

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.14.021

冠心病患者 NLR 及 BMP4、ANGPLT8 水平检测的临床意义

于艳华, 谢文瑞[△]

延安大学咸阳医院检验科, 陕西咸阳 712000

摘要:目的 探讨冠心病患者中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血清骨形态发生蛋白 4(BMP4)和血管生成素样蛋白 8(ANGPLT8)水平检测的临床意义。方法 选择 2019 年 1 月至 2021 年 6 月 73 例因胸痛于该院心血管内科治疗的冠心病患者纳入冠心病组。选择同期主诉为胸痛于该院就诊的 116 例疑似冠心病患者为对照组。比较两组研究对象体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、糖尿病病史、高血压病史、心血管疾病家族病史等一般资料,检测并比较两组 NLR、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、BMP4 和 ANGPLT8 水平。对所有患者行冠状动脉造影检查,采用 Gensini 积分法评估冠状动脉病变程度,采用 Logistic 回归分析影响患者冠心病发病和严重程度的危险因素。结果 冠心病组 BMI、NLR、TG、BMP4、ANGPLT8 水平,有吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史的患者人数比例均明显高于对照组,冠心病组 HDL-C 水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。NLR、BMP4、ANGPLT8 及 Gensini 积分在单支病变组、双支病变组、三支病变组依次升高,两两比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。重度冠状动脉病变组 NLR、BMP4、ANGPLT8 水平均明显高于轻度冠状动脉病变组,差异有统计学意义($P<0.05$)。HDL-C 降低,TG、NLR、BMP4、ANGPLT8 升高是影响冠心病发病的独立危险因素($P<0.05$);NLR、BMP4、ANGPLT8 升高是影响冠心病严重程度的独立危险因素($P<0.05$)。结论 NLR、BMP4、ANGPLT8 是冠心病发病和严重程度的独立危险因素,NLR、BMP4、ANGPLT8 检测有助于冠心病早期诊断及病情预测。

关键词:冠心病; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 骨形态发生蛋白 4; 血管生成素样蛋白 8; Gensini 积分

中图法分类号:R446.6

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)14-1961-05

Clinical significance of detection of NLR, BMP4 and ANGPLT8 levels in patients with coronary heart disease

YU Yanhua, XIE Wenrui[△]

Department of Clinical Laboratory, Yan'an University Xianyang Hospital,
Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), serum bone morphogenetic protein 4 (BMP4) and angiogenin-like protein 8 (ANGPLT8) in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 73 CHD patients treated in the Department of Cardiovascular Medicine of Yan'an University Xianyang Hospital from January 2019 to June 2021 were included in the CHD group. A total of 116 patients with suspected CHD who complained of chest pain were selected as the control group. Body mass index (BMI), smoking history, drinking history, history of diabetes, history of hypertension, family history of cardiovascular disease and other general information were compared between the two groups. The levels of NLR, total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG), BMP4 and ANGPLT8 were detected and compared between the two groups. All patients underwent coronary angiography, Gensini score was used to evaluate the degree of coronary artery disease, Logistic regression was used to analyze the factors affecting the incidence and severity of CHD. **Results** The BMI, the levels of NLR, TG, BMP4, ANGPLT8, the proportion of patients with smoking history, drinking history, hypertension history and diabetes history in CHD group were significantly higher than those in control group, and HDL-C level in CHD group was significantly lower than that in control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The NLR, BMP4, ANGPLT8 and Gensini score increased in the order of single-vessel group, the double-vessel group and the triple-vessel group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The NLR, BMP4 and ANGPLT8 in severe coronary artery disease group were significantly higher than those in mild coronary artery disease group, the differences

were statistically significant ($P < 0.05$). The decrease of HDL-C and the increase of TG, NLR, BMP4 and ANGPTL8 were independent risk factors of CHD ($P < 0.05$). The increase of NLR, BMP4 and ANGPTL8 were independent risk factors affecting the severity of CHD ($P < 0.05$). **Conclusion** NLR, BMP4 and ANGPTL8 are independent factors influencing the incidence and severity of CHD. The levels of NLR, BMP4 and ANGPTL8 might help early diagnosis of CHD and disease status prediction.

Key words: coronary heart disease; neutrophil to lymphocyte ratio; bone morphogenetic protein 4; angiotensin-like protein 8; Gensini score

冠心病是一类由于冠状动脉出现粥样硬化而导致血管狭窄、闭塞的心脏疾病,最终可由于心肌细胞缺血而发生缺氧、坏死导致心血管不良事件^[1-2],威胁人类健康。世界卫生组织发布数据表明,冠心病已成为全球范围内病死率最高的疾病。因此,如何早期诊断、早期治疗及实施有效的预防措施对于降低冠心病病死率具有重要意义。近年来,临床研究者们致力于寻找与冠心病发病相关的标志物,以期通过检测标志物在机体内的表达水平预测冠心病,并提出有效的防治措施。然而,目前常用的血清标志物 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素等虽在冠心病发病时表达水平升高,但对于冠心病的预测不具有特异性,故寻找特异性较强的血清标志物对提高冠心病诊疗效果具有重要意义。本研究探讨了中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血清骨形态发生蛋白 4(BMP4)和血管生成素样蛋白 8(ANGPTL8)水平与冠心病的相关性,旨在为冠心病的早期发现、早期诊断、病情预测等提供一定的参考,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1 月至 2021 年 6 月 73 例因胸痛于本院心血管内科就诊的冠心病患者纳入冠心病组,其中男 33 例,女 40 例;平均年龄(52.26 ± 7.45)岁。选择同期主诉为胸痛于本院就诊的 116 例疑似冠心病患者为对照组,其中男 65 例,女 51 例;平均年龄(51.59 ± 6.78)岁。两组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准:(1)冠心病组患者有冠心病临床症状和体征,且符合原卫生部发布的《冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准》^[3];(2)年龄 35~75 岁;(3)入院后行冠状动脉造影检查;(4)临床病历资料记录完整。排除标准:(1)有先天性心脏病、高血压心脏病、陈旧性心肌梗死、心力衰竭、心脏瓣膜病等心脏病史;(2)既往有支架介入手术史或冠状动脉搭桥手术史;(3)既往有脑卒中病史;(4)合并肝肾功能障碍、血液系统疾病、内分泌疾病;(5)近期内有急性感染史;(6)近期内有抗血小板聚集类药物、抗凝药物、非甾体类抗炎药物或他汀类、贝特类血脂调节药物用药史。

1.2 方法 收集并记录所有患者的一般资料,包括性别、年龄、体质指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、糖尿病病史、高血压病史及心血管疾病家族病史等,其中

吸烟史标准为每日吸烟 ≥ 1 支且连续吸烟超过 1 年,戒烟者戒烟时间不超过 6 个月仍记为有吸烟史;饮酒史标准为男性每周饮酒折合乙醇 >140 g,女性每周 >70 g;糖尿病诊断标准为伴有糖尿病典型症状,包含多饮、多食、多尿和不明原因的体质量下降,且随机血糖水平 ≥ 11.1 mmol/L,或空腹血糖水平 ≥ 7.0 mmol/L,或餐后 2 h 血糖水平 ≥ 11.1 mmol/L,无糖尿病 4 项典型症状的患者需隔日复查血糖以确诊;高血压诊断标准为体循环动脉血压升高,未应用任何降压药物时收缩压 ≥ 140 mm Hg 和(或)舒张压 ≥ 90 mm Hg;心血管疾病家族病史以一级亲属患有心血管疾病为标准。

1.2.1 常规生化指标检测 检测所有患者 NLR、血脂四项[总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)]水平。

1.2.2 BMP4 和 ANGPTL8 检测 取患者空腹肘静脉血 4 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液低温冷冻保存。采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 BMP4 和 ANGPTL8 水平,其中 BMP4 试剂盒购自英国 Abcam 公司(批号 ab231930),ANGPTL8 试剂盒购自上海一研生物科技有限公司(批号 EY4123),严格按照试剂盒说明书进行检测。

1.2.3 冠状动脉狭窄程度评估 对所有患者行冠状动脉造影检查,由两位具有高级职称的心血管主治医师进行共同阅片,并采用 Gensini 积分法评估冠状动脉病变程度,病变血管评分为所在病变部位的狭窄程度及所对应的分数与该段血管的权重系数之积,将各段血管评分相加即为该支血管评分,将各支血管评分相加即为该患者 Gensini 积分。其中病变血管狭窄程度评分中,无狭窄记为 0 分,狭窄程度 $\leq 25\%$ 记为 1 分,狭窄程度 26%~50%记为 2 分,狭窄程度 51%~75%记为 4 分,狭窄程度 76%~90%记为 8 分,狭窄程度 91%~99%记为 16 分,狭窄程度 100%记为 32 分;病变血管部分权重系数中,左主干系数为 5.0,左前降支近段系数为 2.5,左前降支中段系数为 1.5,左前降支远段系数为 1.0,第一对角支系数为 1.0,第二对角支系数为 0.5,左回旋支近段系数为 2.5,左回旋支中段系数为 1.5,左回旋支远段系数为 1.0,左回旋支后降支系数为 1.0,左回旋支后侧支系数为 0.5,右

冠状动脉近段、中段、远段、后降支系数均为 1.0。根据 Gensini 积分对冠心病患者冠状动脉病变严重程度进行分级,其中 Gensini 积分<30 分为轻度冠状动脉病变组,Gensini 积分≥30 分为重度冠状动脉病变组。根据不同血管病变支数将冠心病患者分为单支病变组、双支病变组、三支病变组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归对影响冠心病发病和严重程度的因素进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 冠心病组与对照组基线资料比较 冠心病组与

对照组心血管疾病家族病史、TC、LDL-C 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);冠心病组 BMI、NLR、TG、BMP4、ANGPLT8 水平,有吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病病史的患者人数比例均明显高于对照组,冠心病组 HDL-C 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同血管病变支数的冠心病患者实验室指标比较 单支病变组、双支病变组、三支病变组 NLR、BMP4、ANGPLT8 及 Gensini 积分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。三支病变组 NLR、BMP4、ANGPLT8 和 Gensini 积分均明显高于单支病变组和双支病变组,双支病变组 NLR、BMP4、ANGPLT8 和 Gensini 积分均明显高于单支病变组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 冠心病与对照组基线资料比较

组别	<i>n</i>	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	饮酒史 [<i>n</i> (%)]	高血压病史 [<i>n</i> (%)]	糖尿病病史 [<i>n</i> (%)]	心血管疾病家族 病史[<i>n</i> (%)]	NLR ($\bar{x} \pm s$)
对照组	116	24.35±2.12	30(25.86)	17(14.66)	25(21.55)	1(0.86)	6(5.17)	1.85±0.43
冠心病组	73	25.41±2.60	38(52.05)	22(30.14)	44(60.27)	8(10.96)	6(8.22)	3.78±0.84
χ^2/t		3.063	13.345	6.557	28.982	10.072	0.700	20.81
<i>P</i>		0.003	<0.001	<0.001	<0.001	0.002	0.403	<0.001

组别	<i>n</i>	TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	BMP4 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	ANGPLT8 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	Gensini 积分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
对照组	116	4.25±1.06	1.04±0.23	2.62±0.51	1.46±0.35	3.86±0.91	566.49±97.58	—
冠心病组	73	4.52±1.13	0.96±0.21	2.78±0.58	1.69±0.41	6.88±1.34	818.05±136.27	26.63±4.94
χ^2/t		1.662	2.407	1.991	4.114	18.449	14.765	—
<i>P</i>		0.098	0.017	0.058	<0.001	<0.001	<0.001	—

注:—为无数据。

表 2 不同血管病变支数的冠心病患者实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NLR	BMP4(mg/L)	ANGPLT8(pg/mL)	Gensini 积分(分)
单支病变组	12	2.39±0.46	5.06±1.19	479.52±66.96	25.69±2.41
双支病变组	42	3.04±0.68 [*]	6.15±1.44 [*]	532.41±70.25 [*]	28.74±2.66 [*]
三支病变组	19	3.59±0.88 ^{*#}	8.53±2.26 ^{*#}	562.18±65.43 ^{*#}	31.22±2.59 ^{*#}
<i>F</i>		10.653	19.584	5.36	16.734
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.007	<0.001

注:与单支病变组比较,^{*} $P < 0.05$;与双支病变组比较,[#] $P < 0.05$ 。

2.3 不同冠状动脉病变程度的冠心病患者实验室指标比较 重度冠状动脉病变组 NLR、BMP4、ANGPLT8 水平均明显高于轻度冠状动脉病变组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 Logistic 回归分析冠心病发病的影响因素 以冠心病发病为因变量,将冠心病组和对照组比较中差异有统计学意义的指标作为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示 HDL-C 降低,TG、NLR、BMP4、ANGPLT8 升高是影响冠心病发病的独立危险因素

($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 不同冠状动脉病变程度的冠心病患者实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NLR	BMP4 (mg/L)	ANGPLT8 (pg/mL)
轻度冠状动脉病变组	48	3.14±0.75	5.58±1.44	27.96±4.25
重度冠状动脉病变组	25	3.84±0.89	8.43±1.97	30.26±3.78
<i>t</i>		3.547	7.052	2.276
<i>P</i>		0.001	<0.001	0.026

表 4 Logistic 回归分析冠心病发病的影响因素						
指标	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
BMI	0.150	0.383	0.162	1.174	0.564~2.668	>0.05
吸烟史	0.765	0.318	2.778	2.160	0.952~4.009	>0.05
饮酒史	0.484	0.793	1.846	1.623	0.343~7.683	>0.05
高血压病史	0.030	0.066	0.276	1.045	0.879~1.316	>0.05
糖尿病病史	0.019	0.076	0.105	1.036	0.835~1.009	>0.05
NLR	0.147	0.059	7.496	1.163	1.043~1.296	<0.05
HDL-C	0.143	0.365	0.146	1.139	1.515~2.239	<0.05
TG	0.259	0.352	0.566	1.322	1.671~2.532	<0.05
BMP4	0.009	0.003	10.894	1.009	1.004~1.016	<0.05
ANGPLT8	0.006	0.012	42.296	1.024	1.008~1.030	<0.05

2.5 Logistic 回归分析冠心病严重程度的影响因素 以是否为重度冠状动脉病变为因变量,将 NLR、BMP4、ANGPLT8 作为自变量进行 Logistic 回归分析,结果显示 NLR、BMP4、ANGPLT8 升高是影响冠心病严重程度的独立危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 Logistic 回归分析冠心病严重程度的影响因素						
指标	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
NLR	0.164	0.056	10.918	1.196	1.076~2.160	<0.05
BMP4	0.062	0.293	8.155	2.240	1.567~3.400	<0.05
ANGPLT8	0.016	0.004	50.658	1.023	1.096~1.036	<0.05

3 讨 论

冠心病是一类与动脉粥样硬化具有高度相关性的疾病,而动脉粥样硬化是一类炎症性疾病,动脉局部炎性反应活跃状态是影响动脉粥样硬化进程的重要标志^[4]。因此推测,与炎性反应相关的细胞因子标志物表达水平可能与冠心病的发生具有一定的联系。本研究通过对 73 例冠心病患者(冠心病组)和 116 例疑似冠心病患者(对照组)进行对比发现,冠心病组 NLR 水平明显高于对照组($P<0.05$),而 Logistic 回归分析显示,NLR 每增加 1,患者冠心病发病率可增加至 1.163 倍,提示中性粒细胞和淋巴细胞参与冠心病的发病进程,也提示 NLR 对于冠心病发病的预测价值。本研究结果表明,NLR 越高则冠心病发病率越高,其有可能的表现形式为中性粒细胞表达增加及淋巴细胞表达减少,其中中性粒细胞属于吞噬细胞中的一种,对于抵御病原体入侵具有重要的作用^[5-7],同时现代医学研究也证实其在炎症诱导和免疫应答方面也具有重要作用^[8]。中性粒细胞和淋巴细胞均参与机体的免疫反应,中性粒细胞以非特异性免疫反应为主,主要分泌氧自由基及弹性蛋白酶等炎性物质,正常生理状态下中性粒细胞寿命较短,但在炎性反应刺激下可促进中性粒细胞增殖分化,并导致动脉粥样硬化斑块破裂,进一步加重了炎性反应,故在冠心病

患者机体内表现为中性粒细胞数量增加;淋巴细胞代表了免疫系统的调控,动脉血管病变的发生对于机体是一类应激信号,人体的下丘脑-垂体-肾上腺轴在应激反应的调控下激活分泌皮质醇,而内源性皮质醇水平的升高可导致淋巴细胞表达减少,相应的 NLR 在冠心病患者血清中水平升高。NLR 最早用于评价机体的免疫炎症状态,近年来临床研究发现 NLR 在预测冠心病和动脉病变程度中有较好的应用价值^[9]。王媛等^[10]研究报道,对 247 例冠心病患者行冠状动脉造影检查,并进行外周血细胞计数,计算 NLR 并分析其诊断冠心病的受试者工作特征(ROC)曲线发现,NLR 的 ROC 曲线下面积为 0.761,当 cut-off 值取 2.28 时,其诊断冠心病的灵敏度和特异度分别达到 74.1%和 63.5%,是预测冠心病的良好指标。VERDOIA 等^[11]检测了 3 738 例冠状动脉疾病患者的 NLR 水平,发现 NLR 与冠状动脉疾病发病率相关,且与多支血管病变和冠状动脉钙化程度独立相关,本研究结果也显示,单支病变组、双支病变组、三支病变组 NLR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中三支病变组 NLR 明显高于单支病变组和双支病变组($P<0.05$),双支病变组 NLR 明显高于单支病变组($P<0.05$),均提示 NLR 是冠心病发病和严重程度的有效预测因子。

BMP4 是骨形态发生蛋白家族成员,可与异二聚体复合物丝氨酸/苏氨酸酶受体结合并控制信号的传递过程。魏晓等^[12]研究表明,大鼠主动脉 BMP4 表达水平越高,经茜素红染色法显示的动脉血管钙化程度也越高,提示 BMP4 参与冠状动脉疾病的发病过程。现代医学研究认为,BMP4 可在冠状动脉血管钙化部位表达进而激活转录程序,促进成软骨基因及成骨样基因的表达,加重血管钙化程度并加快心血管疾病进程^[13]。

冠心病的发病与脂代谢紊乱有关,本研究结果显示,TG 升高,HDL-C 降低均为影响冠心病发病的独立危险因素。ANGPLT8 是一类分泌蛋白,主要在肝脏和脂肪组织中表达,也可在血浆中检测到,WANG 等^[14]的动物实验报道,敲除 ANGPLT8 基因的小鼠体重增加速度相较于正常野生同窝小鼠慢,且血浆中 TG 水平与禁食动物接近,提示 ANGPLT8 基因与 TG 的代谢有关。MYSORE 等^[15]的研究表明,ANGPLT8 参与抑制机体循环中的脂肪分解过程及餐后脂肪的储存,提示 ANGPLT8 水平与血脂水平相关。本研究发现冠心病组 HDL-C 水平明显低于对照组,而 TG 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。由于 ANGPLT8 作为 ANGPLT 家族的非典型成员,其缺少 C 端的纤维蛋白原结构域,但与 ANGPLT3 和 ANGPLT4 基因结构相似,可协同参与调节血脂代谢继而影响动脉粥样硬化进程。

综上所述,NLR、BMP4、ANGPLT8 升高是冠心病发病和严重程度的独立危险因素,NLR、BMP4、ANGPLT8 检测可能有助于冠心病早期诊断及病情预测。

参考文献

[1] 陆艳,张荣,刘萌,等. 冠心病患者外周血中性粒细胞-淋巴细胞比值水平及其与 Gensini 积分相关性研究[J]. 贵州医药,2021,45(9):1366-1368.

[2] 张朝义,刘泽森,孟康. 中性粒细胞与淋巴细胞比值对冠心病患者预测价值的 Meta 分析[J]. 心肺血管病杂志,2019,38(7):773-780.

[3] 中华人民共和国卫生部. 冠状动脉粥样硬化性心脏病诊断标准:WS 319-2010[S]. 北京:中华人民共和国卫生部,2010.

[4] 王鹏. 外周血炎症因子相关天然自身抗体与动脉粥样硬化发病的关系研究[D]. 长春:吉林大学,2020.

[5] 王亚柱,郭云飞,薛文平,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值联合脉压对冠心病诊断价值及冠心病发生影响因素分析[J]. 临床误诊误治,2021,34(9):49-54.

[6] 苏广胜. 青年冠心病患者中性粒细胞与淋巴细胞比值与冠状动脉病变严重程度的关系[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(11):1379-1384.

[7] 邱乐,刘奇志. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在心血管疾病中作用的研究进展[J]. 中国全科医学,2020,23(12):1559-1565.

[8] SILVESTRE-ROIG C,HIDALGO A,SOEHNLEIN O. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis

and pathogenesis[J]. Blood,2016,127(18):2173-2181.

[9] 程琳,苏畅,边云飞. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、胆红素与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志,2021,31(18):95-100.

[10] 王媛,张邢科,马粉粉,等. 中性粒细胞和淋巴细胞的比值及单核细胞和淋巴细胞的比值与早发冠心病的相关性分析[J]. 中国心血管病研究,2021,19(10):910-915.

[11] VERDOIA M,BARBIERI L,GIOVINE G D, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and the extent of coronary artery disease: results from a large cohort study[J]. Angiology,2015,67(1):75-82.

[12] 魏晓,侯静,吴蔚桦,等. 血清 BMP-2、BMP-4 检测在慢性肾脏病大鼠主动脉钙化中的意义[J]. 中国动脉硬化杂志,2018,26(9):900-905.

[13] 顾秀莲,敬梅,樊济海,等. Notch2 高表达可使人主动脉平滑肌细胞骨形态发生蛋白 4 表达增加促进钙化[J]. 心血管病学进展,2020,41(9):962-966.

[14] WANG Y, QUAGLIARINI F, GUSAROVA V, et al. Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2013,110(40):16109-16114.

[15] MYSORE R,LIEBISCH G,ZHOU Y, et al. Angiopoietin-like 8 (Angptl8) controls adipocyte lipolysis and phospholipid composition[J]. Chem Phys Lipids,2017,207(Pt. B):246-252.

(收稿日期:2021-11-10 修回日期:2022-03-23)

(上接第 1960 页)

[7] SABIITI W,AZAM K,FARMER E C W, et al. Tuberculosis bacillary load, an early marker of disease severity: the utility of tuberculosis Molecular Bacterial Load Assay [J]. Thorax,2020,75(7):606-608.

[8] 廖彦,林肿,陈林,等. γ -干扰素释放试验联合细胞因子检测对菌阴肺结核的诊断价值[J]. 中国热带医学,2021,21(7):611-616.

[9] 久太,颜然然,冯喜英,等. 差异表达的 miR-181a-5p、miR-141-3p 在青海藏族肺结核诊断中作用[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2019,12(6):702-707.

[10] KLOPROGGE F,MWANDUMBA H C,BANDA G, et al. Longitudinal pharmacokinetic-pharmacodynamic biomarkers correlate with treatment outcome in drug-sensitive pulmonary tuberculosis: a population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis [J]. Open Forum Infect Dis,2020,7(7):218.

[11] 孙宇峰,张明新,隋文君,等. γ -干扰素释放试验联合肿瘤标志物 CA-125 在活动性肺结核诊断中的应用[J]. 中华

医学杂志,2019,99(8):599-604.

[12] 邢少杰,李旭,曹兴旺. 支气管镜检查联合 TB-RNA、血清 TB-SA 抗体测定用于菌阴肺结核诊断的特异性与敏感性分析[J/CD]. 中华肺部疾病杂志(电子版),2020,13(6):794-796.

[13] 何家花,余成强,李步荣,等. TB-DNA、T-SPOT. TB 和 TB-Ab 平行检测在肺结核诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床,2021,18(1):67-69.

[14] 洪佳,李汛. 基于生物信息学的活动性结核生物标志物的筛选[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(16):1983-1986.

[15] 黄茉莉,王卫阳. 血清细胞角蛋白 19 片段、神经元特异性烯醇化酶、鳞状上皮细胞癌抗原表达在早期肺癌与肺结核鉴别诊断中的应用观察[J]. 中国临床医生杂志,2021,49(8):916-919.

[16] 牛若溪,袁磊,谭姹辉,等. PSM-E 抑制炎症细胞因子分泌及单核细胞趋化的功能研究[J]. 热带医学杂志,2021,21(4):402-407.

(收稿日期:2021-11-20 修回日期:2022-03-20)