

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.18.017

# 血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 在急性非 ST 段抬高心肌梗死中的临床价值

陆霞琴

上海中医药大学附属曙光医院东院急诊科, 上海 201203

**摘要:**目的 观察血清脂肪酸结合蛋白-4(FABP4)、组织蛋白酶 S(Cat S)和氧磷酶(PON)-1 预测急性非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)患者发生主要不良心血管事件(MACE)的临床价值。方法 选择 2019 年该院收治的 119 例 NSTEMI 患者作为 NSTEMI 组。另选同期于该院就诊的 45 例 ST 段抬高心肌梗死(STEMI)和 75 例不稳定型心绞痛(UAP)患者分别作为 STEMI 组、UAP 组。比较各组血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 水平的变化,分析 NSTEMI 患者血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 水平与 MACE 发生的危险程度和心功能的关系,评估其对 NSTEMI 发生 MACE 的预测效能。结果 STEMI 组血清 FABP4 和 Cat S 水平高于 NSTEMI 组和 UAP 组,NSTEMI 组高于 UAP 组,且随着 MACE 发生的危险程度和心功能分级升高而升高( $P < 0.05$ );而 STEMI 组血清 PON-1 水平低于 NSTEMI 组和 UAP 组,NSTEMI 组低于 UAP 组,且随着 MACE 发生的危险程度和心功能分级升高而降低( $P < 0.05$ )。MACE 组血清 FABP4 和 Cat S 水平高于非 MACE 组,而血清 PON-1 水平低于非 MACE 组( $P < 0.05$ )。血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 对 NSTEMI 患者发生 MACE 均有较高的预测效能,3 项联合检测的曲线下面积(AUC)为 0.983,高于 FABP4、Cat S 和 PON-1 的 AUC( $P < 0.05$ )。结论 血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 在 NSTEMI 患者中出现异常表达,3 项指标联合检测对 NSTEMI 患者发生 MACE 具有重要的预测价值。

**关键词:**急性心肌梗死; 脂肪酸结合蛋白-4; 组织蛋白酶 S; 氧磷酶-1; 主要不良心血管事件

**中图法分类号:**R446.11;R541.4

**文献标志码:**A

**文章编号:**1672-9455(2021)18-2691-05

## Clinical value of serum FABP4, Cat S and PON-1 in acute non-ST-elevation myocardial infarction

LU Xiaqin

Department of Emergency, Eastern Hospital of Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

**Abstract: Objective** To observe the clinical value of serum fatty acid binding protein-4 (FABP4), cathepsin S (Cat S) and paraoxonase (PON)-1 in prediction of major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with acute non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI). **Methods** A total of 119 patients with NSTEMI in the hospital in 2019 were selected as the NSTEMI group. In addition, 45 patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and 75 patients with unstable angina (UAP) who visited the hospital during the same period were selected as STEMI group and UAP group, respectively. The changes of serum FABP4, Cat S and PON-1 levels in each group were compared, and the relationship between serum FABP4, Cat S and PON-1 levels in patients with NSTEMI and the risk of MACE and cardiac function were analyzed, and the prediction efficacy of MACE in NSTEMI was evaluated. **Results** The levels of serum FABP4 and Cat S in STEMI group were higher than NSTEMI group and UAP group, and those in NSTEMI group were higher than those in UAP group, and increased with the risk of MACE and the grade of cardiac function ( $P < 0.05$ ); While the level of serum PON-1 in STEMI group was lower than that in NSTEMI group and UAP group, and that in NSTEMI group was lower than that in UAP group, and decreased with the increase of MACE risk and cardiac function grade ( $P < 0.05$ ). The levels of serum FABP4 and Cat S in MACE group were higher than those in non MACE group, while the level of serum PON-1 was lower than that in non MACE group ( $P < 0.05$ ). Serum FABP4, Cat S and PON-1 had high predictive efficacy for Mace in NSTEMI patients. The area under the curve of the three combined tests was 0.983, which was higher than that of FABP4, Cat S and PON-1 ( $P < 0.05$ ). **Conclusion**

**作者简介:**陆霞琴,女,主管护师,主要从事急诊心脑血管疾病的诊断干预研究。

**本文引用格式:**陆霞琴.血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 在急性非 ST 段抬高心肌梗死中的临床价值[J]. 检验医学与临床,2021,18(18):2691-2694.

Serum FABP4, Cat S and PON-1 are abnormally expressed in patients with NSTEMI. The combined detection of the three indicators has important predictive value for MACE in patients with NSTEMI.

**Key words:** acute myocardial infarction; fatty acid binding protein-4; cathepsin S; paraoxonase-1; major adverse cardiovascular events

急性非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)是由于动脉粥样硬化斑块破裂引起的急性冠脉综合征,其病死率较高,常常死于心力衰竭。NSTEMI 发病率明显高于 ST 段抬高心肌梗死(STEMI),并且呈逐年增高的趋势。治疗方面主要采用经皮冠状动脉介入治疗(PCI),该方法具有快速恢复闭塞血管的通畅,被认为是最为有效的治疗方法之一,但是 NSTEMI 患者行 PCI 后仍有各种并发症的发生,因此如何尽早评估和预测主要不良心血管事件(MACE)发生,对于早期采取干预措施降低病死率具有重要临床意义。脂肪酸结合蛋白-4(FABP4)是一种常见的脂肪因子,是动脉粥样硬化形成的危险因素,参与了心血管疾病的病理生理过程<sup>[1]</sup>;组织蛋白酶 S(Cat S)在动脉粥样硬化形成过程中具有重要的作用<sup>[2]</sup>,并发现与急性心肌梗死相关<sup>[3]</sup>;近年来氧磷酶(PON)-1 与动脉粥样硬化具有密切关系,是心血管疾病的保护因素<sup>[4]</sup>。本研究通过联合检测血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 水平,观察其在 NSTEMI 患者发生 MACE 的预测价值,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2019 年本院收治的 119 例 NSTEMI 患者作为 NSTEMI 组,其中男 73 例,女 46 例;年龄 45~79 岁,平均(61.82±6.45)岁;平均体质指数(BMI)为(24.85±3.25)kg/m<sup>2</sup>;吸烟史 35 例,饮酒史 41 例;合并疾病:糖尿病 33 例,高血压 41 例。选择同期于本院就诊的 45 例 STEMI 患者作为 STEMI 组,其中男 25 例,女 20 例;年龄 45~79 岁,平均(62.28±7.61)岁;平均 BMI(24.38±3.19)kg/m<sup>2</sup>;吸烟史 14 例,饮酒史 17 例;合并疾病:糖尿病 11 例,高血压 14 例。选择同期本院诊治的 75 例不稳定型心绞痛(UAP)患者作为 UAP 组,其中男 45 例,女 30 例;年龄 45~79 岁,平均(62.34±5.86)岁;平均 BMI(23.98±2.76)kg/m<sup>2</sup>;吸烟史 21 例,饮酒史 23 例;合并疾病:糖尿病 19 例,高血压 23 例。纳入标准:所有患者行心电图、超声心动图和冠状动脉造影证实符合 NSTEMI、STEMI 和 UAP 的诊断标准;所有患者资料完整;NSTEMI 患者均具有 PCI 的手术指征。排除标准:肝炎、结核和急性慢性肺部感染患者;心、肝、肾等重要脏器功能异常患者;既往有心肌梗死病史患者;免疫性或者血液性疾病患者;恶性肿瘤患者;有 PCI 手术禁忌证或者无法耐受手术者。3 组在性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史和合并症方面比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。所有患者均知晓本研究并签署知情同意书,且本研究经医院医学伦理学委员会批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 NSTEMI 患者的治疗和随访** 所有 NSTEMI 患者入院后予以 PCI 治疗,术后予以氯吡格雷和阿司匹林等治疗,并且随访 1 年,根据 MACE 发生情况(主要包括心力衰竭、再发性心绞痛、心律失常和死亡),分为非 MACE 组(94 例)和 MACE 组(25 例)。

**1.2.2 NSTEMI 患者分组** 评估患者入院时的全球急性冠状动脉事件注册(GRACE)评分,该评分内容主要包括年龄、肌酐、心率、收缩压、心电图 ST 段、心功能分级、心肌酶和心脏事件这 8 项指标,根据评分情况将 NSTEMI 患者 MACE 发生的危险程度分为轻度组(<109 分,41 例),中度组(109~140 分,56 例)和重度组(>140 分,22 例)。Killip 心功能评分标准:无心功能不全的临床表现,无心力衰竭为 I 级;有心力衰竭的表现,肺部啰音占肺野范围<50%,静脉压升高或者出现第三心音为 II 级;出现严重心力衰竭的表现,肺部啰音占肺野野≥50%为 III 级;有心源性休克,外周血管收缩,低血压,少尿,出汗或者紫绀等表现为 IV 级。根据入院时 Killip 心功能评分将 NSTEMI 患者分为 I 级 50 例,II 级 39 例,III~IV 级 30 例。

**1.2.3 血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 水平的检测** 患者入院后抽取肘静脉血约 5 mL,在室温下静置约 20 min,然后采用离心机以转速 3 000 r/min,半径 15 cm,离心 10 min,去上清液约 3 mL,放置的-80℃的冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验测定血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 水平,所有试剂盒均为 R&D 公司产品,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

**1.3 观察指标** 比较各组血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 水平的变化,观察 NSTEMI 患者血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 水平与 MACE 发生的危险程度和心功能的关系,以及其在预测 NSTEMI 发生 MACE 的效能。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行处理。正态分布的数据采用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用最小显著性差异法(LSD- $t$ )检验,2 组间比较采用  $t$  检验;计数资料采用频数、率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线,计算曲线下面积(AUC),评估 FABP4、Cat S 和 PON-1 单独和联合检测对 NSTEMI 发生 MACE 的预测效能。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 UAP 组、NSTEMI 组、STEMI 组血清 FABP4、**

Cat S 和 PON-1 水平比较 STEMI 组血清 FABP4 和 Cat S 水平高于 NSTEMI 组和 UAP 组, NSTEMI 组高于 UAP 组 ( $P < 0.05$ ); 而血清 PON-1 水平 STEMI 组低于 NSTEMI 组和 UAP 组, NSTEMI 组低于 UAP 组 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 UAP 组、NSTEMI 组、STEMI 组血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 水平变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FABP4 (ng/mL)	Cat S (pg/L)	PON-1 (ng/L)
UAP 组	75	13.67±6.51	2.04±0.98	183.89±43.96
NSTEMI 组	119	19.48±9.34 <sup>a</sup>	2.61±1.16 <sup>a</sup>	151.44±25.30 <sup>a</sup>
STEMI 组	45	24.67±12.72 <sup>ab</sup>	3.32±1.25 <sup>ab</sup>	124.91±22.86 <sup>ab</sup>
F		21.246	19.117	53.057
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 UAP 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 NSTEMI 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.2 血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 水平与 MACE 发生的危险程度的关系** 血清 FABP4 和 Cat S 随着 MACE 发生的危险程度升高而升高 ( $P < 0.05$ ), 而血清 PON-1 水平随着 MACE 发生的危险程度升高而降低 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 水平与 MACE 发生的危险程度的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FABP4(ng/mL)	Cat S(pg/L)	PON-1(ng/L)
轻度组	41	9.71±3.89	1.51±0.44	178.58±9.86
中度组	56	22.69±4.62 <sup>a</sup>	2.92±0.70 <sup>a</sup>	141.37±16.52 <sup>a</sup>
重度组	22	29.53±9.25 <sup>ab</sup>	3.87±1.27 <sup>ab</sup>	126.49±18.31 <sup>ab</sup>
F		109.086	75.596	110.856
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与中度组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 水平与 NSTEMI 患者心功能的关系** 血清 FABP4 和 Cat S 随着 NSTEMI 患者心功能分级的升高而升高 ( $P < 0.05$ ),

而血清 PON-1 水平随着 NSTEMI 患者心功能分级的升高而降低 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

**2.4 血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 水平与 NSTEMI 患者发生 MACE 的关系** MACE 组血清 FABP4 和 Cat S 水平高于非 MACE 组 ( $P < 0.05$ ), 而血清 PON-1 水平低于非 MACE 组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

**2.5 血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 对 NSTEMI 患者发生 MACE 的预测效能** 绘制血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 单独和联合检测预测 NSTEMI 患者发生 MACE 的 ROC 曲线, 结果显示, 血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 联合检测预测 NSTEMI 患者发生 MACE 的灵敏度为 96.0%, 特异度为 95.7%, AUC 为 0.983, 其 AUC 高于 FABP4、Cat S 和 PON-1 单独检测的 AUC ( $P < 0.05$ ), 而 FABP4、Cat S 和 PON-1 单独检测的 AUC 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 5。

表 3 血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 水平与 NSTEMI 患者心功能的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

心功能	n	FABP4(ng/mL)	Cat S(pg/L)	PON-1(ng/L)
I 级	50	10.98±4.47	1.63±0.48	175.11±11.64
II 级	39	21.77±2.14 <sup>a</sup>	2.64±0.26 <sup>a</sup>	147.38±6.31 <sup>a</sup>
III~IV 级	30	28.45±7.52 <sup>ab</sup>	3.80±1.02 <sup>ab</sup>	124.79±16.68 <sup>ab</sup>
F		122.150	112.650	177.252
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 I 级比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 II 级比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 4 血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 水平与 NSTEMI 患者发生 MACE 的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	FABP4 (ng/mL)	Cat S (pg/L)	PON-1 (ng/L)
非 MACE 组	94	16.94±7.77	2.28±0.89	158.56±21.98
MACE 组	25	28.82±9.38	3.84±1.24	124.65±18.10
t		6.499	7.177	7.097
P		<0.001	<0.001	<0.001

表 5 血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 水平对 NSTEMI 患者发生 MACE 的预测效能

指标	最佳临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
FABP4	>27.94 ng/mL	60.0	94.7	0.829	0.750~0.892
Cat S	>2.89 pg/L	88.0	79.8	0.857	0.782~0.915
PON-1	≤145.88 ng/L	88.0	72.3	0.884	0.813~0.936
FABP4+Cat S+PON-1	—	96.0	95.7	0.983 <sup>abc</sup>	0.940~0.998

注:—表示无此项数据;与 FABP4 比较, $Z = 3.311$ ,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 Cat S 比较, $Z = 2.704$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 PON-1 比较, $Z = 3.313$ ,<sup>c</sup> $P < 0.05$ 。

### 3 讨 论

NSTEMI 常常行 PCI 治疗, 但术后心血管事件处于高风险的状态, 一旦发生 MACE 会给患者带来极大的威胁, 甚至危及生命。因此, 探讨一种早期对 NSTEMI 患者 PCI 术后发生 MACE 风险的正确评估方法, 早期采取适当的治疗方案, 对于改善 NSTEMI

患者预后具有重要的临床意义。

FABP 是一种至少由 6 种不同相对分子质量组成的蛋白质, 在心脏能量代谢中具有重要作用。FABP4 对动脉粥样硬化的形成具有重要作用, 其作用于动脉粥样硬化的多个环节<sup>[5]</sup>。动物实验发现, 敲除 FABP4 基因能够明显减少动脉粥样硬化斑块的面积, 同样口

服 FABP4 抑制剂也能够达到相同的效果,故认为 FABP4 基因具有促进动脉粥样硬化的作用。在急性心肌梗死时,患者血清 FABP4 水平明显升高,可能与心肌梗死后 FABP4 通过心肌细胞膜释放入血有关<sup>[6]</sup>。本研究显示,STEMI 组血清 FABP4 水平高于 NSTEMI 组和 UAP 组,NSTEMI 组同样高于 UAP 组( $P < 0.05$ ),说明血清 FABP4 水平在心肌梗死患者中均会升高,与现有文献<sup>[7]</sup>报道的在急性心肌梗死发生时在数小时内血清 FABP4 水平升高一致;本研究中 NSTEMI 患者血清 FABP4 水平随着 MACE 发生的危险程度或者心功能分级的升高而升高( $P < 0.05$ ),说明血清 FABP4 水平是评价 NSTEMI 患者发生 MACE 的重要指标。现有研究证实血清 FABP4 可以作为冠心病干预后发生心血管事件的独立预后因素<sup>[1]</sup>,但是否可以作为 NSTEMI 的预后指标仍不清楚。本研究还发现,MACE 组患者血清 FABP4 水平高于非 MACE 组,当血清 FABP4  $> 27.94$  ng/mL 时,其预测 NSTEMI 患者发生 MACE 的 AUC 为 0.829,灵敏度为 60.0%,特异性为 94.7%,具有较高的预测价值。

Cat S 是动脉粥样硬化斑块中最早被发现的组织蛋白酶,在炎症因子的作用下分泌,其具有降解弹性蛋白和胶原蛋白的能力,可破坏斑块的纤维帽,从而影响斑块的稳定性<sup>[8-9]</sup>。在 Cat S 水平与动脉斑块关系的研究中,发现 UAP 患者较稳定型心绞痛患者 Cat S 水平更高,并认为 Cat S 水平与易损斑块具有一定的联系<sup>[10]</sup>。本研究显示,STEMI 组血清 Cat S 水平高于 NSTEMI 组和 UAP 组,而 NSTEMI 患者血清 Cat S 水平明显高于 UAP 组( $P < 0.05$ ),与文献<sup>[11]</sup>报道的 STEMI 患者血清 Cat S 水平明显升高一致。本研究中随着 MACE 发生的危险程度升高,患者血清 Cat S 水平也出现明显升高( $P < 0.05$ ),说明血清 Cat S 水平是评估 NSTEMI 患者发生 MACE 的重要指标。本研究显示血清 Cat S 水平随着 NSTEMI 患者心功能分级的升高而升高,其是评估心功能的重要指标,与文献<sup>[12]</sup>报道 Cat S 促进心力衰竭的结果类似。本研究显示,MACE 组血清 Cat S 水平高于非 MACE 组,当血清 Cat S  $> 2.89$  pg/L 时,其预测 NSTEMI 患者发生 MACE 的 AUC 为 0.857,灵敏度为 88.0%,特异性为 79.8%,说明血清 Cat S 水平对 NSTEMI 患者发生 MACE 具有较高的预测价值。

PON-1 具有抗动脉粥样硬化的作用,降低冠心病的风险,其机制主要通过抑制高密度脂蛋白氧化修饰的过程,从而达到抑制动脉粥样硬化的作用<sup>[13]</sup>。动物实验研究发现,上调 PON-1 基因能够明显抑制动脉粥样硬化的形成,敲除 PON-1 基因后促进动脉粥样硬化的形成,并且发现血清 PON-1 水平与 MACE 发生的危险程度呈负相关<sup>[14]</sup>。本研究表明,STEMI 组

血清 PON-1 水平低于 NSTEMI 组和 UAP 组,NSTEMI 组低于 UAP 组( $P < 0.05$ ),且随着 NSTEMI 患者 MACE 发生的危险程度的升高或者心功能分级的升高而降低( $P < 0.05$ ),说明血清 PON-1 水平与 NSTEMI 患者发生 MACE 的危险程度呈负相关,与文献<sup>[15]</sup>报道的血清 PON-1 水平是冠心病的保护因子,且对 MACE 发生的危险程度的评估具有重要作用类似。本研究还显示,MACE 组血清 PON-1 水平低于非 MACE 组,当血清 PON-1  $\leq 145.88$  ng/L 时,其预测 NSTEMI 患者发生 MACE 的 AUC 为 0.884,灵敏度为 88.0%,特异度为 72.3%,也具有较高的预测价值。而 FABP4、Cat S 和 PON-1 联合检测预测 NSTEMI 患者发生 MACE 的 AUC 为 0.983,明显高于 FABP4、Cat S 和 PON-1 单独检测的 AUC ( $P < 0.05$ ),说明 3 项指标之间存在某种互补,且均与动脉粥样硬化发生、发展过程相关,可能是 3 项指标作用于动脉粥样硬化的不同环节,其具体机制需要进一步研究。

综上所述,血清 FABP4、Cat S 和 PON-1 在 NSTEMI 患者中出现异常表达,3 项指标联合检测对 NSTEMI 患者发生 MACE 具有重要的预测价值。

## 参考文献

- [1] TSAI H Y, WU Y W, TSENG W K, et al. Circulating fatty-acid binding-protein 4 levels predict CV events in patients after coronary interventions[J]. J Formos Med Assoc, 2021, 120(1 Pt 3): 728-736.
- [2] HUANG S, CAO Y. Correlation of cathepsin S with coronary stenosis degree, carotid thickness, blood pressure, glucose and lipid metabolism and vascular endothelial function in atherosclerosis[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(1): 61-66.
- [3] SUGIYAMA A, MITSUI A, OKADA M, et al. Cathepsin S degrades arresten and canstatin in infarcted area after myocardial infarction in rats[J]. J Vet Med Sci, 2019, 81(4): 522-531.
- [4] LIODAKI S, VERIKOKOS C, KOURAKLIS G, et al. Paraoxonase-1: characteristics and role in atherosclerosis and carotid artery disease[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2019, 17(2): 141-146.
- [5] FURUHASHI M, FUSEYA T, MURATA M, et al. Local production of fatty acid-binding protein 4 in epicardial/perivascular fat and macrophages is linked to coronary atherosclerosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(5): 825-834.
- [6] ALEKSANDROVA K, DROGAN D, WEIKERT C, et al. Fatty acid-binding protein 4 and risk of type 2 diabetes, myocardial infarction, and stroke: a prospective cohort study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(12): 5991-6002.

参考文献

[1] ISLAMI F, TORRE L A, JEMAL A. Global trends of lung cancer mortality and smoking prevalence[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(4): 327-338.

[2] BURLAKOVA E B, ZHIZHINA G P, GUREVICH S M, et al. Biomarkers of oxidative stress and smoking in cancer patients[J]. *J Cancer Res Ther*, 2010, 6(1): 47-53.

[3] 高玉楠, 杨靖, 宋沁馨, 等. 8-羟基脱氧鸟苷作为 DNA 氧化损伤标志物在疾病诊断中的应用[J]. *药学与临床研究*, 2012, 20(3): 223-228.

[4] 张兰, 李胜棉, 张慧景, 等. CD34、8-OHdG 和 Ki67 在 HBV 相关肝细胞癌组织中的表达及对预后的意义[J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(5): 547-550.

[5] 刘志勇, 易坚, 刘凤恩. 8-羟基脱氧鸟苷在乳腺癌患者血液、尿液及癌组织中的表达及意义[J]. *赣南医学院学报*, 2015, 35(3): 356-360.

[6] 崔亚艳, 张杰, 笄冀平, 等. 肺非黏液型原位腺癌与非特殊型浸润性腺癌中突变 p53 蛋白过表达的意义[J]. *中华病理学杂志*, 2015, 44(3): 175-178.

[7] GIBBONS D L, BYERS L A, KURIE J M. Smoking, p53 mutation, and lung cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(1): 3-13.

[8] MURTAS D, PIRAS F, MINERBA L, et al. Nuclear 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as survival biomarker in patients with cutaneous melanoma[J]. *Oncol Rep*, 2010, 23(2): 329-335.

[9] SHIM H S, KENUDSON M, ZHENG Z L, et al. Unique genetic and survival characteristics of invasive mucinous adenocarcinoma of the lung[J]. *J Thorac Oncol*, 2015, 10

(8): 1156-1162.

[10] DIKSHA D, GUPTA P, MALIK P S, et al. A pilot study to assess oxidative and inflammatory markers as early indicator for response to chemotherapy in non-small cell lung cancer[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(11): 179-184.

[11] KARIHTALA P, KAUPPILA S, PUISTOLA U, et al. Divergent behaviour of oxidative stress markers 8-hydroxydeoxyguanosine(8-OHdG) and 4-hydroxy-2-nonenal (HNE) in breast carcinogenesis[J]. *Histopathology*, 2011, 58(6): 854-862.

[12] SOVA H, JUKKOLA-VUORINEN A, PUISTOLA U, et al. 8-Hydroxydeoxyguanosine: a new potential independent prognostic factor in breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(6): 1018-1023.

[13] GRAILLE M, WILD P, SAUVAIN J J, et al. Urinary 8-OHdG as a biomarker for oxidative stress: a systematic literature review and meta-analysis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3743-3766.

[14] VAUPEL P, HARRISON L. Tumor hypoxia: causative factors, compensatory mechanisms, and cellular response[J]. *Oncologist*, 2004, 9(Suppl 5): 4-9.

[15] YEMELYANOVA A, VANG R, KSHIRSAGAR M, et al. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis[J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(9): 1248-1253.

(收稿日期: 2021-03-03 修回日期: 2021-07-29)

(上接第 2694 页)

[7] OBOKATA M, ISO T, OHYAMA Y, et al. Early increase in serum fatty acid binding protein 4 levels in patients with acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2018, 7(6): 561-569.

[8] LAFARGE J C, NAOUR N, CLEMENT K, et al. Cathepsins and cystatin C in atherosclerosis and obesity[J]. *Biochimie*, 2010, 92(11): 1580-1586.

[9] TEJERA-SEGURA B, DE VERA-GONZALEZ A M, LOPEZ-MEJIAS R, et al. Serum cathepsin S and cystatin C: relationship to subclinical carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2016, 34(2): 230-235.

[10] POULSEN C B, AL-MASHHADI A L, BENTZON J F, et al. Reply: treatment with oxLDL antibody reduces cathepsin S expression in atherosclerosis via down-regulating ADAR1-mediated RNA editing[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 229(2): 8-16.

[11] BEFEKADU R, CHRISTIANSEN K, LARSSON A, et al. Increased plasma cathepsin S and trombospondin-1 in

patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Cardiol J*, 2019, 26(4): 385-393.

[12] CHENG X W, OBATA K, KUZUYA M, et al. Elastolytic cathepsin induction/activation system exists in myocardium and is upregulated in hypertensive heart failure[J]. *Hypertension*, 2006, 48(5): 979-987.

[13] WYSOCKA A, CYBULSKI M, P WYSOKIŃSKI A, et al. Paraoxonase 1 activity, polymorphism and atherosclerosis risk factors in patients undergoing coronary artery surgery[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(4): 441-452.

[14] HALIM H, PINKAEW D, CHUNHACHA P, et al. Ticagrelor induces paraoxonase-1 (PON1) and better protects hypercholesterolemic mice against atherosclerosis compared to clopidogrel[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): e218934.

[15] 丁洁颖, 庄兴, 冯志磊. 对氧磷酶-1 有机磷脂酶活性及芳香酯酶活性与急性冠状动脉综合征的相关性研究[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(21): 3101-3103.

(收稿日期: 2021-01-24 修回日期: 2021-06-20)