

一种新的与缺血性心脏病有关的蛋白肽——皮离蛋白

夏 鹄 冯 凯

100101 北京,解放军第306医院急诊部(夏鹄),特种医学实验研究中心(冯凯)

通讯作者:冯凯, Email: fkjiafp@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.06.019

【摘要】 皮离蛋白(DCD)最早是在人体皮肤汗腺中分离发现的,具有抗微生物作用,被定义为一种新的小分子抗微生物肽,是人类皮肤汗腺中作为先天免疫防御系统的一部分。随着对DCD的研究进展,其广泛的生物学功能逐渐被发现。2010年以来,多项研究表明DCD可能是一种新的动脉硬化的危险因素,其在缺血性心脏病中的作用逐渐引起关注,特别是它与胰岛素分泌和血糖控制的关系、与一氧化氮(NO)合成和高血压的关系、与诱导血小板聚集以及诱发急性心肌梗死(AMI)的关系等逐渐得到实验证实,同时还证实了阿司匹林对DCD的多种生物学功能具有对抗和逆转作用。对DCD在心脑血管疾病中作用的深入研究可能为心脑血管事件的预防、预警、预后评价以及治疗带来突破。

【关键词】 皮离蛋白; 蛋白肽; 胰岛素; 高血压; 心脏病,缺血性; 阿司匹林

基金项目:首都临床特色应用研究项目(Z121107001012123)

A novel protein peptide associated with ischemic heart disease: dermcidin Xia Hu, Feng Kai

Department of Emergency, 306 Hospital of PLA, Beijing 100101, China (Xia H); Center for Special Medicine and Experimental Research, 306 Hospital of PLA, Beijing 100101, China (Feng K)

Corresponding author: Feng Kai, Email: fkjiafp@126.com

【Abstract】 Dermcidin (DCD) was found in isolated human skin sweat glands with antimicrobial effect, and was defined as a kind of new small molecule antimicrobial peptide. It was a part of human sweat glands in the skin as the immune system's innate defense. With the studies of DCD, its extensive biological functions are gradually discovered. Since 2010, a number of studies have shown that DCD may be a new risk factor for atherosclerosis. And the role of DCD in ischemic heart disease has drawn increasing attention in particular its relationship with insulin secretion and glycemic control, nitric oxide (NO) synthesis and hypertension, platelet aggregation and acute myocardial infarction (AMI). In those experiments, it was also confirmed that aspirin had antagonistic and reverse effects on various biological functions of DCD. Further research on the role of DCD in cardiovascular and cerebrovascular diseases may lead to the prevention, early warning, prognosis evaluation and treatment breakthrough of cardiovascular and cerebrovascular events.

【Key words】 Dermcidin; Protein peptide; Insulin; Hypertension; Ischemic heart disease; Aspirin

Fund program: Capital Characteristic Clinical Application Research (Z121107001012123)

皮离蛋白(dermcidin, DCD)最早是由Schittek等^[1]在人体皮肤汗腺中分离发现的,具有广谱的抗微生物作用,对革兰阳性菌、革兰阴性菌及真菌等微生物均有抗菌活性,被定义为一种新的小分子抗微生物肽,是人类皮肤汗腺中作为先天免疫防御系统的一部分。DCD作为一种汗腺外分泌性蛋白,随后被水解加工成有独特生物活性的小分子肽。因最早发现于皮肤汗腺,故中文译为皮离蛋白。目前研究表明DCD不仅在人类汗腺中表达,在许多肿瘤细胞、人类神经细胞和胎盘组织中均有表达。因此,DCD除具有抗菌作用外,还与乳腺癌、前列腺癌、肝癌的发生和转移有密切关系,与肿瘤和神经细胞等在缺氧及氧化应激条件下的生存有关。现就DCD与心血管疾病的发生及预后关系进行综述。

1 DCD简介

DCD的相对分子质量为11000,全长110个氨基酸残基,其中1~19为信号肽,20~62为生存逃避肽,63~110为抗菌肽,发挥抗菌活性;其基因表达染色体定位于12号染色体(12q13)^[1]。早期对DCD的研究主要在抗微生物作

用方面, Schittek等^[1]发现,DCD能在类似于汗水的盐度和酸碱度条件下被激活;而后这些分子在病原菌细胞膜上形成微小的通道,使水和带电颗粒能够自由穿越细胞膜,最终杀死有害微生物。他们发现,DCD能够对很多类型的膜起作用,这使活性DCD能够同时杀灭细菌和真菌,具有特别有效的广谱抗菌能力。DCD通过识别微生物细胞膜表面磷脂的头基来实现它们对微生物的选择并形成生物膜通道^[2]。

DCD除具有抗菌作用外(主要是C末端),还与乳腺癌细胞、前列腺癌细胞及肝癌细胞的分化、转移有关,与肿瘤细胞、神经细胞在缺氧和氧化应激条件下的生存有关(主要是N末端)。Y-P30是DCD N末端的30个氨基酸编码,具有促进神经细胞存活和分化的功能,并与细胞迁移密切相关,故又被称为扩散生存逃避肽(DSEP)^[3-6]。水解诱导因子(PIF)也是DCD N末端的衍生物,可引起肿瘤患者的骨髓肌水解萎缩^[7]。多项研究提示,DCD与乳腺癌、前列腺癌、肝癌的发生、转移及患者恶病质有关^[8-10]。乳腺癌组织中DCD表达阳性可能与浸润性病变更有关,提示预后不良^[8,11]。

国内最新研究表明,原发性肝癌组患者血清中 DCD 水平高于肝硬化组和健康对照组;且肝癌转移组 DCD 水平高于未转移组。提示 DCD 与肝癌的发生发展有关,有望成为诊断肝癌的新标志物^[12-13]。

除此之外,DCD 在人脑和胎盘组织中也有表达,其潜在的非特异性蛋白水解活性,可能涉及妊娠相关失调的病理生理、肿瘤和神经元疾病的病理生理过程^[14-15]。

2 DCD 与缺血性心脏病的关系

血管局部的炎症反应一直被认为是急性冠脉综合征(ACS)的病理机制之一,已有研究证明,自发的炎症反应与2型糖尿病及其心血管并发症有密切关系^[16]。2010年以来,DCD 在缺血性心脏病中的作用逐渐引起关注,特别是与胰岛素分泌和血糖控制的关系、与一氧化氮(NO)合成和高血压的关系、以及促进血小板聚集并在冠状动脉(冠脉)中诱发血栓导致急性心肌梗死(AMI)的关系逐渐得到实验证实。

2.1 DCD 与高血糖和胰岛素合成分泌的关系:糖尿病是公认的冠心病危险因素之一^[17-21],而胰岛素是控制血糖水平的关键因素。研究表明,高血糖可以导致内皮细胞受损,一氧化氮合成酶(NOS)活性和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)蛋白表达明显下降^[22]。DCD 对胰岛素和 NO 合成的影响也得到了研究证实。Ghosh 等^[23]通过在1型糖尿病志愿者腹部皮肤上敷贴含有0.28 mmol 的硝普钠棉垫来增加循环中 NO 水平,结果显示,24 h 内患者血糖水平由15.26 mmol/L 下降到6.38 mmol/L,同时血浆胰岛素水平由75 μU/L 增加到1010 μU/L;血浆胰岛素水平的增加伴随着 DCD 水平从124.5 nmol/L 降到18 nmol/L,NO 水平从0.43 nmol/L 增加到4.10 nmol/L。Ghosh 等^[24]从AMI患者和高血压患者血浆中分离到一种相对分子质量为11 000的新蛋白,其含有105个氨基酸序列,经蛋白数据库检索为DCD同型体-2;随后研究者将从急性缺血性心脏病患者血浆中提取的DCD加入到胰岛细胞培养体系中共同孵育,结果显示胰岛细胞产生的胰岛素较未加DCD时减少50%;另外,研究者对AMI患者的研究发现,血浆胰岛素水平与DCD水平呈负相关。Ghosh 等^[25]在另一项研究中给小鼠注射0.2 μmol/L 未经治疗高血压患者血浆中提取的DCD同型体-2,发现30 min后血浆胰岛素水平和血糖水平开始改变,160 min后血糖水平由5.44 mmol/L 增加到19.42 mmol/L,血浆胰岛素水平由355.6 μU/L 降到45.6 μU/L,并持续该水平近10 h,24 h后恢复到原有水平。Bank 等^[26]在关于探讨高原缺氧情况下发生ACS危险因素的研究中检测到由于环境压力变化而产生的氧化应激蛋白,经鉴定,这种应激蛋白也为DCD同型体-2,为强有力的促糖尿病因素。该研究发现,随着海拔高度的增加,血浆DCD水平明显增高,血浆胰岛素水平明显下降,血糖水平增加。说明DCD与胰岛素合成分泌、血糖水平密切相关。

2.2 DCD 与高血压和 NO 的关系:高血压是动脉粥样硬化的危险因素之一,DCD 与高血压关系非常密切。Ghosh 等^[24]用十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)方法

在高血压患者血浆中发现了 DCD 同型体-2,而该蛋白在健康对照组未检测出。此前,该蛋白在该课题组另一项研究中曾被报道为氧化应激蛋白^[27]。Ghosh 等^[24]在动物实验中证实,给兔注射1.0 nmol/kg 的 DCD 可以导致收缩压和舒张压升高,并于2 h 达高峰后下降;研究者进一步对74例高血压患者和74例健康者血浆DCD水平进行对比,结果显示,高血压组 DCD 水平明显高于健康对照组;高血压患者口服阿司匹林150 mg 后3 h,血浆DCD水平从98.0(43.1,175.0)nmol/L 降至19.1(2.9,51.0)nmol/L,同时伴有血压下降。

DCD 作为应激诱导蛋白可能是引起收缩压升高的始动原因之一。Ghosh 等^[25]在实验研究中,分别给4组小鼠注射尼古丁、喂食烟叶浸出液、降低大气压造成缺氧、注射生理盐水,结果显示,注射尼古丁组、喂食烟叶浸出液组血浆DCD水平迅速上升,并于30 min 达高峰;缺氧组6 h DCD 达高峰;此外,临床研究显示,未经治疗的高血压患者血浆DCD水平明显高于健康对照组,且DCD水平与血压水平呈明显正相关。

Ghosh 等^[24]通过兔耳缘静脉注入1.0 nmol/kg DCD,间断测量血压并观察 DCD 对血压和 NO 的影响发现,2 h 内收缩压由(155.00±4.78)mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)升高到(200.0±10.0)mmHg,舒张压由(57.50±8.66)mmHg 升高到(125.00±5.77)mmHg(均P<0.01),随后二者逐渐下降,4 h 降至基础水平;NO水平则由(4.800±0.127)μmol/L 下降至(0.447±0.017)μmol/L(P<0.01),随后逐渐升高,4 h 恢复到正常范围;而注射生理盐水的对照组血压和NO无明显改变。这些都提示在应激状态和缺氧情况下DCD会明显增高,并导致NO降低和血压升高;注射外源性DCD的升压作用仅持续了2 h。Ghosh 等^[28]另一项针对男性原发性高血压患者的研究显示,在患者服用阿司匹林(150 mg/70 kg)3 h 内收缩压和舒张压可以降至正常水平,该作用归因于服用阿司匹林可使血浆DCD水平降至正常。

皮质素是由肾脏皮质细胞分泌的具有抗高血压作用的蛋白质。Chakraborty 等^[29]一项针对原发性高血压病因的研究显示,原发性高血压患者血浆皮质素水平明显低于健康者;动物实验显示,给实验兔注射肾上腺素136 nmol/kg 后血压明显升高,60 min 时血浆NO水平下降,同时血浆皮质素水平从(207.85±1.74)nmol/L 降为0(P<0.01);体外实验显示,山羊肾脏皮质细胞悬液加入NO孵育后,可检测到皮质素合成增加。Ghosh 等^[25]的一项实验显示了同样的结果:山羊肾脏皮质细胞与DCD孵育可使皮质素合成减少约50%[(33.520±0.025)nmol/L 降至(15.320±0.021)nmol/L, P<0.05],如果加入NO溶液,则可使皮质素合成由基础的(32.340±0.002)nmol/L 升至(53.910±0.035)nmol/L(P<0.05)。另一项临床研究显示,原发性高血压患者血浆皮质素水平明显低于健康对照者,原发性高血压合并糖尿病组以及服用降压药或降糖药(至少2月以上)组皮质素水平同样明显低于健康对照者,而与无并发症原发性高血压组比较差异无统计学意义;皮质素与血压明显相关(r=-0.9529)。因此研究者

认为, 无论是否合并糖尿病、是否服用降糖药或降压药, 皮质素都是诊断原发性高血压较好的标志物^[30]。

以上研究表明 DCD 可以抑制 NO 和皮质素合成, 血浆 DCD 水平与血压呈正相关, 而皮质素和 NO 水平与血压呈负相关, 说明 DCD 与高血压关系密切。

2.3 DCD 促进血小板聚集及与 ACS 的关系: Furman 等^[31]曾认为二磷酸腺苷 (ADP) 促进血小板聚集是冠脉血栓形成中最重要的因素。NO 是强力的血小板聚集抑制物, 阿司匹林抑制血小板聚集的作用可能并非由于单独抑制了前列腺素的合成, 还与这些抑制物刺激了血小板本身 NO 的合成有关^[32]。如前所述, DCD 可以抑制 NO 合成, 因此具有促进血小板聚集的作用。Ghosh 等^[27]分别将 ADP 和从高血压患者血浆中提取的 DCD 注入小鼠的冠脉, 未发现血栓形成; 但注射 ADP 后再注射 DCD 可导致急性冠脉血栓形成。表明 DCD 是一种新的促血小板聚集剂。另外, 研究者从高血压患者血浆中提纯的 DCD, 以不同浓度加入到富含血小板血浆 (PRP) 中, 观察其对血小板聚集率的影响, 结果发现, 0.1 $\mu\text{mol/L}$ DCD 促进血小板聚集的作用强于 4 $\mu\text{mol/L}$ ADP ($P < 0.0001$), 因此认为 DCD 促进血小板聚集的作用约为 ADP 的 40 倍; 此外, DCD 像 ADP 一样, 通过激活血小板的环氧化酶, 刺激血栓素 A₂ 的合成, 在正常 PRP 中加入 4 $\mu\text{mol/L}$ ADP 孵育 5 min 会导致每 1×10^8 个血小板产生 (21.3 ± 3.6) pmol 的血栓素 A₂, 加入 0.1 $\mu\text{mol/L}$ DCD 会导致产生 (29.2 ± 3.6) pmol 血栓素 A₂ ($P < 0.0001$), 而同时加入 ADP 和 DCD 会导致产生 (31.5 ± 5.22) pmol 血栓素 A₂, 说明 ADP + DCD 可成为超级促血小板聚集剂。如培养体系中加入 80 $\mu\text{mol/L}$ 阿司匹林 (血小板环氧化酶抑制剂) 可抑制 ADP 导致的血小板聚集, 同样也可抑制 DCD 导致的血小板聚集。本课题组前期利用蛋白指纹图谱技术在极早期 ACS 患者 (发病时间 < 4 h, 肌红蛋白和肌钙蛋白均尚未升高) 血清中发现一种高表达小分子差异蛋白, 相对分子质量为 4 183, 其诊断 ACS 的特异性和敏感性高于髓过氧化物酶 (MPO)、心脏型脂肪酸结合蛋白 (H-FABP), 受试者工作特征曲线下面积 (AUC) 为 0.967^[33]; 利用高效液相色谱法对该蛋白多肽进行分离、提纯、测定氨基酸序列, 并与蛋白质库进行比对, 结果显示, 其与 DCD C 末端的 34 个氨基酸序列完全相同, 因此认为是 DCD 的一个多肽片段^[34]; 此外, 对 ACS 患者血清中该蛋白多肽片段的相对丰度进行观察, 发现其明显高于健康对照组^[35]; ACS 患者服用阿司匹林等进行早期抗栓干预治疗后 2 h, 该片段的丰度值明显降低^[36]。

缺氧条件下 DCD 可增加心肌细胞凋亡和心功能受损程度, DCD 水平与 AMI 预后有关。Esposito 等^[37]分别结扎小鼠一侧股动脉、冠脉前降支或先后结扎股动脉和冠脉前降支造成单侧下肢肢体缺血和心肌缺血, 观察到 DCD 由缺血的骨骼肌细胞分泌, 从骨骼肌释放进入体循环, 缺氧情况下可增加心肌细胞凋亡, 在永久性结扎冠脉后可增加心肌梗死面积和梗死后的病理性心肌重塑。

2.4 阿司匹林对 DCD 的逆转作用: Ghosh 等^[23-28]的多项

研究均显示阿司匹林有对抗 DCD 的作用。AMI 患者口服 150 mg 的阿司匹林, 12 h 内血浆胰岛素水平可从 130 $\mu\text{U/L}$ 升高至 1 430 $\mu\text{U/L}$, 同时伴随血浆 DCD 水平从 112 nmol/L 降至 9 nmol/L^[27]。阿司匹林可通过降低 DCD 水平使血压下降, 使环氧化酶失效, 通过 NO 的合成恢复胰岛素的合成^[24]。高血压患者摄入阿司匹林 (150 mg/70 kg) 3 h 后, 收缩压由 165 mmHg 下降至 125 mmHg, 舒张压由 95 mmHg 下降至 80 mmHg, 而血浆 DCD 水平由 95 nmol/L 下降至 15 nmol/L^[25]。AMI 患者口服阿司匹林 350 mg, 24 h 内血浆胰岛素水平从 150 (0, 250) $\mu\text{U/L}$ 增加至 1 500 (400, 1 250) $\mu\text{U/L}$, 血浆 DCD 水平可从 116 (72, 173) nmol/L 降至 11 (0, 45) nmol/L^[24]。体外实验显示, 将 PRP 与 80 $\mu\text{mol/L}$ 阿司匹林共同孵育后, 对 ADP 诱导的血小板聚集第二阶段和对前列腺素的合成均有抑制, 同时可刺激血小板产生 NO^[32]。当 AMI 患者的 PRP 与 0.4 $\mu\text{mol/L}$ DCD 共同孵育, DCD 可抵消阿司匹林对血小板聚集的抑制作用; 用 DCD 抗体与 AMI 患者的 PRP 孵育可恢复血小板对阿司匹林效果的敏感性; 经 15 $\mu\text{mol/L}$ 阿司匹林预处理的 AMI 患者 PRP, 再加入 10 $\mu\text{mol/L}$ 阿司匹林孵育后可增加血小板产生 NO, 使高度紧密结合在血小板上的 DCD 约有 40% 从绑定状态脱落, 同时由于 NO 合成增加而使血小板聚集被完全抑制^[38]。这些结果强烈提示阿司匹林可以有效逆转 DCD 对心血管的不利影响, 促进胰岛素和 NO 合成, 降低血压, 抑制血小板聚集, 有效保护心血管功能。

3 展望

有关 DCD 与心血管疾病关系的研究起步时间较晚, 特别是糖尿病、高血压、AMI 患者血浆中 DCD 的来源还不清楚。血浆中 DCD 水平增高是疾病的始动因素还是继发于疾病的病理结果尚需进一步研究。同样, 高血压、糖尿病也是脑血管疾病的危险因素, 但关于 DCD 对脑血管疾病的影响尚未见研究报道, 因此, 在缺血性脑卒中和出血性脑卒中患者血浆中 DCD 水平是否有差别值得研究。除阿司匹林外, 其他抗血小板药物如氯吡格雷、替格瑞洛等是否同样能逆转 DCD 的作用还值得研究。特别是血浆 DCD 水平增高能否预警心脑血管事件将对临床工作提供帮助。总之, 对 DCD 的深入研究有可能在心脑血管事件的预防、预警、预后评价以及治疗方面有所突破。

参考文献

- [1] Schitteck B, Hipfel R, Sauer B, et al. Dermcidin: a novel human antibiotic peptide secreted by sweat glands [J]. *Nat Immunol*, 2001, 2 (12): 1133-1137. DOI: 10.1038/ni732.
- [2] Matsuoka S, Mao J, Inoue M. Effects of the phosphatidylglycerol head group on the binding of short dermcidin-derived peptides to the phospholipid membrane surface [J]. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53 (9): 1078-1081. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.12.071.
- [3] Dash-Wagh S, Neumann JR, Veitinger S, et al. The survival promoting peptide Y-P30 promotes cellular migration [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 48 (3): 195-204. DOI: 10.1016/j.mcn.2011.07.005.
- [4] Neumann JR, Dash-Wagh S, Jüngling K, et al. Y-P30 promotes axonal growth by stabilizing growth cones [J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220 (4): 1935-1950. DOI: 10.1007/s00429-014-0764-2.
- [5] Stewart GD, Skipworth RJ, Ross JA, et al. The dermcidin gene in cancer: role in cachexia, carcinogenesis and tumour cell survival [J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2008, 11 (3): 208-213. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3282fb7b8d.
- [6] Shen SL, Qiu FH, Dayarathna TK, et al. Identification of Dermcidin

- as a novel binding protein of Nck1 and characterization of its role in promoting cell migration [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011, 1812 (6): 703-710. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.03.004.
- [7] Cunningham TJ, Jing H, Akerblom I, et al. Identification of the human cDNA for new survival/evasion peptide (DSEP): studies in vitro and in vivo of overexpression by neural cells [J]. *Exp Neurol*, 2002, 177 (1): 32-39. DOI: 10.1006/exnr.2002.7979.
- [8] Bancovik J, Moreira DF, Carrasco D, et al. Dermcidin exerts its oncogenic effects in breast cancer via modulation of ERBB signaling [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15: 70. DOI: 10.1186/s12885-015-1022-6.
- [9] Stewart GD, Lowrie AG, Riddick AC, et al. Dermcidin expression confers a survival advantage in prostate cancer cells subjected to oxidative stress or hypoxia [J]. *Prostate*, 2007, 67 (12): 1308-1317. DOI: 10.1002/pros.20618.
- [10] Lowrie AG, Wigmore SJ, Wright DJ, et al. Dermcidin expression in hepatic cells improves survival without N-glycosylation, but requires asparagine residues [J]. *Br J Cancer*, 2006, 94 (11): 1663-1671. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603148.
- [11] Mirza KA, Wyke SM, Tisdale MJ. Attenuation of muscle atrophy by an N-terminal peptide of the receptor for proteolysis-inducing factor (PIF) [J]. *Br J Cancer*, 2011, 105 (1): 83-88. DOI: 10.1038/bjc.2011.216.
- [12] 邱芳华, 薛志锋, 李秋明, 等. Dermcidin 在原发性肝癌诊断及病情评估中的意义 [J]. *检验医学与临床*, 2016, 13 (19): 2706-2708. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.19.004.
- Qiu FH, Xue ZF, Li QM, et al. Significant of Dermcidin in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and metastasis [J]. *Lab Med Clin*, 2016, 13 (19): 2706-2708. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.19.004.
- [13] 薛志锋, 肖洪广, 邱芳华, 等. Dermcidin 作为原发性肝细胞癌诊断标志物的临床研究 [J]. *中国热带医学*, 2016, 16 (7): 633-636. DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2016.07.02.
- Xue ZF, Xiao HG, Qiu FH, et al. Dermcidin as a novel biomarker in diagnosis of primary hepatocellular carcinoma: a preliminary clinical study [J]. *China Trop Med*, 2016, 16 (7): 633-636. DOI: 10.13604/j.cnki.46-1064/r.2016.07.02.
- [14] Porter D, Weremowicz S, Chin K, et al. A neural survival factor is a candidate oncogene in breast cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100 (19): 10931-10936. DOI: 10.1073/pnas.1932980100.
- [15] Lee MJP, Kim-Motoyama H, Kim P, et al. Identification of dermcidin in human gestational tissue and characterization of its proteolytic activity [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 357 (4): 828-833. DOI: 10.1016/j.bbrc.2007.03.112.
- [16] 谢海龙, 李俊立, 万靖, 等. T2DM 患者外周血单个核细胞中 NLRP3-mRNA 表达与并发颈动脉粥样硬化的相关性研究 [J]. *实用检验医师杂志*, 2015, 7 (1): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.01.004.
- Xie HL, Li JL, Wan J, et al. The correlation research between the expression of NLRP3-mRNA in patients with type 2 diabetes mellitus and carotid artery atherosclerosis [J]. *Chin J Lab Pathol*, 2015, 7 (1): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.01.004.
- [17] Iwakura K, Ito H, Ikushima M, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41 (1): 1-7. DOI: 10.1016/S1878-6480(10)70053-7.
- [18] Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk [J]. *Circulation*, 2008, 117 (8): 1018-1027. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740498.
- [19] Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events [J]. *Eur Heart J*, 2005, 26 (13): 1255-1261. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi230.
- [20] Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27 (11): 1289-1297. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi884.
- [21] van der Horst IC, Nijsten MW, Vogelzang M, et al. Persistent hyperglycemia is an independent predictor of outcome in acute myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2007, 6: 2. DOI: 10.1186/1475-2840-6-2.
- [22] 伊桐凝, 张锦, 单海燕. 高糖诱导人脐静脉内皮细胞衰老过程中活性氧和一氧化氮合酶/一氧化氮系统的变化 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2009, 16 (5): 275-277. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.05.008.
- Yi TN, Zhang J, Shan HY. Alterations of reactive oxygen specie and nitric oxide synthase/nitrogen monoxidum system in the processes of endothelial cell senescence of human umbilical vein induced by high glucose [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2009, 16 (5): 275-277. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.05.008.
- [23] Ghosh R, Bhattacharya R, Bhattacharya G, et al. The control of stress induced type I diabetes mellitus in humans through the hepatic synthesis of insulin by the stimulation of nitric oxide production [J]. *Int J Biomed Sci*, 2012, 8 (3): 171-182.
- [24] Ghosh R, Maji UK, Bhattacharya R, et al. The role of dermcidin isoform 2: a two-faceted atherosclerotic risk factor for coronary artery disease and the effect of acetyl salicylic Acid on it [J]. *Thrombosis*, 2012, 2012: 987932. DOI: 10.1155/2012/987932.
- [25] Ghosh R, Bank S, Bhattacharya R, et al. Neutralization by insulin of the hypertensive effect of dermcidin isoform 2: an environmentally induced diabetogenic and hypertensive protein [J]. *Cardiol Res Pract*, 2014, 2014: 412815. DOI: 10.1155/2014/412815.
- [26] Bank S, Ghosh R, Jana P, et al. The diagnosis of high altitude illness by the determination of plasma dermcidin isoform 2 levels by enzyme linked immunosorbent assay [J]. *Clin Lab*, 2014, 60 (7): 1187-1191. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2013.130409.
- [27] Ghosh R, Karmohapatra SK, Bhattacharya M, et al. The appearance of dermcidin isoform 2, a novel platelet aggregating agent in the circulation in acute myocardial infarction that inhibits insulin synthesis and the restoration by acetyl salicylic acid of its effects [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 31 (1): 13-21. DOI: 10.1007/s11239-010-0515-z.
- [28] Ghosh R, Bank S, Maji UK, et al. The effect of acetyl salicylic acid induced nitric oxide synthesis in the normalization of hypertension through the stimulation of renal cortexin synthesis and by the inhibition of dermcidin isoform 2, a hypertensive protein production [J]. *Int J Biomed Sci*, 2014, 10 (3): 158-166.
- [29] Chakraborty S, Khan GA, Karmohapatra SK, et al. Purification and mechanism of action of "cortexin", a novel antihypertensive protein hormone from kidney and its role in essential hypertension in men [J]. *J Am Soc Hypertens*, 2009, 3 (2): 119-132. DOI: 10.1016/j.jash.2008.11.002.
- [30] Ghosh R, Bhattacharyya M, Khan G, et al. Diagnosis of essential hypertension in humans by the determination of plasma renal cortexin using enzyme-linked immunosorbent assay [J]. *Clin Lab*, 2013, 59 (5-6): 475-481. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2012.120633.
- [31] Furman MI, Benoit SE, Barnard MR, et al. Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, 31 (2): 352-358. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00510-X.
- [32] Chakraborty K, Khan GA, Banerjee P, et al. Inhibition of human blood platelet aggregation and the stimulation of nitric oxide synthesis by aspirin [J]. *Platelets*, 2003, 14 (7-8): 421-427. DOI: 10.1080/095371032000158763.
- [33] 夏鹤, 张军, 刘利峰, 等. 急性冠脉综合征早期差异蛋白及其特异性和敏感性的研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22 (1): 57-61. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2013.01.013.
- Xia H, Zhang J, Liu LF, et al. The specificity and sensitivity of differential proteins detected for diagnosis in the early stage of acute coronary syndrome [J]. *Chin J Emerg Med*, 2013, 22 (1): 57-61. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2013.01.013.
- [34] Feng K, Xia H, Zhang J, et al. Screening and identification of novel biomarkers for early diagnosis of acute coronary. International Academy of Cardiology 18th World Congress on Heart Disease Annual Scientific Sessions, 2013, Vancouver BC [J]. *Cardiology*, 2013, 125 (Suppl 2): 1-510.
- [35] 冯凯, 刘利峰, 宋海晶, 等. 皮离蛋白多肽在急性冠脉综合征早期诊断及鉴别诊断中的价值探讨 [J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (12): 970-974. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.006.
- Feng K, Liu LF, Song HJ, et al. The significance of a 4 183 Da peptide of Dermcidin protein in the early diagnosis and differential diagnosis of acute coronary syndrome [J]. *Chin Crit Care Med*, 2015, 27 (12): 970-974. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.12.006.
- [36] 宋海晶, 冯凯, 刘利峰, 等. 急性冠脉综合征早期抗栓干预治疗后血清 dermcidin 蛋白片段 4 183 Da 多肽的变化趋势 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2015, 22 (5): 482-485. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.008.
- Song HJ, Feng K, Liu LF, et al. The changing trend of serum 4 183 Da dermcidin peptide fragment after early antithrombotic interference therapy in patients with acute coronary syndrome [J]. *Chin J TCM WM Crit Care*, 2015, 22 (5): 482-485. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.008.
- [37] Esposito G, Schiattarella GC, Perrino C, et al. Dermcidin: a skeletal muscle myokine modulating cardiomyocyte survival and infarct size after coronary artery ligation [J]. *Cardiovasc Res*, 2015, 107 (4): 431-441. DOI: 10.1093/eur/evv173.
- [38] Bank S, Jana P, Maiti S, et al. Dermcidin isoform-2 induced nullification of the effect of acetyl salicylic acid in platelet aggregation in acute myocardial infarction [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 5804. DOI: 10.1038/srep05804.

(收稿日期: 2016-12-30)