

· 研究报告 ·

糖尿病共病抑郁患者尿液挥发性有机化合物分析

郭芷君¹, 丁绪银², 李竺蔓¹, 马云鹏¹, 王 燕¹, 于雪梅¹, 张 闽², 徐 峰¹ (1. 上海交通大学附属第六人民医院南院, 上海 201400; 2. 华东师范大学化学与分子工程学院, 上海 200241)

【摘要】 目的 比较糖尿病患者与糖尿病共病抑郁患者尿液挥发性有机化合物 (VOCs) 的差别。**方法** 纳入 2019 年 11 月至 2020 年 11 月在上海交通大学附属第六人民医院南院住院治疗, 并符合防治指南诊断标准的 2 型糖尿病患者, 利用 PHQ9 量表进行抑郁筛查, 根据评分将纳入研究的患者分为两组, 分别为单纯糖尿病组和糖尿病共病抑郁组。采集患者晨尿, 利用微型气体测试装置检测尿液中的挥发性有机化合物。**结果** 纳入研究患者合计 161 例, 其中单纯糖尿病组 141 例, 糖尿病共病抑郁组 20 例。微型气体测试装置灵敏度为 80%, 特异性为 98%, 准确性为 92.8%。两组患者的尿液挥发性有机化合物存在差异。**结论** 糖尿病共病抑郁患者与糖尿病患者相比, 尿液中的挥发性有机化合物组成可能发生改变, 可为临床早期诊断抑郁症提供实验参考。

【关键词】 糖尿病; 抑郁; 尿液; 挥发性有机化合物

【中图分类号】 R5, R962

【文献标志码】 A

【文章编号】 2097-2024(2022)06-0540-06

【DOI】 10.12206/j.issn.2097-2024.202206045

Analysis of volatile organic compounds in urine of diabetic patients comorbid with depression

GUO Zhijun¹, DING Xuyin², LI Zhuman¹, MA Yunpeng¹, WANG Yan¹, YU Xuemei¹, ZHANG Min², XU Feng¹ (1. Sixth People's Hospital South Campus, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201400, China; 2. School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200241, China)

【Abstract】 Objective To compare the difference of volatile organic compounds (VOCs) in the urine of diabetic patients comorbid with or without depression. **Methods** Patients with type 2 diabetes who met the diagnostic criteria of prevention and treatment guidelines and were treated in inpatient department of Sixth People's Hospital South Campus, Shanghai Jiaotong University, from November 2019 to November 2020 were included in the study. Depression screening was performed using PHQ9 scale. According to the scores, the patients were divided into two groups: diabetic patient group and diabetic patient comorbidity depression group. The morning urine was collected and VOCs in urine were detected using a miniature gas tester. **Results** A total of 161 patients with diabetes mellitus, including 141 patients in the diabetic group and 20 patients in the diabetic comorbidity depression group. The results indicated that the sensitivity, specificity and accuracy of the method are 80%, 98% and 92.8% respectively. There were differences in urine volatile organic compounds between the two groups. **Conclusions** Compared with diabetic patients, the composition of volatile organic compounds in urine may change after diabetic comorbidity depression, which can provide experimental reference for early clinical diagnosis of depression.

【Key words】 diabetic; depression; urine; volatile organic compounds

糖尿病是临床常见的慢性疾病^[1-5]。临床中, 约 30% 糖尿病患者共病抑郁, 其中 10% 患者将进展为中重度抑郁^[6-8], 加重患者身心负担, 严重影

响其治疗及预后。目前临床主要通过汉密顿抑郁 (HAMD) 量表、ICD-10 诊断标准和临床表现诊断抑郁。然而, 仅通过量表和临床观察, 不能及早发现抑郁并给予干预^[9]。近年来, 挥发性有机化合物 (VOCs) 作为研究热点, 在多种疾病中均存在特征信号^[10-13]。挥发性有机化合物是一组小分子代谢物, 通过气相的形式在呼吸、汗液、血液、尿液和粪便中释放和被检测到, 并且携带着人体生理和代谢状态的有用信息, 其作为人体“气味指纹”常用于评估健康状况, 以及疾病的筛查、诊断

【基金项目】 上海市科委医学引导类(中、西医)科技支撑项目 (19411971700)

【作者简介】 郭芷君, 硕士研究生, 研究方向: 临床药学, Email: junzizhuzhu@163.com

【通信作者】 张 闽, 教授, 博士生导师, 研究方向: 智能传感, Email: mzhang@chem.ecnu.edu.cn; 徐 峰, 教授, 博士生导师, 研究方向: 临床药学, Email: xuf@smu.edu.cn

和治疗。普通意义上的 VOCs 主要是一类熔点低于室温而沸点在 50 ~ 260 °C 之间的挥发性有机化合物,如烃类、卤代烃、氧烃和氮烃,它包括:苯系物、有机氯化物、氟里昂系列、有机酮、胺、醇、醚、酯和酸等。尿中 VOCs 主要有 2-氧丙醛、2,5,8-三甲基丙酮-1,2,3,4-四氢萘-1-醇、苯酚、癸醛、壬醛、1,6-二氧杂环十二烷-7,12-二酮、1-溴-1-(3-甲基-1-戊烯基)-2,2,3,3-四甲基环丙烷、异长叶烯-5-醇、3-乙基-3-甲基庚烷、正十四烷、苯胺、2,5-环己二烯-1,4-二酮、苯乙烯、4-庚酮、二甲基硅烷二醇、己酸、2-庚酮、辛醇、环己酮等多种有机物。但目前为止,VOCs 在糖尿病共病抑郁方面的相关研究尚未开展。本文以 2 型糖尿病患者为研究样本,利用微型气体测试装置检测分析患者尿液 VOCs,旨在探讨糖尿病共病抑郁患者尿液 VOCs 是否存在特征信号,以期及早筛查发现能早期预测抑郁的有效分子标志物,为对糖尿病患者进行治疗干预提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 患者纳入

选择 2019 年 11 月—2020 年 11 月在上海交通大学附属第六人民医院南院住院治疗,并符合防治指南诊断标准的 2 型糖尿病患者,年龄 25 ~ 75 岁,无意识障碍,住院前及住院期间未接受任何抗抑郁药物治疗。

1.2 伦理审查与知情同意

纳入本研究的患者均签署知情同意书,并由医院伦理委员会审核批准。

1.3 资料收集

利用医院病历系统收集患者的年龄、性别、体重指数 (BMI)、空腹血糖、糖化血红蛋白、谷草转氨酶 (AST)、谷丙转氨酶 (ALT) 等基线资料。

1.4 抑郁筛查

患者住院期间,利用病人健康量表-9(Patient Health Questionnaire-9, PHQ9) 对纳入研究的糖尿病患者进行抑郁症筛查。PHQ9 量表是一个国际上通用的简便、有效的抑郁症障碍自评量表,内容如表 1 所示。

对纳入研究的患者,采用 PHQ9 量表内容对患者近两周生活情况进行提问,根据每项症状出现的频率与程度换算为对应的抑郁评分,其中 0 ~ 4 分表示没有抑郁,5 ~ 9 分提示可能患者存在轻微抑郁症,10 ~ 14 分提示可能有中度抑郁症,15 ~ 19 分提示可能有中重度抑郁症,20 ~ 27 分提示可能有重度抑郁症。根据抑郁评分将患者分为糖尿病组 (抑郁评分 ≤ 4) 及糖尿病共病抑郁组 (抑郁评分 ≥ 5)。

1.5 样本采集

用无菌尿液收集管采集尿液样本 10 ml,样本颠倒混匀,分装 5 ml 尿液样本于 15 ml 离心管内, -80 °C 保存备用,用于尿液 VOCs 检测。

1.6 挥发性有机化合物 (VOCs) 检测

1.6.1 样本前处理

将尿液样本用针式过滤器 (0.22 μm 聚醚砜) 进行过滤,取 5 ml 过滤后液体加入 20 ml 螺口顶空瓶中,拧紧瓶口后放入 20 °C 水浴中孵育 10 min,用于测试。

1.6.2 装置连接

使用内径 2 mm 四氟乙烯管分别连接两种长度的金属不锈钢针头 (18 g, 80 mm 和 18 g, 35 mm)。将 80 mm 的针头完全插入待测尿液底部,35 mm 针头插入待测尿液上部 (即微型鼓泡器),将微型鼓泡器与微型气体测试装置连接,如图 1。

1.6.3 挥发性有机化合物测试

保持两个电磁阀断电状态,通过流量计控制

表 1 PHQ9 抑郁症筛查量表

序号	项目	完全没有	有几天	一半以上天数	几乎每天
1	做事时提不起劲或没有兴趣	0	1	2	3
2	感到心情低落,沮丧或绝望	0	1	2	3
3	入睡困难、睡不安或睡得过多	0	1	2	3
4	感觉疲倦或没有活力	0	1	2	3
5	食欲不振或吃太多	0	1	2	3
6	觉得自己很糟或很失败,或让自己或家人失望	0	1	2	3
7	对事物专注有困难,例如看报纸或看电视时	0	1	2	3
8	动作或说话速度缓慢到别人已经察觉? 或者变得烦躁或坐立不安,动来动去的情况更甚平常	0	1	2	3
9	有不如死掉或用某种方式伤害自己的念头	0	1	2	3

300 sccm N_2 进入微型集成式传感阵列获取稳定的基线 (即稳定阶段), 如图 2。然后将两个两位三通电磁阀同时开启, 通过微型鼓泡器获取尿液中 VOCs, 鼓泡 1 min, 即测试阶段。最后再同时断电, N_2 冲洗 2 min, 即恢复阶段。更换金属不锈钢针头和尿液样本继续测试。

1.7 灵敏度、特异性、准确性计算公式

在完成尿液挥发性有机化合物测试后, 对方法的灵敏度、特异性、准确性进行分析, 灵敏度为被正确识别为糖尿病共病抑郁人数占被正确识别为糖尿病共病抑郁人数及被错误认定为糖尿病人数之和的百分比, 特异性为被正确识别为糖尿病人数占被正确识别为糖尿病人数及被误诊为糖尿病共病抑郁人数之和的百分比, 准确性为被正确识别为糖尿病共病抑郁人数及被正确识别为糖尿病人数之和占样本总数的百分比, 具体计算公式如下:

$$\text{灵敏度} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (1)$$

$$\text{特异性} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (2)$$

$$\text{准确性} = \frac{TP + TN}{\text{Total}} \quad (3)$$

式中: TP(真阳性) 测量被正确识别为糖尿病+抑郁症患者数量; TN(真阴性) 测量被正确识别为糖尿

病患者的数量; FP(假阳性) 测量被误诊为糖尿病+抑郁症患者的数量; FN(假阴性) 测量被错误认定为糖尿病患者数量; Total 是样本的总数。

1.8 数据统计与处理

数据采用 SPSS 19.0 和 GraphPad Prism 8 软件进行统计分析, 患者基线特征采用两独立样本 T 检验分析, 尿液特征 VOCs 采用主成分分析进行降维处理。在本研究中, $P < 0.05$ 被认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线特征

本次研究纳入糖尿病患者共 161 例, 其中单纯糖尿病组患者 141 例, 占 87.58%; 糖尿病共病抑郁组患者 20 例, 占 12.42%, 患者具体情况如表 2 和表 3 所示。

结果显示, 糖尿病共病抑郁组患者抑郁评分显著高于单纯糖尿病组患者 ($P < 0.01$), 同时发现, 糖尿病共病抑郁组患者年龄显著高于单纯糖尿病组患者 ($P < 0.05$)。此外, 两组患者的性别组成、BMI 无统计学差异 ($P > 0.05$)。

结果显示, 单纯糖尿病组、糖尿病共病抑郁组患者空腹血糖、糖化血红蛋白、AST、ALT 无统计学差异。

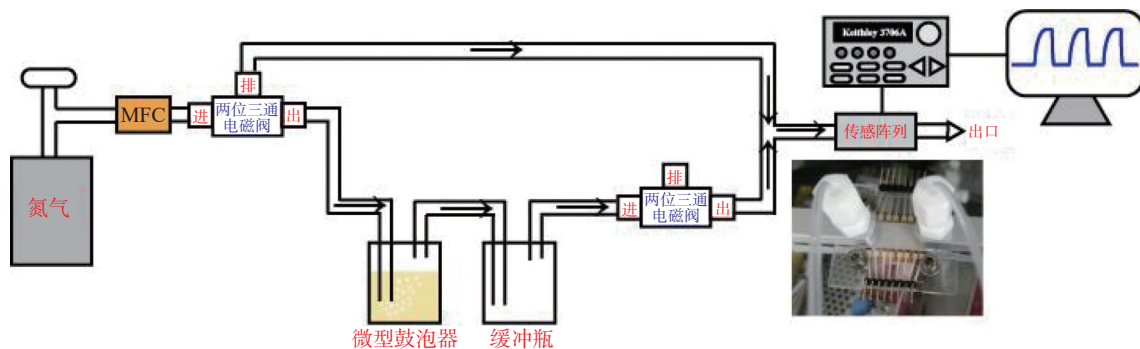


图1 微型气体测试装置示意图

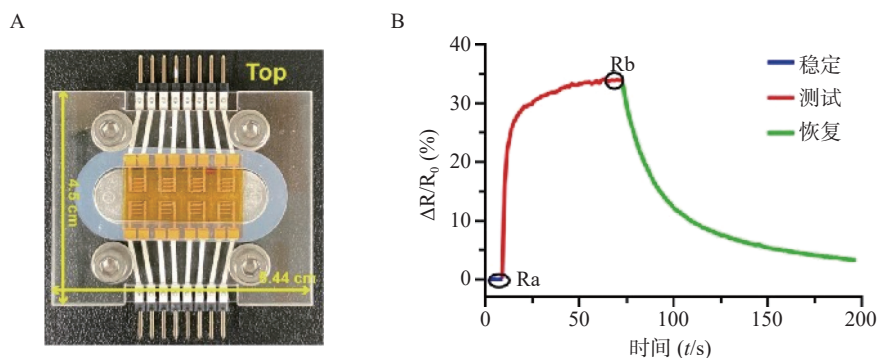


图2 测试过程和特征数据提取

A. 微型集成式传感阵列图; B. 尿液中挥发性气体

2.2 挥发性有机化合物 (VOCs) 检测结果

2.2.1 信号响应分析

从 141 例单纯糖尿病患者中随机选取 50 份尿液, 糖尿病共病抑郁组样本 20 份全部纳入, 样本合计 70 份进行 VOCs 检测, 获取糖尿病组患者和糖尿病共病抑郁组患者的尿液 VOCs 信号。部分尿液样本动态信号响应数据如图 3 所示。由图 3 得知, 气路微型化装置中的 8 个传感器对于尿液 VOCs 具有响应差异性, 两组患者对应的所有传感器电阻变化率具有差异, 说明两组患者的尿液 VOCs 组成存在差异, 由于传感器电阻变化率体现的是所有传感器数据, 未能明显呈现两组患者的尿液 VOCs 差异, 因此需要进一步通过主成分分析对患者尿液 VOCs 进行可视化。

2.2.2 主成分分析

将获取的原始数据先基线归零 (图 2B), 按公式 (4) 计算电阻变化率特征值 F:

$$F = \frac{R_b - R_a}{R_a} \times 100\% \quad (4)$$

通过上述方法得到 8 个传感器采集的 8 个特征值, 使用 SPSS 软件将获取的 8 个特征值和 70 组样本数据 (8×70) 进行主成分分析 (PCA), 并将分析

数据应用 GraphPad Prism 8 软件处理。通过传感阵列的交叉响应, 两组患者的尿液特征 VOCs 主成分分析如图 4 所示。

主成分分析结果显示, 单纯糖尿病组和糖尿病共病抑郁组对应散点在组成上相互聚集, 表明组内样本相似性高, 同时两组散点呈现分散状态, 提示两组患者的尿液 VOCs 基本分开, 两组患者尿液 VOCs 存在组成差异。

通过公式 (1)~(3) 计算微腔集成式传感阵列对 70 份样品中糖尿病和糖尿病加抑郁症患者识别计算, 测量被正确识别为糖尿病+抑郁症患者数量为 16, 测量被正确识别为糖尿病的数量为 49, 测量被误诊为糖尿病+抑郁症患者的人数为 1, 测量被错误认定为糖尿病数量为 4, 样本总数为 70, 得出该方法灵敏度为 80%, 特异性为 98%, 准确性为 92.8%。

3 讨论

糖尿病是临床常见的慢性病, 由于需要终身服药、额外的医疗支出、严格的饮食限制和潜在的并发症, 给患者带来沉重的身体和心理负担^[14]。研究发现, 约 30% 糖尿病患者共病抑郁, 其中 10% 进展

表 2 两组患者基线特征

组别	例数[n(%)]	抑郁评分	性别[n(%)]		年龄	BMI
			男	女		
单纯糖尿病组	141(87.58)	0.45±0.96	93(65.96)	48(34.04)	52.12±12.45	25.93±4.59
糖尿病共病抑郁组	20(12.42)	7.85±5.10**	13(65)	7(35)	59.20±11.55*	24.22±4.13

注: * $P<0.05$; ** $P<0.01$, 与糖尿病组相比。

表 3 两组患者空腹血糖、糖化血红蛋白、肝功能比较

组别	例数[n(%)]	空腹血糖	糖化血红蛋白	AST	ALT
单纯糖尿病组	141(87.58)	10.61±4.98	10.33±2.43	24.59±16.26	32.12±29.85
糖尿病共病抑郁组	20(12.42)	10.16±5.48	10.04±2.47	22.65±12.86	31.10±21.43

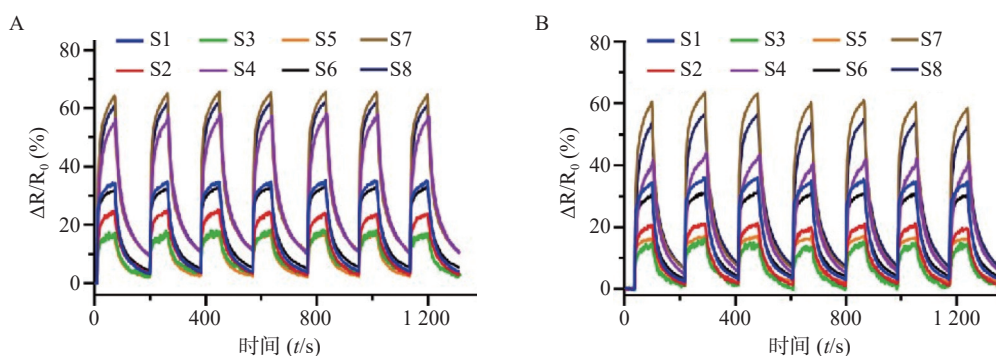


图 3 尿液 VOCs 的动态信号响应

A. 糖尿病组; B. 糖尿病共病抑郁组; S1~S8. 传感器采集的信号

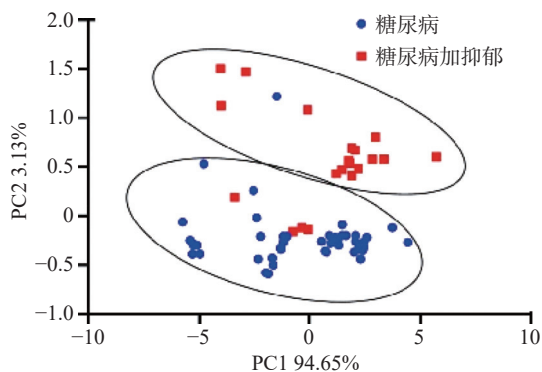


图 4 尿液样本 VOCs 的主成分分析

为中重度抑郁^[6-8]。共病抑郁后,患者生活质量受到进一步影响,血糖控制效果变差,大大影响其治疗与预后^[15]。此外,与糖尿病患者相比,糖尿病共病抑郁患者的死亡率显著上升^[16]。然而,在临床工作中,糖尿病共病抑郁与糖尿病心理痛苦容易混淆,仅靠现有的临床量表未能有效、及早地确诊抑郁,同时临床缺乏糖尿病共病抑郁的特征性代谢分子辅助诊断,使得糖尿病共病抑郁早期诊断尤为困难。尿液 VOCs 是近年来的研究热点,其成分和浓度反映机体的病理生理情况。由于尿液中的代谢物浓度较高,同时可通过无创手段获得,在减轻患者身体负担的同时,为多种疾病的诊断、治疗创造条件。已有研究发现,糖尿病、肿瘤等疾病可以在 VOCs 中找到对应的特征信号^[17-20],为临床诊断提供新思路。但目前为止,VOCs 在糖尿病共病抑郁方面的相关研究尚未开展。因此,探索尿液 VOCs 在糖尿病共病抑郁领域具有积极的临床意义。

在本研究中,我们纳入 161 例符合糖尿病诊断标准的 2 型糖尿病患者进行分析。PHQ9 量表作为识别、评估抑郁程度的简便、有效工具,条目简单,操作性强,其检测抑郁的灵敏度与 HAMD 量表评分显著相关,故在本研究中采用 PHQ9 量表对入组患者进行抑郁评估。经 PHQ9 量表筛查后,糖尿病患者 141 例,糖尿病共病抑郁患者 20 例,糖尿病共病抑郁组患者占比 12.42%。结果显示,糖尿病共病抑郁组患者抑郁评分、年龄显著高于糖尿病组患者 ($P < 0.05$),但两组的 BMI、空腹血糖、糖化血红蛋白、AST、ALT 无统计学意义。提示临床,对于老年糖尿病患者,应更关注其心理状态,及时开展积极的心理治疗。

接着,我们采集了两组患者的晨尿,并建立了微型气路测试装置,通过测试装置中的 8 个传感器对两组患者尿液中 VOCs 进行特征检测。结果显示,两组患者尿液 VOCs 对应的传感器电阻变化率

有差异,提示两组患者尿液 VOCs 组成存在差异。在主成分分析中,我们发现,单纯糖尿病组患者和糖尿病共病抑郁组患者的尿液 VOCs 基本分开,进一步证明两组患者的尿液 VOCs 存在组成差异。经计算,气路微型化装置检测 VOCs 方法的灵敏度、特异性、准确性良好,表明该方法在检测尿液 VOCs 时具有可行性。以上结果说明,在糖尿病共病抑郁患者尿液中可能存在特征 VOCs。糖尿病共病抑郁后,患者尿液 VOCs 发生改变,表明抑郁可能扰动糖尿病患者机体中的物质代谢,使体内代谢物发生复杂改变,可表现在尿液 VOCs 中。

除气路微型化测试装置外,国外学者还利用电子鼻设备通过尿液 VOCs 成功区分糖尿病组患者与健康对照组^[20],提示尿液 VOCs 作为新型的非侵入性诊断标志物,具有非常重要的研究潜力。尿液 VOCs 作为一种新颖的临床筛查指标,对患者基本无创伤,依从性高,同时通过气路微型化测试装置建立的检测方法灵敏度、特异性和准确性高,对临床早期发现和干预糖尿病共病抑郁具有实际应用价值。但目前建立的测试装置未能对 VOCs 种类进行区分,VOCs 中的具体成分和浓度仍然未知。因此,需要完善测试装置及检测方法,继续探索糖尿病共病抑郁患者体内特征 VOCs 成分及浓度,以期发现糖尿病共病抑郁患者体内特征 VOCs,为临床早期诊断提供实验参考。

【参考文献】

- [1] TIAN C J, ZHEN Z. Reactive carbonyl species: diabetic complication in the heart and lungs[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(8): 546-556.
- [2] KOPF S, KUMAR V, KENDER Z, et al. Diabetic pneumopathy-A new diabetes-associated complication: mechanisms, consequences and treatment considerations[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 765201.
- [3] MOZZANICA F, FERRULLI A, VUJOSEVIC S, et al. Olfactory dysfunction and diabetic complications in type 2 diabetic patients: a pilot study[J]. *Endocrine*, 2022, 75(3): 760-767.
- [4] WU L, LIU C J, CHANG D Y, et al. Annexin A1 alleviates kidney injury by promoting the resolution of inflammation in diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(1): 107-121.
- [5] KAZAMEL M, STINO A M, SMITH A G. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy[J]. *Muscle Nerve*, 2021, 63(3): 285-293.
- [6] HASHIM N A, ARIARATNAM S, SALLEH M R, et al. Depression and associated factors in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *East Asian Arch Psychiatry*, 2016, 26(2): 77-82.
- [7] SEMENKOVICH K, BROWN M E, SVRAKIC D M, et al. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and

- treatment[J]. *Drugs*, 2015, 75(6): 577-587.
- [8] CAMPAYO A, DE JONGE P, ROY J F, et al. Depressive disorder and incident diabetes mellitus: the effect of characteristics of depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(5): 580-588.
- [9] ZHANG J T, WU C C, SHENG J Y, et al. Molecular basis of 5-hydroxytryptophan synthesis in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. *Mol Biosyst*, 2016, 12(5): 1432-1435.
- [10] NAKHLEH M K, AMAL H, JERIES R, et al. Diagnosis and classification of 17 diseases from 1404 subjects via pattern analysis of exhaled molecules[J]. *ACS Nano*, 2017, 11(1): 112-125.
- [11] BROZA Y Y, VISHINKIN R, BARASH O, et al. Synergy between nanomaterials and volatile organic compounds for non-invasive medical evaluation[J]. *Chem Soc Rev*, 2018, 47(13): 4781-4859.
- [12] DIETER T, LAUERER J. Depression or diabetes distress? *Perspect Psychiatr Care*, 2018, 54(1): 84-87.
- [13] WU W W, HAICK H. Materials and wearable devices for autonomous monitoring of physiological markers[J]. *Adv Mater*, 2018, 30(41): e1705024.
- [14] BOGNER H R, MCCLINTOCK H F. Costs of coexisting depression and diabetes[J]. *J Gen Intern Med*, 2016, 31(6): 594-595.
- [15] CHEN S G, ZHANG Q, DAI G X, et al. Association of depression with pre-diabetes, undiagnosed diabetes, and previously diagnosed diabetes: a meta-analysis[J]. *Endocrine*, 2016, 53(1): 35-46.
- [16] BOT M, POUWER F, ZUIDERSMA M, et al. Association of coexisting diabetes and depression with mortality after myocardial infarction[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(3): 503-509.
- [17] WOOLLAM M, TELI M, ANGARITA-RIVERA P, et al. Detection of volatile organic compounds (VOCs) in urine via gas chromatography-mass spectrometry QTOF to differentiate between localized and metastatic models of breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2526.
- [18] DA COSTA B R B, DE MARTINIS B S. Analysis of urinary VOCs using mass spectrometric methods to diagnose cancer: a review[J]. *Clin Mass Spectrom*, 2020, 18: 27-37.
- [19] DAULTON E, WICAKSONO A N, TIELE A, et al. Volatile organic compounds (VOCs) for the non-invasive detection of pancreatic cancer from urine[J]. *Talanta*, 2021, 221: 121604.
- [20] ESFAHANI S, WICAKSONO A, MOZDIK E, et al. Non-invasive diagnosis of diabetes by volatile organic compounds in urine using FAIMS and Fox4000 electronic nose[J]. *Biosensors (Basel)*, 2018, 8(4): E121.
- [收稿日期] 2022-06-13 [修回日期] 2022-10-17
[本文编辑] 陈盛新

(上接第 525 页)

- [22] MALEMUD C. Defective T-cell apoptosis and T-regulatory cell dysfunction in rheumatoid arthritis[J]. *Cells*, 2018, 7(12): 223.
- [23] DOMINGUEZ S, MONTGOMERY A B, HAINES G K, et al. The caspase-8/RIPK₃ signaling axis in antigen presenting cells controls the inflammatory arthritic response[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 1-16.
- [24] GANG X, XU H, SI L, et al. Treatment effect of CDKN1A on rheumatoid arthritis by mediating proliferation and invasion of fibroblast-like synoviocytes cells[J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 194(2): 220-230.
- [25] STRZĘPA A, SZCZEPANIK M. IL-17-expressing cells as a potential therapeutic target for treatment of immunological disorders[J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(1): 30-44.
- [26] EL-WAKEEL N, HAZZAA H, GAWISH A S. Hypothesis: Rheumatoid arthritis and periodontitis: a new possible link via prolactin hormone[J]. *Med Hypotheses*, 2021, 146: 110350.
- [收稿日期] 2021-04-25 [修回日期] 2021-07-24
[本文编辑] 李睿旻