L H, PANG X F, BAI F, et al. Preservation of glucagon-like peptide-1 level attenuates angiotensin II-induced tissue fibrosis by altering AT1/AT2 receptor expression and angiotensin-converting enzyme 2 activity in rat heart[J]. *Cardiovasc Drug Ther*, 2015, 29(3): 243-255.
- [16] MARSO S P, DANIELS G H, BROWN-FRANSEN K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes[J]. *NEJM*, 2016, 375(4): 311-322.
- [17] NOYAN-ASHRAF M H, SHIKATANI E A, SCHUIKI I, et al. A glucagon-like peptide-1 analog reverses the molecular pathology and cardiac dysfunction of a mouse model of obesity[J]. *Circulation*, 2013, 127(1): 74-85.
- [18] MOLAEI P, VASEGHI S, ENTEZARI M, et al. The effect of neuroaid (MLC901) on cholestasis-induced spatial memory impairment with respect to the expression of bax, bcl-2, bad, pgc-1 α and tfam genes in the hippocampus of male wistar rats [J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(8): 2154-2166.
- [19] LE Y, WEI R, YANG K, et al. Liraglutide ameliorates palmitate-induced oxidative injury in islet microvascular endothelial cells through GLP-1 receptor/PKA and GTPCH1/eNOS signaling pathways[J]. *Pept Sci*, 2020, 124: 170212.
- [20] NOYAN-ASHRAF M H, SHIKATANI E A, SCHUIKI I, et al. A glucagon-like peptide-1 analog reverses the molecular pathology and cardiac dysfunction of a mouse model of obesity[J]. *Circulation*, 2013, 127(1): 74-85.
- [21] HUANG C, YUAN L, CAO S. Endogenous GLP-1 as a key self-defense molecule against lipotoxicity in pancreatic islets[J]. *Int J Mol Med*, 2015, 36(1): 173-185.

(2024-01-18 收稿)