

FSTL1 在急性冠脉综合征患者血清中的表达水平及临床意义

陈 特¹, 毕小云¹, 徐华建¹, 侯玉磊¹, 湛海兰¹, 李德涛¹, 张莉萍¹, 吴 燕^{2△}

(重庆医科大学附属第一医院:1. 医学检验科;2. 输血科, 重庆 400016)

摘要:目的 观察卵泡抑素样蛋白-1(FSTL1)在不同类型的急性冠状动脉综合征(ACS)患者血清中的水平变化及其临床诊断价值。方法 收集临床确诊的 ACS 患者(ACS 组)98 例,分为 ST 段抬高型心肌梗死组(STEMI 组)34 例、非 ST 段抬高型心肌梗死组(NSTEMI 组)28 例、不稳定心绞痛组(UA 组)36 例,同时选取冠状动脉造影结果阴性的患者 20 例作为对照组。用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法测定 4 组血清中 FSTL1 的水平,分析 FSTL1 与其他指标的相关性及诊断价值。结果 ACS 各组血清 FSTL1 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ACS 组血清 FSTL1 水平与心肌肌钙蛋白(cTNT)、Gensini 评分和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平成正相关,相关系数(r)分别为 0.210、0.236、0.219。FSTL1 诊断 ACS 的 ROC 曲线下面积(AUC)可达 0.910(95% CI:0.832~0.988),但次于 cTNT。FSTL1 最佳界值为 5.65 $\mu\text{g/L}$,特异度 84.2%,灵敏度 77.5%。FSTL1 联合 cTNT 和 HDL 对诊断 ACS 的效能最高,AUC=0.945(95% CI:0.909~0.981)。结论 ACS 患者血清的 FSTL1 水平与炎症反应及冠状动脉狭窄程度存在一定的相关性,对于判断患者冠状动脉狭窄的严重程度及预后具有一定的临床价值。

关键词:卵泡抑素样蛋白-1; 急性冠脉综合征; 冠脉狭窄; 体外诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.08.013

中图法分类号:R446.6

文章编号:1673-4130(2018)08-0942-05

文献标识码:A

Expression level and clinical significance of FSTL1 in serum of patients with acute coronary syndrome

CHEN Te¹, BI Xiaoyun¹, XU Huajian¹, HOU Yulei¹,
SHEN Hailan¹, LI Detao¹, ZHANG Liping¹, Wu Yan^{2△}

(1. Department of Medical Clinical Laboratory; 2. Department of Blood Transfusion, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To observe the level changes and clinical diagnostic value of follicular statin -1 (FSTL1) in the serum of patients with different types of acute coronary syndrome (ACS). **Methods** Collected the clinical diagnosis of acute coronary syndrome patients 98 cases, which contained ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) in 34 cases, non ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) in 28 cases, unstable angina pectoris (UA) in 36 cases, while the examination results of healthy people as a control group of 20 cases. The Venous blood was collected and the FSTL1 levels of the 4 groups were detected by ELISA. **Results**

The levels of Serum FSTL1 in ACS group was significantly higher than that in normal control group ($P < 0.05$). Serum FSTL1 of the ACS group were significant correlated with Gensini score, cTNT, hs-CRP (related coefficient: 0.210, 0.236, 0.219 separately). The AUC of FSTL1 was 0.910 (95% CI: 0.832—0.988), which was lower than cTNT. The best cut-off value of FSTL1 as a biomarker was 5.65 $\mu\text{g/L}$ (specificity: 84.2% and sensitivity: 77.5%). Moreover the combination of FSTL1, HDL and cTNT exhibited significantly higher AUC = 0.945 (95% CI: 0.909—0.981) than did other biomarkers alone or pair combinations. **Conclusion** In patients with acute coronary syndrome, serum FSTL1 levels has a positive correlation with the degree of coronary stenosis and inflammation reaction, and has certain value in the diagnosis of acute coronary syndrome.

Key words: follistatin-like protein 1; acute coronary syndrome; coronary stenosis; in vitro diagnostics

急性冠状动脉综合征(ACS)作为冠心病中最严重的类型,具有较高的致死率和致残率。其主要分为不稳定心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死和 ST 段抬高型心肌梗死^[1]。血脂异常、炎症反应等在动脉粥样

作者简介:陈特,男,技师,主要从事临床化学检验及体外诊断试剂的研发。△ **通信作者,** E-mail: 362078284@qq.com。

本文引用格式:陈特,毕小云,徐华建,等. FSTL1 在急性冠脉综合征患者血清中的表达水平及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(8):

硬化形成、发展及演变中发挥重要作用,是引起斑块易损或不稳定的主要因素,也是 ACS 的始作俑者^[2]。文献报道,血清中卵泡抑素样蛋白-1(FSTL1)的水平与冠心病,尤其是 ACS 存在联系。一方面,心肌细胞分泌 FSTL1 可促进其自身再生;另一方面,当心肌持续性缺血缺氧时,心源性 FSTL1 可以抑制心肌细胞的凋亡^[3-4]。因此,FSTL1 在心肌缺血、再灌注损伤时上调起到保护心肌细胞的作用,是 ACS 潜在的血清标志物。本研究通过测定 ACS 患者 3 组类型血清中 FSTL1 的水平,观察不同分组中其水平变化,分析其与血脂水平、炎症反应及冠状动脉狭窄程度的关系,探讨 FSTL1 在 ACS 中的临床应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 从 2015 年 1 月到 2017 年 3 月在重庆医科大学第一附属医院心血管内科选取 ACS 患者 98 例(ACS 组)为研究对象,其中男 68 例,女 30 例。入选标准:根据 2007 年《中国慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》《不稳定心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南》及 2010 年《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断与治疗指南》诊断标准。排除标准:心功能不全、心脏瓣膜病、心肌病、先天性心脏病、肝肾功能损伤、大量饮酒史、急慢感染性疾病、风湿免疫性疾病及恶性肿瘤患者等。将 98 例 ACS 患者分为 3 组:不稳定心绞痛组(UA 组),36 例;ST 段抬高型心肌梗死组(STENI 组),34 例;非 ST 段抬高型心肌梗死组(NSTEMI 组),28 例。同时选取 20 例行冠状动脉造影术,结果为阴性的患者作为对照组,其中男 13 例,女 7 例。各组性别比例、年龄分布情况见表 1。

1.2 标本采集 在患者入院后,次日清晨空腹用含有肝素的采血管采集患者肘静脉血 5 mL 左右,静置 30 min 后,3 000 r/min 离心 6 min,吸出血清 2~3 mL 于冻融管,置于一 80 °C 冰箱保存。

1.3 检测指标 (1)生化指标:使用罗氏 Cobas c701 全自动生化分析仪及配套试剂测定 4 组样本以下 5 个血清学指标:胆固醇(TC,批号:21416401);三酰甘油(TG,批号:21211801);低密度脂蛋白(LDL,批号:15338601);高密度脂蛋白(HDL,批号:17324401)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP;22324301);使用罗氏 Cobas e602 全自动电化学发光分析仪及配套试剂测定 4 组样本的心肌肌钙蛋白 T(cTNT)水平(试剂批号:17645205)。(2)Gensini 评分:由 2 名经验丰富的心血管内科医生对患者进行冠状动脉造影术,同时观察并判断冠状动脉狭窄程度,最终根据冠状动脉造影的结果,计算 4 组患者 Gensini 评分。(3)血清 FSTL1 水平测定:使用美国 R&D 公司的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒,严格按照试剂说明书操作,具体如下:每孔加入 100 μ L 稀释后的捕获抗体,室温 22 °C 封板放置 12 h;每孔加入 400 μ L 的 Wash Buffer 洗板

3 次后,再加入 300 μ L 的试剂稀释液封闭反应杯,室温 22 °C 放置 1 h;每孔加入 100 μ L 用试剂稀释液稀释后的标准品和血清(4 倍稀释),室温 22 °C 避光放置 2 h;用 Wash Buffer 洗板 3 次后,每孔加入 100 μ L 的检测抗体,室温 22 °C 避光放置 2 h;每孔加入 100 μ L 用试剂稀释液稀释 200 倍后的酶标二抗(HRP),室温 22 °C 避光放置 20 min;再次洗板后,每孔分别加入 50 μ L 的底物 A 和 B,室温 22 °C 避光放置 20 min;每孔加入 50 μ L 的终止液,然后使用 Tecan 酶标仪检测每孔的吸光度值(测量波长设定为 450 nm,参考波长设定为 562 nm);根据得到的标准曲线和标准方程,计算血清 FSTL1 水平。

1.4 统计学处理 使用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。标准曲线的绘制采用回归曲线分析;计量资料呈正态分布用 $\bar{x} \pm s$ 表示,呈偏态分布用 $M(QR)$ 表示;4 组对象的一般临床特征资料比较采用单因素方差分析;两组之间数据的比较用 t 检验(数据呈正态分布)或者 Mann-Whitney U 检验(数据呈非正态分布);依据 FSTL1 水平分组的等级资料样本数据的相关性评价采用 Spearman 秩相关检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FSTL1 测定标准曲线的绘制 根据已测量的 7 个标准品的吸光度值和其相对应的已知浓度,对二者进行回归曲线分析,并绘制标准曲线,得到标准方程 $y = 2.245x^4 - 8.1436x^3 + 11.922x^2 + 0.3988x + 0.2216 (R^2 = 0.9997)$ 。根据此方程计算 4 组血清 FSTL1 的水平,见表 2。

2.2 4 组样本一般资料比较 4 组样本在年龄、性别、高血压、饮酒史和 BMI 等 5 个因素中差异无统计学意义($P > 0.05$)。吸烟者在 STENI 组和非 NSTEMI 组中所占比例明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 4 组样本的常规生化指标比较 3 组 ACS 不同类型的血清 FSTL 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);但 ACS 患者 3 组类型之间血清 FSTL1 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。TC 和 TG 组间比较,差异没有统计学意义($P > 0.05$);ACS 不同类型的 HDL、cTNT、hs-CRP 及 Gensini 评分与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ACS 患者的 HDL 水平普遍低于对照组,而 cTNT、hs-CRP 及 Gensini 评分高于对照组。此外,STEMI 和 NSTEMI 组的 cTNT 和 hsCRP 水平明显高于 UA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。STEMI 的 LDL 水平高于对照组和 UA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 ACS 患者血清 FSTL1 不同水平分组下各特异性指标的相关性分析 依据 FSTL1 的水平分布划分为三分位区间,分析各特异性指标与 FSTL1 的相关

性。其中,cTNT、hs-CRP、Gensini 评分均与 FSTL1 呈正相关。见表 4。

2.5 血清 FSTL1 及 HDL、cTNT、hs-CRP 对 ACS 单独和联合诊断的 ROC 曲线 分别纳入本研究与 FSTL1 具有显著相关性的 cTNT、hs-CRP,以及阴性对照具有显著性差异的 HDL 3 个项目与 FSTL1 单独或者联合诊断 ACS。FSTL1 诊断 ACS 的 ROC

曲线下面积(AUC)可达 0.910(95% CI:0.832~0.988),但是次于 cTNT AUC=0.939(95% CI:0.883~0.995)的诊断效能。FSTL1 最佳界值为5.65 $\mu\text{g/L}$,特异度 84.2%,灵敏度 77.5%。在联合诊断中,FSTL1 联合 cTNT 和 HDL 对诊断 ACS 的效能最高,AUC:0.945(95%CI:0.909~0.981)。见表 5 和图 1。

表 1 研究对象一般临床特征

项目	对照组(<i>n</i> =20)	UA 组(<i>n</i> =36)	NSTEMI 组(<i>n</i> =28)	STEMI 组(<i>n</i> =34)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	64.73 $\pm$ 7.89	66.62 $\pm$ 10.97	65.29 $\pm$ 11.69	67.79 $\pm$ 11.61
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	22.65 $\pm$ 2.74	23.43 $\pm$ 2.85	23.91 $\pm$ 3.00	25.52 $\pm$ 7.10
男性[<i>n</i> (%)]	13(65.0)	20(55.6)	21(75.0)	27(79.4)
高血压[<i>n</i> (%)]	3(15.0)	10(27.8)	9(32.1)	4(11.8)
吸烟[<i>n</i> (%)]	4(20.0)	12(33.3)	15(53.6)*	23(67.6)*
饮酒[<i>n</i> (%)]	6(30.0)	13(36.1)	4(21.4)	16(47.1)

注:与对照组比较,**P*<0.05

表 2 不同浓度的校准品的测定结果

项目	A	B	C	D	E	F	G
浓度(ng/mL)	20.000	10.000	5.000	2.500	1.250	0.625	0.313
吸光度	2.697	2.262	1.321	0.756	0.401	0.217	0.111

表 3 血清相关指标及 FSTL1 水平与 ACS 3 组类型的关系[$\bar{x}\pm s$,*M*(*P*₂₅,*P*₇₅)]

项目	NC 组(<i>n</i> =20)	UA 组(<i>n</i> =36)	NSTEMI 组(<i>n</i> =28)	STEMI 组(<i>n</i> =34)
CHOL(<i>mmol/L</i>)	4.40 $\pm$ 0.51	4.09 $\pm$ 1.10	4.60 $\pm$ 1.59	4.66 $\pm$ 1.47
TG(<i>mmol/L</i>)	1.34 $\pm$ 0.30	1.74 $\pm$ 1.21	1.64 $\pm$ 0.68	1.68 $\pm$ 0.97
HDL(<i>mmol/L</i>)	1.39 $\pm$ 0.23	1.21 $\pm$ 0.28 ^a	1.12 $\pm$ 0.30 ^a	1.12 $\pm$ 0.40 ^a
LDL(<i>mmol/L</i>)	2.59 $\pm$ 0.38	2.47 $\pm$ 0.88	3.05 $\pm$ 1.38	3.16 $\pm$ 1.22 ^{ac}
hs-CRP(<i>mg/L</i>)	2.05 $\pm$ 1.51	2.59 $\pm$ 4.04 ^a	16.16 $\pm$ 18.65 ^{bd}	15.23 $\pm$ 14.66 ^{bd}
FSTL1($\mu\text{g/L}$)	4.58 $\pm$ 4.30	9.64 $\pm$ 6.23 ^b	9.17 $\pm$ 4.63 ^a	10.04 $\pm$ 5.34 ^b
cTNT($\mu\text{g/L}$)	0.007 $\pm$ 0.03	0.007(0.004,0.011) ^b	0.760(0.319,2.75) ^{bd}	0.974(0.304,4.425) ^{bd}
Gensini 评分(分)	1.72 $\pm$ 3.0	13.25(5.00,26.13) ^b	55.00(20.00,91.50) ^{bd}	66.50(44.25,90.00) ^{bd}

注:与对照组比较,^a*P*<0.05,^b*P*<0.001;与 UA 组比较,^c*P*<0.05,^d*P*<0.001;NSTEMI 组与 STEMI 组比较,^e*P*<0.05,^f*P*<0.001

表 4 ACS 患者血清 FSTL1 水平与冠心病危险因素及生化指标的相关性[$\bar{x}\pm s$,*M*(*P*₂₅,*P*₇₅)]

项目	全部(<i>n</i> =91)	FSTL1 三分位区间			<i>r</i>	<i>P</i>
		第一组(<i>n</i> =30)	第二组(<i>n</i> =30)	第三组(<i>n</i> =31)		
吸烟[<i>n</i> (%)]	46(50.5)	17(56.67)	16(53.33)	12(38.71)	-0.128	0.327
HDL(<i>mmol/L</i>)	1.16 $\pm$ 0.32	1.20 $\pm$ 0.32	1.17 $\pm$ 0.36	1.10 $\pm$ 0.27	-0.097	0.368
LDL(<i>mmol/L</i>)	2.86 $\pm$ 1.17	3.07 $\pm$ 1.38	2.80 $\pm$ 0.82	2.70 $\pm$ 1.23	-0.111	0.300
TG(<i>mmol/L</i>)	1.70 $\pm$ 1.01	1.97 $\pm$ 1.27	1.45 $\pm$ 0.56	1.67 $\pm$ 1.04	-0.154	0.150
TC(<i>mmol/L</i>)	4.42 $\pm$ 1.36	4.74 $\pm$ 1.55	4.29 $\pm$ 1.03	4.21 $\pm$ 1.42	-0.134	0.209
cTNT(ng/mL)	3.61(0.007,1.31)	2.98(0.007,2.24)	3.52(0.008,1.002)	4.31(0.006,1.52)	0.210*	0.048*
hs-CRP(mg/L)	9.46(0.91,13.46)	6.71(0.48,9.66)	8.43(1.40,8.93)	13.37(1.55,16.19)	0.219*	0.039*
Gensini 评分(分)	49.79(13,84)	46.35(19.25,70.88)	40.41(9.25,82.63)	63.03(26,97)	0.236*	0.026*

注:与 FSTL1 水平相应危险因素有相关性,**P*<0.05

表 5 血清 FSTL1 及联合其他生化指标对 ACS 诊断的 AUC

检验结果变量	AUC	标准误	渐进 Sig. b	渐近 95%CI	
				下限	上限
FSTL1	0.910	0.039	0.000	0.832	0.988
cTNT	0.929	0.029	0.000	0.871	0.987
hs-CRP	0.805	0.045	0.000	0.717	0.894
HDL	0.715	0.056	0.003	0.605	0.824
FSTL1_cTNT	0.915	0.033	0.000	0.849	0.981
FSTL1_hs-CRP	0.879	0.037	0.000	0.808	0.951
FSTL1_HDL	0.837	0.053	0.000	0.733	0.942
cTNT_hs-CRP	0.854	0.038	0.000	0.778	0.929
cTNT_HDL	0.857	0.038	0.000	0.784	0.931
hs-CRP_HDL	0.833	0.043	0.000	0.749	0.917
FSTL1_cTNT_hs-CRP	0.904	0.030	0.000	0.844	0.963
FSTL1_cTNT_HDL	0.935	0.026	0.000	0.883	0.987
cTNT_hs-CRP_HDL	0.863	0.037	0.000	0.791	0.936
FSTL1_cTNT_hs-CRP_HDL	0.908	0.030	0.000	0.849	0.966

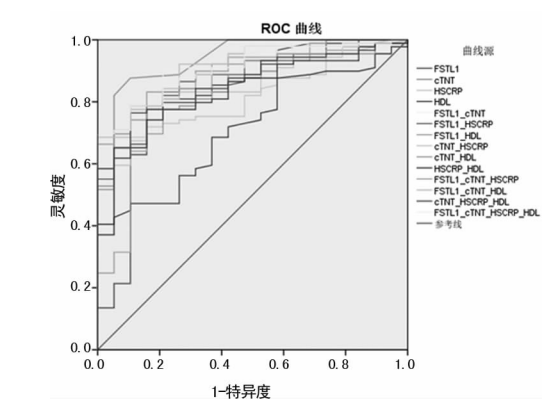


图 1 血清 FSTL1 及联合其他生化指标对 ACS 诊断的 ROC 曲线

3 讨 论

FSTL1 是一种细胞外基质糖蛋白,因与卵泡抑素的特征性结构有相似的氨基酸序列而命名。它具有多种生物学调控功能,在炎症的发展、自身免疫性疾病的调节、抑制肿瘤细胞的增殖和迁徙、关节炎的发生发展等方面发挥着重要作用^[5-7]。也有文献报道,其主要功能是抑制心肌细胞凋亡,在心肌缺血、再灌注损伤时能够有效保护心肌细胞^[8-11]。WIDERA 等^[12]发现,ACS 患者血清 FSTL1 水平较对照组明显升高,且与 ACS 患者总病死率相关。蔡天志等^[13]发现,ACS 患者血清中的 FSTL1 和 CRP 水平明显升高,且随着冠状动脉病变支数的增多而升高。本研究结果显示,ACS 3 种类型患者的血清 FSTL1 水平明显高于对照组,与以上报道相符。同时,ACS 3 种类型患者各组间差异无统计学意义($P<0.05$),这与前期孙黎明等^[14-15]报道一致。

近年来,关于 ACS 的诊断,医学界逐渐提出早发

现、早诊断、早治疗和早预防的观点^[1]。ACS 目前诊断主要依靠临床症状、心电图和心肌损伤标志物,后者常用的标志物以 cTNT 为主。但是,cTNT 虽然具有高特异度,但是灵敏度稍差,且容易受到其他疾病的影响。本研究发现,虽然 FSTL1 的独立诊断效能 $AUC=0.910(95\%CI:0.832\sim0.988)$ 没有 cTNT $AUC=0.939(95\%CI:0.883\sim0.995)$ 高,但是经与 cTNT 和 HDL 联合测定可以提高对于 ACS 的诊断效能。同时,也说明 FSTL1 与 cTNT、HDL 之间存在某种互补关系,进一步揭示 ACS 与 FSTL1 相关性的重要方向。

ACS 发病在于动脉粥样硬化斑块随着炎症进程至不稳定或者脱落而产生,因此,目前普遍认为,炎症反应是 ACS 发病的重要基础。本研究显示,ACS 3 组类型的血清 FSTL1 水平和 hs-CRP 的水平明显高于对照组,且 FSTL1 与 hs-CRP 存在显著相关性,且随着 FSTL1 的增高,hs-CRP 也随之增高。hs-CRP 与心血管病的发生有着密切的关系,是心血管炎症病变的生物标志物^[16-17]。因此可知,FSTL1 在 ACS 进程中与炎症反应存在某种联系。同时,血清 FSTL1 的水平还与 Gensini 评分存在一定的相关性,提示血清 FSTL1 水平在一定程度上可以反映冠状动脉的狭窄程度,对于判断 ACS 患者预后具有很好的临床意义。

综上所述,ACS 患者血清 FSTL1 水平或将成为一种新的诊断 ACS 的生物学标志物。同时,FSTL1 在 ACS 发生发展过程、冠状动脉狭窄的严重程度及预后监测等方面有待进一步研究和探索。本研究尚需接受更大样本量的验证以进一步明确 FSTL1 在

ACS 中的临床应用价值。

参考文献

[1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2016》概要[J]. 中国循环杂志,2017,32(6):521-530.

[2] MEMBERS W G, MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the american heart association[J]. Circulation, 2016, 133(4): 447-54.

[3] ROOIJ E V. Cardiac repair after myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2016, 374(1): 85-87.

[4] 莫丽莎,魏强华. Follistatin-like protein 1 的生物学作用及其研究进展[J]. 免疫学杂志, 2012, 78(7): 637-641.

[5] LIU Y, WEI J, ZHAO Y, et al. Follistatin-like protein 1 promotes inflammatory reactions in nucleus pulposus cells by interacting with the MAPK and NFkappaB signaling pathways[J]. Oncotarget, 2017, 8(26): 43023-43034.

[6] YANG W, WU Y, WANG C, et al. FSTL1 contributes to tumor progression via attenuating apoptosis in a AKT/GSK-3beta - dependent manner in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2017, 20(1): 75-85.

[7] LI D, WANG Y, XU N. Follistatin-like protein 1 is elevated in systemic autoimmune diseases and correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(1): 17.

[8] OSHIMA Y, OUCHI N, SATO K, et al. Follistatin-like 1 is an Akt-regulated cardioprotective factor that is secreted by the heart[J]. Circulation, 2008, 117(24): 3099-3108.

[9] MIYABE M, OHASHI K, SHIBATA R, et al. Muscle-derived follistatin-like 1 functions to reduce neointimal formation after vascular injury[J]. Cardiovasc Res, 2014, 103(1): 111-120.

(上接第 941 页)

细胞癌的诊断价值[J]. 山东医药, 2016, 56(16): 75-76.

[10] ELZEZAFY W M, ABUZAHAH Z, ABDELWAHAH M A, et al. Study of Serum Dickkopf-1, and Golgi Membrane Protein in Egyptian Patients with Colorectal Cancer[J]. J Kopen, 2015, 24(13): 904-909.

[11] YANG H, CHEN G D, FANG F, et al. Dickkopf-1: as a diagnostic and prognostic serum marker for early hepatocellular carcinoma. [J]. Int J Biol Markers, 2013, 28(3): 286-297.

[12] 薄维波,秦继宝,李海英,等. 细胞质胸苷激酶 1 在原发性肝癌中的表达及其对预后的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(3): 396-399.

[13] HU G S, LI Y Q, YANG Y M, et al. High expression of

[10] CAMPFIELD B T, NOLDER C L, MARINOV A, et al. Follistatin-like protein 1 is a critical mediator of experimental Lyme arthritis and the humoral response to Borrelia burgdorferi infection[J]. Microb Pathog, 2014, 73(1): 70-79.

[11] 张美齐,陈环,翟昌林,等. FSTL1 在骨髓间充质干细胞保护大鼠心肌缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(25): 2017-2022.

[12] WIDERA C, HORN-WICHMANN R, KEMPF T, et al. Circulating concentrations of follistatin-like 1 in healthy individuals and patients with acute coronary syndrome as assessed by an immunoluminometric sandwich assay[J]. Clin Chem, 2009, 55(10): 1794-1800.

[13] 蔡天志,李朝兰,张科林,等. 血清 FSTL-1 在急性冠脉综合征的表达及临床意义[J]. 山西医科大学学报, 2015, 57(2): 119-121.

[14] 孙黎明,陈斌,周哲,等. 急性冠状动脉综合征患者血清卵泡抑素样蛋白 1 水平的变化及其临床意义[J]. 重庆医学, 2015, 44(9): 1256-1258.

[15] 孙黎明,陈斌,朱映红,等. 急性冠状动脉综合征患者血清卵泡抑素样蛋白 1 水平与冠状动脉病变的相关性研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2014, 59(10): 1346-1349.

[16] VAN DLN, KLINKENBERG L J, BEKERS O, et al. Prognostic value of basal high-sensitive cardiac troponin levels on mortality in the general population: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(52): 5703.

[17] KAVASOGLU M E, EKEN C, ERAY O, et al. Value of high-sensitive cardiac troponin in predicting mortality in the emergency department[J]. Clin Lab, 2016, 62(8): 1483-1489.

(收稿日期:2017-09-17 修回日期:2017-11-07)

Golgi phosphoprotein-3 is associated with poor survival in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Tumor Biology, 2014, 35(9): 861-867.

[14] 艾敏,王杰,施海彬,等. 血清胸苷激酶 1 在 AFP 阴性原发性肝癌诊断及介入疗效评估中的价值[J]. 江苏医药, 2015, 22(16): 1939-1940.

[15] ZHANG K, SONG P, GAO J, et al. Perspectives on a combined test of multi serum biomarkers in China: Towards screening for and diagnosing hepatocellular carcinoma at an earlier stage. [J]. Drug Discov Ther, 2014, 8(3): 102-109.

(收稿日期:2017-09-12 修回日期:2017-11-21)