

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.014

论著·临床

母体血清 GDF-15、ANGPTL8 对胎儿先天性心脏病 产前诊断的临床意义

宋筱玉, 颀丽, 唐中锋, 葛婷婷, 林晓娟

基金项目: 甘肃省自然科学基金(22JR5RA726)

作者单位: 730050 兰州, 甘肃省妇幼保健院产前诊断中心

通信作者: 林晓娟, E-mail: 1943202435@qq.com



【摘要】目的 探讨血清生长分化因子-15(GDF-15)、血管生成素样蛋白 8(ANGPTL8)在先天性心脏病(CHD)胎儿母体中的表达及其诊断胎儿 CHD 的价值。**方法** 收集 2020 年 1 月—2023 年 3 月甘肃省妇幼保健院产前诊断中心产前筛查疑似胎儿 CHD 的 120 例孕妇作为研究对象,根据产前彩色多普勒超声心动图诊断结果分为 CHD 组($n=86$)和非 CHD 组($n=34$)。比较 2 组血清 GDF-15、ANGPTL8 水平;多因素 Logistic 回归分析胎儿 CHD 发病的影响因素;ROC 曲线分析血清 GDF-15、ANGPTL8 对胎儿 CHD 的诊断效能。**结果** 与非 CHD 组比较,CHD 组血清 GDF-15、ANGPTL8 水平显著升高($t/P=7.860/<0.001$, $7.334/<0.001$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,孕次 ≥ 3 次、CHD 家族史及血清 GDF-15、ANGPTL8 升高均是胎儿 CHD 发病的危险因素[$OR(95\% CI)=1.383(1.082\sim 1.767)$, $1.596(1.148\sim 2.218)$, $3.596(1.694\sim 7.633)$, $3.175(1.571\sim 6.417)$];血清 GDF-15、ANGPTL8 及二者联合预测胎儿 CHD 的 AUC 分别为 0.805、0.835、0.903,二者联合诊断胎儿 CHD 优于血清 GDF-15、ANGPTL8 各自单独诊断($Z=2.052$, 2.219 , $P=0.040$, 0.027)。**结论** CHD 胎儿的母体血清 GDF-15、ANGPTL8 水平显著升高,二者联合对胎儿 CHD 具有较高的辅助诊断潜能。

【关键词】 胎儿先天性心脏病;生长分化因子-15;血管生成素样蛋白 8;产前诊断**【中图分类号】** R714.53 **【文献标识码】** A

Clinical significance maternal serum GDF-15 and ANGPTL8 for prenatal diagnosis of fetal congenital heart disease

Song Xiaoyu, Jie Li, Tang Zhongfeng, Ge Tingting, Lin Xiaojuan. Prenatal Diagnosis Center, Gansu Maternal and Child Health Hospital, Gansu Province, Lanzhou 730050, China

Funding program: Gansu Provincial Natural Science Foundation (22JR5RA726)

Corresponding author: Lin Xiaojuan, E-mail: 1943202435@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of serum growth differentiation factor-15 (GDF-15) and angiopoietin-like protein 8 (ANGPTL8) in the mother with fetal congenital heart disease (CHD), and the value of them combined in the diagnosis of fetal CHD. **Methods** A total of 120 pregnant women suspected of fetal CHD who underwent prenatal screening in our hospital from January 2020 to March 2023 were collected as research subjects. They were separated into CHD group ($n=86$) and non-CHD group ($n=34$) based on the results of Color Doppler echocardiography. The expression levels of serum GDF-15 and ANGPTL8 were compared between the two groups; Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of fetal CHD; ROC curve was applied to analyze the diagnostic efficacy of serum GDF-15 and ANGPTL8 in fetal CHD. **Results** Compared with the non CHD group, the serum levels of GDF-15 and ANGPTL8 in the CHD group were obviously increased ($t/P=7.860/<0.001$, $7.334/<0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that gravidity, family history of CHD, GDF-15 and ANGPTL8 were the influencing factors of fetal CHD [$OR(95\% CI)=1.383(1.082-1.767)$, $1.596(1.148-2.218)$, $3.596(1.694-7.633)$, $3.175(1.571-6.417)$]. The AUC of serum GDF-15, ANGPTL8 and their combination in the diagnosis of fetal CHD was 0.805, 0.835 and 0.903, the combination of serum GDF-15 and ANGPTL8 in the diagnosis of fetal CHD was better than GDF-15. ANGPTL8 was independently predicted ($Z=2.052$, 2.219 , $P=0.040$, 0.027). **Conclusion** The maternal serum GDF-15 and ANGPTL8 levels in fetal CHD are obviously elevated. Color Doppler echocardiography combined with maternal serum GDF-15 and ANGPTL8 has high diagnostic potential for fetal CHD.

【Key words】 Fetal congenital heart disease; Growth differentiation factor-15; Angiopoietin-like protein 8; Prenatal diagnosis

先天性心脏病 (congenital heart disease, CHD) 是婴儿出生时就存在的心脏结构和功能问题,影响约 1% 的活产婴儿^[1]。据统计,全球每年有 135 万婴儿出生时患有 CHD,且其患病率呈持续上升的趋势,病死率很高^[2]。心脏在胚胎发育早期发育,尽早的产前诊断对告知家长胎儿 CHD 的发生、治疗措施的制定、预后的改善至关重要^[3]。因此,迫切需要寻找合适的方法尽早对 CHD 胎儿进行产前诊断。彩色多普勒超声心动图是一种无创、方便的技术,能够更好地帮助观察胎儿心脏情况,对胎儿 CHD 具有良好的诊断价值^[4]。生长分化因子-15 (GDF-15) 属于转化生长因子- β 基因家族,在心血管疾病中呈高表达^[5]。血管生成素样蛋白 8 (ANGPTL8) 是一种分泌性蛋白,参与葡萄糖、脂质代谢,在心血管疾病中发挥重要作用^[6]。然而,目前 GDF-15、ANGPTL8 在 CHD 胎儿的孕妇血清中表达,以及二者联合在胎儿 CHD 诊断中的价值尚不清晰。因此,本研究通过检测彩色多普勒超声心动图产前诊断为 CHD 胎儿的孕妇血清中 GDF-15、ANGPTL8 的水平,分析二者联合对胎儿 CHD 辅助诊断的价值,为尽早发现 CHD 胎儿并进行监护,改善患者结局提供参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2020 年 1 月—2023 年 3 月甘肃省妇幼保健院产前诊断中心产前筛查疑似 CHD 胎儿的孕妇 120 例作为研究对象,根据产前彩色多普勒超声心动图诊断结果分为 CHD 组 ($n = 86$) 和非 CHD 组 ($n = 34$)。CHD 组孕次 ≥ 3 次的比例、有 CHD 家族史的比例显著高于非 CHD 组 ($P < 0.05$); 2 组孕妇年龄、孕前 BMI、产次、高血压史、糖尿病史比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。本研究通过医院医学伦理委员会批准 (2019-1118),孕妇家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ① CHD 组符合 CHD 的诊断标准^[7] 及彩色多普勒超声心动图指征; ② 均定期产检; ③ 活产成功分娩。(2) 排除标准: ① 孕期用药或受到感染患者; ② 多胎妊娠孕妇; ③ 病历资料不全的孕妇; ④ 免疫系统疾病患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 彩色多普勒超声心动图检查: 以彩色多普勒超声仪 (型号: HELX S2000, 德国 Siemens 公司), 设置好探头频率后, 对孕妇取不同切面检查: 胎儿心脏的大

小、位置、血流、心房及心室情况,由具有 5 年以上工作经验的影像学医师判定是否为胎儿 CHD。

表 1 非 CHD 组与 CHD 组孕妇临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between non-CHD and CHD groups

项 目	非 CHD 组 ($n = 34$)	CHD 组 ($n = 86$)	t/χ^2 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	27.86 \pm 3.43	28.23 \pm 2.65	0.649	0.517
孕前 BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.85 \pm 4.79	22.74 \pm 4.68	0.115	0.908
孕次 [例 (%)]	≥ 3 2 (5.88) < 3 32 (94.12)	20 (23.26) 67 (76.74)	4.435	0.035
产次 [例 (%)]	≥ 2 6 (17.65) < 2 28 (82.35)	24 (27.91) 62 (72.09)	1.368	0.242
CHD 家族史 [例 (%)]	3 (8.82)	26 (30.23)	6.094	0.014
高血压史 [例 (%)]	5 (14.71)	17 (19.77)	0.417	0.518
糖尿病史 [例 (%)]	1 (2.94)	9 (10.47)	1.086	0.179

1.3.2 血清 GDF-15、ANGPTL8 水平检测: 采集孕妇清晨空腹肘静脉血 3 ~ 5 ml, 离心留取血清放入 -20°C 冰箱中保存待检。利用多功能酶标仪 (型号: SuPer-Max 3100, 上海闪谱生物科技有限公司) 以 GDF-15、ANGPTL8 酶联免疫试剂盒 (货号: ml038171, ml063491, 上海酶联生物科技有限公司), 检测血清 GDF-15、ANGPTL8 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述, 2 组间比较采用独立样本 t 检验; 多因素 Logistic 回归分析胎儿 CHD 发病的影响因素; ROC 曲线分析血清 GDF-15、ANGPTL8 诊断胎儿 CHD 的效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组孕妇血清 GDF-15、ANGPTL8 水平比较 与非 CHD 组比较, CHD 组血清 GDF-15、ANGPTL8 水平显著升高 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 非 CHD 组与 CHD 组孕妇血清 GDF-15、ANGPTL8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Tab. 2 Comparison of serum GDF-15 and ANGPTL8 expression levels between non-CHD and CHD pregnant women

组 别	例数	GDF-15	ANGPTL8
非 CHD 组	34	568.74 \pm 68.83	3.73 \pm 0.98
CHD 组	86	682.57 \pm 72.49	5.24 \pm 1.03
t 值		7.860	7.334
P 值		< 0.001	< 0.001

2.2 胎儿 CHD 彩色多普勒超声心动图检查 疑似胎儿 CHD 的孕妇 120 例中,发现 CHD 胎儿的孕妇 86 例,其中法洛四联征 21 例,房间隔缺损 19 例,室间隔缺损 18 例,主动脉弓狭窄 12 例,心内膜垫缺损 7 例,其他类型 9 例。

2.3 多因素 Logistic 回归分析胎儿 CHD 发病的影响因素 以是否发生胎儿 CHD 为因变量(赋值:是为 1,否为 0),以孕次(赋值:≥3 次为 1, <3 次为 0)、CHD 家族史(赋值:有为 1,无为 0)、GDF-15(连续变量)、ANGPTL8(连续变量)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示孕次 ≥ 3 次、CHD 家族史及血清 GDF-15、ANGPTL8 升高均是胎儿 CHD 发病的危险因素($P < 0.01$),见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析胎儿 CHD 发病的影响因素

Tab. 3 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of fetal CHD incidence

项目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
孕次 ≥ 3 次	0.324	0.125	6.729	0.009	1.383	1.082 ~ 1.767
CHD 家族史	0.468	0.168	7.744	0.005	1.596	1.148 ~ 2.218
GDF-15 高	1.280	0.384	11.108	0.001	3.596	1.694 ~ 7.633
ANGPTL8 高	1.155	0.359	10.356	0.001	3.175	1.571 ~ 6.417

2.4 血清 GDF-15、ANGPTL8 对胎儿 CHD 的诊断效能 绘制血清 GDF-15、ANGPTL8 对胎儿 CHD 的诊断效能 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 GDF-15、ANGPTL8 及二者联合预测胎儿 CHD 的 AUC 分别为 0.805、0.835、0.903,二者联合诊断胎儿 CHD 优于血清 GDF-15、ANGPTL8 各自单独诊断($Z = 2.052、2.219, P = 0.040、0.027$),见表 4、图 1。

表 4 血清 GDF-15、ANGPTL8 对胎儿 CHD 的诊断效能

Tab. 4 Diagnostic efficacy of serum GDF-15 and ANGPTL8 for fetal CHD

项目	cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
GDF-15	647.75 $\mu\text{g/L}$	0.805	0.723 ~ 0.872	0.651	0.882	0.534
ANGPTL8	4.67 $\mu\text{g/L}$	0.835	0.756 ~ 0.897	0.721	0.853	0.574
二者联合		0.903	0.835 ~ 0.949	0.954	0.824	0.777

3 讨论

CHD 是最常见的出生异常,在我国其患病率估计为每 1 000 例活产儿中有 9 例,且约 30% 为危重病例,在婴儿期可导致死亡或需要有创干预^[8]。产前诊断和胎儿干预作为预防胎儿 CHD 发病和病死的重要手段越来越受到重视^[9]。彩色多普勒超声心动图能够

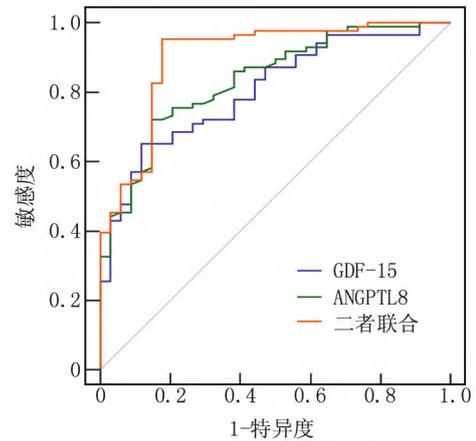


图 1 血清 GDF-15、ANGPTL8 诊断胎儿 CHD 的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum GDF-15 and ANGPTL8 for diagnosing fetal CHD

系统扫描胎儿发育中的心脏结构,评估血流指标和参数,在胎儿 CHD 的产前诊断中具有良好的效果,能够帮助心脏科医生评估和管理整个妊娠期胎儿心脏功能,以充分制定治疗方案,然而其存在一定的滞后性,诊断效能有待进一步提高^[10]。研究表明,血清学指标检测简单、方便、可重复,孕早期母体血清筛查结果对胎儿 CHD 的产前诊断具有较高的辅助诊断效能^[11]。

GDF-15 是参与多个系统调节的细胞因子,在多种人体组织中均有表达,是线粒体功能障碍的标志,可以反映细胞应激途径的改变,在多种疾病中发挥关键作用^[12]。Dalos 等^[13]发现,GDF-15 在冠心病患者血清中显著升高,尤其是在左心室射血分数高度受损的患者中,可以作为冠心病诊断和临床随访的生物标志物。Echouffo-Tcheugui 等^[14]发现,糖尿病患者 GDF-15 水平显著升高,且 GDF-15 高表达的患者发生心力衰竭的风险更高,GDF-15 可以促使低密度脂蛋白氧化,具有促动脉粥样硬化作用,反映患者的线粒体功能障碍、心肌纤维化、内皮功能障碍,导致心力衰竭的发生。Wang 等^[15]发现,在冠状动脉疾病患者中 GDF-15 水平显著升高,患者出院 1 年内心血管死亡、心力衰竭、出血等不良结局的风险增加,可能是冠状动脉疾病患者不良预后的生物标志物,并可用于完善上述临床结局的风险评估。Kato 等^[16]发现,动脉粥样硬化性心血管疾病患者 GDF-15 显著高表达,较高的 GDF-15 水平与心血管事件死亡、心力衰竭住院发生率增加显著相关,GDF-15 响应细胞应激和炎症反应,可以作为心血管疾病诊断、预后评估的生物标志物。本研究发现,与非 CHD 组比较,CHD 组血清 GDF-15 水平显著升高,提示 GDF-15 可能通过响应细胞应激和炎症反应,介导

胎儿 CHD 的发生。

ANGPTL8 主要由人体肝脏和脂肪组织产生和分泌,介导代谢调节、氧化应激、炎症反应等多种生物学进程^[17]。Horn 等^[18]发现,脓毒症患者外周血 ANGPTL8 水平显著升高,ANGPTL8 参与炎症反应,影响脂质重新分配到脂肪组织中,介导患者的代谢紊乱、胰岛素抵抗,进而促进脓毒症的发生、发展。Zhang 等^[19]发现,肝硬化和肝细胞癌患者 ANGPTL8 表达水平显著升高,ANGPTL8 介导炎症反应、肝脂肪变性、肝纤维化,介导肝硬化和肝细胞癌的发生、发展。Jiao 等^[20]发现,ANGPTL8 在人和小鼠动脉粥样硬化病变中表达增加,ANGPTL8 在动脉粥样硬化斑块的巨噬细胞中过表达,导致胆固醇摄取增加和外流减少,引起泡沫细胞形成和胆固醇积累增加,促进动脉粥样硬化。Yuan 等^[21]发现,妊娠期糖尿病患者孕晚期血清、脐血血清、胎盘 ANGPTL8 表达均显著升高,ANGPTL8 促进下游基因磷酸化来加速糖原合成,改善葡萄糖耐量并增加胰岛素敏感性,通过抑制脂蛋白脂肪酶活性来调节脂质代谢,从而增加血清中三酰甘油水平并降低其游离脂肪酸水平,介导妊娠期糖尿病的病情进展。本研究发现,ANGPTL8 在胎儿 CHD 孕妇血清中显著高表达,提示其可能通过介导炎症反应、脂质代谢等过程,促进胎儿 CHD 的发生。Ruszaia 等^[22]发现,GDF-15、ANGPTL8 均为妊娠期糖尿病患者发病的血清标志物,均可影响糖类和血脂代谢,导致妊娠期糖尿病的发生。本研究发现,血清 GDF-15、ANGPTL8 二者联合诊断胎儿 CHD 的 AUC 为 0.903,敏感度为 0.954,特异度为 0.824,二者联合诊断胎儿 CHD 优于各自单独诊断,提示二者均可能介导患者的糖类和血脂代谢导致疾病的发生,可作为胎儿 CHD 产前诊断的血清生物学标志物。多因素 Logistic 回归分析,结果显示孕次、CHD 家族史、GDF-15、ANGPTL8 均是胎儿 CHD 发病的影响因素,提示临床上应密切关注上述因素,以尽早发现胎儿 CHD。

综上所述,胎儿 CHD 的母体血清 GDF-15、ANGPTL8 水平显著升高,二者联合对胎儿 CHD 具有较高的诊断潜能。此外,本研究存在样本量小、样本来源单一等问题,GDF-15、ANGPTL8 参与胎儿 CHD 发生的具体机制尚不清晰,后续将重新设计试验,进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

宋筱玉、颀丽:实施研究;采集、分析和解释数据,文章撰写;唐中锋、葛婷婷:采集、分析和解释数据;林晓娟:文章审核、修改

参考文献

- [1] Huang H, Cai M, Wang Y, et al. SNP array as a tool for prenatal diagnosis of congenital heart disease screened by echocardiography: Implications for precision assessment of fetal prognosis[J]. Risk Manag Healthc Policy, 2021, 14 (1): 345-355. DOI: 10. 2147/ RMHP. S286001.
- [2] Liu Y, Chen S, Zühlke L, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: Updated systematic review and meta-analysis of 260 studies[J]. Int J Epidemiol, 2019, 48(2):455-463. DOI: 10. 1093/ije/dyz009.
- [3] 邢园园, 薛红元, 叶玉泉. 基于人工智能三维超声心动图评价心脏功能和疾病的研究进展[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(6):646-650. DOI:10. 3969 / j. issn. 1671-6450. 2022. 06. 020.
- [4] Rocha LA, Bravo-Valenzuela NJ, Rolo LC, et al. Functional cardiac measurements performed by two-dimensional Doppler echocardiography in normal fetuses: Determination of Z-scores and future prospects[J]. Ann Pediatr Cardiol, 2019, 12(3):233-239. DOI: 10. 4103/apc. APC_173_18.
- [5] Eddy AC, Trask AJ. Growth differentiation factor-15 and its role in diabetes and cardiovascular disease [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2021, 57(1):11-18. DOI:10. 1016/j. cytogfr. 2020. 11. 002.
- [6] Sylvers-Davie KL, Davies BSJ. Regulation of lipoprotein metabolism by ANGPTL3, ANGPTL4, and ANGPTL8[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2021, 321(4):493-508. DOI: 10. 1152/ajpendo. 00195. 2021.
- [7] 中国医师协会儿科医师分会先天性心脏病专家委员会, 中华医学会儿科学分会心血管学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童常见先天性心脏病介入治疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2015, 53(1):17-24. DOI:10. 3760/cma. j. issn. 0578-1310. 2015. 01. 004.
- [8] Pan F, Li J, Lou H, et al. Geographical and socioeconomic factors influence the birth prevalence of congenital heart disease: A population-based cross-sectional study in Eastern China [J]. Curr Probl Cardiol, 2022, 47(11):101341-101358. DOI:10. 1016/j. cpcardiol. 2022. 101341.
- [9] 金立臣, 温林林, 韩喆, 等. Th 细胞分化特异性转录因子在低体质量先天性心脏病患儿肺血流异常发病机制中的作用[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(4):344-347, 352. DOI:10. 3969 / j. issn. 1671-6450. 2021. 04. 005.
- [10] Kamel H, Yehia A. First trimester fetal echocardiography limitations and its expected clinical values[J]. Egypt Heart J, 2020, 72(1):16-22. DOI:10. 1186/s43044-020-00049-1.
- [11] Chen CP, Chen SW, Wang LK, et al. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of a de novo deletion of 4q34. 1→qter associated with low PAPP-A and low PIGF in the first-trimester maternal serum screening, congenital heart defect on fetal ultrasound and a false negative non-invasive prenatal testing (NIPT) result[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2022, 1(6):1039-1043. DOI:10. 1016/j. tjog. 2022. 08. 006
- [12] May BM, Pimentel M, Zimmerman LI, et al. GDF-15 as a biomarker in cardiovascular disease [J]. Arq Bras Cardiol, 2021, 116(3):494-500. DOI:10. 36660/abc. 20200426. (下转 975 页)

- (11); e27804. DOI:10.1371/journal.pone.0027804.
- [6] 康婷,刘易婷,刘敏,等.血清甘露聚糖结合凝集素相关蛋白 1 和三叶因子 3 及精子相关抗原 9 水平对宫颈癌患者术后 2 年复发的预测价值[J].中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(10):1047-1050. DOI:10.13507/j.issn.1674-3474.2022.10.018.
- [7] Wang L,Zhao X,Zheng H,et al. AIF-1, a potential biomarker of aggressive tumor behavior in patients with non-small cell lung cancer [J]. PLoS One, 2022, 17(12); e0279211. DOI:10.1371/journal.pone.0279211.
- [8] Herzog AE,Somayaji R,Nör JE. Bmi-1: A master regulator of head and neck cancer stemness [J]. Front Oral Health, 2023, 4(1); 1080255-1080267. DOI:10.3389/froh.2023.1080255.
- [9] Vils SR,Troldborg A,Hvas AM,et al. Platelets and the lectin pathway of complement activation in patients with systemic lupus erythematosus or antiphospholipid syndrome [J]. TH Open, 2023, 7(2); e155. DOI:10.1055/a-2087-0314.
- [10] 周晖,白守民,林仲秋.《2018 NCCN 宫颈癌临床实践指南(第一版)》解读[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(12):1255-1261. DOI:10.19538/j.fk2017120111.
- [11] 周琦,吴小华,刘继红,等.宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(6):613-622. DOI:10.19538/j.fk2018060111.
- [12] 赵爽,陈号,赵方辉.全球子宫颈癌前病变及宫颈癌治疗指南制订现状的系统综述[J].中华医学杂志,2022,102(22):1666-1676. DOI:10.3760/cma.j.cn112137-20211106-02466.
- [13] Wong RW,Ng JHY,Han KC,et al. Cervical carcinomas with serous-like papillary and micropapillary components; Illustrating the heterogeneity of primary cervical carcinomas [J]. Mod Pathol, 2021, 34(1); 207-221. DOI:10.1038/s41379-020-0627-8.
- [14] 王强珍.血清 TFF3、AIF-1 和 S100-A11 水平在宫颈癌早期诊断和预后评估中的临床价值[J].检验医学与临床,2023,20(2):198-202. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.02.013.
- [15] Baranzini N, Monti L, Vanotti M, et al. AIF-1 and RNASET2 play complementary roles in the innate immune response of medicinal leech [J]. J Innate Immun, 2019, 11(2): 150-167. DOI: 10.1159/000493804.
- [16] Maděřka M,Dvorůk V,Hambálek J,et al. Elevated serum concentrations of S100-A11 and AIF-1 in cervical dysplasia patients [J]. Ceska Gynekol, 2021, 86(1): 11-15. DOI:10.48095/ccccg202111.
- [17] 欧武英,李春芸,周君霞,等. BMI-1、C-myc 表达与宫颈病变病理类型及 HPV 感染的关系 [J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(9): 1370-1374. DOI:10.11816/cn.ni.2022-210982.
- [18] 陈慧,叶丽君,喻长法,等. Beclin1 C-myc 及 Bmi-1 检测在宫颈癌诊断中的价值 [J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(5): 1159-1161. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.05.059.
- [19] Xu J,Li L,Shi P,et al. The crucial roles of Bmi-1 in cancer: Implications in pathogenesis, metastasis, drug resistance, and targeted therapies [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8231-8253. DOI:10.3390/ijms23158231.
- [20] Lozaneanu L,Balan RA,Pavaleanu I,et al. BMI-1 expression heterogeneity in endometriosis-related and non-endometriotic ovarian carcinoma [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(11): 6082-6096. DOI:10.3390/ijms22116082.
- [21] Maestri CA,Nisihara R,Mendes HW,et al. MASP-1 and MASP-2 serum levels are associated with worse prognostic in cervical cancer progression [J]. Front Immunol, 2018, 9(1): 2742-2747. DOI:10.3389/fimmu.2018.02742.
- [22] Mistegaard CE,Jensen L,Christiansen M,et al. Low levels of the innate immune system proteins MASP-2 and Map44 in patients with common variable immunodeficiency [J]. Scand J Immunol, 2022, 96(3): e13196. DOI:10.1111/sji.13196.
- [23] LaFon DC,Thiel S,Kim YI,et al. Classical and lectin complement pathways and markers of inflammation for investigation of susceptibility to infections among healthy older adults [J]. Immun Ageing, 2020, 17(1): 18-27. DOI:10.1186/s12979-020-00189-7.
- (收稿日期:2024-04-16)
-
- (上接 970 页)
- [13] Dalos D,Spinka G,Schneider M,et al. New cardiovascular biomarkers in ischemic heart Disease-GDF-15, a probable predictor for ejection fraction [J]. J Clin Med, 2019, 8(7): 924-934. DOI:10.3390/jcm8070924.
- [14] Echouffo-Tcheugui JB,Daya N,Ndumele CE,et al. Diabetes, GDF-15 and incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities study [J]. Diabetologia, 2022, 65(6): 955-963. DOI:10.1007/s00125-022-05678-6.
- [15] Wang J,Zhang T,Xu F,et al. GDF-15 at admission predicts cardiovascular death, heart failure, and bleeding outcomes in patients with CAD [J]. ESC Heart Fail, 2023, 1(1): 1-10. DOI:10.1002/ehf2.14484.
- [16] Kato ET,Morrow DA,Guo J,et al. Growth differentiation factor 15 and cardiovascular risk; Individual patient meta-analysis [J]. Eur Heart J, 2023, 44(4): 293-300. DOI:10.1093/eurheartj/ehac577.
- [17] Hu L,Wei J,Zhang Y,et al. ANGPTL8 is a negative regulator in pathological cardiac hypertrophy [J]. Cell Death Dis, 2022, 13(7): 621-634. DOI:10.1038/s41419-022-05029-8.
- [18] Horn P,Radtke S, Metzger UB, et al. Associations of Betatrophin/ANGPTL8 with septic dyslipidemia in human peritonitis; An explorative analysis [J]. Biomedicines, 2022, 10(12): 3151-3161. DOI:10.3390/biomedicines10123151.
- [19] Zhang Z,Yuan Y,Hu L,et al. ANGPTL8 accelerates liver fibrosis mediated by HFD-induced inflammatory activity via LILRB2/ERK signaling pathways [J]. J Adv Res, 2023, 47(1): 41-56. DOI:10.1016/j.jare.2022.08.006.
- [20] Jiao X,Yang Y,Li L,et al. Angiotensin-like protein 8 accelerates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. Atherosclerosis, 2020, 307(1): 63-71. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.014.
- [21] Yuan J,Zhang D,Wang Y,et al. Angiotensin-like 8 in gestational diabetes mellitus; Reduced levels in third trimester maternal serum and placenta, increased levels in cord blood serum [J]. Int J Endocrinol, 2022, 1(1): 1113811-1113819. DOI:10.1155/2022/1113811.
- [22] Ruszai M,Pilszyk A,Niebrzydowska M,et al. Novel biomolecules in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus 2.0 [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(8): 4364-4383. DOI:10.3390/ijms222111578.
- (收稿日期:2024-05-10)