

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.08.018

IGFBP-3、PLTP 和 AFABP 对妊娠期肝内胆汁淤积症患者不良妊娠结局的预测价值

钟萍娇,曹晓晓,王 丽,周栋雯

上海复旦大学附属妇产科医院产科,上海 200438

摘 要:目的 探讨血清胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)、磷脂转运蛋白(PLTP)和脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(AFABP)对妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)患者不良妊娠结局的预测价值。**方法** 选择 2019 年 1 月至 2021 年 6 月在该院住院的 108 例 ICP 患者为 ICP 组,另选择该院同期 75 例体检健康孕妇为对照组。检测所有孕妇的肝功能及血清 IGFBP-3、PLTP、AFABP 水平,并根据总胆红素(TBIL)和总胆汁酸将 ICP 的严重程度分为轻、中、重度。比较 ICP 组和对照组的肝功能及血清 IGFBP-3、PLTP、AFABP 水平的变化,分析血清 IGFBP-3、PLTP 和 AFABP 水平与 ICP 严重程度、妊娠结局的关系。采用受试者工作特征曲线分析 IGFBP-3、PLTP、AFABP 对不良妊娠结局的预测效能,采用 Pearson 相关分析 IGFBP-3、PLTP、AFABP 间的相关性。**结果** ICP 组血清天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、TBIL、直接胆红素、PLTP 和 AFABP 水平明显高于对照组($P<0.05$),而 IGFBP-3 水平明显低于对照组($P<0.05$)。血清 IGFBP-3 水平随着 ICP 严重程度升高而降低($P<0.05$),而血清 PLTP 和 AFABP 水平随着 ICP 严重程度升高而升高($P<0.05$)。ICP 患者妊娠结局不良组血清 IGFBP-3 水平明显低于良好组($P<0.05$),而血清 PLTP 和 AFABP 水平明显高于良好组($P<0.05$)。血清 IGFBP-3、PLTP、AFABP 联合检测预测 ICP 患者不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)为 0.947,高于 IGFBP-3、PLTP、AFABP 单独检测的 AUC($Z=2.705, 3.193, 2.336, P<0.05$)。ICP 患者血清 IGFBP-3 水平与 PLTP、AFABP 呈负相关($r=-0.623, -0.713, P<0.05$),PLTP 水平与 AFABP 呈正相关($r=0.658, P<0.05$)。**结论** IGFBP-3、PLTP 和 AFABP 参与了 ICP 的发生、发展过程,与 ICP 患者不良妊娠结局有关,这 3 项指标联合检测可提高预测不良妊娠结局的效能。

关键词:胰岛素样生长因子结合蛋白 3; 磷脂转运蛋白; 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白; 妊娠期肝内胆汁淤积症; 不良妊娠结局

中图分类号:R714.255

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)08-1084-05

Predictive value of IGFBP-3, PLTP and AFABP for adverse pregnancy outcomes in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy

ZHONG Pingjiao, CAO Xiaoxiao, WANG Li, ZHOU Dongwen

Department of Obstetrics, Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to
Shanghai Fudan University, Shanghai 200438, China

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of serum insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3), phospholipid transporter (PLTP) and adipocyte fatty acid-binding protein (AFABP) in adverse pregnancy outcomes in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP). **Methods** A total of 108 ICP patients who were hospitalized in this hospital from January 2019 to June 2021 were selected as the ICP group, and 75 healthy pregnant women who had undergone physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The liver function and the serum levels of IGFBP-3, PLTP and AFABP were detected in all pregnant women, and the severity of ICP was divided into mild, moderate and severe according to total bilirubin (TBIL) and total bile acid. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive power of IGFBP-3, PLTP and AFABP for adverse pregnancy outcomes, and Pearson correlation was used to analyze the correlation among IGFBP-3, PLTP and AFABP. **Results** The serum levels of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, TBIL, direct bilirubin, PLTP and AFABP in the ICP group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), while the level of IGFBP-3 in the

作者简介:钟萍娇,女,护师,从事产科病理妊娠方面的研究。

本文引用格式:钟萍娇,曹晓晓,王丽,等. IGFBP-3、PLTP 和 AFABP 对妊娠期肝内胆汁淤积症患者不良妊娠结局的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(8): 1084-1088.

ICP group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The serum level of IGFBP-3 decreased with increase of ICP severity ($P < 0.05$), while the serum levels of PLTP and AFABP increased with the increase of ICP severity ($P < 0.05$). The serum level of IGFBP-3 in the poor pregnancy outcome group of ICP patients was significantly lower than that in the good group ($P < 0.05$), while the serum levels of PLTP and AFABP were significantly higher than those in the good group ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of combined detection of serum IGFBP-3, PLTP and AFABP for predicting adverse pregnancy outcome in ICP patients was 0.947, which was higher than the AUC of IGFBP-3, PLTP and AFABP alone ($Z = 2.705, 3.193, 2.336, P < 0.05$). The serum level of IGFBP-3 in ICP patients was negatively correlated with PLTP and AFABP ($r = -0.623, -0.713, P < 0.05$), and the level of PLTP was positively correlated with AFABP ($r = 0.658, P < 0.05$). **Conclusion** IGFBP-3, PLTP and AFABP are involved in the occurrence and development of ICP, and they are related to adverse pregnancy outcomes in patients with ICP, and the combined detection of the three indicators can improve the effectiveness of predicting adverse pregnancy outcomes.

Key words: insulin-like growth factor binding protein 3; phospholipid transporters; adipocyte type fatty acid binding protein; intrahepatic cholestasis of pregnancy; adverse pregnancy outcomes

妊娠期肝内胆汁淤积症(ICP)是妊娠晚期常见的并发症,其发生率为 0.1%~15.6%,主要的临床表现为肝功能受损、黄疸、皮肤瘙痒等,其围产儿的病死率和患病率明显升高,常常导致死胎、早产、胎儿宫内窘迫和羊水粪染等严重不良妊娠结局^[1-2]。由于 ICP 早期无特征性的临床表现,随着疾病的进展,往往对胎儿造成不可挽回的后果,因此早期预测 ICP 患者不良妊娠结局,并给予积极有效的治疗,对改善妊娠结局具有重要的临床意义^[3]。胰岛素样生长因子结合蛋白 3(IGFBP-3)是由肝脏合成,妊娠期变化较为明显^[4],其是否能够成为预测 ICP 患者不良妊娠结局的指标,仍不清楚。磷脂转运蛋白(PLTP)和脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(AFABP)均参与了体内脂肪酸的转运和摄取,最近的研究发现二者参与了肝脏的病变,但是否参与了 ICP 的发生发展仍不明确^[5]。本研究检测 ICP 患者血清 IGFBP-3、PLTP 和 AFABP 水平,探讨其对不良妊娠结局的预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2019 年 1 月至 2021 年 6 月在本院住院的 108 例 ICP 患者为 ICP 组,年龄 21~38 岁、平均(28.73±1.42)岁,孕龄 34~38 周、平均(36.75±0.68)周,孕次 1~2 次、平均(1.38±0.42)次,平均体质指数(BMI)为(24.27±0.54)kg/m²。另选择同期本院 75 例体检健康孕妇为对照组,年龄 22~36 岁、平均(28.19±1.38)岁,孕龄 34~38 周、平均(36.27±0.76)周,孕次 1~2 次、平均(1.27±0.43)次,平均 BMI 为(24.37±0.59)kg/m²。纳入标准:ICP 患者符合 ICP 的诊断标准[肝功能异常,总胆红素(TBIL)和直接胆红素(DBIL)升高,皮肤瘙痒];均为单胎妊娠。排除标准:妊娠期其他并发症,如糖尿病、甲状腺疾病和自身免疫性疾病;多胎妊娠;妊娠

前合并慢性肝胆疾病;智力障碍或者精神性疾病。2 组孕妇年龄、孕龄、孕次和 BMI 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审核通过,所有孕妇均自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测 ICP 组入院次日、对照组体检当天抽取空腹静脉血 5 mL,血液标本在常温下静置 10 min,以 4 000 r/min,半径 10 cm,离心 5 min,取上层血清置于-70℃冰箱中保存。采用珠海森龙生物科技有限公司 Senlo 8011 型全自动生化分析仪检测 TBIL、DBIL、总胆汁酸(TBA)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)水平,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验,按照 R&D 公司试剂盒说明书流程检测血清 IGFBP-3、PLTP 和 AFABP 水平。操作如下:将冷冻的标本在室温下融化后,分别设置标准、空白和标本孔,标准孔中加入不同水平的标准液,空白孔中不加任何检测液,标本孔加入待测标本。然后分别加入辣根过氧化物酶标记物 IGFBP-3、PLTP 和 AFABP 抗体,封板膜封闭,37℃下孵育 30 min,再向每个孔中加入相应的底物,再于 37℃下暗处孵育 20 min,最后加终止液,采用安捷伦科技有限公司 Agilent Cary 7000 全能型分光光度计在 450 nm 处测定各个孔的吸光度,按照标准曲线,计算出待测标本的水平。

1.2.2 ICP 分度 根据 ICP 患者的 TBIL、TBA 水平将患者病情分为轻度、中度和重度。分度标准:(1)轻度, TBIL < 20 μmol/L, 10 μmol/L ≤ TBA < 40 μmol/L;(2)中度, 20 μmol/L ≤ TBIL ≤ 40 μmol/L, 40 μmol/L ≤ TBA ≤ 80 μmol/L;(3)重度, TBIL > 40 μmol/L, TBA > 80 μmol/L。根据 ICP 患者的妊娠结

局,将患者分为不良组和良好组。

1.3 统计学处理 数据录入 Excel 2016 中,采用 SPSS20.0 软件包进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,2 组间比较采用 *t* 检验。计数资料以频数、率表示,比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 IGFBP-3、PLTP 和 AFABP 对不良妊娠结局的预测效能。采用 Pearson

相关进行相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组肝功能和血清 IGFBP-3、PLTP、AFABP 水平比较 ICP 组血清 AST、ALT、TBIL、DBIL、PLTP 和 AFABP 水平明显高于对照组($P < 0.05$),而 IGFBP-3 水平明显低于对照组($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组肝功能和血清 IGFBP-3、PLTP、AFABP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	AST (U/L)	ALT (U/L)	TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	IGFBP-3 ($\mu\text{g/L}$)	PLTP (pg/mL)	AFABP ($\mu\text{g/L}$)
ICP 组	108	159.37 $\pm$ 15.38	258.28 $\pm$ 23.37	22.83 $\pm$ 3.38	6.87 $\pm$ 1.24	5.18 $\pm$ 1.28	4.58 $\pm$ 1.37	35.80 $\pm$ 3.96
对照组	75	35.89 $\pm$ 3.25	27.32 $\pm$ 3.23	8.29 $\pm$ 1.27	2.62 $\pm$ 0.98	5.93 $\pm$ 1.32	3.28 $\pm$ 1.03	21.38 $\pm$ 2.83
<i>t</i>		80.876	101.321	40.754	25.884	3.849	7.322	28.726
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 IGFBP-3、PLTP、AFABP 水平与 ICP 严重程度的关系 ICP 轻度 45 例,中度 39 例,重度 24 例。血清 IGFBP-3 水平随着 ICP 严重程度升高而降低($P < 0.05$),而血清 PLTP 和 AFABP 水平随着 ICP 严重程度升高而升高($P < 0.05$),见表 2。

表 2 血清 IGFBP-3、PLTP、AFABP 水平与 ICP 严重程度的关系($\bar{x} \pm s$)

ICP 严重程度	<i>n</i>	IGFBP-3 ($\mu\text{g/L}$)	PLTP (pg/mL)	AFABP ($\mu\text{g/L}$)
轻度	45	6.37 $\pm$ 0.79	3.38 $\pm$ 0.71	32.30 $\pm$ 2.28
中度	39	4.62 $\pm$ 0.52 ^a	5.21 $\pm$ 0.59 ^a	37.22 $\pm$ 1.70 ^a
重度	24	3.87 $\pm$ 0.95 ^{ab}	5.81 $\pm$ 1.49 ^{ab}	40.04 $\pm$ 3.49 ^{ab}
<i>F</i>		104.607	70.959	89.974
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度比较,^a $P < 0.05$;与中度比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 不同妊娠结局 ICP 患者血清 IGFBP-3、PLTP、AFABP 水平比较 ICP 患者妊娠结局不良组 21 例,良好组 87 例,不良组血清 IGFBP-3 水平明显低于良好组($P < 0.05$),而血清 PLTP 和 AFABP 水平不良

组明显高于良好组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 不同妊娠结局 ICP 患者血清 IGFBP-3、PLTP、AFABP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

妊娠结局	<i>n</i>	IGFBP-3 ($\mu\text{g/L}$)	PLTP (pg/mL)	AFABP ($\mu\text{g/L}$)
不良组	21	3.99 $\pm$ 0.94	5.71 $\pm$ 1.56	39.61 $\pm$ 3.50
良好组	87	5.47 $\pm$ 1.19	4.32 $\pm$ 1.18	34.88 $\pm$ 3.51
<i>t</i>		5.313	4.543	5.545
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 IGFBP-3、PLTP、AFABP 水平对 ICP 患者不良妊娠结局的预测效能 ROC 曲线分析显示,血清 IGFBP-3、PLTP、AFABP 联合检测预测 ICP 患者不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)为 0.947,高于 IGFBP-3、PLTP、AFABP 单独检测的 AUC($Z = 2.705, 3.193, 2.336, P < 0.05$),联合检测的灵敏度为 85.7%,特异度为 96.6%。IGFBP-3、PLTP、AFABP 单独检测的 AUC 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 血清 IGFBP-3、PLTP、AFABP 水平对 ICP 患者不良妊娠结局的预测效能

指标	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	AUC 的 95%CI
IGFBP-3	5.16 $\mu\text{g/L}$	95.2	59.8	0.837	0.753~0.901
PLTP	5.78 pg/mL	61.9	87.4	0.756	0.664~0.834
AFABP	37.97 $\mu\text{g/L}$	71.4	82.8	0.827	0.742~0.893
IGFBP-3+PLTP+AFABP	—	85.7	96.6	0.947	0.887~0.981

注:—表示无此项。

2.5 ICP 患者血清 IGFBP-3、PLTP、AFABP 水平间

的相关性 Pearson 相关分析显示,ICP 患者血清 IG-

FBP-3 水平与 PLTP、AFABP 呈负相关 ($r = -0.623, -0.713, P < 0.05$), PLTP 水平与 AFABP 呈正相关 ($r = 0.658, P < 0.05$)。

3 讨 论

ICP 是妊娠期的常见并发症之一,具有地域和种族差异。因孕妇的生活和社会压力增大,并伴有不良饮食和生活习惯,该病的发病率呈逐年增高的趋势,已经严重威胁孕妇的生命安全^[6]。ICP 的机制尚不清楚,目前认为高雌激素血症是引起 ICP 的主要原因,雌激素能够降低钾、钠离子的活性,降低能量的供给,影响胆汁酸的代谢,提高肝细胞膜中磷脂和胆固醇的比例,抑制了胆汁的排出,同时还会引起肝细胞蛋白质合成的改变,导致胆汁回流增加,促进 ICP 的发展^[7-8]。ICP 常常发生在妊娠 16~35 周,可引起胎儿宫内窘迫、早产、死胎等严重情况,导致胎儿的死亡率增高^[9-10]。如对 ICP 认识不足,则无法及时和早期对该病做出诊断,从而导致疾病进一步恶化。早期确诊 ICP 并针对性治疗,能够在最大程度降低孕妇和胎儿的死亡风险。因此,寻找预测 ICP 的血清学指标具有重要的临床价值。

本研究显示,ICP 组血清 AST、ALT、TBIL、DBIL、PLTP 和 AFABP 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$),而 IGFBP-3 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$),并且血清 IGFBP-3 水平随着 ICP 严重程度的升高而降低 ($P < 0.05$),妊娠结局不良组血清 IGFBP-3 水平明显低于良好组 ($P < 0.05$),说明 IGFBP-3 与 ICP 的严重程度密切相关,可能是预测不良妊娠结局的重要指标。现已知 IGFBP-3 是胰岛素样生长因子(IGF)家族成员,随着孕周的增加而升高,其表达水平与代谢具有明显关系,IGFBP 是储存和转运 IGF 的重要多肽,IGFBP-3 可以与 IGF-1 特异性结合,对 IGF-1 具有调节作用,从而影响生物学功能,延长 IGF-1 的半衰期,对宫内胎儿的生长发育具有调节作用^[11-12]。而 IGFBP-3 是否对 ICP 患者不良妊娠结局具有预测作用仍不清楚。本研究显示,当血清 IGFBP-3 $\leq 5.16 \mu\text{g/L}$ 时,IGFBP-3 预测不良妊娠结局的 AUC 为 0.837,灵敏度为 95.2%,特异度为 59.8%,说明血清 IGFBP-3 对不良妊娠结局具有较好的预测效能,但特异度较低,需要选择其他能够提高特异度的指标联合检测,从而达到早期预测不良妊娠结局的目的。

本研究显示,ICP 组血清 PLTP 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$),并且随着 ICP 严重程度的升高而升高 ($P < 0.05$),说明 PLTP 与 ICP 有一定的联系,可能为反映 ICP 严重程度的指标。现已知 PLTP 是由 476 个氨基酸组成的蛋白质,主要功能是磷脂在脂蛋白之间转运,促进脂多糖和高密度脂蛋白结合,通过类固醇逆转运形式运回肝脏,并通过胆汁排出体

外^[13]。在脂质代谢过程中 PLTP 具有重要作用,其能够引起低密度蛋白和极低密度脂蛋白分泌增加,引起高密度脂蛋白分泌减少^[14]。现有研究显示,在糖尿病或者心血管疾病中,血清 PLTP 水平与炎症标志物呈正相关,认为 PLTP 能够促进机体炎症细胞因子的释放,增强炎症反应,敲除小鼠的 PLTP 基因具有明显的抗炎特性^[15]。本研究显示,妊娠结局不良组血清 PLTP 水平明显高于妊娠结局良好组 ($P < 0.05$),当血清 PLTP 水平 $> 5.78 \text{ pg/mL}$ 时,其预测不良妊娠结局的 AUC 为 0.756,灵敏度为 61.9%,特异度 87.4%,说明 PLTP 对 ICP 患者不良妊娠结局具有一定的预测价值,但灵敏度有待进一步提高。

本研究还显示,ICP 组患者血清 AFABP 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$),并且随着 ICP 疾病严重程度的升高而升高 ($P < 0.05$),说明 AFABP 与 ICP 的严重程度有关。AFABP 是近年来发现的新型脂肪因子,在脂肪组织中出现高表达,参与脂肪酸的转运、吸收和代谢过程,能够将胆固醇和花生四烯酸等物质转运到线粒体、内质网和细胞核等细胞器内,将脂肪酸酯化成三酰甘油,提供机体能量^[16]。而机体脂类物质的表达上调,同样能够促进机体血清 AFABP 的表达^[17]。本研究显示,当 AFABP $> 37.97 \mu\text{g/L}$ 时,其预测不良妊娠结局的 AUC 为 0.827,灵敏度为 71.4%,特异度为 82.8%,具有较好的诊断效能,但灵敏度相对较低。而 IGFBP-3、PLTP、AFABP 联合检测预测不良妊娠结局的 AUC 为 0.947,明显高于单个指标的诊断效能,说明 3 项指标间存在一定的互补性。本研究还证实了 ICP 患者血清 IGFBP-3 水平与 PLTP、AFABP 呈负相关 ($r = -0.623, -0.713, P < 0.05$),PLTP 水平与 AFABP 呈正相关 ($r = 0.658, P < 0.05$),进一步说明 3 项指标具有内在联系,但其机制还需要进一步研究。

综上所述,IGFBP-3、PLTP 和 AFABP 参与了 ICP 的发生、发展过程,与 ICP 患者不良妊娠结局有关,3 项指标联合检测可提高对不良妊娠结局的预测效能。

参考文献

- [1] MARTINEFSKI M R, RODRIGUEZ M R, BUONTEMPO F, et al. Coenzyme Q10 supplementation: a potential therapeutic option for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 882: 173270.
- [2] YUE Y, XU D, WANG Y, et al. Effect of inducible nitric oxide synthase and neuropeptide Y in plasma and placentas from intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(8): 1377-1383.
- [3] LIU X, LAI H, ZENG X, et al. Whole-exome sequencing

- reveals ANO8 as a genetic risk factor for intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2020, 20(1):544.
- [4] BEATTIE J, AL-KHAFI H, NOER P R, et al. Insulin-like growth factor-binding protein action in bone tissue: a key role for pregnancy-associated plasma protein-A[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9:31.
- [5] KULKARNI A V, SHARMA M, KUMAR P, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein as a predictor of outcome in alcohol-induced acute-on-chronic liver failure[J]. J Clin Exp Hepatol, 2021, 11(2):201-208.
- [6] 朱玉花, 赵丹青. 妊娠期肝内胆汁淤积症分子机制研究进展[J/CD]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2020(2):4-5.
- [7] OVADIA C, SEED P T, SKLAVOUNOS A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses[J]. Lancet, 2019, 393(1174):899-909.
- [8] SMITH D D, ROOD K M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Clin Obstet Gynecol, 2020, 63(1):134-151.
- [9] DI MASCO D, QUIST-NELSON J, RIEGEL M, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2021, 34(21):3614-3622.
- [10] MANZOTTI C, CASAZZA G, STIMAC T, et al. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 7(7):CD012546.
- [11] GIROTO A B, FONTES P K, FRANCHI F F, et al. Use of pregnancy-associated plasma protein-A during oocyte in vitro maturation increases IGF-1 and affects the transcriptional profile of cumulus cells and embryos from Nelore cows[J]. Mol Reprod Dev, 2019, 86(11):1694-1704.
- [12] BULUT I, OZSEKER Z F, COSKUN A, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) levels in patients with severe allergic asthma are reduced by omalizumab[J]. J Asthma, 2018, 55(10):1116-1121.
- [13] COX J V, ABDELRAHMAN Y M, PETERS J, et al. Chlamydia trachomatis utilizes the mammalian CLA1 lipid transporter to acquire host phosphatidylcholine essential for growth[J]. Cell Microbiol, 2016, 18(3):305-318.
- [14] MUSILLE P M, KOHN J A, ORTLUND E A. Phospholipid driven gene regulation[J]. FEBS Lett, 2013, 587(8):1238-1246.
- [15] ROSCAM ABBING R, SLIJEPCEVIC D, DONKERS J M, et al. Blocking sodium-taurocholate cotransporting polypeptide stimulates biliary cholesterol and phospholipid secretion in mice[J]. Hepatology, 2020, 71(1):247-258.
- [16] GUO Y, LI H, WANG Y, et al. Screening somatic cell nuclear transfer parameters for generation of transgenic cloned cattle with intragenomic integration of additional gene copies that encode bovine adipocyte-type fatty acid-binding protein (A-FABP)[J]. Mol Biol Rep, 2017, 44(1):159-168.
- [17] FENG H, LI H, ZHANG D, et al. Aortic wall proteomic analysis in spontaneously hypertensive rats with a blood pressure decrease induced by 6-week load-free swimming[J]. Biomed Rep, 2015, 3(5):681-686.

(收稿日期:2021-07-22 修回日期:2022-01-29)

(上接第 1083 页)

- [14] YAMAN M, ARSLAN U, BETON O, et al. Early and late aortic propagation velocity values in STEMI patients after successful primary PCI and their relationship with neutrophil to lymphocyte ratio[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(5):912-918.
- [15] ACET H, ERTAS F, BILIK M Z, et al. The relationship of TIMI risk index with SYNTAX and Gensini risk scores in predicting the extent and severity of coronary artery disease in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2015, 9(5):257-266.
- [16] DOAN T N, SCHULTZ B V, RASHFORD S, et al. Pre-hospital ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) in queensland, australia: findings from 11 years of the statewide prehospital reperfusion strategy[J]. Prehosp Emerg Care, 2020, 24(3):326-334.
- [17] TAVENIER A H, HERMANIDES R S, FABRIS E, et al. Efficacy and safety of glycoprotein II b/III a inhibitors on top of ticagrelor in STEMI: a subanalysis of the Atlantic trial[J]. Thromb Haemost, 2020, 120(1):65-74.
- [18] ALSADAT N, HYUN K, D'SOUZA M, et al. Revascularization strategies in patients with STEMI: culprit-only vs multivessel revascularization using percutaneous coronary intervention[J]. J Invasive Cardiol, 2019, 31(11):314-318.
- [19] DE BACKER O, LONBORG J, HELQVIST S, et al. Characterisation of lesions undergoing ischaemia-driven revascularisation after complete revascularisation versus culprit lesion only in patients with STEMI and multivessel disease: a DANAMI-3-PRIMULTI substudy[J]. EuroIntervention, 2019, 15(2):172-179.
- [20] ROBINSON A A, JAIN A, GENTRY M, et al. Left ventricular thrombi after STEMI in the primary PCI era: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cardiol, 2016, 221:554-559.

(收稿日期:2021-07-12 修回日期:2022-01-17)