

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.04.002

心血管疾病专题

H 型高血压合并急性心肌梗死患者外周血 Furin、sTWEAK、NLR 与心肌损伤指标和预后不良的关系

刘红艳, 杜玉杰, 尤冉冉, 孟祥慧

基金项目: 北京市自然科学基金资助项目(7204278)

作者单位: 102400 北京中医药大学房山医院心血管科

通信作者: 孟祥慧, E-mail: lhysf7781@163.com

【摘要】目的 分析 H 型高血压(HHT)合并急性心肌梗死(AMI)患者外周血弗林蛋白酶(Furin)、可溶性肿瘤坏死因子样凋亡诱导因子(sTWEAK)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)与心肌损伤指标和预后不良的关系。方法 选取 2019 年 1 月—2021 年 2 月北京中医药大学房山医院心血管科收治的 HHT 合并 AMI 患者 231 例为 HHT + AMI 组,单纯 HHT 患者 77 例为 HHT 组,健康体检者 52 例为健康对照组。比较 3 组受试者外周血 Furin、sTWEAK、NLR 及血清心肌损伤指标[肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)],并分析外周血 Furin、sTWEAK、NLR 与心肌损伤指标的相关性。随访 1 年统计 HHT + AMI 组患者主要不良心血管事件(MACE)发生情况,采用 Logistic 回归分析 HHT 合并 AMI 患者发生 MACE 的影响因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析三者对 HHT 合并 AMI 患者发生 MACE 的预测价值。结果 外周血 Furin、sTWEAK、NLR 水平比较,HHT + AMI 组 > HHT 组 > 健康对照组($F/P=981.029/ <0.001, 1.032.486/ <0.001, 326.617/ <0.001$),MACE 亚组高于非 MACE 亚组($t/P=19.498/ <0.001, 17.909/ <0.001, 2.507/ <0.001$);HHT + AMI 组 CK-MB 水平高于 HHT 组和健康对照组,血清 cTnI、NT-proBNP 水平比较,HHT + AMI 组 > HHT 组 > 健康对照组($F/P=580.966/ <0.001, 672.830/ <0.001, 463.233/ <0.001$);外周血 Furin、sTWEAK、NLR 与血清 CK-MB、cTnI、NT-proBNP 水平均呈显著正相关(Furin: $r/P=0.713/ <0.001, 0.604/ <0.001, 0.515/ <0.001$;sTWEAK: $r/P=0.412/0.002, 0.533/ <0.001, 0.502/ <0.001$;NLR: $r/P=0.513/ <0.001, 0.554/ <0.001, 0.481/ <0.001$);Killip III/IV 级、Gensini 评分高、Furin 高、sTWEAK 高、NLR 高均是导致 HHT 合并 AMI 患者 MACE 发生的独立危险因素[OR(95% CI)=1.725(1.178~2.524)、1.571(1.160~2.128)、2.412(1.527~3.806)、2.204(1.421~3.418)、1.784(1.213~2.624)]。外周血 Furin、sTWEAK、NLR 及三者联合检测预测 HHT 合并 AMI 患者发生 MACE 的曲线下面积(AUC)分别为 0.740、0.715、0.693、0.841,三指标联合预测效能优于各指标单独检测($Z/P=2.038/0.042, 2.459/0.014, 4.037/ <0.001$)。结论 Furin、sTWEAK、NLR 在 HHT 合并 AMI 患者外周血中均异常升高,且与心肌损伤、预后不良关系密切,三者联合检测可作为预测 HHT 合并 AMI 患者预后不良的参考依据。

【关键词】 H 型高血压;心肌梗死,急性;弗林蛋白酶;可溶性肿瘤坏死因子样凋亡诱导因子;中性粒细胞/淋巴细胞比值;心肌损伤指标;预后

【中图分类号】 R542.2⁺2

【文献标识码】 A

Relationship between peripheral blood Furin, sTWEAK, NLR, myocardial injury markers, and poor prognosis in patients with type H hypertension and acute myocardial infarction Liu Hongyan, Du Yujie, You Ranran, Meng Xianghui. Department of Cardiovascular, Fangshan Hospital of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102400, China

Corresponding author: Meng Xianghui, E-mail: lhysf7781@163.com

Funding program: Natural Science Foundation of Beijing(7204278)

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between peripheral blood furin (Furin), soluble tumor necrosis factor like weak apoptotic inducer (sTWEAK), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), myocardial injury indicators, and poor prognosis in patients with type H hypertension (HHT) and acute myocardial infarction (AMI). Methods Two hundred and thirty-one patients with HHT and AMI treated in the Cardiovascular Department of Fangshan Hospital, Beijing University of Chinese Medicine from January 2019 to February 2021 were selected as the HHT + AMI group, 77 patients with HHT only

were selected as the HHT group, and 52 healthy examinees from the hospital were selected as the healthy control group. The peripheral blood levels of Furin, sTWEAK, NLR, and serum myocardial injury indicators [creatinase isoenzyme (CK-MB), cardiac troponin I (cTnI), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)] were compared among the three groups, and the correlation between peripheral blood levels of Furin, sTWEAK, NLR, and myocardial injury indicators was analyzed. The main adverse cardiovascular events (MACE) in the HHT + AMI group were recorded during a 1-year follow-up, and logistic regression was used to analyze the factors influencing the occurrence of MACE in HHT + AMI patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to analyze the predictive value of the three factors for MACE in HHT + AMI patients. **Results** Comparison of peripheral blood Furin, sTWEAK, and NLR levels in HHT + AMI group > HHT group > healthy control group ($F/P=981.029/ <0.001$, $1\ 032.486/ <0.001$, $326.617/ <0.001$), and MACE subgroup was higher than non MACE subgroup ($t/P=19.498/ <0.001$, $17.909/ <0.001$, $2.507/ <0.001$); The levels of CK-MB in HHT + AMI group were higher than those in HHT group and healthy control group, and the levels of serum cTnI and NT-proBNP in HHT + AMI group were higher than those in HHT group and healthy control group ($F/P=580.966/ <0.001$, $672.830/ <0.001$, $463.233/ <0.001$); Peripheral blood Furin, sTWEAK, and NLR were significantly positively correlated with serum CK-MB, cTnI, and NT-proBNP (Furin: $r/P=0.713/ <0.001$, $0.604/ <0.001$, $0.515/ <0.001$; sTWEAK: $r/P=0.412/0.002$, $0.533/ <0.001$, $0.502/ <0.001$; NLR: $r/P=0.513/ <0.001$, $0.554/ <0.001$, $0.481/ <0.001$); Killip III/IV, high Gensini score, high Furin, high sTWEAK, and high NLR are independent risk factors for MACE in patients with HHT and AMI [OR(95% CI)=1.725 (1.178 to 2.524), 1.571 (1.160 to 2.128), 2.412 (1.527 to 3.806), 2.204 (1.421 to 3.418), 1.784 (1.213 to 2.624)]. The area under the curve (AUC) of peripheral blood Furin, sTWEAK, NLR, and their combined detection in predicting MACE in patients with HHT and AMI were 0.740, 0.715, 0.693, and 0.841, respectively. The combined prediction efficacy of the three indicators was better than that of each indicator alone ($Z/P=2.038/0.042$, $2.459/0.014$, $4.037/ <0.001$). **Conclusion** Furin, sTWEAK, and NLR are abnormally elevated in the peripheral blood of patients with HHT and AMI, and are closely related to myocardial injury and poor prognosis. The combined detection of the three can be used as a reference basis for predicting poor prognosis in patients with HHT and AMI.

【Key words】 H-type hypertension; Myocardial infarction, acute; Furin; Soluble tumor necrosis factor like weak apoptosis inducing factor; Neutrophil/lymphocyte ratio; Myocardial injury index; Prognosis

高同型半胱氨酸 (Hcy) 对冠状动脉、外周微血管均存在不利影响, H 型高血压 (H-type hypertension, HHT) 患者急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 发病风险增加^[1-4]。炎症反应与动脉粥样硬化 (AS) 作为 AMI 发生和发展的重要病理机制已被证实^[5]。弗林蛋白酶 (Furin) 是广泛表达于多种细胞中的内切蛋白酶, 研究显示, 抑制 Furin 表达可减少小鼠冠状动脉血管重塑及 AS 进展^[6], 故推测 Furin 可能参与冠心病的发生和发展。可溶性肿瘤坏死因子样凋亡诱导因子 (soluble tumor necrosis factor like weak apoptosis inducing factor, sTWEAK) 是调控炎症反应的关键因子, 通过与不同受体结合参与调控心血管疾病进展^[7]。研究显示, sTWEAK 水平增加与慢性肾脏病患者冠状动脉粥样硬化严重程度有关^[8]; 也能够增加系统性红斑狼疮患者心血管事件风险^[9]。中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil/lymphocyte ratio, NLR) 可反映机体炎症反应程度, 有研究证实, NLR 对 AMI 预后 MACE 的发生有较好的预测价值^[10]。现分析外周血 Furin、sTWEAK、NLR 在 HHT 合并 AMI 患者中的表达变化及其与心肌损伤、预后不良的关系, 为早期合理干

预提供参考, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2021 年 2 月北京中医药大学房山医院心血管科收治的 HHT 合并 AMI 患者 231 例为 HHT + AMI 组, 单纯 HHT 患者 77 例为 HHT 组, 医院健康体检者 52 例为健康对照组。HHT + AMI 组男 123 例, 女 108 例, 年龄 $47 \sim 79$ (65.47 ± 9.37) 岁; 体质指数 (BMI) (23.17 ± 2.37) kg/m^2 ; 吸烟史 106 例; 冠心病家族史 51 例; 合并糖尿病 95 例; 冠心病病程 (4.84 ± 1.10) 年, HHT 病程 (9.12 ± 2.94) 年; 治疗前 Killip 分级: I/II 级 139 例, III/IV 级 92 例; AMI 发作至医疗干预时间 (5.50 ± 1.75) h。HHT 组男 40 例, 女 37 例, 年龄 $46 \sim 79$ (65.04 ± 9.26) 岁; BMI (22.91 ± 2.65) kg/m^2 ; 吸烟史 29 例; 冠心病家族史 14 例; 合并糖尿病 24 例; HHT 病程 (8.51 ± 2.70) 年。健康对照组男 27 例, 女 25 例, 年龄 $46 \sim 79$ (65.21 ± 10.18) 岁; BMI (22.57 ± 2.84) kg/m^2 ; 吸烟史 19 例; 无基础疾病 (高血压、糖尿病等)。3 组性别、年龄、BMI、吸烟比例等比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究获得医院伦理委员会批

准(BZYFS-201810147),受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①HHT 患者符合“H 型高血压诊断与治疗专家共识”^[11]中相关诊断标准:收缩压(SBP)≥140 mmHg,舒张压(DBP)≥90 mmHg,血清 Hcy≥10 μmol/L。AMI 患者符合“急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南”^[12]中的相关标准:冠心病史,心电图和/或血清心肌酶异常改变,包括 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)与非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI),发病至首次医疗接触时间<24 h。HHT 合并 AMI 患者同时符合 HHT 与 AMI 诊断标准。②AMI 首次发作,并于 2 h 内入院。③6 个月内未接受心脏相关手术者。(2)排除标准:①合并其他类型心脏疾病,如瓣膜病、心肌病等;②严重肝、肾、甲状腺功能异常者;③近期脑血管意外发作者;④伴全身感染、血液系统疾病者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 外周血 Furin、sTWEAK 及 NLR 水平检测:采集所有受试者入组后肘静脉血 4 ml 2 份,一份离心留取血清,按照 Furin、sTWEAK 酶联免疫吸附(ELISA)测定试剂盒说明书步骤操作,反应终止后即刻在酶标仪上检测 450 nm 波长处光密度(A)值,根据试剂盒提供的标准品制作标准曲线,通过标准曲线计算 Furin、sTWEAK 浓度。Furin ELISA 试剂盒购自北京诺为生物技术有限公司;sTWEAK ELISA 试剂盒购自上海润裕生物科技有限公司。另一份血样采用血常规分析仪(迈瑞 Mindray,型号 BC-5120)进行血常规检测,记录中性粒细胞计数与淋巴细胞计数,计算 NLR = 中性粒细胞计数/淋巴细胞计数。

1.3.2 血清 CK-MB、cTnI 及 NT-proBNP 水平检测:上述血清采用免疫抑制法(美国 Beckman 公司生产的 DX-800 型全自动生化分析仪及配套试剂)检测肌酸激酶同工酶(CK-MB,参考范围<24 IU/L);采用免疫荧光干式定量法(韩国 Boditech MED Inc 公司生产的 iCHROMA Reader 免疫荧光分析仪),以电化学发光法(美国罗氏生产的 Cobas e601 全自动电化学发光仪)及其配套试剂检测心肌肌钙蛋白 I(cTnI,参考范围<0.3 μg/L)、N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP,参考范围<300 ng/L)。

1.3.3 随访情况:HHT 合并 AMI 患者均依据专家共识或指南给予规范化治疗^[13-14],并随访 1 年,随访截止时间为患者死亡或 2022 年 2 月,统计 1 年期间主要不良心血管事件(MACE),包括心力衰竭、再发 AMI 及心源性休克、死亡等发生情况。将发生 MACE 的患

者纳入 MACE 亚组,其余纳入非 MACE 亚组。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件处理数据。不符合正态分布的计量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用 Kruskal-Wallis 非参数秩和检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较行 LSD- t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验;采用 Pearson 相关性分析外周血 Furin、sTWEAK、NLR 水平与心肌损伤指标的相关性;采用 Logistic 回归分析影响 HHT 合并 AMI 发生 MACE 的危险因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析外周血 Furin、sTWEAK、NLR 对 HHT 合并 AMI 患者发生 MACE 的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组外周血 Furin、sTWEAK、NLR 水平比较 外周血 Furin、sTWEAK 及 NLR 水平比较,HHT + AMI 组 > HHT 组 > 健康对照组(P 均 < 0.01),见表 1。

表 1 HHT + AMI 组、HHT 组及健康对照组外周血 Furin、sTWEAK、NLR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of peripheral blood Furin, sTWEAK, and NLR levels in HHT + AMI group, HHT group, and healthy control group

组别	例数	Furin (ng/L)	sTWEAK (ng/L)	NLR
健康对照组	52	52.11 ± 10.35	620.19 ± 104.85	2.14 ± 0.85
HHT 组	95	101.36 ± 32.19	817.25 ± 143.07	3.26 ± 1.13
HHT + AMI 组	231	285.02 ± 51.37	1 462.73 ± 162.81	8.18 ± 2.40
F 值		981.029	1032.486	326.617
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:Furin. 弗林蛋白酶;sTWEAK. 可溶性肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子;NLR. 中性粒细胞/淋巴细胞比值。

2.2 3 组血清心肌损伤指标比较 HHT + AMI 组 CK-MB 水平高于 HHT 组和健康对照组($P < 0.05$),但 HHT 组与健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);血清 cTnI、NT-proBNP 水平比较,HHT + AMI 组 > HHT 组 > 健康对照组(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 外周血 Furin、sTWEAK、NLR 水平与血清心肌损伤指标的相关性 Pearson 相关性分析显示,外周血 Furin、sTWEAK、NLR 水平与血清 CK-MB、cTnI、NT-proBNP 均呈显著正相关($P < 0.01$),见表 3。

2.4 非 MACE 亚组与 MACE 亚组临床资料比较 随访 1 年,HHT + AMI 组患者 MACE 发生率为 21.21% (49/231)。49 例 MACE 患者中心力衰竭 8 例(3.46%),再发 AMI 39 例(16.88%),心源性死亡 2 例(0.87%)。MACE 亚组患者年龄、Gensini 评分、SCr、UA、hs-CRP、

表 2 HHT + AMI 组、HHT 组及健康对照组血清心肌损伤指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of Serum Myocardial Injury Indexes in the HHT + AMI Group, HHT Group, and Health Control Group

组 别	例数	CK-MB (IU/L)	cTnI ($\mu\text{g/L}$)	NT-proBNP (ng/L) *
健康对照组	52	9.25 $\pm$ 2.34	0.03 $\pm$ 0.01	71.4 (23.9, 131.5)
HHT 组	95	10.34 $\pm$ 3.65	0.06 $\pm$ 0.03 ^a	114.2 (45.3, 208.4) ^a
HHT + AMI 组	231	28.56 $\pm$ 6.10 ^a	0.90 $\pm$ 0.28 ^{ab}	762.1 (263.2, 2 354.2) ^{ab}
F/H_c 值		580.966	672.830	463.233
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: * 为 $M(Q_1, Q_3)$ 。与健康对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与 HHT 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

Hcy、CK-MB、cTnI、NT-proBNP、Furin、sTWEAK、NLR 水平及 Killip III/IV 级占比均高于非 MACE 亚组, 而 LVEF 低于非 MACE 亚组 (P 均 < 0.05); 2 组在性别、BMI、吸烟史、收缩压、舒张压、合并糖尿病、前壁心肌梗死、罪犯血管数 ≥ 2 条、急诊 PCI、HDL-C、LDL-C、

表 3 外周血 Furin、sTWEAK、NLR 水平与血清心肌损伤指标的相关性

Tab. 3 Correlation between the levels of Furin, sTWEAK, and NLR in peripheral blood and serum myocardial injury indicators

项 目	Furin		sTWEAK		NLR	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
CK-MB	0.713	<0.001	0.412	0.002	0.513	<0.001
cTnI	0.604	<0.001	0.533	<0.001	0.554	<0.001
NT-proBNP	0.515	<0.001	0.502	<0.001	0.481	<0.001

ALT、AST、WBC 方面比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 Logistic 回归分析 HHT 合并 AMI 患者 MACE 发生的危险因素 以 HHT 合并 AMI 患者是否发生 MACE 为因变量, 将上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示, Killip III/IV 级、Gensini 评分高、Furin 高、sTWEAK 高、NLR 高均是导致 HHT 合并 AMI 患者 MACE 发生的独立危险因素

表 4 非 MACE 亚组与 MACE 亚组临床资料比较

Tab. 4 Comparison of clinical data between non MACE subgroups and MACE subgroups

项 目	非 MACE 亚组 ($n = 182$)	MACE 亚组 ($n = 49$)	χ^2/U_c 值	P 值
男 [例 (%)]	95 (52.20)	28 (57.14)	0.379	0.538
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	65.01 $\pm$ 9.58	67.20 $\pm$ 9.14	2.451	0.015
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	23.15 $\pm$ 2.27	23.26 $\pm$ 2.42	0.297	0.767
吸烟史 [例 (%)]	81 (44.51)	25 (51.02)	0.660	0.417
收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	147.65 $\pm$ 15.42	149.70 $\pm$ 13.07	0.852	0.395
舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	95.64 $\pm$ 9.25	98.25 $\pm$ 10.11	1.718	0.087
LVEF ($\bar{x} \pm s$, %)	57.13 $\pm$ 9.06	52.69 $\pm$ 8.42	3.089	0.002
合并糖尿病 [例 (%)]	72 (39.56)	23 (46.94)	0.868	0.352
Gensini 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	55.30 $\pm$ 16.22	72.50 $\pm$ 15.16	6.678	<0.001
Killip III/IV 级 [例 (%)]	62 (34.07)	30 (61.22)	11.882	0.001
前壁心肌梗死 [例 (%)]	86 (47.25)	26 (53.06)	0.521	0.470
罪犯血管数 ≥ 2 条 [例 (%)]	109 (59.89)	34 (69.39)	1.447	0.224
接受急诊 PCI [例 (%)]	112 (61.54)	29 (59.18)	0.090	0.764
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.17 $\pm$ 0.47	1.05 $\pm$ 0.41	1.628	0.105
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.82 $\pm$ 0.91	3.11 $\pm$ 0.95	1.962	0.051
ALT (U/L) *	32.4 (21.8, 58.9)	34.1 (22.4, 59.8)	1.141	0.254
AST (U/L) *	21.3 (18.7, 46.2)	22.6 (19.1, 45.9)	1.353	0.176
SCr ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	78.64 $\pm$ 9.13	82.51 $\pm$ 8.25	2.686	0.008
UA ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	305.19 $\pm$ 71.38	371.50 $\pm$ 69.42	5.805	<0.001
WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	9.48 $\pm$ 2.34	9.83 $\pm$ 2.20	0.941	0.348
hs-CRP ($\bar{x} \pm s$, mg/L)	54.39 $\pm$ 23.20	65.34 $\pm$ 22.35	2.955	0.003
Hcy ($\mu\text{mol/L}$) *	12.2 (10.3, 17.9)	15.8 (12.3, 23.2)	4.341	<0.001
CK-MB ($\bar{x} \pm s$, IU/L)	27.33 $\pm$ 5.78	33.13 $\pm$ 6.14	6.153	<0.001
cTnI ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	0.85 $\pm$ 0.24	1.09 $\pm$ 0.31	5.029	<0.001
NT-proBNP (ng/L) *	552.6 (283.4, 2 112.7)	784.3 (291.5, 2 544.1)	4.147	<0.001
Furin ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	257.11 $\pm$ 34.95	388.69 $\pm$ 43.62	19.498	<0.001
sTWEAK ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	1 352.60 $\pm$ 182.34	1 871.78 $\pm$ 171.50	17.909	<0.001
NLR ($\bar{x} \pm s$)	7.94 $\pm$ 2.16	9.07 $\pm$ 2.95	2.507	0.015

注: * 为 $M(Q_1, Q_3)$ 。Furin. 弗林蛋白酶; sTWEAK. 可溶性肿瘤坏死因子样凋亡诱导因子; NLR. 中性粒细胞/淋巴细胞比值。

($P < 0.01$), 见表 5。

2.6 外周血 Furin、sTWEAK、NLR 预测 HHT 合并 AMI 患者发生 MACE 的价值 绘制 ROC 曲线结果显示, 外周血 Furin、sTWEAK、NLR 及三者联合检测预测 HHT 合并 AMI 患者发生 MACE 的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.740、0.715、0.693、0.841, 三者联合检测诊断效能高于单项检测 ($Z/P = 2.038/0.042$ 、 $2.459/0.014$ 、 $4.037/ <0.001$), 见表 6、图 1。

表 6 外周血 Furin、sTWEAK、NLR 预测 HHT 合并 AMI 患者发生 MACE 的价值比较

Tab. 6 Comparison of the Value of Peripheral Blood Furin, sTWEAK, and NLR in Predicting MACE in Patients with HHT Complicated with AMI

指 标	Cut-off 值	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数
Furin	310 ng/L	0.740(0.477 ~ 0.985)	0.714	0.731	0.445
sTWEAK	1 580 ng/L	0.715(0.516 ~ 0.911)	0.714	0.720	0.434
NLR	9	0.693(0.440 ~ 0.947)	0.653	0.736	0.389
联合检测		0.841(0.695 ~ 0.980)	0.837	0.830	0.667

3 讨 论

AMI 发病机制十分复杂, 其中 AS 是 AMI 病变基础, 炎性反应与 AMI 发生和发展息息相关^[15]。研究显示, 炎性级联反应可导致心肌损害加重, 梗死灶面积增大, 同时还参与 AS 形成过程, 过度炎性反应可诱发恶性心律失常、心室重构甚至死亡等严重后果^[16]。NLR 作为炎性标志物已被广泛用于冠心病、感染性疾病等病情程度及预后的判断^[17], 但 NLR 缺乏特异性, 寻找能够反映 HHT 合并 AMI 病情发展的特异性血清

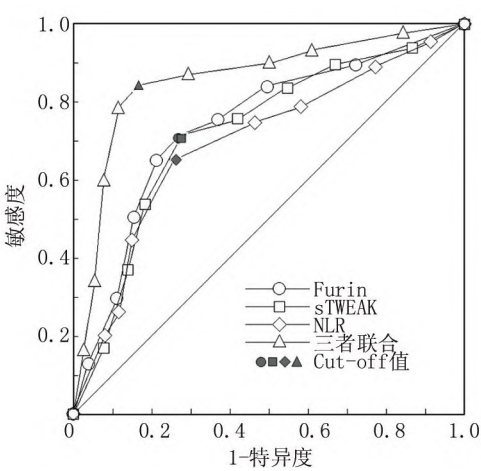


图 1 外周血 Furin、sTWEAK、NLR 检测对 HHT 合并 AMI 患者 MACE 发生的预测价值

Fig. 1 Predictive Value of Peripheral Blood Furin, sTWEAK, and NLR Tests for MACE in Patients with HHT and AMI

标志物仍是临床研究的重点。sTWEAK 是 TNF 家族重要成员之一, 参与 AS 进展, 有研究显示, sTWEAK 一方面能与成纤维细胞生长因子诱导蛋白 14 结合, 诱导内皮细胞分泌促炎因子及趋化因子, 另一方面与 AS 中的清道夫受体 CD163 结合, 影响血浆中游离 CD163 的蛋白复合物摄取及清除能力^[18]。Furin 与心脏发育及心血管疾病发生发展的关系已有报道^[19]。近期研究表明, Furin 可通过调控下游底物, 如脑钠肽 (BNP)、血管紧张素 II 等, 能够直接或间接参与血压维持, 在高血压疾病中同样发挥重要调控作用^[20]。Furin、sTWEAK、NLR 通过影响 AS、炎性反应过程参与 AMI、

表 5 Logistic 回归分析 HHT 合并 AMI 患者 MACE 发生的危险因素

Tab. 5 Logistic regression analysis of risk factors for MACE in patients with HHT and AMI

指 标	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
常数	-0.136	0.057	5.653	0.017	-	-
年龄 ≥ 66 岁	0.221	0.371	0.355	0.420	1.247	0.754 ~ 1.623
Killip III/IV 级	0.545	0.194	7.863	0.005	1.725	1.178 ~ 2.524
Gensini 评分 ≥ 60 分	0.452	0.155	8.537	0.003	1.571	1.160 ~ 2.128
SCr $\geq 80 \mu\text{mol/L}$	0.134	0.251	0.285	0.449	1.143	0.632 ~ 1.539
UA $\geq 340 \mu\text{mol/L}$	0.817	0.549	2.215	0.089	2.264	0.835 ~ 3.147
hs-CRP $\geq 60 \text{ mg/L}$	0.015	0.032	0.220	0.507	1.015	0.524 ~ 1.379
Hcy $\geq 13.5 \mu\text{mol/L}$	0.001	0.017	0.003	0.912	1.001	0.600 ~ 1.521
CK-MB $\geq 30 \text{ IU/L}$	0.124	0.135	0.844	0.254	1.132	0.845 ~ 2.304
cTnI $\geq 1 \mu\text{g/L}$	0.100	0.229	0.191	0.873	1.105	0.889 ~ 1.942
NT-proBNP $\geq 650 \text{ ng/L}$	0.429	0.395	1.180	0.102	1.536	0.950 ~ 2.378
Furin 高	0.880	0.233	14.274	<0.001	2.412	1.527 ~ 3.806
sTWEAK 高	0.790	0.224	12.445	<0.001	2.204	1.421 ~ 3.418
NLR 高	0.579	0.197	8.665	0.003	1.784	1.213 ~ 2.624
LVEF $\geq 55\%$	-0.223	0.421	0.281	0.814	0.800	0.155 ~ 1.035

高血压的发生和发展,我国人群中多数伴有高 Hcy 血症^[21],因此本研究旨在分析三者对 HHT 合并 AMI 心肌损伤程度及预后的影响,为临床合理干预提供依据。

有研究表明^[22],Furin 基因突变可能增加原发性高血压发病风险,Furin 是肾素原受体(PRR)加工的重要蛋白酶,Furin 突变导致酶失活,PRR 不能正常脱落成为可溶性肾素前体受体;此外有研究指出^[23],Furin 可通过裂解上皮钠通道蛋白维持远端肾单位 Na^+ 、 K^+ 重吸收稳态及血压,这可能是 HHT 合并 AMI 患者较单纯 AMI 患者表现出更高水平 Furin 的原因之一。Yamasaki 等^[24]发现 Furin 在心肌、血管平滑肌及内皮细胞中高表达,基因突变病例的心肌组织中 Furin 高于野生病例,提示 Furin 异常高表达可能与心肌损伤程度有关,但具体机制尚不明确。有研究表明^[25],sTWEAK 与腹膜透析患者颈动脉内膜中层厚度呈负相关,提示 sTWEAK 通过影响机体微炎性状态参与颈动脉粥样硬化病变。动物实验研究发现^[26],AMI 模型小鼠血清 sTWEAK 水平升高、左心室功能降低,抑制 sTWEAK 表达后左心室功能改善,小鼠存活率提高,说明 sTWEAK 与心肌损伤关系密切。NLR 是一种全身性炎性标志物,陈铀等^[27]研究指出,NLR 可作为预测新型冠状病毒重症肺炎患者心肌损伤的独立预测因子;殷云杰等^[28]在心绞痛择期 PCI 围术期患者中获得相似结论,说明 NLR 与心肌损伤关系密切。由上述研究可知,Furin、sTWEAK、NLR 与 HHT 合并 AMI 患者机体 AS、炎性反应过程关系密切,且参与心肌损伤过程,本研究 Pearson 结果也证实了三指标水平与心肌损伤指标密切相关。

冠状动脉病变程度、心功能分级是导致 MACE 发生的传统独立危险因素,外周血 Furin、sTWEAK、NLR 与 MACE 同样密切相关。Wang 等^[29]分析了 1 312 例 AMI 患者发现,高水平 Furin 患者的 2 年 MACE 风险、全因死亡风险均增加。Liu 等^[30]的研究显示,高水平 Furin 的 AMI 患者平均 cTnT 水平增加,且与非致死性心肌梗死有关。说明高水平 Furin 与心肌损伤有关,且能增加 MACE 发生风险,这与本研究结果相符。CD163 是 sTWEAK 主要受体之一,Mrak 等^[31]在外周动脉疾病(间歇性跛行)中发现,sCD163 可作为其病情程度的标志物,并认为 sTWEAK 可作为其心血管死亡与全因死亡的独立预测因子。说明 sTWEAK 可通过与其受体 CD163 作用,参与调节动脉血管损伤,进而影响疾病进展。Chung 等^[32]研究显示,NLR 可作为预测冠状动脉支架植入后半年内再接受非心脏手术治疗的 MACE 事件的独立预测因子。上述研究可

以说明,外周血 Furin、sTWEAK、NLR 水平升高与 MACE 事件关系密切,本研究也证实了这一结论。本研究进一步行 ROC 曲线分析发现,外周血 Furin、sTWEAK、NLR 单项及联合检测对 MACE 的发生有较高的预测价值,提示临床中可联合检测三指标对 AMI 患者的预后进行综合评估,选择合理干预方案以降低 MACE 发生风险。

综上所述,Furin、sTWEAK、NLR 在 HHT 合并 AMI 患者外周血中均异常升高,且与心肌损伤、预后不良关系密切,三者联合检测可作为预测 HHT 合并 AMI 患者预后不良的参考依据。提示监测 HHT 合并 AMI 患者外周血 Furin、sTWEAK、NLR 水平可为心肌损伤程度和预后的评估提供新的临床依据,同时为 MACE 的发生进行有效评估,以选择合理干预方案改善患者预后。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘红艳:设计研究方案,研究流程,论文撰写;杜玉杰、尤冉冉:资料搜集整理,分析试验数据,进行统计学分析;孟祥慧:研究构思,论文审核,论文修改

参考文献

- [1] Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction [J]. Lancet, 2017, 389 (10065): 197-210. DOI: 10. 1016/S0140-6736 (16) 30677-8.
- [2] Ahmad A, Corban MT, Toya T, et al. Coronary microvascular endothelial dysfunction in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease is associated with elevated serum homocysteine levels [J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9 (19): e017746. DOI: 10. 1161/JAHA. 120. 017746.
- [3] Toya T, Sara JD, Lerman B, et al. Elevated plasma homocysteine levels are associated with impaired peripheral microvascular vasomotor response [J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2020, 28: 100515. DOI: 10. 1016/j. ijcha. 2020. 100515.
- [4] Wang L, Niu H, Zhang J. Homocysteine induces mitochondrial dysfunction and oxidative stress in myocardial ischemia/reperfusion injury through stimulating ROS production and the ERK1/2 signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2020, 20 (2): 938-944. DOI: 10. 3892/etm. 2020. 8735.
- [5] Metwalli O, Hashem E, Ajabnoor MA Sr, et al. Study of some inflammatory mediators in the serum of patients with atherosclerosis and acute myocardial infarction [J]. Cureus, 2021, 13 (10): e18450. DOI: 10. 7759/cureus. 18450.
- [6] Yakala GK, Cabrera-Fuentes HA, Crespo-Avilan GE, et al. FURIN inhibition reduces vascular remodeling and atherosclerotic lesion progression in mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39 (3): 387-401. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 118. 311903.
- [7] 杨俊, 陈昭喆, 王冠. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者血清可溶性肿瘤坏死因子样凋亡诱导因子对急诊介入术后院内心血管不良事件的预测价值 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28 (4): 339-

343. DOI:10.3969/j. issn. 1007-3949. 2020. 04. 014.
- Yang J, Chen ZZ, Wang G. The predictive value of serum soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis for cardiovascular adverse events after emergency intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28 (4) : 339-343. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-3949. 2020. 04. 014.
- [8] 陈珂, 聂振禹, 包蓓艳. 慢性肾脏病患者动脉粥样硬化相关生物标志物研究进展[J]. 浙江医学, 2020, 42 (23) : 2591-2593, 2598. DOI:10.12056/j. issn. 1006-2785. 2020. 42. 23. 2020-2945.
- Chen K, Nie ZY, Bao BY. Advances in biomarkers related to atherosclerosis in patients with chronic kidney disease[J]. Zhejiang Medicine Journal, 2020, 42 (23) : 2591-2593, 2598. DOI: 10. 12056/j. issn. 1006-2785. 2020. 42. 23. 2020-2945.
- [9] Skaggs BJ, Grossman J, Sahakian L, et al. A panel of biomarkers associates with increased risk for cardiovascular events in women with systemic lupus erythematosus [J]. ACR Open Rheumatol, 2021, 3 (4) : 209-220. DOI:10.1002/acr2.11223.
- [10] Chen B, Yuan L, Chen X, et al. Correlations and prognostic roles of the nutritional status and neutrophil-to-lymphocyte ratio in elderly patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention[J]. Int Heart J, 2020, 61 (6) : 1114-1120. DOI: 10. 1536/ihj. 20-138.
- [11] 李建平, 卢新政, 霍勇, 等. H 型高血压诊断与治疗专家共识 [J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36 (4) : 295-299. DOI: 10. 7504/nk2016030205.
- Li JP, Lu XZ, Huo Y, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of H type hypertension[J]. Chinese Journal of Practical Internal Medicine, 2016, 36 (4) : 295-299. DOI:10.7504/nk2016030205.
- [12] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南 [J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25 (4) : 397-404. DOI:10.3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2016. 04. 002.
- Emergency Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association, Cardiovascular Branch of Chinese Medical Association, Laboratory Medicine Branch of Chinese Medical Association. Emergency rapid diagnosis and treatment of guidelines acute coronary syndrome Em [J]. Chin J emerg med, 2016, 25 (4) : 397-404. DOI: 10. 3760/cma. J. i SSN. 1671-0282. 2016. 04. 002.
- [13] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. Am J Cardiol, 1983, 51 (3) : 606. DOI:10.1016/s0002-9149(83)80105-2.
- [14] 陈冬生, 栾献亭, 杨进刚, 等. 中国急性心肌梗死不同 Killip 分级患者的临床特征、治疗和预后情况分析 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31 (9) : 849-853. DOI: 10. 3969/j. issn. 1000-3614. 2016. 09. 005.
- Chen DS, Luan XT, Yang JG, et al. Analysis of clinical features, treatment and prognosis in acute myocardial infarction patients with different Killip grades in China [J]. Chinese Circulation Journal, 2016, 31 (9) : 849-853. DOI:10.3969/j. issn. 1000-3614. 2016. 09. 005.
- [15] 于海荣, 王国宏, 董丹丹, 等. 替格瑞洛与氯吡格雷对急性心肌梗死患者介入治疗后的心功能和炎性反应的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19 (2) : 266-269, 299. DOI: 10. 13241/j. cnki. pmb. 2019. 02. 014.
- Yu HR, Wang GH, Dong DD, et al. Effects of the treatment of cardiac function and inflammatory response in patients with acute myocardial infarction after interventional therapy with the combination of ticagrelor and clopidogrel [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2019, 19 (2) : 266-269, 299. DOI:10.13241/j. cnki. pmb. 2019. 02. 014.
- [16] Ministrini S, Carbone F, Montecucco F. Updating concepts on atherosclerotic inflammation: From pathophysiology to treatment [J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51 (5) : e13467. DOI:10.1111/eci.13467.
- [17] Zahorec R. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives [J]. Bratisl Lek Listy, 2021, 122 (7) : 474-488. DOI: 10.4149/BLL_2021_078.
- [18] 洪长江, 李全亮, 张园. TWEAK 及其受体在心血管疾病中的作用研究进展 [J]. 军事医学, 2016, 40 (2) : 158-161. DOI:10.7644/j. issn. 1674-9960. 2016. 02. 020.
- Hong CJ, Li QL, Zhang Y. Research progress in TWEAK and its receptor functions in cardiovascular diseases [J]. Military Medical Sciences, 2016, 40 (2) : 158-161. DOI: 10. 7644/j. issn. 1674-9960. 2016. 02. 020.
- [19] Dupays L, Towers N, Wood S, et al. Furin, a transcriptional target of NKX2-5, has an essential role in heart development and function [J]. PLoS One, 2019, 14 (3) : e0212992. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0212992.
- [20] 李艳, 王静, 袁琛, 等. Furin 基因对高血压心肌梗死细胞增殖、迁移以及作用机制的研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17 (9) : 913-916. DOI:10.3969/j. issn. 1671-4695. 2018. 09. 006.
- Li Y, Wang J, Yuan C, et al. The study of Furin gene on the proliferation, migration and mechanism of hypertensive myocardial infarction cells [J]. J Clinical & Experimental Medicine Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2018, 17 (9) : 913-916. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-4695. 2018. 09. 006.
- [21] 邢潇萌, 郑刚. H 型高血压的临床研究进展 [J]. 医学综述, 2018, 24 (22) : 4400-4403, 4410. DOI:10.3969/j. issn. 1006-2084. 2018. 22. 007.
- Xing XM, Zheng G. Clinical research progress of H-type hypertension [J]. Medical Recapitulate, 2018, 24 (22) : 4400-4403, 4410. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006-2084. 2018. 22. 007.
- [22] Li NF, Luo WL, Zhang JH, et al. Associations between genetic variations in the FURIN gene and hypertension [J]. BMC Med Genet, 2010, 11 (8) : 124. DOI:10.1186/1471-2350-11-124.
- [23] Zachar R, Mikkelsen MK, Skjodt K, et al. The epithelial Na channel α - and γ -subunits are cleaved at predicted furin-cleavage sites, glycosylated and membrane associated in human kidney [J]. Pflügers Arch, 2019, 471 (11-12) : 1383-1396. DOI: 10. 1007/s00424-019-02321-z.
- [24] Yamasaki G, Sakurada M, Kitagawa K, et al. Effect of FURIN SNP rs17514846 on coronary atherosclerosis in human cardiac specimens: An autopsy study of 106 cases [J]. Leg Med (Tokyo), 2022, 55: 102006. DOI:10.1016/j. legalmed. 2021. 102006.

(下转 372 页)

- processes characterize Kawasaki disease: A light and transmission electron microscopic study [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (6): e38998. DOI:10.1371/journal.pone.0038998.
- [13] Chen L, Zheng J, Xue Q, et al. YKL-40 promotes the progress of atherosclerosis independent of lipid metabolism in apolipoprotein E^{-/-} mice fed a high-fat diet [J]. *Heart Vessels*, 2019, 34 (11): 1874-1881. DOI: 10.1007/s00380-019-01434-w.
- [14] Sciborski K, Kuliczowski 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. DOI: 10.20452/pamw.4345.
- [15] Schroder J, Jakobsen JC, Winkel P, et al. Prognosis and reclassification by YKL-40 in stable coronary artery disease [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9 (5): e014634. DOI:10.1161/JAHA.119.014634.
- [16] Sciborski K, Gierlotka M, Protasiewicz M, et al. YKL-40 as a predictor of mortality after acute coronary syndrome [J]. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 130 (4): 343-345. DOI:10.20452/pamw.15282.
- [17] Zhao T, Su Z, Li Y, et al. Chitinase-3 like-protein-1 function and its role in diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5 (1): 201. DOI:10.1038/s41392-020-00303-7.
- [18] Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 754. DOI:10.3389/fimmu.2018.00754.
- [19] Zhang W, Speiser JL, Ye F, et al. High-sensitivity C-reactive protein modifies the cardiovascular risk of lipoprotein (a): Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2021, 78 (11): 1083-1094. DOI:10.1016/j.jacc.2021.07.016.
- [20] Peng X, Peng D, Hu Y, et al. Correlation of heart rate and blood pressure variability as well as hs-CRP with the burden of stable coronary artery disease [J]. *Minerva Cardioangi*, 2020, 68 (5): 376-382. DOI:10.23736/S0026-4725.20.05153-1.
- [21] An HS, Kim GB, Song MK, et al. The occurrence of coronary artery lesions in Kawasaki disease based on C-reactive protein levels: A retrospective cohort study [J]. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2021, 19 (1): 78. DOI:10.1186/s12969-021-00566-6.
- [22] Sercelek A, Tanriverdi O, Askin L, et al. Association of C-reactive protein to albumin ratio in patients with isolated coronary artery ectasia [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2021, 116 (1): 48-54. DOI: 10.36660/abc.20190476.
- [23] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Interleukin (IL-6) immunotherapy [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10 (8): a028456. DOI:10.1101/cshperspect. a028456.
- [24] Kang S, Kishimoto T. Interplay between interleukin-6 signaling and the vascular endothelium in cytokine storms [J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53 (7): 1116-1123. DOI:10.1038/s12276-021-00649-0.
- [25] Ridker PM, Rane M. Interleukin-6 signaling and anti-interleukin-6 therapeutics in cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (11): 1728-1746. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.121.319077.
- [26] Montgomery A, Tam F, Gursche C, et al. Overlapping and distinct biological effects of IL-6 classic and trans-signaling in vascular endothelial cells [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021, 320 (4): C554-C565. DOI:10.1152/ajpcell.00323.2020.

(收稿日期:2022-12-15)

(上接 349 页)

- [25] Shi X, Qiu B, Shen H, et al. Inverse relationship between plasma tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis and carotid intima-media thickness among patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis [J]. *Cardiorenal Med*, 2020, 10 (3): 137-144. DOI:10.1159/000503811.
- [26] Jarr KU, Eschricht S, Burkly LC, et al. TNF-like weak inducer of apoptosis aggravates left ventricular dysfunction after myocardial infarction in mice [J]. *Mediators Inflamm*, 2014, 23 (1): 131950. DOI: 10.1155/2014/131950.
- [27] 陈铀,王开杰,罗豫川,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值对新型冠状病毒肺炎重型患者心肌损伤的预测价值[J].*中华心血管病杂志*, 2020, 48 (7): 572-579. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200422-00336.
- Chen Y, Wang KJ, Luo YC, et al. Prediction value of neutrophil/lymphocyte ratio for myocardial injury in severe patients with novel coronavirus pneumonia [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2020, 48 (7): 572-579. DOI:10.3760/cma.j.cn112148-20200422-00336.
- [28] 殷云杰,蒋建东,徐亮,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值对老年稳定型心绞痛病人择期PCI围术期心肌损伤的预测价值[J].*实用老年医学*, 2021, 35 (9): 943-947. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2021.09.013.

- Yin YJ, Jiang JD, Xu L, et al. Predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for perioperative myocardial injury of per-cutaneous coronary intervention in elderly patients with stable angina pectoris [J]. *Applied Geriatrics*, 2021, 35 (9): 943-947. DOI: 10.3969/j.issn.1003-9198.2021.09.013.
- [29] Wang YK, Tang JN, Han L, et al. Elevated FURIN levels in predicting mortality and cardiovascular events in patients with acute myocardial infarction [J]. *Metabolism*, 2020, 111: 154323. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154323.
- [30] Liu ZW, Ma Q, Liu J, et al. The association between plasma furin and cardiovascular events after acute myocardial infarction [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21 (1): 468. DOI:10.1186/s12872-021-02029-y.
- [31] Mrak D, Zierfuss B, Höbaus C, et al. Evaluation of sCD163 and sTWEAK in patients with stable peripheral arterial disease and association with disease severity as well as long-term mortality [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 317: 41-46. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.026.
- [32] Chung J, Bae J, Kwon Y, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio in patients undergoing noncardiac surgery after coronary stent implantation [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 34 (6): 1516-1525. DOI:10.1053/j.jvca.2019.10.009.

(收稿日期:2022-12-26)