

• 论 著 •

血清 MDA-LDL、ALP 与急性冠脉综合征患者 PCI 术后不良心血管事件的关系*

谢志江, 李 敏, 程瑞丽, 齐 杰

河北省邯郸市第一医院心内一科, 河北邯郸 056000

摘要:目的 探讨血清丙二醛修饰的低密度脂蛋白(MDA-LDL)和碱性磷酸酶(ALP)与急性冠状动脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后不良心血管事件(MACEs)的关系。方法 选取 2017 年 5 月至 2018 年 10 月该院收治的 ACS 患者共 266 例,入院次日检测血清 MDA-LDL、ALP 水平,随访 1 年,统计失访人数(4 例)及 MACEs 情况,按照是否发生 MACEs 将患者分为发生 MACEs 组(60 例)和未发生 MACEs 组(202 例),比较两组临床资料;采用多因素 Logistic 回归分析 MACEs 发生的危险因素;采用受试者工作特征曲线分析 MDA-LDL、ALP 和 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)预测 MACEs 的价值。结果 262 例 ACS 患者中 MACEs 发生率为 22.90%(60/262);发生 MACEs 组患者的年龄、有高脂血症史和慢性阻塞性肺疾病史患者所占比例、C 反应蛋白、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、NT-proBNP、MDA-LDL 和 ALP 水平与未发生 MACEs 组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归分析显示,高脂血症史、慢性阻塞性肺疾病史、NT-proBNP、MDA-LDL 和 ALP 水平升高是 ACS 患者 PCI 术后发生 MACEs 的危险因素。血清 MDA-LDL、ALP 和 NT-proBNP 单独及联合检测预测 MACEs 发生的曲线下面积分别为 0.770、0.730、0.724 和 0.852。结论 血清高水平 MDA-LDL、ALP 的 ACS 患者 PCI 术后更易发生 MACEs,血清 MDA-LDL、ALP 和 NT-proBNP 联合检测或可作为临床预测 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 发生风险的辅助手段。

关键词:急性冠状动脉综合征; 丙二醛修饰的低密度脂蛋白; 碱性磷酸酶; 经皮冠状动脉介入治疗; 不良心血管事件

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.22.009

中图法分类号:R541.4

文章编号:1673-4130(2021)22-2729-06

文献标志码:A

Analysis of the relationship between serum MDA-LDL, ALP and major adverse cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome after PCI*

XIE Zhijiang, LI Min, CHENG Ruili, QI Jie

First Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Handan First Hospital of
Hebei Province, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum malondialdehyde-modified low-density lipoprotein (MDA-LDL) and alkaline phosphatase (ALP) levels and major adverse cardiovascular events (MACEs) in patients with acute coronary syndrome (ACS) after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods** A total of 266 ACS patients admitted to the hospital from May 2017 to October 2018 were selected. The serum MDA-LDL and ALP levels were measured on the second day of admission. The follow-up was 1 year, 4 patients were lost to follow-up and MACEs were counted according to whether MACEs occurred, and then 60 patients were divided into MACEs group and 202 patients were divided into non-MACEs group, multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of MACEs; receiver operating characteristic curve was used to determine the effect of MDA-LDL, ALP and NT-proBNP in predicting MACEs. **Results** The incidence of MACEs in the 262 ACS patients was 22.90% (60/262); the age of the MACEs group, the proportion of patients with hyperlipidemia and chronic obstructive pulmonary disease, C-reactive protein, creatine kinase, CK-MB, NT-proBNP, MDA-LDL and ALP levels were different from those in

* 基金项目:河北省邯郸市科学技术研究与发展计划(1723208066)。

作者简介:谢志江,男,主治医师,主要从事冠心病的相关研究。

本文引用格式:谢志江,李敏,程瑞丽,等.血清 MDA-LDL、ALP 与急性冠脉综合征患者 PCI 术后不良心血管事件的关系[J].国际检验医学杂志,2021,42(22):2729-2734.

the non-MACEs group ($P < 0.05$); multivariate Logistic regression analysis shows that hyperlipidemia, chronic obstructive pulmonary disease, elevated levels of NT-proBNP, MDA-LDL and ALP were the independent risk factors for MACEs. The area under the curve of serum MDA-LDL, ALP and NT-proBNP and the combined detection of the three indicators to predict the occurrence of MACEs were 0.770, 0.730, 0.724 and 0.852 respectively. **Conclusion** ACS patients with high serum levels of MDA-LDL and ALP are more likely to develop MACEs after PCI, and the combined detection of serum MDA-LDL, ALP and NT-proBNP might be used as an auxiliary means to clinically predict the risk of MACEs in ACS patients after PCI.

Key words: acute coronary syndrome; malondialdehyde-modified low-density lipoprotein; alkaline phosphatase; percutaneous coronary intervention; major adverse cardiovascular events

随着生活水平的提高,人口老龄化加剧,心血管疾病的发病率及病死率逐年上升,不仅危害人们的身心健康,也给社会带来了严重的经济负担^[1]。急性冠脉综合征(ACS)是一种严重的心血管疾病,是基于冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭,继发完全或不完全闭塞性血栓为病理基础的一组临床综合征,常见的临床表现为发作性胸闷、胸痛等,可导致心力衰竭、心律失常,甚至猝死,严重危害 ACS 患者的生命安全^[2-3]。经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是 ACS 患者常用的一种治疗手段,PCI 可以迅速疏通冠状动脉内的闭塞性血栓,改善心肌灌注和供氧情况,显著降低 ACS 患者的病死率^[4-5]。但有研究发现,ACS 患者 PCI 术后 2 年随访期内,累计病死率持续上升,总病死率达 4.6%^[6]。因此,寻找预测 ACS 患者预后的生物标志物有助于对不同预后的 ACS 患者进行个性化治疗,降低心血管不良事件(MACEs)的发生率,从而降低病死率。动脉粥样硬化是一种脂质代谢障碍的免疫炎症反应疾病,丙二醛修饰的低密度脂蛋白(MDA-LDL)和碱性磷酸酶(ALP)分别介导了脂质过氧化反应和血管钙化,进而增加了 ACS 的发病率^[7-8]。研究显示 MDA-LDL 和 ALP 与心血管疾病的严重程度和病死率有关^[7-9],但关于 MDA-LDL 和 ALP 对 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 的影响研究较少。本研究探讨了 ACS 患者血清 MDA-LDL 和 ALP 水平与 PCI 术后 MACEs 的关系,旨在寻找能有效预测 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 的临床生物标志物,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 5 月至 2018 年 10 月于本院住院治疗的 ACS 患者 266 例,行 PCI 术后随访 1 年,随访期间失访 4 例,成功收集 262 例患者资料,其中男 177 例,女 85 例;年龄 61~84 岁,平均(69.80±8.12)岁;体质指数(BMI)19~28 kg/m²,平均(23.00±3.19) kg/m²;心率 63~88 次/分,平均(76.89±10.71)次/分;其中 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)186 例、非 ST 段抬高型急性冠脉综合征(NSTE-ACS)76 例;冠状动脉钙化分级:轻度钙化 162 例,中重度钙化 100 例;病变支数:单支 174 例,多

支 88 例;既往病史:高血压史 153 例,糖尿病史 55 例,高脂血症史 111 例,慢性阻塞性肺疾病史 65 例。根据是否发生 MACEs 将 262 例患者分成发生 MACEs 组(60 例)和未发生 MACEs 组(202 例)。纳入标准:(1)ACS 患者诊断依据符合中国《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》^[10];(2)符合 PCI 治疗指征并接受 PCI 治疗^[11]。排除标准:(1)实验室检查和临床资料不全者;(2)合并有肝脏疾病者,如肝炎、酒精性肝病、肝硬化等;(3)合并有胆囊疾病者,如胆道梗阻;(4)合并有血液系统疾病者;(5)合并有感染性疾病、严重肾脏疾病、恶性肿瘤、心脏瓣膜病、先天性心脏病者;(6)不接受随访的患者。本研究通过医院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 所有患者入院时详细记录其临床资料,包括年龄、性别、BMI、心率、吸烟史、ACS 家族史、既往病史(如糖尿病、高血压、高脂血症、慢性阻塞性肺疾病等)等。

1.2.2 实验室指标检测 所有 ACS 患者于入院次日早晨空腹采集静脉血 6 mL,3 000 r/min,4 ℃ 的条件下离心 10 min,分离血清,血清分装 A、B、C 3 管,A 管使用 Ci16200 全自动生化分析仪(美国 Abbott 公司)检测血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]和 C 反应蛋白(CRP);B 管使用免疫定量分析仪(美国 COULTER 公司)检测血清肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)和 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平;C 管使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 MDA-LDL(美国 Thermo 公司)及糖化血红蛋白(HbA1c)水平(武汉菲恩生物科技有限公司),ALP 测定试剂盒检测血清 ALP 水平(碧云天生物技术有限公司)。另采集 6 mL 静脉血于抗凝采血管中,使用 Vi-CELL XR 全自动细胞计数系统(美国 BECKMAN 公司)检测白细胞计数(WBC)。

1.3 随访 ACS 患者出院后,使用电话随访和查阅再入院记录的方式每 1 个月进行 1 次随访,随访时间为 1 年,随访截止日期为 2019 年 11 月 1 日,记录患者

MACEs 发生情况,主要包括因心绞痛或心衰再入院、靶血管再次血运重建、非致命性心肌梗死和心源性死亡。

1.4 统计学处理 使用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;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(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 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 发生情况 262 例 ACS 患者中有 60 例(22.90%)发生 MACEs,其中因

心绞痛或心衰再入院患者 41 例(68.33%),靶血管再次血运重建患者 9 例(15.00%),非致命性心肌梗死患者 6 例(10.00%),心源性死亡患者 4 例(6.67%)。

2.2 临床资料在两组患者间的比较 发生 MACEs 组和未发生 MACEs 组患者性别、BMI、心率、吸烟史、ACS 家族史、高血压史、糖尿病史、ACS 类型、HbA1c、TC、TG、HDL-C、LDL-C、WBC、冠状动脉钙化分级和病变支数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。而发生 MACEs 组患者的年龄、有高脂血症史和慢性阻塞性肺疾病史患者所占比例、CRP、CK、CK-MB、NT-proBNP、MDA-LDL 和 ALP 水平均高于未发生 MACEs 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 临床资料在两组患者间的比较

临床资料	发生 MACEs 组($n=60$)	未发生 MACEs 组($n=202$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	74.72 $\pm$ 10.48	68.34 $\pm$ 11.23	3.922	<0.001
男性[$n(\%)$]	43(71.67)	134(66.34)	0.600	0.439
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.31 $\pm$ 3.34	22.91 $\pm$ 3.61	0.766	0.444
心率($\bar{x} \pm s$, 次/分)	78.46 $\pm$ 9.27	76.42 $\pm$ 10.85	1.320	0.188
吸烟史[$n(\%)$]	28(46.67)	116(57.43)	2.163	0.141
ACS 家族史[$n(\%)$]	16(26.67)	47(23.27)	0.293	0.588
高血压史[$n(\%)$]	40(66.67)	113(55.94)	2.191	0.139
糖尿病史[$n(\%)$]	14(23.33)	41(20.30)	0.257	0.612
高脂血症史[$n(\%)$]	35(58.33)	76(37.62)	4.069	0.043
慢性阻塞性肺疾病史[$n(\%)$]	29(48.33)	36(17.82)	23.086	<0.001
ACS 类型[$n(\%)$]			0.207	0.649
STRMI	44(73.33)	142(70.30)		
NSTE-ACS	16(26.67)	60(29.70)		
HbA1c($\bar{x} \pm s$, %)	6.81 $\pm$ 1.29	6.70 $\pm$ 1.38	0.550	0.583
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.87 $\pm$ 0.94	4.67 $\pm$ 0.89	1.509	0.133
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.57 $\pm$ 0.93	1.55 $\pm$ 0.97	0.199	0.843
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.15 $\pm$ 0.56	1.18 $\pm$ 0.64	0.459	0.647
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.81 $\pm$ 0.85	2.76 $\pm$ 0.79	0.423	0.673
CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	4.33 $\pm$ 0.46	4.20 $\pm$ 0.37	2.005	0.048
WBC($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)	8.63 $\pm$ 3.85	8.52 $\pm$ 3.27	0.219	0.827
CK($\bar{x} \pm s$, U/L)	871.73 $\pm$ 31.46	773.58 $\pm$ 29.63	22.210	<0.001
CK-MB($\bar{x} \pm s$, U/L)	103.61 $\pm$ 15.36	74.09 $\pm$ 11.29	16.286	<0.001
NT-proBNP($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	930.84 $\pm$ 62.46	730.88 $\pm$ 49.09	25.941	<0.001
MDA-LDL($\bar{x} \pm s$, U/L)	148.64 $\pm$ 12.74	131.37 $\pm$ 10.62	10.547	<0.001
ALP($\bar{x} \pm s$, U/L)	98.73 $\pm$ 15.83	86.19 $\pm$ 13.26	6.143	<0.001
冠状动脉钙化分级[$n(\%)$]			0.331	0.565
轻度钙化	39(65.00)	123(60.89)		
中重度钙化	21(35.00)	79(39.11)		
病变支数[$n(\%)$]			0.129	0.719
单支	41(68.33)	133(65.84)		
多支	19(31.67)	69(34.16)		

2.3 影响 MACEs 发生的多因素 Logistic 回归分析 建立非条件多因素 Logistic 回归模型,以 MACEs 发生状况为因变量,赋值 1=发生,0=未发生。以表 1 中 $P<0.05$ 的指标/因素为自变量。为提高统计效率并使回归结果清晰,连续数值指标参考两组总均值及中值进行分段(分层)。各变量赋值见表

表 2 影响 MACEs 发生的多因素 Logistic 回归分析

变量	赋值	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
高脂血症史	1=有,0=无	0.393	0.177	4.955	0.026	1.482	1.048~2.095
慢性阻塞性肺疾病史	1=有,0=无	0.524	0.211	6.157	0.013	1.688	1.116~2.553
NT-proBNP	1= ≥ 800 ng/mL,0= <800 ng/mL	0.872	0.343	6.452	0.011	2.392	1.220~4.688
MDA-LDL	1= ≥ 140 U/L,0= <140 U/L	1.189	0.271	19.287	<0.001	3.285	1.932~5.586
ALP	1= ≥ 90 U/L,0= <90 U/L	0.721	0.258	7.836	0.005	2.057	1.241~3.408

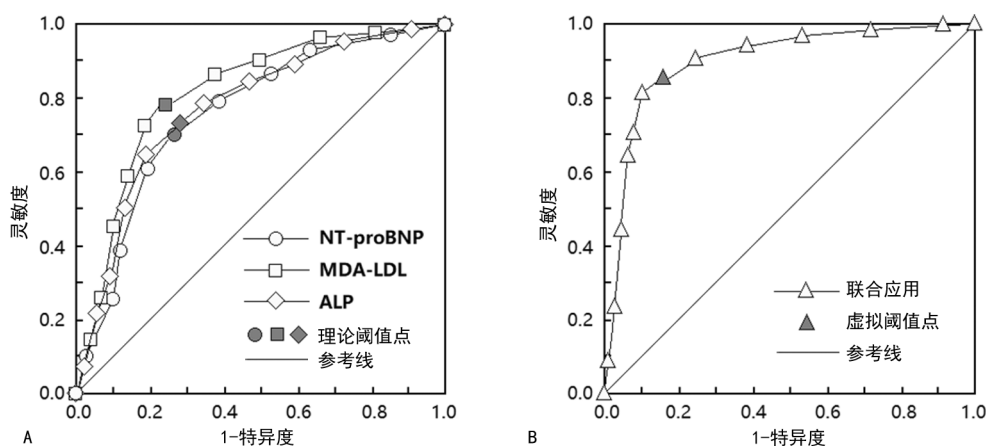
2.4 MDA-LDL、ALP、NT-proBNP 预测 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 的价值 由上述多因素 Logistic 回归分析可知,MDA-LDL、ALP、NT-proBNP 均对 ACS 患者 PCI 术后发生 MACEs 有显著的影响作用,故进一步探讨其预测价值。MDA-LDL、ALP、NT-proBNP 预测 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 的曲线下

2. 回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{\text{剔除}}=0.10$, $\alpha_{\text{入选}}=0.05$ 。回归结果显示,高脂血症史、慢性阻塞性肺疾病史、NT-proBNP、MDA-LDL 和 ALP 水平升高是 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 发生的危险因素。见表 2。

面积(AUC)分别为 0.770(95%CI:0.580~0.961)、0.730(95%CI:0.540~0.911)、0.724(95%CI:0.455~0.988)。3 项指标联合检测对 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 的预测价值均高于各指标单独检测,AUC 为 0.852(95%CI:0.767~0.934),准确度为 0.844(221/262)。见表 3、图 1。

表 3 MDA-LDL、ALP、NT-proBNP 预测 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 的价值分析

指标	AUC(95%CI)	最佳临界值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
NT-proBNP	0.724(0.455~0.988)	800 ng/mL	0.700	0.733	0.433	0.725
MDA-LDL	0.770(0.580~0.961)	140 U/L	0.783	0.762	0.545	0.767
ALP	0.730(0.540~0.911)	90 U/L	0.733	0.708	0.441	0.714
3 项联合	0.852(0.767~0.934)		0.850	0.842	0.692	0.844



注:A 为各项单独检测,B 为 3 项联合检测。

图 1 MDA-LDL、ALP、NT-proBNP 预测 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 的 ROC 曲线

3 讨论

目前,我国心血管疾病发病人数持续增加,心血管疾病导致的死亡位居居民总死亡原因的第 1 位,城市为 43.16%,农村为 45.50%,病死率也位居首位,

远高于肿瘤等其他疾病,冠状动脉疾病是引起我国城乡居民死亡的主要心血管疾病之一^[1]。ACS 的致死率和致死率均较高,早期对 ACS 患者的预后进行评估并及时给予合适的治疗策略,可以改善患者

MACEs 的发生情况,有效降低 ACS 的病死率,因此寻找能有效预测 ACS 患者发生 MACEs 的临床生物标志物,是目前心血管领域研究的热点之一。

越来越多的证据表明,氧化修饰低密度脂蛋白可以通过损伤血管内皮细胞,促进血管内皮细胞黏附因子的表达以及促进单核细胞迁移来促使动脉粥样硬化的形成^[12-13]。MDA-LDL 是最常见的一种氧化修饰低密度脂蛋白,可以反映冠状动脉疾病严重程度^[7]。本研究发现,发生 MACEs 组患者血清 MDA-LDL 水平高于未发生 MACEs 组,并且血清 MDA-LDL 水平升高是 ACS 患者 PCI 术后发生 MACEs 的危险因素,血清 MDA-LDL 预测 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 的 AUC 为 0.770(95%CI:0.580~0.961),提示血清 MDA-LDL 水平可以辅助评估 ACS 患者的预后。关于 MDA-LDL 影响 ACS 患者预后的机制尚不清楚,推测可能与其能影响动脉粥样硬化不稳定斑块的形成有关,较高水平的 MDA-LDL 提示斑块中脂质含量较高,纤维含量较低,而富含脂质的斑块是 PCI 术后冠状动脉再狭窄的高危标志物^[14]。

ALP 是一种磷酸单酯酶,主要通过影响血管钙化、血管内稳态、炎症和斑块不稳定性参与心血管疾病的发生、发展^[9,15]。既往研究显示,血清高水平 ALP 与冠状动脉粥样硬化斑块负荷有关,可以增加 MACEs 的发生率和病死率^[16],PARK 等^[17]对 PCI 术后的冠心病患者随访发现,血清高水平 ALP 患者 PCI 术后 MACEs 发生率升高,并且病死率更高。本研究发现血清 ALP 水平升高是 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 发生的危险因素。血清 ALP 预测 MACEs 发生的 AUC 为 0.730(95%CI:0.540~0.911),提示血清 ALP 水平可以辅助评估 ACS 患者的预后。ALP 影响 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 发生风险的机制可能与以下两方面有关:(1)焦磷酸盐可以抑制血管钙化,而 ALP 具有水解焦磷酸盐的作用,从而促进血管钙化,钙化与冠状动脉斑块的不稳定性相关^[18];(2)ALP 可能通过炎症反应介导 MACEs 的发生,既往研究显示 ALP 与 CRP 之间存在相关性^[19]。本研究也发现发生 MACEs 组患者血清 CRP 水平升高,提示血清 ALP 可能通过炎症反应影响 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 发生风险。

NT-proBNP 是被临床广泛用于诊断和评估急慢性心力衰竭的一种生物标志物,也有研究显示 NT-proBNP 可以结合一些 ACS 国际评分系统预测 ACS 患者近远期 MACEs 的发生风险,但准确性有限^[20]。本研究结果显示,单独使用 NT-proBNP 预测 MACEs 发生的 AUC 为 0.724(95%CI:0.455~0.988),虽然可以用于辅助评估 ACS 患者的预后,但准确性仍然欠佳。而 MDA-LDL、ALP 和 NT-proBNP 联合检测

用于预测 MACEs 的 AUC 为 0.852(95%CI:0.767~0.934),准确度为 0.844。说明 3 项指标联合用于预测 ACS 患者预后的价值高于 MDA-LDL、ALP 和 NT-proBNP 单独应用。

此外,本研究还发现高脂血症史和慢性阻塞性肺疾病史也是 ACS 患者 PCI 术后发生 MACEs 的危险因素。高脂血症表现为机体的脂代谢异常,能促进动脉粥样硬化形成^[21]。慢性阻塞性肺疾病所引起的炎症反应可以损伤血管内皮细胞,进而抑制其纤溶功能,促进动脉粥样硬化的形成^[22]。动脉粥样硬化的形成以及状态的改变均会增加 MACEs 的发生风险。

综上所述,高脂血症史、慢性阻塞性肺疾病史、NT-proBNP、MDA-LDL 和 ALP 水平升高是 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 发生的危险因素;血清 MDA-LDL、ALP 和 NT-proBNP 的联合检测或可作为临床预测 ACS 患者 PCI 术后 MACEs 发生风险的辅助手段。因此,对于有高脂血症史和慢性阻塞性肺疾病史,入院时血清 MDA-LDL、ALP 和 NT-proBNP 水平较高的患者应设计个体化治疗策略以降低 MACEs 的发生风险。

参考文献

- [1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(3):209-220.
- [2] 许青宗.急性冠状动脉综合征 PCI 术后患者应用替格瑞洛的疗效分析[J].中国现代医学杂志,2018,28(8):109-113.
- [3] POURALIJEAN AMIRI M, KHOSHKAM M, SALEK R M, et al. Metabolomics in early detection and prognosis of acute coronary syndrome[J]. Clin Chim Acta, 2019, 495(8):43-53.
- [4] KHAN M S, MEMON M M, USMAN M S, et al. Prasugrel vs. ticagrelor for acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2019, 19(5):465-476.
- [5] MA M, BU L, SHI L, et al. Effect of loading dose of atorvastatin therapy prior to percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of six randomized controlled trials[J]. Drug Des Devel Ther, 2019, 13(4):1233-1240.
- [6] 杨丽霞,郭瑞威.《中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)》指导急性冠状动脉综合征的临床实践[J].中国介入心脏病学杂志,2016,24(12):714-717.
- [7] PRASAD A, CLOPTON P, AYERS C, et al. Relationship of autoantibodies to MDA-LDL and apoB-immune complexes to sex, ethnicity, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular events[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(6):1213-1221.
- [8] CHERAGHI M, AHMADVAND H, MALEKI A, et al.

- Oxidative stress status and liver markers in coronary heart disease[J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2019, 8(1): 49-55.
- [9] HAARHAUS M, RAY K K, NICHOLLS S J, et al. Apabetalone lowers serum alkaline phosphatase and improves cardiovascular risk in patients with cardiovascular disease[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 290(11): 59-65.
- [10] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会心血管病学分会, 中华医学检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(4): 397-404.
- [11] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5): 382-400.
- [12] OBERMAYER G, AFONYUSHKIN T, BINDEER C J. Oxidized low-density lipoprotein in inflammation-driven thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(3): 418-428.
- [13] HARTLEY A, HASKARD D, KHAMIS R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis: novel insights and future directions in diagnosis and therapy[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29(1): 22-26.
- [14] IKENAGA H, KURISU S, KONO S, et al. Impact of malondialdehyde-modified low-density lipoprotein on tissue characteristics in patients with stable coronary artery disease: integrated backscatter-intravascular ultrasound study[J]. *Circ J*, 2016, 80(10): 2173-2182.
- [15] AZPIAZU D, GONZALO S, VILLA-BELLOSTA R. Tissue non-specific alkaline phosphatase and vascular calcification: a potential therapeutic target[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2019, 15(2): 91-95.
- [16] NDREPEPA G, HOLDENRIEDER S, CASSESE S, et al. A comparison of gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase as prognostic markers in patients with coronary heart disease[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2018, 28(1): 64-70.
- [17] PARK J B, KANG D Y, YANG H M, et al. Serum alkaline phosphatase is a predictor of mortality, myocardial infarction, or stent thrombosis after implantation of coronary drug-eluting stent[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(12): 920-931.
- [18] ROMANELLI F, CORBO A, SALEHI M, et al. Overexpression of tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP) in endothelial cells accelerates coronary artery disease in a mouse model of familial hypercholesterolemia[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186426.
- [19] KUNUTSOR S K, BAKKER S J, KOOTSTRA-ROS J E, et al. Serum alkaline phosphatase and risk of incident cardiovascular disease: interrelationship with high sensitivity C-reactive protein[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132822.
- [20] 谢玉娟, 廖伟. 血浆 NT-proBNP 与急性冠脉综合征后主要不良心血管事件关系[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(15): 3829-3832.
- [21] 叶莎, 金爱萍, 高洁, 等. 复方丹参滴丸联合曲美他嗪对冠心病合并高脂血症患者血液流变学及血脂的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(5): 868-871.
- [22] SZUCS B, SZUCS C, PETREKANITS M, et al. Molecular characteristics and treatment of endothelial dysfunction in patients with COPD: a review article[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 1-12.
- (收稿日期: 2021-02-21 修回日期: 2021-07-11)
-
- (上接第 2728 页)
- [12] JUNG J, ZHANG Y, CELIKU O, et al. Mitochondrial NIX promotes tumor survival in the hypoxic niche of glioblastoma[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(20): 5218-5232.
- [13] YANG Q, CHEN J, ZHU Y, et al. Mesenchymal stem cells accelerate the remodeling of bladder VX2 tumor interstitial microenvironment by TGF β 1-Smad pathway[J]. *J Cancer*, 2019, 10(19): 4532-4539.
- [14] ZHANG X, SAI B, WANG F, et al. Hypoxic BMSC-derived exosomal miRNAs promote metastasis of lung cancer cells via STAT3-induced EMT[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 40-54.
- [15] HE C, WANG L, ZHANG J, et al. Hypoxia-inducible microRNA-224 promotes the cell growth, migration and invasion by directly targeting RASSF8 in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 35.
- [16] YUN Z H, TAN Y L, WANG Y B, et al. Hypoxia decreases macrophage glycolysis and m1 percentage by targeting microRNA-30c and mTOR in human gastric cancer[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(8): 2368-2377.
- [17] NGUYEN V H L, HOUGH R, BERNAUDO S, et al. Wnt/ β -catenin signalling in ovarian cancer: Insights into its hyperactivation and function in tumorigenesis[J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 122-138.
- [18] LI M, HAN Y, ZHOU H, et al. Transmembrane protein 170B is a novel breast tumorigenesis suppressor gene that inhibits the Wnt/ β -catenin pathway[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 91-115.
- [19] SONG Y, LI Z X, LIU X, et al. The Wnt/ β -catenin and PI3K/AKT signaling pathways promote EMT in gastric cancer by epigenetic regulation via H3 lysine 27 acetylation[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(7): 1010428317712617.
- (收稿日期: 2021-02-26 修回日期: 2021-07-18)