

血清 CEA、CYFRA21-1 联合 ALP 在非小细胞肺癌骨转移诊断中的应用

王海玉 魏晨晨 王礼学 童金龙 许小飞 李波

摘要 目的 探讨肿瘤标志物联合 ALP 在非小细胞肺癌骨转移中的诊断价值。方法 选取非小细胞肺癌患者 159 例 [骨转移组 ($n=82$)、无骨转移组 ($n=77$)] 和 83 例肺炎患者 (肺炎组)。检测血清 CEA、CYFRA21-1 和 ALP 的水平,记录年龄、性别等信息。采用 *Pearson* 相关分析评价各指标间的相关性。非小细胞肺癌患者骨转移的影响因素采用 *Logistic* 回归分析。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 CEA、CYFRA21-1 和 ALP 诊断非小细胞肺癌患者骨转移的价值。结果 本研究共纳入 159 例非小细胞肺癌患者,未发生骨转移 77 例,发生骨转移 82 例,骨转移发生率为 51.6%,腺癌与鳞状细胞癌骨转移发生率比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。骨转移组 CEA、CYFRA21-1 和 ALP 的水平均高于非骨转移组和肺炎组 ($P<0.05$),非骨转移组血清 CEA、CYFRA21-1 和 ALP 的水平均高于肺炎组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。ALP 与 CYFRA21-1、CEA 呈正相关 ($r=0.278, P<0.01; r=0.343, P<0.01$)。 *Logistic* 回归分析结果显示, CYFRA21-1、CEA 和 ALP 是 NSCLC 患者发生骨转移的危险因素。ROC 曲线结果显示, CEA、CYFRA21-1 和 ALP 联合诊断非小细胞肺癌患者骨转移的曲线下面积 (AUC) 为 0.829, 95% CI: 0.761~0.884, 约登指数为 0.512, 敏感度和特异性分别为 72.0% 和 79.2%。结论 肿瘤标志物联合 ALP 在非小细胞肺癌患者骨转移的诊断中具有重要价值。

关键词 癌胚抗原 细胞角蛋白 19 片段抗原 碱性磷酸酶 非小细胞肺癌 骨转移

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.06.009

Application of Serum CEA, CYFRA21-1 Combined with ALP in the Diagnosis of Bone Metastasis of Non-small Cell Lung Cancer.

Wang Haiyu, Wei Chenchen, Wang Lixue, et al. Department of Radiation Oncology, The Second Hospital of Nanjing, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu 210003, China

Abstract Objective To investigate the role of tumor markers combined with ALP in the diagnosis of bone metastasis in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). **Methods** A total of 159 patients with non-small cell lung cancer were enrolled in this study and pneumonia group ($n=83$). The levels of carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin-19 fragment (CYFRA21-1) and alkaline phosphatase (ALP) were measured, information about NSCLC patients and pneumonia patients such as age, gender was collected from medical records. *Pearson* correlation analysis was used to evaluate the correlations between variables. *Logistic* regression analysis was used to analyze the influencing factors of bone metastasis in patients with NSCLC. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the roles of CEA, CYFRA21-1 and ALP for the diagnosis of bone metastasis in patients with NSCLC. **Results** A total of 159 patients with NSCLC were included and divided into bone metastasis group ($n=82$) and non-bone metastasis group ($n=77$), with bone metastasis rate of 51.6% (82/159). There was no significant difference in the incidence of bone metastasis between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma ($P>0.05$). The serum of CEA, CYFRA21-1 and ALP in patients with bone metastasis group were significantly higher than those with non-bone metastasis group and pneumonia group ($P<0.05$), and the patients with non-bone metastasis group were significantly higher than those in pneumonia group ($P<0.05$). There was a positive correlation between serum CEA, CYFRA21-1 and ALP ($r=0.278, P<0.01; r=0.343, P<0.01$). *Logistic* regression analysis showed that CYFRA21-1, CEA and ALP are the risk factors for bone metastasis in NSCLC patients. The results of receiver operating characteristic curve (ROC) showed that the area under the curve (AUC) of ALP combined with CEA, CYFRA21-1 was 0.829, 95% CI: 0.761-0.884, using a Youden index of 0.512 resulted in 72.0% sensitivity and 79.2% specificity, higher than single diagnosis. **Conclusion** CEA, CYFRA21-1 and ALP

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81703056);江苏省青年医学重点人才培养项目(QNRC2016054);南京医科大学科技发展项目(NMUB2018053)

作者单位:210003 南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)放疗科(王海玉、王礼学、童金龙);210011 南京医科大学第二附属医院肿瘤医学中心(魏晨晨),核医学科(许小飞、李波)

通讯作者:李波,电子信箱:libo1234.cool@163.com

plays a role in the diagnosis of bone metastasis for patients with NSCLC.

Key words Carcinoembryonic antigen;Cytokeratin - 19 fragment;Alkaline phosphatase;Non - small cell lung cancer;Bone metastasis

肺癌(lung cancer)是全球癌症相关死亡的主要原因。中国国家癌症中心发布的统计数据显示,2015~2018年中国原发性肺癌的发生率和病死率连续4年位居癌症首位^[1,2]。目前,组织病理学检查仍然是诊断非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)骨转移的金标准。由于组织病理学检查具有侵入性,在临床诊断中具有一定的局限性。血清中的肿瘤标志物监测对肿瘤筛查具有一定的优势,创伤小、良好的可重复性、操作简单,既可用于诊断,也可用于评估转移的风险。癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角蛋白19片段抗原(cytokeratin - 19 fragment, CYFRA21 - 1)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)是临床上常用的肿瘤标志物,常被应用于癌症的诊断,但是CEA、CYFRA21 - 1和ALP与NSCLC患者骨转移的相关性研究较少。本研究通过对笔者医院的NSCLC患者的相关临床资料进行回顾性分析,探讨血清肿瘤标志物联合ALP在NSCLC患者骨转移中的临床价值。

对象与方法

1. 研究对象:选取2016年1月~2019年11月南京医科大学第二附属医院收治的159例NSCLC患者作为研究对象。根据骨转移情况将患者分为两组:(1)骨转移组:82例,其中男性58例,女性24例,患者平均年龄为65.17 ± 8.83岁。(2)无骨转移组:77例,其中男性51例,女性26例,患者平均年龄为66.31 ± 8.98岁。两组患者性别、年龄、高血压、糖尿病、吸烟史、病理类型和病变部位比较,差异无统计学意义(P > 0.05)。骨转移组患者临床分期(Ⅲ~Ⅳ期)及淋巴结转移率均高于非骨转移组患者,差异均有统计学意义(P < 0.01),详见表1。另随机选取同期住院的肺炎患者83例为肺炎组,其中男性38例,女性45例,患者平均年龄为63.14 ± 15.01岁,患者诊断明确。

2. 纳入标准:患者经术后病理或穿刺病理诊断为肺腺癌或肺鳞状细胞癌。肺癌骨转移诊断标准:所有患者均进行全身骨显像检查,骨扫描提示有转移病灶,并经过CT或MRI确认证实,诊断方法参照《肺癌骨转移诊疗专家共识(2014版)》^[3]。排除标准:①原发性骨肿瘤疾病;②骨质疏松疾病;③精神障碍者;④临床资料不完整者。

表1 两组患者一般临床资料比较[n(%)]

项目	无骨转移组 (n = 77)	骨转移组 (n = 82)	χ^2/z	P
年龄(岁)			0.425	0.515
≤60	19(24.68)	24(29.27)		
>60	58(75.32)	58(70.73)		
性别			0.373	0.542
男性	51(66.23)	58(70.73)		
女性	26(33.77)	24(29.27)		
吸烟史			0.253	0.615
有	28(36.36)	33(41.25)		
无	49(63.64)	49(59.75)		
高血压			0.405	0.525
有	31(40.26)	29(35.37)		
无	46(59.74)	53(64.63)		
糖尿病			0.602	0.438
有	21(27.27)	27(32.93)		
无	56(72.73)	55(67.07)		
临床分期			39.378	<0.01
I~II期	30(38.96)	0		
III~IV期	47(61.04)	82(100)		
病理类型			0.355	0.551
腺癌	56(72.73)	63(76.83)		
鳞状细胞癌	21(27.27)	19(23.17)		
病变部位			0.253	0.615
左侧肺叶	28(36.36)	33(40.24)		
右侧肺叶	49(63.64)	49(59.76)		
淋巴结转移			13.389	<0.01
有	41(53.25)	66(80.49)		
无	36(46.75)	16(19.51)		

3. 试剂和检测方法:采用真空采血管采集所有研究对象空腹静脉血3ml,1368 × g离心10min,分离血清。采用Cobas e602分析仪(罗氏公司)及配套试剂、质控品、校准品检测血清CYFRA21 - 1、CEA和ALP。CYFRA21 - 1参考区间为0.10~3.30ng/ml;CEA参考区间为0~10.00μg/L;ALP参考区间为40~129IU/L。

4. 观察指标:观察并比较骨转移组和无骨转移组患者一般临床资料,分析肺癌组与肺炎组患者血清CEA、CYFRA21 - 1和ALP水平。分析肺癌组患者血清CEA、CYFRA21 - 1和ALP的相关性。评估血清CEA、CYFRA21 - 1、ALP单项检测及联合诊断NSCLC患者骨转移的敏感度和特异性。

5. 统计学方法:采用SPSS 25.0和Medcalc15.2.2统计学软件对数据进行统计分析。计数资料采用百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料呈非

正态分布的数据以中位数(四分位间距) [M(Q1, Q3)]表示,组间比较采用非参数 *Mann - Whitney U* 秩和检验。各指标间的相关性采用 *Pearson* 相关分析。NSCLC 患者骨转移的影响因素采用多因素 *Logistic* 回归分析。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价血清 CEA、CYFRA21 - 1 和 ALP 诊断 NSCLC 患者骨转移的价值,确定临界值。采用 *Z* 检验分析 ALP、CYFRA21 - 1 + CEA 和 CYFRA21 - 1 + CEA + ALP 之间 AUC 的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. NSCLC 患者骨转移发生率比较:159 例 NSCLC 患者中确诊为骨转移患者 82 例(51.6%),其中腺癌骨转移发生率与鳞状细胞癌骨转移发生率比较,差异

无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

表 2 NSCLC 患者骨转移发生率比较

项目	例数(n)	骨转移(n)	骨转移发生率(%)
腺癌	119	63	52.9
鳞状细胞癌	40	19	47.5
合计	159	82	51.6

$\chi^2 = 0.355, P = 0.551$

2. 肺癌组和肺炎组血清 CEA、CYFRA21 - 1 和 ALP 水平比较:骨转移组和无骨转移组的血清 CEA、CYFRA21 - 1 和 ALP 水平明显高于肺炎组($P < 0.05$)。骨转移组血清 CEA、CYFRA21 - 1 和 ALP 水平明显高于无骨转移组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 3。

表 3 3 组患者血清 CEA、CYFRA21 - 1 和 ALP 水平比较[M(Q1, Q3)]

组别	CEA	CYFRA21 - 1	ALP
肺炎组	1.95(1.23, 2.91)	1.92(1.43, 2.72)	71.0(59.0, 86.0)
无骨转移组	9.81(3.88, 13.57)*	4.05(2.76, 6.46)*	86.0(68.5, 110.0)*
骨转移组	20.87(8.46, 67.95)**	6.21(3.68, 12.20)**	114.5(89.0, 154.5)**

与肺炎组比较,* $P < 0.05$;与无骨转移组比较,** $P < 0.05$

3. 肺癌组血清 CEA、CYFRA21 - 1 和 ALP 水平相关性分析:*Pearson* 相关分析结果显示,ALP 与 CYFRA21 - 1、CEA 呈正相关($r = 0.278, P < 0.01; r = 0.343, P < 0.01$),且 CEA 与 CYFRA21 - 1 无相关性($r = 0.102, P > 0.05$)。

4. 血清 CEA、CYFRA21 - 1 和 ALP 对 NSCLC 骨转移诊断效能:ROC 曲线分析结果显示,CEA 诊断 NSCLC 骨转移的 AUC(95% CI)为 0.734(0.658 ~ 0.800),最佳截断值为 22.8 $\mu\text{g/L}$,敏感度和特异性分别为 48.8% 和 90.9%。CYFRA21 - 1 诊断 NSCLC 骨转移的 AUC(95% CI)为 0.643(0.563 ~ 0.717),最佳截断值为 6.5ng/ml,敏感度和特异性分别为 48.8% 和 76.6%。ALP 诊断 NSCLC 骨转移的 AUC(95% CI)为 0.744(0.669 ~ 0.810),最佳截断值为 119IU/L,敏感度和特异性分别为 47.6% 和 89.6%。CEA、CYFRA21 - 1 联合诊断的 AUC(95% CI)为 0.78(0.708 ~ 0.842),约登指数为 0.44,敏感度和特异性分别为 81.7% 和 62.3%,与 ALP 曲线下面积比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。CEA、CYFRA21 - 1 和 ALP 联合诊断的 AUC(95% CI)为 0.829(0.761 ~ 0.884),约登指数为 0.512,敏感度和特异性分别为 72.0% 和 79.2%,与 CYFRA21 - 1 + CEA 曲线下面积

比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 4、图 1。

表 4 标志物单项和联合诊断的曲线下面积比较

项目	AUC(95% CI)	P
CYFRA21 - 1	0.643(0.563 ~ 0.717)	0.060
CEA	0.734(0.658 ~ 0.800)	0.139
ALP	0.744(0.669 ~ 0.810)	0.833
CYFRA21 - 1 + CEA	0.780(0.708 ~ 0.842)	0.445
CYFRA21 - 1 + CEA + ALP	0.829(0.761 ~ 0.884)	0.039*

与 CYFRA21 - 1 + CEA + ALP 比较,* $P < 0.05$

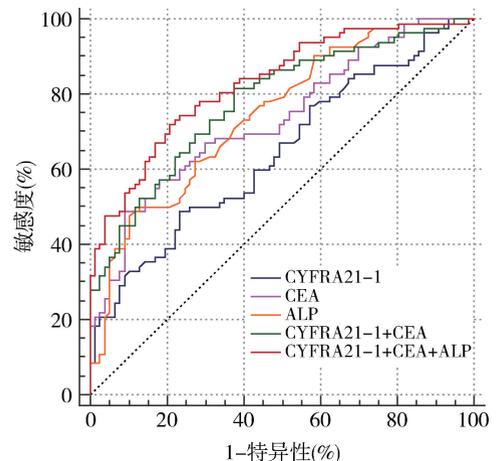


图 1 血清 CEA、CYFRA21 - 1 和 ALP 联合诊断 NSCLC 骨转移 ROC 曲线

5. 影响 NSCLC 患者骨转移的多因素分析: 将 NSCLC 患者是否发生骨转移作为因变量, 以 CYFRA21 - 1、CEA 和 ALP 作为自变量进行多因素

Logistic 回归分析, 结果发现 CYFRA21 - 1、CEA 和 ALP 均是 NSCLC 患者发生骨转移的危险因素, 详见表 5。

表 5 影响 NSCLC 患者骨转移的多因素分析

项目	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
CYFRA21 - 1	0.079	0.031	6.517	0.011	1.082	1.019 ~ 1.150
CEA	0.027	0.008	9.980	0.002	1.027	1.010 ~ 1.044
ALP	0.023	0.006	14.071	0.000	1.023	1.011 ~ 1.036
常量	-3.796	0.733	26.841	0.000	0.022	-

讨 论

骨是肺癌转移最常见的部位, 并且 30% ~ 40% 的 NSCLC 患者在疾病的发展过程中发生骨转移^[4,5]。肺癌的骨转移最常见于肋骨、胸椎、盆骨和四肢骨等部位, 易引起骨痛、骨折等并发症发生, 且与患者预后和生活质量密切相关^[6]。因此, 早期诊断 NSCLC 的骨转移具有重要意义。本研究中 159 例 NSCLC 患者中有 82 例 (51.6%) 发生骨转移, 骨转移比例高于以前的研究结果, 这可能与 NSCLC 患者的临床分期有关^[4]。

CEA 是一种在胚胎和胎儿期间产生的一种糖蛋白, 在成年人中, 它主要是在胃肠道、肝脏和胰腺中分泌。目前, CEA 作为应用最为广泛的肿瘤标志物之一, 常被用作结直肠癌的筛查^[7]。Duffy 等^[8]研究显示, 连续监测 CEA 有助于 NSCLC 的诊断、疗效和预后评估。本研究结果显示, CEA 诊断 NSCLC 骨转移的敏感度和特异性分别为 48.8% 和 90.9%, 具有一定的诊断价值。

CYFRA21 - 1 是细胞角蛋白 19 的一个片段, 主要分布在肿瘤上皮细胞质中, 在鳞状细胞癌中高表达, 其水平的变化对 NSCLC 诊断和预后具有重要的价值, 要注意其在肾衰竭的患者中可能会出现假性升高^[9]。Zhang 等^[10]研究表明, CYFRA21 - 1 在肺癌转移发生和预后方面较 NSE 和 CEA 更重要。本研究结果显示, CYFRA21 - 1 诊断 NSCLC 骨转移的敏感度和特异性分别为 48.8% 和 76.6%, 可用于联合诊断。

ALP 主要由成骨细胞分泌, 在肝脏与骨骼中的含量最高, 当发生骨折或恶性骨肿瘤后, 血清中的 ALP 活性增高, 特别是在肿瘤骨转移中升高较为显著, 所以, ALP 常作为临床判断恶性肿瘤发生骨转移的一项重要指标^[11]。此外, 另有研究指出血清 ALP 水平的变化有助于判断肺癌骨转移^[12]。本研究结果显示, ALP 诊断 NSCLC 骨转移的敏感度和特异性分别为

47.6% 和 89.6%, 可用于联合诊断。

本研究结果显示, 骨转移组和无骨转移组的血清 CEA、CYFRA21 - 1 和 ALP 水平均显著高于肺炎组 ($P < 0.05$)。骨转移组血清 CEA、CYFRA21 - 1 水平明显高于无骨转移组 ($P < 0.05$)。这些结果说明, CEA、CYFRA21 - 1 和 ALP 在 NSCLC 肺癌骨转移中呈高表达, 有助于临床治疗和预后评估。此外, Pearson 相关分析结果显示, CEA、CYFRA21 - 1 与 ALP 呈正相关 ($P < 0.05$)。结果表明, CEA、CYFRA21 - 1、ALP 联合诊断效能较好。

为了进一步分析 CYFRA21 - 1、CEA 和 ALP 对肺癌骨转移的诊断效能, ROC 曲线分析结果显示, CYFRA21 - 1 + CEA + ALP 联合诊断骨转移的 AUC 面积最大, 其次为 CYFRA21 - 1 + CEA、ALP、CEA、CYFRA21 - 1, 且 CYFRA21 - 1 + CEA + ALP 与 CYFRA21 - 1 + CEA 曲线下面积比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.039$), 与既往研究结果一致^[4,12-14]。CYFRA21 - 1 + CEA + ALP 联合诊断对 NSCLC 骨转移患者的敏感度和特异性的诊断价值优于单项指标检查。此外, Logistic 回归分析结果显示, CYFRA21 - 1、CEA 和 ALP 均是 NSCLC 患者发生骨转移的危险因素, 这对 NSCLC 患者发生骨转移的预测和诊断具有重要意义^[15,16]。这些结果表明 CYFRA21 - 1 + CEA + ALP 联合诊断和 Logistic 回归分析可以有效地确定 NSCLC 骨转移的最佳标志物, 在 NSCLC 骨转移诊断中发挥重要作用。

本研究存在一定的局限性: (1) 本研究为单中心研究, 纳入的样本量较少, 研究的人群和覆盖范围有限。(2) 本项研究没有对 NSCLC 患者的生存时间进行分析, 不能准确评估患者的预后效果。综上所述, 本研究证实, 血清 CYFRA21 - 1 + CEA + ALP 检测对 NSCLC 患者骨转移的诊断具有重要的临床价值。

参考文献

- 1 Zheng R, Zeng H, Zhang S, *et al.* Estimates of cancer incidence and mortality in China, 2013[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 66
 - 2 Chen W, Zheng R, Zeng H, *et al.* The incidence and mortality of major cancers in China, 2012[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1): 73
 - 3 孙燕, 管忠震, 廖美琳, 等. 肺癌骨转移诊疗专家共识(2014版)[J]. *中国肺癌杂志*, 2014, 17(2): 57-72
 - 4 Kuchuk M, Kuchuk I, Sabri E, *et al.* The incidence and clinical impact of bone metastases in non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2015, 89(2): 197-202
 - 5 LeVasseur N, Clemons M, Hutton B, *et al.* Bone-targeted therapy use in patients with bone metastases from lung cancer: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Cancer Treat Rev*, 2016, 50: 183-193
 - 6 尚大雷, 陈书成. SPECT骨显像联合血清CYFRA21-1、CEA诊断NSCLC患者骨转移的临床价值分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2020, 18(5): 139-142
 - 7 You W, Yan L, Cai Z, *et al.* Clinical significances of positive postoperative serum CEA and post-preoperative CEA increment in stage II and III colorectal cancer: a multicenter retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 671
 - 8 Duffy MJ, O'Byrne K. Tissue and blood biomarkers in lung cancer: a review[J]. *Adv Clin Chem*, 2018, 86: 1-21
 - 9 Reinmuth N, Brandt B, Semik M, *et al.* Prognostic impact of Cyfra21-1 and other serum markers in completely resected non-small cell lung cancer[J]. *Lung Cancer*, 2002, 36(3): 265-270
 - 10 Zhang L, Liu D, Li L, *et al.* The important role of circulating CYFRA21-1 in metastasis diagnosis and prognostic value compared with carcinoembryonic antigen and neuron-specific enolase in lung cancer patients[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 96
 - 11 白娟, 蒲萍, 郑玲, 等. 小细胞肺癌发生骨转移及骨相关事件的风险因素分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(16): 2876-2879
 - 12 吴京, 谢惠英, 蔡梦洁, 等. 肺癌骨转移患者6项骨代谢指标的变化[J]. *检验医学*, 2016, 31(10): 904-906
 - 13 Miyashita H, Cruz C, Smith C. Risk factors of skeletal-related events in patients with bone metastasis from non-small cell lung cancer undergoing treatment with zoledronate - a post hoc analysis of a randomized clinical trial[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(3): 1629-1633
 - 14 Yang Q, Zhang P, Wu R, *et al.* Identifying the best marker combination in CEA, CA125, CY211, NSE, and SCC for lung cancer screening by combining ROC curve and logistic regression analyses: is it feasible[J]. *Dis Markers*, 2018, 2018: 2082840
 - 15 Wu XT, Zhou JW, Pan LC, *et al.* Clinical features and prognostic factors in patients with bone metastases from non-small cell lung cancer[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(5): 300060520925644
 - 16 da Silva GT, Bergmann A, Thuler LCS. Incidence and risk factors for bone metastasis in non-small cell lung cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20: 45-51
- (收稿日期: 2020-12-29)
(修回日期: 2021-01-27)
-
- (上接第35页)
- 3 Ahmadian E, Pennefather PS, Eftekhari A, *et al.* Role of renin-angiotensin system in liver diseases: an outline on the potential therapeutic points of intervention[J]. *Expert Rev Gastroent*, 2016, 10(11): 1279-1288
 - 4 Bekassy ZD, Kristofferson AC, Rebetz J, *et al.* Aliskiren inhibits renin-mediated complement activation[J]. *Kidney Int*, 2018, 94(4): 689-700
 - 5 Sansoe G, Aragno M, Wong F. Pathways of hepatic and renal damage through non-classical activation of the renin-angiotensin system in chronic liver disease[J]. *Liver Int*, 2020, 40(1): 18-31
 - 6 Garg M, Royce SG, Tikellis C, *et al.* Imbalance of the renin-angiotensin system may contribute to inflammation and fibrosis in IBD: a novel therapeutic target? [J]. *Gut*, 2020, 69(5): 841-851
 - 7 Dong X, Yu S, Wang Y, *et al.* (Pro)renin receptor-mediated myocardial injury, apoptosis, and inflammatory response in rats with diabetic cardiomyopathy[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(20): 8218-8226
 - 8 Li R, Wang X, Wu S, *et al.* Irisin ameliorates angiotensin II-induced cardiomyocyte apoptosis through autophagy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17578-17588
 - 9 Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, *et al.* Angiotensin II signal transduction: an update on mechanisms of physiology and pathophysiology[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(3): 1627-1738
 - 10 Lelis DF, Freitas DF, Machado AS, *et al.* Angiotensin-(1-7), adipokines and inflammation[J]. *Metabolism*, 2019, 95: 36-45
 - 11 Tsai HJ, Liao MH, Shih CC, *et al.* Angiotensin-(1-7) attenuates organ injury and mortality in rats with polymicrobial sepsis[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 269
 - 12 Kim G, Kim J, Lim YL, *et al.* Renin-angiotensin system inhibitors and fibrosis in chronic liver disease: a systematic review[J]. *Hepatol Int*, 2016, 10(5): 819-828
 - 13 Wu Y, Ma KL, Zhang Y, *et al.* Lipid disorder and intrahepatic renin-angiotensin system activation synergistically contribute to non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Liver Int*, 2016, 36(10): 1525-1534
 - 14 Fyfe B, Zaldua F, Liu C. The pathology of acute liver failure[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(2): 257-268
 - 15 Lebeaupein C, Vallee D, Hazari Y, *et al.* Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 927-947
 - 16 Torres S, Baulies A, Insausti-Urkia N, *et al.* Endoplasmic reticulum stress-induced upregulation of STARD1 promotes acetaminophen-induced acute liver failure[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(2): 552-568
 - 17 Liu J, Fan L, Yu H, *et al.* Endoplasmic reticulum stress causes liver cancer cells to release exosomal miR-23a-3p and up-regulate programmed death ligand 1 expression in macrophages[J]. *Hepatology*, 2019, 70(1): 241-258
 - 18 Uzi D, Barda L, Scaiewicz V, *et al.* CHOP is a critical regulator of acetaminophen-induced hepatotoxicity[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(3): 495-503
 - 19 任锋, 杨丙章, 张向颖, 等. 内质网应激在D-氨基半乳糖/脂多糖诱导小鼠急性肝衰竭中的作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2014, 22(5): 364-368
- (收稿日期: 2021-02-02)
(修回日期: 2021-02-09)