

## 孕妇血清 Collectrin 和 NEP 表达水平与子痫前期的相关性研究

王 芬<sup>1a</sup>, 陈 媛<sup>1b</sup>, 谢 环<sup>2</sup> (1. 鄂东医疗集团黄石市妇幼保健院 / 湖北理工学院附属妇幼保健院 a. 产科; b. 检验科, 湖北黄石 435099; 2. 宜昌市第二人民医院 / 三峡大学第二人民医院妇科, 湖北宜昌 443008)

**摘要:** 目的 研究孕妇血清收集素 (Collectrin) 和脑啡肽酶 (neprilysin, NEP) 表达水平与子痫前期 (preeclampsia, PE) 的相关性。方法 选取 2020 年 1 月 ~ 2021 年 1 月湖北理工学院附属妇幼保健院收治的 87 例 PE 患者为 PE 组, 根据病情严重程度分为轻度子痫前期组 ( $n=38$ ) 和重度子痫前期组 ( $n=49$ ), 另选取同期 42 例健康妊娠妇女为对照组。酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 Collectrin 和 NEP 水平, Pearson/Spearman 相关性分析 PE 患者血清 Collectrin 和 NEP 水平与血压的相关性, ROC 曲线分析血清 Collectrin 和 NEP 水平对 PE 的预测价值。结果 与对照组比较, PE 组 NEP [102.72 (97.76, 105.84) pg/ml vs 71.20 (62.82, 87.48) pg/ml] 水平升高, Collectrin ( $163.82 \pm 66.00$  pg/ml vs  $241.39 \pm 67.31$  pg/ml) 水平降低, 差异有统计学意义 ( $Z=6.172$ ,  $t=8.499$ , 均  $P < 0.001$ )。与轻度子痫前期组比较, 重度子痫前期组 NEP [84.00 (68.10, 95.33) pg/ml vs 63.71 (60.61, 80.46) pg/ml] 水平升高, Collectrin ( $204.58 \pm 62.96$  pg/ml vs  $269.93 \pm 56.19$  pg/ml) 水平降低, 差异均有统计学意义 ( $Z=4.433$ ,  $t=5.104$ , 均  $P < 0.05$ )。Pearson/Spearman 相关性分析显示, PE 患者收缩压、舒张压与血清 Collectrin 水平呈负相关 ( $r=-0.656$ ,  $-0.748$ , 均  $P < 0.001$ ), 与血清 NEP 水平呈正相关 ( $r=0.638$ ,  $0.694$ , 均  $P < 0.001$ )。ROC 曲线显示, Collectrin, NEP 和 Collectrin + NEP 预测 PE 的曲线下面积分别为 0.843, 0.804 和 0.914, 敏感度分别为 74.71%, 60.92% 和 81.61%, 特异度分别为 92.86%, 90.48% 和 92.86%。Collectrin + NEP 预测 PE 的曲线下面积大于 Collectrin 和 NEP 单独预测, 差异均有统计学意义 ( $Z=2.984$ ,  $3.540$ , 均  $P < 0.05$ )。结论 PE 患者血清 Collectrin 水平降低, NEP 水平升高, 与血压水平密切相关, 可作为 PE 预测指标。

**关键词:** 子痫前期; 收集素; 脑啡肽酶

中图分类号: R714.245; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 06-183-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.035

## Correlation of Serum Collectrin and NEP Expression Levels in Pregnant Women with Pre-eclampsia

WANG Fen<sup>1a</sup>, CHEN Yuan<sup>1b</sup>, XIE Huan<sup>2</sup>

(1a. Department of Obstetric; b. Department of Laboratory Clinical, Huangshi Maternity & Children's Health Hospital, Edong Healthcare Group/Women's & Children's Hospital Affiliated to Hubei Polytechnic University, Hubei Huangshi 435099, China; 2. Department of Gynecology, the Second People's Hospital of Yichang/the Second People's Hospital of Three Gorge University, Hubei Yichang 443008, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between the expression levels of serum Collectrin and Neprilysin (NEP) in pregnant women and pre-eclampsia. **Methods** 87 patients with PE admitted to the Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Hubei Institute of Technology from January 2020 to January 2021 were selected as the PE group, and were divided into mild pre-eclampsia group ( $n=38$ ) and severe pre-eclampsia group ( $n=49$ ) according to the severity of the disease, and another 42 healthy pregnant women in the same period were selected as the control group. ELISA was used to detect serum Collectrin and NEP levels, Pearson/Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum Collectrin and NEP levels and blood pressure in PE patients, and ROC curve was used to analyze the predictive value of serum Collectrin and NEP levels on PE. **Results** Compared to the control group, the PE group had increased levels of NEP [102.72 (97.76, 105.84) pg/ml vs 71.20 (62.82, 87.48) pg/ml] and decreased levels of Collectrin ( $163.82 \pm 66.00$  pg/ml vs  $241.39 \pm 67.31$  pg/ml), with differences statistically significant ( $Z=6.172$ ,  $t=8.499$ , all  $P < 0.001$ ). Compared to the mild pre-eclampsia group, the severe pre-eclampsia group had increased levels of NEP [84.00 (68.10, 95.33) pg/ml vs 63.71 (60.61, 80.46) pg/ml] and decreased levels of

基金项目: 湖北省卫健委科研基金 (WJ2019H524); 湖北陈孝平科技发展基金项目。

作者简介: 王芬 (1976-), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 产科子痫, E-mail: wangfen7658@163.com。

通讯作者: 陈媛 (1985-), 女, 本科, 主管技师, 研究方向: 检验医学。

Collectrin ( $204.58 \pm 62.96$  pg/ml vs  $269.93 \pm 56.19$  pg/ml), with statistically significant differences ( $Z=4.433$ ,  $t=5.104$ , all  $P < 0.05$ ). Pearson/Spearman correlation analysis showed that systolic and diastolic blood pressure in PE patients were negatively correlated with serum Collectrin levels ( $r = -0.656$ ,  $-0.748$ , all  $P < 0.001$ ) and positively correlated with serum NEP levels ( $r = 0.638$ ,  $0.694$ , all  $P < 0.001$ ). The ROC curves showed that the area under the curve for PE prediction by Collectrin, NEP and Collectrin + NEP were 0.843, 0.804 and 0.914, respectively, with sensitivities were 74.71%, 60.92% and 81.61%, and the specificity were 92.86%, 90.48% and 92.86%, respectively. The area under the curve for PE predicted by Collectrin + NEP was greater than that predicted by Collectrin and NEP alone, the differences were statistically significant ( $Z = 2.984$ ,  $3.540$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Reduced serum Collectrin levels and increased NEP levels in PE patients were closely correlated with blood pressure levels and can be used as predictors of PE.

**keywords:** pre-eclampsia; collectrin; neprilysin

子痫前期 (preeclampsia, PE) 是指妊娠 20 周后出现高血压和蛋白尿, 是导致全球范围内产妇和围产儿死亡的重要原因, 早期预防和诊断 PE 有助于改善母婴预后<sup>[1]</sup>。PE 发病背景复杂, 至今尚未建立有效的预测方法, 探索 PE 病理生理机制是当前研究热点。目前业界公认 PE 血管内皮功能障碍是 PE 发病的中心环节之一<sup>[2]</sup>。收集素 (Collectrin) 是肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 的新成员, 能通过内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) / 一氧化氮 (nitric oxide, NO) 途径调节血管内皮功能, 进而影响血压水平<sup>[3]</sup>。血管活性物质具有扩张血管、调节血流量、调节血压等多种作用<sup>[4]</sup>。脑啡肽酶 (neprilysin, NEP) 是一种锌依赖性金属肽酶, 在血管活性物质的降解中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。已有研究报道, PE 患者胎盘中 NEP 表达显著上调<sup>[6]</sup>。目前关于血清 Collectrin 和 NEP 水平与 PE 的相关性尚缺乏报道, 本研究旨在观察 PE 患者血清 Collectrin, NEP 水平变化, 并分析二者对 PE 的预测价值, 以期对 PE 早期诊断提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2020 年 1 月 ~ 2021 年 1 月湖北理工学院附属妇幼保健院收治的 87 例 PE 患者为 PE 组, 年龄  $23 \sim 37$  ( $27.45 \pm 5.31$ ) 岁; 孕周  $28 \sim 39$  ( $32.57 \pm 2.71$ ) 周; 孕次  $1 \sim 3$  ( $1.45 \pm 0.50$ ) 次; 体质指数  $24 \sim 37$  ( $30.33 \pm 4.18$ )  $\text{kg/m}^2$ ; 轻度子痫前期 (mild preeclampsia, MPE) 38 例和重度子痫前期 (severe preeclampsia, SPE) 49 例。纳入标准: ①符合《妊娠期高血压疾病诊治指南 (2020)》<sup>[7]</sup> PE 诊断标准; ②自然受孕者; ③单胎妊娠者; ④临床资料完整者; ⑤患者及家属均知情研究。排除

标准: ①血液、免疫系统异常者; ②恶性肿瘤者; ③并发其他妊娠期疾病者; ④严重感染者; ⑤胎儿畸形、产前胎膜破裂、绒毛膜羊膜炎者。另选取同期 42 例健康妊娠妇女为对照组, 年龄  $22 \sim 40$  ( $28.12 \pm 4.53$ ) 岁; 孕周  $24 \sim 38$  ( $32.52 \pm 3.13$ ) 周; 孕次  $1 \sim 3$  ( $1.40 \pm 0.45$ ) 次; 体质指数  $24 \sim 37$  ( $30.42 \pm 3.87$ )  $\text{kg/m}^2$ 。两组一般资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。本研究经医院伦理委员会批准。

**1.2 仪器与试剂** Multiskan™ FC 酶标仪 (赛默飞); Collectrin, NEP 试剂盒 (杭州新龙生物科技有限公司)。

**1.3 方法** 采集所有研究对象入组时静脉血液,  $3\ 000\text{r/min}$  离心 15min, 半径 10cm, 取上清液, ELISA 检测血清 Collectrin, NEP 水平, 所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

**1.4 统计学分析** 选用 SPSS26.0 统计学软件, 计数资料以  $n(\%)$  表示,  $\chi^2$  检验; 计量资料经 Shapiro-Wilk 检验, 正态分布以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,  $t$  检验; 偏态分布计量资料以中位数 (四分位间距) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示,  $U$  检验; Pearson/Spearman 相关性分析 PE 患者血清 Collectrin, NEP 水平与血压的相关性; ROC 曲线分析血清 Collectrin, NEP 水平对 PE 的预测价值, 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 采用 Z 检验;  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组血压和血清 Collectrin, NEP 水平比较** 见表 1。PE 组收缩压、舒张压、NEP 水平高于对照组, Collectrin 水平低于对照组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 1 两组血压和血清 Collectrin, NEP 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $M(P_{25}, P_{75})$ )

项目	PE 组 ( $n=87$ )	对照组 ( $n=42$ )	$t/Z$	$P$
收缩压 (mmHg)	$168.40 \pm 17.00$	$114.88 \pm 8.89$	23.462	$< 0.001$
舒张压 (mmHg)	$110.33 \pm 12.89$	$66.60 \pm 7.33$	24.491	$< 0.001$
Collectrin (pg/ml)	$71.20 (62.82, 87.48)$	$102.72 (97.76, 105.84)$	8.499	$< 0.001$
NEP (pg/ml)	$241.39 \pm 67.31$	$163.82 \pm 66.00$	6.172	$< 0.001$

2.2 不同病情严重程度患者血压和血清 Collectrin, NEP 水平比较 见表2。SPE 组收缩压、舒张压、

NEP 水平高于 MPE 组, Collectrin 水平低于 MPE 组, 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表2 不同病情严重程度患者血压和血清 Collectrin, NEP 水平比较 [ $\bar{x} \pm s$ , M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

项目	MPE 组 (n=38)	SPE 组 (n=49)	t/Z	P
收缩压 (mmHg)	162.03 ± 17.28	173.35 ± 15.19	3.247	0.002
舒张压 (mmHg)	105.63 ± 13.34	113.98 ± 11.38	3.147	0.002
Collectrin (pg/ml)	84.00 (68.10, 95.33)	63.71 (60.61, 80.46)	4.433	< 0.001
NEP (pg/ml)	204.58 ± 62.96	269.93 ± 56.19	5.104	< 0.001

2.3 PE 患者血清 Collectrin, NEP 水平与血压的相关性 Pearson/Spearman 相关性分析显示, PE 患者血清 Collectrin 水平与收缩压、舒张压呈负相关 ( $r = -0.656, -0.748$ , 均  $P < 0.001$ ), NEP 水平与收缩压、舒张压呈正相关 ( $r = 0.638, 0.694$ , 均  $P < 0.001$ )。

2.4 血清 Collectrin, NEP 水平单独及联合检测对 PE 的预测价值 见表3和图1。ROC 曲线显示, 血清 Collectrin + NEP 预测 PE 的 AUC 大于 Collectrin, NEP 单独预测, 差异均有统计学意义 ( $Z = 2.984, 3.540$ ;  $P = 0.003, 0.000$ )。

表3 血清 Collectrin, NEP 水平单独及联合检测对 PE 的预测价值

项目	AUC (95%CI)	Cut-off	敏感度 (%)	特异度 (%)	Youden
Collectrin	0.843 (0.769 ~ 0.901)	96.04 pg/ml	74.71	92.86	0.676
NEP	0.804 (0.724 ~ 0.868)	227.17 pg/ml	60.92	90.48	0.514
Collectrin + NEP	0.914 (0.852 ~ 0.956)	-	81.61	92.86	0.745

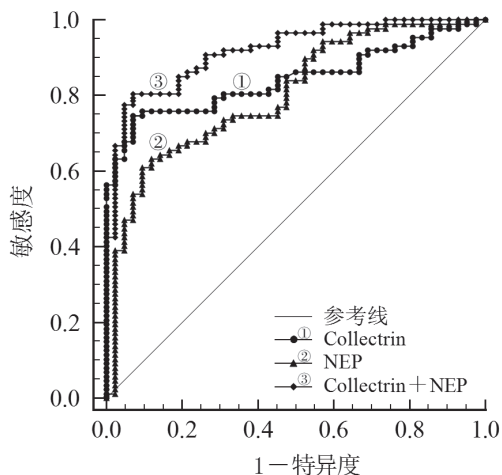


图1 血清 Collectrin, NEP 水平单独及联合预测 PE 的 ROC 曲线

### 3 讨论

子痫前期 (PE) 是常见妊娠期高血压疾病之一, 妊娠期高血压疾病患病率随年龄增长而增高, 随着“全面两孩”和“三孩生育”政策的实施, 我国孕产妇初育年龄和分娩年龄逐年上升, 由此推测 PE 患病率也逐年升高。PE 是导致妊娠相关疾病发生和死亡的主要因素, 是一种存在多机制发病异质性、多因素发病异源性的多因素、多阶段、多通路疾病。病理改变包括孕妇过度耐受滋养细胞炎症反应、滋养细胞凋亡和坏死增多、遗传印记、脂蛋白毒性、免疫不耐受、慢性子宫胎盘缺血等, 其临床表现呈多样性和复杂性, 个体首发症状表现不一, 大多患

者未能及时识别和早发现以至于发展为重症或存在严重靶器官并发症, 需转诊三级医疗救治中心进行多学科联合救治, 因此早期诊断 PE 对早期干预、处理具有重要意义。目前研究认为, 滋养细胞浅着床导致胎盘缺血、缺氧引起的血管内皮损伤和氧化应激是 PE 发生的重要原因<sup>[8]</sup>。

血管内皮对维持人体血液循环具有重要作用, 血管内皮细胞能分泌血管舒张因子和血管收缩因子, 调节血管的舒缩平衡, 使血流循环趋于稳定, 当血管内皮功能障碍导致血管舒缩状态失衡, 则会引起包括高血压在内的多种心血管事件<sup>[9]</sup>。NO 是有效的血管扩张剂, 由皮内型一氧化氮合酶 (eNOS) 催化 L-精氨酸转化而成, PE 中内皮功能障碍的一个关键特征为缺乏 L-精氨酸, 使 eNOS 不能在二聚体形态下将 L-精氨酸转化为 NO, 导致 eNOS 解离为单体时释放大量超氧阴离子, NO 生物利用度降低, 即 eNOS 解偶联, 进一步促进血管中的氧化应激水平升高, 导致血管内皮功能障碍<sup>[10]</sup>。肾素-血管紧张素系统 (RAS) 是由一系列肽类激素和酶组成的体液调节系统, 主要功能为调节人体水电质、血压平衡, 以维持机体内环境恒定, RAS 失调是 PE 发生的几个关键途径之一<sup>[11]</sup>。Collectrin 是 RAS 中的孤立成员, 最初由 CECHOVA 等<sup>[12]</sup> 在一项筛查中发现, Collectrin 在肾脏全切除后和高盐饮食期间表达上调, 而缺乏 Collectrin 可引起盐敏感度增强、压力性尿钠排泄受损、血压升高。



这项研究提示,Collectrin很可能在血压中发挥直接作用。近年YANG等<sup>[13]</sup>研究也证实,Collectrin能通过调节血管内皮损伤中NO和氧化应激水平调节血压稳态。但关于Collectrin与PE的关系尚不明确。我们研究结果显示,PE组血清Collectrin水平明显降低,且发展至SPE后进一步降低,说明Collectrin参与PE发生发展。进一步分析显示,PE患者血清Collectrin水平与收缩压、舒张压呈负相关关系,说明Collectrin可通过影响血压水平参与PE发生发展。其机制可能与Collectrin能帮助L-精氨酸转化合成NO,以维持NO与超氧阴离子平衡,对内皮依赖性血管扩张和血压发挥保护作用有关<sup>[12-13]</sup>。实验发现,小鼠Collectrin缺失会引起血管内皮功能障碍和高血压,上调Collectrin能调节内皮细胞对L-精氨酸的摄取,促进eNOS催化L-精氨酸转化为NO,改善血管内皮功能和血压水平<sup>[14]</sup>。这些研究提示Collectrin能通过影响外周血管阻力和肾钠处理来调节血压,但关于Collectrin参与PE的具体机制有待进一步研究。

脑啡肽酶(NEP)负责机体内源性血管活性物质的降解,包含50多种肽底物,广泛分布于心脏、血管、肾脏、神经细胞、胃肠道和呼吸道以及炎症介质中,在心血管系统中,NEP能通过水解利钠肽、缓激肽、P物质、肾上腺髓质素等血管扩张底物和内皮素1、血管紧张素2等血管收缩底物而发挥作用,其中又以利钠肽最为重要<sup>[5]</sup>。利钠肽是平衡水钠代谢和维持血压的主要调控因子,能促进血管舒张,抵抗血管收缩,NEP能通过降解利钠肽使其失去生物学功能,抑制NEP能抑制利钠肽降解,增强利钠肽生物效应,目前NEP抑制剂如沙库巴曲缬沙坦已被广泛用于高血压治疗<sup>[15]</sup>。NEP在体液调节系统RAS中也存在肽底物,包括血管收缩肽和血管扩张剂利钠肽<sup>[16]</sup>。同时研究报道,NEP在PE患者胎盘及胎盘和外周循环中分离的合体滋养层细胞外囊泡中表达上调<sup>[6]</sup>。NEUMAN等<sup>[17]</sup>研究指出,尽管利钠肽对PE的诊断价值有限,但却是PE发生的独立决定因素。这些研究提示NEP或可成为PE生物标记物。我们研究结果显示,PE组血清NEP水平明显升高,且发展至SPE后进一步升高,说明NEP参与PE发生发展,这与GILL等<sup>[6]</sup>研究报道NEP在PE患者胎盘、合体滋养层细胞外囊泡中表达上调结果一致。我们进一步分析显示,PE患者血清NEP水平与收缩压、舒张压呈正相关关系,说明NEP也可通过影响血压水平参与PE发生发展。其机制可能与PE胎盘发育异常过程中绒毛膜绒毛中NEP表达增加,导致血清NEP水平升高,干扰利钠肽等血管活性物质调节,导致血管内

皮功能障碍和高血压发生有关。研究指出,NEP在绒毛膜滋养层细胞中表达增加,能通过干扰母胎界面血管活性分子的局部调节导致PE发生<sup>[18]</sup>。值得关注的是,NEP包含多种肽底物,现有研究多以利钠肽为研究起点,其他肽底物也可能从多个方面影响血压水平,但还需研究证实。ROC曲线显示,血清Collectrin,NEP水平对PE具有一定预测价值,且Collectrin+NEP预测PE的AUC显著增加,说明联合检测血清Collectrin,NEP水平有助于更好指导PE诊治。

综上所述,PE患者血清Collectrin水平降低,NEP水平升高,与血压水平密切相关,可作为PE预测指标。但本研究样本量较少,关于Collectrin,NEP与PE的相关机制有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 中华医学会心血管病学分会女性心脏健康学组. 中华医学会心血管病学分会高血压学组. 妊娠期高血压疾病血压管理专家共识(2019)[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(3): 195-204.  
Women's Heart Health Group of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Hypertension Group of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association. Expert consensus on blood pressure management in hypertensive disorders of pregnancy (2019) [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2020, 48(3): 195-204.
- [2] IVES C W, SINKEY R, RAJAPREYAR I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC State-of-the-Art review[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2020, 76(14): 1690-1702.
- [3] CHU P L, LE T H. Role of collectrin, an ACE2 homologue, in blood pressure homeostasis[J]. Current Hypertension Reports, 2014, 16(11): 490.
- [4] FRYE B C, MEISS F, VON BUBNOFF D, et al. Vasoactive intestinal peptide in checkpoint inhibitor-Induced pneumonitis[J]. New England Journal of Medicine, 2020, 382(26): 2573-2574.
- [5] NALIVAEVA N N, ZHURAVIN I A, TURNER A J. Neprilysin expression and functions in development, ageing and disease[J]. Mechanisms of Ageing and Development, 2020, 192(2020): 111363.
- [6] GILL M, MOTTA-MEJIA C, KANDZIJA N, et al. Placental syncytiotrophoblast-derived extracellular vesicles carry active NEP (neprilysin) and are increased in preeclampsia[J]. Hypertension, 2019, 73(5): 1112-1119.
- [7] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(4): 227-238.  
Hypertensive Disorders in Pregnancy Subgroup,

- Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Diagnosis and treatment of hypertension and pre-eclampsia in pregnancy: A clinical practice guideline in China (2020) [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2020, 55(4): 227-238.
- [8] 徐晓峰, 郭历琛, 徐玲, 等. 孕妇血清 PLGF, sFlt-1,  $\text{Ca}^{2+}$ , 25-(OH)-D 水平检测及其他危险因素分析对预测子痫前期的临床意义 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5): 35-39.
- XU Xiaofeng, GUO Lichen, XU Ling, et al. Clinical significance of serum PLGF, sFlt-1,  $\text{Ca}^{2+}$ , 25-(OH)-D levels and other risk factors in pregnant women in predicting preeclampsia [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5): 35-39.
- [9] BALTA S. Endothelial dysfunction and inflammatory markers of vascular disease [J]. Current Vascular Pharmacology, 2021, 19(3): 243-249.
- [10] SUTTON E F, GEMMEL M, POWERS R W. Nitric oxide signaling in pregnancy and preeclampsia [J]. Nitric Oxide-Biology and Chemistry, 2020, 95: 55-62.
- [11] GATHIRAM P, MOODLEY J. The role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone system in preeclampsia: a review [J]. Current Hypertension Reports, 2020, 22(11): 89.
- [12] CECHOVA S, ZENG Q, BILLAUD M, et al. Loss of collectrin, an angiotensin-converting enzyme 2 homolog, uncouples endothelial nitric oxide synthase and causes hypertension and vascular dysfunction [J]. Circulation, 2013, 128(16): 1770-1780.
- [13] YANG Guang, CHU Peilun, RUMP L C, et al. ACE2 and the homolog collectrin in the modulation of nitric oxide and oxidative stress in blood pressure homeostasis and vascular injury [J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2017, 26(12): 645-659.
- [14] CHU Peilun, GIGLIOTTI J C, CECHOVA S, et al. Renal collectrin protects against Salt-Sensitive hypertension and is downregulated by angiotensin II [J]. Journal of the American Society of Nephrology, 2017, 28(6): 1826-1837.
- [15] 王晓旭, 羊镇宇. 沙库巴曲缬沙坦在高血压治疗中的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2021, 42(2): 138-140.
- WANG Xiaoxu, YANG Zhenyu. Study of LCZ696 in hypertension [J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2021, 42(2): 138-140.
- [16] KALTENECKER C C, DOMENIG O, KOPECKY C, et al. Critical role of neprilysin in Kidney angiotensin metabolism [J]. Circulation Research, 2020, 127(5): 593-606.
- [17] NEUMAN R I, VAN DER MEER M, SALEH L, et al. Copeptin and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide in women with suspected or confirmed pre-eclampsia: comparison with sFlt-1/PlGF ratio [J]. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2020, 56(6): 872-878.
- [18] TÛTEN N, MALIK E, GÖK K, et al. Serum neprilysin levels are elevated in preeclampsia [J]. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology, 2021, 60(5): 869-873.
- 收稿日期: 2021-10-11  
修回日期: 2022-05-25

(上接 182 页)

- [18] 孟存英, 安太, 史盛梅, 等. DCLK1, Bmi-1 在结直肠癌中的表达及临床意义 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(5): 419-423.
- MENG Cunying, AN Tai, SHI Shengmei, et al. Expression of DCLK1 and Bmi-1 in colorectal cancer and their clinical significance [J]. Chinese Clinical Oncology, 2018, 23(5): 419-423.
- [19] CAO Zhiyun, WEYGANT N, CHANDRAKESAN P, et al. Tuft and cancer stem cell marker DCLK1: A new target to enhance Anti-Tumor immunity in the tumor microenvironment [J]. Cancers, 2020, 12(12): 3801.
- [20] YU Jing, CHEN Ling, BAO Zhenhua, et al. BMI-1 promotes invasion and metastasis in endometrial Adenocarcinoma and is a poor prognostic factor [J]. Oncology Reports, 2020, 43(5): 1630-1640.
- [21] 李军华, 贾向东, 许天祥, 等. DCLK1 对结直肠癌细胞化疗敏感性的影响及机制 [J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(19): 3382-3386.
- LI Junhua, JIA Xiangdong, XU Tianxiang, et al. The effect and mechanism of DCLK1 on chemosensitivity of colorectal cancer cells [J]. Journal of Modern Oncology, 2019, 27(19): 3382-3386.
- [22] YOU Dong, WANG Dawei, LIU Peiji, et al. Micro RNA-498 inhibits the proliferation, migration and invasion of Gastric cancer through targeting BMI-1 and suppressing AKT pathway [J]. Human Cell, 2020, 33(2): 366-376.
- [23] 李量, 李小龙, 王锋刚, 等. 放疗对广泛期小细胞肺癌预后的影响及相关影响因素分析 [J]. 实用癌症杂志, 2020, 35(5): 778-781.
- LI Liang, LI Xiaolong, WANG Fenggang, et al. Effect of radiotherapy on prognosis of extensive small cell lung cancer and related influencing factors [J]. The Practical Journal of Cancer, 2020, 35(5): 778-781.
- 收稿日期: 2022-04-01  
修回日期: 2022-06-07