

• 论 著 •

肺癌患者血清载脂蛋白 C1 水平及临床意义*

杨凤鸣, 李 聪, 冒学莲, 莫冬萍, 闫林萍, 严 枫[△]

南京医科大学附属肿瘤医院/江苏省肿瘤医院/江苏省肿瘤防治

研究所检验科, 江苏南京 210009

摘 要:目的 分析肺癌患者血清载脂蛋白 C1(APOC1)水平,并探讨其临床意义。方法 采用酶联免疫吸附试验检测 100 例健康体检者(健康对照组)、103 例肺部良性疾病患者(肺良性疾病组)和 360 例肺癌患者(肺癌组)血清 APOC1 水平。采用 χ^2 检验分析血清 APOC1 水平与肺癌患者临床病理特征的相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评估 APOC1 单独及联合癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)检测对肺癌的诊断价值。结果 肺癌组血清 APOC1 水平高于肺良性疾病组和健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。根据血清 APOC1 中位水平对肺癌患者进行分层发现,血清 APOC1 $\geq 54.46 \mu\text{g/mL}$ 患者中 TNM 分期为 III~IV 期、低分化、有淋巴结转移和有远处转移的例数明显多于 APOC1 $< 54.46 \mu\text{g/mL}$ 患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。APOC1 的诊断效能高于 CEA、CYFRA21-1 和 NSE,在 APOC1 最佳诊断截断值为 $46.71 \mu\text{g/mL}$ 时,其诊断肺癌和早期肺癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.812 和 0.766;灵敏度分别为 70.3%和 60.7%;特异度均为 81.0%。4 项标志物联合检测时,诊断肺癌和早期肺癌的 AUC 分别增加至 0.902 和 0.860。结论 肺癌患者血清 APOC1 水平明显升高,可能是肺癌潜在的诊断指标。血清 APOC1 水平对于肿瘤分期、分化程度、淋巴结转移和远处转移具有潜在的预测价值。APOC1、CEA、CYFRA21-1 及 NSE 联合检测可提高肺癌诊断的准确度。

关键词:肺癌; 载脂蛋白 C1; 酶联免疫吸附试验

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.23.005

中图法分类号:R734.2;R446.1

文章编号:1673-4130(2021)23-2839-05

文献标志码:A

Serum apolipoprotein C1 level in patients with lung cancer and its clinical significance*

YANG Fengming, LI Cong, MAO Xuelian, MO Dongping, YAN Linping, YAN Feng[△]

Department of Clinical Laboratory, The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University/
Jiangsu Cancer Hospital/Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing, Jiangsu 210009, China

Abstract: **Objective** To analyze the level of apolipoprotein C1 (APOC1) in the serum of patients with lung cancer and explore its clinical significance. **Methods** The enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum APOC1 levels of 100 healthy subjects (healthy control group), 103 patients with benign lung disease (benign lung disease group) and 360 patients with lung cancer (lung cancer group). The χ^2 test was used to analyze the correlation between serum APOC1 level and clinicopathological characteristics of lung cancer patients. Used receiver operating characteristic curve (ROC curve) to evaluate the diagnostic value of APOC1 alone and in combination with carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) and neuron-specific enolase (NSE) for lung cancer. **Results** The level of serum APOC1 in lung cancer group was higher than that in benign lung disease group and healthy control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Lung cancer patients were layered based on the median serum APOC1 level, then found that the number of tumor stage at III-IV, poor differentiation, lymph node metastasis and distant metastasis in APOC1 $\geq 54.46 \mu\text{g/mL}$ patients was significantly more than the number in APOC1 $< 54.46 \mu\text{g/mL}$ patients, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The diagnostic efficiency of APOC1 was higher than that of CEA, CYFRA21-1 and NSE. When the best diagnostic cut-off value of APOC1 was $46.71 \mu\text{g/mL}$, the area under the curve (AUC) for the diagnosis of lung cancer and early lung cancer were 0.812 and 0.766, respectively; the sensitivity were 70.3% and 60.7%, respectively; the specificity were all

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81871718)。

作者简介:杨凤鸣,女,主管技师,主要从事临床检验诊断学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: yanfeng@jzslzyy.com.cn。

本文引用格式:杨凤鸣,李聪,冒学莲,等.肺癌患者血清载脂蛋白 C1 水平及临床意义[J].国际检验医学杂志,2021,42(23):2839-2843.

81.0%。When the four markers were combined detection, the AUC for the diagnosis of lung cancer and early lung cancer increased to 0.902 and 0.860, respectively. **Conclusion** Serum level of APOC1 is significantly increased in patients with lung cancer, which could be a potential indicator for the diagnosis of lung cancer. Serum level of APOC1 has potential predictive value for tumor stage, degree of differentiation, lymph node metastasis and distant metastasis. The combined detection of APOC1, CEA, CYFRA21-1 and NSE could improve the accuracy of lung cancer diagnosis.

Key words: lung cancer; apolipoprotein C1; enzyme-linked immunosorbent assay

肺癌作为最常见的恶性肿瘤,已成为全球癌症相关死亡的首要原因,2018 年约占所有癌症死亡人数的 20%^[1]。肺癌具有高度异质性,主要包括两大类:非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC),NSCLC 中又以腺癌、鳞状细胞癌和未分化的大细胞癌最为常见^[2]。尽管近年来分子靶向治疗和免疫治疗提高了 NSCLC 的临床疗效,但其长期预后并没有明显改善。早期发现、早期治疗仍然是提高肺癌患者生存率的关键。低剂量计算机断层扫描作为推荐的肺癌筛查方法,提高了筛查质量,降低了病死率,然而,其较高的假阳性率增加了辐射危害和经济成本^[3]。癌胚抗原(CEA)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)是肺癌的传统肿瘤标志物,但特异性或灵敏度都不够理想,无法进行可靠评估^[4]。因此,寻找新的肺癌肿瘤标志物仍然十分必要。载脂蛋白 C1 (APOC1)属于载脂蛋白 C 家族,主要由肝脏和巨噬细胞合成,肺、脑、脾和肾脏也可少量合成,其基本功能包括稳定脂蛋白的结构、参与脂质的运输、调节脂蛋白代谢相关酶类及胆固醇酯转移蛋白的活性^[5]。APOC1 与极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白(LDL)有关。有研究发现,LDL 可通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路调控细胞增殖、迁移和凋亡,诱导细胞炎症等一系列复杂的生物过程^[6-8]。有研究表明, APOC1 与肿瘤的发生和发展密切相关, APOC1 在肺癌、乙肝病毒相关性肝癌、宫颈癌的肿瘤组织中呈异常高表达,并且与肿瘤的预后有关^[9-11]。此外, APOC1 水平在胃癌、前列腺癌患者血清中明显升高,被认为是潜在的血清诊断标志物^[12-13]。本研究通过检测 360 例肺癌患者、103 例肺部良性疾病患者及 100 例健康体检者血清 APOC1 水平,分析其与肺癌临床病理特征的关系,评估血清 APOC1 水平对肺癌的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 12 月至 2020 年 12 月南京医科大学附属肿瘤医院共 360 例肺癌患者作为肺癌组,其中男 202 例,女 158 例;年龄 21~85 岁,平均(62.23±9.97)岁;高分化 54 例,中分化 161 例,低分化 145 例;腺癌 256 例,鳞状细胞癌 63 例,小细胞肺癌 41 例;T 分期为 T1~T2 期 245 例, T3~T4 期 115 例;无淋巴结转移 196 例,有淋巴结转移 164 例;无远处转移 257 例,伴远处转移 103 例;TNM 分期为

I~II 期 192 例, III~IV 期 168 例。纳入标准:(1)肺癌的诊断参考《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)》的诊断标准^[14];(2)经病理检查证实;(3)临床资料完整;(4)未接受手术、放疗、化疗或其他抗肿瘤治疗。排除标准:(1)合并其他系统肿瘤;(2)合并自身免疫性疾病;(3)严重肝肾疾病。肿瘤分期参照国际抗癌联盟第 8 版肺癌 TNM 分期,本研究将 I~II 期肺癌划分为早期肺癌。选取同期 103 例肺部良性疾病患者作为肺良性疾病组,其中男 59 例,女 44 例;年龄 27~81 岁,平均(60.75±11.37)岁;肺良性结节 68 例,肺炎炎症疾病 26 例,肺错构瘤 9 例。选取同期健康体检者 100 例作为健康对照组,其中男 63 例,女 37 例;年龄 25~89 岁,平均(61.75±10.38)岁。健康对照组排除标准:(1)实验室检查数据缺失;(2)X 线片、B 超和 CT 体检报告异常者;(3)肝、肾功能异常者;(4)血脂异常升高或降低者;(5)患者标本有严重溶血、微生物污染或黄疸。3 组研究对象性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经南京医科大学附属肿瘤医院临床研究伦理委员会审核批准,并征得所有研究对象及其直系亲属知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 采集所有研究对象空腹外周静脉血 3 mL, 4 500 r/min 离心 10 min,分装于 1.5 mL EP 管内,置于-80℃保存待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组研究对象血清 APOC1 水平。人血清 APOC1 ELISA 检测试剂盒购自武汉 Elabscience 公司,检测严格按照相关说明书操作。采用罗氏全自动电化学发光免疫分析仪 Cobase602 检测 CEA、CYFRA21-1 及 NSE 水平,所有试剂、校准品均购自罗氏公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 和 GraphPad Prism 8.0 软件进行数据分析处理。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;计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)和二元 Logistic 回归分析评估各项指标单独和联合检测对肺癌的诊断效能。采用 MedCalc 19.1 软件比较各项指标曲线下面积(AUC)间的差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 APOC1 水平比较 肺癌组血清

APOC1 水平为 $(56.96 \pm 15.02) \mu\text{g/mL}$,早期肺癌组为 $(53.69 \pm 13.97) \mu\text{g/mL}$,肺良性疾病组为 $(44.39 \pm 11.74) \mu\text{g/mL}$,健康对照组为 $(41.17 \pm 10.59) \mu\text{g/mL}$,肺癌组、肺良性疾病组和健康对照组血清 APOC1 水平比较,差异均有统计学意义($F=68.433$, $P<0.05$);肺癌组血清 APOC1 水平明显高于肺良性疾病组和健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);早期肺癌组血清 APOC1 水平明显高于肺良性疾病组和健康对照组,差异均有统计学意义($F=38.361$, $P<0.05$)。

2.2 临床病理参数与肺癌患者血清 APOC1 水平的相关性 将 360 例肺癌患者根据血清 APOC1 中位水平分为低水平组($<54.46 \mu\text{g/mL}$)和高水平组($\geq 54.46 \mu\text{g/mL}$),分析发现血清 APOC1 $\geq 54.46 \mu\text{g/mL}$ 患者中 TNM 分期为Ⅲ~Ⅳ期、低分化、有淋巴结转移和有远处转移的例数明显多于 APOC1 $<54.46 \mu\text{g/mL}$ 患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不同年龄、性别、组织类型及 T 分期的患者血清 APOC1 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.3 APOC1 联合 CEA、CYFRA21-1、NSE 检测在肺癌中的诊断效能 APOC1 单独检测用于诊断肺癌的 AUC 为 0.812 (95%CI:0.765~0.859),灵敏度为 70.3%,特异度为 81.0%,4 项指标联合检测诊断肺癌的 AUC 增加至 0.902(95%CI:0.874~0.930),大于任何一项指标单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2、图 1。APOC1 单独检测用于诊断早期肺癌的 AUC 为 0.766(95%CI:0.709~0.823),灵敏度为 60.7%,特异度为 81.0%,4 项指标联合检测诊断早期肺癌的 AUC 增加至 0.860(95%CI:0.818~0.901),大于任何一项指标单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3、图 2。

表 1 临床病理参数与肺癌患者血清 APOC1 水平的相关性分析(n)					
临床病理参数	n	血清 APOC1 水平($\mu\text{g/mL}$)		χ^2	P
		<54.46	≥ 54.46		
性别				1.128	0.288
男	202	96	106		
女	158	84	74		
年龄(岁)				0.776	0.378
21~<60	128	68	60		
60~≤85	232	112	120		
分化程度				6.299	0.042
高	54	35	19		
中	161	80	81		
低	145	65	80		
组织类型				0.362	0.834
腺癌	256	128	128		
鳞癌	63	30	33		
小细胞肺癌	41	22	19		
T 分期				2.875	0.090
T1~T2 期	245	130	115		
T3~T4 期	115	50	65		
淋巴结转移				4.480	0.034
有	196	108	88		
无	164	72	92		
远处转移				5.998	0.014
有	257	139	118		
无	103	41	62		
TNM 分期				5.402	0.020
I~Ⅱ期	192	107	85		
Ⅲ~Ⅳ期	168	73	95		

表 2 血清 APOC1、CEA、CYFRA21-1、NSE 单独及联合检测对肺癌的诊断效能								
指标	AUC	95%CI	标准误	截断值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)	P
APOC1	0.812	0.765~0.859	0.024	46.71 $\mu\text{g/mL}$	0.487	70.3	81.0	$<0.000\ 1$
CEA	0.799	0.757~0.842	0.021	3.26 ng/mL	0.498	59.7	89.0	$<0.000\ 1$
CYFRA21-1	0.765	0.723~0.807	0.021	3.20 ng/mL	0.541	61.1	93.0	$<0.000\ 1$
NSE	0.686	0.636~0.735	0.025	16.29 ng/mL	0.391	43.1	96.0	$<0.000\ 1$
4 项联合	0.902	0.874~0.930	0.014	—	0.683	76.0	93.0	—

注:—表示无数据。

表 3 血清 APOC1、CEA、CYFRA21-1、NSE 单独及联合检测对早期肺癌的诊断效能								
指标	AUC	95%CI	标准误	截断值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)	P
APOC1	0.766	0.709~0.823	0.029	46.71 $\mu\text{g/mL}$	0.417	60.7	81.0	$<0.000\ 1$
CEA	0.724	0.666~0.783	0.030	3.26 ng/mL	0.369	47.9	89.0	$<0.000\ 1$
CYFRA21-1	0.692	0.633~0.752	0.030	3.20 ng/mL	0.440	51.0	93.0	$<0.000\ 1$
NSE	0.656	0.595~0.717	0.031	16.29 ng/mL	0.361	40.1	96.0	$<0.000\ 1$
4 项联合	0.860	0.818~0.901	0.021	—	0.603	69.3	93.0	—

注:—表示无数据。

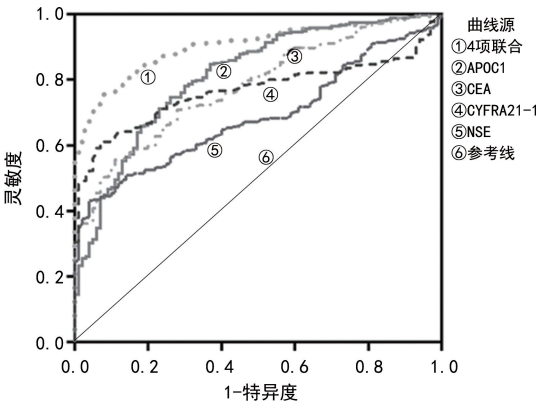


图 1 血清 APOC1、CEA、CYFRA21-1、NSE 单独及联合检测肺癌的 ROC 曲线

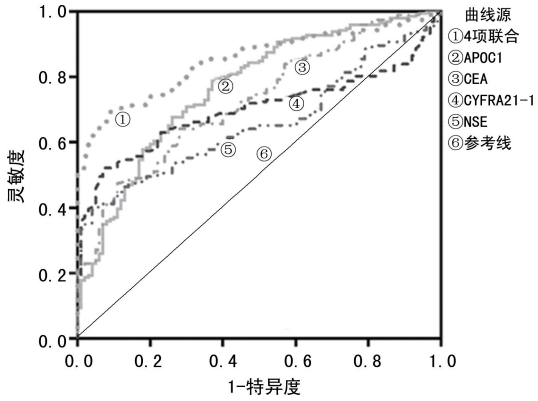


图 2 血清 APOC1、CEA、CYFRA21-1、NSE 单独及联合检测早期肺癌的 ROC 曲线

3 讨 论

肺癌的结局和预后与肿瘤的临床分期和转移有关,大部分早期肺癌患者的 5 年生存率为 60%~80%,局部晚期肺癌患者的 5 年生存率为 30%~40%,远处转移的肺癌患者的 5 年生存率低于 10%^[15]。由于早期发现和治疗,一些发达国家的肺癌病死率正在下降^[16]。因此,早期发现肺癌,及时治疗,避免转移性疾病发生有重要意义,而肺癌生物标志物检测是一种常用和有效的方法。近年来,载脂蛋白家族在肿瘤诊断、预后及作为癌症治疗药物靶点的研究越来越多^[17]。BORGQUIST 等^[18]研究发现,血液中载脂蛋白水平与肺癌风险相关。本研究结果表明,血清 APOC1 可能是 1 项潜在的肺癌诊断指标。

APOC1 属于载脂蛋白 C 家族,主要在肝脏合成,以相对分子质量为 6.6×10^3 蛋白的形式分泌到血清中;APOC1 作为一种重要的脂蛋白,不仅参与脂质转运和代谢,并且在动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、糖尿病等病理过程中发挥重要作用^[5]。越来越多的研究表明,APOC1 在恶性肿瘤的诊断和预测预后方面具有潜在的应用价值^[5-7]。目前,关于 APOC1 在肿瘤中的研究大多是在 RNA 和免疫组织化学水平层面进行的。由于 APOC1 可以分泌到血清中并易于定量,本研究首先通过检测 APOC1 在不同类型的实体肿瘤组和健康对照组的血清水平,发现肺癌患者血清

APOC1 水平明显高于健康对照体检者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。然后通过扩大样本量和纳入肺部良性疾病患者来评估血清 APOC1 对肺癌的诊断效能,结果显示,APOC1 诊断肺癌的 AUC 为 0.812,灵敏度为 70.3%,特异度为 81.0%。此外,通过分析比较 APOC1 与 CEA、CYFRA21-1、NSE 对肺癌的诊断价值,发现 APOC1 诊断肺癌的 AUC(0.812)高于 CEA(0.799)、CYFRA21-1(0.765)和 NSE(0.686),由此说明 APOC1 诊断肺癌的效能优于 3 项传统肿瘤标记物。然而,仅用 APOC1 评估肺癌的准确度可能不够可靠,ROC 曲线分析结果显示,APOC1、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 诊断肺癌的灵敏度分别为 70.3%、59.7%、61.1%和 43.1%,特异度分别为 81.0%、89.0%、93.0%和 96.0%。由此可见,4 项指标在诊断肺癌中 APOC1 的灵敏度最高,而 NSE 和 CYFRA21-1 的特异度相对较高。因此,它们在肺癌的预测中可能具有互补的作用,与本研究的假设一致,与 4 项标志物单独检测比较,APOC1、CEA、CYFRA21-1 和 NSE 联合检测诊断肺癌的 AUC 最大(0.902),灵敏度最高(76.0%),特异度为 93.0%,由此表明 4 项标志物联合检测诊断肺癌效能明显提高。另外,本研究还进一步评估了血清 APOC1 对早期肺癌的诊断效能,4 项标志物联合检测预测早期肺癌的 AUC 和灵敏度也同样大于单一标志物,由此提示联合检测具有较高的诊断效能,对临床提高诊断早期肺癌准确度有一定帮助,从而有利于早期发现及早期治疗,改善肺癌患者的预后。

据报道,在不同肿瘤中,APOC1 作为潜在的肿瘤致癌基因发挥作用。APOC1 在结直肠癌(CRC)组织中呈过表达,高水平 APOC1 导致其预后不良;APOC1 通过 p38 MAPK 信号通路发挥增殖活性,并调节 CRC 细胞迁移和侵袭^[19]。LI 等^[20]研究发现,肾透明细胞癌(ccRCC)外泌体中的 APOC1 从 ccRCC 细胞转移到血管内皮细胞,通过激活信号传导与转录激活因子诱导血管内皮生长因子的表达,促使新生血管生成,促进 ccRCC 细胞转移。在胰腺癌中,自分泌的 APOC1 是肿瘤细胞生存和恶性表型的必要条件,抑制 APOC1 的表达可抑制胰腺癌细胞的增殖并促进其凋亡;患者术前血清中 APOC1 高水平与不良预后有关^[21]。SONG 等^[22]报道显示,三阴性乳腺癌(TNBC)患者血清中 APOC1 水平明显高于非三阴性乳腺癌患者,血清 APOC1 是 TNBC 诊断和预后的生物标记。KO 等^[9]研究发现,APOC1 在晚期肺癌组织中呈高表达,并从一组炎症相关基因的 mRNA 和蛋白水平验证了 APOC1 是一种生物标志物。在本研究中,肺癌患者血清 APOC1 水平明显升高。通过分析临床病理参数与肺癌患者血清 APOC1 水平的关系,发现血清 APOC1 水平与肿瘤 TNM 分期密切相关,血清 APOC1 $\geq 54.46 \mu\text{g/mL}$ 患者中 TNM 分期

为Ⅲ~Ⅳ期的例数明显多于 APOC1 <54.46 $\mu\text{g/mL}$ 患者。众所周知,在临床实践中,肺癌的分期主要依赖于术后组织标本的病理分析,但由于其具有侵袭性,不适合大规模临床筛查。血清标志物对肿瘤的早期快速诊断和判断疾病状态具有可行性和容易性,从而为临床治疗及时提供了依据。本研究结果表明,血清 APOC1 水平对于肺癌分期有一定预测价值,并与肿瘤分化程度、有无淋巴结转移和有无远处转移关系密切,这些结果说明 APOC1 在肺癌发生和发展中扮演着重要的角色,可能参与促进肿瘤细胞的恶性进展,这与 KO 等^[9]报道的 APOC1 在肺癌组织中的表达水平与肿瘤分期呈正相关结果一致。

综上所述,肺癌患者血清 APOC1 水平明显升高,可能是肺癌潜在的诊断指标。血清 APOC1 水平对于 TNM 分期、分化程度、淋巴结转移和远处转移均有一定预测价值。血清 APOC1 与 CEA、CYFRA21-1、NSE 联合检测将进一步提高临床诊断肺癌的准确度。本研究回顾性研究设计的局限性及肺癌组中鳞状细胞癌和小细胞肺癌病例较少,其结论尚需多中心、大样本数据来补充和证实;同时, APOC1 在肺癌进展中的作用机制将有待进一步研究。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] DE SOUSA V, CARVALHO L. Heterogeneity in lung cancer[J]. Pathobiology, 2018, 85(1/2): 96-107.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [4] DUFFY M J, O'BYRNE K. Tissue and blood biomarkers in lung cancer: a review[J]. Adv Clin Chem, 2018, 86(1): 1-21.
- [5] FUIOR E V, GAFENCU A V. Apolipoprotein C1: its pleiotropic effects in lipid metabolism and beyond[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 5939-5942.
- [6] LI W, ZHI W, ZHAO J, et al. Cinnamaldehyde protects VSMCs against ox-LDL-induced proliferation and migration through S arrest and inhibition of p38, JNK/MAPKs and NF-kappaB[J]. Vascu Pharmacol, 2018, 108: 57-66.
- [7] WANG X, MAO R, CHEN W. FSD-C10 shows therapeutic effects in suppressing oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL)-induced human brain microvascular endothelial cells apoptosis via Rho-Associated Coiled-Coil Kinase (ROCK)/Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Signaling[J]. Med Sci Monit, 2018, 24: 5509-5516.
- [8] ZHANG H, LIANG B, LI T, et al. Orexin a suppresses oxidized LDL induced endothelial cell inflammation via MAPK p38 and NF-kappaB signaling pathway[J]. IUB-

- MB Life, 2018, 70(10): 961-968.
- [9] KO H L, WANG Y S, FONG W L, et al. Apolipoprotein C1 (APOC1) as a novel diagnostic and prognostic biomarker for lung cancer: a marker phase I trial[J]. Thorac Cancer, 2014, 5(6): 500-508.
- [10] WANG X, GONG Y, DENG T, et al. Diagnostic and prognostic significance of mRNA expressions of apolipoprotein A and C family genes in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(10): 18246-18265.
- [11] SHI X, WANG J, DAI S, et al. Apolipoprotein C1 (APOC1): a novel diagnostic and prognostic biomarker for cervical cancer[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13: 12881-12891.
- [12] YI J, REN L, WU J, et al. Apolipoprotein C1 (APOC1) as a novel diagnostic and prognostic biomarker for gastric cancer[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(16): 380-385.
- [13] KLEE E W, BONDAR O P, GOODMANSON M K, et al. Candidate serum biomarkers for prostate adenocarcinoma identified by mRNA differences in prostate tissue and verified with protein measurements in tissue and blood[J]. Clin Chem, 2012, 58(3): 599-609.
- [14] 中华医学会, 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019 版)[J]. 肿瘤研究与临床, 2020, 35(4): 217-249.
- [15] MATTIUZZI C, LIPPI G. Current cancer epidemiology [J]. J Epidemiol Glob Health, 2019, 9(4): 217-222.
- [16] BADE B C, DELA CRUZ C S. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1-24.
- [17] REN L, YI J, LI W, et al. Apolipoproteins and cancer[J]. Cancer Med, 2019, 8(16): 7032-7043.
- [18] BORGQUIST S, BUTT T, ALMGREN P, et al. Apolipoproteins, lipids and risk of cancer[J]. Int J Cancer, 2016, 138(11): 2648-2656.
- [19] REN H, CHEN Z, YANG L, et al. Apolipoprotein C1 (APOC1) promotes tumor progression via MAPK signaling pathways in colorectal cancer [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 4917-4930.
- [20] LI Y, WU L, ZENG L, et al. ApoC1 promotes the metastasis of clear cell renal cell carcinoma via activation of STAT3[J]. Oncogene, 2020, 39(39): 6203-6217.
- [21] TAKANO S, YOSHITOMI H, TOGAWA A, et al. Apolipoprotein C-1 maintains cell survival by preventing from apoptosis in pancreatic cancer cells[J]. Oncogene, 2007, 27(20): 2810-2822.
- [22] SONG D, YUE L, ZHANG J, et al. Diagnostic and prognostic significance of serum apolipoprotein C-I in triple-negative breast cancer based on mass spectrometry[J]. Cancer Biol Ther, 2016, 17(6): 635-647.