

· 论著 ·

早期生长反应因子3和白介素6水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性研究



扫描二维码
查看原文

祖姆热提·阿布都克依木, 马燕玲, 朱凯瑞, 刘芳, 李霞*

【摘要】 背景 冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)是全球导致死亡的主要原因,冠状动脉造影检查通常作为诊断CHD的有效手段,但在基层受多种条件限制导致冠状动脉造影检查率较低,需要研究更有意义的生物标志物为基层医生诊治CHD提供依据。课题组在前期研究中发现,早期生长反应因子3(Egr3)基因可能是CHD发病异质性的易感因素,目前关于CHD与Egr3基因及炎症指标的相关性鲜有报道。目的 探讨Egr3、白介素6(IL-6)与CHD的相关性及其水平与冠状动脉粥样硬化严重程度的关系,为临床基层诊治提供依据。方法 纳入2021年6—12月就诊于新疆医科大学第五附属医院的CHD患者110例,参与者均因CHD症状就诊并完善冠状动脉造影检查,将确诊为CHD的患者依据Gensini评分的中位数(52分)分为轻度狭窄组(A组 ≤ 52 分, $n=50$)、中重度狭窄组(B组 >52 分, $n=30$),选取冠状动脉造影结果正常的30例为对照组(C组)。采用ELISA检测法检测患者血清Egr3水平及IL-6水平。结果 B组IL-6水平高于A组与C组($P<0.05$),A组、B组Egr3水平高于C组($P<0.05$);Egr3水平诊断CHD的受试者工作特征曲线下面积为0.648,灵敏度为35.0%,特异度为93.3%。CHD患者IL-6与Egr3呈正相关($r=0.231$, $P<0.01$);Egr3、IL-6与Gensini评分呈正相关($r_s=0.390$ 、 0.317 , $P<0.01$)。结论 Egr3对CHD的诊断具有良好的特异度,Egr3水平与IL-6水平与冠状动脉血管病变程度呈正相关。

【关键词】 冠心病;早期生长因子3;胞间信号肽类和蛋白质类;白细胞介素6;Gensini评分;冠状动脉狭窄;相关性

【中图分类号】 R 541.4 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0051

【引用本文】 祖姆热提·阿布都克依木,马燕玲,朱凯瑞,等.早期生长反应因子3和白介素6水平与冠状动脉粥样硬化性心脏病的相关性研究[J].中国全科医学,2023,26(24):3016-3021. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0051. [www.chinagp.net]

ZUMURETI · A B D K Y M, MA Y L, ZHU K R, et al. Correlation of early growth response 3 and interleukin 6 expression levels with coronary heart disease [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (24) : 3016-3021.

Correlation of Early Growth Response 3 and Interleukin 6 Expression Levels with Coronary Heart Disease

ZUMURETI · Abudukeymu, MA Yanlin, ZHU Kairui, LIU Fang, LI Xia*

Department of General Practice, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830001, China

*Corresponding author: LI Xia, Chief physician; E-mail: 250456230@qq.com

【Abstract】 **Background** Coronary heart disease (CHD) is the leading cause of death world wide. Coronary angiography is often used as an effective approach for the diagnosis of CHD. However, coronary angiography accounts for relatively low percentage in examination approaches due to the limitation of various conditions in primary care, and more meaningful biomarkers need to be explored to provide a basis for primary care physicians to diagnose and treat CHD. In the previous study of our research group, it is found that early growth response 3 (Egr3) gene may be a susceptibility factor in the heterogeneity of CHD pathogenesis, and there are few reports on the correlation between CHD and Egr3 gene and inflammatory biomarkers. **Objective** To investigate the correlation between Egr3, interleukin-6 (IL-6) and CHD, as well as their expression levels and the severity of coronary stenosis, so as to provide a favorable laboratory basis for clinical diagnosis and treatment in primary care. **Methods** A total of 110 patients who admitted to the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University for CHD symptoms and completed coronary artery angiography (CAG) during June to December 2021 were collected and divided into

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(81960073);省部共建中亚高发成因与防治国家重点实验室专项资助项目(SKL-HIDCA-2020-WF6)

830001 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市,新疆医科大学第五附属医院全科医学科

*通信作者:李霞,主任医师;E-mail: 250456230@qq.com

本文数字出版日期:2023-04-15

the mild stenosis group (group A ≤ 52 points, $n=50$), moderate-severe stenosis group (group B >52 points, $n=30$) and control group (group C, $n=30$) according to the CAG results and median Gensini score (52 points). Serum Egr3 and IL-6 levels of the included patients were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The IL-6 level in group B was higher than that in group A and group C ($P<0.05$), and Egr3 expression level in the group A and group B was higher than that in group C, respectively ($P<0.05$); the area under the ROC curve of Egr3 expression level in the diagnosis of coronary heart disease was 0.648, with a sensitivity of 35.0% and specificity of 93.3%. There was positive correlation between IL-6 and Egr3 in CHD patients ($r=0.231$, $P<0.01$); Egr3 and IL-6 levels were positively correlated with Gensini score ($r_s=0.39$, 0.317 , $P<0.01$). **Conclusions** Egr3 has good specificity for the diagnosis of CHD, and the expression levels of Egr3 and IL-6 were positively correlated with the severity of coronary stenosis.

【Key words】 Coronary disease; Early growth response 3; Intercellular signaling peptides and proteins; Interleukin-6; Gensini score; Coronary stenosis; Correlation analysis

冠状动脉粥样硬化性心脏病 (CHD) 是全球导致死亡的主要原因, 其特征是心外膜血管中阻塞性或非阻塞性动脉粥样硬化斑块积累^[1-2]。炎症反应在动脉粥样硬化和促进动脉粥样硬化中起关键作用, 有文献报道低度慢性的炎症反应为动脉粥样硬化疾病发生和发展的驱动力^[3-5]。白介素 (IL)-6 是一种促进动脉粥样硬化的细胞因子, 最新研究发现, 炎症因子 IL-1 β 、IL-6 及 C 反应蛋白 (CRP) 均参与激活冠状动脉粥样硬化炎症途径^[6]。早期生长反应因子 3 (Egr3) 作为 EGR 家族的成员之一, 是基因表达的必要转录因子, 可由各种刺激、炎症因子等激活^[7]。李霞等^[8]在前期研究中提出 Egr3 基因多态性与 CHD 的发病相关。基于此理论基础, 本研究通过分析 Egr3、IL-6 水平与 CHD 的关系, 明确 Egr3、IL-6 在 CHD 中的诊断价值及与冠状动脉病变严重程度相关性, 为 CHD 的诊断治疗提供有利证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入 2021 年 6—12 月就诊于新疆医科大学第五附属医院的 CHD 患者 110 例, 均因 CHD 症状就诊并完善冠状动脉造影检查, 根据冠状动脉造影结果将确诊 CHD 的患者依据 Gensini 评分的中位数 (52 分) 分为轻度狭窄组 (A 组 ≤ 52 分, $n=50$)、中重度狭窄组 (B 组 >52 分, $n=30$), 选取冠状动脉造影结果正常的 30 例为对照组 (C 组)。本研究经本院医学伦理委员会批准 (伦理审批号: XYDWFYLSH-2022-042)。患者均签署了书面知情同意书。

1.1.1 样本量计算 本研究为病例对照研究, 两组均数比较样本量的计算利用公式 $n=(Z\alpha+Z\beta)^2 \cdot 2\sigma^2/\delta^2$, $\alpha=0.05$, 检验效能 $1-\beta=90\%$, 多组均数比较直接运用 PASS 15.0 软件计算样本量, 根据前期预试验结果得出均数最小差值及标准差, 利用 PASS 15.0 软件计算得到样本量为 90 例, 每组至少 30 例。

1.1.2 纳入、排除标准 纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 对照组为同期住院完善冠状动脉造影术, 确认冠状动脉正常的患者; (3) CHD 为通过冠状动脉造影检查证实

左主干、三大分支至少有一支或其主要分支直径狭窄范围 $\geq 50\%$ 。排除标准: (1) 合并恶性肿瘤、精神分裂症和心理疾病; (2) 各种原因导致的心肌病、急慢性心内膜炎及心肌炎; (3) 肺源性心脏病、先天性心脏病、急性感染、血液病、自身免疫系统紊乱性疾病; (4) 无法配合研究的患者。

1.2 基本资料 患者入院后收集相关数据: (1) 患者的性别、年龄、心率、血压、体质指数及是否有吸烟史 (将吸烟量 >1 支/d 定义为有吸烟史)。(2) 病史: 是否合并高血压及糖尿病。(3) 血液生化指标检查均由本院检验科完成, 左心室射血分数 (LVEF) 检查由本院心脏超声科完成。(4) 冠状动脉造影结果 (冠状动脉病变部位及狭窄程度)。

1.3 血清 Egr3、IL-6 水平的测定 收集患者晨起空腹全血 2 mL 后室温静置 30 min, 1 500 r/min 离心 30 min (离心半径 13.5 cm) 后取上清液, 保存在 -80 °C 冰箱备用。实验试剂盒采用上海酶联生物提供的 ELISA 试剂盒 [Egr3 试剂盒 (货号: ml622406)、IL-6 试剂盒 (货号: ml058097)], 实验步骤均是按照说明书进行, 采用酶标仪 (型号 K6600A, 北京凯奥科技发展有限公司) 在 450 nm 波长依序测量吸光度 (OD 值)。

1.4 评估冠状动脉狭窄程度 利用 Gensini 评分对患者的冠状动脉狭窄程度赋分, 该评分方法所得总分为每个病变代表的评分 \times 体现病变位置在冠状动脉中重要性的权重系数, 可有效反应病变程度及范围, 如表 1 所示^[9-11]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据, 统计图采用 Graphpad Prism 5.0 绘制。计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 描述, 多组间比较采用 ANOVA 方差分析, 组间两两比较采用 LSD- t 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关分析探讨 Egr3 与 IL-6 的关系, 采用 Spearman 秩相关分析探讨 Egr3、IL-6 与 Gensini 评分的相关性; 绘制 Egr3 诊断 CHD 的受试者工作特征曲线 (ROC 曲线); 采用多因素线性

回归分析探讨 Egr3 与相关指标的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组基线资料比较 三组性别、高血压史、舒张压及 LVEF 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 三组其他指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.2 三组 Egr3、IL-6 水平比较 三组 Egr3、IL-6 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); B 组与 A 组血清 Egr3 水平均高于 C 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组与 B 组 Egr3 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); B 组 IL-6 水平高于 A 组和 C 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组和 C 组 IL-6 水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.3 血清 Egr3 水平对 CHD 的诊断价值 Egr3 水平诊断 CHD 的 ROC 曲线下面积为 0.648, 灵敏度为 35.0%, 特异度为 93.3%, 见图 1。

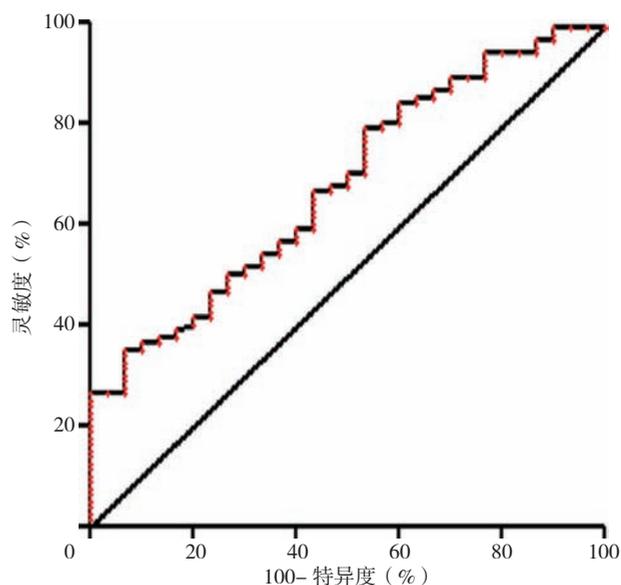
2.4 CHD 患者 Egr3 与 IL-6 的相关性分析 CHD 患者

IL-6 水平与 Egr3 呈正相关 ($r = 0.231, P < 0.01$), 见图 2。

2.5 CHD 患者 Egr3、IL-6 水平与 Gensini 评分相关性

Egr3、IL-6 水平与 Gensini 评分呈正相关 ($r_s = 0.390, 0.317, P < 0.01$), 见图 3~4。

2.6 以 Egr3 水平为因变量行多因素线性回归分析 以血清 Egr3 水平 (赋值: 实测值) 为因变量, 以高血压 (有 = 1, 无 = 0)、舒张压 (赋值: 实测值)、左心室射血分数 (赋值: 实测值)、Gensini 评分 (赋值: 实测值) 及 IL-6 水平 (赋值: 实测值) 为自变量, 进行多因素线性回归分析, 结果显示血清 IL-6 水平 ($B = 21.33$,



注: Egr3= 早期生长反应因子 3, CHD= 冠状动脉粥样硬化性心脏病。

图 1 Egr3 水平诊断 CHD 的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curve of Egr3 expression level in the diagnosis of coronary heart disease

表 1 冠状动脉狭窄程度与权重系数对应表

Table 1 Corresponding table of coronary stenosis severity and weight coefficient

冠状动脉狭窄程度	权重系数	狭窄程度	评分 (分)
左主干病变	5.0	1%~25%	1
左前降支近段、回旋支近段病变	2.5	26%~50%	2
前降支中段病变	1.5	51%~75%	4
前降支远段、回旋支中段、回旋支远段病变	1.0	76%~90%	8
左心室后侧支、钝缘支动脉、第一对角支、心尖支病变	1.0	91%~99%	16
右冠状动脉病变	1.0	100%	32
第二对角支病变	0.5		

表 2 三组基线资料比较

Table 2 Comparison of baseline data among the three groups

组别	例数	年龄 (岁)	性别 (男/女)	吸烟史 [例 (%)]	BMI (kg/m ²)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)
A 组	50	63.2 ± 10.1	22/28	13 (26.0)	25.3 ± 2.9	4.27 ± 1.11	2.58 ± 0.96	1.51 ± 0.28	1.77 ± 1.27
B 组	30	62.4 ± 11.2	7/23	11 (33.3)	24.9 ± 3.2	4.12 ± 1.14	2.60 ± 0.98	1.41 ± 0.29	1.77 ± 1.03
C 组	30	62.1 ± 5.9	9/21	7 (21.2)	26.0 ± 4.1	4.54 ± 1.06	2.84 ± 0.87	1.59 ± 0.37	1.77 ± 1.05
$F (\chi^2)$ 值		1.659	14.02	1.270 ^a	0.862	1.131	0.809	2.277	0.109
P 值		0.195	0.001	0.530	0.425	0.326	0.448	0.108	0.897

组别	Glu (mmol/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	HR (次/min)	高血压 [例 (%)]	糖尿病 [例 (%)]	LVEF (%)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
A 组	7.08 ± 2.59	6.75 ± 1.73	76 ± 13	38 (51.4)	19 (38.0)	64.38 ± 5.83	134 ± 20	81 ± 10
B 组	7.83 ± 3.70	6.85 ± 1.69	76 ± 13	23 (31.1)	14 (46.6)	61.10 ± 7.33	129 ± 19	74 ± 14
C 组	6.11 ± 2.20	5.98 ± 1.25	81 ± 16	13 (17.6)	8 (26.7)	65.10 ± 4.77	131 ± 20	82 ± 14
$F (\chi^2)$ 值	2.764	2.943	1.486	10.74 ^a	0.688 ^a	3.916	0.499	3.694
P 值	0.068	0.057	0.231	0.005	0.335	0.023	0.690	0.028

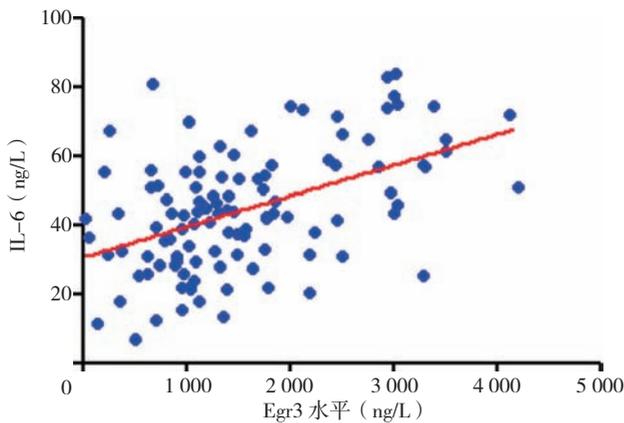
注: TC= 总胆固醇, LDL-C= 低密度脂蛋白胆固醇, HDL-C= 高密度脂蛋白胆固醇, TG= 三酰甘油, Glu= 血糖, WBC= 白细胞计数, HR= 心率, LVEF= 左心室射血分数; A 组= 轻度狭窄组, B 组= 中重度狭窄组, C 组= 对照组; ^a 为 χ^2 值; 1 mmHg=0.133 kPa。

表3 三组间 Egr3、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Table 3 Comparison of Egr3 and IL-6 expression levels among three groups

组别	例数	Egr3	IL-6
A 组	50	1 587.74 ± 889.96 ^a	43.05 ± 18.76 ^b
B 组	30	1 942.59 ± 1 100.37 ^a	51.43 ± 15.09 ^a
C 组	30	1 116.11 ± 624.56	39.65 ± 15.47
F 值		6.490	3.661
P 值		0.002	0.023

注: ^a表示与 C 组相比 $P < 0.05$, ^b表示与 B 组相比 $P < 0.05$; Egr3= 早期生长因子 3, IL-6= 白介素 6。



注: IL-6= 白介素 6。

图2 CHD 患者 Egr3 与 IL-6 水平的相关性

Figure 2 Correlation between Egr3 and IL-6 levels

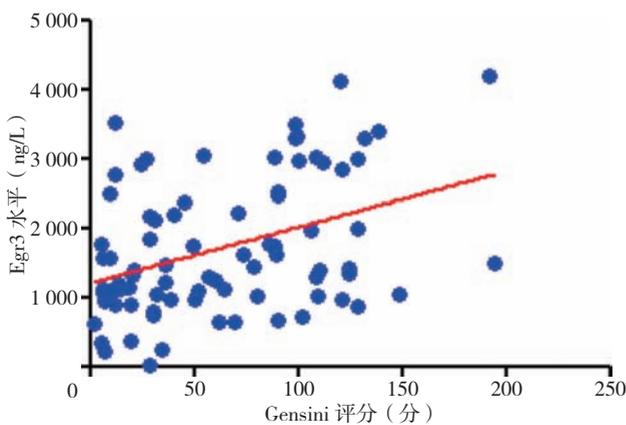


图3 CHD 患者 Egr3 水平与 Gensini 评分的相关性

Figure 3 Correlation between Egr3 expression level and Gensini score in CHD patients

$t=4.251, P < 0.01$)、Gensini 评分 ($B=0.253, t=2.486, P=0.015$) 与 Egr3 水平独立相关, 见表 4。

3 讨论

CHD 是常见的心血管疾病之一, 其诊治方法及策略也较为成熟, 例如通过冠状动脉介入支架植入术或外科旁路移植术等可有效诊治 CHD 患者, 但即便如此, 也不能降低 CHD 的发生率及心血管恶性事件的发生风险。众所周知, CHD 的发病是基因与环境多因素共同作用的结果, 探索影响 CHD 发生发展的生物标志物,

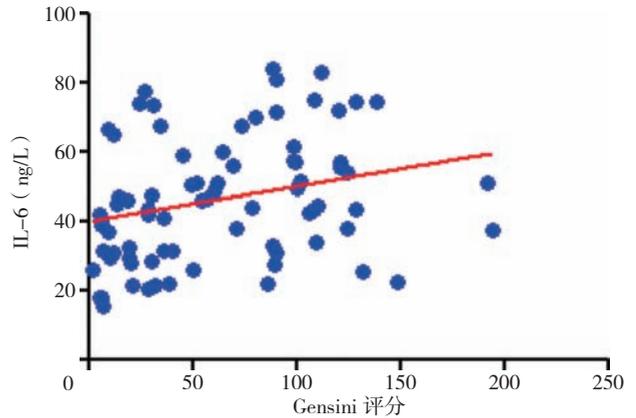


图4 CHD 患者 IL-6 水平与 Gensini 评分的相关性分析

Figure 4 Correlation between IL-6 expression level and Gensini score in CHD patients

表4 Egr3 水平与相关指标的多因素线性回归分析

Table 4 Multivariate linear regression model of Egr3 level and related indicators

变量	B	SE	t 值	P 值	95%CI
常量	2 687.509	1 126.947	2.385	0.020	(440.981, 4 934.037)
IL-6	21.333	5.018	4.251	<0.001	(11.330, 31.336)
Gensini 评分	5.123	2.061	2.486	0.015	(1.015, 9.231)
高血压	160.303	211.032	0.760	0.450	(-260.381, 580.987)
LVEF	-23.235	13.974	-1.663	0.101	(-51.092, 4.621)
舒张压	-11.907	7.653	-1.556	0.124	(-27.162, 3.348)

研究早期诊治 CHD 的实验室方法乃至靶向药物, 是当前亟待解决的难题。因此, 本课题组基于前期的研究及对相关文献的学习, 探讨了 Egr3、IL-6 与 CHD 及冠状动脉狭窄程度的关系, 为 CHD 的诊治提供有利证据。

本研究结果显示, A 组、B 组及 C 组性别、高血压比例、舒张压及 LVEF 比较差异明显, 而血脂比较三组无统计学差异, A 组、B 组院外使用调脂药物的病例数占总病例数的 80%, 故三组血脂水平无明显差异的原因考虑与 CHD 患者因临床症状在门诊或院外使用调脂药物治疗的比例较高有关, 这有利于在炎症水平进一步探讨 Egr3、IL-6 与 CHD 的相关性。Egr3 为响应多种有丝分裂信号而激活的锌指结构的转录因子。迄今为止, 对 Egr3 的研究主要集中在神经系统发育、癌症、肌肉拉伸受体功能、调节纤维化过程、血管生成和免疫方面^[12-14]。本研究发现, A 组、B 组 Egr3 高于 C 组, Egr3 水平与冠状动脉粥样硬化严重程度正相关, 表明 Egr3 与 CHD 的发病机制可能存在密切联系, 李霞等^[8]、LI 等^[15]发现 Egr3 基因多态性在 CHD 的发病中发挥重要作用, 动脉粥样硬化斑块内 Egr3 水平在模型小鼠中明显升高, 本研究结果与之类似。但是, 本课题中 B 组与 A 组 Egr3 水平无显著差异, 考虑与 B 组样本量较少相关, 且不能除外在 CHD 发生、发展过程中有其他因素影响调控 Egr3 表达的可能, 课题组将就此进行下一步研究。

众多文献阐明了 IL-6 在心血管疾病中的致动脉粥样硬化作用^[16-20]。本研究中, IL-6 水平 B 组高于 A 组和 C 组, 而 A 组和 C 组无明显统计学差异, IL-6 与 Gensini 评分呈正相关, 进一步表明 IL-6 在 CHD 的发病及疾病进展中发挥作用, 有研究发现 IL-6 与冠状动脉狭窄程度成正相关, IL-6 或将成为 CHD 治疗的新靶点^[21]。本研究结果与上述研究类似, 但对照组与冠状动脉轻度狭窄组 IL-6 水平无显著差异, 考虑与本研究对照组样本量不够相关, 应在下一步研究中加大样本量进一步验证。

本研究还发现, CHD 患者 Egr3 水平与 IL-6 水平呈正相关 ($r=0.481, P<0.01$)。有研究表明, Egr3 作为转录因子在各种炎症反应的发生机制中起关键作用, Egr3 对于 B 淋巴细胞和 T 淋巴细胞的增殖和炎症反应至关重要^[22-23]。Egr3 激活促炎细胞因子 IL-6 和 IL-8 的转录, 以促进前列腺癌的炎症反应^[24]。Egr3 在肺癌中促进炎症反应的发生, 充当癌基因^[25]。说明 CHD 的发生发展与 Egr3、IL-6 有密切关系。

对于 CHD 的早期诊断, IL-6 及 Egr3 对 CHD 的诊断价值的研究较少。Egr3 诊断 CHD 的 ROC 曲线下面积为 0.648, 灵敏度为 35.0%, 特异度为 93.3%, Egr3 水平作为诊断 CHD 及其严重程度的实验室指标可能具有较好的可行性, 需扩大样本量进一步证实。结合血清 Egr3 与 Gensini 评分的正相关性, 课题组将进一步评估 Egr3 联合其他炎症指标对 CHD 的诊断价值。

BARON 等^[26]证明 Egr3 基因可以调节 100 个与炎症有关的基因表达, 其中许多基因映射到典型的炎症通路上, 例如核因子 κB (NF- κB) 通路, NF- κB 是一种炎症调节蛋白^[27], WIELAND 等^[28]研究发现 Egr3 和 NF- κB 可以作为调节各种炎症基因的辅助因子, Egr3 可以与完整细胞中的 NF- κB 亚基 p65 结合形成复合物, 激活炎症因子 IL-2 等的转录, 促进前列腺肿瘤细胞的表达。本研究发现在 CHD 患者 Egr3 表达与 IL-6 存在相关性, 提示在 CHD 的发病机制中, Egr3 可能在细胞 NF- κB 通路中发挥某种作用, 激活炎症因子的表达, 促进炎症反应的发生, 从而促进动脉粥样硬化的发生。Egr3 可能是调节 IL-6 的上游标志物, 本课题组下一步将就此进一步探讨 CHD 中 Egr3 在炎症信号通路中发挥的主要作用及机制。

综上所述, Egr3、IL-6 水平与 CHD 的发生发展关系密切, 与 CHD 严重程度相关, Egr3 水平对 CHD 的诊断与病情判断有一定预测价值, 为基层诊疗 CHD 提供一定帮助, 需扩大样本量进一步证实, 并对出院的 CHD 患者进行随访。

作者贡献: 祖姆热提·阿布都克依木、李霞共同提出总体研究目标的制定; 朱凯瑞参与了实验过程并对数据进行分析管理; 马燕玲应用统计、数学、计算分析整

合了研究数据; 刘芳、朱凯瑞参与并进行实验和数据收集; 李霞对研究规划和执行进行监督和领导; 祖姆热提·阿布都克依木进行了文章撰写。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] MALAKAR A K, CHOUDHURY D, HALDER B, et al. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (10): 16812-16823. DOI: 10.1002/jcp.28350.
- [2] SEVERINO P, D'AMATO A, PUCCI M, et al. Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: from plaque activation to microvascular dysfunction [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (21): 8118. DOI: 10.3390/ijms21218118.
- [3] RIDKER P M. Anticytokine agents: targeting interleukin signaling pathways for the treatment of atherothrombosis [J]. *Circ Res*, 2019, 124 (3): 437-450. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313129.
- [4] PEDRO-BOTET J, CLIMENT E, BENAIGES D. Atherosclerosis and inflammation. New therapeutic approaches [J]. *Med Clin: Barc*, 2020, 155 (6): 256-262. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.04.024.
- [5] SHIRAZI L F, BISSETT J, ROMEO F, et al. Role of inflammation in heart failure [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19 (6): 27. DOI: 10.1007/s11883-017-0660-3.
- [6] MONTARELLO N J, NGUYEN M T, WONG D T L, et al. Inflammation in coronary atherosclerosis and its therapeutic implications [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36 (2): 347-362. DOI: 10.1007/s10557-020-07106-6.
- [7] CHENG H, HAO S, LIU Y F, et al. Leukemic marrow infiltration reveals a novel role for Egr3 as a potent inhibitor of normal hematopoietic stem cell proliferation [J]. *Blood*, 2015, 126 (11): 1302-1313. DOI: 10.1182/blood-2015-01-623645.
- [8] 李霞, 王枚, 马依彤, 等. 新疆维吾尔族、哈萨克族、汉族冠心病差异基因筛选及功能路径分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24 (12): 1238-1242.
- [9] RAMPIDIS G P, BENETOS G, BENZ D C, et al. A guide for Gensini Score calculation [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 287: 181-183. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.05.012.
- [10] GUO F X, SHA Y H, HU B, et al. Correlation of long non-coding RNA LncRNA-FA2H-2 with inflammatory markers in the peripheral blood of patients with coronary heart disease [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 682959. DOI: 10.3389/fcvm.2021.682959.
- [11] LIN F, ZHAO G, CHEN Z, et al. circRNA-miRNA association for coronary heart disease [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19 (4): 2527-2536. DOI: 10.3892/mmr.2019.9905.
- [12] KNUDSEN A M, EILERTSEN I, KIELLAND S, et al. Expression and prognostic value of the transcription factors EGR1 and EGR3 in gliomas [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 9285. DOI: 10.1038/s41598-020-66236-x.
- [13] FERNANDES M O, TOURTELLOTTE W G. Egr3-dependent muscle spindle stretch receptor intrafusal muscle fiber differentiation and fusimotor innervation homeostasis [J]. *J Neurosci*, 2015, 35

- (14): 5566–5578. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0241–15.2015.
- [14] PFAFFENSELLER B, KAPCZINSKI F, GALLITANO A L, et al. EGR3 immediate early gene and the brain-derived neurotrophic factor in bipolar disorder [J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 15. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00015.
- [15] LI X, MA Y T, XIE X, et al. Association of Egr3 genetic polymorphisms and coronary artery disease in the Uygur and Han of China [J]. *Lipids Health Dis*, 2014, 13: 84. DOI: 10.1186/1476–511X–13–84.
- [16] RIDKER P M, RANE M. Interleukin–6 signaling and anti-interleukin–6 therapeutics in cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2021, 128 (11): 1728–1746. DOI: 10.1161/circresaha.121.319077.
- [17] LIBBY P. Targeting inflammatory pathways in cardiovascular disease: the inflammasome, interleukin–1, interleukin–6 and beyond [J]. *Cells*, 2021, 10 (4): 951. DOI: 10.3390/cells10040951.
- [18] HELD C, WHITE H D, STEWART R A H, et al. Inflammatory biomarkers interleukin–6 and C–reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: experiences from the STABILITY (stabilization of atherosclerotic plaque by initiation of darapladib therapy) trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (10): e005077. DOI: 10.1161/JAHA.116.005077.
- [19] FANOLA C L, MORROW D A, CANNON C P, et al. Interleukin–6 and the risk of adverse outcomes in patients after an acute coronary syndrome: observations from the SOLID–TIMI 52 (stabilization of plaque using darapladib–thrombolysis in myocardial infarction 52) trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (10): e005637. DOI: 10.1161/JAHA.117.005637.
- [20] WANG X, GUO Z, DING Z, et al. Inflammation, autophagy, and apoptosis after myocardial infarction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7 (9): e008024. DOI: 10.1161/jaha.117.008024.
- [21] SU J H, LUO M Y, LIANG N, et al. Interleukin–6: a novel target for cardio–cerebrovascular diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 745061. DOI: 10.3389/fphar.2021.745061.
- [22] MORITA K, OKAMURA T, INOUE M, et al. Egr2 and Egr3 in regulatory T cells cooperatively control systemic autoimmunity through Ltbp3–mediated TGF– β 3 production [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113 (50): E8131–8140. DOI: 10.1073/pnas.1611286114.
- [23] LIS L, MIAO T Z, SEBASTIAN M, et al. The transcription factors Egr2 and Egr3 are essential for the control of inflammation and antigen–induced proliferation of B and T cells [J]. *Immunity*, 2012, 37 (4): 685–696. DOI: 10.1016/j.immuni.2012.08.001.
- [24] OMODHO B, MIAO T Z, SYMONDS A L J, et al. Transcription factors early growth response gene (Egr) 2 and 3 control inflammatory responses of tolerant T cells [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2018, 6 (2): 221–233. DOI: 10.1002/iid3.210.
- [25] CHIEN M H, LEE W J, YANG Y C, et al. KSRP suppresses cell invasion and metastasis through miR–23a–mediated EGR3 mRNA degradation in non–small cell lung cancer [J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2017, 1860 (10): 1013–1024. DOI: 10.1016/j.bbaggm.2017.08.005.
- [26] BARON V T, PIO R, JIA Z, et al. Early Growth Response 3 regulates genes of inflammation and directly activates IL6 and IL8 expression in prostate cancer [J]. *Br J Cancer*, 2015, 112 (4): 755–764. DOI: 10.1038/bjc.2014.622.
- [27] GAPTULBAROVA K A, TSYGANOV M M, PEVZNER A M, et al. NF– κ B as a potential prognostic marker and a candidate for targeted therapy of cancer [J]. *Exp Oncol*, 2020, 42 (4): 263–269. DOI: 10.32471/exp–oncology.2312–8852.vol–42–no–4.15414.
- [28] WIELAND G D, NEHMANN N, MÜLLER D, et al. Early growth response proteins EGR–4 and EGR–3 interact with immune inflammatory mediators NF– κ p50 and p65 [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118 (Pt 14): 3203–3212. DOI: 10.1242/jcs.02445.
- (收稿日期: 2023–01–09; 修回日期: 2023–02–26)
(本文编辑: 崔莎)

(上接第 3015 页)

- [12] NORDESTGAARD B G, VARBO A. Triglycerides and cardiovascular disease [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9943): 626–635. DOI: 10.1016/S0140–6736(14)61177–6.
- [13] LIM G B. Inclusion of remnant cholesterol improves risk prediction for ischaemic heart disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19 (8): 504. DOI: 10.1038/s41569–022–00745–2.
- [14] XU X Y, PANDIT R U, HAN L, et al. Remnant lipoprotein cholesterol independently associates with in–stent restenosis after drug–eluting stenting for coronary artery disease [J]. *Angiology*, 2019, 70 (9): 853–859. DOI: 10.1177/0003319719854296.
- [15] DURAN E K, ADAY A W, COOK N R, et al. Triglyceride–rich lipoprotein cholesterol, small dense LDL cholesterol, and incident cardiovascular disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (17): 2122–2135. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.02.059.
- [16] KALTOFT M, LANGSTED A, NORDESTGAARD B G. Triglycerides and remnant cholesterol associated with risk of aortic valve stenosis: Mendelian randomization in the Copenhagen General Population Study [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (24): 2288–2299. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa172.
- (收稿日期: 2022–08–04; 修回日期: 2022–12–28)
(本文编辑: 曹新阳)