

## 冠心病患者血清 VASP 和 PAPP-A 的表达水平与冠状动脉病变程度的相关性研究

李欢<sup>a</sup>, 焦峰军<sup>a</sup>, 苏颜平<sup>b</sup> (咸阳市第一人民医院 a. 心内科; b. 药剂科, 陕西咸阳 712000)

**摘要:** 目的 研究冠心病 (coronary heart disease, CHD) 患者血清血管扩张刺激磷酸蛋白 (vasodilator stimulated phosphoprotein, VASP) 和妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A) 的表达水平与病变程度的关系。方法 纳入 2017 年 12 月 ~ 2019 年 12 月期间咸阳市第一人民医院心内科收治的 200 例 CHD 患者作为研究对象, 另纳入同期健康体检受试者 100 例作为对照组, 收集和检测所有受试者的一般资料、生化指标、血清 VASP 和 PAPP-A 的表达水平, 以心脏外科与介入治疗狭窄冠状动脉研究 (SYNTAX) 积分评价冠状动脉病变严重程度, 对各指标进行 Pearson 相关性分析和多元线性回归分析。结果 与对照组相比, 研究组患者 FBG ( $6.55 \pm 1.33$  mmol/L vs  $4.92 \pm 0.83$  mmol/L), FINS ( $9.92 \pm 3.11$  mIU/L vs  $5.34 \pm 2.09$  mIU/L), HbA1c ( $8.50\% \pm 1.30\%$  vs  $6.24\% \pm 0.26\%$ ) 和 PAPP-A ( $17.93 \pm 5.14$  mIU/L vs  $10.43 \pm 2.96$  mIU/L) 的水平均显著升高, 血清 VASP ( $290.77 \pm 57.88$  ng/L vs  $406.64 \pm 81.81$  ng/L) 的表达水平显著降低, 差异均有统计学意义 ( $t=11.208 \sim 23.657$ , 均  $P < 0.001$ )。与 SAP 组相比, UAP 组和 AMI 组患者血清 VASP ( $286.21 \pm 59.78$  ng/L,  $225.85 \pm 54.09$  ng/L vs  $352.22 \pm 66.12$  ng/L) 的表达水平较低, 而 PAPP-A ( $18.01 \pm 4.52$  mIU/L,  $26.71 \pm 5.59$  mIU/L vs  $13.23 \pm 3.14$  mIU/L) 的表达水平均较高, 差异有统计学意义 ( $F=69.261, 144.405$ , 均  $P < 0.001$ ); 三组其余指标相比差异均无统计学意义 ( $F=0.210 \sim 2.363$ , 均  $P > 0.05$ )。SYNTAX 积分 23 ~ 32 分患者组的血清 VASP 表达水平显著低于、而 PAPP-A 显著高于 0 ~ 22 分患者组;  $\geq 33$  分患者组的血清 VASP 表达水平显著低于、而 PAPP-A 显著高于 0 ~ 22 分以及 23 ~ 32 分患者组, 差异均有统计学意义 ( $F=67.098, 139.984$ , 均  $P < 0.001$ )。Pearson 相关性分析显示, 血清 VASP 的表达水平与 SYNTAX 积分呈负相关 ( $r=-0.208, P < 0.05$ ), PAPP-A 的表达水平与 SYNTAX 积分呈正相关 ( $r=0.233, P < 0.05$ )。多元线性回归分析显示, 血清 VASP ( $\beta=0.620, P=0.008$ ) 和 PAPP-A ( $\beta=0.884, P=0.005$ ) 的表达水平是 SYNTAX 积分的独立影响因素。结论 CHD 患者血清 VASP 和 PAPP-A 的表达水平与冠状动脉病变严重程度密切相关, 可作为早期诊断和评估病情的重要生物学指标。

**关键词:** 冠心病; 血管扩张刺激磷酸蛋白; 妊娠相关血浆蛋白 A; 冠状动脉病变程度

**中图分类号:** R541.4; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 03-114-05

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.03.024

### Study on the Correlation between the Expression Levels of Serum VASP and PAPP-A and the Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Coronary Heart Disease

LI Huan<sup>a</sup>, JIAO Feng-jun<sup>a</sup>, SU Yan-ping<sup>b</sup> (a. Department of Cardiology; b. Department of Pharmacy, the First People's Hospital of Xianyang, Shaanxi Xianyang 712000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between expression levels of serum vasodilator stimulated phosphoprotein (VASP), pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) and coronary lesion degree in patients with coronary heart disease (CHD). **Methods** 200 patients with CHD admitted to department of cardiology of the First People's Hospital of Xianyang from December 2017 to December 2019 were accepted as research subjects, and 100 healthy subjects were collected as control group. The general information, biochemical indexes and expression levels of serum VASP and PAPP-A were collected and detected, and the coronary lesion degree was evaluated by SYNTAX. The correlation analysis and multiple linear regression analysis were conducted. **Results** Compared with the control group, the levels of FBG ( $6.55 \pm 1.33$  mmol/L vs  $4.92 \pm 0.83$  mmol/L), FINS ( $9.92 \pm 3.11$  mIU/L vs  $5.34 \pm 2.09$  mIU/L), HbA1c ( $8.50\% \pm 1.30\%$  vs  $6.24\% \pm 0.26\%$ ) and PAPP-A ( $17.93 \pm 5.14$  mIU/L vs  $10.43 \pm 2.96$  mIU/L) in the study group were significantly increased, and the expression level of serum VASP ( $290.77 \pm 57.88$  ng/L vs  $406.64 \pm 81.81$  ng/L) was significantly reduced, the differences were statistically significant ( $t=11.208 \sim 23.657$ , all  $P < 0.001$ ). Compared with the SAP group, the serum VASP ( $286.21 \pm 59.78$  ng/L,  $225.85 \pm 54.09$  ng/L vs  $352.22 \pm 66.12$  ng/L) was lower in UAP group and AMI group, while PAPP-A ( $18.01 \pm 4.52$  mIU/L,

**作者简介:** 李欢 (1983-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 冠心病高血压方面, E-mail: li\_huan1983@163.com。

**通讯作者:** 苏颜平 (1983-), 女, 本科, 主管药师, 研究方向: 心血管内科用药, E-mail: 494550645@qq.com。

$26.71 \pm 5.59$  mIU/L vs  $13.23 \pm 3.14$  mIU/L) the expression level of higher, the differences were statistically significant ( $F = 69.261, 144.405$ , 均  $P < 0.001$ )。There was no statistically significant difference among the remaining indicators of the three groups ( $F=0.210 \sim 2.363$ , all  $P > 0.05$ ). The expression levels of serum VASP of patients with 23 ~ 32 SYNTAX points were lower while PAPP-A were higher than patients with 0 ~ 22 SYNTAX points( $F=67.098, 139.984$ , all  $P < 0.001$ ).The expression levels of serum VASP of patients with  $\geq 33$  SYNTAX points were lower while PAPP-A were higher than patients with 0 ~ 22 and 23 ~ 32 SYNTAX points( $P < 0.05$ ). The Pearson correlation analysis showed that the expression levels of serum VASP was negatively correlated with SYNTAX points( $r=-0.208, P < 0.001$ ), the PAPP-A was positively correlated with SYNTAX points( $r=0.233, P < 0.001$ ). Multiple linear regression analysis showed that the expression levels of serum VASP( $\beta=0.620, P=0.008$ ) and PAPP-A( $\beta=0.884, P=0.005$ ) were independently associated with SYNTAX points. **Conclusion** The expression levels of serum VASP and PAPP-A in CHD patients were closely related to the severity of coronary artery disease, which could be important biological indicators for early diagnosis and evaluation of the pathogenetic condition of CHD.

**Keywords:** coronary heart disease; vasodilator stimulated phosphoprotein; pregnancy associated plasma protein-A; coronary lesion degree

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 是一种由于冠状动脉粥样硬化引发血管腔狭窄或闭塞等, 从而导致心肌缺血缺氧或坏死的心脏疾病<sup>[1]</sup>, CHD 极易引发急性冠状动脉事件, 是威胁人类生命健康的主要心血管疾病之一, 且具有较高的致残率和致死率<sup>[2]</sup>。因此, 对冠状动脉病变严重程度早期诊断和评估, 帮助临床筛选出高风险患者, 及早给予针对性的干预和诊治, 对预防急性心血管事件的发生、提高患者生活质量和延长生命具有至关重要的意义。既往研究<sup>[3]</sup>表明, 血管扩张刺激磷蛋白 (vasodilator stimulated phosphoprotein, VASP) 是一种血小板细胞骨架蛋白, 与血小板的聚集程度、血管内皮细胞及脂肪细胞表型的变化等均密切相关, 可影响 CHD 的形成和进展。妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy associated plasma protein-A, PAPP-A) 为冠状动脉粥样硬化易损斑块所产生的金属螯合蛋白酶, 为斑块不稳定的标志物之一, 可能参与了 CHD 的发生发展<sup>[4]</sup>。然而两者与 CHD 患者冠状动脉病变严重程度是否有关, 目前鲜有报道。故本研究旨在探究 CHD 患者血清 VASP 和 PAPP-A 的表达水平与冠状动脉病变严重程度的关系, 为临床及早发现及早诊治提供一定的理论依据。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 纳入 2017 年 12 月 ~ 2019 年 12 月期间咸阳市第一人民医院心内科收治的 200 例 CHD 患者作为研究对象, 其中稳定性心绞痛 (stable angina pectoris, SAP) 65 例、不稳定性心绞痛 (unstable angina pectoris, UAP) 74 例、急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 61 例, 纳入标准: ①参照欧洲心脏病学会 (European Society of Cardiology, ESC) 发布的指南中的相关诊断标准<sup>[5]</sup>, 并结合冠状动脉造影 (coronary arteriography, CAG) 确诊为 CHD 患者; ②无 CHD 以外的其他心血管系统疾病;

③近期无大手术史或严重创伤。排除标准: ①并发严重急性慢性感染或自身免疫系统疾病; ②妊娠或哺乳期女性; ③严重肝肾功能不全; ④恶性肿瘤患者。

另纳入同期健康体检受试者 100 例作为对照组, 纳入标准: ①既往无冠心病史; ②经 CAG 检查未见斑块或狭窄; ③凝血功能正常。排除标准: ①并发炎症性疾病者; ②妊娠或哺乳期女性。本研究经我院医学伦理委员会审批通过, 符合赫尔辛基宣言相关要求, 所有受试者均了解本研究方案, 并签署知情同意书。

**研究组:** 男性 132 例, 女性 68 例, 年龄  $63.18 \pm 3.76$  岁, BMI  $24.96 \pm 4.02$  kg/m<sup>2</sup>, 吸烟史 40 例, 酗酒史 33 例, 高血压史 109 例, 脑卒中史 22 例; **对照组:** 男性 61 例, 女性 39 例, 年龄  $64.01 \pm 5.65$  岁, BMI  $24.34 \pm 3.34$  kg/m<sup>2</sup>, 吸烟史 18 例, 酗酒史 13 例, 高血压史 45 例, 脑卒中史 9 例, 两两比较差异均无统计学意义 ( $t/\chi^2=0.171 \sim 2.408$ , 均  $P > 0.05$ )。

**1.2 仪器与试剂** 酶联免疫吸附试验法 (ELISA) 试剂盒 (美国 BioTSZ 公司), 全自动酶联免疫分析仪 (美国 RND systems 公司), ADVIA CENTAUR 化学发光免疫分析仪 (德国西门子股份公司), 高效液相色谱仪 (上海仪电分析仪器有限公司)。

## 1.3 方法

**1.3.1 生化指标:** 采集各受试者清晨空腹外周静脉血 10ml, 4 000r/min 离心 10min, 取上层血清, 采用葡萄糖氧化酶 (glucose oxidase method, GOD) 法测定空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) 值, 采用化学发光法 (chemiluminescence, CL) 检测空腹胰岛素 (fasting insulin, FINS) 值, 采用离子交换高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC) 法检测糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 值, 以酶学终点比色法检测低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol,

LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoproteincholesterol, HDL-C),以比浊法检测总胆固醇(total cholesterol, TC)和三酰甘油(triglyceride, TG)。

1.3.2 血清 VASP 和 PAPP-A 的表达水平:采集各受试者清晨空腹外周静脉血 4ml, 4 000r/min 离心 10min, 取上层血清,采用 ELISA 试剂盒检测 VASP 和 PAPP-A 的表达水平,所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 冠状动脉病变程度评价:以标准 Judkins 法<sup>[6]</sup>行冠状动脉造影(coronary Angrography, CAG)术,参照心脏外科与介入治疗狭窄冠状动脉研究(SYNTAX)积分<sup>[7]</sup>评价冠脉病变严重程度:积分 0 ~ 22 分为轻度病变,23 ~ 32 分为中度病变,≥ 33 分为重度病变。

1.4 统计学分析 应用 SPSS22.0 软件对数据进行统计分析,计数资料以率[n(%)]表示,比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用方差分析(ANOVA),两两比较采用 dunnett-*t* 检验,相关性分析采用 Pearson 和偏相关性分析,多因素分析采用 Logistic 回归分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究组和对照组受试者血清生化指标比较 见

表 2 SAP 组, UAP 组和 AMI 组受试者血清 VASP 和 PAPP-A 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	SAP 组(n=65)	UAP 组(n=74)	AMI 组(n=61)	F	P
FBG(mmol/L)	6.48 ± 1.13	6.78 ± 1.33	6.36 ± 1.34	1.988	0.140
FINS(mIU/L)	10.12 ± 3.13	9.89 ± 2.93	9.78 ± 3.01	0.210	0.811
HbA1c(%)	8.50 ± 1.30	8.02 ± 1.27	8.35 ± 1.45	2.363	0.097
LDL-C(mmol/L)	2.71 ± 0.56	2.74 ± 0.55	2.75 ± 0.59	0.795	0.498
HDL-C(mmol/L)	1.39 ± 0.33	1.41 ± 0.39	1.43 ± 0.33	0.703	0.551
TC(mmol/L)	4.56 ± 0.53	4.54 ± 0.51	4.50 ± 0.43	0.296	0.828
TG(mmol/L)	1.36 ± 0.36	1.33 ± 0.33	1.37 ± 0.41	1.373	0.251
VASP(ng/L)	352.22 ± 66.12	286.21 ± 59.78	225.85 ± 54.09	69.261	< 0.001
PAPP-A(mIU/L)	13.23 ± 3.14	18.01 ± 4.52	26.71 ± 5.59	144.405	< 0.001

2.3 不同冠脉病变程度患者血清 VASP 和 PAPP-A 的表达水平比较 见表 3。SYNTAX 积分 23 ~ 32 分患者组的血清 VASP 表达水平显著低于、PAPP-A 显著高于 0 ~ 22 分患者组(均  $P < 0.05$ );

表 3 不同冠脉病变程度患者血清 VASP 和 PAPP-A 的表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	SYNTAX 积分			F	P
	0~22 (n=63)	23 ~ 32(n=78)	≥ 33(n=59)		
VASP(ng/L)	350.46 ± 65.13	289.55 ± 57.40	230.46 ± 50.79	67.098	< 0.001
PAPP-A(mIU/L)	13.55 ± 4.06	19.43 ± 4.68	27.51 ± 5.35	139.984	< 0.001

2.4 VASP 和 PAPP-A 的表达水平与病变严重程度的关系 Pearson 相关性分析显示,受试者年龄与 SYNTAX 积分呈正相关( $r=0.310, P < 0.001$ ),受

表 1。两组受试者 LDL-C, HDL-C, TC 和 TG 水平相比差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。与对照组相比,研究组患者 FBG, FINS, HbA1c 和 PAPP-A 的水平均显著升高( $t=11.208, 13.296, 23.657, 16.000$ );血清 VASP 的表达水平显著降低( $t=12.667$ ),差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。

表 1 研究组和对照组受试者血清生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	研究组(n=200)	对照组(n=100)	t	P
FBG(mmol/L)	6.55 ± 1.33	4.92 ± 0.83	11.208	< 0.001
FINS(mIU/L)	9.92 ± 3.11	5.34 ± 2.09	13.296	< 0.001
HbA1c(%)	8.50 ± 1.30	6.24 ± 0.26	23.657	< 0.001
LDL-C(mmol/L)	2.73 ± 0.56	2.63 ± 0.57	1.449	0.148
HDL-C(mmol/L)	1.42 ± 0.36	1.48 ± 0.54	1.005	0.317
TC(mmol/L)	4.53 ± 0.50	4.49 ± 0.59	0.582	0.561
TG(mmol/L)	1.35 ± 0.36	1.27 ± 0.32	1.881	0.061
VASP(ng/L)	290.77 ± 57.88	406.64 ± 81.81	12.667	< 0.001
PAPP-A(mIU/L)	17.93 ± 5.14	10.43 ± 2.96	16.000	< 0.001

2.2 SAP 组、UAP 组和 AMI 组受试者血清生化指标比较 见表 2。与 SAP 组相比,UAP 组和 AMI 组患者血清 VASP 的表达水平较低、而 PAPP-A 的表达水平较高(均  $P < 0.05$ );与 UAP 组相比,AMI 组患者血清 VASP 的表达水平较低、而 PAPP-A 的表达水平较高(均  $P < 0.05$ );三组其余指标相比差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

SYNTAX 积分 ≥ 33 分患者组的血清 VASP 表达水平显著低于、PAPP-A 显著高于 0 ~ 22 分以及 23 ~ 32 分患者组(均  $P < 0.05$ ),差异均有统计学意义。

试者血清 VASP 的表达水平与 SYNTAX 积分呈负相关( $r=-0.391, P < 0.05$ ),PAPP-A 的表达水平与 SYNTAX 积分呈正相关( $r=0.363, P < 0.05$ );



校正受试者的年龄后,血清 VASP 的表达水平仍与 SYNTAX 积分呈负相关 ( $r=-0.208, P=0.037$ ), PAPP-A 的表达水平仍与 SYNTAX 积分呈正相关 ( $r=0.233, P=0.019$ )。

表 4 多元线性回归分析

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI	
VASP	0.620	0.234	7.020	0.008	1.859	1.175	2.941
PAPP-A	0.884	0.313	7.977	0.005	2.421	1.311	4.470

### 3 讨论

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (CHD) 为临床常见的威胁人类生命健康的主要心血管疾病之一,呈现慢性长期病程,往往反复发作,预后较差,且即使积极介入治疗后仍可能再发心肌梗死或心源性死亡等心脏不良终点事件<sup>[8-9]</sup>。因此,探究与 CHD 患者冠脉病变严重程度相关的血清学指标,及早干预和诊治,对改善患者预后、减少心血管不良事件的发生具有重要的意义。

血管扩张刺激磷蛋白 (VASP) 为肌动蛋白结合蛋白 (actin binding protein, ABP), 可与 Profilin, Vinculin, Zyxin 等蛋白相结合而作为 cGMP 信号通路的下游底物,发挥调节血小板聚集、T 细胞的迁移、细胞间黏附、细胞运动、形态改变及增殖等的作用<sup>[10]</sup>。研究<sup>[11]</sup>表明,在动脉粥样硬化进程中,白色脂肪组织通过分泌白介素-1 $\beta$  (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ), IL-6 等炎症因子,与受体结合后而激活转录激活因子 (janus-activated kinase signal transducers and activators of transcription, JAK-STAT) 通路及 Janus 激酶信号传导,从而使心外膜脂肪组织由棕色表型转变为白色表型,促进局部粥样硬化斑块的形成;而敲除 VASP 基因后,发现小鼠体内 cGMP 信号显著增强,棕色脂肪细胞的分化及其功能亦得以增强,并促进了白色脂肪组织向棕色脂肪组织的转化,因此 VASP 可作为评估动脉粥样硬化病情变化的重要指标之一。

既往研究<sup>[12]</sup>认为,CHD 的病变程度与冠状动脉粥样硬化斑块的稳定性密切相关。妊娠相关血浆蛋白 A (PAPP-A) 是一种由冠状动脉粥样硬化易损斑块产生的金属蛋白酶,可降低斑块的稳定性。PAPP-A 与胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor, IGF) 组成信号转导系统,促进血管平滑肌细胞的增殖、迁移、泡沫细胞和炎性细胞的增加、细胞外基质的合成等,当斑块破裂时,成纤维细胞和巨噬细胞即可释放其中的 PAPP-A 入血,导致血清 PAPP-A 的表达水平升高<sup>[13]</sup>。国外学者的研究<sup>[14]</sup>认为, PAPP-A 表达水平的高低可独立预测动脉粥样硬化斑块破裂的风险。国内亦有学者研究<sup>[15]</sup>

将上述变量纳入多元线性回归分析,结果显示,血清 VASP ( $\beta=0.620, P=0.008$ ) 和 PAPP-A ( $\beta=0.884, P=0.005$ ) 的表达水平是 SYNTAX 积分的独立影响因素,见表 4。

发现,多支病变患者的 PAPP-A 表达水平显著高于单支病变和健康人群,故 PAPP-A 可作为识别 CHD 患者是否存在易损斑块的重要预测因子。

本研究结果显示: VASP 和 PAPP-A 的表达可能与 CHD 的发生发展有关,同时也可能与冠脉病变严重程度有关。进一步的 Pearson 相关性分析显示, SYNTAX 积分与受试者年龄、PAPP-A 的表达呈正相关、与 VASP 的表达呈负相关;校正受试者的年龄后, SYNTAX 积分仍与受试者 PAPP-A 的表达呈正相关,与 VASP 的表达呈负相关,证实了 CHD 患者血清 VASP 和 PAPP-A 的表达水平与冠脉病变严重程度密切相关;多元线性回归分析发现,血清 VASP 和 PAPP-A 的表达水平是 SYNTAX 积分的独立影响因素。

本研究结果显示,年龄与 SYNTAX 积分呈正相关,这可能与高龄导致的血管内皮损伤、内皮细胞功能障碍、凝血和抗凝系统失衡等有关,而上述因素均为引发冠状动脉粥样硬化的关键影响因素<sup>[16]</sup>,同时高龄亦会导致机体对外界各项刺激的耐受性降低有关,从而影响其预后<sup>[17]</sup>。雷新宇等<sup>[18]</sup>学者的研究认为,年龄与冠脉损伤和狭窄的风险呈正相关,是心血管不良事件的独立危险因素之一。校正年龄后, SYNTAX 积分仍与受试者 PAPP-A 的表达呈正相关,与 VASP 的表达呈负相关, CHONG 等<sup>[19]</sup>的研究表明, VASP 可通过 NO/sGC/cGMP, RhoA/ROCK 以及 Rac1/PAK/cRaf/ERK1/2 等多种信号通路参与动脉粥样硬化的进程;刘静等<sup>[20]</sup>的研究同样表明, PAPP-A 可降低冠状动脉粥样硬化斑块的稳定性,可能与 CHD 患者的冠脉病变程度呈正相关。本研究不足之处在于未对不同时间点两组患者血清 VASP 和 PAPP-A 水平变化进行检测和比较,将在后续研究中展开深入分析。

综上所述, CHD 患者血清 VASP 和 PAPP-A 的表达水平与冠脉病变严重程度密切相关,可作为早期诊断和评估病情的重要生物学指标。

### 参考文献:

[1] ÖSTBRING M J, ERIKSSON T, PETERSSON G, et al. Motivational interviewing and medication review in coronary heart disease (MIMeRiC): Intervention

- development and protocol for the process evaluation[J]. JMIR Res Protoc, 2018, 7(1):e21.
- [2] KUBO S, YAMAJI K, INOHARA T, et al. In-hospital outcomes after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome with cardiogenic shock (from a Japanese nationwide registry [J-PCI Registry]) [J]. Am J Cardiol, 2019, 123(10):1595-1601.
  - [3] HOLT A W, MARTIN D N, SHAVER P R, et al. Soluble guanylyl cyclase-activated cyclic GMP-dependent protein kinase inhibits arterial smooth muscle cell migration independent of VASP-serine 239 phosphorylation[J]. Cell Signal, 2016, 28(9):1364-1379.
  - [4] FUJIMOTO M, HWA V, DAUBER A. Novel modulators of the growth hormone - insulin-like growth factor axis: pregnancy-associated plasma protein-A2 and stanniocalcin-2[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2017, 9(Suppl 2):1-8.
  - [5] MONTALESCOT G, SECHTEM U, ACHENBACH S, 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] CAIXETA A, GÉNÉREUX P, PALMERINI T, et al. Prognostic utility of the SYNTAX score in patients with single versus multivessel disease undergoing percutaneous coronary intervention (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy [ACUITY] trial) [J]. Am J Cardiol, 2014, 113(2):203-210.
  - [8] 相琳, 罗丹, 杨伟等. 高龄冠心病患者介入治疗远期预后分析 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(3):247-249.  
XIANG Lin, LUO Dan, YANG Wei, et al. Long-term outcome of very old coronary heart disease patients after percutaneous coronary intervention [J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2018, 3(20):247-249.
  - [9] YU Kai. The risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease combined with type 2 diabetes: meta-analysis[J]. Advances in Clinical Medicine, 2021, 11(1):125-131.
  - [10] WU Yidi, GUNST S J. Vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP) regulates actin polymerization and contraction in airway smooth muscle by a vinculin-dependent mechanism [J]. J Biol Chem, 2015, 290(18):11403-11416.
  - [11] CAI Anping, LI Liwen, ZHOU Yingling. Pathophysiological effects of RhoA and Rho-associated kinase on cardiovascular system[J]. Journal of Hypertension, 2016, 34(1): 3-10.
  - [12] 吴凡, 张蕾, 杜鑫, 等. 妊娠相关蛋白 A 对老年急性冠状动脉综合征患者的预后价值 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(11):1151-1154.  
WU Fan, ZHANG Qiang, DU Xin, et al. Prognostic value of pregnancy-associated plasma protein A in elderly patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome [J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2015, 17(11): 1151-1154.
  - [13] GUDE M F, HJORTEBJERG R, OXVIG C, et al. PAPP-A, IGFBP-4 and IGF-II are secreted by human adipose tissue cultures in a depot-specific manner[J]. Eur J Endocrinol, 2016, 175(6):509-519.
  - [14] AFRASYAB A, QU Peng, ZHAO Yang, et al. Correlation of NLRP3 with severity and prognosis of coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients[J]. Heart and Vessels, 2016, 31(8): 1218-1229.
  - [15] 陈岗, 康妮娜. 冠心病患者血清 PAPP-A, PC, hs-CRP 水平与冠脉病变程度及预后的相关性研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2020, 27(3):432-435.  
CHEN Gang, KANG Nina. The correlations between serum PAPP-A, PC, hs-CRP levels and coronary lesion degree, prognosis in patients with coronary heart disease [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2020, 27(3): 432-435.
  - [16] 王志军, 王泽宇, 王硕, 等. 冠心病合并糖尿病患者氯吡格雷抵抗分析及随访 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(3):447-450.  
WANG Zhijun, WANG Zeyu, WANG Shuo, et al. The analysis and follow-up study of Clopidogrel resistance of coronary heart disease combine with diabetes patients [J]. The Journal of Practical Medicine, 2017, 33(3):447-450.
  - [17] 刘亚东, 冯莉莉, 王海晶, 等. 冠心病患者血清 Lp-PLA2 与 HCY 检测及其与冠状动脉病变程度的相关性分析 [J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6): 83-87.  
LIU Yadong, FENG Lili, WANG Haijing, et al. Detection of serum Lp-PLA2 and HCY in patients with coronary heart disease and its correlation with the degree of coronary artery disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(6):83-87.
  - [18] 雷新宇. 高龄冠心病患者应用经皮冠状动脉介入治疗的预后及影响因素分析 [J]. 中国药物与临床, 2019, 19(16):2787-2788.  
LEI Xinyu. Prognosis and influencing factors of percutaneous coronary intervention in elderly patients with coronary heart disease[J]. Chinese Remedies & Clinics 2019, 19(16):2787-2788.
  - [19] CHONG C M, AI Nana, LEE S M. ROCK in CNS: different roles of isoforms, and therapeutic target for neurodegenerative disorders[J]. Curt Drug targets, 2017, 18(4): 455-462.
  - [20] 刘静, 张铁亮, 戴远辉, 等. 冠心病患者血清妊娠相关血浆蛋白 A 与胰岛素样生长因子 I 的表达及两者联合检测的临床意义研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2019, 11(2): 223-226.  
LIU Jing, ZHANG Tieliang, DAI Yuanhui, et al. Expressions of pregnancy-associated plasma protein A and insulin-like growth factor-1 and clinical significance of their combined detection in patients with coronary heart disease [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2019, 11(2): 223-226.