

• 论 著 •

血浆 OPN、VEGF 与老年冠心病患者冠状动脉侧支循环形成的相关性研究

秦磊¹, 赖亚宇¹, 华蕾², 毛梅^{1△}

解放军第九五八医院: 1. 全科医学科; 2. 心血管内科, 重庆 400020

摘要:目的 探讨血浆骨桥蛋白(OPN)、血管内皮生长因子(VEGF)与老年冠心病(CHD)患者冠状动脉侧支循环(CCC)形成的关系。方法 回顾性选择该院 2018 年 9 月至 2020 年 5 月收治的老年 CHD 患者 110 例作为研究对象, 根据 Rentrop 分级法评估 CCC 形成情况, 将患者分为无 CCC 组(52 例)和 CCC 组(58 例), 比较 2 组血浆 OPN、VEGF 水平, 分析老年 CHD 患者 CCC 形成的影响因素, 血浆 OPN、VEGF 水平对 CCC 形成及 CCC 形成不良的评估价值, 以及 OPN 水平与 VEGF 的相关性。结果 CCC 组血浆 OPN、VEGF 水平较无 CCC 组明显增高($P < 0.05$)。血浆 OPN、VEGF 单独和联合检测对 CCC 形成及 CCC 形成不良均有一定评估价值($P < 0.05$)。血浆 OPN 水平与 VEGF 呈正相关($r = 0.801, P < 0.05$)。结论 老年 CHD 患者中 CCC 形成者的血浆 OPN、VEGF 水平较无 CCC 形成者明显升高, 二者对 CCC 形成及 CCC 形成不良有一定评估价值。

关键词:冠心病; 冠状动脉侧支循环形成; 骨桥蛋白; 血管内皮生长因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.023 **中图法分类号:**R543.3

文章编号:1673-4130(2021)11-1382-06 **文献标志码:**A

Study on the correlation between plasma OPN, VEGF and coronary collateral circulation in elderly patients with coronary heart disease

QIN Lei¹, LAI Yayu¹, HUA Lei², MAO Mei^{1△}

1. Department of General Medicine; 2. Department of Cardiovascular Medicine, 958 Hospital of PLA, Chongqing 400020, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between plasma osteopontin (OPN), vascular endothelial growth factor (VEGF) and coronary collateral circulation (CCC) in elderly patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** A total of 110 elderly patients with CHD admitted to the hospital from September 2018 to May 2020 were retrospectively selected as the research objects. The formation of CCC was assessed according to the Rentrop classification method, and the patients were divided into non-CCC group (52 cases) and CCC group (58 cases). The plasma levels of OPN and VEGF were compared between the two groups. The influencing factors of CCC formation in elderly CHD patients, the evaluation value of plasma levels of OPN and VEGF on CCC formation and poor CCC formation, as well as the correlation between OPN levels and VEGF were analyzed. **Results** The plasma levels of OPN and VEGF in the CCC group were significantly higher than those in the non-CCC group ($P < 0.05$). Plasma OPN and VEGF alone and combined detection have certain evaluation value for CCC formation and poor CCC formation ($P < 0.05$). The plasma level of OPN was positively correlated with VEGF ($r = 0.801, P < 0.05$). **Conclusion** The plasma levels of OPN and VEGF in elderly CHD patients with CCC formation are significantly higher than those without CCC formation, and both of them have a certain evaluation value for CCC formation and poor CCC formation.

Key words: coronary heart disease; coronary collateral circulation formation; osteopontin; vascular endothelial growth factor

冠心病(CHD)是老年人常见病, 病死率较高^[1]。若 CHD 患者的冠状动脉侧支循环(CCC)形成良好, 则往往能取得更好的预后^[2-3]。而 CCC 形成可能与新生血管生成有关^[4]。骨桥蛋白(OPN)对血管平滑

肌细胞迁移及增殖有促进作用, 且有利于新生血管生成^[5]。此外, 血管内皮生长因子(VEGF)对血管内皮细胞增殖有促进作用, 可使血管通透性增加, 它也有利于新生血管、动脉形成^[6]。因此, 为了进一步明确

作者简介: 秦磊, 男, 主治医师, 主要从事心血管疾病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: 905891951@qq.com。
本文引用格式: 秦磊, 赖亚宇, 华蕾, 等. 血浆 OPN、VEGF 与老年冠心病患者冠状动脉侧支循环形成的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(11): 1382-1386.

血浆 OPN、VEGF 与老年 CHD 患者 CCC 形成的相关性,本次纳入 110 例老年 CHD 病例进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择本院 2018 年 9 月至 2020 年 5 月收治的老年 CHD 患者 110 例作为研究对象,所有患者入院后均行冠状动脉造影确诊 CHD。患者中男 59 例,女 51 例;年龄 60~82 岁,平均(70.29±8.76)岁;高血压 28 例,糖尿病 23 例;冠状动脉病变 1 支 45 例,2 支 42 例,≥3 支 23 例;冠状动脉狭窄 50%~<75%者 33 例,75%~<90% 37 例,90%~<99% 23 例,99%~100% 17 例;有吸烟史 26 例,饮酒史 22 例,心肌梗死病史 29 例。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)经冠状动脉造影提示,至少有 1 支血管管腔狭窄超过 50%,年龄≥60 岁;(2)意识正常,精神状态良好;(3)认知功能正常;(4)病例资料齐全;(5)对研究内容知情同意。

1.2.2 排除标准 (1)恶性肿瘤患者;(2)近期有慢性/急性感染病史者;(3)血液系统疾病患者;(4)急性冠状动脉综合征、心脏瓣膜病患者;(5)结核病患者;(6)肝、肾等脏器严重受损患者。

1.3 方法

1.3.1 冠状动脉造影方法 经数字减影心血管造影机(FD20,荷兰飞利浦)对受检者进行检查,均由同一名医生操作,行多体位投照。左冠、右冠分别选取 6 个、3 个体位投照,碘影时间≥4 个心动周期/次,必要时可增加其他体位,并将时间延长。冠状动脉分支造影剂必须彻底充盈,且清晰显像。经定量冠状动脉造影行定量分析,明确冠状动脉狭窄程度。冠状动脉狭窄标准^[7]:冠状动脉狭窄≥0%提示阳性,50%~<75%、75%~<90%、90%~<99%、99%、100%分别代表轻度、中度、重度狭窄,功能性闭塞、完全闭塞。

1.3.2 血浆 OPN、VEGF 检测 所有受检者入院后均采集空腹 4 mL 肘静脉血,将标本抗凝处理,以半径 10 cm,3 000 r/min 离心 15 min,分离上层血浆,存放于低温冰箱待测。采用酶联免疫吸附法(试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供)测定血浆 OPN、VEGF 水平。操作如下:(1)于包被板设置 10 个标准品孔,第 1、2 孔取 100 μL 标准品加入,然后取 50 μL 标准品稀释液加入,混合。从第 1、2 孔分别取 100 μL 液体,加入第 3、4 孔,并取 50 μL 标准品稀释液加入,混合。从第 3、4 孔分别取 50 μL 液体弃除,然后取 50 μL 加入第 5、6 孔,并取 50 μL 标准品稀释液加入,混合。以此类推,直到加入第 9、10 孔,取 50 μL 标准品稀释液加入,混合,从第 9、10 孔内分别取 50 μL 弃除。(2)设空白孔、待测样品孔,空白孔无需加酶标试

剂、样品。取 40 μL 样品稀释液加入待测样品孔,并取 10 μL 待测样品加入,操作时尽可能避免与孔壁接触。(3)封板,在 37 ℃下孵育 30 min。(4)经蒸馏水对浓缩洗涤液进行稀释,备用。(5)将封板膜揭开,弃液体并甩干,取洗涤液加满,放置 30 s,重复操作 5 次,拍干。(6)每孔取 50 μL 酶标试剂加入,空白孔无需添加。(7)在 37 ℃条件下温育 30 min。(8)再次洗涤,操作与(5)相同。(9)每孔分别取 50 μL 显色剂 A、B 加入,混合,避光显色。(10)取 50 μL 终止液加入,使反应终止,在这种情况下,液体从蓝变黄。(11)测定吸光度(A_{450})。

1.3.3 CCC 形成评估与分组 所有患者行冠状动脉造影后,经 Rentrop 分级法评价患者有无 CCC 形成。评估标准^[8]:(1)0 级,缺血部分未见侧支循环充盈;(2)1 级,缺血部分可观察到侧支循环充盈分支,但心外膜下血管未见充盈;(3)2 级,缺血部分可观察到侧支循环充盈分支,且心外膜下血管可见部分充盈;(4)3 级,缺血部分可观察到侧支循环充盈分支,且心外膜下血管完全充盈。0 级者提示无 CCC 形成,1、2、3 级者提示有 CCC 形成。根据有无 CCC,将患者分为无 CCC 组(52 例)和 CCC 组(58 例),比较 2 组血浆 OPN、VEGF 水平,分析二者对老年冠心病患者 CCC 形成的评估价值。CCC 组根据侧支循环 Rentrop 分级情况分为 CCC 不良组(23 例)、CCC 良好组(35 例),其中 1 级代表侧支循环不良,2、3 级代表侧支循环良好。比较 2 组血浆 OPN、VEGF 水平,分析二者对 CCC 不良的评估价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件对数据进行分析处理。计数资料用频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。采用 Logistic 多因素回归模型分析患者 CCC 形成的影响因素。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及曲线下面积(AUC)分析 OPN、VEGF 对老年冠心病患者 CCC 形成与 CCC 形成不良的评估价值。采用 Pearson 相关分析血浆 OPN 水平与 VEGF 的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CCC 组、无 CCC 组临床资料及血浆 OPN、VEGF 水平比较 2 组在性别、年龄、高血压、糖尿病、饮酒史方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);2 组在冠状动脉病变支数、冠状动脉狭窄程度、吸烟史、心肌梗死病史方面比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),且 CCC 组血浆 OPN、VEGF 水平均高于无 CCC 组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 老年 CHD 患者 CCC 形成的影响因素分析 将相关变量纳入 Logistic 多因素模型行量化赋值,冠状动脉病变支数赋值为 1 支=0,2 支=1,≥3 支=2;冠状动脉狭窄程度赋值为 50%~<75%=0,75%~<

90% = 1, 90% ~ < 99% = 2, 99% ~ 100% = 3; 吸烟史、心肌梗死病史赋值为无 = 0, 有 = 1; 血浆 OPN、VEGF 以中位数为界赋值, OPN < 32.42 ng/mL = 0, ≥ 32.42 ng/mL = 1, VEGF < 297.82 ng/L = 0, ≥ 297.82 ng/L = 1。以有无 CCC 形成为因变量 Y (无 = 0, 有 = 1), 以表中各变量为自变量 X。结果显示, 冠脉病变支数多、冠状动脉狭窄程度重、有吸烟史、有心肌梗死病史以及血浆 OPN、VEGF 水平增高均为 CCC 形成的影响因素 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 CCC 组、无 CCC 组的临床资料及血浆 OPN、VEGF 水平比较

项目	CCC 组 (n=58)	无 CCC 组 (n=52)	χ^2/t	P
性别(男/女, n/n)	32/26	27/25	0.116	0.733
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	71.42 ± 5.24	69.89 ± 6.02	1.425	0.157
高血压(n)	16	12	0.294	0.588
糖尿病(n)	13	10	0.168	0.682
冠状动脉病变支数(n)			7.694	0.021
1 支	20	25		
2 支	20	22		
≥ 3 支	18	5		
冠状动脉狭窄程度(n)			15.096	0.002
50% ~ < 75%	10	23		
75% ~ < 90%	18	19		
90% ~ < 99%	18	5		
99% ~ 100%	12	5		
吸烟史(n)	8	18	6.586	0.010
饮酒史(n)	9	13	1.541	0.214
心肌梗死病史(n)	20	9	4.166	0.041
OPN($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	36.32 ± 9.74	28.94 ± 7.25	4.465	< 0.001
VEGF($\bar{x} \pm s$, ng/L)	362.39 ± 56.31	241.06 ± 48.52	12.038	< 0.001

2.3 血浆 OPN、VEGF 水平对 CCC 形成的评估价值 绘制血浆 OPN、VEGF 单独及联合检测评估 CCC 形成的 ROC 曲线, 结果显示, OPN、VEGF 单独检测评估 CCC 形成的最佳临界值分别为 34.34 ng/mL、284.89 ng/L, OPN、VEGF 单独及联合检测评估

CCC 形成的 AUC 分别为 0.694 (95% CI: 0.592 ~ 0.795)、0.803 (95% CI: 0.723 ~ 0.883)、0.891 (95% CI: 0.823 ~ 0.958), 见图 1、表 3。

表 2 老年 CHD 患者 CCC 形成的影响因素分析

变量	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
冠状动脉病变支数						
1 支	1.378	0.758	3.305	0.069	3.968	0.898~17.533
2 支	0.614	0.359	2.922	0.087	1.847	0.914~3.732
≥ 3 支	0.924	0.447	4.282	0.039	2.520	1.050~6.048
冠状动脉狭窄程度						
50% ~ < 75%	1.116	0.581	3.693	0.055	3.052	0.978~9.524
75% ~ < 90%	1.048	0.574	3.328	0.068	2.852	0.925~8.793
90% ~ < 99%	1.380	0.521	7.001	0.008	3.974	1.430~11.044
99% ~ 100%	1.407	0.454	9.612	0.002	4.085	1.678~9.945
吸烟史	-0.118	0.055	4.560	0.033	0.889	0.798~0.990
心肌梗死病史	1.139	0.533	4.559	0.033	3.124	1.098~8.888
OPN	1.593	0.680	5.486	0.019	4.920	1.297~18.663
VEGF	1.400	0.564	6.173	0.013	4.057	1.344~12.246

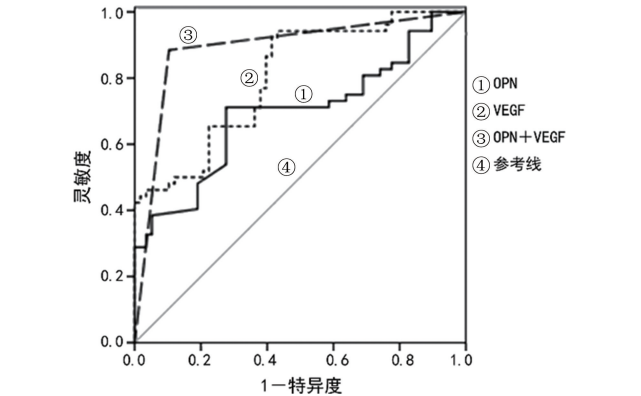


图 1 血浆 OPN、VEGF 评估 CCC 形成的 ROC 曲线

2.4 CCC 不良组、CCC 良好组的血浆 OPN、VEGF 水平比较 CCC 良好组血浆 OPN、VEGF 水平高于 CCC 不良组 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 血浆 OPN、VEGF 对 CCC 形成的评估价值

指标	AUC	95%CI	标准误	P	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)
OPN	0.694	0.592~0.795	0.052	< 0.001	34.34 ng/mL	71.20	72.40
VEGF	0.803	0.723~0.883	0.041	< 0.001	284.89 ng/L	86.50	60.30
OPN + VEGF	0.891	0.823~0.958	0.035	< 0.001	—	88.50	89.70

注: — 表示无数据。

表 4 CCC 不良组、CCC 良好组的血浆 OPN、VEGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	OPN(ng/mL)	VEGF(ng/L)
CCC 良好组	35	38.54 ± 7.52	375.51 ± 43.19
CCC 不良组	23	32.78 ± 6.20	337.83 ± 31.75
t		3.052	3.590
P		< 0.001	< 0.001

2.5 血浆 OPN、VEGF 水平对 CCC 形成不良的评估价值 绘制血浆 OPN、VEGF 单独及联合检测评估 CCC 形成不良的 ROC 曲线, 结果显示, OPN、VEGF 单独检测评估 CCC 形成不良的最佳临界值分别为 34.01 ng/mL、370.00 ng/L, OPN、VEGF 单独及联合检测评估 CCC 形成不良的 AUC 分别为 0.647 (95% CI: 0.503 ~ 0.791)、0.684 (95% CI: 0.547 ~

0.821)、0.806(95%CI:0.683~0.928),见表 5、图 2。

表 5 血浆 OPN、VEGF 水平对 CCC 形成不良的评估价值

指标	AUC	95%CI	标准误	P	最佳临界值	敏感度(%)	特异性(%)
OPN	0.647	0.503~0.791	0.074	0.060	34.01 ng/mL	62.90	65.20
VEGF	0.684	0.547~0.821	0.070	0.019	370.00 ng/L	62.90	69.60
OPN+ VEGF	0.806	0.683~0.928	0.062	<0.001	—	82.90	78.30

注:—表示无数据。

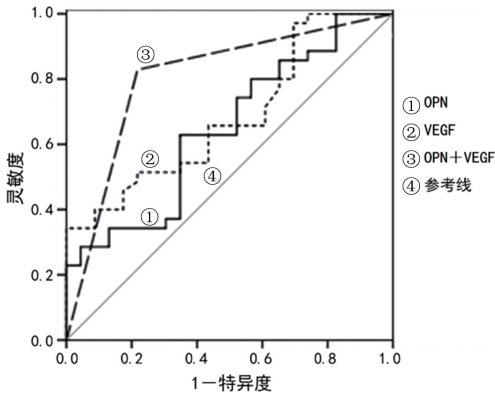


图 2 血浆 OPN、VEGF 评估 CCC 形成不良的 ROC 曲线

2.6 老年 CHD 患者血浆 OPN 水平与 VEGF 的相关性 经 Pearson 相关分析显示,血浆 OPN 水平与 VEGF 呈正相关($r=0.801, P<0.05$),见图 3。

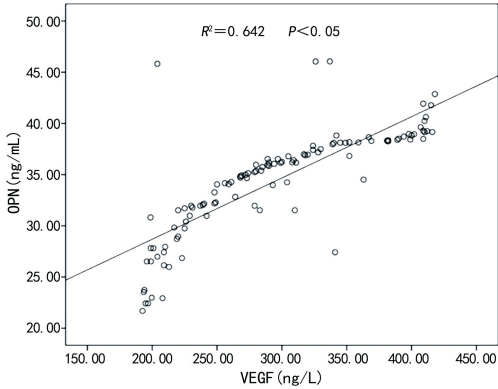


图 3 血浆 OPN 与 VEGF 的线性相关图

3 讨 论

近年来,CHD 在老年人中患病率呈逐年增长趋势,已成为常见的致死因素^[9]。CHD 进展期间会出现心肌缺血,严重情况下,甚至诱发急性心肌梗死,对患者预后影响非常大。研究表明,在病理作用影响下,机体可伴有新生血管生成,对冠心病心肌缺血具有改善作用,但改善过程比较缓慢,且范围较小^[10]。基于此,有学者提出,可通过细胞治疗、应用蛋白等方式,对血管生成进行刺激,达到治疗目的^[11]。近年来研究发现,VEGF 能改善 CHD 患者缺血部位的血流灌注,且表现出剂量依赖性特点^[12],表明 VEGF 的促血管生成作用可能对 CHD 病情有影响。另有研究认为,VEGF 的促血管再生作用可能影响 CCC 形成,而

CCC 形成良好有利于改善心肌局部缺血、缺氧症状,对改善病情有益^[13]。此外,研究表明,OPN 也有促血管再生功能,其与结肠癌、肺癌等多种恶性肿瘤的血管生成存在关联^[14]。基于此,临床考虑 OPN 也可能对 CCC 形成产生影响。为了进一步了解 VEGF、OPN 与 CHD 患者 CCC 形成的关系,临床仍需大量研究予以论证。

本研究结果提示,在老年 CHD 患者中,与无 CCC 组相比,CCC 组的血浆 OPN、VEGF 均增高($P<0.05$),且通过 ROC 曲线发现二者对患者 CCC 形成有一定评估价值。OPN 在动脉粥样硬化病变中发挥了重要作用,主要表现为促进细胞增殖、分化以及迁移。研究证实,OPN 水平与动脉粥样硬化程度呈正相关,即 OPN 水平越高,硬化程度越重^[15]。OPN 可能参与了 CHD 患者的 CCC 形成过程,高水平的 OPN 有利于使冠状动脉侧支血管处于开放状态,其具备促血管生成功能,对 CCC 成熟存在促进作用,这可能是 OPN 促进 CCC 形成的机制^[16]。VEGF 作为生长因子,能为新生血管生成提供条件,其与 OPN 具备相同功能,二者均对细胞迁移、增殖有益。研究表明,VEGF 与冠状动脉病变严重程度密切相关,随着病变程度越重,血液中 VEGF 水平越高,原因在于在冠状动脉狭窄情况下,机体炎症因子释放增加,心肌缺氧、缺血症状加重,致 VEGF 释放入血,上调其表达水平^[17]。而 VEGF 水平增加,有利于血管内皮细胞分化,使血管通透性增加,对侧支循环开放有利,可促进 CCC 形成^[18]。由此可见,血浆 OPN、VEGF 水平增高均可通过促血管生成作用,为 CCC 形成提供条件。

本研究发现,血浆 OPN、VEGF 水平是 CCC 形成的影响因素,二者水平越高,越有利于 CCC 形成。通过上述分析,笔者认为其机制在于,OPN、VEGF 水平增高,更有利于发挥其促血管再生作用,可帮助建立良好侧支循环,促进 CCC 形成。有学者发现,OPN 表达与侧支循环密切相关,在侧支循环良好时,Rentrop 分级越低,OPN 水平则增高^[19],这与本次结论吻合。本研究还提示,CCC 形成与冠状动脉病变支数、冠状动脉狭窄程度、吸烟史、心肌梗死病史也密切相关,其中吸烟史对 CCC 形成有抑制作用。可能原因为吸烟

能促使内皮细胞迁移、分化等作用削弱,不利于 CCC 形成^[20]。而本研究发现,冠状动脉病变支数增加、冠状动脉狭窄严重、有心肌梗死病史者更有利于 CCC 形成。机制可能在于,上述因素对血管内皮、平滑肌细胞的移行、分化有促进作用,有利于侧支血管开放,促进 CCC 形成^[21]。

本研究显示,与 CCC 不良者相比,CCC 良好者的血浆 OPN、VEGF 水平明显增高($P < 0.05$),且 ROC 曲线提示二者对 CCC 形成不良有一定评估价值,进一步表明血浆 OPN、VEGF 水平增高有利于 CCC 形成良好。OPN 与 VEGF 均为血管形成过程中的重要介质,本研究证实,二者血浆水平增高,能充分发挥其促血管生成、促侧支循环开放功能,从而促进 CCC 形成。OPN、VEGF 在血浆中水平越高,则能更明显地对内皮细胞进行刺激,促进其分化、迁移,可帮助建立有效侧支循环,而当 OPN、VEGF 处于较低水平时,促血管生成机制未能启动,不能形成良好、有效的 CCC^[22-23]。因此,血浆 OPN、VEGF 水平增高,更有利于 CCC 形成良好。本研究发现,血浆 OPN 水平与 VEGF 呈正相关($r = 0.801, P < 0.05$),即二者在血浆内的表达趋势一致。有研究表明,VEGF、OPN 在恶性肿瘤病例中可共同促进新生血管生成,这也提示二者相互作用、相互影响^[24]。基于此,笔者推测,老年 CHD 患者的血浆 VEGF、OPN 水平同时增高,有利于进一步促进 CCC 形成良好。

本研究的创新之处在于,一方面,证实了血浆 OPN、VEGF 是 CCC 形成的影响因素,明确了二者评估 CCC 形成的价值,确定了最佳临界值,以血浆 OPN ≥ 34.34 ng/mL、VEGF ≥ 284.89 ng/L 时更有利于 CCC 形成。另一方面,本研究还发现血浆 OPN、VEGF 与 CCC 是否形成良好有关,以血浆 OPN ≥ 34.01 ng/mL、VEGF ≥ 370.00 ng/L 时更有利于 CCC 形成良好。临床或许能以本研究提供的数据作为参考,对老年 CHD 患者 CCC 形成及是否形成良好进行预测,分析患者病情,制订针对性治疗方案。但本研究也有局限性,如样本来源有限,样本量小,且涉及因素众多,未能对各临床因素予以深入探讨,未来将进一步研究以弥补上述不足。

综上所述,老年 CHD 患者 CCC 的形成与血浆 OPN、VEGF 水平密切相关,CCC 形成者的血浆 OPN、VEGF 水平较无 CCC 形成者明显增高,二者在 CCC 形成良好者中的水平也较高,是 CCC 形成的影响因素,对 CCC 形成与 CCC 形成不良有一定评估价值。

参考文献

[1] DRAGANO N, SIEGRIST J, NYBERG S T, et al. Effort-

reward imbalance at work and incident coronary heart disease: a multicohort study of 90,164 individuals[J]. *Epidemiology*, 2017, 28(4): 619-626.

[2] ZHAO M, VAARTJES I, GRAHAM I, et al. Sex differences in risk factor management of coronary heart disease across three regions[J]. *Heart*, 2017, 103(20): 1587-1594.

[3] GUTIÉRREZ-BARRIOS A, CAÑADAS-PRUAÑO D, BRET ONES-DEL PINO T, et al. Early recruitment of coronary collateral circulation: impact in late presentation nonreperused acute coronary occlusion[J]. *Coron Artery Dis*, 2018, 29(7): 550-556.

[4] 阳卓良, 谭华清, 唐湘宇, 等. 冠状动脉侧支循环形成的研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(10): 1271-1273.

[5] 潘及玮, 陈萍, 叶榕, 等. miR-181a 调控血管紧张素 II 诱导骨桥蛋白在血管平滑肌细胞的表达研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(1): 36-40.

[6] SU S H, WU C H, CHIU Y L, et al. Dysregulation of vascular endothelial growth factor receptor-2 by multiple miRNAs in endothelial colony-forming cells of coronary artery disease[J]. *J Vasc Res*, 2017, 54(1): 22-32.

[7] 林文华, 邸成业. 冠心病心电图与冠脉影像[M][J]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 80-82.

[8] 路飞, 贾永平, 吕吉元, 等. 血清 NT-proBNP 水平与冠脉闭塞患者冠脉侧支循环分级的相关性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2013, 11(4): 412-413.

[9] STEWART R H, HELD C, HADZIOSMANOVIC N, et al. Physical activity and mortality in patients with stable coronary heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(14): 1689-1700.

[10] 肖滨, 黄小波. 血管内膜损伤后内皮修复与再生的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(12): 1822-1825.

[11] 王彤, 龙明智. 老年冠心病治疗新进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(4): 425-428.

[12] BORNÉ Y, GRÄNSBO K, NILSSON J, et al. Vascular endothelial growth factor D, pulmonary congestion, and incidence of heart failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(5): 580-582.

[13] 马丽霞, 傅广, 黄树斌, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病侧支循环形成与 VEGF-A 基因多态性相关性研究[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(11): 1339-1342, 1347.

[14] 王傲立, 宋关斌, 罗庆. 骨桥蛋白对肿瘤细胞恶性行为影响的研究进展[J]. *华西医学*, 2017, 32(12): 1963-1966.

[15] 李爱霞, 罗国帅, 曲鹏展, 等. 骨桥蛋白对药物代谢酶 CYP2C9 正常代谢型冠心病介入治疗后支架内再狭窄的预测价值[J]. *心肺血管病杂志*, 2018, 37(10): 889-892.

[16] 王蕊, 周桂桐, 魏冰. 心室重构与骨桥蛋白[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(10): 1059-1061.

[17] 颜文婷, 徐海燕, 魏忠诚. 老年冠心病患者血清 VEGF、NT-proBNP、cTnT 与冠状动脉病变程度的相关性[J]. *医学分子生物学杂志*, 2017, 14(2): 96-99. (下转第 1390 页)

发展情况,为 SLE 的早期防治提供依据。

参考文献

[1] MOULTON V R, SUAREZ-FUEYO A, MEIDAN E, et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: a cellular perspective[J]. Trends Mol Med, 2017, 23(7): 615-635.

[2] 张晓慧, 张卓莉. 2019 年欧洲抗风湿病联盟更新系统性红斑狼疮管理指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(11): 790-792.

[3] 王莲子, 李涛. 人附睾蛋白 4 检测及其临床诊断应用的研究进展[J]. 临床检验杂志, 2018, 36(7): 517-519.

[4] YANARANOP M, JANTARATEPTEWAN N, TIYAY-ON J, et al. Significance of serum human epididymis protein 4 and cancer antigen 125 in distinguishing type I and type II epithelial ovarian cancers[J]. Int J Gynecol Cancer, 2018, 28(6): 1058-1065.

[5] ISSA S F, CHRISTENSEN A F, LINDEGAARD H M, et al. Galectin-3 is persistently increased in early rheumatoid arthritis(RA) and associates with Anti-CCP seropositivity and MRI bone lesions, while early fibrosis markers correlate with disease activity[J]. Scand J Immunol, 2017, 86(6): 471-478.

[6] 谷磊. 抗环瓜氨酸多肽抗体与类风湿因子联合检测对类风湿关节炎的诊断价值[J]. 临床输血与检验, 2017, 19(6): 611-613.

[7] MATSUZAKI T, MUNKHZAYA M, IWASA T, et al. Relationship between serum anti-Mullerian hormone and clinical parameters in polycystic ovary syndrome[J]. Endocr J, 2017, 64(5): 531-541.

[8] 高虹, 张岩. 系统性红斑狼疮患者卵巢损害相关影响因素[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2016, 10(4): 397-401.

[9] 中华中医药学会. 系统性红斑狼疮诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(11): 146-148.

[10] GLADMAN D D, DOMINIQUE IBÁÑEZ, UROWITZ M B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. [J]. J Rheumatol, 2002, 29(2): 288-291.

[11] 李婷婷, 李洋. 系统性红斑狼疮发病机制的新视角——单

基因狼疮[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(12): 1395-1399.

[12] LIU J H, BERTHIER C C, KAHLENBERG J M. Enhanced inflammasome activity in systemic lupus erythematosus is mediated via type I interferon-induced up-regulation of interferon regulatory factor 1[J]. Arthritis Rheumatol, 2017, 69(9): 1840-1849.

[13] 陈文萃, 梁少姗, 左科, 等. 以血栓性微血管病为特征的系统性红斑狼疮肾损害: 附 20 例临床病理及预后分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2019, 28(4): 307-312.

[14] 崔彭华, 张玉娟, 邵雪斋, 等. 人附睾蛋白 4 过表达对子宫内膜癌细胞增殖、侵袭能力及肿瘤形成的影响[J]. 解剖学报, 2017, 48(6): 704-709.

[15] 崔艳艳, 綦会霞, 常桂花, 等. 艾迪注射液联合化疗对卵巢癌患者血清 HE4、CA125、CA19-9、AFP、CEA 水平及 T 细胞亚群的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(21): 4082-4085.

[16] 李红卫, 曹建霞, 陈丽. 多项检测在系统性红斑狼疮患者预后和风险评估中的作用[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(11): 1589-1591.

[17] 李旭旭, 茹晋丽, 靳雪琴, 等. 抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体抗环瓜氨酸肽抗体与类风湿关节炎骨侵蚀及疾病活动相关性的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2017, 21(1): 27-31.

[18] REDHEAD A K, SIEW N, LAMBIE N, et al. The relationship between circulating concentration of AMH and LH content in the follicle stimulating hormone (FSH) preparations on follicular growth and ovulatory response to superovulation in water buffaloes [J]. Anim Reprod Sci, 2018, 188(1): 66-73.

[19] DETTI L, FLETCHER N M, SAED G M, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) may stall ovarian cortex function through modulation of hormone receptors other than the AMH receptor [J]. Reprod Sci, 2018, 25(8): 1218-1223.

[20] 汪莎, 赵旻, 杨欣. 抗苗勒氏管激素在妇科内分泌及生殖领域的临床应用进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(6): 566-568.

(收稿日期: 2020-09-02 修回日期: 2021-04-08)

(上接第 1386 页)

[18] 马卓, 吴迪, 周游. 血管内皮生长因子对冠状动脉内皮的保护作用[J]. 中国心血管病研究, 2017, 15(8): 681-683.

[19] 赵嘉睿, 邓卓越, 穆莉莉. 骨桥蛋白的生物学功能及研究现状[J]. 国际免疫学杂志, 2018, 41(4): 448-451.

[20] 张梦洋, 樊吉文, 刘亚聪, 等. 冠状动脉侧支生长机制和潜在的治疗靶点[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(1): 96-99.

[21] 周思维, 王鹏贺, 左权, 等. 冠状动脉侧支循环研究进展[J]. 心血管病学进展, 2018, 39(4): 521-524.

[22] 李颖利, 张宝妮, 马为, 等. 血浆骨桥蛋白对冠心病诊断及预后的评价作用[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(4): 181-185.

[23] 谢林润, 李骊华. 血管内皮生长因子在心血管疾病中的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2019, 46(4): 219-222.

[24] 车娟, 张肖林, 徐舒舒, 等. 喉鳞癌组织中 OPN、VEGF、MMP-9 蛋白表达变化及意义[J]. 山东医药, 2019, 59(13): 11-14.

(收稿日期: 2020-09-02 修回日期: 2021-04-07)