

# 冠状动脉粥样硬化患者血清 CPP、KS 的表达水平与冠脉狭窄程度的相关性及其诊断价值\*

崔国艳<sup>1</sup> 高虹<sup>2</sup> 李丽晶<sup>2</sup> 郑雯<sup>2</sup>

(辽阳市中心医院 1. 特需病房; 2. 心血管内科, 辽宁 辽阳 111000)

**【摘要】** 目的 探讨和肽素(CPP)和组织激肽释放酶结合蛋白(KS)在冠状动脉粥样硬化(CAS)患者血清中的含量及其与冠脉狭窄程度的关系。方法 选取 2019 年 10 月~2020 年 10 月本院收治的 196 例 CAS 患者的临床资料,同时收集同期同年龄层来院体检的 190 例健康者的临床资料。将 CAS 患者作为观察组,健康体检者作为对照组,比较两组的 CPP、KS 及临床资料的差异。通过二元 Logistic 回归分析 CAS 的独立危险因素。通过受试者工作特征曲线(ROC)预测 CPP 和 KS 对重度 CAS 的诊断价值。结果 观察组的 CPP 较对照组明显升高,KS 较对照组明显下降(均  $P < 0.05$ )。CPP 随着 CAS 狭窄程度加重而增加,KS 随着 CAS 狭窄程度加重而降低(均  $P < 0.05$ )。二元 Logistic 回归分析显示, CPP、KS 及高密度脂蛋白是影响 CAS 发生的独立危险因素(均  $P < 0.05$ )。ROC 曲线显示, CPP 联合 KS 的 AUC 值(0.830)明显高于单一 CPP 或 KS 的 AUC 值(0.758 或 0.741),其灵敏度和特异度分别为 86.54 和 87.97( $P < 0.05$ )。结论 血清中 CPP 在 CAS 中上升,而 KS 在 CAS 中下降,两者与 CAS 的狭窄程度密切相关,且 CPP 联合 KS 对重度 CAS 狭窄具有良好的诊断效能,对指导临床早期防治具有重要意义。

**【关键词】** 冠状动脉粥样硬化;和肽素;组织激肽释放酶结合蛋白;狭窄程度;诊断价值

**【中图分类号】** R543.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.03.025

## Correlation between serum CPP, KS and degree of coronary artery stenosis and their diagnostic value in patients with coronary atherosclerosis

CUI Guoyan<sup>1</sup>, GAO Hong<sup>2</sup>, Li Lijing<sup>2</sup>, ZHENG Wen<sup>2</sup>

(1. Special Ward, Liaoyang Central Hospital, Liaoyang 111000, Liaoning, China;

2. Department of Cardiovascular Medicine, Liaoyang Central Hospital, Liaoyang 111000, Liaoning, China)

**【Abstract】** **Objective** To investigate the content of copeptin (CPP) and kallistatin (KS) in serum of patients with coronary atherosclerosis (CAS) and their relationship with the degree of coronary artery stenosis. **Methods** The clinical data of 196 patients with CAS treated in our hospital from October 2019 to October 2020 were selected, and the clinical data of 190 healthy persons of the same age were collected at the same time. Taking the patients with CAS as the observation group and the healthy persons as the control group. The differences of CPP, KS and clinical data were compared. The independent risk factors of CAS was analyzed by binary Logistic regression. The predicting value of CPP and KS in the diagnosis of severe CAS were evaluated by the receiver working characteristic curve (ROC). **Results** CPP of the observation group was significantly higher than that of the control group, while KS was significantly lower than that of the control group (all  $P < 0.05$ ). CPP increases with the degree of increasing CAS stenosis, while KS decreases with the degree of increasing CAS stenosis (all  $P < 0.05$ ). Binary Logistic regression analysis showed that CPP, KS and high density lipoprotein were independent risk factors for the occurrence of CAS (all  $P < 0.05$ ). The ROC curve showed that the AUC value (0.830) of CPP combined with KS was significantly higher than that of a single CPP or KS (0.758 or 0.741), and its sensitivity and specificity were 86.54 and 87.97, respectively (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** In serum, CPP increased in CAS and KS decreased in CAS, both of which are closely related to the degree of CAS stenosis. Moreo-

基金项目:辽宁省自然科学基金(2019060355-041)

引用本文:崔国艳,高虹,李丽晶,等.冠状动脉粥样硬化患者血清 CPP、KS 的表达水平与冠脉狭窄程度的相关性及其诊断价值[J].西部医学,2022,34(3):443-447. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.03.025

ver, CPP combined with KS has a good diagnostic efficacy for severe CAS stenosis, which is of great significance for guiding the early clinical prevention and treatment.

**【Key words】** Coronary atherosclerosis; Copeptin; Kallistatin; Degree of stenosis; Diagnosis value

冠状动脉粥样硬化 (Coronary Atherosclerosis, CAS) 是类脂质、复合糖类沉着积聚于动脉内皮细胞受损处导致动脉内膜、中膜发生粥样硬化的常见心血管病变<sup>[1-2]</sup>。CAS 的发生率较高,随着钙化及非钙化斑块逐渐增多,使冠状动脉逐渐狭窄甚至闭塞,导致患者发生缺血性心脏病或心肌梗塞。冠状动脉造影是诊断 CAS 的金标准,但由于动脉造影为有创检查,且操作比较复杂,并不作为首选的检查方式<sup>[1]</sup>。因此,寻找合适的指标筛查并评估冠状动脉狭窄程度对临床治疗极其重要。CAS 的发生与内皮细胞受炎症因子侵袭密切相关。和肽素 (Copeptin, CPP) 属于精氨酸血管加压素 (Arginine vasopressin, AVP) 的前体,其两者在体内呈等摩尔释放,但 CPP 的结构更稳定,易于检测和保存,因此 CPP 在临床中常被用于反映 AVP 的活性和含量<sup>[3]</sup>。研究表明<sup>[3]</sup>,CPP 能够调节血浆渗透压、收缩小动脉及抗利尿,对机体的应激反应具有一定的调节作用,同时,也能够介导炎症因子影响炎症反应过程,可能促进血管内皮细胞损伤。组织激肽释放酶结合蛋白 (Kallistatin, KS) 属于丝氨酸蛋白酶抑制剂家族,广泛存在于体液和组织中,参与调节抗氧化应激、抗炎、抗肿瘤及扩张血管等过程<sup>[4]</sup>。有报道曾指出<sup>[4]</sup>,KS 的结构域能够结合细胞膜中的硫酸乙酰肝素,使肿瘤坏死因子  $\alpha$  (Tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 无法结合其特异受体,从而阻碍核因子  $\kappa$ B (Nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ b) 表达,减轻机体内炎症反应,避免内皮细胞受损。目前, CPP 和 KS 在 CAS 中的报道较为少见,且两者联合对重度 CAS 的诊断价值鲜有研究。因此,本研究旨在探索 CPP 和 KS 在 CAS 患者中的表达水平及其与冠脉狭窄程度的关系。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 10 月~2020 年 10 月本院收治的 196 例 CAS 患者作为观察组。纳入标准:①符合《稳定性缺血性心脏病诊治指南(2013 版)》<sup>[5]</sup>中 CAS 的诊断标准,且经冠状动脉造影和冠状动脉 CT 确诊。②临床资料完整、实验室数据齐全。③4 周内未服用过抗炎或抗血脂药物。排除标准:①伴有严重心脏疾病者(如:急性冠脉综合征、肥厚型心肌病或缩窄性心包炎等)。②处于绝经过渡期或妊娠哺乳期的女性。③对造影剂过敏者。④伴有其他严重血管疾病者(如:大动脉炎、动脉硬化闭塞症等)。⑤心肺

肝肾功能失代偿者。⑥伴有下丘脑或神经垂体病变者。同时选取同期同年龄层来院体检的 190 例健康者为对照组。本研究经医院伦理委员会审核通过,且所有 CAS 患者均签署知情同意书。

1.2 方法 受试者均于清晨空腹状态下采集 10 mL 静脉血置于抗凝管中,通过离心机(生产厂家:长沙湘智离心机仪器有限公司;型号:LD-5G),在 3000 r/min、4℃及离心半径 10 cm 的条件下离心 15 min,收集上层清液,将其置于-80℃冰箱中保存。采用酶联免疫吸附法(Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测受试者血清中 CPP 和 KS 的含量。严格遵守 ELISA 试剂盒(生产厂家:美国 Epitope Diagnostics 公司;生产批号:20190922)操作说明完成实验。

1.3 冠状动脉狭窄程度评估标准 采用飞利浦大平板数字减影造影机(型号:FD20),经股动脉或桡动脉穿刺进行血管造影,造影剂选用碘普罗胺注射液(生产公司:德国 Bayer Schering Pharma AG;批准文号:国药准字 J20130157;规格:76.89 g/100mL)。投照体位选用常规的右前斜 45°、左前斜 30°及头脚轴位。评估标准<sup>[6]</sup>:轻微狭窄:0% < 狭窄面积率 < 25%;轻度狭窄:25% ≤ 狭窄面积率 < 50%;中度狭窄:50% ≤ 狭窄面积率 < 70%;重度狭窄:狭窄面积率 ≥ 70%。操作及评估由两位介入经验丰富的主治医师共同完成。

1.4 统计学分析 数据均由 SPSS 22.0 和 Graphpad Prism 5.0 软件完成后处理,符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。计数资料以率(%)表示,采用卡方检验或秩和检验分析计数资料。多组间比较应用方差分析。利用二元 Logistic 回归分析发生 CAS 的独立影响因素。利用受试者工作特征(Receiver operator characteristics, ROC)曲线分析生化指标对重度 CAS 的诊断价值。以  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组受试者的一般资料比较 两组的性别、年龄、甘油三酯、BMI 指数、饮酒史、CAS 家族史、糖尿病及高血压史比较均无明显统计学差异(均  $P > 0.05$ )。观察组的低密度脂蛋白和 KS 均低于对照组(均  $P < 0.05$ ),而 CPP、总胆固醇、高密度脂蛋白、高血脂症患者比例及吸烟者比例均高于对照组(均  $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组受试者的一般资料比较 $[n, (\bar{x} \pm s)]$ 

Table 1 Comparison of general data between the two groups of subjects

项目	观察组( $n=196$ )	对照组( $n=190$ )	$t/\chi^2$	$P$
性别(男/女)	123/73	110/80	0.953	0.329
年龄(岁)	61.67±10.52	60.06±9.85	1.551	0.122
总胆固醇(mmol/L)	5.06±2.04	3.75±1.21	7.701	<0.001
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.11±0.92	3.65±1.30	13.397	<0.001
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.63±0.75	1.07±0.46	8.873	<0.001
甘油三酯(g/L)	1.59±0.63	1.63±0.52	0.681	0.496
BMI 指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.03±3.62	24.69±3.83	1.740	0.083
饮酒史			2.603	0.107
有	136	117		
无	60	73		
吸烟史			6.043	0.014
有	152	126		
无	44	64		
CAS 家族史			0.330	0.566
有	62	55		
无	134	135		
糖尿病			1.198	0.274
有	85	72		
无	111	118		
高血压			1.164	0.281
有	125	111		
无	71	79		
高血脂症			30.585	<0.001
有	142	85		
无	54	105		
CPP(ng/mL)	2.98±1.01	1.56±0.71	16.019	<0.001
KS( $\mu$ g/mL)	21.27±6.28	30.68±9.62	11.342	<0.001

2.2 二元 Logistic 回归模型分析发生 CAS 的独立影响因素 二元 Logistic 回归分析显示, CPP、KS 及高密度脂蛋白是影响 CAS 发生的独立危险因素(均  $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 二元 Logistic 回归模型分析发生 CAS 的独立影响因素

Table 2 Analyzing the independent influencing factors of CAS by Binary Logistic regression model

因素	回归系数	标准误差	Wald 卡方	$P$	OR	95%CI
CPP	0.762	0.317	5.778	0.016	2.143	1.151~3.988
KS	0.616	0.233	6.990	0.008	1.852	1.173~2.923
总胆固醇	0.597	0.411	2.110	0.146	1.817	0.812~4.066
低密度脂蛋白	0.753	0.415	3.292	0.070	2.123	0.941~4.789
高密度脂蛋白	0.856	0.402	4.534	0.033	2.354	1.070~5.175
高血脂症	0.561	0.295	3.616	0.057	1.752	0.983~3.124
吸烟史	0.686	0.507	1.831	0.176	1.986	0.735~5.364
病变支数	0.704	0.479	2.160	0.142	2.022	0.791~5.170
病变部位	0.426	0.523	0.663	0.415	1.531	0.549~4.268

2.3 CPP 和 KS 在不同狭窄程度 CAS 患者血清中的含量 CPP 随着 CAS 狭窄程度加重而增加, 而 KS 随着 CAS 狭窄程度加重而降低(均  $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 3 CPP 和 KS 在不同狭窄程度 CAS 患者血清中的含量

Table 3 Serum concentrations of CPP and KS in CAS patients with different degree of stenosis

CAS 狭窄程度	$n$	CPP(ng/mL)	KS( $\mu$ g/mL)
轻微狭窄组	36	2.66±0.34	24.63±4.66
轻度狭窄组	67	2.91±0.56 <sup>①</sup>	23.15±4.07
中度狭窄组	41	3.03±0.77 <sup>①</sup>	20.86±3.85 <sup>①</sup>
重度狭窄组	52	3.25±0.89 <sup>①</sup>	16.85±3.69 <sup>①</sup>
$F$		5.696	33.950
$P$		0.001	<0.001

注:与轻微狭窄组相比, ① $P < 0.05$

2.4 血清中 CPP 和 KS 对重度 CAS 狭窄患者的诊断价值 以是否发生重度 CAS 狭窄为前提绘制 ROC 曲线, CPP 和 KS 的最佳截断值分别为 3.14 ng/mL、19.00  $\mu$ g/mL, CPP 和 KS 的 AUC 值分别为 0.758、0.741( $Z=5.781, P < 0.05; Z=5.180, P < 0.05$ )。两指标联合的 AUC 为 0.830(0.758~0.903), 其灵敏度和特异度分别为 86.54 和 87.97( $Z=8.882, P < 0.05$ ), 见表 4、图 1。

表 4 血清中 CPP 和 KS 对重度 CAS 狭窄患者的诊断价值

Table 4 Diagnostic value of serum CPP and KS in patients with severe CAS stenosis

因素	AUC(95%CI)	最佳截断值	灵敏度( $\times 10^{-2}$ )	特异度( $\times 10^{-2}$ )	阳性似然比	阴性似然比
CPP	0.758(0.671~0.846)	3.14	67.31	86.47	4.97	0.38
KS	0.741(0.650~0.833)	19.00	78.85	82.71	4.56	0.26
CPP+KS	0.830(0.758~0.903)		86.54	87.97	7.19	0.15

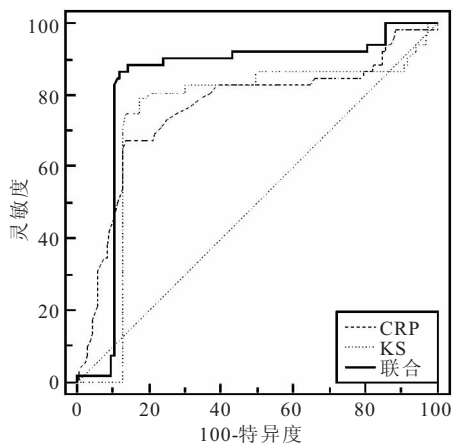


图 1 血清中 CPP 和 KS 诊断重度 CAS 狭窄的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of serum CPP and KS for diagnosis of severe CAS stenosis

### 3 讨论

目前,由于生活方式、饮食习惯、吸烟饮酒及人口老龄化等因素,CAS 的发病率呈明显上升趋势。当 CAS 狭窄程度 $\geq 70\%$ 时,心脏供血将明显下降,使发生急性冠脉综合征的风险大幅增加,是介入手术的适应症之一<sup>[1]</sup>。冠状动脉 CT 是临床中常规判定 CAS 狭窄程度的检查方式,但由于价格昂贵,且易受心脏搏动、呼吸运动及仪器设备等因素的影响,使其在实际工作中存在一定弊端<sup>[1]</sup>。随着人们对 CAS 的不断深入,炎症过程在 CAS 的形成与进展过程中发挥重要作用。在病变早期,单核细胞在粘附分子作用下吸附于血管内皮细胞表面,之后由趋化因子诱导,迁移至动脉内膜间隙形成巨噬细胞,巨噬细胞在吞噬脂质、纤维素等成分后转化为脂纹(早期 CAS 病理变化的主要物质)的主要成分,同时释放炎症因子继续损伤冠状动脉的内皮细胞<sup>[7-8]</sup>。CPP 和 KS 在抵抗炎症因子介导的炎症反应中均具有一定作用,但是否对 CAS 的形成及进展具有影响仍需进一步研究。

CPP 于 1972 年首次被发现,其本质是一种糖肽段(AVP 原的 C 端部分肽段),由 39 个氨基酸残基组成,其中亮氨酸为最主要成分<sup>[9]</sup>。由于 AVP 半衰期仅为 10~30 min、分子量较小及易与血小板结合而被迅速清除等特点,使临床实践中检测困难,故不作为主要的检测指标<sup>[10]</sup>。CPP 是一种压力感受因子,对血液动力学变化较敏感,对反映心室收缩舒张功能具有

重要的指导价值<sup>[11]</sup>。Reichlin 等<sup>[12]</sup>发现,急性心肌梗塞时 CPP 水平明显提高,且明显高于心绞痛患者,同时其在症状出现后 0~4 h 即可出现明显变化,早于肌钙蛋白 T 和 I 等常规生化指标。KS 主要由肝脏合成,包含两个结构域(反应中心环和肝素结构域),对血管损伤、抵抗炎症及抑制氧化应激等过程具有重要的调控作用<sup>[13]</sup>。KS 通过反应中心环结合组织型激肽释放酶,促进内皮细胞增殖,参与血压调控<sup>[14]</sup>。Shen 等<sup>[15]</sup>研究发现,转录因子 Kruppel 样因子 4(KLF4)是一种细胞表面结合蛋白,在体外细胞实验中,当内皮细胞中 KLF4 过表达时,能够结合 KS,将其迁移至细胞内,从而发挥抗炎作用。据相关二期临床试验分析<sup>[16]</sup>,在冠脉支架置入术或急性冠脉综合征的患者中,适当提高血清 KS 含量能够抑制炎症细胞浸润,降低肌酸激酶同工酶(Creatine kinase isoenzyme, CK-MB)和肌钙蛋白 I 水平,使患者术后发生并发症的风险减低。

本研究结果显示,观察组的 CPP 较对照组明显升高,而 KS 较对照组明显下降( $P < 0.05$ ),提示 CPP 和 KS 的变化可能对 CAS 形成具有一定影响;CPP 随着 CAS 狭窄程度加重而增加,而 KS 随着 CAS 狭窄程度加重而降低( $P < 0.05$ ),提示 CPP 和 KS 参与了 CAS 的进展过程,且与 CAS 狭窄程度密切相关。其机制可能为当 CAS 发生时,心脏射血功能受限,机体内血容量减少,血压下降,从而激活下丘脑-垂体-肾上腺轴,合成大量 AVP 原,进一步分解形成 CPP 并释放入血,使血清中 CPP 含量明显上升<sup>[17]</sup>。同时,随着 CAS 狭窄程度的逐渐加重,其内皮细胞损伤程度逐渐增加,通过正反馈作用,诱导巨噬细胞释放大量的炎症因子,形成“瀑布效应”,从而激活交感神经及肾素-血管紧张素-醛固酮系统,使 AVP 原合成明显增加,最终入血分解成 CPP<sup>[18]</sup>。当 CAS 发生后,由于炎症因子和趋化因子介导使内皮细胞严重受损,从而使内皮型一氧化氮合酶活性减低,NO 释放明显下降,无法激活肝素结构域,负反馈调节 KS,使其含量下降<sup>[19]</sup>。此外,氧化应激在介导炎症因子损伤内皮细胞的同时激活单核细胞趋化蛋白 1 和细胞趋化因子,这两种分子通过诱导 NF- $\kappa$ b 表达,使 KS 合成受阻,血清 KS 含量下降,进一步加剧冠状动脉血管内皮细胞损伤及脂质斑

块的形成<sup>[20]</sup>。

本研究二元 Logistic 回归分析显示, CPP、KS 及高密度脂蛋白是影响 CAS 发生的独立危险因素( $P < 0.05$ ), 提示血清中 CPP、KS 及高密度脂蛋白的含量对 CAS 的发生至关重要, 可能成为筛查 CAS 的潜在生化指标。ROC 曲线显示, CPP 联合 KS 的 AUC 值(0.830)明显高于单一 CPP 或 KS 的 AUC 值(0.758 或 0.741), 提示 CPP 联合 KS 能够提高重度 CAS 狭窄的诊断价值。本研究结果显示, CPP 联合 KS 的灵敏度较单一指标检测明显提高, 其灵敏度和特异度分别为 86.54 和 87.97( $P < 0.05$ ), 提示检测是否为重度 CAS 时假阴性和假阳性的比例均较低, 检测误差较小, 诊断准确度较高, 对早期筛查重度 CAS 具有较高价值, 在临床实践工作中具有较大的指导意义。受试验设备的限制, 血清中 CPP 和 KS 变化的具体机制尚不清楚, 需要后续基础实验进一步研究证实。

#### 4 结论

血清中 CPP 在 CAS 中上升, 而 KS 在 CAS 中下降, 两者与 CAS 的狭窄程度密切相关, 且是 CAS 发生的独立危险因素。CPP 联合 KS 对重度 CAS 狭窄具有良好的诊断效能, 且诊断的真实性可靠, 对指导临床早期防治具有重要意义。

#### 【参考文献】

- [1] 李竹, 万昌武, 于燕妮, 等. 不同程度冠状动脉粥样硬化病变下心肌组织中 melusin 的表达研究[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(3): 408-414.
- [2] 王浩宇, 刘涛, 陈勇. 动脉粥样硬化当前的认识与将来的挑战[J]. 西部医学, 2017, 29(3): 301-303, 307.
- [3] 张凯, 苑小历, 胡文星等. 糖耐量减低的绝经后女性和肽素水平与冠状动脉粥样硬化病变的相关性[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(1): 72-75.
- [4] WANG T, SHI F, WANG J, *et al.* Kallistatin Suppresses Cell Proliferation and Invasion and Promotes Apoptosis in Cervical Cancer Through Blocking NF- $\kappa$ B Signaling[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(5): 809-817.
- [5] TASK FORCE MEMBERS, MONTALESCOT G, SECHTEM U, *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the European society of cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(38): 2949-3003.
- [6] TURAN B, ERKOL A, MUTLU A, *et al.* Effectiveness of left Judkins catheter as a single multipurpose catheter in transradial

coronary angiography from right radial artery: a randomized comparison with conventional two-catheter strategy[J]. *J Interv Cardiol*, 2016, 29(3): 257-264.

- [7] 帕孜丽亚·阿地力, 穆叶赛·尼加提. 动脉粥样硬化与炎症[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(4): 303-306.
- [8] 高雅楠, 席子惟, 娄亚柯, 等. 残余炎症风险在冠状动脉粥样硬化性心脏病中的研究进展[J]. 中国医药, 2020, 15(6): 957-959.
- [9] ABD EL BAKY MAHMOUD M, SHAABAN M A A, ALI RAMZY A. Clinical role of serum copeptin in acute coronary syndrome[J]. *Egypt Heart J*, 2018, 70(3): 155-159.
- [10] 林朴卿, 齐悦, 张良珍, 等. 血浆 CPP、PTX3 水平对稳定性冠心病患者冠状动脉狭窄的诊断价值[J]. 山东医药, 2020, 60(10): 27-31.
- [11] NOOR T, HANIF F, KIRAN Z, *et al.* Relation of Copeptin with Diabetic and Renal Function Markers Among Patients with Diabetes Mellitus Progressing Towards Diabetic Nephropathy[J]. *Arch Med Res*, 2020, 51(6): 548-555.
- [12] REICHLIN T, HOCHHOLZER W, STELZIG C, *et al.* Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(1): 60-68.
- [13] 刘畅, 姚玉宇, 马根山, 等. 人血浆组织激肽释放酶结合蛋白与冠状动脉病变程度相关性研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(10): 1208-1212.
- [14] 詹丽君, 卿国忠. Kallistatin 的生物学作用及机制研究进展[J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(2): 319-323.
- [15] SHEN B, SMITH R S J R, HSU Y T, *et al.* Kruppel-like factor 4 is a novel mediator of Kallistatin in inhibiting endothelial inflammation via increased endothelial nitric-oxide synthase expression[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(51): 35471-35478.
- [16] WANG G, ZOU J, YU X, *et al.* The antiatherogenic function of kallistatin and its potential mechanism[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(6): 583-589.
- [17] EL DAYEM S M A, BATTAAH A A, EL BOHY A E M, *et al.* Copeptin as a Biomarker of Atherosclerosis in Type 1 Diabetic Patients[J]. *Open Access Maced J Med Sci*, 2020, 7(23): 3975-3978.
- [18] YILMAZ Y, KUL S, KAVAS M, *et al.* Is there an association between sarcoidosis and atherosclerosis? [J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2021, 37(2): 559-567.
- [19] GUO Y, CHAO L, CHAO J. Kallistatin attenuates endothelial senescence by modulating Let-7g-mediated miR-34a-SIRT1-eNOS pathway[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(9): 4387-4398.
- [20] YIU W H, WONG D W, WU H J, *et al.* Kallistatin protects against diabetic nephropathy in db/db mice by suppressing AGE-RAGE-induced oxidative stress[J]. *Kidney Int*, 2016, 89(2): 386-98.

(收稿日期: 2021-02-26; 修回日期: 2021-11-15; 编辑: 刘灵敏)