

• 论 著 •

特发性血小板减少性紫癜患儿血清 LXA4、ADAMTS-1 水平及其在预后评估中的价值*

刘朝阳, 李 琛[△], 宫经新, 王文娟, 朱翠敏, 刘娜娜, 刘秀芬

沧州市中心医院儿内科, 河北沧州 061000

摘要:目的 探讨特发性血小板减少性紫癜(ITP)患儿血清脂氧素 A4(LXA4)及含凝血酶敏感素 1 型基序的解聚素样金属蛋白酶(ADAMTS-1)水平以及二者在 ITP 预后评估中的价值。方法 将 2020 年 8 月至 2022 年 8 月于该院确诊为 ITP 的 112 例患儿纳入研究作为 ITP 组。另选取同期于该院体检的 106 例健康志愿者作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测受检者血清 LXA4、ADAMTS-1 水平。采用 Pearson 相关分析患儿血清 LXA4、ADAMTS-1 水平的相关性。对不同病情及预后患儿的血清 LXA4 与 ADAMTS-1 水平进行比较。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LXA4 与 ADAMTS-1 对 ITP 预后不良的预测价值。采用 Logistic 回归分析影响 ITP 患儿预后的因素。结果 与对照组相比,ITP 组血清 LXA4 与 ADAMTS-1 的水平均升高($t=16.921, 17.360, P<0.05$)。Pearson 相关分析显示,血清 LXA4 与 ADAMTS-1 呈正相关性($r=0.577, P<0.05$)。与轻度组相比,中度组与重度组血清 LXA4 与 ADAMTS-1 表达水平较高($P<0.05$);与中度组比较,重度组血清 LXA4 与 ADAMTS-1 水平较高($P<0.05$)。预后不良组血清 LXA4 与 ADAMTS-1 水平均高于预后良好组($t=7.903, 11.480, P<0.05$);血清 LXA4、ADAMTS-1 单独及联合检测用于 ITP 预后不良预测的曲线下面积(AUC)分别为 0.695、0.816、0.882,二者联合预测 ITP 预后的 AUC 大于 LXA4 单独预测的 AUC($Z=3.363, P<0.05$)和 ADAMTS-1 单独预测的 AUC($Z=2.534, P<0.05$)。Logistic 回归分析显示, LXA4 与 ADAMTS-1 是 ITP 预后不良的危险因素($P<0.05$)。结论 ITP 患儿血清 LXA4 与 ADAMTS-1 水平升高,联合检测 LXA4、ADAMTS-1 水平有助于评估患儿预后。

关键词:特发性血小板减少性紫癜; 血清脂氧素 A4; 含凝血酶敏感素 1 型基序的解聚素样金属蛋白酶; 预后价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.05.013

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2024)05-0573-05

文献标志码:A

Serum levels of LXA4 and ADAMTS-1 in children with idiopathic thrombocytopenic purpura and their value in prognosis evaluation*

LIU Zhaoyang, LI Chen[△], GONG Jingxin, WANG Wenjuan, ZHU Cuimin, LIU Nana, LIU Xiufen

Department of Pediatrics, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract: **Objective** To investigate the serum levels of lipoxin A4 (LXA4) and a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-1 (ADAMTS-1) in children with idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and their prognostic value. **Methods** A total of 112 children diagnosed with ITP in the hospital from August 2020 to August 2022 were enrolled in the study as the ITP group. In addition, 106 healthy volunteers who underwent physical examination in the hospital during the same period were enrolled as the control group. The serum levels of LXA4 and ADAMTS-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum LXA4 and ADAMTS-1 levels. The serum levels of LXA4 and ADAMTS-1 in children with different conditions and prognosis were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum LXA4 and ADAMTS-1 in evaluating the prognosis of ITP. Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of children with ITP. **Results** Compared with the control group, the serum levels of LXA4 and ADAMTS-1 in ITP group both increased ($t=16.921, 17.360, P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum LXA4 was positively correlated with ADAMTS-1 ($r=0.577, P<0.05$). Compared with the mild group, the moderate and severe groups had significantly higher serum levels of LXA4 and ADAMTS-1 ($P<$

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20232130)。

作者简介:刘朝阳,男,主治医师,主要从事儿科常见疾病及免疫学、血液学方面的相关疑难病研究。 [△] 通信作者, E-mail: licenwk_123

0.05)。Compared with the moderate group, the severe group had significantly higher serum levels of LXA4 and ADAMTS-1 ($P < 0.05$). The serum levels of LXA4 and ADAMTS-1 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($t = 7.903, 11.480, P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum LXA4 and ADAMTS-1 alone and in combination for predicting poor prognosis of ITP was 0.695, 0.816 and 0.882, respectively. The AUC of the combination of the two for predicting poor prognosis of ITP was greater than that of LXA4 alone ($Z = 3.363, P < 0.05$) and ADAMTS-1 alone ($Z = 2.534, P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that LXA4 and ADAMTS-1 were risk factors for poor prognosis of ITP ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of LXA4 and ADAMTS-1 in children with ITP increases, and the combined detection of LXA4 and ADAMTS-1 levels is helpful to evaluate the prognosis of children with ITP.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura; serum lipoxin A4; a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-1; prognostic value

特发性血小板减少性紫癜(ITP)是获得性器官特异性自身免疫性疾病,是一种常见的临床出血性疾病,发病机制尚不明确^[1]。相关研究发现 ITP 的主要病理生理机制为体液免疫机制出现异常,引发血小板表面结合自身抗体,促使血小板在降解过程中暴露出隐匿性表位,此时抗原提呈细胞识别隐匿性表位的 T 细胞,激活血小板相关抗体,最终导致血小板减少^[2]。脂素 A4(LXA4)是内源性抗炎脂质介质中的一种,具有较强的抗炎作用,能在炎症反应消退过程中发挥重要作用^[3-4]。相关研究显示,在培养的巨噬细胞中, LXA4 能够抑制脂多糖(LPS)诱导的炎症极化,从而减少促炎细胞因子[白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]的释放并增加抗炎细胞因子(IL-4 及 IL-10)的释放^[5]。含凝血酶敏感素 1 型基序的解聚素样金属蛋白酶(ADAMTS-1)是血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶(ADAMTS)的一个家族成员,该家族在调节血液及细胞外基质中细胞外蛋白的功能与结构方面发挥关键作用^[6]。ADAMTS-1 主要在巨噬细胞、血管平滑肌细胞及内皮细胞表达,参与生理病理过程的方式为降解细胞外基质蛋白^[7]。虽然 LXA4 与 ADAMTS-1 表达都与巨噬细胞相关,但二者在 ITP 中的表达情况尚不清楚,本研究探讨 LXA4 与 ADAMTS-1 在 ITP 患儿预后评估中的价值,以期能为 ITP 的治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2020 年 8 月至 2022 年 8 月于本院确诊的 112 例 ITP 患儿纳入研究作为 ITP 组。其中,男 59 例,女 53 例,平均年龄(5.16 ± 1.21)岁。纳入标准:(1)符合 ITP 的相关诊断标准^[8];(2)年龄 1~12 岁;(3)首次确诊,依从性良好。排除标准:(1)先天畸形或发育不全;(2)肝肾等脏器功能受损或异常;(3)有感染性或慢性疾病;(4)有恶性肿瘤或恶性血液病;(5)有继发性的血小板减少性疾病;(6)有免疫性或内分泌疾病。另选取同期于本院体检的 106 例健康志愿者作为对照组。其中,男 56 例,女 50 例,平均年龄(5.14 ± 1.18)岁。本研究经过医院伦理委员会批准(批号:202000612-20),所有纳入研究者临床资料完整且本人及家属均知晓本研究内容并签署知情同

意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集所有受检者的血液标本,抽取患儿入院后次日清晨(对照组抽取体检当天)的空腹静脉血 4 mL,室温静置 25 min,离心 10 min($3\,000\text{ r/min}$),对血清进行分离,取血清置于一 80 °C 超低温冰箱保存待用。

1.2.2 指标检测 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 LXA4 与 ADAMTS-1 水平(试剂盒购自上海科艾博生物科技有限公司,货号:CB11748-Hu、CB12469-Hu),严格按照试剂盒说明书的步骤操作。

1.2.3 病情评估 依据血小板计数(PLT)以及出血情况对患儿病情进行评估^[9]。轻度:受伤后出血且 PLT 为 $50 \times 10^9/\text{L} \sim 100 \times 10^9/\text{L}$;中度:未出现广泛性出血,PLT 为 $25 \times 10^9/\text{L} \sim 50 \times 10^9/\text{L}$;重度:自发性或广泛性出血,病情严重,PLT $< 25 \times 10^9/\text{L}$ 。

1.2.4 随访及预后的评价 对患儿进行为期 6 个月随访,随访方式为门诊复查。随访截止时间为 2023 年 2 月 28 日。依据《血液病及治疗标准》^[10],将患儿分为预后良好组(32 例)及预后不良组(80 例)。预后良好判断标准:出血消失,PLT 恢复正常或 PLT 升高幅度 $> 30 \times 10^9/\text{L}$,2 个月内未复发;预后不良判断标准:PLT 升高不足 $30 \times 10^9/\text{L}$,2 个月内复发,出血症状减轻但未消失。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用 F 检验,进一步两两比较采用 SNK- q 检验。采用 Pearson 相关分析血清 LXA4、ADAMTS-1 水平的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LXA4 与 ADAMTS-1 对 ITP 预后不良的预测价值,二者联合预测与单独预测的曲线下面积(AUC)的比较采用 Z 检验。采用 Logistic 回归分析 ITP 预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 LXA4、ADAMTS-1 水平比较 与对照组相比,ITP 组血清 LXA4 与 ADAMTS-1 的表达水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 LXA4、ADAMTS-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
分组	<i>n</i>	LXA4(nmol/L)	ADAMTS-1(μ g/L)
ITP 组	112	68.45 $\pm$ 7.64	15.48 $\pm$ 3.15
对照组	106	52.12 $\pm$ 6.53	9.14 $\pm$ 2.11
<i>t</i>		16.921	17.360
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 血清 LXA4 与 ADAMTS-1 水平的相关性分析
Pearson 相关分析显示,ITP 组血清 LXA4 与 ADAMTS-1 水平呈正相关($r=0.577,P<0.05$),见图 1。

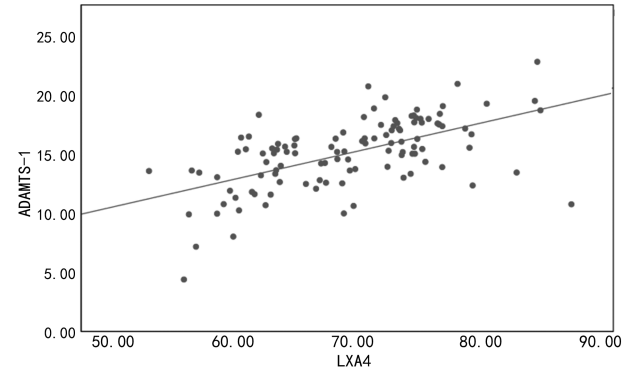


图 1 血清 LXA4 与 ADAMTS-1 水平的相关性分析

2.3 不同病情患儿血清 LXA4 与 ADAMTS-1 水平比较
与轻度组比较,中度组与重度组的血清 LXA4 与 ADAMTS-1 表达水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$);与中度组比较,重度组血清 LXA4 与 ADAMTS-1 水平较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同病情患儿血清 LXA4 与 ADAMTS-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
分组	<i>n</i>	LXA4(nmol/L)	ADAMTS-1(μ g/L)
轻度组	38	59.78 $\pm$ 6.85	13.05 $\pm$ 2.45
中度组	40	68.95 $\pm$ 7.89 ^a	15.22 $\pm$ 3.32 ^a
重度组	34	77.56 $\pm$ 8.22 ^{ab}	18.49 $\pm$ 3.74 ^{ab}
<i>F</i>		48.486	26.191
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$;与中度组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 不同预后患儿血清 LXA4 与 ADAMTS-1 水平比较
预后不良组血清 LXA4、ADAMTS-1 水平高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.5 血清 LXA4 与 ADAMTS-1 用于预测 ITP 预后

不良的价值分析 ROC 曲线分析显示,LXA4 单独预测 ITP 预后不良的 AUC 为 0.695,ADAMTS-1 单独预测 ITP 预后不良的 AUC 为 0.816,联合预测 ITP 预后不良的 AUC 为 0.882。联合预测的 AUC 大于 LXA4 单独诊断的 AUC($Z=3.363,P=0.001$)及 ADAMTS-1 单独诊断的 AUC($Z=2.534,P=0.011$)。见表 4,图 2。

2.6 Logistic 回归分析影响 ITP 预后的因素
以 ITP 预后是否良好为因变量(0=否,1=是),将血清 LXA4、ADAMTS-1 作为自变量,Logistic 回归分析显示,LXA4 与 ADAMTS-1 是 ITP 预后不良的危险因素,见表 5。

表 3 不同预后患儿血清 LXA4 与 ADAMTS-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
分组	<i>n</i>	LXA4(nmol/L)	ADAMTS-1(μ g/L)
预后不良组	80	72.06 $\pm$ 7.71	17.65 $\pm$ 3.25
预后良好组	32	59.43 $\pm$ 7.46	10.08 $\pm$ 2.89
<i>t</i>		7.903	11.480
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 4 血清 LXA4、ADAMTS-1 单独及联合检测对 ITP 预后不良的预测价值分析					
项目	AUC	95%CI	截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
LXA4	0.695	0.601~0.779	71.33 nmol/L	63.7	75.0
ADAMTS-1	0.816	0.731~0.883	17.15 μ g/L	76.2	75.0
联合检测	0.882	0.807~0.935	—	96.2	68.7

注:—表示该项无数据。

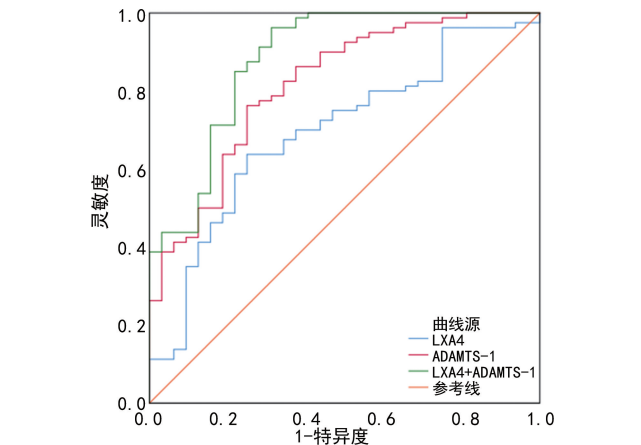


图 2 血清 LXA4、ADAMTS-1 单独及联合预测 ITP 预后不良的 ROC 曲线

表 5 Logistic 回归分析影响 ITP 患儿预后的因素							
变量	赋值	单因素分析			多因素分析		
		OR	95%CI	<i>P</i>	OR	95%CI	<i>P</i>
LXA4	$\leq 71.33=0, >71.33=1$	1.437	1.136~1.818	0.002	1.526	1.206~1.931	<0.001
ADAMTS-1	$\leq 17.15=0, >17.15=1$	2.012	1.590~2.546	<0.001	1.826	1.443~2.310	<0.001

3 讨 论

ITP 是一种获得性自身免疫性疾病,在遗传及环境因素的影响下,机体释放出针对血小板的自身抗体,介导血小板的免疫清除过程,导致患者外周血的 PLT 降低^[11]。目前还没有针对 ITP 的明确诊断性检查,因此 ITP 的诊断仍为排除性诊断^[12]。所以寻找与开发与 ITP 相关的血清生物标志物对于 ITP 的诊断与预后具有重要意义。相关研究发现,在 ITP 的病理过程中,有细胞免疫的参与,免疫细胞能够分泌相关的活性蛋白因子,调节机体细胞的生长分化,进而参与机体的免疫应答,最终在 ITP 的发生与发展中发挥关键作用^[13-14]。

脂氧素(LX)是一类内源性的自体有效物质,其作用为减少组织损伤以及促进炎症的消退。LXA4 是 LXs 家族的一员,是内源性花生四烯酸的代谢物,其可以在与甲酰肽受体样 1(FPRL1)的 G 蛋白偶联受体结合时,表现出有效的抗炎和促催化功能^[15]。LXA4 主要由内皮细胞、上皮细胞及免疫细胞(包括巨噬细胞及中性粒细胞)产生,能够在细胞中起到抗炎反应及促炎反应消退的作用。LXA4 在多种疾病发病及发展中发挥抗炎作用以及促炎的消退作用^[16-17]。LXA4 通过抑制细胞因子和基质金属蛋白酶的释放抑制人滑膜成纤维细胞的炎症反应,在类风湿关节炎患者的滑膜组织及滑液中 LXA4 的水平升高^[18]。LXA4 对炎性巨噬细胞极化的抑制作用与 NF-κBp65 和 IRF5 活性下调相关^[5]。过敏性紫癜患儿中血清 LXA4 的表达水平升高,与患儿病情严重程度相关^[19]。本研究结果显示,在 ITP 患儿血清中,血清 LXA4 的表达水平升高,而且随着病情的不断加重,血清 LXA4 的水平也逐渐升高,这提示 LXA4 不仅参与了 ITP 的发生而且与患儿的病情严重程度相关,可能的原因是 ITP 疾病发生时引发花生四烯酸的代谢异常升高,作为花生四烯酸的代谢物,LXA4 的水平也异常上升,具体的作用机制及作用过程还需要进一步的探索。

ADAMTS 细胞外蛋白酶家族由 19 个成员组成,在组织发育和体内平衡中具有不同的作用。ADAMTS-1 基因定位在染色体 21q21-q22,其相对分子质量约为 100×10^3 ,由其编码的蛋白质包含 951 个氨基酸,该基因能在机体的不同组织中广泛表达,进而参与机体的生长发育过程、组织的炎症反应、生殖系统的形成过程等一系列生理病理活动^[20]。相关研究显示,牙周炎患者 ADAMTS-1 水平显著升高,并且与临床附着水平及探查袋深度显著相关^[21]。在冠心病患者血清中 ADAMTS-1 与炎症因子 IL-18、IL-8、IL-6、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)呈正相关,ADAMTS-1 可以反映冠心病患者机体的炎症程度^[22]。

在本研究中,ITP 患儿血清 ADAMTS-1 水平高于健康儿童,并且随着病情的严重,ADAMTS-1 的水平进一步升高,ADAMTS-1 可能是通过炎症反应进而引发 ITP 患儿病情的加重,具体的作用途径尚需探索。

本研究中,LXA4 与 ADAMTS-1 呈正相关,可能通过同一信号通路参与了 ITP 的发生与发展过程,具体作用路径还需要进一步研究。预后不良组血清 LXA4 与 ADAMTS-1 水平明显高于预后良好组,这提示血清 LXA4 与 ADAMTS-1 可能与 ITP 患儿的预后相关,可能是 ITP 潜在的治疗靶点。ROC 曲线分析显示,LXA4 单独预测预后不良的 AUC 为 0.695,ADAMTS-1 单独预测的 AUC 为 0.816,这表明 ADAMTS-1 的单独预测具有一定的价值,LXA4 与 ADAMTS-1 单独预测的截断值分别为 71.33 nmol/L、17.15 μg/L,提示当患儿血清中 LXA4 > 71.33 nmol/L 或 ADAMTS-1 > 17.15 μg/L 时,可能有较大的预后不良风险。二者联合预测的 AUC 进一步的提升为 0.882,这表明二者联合预测 ITP 患儿预后不良具有更大的价值,能够弥补血清单项检测的不足,在临床中的参考价值更大。Logistic 回归分析显示,LXA4 与 ADAMTS-1 是 ITP 预后不良的危险因素,这提示 LXA4、ADAMTS-1 与 ITP 患儿的预后密切相关,可以为 ITP 患儿的治疗提供参考。

综上所述,ITP 患儿血清 LXA4 与 ADAMTS-1 表达水平升高,二者呈正相关,是 ITP 预后不良的危险因素,二者联合使用对 ITP 预后不良具有一定的预测价值。但本文选取的样本量还不够大,人群范围也不够大,后期将扩大样本量进一步分析 LXA4 与 ADAMTS-1 在 ITP 中发生发展的作用机制,以期能为 ITP 的治疗提供帮助。

参考文献

[1] 汪宇婴,冯春颜. 幽门螺杆菌感染对特发性血小板减少性紫癜患者外周血 CD4⁺CD25⁺T 调节细胞的影响[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(12):1678-1680.

[2] 武昌,陈斌. IL-37、IL-6 及 TGF-β 在特发性血小板减少性紫癜中的意义[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(20):2891-2893.

[3] 丁红萍,季晓燕,陈之阳,等. 血清 NO、LXA4、Apelin 表达水平对糖尿病视网膜病变严重程度的判定价值[J]. 国际检验医学杂志,2021,42(22):2808-2810.

[4] ZHU J J, YU B Y, FU C C, et al. LXA4 protects against hypoxic-ischemic damage in neonatal rats by reducing the inflammatory response via the IκB/NF-κB pathway[J]. Int Immunopharmacol,2020,89:107095-107112.

[5] YUAN J, LIN F, CHR N L, et al. Lipoxin A4 regulates M1/M2 macrophage polarization via FPR2-IRF pathway[J]. Inflammopharmacology,2022,30(2):487-498.

- [6] 郭晓亮,袁宇,段长恩. ADAMTS-1、CF6、CARP 在冠心病合并慢性心力衰竭中的意义[J]. 天津医科大学学报, 2021,27(4):329-333.
- [7] SANTAMARIA S,DE GROOT R. ADAMTS proteases in cardiovascular physiology and disease[J]. Open Biol, 2020,10(12):200333.
- [8] 国家卫生健康委. 儿童原发性免疫性血小板减少症诊疗规范(2019 年版)[J]. 全科医学临床与教育, 2019, 17(12):1059-1062.
- [9] 骆盈莹,陈旭虞,吴小梅. 血清白细胞介素-6、 γ 干扰素对特发性血小板减少性紫癜患儿预后的评估价值[J]. 中国临床医生杂志, 2022,50(4):496-498.
- [10] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社, 2007.
- [11] 杜朝阳,陈燕,谷明莉,等. 特发性血小板减少性紫癜患者 PBMC 中 TRAF2 的表达及分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013,34(10):1212-1213.
- [12] PROVAN D,ARNOLD M,BUSSEL J B,et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia[J]. Blood Adv, 2019,3(22):3780-3817.
- [13] SEMPLE J W,REBETZ J,MAOUIA A,et al. An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia[J]. Curr Opin Hematol, 2020,27(6):423-429.
- [14] 傅磊,李亮,卞建军,等. 调节性 T 细胞及调节性 B 细胞在成人原发免疫性血小板减少症中的表达研究[J]. 临床内科杂志, 2022,39(11):758-760.
- [15] SERHAN C N. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology[J]. Nature, 2014, 510(7503): 92-101.
- [16] 李一龙,景小莹. 支气管哮喘患者血清 LXA4 水平及凝血功能与肺功能及哮喘病程的相关性研究[J]. 河北医药, 2019,41(8):1200-1203.
- [17] 杨菊,李灵. 脂素素 A4 调控炎症信号通路在肿瘤中的研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2016,13(3):144-145.
- [18] BANDEIRA-MELO C,BOZZA P T,DIAZ B L,et al. Cutting edge:lipoxin (LX) A4 and aspirin-triggered 15-epi-LXA4 block allergen-induced eosinophil trafficking[J]. J Immunol, 2000,164(5):2267-2271.
- [19] 谭微,邹佳丽,陈婷,等. 血清 LXA4、Tim-1、NF- κ B 表达变化在过敏性紫癜早期诊断及病情评估中的应用价值[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2021,20(6):548-552.
- [20] 尹蕾,郭丽丽,郭炜,等. 食管癌组织中 ADAMTS1、ADAMTS18 基因 mRNA 的表达及其意义[J]. 中国实验诊断学, 2021,25(5):633-637.
- [21] TAYMAN M A,KOYUNCU I. Differential gene expression of ADAMTS-1, ADAMTS-9 and TIMP-3 in periodontitis[J]. Biotech Histochem, 2023,98(2):126-131.
- [22] 罗林锋,朱志标. 冠心病患者血清 ADAMTS-1、ADAMTS-13 含量与斑块性质、炎症及脂肪因子的相关性[J]. 海南医学院学报, 2018,24(4):444-447.

(收稿日期:2023-09-11 修回日期:2023-12-31)

(上接第 572 页)

- 炎半定量评分法病理特点分析及不同剂量激素治疗效果比较[J]. 天津医科大学学报, 2009,15(1):67-69.
- [8] JOSHI S S,BADGWELL B D. Current treatment and recent progress in gastric cancer[J]. CA Cancer J Clin, 2021,71(3):264-279.
- [9] 冯小可,林贞妍,刘璇,等. 化痰消癥方逆转胃癌前病变效果及对胃液外泌体 miRNA 表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2021,30(9):936-939.
- [10] 范丽,蒋利锋,黄锦,等. 小探头超声内镜对早期胃癌浸润深度诊断及个体化治疗方案选择的价值研究[J]. 上海医学, 2021,44(12):913-917.
- [11] 章婧,孙振燕,郑建峰,等. 梅毒血清固定患者外周血 Th17/Treg 平衡改变及 IL-17A 与 IL-17F 多态性的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2021,31(15):2303-2307.
- [12] 胡淑敏,吴晶晶,李珂,等. 胃癌患者血清 IL-17 表达及其与微血管形成的相关性分析[J]. 实用癌症杂志, 2022,37(11):1809-1812.
- [13] RAO S,ZHAO L,ZHENG X,et al. Correlation of serum IL-17, VEGF, and lactate dehydrogenase (LDH) levels with prognosis of gastric cancer[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022,2022:8126672.
- [14] 谈利,王建国,张涛. 血清 MMP-2、IL-17 水平与胃癌患者根治手术治疗预后的关系[J]. 四川生理科学杂志, 2023, 45(3):444-446.
- [15] ZHAO W X,LIU Z F,LI X L,et al. Correlations of serum homocysteine, VEGF and gastrin 17 with gastric cancer and precancerous lesions[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019,23(10):4192-4198.
- [16] 同永刚,戴维,杜工亮,等. MiR-4739 通过下调 MIEN1 表达抑制胃癌 NCI-N87 细胞恶性生长和转移的机制[J]. 临床与病理杂志, 2021,41(11):2500-2507.
- [17] 冯昌银,郑巧灵,黄建平,等. 肠型胃腺癌组织中 A3G 的表达及其临床病理学意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2021,37(12):1426-1430.
- [18] 何飞龙,何巧飞,张永力,等. 从和论治肝胃不和型慢性萎缩性胃炎癌前病变的疗效及对中医症状积分的影响[J]. 山西医药杂志, 2021,50(6):938-940.
- [19] 余璠,施德兵. 老年胃癌患者外周血 NLR、RDW、Hcy 水平与临床病理特征及预后的关系[J]. 中国老年学杂志, 2022,42(18):4421-4426.

(收稿日期:2023-09-12 修回日期:2023-12-25)