

• 论 著 •

血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平与 Graves 眼病患者疾病活动度的相关性分析*

陈祎祎, 彭建军[△]

武汉科技大学附属普仁医院眼科, 湖北武汉 430081

摘要:目的 探讨 Graves 眼病(GO)患者血清胱抑素 C(Cystatin C)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、高半胱氨酸蛋白 61(CYR61)表达水平,分析其与患者疾病活动度的关系。方法 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月该院收治的 180 例 Graves 病患者作为研究对象,根据患者有无 GO 发生,将其分为 GO 组($n=100$)和非 GO 组($n=80$),并根据临床活动性评分(CAS)标准将 GO 患者分为活动期组($CAS \geq 3$ 分, $n=57$)、非活动期组($CAS < 3$ 分, $n=43$)。同期,另选取该院体检健康志愿者 60 例为对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 表达水平,分析血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 与 CAS 的相关性。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 对 GO 患者病情活动度的预测价值。结果 GO 组血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平分别高于非 GO 组、对照组($P < 0.05$),非 GO 组血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。GO 活动期组血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平明显高于非活动期组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关分析显示,血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 分别与 CAS 呈正相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 及三者联合检测预测 GO 患者病情活动度的曲线下面积(AUC)分别为 0.775、0.810、0.786 及 0.884。结论 GO 患者血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平明显升高,其血清水平与患者的疾病活动度密切相关。联合检测血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 对判断 GO 疾病活动度的临床价值更高。

关键词: Graves 眼病; 胱抑素 C; 基质金属蛋白酶-9; 高半胱氨酸蛋白 61

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.12.011

中图法分类号:R770.4

文章编号:1673-4130(2022)12-1458-05

文献标志码:A

Correlation analysis of serum Cystatin C, MMP-9, CYR61 levels and Graves ophthalmopathy*

CHEN Yiyi, PENG Jianjun[△]

Department of Ophthalmology, Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430081, China

Abstract: Objective To investigate the serum Cystatin C, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and homocysteine protein 61 (CYR61) expression levels in patients with Graves ophthalmopathy (GO), and to analyze their relationship with the patient's disease activity relationship. **Methods** A total of 180 patients with Graves disease admitted to our department from January 2018 to January 2020 were selected as the research objects. According to whether the patients had GO, they were divided into GO group ($n=100$) and non-GO group ($n=80$). According to the clinical activity score (CAS) criteria, the GO patients were divided into active phase group ($CAS \geq 3$, $n=57$) and inactive phase group ($CAS < 3$, $n=43$). During the same period, another 60 healthy volunteers (control group) were selected our hospital. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the expression levels of serum Cystatin C, MMP-9 and CYR61. The correlation between serums Cystatin C, MMP-9, CYR61 and CAS score were analyzed. The ROC curve was used to analyze the predictive value of serum Cystatin C, MMP-9, CYR61 on the active stage of GO patients. **Results** The levels of serum Cystatin C, MMP-9, and CYR61 in the GO group were significantly higher than those in the non-GO group and the control group ($P < 0.05$), respectively. The levels of serum Cystatin C, MMP-9, and CYR61 in the non-GO group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Serum Cystatin C, MMP-9 and CYR61 levels in the GO active phase group were significantly higher than those in the inactive phase group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that serum

* 基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2016F013)。

作者简介:陈祎祎,女,副主任医师,主要从事眼科疾病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: tao95155093tuxi@163.com。

Cystatin C, MMP-9 and CYR61 were positively correlated with CAS scores ($P < 0.05$). The ROC curve results showed that the AUC of serum Cystatin C, MMP-9, CYR61 and the combined detection of the three to predict the disease activity of GO patients were 0.775, 0.810, 0.786 and 0.884, respectively. **Conclusion** The expression of serum Cystatin C, MMP-9 and CYR61 in GO patients was significantly increased. Its serum level is closely related to the patient's disease activity. Combined detection of serum Cystatin C, MMP-9, CYR61 has a higher clinical value in judging GO disease activity.

Key words: Graves ophthalmopathy; Cystatin C; matrix metalloproteinase-9; homocysteine protein 61

Graves 眼病(GO)是临床常见的甲状腺外疾病,患者可表现为上睑退缩、眼球突出、斜视及眼球运动障碍等症状。据报道,20%~25%的 Graves 病患者会发展为 GO^[1],严重影响着患者生存质量。胱抑素 C(Cystatin C)是胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员之一,可参与机体细胞外基质中蛋白质的降解、细胞分化及炎症反应等过程,与糖尿病视网膜病变的严重程度密切相关,并可作为糖尿病并发视网膜病变早期诊断、临床分期及预后评价的重要生物学指标^[2]。基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是一种可降解细胞外基质的蛋白酶,可参与多种疾病(如急性脑梗死、糖尿病视网膜病变等)的发生、发展过程^[3-4]。高半胱氨酸蛋白 61(CYR61)是结缔组织生长因子家族成员,其可参与软骨组织、血管等生成。据报道,血清 CYR61 水平在系统性红斑狼疮患者中表达升高,并且与患者疾病活动度相关^[5]。因此,本研究通过检测 GO 患者血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 表达水平,分析其与 GO 患者疾病活动度的关系,为临床干预和预后观察提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月本院收治的 180 例 Graves 病患者作为研究对象,根据患者有无 GO 发生,将其分为 GO 组($n=100$)和非 GO 组($n=80$)。GO 组男 39 例,女 61 例;年龄 25~73 岁,平均(54.61 ± 7.28)岁;体质指数(BMI)为 $19 \sim 26 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI(24.58 ± 1.62) kg/m^2 ;慢性基础疾病史:高血压 28 例,冠心病 17 例。非 GO 组男 32 例,女 48 例;年龄 30~76 岁,平均(55.29 ± 8.13)岁;BMI 为 $20 \sim 27 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI(24.67 ± 1.93) kg/m^2 ;慢性基础疾病史:高血压 30 例,冠心病 12 例。纳入标准:(1)均符合 GO 的诊断标准^[6];(2)GO 患者均行放射性碘(^{131}I)治疗;(3)年龄均 > 18 岁;(4)患者及其家属均签署知情同意书。排除标准:(1)恶性肿瘤者;(2)存在结膜炎、角膜炎等眼科疾病;(3)自身免疫性疾病患者;(4)急性或慢性感染者;(5)血液系统疾病患者;(6)严重心、肝、肾等功能异常者;(7)妊娠及哺乳期女性;(8)严重精神疾病,不能配合者。根据临床活动性评分(CAS)标准将 GO 患者分为活动期组($\text{CAS} \geq 3$ 分, $n=57$)、非活动期组($\text{CAS} <$

3 分, $n=43$)。同期,另选取在本院体检的健康志愿者 60 例(对照组),其中男 30 例,女 30 例;年龄 24~70 岁,平均(52.93 ± 8.11)岁;BMI 为 $19 \sim 27 \text{ kg/m}^2$,平均 BMI(24.90 ± 1.87) kg/m^2 ;慢性基础疾病史:高血压 20 例,冠心病 11 例。两组受试者的年龄、性别等一般资料相比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已通过本院医学伦理委员会审批。

1.2 方法 Graves 病患者于入院 24 h 内在空腹状态下抽取外周静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 15 min 后收集上层血清,迅速置于一 80 ℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平。Cystatin C ELISA 试剂盒购自上海西唐生物科技有限公司, MMP-9 ELISA 试剂盒购自上海信裕生物科技有限公司, CYR61 ELISA 试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司。操作过程参照 ELISA 试剂盒说明书进行。GO 患者于治疗后 6 个月空腹抽取外周静脉血 5 mL, 检测方法同上。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两组间比较行 LSD- t 检验;计数资料以百分数表示,组间比较行 χ^2 检验;相关性采用 Spearman 相关分析;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),分析血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 对 GO 患者病情活动度的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平比较 GO 组血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平高于非 GO 组、对照组,非 GO 组血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 GO 不同疾病活动度患者血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平的比较 GO 活动期组血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平明显高于非活动期组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 分别与 CAS 呈正相关($r=0.433, 0.561, 0.529, P < 0.05$)。

2.4 活动期 GO 患者治疗前后血清 Cystatin C、

MMP-9、CYR61 比较 活动期 GO 患者治疗后血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 1 3 组血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	Cystatin C (mg/L)	MMP-9 (ng/mL)	CYR61 (pg/mL)
对照组	60	0.52±0.30	116.32±59.11	39.40±10.72
非 GO 组	80	1.06±0.48 [*]	349.17±86.54 [*]	60.25±18.30 [*]
GO 组	100	1.74±0.69 ^{*#}	785.10±162.43 ^{*#}	126.71±51.14 ^{*#}

注:与对照组相比,^{*} $P<0.05$;与非 GO 组相比,[#] $P<0.05$ 。

2.5 血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 对 GO 患者疾病活动度的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 及三者联合检测预测 GO 患者疾病活动度的曲线下面积(AUC)分别为

表 4 血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 对 GO 患者疾病活动度的预测价值						
指标	cut-off 值	AUC	灵敏度	特异度	AUC 的 95%CI	<i>P</i>
Cystatin C	2.18 mg/L	0.775	0.734	0.719	0.659~0.891	<0.001
MMP-9	953.74 ng/mL	0.810	0.706	0.782	0.704~0.910	<0.001
CYR61	146.22 pg/mL	0.786	0.679	0.750	0.677~0.893	<0.001
联合检测	—	0.884	0.688	0.906	0.803~0.966	<0.001

注:—表示该项无数据。

3 讨 论

GO 又称为甲状腺相关性眼病,是 Graves 病常见的并发症之一,是一种器官特异性的自身免疫性疾病,可出现眼眶内的炎性反应、水肿和增生,其主要病理改变是眶后组织的增生及眼外肌的梭形肥大,造成眼球突出和眼运动障碍,严重时可使患者整个眼部变形,甚至影响患者视力^[7]。而近年来,随着人们生活方式及饮食结构的改变,Graves 病的发病率逐渐升高,GO 的发病率也呈逐年升高趋势,其若不能及时采取有效干预措施,将严重影响患者的身心健康。¹³¹I 能够有效治疗伴有甲状腺功能亢进的 Graves 病患者,包括 GO 患者,并可降低 GO 患者病情恶化的风险^[8]。因此,尽早评估 GO 的发生、发展,进而采取有效治疗措施,对改善患者生存及预后有重要意义。

炎性反应、细胞增生和细胞外基质沉积是甲状腺相关性眼病的主要病理过程。Cystatin C 是一种非糖基化的阳离子碱性蛋白,相对分子质量为 13.36×10^3 ,由 120 个氨基酸组成,由机体有核细胞合成并分泌,其可维持血管壁、血管新生、细胞外基质的生成与降解、参与炎性反应的调节,还可提高黏附分子的表达水平,活化小胶质细胞,参与神经元退行性变等病理生理过程,并与自身免疫性疾病的病情活动度密切相关^[2,9]。有研究发现,与对照组相比,Graves 病患者

0.775、0.810、0.786、0.884,见表 4。

表 2 GO 不同疾病活动度患者血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平的比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	Cystatin C (mg/L)	MMP-9 (ng/mL)	CYR61 (pg/mL)
非活动期组	43	0.91±0.53	374.63±91.57	73.24±21.09
活动期组	57	2.36±1.04 [*]	1 094.75±289.16 [*]	167.05±80.31 [*]

注:与非活动期组相比,^{*} $P<0.05$ 。

表 3 活动期 GO 患者治疗前后血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
时间	Cystatin C (mg/L)	MMP-9 (ng/mL)	CYR61 (pg/mL)
治疗前	2.36±1.04	1 094.75±289.16	167.05±80.31
治疗后	1.05±0.49 [*]	482.56±93.27 [*]	90.83±26.14 [*]

注:与治疗前相比,^{*} $P<0.05$ 。

血清 Cystatin C 水平明显升高,其水平变化可反映患者甲状腺功能状态^[10]。CAN 等^[11]报道,与健康对照组相比,GO 患者血清 Cystatin C 表达水平升高。基质金属蛋白酶(MMPs)是细胞外基质降解及重构的主要成分之一,是一类含有锌离子的蛋白酶,可参与多种病理生理过程,如炎症、细胞迁移、细胞分化及凋亡、血管生成和纤维化等。MMP-9 是 MMPs 家族中常见蛋白酶之一,可反映机体的炎症状态,也可促进肿瘤细胞外基质、基膜的降解,促进肿瘤侵袭、转移和肿瘤血管生长等^[12-13]。研究发现,MMP-9 可作为甲状腺癌的生物标志物,可促进转化生长因子(TGF)- β 1 诱导的甲状腺癌上皮细胞-间充质转化过程,从而影响细胞的迁移和侵袭能力^[14]。既往研究证实,甲状腺相关性眼病患者眼眶脂肪组织中 MMP-9 的表达高于健康对照组,MMP-9 不仅可降解细胞外基质,还是一种复杂的炎症因子,可介导炎性反应^[15]。HAN 等^[16]报道称,外泌体中 MMP-9 水平升高,细胞外基质调节和促进纤维化的外泌体活性升高,在甲状腺相关性眼病发病过程中发挥重要的作用,参与眼眶组织重塑和纤维化发病过程。CYR61 也称为即刻早反应基因 1(CCN1),属于细胞外基质相关信号蛋白 CCN 家族,是一种细胞外基质相关信号蛋白,可调节各种细胞活动,包括细胞增殖、迁移、黏附和细胞凋亡等,

也与生物体内血管生成、伤口修复、肿瘤发生及炎症反应等密切相关^[17]。细胞外基质参与炎症微环境, CYR61 可通过提供导致炎症的细胞因子[如肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(IL)-6、IL-8]来维持炎症微环境。而 CYR61 作为促炎因子参与较多炎症性疾病(如类风湿性关节炎)的发病机制^[18]。WEI 等^[19]报道称, GO 患者血清 CYR61 水平过表达, CYR61 可促进促炎细胞因子/趋化因子的产生, 并在 GO 的发病机制中触发炎症过程。

本研究结果显示, GO 组血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平分别高于非 GO 组、对照组, 非 GO 组血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示 Cystatin C、MMP-9、CYR61 可能参与 GO 的病变过程, 与既往报道一致^[11-19]。而甲状腺疾病患者自身甲状腺素的水平与 Cystatin C 水平呈正相关, 这可能与血清 TGF- β 1 浓度升高、3, 3', 5-三碘-L-甲状腺氨酸(T3)和 TGF- β 1 直接刺激机体释放大 Cystatin C 入血有关, 从而加重患者病情。WOO 等^[20]报道称, GO 患者血清 CYR61 水平明显升高, 且与患者疾病活动度关系密切。本研究也发现, GO 患者活动期组血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平均高于非活动期组($P < 0.05$), 而活动期组 GO 患者治疗后血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平明显低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 这提示 Cystatin C、MMP-9、CYR61 在 GO 发病中发挥促炎作用, 并可作为评估 GO 疾病活动度的参考指标。研究发现, GO 患者血清 MMP-9 水平高于 Graves 病患者及对照组, 血清 MMP-9 与临床活动性评分呈正相关, 是评估患者疾病严重程度的标志物^[21]。同时, 相关性分析显示, 血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 与 CAS 呈正相关($P < 0.05$), 提示血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 水平升高在一定程度上可反映 GO 患者病情进展情况。CYR61 可通过提供导致炎症性疾病的细胞因子来维持炎症微环境, 而炎症细胞因子如 IL-1 β 、IL-6 和 IL-8 的释放增加, 表明患者疾病的活动性增强。ROC 曲线分析结果显示, 联合检测血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 预测 GO 患者疾病活动度的 AUC 为 0.884, 均高于三项单独检测, 提示入院时联合检测血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 对准确判断 GO 患者的疾病活动度有较高参考价值, 有助于临床及时制订合理治疗措施, 延缓疾病进展。

综上所述, 血清 Cystatin C、MMP-9、CYR61 在 GO 患者中表达升高, 其与患者病情活动性密切相关, 并对判断 GO 患者病情活动期有一定参考价值。但是, 本研究为单中心研究、样本量较少, 研究结果可能存在一定偏倚, 今后尚需扩大样本量, 进行多中心的前瞻性研究来予以论证。

参考文献

- [1] 丁石梅, 屈伟, 焦杨, 等. Graves 病合并 Graves 眼病患者¹³¹I 治疗前后血清 TNF- α 、HA 浓度及 CAS 评分变化的临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(10):1386-1388.
- [2] 郑德莎, 肖婷, 陈玉, 等. 血清胱抑素 C 水平与糖尿病视网膜病变变相关性的 Meta 分析[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(1):42-46.
- [3] 何军利, 杨利孙, 杨瑞林, 等. 急性脑梗死患者介入治疗前后血清金属基质蛋白酶-9、血管内皮生长因子、D-二聚体水平变化[J]. 贵州医药, 2021, 45(2):186-187.
- [4] 焦战, 陈青, 张于, 等. 血清基质金属蛋白酶 9 蛋白水平与糖尿病视网膜病变变关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(6):484-487.
- [5] LIN J, LI N, CHEN H, et al. Serum Cyr61 is associated with clinical disease activity and inflammation in patients with systemic lupus erythematosus[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94:e834.
- [6] BARTALENA L, BALDESCHI L, DICKINSON A, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO[J]. Eur J Endocrinol, 2008, 158(3):273-285.
- [7] 周雪美, 王巾, 原慧萍, 等. 凋亡抑制因子可溶性 Fas 在 Graves 眼病研究中的意义[J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42(8):675-677.
- [8] 张立颖, 褚俏梅, 李方都, 等. Graves 眼病患者经¹³¹I 治疗后血清 IL-17、IGF-1、ICAM-1 检测分析及临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2019, 48(3):393-396.
- [9] 刘京, 刘强. 胱抑素 C 对初发急性脑梗死患者早期神经功能恶化的预测价值[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(5):441-444.
- [10] 周洋, 王喜青, 张明, 等. Graves 病患者甲状腺功能与血清胱抑素 C 的相关性研究及其临床应用价值讨论[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(5):490-494.
- [11] CAN N, OZSOY E, KOBAT S G, et al. Serum Cystatin C Concentrations in Patients with Graves' Ophthalmopathy [J]. Korean J Ophthalmol, 2020, 34(5):398-403.
- [12] MAGHSOOD F, MIRSHAFIEY A, FARAHANI M M. Dual effects of cell free supernatants from lactobacillus acidophilus and lactobacillus rhamnosus GG in regulation of MMP-9 by up-regulating TIMP-1 and down-regulating CD147 in PMA differentiated THP-1 cells[J]. Cell J, 2018, 19(4):559-568.
- [13] 刘永霞, 刘飞, 高莉莉, 等. 血清 sE-cadherin、LCN-2、MMP-9 联合检测在乳腺癌早期诊断中的应用[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(11):1894-1898.
- [14] LI Y, HE J, WANG F, et al. Role of MMP-9 in epithelial-mesenchymal transition of thyroid cancer[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1):181.
- [15] 康剑书, 何为民, 叶青. MMP-2、MMP-9 在甲状腺相关眼病眼眶脂肪组织的表达[J]. 四川大学学报(医学版), 2010, 41(3):527-529.

参考文献

[1] 王敏,马永彪,李伟阳,等. 新生儿败血症诊治的研究进展[J]. 临床合理用药杂志,2021,14(36):179-181.

[2] 黄武珍. 新生儿早发败血症抗生素治疗的研究进展[J]. 保健文汇,2021,22(9):246-247.

[3] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,中国医师协会新生儿科医师分会感染专业委员会. 新生儿败血症诊断及治疗专家共识(2019 年版)[J]. 中华儿科杂志,2019,57(4):252-257.

[4] 彭锐军,温庆辉. PCT、SAA 及 CD64 检测诊断新生儿败血症的价值及与心肌损伤的关系[J]. 中国医学创新,2021,18(6):19-23.

[5] 杨小娟,李晓东. IL-6 及 SAA 在新生儿败血症早期诊断中的应用[J]. 国际医药卫生导报,2021,27(6):848-852.

[6] 赵彬泉. 血清 PCT、sICAM-1、IaIP 及 SAA 在新生儿败血症中的表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健,2018,33(14):3238-3240.

[7] DENG L, JIA H L, LIU C W, et al. Analysis of differentially expressed proteins involved in hand, foot and mouth disease and normal sera[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(6):e188-e196.

[8] REN J, LIU Z, WANG Q, et al. Andrographolide Ameliorates Abdominal Aortic Aneurysm Progression by Inhibiting Inflammatory Cell Infiltration through Downregulation of Cytokine and Integrin Expression[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2016, 356(1):137-147.

[9] KIM N, LERTNIMITPHUN P, JIANG Y, et al. Andrographolide inhibits inflammatory responses in LPS-stimulated macrophages and murine acute colitis through activating AMPK [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 170:113646.

[10] DALE M A, RUHLMAN M K, BAXTER B T. Inflam-

matory cell phenotypes in AAAs; their role and potential as targets for therapy[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2015, 35(8):1746-1755.

[11] EBIHARA T, ENDO R, KIKUTA H, et al. Differential gene expression of S100 protein family in leukocytes from patients with Kawasaki disease[J]. Eur J Pediatr, 2005, 164(7):427-431.

[12] FOELL D, WITTKOWSKI H, HAMMERSCHMIDT I, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations[J]. Arthritis Rheum, 2004, 50(4):1286-1295.

[13] KAISER T, LANGHORST J, WITTKOWSKI H, et al. Faecal S100A12 as a non-invasive marker distinguishing inflammatory bowel disease from irritable bowel syndrome[J]. Gut, 2007, 56(12):1706-1713.

[14] 孙广利,王小培,张铁须. 冠心病患者 ApoA-1、HDL 水平的变化及其临床意义[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(16):96-97.

[15] 张云庆,钟存获. 血脂检验在心脑血管病诊治中的临床应用价值及对 ApoA-1 水平的影响分析[J]. 饮食科学, 2021(2):68.

[16] 王树华,胡欢乐,齐志娟,等. 2 型糖尿病足患者 ApoB/ApoA1 及其炎症指标检测结果分析[J]. 海南医学, 2021, 32(3):301-304.

[17] 郑红英. 慢性肝病患者血清载脂蛋白 A1、B100 浓度及胆碱酯酶活力水平的临床价值[J]. 中国医学检验杂志, 2003, 4(1):34-35.

[18] 朱映,吴小平. 慢性肾功能衰竭患者血清中载脂蛋白 A5 水平的临床研究[J]. 全科医学临床与教育, 2011, 9(2):141-143.

(收稿日期:2021-09-23 修回日期:2022-01-20)

(上接第 1461 页)

[16] HAN J S, KIM S E, JIN J Q, et al. Tear-Derived Exosome Proteins Are Increased in Patients with Thyroid Eye Disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3):1115.

[17] 王贺元,程双钰,王明. 动脉粥样硬化症患者中富含半胱氨酸蛋白 61 的表达变化及其临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(2):172-174.

[18] CHOI C, JEONG W, GHANG B, et al. Cyr61 synthesis is induced by interleukin-6 and promotes migration and invasion of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2020, 22(1):275.

[19] WEI Y H, LIAO S L, WANG C C, et al. Simvastatin Inhibits CYR61 Expression in Orbital Fibroblasts in

Graves' Ophthalmopathy through the Regulation of FoxO3a Signaling[J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021:8888913.

[20] WOO Y J, SEO Y, KIM J J, et al. Serum CYR61 Is Associated with Disease Activity in Graves' Orbitopathy[J]. Ocul Immunol Inflamm, 2018, 26(7):1094-1100.

[21] KAPELKO-SŁOWIK K, SŁOWIK M, SZALINSKI M, et al. Elevated serum concentrations of metalloproteinases (MMP-2, MMP-9) and their inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) in patients with Graves' orbitopathy[J]. Adv Clin Exp Med, 2018, 27(1):99-103.

(收稿日期:2021-10-08 修回日期:2022-02-11)