

外周血成纤维细胞激活蛋白表达水平在冠心病诊断中的作用及临床意义

陈 涛 孟祥平 余 明 张 欢 范稣圳 蒋学俊 徐 林

摘 要 **目的** 检测冠心病(CAD)患者外周血成纤维细胞激活蛋白(cFAP)的表达水平,探讨其临床意义。**方法** 选取2018年6~12月在武汉大学人民医院住院治疗患者,依据临床病史结合冠脉造影结果诊断为CAD者109例,其中包括急性冠状动脉综合征(ACS)和稳定性冠心病(SCAD),另选取26例同期入院体检健康者为对照组,用ELISA法检测3组患者cFAP的表达水平。**结果** ACS组患者吸烟史阳性率、饮酒史阳性率高于SCAD组及对照组($P < 0.05$);高血压阳性率高于对照组($P < 0.05$),与SCAD组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。ACS组患者白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比率(NEU%)、超敏肌钙蛋白(ultra-TnI)水平均高于其余两组($P < 0.05$),cFAP水平明显低于其余两组($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,cFAP可作为CAD诊断中ACS诊断的排除依据($S = 0.848$,敏感度为79.2%,特异性为78.4%)。**结论** ACS患者cFAP的表达水平明显降低,可作为临床上CAD患者快速分型诊断的检测指标;且在一定程度上可以协同现有临床指标共同反应心肌损伤程度,或可作为ACS患者的远期预后评价指标。

关键词 冠心病 急性冠状动脉综合征 成纤维细胞激活蛋白 临床意义

中图分类号 R541.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.010

Role and Clinical Significance of the Expression Level of Activated Protein in Peripheral Blood Fibroblasts in the Diagnosis of Coronary Heart Disease. Chen Tao, Meng Xiangping, Yu Ming, et al. Department of Cardiovascular Medicine, The People's Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To detect the expression level of circulating fibroblast activation protein (cFAP) in peripheral blood of coronary heart disease (CHD) patients, and to explore its clinical significance. **Methods** Selecting patients who were hospitalized in the People's Hospital of Wuhan University from June 2018 to December 2018, according to the results of coronary angiography and clinical history, 109 cases were diagnosed as CAD, including acute coronary syndrome (ACS) and stable coronary heart disease (SCAD), meanwhile, select 26 healthy persons as control group. The expression levels of cFAP of the three groups were measured in ELISA. **Results** The positive rate of smoking history and drinking history in ACS group was statistically significantly higher than those in SCAD group and control group ($P < 0.05$). The positive rate of hypertension was higher than that of the control group ($P < 0.05$), while no statistically significant differences between SCAD group and the control group ($P > 0.05$). WBC, NEU% and ultra-sensitive troponin (ultra-TnI) in the ACS group were statistically significantly higher than those in the other two groups ($P < 0.05$), and the levels of cFAP were significantly lower than those in the other two groups ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that cFAP could be used as the exclusion basis for ACS diagnosis in CAD diagnosis ($S = 0.848$, sensitivity 79.2%, specificity 78.4%). **Conclusion** The expression level of cFAP is significantly decreased in patients with ACS, which can be used as an indicator for rapid classification of CAD patients. To some extent, it can be combined with clinical indicators to reflect the degree of myocardial injury and predict the long-term prognosis of patients with ACS.

Key words Coronary heart disease; Acute coronary syndrome; Fibroblast activating protein; Clinical significance

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CAD)是一类以动脉粥样硬化为基础的慢性炎

性疾病,依据血管内斑块情况及患者临床表现等可以分为稳定性冠心病(stable coronary artery disease, SCAD)、急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)两大类。近年来,ACS的发生率明显增高,ACS及其远期并发症(如心力衰竭、恶性心律失常等)已成为发达国家人群死亡的主要原因。临床实践中,早期血运重建是公认治疗ACS的有效手段,但在冠状动脉斑块破裂导致狭窄甚至闭塞过程中,心

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81370283);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(81100130)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心血管内科、武汉大学心血管病研究所、心血管病湖北省重点实验室

通讯作者:蒋学俊, 电子信箱:xjjiang@whu.edu.cn;徐林, 电子信箱:21689801@qq.com

肌缺血持续存在的,心肌损伤是不断进展的,而严重缺血造成的心肌损伤不可逆转^[1]。因此,ACS 的快速诊断方法、ACS 确诊后如何判断心肌损伤程度及 ACS 患者预后评估仍是临床研究的重点。

成纤维细胞激活蛋白(fibroblast activation protein,FAP)是一种具有二肽酶和 I 型胶原酶活性的跨膜蛋白,最早因其大量表达于成纤维细胞膜表面而得名。除明胶和 I 型胶原纤维外,其底物还包括 α_2 -抗纤溶酶、B 型利钠肽、Y 型神经肽、P 物质等多种神经肽^[2-4]。研究表明,FAP 的升高与胚胎形成、癌症、特发性肺纤维化、肝硬化、愈合伤口和关节炎中间充质组织的活性重塑有关^[5]。国外研究也发现在心肌梗死后活化的心脏成纤维细胞(cardiac fibroblasts,CFs)及动脉粥样硬化斑块中均有 FAP 的表达,在外周血中以非膜上的可溶性 FAP(soluble FAP,sFAP)形式循环^[2,6-8]。因此,本研究旨在研究外周血 FAP(circulating FAP,cFAP)在不同类型冠心病患者中的表达情况及其相关性,并进一步探讨 cFAP 作为 ACS 快速诊断、心肌损伤程度判断及疾病预后评估指标的可行性,现报道如下。

资料与方法

1. 研究对象:经武汉大学人民医院医学伦理学委员会审核批准,所有受试者均签署知情同意书。选取 2018 年 6~12 月在武汉大学人民医院心内科住院并确诊的 CAD 患者 109 例,其中 SCAD 组 22 例,ACS 组 87 例,包括不稳定型心绞痛(UA)26 例,非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)16 例,ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)45 例。另选取同时期就诊于笔者医院的排除冠心病诊断的体检者 26 例作为对照组。受试者的分类依据为 WHO 诊断标准和我国冠心病分类标准,所有受试者均排除伴有感染性疾病、自身免疫系统疾病(活动期)、肝肾功能不全、恶性肿瘤、慢性阻塞性肺疾病、甲状腺疾病等。同时收集患者一般临床资料,包括性别、年龄、心率、吸烟史、饮酒史、糖尿

病病史、高血压病史、高脂血症病史等。

2. 研究方法:(1)标本采集:所有受试者于入院当天采集静脉血 5ml 置于 EDTA-K₂ 抗凝管中,采集 4ml 置于无抗凝剂的红头管中,所有血标本 3000 r/min 离心 10min,分离上清液并置于 -20℃ 冰箱保存待测。(2)实验室检测指标:采用全自动血液分析仪(日本 Sysmex 公司,型号:XE-2100)检测白细胞计数(WBC)、中性粒细胞比率(NEU%)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP);采用西门子 ADIVA2400 全自动生化分析仪检测血清总胆固醇(Tch)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平;采用西门子 ADVIA Centaur XP 全自动免疫分析检测超敏肌钙蛋白(ultra-TnI)。(3)酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immuno sorbent assay,ELISA)检测 cFAP:检测标本中的 cFAP 表达水平前将冻存标本在室温下放置 2h,后应用 ELISA 法进行检测,试剂盒购自武汉大风生物科技有限公司(编号:ab193701),并严格按照试剂盒说明书进行操作。

3. 统计学方法:采用 SPSS 21.0 统计学软件对数据进行统计分析,符合正态分布的资料两组间比较用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析;不符合正态分布的资料进行非参数 *U* 检验。利用受试者工作曲线(ROC),对 cFAP 表达水平对不同类型冠心病的诊断进行特异性和敏感度分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者一般临床资料比较:3 组患者的一般情况(性别、年龄、心率)比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。与对照组比较,ACS 组吸烟史阳性率、饮酒史阳性率、高血压病史阳性率均高于对照组(*P* < 0.05);与 SCAD 组比较,ACS 组吸烟史阳性率更高(*P* < 0.01)。3 组患者糖尿病阳性率、高脂血症发生率比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05,表 1)。

表 1 3 组患者一般临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	<i>n</i>	男性/女性	平均年龄(岁)	平均心率(次/分)	吸烟史	饮酒史	糖尿病病史	高血压病史	高脂血症病史
对照组	26	14/12	58 ± 16	78 ± 16	10(38.5)	5(19.2)	2(10.0)	15(68.2)	5(23.8)
SCAD 组	22	13/9	63 ± 9	78 ± 14	7(31.8)	7(31.8)	3(15.8)	9(47.4)	3(15.8)
ACS 组	87	65/22	61 ± 14	78 ± 12	56(63.6)*#	42(47.7)*	18(25.7)	71(59.7)*	23(31.5)

与对照组比较,**P* < 0.05;与 SCAD 组比较,#*P* < 0.01

2.3 组患者实验室检测指标、cFAP 表达水平比较:ACS 组与对照组比较,白细胞计数、中性粒细胞比率、hs-CRP、ultra-TnI 升高,差异有统计学意义

(*P* < 0.05);与 SCAD 组比较,白细胞计数、ultra-TnI 升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。3 组患者间各项血脂水平(包括 Tch、TG、HDL-C、LDL-C)比较,差

异无统计学意义($P > 0.05$)。ACS 组的 cFAP 表达水平($69.28 \pm 21.33 \text{ ng/ml}$)显著低于对照组($108.31 \pm 26.56 \text{ ng/ml}$)及 SCAD 组($99.63 \pm 24.43 \text{ ng/ml}$),差异

均有统计学意义($P < 0.05$),对照组与 SCAD 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

表 2 3 组患者实验室检测指标、cFAP 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	NEU (%)	hs - CRP (mg/L)	Ultra - Tnl (ng/L)	Tch (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL - C (mmol/L)	LDL - C (mmol/L)	cFAP (ng/ml)
对照组	26	6.82 ± 2.46	61.44 ± 12.26	8.80 ± 16.48	0.04 ± 0.06	4.17 ± 1.13	1.21 ± 0.72	1.14 ± 0.36	2.55 ± 1.13	108.31 ± 26.56
SCAD 组	22	5.73 ± 2.41	63.06 ± 12.84	22.50 ± 22.68	0.03 ± 0.06	3.67 ± 1.08	1.30 ± 0.58	1.08 ± 0.34	2.59 ± 0.97	99.63 ± 24.43
ACS 组	87	$9.16 \pm 3.78^{**\Delta}$	$69.45 \pm 15.81^*$	$24.84 \pm 20.86^{**}$	$16.43 \pm 19.48^{***\#}$	4.28 ± 1.31	1.40 ± 0.74	1.04 ± 0.28	1.92 ± 0.84	$69.28 \pm 21.33^{***\#}$

与对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$,*** $P = 0.000$;与 SCAD 组比较,# $P < 0.01$,## $P = 0.000$

3. cFAP 在 CAD 患者中的诊断价值:应用 ROC 曲线模型分析,显示 cFAP 的 AUC 为 0.85 (95% CI: 0.78 ~ 0.92, $P < 0.05$), 敏感度为 79.2%, 特异性为 78.4%, 提示 cFAP 表达水平的测定在排除 ACS 诊断中有一定的临床价值(图 1)。

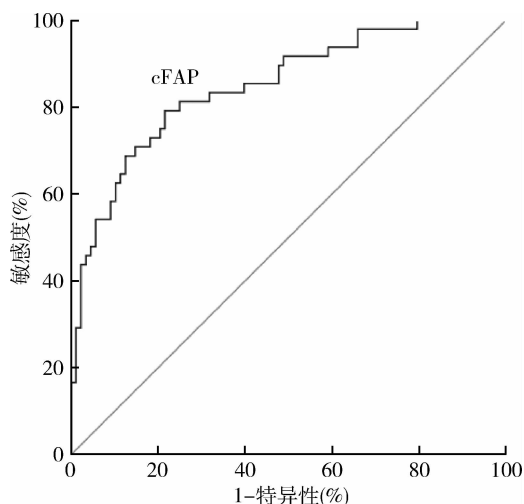


图 1 SCAD 组及对照组的 cFAP 表达水平的 ROC 曲线

讨 论

CAD 是一种以动脉粥样硬化为病理基础的典型慢性炎症性疾病,其中冠状动脉内膜损伤是其始发因素,继而由于机体血脂代谢紊乱,损伤处发生脂质沉积,血管平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)异常移行、增殖并形成纤维帽,此过程中伴有大量淋巴细胞、单核-吞噬细胞等炎症细胞浸润^[9]。CAD 是心血管系统的高发疾病之一,随着人群生活习惯的改变,其亚型之一的 ACS 发生率逐年增高,且愈显年轻化,即便在各类冠脉血运重建技术日益发展的今天,ACS 患者的死亡风险也依旧居高不下,因此 ACS 的早期识别十分重要。

FAP 最早被发现为一种细胞表面糖蛋白,含有由

丝氨酸蛋白酶的催化结构域、跨膜结构域和短细胞质尾组成的细胞外结构域,与二肽酶 4 (DPPIV) 属于同科酶蛋白,除了二肽酶活性,还具有 I 型胶原酶活性,能够降解基质金属蛋白酶(matrix metalloproteases, MMPs) 预裂解后的 I 型胶原纤维,而 I 型胶原纤维是各类组织细胞外基质(extracellular matrix, ECM) 的主要成分^[10]。

既往研究表明,FAP 富含于胚胎时期的间充质组织,成年后其表达水平逐渐下降,但当机体发生慢性炎症、纤维化、伤口愈合等组织损伤、修复过程时,会导致相应组织的 ECM 重构,组织中成纤维细胞(fibroblast, Fb) 活化,FAP 表达升高,表明 FAP 与各类组织的纤维化存在相关性,这一观点在肿瘤相关纤维化、肝纤维化及肺脏相关纤维化等相关研究中均已得到证实,FAP 可作为一种纤维化标志物用于评估相关疾病的纤维化程度^[11-13]。而 FAP 本身具有降解胶原纤维的作用,这一点正是目前逆转纤维化研究应用的关键原理。Egger 等^[14] 利用 FAP 抑制剂 PT100 治疗小鼠肺纤维化模型,确证其抗纤维化作用。心肌梗死(myocardial infarction, MI) 后,CFs 大量增殖并向肌成纤维细胞转分化,沉积大量 ECM 蛋白以维持梗死心室的结构完整性。Nagaraju 等^[15] 在猪心肌梗死模型中发现,梗死区近端较远端比较,间质和血管周围纤维化明显、I 型胶原纤维沉积。其中涉及转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 通过经典的 SMAD2/3 信号调节 CFs 的增殖,且在梗死的心肌中,CFs 可能会对活性氧和白细胞介素-1 的刺激产生反应,获得一种促炎的表型,作为趋化因子和细胞因子的重要来源,更促进 CFs 的增殖,CFs 的增殖激活可致 FAP 表达增加^[15,16]。

在动脉粥样硬化斑块中,I 型胶原约占 ECM 的

70%, 已知在晚期冠状动脉粥样硬化斑块中, 纤维帽的变薄、破裂是 ACS 启动的关键, 其中涉及的主要机制为血管的平滑肌细胞 (SMC) 的丢失与纤维帽中 I 型胶原纤维的降解^[17]。Brokopp 等^[7]发现 FAP 介导的胶原降解是由炎症信号诱导的, 在冠状动脉粥样硬化斑块中, FAP 表达显著增加并与 MMPs 协同作用降解粥样硬化斑块中的 I 型胶原纤维, 使得薄纤维帽型动脉粥样硬化斑块中的 I 型胶原纤维降解后斑块稳定性大大下降, 更易破裂。在小鼠动脉粥样硬化模型中, 二肽基肽酶 - IV (dipeptidyl peptidase, DPP IV) 抑制剂的使用可以减伤斑块面积, 增加胶原纤维的合成, 使斑块趋于稳定, 提示属于同科酶蛋白的 FAP 同样具备这方面的作用^[18]。

本研究结果显示, ACS 组 cFAP 表达水平明显低于 SCAD 组及对照组, 这有别于既往研究中动脉粥样硬化斑块、MI 后心肌缺血部位的组织中 FAP 的高表达。解释血清中检测到 cFAP 的原因可能是由损伤部位的心肌组织释放的, 此过程涉及相应区域的心肌细胞一定时间的缺血、缺氧后坏死致胞质内物质释放^[4]。本实验中用于检测的血液标本是患者入院当天采集的, 此时可能仅有部分心肌细胞死亡、裂解, 而大部分心肌细胞仍仅处于缺血阶段。ACS 患者 cFAP 浓度低可能反映的是在 ACS 事件发生前, ACS 患者的 cFAP 水平处于一种低浓度稳定状态, 可能是由于此时各类细胞向外分泌的 FAP 减少。cFAP 随血液循环可能流经、聚集于局部损伤组织, 参与组织损伤后的修复, 促进胶原蛋白降解; 且心肌损伤后, 为挽救损伤心肌, 创伤愈合反应中释放的各类酶可能会降解 cFAP, 使得 cFAP 水平下降。据此, 笔者猜想在 ACS 发生更长的时间后, cFAP 的水平可能逐日增加至受损心肌完全修复。本研究还发现, cFAP 表达水平与 WBC 计数、NEU%、hs - CRP 以及 ultra - cTnI 呈负相关, 而 WBC、NEU%、hs - CRP 以及 ultra - cTnI 作为临床上常用的炎症反应及心肌损伤的指标, 可能提示 cFAP 与此有关, 一定程度上可以用于评估患者的预后。

综上所述, FAP 可以作为炎症疾病及纤维化相关疾病的诊断标志物, 也用于心脏纤维化程度及动脉粥样硬化斑块稳定性的评估指标。在外周血中检测 cFAP 的难度远低于检测相应脏器组织中 FAP 的表达, 大大提升了 FAP 检测在临床中应用、推广的可行性。对 ACS 患者来说, cFAP 的检测可用于 CAD 患者中 ACS 的排除诊断, 联合 WBC、NEU%、hs - CRP 以

及 ultra - cTnI 等指标, 可以在一定程度上反映炎症反应强弱及心肌损伤程度, 从而实现对患者疾病预后的判断。当然, FAP 与 ACS 更深的发生、发展机制及 FAP 与其他类型心血管疾病的关系还有待于进一步研究。

参考文献

- Derumeaux G, Ternacle J. Layer - specific strain in acute coronary syndrome: back to the future! [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2018, 19: 1325 - 1326
- Sánchez - Garrido MA, Habegger KM, Clemmensen C, *et al.* Fibroblast activation protein (FAP) as a novel metabolic target [J]. *Mol Metab*, 2016, 5 (10): 1015 - 1024
- Jiang GM, Xu W, Du J, *et al.* The application of the fibroblast activation protein α - targeted immunotherapy strategy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (22): 33472 - 33482
- Tillmanns J, Fraccarollo D, Galuppo P, *et al.* Changes in concentrations of circulating fibroblast activation protein alpha are associated with myocardial damage in patients with acute ST - elevation MI [J]. *Int J Cardiol*, 2017, 232: 155 - 159
- Tillmanns J, Widera C, Habbaba Y, *et al.* Circulating concentrations of fibroblast activation protein α in apparently healthy individuals and patients with acute coronary syndrome as assessed by sandwich ELISA [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168 (4): 3926 - 3931
- Tillmanns J, Hoffmann D, Habbaba Y, *et al.* Fibroblast activation protein alpha expression identifies activated fibroblasts after myocardial infarction [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2015, 87: 194 - 203
- Brokopp CE, Schoenauer R, Richards P, *et al.* Fibroblast activation protein is induced by inflammation and degrades type I collagen in thin - cap fibroatheromata [J]. *Eur Heart J*, 2011, 32 (21): 2713 - 2722
- Shirley UDW, Malfliet JJMC, Deckers JW, *et al.* Plasma levels of soluble fibroblast activation protein in arterial thrombosis; determinants and cleavage of its substrate alpha - 2 - antiplasmin [J]. *Int J Cardiol*, 2015, 178: 105 - 110
- Wirtz PH, von Känel R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19 (11): 111
- Aggarwal S, Brennen WN, Kole TP, *et al.* Fibroblast activation protein peptide substrates identified from human collagen I derived gelatin cleavage sites [J]. *Biochemistry*, 2007, 47: 1076 - 1086
- Hamson EJ, Keane FM, Tholen S, *et al.* Understanding fibroblast activation protein (FAP): substrates, activities, expression and targeting for cancer therapy [J]. *Proteomics - Clin Appl*, 2014, 8 (5 - 6): 454 - 463
- Zhang HE, Brewer K, Jeffrey GP, *et al.* Circulating fibroblast activation protein activity as a liver fibrosis biomarker in NAFLD [J]. *J Hepatol*, 2017, 66 (1): S666 - S667
- Vliegen G, Raju TK, Adriaensen D, *et al.* The expression of proline - specific enzymes in the human lung [J]. *Ann Translat Med*, 2017, 5 (6): 130 - 130

(下转第 107 页)

- KPC-2-, VIM-2- and IMP-4-producing *Klebsiella pneumoniae* strains in a single Chinese teaching hospital[J]. *Epidemiol Infect*, 2015, 143(2): 376-384
 - 2 Lin JC, Koh TH, Lee N, *et al.* Genotypes and Virulence in serotype K2 *Klebsiella pneumoniae* from Liver abscess and noninfectious carriers in HongKong, Singapore and Taiwan[J]. *Gut Pathgens*, 2014, 10(6): 1-7
 - 3 Shon AS, Bajwa RP, Russo TA. Hypervirulent (hypermucoviscous) *Klebsiella pneumoniae*; a new and dangerous breed [J]. *Virulence*, 2013, 4(12): 107-118
 - 4 Kelesidis T, Karageorgopoulos DE, Kelesidis I, *et al.* Tigecycline for the treatment of multidrug resistant enterobacteriaceae; a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies [J]. *Antimicrob Chemother*, 2008, 62(5): 895-904
 - 5 郑伦和, 郑剑波, 梅雄, 等. 山区医院产超广谱 β -内酰胺酶细菌耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(17): 2681-2684
 - 6 产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染防治专家委员会. 产超广谱 β -内酰胺酶细菌感染防治共识[J]. *中华实验和临床感染性病学杂志: 电子版*, 2010, 4(2): 51-54
 - 7 Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, *et al.* Contemporary diversity of beta-lactamases among Enterobacteriaceae in the nine US census regions and ceftazidimeavibactam activity tested against isolates producing the most prevalent beta-lactamase groups [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 58(7): 833-838
 - 8 Martelius T, Jalava J, Kärki T, *et al.* Nosocomial bloodstream infections caused by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* resistant to third-generation cephalosporins, Finland, 1999-2013: trends, patient characteristics and mortality [J]. *Infect Dis: Lond*, 2016, 48(9): 229-234
 - 9 张晶晶, 谢永富, 黄印启, 等. 超广谱 β -内酰胺酶肺炎克雷伯菌底物筛选与耐药性及耐药基因分型研究 [J]. *中国病原生物学杂志*, 2016, 11(7): 661-664
 - 10 Turnidge J, Bell J, Biedenbach DJ, *et al.* Pathogen occurrence and antimicrobial resistance trends among urinary tract infection isolates in the Asia-Western pacific region: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1998-1999 [J]. *Int Antimicrob Agents*, 2002, 20(10): 10-17
 - 11 Ye XG, Wang RL, Lin HY, *et al.* Resistance rates of ESBLs producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escheichia coli* in guang zhou area: four year bynamic observation [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2015, 14(3): 492-495
 - 12 Li XG, Li SZ, He YH. Extended-spectrum β -lactamase and drug resistance in clininc [J]. *Lab Med Clin*, 2014, 7(15): 1854-1855
 - 13 Zhong J, Hu XC, Yan ZH, *et al.* Analysis of antibiotic resistance of ES-BLs-product *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2011, 28(4): 372-375
 - 14 Fan QL, Yao ZG, Guo HG, *et al.* Drug resistance of extended-spectrum β -lactamases producing *Escherichia coli* [J]. *Chin J Nosocomiol*, 2015, 17(6): 851-860
 - 15 Walthoffen SW, Mlynarczyk A, Sawicka-Grzelak A, *et al.* Strains of *Klebsiella pneumonia* producing extended spectrum beta-lactamases, isolated from organ recipients [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(8): 3128-3129
 - 16 Tasli H, Bahar IH. Molecular characterization of TEM and SHV derived extended spectrum bate-lactamases in hospital-based Enterobacteriaceae in Turkey [J]. *Infect Dis*, 2015, 58(7): 161-163
 - 17 卢彦, 宋承东. 小儿院内 HAP 产超广谱 β -内酰胺酶细菌的耐药性及危险因素分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2014, 31(6): 1107-1108
 - 18 梁丽霞, 岑丽莲, 赖汉瑜, 等. 311 株肺炎克雷伯菌感染分布及耐药分析 [J]. *实验与检验医学*, 2016, 34(3): 375-376
 - 19 Sutherland CA, Nicolau DP. Potency of parenteral antimicrobials including ceftolozane/tazobactam against nosocomial respiratory tract pathogens: considerations for empiric and directed therapy [J]. *J Thorac Dis*, 2017, 9(1): 214-221
 - 20 Castanheira M, Farrell SE, Krause KM, *et al.* Contemporary diversity of beta-lactamases among Enterobacteriaceae in the nine US census regions and ceftazidimeavibactam activity tested against isolates producing the most prevalent beta-lactamase groups [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(20): 833-838
 - 21 林海波, 张国成, 许东亮, 等. 儿童呼吸道感染产超广谱 β -内酰胺酶细菌的耐药表型及耐药基因研究 [J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31(2): 129-133
- (收稿日期: 2019-04-12)
(修回日期: 2019-04-22)
-
- (上接第 35 页)
- 14 Egger C, Cannet C, Gérard C, *et al.* Effects of the fibroblast activation protein inhibitor, PT100, in a murine model of pulmonary fibrosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 809: 64-72
 - 15 Nagaraju CK, Dries E, Popovic N, *et al.* Global fibroblast activation throughout the left ventricle but localized fibrosis after myocardial infarction [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10801
 - 16 Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis [J]. *Circ Res*, 2016, 119(1): 91-112
 - 17 Romana M, Müller HA, Aristeidis C, *et al.* Evaluation of the radiolabeled boronic acid-based FAP inhibitor MIP-1232 for atherosclerotic plaque imaging [J]. *Molecules*, 2015, 20(2): 2081-2099
 - 18 Yannick W, Lesley B, Kaat K, *et al.* The dipeptidyl peptidase family, prolyl oligopeptidase, and prolyl carboxypeptidase in the immune system and inflammatory disease, including atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2015, 387(6): 1-18
- (收稿日期: 2019-03-29)
(修回日期: 2019-04-04)