

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.19.027

冠心病患者血清成纤维细胞生长因子 23、碱性磷酸酶及胎球蛋白 A 水平与冠状动脉钙化的关系及其预测价值分析 *

李群星 尹德录[△] 赵新华 陈心怡 安洁 赵国力

(徐州医科大学附属连云港医院(连云港市第一人民医院)心内科 江苏 连云港 222000)

摘要 目的:分析冠心病(CHD)患者血清成纤维细胞生长因子 23(FGF23)、碱性磷酸酶(ALP)、胎球蛋白 A(FA)水平与冠状动脉钙化(CAC)的关系并探讨其对 CAC 的预测价值。**方法:**选取 2021 年 2 月~2022 年 2 月本院收治的 165 例 CHD 患者,根据是否伴有 CAC 分为 CAC 组(n=73)和非 CAC 组(n=92)。收集患者临床资料,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 FGF23、ALP、FA 水平。通过多因素 Logistic 回归分析 CHD 患者 CAC 的影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FGF23、ALP、FA 水平对 CHD 患者 CAC 的预测价值。**结果:**CAC 组血清 FGF23、ALP 水平高于非 CAC 组,血清 FA 水平低于非 CAC 组(均 $P<0.01$)。多因素 Logistic 回归分析显示,年龄(较大)(OR=1.220, 95% CI: 1.087~1.369)、高血压病(OR=1.461, 95% CI: 1.062~2.010)、血钙(较高)(OR=1.532, 95% CI: 1.042~2.251)、血磷(较高)(OR=1.209, 95% CI: 1.097~1.333)、FGF23(较高)(OR=1.012, 95% CI: 1.007~1.018)、ALP(较高)(OR=1.046, 95% CI: 1.023~1.070)为 CHD 患者 CAC 的独立危险因素,FA(较高)(OR=0.827, 95% CI: 0.750~0.912)为独立保护因素(均 $P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 FGF23、ALP、FA 单独与联合预测 CHD 患者 CAC 的曲线下面积(AUC)分别为 0.790、0.773、0.786、0.915,联合预测 CHD 患者 CAC 的 AUC 大于各指标单独预测。**结论:**血清 FGF23、ALP 水平升高和 FA 水平降低与 CHD 患者发生 CAC 密切相关,可作为 CHD 患者发生 CAC 的辅助预测指标,且三个指标联合预测 CHD 患者 CAC 发生风险的价值较高。

关键词:冠心病;冠状动脉钙化;成纤维细胞生长因子 23;碱性磷酸酶;胎球蛋白 A;预测价值

中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2022)19-3740-05

Relationship between Serum Fibroblast Growth Factor 23, Alkaline Phosphatase and Fetuin- A Levels and Coronary Artery Calcification in Patients with Coronary Artery Disease and Their Predictive Value Analysis*

LI Qun-xing, YIN De-lu[△], ZHAO Xin-hua, CHEN Xin-yi, AN Jie, ZHAO Guo-li

(Department of Internal Medicine-Cardiovascular, The Affiliated Lianyungang Hospital of Xuzhou Medical University

(The First People's Hospital of Lianyungang), Lianyungang, Jiangsu, 222000, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the relationship between serum fibroblast growth factor 23 (FGF23), alkaline phosphatase (ALP) and fetuin- A (FA) levels and coronary artery calcification (CAC) in patients with coronary heart disease (CHD) and to explore their predictive value for CAC. **Methods:** 165 patients with CHD who were admitted to our hospital from February 2021 to February 2022 were selected, and they were divided into CAC group (n=73) and no-CAC group (n=92) according to whether they were accompanied by CAC or not. Clinical data of the patients were collected, and serum FGF23, ALP and FA levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The influencing factors of CAC in patients with CHD were analyzed by multivariate Logistic regression, and the predictive value of serum FGF23, ALP and FA levels on CAC in patients with CHD was drawn by receiver operating characteristic (ROC) curves. **Results:** Serum FGF23 and ALP levels in the CAC group were higher than in the no-CAC group, and FA level was lower than that in the no-CAC group (all $P<0.01$). Multivariate Logistic regression analysis showed that that age (older) (OR=1.220, 95% CI: 1.087~1.369), hypertension (OR=1.461, 95% CI: 1.062~2.010), blood calcium (higher) (OR=1.532, 95% CI: 1.042~2.251), blood phosphorus (higher) (OR=1.209, 95% CI: 1.097~1.333), FGF23 (higher) (OR=1.012, 95% CI: 1.007~1.018), ALP (higher) (OR=1.046, 95% CI: 1.023~1.070) were independent risk factors for CAC in patients with CHD, FA (higher) (OR=0.827, 95% CI: 0.750~0.912) was independent protective factor (all $P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum FGF23, ALP and FA were 0.790, 0.773, 0.786 and 0.915, respectively, and the AUC of serum FGF23, ALP and FA in combination with CHD was greater than that of each indicator alone. **Conclusion:** The serum FGF23 and ALP levels increased and serum FA level decreased are closely re-

* 基金项目:江苏省卫生健康委员会 2020 年度医学科研立项项目(重点 B 类)(ZDB2020029)

作者简介:李群星(1992-),男,硕士,住院医师,研究方向:冠心病诊治,E-mail: druseli@163.com

[△] 通讯作者:尹德录(1969-),男,博士,主任医师,研究方向:冠心病诊治,E-mail: druseyin@163.com

(收稿日期:2022-03-24 接受日期:2022-04-19)

lated to the occurrence of CAC in patients with CHD, which can be used as auxiliary predictors of THE occurrence of CAC in patients with CHD, and the combined prediction value of the three indicators is high in the risk of CAC in patients with CHD.

Key words: Coronary artery disease; Coronary artery calcification; Fibroblast growth factor 23; Alkaline phosphatase; Fetuin- A; Predictive value

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)19-3740-05

前言

心血管病死亡是我国居民的首位死亡原因,冠心病(coronary heart disease, CHD)是我国居民心血管病死亡的第2大病因^[1]。近年来随着经皮冠状动脉介入治疗技术的提升和器械的改进,CHD患者预后得以极大改善,但冠状动脉钙化(coronary artery calcification, CAC)常贯穿于各种复杂病变,增加了冠状动脉介入治疗难度,成为影响CHD患者预后的重要因素^[2]。早期预测CAC对指导CHD患者治疗和促进预后改善至关重要。研究表明,磷酸盐和矿物质代谢异常参与CAC发生发展^[3,4]。成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor 23, FGF23)是一种分泌蛋白,能通过肾脏调节磷酸盐吸收,参与维持矿物质代谢平衡^[5]。碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)是一种磷酸单酯酶,能通过无机磷酸盐参与无机磷酸盐调节^[6]。胎球蛋白A(fetuin- A, FA)是一种多功能蛋白,能通过与钙磷相互作用增加钙磷溶解度并抑制其沉积^[7]。本研究通过检测CHD患者血清FGF23、ALP、FA水平,分析其与CHD患者CAC的关系,并进一步探讨血清FGF23、ALP、FA水平对CHD患者CAC发生风险的预测价值,旨在为临床防治CAC提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年2月~2022年2月本院收治的165例CHD患者,其中男95例,女70例;年龄42~85(59.50±8.48)岁;体质指数18.9~28.6(24.02±1.99)kg/m²;CHD类型:心绞痛53例、非ST段抬高型心肌梗死73例、ST段抬高型心肌梗死39例;罪犯血管:左主干20例、前降支92例、回旋支22例、右冠状动脉31例。纳入标准:①符合《临床冠心病诊断与治疗指南》^[8] CHD诊断标准:冠脉造影显示冠状动脉主干或主要分支管腔狭窄≥50%;②初次确诊,入院前未接受相关治疗;③患者及家属知情并签署同意书。排除标准:①先天性心脏病;②既往血管旁路手术或经皮冠状动脉介入史;③合并严重肝、肾、肺功能损害;④合并血液、免疫系统损害;⑤合并恶性肿瘤;⑥合并脑血管疾病;⑦对造影剂过敏。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集CHD患者性别、年龄、体质指数、吸烟史、基础疾病、CHD类型、罪犯血管、左室射血分数(入院后6h内采用深圳迈瑞BS-280彩色多普勒超声诊断仪行心脏彩超测定)等资料,收集患者入院次日晨起空腹静脉血5mL,贝克曼AU5800全自动生化分析仪检测血脂四项[总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、血肌酐、尿酸、血钙、血磷。

1.2.2 血清 FGF23、ALP、FA 水平检测 收集患者入院次日晨起空腹静脉血3mL,3000 r/min离心15 min(半径10 cm),分离血清后采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测 FGF23、ALP(试剂盒购自武汉湘然生物技术有限公司)、FA(试剂盒购自武汉益普生物科技有限公司)。

1.3 CAC 标准和分组

CHD患者入院后均参考《冠状动脉钙化病变诊治中国专家共识》^[9]进行血管内超声检查,将CAC定义为病变表面明亮、白色影像,后方伴有黑色声影,常伴有多重反射。根据是否伴有CAC将CHD患者分为CAC组(n=73)和非CAC组(n=92)。

1.4 统计学分析

采用SPSS25.0统计学软件,计数资料以n(%)表示和采用 χ^2 检验;计量资料正态与偏态分布分别以 $\bar{M}$ (P25,P75)表示,采用t与U检验;多因素Logistic回归分析CHD患者CAC的影响因素;受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清FGF23、ALP、FA水平对CHD患者CAC的预测价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CAC组与非CAC组临床资料比较

CAC组年龄大于非CAC组、体质指数和高血压病、糖尿病比例及总胆固醇、LDL-C、血钙、血磷水平高于非CAC组($P<0.05$),两组患者性别、吸烟、高脂血症、CHD类型、罪犯血管、左室射血分数、甘油三酯、HDL-C、血肌酐、尿酸水平比较无差异($P>0.05$)。见表1。

2.2 CAC组与非CAC组血清 FGF23、ALP、FA 水平比较

CAC组血清FGF23、ALP水平高于非CAC组,FA水平低于非CAC组($P<0.05$)。见表2。

2.3 CHD 患者影响 CAC 因素的多因素 Logistic 回归分析

以年龄、体质指数、高血压病(有为"1";无为"0")、糖尿病(有为"1";无为"0")、总胆固醇、LDL-C、血钙、血磷、FGF23、ALP、FA为自变量(总胆固醇、LDL-C、血钙、血磷、FGF23、ALP、FA均原值输入),以是否发生CAC(是为"1";否为"0")为因变量,建立多因素Logistic回归模型。结果显示,年龄(较大)、高血压病、血钙(较高)、血磷(较高)、FGF23(较高)、ALP(较高)为CHD患者CAC的独立危险因素,FA(较高)为独立保护因素($P<0.05$)。见表3。

2.4 血清 FGF23、ALP、FA 水平对 CHD 患者 CAC 的预测价值

ROC曲线分析显示,血清FGF23、ALP、FA水平单独与联合预测CHD患者CAC的曲线下面积(area under the curve, AUC)分别为0.790、0.773、0.786、0.915,三项联合预测CHD患者CAC的AUC大于各指标单独预测。见表4和图1。

表 1 CAC 组与非 CAC 组临床资料比较
Table 1 Comparison of clinical data between CAC group and no-CAC group

Items	CAC group(n=73)	No-CAC group(n=92)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
Gender(male/female)	44/29	51/41	0.390	0.532
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	62.58 $\pm$ 8.94	57.06 $\pm$ 7.22	4.388	<0.001
Body mass index(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.57 $\pm$ 1.85	23.58 $\pm$ 1.99	3.274	0.001
Smoke[n(%)]	38(52.05)	43(46.74)	0.460	0.498
Basic diseases[n(%)]				
Hypertension	47(64.38)	41(44.57)	6.423	0.011
Diabetes	27(36.99)	19(20.65)	5.401	0.020
Hyperlipidemia	34(46.58)	34(36.96)	1.554	0.212
CHD type[n(%)]				
Angina pectoris	23(31.51)	30(32.61)	0.425	0.808
Non ST segment elevation myocardial infarction	31(42.47)	42(45.65)		
ST segment elevation myocardial infarction	19(26.03)	20(21.74)		
Criminal blood vessel[n(%)]				
Left trunk	7(9.59)	13(14.13)	5.743	0.125
Anterior descending branch	40(54.79)	52(56.52)		
Left Circumflex	7(9.59)	15(16.30)		
Right coronary artery	19(26.03)	12(13.04)		
Left ventricular ejection fraction [%, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	47.07(39.93,52.41)	54.18(49.63,58.99)	0.947	0.344
Total cholesterol(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.39 $\pm$ 0.67	4.18 $\pm$ 0.64	2.050	0.042
Triglyceride[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.49(1.38,1.62)	1.48(1.33,1.59)	1.073	0.283
HDL-C[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1.00(0.92,1.07)	1.00(0.91,1.11)	0.523	0.601
LDL-C[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	2.89(2.73,3.06)	2.81(2.63,2.95)	2.697	0.007
Blood creatinine(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	67.02 $\pm$ 10.47	65.74 $\pm$ 14.61	0.631	0.529
Blood uric acid[μ mol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	340.35(268.21,399.79)	334.74(248.48,388.18)	1.206	0.228
Blood calcium(mg/dl, $\bar{x} \pm s$)	9.51 $\pm$ 0.36	9.27 $\pm$ 0.38	4.124	<0.001
Blood phosphorus(mg/dl, $\bar{x} \pm s$)	3.72 $\pm$ 0.26	3.56 $\pm$ 0.23	4.189	<0.001

表 2 CAC 组与非 CAC 组血清 FGF23、ALP、FA 水平比较
Table 2 Comparison of serum FGF23, ALP and FA levels between CAC group and no-CAC group

Groups	n	FGF23(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	ALP[U/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	FA(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)
CAC group	73	881.82 $\pm$ 173.31	116.00(80.47,138.05)	2.03 $\pm$ 0.70
No-CAC group	92	688.78 $\pm$ 159.38	79.80(59.29,100.80)	2.79 $\pm$ 0.62
t/U	-	7.434	6.032	7.385
<i>P</i>	-	<0.001	<0.001	<0.001

3 讨论

CAC 是指冠状动脉血管内皮受到钙离子沉积形成的钙化,CAC 往往伴有血管成角和扭曲病变,对血管扩张的反应性

差,增加了 CHD 患者冠脉介入相关器械通过和球囊充分扩张的难度,导致支架脱落、导丝断裂、血管夹层、无复流等介入相关并发症概率增加,同时由于在未充分扩张的钙化病变血管内置入支架,也易引起支架变形、贴壁不良、膨胀不全等晚期不良

表 3 CHD 患者 CAC 影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of CAC in patients with CHD

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Age(older)	0.199	0.059	11.359	0.001	1.220	1.087~1.369
Hypertension	0.379	0.163	5.414	0.020	1.461	1.062~2.010
Blood calcium(higher)	0.426	0.196	9.618	0.002	1.532	1.042~2.251
Blood phosphorus(higher)	0.351	0.161	4.710	0.030	1.209	1.097~1.333
FGF23(higher)	0.012	0.003	18.320	<0.001	1.012	1.007~1.018
ALP(higher)	0.045	0.012	12.886	<0.001	1.046	1.023~1.070
FA(higher)	-0.190	0.050	6.981	0.008	0.827	0.750~0.912

表 4 血清 FGF23、ALP、FA 单独与联合预测 CHD 患者 CAC 的效能

Table 4 Efficacy of serum FGF23, ALP and FA alone and in combination in predicting CAC in patients with CHD

Indicators	AUC	95%CI	Cut-off	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden index
FGF23	0.790	0.720~0.849	840.08 pg/mL	63.51	83.52	0.470
ALP	0.773	0.702~0.835	105.83 U/L	58.11	85.71	0.438
FA	0.786	0.716~0.846	2.40 pmol/L	71.62	74.73	0.464
Three joint	0.915	0.861~0.952	-	90.54	75.82	0.664

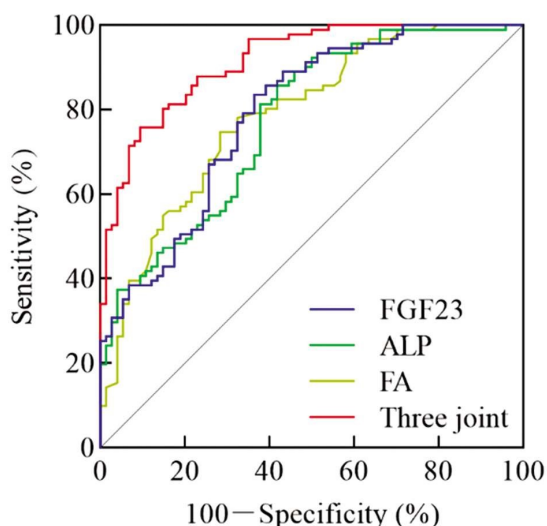


图 1 血清 FGF23、ALP、FA 单独与联合预测 CHD 患者 CAC 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum FGF23, ALP and FA alone and in combination to predict CAC in patients with CHD

事件,增加了支架内再狭窄、支架内血栓形成等严重并发症风险^[10,11]。目前,临床主要依赖影像学方法诊断 CAC,常见手段包括冠状动脉造影、冠状动脉 CT 血管造影、血管内超声和光学相干断层成像,其中冠状动脉造影是常用的工具,但不能判断钙化与血管腔的关系;冠状动脉 CT 血管造影是最主要的无创检查手段,但通过因钙化的存在影响其准确性;血管内超声是目前诊断 CAC 的金标准,但其价格昂贵且有创,不能作为常规 CAC 筛查手段;光学相干断层成像的敏感性和特异性高,但目前尚处于发展阶段,未能广泛普及^[9]。因此寻找 CHD 患者 CAC 非侵入性生物标志物具有重要的临床意义。

CAC 为钙盐在动脉壁组织沉积的一种病理改变,磷酸盐

和矿物质代谢异常能通过促进钙盐沉积和各种骨分化相关蛋白、血管细胞向成骨细胞表型转化参与 CAC 发生发展^[4,12]。FGF 最初因其能促进成纤维细胞的有丝分裂能力而命名,参与调节多种细胞增殖、分化、迁移、代谢和存活等功能,FGF23 主要由骨骼肌分泌,最初研究发现,FGF23 能通过增加促炎因子表达和损伤血管内皮参与心脑血管疾病发生^[13,14]。近年研究发现,FGF23 还参与肾脏钙磷代谢,FGF23 能通过结合 Klotho 活化 Klotho 依赖型途径,减弱维生素 D 生物合成和促进肾脏、肠道对磷元素的重吸收,与低磷血症密切相关^[15,16]。研究显示,慢性肾脏病患者 FGF23 基因多态性与血管钙化有关^[17]。本研究结果显示,CAC 组血清 FGF23 水平升高,提示血清 FGF23 水平升高可能参与 CHD 患者 CAC 发生。本研究结果还显示,血清 FGF23 水平升高是 CHD 患者 CAC 发生的独立危险因素,考虑与血清 FGF23 水平升高,更容易引起钙磷沉积而增加 CAC 风险有关。同时,FGF23 参与调节多种细胞的各种生物学行为,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)向成骨细胞表型转化是血管钙化发生的中心环节^[18,19]。研究表明,FGF23 过表达能通过 Wnt7b/ β - 连环蛋白途径促进 VSMCs 向成骨细胞表型转化,进而促进高磷酸盐诱导的血管钙化^[20]。

ALP 是碱性 pH 值在 9~10 条件下水解非特异性磷酸单脂而生成的游离脂酶总称,广泛分布于肝、骨骼、肠道、肾脏等器官和部位,因 ALP 经肝脏向胆外排泄,故常被作为肝功能指标^[21]。ALP 可以催化 DNA、RNA 5' 和 3' 磷酸单脂的去磷酸化反应,水解脱氧核糖核苷三磷酸和核糖,生成无机磷酸和糖、酚、醇等成分,在磷代谢过程发挥重要作用^[6]。骨骼是分泌 ALP 的一个主要途径,当骨骼中钙盐沉淀不足时可引起 ALP 分泌增加,直接反映成骨细胞的活性或功能状况^[22]。而磷代谢和相关分子向成骨细胞分化参与 CAC 发生发展^[12]。研究发现血清 ALP 能反映慢性肾脏病患者骨代谢紊乱,进而反映患者血管钙

化情况^[23]。本研究结果显示,CAC 组血清 ALP 水平升高,是 CHD 患者 CAC 发生的独立危险因素,说明血清 ALP 水平升高可能参与 CHD 患者 CAC 的发生,分析与 ALP 能水解无机焦磷酸盐有关。生物体中磷以游离的磷酸盐离子形态出现,由无机焦磷酸盐水解而得,ALP 通过水解无机焦磷酸盐生成大量磷酸盐,沉积于冠状动脉即可引起 CAC^[24]。同时大量磷酸盐生成可引起高磷血症,能诱导骨分化相关蛋白和 VSMCs 向成骨细胞表型转化,促进钙化发生^[25]。

FA 是由肝脏合成和分泌的一种血浆糖蛋白,介导血液中多种物质的转运和利用,参与炎症、胰岛素抵抗和代谢性疾病的病理生理过程^[7]。既往研究发现,FA 能通过结合羟基磷灰石积聚于矿化组织中,调控骨骼生长和重构,并抑制骨髓软骨过早钙化^[26]。近年研究表明,FA 能通过形成可溶性矿物质复合物以抑制钙磷的异位沉积,敲除 FA 基因的小鼠出现明显的矿物质复合物沉淀、软组织钙化和微血管病变^[27]。临床研究显示,血清 FA 水平升高与慢性肾脏病患者钙磷代谢紊乱呈负相关关系^[28]。本研究结果显示,CAC 组血清 FA 水平升高是 CHD 患者 CAC 发生的独立保护因素,说明血清 FA 水平降低参与 CHD 患者 CAC 发生,分析与 FA 能抑制钙磷在冠状动脉壁中沉积有关。本研究结果还显示,年龄增大、高血压、血钙升高、血磷升高为 CHD 患者 CAC 的独立危险因素,分析是年龄越大和伴有高血压病的 CHD 患者血管功能下降,导致血管壁钙磷沉积增加而引起血管钙化^[29,30]。血清钙磷水平浓度升高直接反映体内钙磷沉积,因此 CAC 风险更高。本研究通过绘制 ROC 曲线分析发现,血清 FGF23、ALP、FA 水平单独与联合预测 CHD 患者 CAC 的 AUC 分别为 0.790、0.773、0.786、0.915,且三项联合预测 CHD 患者 CAC 的 AUC 大于各指标单独预测,说明血清 FGF23、ALP、FA 水平均可作为 CHD 患者 CAC 的辅助预测指标,且联合检测血清 FGF23、ALP、FA 水平能提升其辅助预测价值。

综上所述,CAC 的 CHD 患者血清 FGF23、ALP 水平升高,而 FA 水平降低,三者均可作为 CHD 患者 CAC 的辅助预测指标,且三指标联合检测对 CHD 患者 CAC 的辅助预测价值较高,但本研究结果还需多中心大样本量研究证实,并进一步分析 FGF23、ALP、FA 与 CHD 患者临床疗效的关系。

参考文献(References)

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2020 概要[J]. 中国循环杂志, 2021, 36(6): 521-545
- [2] Shreya D, Zamora DI, Patel GS, et al. Coronary Artery Calcium Score - A Reliable Indicator of Coronary Artery Disease?[J]. Cureus, 2021, 13(12): e20149
- [3] 《冠状动脉钙化病诊治中国专家共识》专家组. 冠状动脉钙化病诊治中国专家共识 (2021 版)[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2021, 29(5): 251-259
- [4] 王莉, 吴姝焯, 洪大情, 等. 维持性血液透析患者矿物质代谢异常与血管钙化的相关性研究[J]. 中国血液净化, 2011, 10(6): 331-334
- [5] 朱梦娇, 陈凤山. 成纤维细胞生长因子 23 功能和调控的研究进展[J]. 口腔颌面外科杂志, 2018, 28(2): 105-109
- [6] Sato M, Saitoh I, Kiyokawa Y, et al. Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase, a Possible Mediator of Cell Maturation: Towards a New Paradigm[J]. Cells, 2021, 10(12): 3338

- [7] Icer MA, Yıldırım H. Effects of fetuin-A with diverse functions and multiple mechanisms on human health[J]. Clin Biochem, 2021, 2(88): 1-10
- [8] 颜红兵. 临床冠心病诊断与治疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 5-26
- [9] 王伟民, 霍勇, 葛均波. 冠状动脉钙化病诊治中国专家共识[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(2): 69-73
- [10] Jennings GL, Audehm R, Bishop W, et al. National Heart Foundation of Australia: position statement on coronary artery calcium scoring for the primary prevention of cardiovascular disease in Australia[J]. Med J Aust, 2021, 214(9): 434-439
- [11] 杨瑞金, 肖扬, 马涛, 等. 应用可吸收聚合物西罗莫司洗脱支架与耐用聚合物依维莫司洗脱支架治疗冠状动脉中重度钙化小血管病变的疗效分析[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(11): 1006-1010
- [12] 薛子璇, 柏宝辰, 侯昌, 等. 冠状动脉钙化形成机制与新型评估法的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(11): 1044-1049
- [13] 刘爱芹, 陈云, 张津溶, 等. 急性缺血性脑卒中预后与血清成纤维生长因子 23、趋化因子 CXCL12 的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(20): 4350-4352
- [14] 王艺凯, 李世杰, 丁贝贝, 等. 冠心病患者血清 FGF23 水平与血管内皮功能和冠状动脉病变程度相关性分析[J]. 江苏医药, 2022, 48(1): 6-10
- [15] 李贺, 张东亮. FGF23 / klotho 系统参与慢性肾脏病矿物质骨异常的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2014, 16(4): 559-561
- [16] Fukumoto S. FGF23-related hypophosphatemic rickets/osteomalacia: diagnosis and new treatment [J]. J Mol Endocrinol, 2021, 66(2): R57-R65
- [17] 蔡青, 刘殿强, 高勇, 等. 慢性肾脏病患者 FGF23 基因多态性与肾功能损伤、血管钙化的相关性[J]. 国际泌尿系统杂志, 2021, 41(3): 503-507
- [18] 张惠芳, 阿依古丽·牙生, 李楠, 等. 连续性肾脏替代治疗对难治性心衰患者血清 FGF-23 和 BNP 水平及预后的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(14): 2689-2692
- [19] 刘可可, 曾高峰, 江婷, 等. 非编码 RNA 调控血管平滑肌细胞成骨样表型转化的研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2021, 48(3): 287-295
- [20] Chen YX, Huang C, Duan ZB, et al. Klotho/FGF23 axis mediates high phosphate-induced vascular calcification in vascular smooth muscle cells via Wnt7b/ β -catenin pathway [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2019, 35(7): 393-400
- [21] 王志刚, 邓建军, 岳奇俊, 等. T 型管窦道胆道镜联合钦激光治疗肝内外胆管残余结石的疗效及对患者胆红素总胆汁酸和碱性磷酸酶水平的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(5): 771-775
- [22] Nakamura T, Nakamura-Takahashi A, Kasahara M, et al. Tissue-non-specific alkaline phosphatase promotes the osteogenic differentiation of osteoprogenitor cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 524(3): 702-709
- [23] 伍金秋, 钟清. 血清碱性磷酸酶在慢性肾脏病矿物质和骨代谢紊乱发生发展中作用的研究进展 [J]. 山东医药, 2018, 58(21): 102-105
- [24] Haarhaus M, Cianciolo G, Barbuto S, et al. Alkaline Phosphatase: An Old Friend as Treatment Target for Cardiovascular and Mineral Bone Disorders in Chronic Kidney Disease[J]. Nutrients, 2022, 14(10): 2124

- facilitates to differentiate ovarian serous carcinoma from ovarian malignant epithelial cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(16): e0358-359
- [11] He P, Wang JJ, Duan W, et al. Estimating the risk of malignancy of adnexal masses: validation of the ADNEXmodel in the hands of nonexpert ultrasonographers in a gynaecological oncology centre in China[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 169-170
- [12] Tran DT, Vo VK, Le MT, et al. Copenhagen Index versus ROMA in preoperative ovarian malignancy risk stratification: Result from the first Vietnamese prospective cohort study [J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 162(1): 113-119
- [13] Suri A, Perumal V, Ammalli P, et al. Diagnostic measures comparison for ovarian?malignancy risk in Epithelial ovarian cancer patients: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17308-17309
- [14] Minar L, Felsinger M, Cermakova Z, et al. Comparison of the Copenhagen Index versus ROMA for the preoperative assessment of women with ovarian tumors [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2018, 140(2): 241-246
- [15] 谭宝利, 叶明, 郭立夫, 等. MRI 与 CT 检查对卵巢癌病理分期及复发转移的诊断价值对比研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(24): 4710-4713
- [16] 黄春兰, 唐盛斐. 改良 IOTA 简单法则联合超声造影诊断卵巢肿块良恶性的价值[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2022, 33(1): 43-45
- [17] 史阿婷, 史成兴. 超声造影与彩色多普勒超声检查诊断卵巢肿瘤对比研究[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(5): 628-631
- [18] Rojas V, Hirshfield KM, Ganesan S, et al. Molecular Characterization of Epithelial Ovarian Cancer: Implications for Diagnosis and Treatment[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 2113-2114
- [19] El Bairi K, Kandhro AH, Gouri A, et al. Emerging diagnostic, prognostic and therapeutic biomarkers for ovariancancer [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2017, 40(2): 105-118
- [20] Poonyakanok V, Tanmahasamut P, Jaishuen A, et al. Preoperative Evaluation of the ADNEX Model for the Prediction of the Ovarian Cancer Risk of Adnexal Masses at Siriraj Hospital[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2021, 86(1): 132-138
- [21] Gaurilcik A, Gedgaudaite M, Cizauskas A, et al. Performance of the IOTA ADNEX Model on Selected Group of Patients with Borderline Ovarian Tumours [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(12): 690-691
- [22] Van Calster B. External validation of ADNEX model for diagnosing ovarian cancer: evaluating performance of differentiation between tumor subgroups[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50(3): 406-407
- [23] Gentry-Maharaj A, Burnell M, Dilley J, et al. Serum HE4 and diagnosis of ovarian cancer in postmenopausal women with adnexal masses[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 222(1): 56-57
- [24] Kim B, Park Y, Kim B, et al. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer [J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(1): e22624-22625
- [25] Dochez V, Caillon H, Vaucel E, et al. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review [J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 28
- [26] Wang Q, Wu Y, Zhang H, et al. Clinical Value of Serum HE4, CA125, CA72-4, and ROMA Index for Diagnosis of Ovarian Cancer and Prediction of Postoperative Recurrence[J]. *Clin Lab*, 2019, 65(4): 1-3
- [27] 张佟, 王文莉, 叶红. CA153、CA199 联合 AFP 检测在卵巢癌病情进展、化疗近期疗效的评估[J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2021, 13(6): 956-960
- [28] 韩梅, 马明杰, 连俊, 等. 血清 AFP、CEA、CA199、CA125、HE4 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值[J]. *河北医药*, 2022, 44(1): 76-78, 82
- [29] 李欢, 李晓琴. ADNEX 模型联合哥本哈根指数对卵巢肿瘤良恶性的诊断价值 [J]. *中华医学超声杂志 (电子版)*, 2020, 17(12): 1213-1219
- [30] 陈轶杰, 魏志环. 三维超声联合 ROMA 指数在卵巢恶性肿瘤鉴别中的应用价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(8): 1361-1364
-
- (上接第 3744 页)
- [25] Millar SA, John SG, McIntyre CW, et al. An Investigation Into the Role of Osteocalcin in Human Arterial Smooth Muscle Cell Calcification[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 10(11): 369
- [26] 豆路沙, 林冰倩, 林纬, 等. 老年 2 型糖尿病患者中血清胎球蛋白 A 水平与性激素及骨代谢指标的相关性研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(11): 1049-1054
- [27] Herrmann M, Babler A, Moshkova I, et al. Lumenal calcification and microvasculopathy in fetuin-A-deficient mice lead to multiple organ morbidity[J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0228503
- [28] 王晓辉, 蔡春天, 何娟, 等. 全段甲状旁腺激素、胎球蛋白 A、血肌酐血红蛋白比与慢性肾脏病维持性血液透析患者钙磷代谢紊乱的关系及对颈动脉钙化的预测价值[J]. *临床肾脏病杂志*, 2022, 22(4): 277-282
- [29] 韩永魁, 申晓成. 血管钙化最新相关性研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(9): 1144-1146
- [30] Jadidi M, Poulson W, Aylward P, et al. Calcification prevalence in different vascular zones and its association with demographics, risk factors, and morphometry[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(6): H2313-H2323