

本文引用: 张书萌, 李杰, 于子璇, 陈宇霞, 陈杏, 陈伶俐. CFH蛋白在家系早发冠心病血瘀证中的表达及意义[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(1): 108-114.

CFH蛋白在家系早发冠心病血瘀证中的表达及意义

张书萌^{1,2}, 李杰^{1,2}, 于子璇¹, 陈宇霞^{1,2}, 陈杏^{1,2}, 陈伶俐^{1,3*}

1.湖南中医药大学, 湖南长沙 410208; 2.湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室, 湖南长沙 410208;

3.湖南中医药大学中西医结合病原生物学湖南省重点实验室, 湖南长沙 410208

[摘要] **目的** 筛选家系早发冠心病血瘀证的特异性蛋白, 为今后临床早期诊断和预防疾病提供潜在生物标志物。**方法** 通过同位素相对标记与绝对定量技术(isobaric tags for relative and absolute quantification, iTRAQ)分析家系早发冠心病血瘀证患者、家系早发冠心病非血瘀证患者及健康人的血浆蛋白表达, 数据分析后得到各组间的差异蛋白表达情况, 再经差异蛋白筛选标准初步得到疾病的预测蛋白, 并使用 Western blot 验证预测蛋白。**结果** 通过 iTRAQ 技术共得到差异蛋白 75 个, 其中家系早发冠心病血瘀证组与健康对照组之间共得到 32 个差异蛋白, 包括 22 个上调蛋白与 10 个下调蛋白, 共涉及 429 个生物学过程, 其与角质化、皮肤发展、蛋白质激活级联反应等关系最为密切; 在代谢途径金黄色葡萄球菌感染、补体和凝血级联、血小板激活等 KEGG 通路上富集。与健康对照组相比, 家系早发冠心病血瘀证组差异蛋白补体因子 H(complement factor H, CFH)表达水平差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 经差异蛋白筛选标准得到的 CFH 蛋白, 可作为家系早发冠心病血瘀证早期诊断的潜在生物标志物。

[关键词] 早发冠心病; 血瘀证; 同位素相对标记与绝对定量技术; 补体因子 H

[中图分类号] R256.2

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.01.016

Expression and significance of CFH protein in familial premature coronary heart disease with blood stasis pattern

ZHANG Shumeng^{1,2}, LI Jie^{1,2}, YU Zixuan¹, CHEN Yuxia^{1,2}, CHEN Xing^{1,2}, CHEN Lingli^{1,3*}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. Hunan Key Laboratory of TCM Diagnostics,

Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. Hunan Key Laboratory of Pathogeny Biology of

Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

[Abstract] **Objective** To screen the specific proteins of familial premature coronary heart disease (PCHD) with blood stasis pattern, and to provide potential biomarkers for early clinical diagnosis and prevention of the disease in the future. **Methods** The plasma protein expressions of familial PCHD patients with blood stasis pattern, familial PCHD patients without blood stasis pattern, and healthy control groups were analyzed by isobaric tags for relative and absolute quantification (iTRAQ). After data analysis, the differential protein expressions among the groups were obtained to preliminarily get the predicted protein of the disease by the differential protein screening criteria. The predicted protein was verified by Western blot. **Results** A total of 75 differential proteins were obtained by iTRAQ, of which 32 differential proteins were obtained between the familial PCHD with blood stasis pattern group

[收稿日期] 2023-08-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81874375); 湖南省自然科学基金项目(2022JJ30430); 湖南省教育厅科学研究重点项目(21A0231)。

[通信作者] * 陈伶俐, 女, 博士, 教授, 博士研究生导师, E-mail: linglichen02@sina.cn。

and the healthy control group, including 22 up-regulated proteins and 10 down-regulated proteins, involving 429 biological processes, which were most closely related to keratinization, skin development, and protein activation cascade reaction; they were enriched in KEGG pathways such as Staphylococcus aureus infection, complement and coagulation cascades, and platelet activation. Compared with the healthy control group, the difference of the expression level of complement factor H (CFH) protein in the familial PCHD with blood stasis pattern group had statistical significance ($P<0.01$). **Conclusion** The CFH protein obtained by the differential protein screening criteria can be used as a potential biomarker for the early diagnosis of familial PCHD with blood stasis pattern.

[**Keywords**] premature coronary heart disease; blood stasis pattern; isobaric tags for relative and absolute quantification; complement factor H

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 简称冠心病, 指冠状动脉血管发生动脉粥样硬化病变, 导致血管腔阻塞或狭窄, 造成心肌缺血、缺氧或坏死而引起的心脏病。冠心病属中医学“胸痹”“心痛”范畴, 其病位在心, 病机关键为血脉瘀阻, 血瘀证为冠心病中最常见的证型之一^[1]。据世界卫生组织估计, 到 2030 年, 全球将有 2 300 万人死于心血管疾病^[2]。我国心血管病现患人数达 2.9 亿, 其中冠心病患者 1 100 万^[3]。而且在未来 30 年中, 冠心病的发病率与死亡率还将继续上升。现阶段的人群由于不健康的生活方式、日益增加的社会压力等, 使得冠心病患者的发病年龄更加年轻, 若冠心病患者的首次发病年龄男性 < 55 岁、女性 < 65 岁, 又称为早发冠心病 (premature coronary heart disease, PCHD)^[4-5]。研究表明, PCHD 对比非早发冠心病而言, 其遗传基础更突出, 遗传因素占 PCHD 发病的一半以上^[6]。且患 PCHD 的概率会随家族患病成员数量的增加而成倍增加^[7], 家族遗传型的 PCHD 在临床上更加常见。

随着蛋白质组学技术的飞速发展, 这项新技术也逐渐应用到各个领域当中, 特别是医学研究中, 其具备的高精度、高灵敏度及整体性特点不但可以快速发现与疾病相关的生物标志物, 还可深层次研究疾病发病机制, 对中医证候的探索也有巨大的参考价值^[8]。为此本实验以家系 PCHD 血瘀证为研究对象, 采用同位素相对标记与绝对定量技术 (isobaric tags for relative and absolute quantification, iTRAQ) 定量分析得到家系 PCHD 血瘀证的差异蛋白谱, 并对差异蛋白进行 GO 功能与 KEGG 分析, 对筛选出的差异蛋白采用 Western blot 验证前期 iTRAQ 技术结果, 以期临床早期诊断家系 PCHD 血瘀证提供潜在生物标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2019 年 8 至 12 月在湖南省长沙市湖南中医药大学第一附属医院、金润中医院的流调工作中共收集到 101 例冠心病患者。其中包括男性 57 例, 年龄 (68.53 ± 11.20) 岁; 女性 44 例, 年龄 (66.23 ± 10.60) 岁。实验组与对照组样本筛选流程如图 1 所示, 8 例样本信息编号如表 1。本次研究经湖南中医药大学第二附属医院伦理委员会审查批准 (2017.1—2020.12)。

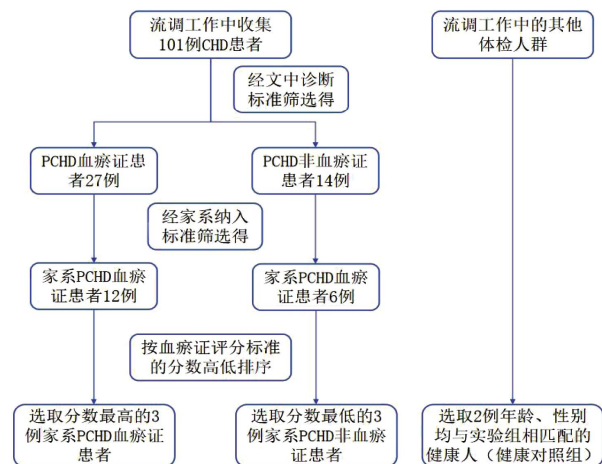


图 1 样本筛选流程图

1.2 诊断标准

1.2.1 PCHD 诊断标准 冠心病诊断标准参考 2007 年中华医学会心血管病学分会公布的“慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南”^[9]和“不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南”^[10], 诊断 PCHD 需首次发病年龄男性 < 55 岁、女性 < 65 岁^[5], 且冠脉造影提示不少于 1 支冠状动脉直径狭窄 $\geq 50\%$ 。

表 1 8 例受试者样本信息对应表

编号类型	家系 PCHD 血瘀证组			家系 PCHD 非血瘀证组			健康对照组	
样本编号	M1-1	M1-2	M1-3	M2-1	M2-2	M2-3	Control-1	Control-2

1.2.2 中医证候标准 冠心病血瘀证的辨证标准参照国家中医药管理局发布中华人民共和国中医药行业标准——《中医病症诊断疗效标准》^[11]。心血瘀阻证辨证标准:主症(主要临床表现)为胸闷心痛,痛如针刺;次症(次要临床表现)为面色晦暗/口唇、青紫/爪甲发青;主要舌象为舌质紫暗/舌有瘀斑;主要脉象为细涩/结代;主症1项加次症2项加主要舌脉1项即为心血瘀阻证。其中,血瘀证评分准则依照中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会制定的《冠心病血瘀证诊断标准》^[12],诊断冠心病血瘀证需总评分不低于19分,且血瘀证严重程度与评分呈正相关关系。

1.3 纳入标准

(1)符合“1.1”“1.2”中的诊断标准。(2)家系纳入标准:“PCHD 血瘀证家系”标准为先证者的一级亲属中不少于1人为PCHD 血瘀证患者;“PCHD 非血瘀证家系”标准为先证者的一级亲属中不少于1人为PCHD 非血瘀证患者。根据PCHD 血瘀证先证者状况,纳入符合家系定义标准的一级亲属(包括父母、子女及亲兄弟姐妹)的所有人员,不限年龄与性别。并设置相应的健康对照组(即经病史调查、临床体格检查和相关生化检查证明无疾病的生理、心理健康者)。(3)知情自愿参与研究者。

1.4 排除标准

(1)早发冠心病首次发病男性年龄 ≥ 55 岁或女性年龄 ≥ 65 岁。(2)冠心病患者兼有以下各种疾病者:①甲状腺功能亢进性心肌病、糖尿病性心肌病、肺源性心肌病、高血压性心肌病、风湿性心肌病、贫血性心肌病;②恶性肿瘤、甲状腺疾病、严重肝肾疾病、结核等传染病、血液系统疾病、结缔组织疾病;③精神系统疾病。(3)受检者依从性差,不能完成全部临床检测,资料不全者。

1.5 样本采集

每位受试者空腹8 h后,留取肘静脉血10 mL。其中2 mL血样用普通采血管收集后于金润中医院检查血脂指标;2 mL血样用普通采血管收集后2 h内送湖南中医药大学第一附属医院医学检验与病理中心检查凝血常规;另外6 mL血样用EDTA_{K2}抗凝采血管收集,室温静置2 min后于2 h内送湖南中医药大学科研楼中医诊断学实验室经4 ℃ 4 000 r/min半径10 cm离心12 min后取上清液,用离心管分装,放-80 ℃储存备用。血样运送时均放于有冰袋的保温箱中。

1.6 研究方法

1.6.1 质谱分析 对选取的家系PCHD 血瘀证、非

血瘀证患者及健康对照组血样进行蛋白质提取,采用测序级胰蛋白酶进行蛋白质的酶解,冷冻并干燥肽段溶液后,以iTRAQ 标记试剂盒标记酶切样品,用113~115标记为M1-1、M1-2、M1-3,116~118标记为M2-1、M2-2、M2-3,119~120标记为Control-1、Control-2,详见表2。经标记肽段除盐和标记肽段的高pH反相液相色谱分离后,选择液相色谱/质谱联用(liquid chromatograph MS/MS, LC-MS/MS)进行蛋白质分析。

表2 肽段标记信息表

编号	113	114	115	116	117	118	119	121
Batch1	M1-1	M1-2	M1-3	M2-1	M2-2	M2-3	Control-1	Control-2

1.6.2 数据库处理 使用Proteome Discoverer(PD)软件对质谱图进行筛选,将质谱数据输入(version 2.2, thermo Fisher Scientific)后得到符合要求的质谱图。再采用PD内嵌的sequest进行搜索,搜库结果和上一步筛选的谱图通过PD软件进行定性分析;蛋白定量值通过提取iTRAQ报告离子的信号值进行重新计算,其中肽段定量值取中位数值表示,蛋白定量值为肽段定量值的累加和,选择差异倍数 >1.2 或 <0.83 且 $P < 0.05$ 表示蛋白表达量的显著升高或降低进行报告,最后对得到的蛋白数据进行GO功能注释和KEGG分析。

1.6.3 Western blot验证 采用Western blot对iTRAQ技术得出的差异蛋白结果进行验证,差异蛋白筛选标准:(1)检索蛋白功能提示该蛋白的生理功能受损可能导致疾病的发生发展;(2)该蛋白与冠心病相关研究的文献报道不多,深入挖掘该蛋白与冠心病的关系仍具有临床意义;(3)该蛋白在家系PCHD血瘀证与健康对照组之间的差异显著,但不属于家系PCHD 非血瘀证与健康对照组之间的差异蛋白;(4)质谱信号扫描检测中信号强,信噪比S/N高。

重新选取典型的家系PCHD 血瘀证组及健康对照组受试者血样各6例进行Western blot实验研究。以BCA蛋白定量试剂盒检测蛋白质浓度,经制胶、样品准备、电泳、转膜、封闭、一抗孵育[内参稀释比例:Transferrin(1:20 000)]、二抗孵育、显色/曝光后,最后对实验结果进行分析。

1.7 统计学方法

使用SPSS 25.0软件对数据进行分析。计量资料用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,经正态性、方差齐性检验:方差齐者,两组比较采用 t 检验,多组比较用方差分析;方差不齐者,使用秩和检验。计数资料采用构成比表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 差异蛋白筛选结果

iTRAQ 技术定量分析后各组间共得到 75 个差异蛋白,详见图 2。其中家系 PCHD 血瘀证组相比健康对照组共得到差异蛋白 32 个,包括 22 个上调蛋白与 10 个下调蛋白,两组间的差异蛋白表达热图详见图 3;家系 PCHD 非血瘀证组与健康对照组的差异蛋白表达热图详见图 4。

2.2 差异蛋白 GO 功能注释及 Pathway 功能分析

在家系 PCHD 血瘀证组与健康对照组的比较中,差异蛋白共涉及 429 个生物学过程,其与角质化、皮肤发展、蛋白质激活级联反应等关系最为密切;在代谢途径金黄色葡萄球菌感染、补体和凝血级联、血小板激活等 KEGG 通路上富集。详见图 5—6。

2.3 Western blot 验证结果

再次收集并筛选的 6 例家系 PCHD 血瘀证组与 6 例健康对照组的一般资料比较如表 3 所示,结果提示 BMI 与 HDL-C 的差异具有统计学意义($P < 0.05$),家系 PCHD 血瘀证组的 BMI 高于健康对照组,而 HDL-C 相反,说明 HDL-C 对人体有保护作用,而家系 PCHD 血瘀证患者一般体重偏胖;其他一般资料的结果对比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

根据上述差异蛋白筛选标准得到差异蛋白

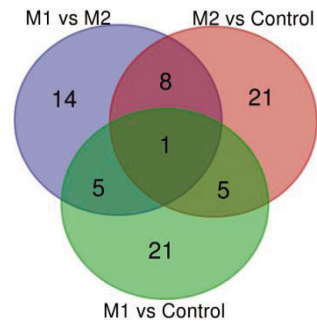


图 2 差异蛋白表达 Venn 图

注:M1 表示家系 PCHD 血瘀证组,M2 表示家系 PCHD 非血瘀证组,Control 表示健康对照组。

CFH(P -value=0.003),其蛋白表达较健康对照组低且 P 值显著。在 Western blot 实验结果中显示(见图 7—8):家系 PCHD 血瘀证组 CFH 的蛋白表达水平较健康对照组相比亦降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),与前期 iTRAQ 结果相一致。

3 讨论

现如今我国 CHD 患者人数众多,且 CHD 的发病年龄愈加呈现低龄化趋势(早发冠心病)。有研究表明,心血管疾病家族史是 PCHD 的独立危险因素之一^[7]。在 CHD 的发生发展过程中,家族和遗传因素起着关键作用^[13]。血瘀证作为 CHD 最常见的证型

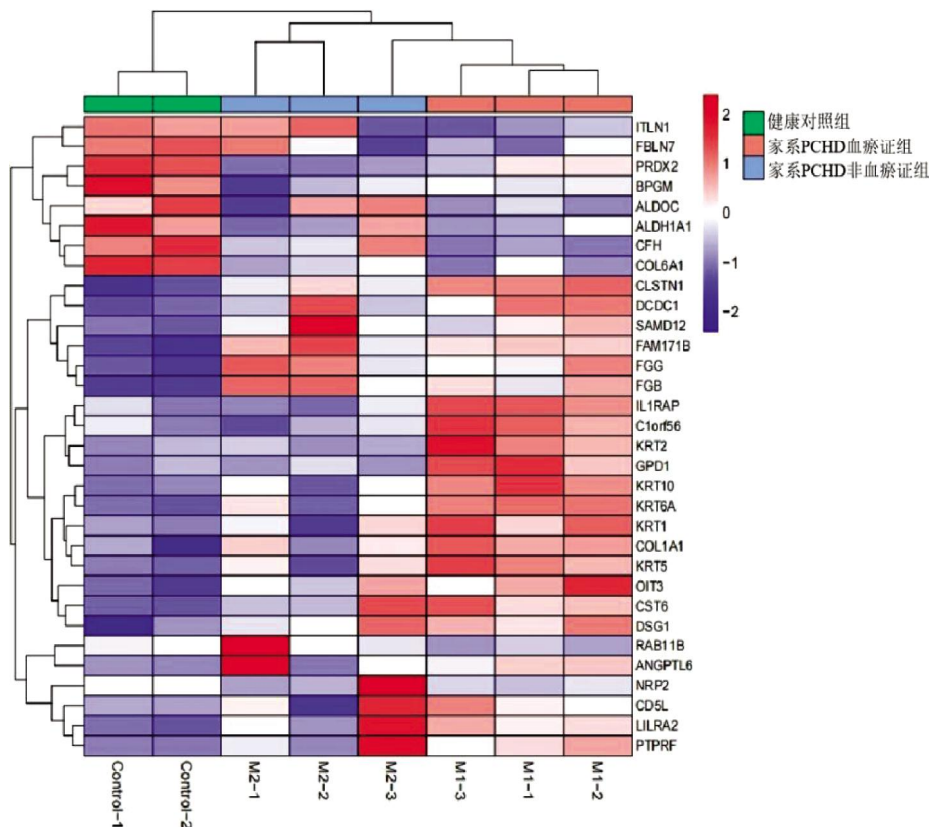


图 3 家系 PCHD 血瘀证组 vs 健康对照组组间差异蛋白热图

注:图中不同颜色表示转换后的不同表达量,红色越深表示表达量越高,蓝色越深表示表达量越低。

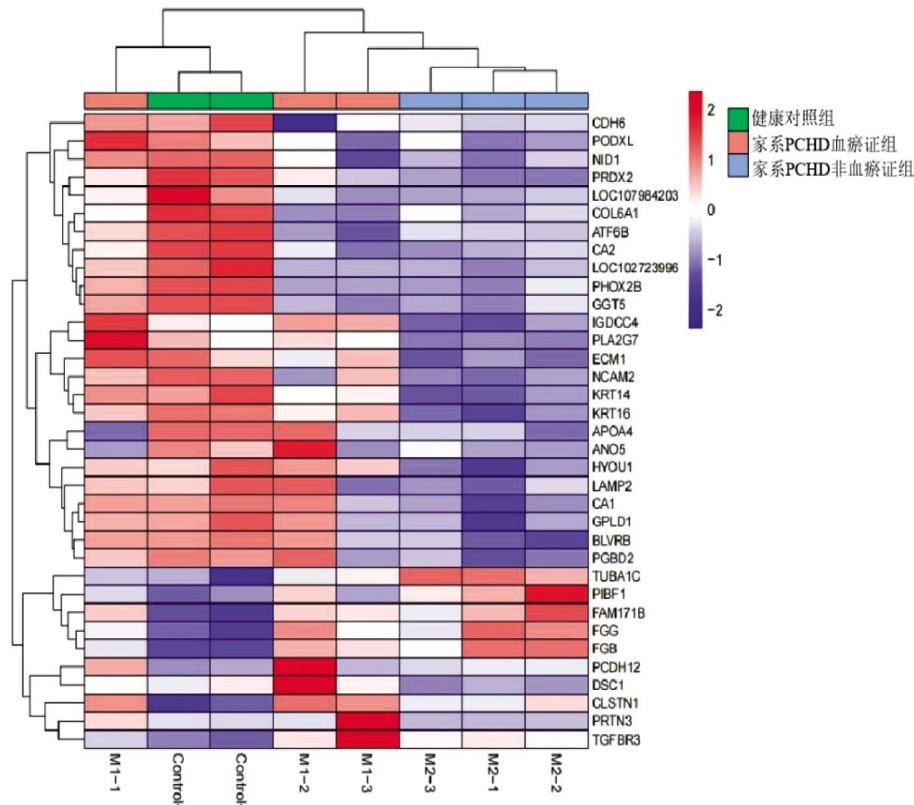


图 4 家系 PCHD 非血瘀证组 vs 健康对照组组间差异蛋白热图

注:图中不同颜色表示转换后的不同表达量,红色越深表示表达量越高,蓝色越深表示表达量越低。

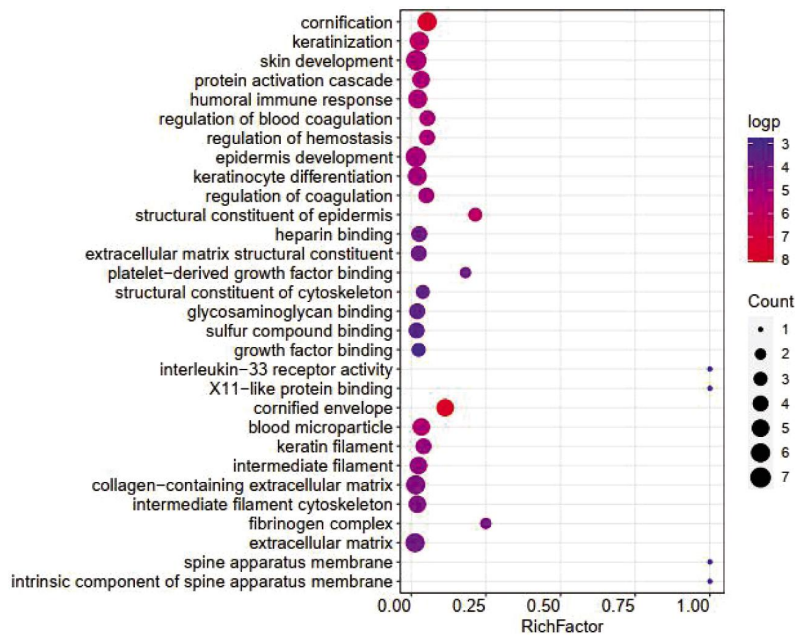


图 5 家系 PCHD 血瘀证组差异蛋白 GO 富集图

注:X轴代表富集因子值,Y轴代表条目名称。颜色代表 $-\log_{10}(p\text{-value})$ (颜色越红值越小,越蓝值越大),值越小代表富集结果越显著。点的大小代表 DEG 数目(点越大代表数目越大,越小代表数目越少)。

之一,但目前对 CHD 血瘀证的发病机制尚未明确,还需继续探究。而蛋白质组学技术是现阶段发展迅速的新兴技术,通过筛选出差异表达的蛋白质,得到具有特异性的潜在生物标志物,能为疾病的早期诊断提供有力的辅助证据。为此本研究采用 iTRAQ 技

术定量检测家系 PCHD 血瘀证、非血瘀证患者及正常人的差异蛋白情况,共得到 75 种蛋白质,其中家系 PCHD 血瘀证患者与正常人之间共发现了 32 种差异蛋白,包括 22 个上调蛋白与 10 个下调蛋白。经差异蛋白筛选后发现,CFH 与本次研究的疾病关

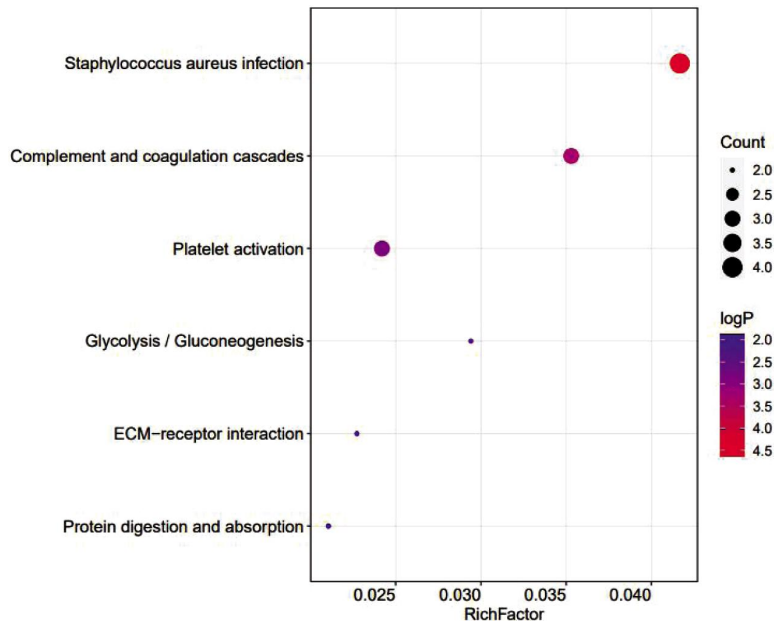


图 6 家系 PCHD 血瘀证组 vs 健康对照组组间差异蛋白 KEGG 富集条目对应上下调蛋白数目
注: X 轴代表富集因子值, Y 轴代表通路名称。颜色代表 $-\log_{10}(p\text{-value})$ (颜色越红值越小, 越蓝值越大), 值越小代表富集结果越显著。点的大小代表 DEG 数目(点越大代表数目越大, 越小代表数目越少)。

表 3 12 例受试者的一般资料对比 (n=6)

一般资料名称	家系 PCHD 血瘀证组	健康对照组	P 值
男/女	2/4	1/5	0.505
年龄/岁	54.83±4.31	53.67±2.81	0.591
BMI	27.46±4.12	23.11±2.14	0.045
有/无高血压	5/1	0/6	0.003
TC/(mmol/L)	4.19±0.74	4.88±0.58	0.056
TG/(mmol/L)	1.47±0.64	1.28±0.58	0.592
HDL-C/(mmol/L)	1.07±0.28	1.59±0.36	0.021
LDL-C/(mmol/L)	2.61±0.80	2.44±0.54	0.674
血糖/(mmol/L)	4.57±1.35	4.97±0.37	0.502

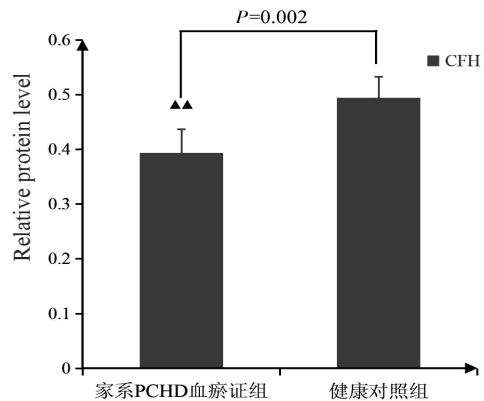


图 8 家系 PCHD 血瘀证组与健康对照组组间差异蛋白相对表达量比较

注: 与健康对照组相比, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

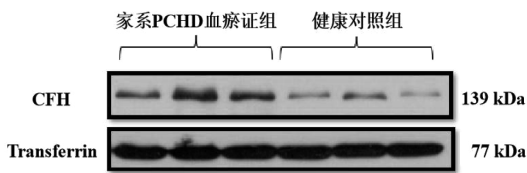


图 7 差异蛋白部分条带电泳图

系最为密切, Western blot 结果也验证了前期 iTRAQ 技术定量检测结果的可靠性与真实性, 认为筛选出的 CFH 可作为家系 PCHD 血瘀证患者的潜在生物标志物。

CFH 是存在于血浆中的一种补体调节蛋白, 为补体激活抑制剂^[14]。有报道显示, 补体系统会在人类动脉粥样硬化病变中被激活, 并受到补体成分和补体调节蛋白局部合成的积极调控^[15]。在早期动脉粥样硬化病变处, 特别是易损斑块和破裂斑块处发现多个补体途径来激活补体^[16], CFH 作为负调节因子在补体旁途径发挥着重要作用, 其通过与血清中

C3b 结合促进旁途径中 C3 转化酶的灭活, 达到抑制冠脉内膜表层补体激活, 降低了血管炎症反应, 抑制了动脉粥样硬化的形成^[17]。孙彩琴等^[18]在研究 PCHD 患者中血浆 CFH 浓度检测及临床意义时, 发现较正常对照组而言 PCHD 组的 CFH 浓度明显降低, 且与 CHD 的严重程度呈负相关关系, 其认为是由于血浆中 CFH 的减少导致调节补体的能力下降, 使旁途径持续激活而致血管内皮损伤, 促进了动脉粥样硬化及 CHD 的发展。由此可见, CFH 可防止补体系统激活亢进而产生免疫病理反应, 具有抗动脉粥样硬化的作用^[19]。

CFH 除了通过自身的负调节作用来抑制补体系统激活外, 还可以通过与 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CPR) 相结合, 下调促炎活性, 在补体 C3 水

平上调节补体数量,干扰 LDL-C 在粥样病变斑块处的新陈代谢,增强对动脉粥样硬化的抑制作用^[20-21]。而且研究发现,CFH 水平在冠状动脉病变的浅层比深层更大^[17],说明在冠脉病变早期,动脉血管内皮表层 CFH 的水平会增加,拮抗补体的过度激活来抑制炎症反应的发生,对抗动脉粥样硬化的发生,这也进一步说明了 CFH 与 PCHD 血瘀证关系密切。此外,有学者发现,CFH 能与垂体同源盒家族因子 3 (paired like homeodomain 3, PITX3) 产生正反馈调节,间接抑制纤维蛋白原和胶原蛋白的促血栓作用,在动脉血栓形成过程中发挥保护作用^[22-24]。上述这些研究成果同样印证了本次实验结果,也更加说明 CFH 的低表达可能是造成家系 PCHD 血瘀证发生发展的因素之一。

当然,本次研究也存在需要改进的地方,虽然通过 iTRAQ 技术的广谱筛选和 Western blot 的二次验证能够证明差异蛋白的存在,但人的个体差异较大,加之 iTRAQ 实验中样本量不充足,可能会出现个别差异蛋白因为某个样本的个体差异导致出现误差,从而在广谱筛选中被剔除,故在未来的研究中,对于样本量的选择还应有更严谨的思考和计算,降低误差出现的概率。

总之,本次研究通过 iTRAQ 技术筛选到了家系 PCHD 血瘀证的差异蛋白谱,获得了与疾病发生发展关的生物学通路紧密能及相关通路,为进一步找到疾病的关键病因病机提供了有力参考,并初步筛选出差异蛋白 CFH 作为家系 PCHD 血瘀证早期诊断的潜在生物标志物,在蛋白层面为预防本病提供了参考依据,对未来进一步研究基于中药干预调控家系 PCHD 血瘀证的差异蛋白表达具有重要研究意义与临床价值。

参考文献

- [1] 李琳,李杰,胡志希,等. 早发冠心病血瘀证与血管紧张素转化酶基因单核苷酸多态性的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(6): 686-690.
- [2] AYATOLLAHI H, GHOLAMHOSSEINI L, SALEHI M. Predicting coronary artery disease: A comparison between two data mining algorithms[J]. BMC Public Health, 2019, 19(1): 448.
- [3] 国家卫生健康委员会. 2019 中国卫生健康统计年鉴[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2019.
- [4] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等. 《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(3): 209-220.
- [5] TONSTAD S, WESTHEIM A. Implementation of guidelines to screen relatives of patients with premature coronary heart disease in a hospital setting[J]. The American Journal of Cardiology, 2002, 90(11): 1211-1214.
- [6] 彭琴,周琴怡,黄柯,等. 早发冠心病相关脂质代谢基因变异的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(3): 264-270.
- [7] CHACKO M, SARMA P S, HARIKRISHNAN S, et al. Family history of cardiovascular disease and risk of premature coronary heart disease: A matched case-control study[J]. Wellcome Open Research, 2020, 5: 70.
- [8] DUARTE T T, SPENCER C T. Personalized proteomics: The future of precision medicine[J]. Proteomes, 2016, 4(4): 29.
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- [10] 柯元南,陈纪林. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(4): 295-304.
- [11] 国家中医药管理局发布中华人民共和国中医药行业标准:《中医病证诊断疗效标准》[J]. 中医药管理杂志, 1994, 2(6): 2.
- [12] 中国中西医结合学会活血化瘀专业委员会, 陈可冀, 史大卓, 等. 冠心病血瘀证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(10): 1162.
- [13] 胡鸣颖,徐耕. 冠心病遗传变异研究方法的进展[J]. 心脑血管病防治, 2015, 15(5): 401-404.
- [14] 朱成振,张醒,郭皓. 补体因子 H 与心血管疾病的研究进展[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(8): 158-163.
- [15] OKSJOKI R, KOVANEN P T, PENTIKÄINEN M O. Role of complement activation in atherosclerosis[J]. Current Opinion in Lipidology, 2003, 14(5): 477-482.
- [16] 高磊,高大胜. CFHY402H 基因与冠心病的相关性研究[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(1): 19-21.
- [17] OKSJOKI R, JARVA H, KOVANEN P T, et al. Association between complement factor H and proteoglycans in early human coronary atherosclerotic lesions: Implications for local regulation of complement activation[J]. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2003, 23(4): 630-636.
- [18] 孙彩琴,陈忠,马根山,等. 早发冠心病患者血浆补体因子 H 浓度检测及其临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2008, 12(1): 88-89.
- [19] 李伟. 补体因子 H Y402H 基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死的关系[D]. 长沙: 中南大学, 2007.
- [20] MOLINS B, FUENTES-PRIOR P, ADÁN A, et al. Complement factor H binding of monomeric C-reactive protein downregulates proinflammatory activity and is impaired with at risk polymorphic CFH variants[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 22889.
- [21] JYLHÄVÄ J, EKLUND C, PESSI T, et al. Genetics of C-reactive protein and complement factor H have an epistatic effect on carotid artery compliance: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study[J]. Clinical and Experimental Immunology, 2009, 155(1): 53-58.
- [22] STRAVALACI M, DAVI F, PARENTE R, et al. Control of complement activation by the long pentraxin PTX3: Implications in age-related macular degeneration[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11: 591908.
- [23] RISTAGNO G, FUMAGALLI F, BOTTAZZI B, et al. Pentraxin 3 in cardiovascular disease[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 823.
- [24] BONACINA F, BARBIERI S S, CUTULI L, et al. Vascular pentraxin 3 controls arterial thrombosis by targeting collagen and fibrinogen induced platelets aggregation[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2016, 1862(6): 1182-1190.