

· 论 著 ·

老年冠心病患者血清 NOX2、NOX4 mRNA 水平变化及其与预后的关系*

郝春霞, 张晓光, 徐锦华, 贾明轩, 励 国
北京市丰台中西医结合医院急诊科, 北京 100072

摘 要:目的 探究还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)2、NOX4 mRNA 在老年冠心病(CHD)患者血清中的水平变化及其与预后的关系。方法 选取该院收治的老年 CHD 患者 146 例为 CHD 组,另选取体检健康老年人 146 例为对照组。采用实时荧光定量 PCR 检测血清 NOX2、NOX4 mRNA 水平。比较 CHD 组与对照组、不同预后老年 CHD 患者的血清 NOX2、NOX4 mRNA 及丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)水平;分析老年 CHD 患者血清 NOX2、NOX4 mRNA 水平与 MDA、SOD 水平的相关性;分析老年 CHD 患者预后的影响因素;分析血清 NOX2、NOX4 mRNA 水平对老年 CHD 患者预后的预测价值。结果 CHD 组血清 NOX2、NOX4 mRNA 及 MDA 水平均明显高于对照组($P<0.05$),血清 SOD 水平明显低于对照组($P<0.05$)。预后不良患者血清 NOX2、NOX4 mRNA 及 MDA 水平均明显高于预后良好患者($P<0.05$),血清 SOD 水平明显低于预后良好患者($P<0.05$)。老年 CHD 患者血清 NOX2、NOX4 mRNA 水平与 MDA 水平呈正相关($P<0.05$),与 SOD 水平呈负相关($P<0.05$)。血清 NOX2、NOX4 mRNA 及 MDA 水平升高为老年 CHD 患者预后的独立危险因素($P<0.05$),血清 SOD 水平升高为老年 CHD 患者预后的独立保护因素($P<0.05$)。血清 NOX2、NOX4 mRNA 联合预测老年 CHD 患者不良预后的曲线下面积为 0.943。结论 老年 CHD 患者血清 NOX2、NOX4 mRNA 均呈高表达,NOX2、NOX4 mRNA 水平升高为老年 CHD 患者预后的影响因素,且有望成为评估老年 CHD 患者预后的预测指标。

关键词:冠心病; 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2; 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.12.006

中图法分类号:R541.4

文章编号:1673-4130(2021)12-1431-05

文献标志码:A

Changes of serum NOX2 and NOX4 mRNA levels in elderly patients with coronary heart disease and their relationship with prognosis*

HAO Chunxia, ZHANG Xiaoguang, XU Jinhua, JIA Mingxuan, LI Guo
Department of Emergency, Fengtai Integrated Chinese and Western Medicine
Hospital of Beijing City, Beijing 100072, China

Abstract: **Objective** To explore the changes in serum levels of reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX) 2 and NOX4 mRNA in elderly patients with coronary heart disease (CHD) and their relationship with prognosis. **Methods** A total of 146 elderly CHD patients admitted to the hospital were selected as the CHD group, and 146 healthy elderly patients were selected as the control group. Real-time fluorescent quantitative PCR was used to detect serum NOX2 and NOX4 mRNA levels. Compared the serum levels of NOX2 mRNA, NOX4 mRNA, malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) between CHD group and control group, elderly CHD patients with different prognosis. Analyzed the correlation between serum NOX2, NOX4 mRNA levels and MDA, SOD levels in elderly CHD patients. Analyzed the factors affecting the prognosis of elderly CHD patients. Analyzed the predictive value of serum NOX2 and NOX4 mRNA levels on the prognosis of elderly CHD patients. **Results** The levels of serum NOX2, NOX4 mRNA and MDA in the CHD group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), and the serum SOD level was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). The levels of serum NOX2,

* 基金项目:北京市科学技术委员会科研计划项目(D181100003227016)。

作者简介:郝春霞,女,副主任医师,主要从事冠心病临床诊治研究。

本文引用格式:郝春霞,张晓光,徐锦华,等.老年冠心病患者血清 NOX2、NOX4 mRNA 水平变化及其与预后的关系[J].国际检验医学杂志,2021,42(12):1431-1435.

NOX4 mRNA and MDA in patients with poor prognosis were significantly higher than those in patients with good prognosis ($P < 0.05$), and serum SOD level was significantly lower than that in patients with good prognosis ($P < 0.05$). The serum levels of NOX2 and NOX4 mRNA in elderly CHD patients were positively correlated with MDA level ($P < 0.05$), and negatively correlated with SOD level ($P < 0.05$). The increase of serum NOX2, NOX4 mRNA and MDA levels were independent risk factors for prognosis of elderly CHD patients ($P < 0.05$), and the increase of serum SOD level was the independent protective factor for prognosis of elderly CHD patients ($P < 0.05$). The area under the curve for the combined prediction of serum NOX2 and NOX4 mRNA for the poor prognosis of elderly CHD patients was 0.943. **Conclusion** The serum levels of NOX2 and NOX4 mRNA in elderly CHD patients are highly expressed. The levels of NOX2 and NOX4 mRNA may be influencing factors for the prognosis of elderly CHD patients, and they are expected to become prediction indicators for evaluating the prognosis of elderly CHD patients.

Key words: coronary heart disease; reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2; reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 4; prognosis

冠心病(CHD)是临床常见的由冠状动脉粥样硬化造成血管腔狭窄、堵塞,进而引发心肌缺血、缺氧的心血管疾病,多发于老年人群,具有病死率高,预后差的特点,严重威胁患者的生命安全^[1]。除了高血压、高血糖、高血脂等易引发冠状动脉粥样硬化的传统危险因素外,还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(NOX)产生过量活性氧(ROS)引起的氧化应激也与冠状动脉粥样硬化的发生、发展有关^[2]。NOX2是NOX的一种亚型,在心力衰竭患者中表达异常,NOX2表达水平降低时可使ROS生成减少,从而改善心力衰竭患者的心功能^[3]。NOX4在心力衰竭患者中的表达上调与氧化应激反应水平升高有关,NOX4可能通过影响心肌纤维化和氧化应激程度来影响心力衰竭的发生、发展^[4]。目前,NOX2、NOX4在老年CHD患者血清中的水平及与预后的关系报道较少。基于此,本研究通过检测NOX2、NOX4 mRNA在老年CHD患者血清中的水平,并分析其与患者预后的相关性,以期临床及时诊断、有效评估患者预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年3月至2020年1月本院收治的老年CHD患者146例为CHD组,其中男91例,女55例;年龄61~79岁,平均(68.48±6.37)岁。并选取同期体检健康老年人146例为对照组,其中男87例,女59例;年龄60~78岁,平均(68.16±6.25)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有受试者均自愿参与本研究并签署知情同意书。纳入标准:(1)符合CHD相关诊断标准^[5],且经冠状动脉造影检查确诊者;(2)年龄≥60岁;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并急、慢性感染或免疫系统疾病;(2)近期发生过脑血管意外、外伤,近期有手术史;(3)合并严重肝肾功能不全、结缔组织病或

恶性肿瘤;(4)合并先天性心脏病、肺源性心脏病等;(5)合并脂肪肝、中毒性肝炎等肝脏疾病;(6)合并胆石症、胆囊炎。

1.2 仪器与试剂 Trizol 试剂(批号:CD-102523GM)购自武汉纯度生物科技有限公司;QuantiTect Reverse Transcription 试剂盒(批号:205314)购自上海浩洋生物科技有限公司;Perfectstart Taqman qPCR master mix 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)试剂盒(批号:TQ2301-01)购自北京智杰方远科技有限公司;人丙二醛(MDA)酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(批号:FK-R0433)购自上海樊克生物科技有限公司;人超氧化物歧化酶(SOD)ELISA 试剂盒(批号:QN-PS0387)购自上海乔羽生物科技有限公司。Implen 超微量紫外分光光度计(型号:NP-80)购自苏州贝锐仪器科技有限公司;RT-qPCR 仪(型号:ABI StepOnePlus)购自上海凌仪生物科技有限公司;多功能酶标仪(型号:SpectraMax i3x)购自美谷分子仪器(上海)有限公司。NOX2、NOX4 mRNA 引物由宝生物工程(大连)有限公司合成。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及预处理 采集CHD患者入院第2天及体检者体检当天空腹静脉血约6 mL,静置40 min,3 250 r/min离心8 min,分离上层血清,分装,密封保存于-20℃冰箱,用于NOX2、NOX4 mRNA及MDA、SOD水平检测。

1.3.2 RT-qPCR 检测血清 NOX2、NOX4 mRNA 水平 取出冻存的分装血清标本,无菌环境中解冻,添加适量 Trizol 试剂,提取总 RNA,具体操作步骤参考 Trizol 试剂说明书。使用紫外分光光度计检测 RNA 的完整性、浓度及纯度。依照 QuantiTect Reverse Transcription 试剂盒说明书反转录得到 cDNA,扩增 cDNA,并进行 RT-qPCR 检测。NOX2、NOX4 mRNA 均以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)作为内参,

引物序列见表 1。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 NOX2、NOX4 mRNA 相对表达水平。

表 1 NOX2、NOX4、GAPDH 的引物序列

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
NOX2	CTGGACAGGAATCTCACCTTTCAT	AATTTATCTACACGTTACCACACTTAG
NOX4	GCCAACGAAGGGGTAAACA	CGGGAACCAATATGTTTCGTTCTTC
GAPDH	GTGGGGCGCCCCAGGCACCA	CTCCTTAATGTCACGCACGATTTC

1.3.3 ELISA 检测血清 MDA、SOD 水平 检测所有研究对象血清 MDA、SOD 水平,检测步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 随访 以入院时间为起点,采用电话或门诊复查的方式进行为期 6 个月的随访,以患者出现顽固性心绞痛、心源性猝死、心肌梗死、心力衰竭等不良心血管事件为预后不良。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关进行相关性分析;采用多因素 Logistic 回归进行危险因素分析;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断效能评价。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 NOX2、NOX4 mRNA 及 MDA、SOD 水平比较 与对照组相比,CHD 组血清 NOX2、NOX4 mRNA 及 MDA 水平均明显升高($P<0.05$),血清 SOD 水平明显降低($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清 NOX2、NOX4 mRNA 及 MDA、SOD 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NOX2 mRNA	NOX4 mRNA	MDA (mmol/L)	SOD (U/mL)
对照组	146	1.07±0.31	1.02±0.30	4.36±1.32	984.72±78.58
CHD 组	146	1.56±0.46	1.39±0.36	8.77±2.26	699.24±71.86
<i>t</i>		10.674	9.540	20.360	32.394
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同预后老年 CHD 患者血清 NOX2、NOX4 mRNA 及 MDA、SOD 水平比较 经过 6 个月的随访,预后良好患者 87 例,预后不良患者 59 例。与预

后良好患者相比,预后不良患者血清 NOX2、NOX4 mRNA 及 MDA 水平明显升高($P<0.05$),血清 SOD 水平明显降低($P<0.05$)。见表 3。

2.3 老年 CHD 患者血清 NOX2、NOX4 mRNA 水平与 MDA、SOD 水平的相关性 Pearson 相关性分析结果显示,老年 CHD 患者血清 NOX2、NOX4 mRNA 水平与 MDA 水平呈正相关($P<0.05$),与 SOD 水平呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

表 3 不同预后老年 CHD 患者血清 NOX2、NOX4 mRNA 及 MDA、SOD 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	NOX2 mRNA	NOX4 mRNA	MDA (mmol/L)	SOD (U/mL)
预后良好	87	1.34±0.33	1.20±0.32	7.05±2.02	738.48±72.39
预后不良	59	1.89±0.52	1.63±0.44	11.26±2.98	641.24±70.97
<i>t</i>		7.819	6.835	10.179	8.028
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 老年 CHD 患者血清 NOX2、NOX4 mRNA 水平与 MDA、SOD 水平的相关性

指标	MDA		SOD	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
NOX2 mRNA	0.526	<0.001	-0.402	<0.001
NOX4 mRNA	0.314	0.006	-0.386	<0.001

2.4 老年 CHD 患者预后的影响因素分析 以老年 CHD 患者的预后为因变量,以血清 NOX2、NOX4 mRNA 及 MDA、SOD 水平为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 NOX2、NOX4 mRNA 及 MDA 水平升高为老年 CHD 患者预后的独立危险因素($P<0.05$),血清 SOD 水平升高为老年 CHD 患者预后的独立保护因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 多因素 Logistic 回归分析结果

指标	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
NOX2 mRNA	0.443	0.211	4.408	0.002	1.558	1.228~1.976
NOX4 mRNA	0.555	0.235	5.578	<0.001	1.742	1.565~1.938
MDA	0.603	0.227	7.056	<0.001	1.828	1.446~2.312
SOD	-0.484	0.128	14.298	<0.001	0.616	0.426~0.892

2.5 血清 NOX2、NOX4 mRNA 水平对老年 CHD 患者不良预后的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 NOX2 mRNA 预测老年 CHD 患者不良预后的曲线下面积(AUC)为 0.822(95%CI:0.745~0.900),截断值为 1.68,灵敏度、特异度分别为 72.9%、86.2%。血清 NOX4 mRNA 水平预测老年 CHD 患者不良预后的 AUC 为 0.830(95%CI:0.760~0.902),截断值为 1.35,灵敏度、特异度分别为 79.9%、74.7%。血清 NOX2、NOX4 mRNA 联合预测老年 CHD 患者不良预后的 AUC 为 0.943(95%CI:0.901~0.984),灵敏度、特异度分别为 85.2%、91.8%。见图 1。

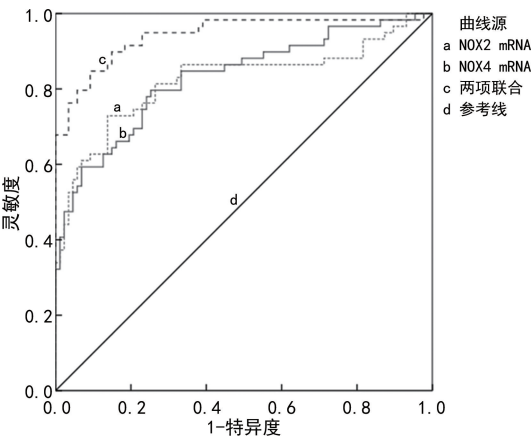


图 1 血清 NOX2、NOX4 mRNA 预测老年 CHD 患者不良预后的 ROC 曲线

3 讨 论

CHD 是以动脉粥样硬化为病理基础的一种疾病,可导致患者死亡,对人类健康构成极大威胁^[6-8]。因此,寻找有效预测老年 CHD 患者预后的指标,评估患者病情,对改善 CHD 患者预后具有重要的临床意义。

NOX 是一类具有生成 ROS 功能的蛋白质,分布于细胞膜上,其产生的 ROS 在自噬、细胞增殖、凋亡、衰老、抗炎、抗菌及氧化还原信号转导等生物学过程中均起重要作用,已成为抗纤维化、炎症、氧化应激的靶标^[9-10]。NOX 主要功能是产生过量 ROS,而过量的 ROS 可引起心力衰竭、心律失常、心肌梗死等心血管疾病^[11]。有研究发现,NOX2 在 CHD 患者中表达上调,经血府逐瘀汤治疗后,NOX2 和 ROS 表达下调,提示 NOX2 表达异常可通过影响氧化应激,进而影响 CHD 的发展过程^[12]。还有研究发现,NOX2 在高血压患者中呈高表达,α-硫辛酸可降低 NOX2 的表达水平,抑制氧化应激反应,抑制高血压的发生、发展进程^[13]。此外,NOX2 在心力衰竭患者中表达异常,经丹参酮 II A 治疗后,NOX2 表达下调,心肌纤维化进程延缓,提示 NOX2 在心力衰竭患者的心肌纤维化发展过程中发挥重要作用^[14]。以上研究均表明,NOX2 表达失调与氧化应激参与的心血管疾病密切

相关。本研究中 CHD 组血清 NOX2 mRNA 水平明显高于对照组,提示 NOX2 可能在老年 CHD 的发病过程中发挥一定作用。有研究发现,NOX4 在心肌缺血-再灌注时表达上调,经右美托咪定作用后,其表达下调,提示 NOX4 可能参与并影响心肌缺血-再灌注的发生、发展过程^[15]。NOX4 在 CHD 患者外周血中呈高表达,经有氧运动配合放松训练后患者 NOX4 表达下调,且氧化应激损伤程度有所减轻,NOX4 可能在 CHD 患者发病过程中通过影响氧化应激反应而发挥作用^[16]。以上研究表明,NOX4 异常表达与 CHD 发生、发展有关。本研究中 CHD 组血清 NOX4 mRNA 水平明显高于对照组,提示 NOX4 可能参与了 CHD 的发生。

机体产生过多 ROS 或清除 ROS 的能力降低是导致氧化应激反应的主要原因,ROS 可引发 MDA 蓄积,可作为动脉粥样硬化及 CHD 的标志物^[17-18]。MDA 在 CHD 患者血清中水平较高,可能影响 CHD 的发生、发展过程^[19]。SOD 可清除体内的 ROS,在氧化应激反应中发挥重要作用,且其在 CHD 患者中水平下降,与 CHD 发生、发展关系密切^[20]。本研究中,CHD 组血清 MDA 水平明显高于对照组,血清 SOD 水平明显低于对照组,提示 MDA、SOD 可能参与并影响 CHD 的发病过程。

本研究发现,预后不良的老年 CHD 患者血清 NOX2、NOX4 mRNA 及 MDA 水平均明显高于预后良好患者,血清 SOD 水平明显低于预后良好患者,进一步提示 CHD 的发生、发展与氧化应激反应有关,及时监控血清 NOX2、NOX4 mRNA 及 MDA、SOD 水平,对评估老年 CHD 患者的预后有一定的临床参考价值。本研究中,老年 CHD 患者血清 NOX2、NOX4 mRNA 水平与 MDA 水平呈正相关,与 SOD 水平呈负相关,考虑其具体机制如下: NOX2、NOX4 生成 ROS,引起氧化应激反应,并与 MDA、SOD 相互作用,从而共同影响 CHD 的发生、发展。进一步研究显示,NOX2、NOX4 mRNA 及 MDA 水平升高为老年 CHD 患者预后的独立危险因素, SOD 水平升高为老年 CHD 患者预后的独立保护因素,提示对 NOX2、NOX4 mRNA 及 MDA、SOD 水平进行及时监控,将有助于早期评估老年 CHD 患者的病情发展情况。血清 NOX2、NOX4 mRNA 预测老年 CHD 患者不良预后的 AUC 分别为 0.822、0.830,提示血清 NOX2、NOX4 mRNA 对老年 CHD 患者的预后均有一定的预测价值;血清 NOX2、NOX4 mRNA 联合预测老年 CHD 患者预后的 AUC 为 0.943,灵敏度为 85.2%,特异度为 91.8%,提示 NOX2、NOX4 mRNA 联合预测老年 CHD 患者预后的价值高于两项单独预测。

综上所述,老年 CHD 患者血清 NOX2、NOX4 mRNA 表达上调,二者均可能参与并影响 CHD 的发

生、发展,二者联合检测对老年 CHD 患者的预后具有较高的预测价值。

参考文献

- [1] CHIARANDA G, MYERS J, ARENA R, et al. Improved percent-predicted peak VO₂ is associated with lower risk of hospitalization in patients with coronary heart disease. Analysis from the FRIEND registry[J]. Int J Cardiol, 2020, 310(1):138-144.
- [2] YANG B, XU B, ZHAO H, et al. Dioscin protects against coronary heart disease by reducing oxidative stress and inflammation via Sirt1/Nrf2 and p38 MAPK pathways[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(1):973-980.
- [3] ODA S, NUMAGA-TOMITA T, KITAJIMA N, et al. TRPC6 counteracts TRPC3-Nox2 protein complex leading to attenuation of hyperglycemia-induced heart failure in mice[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):7511.
- [4] 梁雨亭, 刘文秀, 塔娜, 等. NOX4 在心血管疾病中的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2019, 40(2):212-215.
- [5] 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: 中国标准出版社, 2010.
- [6] QIN C, ZHANG L, WANG X, et al. Evaluation of carotid plaque neovascularization in patients with coronary heart disease on contrast-enhanced ultrasonography[J]. J Ultrasound Med, 2018, 37(4):823-831.
- [7] VALLÉE A, CINAUD A, BLACHIER V, et al. Coronary heart disease diagnosis by artificial neural networks including aortic pulse wave velocity index and clinical parameters[J]. J Hypertens, 2019, 37(8):1682-1688.
- [8] 徐玲, 尹婷婷. 冠心病冠状动脉粥样硬化发生的危险因素多因素 Logistic 分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(6):626-629.
- [9] WIECZFINSKA J, SITAREK P, SKALA E, et al. Inhibition of NADPH oxidase-derived reactive oxygen species decreases expression of inflammatory cytokines in a549 cells[J]. Inflammation, 2019, 42(6):2205-2214.
- [10] SVEGLIATI S, SPADONI T, MORONCINI G, et al. NADPH oxidase, oxidative stress and fibrosis in systemic sclerosis [J]. Free Radic Biol Med, 2018, 125:90-97.

- [11] FEDUSKA J M, TSE H M. The proinflammatory effects of macrophage-derived NADPH oxidase function in autoimmune diabetes[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 125:81-89.
- [12] 窦锡彬, 唐汉庆, 赵玉峰, 等. 血府逐瘀汤对冠心病动物模型血脂和心肌酶学的影响[J]. 广东医学, 2019, 40(6):767-771.
- [13] 胥艳, 袁丹, 刘东亮, 等. α -硫辛酸对高盐诱导的大鼠高血压反应过程的抑制作用[J]. 重庆医学, 2018, 47(13):1716-1719.
- [14] HUANG L, ZHU J, ZHENG M, et al. Tanshinone II A protects against subclinical lipopolysaccharide induced cardiac fibrosis in mice through inhibition of NADPH oxidase[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 60:59-63.
- [15] 蒋明琨, 熊丽. 右美托咪定对心肌缺血-再灌注过程中单相动作电位振幅的影响及其与心肌损伤的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(12):1139-1142.
- [16] 马宋红, 徐原宁. 有氧运动配合放松训练对冠心病患者细胞因子分泌、内皮损伤程度的影响[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(12):1143-1146.
- [17] WU P, CHEN J N, CHEN J J, et al. Trimethylamine N-oxide promotes apoE(-/-) mice atherosclerosis by inducing vascular endothelial cell pyroptosis via the SDHB/ROS pathway[J]. J Cell Physiol, 2020, 235(10):6582-6591.
- [18] ZHANG H L, JIA K Y, SUN D, et al. Protective effect of HSP27 in atherosclerosis and coronary heart disease by inhibiting reactive oxygen species [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3):2859-2868.
- [19] 钟素, 余研, 苏晓娟, 等. 冠心病患者血清 visfatin 水平与氧化应激及颈动脉粥样硬化的关系[J]. 中国医药导报, 2019, 16(29):68-71.
- [20] CHEN D, LIANG M H, JIN C, et al. Expression of inflammatory factors and oxidative stress markers in serum of patients with coronary heart disease and correlation with coronary artery Calcium score[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(3):2127-2133.

(收稿日期:2020-10-08 修回日期:2021-02-05)

(上接第 1430 页)

- [15] KONG F, SUN T, KONG X, et al. Krüppel-like factor 4 suppresses serine/threonine kinase 33 activation and metastasis of gastric cancer through reversing epithelial-mesenchymal transition[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(10):2440-2451.
- [16] BRABLETZ T, KALLURI R, NIETO M A, et al. EMT in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(2):128-132.
- [17] SUN C, TAO Y, GAO Y, et al. F-box protein 11 promotes the growth and metastasis of gastric cancer via PI3K/AKT pathway-mediated EMT[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 98:416-423.

- [18] MAYER I A, ARTEAGA C L. The PI3K/AKT pathway as a target for cancer treatment[J]. Annu Rev Med, 2016, 67:11-28.
- [19] LORUSSO P M. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway in solid tumors[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(31):3803-3815.
- [20] SUN Y, XU Y, XU J, et al. Role of TM4SF1 in regulating breast cancer cell migration and apoptosis through PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8):9081-9088.

(收稿日期:2020-11-22 修回日期:2021-03-02)