

本文引用: 王天舒, 景黎君, 杨亚琼, 等. 血清 KLF2、NOS3 水平对大动脉粥样硬化型急性脑梗死患者的诊断及病情评估价值 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(6): 527-531. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.06.010.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-06-0527-05

· 临床研究 ·

血清 KLF2、NOS3 水平对大动脉粥样硬化型急性脑梗死患者的诊断及病情评估价值

王天舒, 景黎君, 杨亚琼, 滕军放

郑州大学第一附属医院神经内科, 河南省郑州市 450018

[摘要] **[目的]** 探讨锌指样转录因子 2(KLF2)、内皮型一氧化氮合酶 3(NOS3) 水平在大动脉粥样硬化(LAA)型急性脑梗死(ACI)患者诊断及病情评估中的价值。**[方法]** 将 150 例 LAA 型 ACI 患者根据病情分为轻度组($n=36$)、中度组($n=48$)和重度组($n=66$),另选取同期门诊健康体检者设为对照组($n=150$)。比较各组血清 KLF2、NOS3 水平;ROC 曲线分别分析血清 KLF2、NOS3 水平对 LAA 型 ACI 的诊断价值和发生重度 LAA 型 ACI 的预测价值。**[结果]** LAA 型 ACI 组患者血清 KLF2、NOS3 水平显著低于对照组($P<0.05$)。轻、中、重度组 LAA 型 ACI 患者血清 KLF2、NOS3 水平依次显著降低($P<0.05$)。血清 KLF2、NOS3 二者联合诊断 LAA 型 ACI 的 AUC 为 0.858,灵敏度为 73.33%,特异度为 86.00%,优于 KLF2、NOS3 各自单独诊断($Z_{\text{联合检测-KLF2}}=3.796, Z_{\text{联合检测-NOS3}}=4.689$,均 $P<0.001$)。血清 KLF2、NOS3 二者联合预测发生重度 LAA 型 ACI 的 AUC 为 0.878,灵敏度为 77.27%,特异度为 90.48%,优于 KLF2、NOS3 各自单独预测($Z_{\text{联合检测-KLF2}}=2.401, P=0.016; Z_{\text{联合检测-NOS3}}=3.070, P=0.002$)。**[结论]** LAA 型 ACI 患者血清 KLF2、NOS3 水平显著降低,且与病情严重程度显著负相关,二者联合应用对 LAA 型 ACI 诊断和病情预测具有较高的评估效能。

[关键词] 锌指样转录因子 2; 内皮型一氧化氮合酶 3; 大动脉粥样硬化; 急性脑梗死; 疾病诊断; 病情评估

[中图分类号] R7;R5

[文献标识码] A

Value of serum KLF2 and NOS3 levels in the diagnosis and disease assessment of patients with acute cerebral infarction of large-artery atherosclerosis type

WANG Tianshu, JING Lijun, YANG Yaqiong, TENG Junfang

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450018, China

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the levels of krüppel-like factor 2 (KLF2) and endothelial nitric oxide synthase 3 (NOS3) in the serum of patients with acute cerebral infarction (ACI) of large-artery atherosclerosis (LAA) type, and to analyze their value in the diagnosis and disease assessment of LAA type ACI. **Methods** A total of 150 patients with LAA type ACI were divided into mild group ($n=36$), moderate group ($n=48$), and severe group ($n=66$) based on their condition. Additionally, a control group ($n=150$) was selected from health examiners during the same period. The levels of serum KLF2 and NOS3 in each group were compared; receiver operator characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of serum KLF2 and NOS3 levels for LAA type ACI and the predictive value for the occurrence of severe LAA type ACI, respectively. **Results** The serum KLF2 and NOS3 levels were significantly lower in LAA type ACI group than those in control group ($P<0.05$). The serum KLF2 and NOS3 levels in the mild, moderate and severe groups were significantly decreased in turn ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of the combined diagnosis of serum KLF2 and NOS3 for LAA type ACI was 0.858, with a sensitivity of 73.33% and a specificity of 86.00%, which was superior to the individual diagnosis of KLF2 and NOS3 ($Z_{\text{combined detection-KLF2}}=3.796, Z_{\text{combined detection-NOS3}}=4.689$, all $P<0.001$). The AUC of combined prediction of serum KLF2 and NOS3 for the occurrence of severe LAA type ACI was 0.878, with a sensitivity of 77.27% and a specificity of 90.48%, which was superior to the independent prediction of

[收稿日期] 2023-11-30

[修回日期] 2024-03-01

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(81671267)

[作者简介] 王天舒, 硕士, 副主任医师, 研究方向为脑血管病和头痛头晕, E-mail: jing116108@163.com。

KLF2 and NOS3 ($Z_{\text{combined detection-KLF2}} = 2.401, P = 0.016$; $Z_{\text{combined detection-NOS3}} = 3.070, P = 0.002$). **Conclusions** The serum levels of KLF2 and NOS3 in patients with LAA type ACI were significantly reduced and negatively correlated with the severity of the disease. The combination of the two has high evaluation efficacy in the diagnosis and disease prediction of LAA type ACI.

[**KEY WORDS**] krüppel-like factor 2; endothelial nitric oxide synthase 3; large-artery atherosclerosis; acute cerebral infarction; disease diagnosis; disease assessment

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是人类第三大死亡原因,约占所有脑梗死病例的70%,其发病率随人口老龄化的增加而上升,对患者的生命健康构成严重威胁^[1]。大动脉粥样硬化(large-artery atherosclerosis, LAA)型ACI是ACI最常见的亚型之一,LAA型ACI患者通常会出现严重的神经功能缺损,如果没有及时的诊断和适当的治疗,患者的预后很差,残疾率和死亡率远高于其他亚型^[2]。目前,LAA型ACI的临床诊断主要依靠影像学检查,然而影像学检查存在价格昂贵、准确率不够等问题^[3]。LAA型ACI的早期识别、病情评估对疾病早期发现、风险识别以采取个性化治疗计划,改善患者预后具有重要的临床和社会意义。因此,寻求合适的指标对诊断LAA型ACI的发生以及评估患者病情具有重要价值。锌指样转录因子2(krüppel-like factor 2, KLF2)在免疫细胞中广泛表达,可以促进血管稳态、抗炎、组织血管渗漏、血栓形成等生理进程,在心脑血管疾病中发挥重要作用^[4]。内皮型一氧化氮合酶3(endothelial nitric oxide synthase 3, NOS3)是一种二聚体酶,主要存在于内皮细胞中,参与一氧化氮(nitric oxide, NO)生成,与高血压、动脉粥样硬化、糖尿病等心血管疾病有关^[5]。然而,目前血清KLF2、NOS3水平对LAA型ACI患者的诊断及病情评估价值尚不清晰。因此,本研究通过检测LAA型ACI患者血清KLF2、NOS3水平,分析其对LAA型ACI患者的诊断及病情评估的价值,以期对LAA型ACI的早期发现和临床治疗提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取2021年3月—2023年6月在本院治疗的LAA型ACI患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中ACI^[6]相关诊断标准;(2)影像学和临床检查表明为LAA型;(3)首次发病且入院时间小于72h;(4)研究对象本人及家属详知此项研究内容,并自愿签署

同意书。排除标准:(1)其他类型ACI患者;(2)脑部手术史患者;(3)接受过溶栓治疗的患者;(4)临床资料不完整患者;(5)自身免疫疾病、肿瘤、感染的患者。符合纳入标准的患者共150例,采用美国国立卫生院神经功能缺损评分(national institutes of health neurological impairment score, NIHSS)^[7]对LAA型ACI患者病情进行评估,NIHSS<4分为轻度组($n=36$), $4 \leq \text{NIHSS} \leq 15$ 分为中度组($n=48$),NIHSS>15分为重度组($n=66$)。另选取150例同期门诊健康体检者设为对照组。LAA型ACI组年龄45~80岁,平均(64.15±7.28)岁;男86例,女64例。对照组年龄42~78岁,平均(62.87±7.03)岁;男79例,女71例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会审核通过。

1.2 样本收集

于LAA型ACI患者入院次日清晨,空腹静脉采血约3~5 mL,以3 500 r/min的转速离心10 min,放入-80℃冰箱中保存,待检。

1.3 血清KLF2和NOS3水平检测

采用Varioskan LUX多功能酶标仪,使用KLF2酶联免疫试剂盒(货号:RF3571,上海瑞番生物公司)及NOS3酶联免疫试剂盒(货号:EH0554,武汉菲恩生物科技有限公司),根据其说明书操作,于450 nm波长处,以空白孔调零测定KLF2、NOS3标准品和LAA型ACI血清样本孔的吸光度,绘制标准品回归曲线,将LAA型ACI血清样本吸光度带入,计算LAA型ACI患者血清KLF2和NOS3水平。

1.4 统计学方法

数据以SPSS 25.0软件进行统计学分析,计量资料KLF2、NOS3等经正态性检验后符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用单因素方差分析,行SNK- q 检验进行两两比较;受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析血清KLF2、NOS3水平对LAA型ACI的诊断价值和发生重度LAA型ACI的预测价值, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 KLF2 和 NOS3 水平比较

LAA 型 ACI 组患者血清中 KLF2 和 NOS3 的水平分别较对照组低 0.36 ng/L, 1.97 U/mL ($P < 0.05$, 表 1)。

2.2 血清 KLF2 和 NOS3 水平对 LAA 型 ACI 的诊断价值

血清 KLF2 诊断 LAA 型 ACI 的 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.787, 血清 NOS3 诊断 LAA 型 ACI 的 AUC 为 0.747, 二者联合诊断 LAA 型 ACI 的 AUC 为 0.858。二者联合诊断 LAA 型

ACI 优于 KLF2、NOS3 各自单独诊断 ($Z_{\text{联合检测-KLF2}} = 3.796, Z_{\text{联合检测-NOS3}} = 4.689$, 均 $P < 0.001$; 表 2 和图 1)。

表 1. 两组血清 KLF2 和 NOS3 水平比较

Table 1. Comparison of serum KLF2 and NOS3 levels between the two groups

分组	n	KLF2/(ng/L)	NOS3/(U/mL)
对照组	150	1.54±0.45	8.49±2.21
LAA 型 ACI 组	150	1.18±0.39	6.52±2.16
t 值		7.404	7.808
P		<0.001	<0.001

表 2. 血清 KLF2 和 NOS3 水平对 LAA 型 ACI 的诊断价值

Table 2. Diagnostic value of serum KLF2 and NOS3 levels for LAA type ACI

变量	AUC	截断值	95% CI	灵敏度/%	特异度/%	Youden 指数
KLF2	0.787	1.34 ng/L	0.737 ~ 0.832	78.00	69.33	0.473
NOS3	0.747	7.82 U/mL	0.694 ~ 0.795	74.67	63.33	0.380
二者联合	0.858	—	0.813 ~ 0.896	73.33	86.00	0.593

注：“—”表示数据无法获取。

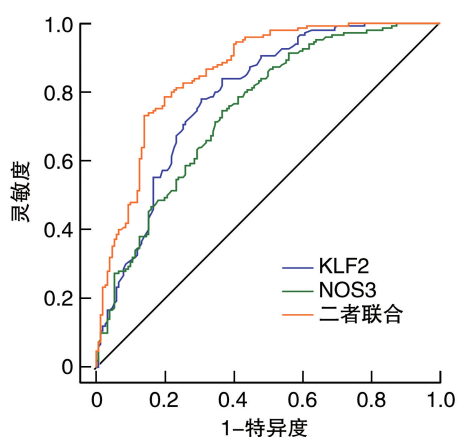


图 1. 血清 KLF2 和 NOS3 水平诊断 LAA 型 ACI 的 ROC 曲线
Figure 1. ROC curves of serum KLF2 and NOS3 levels for the diagnosis of LAA type ACI

2.3 不同病情 LAA 型 ACI 患者血清 KLF2 和 NOS3 水平

LAA 型 ACI 重度组血清 KLF2 和 NOS3 的水平分别比中度组低 0.29 ng/L, 1.26 U/mL, 分别比轻度组低 0.44 ng/L, 2.65 U/mL, 中度组的血清 KLF2 和 NOS3 的水平分别比轻度组低 0.15 ng/L, 1.39 U/mL ($P < 0.05$, 表 3)。

2.4 血清 KLF2 和 NOS3 水平对发生重度 LAA 型 ACI 的预测价值

血清 KLF2 水平预测重度 LAA 型 ACI 发生的

AUC 为 0.812, 血清 NOS3 水平预测重度 LAA 型 ACI 发生的 AUC 为 0.781, 二者联合应用预测重度 LAA 型 ACI 发生的 AUC 为 0.878。二者联合应用预测重度 LAA 型 ACI 发生优于 KLF2、NOS3 各自单独预测 ($Z_{\text{联合检测-KLF2}} = 2.401, P = 0.016; Z_{\text{联合检测-NOS3}} = 3.070, P = 0.002$; 表 4 和图 2)。

表 3. 不同病情 LAA 型 ACI 患者血清 KLF2 和 NOS3 水平比较
Table 3. Comparison of serum KLF2 and NOS3 levels in LAA type ACI patients with different conditions

分组	n	KLF2/(ng/L)	NOS3/(U/mL)
轻度组	36	1.42±0.36	8.13±2.07
中度组	48	1.27±0.34 ^a	6.74±1.92 ^a
重度组	66	0.98±0.32 ^{ab}	5.48±1.83 ^{ab}
t 值		22.556	22.696
P		<0.001	<0.001

注: a 为 $P < 0.05$, 与轻度组比较; b 为 $P < 0.05$, 与中度组比较。

3 讨论

随着老龄化的进程和生活方式的改变, 脑血管疾病的发病率呈上升趋势, 调查显示, 中国是全球脑卒中患者数量最多的国家, 我国每年新发脑血管疾病患者约 270 万, 每 12 秒就有 1 人发生脑卒中^[8]。缺血性脑卒中约占所有脑卒中的 80%, LAA 型

表 4. 血清 KLF2 和 NOS3 水平对发生重度 LAA 型 ACI 的预测价值

Table 4. Predictive value of serum KLF2 and NOS3 levels for the occurrence of severe LAA-type ACI

变量	AUC	截断值	95% CI	灵敏度/%	特异度/%	Youden 指数
KLF2	0.812	1.02 ng/L	0.740 ~ 0.871	80.30	76.19	0.565
NOS3	0.781	6.79 U/mL	0.706 ~ 0.845	86.36	64.29	0.507
二者联合	0.878	—	0.815 ~ 0.92	77.27	90.48	0.678

注：“—”表示数据无法获取。

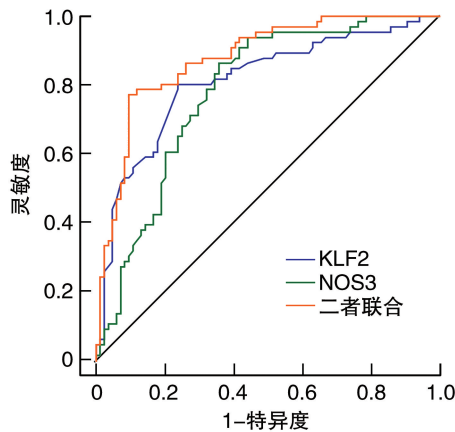


图 2. 血清 KLF2 和 NOS3 水平预测发生重度 LAA 型 ACI 的 ROC 曲线

Figure 2. ROC curves of serum KLF2 and NOS3 levels for predicting the occurrence of severe LAA-type ACI

ACI 是缺血性脑卒中的重要病因,且 LAA 型 ACI 病情通常较为严重,预后差,死亡率高^[9]。脑内皮在维持脑血管稳态中起着关键作用,LAA 型 ACI 患者由于缺氧、缺血,血脑屏障通透性增加,血流中活化的炎症细胞穿过脑内皮迁移并浸润到脑实质,启动炎症级联反应,最终导致神经元损伤和细胞死亡^[10]。因此,迫切需要寻找与 LAA 型 ACI 内皮、神经元损伤相关的血清生物学指标。

KLF2 在心脏、骨骼肌、肾脏、睾丸、胸腺、脾脏等淋巴器官中广泛表达,参与淋巴细胞的静止、增殖、激活、黏附、迁移,还与红细胞生成、肺发育、血流动力学调节、T 细胞存活、脂肪生成、炎症反应等过程相关^[11]。Shi 等^[12]发现,KLF2 受血流调节,在脑梗死患者血管内皮细胞中高表达,抑制内皮细胞中炎症反应,进而抑制神经元损伤,是血脑屏障的关键调节因子,是缺血性脑卒中的新型神经保护因子。Li 等^[13]发现,上调 KLF2 的表达可以抑制糖酵解介导的 M1 型巨噬细胞极化,炎症因子水平,从而减轻动脉粥样硬化。Qiao 等^[14]发现,KLF2 在 ST 段抬高型心肌梗死患者内皮细胞中显著低表达,KLF2 过表达模型小鼠缺血再灌注损伤得到改善,血清和心脏的炎症水平被减轻,心肌梗死面积减小,KLF2 可作为心肌缺血再灌注损伤的潜在治疗剂。Dai 等^[15]发

现,KLF2 在急性心肌梗死患者血清中显著低表达,KLF2 是内皮活化的调节因子,其低表达导致心肌损伤、内皮损伤、促炎反应,导致急性心肌梗死的发生。本研究发现,血清 KLF2 在 LAA 型 ACI 组中的水平低于对照组,且随着病情加重依次降低。据此我们推测,KLF2 低表达可能促进巨噬细胞极化炎症因子表达升高、内皮和神经元细胞凋亡、损伤等过程,导致 LAA 型 ACI 的发生和进一步发展。

内源性 NO 的产生,特别是在心血管系统中,主要取决于 NOS3 的活性,NO 在神经元损伤、血管张力、细胞增殖、白细胞黏附、血小板聚集、维持血管稳态中发挥重要作用,NO 的产生、转运、代谢等异常,会导致内皮功能障碍,进而参与高血压、动脉粥样硬化、血管生成等相关心脑血管疾病的进展^[16]。NOS3 在内皮细胞、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞等多种细胞中表达,受多种刺激因子在转录、翻译水平上的调节,从而影响 NO 的产生^[17]。Kim 等^[18]发现,NOS3 低表达导致内皮功能障碍、血管炎症、白细胞浸润增加,加速动脉粥样硬化患者的斑块进展。Xiao 等^[19]发现,心肌缺氧复氧损伤患者 NOS3 低表达,NOS3 可以抑制细胞凋亡,促进细胞生长,抑制心肌炎症,进而抑制心肌缺氧复氧损伤。Liu 等^[20]建立了 NOS3 敲除高血压小鼠模型,发现小鼠出现血脂水平异常升高,肝细胞出现脂肪变性,主动脉血管出现动脉粥样硬化病变,可用于心血管疾病的研究。Zhang 等^[21]发现,上调脑缺血再灌注损伤中 NOS3 表达可改善神经元损伤并抑制炎症、氧化应激和细胞凋亡。本研究发现,NOS3 在 LAA 型 ACI 患者血清中水平降低,重度组血清 NOS3 水平低于中度组和轻度组,中度组血清 NOS3 水平低于轻度组。据此我们推测,NOS3 可能通过介导 NO 的产生,抑制血管和神经元炎症反应、细胞凋亡、神经元损伤、氧化应激、内皮功能障碍,维持血脂水平稳定和血管稳态,其在 LAA 型 ACI 患者降低,且随着病情严重程度降低,可能是 LAA 型 ACI 疾病发生和病情发展的重要原因。

相关研究表明,转录因子 KLF2 的升高促进内皮细胞中 NOS3 的增加,导致 NO 生成,进一步抑制

下游炎症反应,维持血管稳态,减缓血管病变的发展^[21]。Hwang 等^[22]发现,NO 浓度由 PDZ 结合基序-KLF2 与 NOS3 启动子结合进行转录调控,进而抑制肝窦内皮的毛细血管化和损伤诱导的肝纤维化。Wu 等^[23]发现,激活 KLF2 的表达,可以诱导下游 NOS3 表达、NO 生成、血小板调节素分泌,在内皮细胞中抗血栓形成,并发挥血管保护作用。本研究 ROC 曲线显示,血清 KLF2 和 NOS3 二者联合诊断 LAA 型 ACI 的 AUC 为 0.858,灵敏度为 73.33%,特异度为 86.00%,优于 KLF2、NOS3 各自单独诊断;血清 KLF2 和 NOS3 联合预测发生重度 LAA 型 ACI 的 AUC 为 0.878,灵敏度为 77.27%,特异度为 90.48%,优于 KLF2、NOS3 各自单独预测,提示 KLF2、NOS3 在诊断 LAA 型 ACI 和预测重度 LAA 型 ACI 方面具有较高的特异度,两者均可作为评估 LAA 型 ACI 发生和病情发展的生物标志物。

综上所述,LAA 型 ACI 患者血清 KLF2 和 NOS3 低表达,且随病情严重程度依次降低,二者联合对 LAA 型 ACI 诊断和病情预测具有较高的评估效能。然而 KLF2、NOS3 参与 LAA 型 ACI 发生和病情进展的具体机制仍需进一步研究。

[参考文献]

- [1] LIU Z Z, LIN W J, FENG Y, et al. Plasma lncRNA LIPCAR expression levels associated with neurological impairment and stroke subtypes in patients with acute cerebral infarction: a prospective observational study with a control group[J]. *Neurol Ther*, 2023, 12(4): 1385-1398.
- [2] KIM D, PARK J M, KANG K, et al. Dual versus mono antiplatelet therapy in large atherosclerotic stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(5): 1184-1192.
- [3] JIA W, LI X, LEI F, et al. Diagnostic predictive value of tryptase, serum amyloid A and lipoprotein-associated phospholipase A2 biomarker groups for large atherosclerotic cerebral infarction [J]. *Emerg Med Int*, 2022, 2022: 5784909.
- [4] TANG X, WANG P, ZHANG R, et al. KLF2 regulates neutrophil activation and thrombosis in cardiac hypertrophy and heart failure progression[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(3): e147191.
- [5] ZOU D, LI Z, LV F, et al. Pan-cancer analysis of NOS3 identifies its expression and clinical relevance in gastric cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 592761.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
Chinese Medical Association Neurology Branch, the Cerebrovascular Disease Group of the Neurology Branch of the Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] LYDEN P. Using the national institutes of health stroke scale: a cautionary tale[J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 513-519.
- [8] 徐清, 郭春棉, 武庆杰, 等. FT4/FT3 比值对急性心肌梗死患者院内全因死亡风险的临床预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(12): 1037-1042.
- [9] XU Q, GUO C M, WU Q J, et al. Clinical predictive value of FT4/FT3 ratio for the risk of all-cause death in hospital in acute myocardial infarction patients[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(12): 1037-1042.
- [9] ZENG Y Y, ZHANG W B, CHENG L, et al. Cardiac parameters affect prognosis in patients with non-large atherosclerotic infarction [J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 2.
- [10] LI J, TANG S, LIU J, et al. A preliminary discussion on the safety of mild therapeutic hypothermia in target vessels after endovascular intervention in acute large vessel occlusion cerebral infarction[J]. *J Vasc Res*, 2023, 60(4): 227-233.
- [11] WITTNER J, SCHUH W. Krüppel-like factor 2 (KLF2) in immune cell migration[J]. *Vaccines (Basel)*, 2021, 9(10): 1171.
- [12] SHI H, SHENG B, ZHANG F, et al. Kruppel-like factor 2 protects against ischemic stroke by regulating endothelial blood brain barrier function[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(6): H796-H805.
- [13] LI L, MOU J, HAN Y, et al. Calendulose e modulates macrophage polarization via KLF2-regulated glycolysis, contributing to attenuates atherosclerosis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 117: 109730.
- [14] QIAO S, ZHANG W, YIN Y, et al. Extracellular vesicles derived from krüppel-like factor 2-overexpressing endothelial cells attenuate myocardial ischemia-reperfusion injury by preventing Ly6C high monocyte recruitment[J]. *Theranostics*, 2020, 10(25): 11562-11579.
- [15] DAI Y, YAN T, GAO Y. Silence of miR-32-5p promotes endothelial cell viability by targeting KLF2 and serves as a diagnostic biomarker of acute myocardial infarction[J]. *Diagn Pathol*, 2020, 15(1): 19.
- [16] TENOPOULOU M, DOULIAS P T. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism [J]. *F1000Res*, 2020, 9(Faculty Rev): 1190.
- [17] SVITICH O A, KUDRYAVTSEVA A V, SLYUSAREVA E S, et al. Association of the NOS3 gene polymorphisms with the risk of atopic dermatitis in children[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2021, 170(6): 787-790.
- [18] KIM T K, JEON S, PARK S, et al. 2'-5' oligoadenylate synthetase-like 1 (OASL1) protects against atherosclerosis by maintaining endothelial nitric oxide synthase mRNA stability[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 6647.
- [19] XIAO J M, WANG J J, SUN L L. Effect of miR-134 against myocardial hypoxia/reoxygenation injury by directly targeting NOS3 and regulating PI3K/Akt pathway[J]. *Acta Cir Bras*, 2019, 34(8): e201900802.
- [20] LIU K, CHEN B, ZENG F, et al. ApoE/NOS3 knockout mice as a novel cardiovascular disease model of hypertension and atherosclerosis[J]. *Genes (Basel)*, 2022, 13(11): 1998.
- [21] ZHANG Y, ZHANG Y. lncRNA ZFAS1 improves neuronal injury and inhibits inflammation, oxidative stress, and apoptosis by sponging miR-582 and upregulating NOS3 expression in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1337-1350.
- [22] HWANG J H, HEO W, PARK J I, et al. Endothelial TAZ inhibits capillarization of liver sinusoidal endothelium and damage-induced liver fibrosis via nitric oxide production[J]. *Theranostics*, 2023, 13(12): 4182-4196.
- [23] WU C H, CHIU Y L, HSIEH C Y, et al. Cilostazol induces eNOS and TM expression via activation with sirtuin 1/krüppel-like factor 2 pathway in endothelial cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10287.

(此文编辑 许雪梅)