

慢性心力衰竭患者血清 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 水平表达与疾病严重程度的相关性研究

杨 婷^{1a}, 赵茜茜², 褚 杰^{1a}, 崔晓博^{1b}(1. 张家口市第一医院 a. 心内科; b. 感染科, 河北张家口 075041; 2. 张家口市第一医院东院区检验科, 河北张家口 075041)

摘要: 目的 分析慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 患者血清单核细胞趋化蛋白-3 (monocyte chemoattractant protein-3, MCP-3), 神经调节蛋白 1 β (neuregulin 1 β , NRG-1 β) 和偶联因子 6 (coupling factor 6, CF6) 水平表达及与疾病严重程度的相关性。方法 选取 2019 年 8 月~2020 年 8 月张家口市第一医院收治的慢性心力衰竭患者 120 例作为慢性心力衰竭组, 另外选取 70 例健康人作为健康组, 采用酶联免疫吸附 (enzyme-linked immunoassay, ELISA) 法检测 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 水平, 分析 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 在健康组与慢性心力衰竭组的表达及与疾病严重程度的关系。结果 慢性心力衰竭组 MCP-3 (0.52 ± 0.05 ng/L), NRG-1 β (6.01 ± 0.62 ng/ml) 和 CF6 (304.64 ± 30.58 pg/ml) 表达相对于健康组升高 (0.10 ± 0.01 ng/L, 3.25 ± 0.32 ng/ml, 201.62 ± 21.36 pg/ml), 差异均具有统计学意义 ($t=69.400$, 34.630 , 24.860 , 均 $P < 0.05$)。MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 随着慢性心力衰竭严重程度的加重升高加剧, 差异具有统计学意义 ($F=15.117 \sim 41.816$, 均 $P < 0.05$)。ROC 曲线显示, 与 MCP-3 (AUC=0.842, 95% CI=0.701~0.984), NRG-1 β (AUC=0.851, 95% CI=0.718~0.984) 和 CF6 (AUC=0.873, 95% CI=0.746~1.000) 单项诊断相比, 三项联合检测对慢性心力衰竭的诊断价值较高 (AUC=0.899, 95% CI=0.766~1.030), 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。相关性分析显示 MCP-3 与 NRG-1 β 和 CF6 均呈正相关 ($r=0.593$, 0.516 , 0.549 , 均 $P=0.001$)。结论 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 在慢性心力衰竭患者中表达升高, 且 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 表达升高与患者疾病严重程度相关, 可参与慢性心力衰竭的发展。临床可参考上述指标对此病进行早期评估。

关键词: 慢性心力衰竭; 单核细胞趋化蛋白-3; 神经调节蛋白 1 β ; 偶联因子 6

中图分类号: R541.6; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 05-139-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.05.027

Study on the Correlation between the Expression of Serum MCP-3, NRG-1 β and CF6 Levels in Patients with Chronic Heart Failure and the Severity of the Disease

YANG Ting^{1a}, ZHAO Qian-qian², CHU Jie^{1a}, CUI Xiao-bo^{1b}

(1a. Department of Cardiology; 1b. Department of Infectious Disease, the First Hospital of Zhangjiakou City, Hebei Zhangjiakou 075041, China; 2. Department of Clinical Laboratory, East Campus of the First Hospital of Zhangjiakou, Hebi Zhangjiakou 075041, China)

Abstract: Objective To analyze the serum monocyte chemoattractant protein-3 (MCP-3), neuregulin 1 β (NRG-1 β) and coupling factor 6 (CF6) levels in patients with chronic heart failure (CHF) and their correlation with the severity of the disease. **Methods** From August 2019 to August 2020, 120 patients with chronic heart failure admitted to the eastern district of the First Hospital of Zhangjiakou City as the CHF group, and 70 healthy people were selected as the healthy group, using enzyme-linked immunoassay (ELISA) method to detect the levels of MCP-3, NRG-1 β and CF6, and analyzed the expression of MCP-3, NRG-1 β and CF6 in the healthy group and the CHF group and the relationship with the severity of the disease. **Results** The expressions of MCP-3 (0.52 ± 0.05 ng/L), NRG-1 β (6.01 ± 0.62 ng/ml), and CF6 (304.64 ± 30.58 pg/ml) in the CHF group were higher than those in the healthy group (0.10 ± 0.01 ng/L, 3.25 ± 0.32 ng/ml, 201.62 ± 21.36 pg/ml), the differences were statistically significant ($t=69.400$, 34.630 , 24.860 , all $P < 0.05$). MCP-3, NRG-1 β and CF6 increased with the severity of CHF the differences were statistically significant ($F=15.117 \sim 41.816$, all $P < 0.05$). The ROC curve showed that compared with the single diagnosis of MCP-3 (AUC=0.842, 95% CI=0.701~0.984), NRG-1 β (AUC=0.851, 95% CI=0.718~0.984) and CF6 (AUC=0.873, 95% CI=0.746~1.000), the combination of the three had a higher diagnostic value for CHF (AUC=0.899,

基金项目: 张家口市科学技术研究项目 (1521041D)。

作者简介: 杨婷 (1981-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 心内科, E-mail: qdi791078@21cn.com。

95%CI=0.766~1.030), the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). Correlation analysis showed that MCP-3 was positively correlated with NRG-1 β and CF6 and NRG-1 β was positively correlated with CF6($r=0.593, 0.516, 0.549$, all $P=0.001$). **Conclusion** The expression of MCP-3, NRG-1 β and CF6 were increased in patients with CHF, and the increased expression of MCP-3, NRG-1 β and CF6 was related to the severity of the patient's disease, and may participate in the development of CHF. Clinical can refer to the above indicators for early evaluation of the disease.

Keywords: chronic heart failure; monocyte chemoattractant protein-3; neuregulin1 β ; coupling factor 6

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是世界许多地区心脏病患者住院的主要原因,随着老龄化人口的增长,心力衰竭的发病率进一步上升,心脏的收缩和舒张功能发生障碍可引起心力衰竭,使静脉回血量无法充分排出心脏,导致静脉系统血液淤积,动脉系统血液灌溉不足,引起心脏循环障碍^[1]。临床对于此病的治疗已取得重大进展,但5年病死率仍然较高,故临床寻找诊断此病的标志物具有重要意义。随着对慢性心力衰竭的不断研究发现,此病的发展与多种细胞因子异常表达有关,单核细胞趋化蛋白-3(monocyte chemoattractant protein-3, MCP-3)表达于内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞、肿瘤细胞,在炎症反应、血管发生等多种疾病中发挥作用^[2]。神经调节蛋白1(neuregulin 1, NRG-1)是心脏内皮细胞表达的一种跨膜蛋白,该蛋白产生的 β 变体参与心肌细胞的分化、增殖、生长、生存及凋亡^[3]。偶联因子6(coupling factor 6, CF6)可抑制前列腺素及一氧化碳的合成或释放,以循环激素样方式发挥收缩血管、升高血压等生物学效应^[4]。临床关于MCP-3, NRG-1和CF6联合诊断慢性心力衰竭的相关研究较少,基于上述研究背景,在本文研究中进一步验证MCP-3, NRG-1和CF6在慢性心力衰竭中的表达,明确其是否参与疾病的发展,为临床上慢性心力衰竭的早期诊治提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2020年8月~2021年8月张家口市第一医院收治的慢性心力衰竭患者120例作为慢性心力衰竭组。其中男性50例,女性70例,年龄40~75(54.63 ± 17.5)岁, BMI $21.98 \sim 26.35$ (24.25 ± 0.81) kg/m^2 ;吸烟史65例,饮酒史55例。纳入标准:①慢性心力衰竭患者符合《慢性心力衰竭心脏康复中国专家共识》^[5]中对心力衰竭的诊断标准;②患者呼吸困难,心源性水肿,肾功能不全,少尿,患者头晕,心、脑、肾等脏器缺血;③知情本次研究;④临床治疗完整。排除标准:①并发自身免疫性疾病者、血液系统疾病与其他恶性肿瘤者;②心、肝、肾功能不全者;③近期手术者;④急性感染者;⑤扩张性心肌病者;⑥肥厚性心肌病所致的心力衰竭者;⑦妊娠期或有妊娠计划;⑧具有出血性疾病及有出血倾向。另外选

取健康人70例作为健康组,均无任何血管疾病及其他特殊疾病。其中男性30例,女性40例,年龄43~76(56.53 ± 16.5)岁, BMI $23.02 \sim 25.96$ (24.49 ± 1.47) kg/m^2 ;吸烟史40例,饮酒史30例。两组在一般资料中均衡可比($P>0.05$),两组研究对象及家属均知情同意本次研究,签署了知情同意书,且经过我院伦理委员会审核批准。

1.2 仪器与试剂 MCP-3 ELISA试剂盒(艾美捷科技有限公司提供,批号:KA3668), NRG-1 β ELISA试剂盒(上海恒斐生物科技有限公司提供,批号:CSB-EQ027438HU), CF6 ELISA试剂盒[齐一生物科技(上海)有限公司提供,批号:K4919-100]。

1.3 方法

1.3.1 血清 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 检测方法: 采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测两组研究对象体内血清 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 水平,采集两组空腹静脉血3 ml,以离心半径5 cm,转速3 000 r/min离心处理10 min,分离上层血清, -80°C 保存待检。按照试剂盒说明书进行操作。

1.3.2 心功能分级: 根据慢性心力衰竭的症状严重程度进行心功能分级, I级为轻度,患者日常活动不受限制,一般活动不会引起心力衰竭症状; II~III级为中度,心力衰竭患者体力活动受到限制,低于平时的活动可引起心力衰竭的症状; IV级为重度,心力衰竭患者不能从事任何体力活动,休息状态下会有心力衰竭的症状。

1.4 统计学分析 采用SPSS26.0统计软件进行分析处理。应用Kolmogorov-Smirnov检验数据是否符合正态分布,符合正态分布的计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,多组间比较采用方差齐性检验,两组间比较采用独立样本 t 检验; MCP-3, NRG-1 β 和CF6之间相关性采用Pearson相关性分析。采用GraphPad Prism 7做ROC曲线,分析MCP-3, NRG-1 β 和CF6及三项联合检测对慢性心力衰竭的诊断价值, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 健康组、慢性心力衰竭组血清中 MCP-3, NRG-1 β , CF6 表达水平对比 与健康组相比,慢性心力衰竭组 MCP-3 ($0.52 \pm 0.05 \text{ ng/L}$ vs $0.10 \pm 0.01 \text{ ng/L}$), NRG-1 β ($6.01 \pm 0.62 \text{ ng/ml}$ vs

3.25 ± 0.32 ng/ml), CF6 (306.64 ± 30.58 pg/ml vs 201.62 ± 21.36 pg/ml) 表达水平升高, 差异具有统计学意义 ($t=69.400, 34.630, 24.860$, 均 $P<0.05$)。

2.2 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 与慢性心力衰竭严重程度的关系分析 见表1。随着慢性心力衰竭严重程度的加重, MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 的升高加剧, 重度、中度慢性心力衰竭患者 MCP-3,

NRG-1 β , CF6 水平高于轻度慢性心力衰竭患者, 差异具有统计学意义 ($t=27.877, 8.852, 10.078; 31.552, 6.348, 2.908$, 均 $P<0.05$); 重度慢性心力衰竭患者 MCP-3, NRG-1 β , CF6 水平高于中度慢性心力衰竭患者, 差异具有统计学意义 ($t=17.380, 3.464, 8.684$, 均 $P<0.05$)。

表1 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 与慢性心力衰竭严重程度的关系分析 ($\bar{x} \pm s$)

项目	轻度 ($n=25$)	中度 ($n=49$)	重度 ($n=46$)	F	P
MCP-3 (ng/L)	0.25 ± 0.02	0.46 ± 0.03	0.65 ± 0.07	41.816	0.001
NRG-1 β (ng/ml)	5.02 ± 0.51	5.89 ± 0.58	6.32 ± 0.63	13.278	0.001
CF6 (pg/ml)	249.62 ± 24.56	269.65 ± 29.61	325.31 ± 32.85	15.117	0.001

2.3 ROC 曲线分析 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 对慢性心力衰竭的诊断价值 见表2, 图1。ROC 曲线显示, 与 MCP-3, NRG-1 β , CF6 单项诊断相比, 三项联合检测对慢性心力衰竭的诊断价值较

高 ($P=0.001$)。以正确诊断指数最大对应的 MCP-3, NRG-1 β , CF6 值作为最佳诊断分界点, 分界点 MCP-3 值为 0.15 ng/ml, NRG-1 β 值为 4.55 ng/L, CF6 值为 225.54 pg/ml。

表2 ROC 曲线分析 MCP-3, NRG-1 β , CF6 对慢性心力衰竭的诊断价值

项目	曲线下面积 (95%CI)	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	P 值	截断值
MCP-3	0.842 (0.701 ~ 0.984)	70.83 (85/120)	85.71 (60/70)	76.32 (145/190)	0.001	0.15 ng/L
NRG-1 β	0.851 (0.718 ~ 0.984)	74.17 (89/120)	81.43 (57/70)	76.84 (146/190)	0.001	4.55 ng/ml
CF6	0.873 (0.746 ~ 1.000)	76.67 (92/120)	78.57 (55/70)	77.37 (147/190)	0.001	225.54 pg/ml
三项联合检测	0.899 (0.766 ~ 1.030)	91.67 (98/120)	71.43 (50/70)	77.89 (148/190)	0.001	-

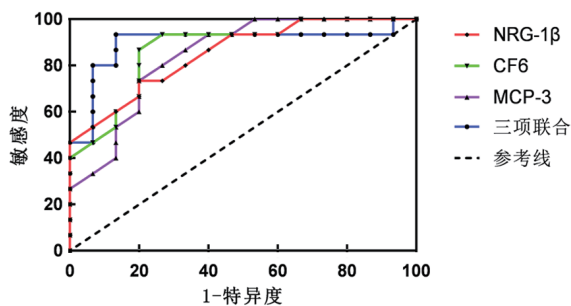


图1 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 诊断慢性心力衰竭的 ROC 曲线

2.4 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 之间相关性分析 相关性分析显示, MCP-3 与 NRG-1 β 正相关 ($r=0.593, P=0.001$), MCP-3 与 CF6 正相关 ($r=0.516, P=0.001$); NRG-1 β 与 CF6 正相关 ($r=0.549, P=0.001$)。

3 讨论

慢性心力衰竭是由于心肌损伤后机体的心肌结构变化导致心脏泵血功能低下, 是各种心脏病的终末阶段。慢性心力衰竭会改变血液动力学, 释放炎症因子, 激活神经内分泌系统, 并导致内皮功能的异常及心肌缺血、损伤与坏死^[6-8]。

MCP-3 作为多种细胞的强力趋化因子, 在多种炎症疾病的发生发展中具有重要作用, 细胞通过分泌多种血管形成调节因子, 促进新血管形成^[9]; MCP-3 是一类由细胞产生的具有多种生物学功能的碱性蛋白, 作用于内皮细胞,

可促进细胞的增殖和迁移, 正向调控血管的生成^[10-12]。趋化因子上调可多方面影响心肌功能, 其浓度升高可引起淋巴细胞、中性粒细胞与单核细胞浸润, 浸润的细胞活化后可以分泌更多的趋化因子, 形成一个循环, 浓度升高的趋化因子可以促使白细胞释放氧自由基, 对心肌功能产生负面影响。本文研究发现, MCP-3 与慢性心力衰竭者病情严重程度有关, 表明 MCP-3 的表达水平可影响患者的疾病严重程度。其原因可能为 MCP-3 趋化更多免疫细胞, 引起组织纤维化, 造成心力衰竭心肌重构。

NRG-1 β 为表皮生长因子家族成员之一, 是一种可以在细胞表面激活或加工跨膜蛋白, 并可调节多种不同的细胞, 还可促血管生成。NRG-1 在缺血损伤中可促进血管生成、逆转心肌重构及减少氧化应激作用^[13-15]。研究发现^[16-17], NRG-1 β 可促进心肌细胞收缩功能分子的表达, 改善心肌细胞的内在组分构成, 提高心肌细胞功能的潜在能力。本文研究显示, NRG-1 β 在患者体内表达与患者病情相关, 其原因可能为患者病情的加重使体内神经-内分泌系统被激活, 使 NRG-1 β 进入血液, 加重病情。NRG-1 β 可作为新的生物标志物用于心力衰竭的诊断与评估患者的严重程度。

CF6 是线粒体 ATP 合酶柄区的一个亚单位, 是一种血管活性物质, 在体内各组织与血管内皮细胞膜中均有分布, 在心肌中含量最高^[17-18]。研究发现^[19-20],

CF6 为唯一的前列环素内源性阻滞剂,在高血压、冠心病、糖尿病等血管疾病中显著升高,并与血管性假血友病因子等内皮损伤标志物水平明显相关。慢性心力衰竭患者心肌和内皮细胞严重受损,并伴有神经体液因子的激活。CF6 在体内的释放受多种因素影响,当机体出现血管内皮损伤与心肌缺血时,体内细胞出现坏死,CF6 受到刺激进入血液。本文结果显示,血浆 CF6 与慢性心力衰竭患者相关,在慢性心力衰竭患者体内表达升高,且随着病情的加重逐渐升高,其原因可能为慢性心力衰竭患者存在心肌缺血损伤、心肌细胞坏死凋亡与炎症因子释放,上述反应可导致心肌细胞释放 CF6 进入血液循环,共同导致 CF6 水平升高,此研究结果与李丽等^[21]研究结果一致,此结果提示 CF6 为内皮损伤的标志,参与慢性心力衰竭的发展,可用于慢性心力衰竭的诊断。

综上所述,本文研究发现,慢性心力衰竭患者血清 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 水平与患者的疾病严重程度有关,临床可根据上述指标早期评估此病。但本次研究未深入分析其 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 具体作用机制,且所纳入的样本量较少,因此本文还需后续研究大样本多中心地分析 MCP-3, NRG-1 β 和 CF6 与慢性心力衰竭的关系,以期塑造造福于更多的患者。

参考文献:

- [1] 唐红秀,王璐,万楠,等.慢性心力衰竭患者外周血 RDW 与 HDL-C 水平的相关性分析[J].现代检验医学杂志,2018,33(6):88-90,94.
TANG Hongxiu, WANG Lu, WAN Nan, et al. Relationship between high-density lipoprotein cholesterol and the red cell distribution width in patients with chronic heart failure [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(6): 88-90, 94.
- [2] YANG Yang, SHEN Chenguang, LI Jinxiu, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2020, 146(1): 119-127, e4.
- [3] WU Jin, LIU Hua, CHU Ting, et al. Neuregulin-1 β attenuates sepsis-induced diaphragm atrophy by activating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Journal of Muscle Research and Cell Motility, 2019, 40(1): 43-51.
- [4] 张娟,张琳琳,张湛,等.线粒体偶联因子 6 在肺动脉高压发生中的作用[J].中国基层医药,2020,27(10):1278-1280.
ZHANG Juan, ZHANG Linlin, ZHANG Zhan, et al. Role progress of mitochondrial coupling factor 6 in pulmonary hypertension [J]. Chinese Journal of Primary Medicine and Pharmacy, 2020, 27(10): 1278-1280.
- [5] 中国康复医学会心血管病预防与康复专业委员会.慢性心力衰竭心脏康复中国专家共识[J].中华内科杂志,2020,59(12):942-952.
Professional Committee of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of Chinese Rehabilitation Medical Association. Expert consensus on cardiac rehabilitation for chronic heart failure in China [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2020, 59(12): 942-952.
- [6] 崔贞,刘文.慢性心力衰竭患者呋塞米治疗对血清 NT-proBNP 水平的影响[J].现代检验医学杂志,2019,34(3):144-147.
CUI Zhen, LIU Wen. Effects of furosemide in patients with chronic heart failure on serum NT-proBNP [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3): 144-147.
- [7] 易福凌,陈伟芝,王禹.慢性心力衰竭患者血清 Mb, cTnI, IL-8 和 hs-CRP 水平表达与心功能分级的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2021,36(3):58-61,67.
YI Fuling, CHEN Weizhi, WANG Yu. Correlation between the expression of serum Mb, cTnI, IL-8, hs-CRP and cardiac function in patients with chronic heart failure [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(3): 58-61, 67.
- [8] 王璉,潘爱红,陈永倩.自尊和心理控制源在老年慢性心力衰竭患者治疗期望和自我感受负担间的中介效应研究[J].安徽医学,2021,42(3):323-327.
WANG Jin, PAN Aihong, CHEN Yongqian. The mediating effect of self-esteem and psychological control sources on burden of treatment expectation and self-perception in elderly patients with chronic heart failure [J]. Anhui Medical Journal, 2021, 42(3): 323-327.
- [9] CHEN Liting, WANG Gaoxiang, TAN Jiaqi, et al. Scoring cytokine storm by the levels of MCP-3 and IL-8 accurately distinguished COVID-19 patients with high mortality[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2020, 5(1): 292.
- [10] 朱俭,刘强和.单核细胞趋化蛋白-3(MCP-3)在恶性肿瘤中的研究进展[J].华夏医学,2019,32(2):180-183.
ZHU Jian, LIU Qianghe. Progress of monocyte chemoattractant protein-3(MCP-3) in malignant tumor research [J]. Acta Medicinæ Sinica, 2019, 32(2): 180-183.
- [11] 王旭,徐文举,袁五营. miRNA-4262 通过靶向神经调节蛋白 1 调控非小细胞肺癌细胞增殖、侵袭、迁移的作用机制[J].癌症进展,2020,18(2):133-137.
WANG Xu, XU Wenju, YUAN Wuying. Mechanism of miRNA-4262 regulating the proliferation, invasion and migration of non-small cell lung cancer cells by targeting NRG1 [J]. Oncology Progress, 2020, 18(2): 133-137.
- [12] KORBECKI J, KOJDER K, BARCZAK K, et al. Hypoxia alters the expression of CC chemokines and CC chemokine receptors in a tumor—A literature review [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(16): 5647.
- [13] WANG Xuehui, ZHUO Xiaozhen, GAO Jie, et al. Neuregulin-1 β partially improves cardiac function in volume-overload heart failure through regulation of abnormal Calcium handling [J]. Frontiers in Pharmacology, 2019, 10(8): 616.
- [14] 许超,王娟,刘伟伟,等.血清 DCN, NRG-1, MIF 水平与首发未服药精神分裂症患者临床症状和认知功能的相关性分析[J].现代生物医学进展,2021,21(6):1151-1154,1050.
XU Chao, WANG Juan, LIU Weiwei, et al. Correlation analysis of serum levels of DCN, NRG-1 and macrophage MIF with clinical symptoms and cognitive function in first-episode schizophrenic patients without medication [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2021, 21(6): 1151-1154, 1050.

- [12] BOKHARI R A, TANTOWI N, LAU S F, et al. Java tea (orthosiphon stamineus) protected against osteoarthritis by mitigating inflammation and cartilage degradation: a preclinical study[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(4): 939-949.
- [13] WIDOWATI W, AFIFAH E, MOZEF T, et al. Effects of insulin-like growth factor-induced Wharton jelly mesenchymal stem cells toward chondrogenesis in an osteoarthritis model[J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2018, 21(7): 745-752.
- [14] WONDIMU E B, CULLEY K L, QUINN J, et al. Elf3 contributes to cartilage degradation in vivo in a surgical model of Post-Traumatic osteoarthritis[J]. *Scientific Reports*, 2018, 8(1): 6438.
- [15] PANINA S B, KROLEVETS I V, MILYUTINA N P, et al. Circulating levels of proinflammatory mediators as potential biomarkers of post-traumatic knee osteoarthritis development[J]. *Journal of Orthopaedics and Traumatology*, 2017, 18(4): 349-357.
- [16] NAKAGAWA R, AKAGI R, YAMAGUCHI S, et al. Single vs.repeated matrix metalloproteinase-13 knockdown with intra-articular short interfering RNA administration in a murine osteoarthritis model[J]. *Connective Tissue Research*, 2019, 60(4): 335-343.
- [17] THOMAS N P, WU W J, FLEMING B C, et al. Synovial inflammation plays a greater role in post-traumatic osteoarthritis compared to idiopathic osteoarthritis in the Hartley Guinea pig knee[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2017, 18(1): 556.
- [18] SAITO M, NISHITANI K, IKEDA H O, et al. A VCP modulator, KUS121, as a promising therapeutic agent for post-traumatic osteoarthritis[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 20787.
- [19] SUZUKI Y, HASEGAWA M, MATSUI Y, et al. Intra-articular injection of rebamipide prevents articular cartilage degeneration in murine post-traumatic osteoarthritis models[J]. *Modern Rheumatology*, 2020, 30(4): 765-772.
- [20] 樊凯, 张海严, 蔡道章. 正五聚蛋白 3 促进软骨细胞 MMP13 产生从而加重骨性关节炎 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(16):2177-2182.
- FAN Kai, ZHANG Haiyan, CAI Daozhang. PTX3 promotes the production of MMP13 in chondrocytes and aggravates arthritis [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2020, 36(16):12-17.
- [21] 赵娜, 康利宝. 创伤性膝骨关节炎患者血清 IL-6, TNF- α , 瘦素水平表达与影像学 K-L 分级的相关性 [J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(5):139-142.
- ZHAO Na, KANG Libao. Association between levels of serum inflammatory cytokines and imaging severity in patients with post-traumatic knee osteoarthritis [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2019, 34(5):139-142.
- [22] 毛洪刚, 朱艳丽, 刘岩, 等. 膝骨性关节炎者 TLR-4, IL-1 β 的表达变化及临床意义 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(3):82-85.
- MAO Honggang, ZHU Yanli, LIU Yan, et al. Expression changes and clinical significance of TLR-4 and IL-1 β in serum and knee joint fluid of patients with knee osteoarthritis [J]. *China Medical Herald*, 2020, 17(3):82-85.
- [23] 骆晓飞, 王金良, 魏瑄, 等. 血清及关节液 TNF- α 和 MMP-13 水平变化与膝骨性关节炎患者 K-L 分级的相关性 [J]. *中国卫生工程学*, 2020, 19(1): 100-102.
- LUO Xiaofei, WANG Jinliang, WEI Xuan, et al. Correlation between changes of TNF- α and MMP-13 levels in serum and synovial fluid and K-L grade in patients with knee osteoarthritis[J]. *Chinese Journal of Public Health Engineering*, 2020, 19(1):100-102.

收稿日期: 2021-02-09

修回日期: 2022-03-09

(上接第 142 页)

- [15] JING Wanli, ZHANG Tongxing, JIANG Wenxue, et al. Neuroprotective effect of neuregulin-1 β on spinal cord ischemia reperfusion injury[J]. *The Journal of Spinal Cord Medicine*, 2021, 44(4): 583-589.
- [16] 李海涛, 林劲, 韩丽珍, 等. 神经调节蛋白 1/ 转化生长因子 β 1 对血管平滑肌细胞骨架的作用 [J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(7):863-868.
- LI Haitao, LIN Jin, HAN Lizhen, et al. Effect of NRG-1/TGF- β 1 on cytoskeleton of vascular smooth muscle [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2013, 37(7):863-868.
- [17] 刘雨, 吴运芹, 庄严, 等. 线粒体偶联因子 6、细胞色素 C 在新生儿败血症中的变化及临床意义 [J]. *中国小儿急救医学*, 2017, 24(7): 536-540.
- LIU Yu, WU Yunqin, ZHUANG Yan, et al. Changes and clinical significances of mitochondrial coupling factor 6 and cytochrome C in neonatal sepsis[J]. *Chinese Pediatric Emergency Medicine*, 2017, 24(7):536-540.
- [18] 许涛, 钱炜, 胡静, 等. 川崎病患儿血清 CF-6 水平变化及其对免疫球蛋白治疗效果的预测价值 [J]. *山东医药*, 2019, 59 (35) : 72-74.
- XU Tao, QIAN Wei, HU Jing, et al. Serum CF-6 levels in children with Kawasaki disease and its predictive value for immunoglobulin treatment [J]. *Shandong Medical Journal*, 2019, 59(35):72-74.
- [19] 杨慧敏. CHD-PAH 患儿 CFHR2, T-bet mRNA, CF6 的变化及其意义 [J]. *实验与检验医学*, 2019, 37(3) : 459-461, 476.
- YANG Huimin. Changes of CFHR2, T-BET mRNA and CF6 in chD-PAH children and their significance [J]. *Experimental and Laboratory Medicine*, 2019, 37(3):459-461, 476.
- [20] OSANAI T, TANAKA M, MIKAMI K, et al. Mitochondrial inhibitory factor protein 1 attenuates coupling factor 6-induced aging signal[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 119(7): 6194-6203.
- [21] 李丽, 韩芬. 美托洛尔联合稳心颗粒治疗慢性心力衰竭病人的临床疗效观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(10): 1507-1509.
- LI Li, HAN Fen. Clinical observation of metoprolol combined with Wenxin granule in the treatment of chronic heart failure patients [J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-Cerebrovascular Disease*, 2019, 17(10):1507-1509.

收稿日期: 2021-08-24

修回日期: 2022-02-20