

本文引用: 刘芮宏, 王蒙琴, 韩轩茂. 乙酰肝素酶与动脉粥样硬化[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(3): 255-259.

[文章编号] 1007-3949(2022)30-03-0255-05

· 文献综述 ·

乙酰肝素酶与动脉粥样硬化

刘芮宏¹, 王蒙琴², 韩轩茂²

(1. 内蒙古科技大学包头医学院研究生学院, 2. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院心内科, 内蒙古包头市 014040)

[关键词] 乙酰肝素酶; 动脉粥样硬化; 糖萼

[摘要] 动脉粥样硬化是致死率较高的常见心血管疾病, 乙酰肝素酶是能够裂解细胞外膜中硫酸乙酰蛋白多糖上侧链乙酰肝素的一种内切性 β -D-葡萄糖醛酸糖苷酶, 且其非酶活性也在许多正常生理活动或病理疾病中发挥作用。研究表明乙酰肝素酶与动脉粥样硬化的形成和进展有着紧密的联系。本文综述了乙酰肝素酶损伤内皮、促凝、诱导炎症因子及脂质聚集等作用, 并阐述其在动脉粥样硬化发生发展中的作用及机制。

[中图分类号] R543

[文献标识码] A

Heparanase and atherosclerosis

LIU Ruihong¹, WANG Mengqin², HAN Xuanmao²

(1. Graduate School, Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014040, China; 2. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou, Inner Mongolia 014040, China)

[KEY WORDS] heparanase; atherosclerosis; endothelial glycocalyx layer

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a common cardiovascular disease with high mortality. Heparanase is an endogenous β -D-glucuronidase that can cleave the upper side chain of acetylproteoglycan sulfate in the outer membrane of the cell. And its non-enzymatic activity also plays a role in many normal physiological activities or pathological diseases. Studies have shown that heparanase is closely related to the formation and progression of atherosclerosis. This paper reviews the effects of heparanase on endothelial injury, coagulation, inflammatory factors and lipid accumulation, and expounds its role and mechanism in the occurrence and development of atherosclerosis.

冠状动脉粥样硬化性心脏病是动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 发生在冠状动脉上并造成管腔狭窄或斑块破裂, 局部形成血栓阻塞管腔, 从而出现心肌细胞短暂性缺血或坏死的一类疾病。寻找 As 及相关心血管并发症治疗干预的潜在靶点至关重要。乙酰肝素酶 (heparanase, HPSE) 是目前已知能够裂解细胞外膜中硫酸乙酰蛋白多糖 (heparan sulfate proteoglycans, HSPG) 上侧链乙酰肝素 (heparan sulfate, HS) 的一种内切性 β -D-葡萄糖醛酸糖苷酶。HPSE 不仅在肿瘤转移、浸润、血管生成中起作用, 在很多非肿瘤疾病当中也扮演着重要的角色, 如 As、糖尿病、溃疡性结肠炎以及阿尔兹海默

症等, 本文就 HPSE 在 As 形成和发展中的作用进行综述。

1 概述

1.1 HPSE 的合成与转运

1975 年, HPSE 在鼠肝细胞中被发现, 是一种 65 kDa 的非活性酶前体, 存在于细胞质溶酶体中, 胞外刺激可使肝细胞中的 HPSE 向细胞外分泌。分泌的 HPSE 存在两种形式: 乙酰肝素酶前体 (HepL) 和有酶活性的 HPSE, HepL 转变为 HPSE 需通过细胞外基质 HSPG、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein,

[收稿日期] 2020-05-14

[修回日期] 2021-10-30

[基金项目] 内蒙古自治区自然科学基金 (2017MS0860)

[作者简介] 刘芮宏, 硕士研究生, 研究方向为心血管内科学, E-mail 为 375679353@qq.com。通信作者王蒙琴, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为心血管内科学, E-mail 为 wmqxc@163.com。

LDL)受体相关蛋白1及甘露糖-6-磷酸受体结合后摄取回原分泌的细胞内或者被其他细胞所摄取,经细胞内溶酶体蛋白水解后,形成一个50 kDa亚基和一个8 kDa亚基非共价键结合的活性异二聚体并储存在细胞内,且8 kDa亚基是该酶活性所必需的^[1]。例如在心脏中,主要是内皮细胞大量生成无活性的HepL及有活性的HPSE,而心肌细胞也可自行分泌少量HPSE,但主要还是摄取内皮细胞的HepL,经过自身溶酶体转化成HPSE。2000年Pinhal等^[2]克隆出HPSE-2,HPSE-2可编码与HPSE具有35%同源性的新型蛋白,且有研究显示HPSE-2可抑制HPSE酶的活性。

1.2 HPSE的生物活性及调控

HPSE可降解细胞外膜中HSPG侧链HS上葡萄糖醛酸与葡萄糖胺残基之间的化学键,调节相关生长因子及细胞因子的活性,参与炎症反应、免疫反应、血管生成、肿瘤浸润转移等,还可通过聚集、脱落、分裂素绑定等方式影响多配体聚糖的生物学作用^[3]。HSPG是由核心蛋白与糖胺聚糖中的HS多糖链组成的,HSPG是动物组织的基底膜及细胞外基质的重要组成部分。根据核心蛋白的不同HSPG在哺乳动物表达,可分为跨膜多配体聚糖(syndecan)、磷脂酰肌醇蛋白聚糖(glypican)、基底膜蛋白多糖(perlecan)和集聚蛋白(agrins)^[4]。在细胞外基质(extracellular matrix, ECM)中的HSPG是阻止细胞例如癌细胞向组织移动的生理屏障,还可结合生长因子、趋化因子、细胞因子和凝血因子等多种生物活性分子,成为细胞活性因子的储存库,保护分子不受热及相关酶降解、失活。在细胞表面的HSPG可以结合配体蛋白并使其保持一定的活性,如抗凝血酶。作为共受体,HSPG通过与配体和受体三者结合,共同诱发信号转导,如成纤维细胞生长因子^[5]。而HSPG在ECM和细胞表面的这两种作用均与其侧链HS的生物学功能相关,HS链通过其结构特异性及带有负电荷可结合一些物质特定的结合位点,例如生物活性分子、膜受体、载脂蛋白和各种细胞外基质蛋白,调节其在细胞间的数量^[6-7],但同时HPSE也可通过识别HS特定的结合位点而发挥生物学活性。

此外HPSE还具有非酶功能,例如通过进入细胞核来调节组蛋白乙酰化/甲基化,还能调控基因转录、信号转导如丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)、Src、PI3K/Akt等,信号传导功能由HPSE的C末端结构域介导,该结构

完全没有内切糖苷酶活性^[8-9]。

2 HPSE与动脉粥样硬化

As是内膜的不对称局灶性增厚,由炎症细胞和免疫细胞、结缔组织成分、脂质、血管内皮细胞和平滑肌细胞组成。目前较为公认的发病机制学说有:内皮损伤反应学说、血栓形成与血小板聚集学说、脂质代谢紊乱学说、炎症学说、免疫学说、平滑肌克隆学说等。

2.1 内皮损伤反应学说

As形成的始动因素通常是内皮功能障碍,而血管内皮细胞糖萼(endothelial glycocalyx layer, EGL)是血液与血管壁之间的主要物理屏障,可以调节血管壁的通透性,调节白细胞与内皮细胞之间的黏附作用,对炎症、抗氧化和抗凝活性以及剪切力传递产生巨大影响。EGL是一种位于血管内皮细胞管腔侧的多糖蛋白复合物,主要由糖胺聚糖、蛋白聚糖等组成,而HSPG则是糖胺聚糖中的HS与核心蛋白组成的蛋白聚糖^[10]。

近年来许多研究表明EGL的损伤与As的形成和发展联系紧密。As常发生在血流剪切应力较低的区域(EGL较薄区域)^[11]。LDL在内皮EGL层较薄的小鼠颈内动脉分支内膜积累增强,在内皮糖萼层较厚的颈总动脉相邻区域积聚减少,提示脂质的沉积与该处EGL减少及流体剪切力紊乱有关^[12]。在ST段抬高型心肌梗死患者中,发现循环血液中的EGL成分Syndecan-1的水平增加,循环中Syndecan-1的浓度可作为EGL损伤的标志^[13]。LDL进入动脉壁通常取决于血浆浓度和血管壁通透性,EGL是血管通透性的重要调节因子。EGL在结构和功能稳定的情况下,可阻断血管壁脂蛋白沉积和巨噬细胞摄取,阻止早期斑块的进展。而EGL的降解则极大提高了对LDL的通透性,使得LDL在内皮下大量的积聚,促进As的形成^[14]。不仅如此,EGL的降解还暴露了内皮表面黏附分子,允许白细胞、炎症细胞识别和黏附于内皮表面,进一步加剧了炎症及泡沫细胞的形成^[15]。EGL的降解还导致内源性保护酶(如细胞外超氧化物歧化酶)减少,并增加内皮细胞的氧化应激,更进一步加剧了炎症反应以及对LDL的氧化^[16]。因此抑制糖萼的降解因素(如活性氧、基质金属蛋白酶、HPSE和唾液酸酶等)则可以减缓As形成及发展^[17]。HPSE可以降解EGL中HSPG的侧链HS,这是EGL降解过程中重要的环节,通过降解使得EGL含量减少且变薄,致

使内皮细胞暴露在各种危险因素下,发生内皮功能障碍。研究证明在小鼠内毒素血症中,预防 HPSE 介导的肺 EGL 降解,可以消除血管高渗和白细胞黏附^[18]。通过乌司他丁介导对 HPSE 的抑制,可以减轻脂多糖诱导的 EGL 损伤和通透性增加^[19]。HPSE 抑制剂(肝素或非抗凝肝素片段)可以显著降低血管紧张素 II 诱导的 EGL 损伤和通透性增加^[20]。

2.2 血栓形成与血小板聚集学说

HPSE 促凝特性和血小板黏附性可以促进血栓形成,影响 As 的发生发展。实验证明过表达 HPSE 的转基因小鼠相对于野生小鼠表现出明显更短的活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT),说明 HPSE 可以促进相关凝血因子的激活^[21]。组织因子(tissue factor, TF)是凝血系统的起始因子,HPSE 在肿瘤来源的细胞系中过度表达导致 TF 表达水平明显增加,在体内 HPSE 过表达转基因小鼠中观察到了类似的作用,p38 途径抑制剂可以显著降低 TF 表达水平,提示 HPSE 可能是通过 p38 途径诱导 TF 的表达,外源性添加无酶活性的 HPSE 到内皮或肿瘤来源的细胞中,也可诱导 TF 水平的增高,提示 HPSE 诱导 TF 表达可不依赖 HPSE 的酶活性^[22]。HPSE 可以直接增强 TF 活性,在 TF/VIIa 复合物存在下,通过增强因子 Xa 的产生和激活,直接参与凝血过程^[23]。HPSE 可与细胞表面上的组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)结合,并从细胞膜上脱离,使得细胞表面 TFPI 减少,从而增加凝血作用^[24]。HPSE 通过裂解 HS 使其特异性结合位点减少,HS 结合的抗凝血酶 III 数量也就相对减低,还可对抗凝血酶抑制蛋白酶的催化作用,促进凝血因子 VII 的分解代谢^[23]。

除此之外,HPSE 还可以增加血小板黏附性及血栓形成的特性,研究发现相较于野生型小鼠,离体活化的 HPSE 过表达小鼠其血小板表现出更高的黏附力和扩散力,HPSE 过表达小鼠颈动脉损伤模型中,HPSE 过表达小鼠颈动脉血栓形成时间更短且牢固,证实了 HPSE 在体内的表达促进血栓形成的作用^[25]。与对照组小鼠相比,在动脉损伤和支架阻塞模型中,HPSE 过表达小鼠可在较短的时间内产生较大的血栓,这些研究支持 HPSE 在血栓形成中是有促进作用^[26]。

2.3 炎症及免疫学说

血管内皮由于脂质、外界的感染或自身免疫炎症细胞及相关免疫因子的积聚进而促进 As 的发展,目前研究发现 HPSE 加剧了这一病理性反应。

HPSE 通过裂解血管内皮 EGL,暴露内皮表面黏附分子,包括细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1),诱导血液中单核细胞/巨噬细胞与淋巴细胞结合并发生黏附反应,导致趋化因子大量表达、释放,促进单核细胞/巨噬细胞和淋巴细胞向血管内皮下进一步聚集、迁移和沉积^[15]。HPSE 也可以通过自身裂解细胞外基质 HSPG 上的 HS 侧链,释放与 HS 链结合的趋化因子、细胞因子并活化,加剧受损血管内皮的炎症反应。还有研究显示 HPSE 诱导的细胞因子可不依赖 HPSE 的酶活性,通过介导天然免疫,参与乙酰肝素酶的信号转导。Toll 样受体 2 或 Toll 样受体 4 基因敲除小鼠中小鼠的腹腔巨噬细胞不能被 HPSE 激活,说明 HPSE 激活巨噬细胞需要 Toll 样受体介导^[27-28]。从野生型和 HPSE 敲除小鼠中分离出巨噬细胞发现,HPSE 敲除小鼠的巨噬细胞表达较低水平的细胞因子(如肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1),并表现出较低的迁移、侵袭和吞噬能力,但加入外源性 HPSE 后两组的细胞因子表达相当,此基础上再加入 HPSE 抑制剂 OCT2115 仍观察到较高表达量的细胞因子,表明 HPSE 参与巨噬细胞的激活并调控其功能,且可不受其酶活性影响^[27]。通过在外周血单核细胞中加入 HPSE 后,肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1 显著升高,进一步证明 HPSE 激活巨噬细胞的能力。并且其中活化巨噬细胞分泌的细胞因子刺激内皮细胞、巨噬细胞分泌 HPSE,导致巨噬细胞活化进一步增强^[28],巨噬细胞通过吞噬脂蛋白转化成泡沫细胞,促进 As 的形成。HPSE 通过诱导激活相关的炎症因子及免疫细胞促进 As 的形成,也通过该作用诱导已形成的稳定性斑块向易损性斑块进展。HPSE 在易损性斑块发展中发挥关键作用,可能是通过激活易损性斑块处的巨噬细胞,诱导与斑块向易损性发展相关的细胞因子(单核细胞趋化蛋白 1、肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素和基质金属蛋白酶)显著表达^[29]。除了诱导上述因子的表达,也可能导致相关促血管生成因子(如碱性成纤维生长因子、血管内皮生长因子等)诱导新生血管的生成,新生血管极易破裂,使得斑块向易损性发展^[30-31]。

2.4 脂质代谢紊乱学说

高甘油三酯是早期 As 的独立危险因素,EGL 损伤后内皮功能障碍,增加了对 LDL 通透性,使得脂质在内皮下沉积^[14]。HPSE 转基因小鼠中,HPSE 的过度表达与脂蛋白颗粒清除延迟和肝脏摄取减

少有关,导致这些致 As 颗粒的血浆水平升高^[32]。还有研究发现 HPSE 对脂蛋白脂肪酶(lipoprotein lipase, LPL)有调节作用,内源性 HPSE 有助于从心肌细胞表面的 HSPG 中切割和释放 LPL^[33],而 LPL 有促 As 形成和发展的作用,例如在巨噬细胞中,LPL 促进脂质的积聚、加速泡沫细胞的形成和促炎性因子的分泌。但 LPL 在 As 中的作用仍有待进一步的阐明,因为 LPL 还可以通过促进循环中乳糜微粒和极低密度脂蛋白中甘油三酯的水解,来减缓 As 的形成^[34-35]。

3 小结与展望

HPSE 可促进内皮损伤、血栓形成、炎症及免疫反应、调控脂质代谢,还促进平滑肌细胞的增殖,增加斑块易损性等,参与 As 的发生及发展,并发挥重要的作用。此外,HPSE 还通过诱导血管生成、促进细胞存活以及抗凋亡的特性在 As 的病理过程中发挥相对有益的作用。但目前 HPSE 在 As 的研究多为基础实验,临床病例较少。HPSE 的抑制剂在肿瘤治疗中已经进展到临床试验阶段,短期内无法应用于 As 的治疗,且其对 As 的治疗有待进一步商榷。综上所述,HPSE 与 As 的发生发展关系密切,以 HPSE 为靶点是探索 As 及相关疾病治疗的新策略。

[参考文献]

- [1] WANG F, JIA J, LAL N, et al. High glucose facilitated endothelial heparanase transfer to the cardiomyocyte modifies its cell death signature[J]. *Cardiovasc Res*, 2016, 112(3): 656-668.
- [2] PINHAL M, MELO C M, NADER H B. The good and bad sides of heparanase-1 and heparanase-2[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1221: 821-845.
- [3] 罗东,周容,王艳云. 乙酰肝素酶与相关疾病的研究进展[J]. *中华妇幼临床医学杂志*, 2014, 10(4): 538-541.
- [4] MADONNA R, DE CATERINA R. Potential roles of vessel wall heparan sulfate proteoglycans in atherosclerosis[J]. *Vascul Pharmacol*, 2014, 60(2): 49-51.
- [5] NAGARAJAN A, MALVI P, WAJAPYEE N. Heparan sulfate and heparan sulfate proteoglycans in cancer initiation and progression[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 483.
- [6] GORDTS P, ESKO J D. The heparan sulfate proteoglycan grip on hyperlipidemia and atherosclerosis[J]. *Matrix Biol*, 2018, 71-72: 262-282.
- [7] WANG F, WAN A, RODRIGUES B. The function of heparanase in diabetes and its complications[J]. *Can J Diabetes*, 2013, 37(5): 332-338.
- [8] BARASH U, ZOHAR Y, WILDBAUM G, et al. Heparanase enhances myeloma progression via CXCL10 downregulation[J]. *Leukemia*, 2014, 28(11): 2178-2187.
- [9] BHATTACHARJEE P S, HUQ T S, POTTER V, et al. High-glucose-induced endothelial cell injury is inhibited by a peptide derived from human apolipoprotein E[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52152.
- [10] TARBELL J M, CANCEL L M. The glycocalyx and its significance in human medicine[J]. *J Intern Med*, 2016, 280(1): 97-113.
- [11] KOO A, DEWEY C J, GARCÍA-CARDEÑA G. Hemodynamic shear stress characteristic of atherosclerosis-resistant regions promotes glycocalyx formation in cultured endothelial cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 304(2): C137-C146.
- [12] VAN DEN BERG B M, SPAAN J A, VINK H. Impaired glycocalyx barrier properties contribute to enhanced intimal low-density lipoprotein accumulation at the carotid artery bifurcation in mice[J]. *Pflugers Arch*, 2009, 457(6): 1199-1206.
- [13] OSTROWSKI S R, PEDERSEN S H, JENSEN J S, et al. Acute myocardial infarction is associated with endothelial glycocalyx and cell damage and a parallel increase in circulating catecholamines[J]. *Crit Care*, 2013, 17(1): R32.
- [14] CANCEL L M, EBONG E E, MENSAH S, et al. Endothelial glycocalyx, apoptosis and inflammation in an atherosclerotic mouse model[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 252: 136-146.
- [15] LIPOWSKY H H. The endothelial glycocalyx as a barrier to leukocyte adhesion and its mediation by extracellular proteases[J]. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40(4): 840-848.
- [16] VINK H, CONSTANTINESCU A A, SPAAN J A. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion[J]. *Circulation*, 2000, 101(13): 1500-1502.
- [17] SIEVE I, MÜNSTER-KÜHNEL A K, HILFIKER-KLEINER D. Regulation and function of endothelial glycocalyx layer in vascular diseases[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 100: 26-33.
- [18] SCHMIDT E P, YANG Y, JANSSEN W J, et al. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis[J]. *Nat Med*, 2012, 18(8): 1217-1223.
- [19] WANG L P, HUANG X, KONG G Q, et al. Ulinastatin attenuates pulmonary endothelial glycocalyx damage and inhibits endothelial heparanase activity in LPS-induced ARDS[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2): 669-675.
- [20] LUKASZ A, HILLGRUBER C, OBERLEITHNER H, et al. Endothelial glycocalyx breakdown is mediated by angiotensin-2[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(6): 671-680.
- [21] NASSER N J, SARIG G, BRENNER B, et al. Heparanase neutralizes the anticoagulation properties of heparin and low-molecular-weight heparin[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(3): 560-565.
- [22] NADIR Y, BRENNER B, ZETSER A, et al. Heparanase induces tissue factor expression in vascular endothelial and cancer cells[J]. *J Thromb Haemost*, 2006, 4(11): 2443-2451.
- [23] NADIR Y, BRENNER B. Heparanase-A link between coagulation, angiogenesis, and cancer[J]. *Rambam Maimonides Med J*, 2012, 3(1): e0002.
- [24] NADIR Y, BRENNER B, GINGIS-VELITSKI S, et al. Heparanase induces tissue factor pathway inhibitor expression and extracellular

- accumulation in endothelial and tumor cells[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(1): 133-141.
- [25] CUI H, TAN Y X, OSTERHOLM C, et al. Heparanase expression upregulates platelet adhesion activity and thrombogenicity[J]. *Onco-target*, 2016, 7(26): 39486-39496.
- [26] BAKER A B, GIBSON W J, KOLACHALAMA V B, et al. Heparanase regulates thrombosis in vascular injury and stent-induced flow disturbance[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(17): 1551-1560.
- [27] GUTTER-KAPON L, ALISHEKEVITZ D, SHAKED Y, et al. Heparanase is required for activation and function of macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(48): E7808-E7817.
- [28] BLICH M, GOLAN A, ARVATZ G, et al. Macrophage activation by heparanase is mediated by TLR-2 and TLR-4 and associates with plaque progression[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(2): e56-e65.
- [29] BAKER A B, CHATZIZISIS Y S, BEIGEL R, et al. Regulation of heparanase expression in coronary artery disease in diabetic, hyperlipidemic swine[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 213(2): 436-442.
- [30] 徐斌, 石祥恩, 李敏, 等. 乙酰肝素酶及新生血管在人颈动脉粥样硬化斑块中的表达[J]. *中国脑血管病杂志*, 2019, 16(3): 116-122.
- [31] WANG F, PULINILKUNNIL T, FLIBOTTE S, et al. Heparanase protects the heart against chemical or ischemia/reperfusion injury[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 131: 29-40.
- [32] PLANER D, METZGER S, ZCHARIA E, et al. Role of heparanase on hepatic uptake of intestinal derived lipoprotein and fatty streak formation in mice[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18370.
- [33] CHAKRABARTI S. Heparanase shakes hands with lipoprotein lipase: a tale of two cells[J]. *Diabetes*, 2014, 63(8): 2600-2602.
- [34] HE P P, JIANG T, OUYANG X P, et al. Lipoprotein lipase: biosynthesis, regulatory factors, and its role in atherosclerosis and other diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 480: 126-137.
- [35] KOBAYASHI J, MABUCHI H. Lipoprotein lipase and atherosclerosis[J]. *Ann Clin Biochem*, 2015, 52(Pt 6): 632-637.
- (此文编辑 秦旭平)

(上接第 247 页)

- [8] THYGESEN K, ALPERT J S, JAFFE A S, et al. Third universal definition of myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(16): 1581-1598.
- [9] 李宝亮, 李延伟, 马俊帅, 等. ADAMTS-1 表达水平与急性心肌梗死面积和心血管结局的关系[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(7): 1088-1091.
- [10] 杨颜瑜, 苏星, 谭敏, 等. 炎症指标与急性心肌梗死研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(6): 947-950.
- [11] KJAERGAARD A D, JOHANSEN J S, BOJESEN S E, et al. Role of inflammatory marker YKL-40 in the diagnosis, prognosis and cause of cardiovascular and liver diseases[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2016, 53(6): 396-408.
- [12] CHEN X, LI Q, HUANG W, et al. Serum YKL-40, a prognostic marker in patients with large-artery atherosclerotic stroke[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136(2): 97-102.
- [13] SCIBORSKI K, KULICZKOWSKI W, KAROLKO B, et al. Plasma YKL-40 levels correlate with the severity of coronary atherosclerosis assessed with the SYNTAX score[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2018, 128(11): 644-648.
- [14] DENG Y, LI G, CHANG D, et al. YKL-40 as a novel biomarker in cardio-metabolic disorders and inflammatory diseases[J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 511(1): 40-46.
- [15] TAN Y, JI X, MO Z, et al. Serum YKL-40 positively correlates with MMP-9 and CRP in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction following emergency treatment[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(47): 17950-17955.
- [16] 李轶, 计高荣. 血清 YKL-40、CCL18 和 hs-cTnT 预测急性心肌梗死患者心血管不良事件的临床价值[J]. *临床荟萃*, 2020, 35(3): 211-215.
- [17] LAMB F S, CHOI H, MILLER M R, et al. TNF alpha and reactive oxygen signaling in vascular smooth muscle cells in hypertension and atherosclerosis[J]. *Am J Hypertens*, 2020, 33(10): 902-913.
- [18] CARLSSON A C, JANSSON J H, SÖDERBERG S, et al. Levels of soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2, gender, and risk of myocardial infarction in Northern Sweden[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 272: 41-46.
- (此文编辑 曾学清)