

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2023.11.007

心血管疾病专题

# PCSK6、Corin 在急性心肌梗死患者血清中的表达水平及其预后意义

李娇,肖晓霞,卿琪,伍敏益,刘佩



基金项目: 湖南省自然科学基金科卫联合项目(2019JJ80067)

作者单位: 414000 湖南省长沙市第三医院/湖南中医药大学附属长沙医院重症医学科(李娇、卿琪、伍敏益), 心内科(肖晓霞、刘佩)

通信作者: 刘佩, E-mail: xyliupe@126.com

**【摘要】** 目的 探讨前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 6 型( PCSK6)、丝氨酸蛋白酶( Corin) 在急性心肌梗死( AMI) 患者血清中的表达水平及其预后意义。方法 选取 2021 年 3 月—2022 年 3 月长沙市第三医院收治的 AMI 患者 153 例为 AMI 组, 根据经皮冠状动脉介入治疗 1 年后预后分为预后不良亚组和预后良好亚组, 另选取同期 80 例体检健康志愿者为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 PCSK6、Corin 水平; 多因素 Logistic 回归和受试者工作特征( ROC) 曲线分析血清 PCSK6、Corin 水平与 AMI 患者预后不良的关系及预测价值。结果 与健康对照组比较, AMI 组血清 PCSK6 水平升高, Corin 水平降低(  $Z/P=6.705/<0.001, 5.627/<0.001$ )。随访 1 年, 153 例 AMI 患者预后不良发生率为 46.41%( 71/153)。预后不良亚组血清 PCSK6 水平高于预后良好亚组, Corin 水平低于预后良好亚组(  $Z/P=6.022/<0.001, 5.846/<0.001$ ) ; 多因素 Logistic 回归分析显示, AMI 患者预后不良的独立危险因素为年龄增加、Killip 分级  $\geq$  III 级、PCSK6 升高, 保护因素为左心室射血分数、Corin 升高 [  $OR( 95\%) CI=1.073( 1.008 \sim 1.141), 4.400( 1.383 \sim 13.997), 1.105( 1.058 \sim 1.154), 0.815( 0.720 \sim 0.922), 0.996( 0.994 \sim 0.998)$  ]。ROC 曲线分析显示, 血清 PCSK6、Corin 及二项联合评估 AMI 患者预后不良的曲线下面积分别为 0.783、0.774、0.864, 二项联合评估 AMI 患者预后不良的曲线下面积最大(  $Z/P=2.753/0.006, 2.794/0.005$ )。结论 AMI 患者血清 PCSK6 水平升高和 Corin 水平降低与预后不良密切相关, 可能成为预后的辅助评估指标。

**【关键词】** 急性心肌梗死; 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 6 型; Corin; 预后**【中图分类号】** R542.2<sup>+</sup>2**【文献标识码】** A

**The expression levels and prognostic significance of PCSK6 and Corin in serum of patients with acute myocardial infarction** Li Jiao<sup>\*</sup>, Xiao Xiaoxia, Qing Qi, Wu Minyi, Liu Pei.<sup>\*</sup> Department of Intensive Care Medicine, Changsha Third Hospital/Hunan University of Chinese Medicine Affiliated Changsha Hospital, Hunan Province, Changsha 414000, China  
Corresponding author: Liu Pei, E-mail: xyliupe@126.com

Funding program: Hunan Natural Science Foundation Science and Health Joint Project (2019JJ80067)

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression levels and prognostic significance of pre protein converting enzyme Bacillus subtilisin/Kexin 6 type (PCSK6) and serine protease (Corin) in the serum of patients with acute myocardial infarction (AMI). **Methods** One hundred and fifty-three AMI patients admitted to Changsha Third Hospital from March 2021 to March 2022 were selected as the AMI group. According to the prognosis after 1 year of percutaneous coronary intervention treatment, they were divided into poor prognosis subgroup and good prognosis subgroup. In addition, 80 healthy volunteers who underwent physical examination during the same period were selected as the healthy control group. Using enzyme-linked immunosorbent assay to detect serum levels of PCSK6 and Corin; The relationship and predictive value of multivariate logistic regression and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis between serum PCSK6 and Corin levels and poor prognosis in AMI patients. **Results** Compared with the healthy control group, the serum PCSK6 level in the AMI group increased, while the Corin level decreased ( $Z/P=6.705/<0.001, 5.627/<0.001$ ). Following up for one year, the incidence of poor prognosis in 153 AMI patients was 46.41% (71/153). The serum PCSK6 levels in the poor prognosis subgroup were higher than those in the good prognosis subgroup, while the Corin levels were lower than those in the good prognosis subgroup ( $Z/P=6.022/<0.001, 5.846/<0.001$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that the independent risk of poor prognosis in AMI patients was age increase, KILLIP grade  $\geq$  III, and PCSK6 elevation. Protective factors were left ventricular ejection

fraction and Corin elevation [OR(95%)CI = 1.073 (1.008–1.141), 4.400 (1.383–13.997), 1.105 (1.058–1.154), 0.815 (0.720–0.922), and 0.996 (0.994–0.998)]. ROC curve analysis showed that the area under the curve for poor prognosis of AMI patients evaluated by serum PCSK6, Corin, and binomial combination was 0.783, 0.774, and 0.864, respectively. The area under the curve for poor prognosis of AMI patients evaluated by binomial combination was the largest ( $Z/P = 2.753/0.006, 2.794/0.005$ ). **Conclusion** The increase in serum PCSK6 levels and the decrease in Corin levels in AMI patients are closely related to poor prognosis and may become auxiliary prognostic indicators.

**【Key words】** Acute myocardial infarction; Preprotein convertase Bacillus subtilis protease/Kexin type 6; Corin; Prognosis

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是心肌细胞缺血缺氧或坏死引起的一种急性心血管疾病,目前已成为居民死亡的一个重要原因<sup>[1-2]</sup>。尽管大部分 AMI 患者紧急行经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)可获得良好预后,但仍有部分患者预后不良<sup>[3]</sup>。因此准确评估 AMI 患者预后非常重要。Corin 是一种丝氨酸蛋白酶,能通过裂解心房利钠肽(atrial natriuretic peptide, ANP)和 B 型利钠肽(B natriuretic peptide, BNP)前体转变为有活性的 ANP 和 BNP,在维持盐水平衡、血压和调节心功能方面起着至关重要的作用<sup>[4]</sup>。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/Kexin 6 型(proprotein convertase subtilisin/Kexin type 6, PCSK6)也是一种丝氨酸蛋白酶,能通过活化 Corin 形成 PCSK6/Corin 轴,进而在心血管疾病中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。既往有研究报道,Corin 异常表达与冠心病患者预后有关,但相关结论仍存在较大争议<sup>[6-7]</sup>。同时有实验发现 PCSK6 是心肌细胞缺血后血清和心脏中表达强烈上调的因子之一<sup>[8]</sup>。本研究拟探讨血清 PCSK6、Corin 在 AMI 患者血清中的表达水平及其与预后的关系,旨在为改善 AMI 患者预后提供更多思路,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 3 月—2022 年 3 月长沙市第三医院心内科收治的 153 例 AMI 患者为 AMI 组,男 90 例、女 63 例,年龄 35~78(58.40±8.43)岁;体质指数 19.10~27.96(23.15±1.84) kg/m<sup>2</sup>; AMI 类型:ST 段抬高型 47 例,非 ST 段抬高型 106 例。另选取同期医院体检健康志愿者 80 例为健康对照组,男 47 例、女 33 例,年龄 33~74(58.49±7.35)岁;体质指数 19.17~27.84(23.04±1.82) kg/m<sup>2</sup>; 2 组性别、年龄和体质指数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(RIYY-YwL-2020-013),全部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:①AMI 符合指南诊断标准<sup>[9-10]</sup>;②接受 PCI 治疗<sup>[11]</sup>。(2) 排除标准:①

先天性心脏病或合并其他心脏病;②院内死亡;③年龄 < 18 岁;④病变血管未能成功再通;⑤不能接受随访;⑥合并造血、免疫、神经系统损害;⑦病历资料不全;⑧近 3 个月内输血、抗凝药、抗炎药物服用史;⑨既往冠心病史。

## 1.3 观察指标与方法

1.3.1 资料收集:收集 AMI 患者性别、年龄、罪犯血管、PCI 类型(冠状动脉支架植入术、球囊扩张成形术、斑块旋切取栓术)、体质指数、住院用药、吸烟史、Killip 分级<sup>[12]</sup>、病史、左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、白细胞计数、血小板计数和血脂水平等资料。

1.3.2 血清 PCSK6、Corin 水平检测:采集患者入院时和健康对照组体检时空腹肘静脉血 3 ml,离心留取上层血清,以酶联免疫吸附法检测 PCSK6(试剂盒购自艾美捷科技有限公司,货号 RDR-PCSK6-Hu)、Corin(试剂盒购自上海名劲生物科技有限公司,货号 B1327)水平。

1.3.3 随访和分组:AMI 患者 PCI 术后通过门诊或电话随访 1 年(3 个月 1 次),统计心源性死亡、支架内血栓形成/再狭窄、血运重建、不稳定心绞痛、恶性心律失常、再发 AMI、心力衰竭等预后不良发生情况。根据预后情况分为预后不良亚组与良好亚组。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 统计学软件分析处理数据。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布计量资料以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,组间比较分别采用  $t$  或  $U$  检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验;AMI 患者预后不良的影响因素采用多因素 Logistic 回归分析;血清 PCSK6、Corin 水平对 AMI 患者预后不良的预测价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析,并比较曲线下面积(area under the curve, AUC)。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 AMI 患者预后不良情况 随访 1 年,AMI 患者 153 例发生预后不良 71 例(46.41%)作为预后不良亚

组: 支架内血栓形成/再狭窄 12 例, 不稳定心绞痛 12 例, 再发 AMI 19 例, 心力衰竭 13 例, 血运重建 8 例, 心源性死亡 7 例。余 82 例( 53.59%) 作为预后良好亚组。

2.2 2 组血清 PCSK6、Corin 水平比较 AMI 组血清 PCSK6 水平高于健康对照组, Corin 水平低于健康对照组 ( $P < 0.01$ ); 预后不良亚组血清 PCSK6 水平高于预后良好亚组, Corin 水平低于预后良好亚组 ( $P$  均  $< 0.01$ ) ,见表 1。

2.3 2 亚组患者临床资料比较 预后不良亚组患者年龄、Killip 分级  $\geq$  III 级比例大于预后良好亚组, LVEF 低于预后良好亚组 ( $P < 0.01$ ) ,余指标比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) ,见表 2。

2.4 AMI 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析以 AMI 患者预后不良( 不良/良好 = 1/0) 为因变量, 以

表 1 健康对照组与 AMI 组血清 PCSK6、Corin 水平比较 [M(  $Q_1$  ,  $Q_3$  )]

Tab.1 Comparison of serum PCSK6 and Corin levels between the healthy control group and the AMI group

组 别	例数	PCSK6( $\mu$ g/L)	Corin( ng/L)
健康对照组	80	37.88( 31.60 ,45.01)	728.36( 506.32 ,1004.41)
AMI 组	153	51.46( 39.17 ,62.65)	470.55( 273.96 , 747.03)
预后不良亚组	71	62.26( 48.99 ,69.00)	316.60( 154.08 , 513.98)
预后良好亚组	82	45.38( 36.03 ,55.68)	572.62( 420.28 , 873.58)
Z/P 组间值		6.705/ <0.001	5.627/ <0.001
Z/P 亚组间值		6.022/ <0.001	5.846/ <0.001

上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量建立多因素 Logistic 回归模型进行分析, 结果显示: 年龄大、Killip 分级  $\geq$  III 级、PCSK6 升高是 AMI 患者预后不良的危险因素, 而 LVEF 和 Corin 升高为保护因素, 见表 3。

表 2 预后不良亚组与预后良好亚组 AMI 患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data between AMI patients with poor prognosis subgroup and those with good prognosis subgroup

项 目		预后不良亚组( $n=71$ )	预后良好亚组( $n=82$ )	$\chi^2$ /t/Z 值	P 值																																																																																																																																																													
性别[例( % )]	男	44( 61.97)	46( 56.10)	0.542	0.462																																																																																																																																																													
	女	27( 38.03)	36( 43.90)			年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)		61.37 $\pm$ 7.88	55.82 $\pm$ 8.09	4.275	<0.001	体质量指数( $\bar{x} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )		23.36 $\pm$ 1.88	22.97 $\pm$ 1.78	1.334	0.184	AMI 类型[例( % )]	ST 段抬高型	25( 35.21)	22( 26.83)	1.256	0.262	非 ST 段抬高型	46( 64.79)	60( 73.17)	吸烟史[例( % )]		41( 57.75)	38( 46.34)	1.982	0.159	病史[例( % )]	高血压	44( 61.97)	42( 51.22)	1.787	0.181	糖尿病	21( 29.58)	19( 23.17)	0.809	0.368	高脂血症	27( 38.03)	25( 30.49)	0.964	0.326	慢性肾脏病	10( 14.08)	10( 12.20)	0.120	0.730	慢性肝疾病	12( 16.90)	11( 13.41)	0.362	0.547	慢性阻塞性肺疾病	10( 14.08)	8( 9.76)	0.687	0.407	罪犯血管[例( % )]	左前降支	30( 42.25)	43( 52.44)	8.455	0.133		左回旋支	4( 5.63)	11( 13.41)		右冠状动脉	32( 45.07)	26( 31.71)		左前降支+右冠状动脉	2( 2.82)	2( 2.44)		左回旋支+右冠状动脉	1( 1.41)	0( 0.00)		左前降支+左回旋支+右冠状动脉	2( 2.82)	0( 0.00)	PCI 类型[例( % )]	冠状动脉支架植入术	46( 64.79)	52( 63.41)	0.093	0.954	球囊扩张成形术	15( 21.13)	17( 20.73)	斑块旋切取栓术	10( 14.08)	13( 15.85)	住院用药[例( % )]	阿司匹林	60( 84.51)	75( 91.46)	1.774	0.183	他汀类药物	65( 91.55)	81( 98.78)	3.052	0.081	血管紧张素转换酶抑制剂	17( 23.94)	31( 37.80)	3.396	0.065	Killip 分级 $\geq$ III 级[例( % )]		29( 40.85)	10( 12.20)	16.445	<0.001	LVEF[M( $Q_1$ , $Q_3$ ) , %]*		50.90( 46.65 , 52.58)	53.38( 50.46 , 55.23)	4.317	<0.001	白细胞计数[M( $Q_1$ , $Q_3$ ) , $\times 10^9$ /L]*		9.26( 7.43 , 10.46)	8.85( 6.73 , 10.35)	1.253	0.210	血小板计数[M( $Q_1$ , $Q_3$ ) , $\times 10^9$ /L]*		168.97( 153.04 , 185.98)	177.45( 163.03 , 190.35)	1.747	0.081	总胆固醇[M( $Q_1$ , $Q_3$ ) , mmol/L]*		4.52( 4.35 , 4.78)	4.41( 1.20 , 4.75)	1.414	0.157	三酰甘油[M( $Q_1$ , $Q_3$ ) , mmol/L]*		1.71( 1.49 , 1.95)	1.64( 1.51 , 1.78)	1.268	0.205	高密度脂蛋白胆固醇( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		1.04 $\pm$ 0.21	1.09 $\pm$ 0.15	1.452	0.149	低密度脂蛋白胆固醇( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		3.15 $\pm$ 0.26
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)		61.37 $\pm$ 7.88	55.82 $\pm$ 8.09	4.275	<0.001																																																																																																																																																													
体质量指数( $\bar{x} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )		23.36 $\pm$ 1.88	22.97 $\pm$ 1.78	1.334	0.184																																																																																																																																																													
AMI 类型[例( % )]	ST 段抬高型	25( 35.21)	22( 26.83)	1.256	0.262																																																																																																																																																													
	非 ST 段抬高型	46( 64.79)	60( 73.17)			吸烟史[例( % )]		41( 57.75)	38( 46.34)	1.982	0.159	病史[例( % )]	高血压	44( 61.97)	42( 51.22)	1.787	0.181	糖尿病	21( 29.58)	19( 23.17)	0.809	0.368	高脂血症	27( 38.03)	25( 30.49)	0.964	0.326	慢性肾脏病	10( 14.08)	10( 12.20)	0.120	0.730		慢性肝疾病	12( 16.90)	11( 13.41)	0.362	0.547	慢性阻塞性肺疾病	10( 14.08)	8( 9.76)	0.687	0.407	罪犯血管[例( % )]	左前降支	30( 42.25)	43( 52.44)	8.455	0.133		左回旋支	4( 5.63)	11( 13.41)		右冠状动脉	32( 45.07)	26( 31.71)		左前降支+右冠状动脉	2( 2.82)	2( 2.44)		左回旋支+右冠状动脉	1( 1.41)	0( 0.00)		左前降支+左回旋支+右冠状动脉			2( 2.82)	0( 0.00)	PCI 类型[例( % )]	冠状动脉支架植入术	46( 64.79)	52( 63.41)	0.093	0.954	球囊扩张成形术	15( 21.13)	17( 20.73)	斑块旋切取栓术	10( 14.08)	13( 15.85)	住院用药[例( % )]	阿司匹林	60( 84.51)	75( 91.46)	1.774	0.183	他汀类药物	65( 91.55)	81( 98.78)	3.052	0.081	血管紧张素转换酶抑制剂	17( 23.94)	31( 37.80)	3.396	0.065	Killip 分级 $\geq$ III 级[例( % )]		29( 40.85)	10( 12.20)	16.445	<0.001	LVEF[M( $Q_1$ , $Q_3$ ) , %]*		50.90( 46.65 , 52.58)	53.38( 50.46 , 55.23)	4.317	<0.001	白细胞计数[M( $Q_1$ , $Q_3$ ) , $\times 10^9$ /L]*		9.26( 7.43 , 10.46)	8.85( 6.73 , 10.35)	1.253	0.210	血小板计数[M( $Q_1$ , $Q_3$ ) , $\times 10^9$ /L]*		168.97( 153.04 , 185.98)	177.45( 163.03 , 190.35)	1.747	0.081	总胆固醇[M( $Q_1$ , $Q_3$ ) , mmol/L]*		4.52( 4.35 , 4.78)	4.41( 1.20 , 4.75)	1.414	0.157	三酰甘油[M( $Q_1$ , $Q_3$ ) , mmol/L]*		1.71( 1.49 , 1.95)	1.64( 1.51 , 1.78)	1.268	0.205	高密度脂蛋白胆固醇( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		1.04 $\pm$ 0.21	1.09 $\pm$ 0.15	1.452	0.149	低密度脂蛋白胆固醇( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		3.15 $\pm$ 0.26	3.11 $\pm$ 0.30	0.836	0.405															
吸烟史[例( % )]		41( 57.75)	38( 46.34)	1.982	0.159																																																																																																																																																													
病史[例( % )]	高血压	44( 61.97)	42( 51.22)	1.787	0.181																																																																																																																																																													
	糖尿病	21( 29.58)	19( 23.17)	0.809	0.368																																																																																																																																																													
	高脂血症	27( 38.03)	25( 30.49)	0.964	0.326																																																																																																																																																													
	慢性肾脏病	10( 14.08)	10( 12.20)	0.120	0.730																																																																																																																																																													
	慢性肝疾病	12( 16.90)	11( 13.41)	0.362	0.547																																																																																																																																																													
	慢性阻塞性肺疾病	10( 14.08)	8( 9.76)	0.687	0.407																																																																																																																																																													
	罪犯血管[例( % )]	左前降支	30( 42.25)	43( 52.44)	8.455	0.133																																																																																																																																																												
		左回旋支	4( 5.63)	11( 13.41)																																																																																																																																																														
	右冠状动脉	32( 45.07)	26( 31.71)																																																																																																																																																															
	左前降支+右冠状动脉	2( 2.82)	2( 2.44)																																																																																																																																																															
	左回旋支+右冠状动脉	1( 1.41)	0( 0.00)																																																																																																																																																															
	左前降支+左回旋支+右冠状动脉	2( 2.82)	0( 0.00)																																																																																																																																																															
PCI 类型[例( % )]	冠状动脉支架植入术	46( 64.79)	52( 63.41)	0.093			0.954																																																																																																																																																											
	球囊扩张成形术	15( 21.13)	17( 20.73)																																																																																																																																																															
	斑块旋切取栓术	10( 14.08)	13( 15.85)																																																																																																																																																															
住院用药[例( % )]	阿司匹林	60( 84.51)	75( 91.46)	1.774	0.183																																																																																																																																																													
	他汀类药物	65( 91.55)	81( 98.78)	3.052	0.081																																																																																																																																																													
	血管紧张素转换酶抑制剂	17( 23.94)	31( 37.80)	3.396	0.065																																																																																																																																																													
Killip 分级 $\geq$ III 级[例( % )]		29( 40.85)	10( 12.20)	16.445	<0.001																																																																																																																																																													
LVEF[M( $Q_1$ , $Q_3$ ) , %]*		50.90( 46.65 , 52.58)	53.38( 50.46 , 55.23)	4.317	<0.001																																																																																																																																																													
白细胞计数[M( $Q_1$ , $Q_3$ ) , $\times 10^9$ /L]*		9.26( 7.43 , 10.46)	8.85( 6.73 , 10.35)	1.253	0.210																																																																																																																																																													
血小板计数[M( $Q_1$ , $Q_3$ ) , $\times 10^9$ /L]*		168.97( 153.04 , 185.98)	177.45( 163.03 , 190.35)	1.747	0.081																																																																																																																																																													
总胆固醇[M( $Q_1$ , $Q_3$ ) , mmol/L]*		4.52( 4.35 , 4.78)	4.41( 1.20 , 4.75)	1.414	0.157																																																																																																																																																													
三酰甘油[M( $Q_1$ , $Q_3$ ) , mmol/L]*		1.71( 1.49 , 1.95)	1.64( 1.51 , 1.78)	1.268	0.205																																																																																																																																																													
高密度脂蛋白胆固醇( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		1.04 $\pm$ 0.21	1.09 $\pm$ 0.15	1.452	0.149																																																																																																																																																													
低密度脂蛋白胆固醇( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		3.15 $\pm$ 0.26	3.11 $\pm$ 0.30	0.836	0.405																																																																																																																																																													

注: \* 为 M(  $Q_1$  ,  $Q_3$  )

表 3 AMI 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析

Tab.3 Multivariate logistic regression analysis of poor prognosis in AMI patients

变 量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄大	0.070	0.032	4.888	0.027	1.073	1.008 ~ 1.141
Killip 分级 $\geq$ Ⅲ级	1.482	0.590	6.298	0.012	4.400	1.383 ~ 13.997
LVEF 升高	-0.205	0.063	10.490	0.001	0.815	0.720 ~ 0.922
PCSK6 升高	0.100	0.022	20.077	<0.001	1.105	1.058 ~ 1.154
Corin 升高	-0.004	0.001	17.109	<0.001	0.996	0.994 ~ 0.998

2.5 血清 PCSK6、Corin 水平对 AMI 患者预后不良的评估价值 绘制血清 PCSK6、Corin 水平预测 AMI 患者预后不良价值的 ROC 曲线,并计算 AUC 结果显示:血清 PCSK6、Corin 与二项联合预测 AMI 患者预后不良的 AUC 分别为 0.783、0.774、0.864,二项联合的 AUC 最大( $Z=2.753、2.794, P=0.006、0.005$ ),见表 4 和图 1。

表 4 血清 PCSK6、Corin 水平对 AMI 患者预后不良的评估价值  
Tab.4 Evaluation value of serum PCSK6 and Corin levels for poor prognosis in AMI patients

指 标	最佳 截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登 指数
PCSK6	61.88 $\mu$ g/L	0.783	0.709~0.846	0.507	0.963	0.471
Corin	268.16 ng/L	0.774	0.700~0.838	0.479	0.951	0.430
二项联合		0.864	0.800~0.910	0.859	0.732	0.591

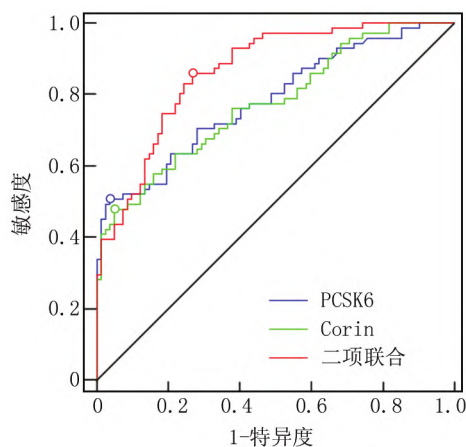


图 1 血清 PCSK6、Corin 水平评估 AMI 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of poor prognosis in AMI patients evaluated by serum PCSK6 and Corin levels

### 3 讨 论

AMI 是临床常见的急诊事件,主要因冠状动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)斑块破裂或糜烂所致急性

血栓形成和/或冠状动脉严重狭窄导致的心肌缺血、坏死引起<sup>[9-10]</sup>。早期进行 PCI 是 AMI 患者首选梗死相关血管血运重建的方法,近年来随着支架改进和技术进步,AMI 患者预后得以提高<sup>[13-14]</sup>,但仍有部分患者在 PCI 术后发生支架内血栓形成/再狭窄、不稳定心绞痛、再发 AMI、心力衰竭、恶性心律失常、血运重建等预后不良事件,增加患者死亡风险<sup>[3]</sup>。本研究中 153 例 AMI 患者预后不良发生率为 46.41%,稍低于葛正阳等<sup>[15]</sup>报道的 54.22%,可能与本研究患者年龄更小有关,同时也说明 AMI 患者预后不良发生率较高。

ANP 和 BNP 是常见的心脏相关利钠肽,具有促血管舒张、利钠、利尿、拮抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统激活、调节血压、抗炎、抗纤维化等多种作用,心脏受损时被大量合成分泌,对维持心脏泵血功能至关重要<sup>[16-17]</sup>。Corin 是一种于心脏高度表达的跨膜蛋白,可以将 ANP 和 BNP 前体形式裂解为具有生物学功能的 ANP 和 BNP,Corin 活化不足可导致 ANP 和 BNP 前体形式加工活性受损,使 ANP、BNP 合成和分泌受阻<sup>[5]</sup>。PCSK6 是一种在心脏丰富表达的枯草杆菌酶样内切蛋白酶,能通过结合膜相关底物,水解并激活神经肽、肽激素、生长因子、蛋白水解酶等无活性前体物质而发挥作用<sup>[5]</sup>。Chen 等<sup>[18]</sup>在 2015 年首次发现并证实 PCSK6 是 Corin 的特异性活化酶,PCSK6 能通过不同细胞内途径转移至细胞表面,介导细胞外空间 Corin 活化,进而参与利钠肽调控,其机制为 PCSK6 先激活 Corin,Corin 再裂解 ANP 和 BNP 前体进行调节。PCSK6 基因敲除将导致 Corin 活化和 ANP、BNP 前体处理受阻<sup>[18]</sup>。然而尚缺乏研究完整报道 PCSK6、Corin 与 AMI 患者预后的关系。

Rykaczewska 等<sup>[19]</sup>转录组学和蛋白质组学数据分析发现,PCSK6 基因多态性与高危心血管患者颈动脉内膜-中层膜厚度有关,进一步实验发现 PCSK6 能诱导血管平滑肌细胞增殖和迁移,促进 AS 发生发展。Testa 等<sup>[20]</sup>研究也发现,PCSK6 可刺激参与细胞外基质重塑和增强炎症反应的基质金属蛋白酶活性,进而促进 AS 斑块发展。AS 是 AMI 发病的病理基础,同时也能通过再次阻塞冠状动脉和支架内血栓形成导致 PCI 术后不良事件的发生<sup>[21-22]</sup>。因此上述研究提示,PCSK6 可能通过多种机制参与 AMI 发生发展。且最近 Kuhn 等<sup>[8]</sup>研究也报道,PCSK6 在 AMI 后大量分泌,能诱导心肌成纤维细胞中胶原 I 和 III 表达,促进心室重构。AMI 后心室重构是心力衰竭发生的主要因素<sup>[23-25]</sup>,为研究 PCSK6 与 AMI 患者预后关系提供了更多支持。本研究结果显示,AMI 患者血清 PCSK6 水

平升高, PCSK6 水平升高与 AMI 患者预后不良风险增加有关。可能是 PCSK6 水平升高可导致 PCI 术后 AS 形成和发展, 引起冠状动脉血管功能障碍, 进而增加预后不良风险; 同时 PCSK6 水平升高能激活转化生长因子- $\beta$ /Smad 同源物 3 信号通路, 促进心肌纤维化和心室重构, 导致预后不良风险增加<sup>[8]</sup>。

近年来有学者基于 Corin 对心脏功能的调节作用, 报道了 Corin 与心血管疾病预后的关系。Peleg 等<sup>[26]</sup> 研究报道, 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者血清 Corin 水平降低, 且 Corin 水平降低是预后不良的独立危险因素。Zhou 等<sup>[6]</sup> 研究报道, 血浆 Corin 水平升高是 AMI 患者主要不良心脏事件发生和全因死亡的独立保护因子。然而 Wang 等<sup>[7]</sup> 研究报道, AMI 患者心肌梗死后 3 h、24 h、72 h 血浆 Corin 水平均显著升高, 但心脏 Corin 蛋白和 mRNA 表达显著降低, 并与心肌损伤程度有关, 认为血浆 Corin 水平升高和心脏 Corin 表达降低反映了心肌损伤程度。Yang 等<sup>[27]</sup> 研究报道, 血清 Corin 水平与疑似冠心病患者不良心血管事件发生无关。上述研究表明, Corin 异常表达与冠心病患者预后存在较大争议。本研究结果显示, AMI 患者血清 Corin 水平降低, Corin 水平升高与 AMI 患者预后不良风险降低有关。这与 Zhou 等<sup>[6]</sup> 和 Peleg 等<sup>[26]</sup> 报道结果相符。对于不同研究 AMI 患者 Corin 水平变化不一致结果, 推测可能与不同研究纳入人群不同等因素有关, 如 Zhou 等<sup>[6]</sup> 指出, 女性和伴有高血压病史、心力衰竭病史的 AMI 患者 Corin 水平较其他 AMI 患者更低。总之本研究结果显示, 血清 Corin 水平升高对 AMI 患者预后具有保护作用, 推测原因可能与 Corin 能促进 ANP、BNP 合成和分泌, 通过抗炎、抗纤维化、促血管舒张等多种作用发挥心脏保护作用有关<sup>[28-29]</sup>。国内外研究报道, 上调 Corin 能调节凋亡通路, 减少 AMI 后心肌细胞凋亡, 缩小心肌梗死面积和改善心肌功能<sup>[30-31]</sup>。通常来说, PCSK6 介导 Corin 活化, 二者变化应为同向变化, 但本研究中 PCSK6 与 Corin 变化并不一致。国内学者也报道<sup>[32-33]</sup>, 急性冠状动脉综合征患者血清 PCSK6、氨基末端 BNP 升高, 而 Corin 降低。考虑到 Corin 具有促进 ANP、BNP 合成和分泌作用, 推测可能是 AMI 患者心肌损伤使 ANP、BNP 大量合成和分泌, 导致 Corin 被大量消耗, 进而引起 Corin 表达降低。但这还需进一步研究证实。

此外, 本研究还分析了血清 PCSK6、Corin 水平对 AMI 患者预后不良的评估价值。结果显示, 血清 PCSK6、Corin 水平分别为 61.88  $\mu\text{g/L}$ 、268.16  $\text{ng/L}$  时,

评估 AMI 患者预后不良的 AUC 分别为 0.783、0.774; 血清 PCSK6、Corin 水平联合评估 AMI 患者预后不良的 AUC 为 0.864, 较 PCSK6、Corin 单独评估显著增加。这说明检测血清 PCSK6、Corin 水平有助于评估 AMI 患者预后, 且联合检测血清 PCSK6、Corin 水平可进一步提升评估价值, 更好的指导临床制定相关措施, 以改善预后。

综上所述, 血清 PCSK6 水平升高和 Corin 水平降低与 AMI 患者预后不良独立相关, 血清 PCSK6、Corin 水平对 AMI 患者预后不良具有一定评估价值, 二者联合能提升评估价值, 可能成为 AMI 患者预后不良的辅助评估指标。但本研究结果还需进一步研究证实。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李娇: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 肖晓霞: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核; 卿琪: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 伍敏益: 进行统计学分析; 刘佩: 课题设计, 论文撰写

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会, 中国康复医学会心脏预防与康复专业委员会, 中国老年学和老年医学会心脏专业委员会, 等. 中国心血管病一级预防指南基层版[J]. 中华心血管病杂志, 2023, 51(4): 343-363. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230106-00014. Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association; Cardiovascular Disease Prevention and Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Cardiovascular Disease Committee of Chinese Association of Gerontology and Geriatrics, et al. Chinese guideline on the primary prevention of cardiovascular diseases in primary health care[J]. Chin J Cardiol, 2023, 51(4): 343-363. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230106-00014.
- [2] 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]. 中国循环杂志, 2022, 37(6): 553-578. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.06.001. China Cardiovascular Health and Disease Report Writing Group. Report on cardiovascular health and diseases in China 2021: an updated summary[J]. Chinese Circulation Journal, 2022, 37(6): 553-578. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2022.06.001.
- [3] 中国康复医学会心脏介入治疗与康复专业委员会, 世界中医药学会联合会心脏康复专业委员会, 世界中医药学会联合会介入心脏病学专业委员会. 经皮冠状动脉介入术后中西医结合心脏康复专家共识[J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(11): 1517-1528. DOI: 10.3969/j.issn.1001-4242.2022.11.013. Cardiac Interventional Therapy and Rehabilitation Committee of the Chinese Society of Rehabilitation Medicine, Cardiac Rehabilitation Committee of the World Federation of Societies of Traditional Chinese Medicine, Interventional Cardiology Committee of the World Federation of Societies of Traditional Chinese Medicine. Expert consensus on combined Chinese and Western medicine cardiac rehabilitation after percutaneous coronary intervention[J]. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2022, 37(11): 1517-1528. DOI: 10.3969/j.

- issn.1001-1242.2022.11.013.
- [4] Zhang X, Gu X, Zhang Y, et al. Corin: A key mediator in sodium homeostasis, vascular remodeling, and heart failure [J]. *Biology (Basel)* 2022, 11(5): 717. DOI: 10.3390/biology11050717.
- [5] 赵谊昶, 刘金秋, 夏云龙, 等. PCSK6-corin-ANP 轴在心血管疾病诊治中的进展 [J]. *中华心力衰竭和心肌病杂志*, 2022, 6(3): 251-256. DOI: 10.3760/cma.j.cn101460-20220324-00026.
- Zhao YC, Liu JQ, Xia YL, et al. Progress of PCSK6-corin-ANP axis in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases [J]. *Chin J Heart Failure & Cardiomyopathy*, 2022, 6(3): 251-256. DOI: 10.3760/cma.j.cn101460-20220324-00026.
- [6] Zhou X, Chen J, Zhang Q, et al. Prognostic value of plasma soluble corin in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol* 2016, 67(17): 2008-2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.035.
- [7] Wang D, Gladysheva IP, Sullivan RD, et al. Increases in plasma corin levels following experimental myocardial infarction reflect the severity of ischemic injury [J]. *PLoS One* 2018, 13(9): e0202571. DOI: 10.1371/journal.pone.0202571.
- [8] Kuhn TC, Knobel J, Burkert-Rettenmaier S, et al. Secretome analysis of cardiomyocytes identifies PCSK6 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 6) as a novel player in cardiac remodeling after myocardial infarction [J]. *Circulation* 2020, 141(20): 1628-1644. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044914.
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019) [J]. *中华心血管病杂志* 2019, 47(10): 766-783. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003.
- Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. 2019 Chinese Society of Cardiology (CSC) guidelines for the diagnosis and management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Chin J Cardiol* 2019, 47(10): 766-783. DOI: 10.3760/cma.j.issn.02533758.2019.10.003.
- [10] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征基层诊疗指南 (2019) [J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(1): 6-13. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20201030-01112.
- Chinese Medical Association, Chinese Medical Journals Publishing House, Chinese Society of General Practice, et al. Guideline for primary care of non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (2019) [J]. *Chin J Gen Pract* 2021, 20(1): 6-13. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20201030-01112.
- [11] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 (2016) [J]. *中华心血管病杂志* 2016, 44(5): 382-400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.05.006.
- Interventional Cardiology Group of the Chinese Medical Association Division of Cardiovascular Diseases, Thrombosis Prevention and Control Professional Committee of the Chinese Physicians Association Division of Cardiovascular Physicians, Editorial Committee of the Chinese Journal of Cardiovascular Disease. Chinese guidelines for percutaneous coronary intervention (2016) [J]. *Chin J Cardiol* 2016, 44(5): 382-400. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.05.006.
- [12] Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients [J]. *Am J Cardiol* 1967, 20(4): 457-464. DOI: 10.1016/0002-9149(67)90023-9.
- [13] 国家卫生健康委办公厅. 冠状动脉球囊成形术与支架植入术操作规范 (2022 年版) [S]. 中国医疗器械行业协会, 2022.
- [14] 中华医学会心血管病学分会. 冠状动脉生物可吸收支架临床应用中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志* 2020, 48(5): 350-358. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200317-00224.
- Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on the clinical application of coronary bioresorbable scaffold [J]. *Chin J Cardiol* 2020, 48(5): 350-358. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200317-00224.
- [15] 葛正阳, 何怡, 蒋廷波, 等. 血清白蛋白联合 CatLet 冠状动脉评分预测急性心肌梗死患者预后 [J]. *中国介入心脏病学杂志* 2023, 31(3): 187-194. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2023.03.004.
- Ge ZY, He Y, Jiang TB, et al. The incorporation of serum albumin into the CatLet score for predicting the prognosis of patients with acute myocardial infarction [J]. *Chin J Intervent Cardiol* 2023, 31(3): 187-194. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2023.03.004.
- [16] Tokudome T, Otani K. Molecular mechanism of blood pressure regulation through the atrial natriuretic peptide [J]. *Biology (Basel)* 2022, 11(9): 1351. DOI: 10.3390/biology11091351.
- [17] 中国医师协会检验医师分会心血管专家委员会. B 型利钠肽及 N 末端 B 型利钠肽前体实验室检测与临床应用中国专家共识 [J]. *中华医学杂志* 2022, 102(35): 2738-2754. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20220714-01553.
- [18] Chen S, Cao P, Dong N, et al. PCSK6-mediated corin activation is essential for normal blood pressure [J]. *Nat Med* 2015, 21(9): 1048-1053. DOI: 10.3390/biology11091351.
- [19] Rykaczewska U, Suur BE, Röhl S, et al. PCSK6 is a key protease in the control of smooth muscle cell function in vascular remodeling [J]. *Circ Res* 2020, 126(5): 571-585. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316063.
- [20] Testa G, Staurengi E, Giannelli S, et al. Up-regulation of PCSK6 by lipid oxidation products: A possible role in atherosclerosis [J]. *Biochimie* 2021, 181: 191-203. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.12.012.
- [21] 张珂瑞, 李勇. 冠心病患者经皮冠状动脉介入术后支架内再狭窄危险因素的研究进展 [J]. *医学综述* 2022, 28(1): 105-111. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2022.01.019.
- [22] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. ST 段抬高型心肌梗死患者急诊 PCI 微循环保护策略中国专家共识 [J]. *中华心血管病杂志* 2022, 50(3): 221-230. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20211112-00987.
- [23] 中国医师协会胸痛专业委员会, 中华心血管病杂志 (网络版) 编辑委员会. 急性心肌梗死后心室重构防治专家共识起草组. 急性心肌梗死后心室重构防治专家共识 [J]. *中华心血管病杂志: 网络版* 2020, 3(1): 1-7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-1588.2020.1000051.
- [24] 付国强, 张薇, 黄谭, 等. 左西孟旦对老年急性心肌梗死合并心力衰竭患者血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白及髓过氧化物酶和基质金属蛋白酶 9 水平的影响 [J]. *中国医药* 2022, 17(4): 496-500. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.04.005.

- Fu GQ ,Zhang W ,Huang T ,et al.Effects of levosimendan on levels of serum soluble growth stimulation expressed gene 2 protein ,myeloperoxidase and matrix metalloproteinase-9 in elderly patients with acute myocardial infarction complicated with heart failure [J].China Medicine ,2022 ,17( 4) : 496-500. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.04.005.
- [25] 金自慧 杨大英.血清可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白和高迁移率蛋白 B1 对老年急性心力衰竭患者预后的评估价值 [J].中国医药 ,2021 ,16( 3) : 326-330. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.03.002.
- Jin ZH ,Yang DY. Evaluation value of serum soluble growth stimulation expressed gene 2 protein and high mobility group protein B1 on prognosis of elderly patients with acute heart failure [J].China Medicine ,2021 ,16( 3) : 326-330. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2021.03.002.
- [26] Peleg A ,Ghanim D ,Vered S ,et al.Serum corin is reduced and predicts adverse outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome [J].Eur Heart J Acute Cardiovasc Care ,2013 ,2( 2) : 159-165. DOI: 10.1177/2048872613483588.
- [27] Yang SF ,Chou RH ,Lin SJ ,et al.Serum PCSK6 and corin levels are not associated with cardiovascular outcomes in patients undergoing coronary angiography [J].PLoS One ,2019 ,14( 12) : e0226129. DOI: 10.1371/journal.pone.0226129.
- [28] 冯斯婷 范婧尧 王溪 ,等.射血分数降低型急性心力衰竭患者院内肾功能恶化与容量状态的关系及其对预后的影响 [J].中国医药 ,2022 ,17( 5) : 641-645. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.05.001.
- Feng ST ,Fang JY ,Wang X ,et al. Relationship between worsening renal function and volume status in inpatients with acute heart failure with reduced ejection fraction and its impact on prognosis [J].China Medicine ,2022 ,17( 5) : 641-645. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.05.001.
- [29] 陈晓敏 葛广豪 马江伟 ,等.冠状动脉内逆向溶栓联合 PCI 对老年急性 ST 段抬高型心肌梗死预后的影响 [J].疑难病杂志 ,2022 ,21( 7) : 689-693. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.07.004.
- Chen XM ,Ge GH ,Ma JW ,et al. Influence of intracoronary reverse thrombolysis combined with PCI on prognosis of elderly patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction [J].Chin J Diffic and Compl Cas ,2022 ,21( 7) : 689-693. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.07.004.
- [30] 李岩松 姜衡 费民忠 ,等. Corin 基因通过 NF-κB 信号通路对心肌细胞增殖凋亡的机制研究 [J].中国循证心血管医学杂志 ,2018 ,10( 10) : 1228-1231 ,1235. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.10.20.
- [31] Sullivan RD ,Houng AK ,Gladysheva IP ,et al. Corin overexpression reduces myocardial infarct size and modulates cardiomyocyte apoptotic cell death [J].Int J Mol Sci ,2020 ,21( 10) : 3456. DOI: 10.3390/ijms21103456.
- [32] 赵亚会 翟丽萍 高乃坤 ,等.托伐普坦联合沙库巴曲缬沙坦钠治疗急性心力衰竭伴慢性肾功能不全疗效 [J].疑难病杂志 ,2022 ,21( 2) : 130-133 ,138. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.005.
- Zhao YH ,Zhai LP ,Gao NK ,et al. Tolvaptan combined with sacubitril and valsartan sodium in the treatment of acute heart failure with chronic renal insufficiency [J].Chin J Diffic and Compl Cas ,2022 ,21( 2) : 130-133 ,138. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.02.005.
- [33] 王九龙 卢青 丁世芳.急性冠脉综合征患者 PCSK6、Corin、NT-proBNP 表达水平与冠状动脉病变程度及短期预后的相关性研究 [J].华南国防医学杂志 ,2022 ,36( 5) : 335-342 ,350. DOI: 10.13730/j.issn.1009-2595.2022.05.004.

( 收稿日期: 2023-06-29)

( 上接 1152 页)

- [18] Lu QB ,Ding Y ,Liu Y ,et al. Metrn1 ameliorates diabetic cardiomyopathy via inactivation of cGAS/STING signaling dependent on LKB1/AMPK/ULK1-mediated autophagy [J].J Adv Res ,2022 ,45( 9) : 1238-1244. DOI: 10.1016/j.jare.2022.10.014.
- [19] Sheikh E ,Tran T ,Vranic S ,et al. Role and significance of c-KIT receptor tyrosine kinase in cancer: A review [J].Bosn J Basic Med Sci ,2022 ,22( 5) : 683-698. DOI: 10.17305/bjbm.2021.7399.
- [20] 祖雪芹 丁书梅 李卉卉 ,等.沙库巴曲缬沙坦联合卡维地洛治疗慢性心力衰竭合并肾功能不全疗效及安全性 [J].疑难病杂志 ,2022 ,21( 4) : 366-370. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.007.
- [21] 许抗抗 杨国爱 申巧丽 ,等.血清 syndecan-1、Ficolin-3 水平与心力衰竭患者心功能及预后的关系 [J].疑难病杂志 ,2022 ,21( 9) : 901-906. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.09.003.
- [22] Bolli R ,Tang XL ,Guo Y ,et al. After the storm: an objective appraisal of the efficacy of c-kit+ cardiac progenitor cells in preclinical models of heart disease [J].Can J Physiol Pharmacol ,2021 ,99( 2) : 129-139. DOI: 10.1139/cjpp-2020-0406.
- [23] 张海平 赵静敏 屠艳辉 ,等.慢性心力衰竭患者血清 SDC4、CatS 水平与心室重构及预后的关系 [J].疑难病杂志 ,2022 ,21( 7) : 700-705 ,710. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.07.006.
- [24] 毛建斌 刘政 姜玲 ,等.沙库巴曲缬沙坦在改善慢性心力衰竭合并心房颤动患者心脏重构中的作用 [J].中国医药 ,2022 ,17( 3) : 381-384. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2022.03.014.
- [25] Sultana N ,Zhang L ,Yan J ,et al. Resident c-kit( +) cells in the heart are not cardiac stem cells [J].Nat Commun ,2015 ,6( 9) : 8701-8709. DOI: 10.1038/ncomms9701.
- [26] Rebolli MR ,Klede S ,Taft MH ,et al. Meteorin-like promotes heart repair through endothelial KIT receptor tyrosine kinase [J].Science ,2022 ,376( 6599) : 1343-1347. DOI: 10.1126/science.abn3027.
- [27] Bolli R ,Mitrani RD ,Hare JM ,et al. A Phase II study of autologous mesenchymal stromal cells and c-kit positive cardiac cells alone or in combination ,in patients with ischaemic heart failure: the CCTRN CONCERT-HF trial [J].Eur J Heart Fail ,2021 ,23( 4) : 661-674. DOI: 10.1002/ejhf.2178.

( 收稿日期: 2023-07-09)