

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.18.018

NSCLC 组织中 8-OHdG、p53 的表达与患者临床病理特征及预后的关系

负宇辉, 景鑫, 杨恩德[△]

空军军医大学唐都医院/空军军医大学第二附属医院胸腔外科, 陕西西安 710038

摘要:目的 探讨非小细胞肺癌(NSCLC)组织中 8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)、人抑癌基因 p53 的表达与临床病理特征及预后的关系。方法 应用免疫组织化学方法检测 203 例 NSCLC 患者组织中 8-OHdG 和 p53 的表达情况,并分析其与患者临床病理特征的相关性;绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,采用 Log-rank 检验比较不同临床病理特征 NSCLC 患者的总生存率;采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响 NSCLC 患者生存期的危险因素。结果 83.3%(169/203)的 NSCLC 组织呈 8-OHdG 阳性表达,且 8-OHdG 阴性表达与男性、鳞癌、T 分期高、N1 期、吸烟有关($P < 0.05$)。p53 异常表达与男性、鳞癌、吸烟及 Ki-67 阳性表达有关($P < 0.05$)。单因素 Cox 比例风险回归模型分析显示,年龄 ≥ 65 岁、男性、吸烟、T 分期高、N1 分期、8-OHdG 阴性表达、p53 异常表达及 Ki-67 阳性表达是影响 NSCLC 患者生存期的危险因素($P < 0.05$);多因素 Cox 比例风险回归模型分析显示,8-OHdG 阴性表达和 p53 异常表达并不是影响 NSCLC 患者生存期的独立危险因素($HR = 1.486, 1.211, P > 0.05$)。结论 8-OHdG 阴性表达和 p53 异常表达与吸烟和较差的预后有关,但二者不是影响 NSCLC 患者生存期的独立危险因素。

关键词:非小细胞肺癌; 8-羟基脱氧鸟苷; 人抑癌基因 p53; 预后; 免疫组织化学

中图分类号:R734.2;R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)18-2695-05

Expression of 8-OHdG and p53 in NSCLC tissues and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis of patients

YUN Yuhui, JING Xin, YANG Ende[△]

Department of Thoracic Surgery, Tangdu Hospital/Second Affiliated Hospital of PLA Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710038, China

Abstract: Objective To investigate the expression of 8-Hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) and human tumor suppressor gene p53 in non-small cell lung cancer (NSCLC) and its relationship with smoking and clinicopathological features and prognosis. **Methods** Immunohistochemical method was used to detect the expression of 8-OHdG and p53 in 203 patients with NSCLC, and analyze their correlation with the clinical pathological characteristics of the patients. Draw a Kaplan-Meier survival curve, and use Log-rank test to compare the overall survival rate of NSCLC patients with different clinicopathological characteristics. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models were used to analyze the risk factors affecting the survival of NSCLC patients. **Results** 83.3% (169/203) of NSCLC tissues showed positive expression of 8-OHdG, and the negative expression of 8-OHdG was associated with male, squamous cell carcinoma, high T stage, N1 stage and smoking ($P < 0.05$). Abnormal expression of p53 was associated with male, squamous cell carcinoma, smoking and positive expression of Ki-67 ($P < 0.05$). Univariate Cox proportional hazard regression model analysis showed that age ≥ 65 years old, male, smoking, high T stage, N1 stage, negative expression of 8-OHdG, abnormal expression of p53, and positive expression of Ki-67 are risk factors that affect the survival of NSCLC patients ($P < 0.05$). Multivariate Cox proportional hazard regression model analysis showed that the negative expression of 8-OHdG and abnormal expression of p53 were not independent risk factors affecting the survival of NSCLC patients ($HR = 1.486, 1.211, P > 0.05$). **Conclusion** The negative expression of 8-OHdG and abnormal expression of p53 are related to smoking and poor prognostic, but they are not independent risk factors affecting overall survival in NSCLC patients.

Key words: non-small cell lung cancer; 8-Hydroxydeoxyguanosine; human tumor suppressor gene p53; prognostic; immunohistochemistry

作者简介:负宇辉,男,主治医师,主要从事肺癌综合治疗方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:256845168@qq.com。

本文引用格式:负宇辉,景鑫,杨恩德. NSCLC 组织中 8-OHdG、p53 的表达与患者临床病理特征及预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(18):2695-2699.

肺癌是当今最常见的癌症,病死率极高,而吸烟是肺癌发病的主要原因,但其影响肺癌发生、发展的机制目前尚未明确^[1]。有研究报道吸烟是氧化应激的主要诱因,而氧化应激可以导致 DNA 损伤和肿瘤相关基因突变^[2],因此吸烟可能通过引起氧化应激反应而导致肿瘤发生、发展。8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)是公认的氧化应激标志物,由于其只能通过 DNA 氧化损伤途径形成,且可以在体内稳定存在而不受饮食等因素影响,很容易被检测到,因此被用于评估氧化应激的产生^[3]。曾有研究报道 8-OHdG 在癌症中的表达增加与预后不良有关^[4]。但也有研究表明,在乳腺癌患者血清和癌组织中 8-OHdG 的低表达反而与乳腺癌的浸润性相关,而且 8-OHdG 低表达的患者生存率会更低^[5]。因此 8-OHdG 表达作为一种生物标志物的临床意义仍存在争议,且目前关于非小细胞肺癌(NSCLC)组织中 8-OHdG 表达的研究尚少。

人抑癌基因 p53 是调控细胞活性、DNA 修复和凋亡的重要转录因子。p53 突变是在肺癌中发现的最常见的突变之一,且在吸烟导致的肺癌中更为常见^[6]。在烟草的烟雾颗粒中存在 60 多种致癌物可以导致基因突变,p53 的突变导致 DNA 的修复能力受损,从而促使癌症加剧^[7]。有研究发现恶性黑色素瘤 p53 阳性表达患者中,8-OHdG 的阳性免疫反应较多^[8]。因此,本研究应用免疫组织化学方法检测 8-OHdG、p53 在 NSCLC 组织中的表达水平,并分析二者与吸烟等临床病理特征和患者预后之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2007 年 1 月至 2015 年 12 月在本院接受手术治疗的 203 例 NSCLC 患者作为研究对象,收集患者的完整住院病历资料及手术切除的组织标本。组织标本经 10% 中性甲醛固定,常规脱水,石蜡包埋,4 μm 厚连续切片,标本用 H&E 染色后,至少由 2 名病理医师完成组织学诊断,术后均经病理证实为 NSCLC。203 例患者中男 147 例(72.4%),女 56 例(27.6%),中位年龄 65 岁;吸烟 79 例,不吸烟 124 例。按照世界卫生组织 2015 年肺肿瘤组织学分类,鳞癌 94 例,腺癌 109 例;按国际肺癌研究协会第 8 版 TNM 分期标准进行 T 分期和 N 分期,T1+T2 期 119 例、T3+T4 期 84 例,N0 期 108 例、N1 期 95 例。

1.2 主要试剂 8-OHdG 抗体购自美国密理博公司,Ki-67 抗体(DAKO)、鼠抗人单克隆抗体 p53、免疫组织化学超敏 UltraSensitive™ SP 试剂盒、DAB 试剂盒(20×)均购自福建迈新生物技术开发有限公司。

1.3 免疫组织化学染色与评分 采用链霉菌抗生素蛋白-过氧化物酶连结(SP)法,进行 8-OHdG、p53 和 Ki-67 染色。组织切片脱蜡水化后,用柠檬酸盐(pH 值 6.0)的抗原提取液在蒸煮器中煮沸 20 min 进行抗原修复。用 8-OHdG 抗体(1:200)、p53 抗体

(1:800)和 Ki-67 抗体(1:100)进行免疫组织化学染色。DBA 显色,蒸馏水洗涤,苏木素复染,最后脱水、透明、封片观察。空白对照组一抗用磷酸盐缓冲液(PBS)代替,具体操作步骤按照免疫组织化学超敏 UltraSensitive™ SP 试剂盒说明进行。

根据细胞核染色程度及阳性细胞率对免疫组织化学染色进行评价,8-OHdG 和 Ki-67 的免疫组织化学染色在 ≥10% 时为阳性。p53 的免疫组织化学结果根据文献^[9]分为 3 类:阴性表达、低表达(1%~50% 阳性染色核)、高表达(>50% 阳性染色核),根据该文献将 p53 免疫组织化学染色结果 p53 高表达定义为异常表达,p53 低表达定义为野生型表达。

1.4 随访 通过电话、门诊、住院等方式随访,在手术治疗后的首 2 年内,每 3 个月进行 1 次随访,随后每 6 个月随访 1 次。最后 1 次随访的日期记录为截至 2020 年 12 月或患者死亡。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行统计分析。计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验;绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,采用 Log-rank 检验比较不同临床病理特征 NSCLC 患者的总生存率;采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响 NSCLC 患者生存期的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NSCLC 患者不同临床病理特征与 8-OHdG 表达的关系 免疫组织化学染色结果显示,83.3% (169/203)的 NSCLC 组织呈 8-OHdG 阳性表达,且 8-OHdG 仅在肿瘤细胞核中表达。8-OHdG 阴性表达与男性、鳞癌、T 分期高、N1 期、吸烟有关($P < 0.05$);吸烟患者 8-OHdG 的阳性表达率为 73.4%,低于不吸烟患者的 89.5% ($P < 0.05$),见表 1。

表 1 NSCLC 患者不同临床病理特征与 8-OHdG 表达水平的关系[n(%)]

临床病理特征	n	8-OHdG		χ^2	P
		阳性 (n=169)	阴性 (n=34)		
年龄(岁)				0.166	0.683
<65	84	71(84.5)	13(15.5)		
≥65	119	98(82.4)	21(17.6)		
性别				4.084	0.030
男	144	115(79.9)	29(20.1)		
女	59	54(91.5)	5(8.5)		
组织分型				3.926	0.037
鳞癌	94	73(77.7)	21(22.3)		
腺癌	109	96(88.1)	13(11.9)		
T 分期(期)				14.364	<0.001
T1+T2	119	109(91.6)	10(8.4)		

续表 1 NSCLC 患者不同临床病理特征与 8-OHdG 表达水平的关系[n(%)]

临床病理特征	n	8-OHdG		χ^2	P
		阳性 (n=169)	阴性 (n=34)		
T3+T4	84	60(71.4)	24(28.6)		
N分期(期)				14.443	<0.001
N0	108	100(92.6)	8(7.4)		
N1	95	69(72.6)	26(27.4)		
吸烟				8.969	0.003
否	124	111(89.5)	13(10.5)		
是	79	58(73.4)	21(26.6)		
p53				2.782	0.095
野生型表达	60	54(90.0)	6(10.0)		
异常表达	143	115(80.4)	28(19.6)		
Ki-67				2.977	0.084
阴性	47	43(91.5)	4(8.5)		
阳性	156	126(80.8)	30(19.2)		

2.2 NSCLC 患者不同临床病理特征与 p53 表达水平的关系 p53 免疫组织化学结果显示, p53 野生型表达占 29.6% (60/203), p53 异常表达占 70.4% (143/203)。p53 异常表达与男性、鳞癌、吸烟及 Ki-67 阳性表达有关($P < 0.05$); 吸烟患者 p53 野生型表达率为 13.9%, 低于不吸烟患者的 39.5% ($P < 0.05$), 吸烟患者的 P53 异常表达率为 86.1%, 高于不吸烟患者的 60.5% ($P < 0.05$); 8-OHdG 阴性表达的患者中 p53 异常表达率为 82.4%, 高于 8-OHdG 阳性表达患者的 68.0%, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); p53 野生型表达和 p53 异常表达在肿瘤分期上差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 NSCLC 患者不同临床病理特征与 p53 表达水平的关系[n(%)]

临床病理特征	n	p53 表达		χ^2	P
		野生型表达 (n=60)	异常表达 (n=143)		
年龄(岁)				0.067	0.796
<65	84	24(28.6)	60(71.4)		
≥65	119	36(30.3)	83(73.1)		
性别				12.801	<0.001
男	144	32(22.2)	112(77.8)		
女	59	28(47.5)	31(52.5)		
组织分型				23.705	<0.001
鳞癌	94	12(12.8)	82(87.2)		
腺癌	109	48(44.0)	61(56.0)		
T分期(期)				2.273	0.132
T1+T2	119	40(33.6)	79(66.4)		
T3+T4	84	20(23.8)	64(76.2)		
N分期(期)				1.581	0.301

续表 2 NSCLC 患者不同临床病理特征与 p53 表达水平的关系[n(%)]

临床病理特征	n	p53 表达		χ^2	P
		野生型表达 (n=60)	异常表达 (n=143)		
N0	108	36(33.3)	72(66.7)		
N1	95	24(25.3)	71(74.4)		
吸烟				15.180	<0.001
否	124	49(39.5)	75(60.5)		
是	79	11(13.9)	68(86.1)		
8-OHdG				2.782	0.095
阴性	34	6(17.6)	28(82.4)		
阳性	169	54(32.0)	115(68.0)		
Ki-67				8.743	0.003
阴性	47	22(46.8)	25(53.2)		
阳性	156	38(24.4)	118(75.6)		

2.3 影响 NSCLC 患者生存期危险因素的单因素 Cox 比例风险回归模型分析 采用单因素 Cox 比例风险回归模型对 NSCLC 患者临床病理特征进行分析, 结果显示, 年龄 ≥ 65 岁、男性、吸烟、T 分期高、N1 分期、8-OHdG 阴性表达、p53 异常表达及 Ki-67 阳性表达是影响 NSCLC 患者生存期的危险因素, 见表 3。

203 例 NSCLC 患者随访至 2020 年 12 月, 结果显示, 死亡 84 例, 生存 119 例, 绘制不同临床病理特征 NSCLC 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线, 采用 Log-Rank 检验分析, 结果显示, 8-OHdG 阴性表达、p53 异常表达、Ki-67 阳性表达、吸烟及 T 分期高的患者总生存率更低 ($P < 0.05$), 见图 1。

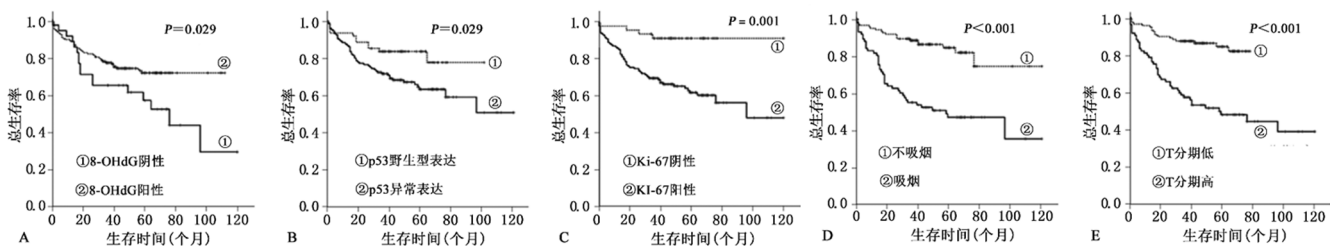
表 3 NSCLC 患者生存期危险因素的单因素 Cox 比例风险回归模型分析

影响因素	HR(95%CI)	P
年龄(≥65 岁 vs. <65 岁)	2.153(1.231~3.764)	0.007
性别(女 vs. 男)	0.324(0.154~0.681)	0.003
T 分期(T3+T4 期 vs. T1+T2 期)	4.027(2.318~6.993)	<0.001
N 分期(N1 期 vs. N0 期)	3.620(2.042~6.418)	<0.001
吸烟(是 vs. 否)	3.926(2.302~6.697)	<0.001
8-OHdG 表达(阴性 vs. 阳性)	1.847(1.054~3.236)	0.032
p53 表达(异常表达 vs. 野生型表达)	2.031(1.057~3.900)	0.033
Ki-67 表达(阳性 vs. 阴性)	4.982(1.808~13.731)	0.002

注: HR 为风险比。

2.4 影响 NSCLC 患者生存期危险因素的多因素 Cox 比例风险回归模型分析 采用多因素 Cox 比例风险回归模型对单因素分析中有统计学意义的危险因素进行分析, 结果显示, 年龄 ≥ 65 岁、吸烟和 T 分期高是影响 NSCLC 患者生存期的独立危险因素 ($HR = 2.154, 2.371, 2.346, P < 0.05$), 而 8-OHdG 阴性表达和 p53 异常表达并不是影响 NSCLC 患者生存期的独立危险因素 ($HR = 1.486, 1.211, P >$

0.05), 见表 4。



注:A、B、C、D、E 表示不同 8-OHdG、p53、Ki-67 表达及吸烟与否、T 分期高低的生存曲线。

图 1 不同临床病理特征 NSCLC 患者的生存曲线

表 4 NSCLC 患者生存期危险因素的多因素 Cox 比例风险回归模型分析

影响因素	HR(95%CI)	P
T 分期(T3+T4 期 vs. T1+T2 期)	2.346(1.267~4.343)	0.007
吸烟(是 vs. 否)	2.371(1.347~4.172)	0.003
年龄(≥65 岁 vs. <65 岁)	2.154(1.220~3.804)	0.008
8-OHdG 表达(阴性 vs. 阳性)	1.486(0.520~4.246)	0.460
p53 表达(异常表达 vs. 野生型表达)	1.211(0.671~2.184)	0.525

3 讨论

本研究通过免疫组织化学分析观察 8-OHdG 和 p53 在 NSCLC 组织中的表达情况,结果表明,83.3% 的 NSCLC 患者组织中存在 8-OHdG 阳性表达,其中 8-OHdG 的阴性表达与男性、鳞癌、T 分期高、N1 期、吸烟有关($P < 0.05$),p53 异常表达与吸烟、男性、鳞癌及 Ki-67 阳性表达有关($P < 0.05$),但 8-OHdG 阴性表达和 p53 异常表达不是 NSCLC 患者生存期的独立危险因素($P > 0.05$)。

有研究表明吸烟是引起氧化应激的重要原因,而氧化应激会导致严重的 DNA 损伤,这是 NSCLC 的重要致癌机制^[2,10]。体内大量活性氧(ROS)的产生是氧化应激发生的主要原因,ROS 的寿命较短,可以通过细胞防御机制快速降解和去除,所以直接测定 ROS 来评估氧化应激水平十分困难^[10]。8-OHdG 是 ROS 引起 DNA 损伤后产生的代谢终产物,在细胞内可以维持 55 min 不被清除,所以 8-OHdG 是目前公认的氧化应激生物标志物^[3]。8-OHdG 表达的增加与人体衰老及一些病理过程有关,包括癌症、糖尿病和高血压等,现已发现其在肺癌、肝癌、前列腺癌和胃癌等多种癌症中均有表达^[3-4]。然而,对于 8-OHdG 作为癌症反应的生物标志物仍然存在争议,因为有研究表明 8-OHdG 的阴性表达与乳腺癌的侵袭性表型有关,且与更差的预后有关^[11]。这与本研究发现的 8-OHdG 阴性表达与 NSCLC 患者较差的临床病理特征和生存期密切相关一致。目前对出现这种相反结果的原因进行探讨的研究尚少,SOVA 等^[12]认为肿瘤组织中 ROS 的过量产生会引起抗氧化酶的过量表

达,从而刺激肿瘤细胞的抗氧化防御能力增强而避免由 ROS 引起的肿瘤细胞的凋亡和坏死,使肿瘤得以继续发展。同时抗氧化酶阻止 ROS 对 DNA 的损伤作用而导致 8-OHdG 水平下降^[13]。因此,这也可能是本研究中 8-OHdG 阴性表达的 NSCLC 患者预后较差的原因之一。因此,对 8-OHdG 在癌症发生、发展中相关机制的研究还需要继续进行,这对可能把 8-OHdG 作为 NSCLC 治疗的生物标志物有重大意义。

本研究还发现,8-OHdG 的阴性表达与患者吸烟相关($P < 0.05$),然而目前可以解释吸烟与 8-OHdG 阴性表达间关系的机制尚不明确。但是,根据 SOVA 等^[12]的研究理论可以得出吸烟引起 8-OHdG 表达水平下降可能是氧化应激在整个过程中发挥了重要作用的结果。因为烟草中含有的致癌物会诱导自由基和 ROS 的形成而引起氧化应激反应,而氧化应激反应的一系列机制引起 8-OHdG 表达水平下降^[14]。这可能是解释吸烟与 8-OHdG 阴性表达间关系的机制之一,但是其中是否还存在其他相关机制还有待进一步研究。

p53 突变是肺癌与吸烟有关的一种重要突变,其导致野生型 p53 功能丧失和突变 p53 功能增强,是 NSCLC 产生的重要原因^[6]。有研究报道 p53 的免疫组织化学染色可以作为 p53 突变分析的代替品,因为野生型 p53 的半衰期很短,蛋白非常不稳定而难以被测定,而突变的 p53 在细胞中的表达蛋白可以比较稳定地存在,所以如果在组织或细胞中检测到 p53 的过表达,则可以判定 p53 发生了突变^[15]。在本研究中,将 p53 免疫组织化学染色结果分为野生型表达和异常表达,并且分析了 p53 表达与 NSCLC 患者的临床病理特征的相关性。有研究对腺癌和鳞癌中 p53 的表达进行分析,发现 p53 在鳞癌和腺癌中的异常表达率分别为 81% 和 46%^[7],与本研究中鳞癌的 p53 异常表达率高于腺癌一致。另外,p53 异常表达与吸烟、男性、鳞癌和 Ki-67 阳性表达密切相关($P < 0.05$)。

综上所述,本研究证实了 8-OHdG 阴性表达和 p53 异常表达与吸烟和较差的预后有关,但二者不是影响 NSCLC 患者生存期的独立危险因素,其为 NSCLC 患者的治疗及预后判断提供了重要的依据。

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)