

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.05.007

## Leptin 与 CXCL4 在阿尔茨海默病发展进程中的作用研究\*

田 甜<sup>1</sup>, 韦 静<sup>2</sup>, 吕宏祥<sup>3△</sup>

1. 南京医科大学附属江宁医院神经内科, 江苏南京 211100; 2. 南京医科大学附属南京医院检验科, 江苏南京 211100; 3. 南京医科大学附属江宁医院检验科, 江苏南京 211100

**摘要:**目的 探讨瘦素(Leptin)与 CXC 趋化因子配体 4(CXCL4)在阿尔茨海默病(AD)发展进程中的作用。方法 选取 2022 年 1—4 月在南京医科大学附属江宁医院住院的 AD 患者 30 例为 AD 组,另选择同期健康体检者 10 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验检测健康对照组与 AD 组血清  $\beta$  淀粉样蛋白 1-42(A $\beta$ 1-42)、磷酸化 tau-181 蛋白(p-tau-181)、Leptin 及 CXCL4 的表达水平并进行比较。取小鼠 RAW264.7 巨噬细胞,分别设置对照组(不进行任何处理)与处理组(采用 50 ng/mL Leptin 处理)。采用蛋白质免疫印迹法检测对照组及处理组 Leptin 处理 6、12 h 的巨噬细胞 CXCL4 蛋白表达水平并进行比较,采用实时荧光定量 PCR 检测对照组及处理组 Leptin 处理 6、12 h 的巨噬细胞 CXCL4 mRNA 表达水平并进行比较。分析 AD 患者血清 CXCL4 表达水平与 Leptin 表达水平的相关性。结果 AD 组血清 A $\beta$ 1-42、p-tau-181 表达水平均明显高于健康对照组,Leptin、CXCL4 表达水平均明显低于健康对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组比较,处理组 Leptin 处理 6、12 h 能够明显上调 CXCL4 蛋白表达水平,处理 6 h 能够明显上调 CXCL4 mRNA 表达水平,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析结果显示,AD 患者血清 Leptin 表达水平与 CXCL4 表达水平呈正相关( $r = 0.445, P < 0.05$ )。结论 Leptin 通过调控 CXCL4 的表达参与 AD 的发展。

**关键词:**瘦素; CXC 趋化因子配体 4; 阿尔茨海默病

中图分类号:R749.16

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)05-0604-05

## Study on the role of Leptin and CXCL4 in the development of Alzheimer's disease\*

TIAN Tian<sup>1</sup>, WEI Jing<sup>2</sup>, LYU Hongxiang<sup>3△</sup>

1. Department of Neurology, Jiangning Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211100, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211100, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Jiangning Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 211100, China

**Abstract: Objective** To explore the role of Leptin and CXC chemokine ligand 4 (CXCL4) in the development of Alzheimer's disease (AD). **Methods** Select 30 AD patients who were hospitalized in Jiangning Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from January to April 2022 as the AD group, and 10 healthy people who were underwent physical examined in the same period as the healthy control group. Serum expression levels of  $\beta$ -amyloid 1-42 (A $\beta$ 1-42), phosphorylated tau-181 (p-tau-181), Leptin and CXCL4 in the healthy control group and AD group were detected by enzyme-linked immunosorbent assay and compared. Mouse RAW264.7 macrophages were taken, and the control group (no treatment) and the treatment group (50 ng/mL Leptin treatment) were set up respectively. The expression level of CXCL4 protein in macrophages in the control group and the treatment group treated with Leptin for 6 and 12 h was detected by Western blot and compared. The expression level of CXCL4 mRNA in macrophages in the control group and the treatment group treated with Leptin for 6 and 12 h was detected by real-time fluorescence quantitative PCR and compared. The correlation between serum CXCL4 expression level and Leptin expression level in AD patients was analyzed. **Results** The expression levels of serum A $\beta$ 1-42 and p-tau-181 in the AD group were significantly higher than those in the healthy control group, and the expression levels of Leptin and CXCL4 in the AD group were significantly lower than those in the healthy control group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Leptin in the treatment group significantly up-regulated CXCL4 protein expression level af-

\* 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(82101851);江苏省南京市卫生科技发展专项资金项目(YKK21228);江苏省南京市江宁区科技惠民计划项目(20212021NJNQKJHMHXM0133);江苏大学临床医学科技发展基金项目(JLY2021154)。

作者简介:田甜,女,副主任医师,主要从事神经免疫相关疾病的研究。△ 通信作者,E-mail:hero\_0620@163.com。

ter 6 and 12 h treatment, and up-regulated CXCL4 mRNA expression level after 6 h treatment, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that there was a positive correlation between serum Leptin expression level and CXCL4 expression level in AD patients ( $r = 0.445, P < 0.05$ ).

**Conclusion** Leptin is involved in the development of AD by regulating CXCL4 expression.

**Key words:** Leptin; CXC chemokine ligand 4; Alzheimer's disease

阿尔茨海默病(AD)是老年人群进行性痴呆的最常见病因,AD的组织学特点是 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )在细胞外斑块上沉积,以及在细胞内神经纤维缠结中过度磷酸化 tau 蛋白聚积<sup>[1-3]</sup>。研究表明,AD患者中肥胖可能先于痴呆出现,并且会引起瘦素(Leptin)和胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>。Leptin是一种在脂肪组织中合成的肽激素,其可以通过自分泌、旁分泌和内分泌的作用机制去影响外周和中枢神经系统的自我保护过程;Leptin的生物学活性主要依赖表达于各个组织器官的表面受体,其在维持葡萄糖稳态、免疫稳态、血管生成、造血、生殖中均发挥重要的作用<sup>[4]</sup>。AD作为一种慢性神经退行性疾病,各种炎症反应和细胞因子也参与其发展进程,亦有数据证实巨噬细胞作为高度异质性的细胞群体,根据局部微环境的改变其可进行自身功能重塑(极化为M1/M2型巨噬细胞),参与AD的发展进程<sup>[5]</sup>。研究发现,CXC趋化因子配体4(CXCL4)作为一种由活化血小板和免疫细胞产生的趋化因子,可参与肿瘤<sup>[6]</sup>、感染<sup>[7]</sup>和炎症反应相关疾病(系统性硬化症、类风湿关节炎和银屑病关节炎)<sup>[8]</sup>等的进展。目前,Leptin与CXCL4在肿瘤、炎症反应相关疾病中的作用及与这些疾病关系的报道较少。本研究以AD患者作为研究对象,探讨Leptin与CXCL4在AD发展进程中的作用。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2022年1—4月在南京医科大学附属江宁医院住院的AD患者30例为AD组,其中男20例,女10例;平均年龄(76.43 $\pm$ 2.20)岁。纳入标准:年龄60~95岁;血尿便常规、肝肾功能等均无异常。另选择同期60~95岁的健康体检者10例为健康对照组,其中男4例,女6例;平均年龄(75.50 $\pm$ 3.79)岁。AD组与健康对照组性别、年龄比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准。

**1.2 仪器与试剂** 人磷酸化 tau-181 蛋白(p-tau-181)检测试剂盒、人 $\beta$ 淀粉样蛋白1-42(A $\beta$ 1-42)检测试剂盒(深圳市安群生物工程有限公司),Leptin、CXCL4 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(杭州联科生物技术股份有限公司),cDNA 反转录试剂盒(南京诺唯赞生物科技有限公司),CXCL4 单克隆抗体(美国Proteintech公司),CXCL4 引物[生工生物工程(上海)股份有限公司],DMEM 培养基、胎牛血清(以色列 Biological Industries 公司)。Jet-iStar 3000 免疫分析仪(中翰盛泰生物技术股份有限公司),凝胶电泳

仪、全自动酶联免疫分析仪(美国 Bio-Rad 公司),PCR 扩增仪、实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)扩增仪(美国 ABI 公司),电泳凝胶成像分析系统(美国阿尔法公司),倒置相差显微镜(日本 Olympus 公司)。小鼠 RAW264.7 巨噬细胞系购自 ATCC 细胞库。

## 1.3 方法

**1.3.1 临床资料收集** 收集 AD 组与健康对照组体重质量、葡萄糖(Glu)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、甘油三酯(TG)等临床资料。

**1.3.2 标本收集** 采用促凝管收集 AD 组与健康对照组外周血 2 mL,静置 10~20 min 后放置于低速台式离心机中以 3 000 r/min 离心 15 min,收集上层血清,置于-80 $^{\circ}$ C 冰箱保存待测,避免反复冻融。

**1.3.3 细胞培养与处理** 小鼠 RAW264.7 巨噬细胞系在 37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub> 培养条件下培养,正常换液与传代,选取对数生长期的细胞铺板,分别设置对照组(不进行任何处理)与处理组(用 50 ng/mL Leptin 处理),在处理 6、12 h 时收集细胞用于相关检测。

**1.3.4 ELISA 检测血清 A $\beta$ 1-42、p-tau-181、Leptin 及 CXCL4 表达水平** 将收集的研究对象血清标本吸取 100  $\mu$ L 加入反应孔中,37 $^{\circ}$ C 温育 60 min 后弃去反应孔中液体,加入洗涤液洗板 5 次,拍干后每孔加入 100  $\mu$ L 结合抗体,37 $^{\circ}$ C 温育 30 min,洗板拍干后加入 100  $\mu$ L 辣根过氧化物酶(HRP)标记的抗体,用封口膜封板,37 $^{\circ}$ C 温育 30 min,用洗涤液反复洗 5 次,分别加入底物显色,15 min 后加入终止液,用酶标仪(450 nm)进行检测。

**1.3.5 蛋白质免疫印迹法(Western blot)检测巨噬细胞 CXCL4 蛋白表达水平** 收集对照组与处理组 Leptin 处理 6、12 h 的小鼠巨噬细胞于 1.5 mL 的 EP 管中,1 mL 磷酸盐缓冲液(PBS)重悬并洗涤细胞 3 次,每次 5 min,随后加入含有 1 mmol/L 苯甲基磺酰氟(PMSF)的细胞裂解液 RIPA,充分裂解后 12 000 $\times$ g 离心 5 min,收集上清液并以 4:1 的比例加入 5 $\times$  loading buffer 后置于金属浴中 100 $^{\circ}$ C 10 min。使用 12% 十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离不同分子量的蛋白,并转移至聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,用 1% 胎牛血清清蛋白室温封闭 1 h,CXCL4(1:1 000)4 $^{\circ}$ C 孵育过夜后用 1 $\times$  TBST 洗涤 3 次,每次 10 min,用 HRP 标记的羊抗小鼠或兔二抗室温孵育 1 h。 $\beta$ -actin 作为内参(1:5 000),最后加入 ECL 发光液观察目的蛋白的表达。

**1.3.6 RT-qPCR 检测巨噬细胞 CXCL4 mRNA 表**

达水平 收集对照组与处理组 Leptin 处理 6、12 h 的小鼠巨噬细胞于 1.5 mL 的 EP 管中,1 mL PBS 重悬并洗涤细胞 3 次,每次 5 min,随后加入 Trizol Reagent 提取总 RNA,根据说明书反转录成 cDNA,采用 RT-qPCR 检测 CXCL4 mRNA 表达水平,以 GAPDH 作为内参。扩增条件:95 °C 预变性 15 s, 95 °C 变性 10 s,60 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 15 s,共 40 个循环。CXCL4 mRNA 的相对表达水平用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以例数表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Pearson 相关进行相关性分

析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

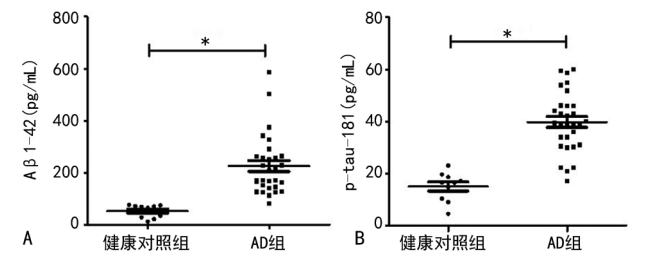
**2 结 果**

**2.1 AD 组与健康对照组临床资料比较** AD 组体质量、Glu、HDL、LDL、TG 水平与健康对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**2.2 AD 组与健康对照组血清 A $\beta$ 1-42、p-tau-181 表达水平比较** AD 组血清 A $\beta$ 1-42 表达水平为  $(225.6 \pm 20.78)$  pg/mL, p-tau-181 表达水平为  $(39.80 \pm 2.10)$  pg/mL,均明显高于健康对照组的 A $\beta$ 1-42 $[(52.64 \pm 7.92)$  pg/mL]、p-tau-181 $[(15.01 \pm 1.75)$  pg/mL] 表达水平,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 1A、1B。

表 1 AD 组与健康对照组临床资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

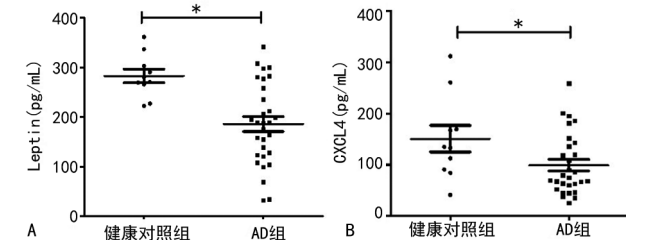
组别	n	体质量(kg)	Glu (mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)	TG(mmol/L)
健康对照组	10	59.00 $\pm$ 4.65	5.48 $\pm$ 0.29	1.29 $\pm$ 0.15	2.25 $\pm$ 0.21	1.65 $\pm$ 0.27
AD 组	30	63.20 $\pm$ 1.89	5.70 $\pm$ 0.38	1.17 $\pm$ 0.08	2.19 $\pm$ 0.17	1.17 $\pm$ 0.11
<i>t</i>		1.001	0.326	0.731	0.182	1.979
<i>P</i>		0.323	0.746	0.470	0.857	0.055



注:A 为 AD 组与健康对照组血清 A $\beta$ 1-42 表达水平比较;B 为 AD 组与健康对照组血清 p-tau-181 表达水平比较;两组比较,\*  $P < 0.05$ 。

图 1 AD 组与健康对照组血清 A $\beta$ 1-42、p-tau-181 表达水平比较

**2.3 AD 组与健康对照组血清 Leptin、CXCL4 表达水平比较** AD 组血清 Leptin 表达水平为  $(186.1 \pm 15.03)$  pg/mL, CXCL4 表达水平为  $(99.41 \pm 11.07)$  pg/mL,均明显低于健康对照组 Leptin $[(283.2 \pm 13.71)$  pg/mL]、CXCL4 $[(151.0 \pm 25.95)$  pg/mL] 表达水平,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 2A、2B。

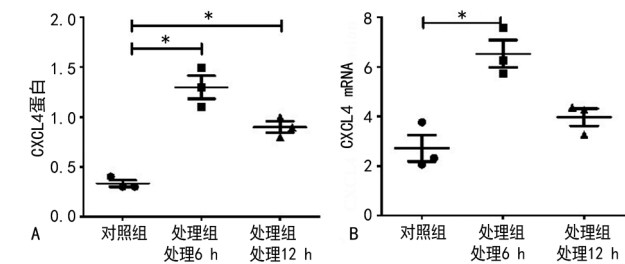


注:A 为 AD 组与健康对照组血清 Leptin 表达水平比较;B 为 AD 组与健康对照组血清 CXCL4 表达水平比较;两组比较,\*  $P < 0.05$ 。

图 2 AD 组与健康对照组血清 Leptin、CXCL4 表达水平比较

**2.4 Leptin 调控巨噬细胞中 CXCL4 的表达** 与对照组比较,处理组 Leptin 处理 6、12 h 能明显上调

CXCL4 蛋白表达水平,处理 6 h 能明显上调 CXCL4 mRNA 表达水平,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 3A、3B。



注:A 为对照组与处理组 Leptin 处理 6、12 h 的 CXCL4 蛋白表达水平比较;B 为对照组与处理组 Leptin 处理 6、12 h 的 CXCL4 mRNA 表达水平比较;与对照组比较,\*  $P < 0.05$ 。

图 3 Leptin 调控巨噬细胞中 CXCL4 的表达

**2.5 AD 患者血清 Leptin 表达水平与 CXCL4 表达水平的相关性分析** Pearson 相关分析结果显示,AD 患者血清 Leptin 表达水平与 CXCL4 表达水平呈正相关( $r = 0.445, P < 0.05$ )。见图 4。

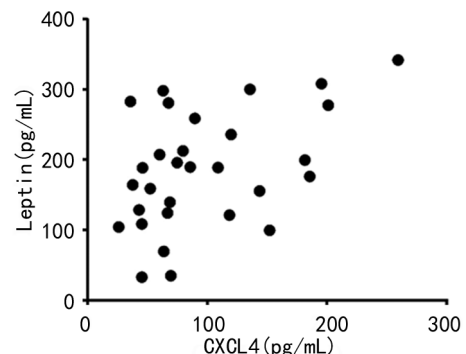


图 4 AD 患者血清 Leptin 表达水平与 CXCL4 表达水平的相关性

### 3 讨 论

AD 最初的症状是与海马病变相关的情景性记忆丧失<sup>[9]</sup>。但近年来研究也发现,一些与肥胖相关的病理改变,如神经性炎症、胰岛素抵抗或线粒体功能障碍也可以出现在 AD 的病理进程中<sup>[10]</sup>。流行病学研究中也同样有证据表明,体质量变化与 AD 有关,中年肥胖增加了 AD 的发生风险,且在 AD 早期阶段患者存在体质量减轻<sup>[11]</sup>。本研究对纳入的 AD 组和健康对照组的临床资料进行比较,两组体质量、Glu、HDL、LDL、TG 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示纳入的 AD 患者不存在其他指标异常导致的 AD 进展。

Leptin 是一种由脂肪细胞合成和分泌的激素,主要由白色脂肪组织分泌,少量由棕色脂肪组织分泌<sup>[12]</sup>。Leptin 通过血脑屏障后作用于下丘脑,发挥调节进食行为和能量消耗的作用。研究表明,Leptin 对海马的发育和功能影响较明显,Leptin 可以促进海马突触的可塑性,包括促进神经发生和突触传递<sup>[11]</sup>。此外,在衰老和 AD 的动物模型中也发现,通过喂养和锻炼来维持脂肪组织中的能量平衡,可以改善认知功能并防止与年龄相关的学习能力下降<sup>[13]</sup>;也有研究表明,Leptin 的神经保护活性主要表现在其可通过抑制淀粉样蛋白的生成,降低 tau 蛋白的磷酸化水平来改善认知功能<sup>[14]</sup>。Leptin 除了在调节系统代谢和食欲方面具有良好的作用外,在免疫细胞功能调节中也同样发挥关键作用,如许多免疫细胞(T、B 淋巴细胞及巨噬细胞等)已经被证明可以直接通过与其表面的 Leptin 受体结合发挥生物学活性,进而参与肿瘤、病毒感染及自身免疫性疾病的发生<sup>[15]</sup>。巨噬细胞作为一群功能异质性的细胞群体参与多种炎症反应相关疾病的发展进程,而 AD 作为一种慢性神经退行性疾病,各种炎症反应参与其病理变化。已有报道显示,AD 患者中 M2b 型巨噬细胞亚群的减少会下调其认知功能,同时本课题组前期研究也发现 Leptin 能够调节巨噬细胞功能重塑,参与自身免疫性心肌炎的发展进程<sup>[16]</sup>。由此推测,Leptin 能够调节巨噬细胞向 M2 型极化,参与 AD 的发展。

CXCL4 又称血小板因子,是最早被发现的趋化因子家族成员,其储存在血小板分泌的颗粒中,在蛋白激酶 C 和 Rac1 激活时释放<sup>[6]</sup>。研究显示,CXCL4 具有一定的趋化功能,且参与自身免疫性疾病、肿瘤及炎症反应相关疾病的发生<sup>[7-8]</sup>,而关于 CXCL4 在 AD 发展进程中的作用报道较少。本研究发现,AD 患者血清 Leptin 表达水平降低的同时伴有 CXCL4 表达水平的降低,并且本研究在细胞水平证实了 Leptin 能够调节 CXCL4 的表达。由此说明,Leptin 能够通过调节 CXCL4 的表达在 AD 发展进程中发挥重要

作用。

综上所述,AD 患者血清 A $\beta$ 1-42、p-tau-181 表达水平升高,Leptin、CXCL4 表达水平降低,Leptin 能够调控 CXCL4 的表达。在接下来的研究中本课题组将进一步探讨在 AD 发展进程中 Leptin 调控 CXCL4 表达的具体机制,以期为 AD 患者的治疗提供新的思路。

### 参考文献

- [1] MAGALHÃES C A, CARVALHO M G, SOUSA L P, et al. Leptin in Alzheimer's disease[J]. Clin Chim Acta, 2015, 450:162-168.
- [2] Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(3): 332-384.
- [3] PRADEEPKIRAN J A, HINDLE A, KSHIRSAGAR S, et al. Are mitophagy enhancers therapeutic targets for Alzheimer's disease? [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149:112918.
- [4] LLORET A, MONLLOR P, ESTEVE D, et al. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: implication of leptin and glutamate[J]. Front Neurosci, 2019, 13:508-515.
- [5] HSIEH S W, HUANG L C, CHANG Y P, et al. M2b macrophage subset decrement as an indicator of cognitive function in Alzheimer's disease[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2020, 74(7):383-391.
- [6] MEIER-ABT F, WOLSKI W E, TAN G, et al. Reduced CXCL4/P4 expression as a driver of increased human hematopoietic stem and progenitor cell proliferation in polycythemia vera[J]. Blood Cancer J, 2021, 11(2):31.
- [7] XU T, ZHAO J, WANG X, et al. CXCL4 promoted the production of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FOXP3<sup>+</sup> treg cells in mouse sepsis model through regulating STAT5/FOXP3 pathway [J]. Autoimmunity, 2020, 53(5):289-296.
- [8] AFFANDI A J, CARVALHEIRO T, OTTRIA A, et al. CXCL4 drives fibrosis by promoting several key cellular and molecular processes[J]. Cell Rep, 2022, 38(1):110189.
- [9] PATTERSON C, FEIGHTNER J W, GARCIA A, et al. Diagnosis and treatment of dementia: risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease[J]. CMAJ, 2008, 178(5):548-556.
- [10] MEJIDO D C P, PENY J A, VIEIRA M N N, et al. Insulin and leptin as potential cognitive enhancers in metabolic disorders and Alzheimer's disease[J]. Neuropharmacology, 2020, 171:108115.
- [11] MCGUIRE M J, ISHII M. Leptin dysfunction and Alzheimer's disease: evidence from cellular, animal, and human studies[J]. Cell Mol Neurobiol, 2016, 36(2):203-217.
- [12] 张征, 常显, 朱宁, 等. 瘦素、IL-6、IL-17、IL-23 在强直性脊柱炎患者中的表达及意义[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(13):1885-1889. (下转第 611 页)

MACE 的重要因素, Lp-PLA2 作为准确反映血管内炎症反应程度的重要标志物已逐渐被应用于临床。有研究结果显示, 血清 Lp-PLA2 水平与冠心病的发生、发展及冠心病患者 MACE 的发生均具有明确的相关性<sup>[14]</sup>; 因此, 美国心血管指南已将 Lp-PLA2 作为成人心血管疾病风险评估的重要指标<sup>[15]</sup>。本研究结果显示, 治疗后观察组血清 Lp-PLA2 水平明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 表明仙人活心胶囊可显著改善冠心病 PCI 术后患者血管内炎症反应。PCI 术后患者机体功能与生活质量是评估治疗效果的重要内容, 本研究采用 SAQ 对两组患者治疗前后临床疗效进行量化评价, 结果显示, 治疗后观察组躯体受限程度、心绞痛稳定状况、心绞痛发作情况及治疗满意度评分均高于对照组, 说明仙人活心胶囊可有效改善冠心病 PCI 术后患者临床症状及生活质量, 分析其原因可能与仙人活心胶囊可有效降低冠心病患者血管内炎症反应程度有关。同时, 本研究中还观察到观察组 MACE 发生率明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 表明仙人活心胶囊可有效降低冠心病 PCI 术后患者 MACE 发生率, 可能与治疗后患者心肌细胞灌注改善、心功能提升有关。

综上所述, 仙人活心胶囊可有效降低冠心病 PCI 术后患者血清 Lp-PLA2 水平, 提升机体功能与生活质量, 并有效降低 MACE 发生率, 值得临床应用。

### 参考文献

[1] 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 2019 概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854.

[2] 郑昕, 白雪珂, 王斌, 等. 中国中西部城市医院经皮冠状动脉介入治疗十年趋势—China PEACE 回顾性 CathPCI 研究结果[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(5): 426-431.

[3] 中华医学会心血管病学分会. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.

[4] 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. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.

[5] 中华中医药学会心血管病分会. 冠心病心绞痛介入前后

中医诊疗指南[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(15): 4-6.

[6] 世界中医药联合会心血管病专业委员会, 中国中西医结合学会心血管病专业委员会, 中华中医药学会介入心脏病学会, 等. 冠状动脉血运重建术后心绞痛中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(11): 1298-1307.

[7] PANDURANGA P, AL-RASHIDI M, AL-HAJRI F. In hospital and one-year clinical outcome of percutaneous coronary intervention in a tertiary hospital in oman; oman PCI registry[J]. Oman Med J, 2017, 32(1): 54-61.

[8] 王允昌, 孙淑英, 徐晨晨, 等. 淫羊藿总黄酮对大鼠心肌急性缺血再灌注损伤氧化应激干预机制探讨[J/CD]. 心血管外科杂志(电子版), 2018, 7(1): 8.

[9] YANG J, WEI K, WANG Y, et al. Construction of a small-caliber tissue-engineered blood vessel using icariin-loaded  $\beta$ -cyclodextrin sulfate for in situ anticoagulation and endothelialization[J]. Sci China Life Sci, 2018, 61(10): 1178-1188.

[10] 白晓君, 任建勋, 张卫萍. 淫羊藿总黄酮对大鼠急性心肌梗死后缺血心肌血管新生作用的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(12): 40-47.

[11] 宣守松, 牟芳芳, 李涵, 等. 中药在干细胞治疗心肌梗死中的作用及机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(10): 1277-1280.

[12] 赵廷尧, 徐燕. 人参皂苷防治心肌梗死相关作用机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2022, 19(4): 49-51.

[13] 潘杨, 周明学, 郭家娟. 益气活血中药防治动脉粥样硬化的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(2): 362-366.

[14] 黄亚非, 吴梅. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病的相关性研究进展[J/CD]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2019, 7(18): 5-6.

[15] REENLAND P, ALPERT J S, BELIER G A, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults; a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(25): e50-e103.

(收稿日期: 2022-09-05 修回日期: 2022-11-14)

(上接第 607 页)

[13] GUERRERO A, DE S B, ARANCIBIA-CÁRCAMO I L. Cellular senescence at the crossroads of inflammation and Alzheimer's disease[J]. Trends Neurosci, 2021, 44(9): 714-727.

[14] MARTIN L, LATYPOVA X, WILSON C M, et al. Tau protein phosphatases in Alzheimer's disease: the leading role of PP2A[J]. Ageing Res Rev, 2013, 12(1): 39-49.

[15] KIERNAN K, MACIVER N J. The role of the adipokine

leptin in immune cell function in health and disease[J]. Front Immunol, 2020, 11: 622468.

[16] LU H, CHEN R, BARNIE P A, et al. Fibroblast transdifferentiation promotes conversion of M1 macrophages and replenishment of cardiac resident macrophages following cardiac injury in mice[J]. Eur J Immunol, 2020, 50(6): 795-808.

(收稿日期: 2022-08-16 修回日期: 2022-11-21)