

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.03.012

心脏超声造影联合血清 PDGF-C 和 Ang-1 预测冠心病 主要心血管不良事件的临床价值

汤卫忠, 唐群力, 翟大明[△]

上海市奉贤区中心医院超声医学科, 上海 201400

摘要:目的 探讨心脏超声造影联合血清血小板衍生生长因子-C(PDGF-C)和血管生成素-1(Ang-1)预测冠心病主要心血管不良事件(MACE)的临床价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在该院就诊的冠心病患者 123 例作为冠心病组,同期在该院行健康体检的志愿者 75 例作为对照组。根据冠心病组患者随访 1 年内是否发生 MACE,将其分为 MACE 组(39 例)和非 MACE 组(84 例)。比较冠心病组与对照组、MACE 组与非 MACE 组,以及不同冠状动脉病变支数、狭窄程度冠心病患者造影剂充填速度(β 值)、最大微泡数量(A 值)、PDGF-C 和 Ang-1 水平。采用受试者工作特征曲线分析各指标预测冠心病患者 1 年内发生 MACE 的效能。结果 冠心病组 β 值和 A 值低于对照组,血清 PDGF-C 和 Ang-1 水平高于对照组($P < 0.01$);MACE 组 β 值和 A 值明低于非 MACE 组,血清 PDGF-C 和 Ang-1 水平高于非 MACE 组($P < 0.01$);不同冠状动脉病变支数和狭窄程度冠心病患者 β 值、A 值、PDGF-C 和 Ang-1 水平比较,差异均有统计意义($P < 0.05$)。心脏超声参数 β 值、A 值,以及血清 PDGF-C 和 Ang-1 水平在预测冠心病发生 MACE 均有较高的效能,4 项联合检测的灵敏度 87.2%,特异度为 98.8%,曲线下面积(AUC)为 0.967。结论 心脏超声造影联合血清 PDGF-C 和 Ang-1 水平检测在预测冠心病患者 1 年内发生 MACE 方面具有较高的诊断效能,值得在临床推广应用。

关键词:心脏超声造影; 血小板衍生生长因子-C; 血管生成素-1; 冠心病; 主要心血管不良事件

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)03-0333-05

Clinical value of cardiac ultrasonic contrast combined with serum PDGF-C and Ang-1 in predicting major adverse cardiovascular events in patients with coronary heart disease

TANG Weizhong, TANG Qunli, ZHAI Daming[△]

Department of Ultrasound Medicine, Central Hospital of Fengxian District, Shanghai 201400, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of cardiac ultrasonic contrast combined with serum plate-derived growth factor C (PDGF-C) and angiogene-1 (Ang-1) in predicting the major adverse cardiovascular events (MACE) in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 123 CHD patients treated in the hospital from January 2018 to December 2019 were selected as the CHD group, and 75 volunteers who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. According to the occurrence of MACE within 1 year of follow-up, the CHD group was divided into MACE group (39 cases) and non-MACE group (84 cases). Contrast agent filling speed (β value), maximum number of microbubbles (A value), PDGF-C and Ang-1 levels were compared between CHD group and control group, MACE group and non-MACE group, CHD patients with different number of coronary artery lesions and degree of stenosis. The efficacy of each index in predicting the occurrence of MACE within 1 year in patients with CHD was analyzed by using the receiver operating characteristic curve. **Results** The β and A values in the CHD group were lower than those in the control group, and the serum PDGF-C and Ang-1 levels were higher than those in the control group ($P < 0.01$). The β and A values in the MACE group were lower than those in the non-MACE group, the level of PDGF-C and Ang-1 were higher than those in the non-MACE group ($P < 0.01$). There were statistically significant differences in the β value, A value, PDGF-C and Ang-1 levels of CHD patients with different number of coronary artery lesions and degree of stenosis ($P < 0.05$). Cardiac ultrasound parameters β value, A value, serum PDGF-C and Ang-1 levels had high efficacy in predicting MACE in CHD. The sensitivity, specificity and area under the curve (AUC) of the four combined tests

作者简介:汤卫忠,男,主管技师,主要从事超声医学临床研究。[△] 通信作者, E-mail: zjyazdm@sina.com。

本文引用格式:汤卫忠,唐群力,翟大明. 心脏超声造影联合血清 PDGF-C 和 Ang-1 预测冠心病主要心血管不良事件的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(3): 333-337.

were 87.2%, 98.8% and 0.967 respectively. **Conclusion** Cardiac ultrasonic contrast combined with serum PDGF-C and Ang-1 has high diagnostic efficacy in predicting the occurrence of MACE in patients with CHD within 1 year, which is worthy of clinical application.

Key words: cardiac ultrasonic contrast; platelet-derived growth factor C; angiogene-1; coronary heart disease; major adverse cardiovascular events

冠心病是老年人常见的一种心血管疾病,主要表现为胸闷、胸痛和气促等不适,也是老年患者死亡的主要原因之一。经皮冠状动脉介入(PCI)是治疗冠心病的主要手段,但 PCI 术后易出现心肌缺血再灌注,导致主要心血管不良事件(MACE)的发生,从而严重影响冠心病患者的预后,增加其再住院率和死亡率^[1-2]。因此,亟需寻找能够预测冠心病严重程度和预后的早期指标,以便早期进行干预,降低 MACE 的发生。心脏超声是常见的冠心病的检查手段,具有便捷和无创、可重复性好等优点,并且能够评价冠心病心肌的灌注^[3]。动脉粥样硬化是冠心病的发病基础,而血小板衍生生长因子-C(PDGF-C)在血管病变中起关键作用,在平滑肌细胞和心肌纤维中呈高表达,与冠心病的发生、发展密切相关^[4];血管生成素-1(Ang-1)是血管生成素家族的重要成员,其通过与相应受体结合,参与冠心病的病理生理过程^[5]。本研究探讨心脏超声联合血清 PDGF-C 和 Ang-1 水平检测在预测冠心病发生 MACE 的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在本院就诊的冠心病患者 123 例作为冠心病组,均行 PCI 治疗。纳入标准:患者冠心病首次发作至入院时间 <72 h;年龄 45~80 岁;无 PCI 手术禁忌,有 PCI 手术指征;入组前均未接受抗凝药物和抗血小板治疗;PCI 术后随访至少 6 个月。排除标准:其他原因的心脏病如心肌病、风湿性心脏病和心瓣膜病;免疫性和血液性疾病;肝炎、肺部感染;智力障碍和精神性疾病;心、肝、肾等重要脏器功能不全。123 例冠心病组患者中男 81 例,女 42 例,平均年龄 (61.26 ± 2.83) 岁,体质指数(BMI)为 (26.62 ± 3.27) kg/m²。选取同期来本院行健康体检的志愿者 75 例作为对照组,其中男 46 例,女 29 例,平均年龄 (61.73 ± 3.75) 岁, BMI 为 (26.15 ± 2.67) kg/m²。冠心病组和对照组年龄、性别、BMI 等基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 血液标本留取和检测 入院或体检时采集两组肘静脉血 5 mL 左右,在室温下静置约 20 min, 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 15 cm,取上清

液约 3 mL,放置于 -80 °C 冰箱中待测。采用酶联免疫吸附试验测定血清 PDGF-C 和 Ang-1 水平,所有试剂盒采用 R&D 公司产品,严格按照试剂盒说明书操作。

1.2.2 心脏超声造影 研究对象取平卧位,保持呼吸平稳,采用飞利浦 IE33 型实时超声诊断仪行超声心动图检查。随后改造成影模式,在左侧肘静脉均匀注射 2.5 mL 声诺维造影剂后,用 5 mL 生理盐水冲管,待心肌充盈造影剂后,采用高能脉冲对造影剂微泡进行破坏,然后采用低能量实时造影剂进行微泡再填充。采用高能脉冲观察两腔观、四腔观和心尖左心室长轴观,并予以保存。根据保存的图像,将受呼吸、心率、声衰减等因素影响的节段语言剔除,采用推荐的 16 节段划分的方法,将左心室壁分为 16 节段。在每个节段近心内膜下的中央区域设置 5 mm $\times$ 5 mm 感兴趣区(ROI),避开高强度的心内膜和心外膜显影区域,采用计算机自动跟踪技术,将 ROI 位于每个节段的中央,通过逐帧计算出每个 ROI 的像素强度,采用 QLAB 定量分析软件自动获取心肌超声造影再灌注曲线。根据拟合公式自动计算出最大微泡数量(A 值)、造影剂充填速度(β 值)。

1.2.3 冠状动脉造影和狭窄程度评估 冠心病组患者行采用 Judkins 法进行选择性的左、右冠状动脉造影,根据冠状动脉病变的支数将其分为单支病变组 40 例,双支病变组 55 例和三支病变组 28 例。采用 Gensini 法评估冠心病组患者冠状动脉狭窄程度,并将其分为轻度狭窄组(<25 分)38 例,中度狭窄组(25~49 分)45 例和重度狭窄组(>49 分)40 例。

1.2.4 随访 冠心病组患者均随访 1 年以上,根据是否发生 MACE(包括心肌梗死、支架血栓、心源性死亡和病变血管再狭窄等)分为 MACE 组(39 例)和非 MACE 组(84 例)。

1.3 统计学处理 将数据输入 SPSS19.0 软件包,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组比较采用方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。通过二元 Logistic 方法对 β 值、A 值、PDGF-C 和 Ang-1 水平进行回归分析。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各指标预测 1 年内发生 MACE 的效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结 果

2.1 冠心病组和对照组心脏超声参数及血清 PDGF-C 和 Ang-1 水平比较 心脏超声造影结果显示,冠心病组 β 值、A 值低于对照组 ($P<0.01$);血液标本检测结果显示,冠心病组血清 PDGF-C 和 Ang-1 水平高于对照组 ($P<0.01$)。见表 1。

2.2 不同冠状动脉病变支数冠心病患者心脏超声参数及血清 PDGF-C、Ang-1 水平比较 单支病变组、双支病变组、三支病变组冠心病患者 β 值、A 值,以及血清 PDGF-C、Ang-1 水平比较,差异均有统计学意义

($P<0.01$)。见表 2。

2.3 不同冠状动脉狭窄程度冠心病患者心脏超声参数及 PDGF-C、Ang-1 水平比较 轻度狭窄组、中度狭窄组、重度狭窄组冠心病患者 β 值、A 值,以及血清 PDGF-C、Ang-1 水平比较,差异均有统计学意义 ($P<0.01$)。见表 3。

2.4 MACE 组和非 MACE 组心脏超声参数、PDGF-C、Ang-1 水平比较 MACE 组患者 β 值和 A 值明显低于非 MACE ($P<0.01$),而血清 PDGF-C 和 Ang-1 水平明显高于非 MACE 组 ($P<0.01$)。见表 4。

表 1 冠心病组和对照组心脏超声参数及血清 PDGF-C、Ang-1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	β 值	A 值	PDGF-C(ng/L)	Ang-1(pg/mL)
冠心病组	123	0.38 ± 0.11	4.09 ± 1.35	266.28 ± 71.98	481.01 ± 127.71
对照组	75	0.78 ± 0.27	6.42 ± 2.25	98.27 ± 12.52	121.62 ± 21.32
<i>t</i>		12.226	8.121	25.267	30.520
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同冠状动脉病变支数冠心病患者心脏超声参数及血清 PDGF-C、Ang-1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	β 值	A 值	PDGF-C(ng/L)	Ang-1(pg/mL)
单支病变组	40	0.51 ± 0.05	5.59 ± 0.64	195.90 ± 26.97	349.10 ± 60.29
双支病变组	55	0.36 ± 0.05^a	3.90 ± 0.49^a	265.37 ± 20.43^a	488.60 ± 42.42^a
三支病变组	28	0.24 ± 0.05^{ab}	2.31 ± 0.68^{ab}	368.61 ± 57.65^{ab}	654.53 ± 87.91^{ab}
<i>F</i>		273.028	261.553	209.632	206.741
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与单支病变组比较,^a $P<0.01$;与双支病变组比较,^b $P<0.01$ 。

表 3 不同冠状动脉狭窄程度冠心病患者心脏超声参数及 PDGF-C、Ang-1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	β 值	A 值	PDGF-C(ng/L)	Ang-1(pg/mL)
轻度狭窄组	38	0.51 ± 0.05	5.64 ± 0.63	194.34 ± 26.76	345.58 ± 59.80
中度狭窄组	45	0.38 ± 0.04^a	4.10 ± 0.42^a	256.23 ± 16.93^a	470.25 ± 34.42^a
重度狭窄组	40	0.26 ± 0.05^{ab}	2.60 ± 0.72^{ab}	345.93 ± 59.47^{ab}	621.76 ± 89.26^{ab}
<i>F</i>		307.433	252.840	154.211	181.101
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度狭窄组比较,^a $P<0.01$;与中度狭窄组比较,^b $P<0.01$ 。

表 4 MACE 组和非 MACE 组心脏超声参数、PDGF-C、Ang-1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	β 值	A 值	PDGF-C(ng/L)	Ang-1(pg/mL)
MACE 组	39	0.30 ± 0.09	3.13 ± 0.88	316.23 ± 87.71	591.03 ± 119.53
非 MACE 组	84	0.42 ± 0.10	4.53 ± 1.30	243.09 ± 48.75	429.93 ± 95.41
<i>t</i>		6.525	7.052	4.871	8.026
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 β 值、A 值、PDGF-C、Ang-1 及 4 项联合预测冠心病发生 MACE 的价值比较 β 值、A 值、PDGF-C

和 Ang-1 4 项联合检测预测冠心病患者发生 MACE 的灵敏度为 92.3%,特异度为 95.2%,曲线下面积

(AUC)为 0.973,4 项联合检测的 AUC 明显高于单项指标($P<0.01$)。见表 5 和图 1。

表 5 β 值、A 值、PDGF-C、Ang-1 及 4 项联合预测冠心病发生 MACE 的价值比较

指标	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI
β 值	0.34	74.4	77.4	0.815	0.735~0.880
A 值	4.11	94.9	69.0	0.818	0.738~0.882
PDGF-C	286.39 ng/L	66.7	84.5	0.785	0.702~0.854
Ang-1	431.35 pg/mL	97.4	56.0	0.850	0.774~0.908
4 项联合	—	92.3	95.2	0.973	0.927~0.994

注:—表示此项无数据。

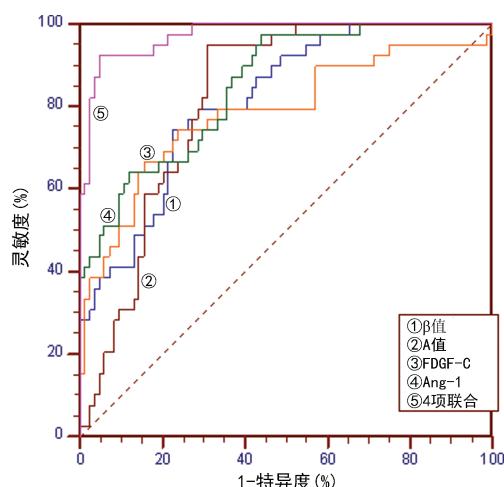


图 1 β 值、A 值、PDGF-C、Ang-1 及 4 项联合预测冠心病发生 MACE 的 ROC 曲线

3 讨论

冠心病是全球人类死亡的主要原因,我国冠心病的死亡人数位居世界第二,临床上冠心病的主要治疗方法是 PCI,即通过导管技术疏通冠状动脉,改善心肌血流灌注状况,从而有效缓解心肌的缺血症状^[6-7]。冠心病患者的预后与冠状动脉病变支数和病变严重程度等关系密切,早期诊断并采取干预措施是改善预后的关键,但目前尚缺乏评估冠心病预后的特异性指标。

冠状动脉狭窄引起心肌血液供应和血液需求之间出现紊乱,引起心肌功能障碍。了解心肌血液灌注和心脏功能的变化对冠心病早期诊断和预后判断具有重要价值。超声造影的工作原理利用含有微气泡的造影剂通过周围静脉到达灌注动脉,然后到达心肌微血管床,采用超声心动图检测心肌显影^[8]。微气泡的大小与红细胞相当,可作为红细胞的示踪剂。目前,超声造影技术已用于活体心脏冠状动脉微循环、微血管完整性和心肌灌注的评估,具有重复性较好,可以多次检测等特点,对临床医生评估冠心病的诊断和预后具有重要的参考价值^[8]。本研究结果显示,冠心病组心脏超声参数 β 值和 A 值明显低于对照组

($P<0.01$),并且随着冠状动脉狭窄程度和病变支数增加,其 β 值和 A 值降低($P<0.01$),说明超声造影能够反映冠心病患者病情严重程度,与文献报道的结果近似^[9]。心脏超声参数的 β 值和 A 值能够良好地反映血液流速和微血管密度,对于心肌的血流量具有量化评估作用^[3,10]。本研究发现,随访 1 年内 MACE 组冠心病患者心脏超声参数 β 值和 A 值低于非 MACE 组,说明超声造影 β 值和 A 值在预后评估方面具有重要临床价值,与文献报道的结果一致^[11]。本研究结果还显示,当 β 值=0.34 时,其预测 1 年内发生 MACE 的灵敏度为 74.4%,特异度为 77.4%,AUC 为 0.815;而 A 值=4.11 时,其预测 1 年内发生 MACE 的灵敏度为 94.9%,特异度为 69.0%,AUC 为 0.818,说明 β 值和 A 值预测 1 年内发生 MACE 具有较高的诊断效能,但 β 值和 A 值均存在特异度较低的问题存在。

PDGF 家族共有 4 个成员,分别为 PDGF-A、PDGF-B、PDGF-C 和 PDGF-D,其中 PDGF-A、PDGF-B、PDGF-D 参与动脉粥样硬化发生、发展过程,而 PDGF-C 可促进平滑肌细胞增殖,导致血管壁增厚和管腔狭窄^[12]。PDGF-C 主要由血管内皮细胞和血管平滑肌细胞分泌,可以诱导单核细胞和巨噬细胞分化和迁移,导致冠状动脉粥样硬化^[13]。本研究结果显示,血清 P 冠心病组 DGF-C 水平高于对照组($P<0.01$),并且血清 PDGF-C 水平随着冠心病病变分支和狭窄程度增加而升高($P<0.05$),与文献报道的结果一致^[14]。PDGF-C 水平引起冠状动脉狭窄可能与下列因素有关:一方面,PDGF-C 对炎症反应具有促进作用,加速泡沫细胞和动脉粥样硬化的形成过程,促进纤维细胞的活化,促进心肌重构;另一方面,PDGF-C 能够促进外膜新生血管的形成^[15]。Ang 是血管内皮细胞的调节因子,由血管内皮细胞分泌,在新生的血管形成过程中具有重要作用,而 Ang-1 是其中一种亚型^[16]。本研究结果显示,冠心病组血清 Ang-1 水平明显高于对照组($P<0.01$),并且血清 Ang-1 水平随着冠心病冠状动脉病变支数和狭窄严重程度增加而增加($P<0.01$),说明 Ang-1 参与了冠状动脉病变的发生和发展过程。

本研究结果显示,心脏超声造影参数 β 值、A 值联合血清 PDGF-C、Ang-1 水平预测冠心病患者 1 年内发生 MACE 的灵敏度为 92.3%,特异度 95.2%,AUC 为 0.973,均明显高于单项指标,说明 4 项指标联合检测能够提高对冠心病预后的预测价值。

总之,超声造影联合血清 PDGF-C 和 Ang-1 水平检测在预测冠心病 1 年内发生 MACE 方面具有较高的诊断效能,且联合检测明显优于单项指标的检测,值得在临床推广应用。

参考文献

[1] LIU X Q, LUO X D, WU Y Q. Efficacy and safety of

- bivalirudin vs heparin in patients with coronary heart disease undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(6):e19064.
- [2] LI C, LI Q, XU J, et al. The efficacy and safety of compound danshen dripping pill combined with percutaneous coronary intervention for coronary heart disease[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020:5067137.
- [3] 周绍喜. 冠心病患者使用超声心动图与心脏超声造影的价值分析[J]. *现代医用影像学*, 2020, 29(5):940-942.
- [4] ZHU H, LIN X, ZHENG P, et al. Inflammatory cytokine levels in patients with periodontitis and/or coronary heart disease[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2):2214-2220.
- [5] WU H, SHOU X, LIANG L, et al. Correlation between plasma angiopoietin-1, angiopoietin-2 and matrix metalloproteinase-2 in coronary heart disease[J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(6):1214-1219.
- [6] ZHANG H, CHANG R. Effects of exercise after percutaneous coronary intervention on cardiac function and cardiovascular adverse events in patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis[J]. *J Sports Sci Med*, 2019, 18(2):213-222.
- [7] PANG J, WU Q, ZHANG Z, et al. Efficacy and safety of clopidogrel only vs. clopidogrel added proton pump inhibitors in the treatment of patients with coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2019, 23:100317.
- [8] 张玉琦. 心脏超声左心室造影对冠心病介入治疗前后左心室功能变化的影响[J]. *影像研究与医学应用*, 2020, 4(19):130-132.
- [9] 肖青叶, 李蓬. 心脏超声造影联合血清 Hcy、PCSK9 诊断冠心病的效果及与冠脉病变程度的关系[J]. *影像科学与光化学*, 2020, 38(6):962-966.
- [10] 蔡丽珠, 吕云, 陈宗宁. 心脏超声左心室造影对冠心病介入治疗前后左心室功能变化的影响[J]. *河北医药*, 2019, 41(9):1398-1400.
- [11] 朱徐青, 黄海英, 袁明远. 基于不同影像检查技术的冠心病诊断研究进展[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(10):1449-1453.
- [12] KLINKHAMMER B M, FLOEGE J, BOOR P. PDGF in organ fibrosis[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 62:44-62.
- [13] FOLESTAD E, KUNATH A, WAGSATER D. PDGF-C and PDGF-D signaling in vascular diseases and animal models[J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 62:1-11.
- [14] 唐晋, 井晶, 宋恒良, 等. 高浓度血浆血小板衍生生长因子 C 对冠心病患者冠状动脉病变的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(5):447-451.
- [15] PANG S, TAO Z, MIN X, et al. Correlation between the serum platelet-derived growth factor, angiopoietin-1, and severity of coronary heart disease[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020:3602608.
- [16] 李振宇, 李传昶, 杨天伦, 等. 冠状动脉侧支循环形成与血管生成素 1 和 2 的相关性研究[J]. *中国心血管杂志*, 2012, 17(2):109-112.

(收稿日期:2021-05-15 修回日期:2021-11-22)

(上接第 332 页)

- [10] ABIRI B, VAFA M. Iron deficiency and anemia in cancer patients: the role of iron treatment in anemic cancer patients[J]. *Nutr Cancer* 2020, 72(5):864-872.
- [11] LIM C H, KIM S W, KIM W C, et al. Anemia after gastrectomy for early gastric cancer: long-term follow-up observational study[J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(42):6114-6119.
- [12] DUTHIE S J. Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability[J]. *Br Med Bull*, 1999, 55(3):578-592.
- [13] 周坤, 郑遵荣, 周玉珍. 消化道恶性肿瘤患者 FA, Vit B₁₂, Fer 及 HCY 的检测与预后分析[J/CD]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2020, 7(2):193-198.
- [14] GALVÑN-PORTILLO M V, OÑATE-OCAÑA L F, PÉREZ-PÉREZ G I, et al. Dietary folate and vitamin B₁₂ intake before diagnosis decreases gastric cancer mortality risk among susceptible MTHFR 677TT carriers[J]. *Nutrition*, 2010, 26(2):201-208.
- [15] NASIR A, BULLO M M H, AHMED Z, et al. Nutrigenomics: epigenetics and cancer prevention: a comprehensive review[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2020, 60(8):1375-1387.
- [16] ZULFIQAR A A, ANDRES E, LORENZO VILLALBA N. Hypervitaminosis B₁₂. Our experience and a review[J]. *Medicina (B Aires)*, 2019, 79(5):391-396.
- [17] ARENDT J F, PEDERSEN L, NEXO E, et al. Elevated plasma vitamin B₁₂ levels as a marker for cancer: a population-based cohort study[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(23):1799-1805.
- [18] ANDRÉS E, SERRAJ K, ZHU J, et al. The pathophysiology of elevated vitamin B₁₂ in clinical practice[J]. *QJM*, 2013, 106(6):505-515.
- [19] SUEGA K, WIDIANA G R. Predicting hepcidin level using inflammation markers and iron indicators in patients with anemia of chronic disease[J]. *Hematol Transfus Cell Ther*, 2019, 41(4):342-348.
- [20] SENJO H, HIGUCHI T, OKADA S, et al. Hyperferritinemia: causes and significance in a general hospital[J]. *Hematology*, 2018, 23(10):817-822.
- [21] KALYANI P, JAMIL K. A study on biochemical facet of anemia in cancers: a strong link between erythropoietin and tumor necrosis factor alpha in anemic cancer patients[J]. *Indian J Cancer*, 2015, 52(1):127-132.

(收稿日期:2021-05-08 修回日期:2021-10-22)