doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.02.022

冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 水平与血脂和冠状动脉病变严重程度的相关性研究 *

张 锦 尚茹茹 王兴兴 文仙仙 刘晓红△

（山西省人民医院特需病房 山西 太原 030012）

摘要 目的：探讨冠状动脉粥样硬化性心脏病（CHD）患者血清分泌型卷曲蛋白 5（SFRP5）、成纤维细胞生长因子 21（FGF21）、胰岛素样生长因子 -1（IGF-I）水平与血脂和冠状动脉病变严重程度的相关性。**方法：**选择 2018 年 6 月至 2021 年 6 月我院收治的 109 例 CHD 患者（CHD 组），根据冠心病类型分为稳定型心绞痛组（SAP 组，32 例），不稳定型心绞痛组（UA 组，42 例）、急性心肌梗死组（AMI 组，35 例），根据 Gensini 积分分为轻度病变组（≤ 20 分，42 例）、中度病变组（21～40 分，44 例）和重度病变组（＞40 分，23 例），另选择同期在我院行冠脉造影检查结果为正常的 53 例患者为对照组。检测并比较各组血清 SFRP5、FGF21、IGF-I、血脂水平，分析血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 与血脂和 Gensini 积分的相关性。**结果：**不同类型、不同冠脉病变程度 CHD 患者的血清 SFRP5、FGF21、IGF-I、HDL-C 水平均低于对照组，血清 TC、TG、LDL-C 水平均高于对照组，差异有统计学意义（P＜0.05）；血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 水平的差异比较中，UA 组低于 SAP 组，AMI 组又低于 UA 组，中度病变组低于轻度病变组，重度病变组又低于中度病变组，差异均有统计学意义（P＜0.05）；血清 TC、LDL-C 水平的差异比较中，UA 组高于 SAP 组，AMI 组又高于 UA 组，中度病变组高于轻度病变组，重度病变组又高于中度病变组，差异均有统计学意义（P＜0.05）；而 SAP 组、UA 组、AMI 组之间两两比较以及轻度病变组、中度病变组、重度病变组之间两两比较的血清 TG、HDL-C 水平差异无统计学意义（P＞0.05）。Pearson 相关性分析结果显示：血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 水平与 TC、LDL-C、Gensini 积分呈负相关（P＜0.05）。**结论：**CHD 患者血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 水平均降低，且与血脂水平增高以及 CHD 病变程度加重均有关。

关键词：冠状动脉粥样硬化性心脏病；分泌型卷曲蛋白 5；成纤维细胞生长因子 21；胰岛素样生长因子 -1；血脂；Gensini 积分

中图分类号：R541.4 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2022)02-315-05

Correlation Study of Serum SFRP5, FGF21, IGF-I Levels and Blood Lipids and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Coronary Atherosclerotic Heart Disease*

ZHANG Jin, SHANG Ru-ru, WANG Xing-xing, WEN Xian-xian, LIU Xiao-hong△

(Department of Special Ward, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan, Shanxi, 030012, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between the levels of serum secreted curly protein 5 (SFRP5), fibroblasts growth factor 21 (FGF21) and insulin-like growth factor 1 (IGF-I) and blood lipids and the severity of coronary artery disease in patients with coronary atherosclerotic heart disease (CHD). **Methods:** A total of 109 patients with CHD (CHD group) who were admitted to our hospital from June 2018 to June 2021 were selected. According to the types of CHD, they were divided into stable angina group (SAP group, 32 cases), unstable angina group (UA group, 42 cases) and acute myocardial infarction group (AMI group, 35 cases). According to Gensini score, they were divided into mild lesion group (≤ 20 scores, 42 cases), moderate lesion group (21~40 scores, 44 cases) and severe lesion group (> 40 scores, 23 cases). 53 patients with normal results of coronary angiography in our hospital at the same time were selected as the control group. Serum SFRP5, FGF21, IGF-I and blood lipid levels were detected and compared in each group, and the correlation between serum SFRP5, FGF21, IGF-I and blood lipids and Gensini score were analyzed. **Results:** The serum SFRP5, FGF21, IGF-I and HDL-C levels in patients with CHD with different types and degrees of coronary artery disease were lower than those in the control group, while the serum TC, TG and LDL-C levels were higher than those in the control group, the differences were statistically significant (P<0.05). The differences comparison of serum SFRP5, FGF21 and IGF-I levels showed that UA group was lower than SAP group, AMI group was lower than UA group, moderate lesion group was lower than mild lesion group, and severe lesion group was lower than moderate lesion group, the differences were statistically significant (P<0.05). The differences comparison of serum TC and LDL-C levels showed that UA group was higher than SAP group, AMI group was higher than UA group, moderate lesion group was higher than

* 基金项目：山西省青年科技研究基金项目（2015021176）

作者简介：张锦（1982-），女，硕士，主治医师，研究方向：冠状动脉粥样硬化性心脏病，E-mail: zhang2020369@126.com

△ 通讯作者：刘晓红（1967-），女，本科，主任医师，研究方向：动脉粥样硬化、心力衰竭，E-mail: liuxhdoc@163.com

（收稿日期：2021-06-03 接受日期：2021-06-26）

mild lesion group, and severe lesion group was higher than moderate lesion group, the differences were statistically significant (P<0.05). There were no significant differences in serum TG and HDL-C levels between SAP group, UA group and AMI group, as well as between mild lesions group, moderate lesions group and severe lesions group (P>0.05). Pearson correlation analysis showed that serum SFRP5, FGF21 and IGF-I levels were negatively correlated with TC, LDL-C and Gensini score (P<0.05). **Conclusion:** The serum SFRP5, FGF21 and IGF-I levels in patients with CHD are decreased, which are related to the increase of blood lipids level and the aggravation of CHD lesions.

Key words: Coronary atherosclerotic heart disease; Secreted curly protein 5; Fibroblast growth factor 21; Insulin-like growth factor-1; Blood lipids; Gensini score

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2022)02-315-05

前言

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)是导致人类医疗保健负担增加和预期寿命缩短的心血管疾病,主要由冠状动脉粥样硬化介导的血管管腔狭窄或堵塞引起[1,2]。脂质代谢紊乱,血脂水平升高是导致 CHD 发病的高危因素之一,低密度脂蛋白氧化修饰可诱导单核巨噬细胞吞噬且向泡沫细胞转化,是动脉粥样硬化形成的关键环节[3,4]。分泌型卷曲蛋白 5(SFRP5)是一种脂肪细胞因子,可负向调控 Wnt 信号通路抑制炎症反应和动脉粥样硬化,具有心血管保护作用[5];同时,SFRP5 还可调节葡萄糖和脂质代谢,发挥降糖降脂作用[6]。成纤维细胞生长因子 21(FGF21)是一种肽激素,可调节脂质和葡萄糖的稳态以及能量代谢[7],还可通过降低血脂、减轻氧化应激、炎症反应和细胞凋亡发挥抗动脉粥样硬化作用[8]。胰岛素样生长因子 -1(IGF-I)是一种多效因子,参与糖、蛋白质和脂质代谢[9],具有动脉粥样硬化保护作用[10]。本研究拟探讨 CHD 患者血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 水平与冠状动脉病变程度以及血脂的关系,以期为临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2018 年 6 月至 2021 年 6 月我院收治的 109 例 CHD 患者(CHD 组),男 69 例,女 40 例,年龄 52～74 岁,平均(64.12± 8.09)岁;吸烟史 51 例,饮酒史 62 例;基础疾病:糖尿病 53 例,高脂血症 67 例,高血压 61 例。纳入标准:① 符合《临床疾病诊断与疗效判断标准》中 CHD 诊断标准[11];② 均行冠脉造影检查;③ 年龄 18 周岁以上。排除标准:① 心肌疾病、心脏瓣膜病、风湿性心脏病、先天性心脏病;② 合并严重肝肾功能不全;③ 急慢性感染,风湿免疫疾病,恶性肿瘤。另选择同期在我院行冠脉造影检查结果为正常的 53 例患者为对照组,均排除心血管系统疾病,男 33 例,女 20 例,年龄 50～75 岁,平均(64.57± 8.15)岁;吸烟史 10 例,饮酒史 13 例;基础疾病:糖尿病 12 例,高脂血症 13 例,高血压 15 例。CHD 组与对照组性别、年龄比较无统计学差异(P>0.05),CHD 组吸烟史,饮酒史,基础疾病比例高于对照组(P<0.05)。所有入组人员或家属均已对研究内容知晓并签署知情同意书。本研究已经获得我院伦理委员会批准。

1.2 实验室检测

CHD 患者于入院后第 2 d,同时对照组于冠脉造影检查当日采集空腹静脉血 3 mL 注入干燥试管送检,血标本处理,自然放置 30 min 左右待血液凝固后取上层液离心(转速 3000 rpm,半径 10 cm,时间 10 min),取上清液检测,采用酶联免疫吸附试验检测血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 水平,仪器为 SpectraMax M5 多功能酶标仪(美国 Molecular Devices 公司),试剂盒购自上海梵态生物科技有限公司。采用 BS-280 全自动生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)及配套试剂盒检测血脂指标[甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]水平。

1.3 分组标准

(1)根据冠心病类型分为稳定型心绞痛 32 例(SAP 组),不稳定型心绞痛 42 例(UA 组)、急性心肌梗死 35 例(AMI 组)[12]。(2)CHD 患者入院后 24 h 内采用 Innova 3100 数字化平板血管造影机(美国 GE 公司)进行冠脉造影检查,根据冠脉造影结果计算 Gensini 积分,各病变支得分总和为 Gensini 积分[13],根据 Gensini 积分将 CHD 组患者分为三组:轻度病变组(≤ 20 分,42例)、中度病变组(21～40 分,44 例)和重度病变组(＞40 分,23 例),各组具体分值为轻度病变组(16.32± 2.69)分、中度病变组(30.15± 6.59)分、重度病变组(45.12± 3.85)分。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.00 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,多组间比较采用单因素方差分析。以率(%)表示计数资料,组间比较采用 x^2 检验。Pearson 相关性分析血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 水平与血脂和 Gensini 积分的相关性。检验水准 α=0.05。

2 结果

2.1 不同类型 CHD 患者与对照组血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 以及血脂水平比较

SAP 组、UA 组、AMI 组的血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 水平均低于对照组,且 UA 组低于 SAP 组,AMI 组又低于 UA 组,差异均有统计学意义(P<0.05);SAP 组、UA 组、AMI 组的血清 TC、LDL-C 水平均高于对照组,且 UA 组高于 SAP 组,AMI 组又高于 UA 组,差异均有统计学意义(P<0.05);SAP 组、UA 组、AMI 组的血清 TG 水平均高于对照组,HDL-C 水平均低于对照组,差异有统计学意义(P<0.05),但三组间两两比较血清 TG、HDL-C 水平差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

表 1 不同类型 CHD 患者与对照组血清 SFRP5、FGF21、IGF-I以及血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum SFRP5, FGF21, IGF-I and blood lipids levels between patients with different types of CHD and the control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	SFRP5(mg/L)	FGF21(pg/mL)	IGF-1(μg/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
Control group	53	15.06± 3.19	582.31± 52.41	92.53± 12.48	3.85± 0.69	0.98± 0.21	1.39± 0.42	2.08± 0.51
SAP group	32	11.32± 3.65[a]	423.16± 63.08[a]	85.26± 10.61[a]	5.03± 0.74[a]	1.69± 0.26[a]	1.19± 0.23[a]	2.61± 0.69[a]
UA group	42	9.45± 2.29[a,b]	377.42± 50.73[a,b]	70.64± 9.52[a,b]	5.41± 0.81[a,b]	1.72± 0.37[a]	1.17± 0.20[a]	2.96± 0.71[a,b]
AMI group	35	7.26± 2.08[a,b,c]	305.16± 43.19[a,b,c]	63.25± 7.72[a,b,c]	5.83± 0.92[a,b,c]	1.79± 0.39[a]	1.14± 0.18[a]	3.36± 0.88[a,b,c]
F	-	59.038	227.861	68.595	54.138	70.934	7.104 2	7.074
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group, [a] $P<0.05$. Compared with SAP group, [b] $P<0.05$. Compared with UA group, [c] $P<0.05$.

2.2 不同冠脉病变程度 CHD 患者与对照组血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 以及血脂水平比较

轻度病变组、中度病变组、重度病变组的血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 水平均低于对照组，且中度病变组低于轻度病变组，重度病变组又低于中度病变组，差异均有统计学意义($P<0.05$)；轻度病变组、中度病变组、重度病变组的血清 TC、LDL-C 水平均高于对照组，且中度病变组高于轻度病变组，重度病变组又高于中度病变组，差异均有统计学意义($P<0.05$)；轻度病变组、中度病变组、重度病变组的血清 TG 水平均高于对照组，HDL-C 水平均低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)，但三组间两两比较血清 TG、HDL-C 水平差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 不同冠脉病变程度 CHD 患者与对照组血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 以及血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of serum SFRP5, FGF21, IGF-I and blood lipids levels between patients with CHD with different degrees of coronary artery disease and control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	SFRP5(mg/L)	FGF21(pg/mL)	IGF-1(μg/L)	TC(mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
Control group	53	15.06± 3.19	582.31± 52.41	92.53± 12.48	3.85± 0.69	0.98± 0.21	1.39± 0.42	2.08± 0.51
Mild lesion group	42	11.13± 3.61[a]	411.45± 41.70[a]	80.31± 9.27[a]	4.93± 0.64[a]	1.70± 0.24[a]	1.18± 0.21[a]	2.65± 0.61[a]
Moderate lesion group	44	9.07± 2.82[a,b]	363.42± 48.46[a,b]	72.49± 8.49[a,b]	5.47± 0.82[a,b]	1.74± 0.33[a]	1.16± 0.22[a]	2.94± 0.70[a,b]
Severe lesion group	23	6.38± 1.16[a,b,c]	295.74± 33.65[a,b,c]	58.54± 2.72[a,b,c]	6.28± 0.42[a,b,c]	1.78± 0.35[a]	1.15± 0.18[a]	3.69± 0.50[a,b,c]
F	-	19.839	53.836	55.017	29.058	88.941	6.926	20.571
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Note: compared with the control group, [a] $P<0.05$. Compared with mild lesion group, [b] $P<0.05$. Compared with moderate lesion group, [c] $P<0.05$.

2.3 CHD 患者血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 水平与血脂和 Gensini 积分的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示：血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 水平与 TC、LDL-C、Gensini 积分均呈负相关($P<0.05$)，与 TG、HDL-C 无相关性($P>0.05$)，见表 3。

表 3 CHD 患者血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 水平与血脂和 Gensini 积分的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of serum SFRP5, FGF21, IGF-I levels with blood lipids and Gensini score in patients with CHD

Indexes	SFRP5		FGF21		IGF-I	
	r	*P*	r	*P*	r	*P*
TC	-0.513	0.002	-0.567	0.000	-0.432	0.015
TG	0.213	0.341	0.227	0.295	0.192	0.527
HDL-C	0.204	0.408	0.196	0.493	0.153	0.629
LDL-C	-0.639	0.000	-0.662	0.000	-0.491	0.006
Gensini score	-0.704	0.000	-0.715	0.000	-0.562	0.000

3 讨论

CHD 动脉粥样硬化是 CHD 发病的主要病理基础，泡沫细胞形成是动脉粥样硬化的早期病变，而泡沫细胞主要来源于吞噬大量脂质的巨噬细胞[14,15]。血脂水平尤其是低密度脂蛋白水平升高被认为是动脉粥样硬化的危险因素，且随着外周循环血

中 LDL-C 水平增高,动脉粥样硬化程度逐渐加重[16]。

SFRP5 是抗炎脂肪细胞因子，在白色脂肪组织中高度表达，可拮抗促炎脂肪因子 MMTV 型整合位点家族成员(Wnt) 5a，抑制炎症反应和胰岛素抵抗,SFRP5 表达缺失可引起糖耐量受损,胰岛素抵抗[17]。SFRP5 还具有抗动脉粥样硬化和心脏保护作用,与心血管疾病也存在密切关系[18,19]。本研究也发现 CHD 患者血清 SFRP5 水平明显降低,且 SFRP5 水平与 Gensini 积分呈负相关，说明 SFRP5 缺失可能导致或加重冠状动脉病变。分析可能的机制为:Wnt5a / c-Jun 氨基末端激酶(JNK)通路可介导炎性因子的生产和释放,促进炎症反应,诱导血管内皮功能障碍、动脉粥样硬化和心肌损伤[20],而 SFRP5 可通过抑制Wnt5a / JNK 通路，促使内皮一氧化氮产生对 Wnt5a 诱导的内皮功能障碍发挥修复作用[20],SFRP5 还能通过 Wnt5a/JNK 信号通路减轻心脏炎症并保护心脏免受缺血 / 再灌注损伤[21]。因此 SFRP5 水平降低可能加重 Wnt5a 诱导的内皮功能障碍,增加炎症反应,加重心肌缺血性损伤。本研究相关性分析结果显示 SFRP5 水平与 TC、LDL-C 呈负相关，其原因可能是 SFRP5 可调节肝脏葡萄糖生成以及富含甘油三酯的极低密度体内脂蛋白(VLDL-TG)分泌,通过抑制肝脏 VLDL-TG 分泌降低循环 TG 水平[6],推测 SFRP5 缺失可能影响其调脂作用,增加血脂水平,进而导致和加速冠状动脉粥样硬化。

FGF21 是成纤维细胞生长因子家族成员,具有调节糖脂代谢、胰岛素敏感性作用,还可促进血管紧张素转化酶 2 合成,将血管紧张素 II 转化为血管紧张素 1-7,抑制高血压介导的血管损伤[22]。外源性 FGF21 给药可改善脂质代谢,降低血管炎症反应和氧化应激[23]。本研究 CHD 患者血清 FGF21 水平与 Gensini 积分呈负相关,说明 FGF21 缺失可导致和加重冠状动脉病变。分析机制为:FGF21 通过维持线粒体动力学和功能来改善线粒体功能、抑制线粒体分裂,并可减少活性氧的产生降低氧化应激,减少 NLRP3 介导的细胞焦亡,从而抑制内质网应激发挥抗动脉粥样硬化作用 [24]。FGF21 还可能通过调节脂质代谢参与 CHD 动脉粥样硬化进程，试验研究表明 FGF21 可通过增加动脉粥样硬化斑块中蛋白激酶 C 受体 1 表达激活 AMPK 和 ATG5 的互作用,诱导自噬促进胆固醇流出,减少泡沫细胞中胆固醇积累,抑制动脉粥样硬化进程[25]。FGF21 还可通过激活棕色脂肪组织活化和白色脂肪组织褐变,加速富含 TG 的脂蛋白周转改善高胆固醇血症,进而降低动脉粥样硬化病变的严重程度 [26]。本研究相关性分析也显示 FGF21 水平与 TC、LDL-C 呈负相关,佐证了这一结论。

IGF-I 是体细胞生长的主要调节因子，主要由肝脏产生。IGF-1 在胰岛素样生长因子结合蛋白调控下与 IGF-1 受体结合调控组织生长,脂质代谢以及外周靶器官组织对葡萄糖的摄取和利用[10]。IGF-I 在内皮细胞、巨噬细胞和血管平滑肌细胞中也有表达,通过抗炎、抗氧化应激、抗细胞凋亡,刺激血管生成等多种途径保护心血管系统功能[27]。本研究发现 IGF-I 水平降低与 CHD 发病以及冠脉病变程度有关，推测原因为 IGF-1 可能通过磷脂酰肌醇 3 和 Akt 激酶信号通路降低脂质转运蛋白 ATP 结合盒转运体 A1 和特异性 B 族 1 型清道夫受体的表达来减少胆固醇流出,抑制动脉粥样硬化进程[28]。IGF-1 还可通过减少高迁移率族蛋白框 1 的释放来减轻氧化低密度脂蛋白诱导的血管炎症反应,缓解动脉粥样硬化[29]。本研究也发现 IGF-1 水平与血脂水平相关,IGF-1 可抑制脂肪酶活性,减少肝脏脂质合成,降低外周血游离脂肪酸水平[30],导致 CHD 冠脉病变。

本研究不同类型、不同冠脉病变程度 CHD 患者 TG、HDL-C 水平两两比较间无统计学差异，说明 TG、HDL-C 水平与 CHD 进展可能无密切关系,也可能为样本例数偏少所致。现有研究发现巨噬细胞中溶酶体胆固醇的积累是动脉粥样硬化的主要原因，游离胆固醇和氧化 LDL-C 是巨噬细胞内胆固醇的主要来源[31],临床研究也显示 TC、LDL-C 与 Gensini 得分呈正相关,其中 LDL-C 水平是冠状动脉病变程度的影响因素[32]。

综上,CHD 患者血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 水平均降低,低水平 SFRP5、FGF21、IGF-I 与血脂水平增高以及 CHD 病变严重程度加重均有关。血清 SFRP5、FGF21、IGF-I 下降可能导致血脂代谢紊乱,引起血脂水平增高,进而诱发 CHD 冠脉病变。

参 考 文 献(References)

[1] Aragam KG, Natarajan P. Polygenic Scores to Assess Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: Clinical Perspectives and Basic Implications[J]. Circ Res, 2020, 126(9): 1159-1177

[2] Steg PG, Ducrocq G.Future of the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease[J]. Circ J, 2016, 80(5): 1067-1072

[3] Wang HH, Garruti G, Liu M, et al. Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis: Recent Advances In reverse Cholesterol Transport[J]. Ann Hepatol, 2017, 16(Suppl. 1: s3-105.): s27-s42

[4] Sharifi M, Futema M, Nair D, et al. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk[J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(6): 43

[5] Tong S, Ji Q, Du Y, et al. Sfrp5/Wnt Pathway: A Protective Regulatory System in Atherosclerotic Cardiovascular Disease[J]. J Interferon Cytokine Res, 2019, 39(8): 472-482

[6] Li Y, Tian M, Yang M, et al. Central Sfrp5 regulates hepatic glucose flux and VLDL-triglyceride secretion [J]. Metabolism, 2020, 103(2): 154029

[7] Dolegowska K, Marchelek-Mysliwiec M, Nowosiad-Magda M, et al. FGF19 subfamily members: FGF19 and FGF21 [J]. J Physiol Biochem, 2019, 75(2): 229-240

[8] Tabari FS, Karimian A, Parsian H, et al. The roles of FGF21 in atherosclerosis pathogenesis [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2019, 20(1): 103-114

[9] Guha N, Nevitt SP, Francis M, et al. The effects of recombinant human insulin-like growth factor-1/insulin-like growth factor binding protein-3 administration on lipid and carbohydrate metabolism in recreational athletes[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2021, 94(4): 551-562

[10] Steffensen LB, Conover CA, Oxvig C. PAPP-A and the IGF system in atherosclerosis: what's up, what's down?[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2019, 317(5): H1039-H1049

[11] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京:科学技术文献出版社, 2010: 184-185

[12] 李晓惠, 王彬尧, 厉锦华, 等. 不同类型冠心病患者的冠状动脉造影结果分析[J]. 国外医学(心血管疾病分册), 2001, 28(3): 156-158

[13] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. Am J Cardiol, 1983, 51(3): 606

[14] Wang D, Yang Y, Lei Y, et al. Targeting Foam Cell Formation in Atherosclerosis: Therapeutic Potential of Natural Products [J]. Phar-

macol Rev, 2019, 71(4): 596-670

[15] Ouimet M, Barrett TJ, Fisher EA. HDL and Reverse Cholesterol Transport[J]. Circ Res, 2019, 124(10): 1505-1518

[16] Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel [J]. Eur Heart J, 2017, 38(32): 2459-2472

[17] Carstensen-Kirberg M, Röhrig K, Niersmann C, et al. Sfrp5 increases glucose-stimulated insulin secretion in the rat pancreatic beta cell line INS-1E[J]. PLoS One, 2019, 14(3): e0213650

[18] Wang D, Zhang Y, Shen C. Research update on the association between SFRP5, an anti-inflammatory adipokine, with obesity, type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(5): 2730-2735

[19] 李君, 冯高科, 蒋学俊. SFRP5 对心血管疾病的保护作用 [J]. 河北医学, 2019, 25(5): 859-862

[20] Cho YK, Kang YM, Lee SE, et al. Effect of SFRP5 (Secreted Frizzled-Related Protein 5) on the WNT5A (Wingless-Type Family Member 5A)-Induced Endothelial Dysfunction and Its Relevance With Arterial Stiffness in Human Subjects[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(6): 1358-1367

[21] Nakamura K, Sano S, Fuster J, et al. Secreted Frizzled-related Protein 5 Diminishes Cardiac Inflammation and Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury[J]. J Biol Chem, 2016, 291(6): 2566-2275

[22] Pan X, Shao Y, Wu F, et al. FGF21 Prevents Angiotensin II-Induced Hypertension and Vascular Dysfunction by Activation of ACE2/Angiotensin-(1-7) Axis in Mice[J]. Cell Metab, 2018, 7(6): 1323-1337, e5

[23] 李彦荣, 侯爱琴, 樊阳阳, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 PGRN、FGF21、Vaspin 水平与糖脂代谢及胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(8): 1580-1583, 1554

[24] Zeng Z, Zheng Q, Chen J, et al. FGF21 mitigates atherosclerosis via inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated vascular endothelial cells pyroptosis[J]. Exp Cell Res, 2020, 393(2): 112108

[25] Xiaolong L, Dongmin G, Liu M, et al. FGF21 induces autophagy-mediated cholesterol efflux to inhibit atherogenesis via RACK1 up-regulation[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(9): 4992-5006

[26] Byun S, Seok S, Kim YC, et al. Fasting-induced FGF21 signaling activates hepatic autophagy and lipid degradation via JMJD3 histone demethylase[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 807

[27] Obradovic M, Zafirovic S, Soskic S, et al. Effects of IGF-1 on the Cardiovascular System[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(35): 3715-3725

[28] Tang SL, Chen WJ, Yin K, et al. PAPP-A negatively regulates ABCA1, ABCG1 and SR-B1 expression by inhibiting LXRα through the IGF-I-mediated signaling pathway [J]. Atherosclerosis, 2012, 222(2): 344-354

[29] Yu X, Xing C, Pan Y, et al. IGF-1 alleviates ox-LDL-induced inflammation via reducing HMGB1 release in HAECs [J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2012, 44(9): 746-751

[30] Larsson SC, Michaëlsson K, Burgess S. IGF-1 and cardiometabolic diseases: a Mendelian randomisation study[J]. Diabetologia, 2020, 63(9): 1775-1782

[31] 秦亚飞, 应如, 田迪, 等. 巨噬细胞内胆固醇酯含量评价动脉粥样硬化的研究[J]. 临床心血管病杂志, 2013, 29(9): 667-670

[32] 王士强, 唐杨章, 张怀金, 等. 低密度脂蛋白胆固醇和糖化血红蛋白水平与冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. 南昌大学学报(医学版), 2015, 55(1): 48-50, 55

(上接第 309 页)

[25] 胡继红, 王会, 赵卫, 等. 射频消融联合椎体成形术治疗脊柱转移性肿瘤 12 例[J]. 介入放射学杂志, 2013, 22(7): 563-566

[26] Li M, Zhang Y, Zhang X. Effects of surgery and radiofrequency ablation in the treatment of spinal metastases and analysis of the influencing factors of prognosis[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(2): 1072-1078

[27] Mayer T, Cazzato RL, De Marini P, et al. Spinal metastases treated with bipolar radiofrequency ablation with increased (>70 ℃) target temperature: Pain management and local tumor control [J]. Diagn Interv Imaging, 2021, 102(1): 27-34

[28] Prezzano KM, Prasad D, Hermann GM, et al. Radiofrequency Ablation and Radiation Therapy Improve Local Control in Spinal Metastases Compared to Radiofrequency Ablation Alone [J]. Am J Hosp Palliat Care, 2019, 36(5): 417-422

[29] 徐文彦, 杨瑞, 刘宝平. 老年脊柱转移瘤患者手术治疗后远期预后的影响因素分析[J]. 颈腰痛杂志, 2020, 41(4): 417-419

[30] 王乐, 张文武, 李婷婷, 等. 手术治疗颈椎转移瘤的疗效及预后的影响因素[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2021, 31(2): 111-119