

炎症因子与冠心病相关性的研究进展

钱珂*, 马晓峰#

青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月25日

摘要

冠心病(冠状动脉粥样硬化性心脏病)是指冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变而引起血管腔狭窄或阻塞,造成心肌缺血、缺氧或坏死而导致的心脏病。冠心病的主要病理生理基础之一是动脉粥样硬化,而炎症反应参与了动脉粥样硬化的发生、发展,因此炎症反应在冠心病的发病过程中扮演着重要的角色。本文对部分炎症因子同冠心病的相关性进行了综述,希望能为冠心病的诊断、治疗及预后判断提供一些有价值的参考依据。

关键词

冠心病, 炎症因子, 关系

Research Progress on the Correlation between Inflammatory Factors and Coronary Heart Disease

Ke Qian*, Xiaofeng Ma#

Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 25th, 2023

Abstract

Coronary heart disease (coronary atherosclerotic heart disease) refers to the narrowing or blockage of coronary arteries due to atherosclerotic lesions, leading to myocardial ischemia, hypoxia, or necrosis, resulting in heart disease. One of the main pathophysiological foundations of coronary

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 钱珂, 马晓峰. 炎症因子与冠心病相关性的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11721-11728.

DOI: 10.12677/acm.2023.1371642

heart disease is atherosclerosis, and inflammatory reactions are involved in the occurrence and development of atherosclerosis. Therefore, inflammatory responses play an important role in the pathogenesis of coronary heart disease. This article provides a review of the correlation between certain inflammatory factors and coronary heart disease, aiming to provide valuable references for the diagnosis, treatment, and prognosis assessment of coronary heart disease.

Keywords

Coronary Heart Disease, Inflammatory Factors, Relationship

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着我国经济的飞速发展,人民生活水平的不断提高,我国冠心病的发病率也呈逐年上升的趋势。据调查,2013年中国大陆 ≥ 15 岁人口冠心病的患病人数为1140万人,比2008年调查的全年龄段冠心病患病人数增加了约108万。根据《中国卫生健康统计年鉴2020》,2019年中国城市居民冠心病死亡率为121.59/10万,农村为130.14/10万。2019年冠心病死亡率继续2012年以来的上升趋势,农村地区上升明显,到2016年已超过城市水平[1]。目前,我国正面临人口老龄化和代谢危险因素持续流行的双重压力,冠心病的负担仍将持续加重,因此需要对冠心病开展更深入的研究。冠心病是心内科最常见的疾病之一,目前许多研究已证实,高血压、高血糖、肥胖、不良生活方式、社会心理压力等可逆因素以及性别、年龄、家族史等不可改变的因素均与冠心病的发生有关[2],且季节交替、过度劳累、剧烈运动、情绪激动、暴饮暴食和酗酒等情况下也会诱发冠心病的发作[3]。另外,也有大量研究证实动脉粥样硬化的本质是一种慢性炎症反应。而反映炎症反应的重要指标则是炎症因子,该物质可介导多种免疫反应,表现在其不仅直接参与了动脉粥样斑块破裂的发生,还与冠心病的发生、发展密切相关[4]。因此,若要对冠心病的早期诊断及治疗制定更为全面的策略,有必要分析炎症因子与冠心病的关系。本文就部分炎症因子同冠心病的关系综述如下。

2. 炎症因子与冠心病的相关性

2.1. HMGB1

高迁移率族蛋白 B1 (High mobility group box 1, HMGB1)是一种广泛存在的核蛋白,主要参与转录调控、DNA 复制修复和核小体组装[5]。HMGB1 最初被认为是一种细胞核内的转录因子,后来发现它也可以在胞浆和细胞外被释放出来,参与炎症反应、细胞凋亡、肿瘤发生和血管损伤等生理和病理过程[5]。近年来,研究表明 HMGB1 在心血管疾病中也起着重要作用,尤其在冠心病的发病机制中具有重要作用。其导致冠心病的机制可能有[6] [7] [8] [9]: ① HMGB1 通过激活炎症反应和促进血管平滑肌细胞增殖、迁移和分泌基质金属蛋白酶等方式参与冠状动脉狭窄和斑块形成。研究表明, HMGB1 可以诱导血管平滑肌细胞增殖和迁移,促进斑块形成,同时还可以促进内皮细胞的损伤和凋亡,加重斑块形成和冠状动脉狭窄。② HMGB1 会引起心肌细胞死亡,心肌细胞死亡是冠心病发生的一个重要机制。研究表明,在心肌缺血缺氧的条件下, HMGB1 可以通过调节凋亡和坏死途径,引起心肌细胞死亡。具体来说, HMGB1

可以促进半胱氨酸一天冬氨酸蛋白酶(Caspase)的激活, 从而引起心肌细胞凋亡。此外, HMGB1 还可以激活核酸酶(DNase), 导致 DNA 的降解, 进而引起心肌细胞坏死。这些机制导致心肌细胞死亡, 从而加重了冠心病的病情。③ HMGB1 通过激活血小板表面的受体(如 Toll 样受体 2 和糖蛋白 VIb3), 促进血小板的聚集和凝聚, 导致血管内皮细胞的损伤和血栓的形成, 从而加重冠心病的病情。④ HMGB1 通过影响内皮依赖性舒张作用、激活钙离子通道和促进血管平滑肌细胞增殖等途径来影响血管的收缩和扩张, 进一步影响心脏的血液供应和功能, 导致心脏的负荷增加和血液供应不足。另外, 有研究显示, HMGB1 每在血液中提高 1 个标准差单位, 冠心病的死亡率则会提高 75% [10]。

2.2. MCP-1

单核细胞趋化蛋白 1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1, MCP-1)是一种趋化因子, 可由血管内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞等多种细胞表达与分泌, 目前认为 MCP-1 导致冠心病的机制[11]: ① 促进炎症反应: MCP-1 可以诱导单核细胞和巨噬细胞向病变部位移动, 同时也可以刺激这些细胞产生炎症介质。这些炎症介质会引起病变区域内的炎症反应, 促进斑块的形成和进展。② 促进血管内皮细胞功能障碍: 血管内皮细胞在维持血管生理功能上扮演着关键的角色, 例如, 血管内皮细胞通过形成连续的细胞层构成血管内膜, 保持血管的完整性和稳定性。血管内皮细胞可以表达黏附分子, 吸引和引导白细胞的迁移, 并参与炎症细胞的激活和炎症介质的释放。此外, 在血管损伤和修复过程中, 血管内皮细胞可以通过分化和增殖形成新的内皮细胞, 促进血管内膜的修复和再生。MCP-1 可以刺激血管内皮细胞表达黏附分子, 从而使血管内皮细胞和单核细胞黏附在一起。这种黏附作用可能导致血管内皮细胞功能障碍和血管壁的破坏, 从而加速斑块的形成和进展。谢明斌[12]、寒霜等[13]发现, 中、重度冠状动脉病变组患者的 MCP-1 的水平高于轻度冠状动脉病变组, 而重度冠状动脉病变组患者的 MCP-1 的水平高于中度冠状动脉病变组, 且 MCP-1 的水平与冠心病患者 Gensini 评分均呈正相关。提示 MCP-1 为冠心病患者冠状动脉病变程度加重的危险因素。MCP-1 水平与冠心病患者冠状动脉病变程度呈正相关。赵晨等[14]发现, 合并冠心病的高血压患者中, 血清 MCP-1 呈高表达, 且随着 SNYTAG 评分的升高及病变严重而增高, Logistic 分析及随访结果也显示合并冠心病的高血压患者血清 MCP-1 越高, 再次心肌梗死及死亡的风险也越高。提示 MCP-1 的升高是高血压发生冠心病的危险因素, 可用于评估冠心病的严重程度及预后。以上研究都提示出 MCP-1 成为预测冠心病的一种炎性标志物具有可能性。

2.3. TNF- α

肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)是一种由免疫细胞产生的蛋白质, 参与调节炎症反应和免疫应答。研究发现, 在冠心病的发生和发展中, TNF- α 发挥着重要作用。TNF- α 参与冠心病发生、发展的作用机制在于: ① 内皮细胞在冠状动脉中起着保护作用, 维持血管张力和血栓形成等功能。但 TNF- α 会导致血管内皮细胞损伤, 使内皮细胞的通透性增加, 从而促进脂质在管壁沉积, 导致粥样硬化斑块的形成[15]。② TNF- α 是免疫细胞释放的重要炎症介质之一, 能够刺激炎症反应并增加血管通透性。炎症反应能够导致血栓形成、血管收缩和血管平滑肌增生等异常, 进而导致冠状动脉病变和心肌缺血[16]。③ TNF- α 会抑制脂蛋白酶的活性, 导致脂质降解受阻, 进而形成斑块[17]。另一方面, 研究发现 TNF- α 在心衰衰竭的发生、发展中也扮演着关键的角色, Nunes JPS 等[18]研究了 40 位南美锥虫病心肌病患者的冷冻人类心脏组织样本后发现, TNF- α 会诱导硝基氧化应激增加并降低线粒体膜电位, 导致心肌细胞糖酵解和线粒体 ATP 产生减少、脂肪酸氧化依赖性以及质子泄漏和非线粒体耗氧量增加。线粒体占心肌细胞体积的 40%, 并产生 95% 的细胞 ATP, 用来维持心脏收缩的终生周期。TNF- α 通过促进氧化和亚硝化应激以及损害能量产生等途径, 对心肌细胞的线粒体造成直接损伤, 这些途径会刺激心肌细

胞, 导致心肌细胞肥大、凋亡, 还会促进心肌肥厚以及心室重构, 最终会使得患者的心肌收缩能力下降以及改变心肌细胞的膜电位, 导致心律失常、心力衰竭等心血管事件的发生风险增加。此外, TNF- α 还与冠心病的早期诊断、预测其预后有关。李国敏等[19]发现联合检测血清中 IL-6、TNF- α 和 MCP-1 可提高冠心病的阳性检出率, 这对冠心病患者的早期诊断具有重要意义。袁奇等[20]研究表明 TNF- α 在老年冠心病患者中表达水平较高, 对临床诊断、预后及预防具有重要的临床意义。综上, TNF- α 作为预测冠心病风险的炎症因子似乎是合理的。

2.4. BDNF

脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)是一种神经营养因子, 可以促进神经元的生长、存活和功能维持, 并影响整个大脑的神经传递[21] [22] [23]。近年来的研究发现, BDNF 也参与调节与冠心病发病相关的几个生物学过程, 如粘附分子的产生、炎症过程失调、脂质代谢异常以及动脉粥样硬化斑块的形成[24] [25] [26]。例如, 一项研究表明, BDNF 能减轻氧 - 葡萄糖剥夺和再氧化引起的炎症[24]。另一项研究表明, BDNF 的产生可能促进脂质代谢[26]。此外, 激活 BDNF 可能有助于预防动脉粥样硬化[25]。

但就其在冠心病患者中的表达而言, 研究结果存在争议。例如, Sustar A 等[27]通过对 208 名冠心病患者和 156 名健康对照者的血浆 BDNF 浓度进行测定, 结果显示冠心病患者血浆 BDNF 浓度较低, 表明血浆 BDNF 浓度降低可能与冠心病的发病机制有关。Xia F 等[30]通过对 207 例冠心病患者和 40 例疾病对照患者(因不明原因胸痛或疑似冠心病症状就诊, 经冠状动脉造影诊断为非冠心病者。)以及 40 例健康对照患者(40 名年龄和性别匹配的健康受试者作为健康对照)的血清标本检测后也发现冠心病患者的 BDNF 低于疾病对照患者和健康对照患者; 并且 BDNF 与冠心病患者的甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇呈负相关。BDNF 与 Gensini 评分呈负相关, 表明 BDNF 与冠心病患者狭窄程度呈负相关。目前认为冠心病患者血浆 BDNF 浓度较低的原因可能是: BDNF 是通过促进脂质代谢, 抗动脉粥样硬化, 减少炎症反应在冠心病中发挥心血管保护作用[25] [26]。而这些生物学过程(脂质代谢、动脉粥样硬化和炎症反应)在冠心病患者中加重, 这意味着 BDNF 的生理作用受到抑制, 表明其表达减少[28] [29]。因此冠心病患者血浆 BDNF 浓度较低。而以下两项研究却得出了相反的结论。宋智斌等[31]通过检测冠心病组 164 例和非冠心病组 82 例患者的血清标本后发现, 与非冠心病组比较, 冠心病组患者血清 BDNF 水平显著升高。且与单支病变患者比较, 双支病变患者、3 支病变患者血清 BDNF 水平显著升高, 与双支病变患者比较, 3 支病变组患者血清 BDNF 水平显著升高。同时多因素非条件 Logistic 回归分析显示, BDNF 是冠心病发病的危险因素。同样, 一项研究将 132 例冠心病患者作为实验组, 同期 145 例体检健康者作为对照组, 对比两组的血清标本后也得出: 实验组 BDNF 水平高于对照组, 且 BDNF 水平与狭窄血管数呈正相关[15]。

此外, 越来越多的证据表明 BDNF 与心肌细胞凋亡和心肌纤维化存在关联性。最近的一项研究发现, 肥胖和社会心理压力的结合会导致海马功能障碍以及心脏凋亡和纤维化, 海马和心肌中 BDNF 水平降低, 其机制可能是肥胖和社会心理压力通过消耗心脏 BDNF 含量协同恶化心肌结构和功能, 导致氧化应激增加。这种合并症可能通过较低的 BDNF 水平引发行为缺陷并诱导海马重塑[32]。另外一项研究发现, 对糖尿病大鼠同时施用植物乳杆菌和菊粉对其肠道、血清和心脏的血清素和 BDNF 具有有益作用, 同时伴随着其心脏受体的更高表达以及心脏凋亡和纤维化标志物的更低水平[33]。综上, 以上的几项研究可以提示 BDNF 可能成为诊断冠心病的重要指标, 但对于其在冠心病患者中存在争议表达的原因以及 BDNF 对心肌细胞凋亡和心肌纤维化的直接作用都仍未完全了解。值得在未来的研究中探讨。

2.5. ADAMTS-4

含 I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶-4 (A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motifs-4, ADAMTS-4) 是一种蛋白酶, 它属于 ADAMTS 家族, 这是一组与基质金属蛋白酶相关的酶。ADAMTS 蛋白酶是一个高度保守的蛋白质家族, 可由多种细胞合成及分泌, 在不同组织中表达并在分化和稳态中发挥重要作用[34]。因此, 它们的失调预计与许多疾病的发病机制和进展有关。ADAMTS-4 主要由巨噬细胞分泌, 由一系列组织表达, 最突出的是内分泌器官、肺和脑, 但也存在于心血管系统中[35]。目前关于 ADAMTS-4 的表达调控尚不完全清楚, 但它在转录、翻译和通过生理增强剂或抑制剂等多个水平上受到严格控制。几种增强因子, 如白细胞介素 1、肿瘤坏死因子、转化生长因子 β 、白细胞介素 17、纤维连接蛋白、视黄酸和脑啡肽酶已被确定。相反, 已知 α -2-巨球蛋白和金属蛋白酶组织抑制剂-3 是其生理性抑制剂[36] [37]。研究证实, ADAMTS-4 与关节炎、骨质疏松、肿瘤、心血管疾病等多种疾病的发生、发展有着密切的联系[38]。

随着对冠心病研究的不断深入, 发现金属蛋白酶与炎症反应在在动脉粥样硬化的发展中起着重要作用。ADAMTS-4 属于金属蛋白酶家族, 主要通过其酶活性在冠心病的发展过程中产生作用。多项研究表明, ADAMTS-4 导致冠状动脉粥样硬化的机制可能有以下几方面。其一, 促进基质金属蛋白酶(MMP)的活化: ADAMTS-4 能够促进 MMP 的活化, MMP 是一类酶, 可以降解动脉壁中的胶原蛋白和弹性蛋白等结构蛋白。当 ADAMTS-4 的活性增加时, MMP 的活性也会增加, 从而导致动脉壁的结构蛋白被降解, 使得动脉壁变得松弛和脆弱[39]。其二, 降解 Versican: Versican 是细胞外基质多功能蛋白聚糖的一种, 主要由平滑肌细胞产生。Versican 在血管壁的形成和维持中起到关键作用。它与其他基质蛋白质(如胶原蛋白和纤维连接蛋白等)相互作用, 调节血管基质的组织结构和稳定性。Versican 的缺失或异常表达可能导致血管壁的脆弱性增加, 易于出现血管破裂和血管壁膨出等疾病[40]。在应激条件下, 如血流量增加和剪切应力增加, 受损的内皮细胞表达粘附分子, 促进低密度脂蛋白摄取、单核细胞外渗和血小板粘附。促炎环境(部分由巨噬细胞激活支持)有利于载脂巨噬细胞转化为泡沫状细胞, 泡沫状细胞积聚成团块形成动脉粥样硬化斑块。平滑肌细胞在促炎条件下迁移并促进氧化低密度脂蛋白摄取、斑块形成和细胞外基质增厚。受损和凋亡的平滑肌细胞过度表达 Versican, 它们被 ADAMTS-4 降解, 进一步促进血管萎缩。最后, 慢性炎症会引发纤维化, 导致结缔组织积聚, 从而硬化血管[41] [42]。此外, 有研究发现, Versican 在斑块的稳定性中起到关键作用, ADAMTS-4 对 Versican 的降解进一步破坏了动脉粥样硬化斑块的稳定性, 进而促进血栓的形成, 导致不利的患者预后[38]。

多项研究表明, ADAMTS-4 的血清表达水平可用于诊断和预测冠心病的严重程度, 以及区分冠心病患者和非冠心病患者, 敏感性为 76%, 特异性为 69%。此外, 与对照组相比, 动脉粥样硬化斑块患者的血清 ADAMTS-4 水平显著更高, 预测冠心病的敏感性为 76.2%, 特异性为 67.7% [43] [44]。且病变血管数量增加和严重狭窄的患者具有更高的表达水平, 表明冠心病的严重程度也与血清 ADAMTS-4 水平相关[43]。在其他具有不同基础疾病的患者组中, 也研究了 ADAMTS-4 的血清表达水平与冠心病发生风险的相关性。Karakose M 等[45]通过对比 56 名原发性甲状旁腺功能亢进患者和 61 名健康志愿者后发现 ADAMTS-4 的表达水平与原发甲状旁腺功能亢进患者的较高心血管风险呈正相关。另外一项研究也发现 ADAMTS-4 的表达水平与特发性促性腺功能低下患者的较高心血管风险呈正相关[46]。此外, 观察到糖尿病患者的 ADAMTS-4 水平明显高于非糖尿病冠心病患者, 这表明 ADAMTS-4 也可能与糖尿病相关的动脉粥样硬化有关[44]。

3. 结语与展望

本文概述了以上这几种炎症因子与冠心病的相关性, 以上的研究表明, 炎症因子在冠心病的发生、

发展中起着至关重要的作用, 且检测方便、价格低廉, 因此能够为冠心病后续的诊断和治疗提供指导。同时通过研究各种炎症因子独特的特征和所涉及的信号通路, 通过揭示这些机制, 可以为开发新的治疗策略提供目标和方向, 为靶点治疗药物研发提供依据, 也为冠心病的治疗提供了新思路, 有助于实现个体化治疗的目标。

参考文献

- [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 2021 概要[J]. 心脑血管病防治, 2022, 22(4): 20-36, 40.
- [2] 林炳辉. 冠心病患者同型半胱氨酸、纤维蛋白原水平与 SYNTAX 评分的相关性[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [3] 谭学新. 炎症因子与冠心病合并糖尿病关系的研究进展[J]. 当代医学, 2016(1): 10-12.
- [4] 许涵, 翟春丽, 李冰冰. 冠心病患者促炎因子 IL-1 β 和抑炎因子 IL-10 全身与病变局部水平的关系[J]. 心肺血管病杂志, 2018, 37(11): 968-971.
- [5] Yanai, H. and Taniguchi, T. (2017) Role of HMGB1 in Inflammation and Cancer. *Cytokine*, **100**, 100.
- [6] Rath, D., Geisler, T., Gawaz, M. and Vogel, S. (2017) HMGB1 Expression Level in Circulating Platelets Is Not Significantly Associated with Outcomes in Symptomatic Coronary Artery Disease. *Cellular Physiology & Biochemistry*, **43**, 1627-1633. <https://doi.org/10.1159/000482026>
- [7] Yin, J., Jin, D. and Wang, H. (2015) Serum Glycated Albumin Is Superior to Hemoglobin A1c for Correlating with HMGB1 in Coronary Artery Disease with Type 2 Diabetic Mellitus Patients. *International Journal of Clinical & Experimental Medicine*, **8**, 4821-4825.
- [8] Cai, J., Wen, J., Bauer, E., et al. (2015) The Role of HMGB1 in Cardiovascular Biology: Danger Signals. *Antioxidants & Redox Signaling*, **23**, 1351-1369. <https://doi.org/10.1089/ars.2015.6408>
- [9] 张岳雯, 王小敏, 刘长江, 等. 不稳定型心绞痛患者血清 HMGB1 的水平及临床意义[J]. 河北医药, 2015, 37(24): 3748-3750. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-7386.2015.24.022>
- [10] Pellegrini, L., Foglio, E., Pontemuzzo, E., Germani, A., Russo, M.A. and Limana, F. (2019) HMGB1 and Repair: Focus on the Heart. *Pharmacology and Therapeutics*, **196**, 160-182. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.12.005>
- [11] Zhao, F., Zhang, R., Zhao, H., et al. (2019) Relationship between Serum Levels of Osteoproteins, Inflammatory Cytokines and Coronary Heart Disease and Disease Severity. *Chinese Critical Care Medicine*, **31**, 588-593.
- [12] 谢明斌, 徐正明, 李倩晓, 吴源鸿, 黄琪. 冠心病患者血清补体 C1q、IMA 及 MCP-1 的表达及与冠状动脉狭窄的相关性分析[J]. 现代实用医学, 2021, 33(1): 26-28.
- [13] 韩霜. MCP-1 和 FKN 水平与冠心病患者冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. 中国民康医学, 2021, 33(19): 109-110, 113.
- [14] 赵晨, 刘红丽, 李国伟. 血清 salusin- β 和 MCP-1 表达与高血压患者发生冠心病的相关性分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(1): 109-112.
- [15] Wu, Y., Wang, L., Zhan, Y., et al. (2022) The Expression of SAH, IL-1 β , Hcy, TNF- α and BDNF in Coronary Heart Disease and Its Relationship with the Severity of Coronary Stenosis. *BMC Cardiovascular Disorders*, **22**, Article No. 101. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02388-6>
- [16] Dong, Y., Chen, H.W., Gao, J.J., et al. (2019) Molecular Machinery and Interplay of Apoptosis and Autophagy in Coronary Heart Disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **136**, 27-41. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.09.001>
- [17] 梁琳琳. 血清炎症因子对冠心病相关致病机制的研究进展[J]. 医学理论与实践, 2018, 31(3): 335-336.
- [18] Nunes, J.P.S., Andrieux, P., Brochet, P., et al. (2021) Co-Exposure of Cardiomyocytes to IFN- γ and TNF- α Induces Mitochondrial Dysfunction and Nitro-Oxidative Stress: Implications for the Pathogenesis of Chronic Chagas Disease Cardiomyopathy. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 755862. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.755862>
- [19] 李国敏. 血清 IL-6、TNF- α 、MCP-1 联合检测在冠心病临床诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(24): 3683-3685.
- [20] 袁奇. 老年冠心病外周血清中 miR-192-5p 及 TNF- α 的表达水平及临床意义[J]. 实用老年医学, 2020, 34(6): 573-575.
- [21] Numakawa, T., Suzuki, S., Kumamaru, E., et al. (2010) BDNF Function and Intracellular Signaling in Neurons. *Histology & Histopathology*, **25**, 237-258.

- [22] Wang, C.S., Kavalali, E.T. and Monteggia, L.M. (2022) BDNF Signaling in Context: From Synaptic Regulation to Psychiatric Disorders. *Cell*, **185**, 62-76. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.003>
- [23] Akbari, M., Gholipour, M., Hussen, B.M., *et al.* (2022) Expression of BDNF-Associated lncRNAs in Parkinson's Disease. *Metabolic Brain Disease*, **37**, 901-909. <https://doi.org/10.1007/s11011-022-00946-1>
- [24] Jin, H., Chen, Y.F., Wang, B.L., *et al.* (2018) Association between Brain-Derived Neurotrophic Factor and von Willebrand Factor Levels in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *BMC Cardiovascular Disorders*, **18**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0762-z>
- [25] Bi, C., Fu, Y.L., Zhang, Z.Q. and Li, B. (2020) Prostaglandin E2 Confers Protection against Diabetic Coronary Atherosclerosis by Stimulating M2 Macrophage Polarization via the Activation of the CREB/BDNF/TrkB Signaling Pathway. *The FASEB Journal*, **34**, 7360-7371. <https://doi.org/10.1096/fj.201902055R>
- [26] Oikawa, H., Miyazaki, S., Kurata, R., *et al.* (2020) Eucommia Leaf Extract Induces BDNF Production in Rat Hypothalamus and Enhances Lipid Metabolism and Aerobic Glycolysis in Rat Liver. *Current Molecular Pharmacology*, **14**, 234-244. <https://doi.org/10.2174/1874467213666200505094631>
- [27] Sustar, A., Perkovic, M.N., Erjavec, G.N., Strac, D.S. and Pivac, N. (2019) Association between Reduced Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentration & Coronary Heart Disease. *The Indian Journal of Medical Research*, **150**, 43-49. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1566_17
- [28] Pothineni, N.V.K., Subramany, S., Kuriakose, K., *et al.* (2017) Infections, Atherosclerosis, and Coronary Heart Disease. *European Heart Journal*, **38**, 3195-3201. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx362>
- [29] Muscella, A., Stefano, E. and Marsigliante, S. (2020) The Effects of Exercise Training on Lipid Metabolism and Coronary Heart Disease. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **319**, H76-H88. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00708.2019>
- [30] Xia, F., Zeng, Q.R. and Chen, J. (2022) Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor Dysregulation and Its Linkage with Lipid Level, Stenosis Degree, and Inflammatory Cytokines in Coronary Heart Disease. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **36**, e24546. <https://doi.org/10.1002/jcla.24546>
- [31] 宋智斌, 高振河. 冠心病患者血清 BDNF、Ghrelin、TIMP-4、FFA 的水平及其与病变程度的相关性[J]. 中国卫生工程学, 2021, 20(1): 103-105, 108.
- [32] Agrimi, J., Spalletti, C., Baroni, C., *et al.* (2019) Obese Mice Exposed to Psychosocial Stress Display Cardiac and Hippocampal Dysfunction Associated with Local Brain-derived Neurotrophic Factor Depletion. *eBioMedicine*, **47**, 384-401. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.08.042>
- [33] Sefidgari-Abrasi, S., *et al.* (2021) From the Gut to the Heart: *L. plantarum* and Inulin Administration as a Novel Approach to Control Cardiac Apoptosis via 5-HT2B and TrkB Receptors in Diabetes. *Clinical Nutrition*, **40**, 190-201. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.05.004>
- [34] Santamaria, S. and de Groot, R. (2020) ADAMTS Proteases in Cardiovascular Physiology and Disease. *Open Biology*, **10**, Article ID: 200333. <https://doi.org/10.1098/rsob.200333>
- [35] Kelwick, R., Desanlis, I., Wheeler, G.N. and Edwards, D.R. (2015) The ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs) Family. *Genome Biology*, **16**, Article No. 113. <https://doi.org/10.1186/s13059-015-0676-3>
- [36] Asano, K., Edamatsu, M., Hatipoglu, O.F., *et al.* (2018) Host-Produced ADAMTS4 Inhibits Early-Stage Tumor Growth. *Acta Medica Okayama*, **72**, 257-266.
- [37] Novak, R., Hrkac, S., Salai, G., Bilandzic, J., Mitar, L. and Grgurevic, L. (2022) The Role of ADAMTS-4 in Atherosclerosis and Vessel Wall Abnormalities. *Journal of Vascular Research*, **59**, 69-77. <https://doi.org/10.1159/000521498>
- [38] Rienks, J.M.M. (2018) The Emerging Role of the ADAMTS Family in Vascular Diseases. *Circulation Research: A Journal of the American Heart Association*, **123**, 1279-1281. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313737>
- [39] Salter, R.C., Ashlin, T.G., Kwan, A.P.L. and Ramji, D.P. (2010) ADAMTS Proteases: Key Roles in Atherosclerosis? *Journal of Molecular Medicine*, **88**, 1203-1211. <https://doi.org/10.1007/s00109-010-0654-x>
- [40] Wight, T.N. (2016) Provisional Matrix: A Role for Versican and Hyaluronan. *Matrix Biology*, **60-61**, 38-56. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.12.001>
- [41] Koch, C.D., Lee, C.M. and Apte, S.S. (2020) Aggrecan in Cardiovascular Development and Disease. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, **68**, 777-795. <https://doi.org/10.1369/0022155420952902>
- [42] Santamaria, S., Yamamoto, K., Teraz-Orosz, A., *et al.* (2019) Exosites in Hypervariable Loops of ADAMTS Spacer Domains Control Substrate Recognition and Proteolysis. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 10914. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47494-w>
- [43] Chen, L.M., Yang, L., Zha, Y.P. and Cui, L.Q. (2011) Association of Serum a Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin Motif 4 Levels with the Presence and Severity of Coronary Artery Disease. *Coronary Artery Disease*,

- 22, 570-576. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32834c7565>
- [44] Uluçay, S., Çam, F.S., Batır, M.B., Sütçü, R., Bayturan, Ö. and Demircan, K. (2015) A Novel Association between TGFb1 and ADAMTS4 in Coronary Artery Disease: A New Potential Mechanism in the Progression of Atherosclerosis and Diabetes. *Anatolian Journal of Cardiology*, **15**, 823-829. <https://doi.org/10.5152/akd.2014.5762>
- [45] Karakose, M., Caliskan, M., Arslan, M.S., *et al.* (2017) Association of ADAMTS4 and ADAMTS9 Levels with Cardiovascular Risk in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Endocrine Research*, **42**, 15-20. <https://doi.org/10.1080/07435800.2017.1368543>
- [46] Ozler, S., Isci Bostanci, E., Oztas, E., Kuru Pekcan, M., Gumus Guler, B. and Yilmaz, N. (2018) The Role of ADAMTS4 and ADAMTS9 in Cardiovascular Disease in Premature Ovarian Insufficiency and Idiopathic Hypogonadotropic Hypogonadism. *Journal of Endocrinological Investigation*, **41**, 1477-1483. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0948-3>