

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.03.035

老年不稳定型心绞痛患者血清 Irisin、Angptl 2、CTRP1 水平与血脂和冠状动脉病变的相关性分析*

廖占玲 安国印 吴晶晶 陈润祥 刘 峰[△]

(上海交通大学医学院苏州九龙医院心内科 江苏 苏州 215000)

摘要 目的:探讨老年不稳定型心绞痛(UAP)患者血清鸢尾素(Irisin)、血管生成素样蛋白 2(Angptl 2)、C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 1(CTRP1)水平与血脂和冠状动脉病变的相关性。**方法:**选择 2019 年 4 月至 2021 年 5 月期间我院收治的老年 UAP 患者 86 例作为观察组,同期在我院体检无冠状动脉病变的志愿者 80 例作为对照组,比较两组血清 Irisin、Angptl 2、CTRP1 水平,根据 Gensini 积分将观察组患者分为轻度病变组 28 例,中度病变组 33 例和重度病变组 25 例,比较各组血清 Irisin、Angptl 2、CTRP1 及血脂水平,并分析血清 Irisin、Angptl 2、CTRP1 水平与血脂及 Gensini 积分的相关性。**结果:**观察组血清 Irisin 水平明显低于对照组,Angptl 2、CTRP1 水平明显高于对照组 ($P<0.05$)。不同冠状动脉病变程度老年 UAP 患者血清 Irisin、Angptl 2、CTRP1、TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较均有统计学差异 ($P<0.05$),血清 Irisin、HDL-C 水平随着冠状动脉病变程度的增加而降低,Angptl 2、CTRP1、TC、TG、LDL-C 水平则随着冠状动脉病变程度的增加而升高($P<0.05$)。Pearson 相关性分析显示:老年 UAP 患者的血清 Irisin 水平与 TC、TG、LDL-C、Gensini 积分呈负相关,而与 HDL-C 呈正相关 ($P<0.05$);血清 Angptl 2、CTRP1 水平与 TC、TG、LDL-C、Gensini 积分呈正相关,而与 HDL-C 呈负相关($P<0.05$)。**结论:**老年 UAP 患者血清 Irisin 水平降低,Angptl 2、CTRP1 水平升高,其水平与患者血脂和冠状动脉病变程度密切相关。

关键词:不稳定型心绞痛;鸢尾素;血管生成素样蛋白 2;C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 1;血脂;冠状动脉病变

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)03-566-04

Correlation Analysis of Serum Irisin, Angptl 2, CTRP1 Levels with Blood Lipid and Coronary Artery Disease in Elderly Patients with Unstable Angina Pectoris*

LIAO Zhan-ling, AN Guo-yin, WU Jing-jing, CHEN Run-xiang, LIU Feng[△]

(Department of Internal Medicine-Cardiovascular, Suzhou Jiulong Hospital, Medical College of Shanghai Jiaotong University, Suzhou, Jiangsu, 215000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between serum Irisin, angiopoietin like protein 2(Angptl 2), C1q tumor necrosis factor-related protein 1 (CTRP1) and blood lipid and coronary artery disease in elderly patients with unstable angina pectoris (UAP). **Methods:** 86 elderly UAP patients treated in our hospital from April 2019 to May 2021 were selected as the observation group, and 80 volunteers who underwent physical examination in our hospital without coronary artery disease in the same period were selected as the control group. The levels of serum Irisin, Angptl 2 and CTRP1 in the two groups were compared. According to Gensini score, the patients in the observation group were divided into 28 cases of mild lesion group, 33 cases of moderate lesion group and 25 cases of severe lesion group. The levels of serum Irisin, Angptl 2 and CTRP1 and blood lipid in each group were compared, and the correlation between the levels of serum Irisin, Angptl 2 and CTRP1 and blood lipid and Gensini score were analyzed. **Results:** The levels of serum Irisin in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the levels of Angptl 2 and CTRP1 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). There were significant differences in the levels of serum Irisin, Angptl 2, CTRP1, TC, TG, LDL-C and HDL-C in elderly UAP patients with different degrees of coronary artery disease ($P<0.05$). The levels of serum Irisin and HDL-C decreased with the increase of the degree of coronary artery disease, while the levels of Angptl 2, CTRP1, TC, TG and LDL-C increased with the increase of the degree of coronary artery disease ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum Irisin level in elderly patients with UAP was negatively correlated with TC, TG, LDL-C and Gensini score, but positively correlated with HDL-C($P<0.05$). The levels of serum Angptl 2 and CTRP1 were positively correlated with TC, TG, LDL-C and Gensini score, but negatively correlated with HDL-C($P<0.05$). **Conclusion:** The level of serum Irisin decreased and the levels of Angptl 2 and CTRP1 increased in elderly patients with UAP, which are closely related to blood lipid and the degree of coronary artery disease.

* 基金项目:江苏省卫计委科研项目(H2016674)

作者简介:廖占玲(1986-),女,硕士,主治医师,从事冠心病方向的研究,E-mail: doctor_L7799@163.com

[△] 通讯作者:刘峰(1963-),男,硕士,主任医师,从事冠心病方向的研究,E-mail: fliu@medmail.com.cn

(收稿日期:2021-06-24 接受日期:2021-07-20)

Key words: Unstable angina pectoris; Irisin; Angiopoietin like protein 2; C1q tumor necrosis factor-related protein 1; Blood lipid; Coronary artery disease

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

Article ID: 1673-6273(2022)03-566-04

前言

不稳定型心绞痛(Unstable angina pectoris, UAP)是急性冠脉综合征的常见类型,好发于中老年人群,疾病具有发病急骤、病情变化快等特点,严重者可能危及患者生命。UAP的病理基础是冠状动脉粥样硬化导致的不稳定斑块形成,早期对冠状动脉病变程度进行诊断和评估对于临床治疗和患者管理具有重要的意义^[1-3]。目前临床上主要通过冠状动脉造影对冠状动脉病变程度进行诊断和评估,但该方法具有创伤性,且检查价格昂贵^[4]。鸢尾素(Irisin)是近年来新发现的肽类激素,具有调节糖脂代谢、抗动脉粥样硬化发生和发展的作用^[5]。血管生成素样蛋白2(Angiopoietin like protein 2, Angptl 2)是一种由脂肪组织分泌的基质蛋白,与血管生成和组织炎症反应有密切关系^[6]。C1q肿瘤坏死因子相关蛋白1(C1q tumor necrosis factor associated protein 1, CTRP1)是一种脂肪细胞分泌的蛋白,与动脉硬化的发生、发展也有密切关系^[7]。血脂常规检查对于UAP的诊断和指导治疗也有重要意义^[8,9]。但目前对于老年UAP患者血清Irisin、Angptls 2、CTRP1水平与血脂和冠状动脉病变的相关性仍不明确。本研究探讨老年UAP患者血清Irisin、Angptls 2、CTRP1水平与血脂和冠状动脉病变的相关性,旨在为老年UAP患者的诊治、病情评估提供参考,现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2019年4月至2021年5月期间我院收治的老年UAP患者86例作为观察组,纳入标准:(1)患者均符合《临床疾病诊断与疗效判断标准》中UAP的诊断标准^[10],并经冠状动脉造影检查确诊;(2)患者年龄 ≥ 60 岁,首次入院接受规范治疗。排除标准:(1)合并陈旧性心肌梗死、先天性心脏病、心肌病及慢性心力衰竭者;(2)合并肝脏、肾脏功能不全、恶性肿瘤、血液系统疾病者;(3)近6个月有严重创伤、感染及服用抗菌药物、激素药物治疗者;(4)妊娠或哺乳期妇女。其中男性51例,女性35例;年龄60~79岁,平均 (69.83 ± 5.75) 岁;病程1~8年,平均 (4.52 ± 2.83) 年;基础疾病:高血压18例(20.93%)、糖尿病12例(13.95%)、高脂血症21例(24.42%);有吸烟史33例(38.37%)。选择同期在我院体检无冠状动脉病变的志愿者80例作为对照组,其中男性47例,女性33例,年龄60~80岁,平均年龄 (70.25 ± 6.04) 岁;基础疾病:高血压16例(20.00%)、糖尿病10例(12.50%)、高脂血症18例(22.50%);有吸烟史29例(36.25%)。两组在性别、年龄、基础疾病、吸烟史方面比较无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血清 Irisin、Angptl 2、CTRP1 的检测 观察组患者于入院即刻采集外周静脉血5 mL,对照组于体检当日采集空腹外周静脉血5 mL,静置10 min后离心,离心速度4000 r/min,离

心半径6 cm,离心时间5 min,分离血清保存待测。应用酶联免疫吸附法测定血清Irisin、Angptl 2、CTRP1水平,试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司。

1.2.2 血脂的检测 应用日立7600全自动生化分析仪(购自上海三崑医疗设备有限公司)检测UAP患者的血脂水平,检测指标包括甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。

1.2.3 Gensini 积分的计算及冠状动脉病变程度的评估 观察组患者均进行冠状动脉造影检查,并计算Gensini积分^[11], Gensini积分包括狭窄程度评分和病变部位系数, Gensini冠状动脉狭窄程度评分:将病变血管分为左主干、左前降支、回旋支和右冠状动脉;对每支血管病变程度进行定量评定:狭窄 $\leq 25\%$ 计1分, 26~50%计2分, 51~75%计4分, 76~90%计8分, 91~99%计16分, 100%计32分;不同节段冠状动脉乘以相应系数:左主干病变,得分 $\times 5$;左前降支近段 $\times 2.5$,中段得分 $\times 1.5$,远段得分 $\times 1$;第一对角支 $\times 1$;第二对角支 $\times 0.5$;左回旋支近段 $\times 2.5$,远段和后降支均 $\times 1$,后侧支 $\times 0.5$;右冠近、中、远段和后降支均 $\times 1$ 。最终积分为各分支积分之和。根据Gensini积分将观察组患者分为轻度病变组(0分<Gensini积分 ≤ 20 分)28例,中度病变组(20分<Gensini积分 ≤ 40 分)33例和重度病变组(Gensini积分 >40 分)25例。

1.3 统计学方法

使用SPSS28.0软件进行统计学分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,多组数据比较应用单因素方差分析及LSD-t检验,两组比较实施独立样本t检验。应用Pearson相关性分析老年UAP患者血清Irisin、Angptl 2、CTRP1水平与血脂及Gensini积分的相关性。 $P < 0.05$ 记作差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组血清 Irisin、Angptls 2、CTRP1 水平比较

观察组血清Irisin水平明显低于对照组, Angptls 2、CTRP1水平明显高于对照组($P < 0.05$)。见表1。

2.2 不同冠状动脉病变程度老年 UAP 患者血清 Irisin、Angptl 2、CTRP1 水平比较

不同冠状动脉病变程度老年UAP患者血清Irisin、Angptl 2、CTRP1水平比较均有统计学差异($P < 0.05$),血清Irisin水平随着冠状动脉病变程度的增加而降低, Angptl 2、CTRP1水平则随着冠状动脉病变程度的增加而升高($P < 0.05$)。见表2。

2.3 不同冠状动脉病变程度老年 UAP 患者血脂水平比较

不同冠状动脉病变程度老年UAP患者血清TC、TG、LDL-C、HDL-C水平比较均有统计学差异($P < 0.05$),血清HDL-C水平随着冠状动脉病变程度的增加而降低, TC、TG、LDL-C水平则随着冠状动脉病变程度的增加而升高($P < 0.05$)。见表3。

表 1 观察组与对照组血清 Irisin、Angptl 2、CTRP1 水平比较(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum Irisin, Angptl 2 and CTRP1 levels between observation group and control group(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Irisin	Angptl 2	CTRP1
Observation group	86	196.78± 41.27	3.04± 0.77	13.14± 3.31
Control group	80	279.81± 47.42	0.82± 0.23	5.87± 1.02
t		12.056	24.775	18.828
P		0.000	0.000	0.000

表 2 不同冠状动脉病变程度老年 UAP 患者血清 Irisin、Angptl 2、CTRP1 水平比较(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum Irisin, Angptl 2 and CTRP1 levels in elderly UAP patients with different degrees of coronary artery disease(ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Irisin	Angptl 2	CTRP1
Severe lesion group	25	173.26± 13.92* [#]	3.55± 0.31* [#]	15.16± 1.14* [#]
Moderate lesion group	33	193.42± 15.02*	3.07± 0.27*	13.57± 0.95*
Mild lesion group	28	221.75± 17.28	2.54± 0.22	10.82± 0.82
F		28.862	8.274	12.826
P		0.000	0.000	0.002

Note: Compared with mild lesion group, * $P < 0.05$; Compared with moderate lesion group, [#] $P < 0.05$.

表 3 不同冠状动脉病变程度老年 UAP 患者血脂水平比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of blood lipid levels in elderly UAP patients with different degrees of coronary artery disease(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TC	TG	LDL-C	HDL-C
Severe lesion group	25	4.93± 0.53* [#]	1.91± 0.26* [#]	3.25± 0.35* [#]	0.93± 0.08* [#]
Moderate lesion group	33	4.78± 0.52*	1.67± 0.25*	2.98± 0.26*	1.07± 0.11*
Mild lesion group	28	4.31± 0.37	1.45± 0.22	2.75± 0.24	1.19± 0.12
F		8.018	4.927	8.279	4.386
P		0.000	0.000	0.000	0.002

Note: Compared with mild lesion group, * $P < 0.05$; Compared with moderate lesion group, [#] $P < 0.05$.

2.4 老年 UAP 患者血清 Irisin、Angptl 2、CTRP1 水平与血脂及 Gensini 积分的相关性

Pearson 相关性分析显示, 老年 UAP 患者的血清 Irisin 水

平与 TC、TG、LDL-C、Gensini 积分呈负相关, 而与 HDL-C 呈正相关($P < 0.05$); 血清 Angptl 2、CTRP1 水平与 TC、TG、LDL-C、Gensini 积分呈正相关, 而与 HDL-C 呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 老年 UAP 患者血清 Irisin、Angptl 2、CTRP1 水平与血脂及 Gensini 积分的相关性

Table 4 Correlation between serum Irisin, Angptl 2 and CTRP1 levels and blood lipid and Gensini score in elderly patients with UAP

Indexs	TC		TG		LDL-C		HDL-C		Gensini score	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
Irisin	-0.497	0.000	-0.505	0.000	-0.522	0.000	0.362	0.008	-0.501	0.000
Angptl 2	0.517	0.000	0.525	0.000	0.543	0.000	-0.401	0.003	0.522	0.000
CTRP1	0.353	0.011	0.365	0.007	0.503	0.000	-0.342	0.013	0.428	0.003

3 讨论

UAP 是一种介于稳定型心绞痛与急性心肌梗死之间的疾病, 该病临床症状多样, 冠状动脉内膜脂质沉积、微血栓形成和炎症反应是导致 UAP 发生的病理基础和重要条件^[12,13]。在 UAP 发生发展过程中多种激素、蛋白、炎症因子均参与其中, 通过研究 UAP 患者血清学指标对于深入了解 UAP 的发病机制, 疾病

诊断和病情严重程度评估及预后判断具有重要意义。

本研究通过比较发现, 观察组血清 Irisin 水平明显低于对照组, Angptl 2、CTRP1 水平明显高于对照组。其中 Irisin 是近年来新发现的一种肽类激素, 它主要由机体肌细胞产生, 分子量为 12kD^[14]。研究表明, Irisin 具有促进机体能量代谢, 降低体质量, 调节糖代谢、脂代谢等功能^[15,16]。何青松等^[17]报道, 冠心病患者血清 Irisin 水平异常降低, 并认为 Irisin 可能参与冠心病的

发生与发展。Angptl 2 是血管生成素样因子家族的重要成员之一,血管生成素样因子家族在组成上与血管生成素同源,是调节血管生成的重要分泌型糖蛋白家族^[18]。研究表明,Angptl 2 能够通过调节糖代谢、脂代谢,影响血管生成等促进动脉粥样斑块形成^[19,20]。Jiao L 等^[21]报道,Angptl 2 能够促进血管内膜炎症反应,导致血管内皮功能紊乱,加速血管钙化及动脉粥样斑块形成。CTRP1 是由脂肪细胞分泌的细胞因子,具有调节糖代谢、脂代谢,促进炎症反应的作用^[22,23]。Hasegawa N 等^[24]研究表明,CTRP1 与动脉粥样斑块形成有密切关系,佐证了本研究结果,本研究表明 Irisin 可能抑制 UAP 的发生,Angptl 2、CTRP1 则可能促进 UAP 的发生。

冠状动脉病变程度的评估是 UAP 诊断和治疗的重要内容。目前临床上主要通过冠状动脉造影对冠状动脉病变程度进行诊断和评估^[25]。而 Irisin、Angptl 2、CTRP1 是否与冠状动脉病变程度有关仍缺乏相关报道。本研究结果显示,随冠状动脉病变程度增加老年 UAP 患者血清 Irisin 水平呈下降趋势,Angptl 2、CTRP1 水平呈上升趋势。且相关分析显示,老年 UAP 患者血清 Irisin 水平与 Gensini 积分呈负相关,血清 Angptl 2、CTRP1 水平与 Gensini 积分呈正相关。Gensini 积分通过冠状动脉造影评价动脉狭窄程度及病变部位进而评价冠状动脉病变程度^[26]。本研究结果表明老年 UAP 患者血清 Irisin、Angptl 2、CTRP1 与冠状动脉病变程度密切相关,患者血清 Irisin 水平越低,Angptl 2、CTRP1 水平越高冠状动脉病变越严重。分析可能与 Irisin 水平降低,导致机体糖代谢、脂代谢失调,降低了机体抗动脉硬化的能力有关。而 Angptl 2、CTRP1 则可能通过促进冠状动脉内膜炎症反应,导致血管内皮功能紊乱等促进 UAP 的发展。

血脂代谢紊乱是冠心病发生的重要危险因素^[27,28]。本研究结果显示,不同病变程度老年 UAP 患者血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较均有统计学差异,HDL-C 水平随着冠状动脉病变程度增加而降低,TC、TG、LDL-C 水平则随着冠状动脉病变程度增加而升高。而老年 UAP 患者血清 Irisin 水平与 TC、TG、LDL-C 呈负相关,而与 HDL-C 呈正相关。Rocio de la Iglesia R 等^[29]报道,Irisin 与 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平密切相关。佐证了本研究结果,本研究结果亦提示 Irisin 可能通过改善脂质代谢抑制 UAP 发展。老年 UAP 患者血清 Angptl 2、CTRP1 水平与 TC、TG、LDL-C 呈正相关,而与 HDL-C 呈负相关。则提示 Angptl 2、CTRP1 可能影响了机体脂代谢促进 UAP 发展。另外本研究结果也为老年 UAP 的诊断和病情评估提供了思路,由于血清学诊断操作简便,可反复进行,通过对老年 UAP 患者血清 Irisin、Angptl 2、CTRP1 的检测可能为疾病诊断和病情评估提供依据。

综上所述,老年 UAP 患者血清 Irisin 水平异常降低,血清 Angptl 2、CTRP1 水平异常升高,其水平与血脂和冠状动脉病变程度密切相关,血清 Irisin、Angptl 2、CTRP1 在老年 UAP 发生、发展中发挥一定作用。

参考文献(References)

[1] Xu M, Li HW, Chen H, et al. Sex and Age Differences in Patients With Unstable Angina Pectoris: A Single-Center Retrospective Study[J]. Am J Med Sci, 2020, 360(3): 268-278

[2] Sandoval Y, Apple FS, Smith SW. High-sensitivity cardiac troponin assays and unstable angina [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2018, 7(2): 120-128

[3] Deckers JW, Zijlstra F. Unstable angina: a diagnosis of the past[J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2016, 160: A9599

[4] Velle HO, Kolnes K, Høgalmen G, et al. Coronary CT-angiography[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2008, 128(19): 2177-2180

[5] Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis [J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(6): 324-337

[6] 李新, 刘丽丽, 李保志. 不稳定型心绞痛病人血管生成素样蛋白 2 水平与冠状动脉粥样硬化斑块性质的关系研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(14): 2299-2301

[7] Si Y, Fan W, Sun L. A Review of the Relationship Between CTRP Family and Coronary Artery Disease [J]. Curr Atheroscler Rep, 2020, 22(6): 22

[8] 赵瑛, 徐红新, 吕永楠, 等. 血脂异常对不稳定型心绞痛和急性心肌梗死患者临床识别的价值研究 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(6): 720-722, 727

[9] Sinning D, Leistner DM, Landmesser U. Impact of lipid metabolism parameters on the development and progression of coronary artery disease: An update[J]. Herz, 2016, 41(4): 273-280

[10] 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: 185

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

[12] Zhang H, Liu M, Ren T, et al. Associations between Carotid Artery Plaque Score, Carotid Hemodynamics and Coronary Heart Disease[J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12(11): 14275-14284

[13] 李淑玲, 朱成朔, 刘国安. 不稳定型心绞痛的发病机制及药物治疗进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(2): 210-212

[14] Colaianni G, Cinti S, Colucci S, et al. Irisin and musculoskeletal health[J]. Ann N Y Acad Sci, 2017, 1402(1): 5-9

[15] 巨敏, 吴丽丽, 王蕊, 等. 血清 Irisin 水平与心衰的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(23): 4447-4451

[16] Li J, Xie S, Guo L, et al. Irisin: linking metabolism with heart failure [J]. Am J Transl Res, 2020, 12(10): 6003-6014

[17] 何青松, 刘大男, 谭娟. 冠心病患者血清鸢尾素水平变化观察[J]. 山东医药, 2020, 60(6): 69-71

[18] Suzuki T, Takebayashi K, Hara K, et al. Association between angiopoietin-like protein 2 and lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 ligand containing apolipoprotein B in patients with type 2 diabetes[J]. J Int Med Res, 2018, 46(10): 4167-4180

[19] 董笑然, 许虹, 成兴波. 2 型糖尿病患者血清血管生成素样蛋白 2 的影响因素及其与颈动脉粥样硬化相关性的观察[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(4): 304-308

[20] Horio E, Kadomatsu T, Miyata K, et al. Role of endothelial cell-derived angptl2 in vascular inflammation leading to endothelial dysfunction and atherosclerosis progression[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2014, 34(4): 790-800

[21] Jiao L, Zhuang Y, Jiang M, et al. Angiopoietin-like 2 has auxo-action in atherosclerosis by promoting atherosclerotic calcification [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2017, 10(8): 9084-9091

- Endocytosis with Enhanced Anticancer Activity [J]. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2018, 14(6): 1039-1051
- [73] 周青. 肿瘤微环境响应性纳米药物的构建及高效靶向转运特性研究[D]. 中国人民解放军空军军医大学, 2018
- [74] Cheng F, Su T, Cao J, et al. Environment-stimulated Nanocarriers Enabling Multi-active Sites for High Drug Encapsulation as "On Demand" Drug Release System [J]. Journal of Materials Chemistry B, 2018, 6(15): 2258-2273
- [75] Arif M, Raja M A, Zeenat S, et al. Preparation and characterization of polyelectrolyte complex nanoparticles based on poly (malic acid), chitosan. A pH-dependent delivery system[J]. Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition, 2017, 28(1): 50-62
- [76] Arif M, Dong Q J, Raja M A, et al. Development of novel pH-sensitive thiolated chitosan/PMLA nanoparticles for amoxicillin delivery to treat, *Helicobacter pylori* [J]. Materials Science and Engineering: C, 2018, 83: 17-24
- [77] Loyer P, Cammas-Marion S. Natural and synthetic poly (malic acid)-based derivatives: a family of versatile biopolymers for the design of drug nanocarriers[J]. Journal of Drug Targeting, 2014, 22(7): 556-575
- [78] Huang Z W, Véronique Laurent, Chetouani G, et al. New functional degradable and bio-compatible nanoparticles based on poly (malic acid) derivatives for site-specific anti-cancer drug delivery[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2012, 423(1): 84-92
- [79] Youbei Qiao, Chaoli Wang, Bao Liu, et al. Enhanced Endocytic and pH-Sensitive Poly (malic acid) Micelles for Antitumor Drug Delivery [J]. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2019, 15(1): 28-41
- [80] Qiang N, Yang W, Li L, et al. Synthesis of pendent carboxyl-containing poly (ϵ -caprolactone-co- β -malic acid)-block-poly (l-lactide) copolymers for fabrication of nano-fibrous scaffolds [J]. Polymer, 2012, 53(22)
- [81] 胡煜雯. 不同可吸收性外科缝线的介绍和降解研究 [J]. 中国医疗器械信息, 2019, 25(05): 53-54+168
- [82] Naoki N, Tadaatsu N, Takeshi T. Fermentative production of poly (β -L-malic acid), a polyelectrolytic biopolyester, by *Aureobasidium* sp [J]. Biosci Biotech Biochem, 1993, 57(4): 638-642
- [83] 龚伟, 李美兰, 路玉娇, 等. 苹果酸型超支化共聚物的制备及其阻垢性能的研究[J]. 中国塑料, 2019, 33(04): 26-32
- [84] Du Q, Wang Y, Li A, et al. Scale-inhibition and flocculation dual-functionality of poly (acrylic acid) grafted starch [J]. Journal of Environmental Management, 2018, 210: 273-279
- [85] Zhang H, Sun D, Zhu Y, et al. Preparation of carboxymethyl-quaternized oligochitosan and its scale inhibition and antibacterial activity [J]. Journal of Water Reuse and Desalination, 2014, 4(2): 65-75
- [86] Doerhoefer S, Windisch C, Angerer B, et al. The DNA-polymerase inhibiting activity of poly(β -l-malic acid) [J]. FEBS Journal, 2002, 269(4): 1253-1258
- [87] 赵芝琼, 鲍文梅, 杨林, 等. 聚苹果酸钙对肉鸡血清钙、磷含量的影响[J]. 安徽科技学院学报, 2019, 33(06): 12-16
- [88] 马霞, 吴艳丽, 俞鸿千. β -聚苹果酸/壳聚糖在香精微胶囊制备中的应用[J]. 科技导报, 2013, 31(04): 54-59
- [89] 吴艳丽, 马霞, 俞鸿千. β -聚苹果酸/明胶微胶囊的制备 [J]. 食品工业科技, 2013, 34(15): 234-237
- (上接第 569 页)
- [22] Seldin MM, Tan SY, Wong GW. Metabolic function of the CTRP family of hormones [J]. Rev Endocr Metab Disord, 2014, 15 (2): 111-123
- [23] 张丽秀, 梁红萍. C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 1 在肥胖相关代谢性疾病及心血管疾病中作用的研究进展 [J]. 安徽医学, 2021, 42 (5): 580-583
- [24] Hasegawa N, Fujie S, Horii N, et al. Aerobic exercise training-induced changes in serum C1q/TNF-related protein levels are associated with reduced arterial stiffness in middle-aged and older adults[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2018, 314(1): R94-R101
- [25] 王明友, 张忠涛. CT 冠状动脉成像与冠状动脉造影诊断冠心病对照研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2014, 22(11): 846-848+852
- [26] Rampidis GP, Benetos G, Benz DC, et al. A guide for Gensini Score calculation[J]. Atherosclerosis, 2019, 287: 181-183
- [27] 王华茹, 吴小妹. 中老年女性冠心病患者心血管危险因素与干预 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(9): 1805-1808
- [28] Drakopoulou M, Toutouzas K, Stathogiannis K, et al. Managing the lipid profile of coronary heart disease patients[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2016, 14(11): 1263-1271
- [29] Rocio de la Iglesia R, Lopez-Legarrea P, Crujeiras AB, et al. Plasma irisin depletion under energy restriction is associated with improvements in lipid profile in metabolic syndrome patients [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 81(2): 306-311