

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.20.030

冠心病患者血浆 CD69、DKK-1 与血脂、炎症因子的关系及其诊断价值分析*

熊将军¹ 高晓阳² 汪柳¹ 黄培芝¹ 张雨相¹

(1 湖南中医药大学高等专科学校附属第一医院检验科 湖南 株洲 412008; 2 湖南省肿瘤医院检验科 湖南 长沙 410006)

摘要 目的:分析冠心病(CHD)患者血浆 CD69、Wnt 拮抗剂蛋白-1(DKK-1)与血脂、炎症因子的关系,并分析 CD69 和 DKK1 对于 CHD 患者的诊断价值。**方法:**选取 2016 年 6 月~2018 年 12 月在我院诊治的 CHD 患者 136 例,根据 Gensini 评分分为轻度亚组、中度亚组、重度亚组,同时纳入与之年龄、性别匹配的冠状动脉造影正常者 136 例作为对照组。检测受试者血清炎症因子、血脂、及血浆 CD69、DKK-1 水平,分析 CHD 患者 CD69、DKK-1 水平与血脂、炎症因子、Gensini 评分的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CD69 和 DKK1 对于 CHD 患者的诊断价值。**结果:**CHD 患者 CD69、DKK-1、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-6(IL-6)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)水平高于对照组,高密度脂蛋白(HDL)水平低于对照组($P<0.05$);随着冠脉狭窄病变程度的加重,CD69、DKK-1、IL-10、IL-6、TC、TG、LDL 水平呈升高趋势,HDL 水平呈降低趋势($P<0.05$)。CHD 患者 CD69、DKK-1 水平与 IL-10、IL-6、TC、TG、LDL、Gensini 评分均呈正相关,与 HDL 呈负相关($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,CD69、DKK-1 联合检测诊断 CHD 的灵敏度、特异度分别为 0.816、0.846。**结论:**CHD 患者血浆 DKK-1、CD69 水平升高,与血脂、炎症因子和 Gensini 评分密切相关,两者联合检测可提高 CHD 诊断效能。

关键词:CD69; Wnt 拮抗剂蛋白-1; 血脂; 炎症因子; Gensini 评分; 诊断

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)20-3937-05

The Relationship between Plasma CD69, DKK-1 and Blood Lipid and Inflammatory Factors in Patients with Coronary Heart Disease and Its Diagnostic Value*

XIONG Jiang-jun¹, GAO Xiao-yang², WANG Liu¹, HUANG Pei-zhi¹, ZHANG Yu-xiang¹

(1 Department of Laboratory, First Affiliated Hospital of Hunan College of Traditional Chinese Medicine, Zhuzhou, Hunan, 412008, China;

2 Department of Laboratory, Hunan Cancer Hospital, Changsha, Hunan, 410006, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the relationship between plasma CD69, Dickkopf-1 (DKK-1) and blood lipid, inflammatory factors in patients with coronary heart disease (CHD), and to analyze the diagnostic value of CD69 and DKK1 for CHD patients. **Methods:** 136 cases of CHD patients who were treated in our hospital from June 2016 to December 2018 were collected. They were divided into mild subgroup, moderate subgroup, and severe subgroup according to Gensini score, and 136 cases of normal coronary angiography matched with age and sex were included as control group. Serum inflammatory factors, blood lipids, plasma CD69 and DKK-1 levels were measured. The correlation between CD69 and DKK-1 levels and blood lipids, inflammatory factors and Gensini scores in CHD patients were analyzed. The diagnostic value of CD69 and DKK-1 for CHD patients was analyzed by receiver operating characteristics (ROC) curve. **Results:** The levels of CD69, DKK-1, interleukin-10 (IL-10), interleukin-6 (IL-6), triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL) in CHD patients were higher than those in the control group ($P<0.05$). With the aggravation of coronary stenosis, the levels of CD69, DKK-1, IL-10, IL-6, TC, TG and LDL increased, and the level of HDL decreased ($P<0.05$). The levels of CD69 and DKK-1 in CHD patients were positively correlated with IL-10, IL-6, TC, TG, LDL and Gensini scores, but they were negatively correlated with HDL($P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the sensitivity and specificity of CD69 and DKK-1 in the diagnosis of CHD were 0.816 and 0.846. **Conclusions:** The plasma levels of DKK-1 and CD69 in patients with CHD are increased, which are closely related to blood lipid, inflammatory factors and Gensini score. The combined detection of DKK-1 and CD69 can improve the diagnostic efficiency of CHD.

Key words: CD69; Dickkopf-1; Blood lipid; Inflammatory factors; Gensini score; Diagnostic

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

Article ID: 1673-6273(2020)20-3937-05

* 基金项目:湖南省卫生计生委基金项目(B20171913)

作者简介:熊将军(1973-),男,本科,副主任医师,研究方向:临床生化检验,E-mail: xjj74119@163.com

(收稿日期:2019-12-26 接受日期:2020-01-23)

前言

随着我国老龄化的加剧和人们生活习惯的改变,冠心病(Coronary heart disease, CHD)严重威胁着我国中老年人的健康,影响病人生活质量。越来越多的研究表明,患者机体内动脉粥样硬化与其脂质代谢异常有关^[1],炎症和免疫反应也通过体内的各种信号通路因子来调控 CHD 的发生、发展和预后^[2,3]。然而,单纯监测脂质、炎症因子指标无法对 CHD 患者的实际病情全面反映,故选择合理指标尽早评估诊断 CHD 患者有利于早期治疗及改善预后。Wnt 拮抗剂蛋白-1(Dickkopf-1, DKK-1)是一种分泌型蛋白,基因位于 10 号染色体上,作为 Wnt 信号通路上的拮抗因子可阻断 Wnt 信号向细胞内传递^[4,5]。CD69 是一种 T 细胞激活早期表达的表面分子,对免疫刺激有快速反应,在 CD4⁺T 细胞中表达^[6],其与机体的免疫和炎症反应等因素有关。本研究分析 CHD 患者血浆 CD69、DKK-1 与血脂、炎症因子和 Gensini 评分的关系,并分析 CD69、DKK-1 检测对于 CHD 患者的诊断价值,旨在为 CHD 的临床诊治及术后评估提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 6 月~2018 年 12 月在我院诊治的 CHD 患者 136 例,其中男 70 例,女 66 例,年龄 45~72 岁,平均(60.17±6.52)岁,所有患者均行冠状动脉造影、血清炎症因子、血脂及 CD69、DKK-1 检测。纳入标准:根据冠状动脉造影结果证实主要管腔狭窄直径≥70%或左冠状动脉主干管腔狭窄直径≥50%。患者及其家属知情且签署同意书。排除标准:①主动脉夹层及栓塞性疾病、结缔组织病继发冠脉血管炎、既往有冠脉搭桥史;②肥厚型心肌病、心肌炎、严重的心脏瓣膜病等;③存在影响血脂代谢疾病;④合并其他系统严重疾病、恶性肿瘤;⑤严重感染性疾病。同期纳入与之年龄、性别匹配的冠状动脉造影正常者 136 例作为对照组,男 72 例,女 64 例,年龄 46~73 岁,平均(61.09±7.14)岁。两组性别、年龄比较无统计学差异($P>0.05$),均衡可比。本研究经我院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血脂、炎症因子、DKK-1 及 CD69 测量方法 所有受试者均清晨空腹抽取左臂正中静脉血 10 mL,分别置于 A 和 B 试管,每管 5 mL。(1)血脂水平检测:使用 A 试管血样。室温静置 20 min,3000 r/min 转速离心,取上清液,放置冰箱待测应用迈瑞 BS-380 全自动生化分析仪检测三酰甘油(Triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(High density lipoprotein, HDL)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL)水平。试剂盒、质控及校准品由迈瑞公司提供。(2)炎症因子水平检测:仍使用 A 试管血样,处理同上。采用 ELISA 试剂盒检测白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)。试剂盒购自武汉博士德生物公司,严格按试剂盒说明进行操作。(3)血浆 DKK-1、CD69 水平检测:使用 B 试管血样。应用乙二胺四乙酸抗凝,加入淋巴细胞分离液离心分离血浆,取单个核细胞层, PBS 稀释至一定体积,离心弃上清,洗涤,孵育。加入 FITC-CD69 抗体,采用流式细胞仪(美国

BD 公司 FACSCalibur 型)检测 CD69 水平。采用 ELISA 试剂盒检测血浆 DKK-1 水平,试剂盒购自武汉博士德生物公司。

1.2.2 冠脉造影 冠脉造影采用 Judkins 法多体位投影,应用东芝冠状动脉分析软件分析造影结果,分析 CHD 患者冠状动脉病变及计算 Genesini 评分^[7]:1 分为冠脉狭窄≤25%,2 分为狭窄 26%~50%,4 分为狭窄 51%~75%,8 分为狭窄 76%~90%,16 分为狭窄 91%~99%,32 分为完全闭塞。每个病变评分乘以系数,左主干×5,左前降支近段、回旋支近段×2.5,左前降支中段×1.5,冠脉左前降支动脉的后外侧、右冠脉远段、回旋支中远段、第 1 对角支、钝缘支×1,其他节段均×0.5。各节段冠脉狭窄病变的分数总和即为 Genesini 评分。Genesini 评分 2~21 分为轻度亚组($n=54$),22~43 分为中度亚组($n=46$),≥44 分为重度亚组($n=36$)。

1.3 统计学分析

应用 SPSS20.0 统计软件对数据进行分析。计数资料以%表示,采用 χ^2 检验。计量资料均通过正态性检验,以($\bar{x} \pm s$)形式表示,多组间比较采用单因素方差分析+多重比较 HSD-q 检验。采用 Pearson 相关分析各指标之间的相关性。此外,采用受试者工作特征(Receiver operating characteristics, ROC)曲线分析 CD69 和 DKK1 对于 CHD 患者的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHD 患者与对照组 CD69、DKK-1、血脂、炎症因子水平比较

CHD 患者 CD69、DKK-1、IL-10、IL-6、TC、TG、LDL 水平高于对照组, HDL 水平低于对照组($P<0.05$);随着冠脉狭窄病变程度的加重, CD69、DKK-1、IL-10、IL-6、TC、TG、LDL 水平呈升高趋势, HDL 水平呈降低趋势($P<0.05$)。详细比较结果见表 1。

2.2 CHD 患者 CD69、DKK-1 水平与血脂、炎症因子、Gensini 评分的相关性分析

Pearson 相关分析显示, CHD 患者 CD69、DKK-1 水平与 IL-10、IL-6、TC、TG、LDL、Gensini 评分均呈正相关,与 HDL 呈负相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 CD69 和 DKK1 对于 CHD 患者的诊断分析

2.3.1 各指标单独应用对 CHD 的诊断价值 以 CHD 患者 3 个亚组(136 例)为阳性样本,对照组(136 例)为阴性样本,再将血浆 CD69 和 DKK-1 两指标水平划分成 8 个组段,建立 ROC 曲线诊断分析模型。经 ROC 分析知:该两指标具有较高的 CHD 诊断价值,ROC-AUC 均在 0.8 以上或其附近。在其理论阈值点处,敏感度在 0.65 以上,特异度则高至 0.812 和 0.836。分析结果列于表 3, ROC 分析曲线见图 1。

2.3.2 两指标联合应用对 CHD 的诊断价值 仍采用本研究样本资料。以该二指标各自的阈值为诊断阈值,对各样本做阴性或阳性判断。当二指标均为阳性或阴性时做阳或阴性诊断,二指标一阴一阳则进行复测,复测未改变时则认可 DKK-1 的诊断结果并与临床医师会商。如此计算得:血浆 DKK-1、CD69 联合检测诊断 EOC 的灵敏度和特异度分别为 0.816(111/136)和 0.846(115/136),均高于两指标单独应用,尤其是敏感度提升幅度较大。亦见表 3。

表 1 CHD 患者与对照组 CD69、DKK-1、血脂、炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of CD69, DKK-1, blood lipid and inflammatory factors between CHD patients and control group($\bar{x} \pm s$)

Indicators	Control group	Mild subgroup	Moderate subgroup	Severe subgroup	F	P
	n=136	n=54	n=46	n=36		
CD69(%)	3.09± 0.96	11.67± 1.69 ^a	16.35± 1.84 ^{ab}	20.37± 1.88 ^{abc}	1987.118	0.000
DKK-1(pg/L)	318.82± 56.51	524.60± 61.87 ^a	631.70± 64.50 ^{ab}	723.52± 63.68 ^{abc}	629.055	0.000
IL-10(ng/L)	9.95± 2.09	26.17± 5.86 ^a	39.89± 8.88 ^{ab}	59.05± 12.47 ^{abc}	649.079	0.000
IL-6(pg/ml)	7.33± 1.21	9.26± 1.53 ^a	11.39± 1.67 ^{ab}	13.77± 1.58 ^{abc}	241.927	0.000
TC(mmol/L)	4.69± 0.45	5.03± 0.53 ^a	5.70± 0.61 ^{ab}	6.09± 0.68 ^{abc}	88.878	0.000
TG(mmol/L)	0.77± 0.36	1.06± 0.47 ^a	1.52± 0.51 ^{ab}	1.79± 0.55 ^{abc}	69.174	0.000
HDL(mmol/L)	1.83± 0.29	1.56± 0.26 ^a	1.20± 0.22 ^{ab}	0.77± 0.21 ^{abc}	181.688	0.000
LDL(mmol/L)	2.20± 0.45	2.59± 0.51 ^a	3.63± 0.53 ^{ab}	4.06± 0.51 ^{abc}	198.898	0.000

Note: The overall comparison was one-way ANOVA; and the multiple comparison was HSD-q test. Compared with control group, ^a*P*<0.05; compared with mild subgroup, ^b*P*<0.05; compared with moderate subgroup, ^c*P*<0.05.

表 2 CHD 患者 CD69、DKK-1 水平与血脂、炎症因子、Gensini 评分的相关性分析

Table 2 Analysis of correlation between CD69 and DKK-1 levels and blood lipid, inflammatory factors and Gensini scores in CHD patients

Indicators	CD69		DKK-1	
	r	P	r	P
IL-10	0.496	<0.001	0.593	0.000
IL-6	0.512	0.000	0.531	0.000
TC	0.527	0.000	0.534	0.000
TG	0.426	<0.002	0.447	<0.001
HDL	-0.438	<0.002	-0.461	<0.001
LDL	0.298	<0.05	0.303	<0.05
Gensini scores	0.562	0.000	0.587	0.000

表 3 CD69、DKK-1 单独与联合诊断分析

Table 3 Diagnostic analysis of CD69 and DKK-1 alone and in combination

Indicators	AUC	AUC95%CI	Threshold	Sensitivity	Specificity	Youden index
CD69	0.795	0.739-0.951	7.52%	0.654	0.812	0.466
DKK-1	0.826	0.807-0.969	273.52pg/L	0.775	0.836	0.611
Combination diagnosis	-	-	-	0.816(111/136)	0.846(115/136)	0.662

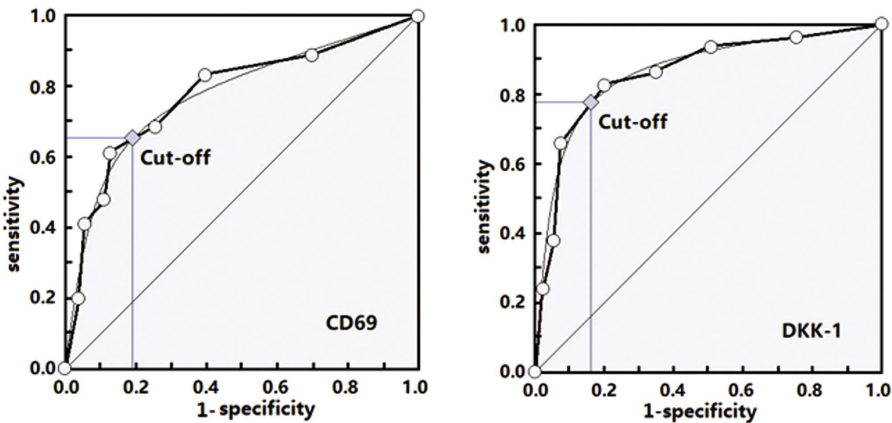


图 1 CD69 和 DKK1 对于 CHD 患者的诊断价值

Fig.1 Diagnostic value of CD69 and DKK1 in patients with CHD

3 讨论

CHD 的发病是一个极其复杂的过程,病理基础是内皮损伤和脂质沉积刺激纤维组织增生,形成粥样斑块,由此引起血管腔阻塞或狭窄,无法维持心肌正常的血液供应,造成心肌细胞缺氧和坏死等病理变化^[8-10]。临床中大多数 CHD 患者心肌缺血缺乏明显症状,而尽早发现和及时干预可提高患者的治疗效果和生存质量。因此加强对 CHD 监测指标的研究,有助于实现对 CHD 的早期检测,疾病防治方案的制定,可使 CHD 发病率与猝死率降低,进而利于国人整体健康水平的提升。冠状动脉造影的临床诊断结果最为准确,但该技术具有创伤性,患者接受程度差。

我国进行的心血管疾病前瞻性研究也证实,脂质代谢紊乱、慢性系统炎症与 CHD 发病有关^[1]。在本研究中,CHD 患者的 CD69、DKK-1、IL-10、IL-6、TC、TG、LDL 水平高于对照组, HDL 水平低于对照组,并且随着冠脉狭窄病变程度的加重, CD69、DKK-1、IL-10、IL-6、TC、TG、LDL 水平也相应升高, HDL 水平降低,提示 IL-10、IL-6 以及血脂指标对于 CHD 的治疗及预后具有指导作用。研究显示,IL-10、IL-6 通过加速脂质沉积、介导白细胞的黏附与聚集、参与炎症反应过程,加速动脉粥样硬化血栓形成,促进血管平滑肌细胞增生等途径破坏血管内皮细胞结构的完整性,促进动脉粥样硬化的发生或发展^[12-14]。许涵等^[15]研究显示,ST 段抬高型心肌梗死组 IL-10 水平高于健康体检组,罪犯血管血液 IL-10 水平均高于全身水平。李春梅^[16]的研究显示,CHD 患者的 TC、TG、LDL 水平高于对照组,对 CHD 患者的病情实施诊断具有较高的临床价值。

CD69 是 II 型跨膜糖蛋白的一种,在自身免疫性疾病中发挥重要作用^[17-19]。DKK1 是一种分泌型糖蛋白,可抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,在代谢综合征、骨相关疾病及肿瘤等多种疾病中发挥重要作用^[20-22]。本研究中 CHD 患者 CD69 及 DKK-1 的水平较对照组升高,而且随着 CHD 患者 Gensini 评分的增加,CD69 及 DKK-1 的水平亦随之增加,这提示 CD69 和 DKK-1 在 CHD 的发展中具有潜在作用。此外,CD69、DKK-1 与 IL-10、IL-6、TC、TG、LDL 均呈正相关,与 HDL 呈负相关,可能共同参与了 CHD 的发生、发展。CD69、DKK-1 与 Gensini 评分呈正相关,说明其与 CHD 患者的病情恶化密切相关,对推测 CHD 患者的冠脉狭窄有提示意义,可作为预测冠脉狭窄程度的参考依据。张绪光等^[23]研究显示,CHD 患者 DKK-1 水平增高,且其水平与 Gensini 冠状动脉评分呈正相关,可作为预测冠状动脉病变严重程度的一个潜在指标。CD69 为活化的 T 淋巴细胞表面最早表达的一种重要信号转导分子,可作为 T 淋巴细胞活化的早期标志物,在肿瘤及自身免疫性疾病中,CD69 的 CD4⁺T 细胞数目可反映出 T 淋巴细胞活性增强,随疾病的进展而上升^[24-26]。王莹等^[27]研究表明,CHD 患者外周血 CD4⁺ 比例高于健康对照组,CD8⁺ 比例低于健康对照组,CD4⁺/CD8⁺ 比值升高,而且病情越重数值变化越大。可以推测 CD69 通过调控 CD4⁺ 和 CD8⁺ 的数目而参与了 CHD 的进程。文献报道,Wnt/ β -catenin 信号通路可通过促进内皮细胞增殖并诱导炎症、抑制 PPAR γ 的表达、抑制多种脂质合成、促进平滑肌细胞增殖及迁移等不同途径调控动脉粥样硬化^[28,29],而

DKK-1 作为 Wnt/ β -catenin 信号通路的阻断因子,可能促进微血管系统中的平滑肌细胞增殖来加速斑块形成^[30]。

本研究通过 ROC 曲线分析 CD69 和 Dkk-1 对 CHD 的诊断价值,单项指标诊断 CHD,CD69 和 DKK-1 诊断 CHD 的灵敏度分别 0.654 和 0.775,特异度分别为 0.812 和 0.836。二者联合检测将 CHD 诊断的灵敏度、特异度分别提高至 0.816、0.846。联合诊断诊断值高于任意指标单独检测。DKK-1 和 CD69 作为新的 CHD 检测标志物,在 CHD 诊断中有一定的应用价值。

综上所述,CHD 患者血浆 CD69、DKK-1 水平较正常人群高,随冠状动脉病变程度的加重而升高,与血脂、炎症因子和 Gensini 评分密切相关,联合诊断特异度高,在诊断 CHD 方面体现了较高的临床价值,可预测 CHD 的发生、发展和转归,但是 DKK-1 和 CD69 在 CHD 患者体内调控的作用机制尚不十分清楚,作为一种有效的诊断指标还需大样本、前瞻性的临床试验加以验证。

参考文献 (References)

- [1] Talavera-Garcia E, Delgado-Lista J, Garcia-Rios A, et al. Influence of Obesity and Metabolic Disease on Carotid Atherosclerosis in Patients with Coronary Artery Disease (CordioPrev Study)[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0153096
- [2] Matusiak A, Chałubiński M, Broncel M, et al. Putative onsequences of exposure to helicobacter pylori infection in patients ith coronary heart disease in terms of humoral immune response and inflammation[J]. Arch Med Sci, 2016, 12(1): 45-54
- [3] Kaptoge S, Seshasai SR, Gao P, et al. Inflammatory cytokines and risk f coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis[J]. Eur Heart J, 2014, 35(9): 578-589
- [4] 李伟峰, 陈立新, 陈晓俊, 等. 血清 Dickkopf-1 蛋白在早期诊断股骨头坏死及病情监测中的意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(35): 43-47
- [5] Lyros O, Lamprecht AK, Nie L, et al. Dickkopf-1(DKK1) promotes tumor growth via Akt-phosphorylation and independently of Wnt-axis in Barrett's associated esophageal adenocarcinoma [J]. Am J Cancer Res, 2019, 9(2): 330-346
- [6] Radulovic K, Rossini V, Manta C, et al. The early activation marker CD69 regulates the expressions of chemokines and CD4 T cell accumulation in intestine[J]. PloS One, 2013, 8(6): e65413
- [7] 刘佟, 韩超, 史菲, 等. CHADS2 和 CHA2DS2-VAS c 评分与冠心病患者血浆炎性脂肪因子水平及冠状动脉狭窄程度的相关性[J]. 临床心血管病杂志, 2019, 35(1): 29-34
- [8] Liu Q, Liu SS, Zhao ZZ, et al. TRIB1 rs17321515 gene polymorphism increases the risk of coronary heart disease in general population and non-alcoholic fatty liver disease patients in Chinese Han population [J]. Lipids Health Dis, 2019, 18(1): 165
- [9] Al Mahmeed W, Bakir S, Beshyah SA, et al. Prevalence of Lipid Abnormalities and Cholesterol Target Value Attainment in Patients with Stable and Acute?Coronary Heart Disease in the United Arab Emirates[J]. Heart Views, 2019, 20(2): 37-46
- [10] Huang Z, Liu Y, Liang L, et al. Correlation between coronary stenosis and Toll-like receptors 2 and 4 levels in Chinese Zhuang patients with coronary heart disease[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3): 2346-2352

- [11] 王爽, 郑秀艳, 孙文华, 等. 阿托伐他汀联合依折麦布对冠心病患者氧化应激及血脂水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(13): 2470-2473, 2559
- [12] Gigante B, Strawbridge RJ, Velasquez IM, et al. Analysis of the role of interleukin 6 receptor haplotypes in the regulation of circulating levels of inflammatory biomarkers and risk of coronary heart disease [J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119980
- [13] Filatova AY, Pylaeva EA, Potekhina AV, et al. Low Blood Content of IL-10-Producing CD4⁺T cells as a Risk Factors for Progression of Coronary Atherosclerosis[J]. Bull Exp Med, 2019, 166(3): 330-333
- [14] Liang K, Dong SR, Peng H. Serum levels and clinical significance of IFN- γ and IL-10 in patients with coronary heart disease [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(7): 1339-1343
- [15] 许涵, 翟春丽, 李冰冰. 冠心病患者促炎因子 IL-1 β 和抑炎因子 IL-10 全身与病变局部水平的关系 [J]. 心脑血管病杂志, 2018, 37(11): 968-971
- [16] 李春梅. 常规血脂检验在冠心病诊断中的应用价值 [J]. 中外医学研究, 2017, 15(9): 55-56
- [17] Wanjalla CN, McDonnell WJ, Barnett L, et al. Adipose Tissue in Persons With HIV Is Enriched for CD4⁺T Effector Memory and T Effector Memory RA⁺ Cells, Which Show Higher CD69 Expression and CD57, CX3CR1, GPR56 Co-expression With Increasing Glucose Intolerance[J]. Front Immunol, 2019, 19(10): 408
- [18] Yu L, Yang F, Zhang F, et al. CD69 enhances immunosuppressive function of regulatory T-cells and attenuates colitis by prompting IL-10 production[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(9): 905
- [19] Peixoto TV, Carrasco S, Botte DAC, et al. CD4⁺CD69⁺ T cells and CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ Treg cells imbalance in peripheral blood, spleen and peritoneal lavage from pristane-induced systemic lupus erythematosus (SLE) mice[J]. Adv Rheumatol, 2019, 59(1): 30
- [20] Zhao Z, Wang G, Wang Y, et al. Correlation between magnetic resonance imaging (MRI) findings and the new bone formation factor Dkk-1 in patients with spondyloarthritis[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(2): 465-475
- [21] Pang H, Ma N, Jiao M, et al. The biological effects of Dickkopf1 on small cell lung cancer cells and bone metastasis [J]. Oncol Res, 2017, 25(1): 35-42
- [22] Zhang J, Li WY, Yang Y, et al. LncRNA XIST facilitates cell growth, migration and invasion via modulating H3 histone methylation of DKK1 in neuroblastoma[J]. Cell Cycle, 2019, 18(16): 1882-1892
- [23] 张绪光, 鹿庆华. 冠心病患者血浆 DKK-1 水平与冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. 山东医药, 2018, 58(30): 78-80
- [24] Zhu J, Feng A, Sun J, et al. Increased CD4⁺CD69⁺CD25⁻ T cells in patients with hepatocellular carcinoma are associated with tumor progression[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2011, 26(10): 1519-1526
- [25] Peng J, Xiang Y. Value analysis of CD69 combined with EGR1 in the diagnosis of coronary heart disease [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(3): 2047-2052
- [26] Labiano S, Meléndez-Rodríguez F, Palazón A, et al. CD69 is a direct HIF-1 α target gene in hypoxia as a mechanism enhancing expression on tumor-infiltrating T lymphocytes [J]. Oncoimmunology, 2017, 6(4): e1283468
- [27] 王莹, 康秀文, 骆继业, 等. 冠心病患者外周 Tim3 及 CD4⁺、CD8⁺ 的表达[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(17): 2847-2849
- [28] 王欣欣, 刘琦, 代丽媛, 等. Wnt/ β -catenin 信号通路对动脉粥样硬化的调节作用[J]. 心血管病学进展, 2017, 38(6): 676-679
- [29] Vallée A, Lecarpentier Y, Guillemin R, et al. Interactions between TGF- β 1, canonical WNT/ β -catenin pathway and PPAR γ in radiation-induced fibrosis[J]. Oncotarget, 2017, 8(52): 90579-90604
- [30] Kato T, Khanh VC, Sato K, et al. Elevated Expression of Dkk-1 by Glucocorticoid Treatment Impairs Bone Regenerative Capacity of Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells [J]. Stem Cells Dev, 2018, 27(2): 85-99

(上接第 3922 页)

- [22] Simeoni M, Nicotera R, Pelagi E, et al. Successful Use of Aliskiren in a Case of IgA- Mesangial Glomerulonephritis Unresponsive to Conventional Therapies[J]. Rev Recent Clin Trials, 2019, 14(1): 72-76
- [23] 刘永芳, 陈帮明, 王金象, 等. 240 例 IgA 肾病中医体质类型与实证分布特征研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(3): 238-239
- [24] 杨晓岗, 郝姝, 袁瑾, 等. 黄芪颗粒配合西药治疗糖尿病视网膜病变合并糖尿病肾病的疗效观察 [J]. 陕西中医, 2015, 36(11): 1477-1479
- [25] 车妙琳, 汤璐敏, 张敏芳, 等. 西医及中西医结合治疗 IgA 肾病疗效分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(4): 314-318
- [26] Liu CH, Abrams ND, Carrick DM, et al. Imaging inflammation and its resolution in health and disease: current status, clinical needs, challenges, and opportunities[J]. FASEB J, 2019, 33(12): 13085-13097
- [27] Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease [J]. Diabetologia, 2019, 62(7): 1154-1166
- [28] Sun P, Lu L, Chen J, et al. AMPK α , hs-CRP and Fc γ R in diabetic nephropathy and drug intervention [J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6): 4659-4664
- [29] Yeo SC, Goh SM, Barratt J. Is immunoglobulin A nephropathy different in different ethnic populations?[J]. Nephrology (Carlton), 2019, 24(9): 885-895
- [30] 常保超, 陈卫东, 张燕, 等. 雷公藤多苷联合黄芪颗粒治疗 2 型糖尿病肾病疗效观察[J]. 中成药, 2014, 36(9): 1827-1830