

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.23.015

冠状动脉 CT 血管造影测量心脏外膜脂肪厚度与冠心病患者血清 SFRP-5、PAPP-A 的相关性

王 琼¹, 胡子恒^{2△}

1. 陕西中医药大学第二附属医院心内科, 陕西咸阳 712000;

2. 陕西中医药大学附属医院心内科, 陕西咸阳 712000

摘 要:目的 探讨冠状动脉 CT 血管造影测量心脏外膜脂肪厚度与冠心病患者血清分泌性卷曲蛋白 5 (SFRP-5)、妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在陕西中医药大学第二附属医院进行治疗的 163 例冠心病患者作为研究组,根据患者临床分型的不同分为稳定组(43 例)、不稳定组(82 例)及心肌梗死组(38 例);另选取同期体检健康者 50 例作为对照组。收集患者临床资料,检测研究组与对照组及不同临床分型患者血清 SFRP-5、PAPP-A 水平、心脏外膜脂肪厚度及 Gensini 评分。分析血清 SFRP-5、PAPP-A、心脏外膜脂肪厚度、Gensini 评分的关系。结果 与对照组比较,研究组患者血清 SFRP-5 水平明显降低($P<0.05$),血清 PAPP-A 水平、心脏外膜脂肪厚度及 Gensini 评分均明显升高($P<0.05$)。与稳定组患者比较,不稳定组及心肌梗死组患者血清 SFRP-5 水平明显降低($P<0.05$),血清 PAPP-A 水平、心脏外膜脂肪厚度及 Gensini 评分均明显升高($P<0.05$)。与不稳定组患者比较,心肌梗死组患者血清 SFRP-5 水平明显降低($P<0.05$),血清 PAPP-A 水平、心脏外膜脂肪厚度及 Gensini 评分均明显升高($P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析发现,血清 SFRP-5 水平与冠心病患者心脏外膜脂肪厚度呈负相关($r=-0.651, P<0.05$),与 Gensini 评分呈负相关($r=-0.545, P<0.05$);血清 PAPP-A 水平与冠心病患者心脏外膜脂肪厚度呈正相关($r=0.626, P<0.05$),与 Gensini 评分呈正相关($r=0.432, P<0.05$)。结论 冠心病患者血清 SFRP-5 及 PAPP-A 水平均与患者心脏外膜脂肪厚度存在密切关系,可用于冠心病冠状动脉病变严重程度的评价。

关键词:冠心病; 心脏外膜脂肪厚度; 分泌性卷曲蛋白 5; 妊娠相关血浆蛋白 A; 相关性

中图分类号:R541.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)23-3223-05

Correlations between epicardial fat thickness measured by coronary CT angiography and serum SFRP-5 and PAPP-A in patients with coronary heart disease

WANG Qiong¹, HU Ziheng^{2△}

1. Department of Cardiology, the Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China; 2. Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: Objective To investigate the correlations between the measurement of epicardial fat thickness by coronary CT angiography and serum secretory crimp protein-5 (SFRP-5) and pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) in patients with coronary heart disease. **Methods** Totally 163 patients with coronary heart disease who were treated in our hospital from January 2019 to December 2020 were selected as the research group. According to different clinical types, patients were divided into the stable group (43 cases), the unstable group (82 cases) and the myocardial infarction group (38 cases). Another 50 healthy subjects were selected as the control group. The clinical data of the patients were collected. The serum levels of SFRP-5 and PAPP-A, the thickness of heart outer membrane fat and Gensini score were detected in research group, control group and the patients with different clinical types. The correlations between serum SFRP-5, PAPP-A, epicardial fat thickness and Gensini score were analyzed. **Results** Compared with control group, the level of serum SFRP-5 in research group decreased significantly ($P<0.05$), and the level of serum PAPP-A, the thickness of cardiac adventitia fat and Gensini score increased significantly ($P<0.05$). Compared with patients in the stable group, patients in the unstable group and the myocardial infarction group had significantly lower serum SFRP-5 level ($P<0.05$), higher serum PAPP-A level, cardiac adventitia fat thickness and Gensini score ($P<0.05$). Compared with the unstable group, the serum SFRP-5 level in myocardial infarction group decreased

significantly ($P<0.05$), and the serum PAPP-A level, heart outer membrane fat thickness and Gensini score increased significantly ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum SFRP-5 level negatively correlated with the cardiac adventitia fat thickness ($r=-0.651, P<0.05$), and negatively correlated with Gensini score ($r=-0.545, P<0.05$), and serum PAPP-A level positively correlated with the cardiac adventitia fat thickness ($r=0.626, P<0.05$), and positively correlated with Gensini score ($r=0.432, P<0.05$) in patients with coronary heart disease. **Conclusion** Serum levels of SFRP-5 and PAPP-A in patients with coronary heart disease are closely related to the thickness of cardiac advection fat, which could be used to evaluate the severity of coronary artery disease.

Key words: coronary heart disease; cardiac adventitia fat thickness; secretory crimp protein-5; pregnancy associated plasma protein-A; correlation

冠心病作为临床上常见的一种心血管疾病,主要发生在 40 岁以上男性人群。随着人口老龄化趋势加剧及人们生活节奏的加快,该病发病率逐年增加,且呈年轻化趋势,已成为心血管疾病中最常见且危害性最大的疾病之一,严重影响了人们的生活质量。冠心病的发病机制较为复杂,可能是多种危险因素综合作用的结果。既往临床诊断冠心病主要采用冠状动脉造影、心电图等方法,其中冠状动脉造影被认为是诊断冠心病的金标准,但其作为一种有创性检测方法可能会发生造影剂过敏等多种不良反应而具有一定的局限性^[1]。随着分子生物学研究的不断深入,研究发现,当发生冠心病时,多种血清分子水平表达异常^[2-3]。分泌型卷曲蛋白 5(SFRP-5)为一种脂肪因子,有研究发现,SFRP-5 能够调节机体糖脂代谢及炎症反应进而调控冠心病发病^[4]。妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)为一种锌结合金属螯合蛋白酶,能够通过 与胰岛素样生长因子-1(IGF-1)相互作用从而参与疾病的发生^[5]。心外膜脂肪组织被认为是冠心病发病的重要危险因素,但关于心外膜脂肪厚度与血清 SFRP-5、PAPP-A 的关系尚不明确。本研究主要对血清 SFRP-5、PAPP-A 与冠心病患者心脏外膜脂肪厚度的相关关系进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月在陕西中医药大学第二附属医院治疗的 163 例冠心病患者作为研究组。根据患者临床分型的不同分为稳定组(43 例)、不稳定组(82 例)及心肌梗死组(38 例)。纳入标准:(1)所有患者均符合中华医学会发布的《冠心病诊断标准》,且行冠状动脉造影确诊^[6];(2)稳定性心绞痛患者均符合关于慢性心绞痛的诊断及治疗标准^[7];(3)不稳定性心绞痛患者均符合关于慢性心绞痛的诊断及治疗标准^[8];(4)急性心肌梗死患者均符合关于慢性心绞痛的诊断及治疗标准^[9];(5)病历资料完整,且患者精神良好,依从性较高;(6)至少有一支冠状动脉发生病变。排除标准:(1)中途因故退出本研究者;(2)严重感染性疾病者;(3)妊娠期或哺乳期女性;(4)参与研究前 2 个月服用过炎症抑制剂等药物者;(5)心、肝、肾功能严重不全者。另选取同

时期在本院进行体检的 50 例健康受检者作为对照组。研究组与对照组年龄、性别、体重指数、空腹血糖、白细胞计数等临床基本资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经本院伦理委员会批准,所有患者及其家属均对本研究知情,并同意参与,签订知情同意书。

表 1 两组临床基本资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	对照组 ($n=50$)	研究组 ($n=163$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	60.51±9.88	58.73±10.39	1.072	0.285
性别			0.520	0.471
男	32(64.00)	95(58.28)		
女	18(36.00)	68(41.72)		
体重指数(kg/m ²)	24.68±2.36	25.26±2.63	1.396	0.164
空腹血糖(mmol/L)	4.91±1.87	5.16±2.03	0.776	0.439
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.26±2.32	6.14±2.00	0.357	0.721
血红蛋白(g/L)	136.40±16.46	132.62±15.38	1.495	0.136
家族史			0.029	0.864
有	20(40.00)	63(38.65)		
无	30(60.00)	100(61.35)		
饮酒史			0.039	0.844
有	14(28.00)	48(29.45)		
无	36(72.00)	115(70.55)		
吸烟史			2.470	0.116
有	22(44.00)	52(31.90)		
无	28(56.00)	111(68.10)		
高血压史			1.956	0.162
有	32(64.00)	86(52.76)		
无	18(36.00)	77(47.24)		

1.2 方法

1.2.1 检测方法 采用酶联免疫吸附试验检测血清 SFRP-5、PAPP-A 水平。根据连接于固相载体上的抗体与酶标抗体,分别与标本中被检测抗原分子上的 2 个抗原决定簇相结合形成免疫复合物,洗涤,分别加入被标记的亲和素及显色剂,使用酶标仪检测 470 nm 处吸光度值。采用冠状动脉 CT 血管造影计算心脏外膜脂肪厚度。患者经胸部 CT 平扫,采用-250~-30 HU 窗宽值,分别检测右心室游离壁的 1/4、1/2、3/4 处心脏外膜脂肪厚度,取平均值。由

至少 3 名经验丰富的影像学医生进行检测,且医生均不知患者相关资料。

1.2.2 Gensini 评分^[10] 冠状动脉狭窄程度:1 分为狭窄程度 1%~<25%,2 分为狭窄程度 25%~<50%,4 分为狭窄程度 50%~<75%,8 分为狭窄程度 75%~<90%,16 分为狭窄程度 90%~<100%,32 分为病变处冠状动脉全闭。病变部位及积分:左主干病变(×5.0 分),左前降支或回旋支近段病变(×2.5 分),左前降支中段病变(×1.5 分),左前降支远段、左回旋支中、远段及右冠状动脉均病变(×1.0 分),小分支病变(×0.5 分)。每处病变的积分为狭窄程度评分乘以病变部位评分,每位患者的积分为所有病变积分的总和。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件包处理数据。性别、家族史、饮酒史等计数资料以构成比或率表示,采用 χ^2 检验;血清 SFRP-5、PAPP-A 与心肌梗膜脂肪厚度等计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组比较采用方差分析及 SNK-*q* 检验,两组比较采用 *t* 检验。采

用 Pearson 相关分析血清 SFRP-5、PAPP-A 与冠心病患者心脏外膜脂肪厚度的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 SFRP-5、PAPP-A 水平、心脏外膜脂肪厚度及 Gensini 评分对比 与对照组对比,研究组患者血清 SFRP-5 水平明显降低,血清 PAPP-A 水平、心脏外膜脂肪厚度及 Gensini 评分均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 不同病情严重程度患者血清 SFRP-5、PAPP-A 水平、心脏外膜脂肪厚度及 Gensini 评分对比 与稳定组患者对比,不稳定组及心肌梗死患者血清 SFRP-5 水平明显降低,血清 PAPP-A 水平、心脏外膜脂肪厚度及 Gensini 评分均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);与不稳定组患者对比,心肌梗死组患者血清 SFRP-5 水平明显降低,血清 PAPP-A 水平、心脏外膜脂肪厚度及 Gensini 评分均明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组血清 SFRP-5、PAPP-A 水平、心脏外膜脂肪厚度及 Gensini 评分对比($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SFRP-5(ng/mL)	PAPP-A(mU/mL)	心脏外膜脂肪厚度(mm)	Gensini 评分(分)
对照组	50	49.80±3.51	4.92±1.16	9.46±1.94	0.00±0.01
研究组	163	36.57±4.12	14.52±2.50	13.41±2.57	29.31±9.95
<i>t</i>		20.528	26.267	10.021	20.795
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同病情严重程度患者血清 SFRP-5、PAPP-A 水平、心脏外膜脂肪厚度及 Gensini 评分对比($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	SFRP-5(ng/mL)	PAPP-A(mU/mL)	心脏外膜脂肪厚度(mm)	Gensini 评分(分)
稳定组	43	41.27±2.14	12.61±2.53	10.25±2.49	11.28±3.82
不稳定组	82	36.58±4.92 ^a	15.28±1.58 ^a	13.46±2.52 ^a	21.92±7.96 ^a
心肌梗死组	38	32.75±4.30 ^{ab}	18.51±2.15 ^{ab}	15.19±2.46 ^{ab}	45.08±5.24 ^{ab}
<i>F</i>		41.840	87.540	42.030	285.810
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与稳定组比较,^a $P < 0.05$;与不稳定组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 血清 SFRP-5、PAPP-A、心脏外膜脂肪厚度、Gensini 评分间的关系 经 Pearson 相关性分析发现,血清 SFRP-5 水平与冠心病患者心脏外膜脂肪厚度呈负相关($r = -0.651, P < 0.05$),与 Gensini 评分呈负相关($r = -0.545, P < 0.05$);血清 PAPP-A 水平与冠心病患者心脏外膜脂肪厚度呈正相关($r = 0.626, P < 0.05$),与 Gensini 评分呈正相关($r = 0.432, P < 0.05$);心脏外膜脂肪厚度与 Gensini 评分呈正相关($r = 0.453, P < 0.05$)。

3 讨 论

冠心病是由脂质代谢异常引起的心血管疾病。脂质代谢异常使血液中的脂质沉积在原本光滑的动脉内膜上,白色斑块逐渐积聚在动脉内膜上,导致动

脉腔狭窄,阻断血流,导致冠心病的发生。该病具有发病率、病死率高等特点^[11],患者发病时间越长,对心功能的影响越大,有些患者甚至出现急性心肌梗死和心源性猝死等严重疾病。冠心病的早期诊断可能直接影响患者的治疗效果。

近年来,许多冠心病诊断方法如心脏应激、功能障碍和心肌细胞损伤标志物,逐渐引起人们的重视并应用于临床。冠心病临床诊断的生物标志物包括心肌细胞损伤标志物、炎症标志物、易损斑块标志物、血小板活化标志物和氧化应激标志物。据报道,冠心病的发生、发展与人类血管内皮损伤、炎症反应、高脂血症等因素密切相关^[12]。SFRP-5 是一种新型脂肪因子,主要由白色脂肪细胞分泌。有研究证实,Wnt 信

号通路在冠心病的发生、发展中均扮演着重要角色,而 SFRP-5 可与 Wnt 竞争性相结合,抑制 JNK 的活化及相关炎症因子水平,抑制炎症反应^[13]。一项动物研究发现,给予 SFRP-5 基因缺乏小鼠高脂肪饮食,其磷酸化 JNK 水平明显升高,机体炎症因子水平明显升高,炎症相关因子可与其受体相结合,进而激活相应激酶,进而干扰胰岛素信号转导^[14]。SFRP-5 可能通过抑制 Wnt 信号通路,调节炎症因子,进而调控炎症反应及胰岛素抵抗的发生。PPAP-A 为一种球蛋白,当发生冠心病时,平滑肌细胞分泌 PAPP-A,大量 PAPP-A 进入血液中,分泌释放 IGF-1,与相应受体结合,进而影响平滑肌细胞的增殖、分化^[15]。据报道,使用促炎症因子刺激平滑肌细胞,可使 PAPP-A 表达水平明显升高,而抑制炎症因子表达后,PAPP-A 表达水平则有所降低,提示 PAPP-A 水平与炎症因子明显相关^[16]。本研究结果显示,研究组患者血清 SFRP-5 水平明显降低,血清 PAPP-A 水平明显升高,且随着患者病情加重,血清 SFRP-5 水平明显降低,血清 PAPP-A 水平明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。这提示血清 SFRP-5、PAPP-A 均可作为反映冠心病病变严重程度的重要因子,SFRP-5、PAPP-A 水平可能是影响心血管事件及冠状动脉粥样硬化斑块的重要因素。

心脏外膜脂肪组织主要位于心脏及冠状动脉表面,与心肌组织及冠状动脉间具有重要关系。有研究表明,冠心病患者心肌外膜脂肪厚度明显高于正常受检者^[17],这与本研究结果相同。此外,本研究结果发现,心脏外膜脂肪厚度与血清 SFRP-5、PAPP-A 水平具有明显关系。Gensini 评分作为反应冠状动脉病变程度的指标,评分越高,说明冠状动脉病变程度越高^[18]。本研究结果还显示,Gensini 评分与心脏外膜脂肪厚度、血清 SFRP-5、PAPP-A 水平均具有相关性。血清 SFRP-5、PAPP-A 及心脏外膜脂肪厚度均可作为反映冠心病冠状动脉病变严重程度的重要指标。

综上所述,冠心病患者血清 SFRP-5 水平明显降低,血清 PAPP-A 水平明显升高,两指标均与患者心脏外膜脂肪厚度之间存在密切关系,可用于冠心病冠状动脉病变严重程度的评价,为临床治疗冠心病患者提供依据。

参考文献

- [1] BURGESS S, MALIK R, LIU B, et al. Dose-response relationship between genetically proxied average blood glucose levels and incident coronary heart disease in individuals without diabetes mellitus[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(4):845-849.
- [2] MESSINA M, SHEARER G, PETERSEN K. Soybean oil lowers circulating cholesterol levels and coronary heart disease risk, and has no effect on markers of inflammation and oxidation[J]. *Nutrition*, 2021, 89(Suppl 2):S11343.
- [3] VERONESI G, TUNSTALL-PEDOE H, FERRARIO M M, et al. Combined effect of educational status and cardiovascular risk factors on the incidence of coronary heart disease and stroke in European cohorts: implications for prevention[J]. *Eur J Prevent Cardiol*, 2017, 24(4):437-445.
- [4] OH Y J, KIM H, KIM A J, et al. Reduction of secreted frizzled-related protein 5 drives vascular calcification through Wnt3a-mediated Rho/ROCK/JNK signaling in chronic kidney disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10):3539.
- [5] GUO Y, BAO Y, GUO D, et al. Pregnancy-associated plasma protein a in cancer: expression, oncogenic functions and regulation[J]. *Amn J Cancer Res*, 2018, 8(6):955-963.
- [6] LI Y, LI D, JIN X, et al. Efficacy and safety of shengmai preparation combined with western medicine for coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Chin Med*, 2022, 50(1):133-159.
- [7] D'AMICO G, GIANNINI F, MASSUSSI M, et al. Usefulness of coronary sinus reducer implantation for the treatment of chronic refractory angina pectoris[J]. *Am J Cardiol*, 2021, 139(15):22-27.
- [8] ZHU Y, DUAN X. Predictive nursing helps improve treatment efficacy, treatment compliance, and quality of Life in unstable angina pectoris patients[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4):3473-3479.
- [9] SABATINE M S, BRAUNWALD E. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) study group[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 77(22):2822-2845.
- [10] SONG Y, DANG Y, WANG P, et al. CHD is associated with higher grades of NAFLD predicted by liver stiffness[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2020, 54(3):271-277.
- [11] TERTSUNEN H M, HANTUNEN S, TUOMAINEN T P, et al. A healthy Nordic diet score and risk of incident CHD among men: the kuopio ischaemic heart disease risk factor study[J]. *Br J Nutr*, 2022, 127(4):599-606.
- [12] GAO X, HU X H, ZHANG Q, et al. Exploring lipid biomarkers of coronary heart disease for elucidating the biological effects of gelanxin capsule by lipidomics method based on LC-MS[J]. *Biomed Chromatogr*, 2021, 35(7):e5091.
- [13] GU H, SHI S, XIAO F, et al. MiR-1-3p regulates the differentiation of mesenchymal stem cells to prevent osteoporosis by targeting secreted frizzled-related protein 1[J]. *Bone*, 2020, 137(1):115444.
- [14] WANG B, PAN Y, YANG G, et al. Sfrp5/Wnt5a and leptin/adiponectin levels in the serum and the periarthral adipose tissue of patients with peripheral arterial occlusive disease[J]. *Clin Biochem*, 2021, 87(6):46-51.
- [15] CHEN Y, WANG X, HU W, et al. A risk model that combines MAP, PIGF, and PAPP-A in (下转第 3230 页)

起着一定作用。

目前,对于乳腺癌内分泌治疗患者来说,仍然缺少能够有效判断内分泌治疗疗效及预后的工具。本研究中较少的 lncRNA(6 个)便可预测内分泌治疗的效果及预后,为乳腺癌患者的内分泌治疗方案选择提供参考。同时,本研究报道的 6 个 lncRNA 均为现有文献尚鲜见报道与他莫昔芬耐药相关的标志物,可能成为研究乳腺癌他莫昔芬耐药机制及逆转耐药的新靶点。

但本研究存在一定的局限性,由于高通量测序数据具有一定的误差及背景噪声^[14],本研究虽然在分析前已对数据进行标准化及批次校正,且通过独立训练集和验证集初步验证了模型的稳定性,但结果仍需进一步结合大量临床标本及预后数据来验证其在临床应用的价值。

综上所述,本研究针对雌激素受体阳性乳腺癌构建了他莫昔芬耐药相关的 6 个 lncRNA 预后模型,并初步显示了该模型预测他莫昔芬耐药风险、预后情况及进一步逆转他莫昔芬耐药、治疗癌症的潜力。

参考文献

[1] MASOUD V, PAGÈS G. Targeted therapies in breast cancer: new challenges to fight against resistance[J]. World J Clin Oncol, 2017, 8(2): 120-134.

[2] EBCT E. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials[J]. Lancet, 2005, 365(9472): 1687-1717.

[3] WANG Y E, XU Z Y, JIANG J F, et al. Endogenous miRNA sponge lncRNA-RoR regulates Oct4, nanog, and Sox2 in human embryonic stem cell self-renewal[J]. Dev Cell, 2013, 25(1): 69-80.

[4] XU S, WANG P, YOU Z, et al. The long non-coding RNA EPB41L4-AS2 inhibits tumor proliferation and is associated with favorable prognoses in breast cancer and other solid tumors[J]. Oncotarget, 2016, 7(15): 20704-20717.

[5] KIM J, PIAO H L, KIM B J, et al. Long noncoding RNA

MALAT1 suppresses breast cancer metastasis[J]. Nat Genet, 2018, 50(12): 1705.

[6] LIU L, ZHU Y, LIU A M, et al. Long noncoding RNA LINC00511 involves in breast cancer recurrence and radioresistance by regulating STXBP4 expression via miR-185[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(17): 7457-7468.

[7] TOMAR D, YADAV A S, KUMAR D, et al. Non-coding RNAs as potential therapeutic targets in breast cancer[J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech, 2020, 1863(4): 194378.

[8] DING Y L, WANG H X, YU T F. Tamoxifen clinical application: research advances[J]. J Int Pharm Res, 2016, 43(2): 275-279.

[9] WU C, LUO J. Long non-coding RNA (lncRNA) urothelial carcinoma-associated 1 (UCA1) enhances tamoxifen resistance in breast cancer cells via inhibiting mTOR signaling pathway[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 3860-3867.

[10] XUE X, YANG Y A, ZHANG A, et al. LncRNA HO-TAIR enhances ER signaling and confers tamoxifen resistance in breast cancer[J]. Oncogene, 2016, 35(21): 2746-2755.

[11] HAYES E L, LEWIS-WAMBI J S. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer: an overview of the proposed roles of noncoding RNA[J]. Breast Cancer Res, 2015, 17: 40.

[12] GODINHO M F, SIEUWERTS A M, LOOK M P, et al. Relevance of BCAR4 in tamoxifen resistance and tumour aggressiveness of human breast cancer[J]. Br J Cancer, 2010, 103(8): 1284-1291.

[13] 李均勇, 徐璞, 陈顺勤, 等. LncRNA GAS5 调控 miR-223-5p 逆转乳腺癌他莫昔芬耐药性分析[J]. 中国药师, 2021, 24(8): 468-472.

[14] LAEHNEMANN D, BORKHARDT A, MCHARDY A C. Denoising DNA deep sequencing data-high-throughput sequencing errors and their correction[J]. Brief Bioinform, 2016, 17(1): 154-179.

(收稿日期: 2021-12-17 修回日期: 2022-09-19)

(上接第 3226 页)

the first trimester of pregnancy to predict hypertensive disorders of pregnancy[J]. J Human Hypertens, 2022, 36(2): 184-191.

[16] PAPASTEFANOU I, WRIGHT D, SYNGELAKI A, et al. Competing-risks model for prediction of small-for-gestational-age neonate from maternal characteristics and serum pregnancy-associated plasma protein-A at 11 - 13 weeks' gestation[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2020, 56(4): 541-548.

[17] KARATOPRAK E, TOSUN O. Effects of valproic acid

and levetiracetam monotherapy on carotid intima-media and epicardial adipose tissue thickness in non-obese children with epilepsy[J]. Brain Develop, 2020, 42(2): 165-170.

[18] LU W H, ZHANG W Q, SUN F et al. Correlation between occupational stress and coronary heart disease in northwestern China: a case study of Xinjiang[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 8127873.

(收稿日期: 2022-05-10 修回日期: 2022-09-15)