

文章编号 1006-8147(2019)06-0572-05

论 著

# Apelin-13 在冠状动脉粥样硬化病变临床诊断中的应用价值

孙旭森<sup>1,2</sup>, 张宇凡<sup>1,2</sup>, 李沅洋<sup>2,3</sup>, 齐 新<sup>2</sup>, 魏丽萍<sup>2</sup>

(1.天津医科大学研究生院, 天津 300070; 2.天津市人民医院心脏内科, 天津 300121; 3.天津中医药大学, 天津 300073)

**摘要** 目的:探讨血清中 Apelin-13 水平与冠状动脉粥样硬化病变程度的相关性及其在临床诊断中的应用价值。方法:随机选取我院心内科 125 例具有不同程度冠状动脉粥样硬化病变的患者作为实验组,同时选取 37 例冠状动脉粥样硬化正常的患者作为对照组。收集患者一般临床资料以及生化指标,检测血清 Apelin-13 水平。应用 Pearson 相关分析 Apelin-13 与冠状动脉粥样硬化病变程度相关性。通过 ROC 曲线得到 Apelin-13 的最佳截断值。结果:所选取各组的基线特征在年龄、BMI、血压、血糖等方面均无显著统计学差异( $P>0.05$ )。血清 Apelin-13 的水平与冠状动脉病变程度(Gensini 评分)呈负相关( $r=-0.523, P<0.05$ )。通过绘制 ROC 曲线,得到 Apelin-13 诊断急性冠脉综合征的最佳截断值为 2.15 ng/mL。结论:血清 Apelin-13 水平与冠状动脉粥样硬化病变程度呈负相关。Apelin-13 有望成为急性冠脉综合征临床诊断的一种新型血清标志物。

**关键词** Apelin-13; 动脉粥样硬化; 冠状动脉疾病

中图分类号 R541.4

文献标志码 A

## Application value of Apelin-13 in the clinical diagnosis of coronary arteriosclerosis

SUN Xu-sen<sup>1,2</sup>, ZHANG Yu-fan<sup>1,2</sup>, LI Yuan-yang<sup>2,3</sup>, QI Xin<sup>2</sup>, WEI Li-ping<sup>2</sup>

(1. Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Cardiology, Tianjin Union Medical Center, Tianjin 300121, China; 3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300073, China)

**Abstract Objective:** To explore the correlation between serum Apelin-13 level and the degree of coronary atherosclerosis and its clinical value in diagnosis of coronary atherosclerosis. **Methods:** 125 patients with varying degrees of coronary arteriosclerosis in the department of cardiology of our hospital were randomly selected as the experimental group, and 37 patients with normal or only slight coronary artery sclerosis were selected as the control group. The general clinical data and biochemical indexes of the patients were collected, and the serum Apelin-13 level was detected. Pearson correlation was used to analyze the correlation between Apelin-13 and the severity of coronary arteriosclerosis. The best truncation value of Apelin-13 was obtained by ROC curve. **Results:** The baseline characteristics of the selected groups showed no significant difference in age, BMI, blood pressure and blood glucose ( $P>0.05$ ). The serum Apelin-13 level was negatively correlated with the degree of coronary artery disease (Gensini score) ( $r=-0.523, P<0.05$ ). By drawing the ROC curve, the optimal truncation value of Apelin-13 for the diagnosis of acute coronary syndrome is 2.15 ng/mL. **Conclusion:** The serum Apelin-13 level is negatively correlated with the degree of coronary arteriosclerosis. Apelin-13 is expected to become a new serum marker in the clinical diagnosis of acute coronary syndrome.

**Key words** Apelin-13; atherosclerosis; coronary artery disease

冠状动脉粥样硬化是最常见和最主要的心脏病变之一。冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称“冠心病”)就是冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。冠心病根据发病特点和治疗原则分为稳定性心绞痛、不稳定型心绞痛、缺血性心肌病、隐匿性冠心病、非 ST 段抬高型心肌梗死、ST 段抬高型心肌梗死等。其中,不稳定心绞痛、非 ST

基金项目 国家自然科学基金青年科学基金项目(81200158);天津市卫计委科技攻关项目(16KG155);天津市科委慢性疾病防治科技重大专项(16ZXJMSY00060)

作者简介 孙旭森(1992-),男,硕士在读,研究方向:冠心病的临床与基础研究;通信作者:魏丽萍, E-mail: rmyywp@163.com。

段抬高型心肌梗死、ST 抬高型心肌梗死属于急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)。Apelin/APJ 系统广泛分布于人体组织。Apelin-13 作为 Apelin 在心脏中的主要亚型之一,具有多种生物学功能。有研究表明 Apelin-13 有较强的心血管保护作用,尤其是促进血管平滑肌增殖,诱导内皮细胞迁移、增殖及血管形成。既往研究提示 Apelin-13 可能参与冠状动脉血管粥样硬化的发生过程。本研究通过观察不同类型冠状动脉硬化患者血清 Apelin-13 含量的变化,探讨血清中 Apelin-13 水平与冠状动脉粥样硬化病变程度的相关性及其在冠状动脉粥样硬化病变临床诊断中的应用价值。

## 1 对象与方法

**1.1 对象** 随机选取2017年7月-2017年12月在我院心脏内科住院的162例住院患者为研究对象。这162例患者中,男性82例,女性80例,年龄35~79岁。其中37例为冠状动脉正常患者,125例患者为不同程度的冠状动脉硬化病变。125例患者按照冠心病的不同类型分为SAP组、UAP组、AMI组。纳入标准:所有患者均知情同意并行诊断性冠状动脉造影,有完整的临床和生化资料;纳入患者需符合AHA/ACC冠心病诊断标准。排除标准:临床资料不全、瓣膜病、心肌病、全身血管炎性疾病、结缔组织病、严重肝或肾功能不全、严重感染疾病、恶性肿瘤等。

### 1.2 检查方法

**1.2.1 冠状动脉造影** 采用Seldinger法,经桡动脉或股动脉穿刺插管,多体位投影,所得影像结果由3名心脏介入专业医师对其进行判定。按照美国心脏学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)冠状动脉造影指南,至少一支冠脉血管狭窄>50%即诊断为冠心病。采用Gensini评分系统对每支血管病变程度进行定量评定。冠状动脉狭窄程度以国际通用的直径法百分数表示。根据冠状动脉造影的结果,按分段评价标准,采用Gensini积分法对冠状动脉病变严重程度进行分级积分。狭窄程度0~25%计1分,26%~50%计2分,51%~75%计4分,76%~90%计8分,91%~99%计16分,100%计32分。同时根据各段冠脉血管功能积分,左主干病变×5,左前降支近段及回旋支近段病变×2.5,左前降支中段×1.5,左前降支远段、第一对角支、回旋支远段、钝缘支、后降支、左室后侧支及右冠状动脉近段、中段、远段病变×1,第二对角支病变×0.5。Gensini积分为狭窄程度积分×功能积分之和。若1支血管有多处病变,选择病变程度最重处积分;若多支血管病变,则各支血管积分累计相加。根据Gensini评分将患者分为0~1分、2~7分、8~31分、>31分4个组。

**1.2.2 血清Apelin-13测定** 入选患者的外周静脉血样本收集后,进行离心处理(3 000 r/min, 15 min),获得不少于0.2 mL的血清,置于EP管内,保存于-80℃冰箱。血清Apelin-13的检测试剂盒购自美国云克隆公司。血清Apelin-13的检测采用酶联免疫吸附法(ELISA),具体操作步骤参照试剂盒说明书。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS 23.0统计软件对本研究所得数据进行分析处理,计数资料以百分数(%)表示,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布的

计量资料以中位数及四分位数表示。多组间数据的比较使用单因素方差分析或者卡方检验,两组数据的比较使用 $t$ 检验。应用Pearson相关分析Apelin-13与冠状动脉粥样硬化病变程度的相关性。通过ROC曲线得到Apelin-13的最佳截断值。以 $P < 0.05$ 为具有统计学差异。

## 2 结果

**2.1 不同类型冠心病的基线特征** 如表1所示,对照组、SAP组、UAP组、AMI组在年龄、BMI、TG、TC、GLU、高血压患病率等方面无显著统计学差异( $P > 0.05$ ),各组的性别占比有统计学差异( $P < 0.05$ )。

表1 不同类型冠状动脉粥样硬化病变与对照组的一般临床特征

Tab 1 General clinical characteristics of different types of coronary atherosclerosis and control group

项目	Control (n=37)	SAP (n=35)	UAP (n=46)	AMI (n=44)	P
年龄/岁	58.46±9.52	61.94±8.39	60.57±8.80	62.25±9.81	0.835
性别/男	12(14.6%)	17(20.7%)	19(23.2%)	34(41.5%)	0.000
BMI/(kg/m <sup>2</sup> )	24.75±2.61	23.46±2.79	24.34±2.75	23.31±2.93	0.854
高血压	15(27.8%)	9(16.7%)	10(18.5%)	20(37.0%)	0.058
TG/(mmol/L)	1.75±0.81	1.72±1.03	2.30±2.00	2.02±1.27	0.112
TC/(mmol/L)	4.69±0.87	4.57±1.27	4.93±1.19	4.97±1.10	0.485
GLU/(mmol/L)	6.15±2.37	5.63±1.12	6.41±2.31	6.45±2.38	0.060

$P < 0.05$  代表组间比较有统计学差异

**2.2 不同类型冠心病的Apelin-13水平比较** 如表2所示,冠心病患者血清Apelin-13水平均低于对照组,且Apelin-13在AMI组和UAP组中明显低于SAP组和对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );SAP组略低于对照组,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表2 不同类型冠心病与对照组血清Apelin-13水平的比较

Tab 2 Comparison of serum Apelin-13 levels in different types of coronary heart disease and control group

组别	n	Apelin-13/(ng/mL)	P
Control	37	4.17±1.61	—
SAP	35	3.85±1.59	0.430
UAP	46	3.35±1.83	0.030
AMI	44	2.40±1.72	0.000

$P < 0.05$  代表组间比较有统计学差异

**2.3 不同病变支数的Apelin-13水平比较** 如表3所示,双支病变、三支病变组Apelin-13水平显著低于单支病变、对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。单支病变组Apelin-13水平亦较对照组水平偏低,但无统计学差异( $P > 0.05$ )。

**2.4 不同Gensini评分的Apelin-13水平比较** 如表4所示,Gensini评分8~31分、>31分组Apelin-

13 水平显著低于 0~1 分、1~7 分组( $P<0.05$ )。两个低分组之间无统计学差异( $P>0.05$ )。

表 3 不同支数冠脉病变与对照组血清 Apelin-13 水平的比较

Tab 3 Comparison of serum Apelin-13 levels in patients with different branches of coronary artery disease and control group

组别	<i>n</i>	Apelin-13/(ng/mL)	<i>P</i>
对照组	48	4.07±1.53	—
单支病变	43	3.80±1.97	0.978
双支病变	40	2.73±1.41	0.000
三支病变	31	2.49±1.40	0.000

$P<0.05$  代表组间比较有统计学差异

表 4 不同 Gensini 评分患者与对照组血清 Apelin-13 水平的比较

Tab 4 Comparison of serum Apelin-13 levels in patients with different Gensini scores and controls

组别	<i>n</i>	Apelin-13/(ng/mL)	<i>P</i>
0~1 分	45	4.10±1.57	—
2~7 分	41	3.84±1.82	0.472
8~31 分	37	2.77±1.65	0.000
>31 分	39	2.47±1.62	0.000

$P<0.05$  代表与对照组比较有统计学差异

2.5 Apelin-13 与 Gensini 评分的 Pearson 相关 如表 5 所示, SAP 组、UAP 组、AMI 组 Apelin-13 水平均与 Gensini 评分负相关 ( $P<0.05$ )。合并各组后 Apelin-13 水平依然与 Gensini 评分负相关( $r=-0.523$ ,  $P<0.001$ )。

表 5 Gensini 评分与 Apelin-13 的相关性分析

Tab 5 Analysis of the correlation between Gensini score and Apelin-13

组别	<i>n</i>	Gensini 评分	Apelin13/(ng/mL)	<i>r</i>	<i>P</i>
Control	37	0(0,0)	4.17±1.61	—	—
SAP	35	3(0,8)	3.85±1.59	-0.455	0.006
UAP	46	8(5,29)	3.35±1.83	-0.652	0.000
AMI	44	53(25,85)	2.40±1.72	-0.438	0.003
合计	162	7(0,30)	3.39±1.81	-0.523	0.000

$P<0.05$  代表与对照组比较有统计学差异

2.6 高血压与非高血压的 Apelin-13 水平比较 如表 6 所示, 高血压组与非高血压组 Apelin-13 水平无统计学差异( $P>0.05$ ), 但高血压组 Apelin-13 水平略低于非高血压组。

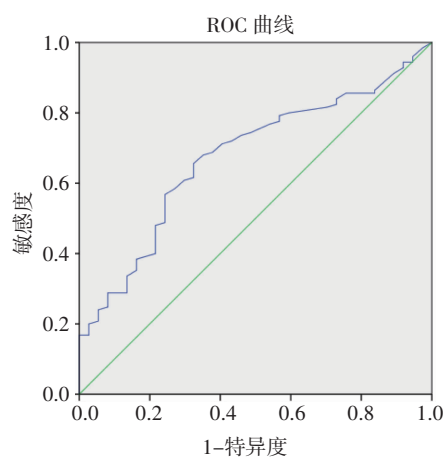
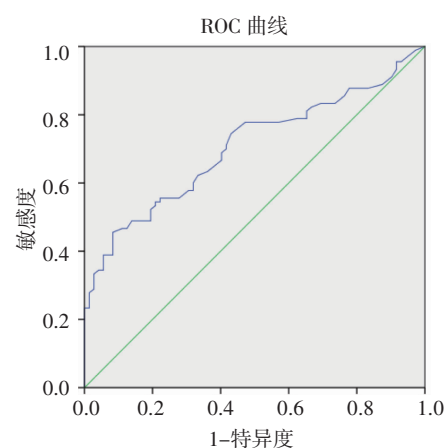
表 6 高血压组与非高血压组的血清 Apelin-13 水平的比较

Tab 6 Comparison of serum Apelin-13 levels between hypertensive group and non-hypertensive group

组别	<i>n</i>	Apelin-13/(ng/mL)	<i>P</i>
非高血压组	106	3.50±1.67	—
高血压组	56	3.02±1.98	0.121

$P<0.05$  代表与非高血压组比较有统计学差异

2.7 Apelin-13 的 ROC 曲线 如图 1 和表 7 所示, 以特异性为横坐标, 敏感度为纵坐标, 绘制 ROC 曲线, Apelin-13 诊断 ACS 有着更大的曲线下面积, 当 Apelin-13  $\leq 2.15$  ng/mL 时(截断值), 敏感度为 45.6%, 特异度为 91.7%。



上为 ACS, 下为 CAD

图 1 ROC 曲线

Fig 1 ROC curve

表 7 ROC 曲线下面积

Tab 7 Area under ROC curve

变量	曲线下面积	标准误	<i>P</i>	95%置信区间	
				下限	上限
Apelin-13(ACS)	0.705	0.040	0.000	0.626	0.784
Apelin-13(CAD)	0.675	0.047	0.001	0.583	0.767

### 3 讨论

APJ 是一种 G 蛋白偶联受体<sup>[1]</sup>, 具有典型的 7 个跨膜蛋白。Apelin 是一类具有不同分子结构的内源性分子活性肽<sup>[2]</sup>, 该肽经过与 APJ 结合而参与心血管功能的调节。Apelin-13 是 Apelin 在心脏的主要生物活性形式。Apelin/APJ 系统对心脏的主要作用如下: (1) 正性肌力作用<sup>[3]</sup>; (2) 介导血管再生<sup>[4]</sup>;



(3)扩张血管、降低血压<sup>[5]</sup>;(4)改善血管内皮功能<sup>[6]</sup>。动脉粥样硬化斑块的形成是冠状动脉血管腔狭窄、堵塞的重要病理基础。而动脉粥样硬化斑块又可以刺激血管平滑肌细胞增殖,加重血管狭窄。由于动脉粥样硬化斑块形成导致血管内膜缺氧导致代偿性血管生成,大量巨噬细胞和T淋巴细胞可通过新生血管渗入病变。巨噬细胞的激活可以分泌基质金属蛋白酶,破坏动脉粥样硬化斑块的稳定性,加速斑块形成及斑块破裂。一定程度上来说,冠状动脉粥样硬化程度愈重意味着冠状动脉病变的程度愈重。

本研究显示,冠心病患者血清 Apelin-13 含量低于对照组,且 Apelin-13 在 AMI 组和 UAP 组中明显低于 SAP 组和对照组( $P<0.05$ )。另外,随着冠状动脉病变支数的增加,血清 Apelin-13 的水平亦呈逐渐下降的趋势。这表明 Apelin-13 水平的减少可能与冠心病的病情进展有关。Zhou 等<sup>[7]</sup>的研究结果表明 ACS 患者的血浆 Apelin 水平显著低于对照组。冠状动脉造影是评定冠状动脉病变程度的“金标准”,其中 Gensini 评分可有效反映患者的冠状动脉病变狭窄程度。本研究中,冠状动脉病变各组血清 Apelin-13 水平均与 Gensini 评分负相关,亦提示血清 Apelin-13 水平与冠状动脉硬化病变严重程度负相关。

冠状动脉粥样硬化的过程中,内皮细胞损伤,RAS 系统激活,AngII 促进血管平滑肌细胞迁移、增殖和凋亡,最终导致动脉粥样硬化斑块的形成。Apelin13 作为心血管的保护因子,在心室肌细胞和血管组织如内皮细胞和血管平滑肌细胞中高度表达。Chun 等<sup>[8]</sup>发现 Apelin-13 可以通过阻断 AngII 诱导新生内膜的形成和血管重建,从而抑制冠状动脉粥样硬化的形成。Fraga 等<sup>[9]</sup>发现通过 Apelin-13 治疗可以增加斑块内胶原含量、减少 MMP-9 表达进而减少粥样硬化斑块脆性。

在包括高血压、糖尿病和中风在内的动脉粥样硬化疾病中,Apelin 被证实发挥了重要的病理作用。但是有意思的是,近年来,有研究者发现 Apelin 也可以参与动脉粥样硬化形成的过程。MAO 等<sup>[10]</sup>研究发现 Apelin-13 可通过诱导血管细胞粘附分子 1 的表达,诱导单核细胞对人脐静脉内皮细胞的粘附。而内皮细胞中 APJ/Apelin 系统参与粘附分子和趋化因子的表达,是引起内皮炎症相关 AS 的必要条件。Hashimoto 等<sup>[11]</sup>亦发现 Apelin/APJ 系统是血管组织中氧化应激相关 AS 的介质。由于 Apelin 与 AS 相关性的基础研究并不多,所以 Apelin-13 在冠状动脉粥样硬化进程中主要起促进作用还是拮抗作

用尚不能下定论。我们猜想 Apelin-13 可能在不同病理时期、不同靶点发挥不同的作用。Apelin-13 在循环系统,尤其早期病变可能作用于 AngII 起拮抗动脉粥样硬化的作用;当血管内皮受损严重,内皮细胞分泌的 Apelin-13 又可以诱导单核细胞粘附内皮形成泡沫细胞。不管 Apelin-13 参与 AS 的哪一个过程,血液循环中 Apelin-13 的水平是下降的。

高血压是冠状动脉粥样硬化的主要危险因素。高血压时,动脉壁承受较高的压力,内皮细胞受损,易引发动脉粥样硬化。本研究将所有患者 Apelin-13 水平分为高血压组和非高血压组进行分析,发现两组虽然没有统计学差异,但是高血压组 Apelin-13 水平明显低于非高血压组,间接表明 Apelin-13 可能与动脉粥样硬化的进程有紧密的联系。

鉴于血清 Apelin-13 水平与冠状动脉硬化病变的关系,我们应用 ROC 曲线得到 Apelin-13 诊断冠心病和急性冠脉综合征的最佳截断值。

其中,Apelin-13 诊断急性冠脉综合征的临床意义更大。虽然 Apelin-13 诊断 ACS 灵敏度较差,但是特异度很高。临床中因“胸痛”就诊患者不在少数,故寻找一种经济、快速、特异性强的辅助诊断血清标志物显得尤为重要。

在本研究中,我们发现血清 Apelin-13 水平与冠状动脉粥样硬化病变严重程度负相关,表明 Apelin-13 参与了冠状动脉粥样硬化的发展过程,且其血清水平可以间接反应冠状动脉硬化病变的程度。另外,Apelin-13 可以考虑作为一种特异度很高的辅助诊断 ACS 的血清标志物。由于此次研究为单中心小样本,存在一定局限,尚需大样本的多中心同类研究来进一步证实以上结论。随着对 Apelin-13 不断深入研究,在不久的将来,Apelin-13 可能成为诊断、评价、治疗冠心病的一个新靶点。

#### 参考文献:

- [1] O'dowd B F,Heiber M,Chan A, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11[J].Gene,1993,136(1/2):355
- [2] Tatamoto K,Hosoya M,Habata Y, et al.Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor[J].Biochem Biophys Res Commum,1998,251 (2):471
- [3] Farkasfalvi K, Stagg M, Coppen S R, et al.Direct effects of apelin on cardiomyocyte contractility and electrophysiology [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 357(4): 889
- [4] Hou X, Zeng H, He X, et al.Sirt3 is essential for apelin-induced angiogenesis in post-myocardial infarction of diabetes[J]. J Cell Mol Med, 2015, 19(1):53
- [5] Yamaleyeva L M, Shaltout H A,Varagic J.Apelin -13 in blood pressure regulation and cardiovascular disease[J].Curr Opin Nephrol

- Hypertens,2016,25(5):396
- [6] Yang R, Fang W, Liang J, et al. Apelin/APJ axis improves angiotensin II-induced endothelial cell senescence through AMPK/SIRT1 signaling pathway[J]. Arch Med Sci, 2018, 14(4):725
- [7] Zhou Y, Wang Y, Qiao S B. Apelin a potential marker of coronary artery stenosis and atherosclerotic plaque stability in ACS patients [J]. Int Heart J, 2014, 55(3):204
- [8] Chun H J, Ali Z A, Kojima Y, et al. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis[J]. J Clin Invest, 2008, 118(10):3343
- [9] Fraga-silva R A, Seeman H, Montecucco F, et al. Apelin treatment enhances the stability of atherosclerotic plaques[J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(3): doi:10.1111/eci. 12891. Epub 2018 Feb 5.
- [10] Mao X H, Tao S, Hui Z X, et al. Apelin-13 promotes monocyte adhesion to human umbilical vein endothelial cell mediated by phosphatidylinositol 3-Kinase signaling pathway[J]. Progr Biochem Biophys, 2011, 38(12):1162
- [11] Hashimoto T, Kihara M, Imai N, et al. Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis[J]. Am J Clin Pathol, 2007, 171(5):1705
- (2019-01-16 收稿)

(上接第 558 页)

- [7] Faivre S, Demetri G, Sargent W, et al. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development[J]. Nat Rev Drug Discov, 2007, 6(9):734
- [8] Takeuchi K, Ito F. EGF receptor in relation to tumor development: molecular basis of responsiveness of cancer cells to EGFR-targeting tyrosine kinase inhibitors[J]. FEBS J, 2010, 277(2): 316
- [9] Sato H, Yamamoto H, Sakaguchi M, et al. Combined inhibition of MEK and PI3K pathways overcomes acquired resistance to EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Sci, 2018, 109(10): 3183
- [10] Randrup Hansen C, Grimm D, Bauer J, et al. Effects and side effects of using sorafenib and sunitinib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): pii:E461. doi:10.3390/ijms18020461.
- [11] Molina A M, Lin X, Korytowsky B, et al. Sunitinib objective response in metastatic renal cell carcinoma: analysis of 1059 patients treated on clinical trials[J]. Eur J Cancer, 2014, 50(2): 351
- [12] Shibasaki N, Yamasaki T, Kanno T, et al. Role of IL13RA2 in sunitinib resistance in clear cell renal cell carcinoma[J]. PLoS One, 2015, 10(6): e0130980
- [13] Park K, Lee J L, Park I, et al. Comparative efficacy of vascular endothelial growth factor (VEGF) tyrosine kinase inhibitor (TKI) and mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitor as second-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma after the failure of first-line VEGF TKI[J]. Med Oncol, 2012, 29(5): 3291
- [14] Diaz R I, Nguema P A. Sunitinib reduces tumor hypoxia and angiogenesis, and radiosensitizes prostate cancer stem-like cells [J]. Prostate, 2015, 75(11):1137
- [15] Joosten S C, Hamming L. Resistance to sunitinib in renal cell carcinoma: from molecular mechanisms to predictive markers and future perspectives[J]. Biochim Biophys Acta, 2015, 1855(1):1
- (2018-12-12 收稿)

(上接第 562 页)

- [3] 董吉, 丁炎, 吴鹏西, 等. 乳腺癌超声及超声造影表现与生物学预后因子的相关性[J]. 江苏医药, 2016, 42(17):1872
- [4] 颜宁, 陈迪, 冯得财, 等. 雌激素受体与乳腺癌内分泌治疗耐药的相关性研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 9(11):1304
- [5] 谭文彬, 陆靖, 杜峰, 等. 雌激素受体在 MCF-7 乳腺癌细胞对他莫昔芬耐药中的作用[J]. 中国热带医学, 2017, 17(1):47
- [6] 郑荣寿. 卫生部疾病预防控制局 2012 年全国肿瘤登记工作推进会暨技能培训会议简报[J]. 中国肿瘤, 2012, 15(10):752
- [7] 田波. 乳腺癌改良根治术中保留肋间臂神经的临床意义[J]. 江苏医药, 2016, 42(20):2283
- [8] 林阳, 章斌, 李继会, 等. 耐他莫昔芬人乳腺癌细胞株的建立及其 18F-FDG 摄取的降低机制[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 6(12):783
- [9] 陈妍, 王婧, 徐旖旎, 等. 他莫昔芬对乳腺癌 MCF-7 细胞侵袭能力、MMP-9 活性和表达的影响及机制[J]. 山东医药, 2016, 56(26):6
- [10] 李庆敏, 宋淑亚, 董竞, 等. FKBP51 在乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(16):2419
- [11] 韩樱松, 孙桂彬, 冯瑾, 等. FK506 结合蛋白 51(FKBP51)的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 9(11):1304
- [12] Chen J M, Bai J Y, Yang K X. Effect of resveratrol on doxorubicin resistance in breast neoplasm cells by modulating PI3K/AKT signaling pathway[J]. IUBMB Life, 2018, 70(6):491
- [13] 赵雅臻, 孙咏, 黄素辉, 等. IL-6 经 PI3K/AKT 通路诱导卵巢癌细胞对他莫昔芬耐药[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2017, 24(6):601
- (2019-01-29 收稿)