

血浆颗粒蛋白前体与急性冠状动脉综合征的相关性研究*

王家杰¹ 王永祥^{2,3} 彭瑜^{2,3} 徐金¹ 张钰^{1,2,3}

[摘要] 目的:探讨血浆颗粒蛋白前体(PGRN)水平与急性冠状动脉综合征(ACS)的相关性,评价其对 ACS 各亚型[不稳定型心绞痛(UA)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)、ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)]的诊断能力。方法:收集 ACS 患者 150 例(包括 UA 患者 52 例,NSTEMI 患者 51 例,STEMI 患者 47 例)。另选取冠状动脉造影阴性对照组 41 例。收集临床基线资料,分析 ACS 危险因素水平。通过酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血浆 PGRN 水平,评价其与 ACS 各亚型的相关性。通过受试者工作特征曲线(ROC)评价 PGRN 对 ACS 亚型的诊断效能。结果:随着 ACS 病理程度(对照-UA-NSTEMI-STEMI)进展,PGRN 水平逐渐下降[12.06(8.41, 23.79)、7.91(5.86,13.46)、7.01(4.82,9.30)、3.45(2.26,5.71)ng/mL, $P<0.001$]。ROC 曲线分析表明,PGRN 水平鉴别诊断对照和 STEMI 的曲线下面积(AUC)为 0.885(95%CI:0.815~0.954, $P<0.001$),灵敏度和特异度分别为 0.88 和 0.81;PGRN 鉴别 UA 和 STEMI 的 AUC 为 0.823(95%CI:0.736~0.911, $P<0.001$),灵敏度和特异度为 0.92 和 0.70。多元 Logistic 回归分析提示,PGRN 水平是影响 ACS 发生的独立保护因素。结论:血浆 PGRN 水平与 ACS 发生相关,且有望作为诊断 STEMI 的新型标志物。

[关键词] 急性冠状动脉综合征;颗粒蛋白前体;肌钙蛋白

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.12.005

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Correlation between plasma granule protein precursors and acute coronary syndrome

WANG Jiajie¹ WANG Yongxiang^{2,3} PENG Yu^{2,3} XU Jin¹ ZHANG Zheng^{1,2,3}

(¹First Clinical College, Lanzhou University, Lanzhou, 730000, China;²Key Laboratory of Cardiovascular Diseases;³Heart Center of the First Hospital of Lanzhou University)

Corresponding author: ZHANG Zheng, E-mail: zhangccu@163.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between plasma granule protein precursor(PGRN) level and acute coronary syndrome(ACS), and evaluate its diagnostic ability for subtypes of ACS[unstable angina pectoris(UA), non-ST segment elevation myocardial infarction(NSTEMI), ST segment elevation myocardial infarction(STEMI)]. **Methods:** A total of 150 ACS patients(including 52 UA patients, 51 NSTEMI patients, and 47 STEMI patients) and 41 controls(coronary angiography verified) were enrolled in this study. Clinical baseline data were collected, and ACS risk factor were analyzed. Plasma PGRN level was assessed by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA), and its correlation with ACS subtypes was evaluated. The diagnostic efficacy of PGRN for the ACS subgroup was evaluated by receiver operating characteristic curve(ROC). **Results:** The level of PGRN gradually declined as the degree of ACS pathology(control-UA-NSTEMI-STEMI) progressed[12.06(8.41, 23.79), 7.91(5.86, 13.46), 7.01(4.82, 9.30), 3.45(2.26, 5.71), $P<0.001$]. ROC curve analysis showed that the area under the curve(AUC) of PGRN level differential diagnosing controls and STEMI was 0.885(95% CI: 0.815-0.954, $P<0.001$), and the sensitivity and specificity were 0.88 and 0.81, respectively; The AUC of PGRN level differential diagnosing UA and STEMI was 0.823(95% CI: 0.736-0.911, $P<0.001$), and the sensitivity and specificity were 0.92 and 0.70, respectively. Multivariate linear regression analysis suggested that PGRN level was an independent protective factor for ACS occurrence. **Conclusion:** Plasma PGRN level is associated with ACS occurrence and is expected to be a new marker for diagnosing STEMI.

Key words acute coronary syndrome; granule protein precursor; troponin

*基金项目:科技部国家重点研发计划项目(No:2018YFC1311505);甘肃省心血管疾病重点实验室建设项目(No:1206RTSA025);2020 兰州大学中央高校基本科研专项资金(No:lzujbky-2020-kb18);甘肃省心血管病临床医学研究中心(No:甘科技[2018]20号);重大疑难病中西医临床协作试点项目(No:国中医药办政发[2018]3号);甘肃省卫生行业科研计划项目(No:GSWSKY-2019-15)

¹兰州大学第一临床医学院(兰州,730000)

²甘肃省心血管疾病重点实验室

³兰州大学第一医院心脏中心

通信作者:张钰,E-mail:zhangccu@163.com

急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是由冠状动脉(冠脉)粥样硬化斑块破裂,继发完全或不完全闭塞性血栓形成成为病理基础的一组临床综合征^[1]。根据疾病的病理进展,可将 ACS 分为不稳定型心绞痛(unstable angina, UA)、非 ST 段抬高型心肌梗死(non-ST segment elevation acute myocardial infarction, NSTEMI)和 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation acute myocardial infarction, STEMI)^[2]。据统计,ACS 是全球心血管疾病相关死亡和致残的主要原因之一^[3]。快速抗血小板治疗和血运重建可预防心肌缺血,降低心血管事件的发生。因此,早期诊断 ACS 并对其进行危险分级(STEMI、NSTEMI、UA)对改善预后至关重要。

颗粒蛋白前体(progranulin, PGRN)是一种多效性蛋白,参与细胞发育、细胞周期控制、胚胎发生、血管生成、肿瘤、伤口愈合、炎症过程和自身免疫过程的调节^[4-8]。已经证实,PGRN 通过直接与肿瘤坏死因子(TNF)受体(tumour necrosis factor receptor, TNFR)结合,阻断 TNF-TNFR 相互作用,从而达到抗炎作用^[5]。而 TNF 在 ACS 中参与炎性细胞蓄积、易损斑块形成、血小板聚集、心肌细胞凋亡和心肌梗死后的不良重塑^[9]。虽然 PGRN 在肿瘤、神经退行性病变中已得到广泛研究,但作为免疫调节因子,其在心血管疾病尤其是 ACS 中少见报道。本研究旨在评价 PGRN 和 ACS 的相关性,及其能否作为 ACS 诊断的标志物。

1 对象与方法

1.1 对象

本研究为病例对照研究。回顾性收集 2017 年 1 月—2019 年 12 月在兰州大学第一医院心脏中心就诊的 ACS 患者。ACS 诊断参考 2019 年急性冠脉综合征急诊快速诊断指南^[10]。入组患者来自已建立的甘肃省心血管生物样本库。所有入组对象均为首次行冠脉造影(CAG)。共纳入研究对象 191 例,其中 ACS 150 例(STEMI 患者 47 例, NSTEMI 患者 51 例,UA 患者 52 例),CAG 检查血管无堵塞患者 41 例(对照组)。所有诊断均由两位高年资主治医师双盲进行,(纳入标准)诊断标准依据 ACC/AHA 相关指南^[11-13]。所有病例均排除急慢性肝功能不全、恶性肿瘤、甲状腺疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病和结缔组织疾病等合并症。所有患者入院后均接受常规检查、诊断和标准化治疗。本研究遵循《赫尔辛基宣言》原则,经兰州大学第一医院伦理委员会批准。均获得所有参与者的书面知情同意。

1.2 临床资料收集

从住院病历系统收集入组人群的性别、年龄、BMI、吸烟史(≥ 1 支/d,连续或累计 6 个月)、高血

压病史、糖尿病病史等资料。所有患者入院后 24 h 监测血常规、生化、凝血指标。

1.3 样本收集和处理

所有患者行 CAG 前采集肘静脉血样 5 mL 于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,并于 1 h 内离心($2000 \times g$, 10 min)。血样样本离心后血浆和血细胞分别保存,均置于康宁冻存管中, -80° 保存待用。血浆避免反复冻融。

1.4 实验室指标检测

血常规、肝肾功能以及凝血指标由本院检验科检测。PGRN 水平检测采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒购于武汉伊莱瑞特(Elabscience)生物科技股份有限公司。检测严格按照说明书步骤进行。

1.5 统计学处理

数据采用 SPSS 19.0 处理。对各变量进行正态性检验,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。多组样本均数比较采用单因素方差分析(ANOVA)。计数资料用百分比表示,差异显著性比较用 χ^2 检验。PGRN 对疾病的诊断价值采用 ROC 曲线评价。ACS 独立危险因素分析采用多元 Logistic 回归分析。图表采用 Graphpad prism7 制作。

2 结果

2.1 ACS 各组和对照组基线资料比较

ACS 各组和对照组基线资料比较结果见表 1。ACS 组年龄、高血压、糖尿病、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、白细胞计数、单核细胞计数、中性粒细胞计数均高于对照组(均 $P < 0.05$),左室射血分数(LVEF)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、PGRN 水平均低于对照组(均 $P < 0.01$)。

ACS 亚组与对照组一般临床资料见表 1。其中,UA、NSTEMI 和 STEMI 组 PGRN 水平均明显低于对照组(均 $P < 0.05$),UA 组和 NSTEMI 组 PGRN 水平均明显高于 STEMI 组(均 $P < 0.05$)。

2.2 PGRN 对 ACS 的诊断效能评价

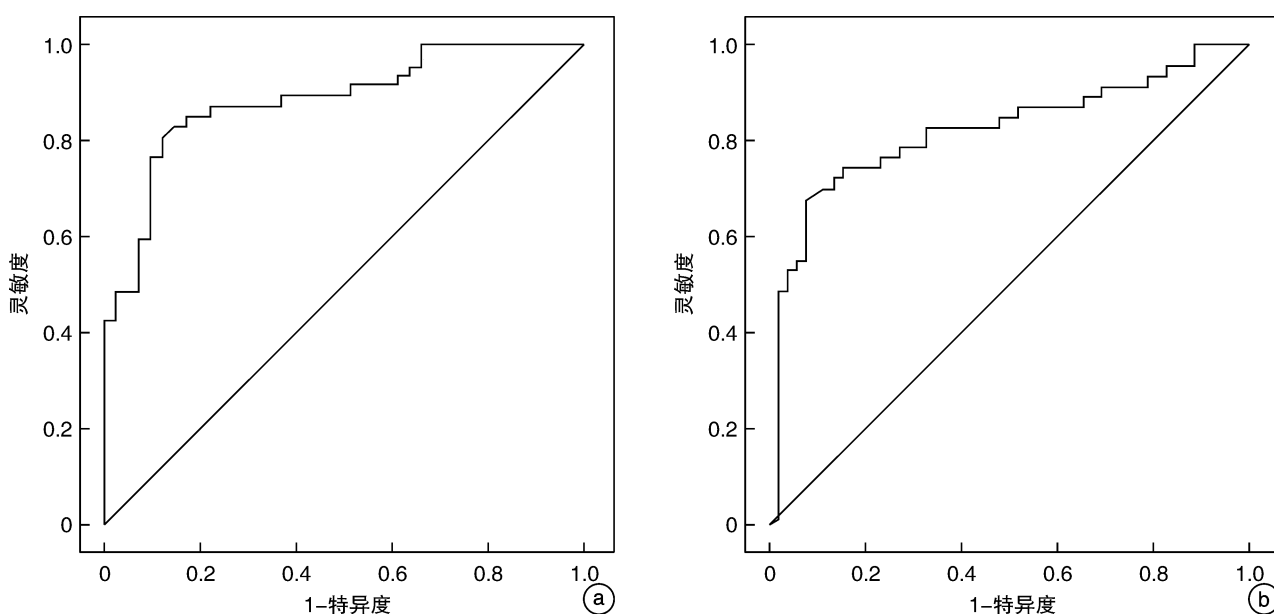
ROC 曲线评价 PGRN 对 ACS 以及 ACS 各亚型的诊断效能(结果仅显示 $AUC \geq 0.80$),结果见图 1。

PGRN 鉴别对照和 STEMI 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.885(95%CI: 0.815 ~ 0.954, $P < 0.001$),约登指数为 0.69,最佳截断值为 6.57 ng/mL,灵敏度为 0.88,特异度为 0.81。PGRN 鉴别 UA 和 STEMI 的 AUC 为 0.823(95%CI: 0.736 ~ 0.911, $P < 0.001$),约登指数为 0.62,最佳截断值为 4.91 ng/mL,灵敏度为 0.92,特异度为 0.70。

表 1 对照组与 ACS 亚组的基线资料

项目	对照组(41例)	UA组(52例)	NSTEMI组(51例)	STEMI组(47例)	P值
年龄/岁	58.78±8.519	61.88±8.766	65.39±11.715 ¹⁾	60.74±10.795 ³⁾	<0.05
男性	31(75.6)	36(69.2)	38(74.5)	36(76.6)	0.841
BMI/(kg·m ⁻²)	23.85±3.00	25.28±3.29	24.74±3.05	24.46±2.90	0.163
吸烟	34(82.93)	47(90.38)	36(70.59)	35(74.47)	0.063
高血压	32(78.05)	25(48.08) ¹⁾	36(70.59)	33(70.21)	<0.05
糖尿病	0(0)	15(28.85) ¹⁾	8(15.69) ¹⁾²⁾	9(19.15) ¹⁾²⁾	<0.05
LVEF/%	62.22±5.70	61.96±5.8	52.39±6.71 ¹⁾²⁾	52.77±7.42 ¹⁾²⁾	<0.001
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	73.12±13.53	73.13±15.12	73.53±15.07	70.4±14.18	0.706
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.2±0.89	3.80±1.07	4.43±1.19 ²⁾	5.28±1.69 ¹⁾²⁾³⁾	<0.001
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.47±0.64	2.33±0.78	2.87±0.84 ¹⁾²⁾	3.39±1.13 ¹⁾²⁾³⁾	<0.001
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.17±0.27	1.00±0.26 ¹⁾	1.00±0.20 ¹⁾	1.07±0.16	<0.01
甘油三酯/(mmol·L ⁻¹)	1.40(1.14,-1.84)	1.69(1.30,2.90)	1.73(1.08,2.24)	1.54(1.03,2.38)	0.063
白细胞计数/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	5.66±1.47	6.54±1.89	8.43±2.4 ¹⁾²⁾	8.9±3.06 ¹⁾²⁾	<0.001
血小板/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	188.05±59.8	204.12±50.98	186.08±50.75	209.64±58.96	0.132
淋巴细胞/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	1.49(1.27,1.78)	1.8(1.30,2.10)	1.64(1.13,2.12)	1.47(1.04,2.12)	0.224
单核细胞/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	0.39±0.13	0.41±0.18	0.49±0.18 ¹⁾²⁾	0.50±0.19 ¹⁾²⁾	<0.01
中性粒细胞/(×10 ⁹ ·L ⁻¹)	3.55±1.14	4.17±1.57	6.20±2.20 ¹⁾²⁾	6.67±3.05 ¹⁾²⁾	<0.001
TnI/(ng·mL ⁻¹)	0.06(0.03,0.07)	0.01(0.01,0.05)	1.3(0.61,2.40)	0.3(0.11,2.55)	<0.001
PGRN/(ng·mL ⁻¹)	12.06(8.41,23.79)	7.91(5.86,13.46) ¹⁾	7.01(4.82,9.30) ¹⁾	3.45(2.26,5.71) ¹⁾²⁾³⁾	<0.001

TnI:肌钙蛋白 I。与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$;与 UA 组比较,²⁾ $P<0.05$;与 NSTEMI 组比较,³⁾ $P<0.05$ 。



a: PGRN 诊断对照和 STEMI 的 ROC 曲线; b: PGRN 诊断 UA 和 STEMI 的 ROC 曲线。

图 1 PGRN 诊断对照、STEMI 及 UA 的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curves of PGRN diagnosing controls, STEMI and UA

2.3 PGRN 与 TnI 的诊断效能比较

从图 1 可以看出, PGRN 诊断对照和 STEMI 的 AUC 为 0.885, 诊断能力优秀, 因此选择这两组进行 PGRN 和 TnI 进行对比。从图 2 可以看出, TnI 诊断对照和 STEMI 的 AUC 为 0.906。总的来说, PGRN 诊断效能优异。

2.4 多元 Logistic 回归分析 ACS 的独立危险因素

多元 Logistic 回归分析 ACS 各亚组相对于对照组的独立危险因素, 结果显示, PGRN 是 UA、NSTEMI、STEMI 的独立保护因素 ($OR=0.861$ 、 0.819 、 0.670 , 均 $P<0.05$)。见表 2。

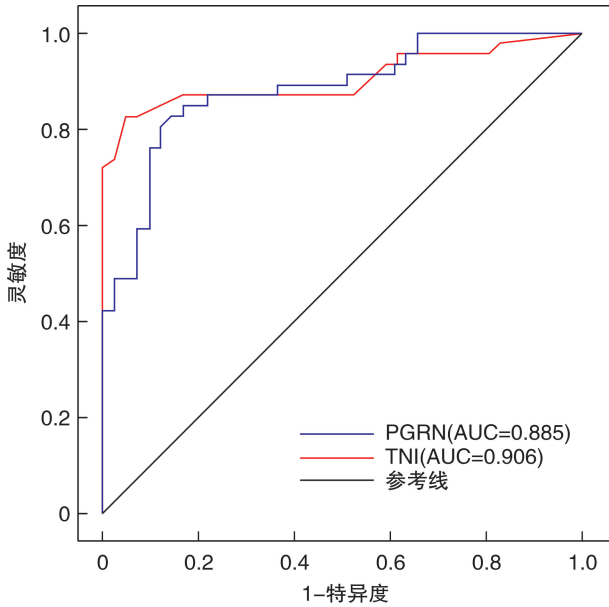


图2 PGRN和TnI诊断对照和STEMI的ROC曲线
Figure 2 ROC curves of PGRN and TnI diagnosing controls and STEMI

3 讨论

ACS是冠心病的一种严重临床类型,具有起病急、病情变化快、病死率高等特点^[14]。Ross^[15]明确提出动脉粥样硬化是一种炎症反应。欧洲心脏病协会(ESC)公布的CANTOS研究^[16]首次直接证实,抗炎药物白细胞介素(IL)-1 β 单克隆抗体(卡纳单抗,canakinumab)可以减少心血管疾病的发病。国内学者也报道了白细胞在ACS患者中存在增高趋势,可能为ACS的高危因素^[17]。这些都表明炎症是ACS形成的病理基础之一。

PGRN已被揭示为多种疾病过程中的重要分子。研究表明,PGRN结合TNFR1能力与TNF- α 相当,与TNFR2的结合亲和力远高于TNF- α ^[5]。通过与TNFR受体结合,能够有效抑制TNF- α 诱导的炎症^[5]。但是,在心血管方面,PGRN与ACS发生是否相关少见报道。本研究发现,随着ACS病理进展程度加深,血浆PGRN水平逐渐降低,作为抗炎因子的PGRN可能在心血管中也发挥着类似的抗炎作用。进一步研究发现,PGRN含有7个半胱氨酸丰富基序^[18],可被基质金属蛋白酶(MMP)降解^[19]。而MMP在ACS尤其是STEMI患者中升高^[20]。这也解释了随着ACS的病理进展,PGRN水平下降的原因。

关于PGRN的抗炎作用,除了与TNFR受体结合,抑制TNF诱导炎症反应外,PGRN还可以通过forkhead盒蛋白质O4(FOXO4)-信号传感器和转录激活3(STAT3)通路促进调节性T细胞(Treg细胞)和IL-10分泌增加^[21]。IL-10诱导更多的巨噬细胞向M2亚型转移,从而限制促动脉粥样硬化反应^[22]。Treg细胞可以通过增加M2巨噬细胞的数量,重建受损的纤维帽,抑制促动脉粥样硬化T细胞的增殖来重塑斑块^[23]。

当然本研究也存在一定的局限性。一是样本量较少,代表性不强,后期将扩大样本进行深入研究;另一方面,由于采集的是术前血,部分患者TnI还未升高而被检测到,因此在时效性方面无法评价PGRN在极早期ACS患者中的诊断价值,后续将固定收集时间,明确PGRN在ACS极早期诊断中的价值。

表2 多元Logistic回归分析ACS的独立危险因素

Table 2 The independent risk factors of ACS analyzed by multiple Logistic regression model

项目	UA			NSTEMI			STEMI		
	OR	95%CI	P值	OR	95%CI	P值	OR	95%CI	P值
男性	1.433	0.321~6.386	0.637	1.034	0.152~7.027	0.973	1.113	0.147~8.421	0.918
年龄	1.045	0.971~1.124	0.240	1.107	1.021~1.201	<0.05	1.051	0.968~1.141	0.238
吸烟	1.145	0.287~4.566	0.847	4.247	0.789~22.862	0.092	2.354	0.382~14.495	0.356
LDL-C	12.189	0.679~218.927	0.090	3.916	0.426~36.019	0.228	2.857	0.283~28.865	0.374
HDL-C	4.103	0.114~147.608	0.440	0.014	0.000~0.774	0.037	0.025	0.000~1.622	0.083
BMI	1.048	0.855~1.283	0.653	0.999	0.783~1.273	0.990	0.973	0.749~1.264	0.837
甘油三酯	3.621	1.435~9.139	<0.05	1.933	0.733~5.094	0.183	1.315	0.477~3.624	0.597
PGRN	0.861	0.783~0.946	<0.01	0.819	0.706~0.951	<0.01	0.670	0.560~0.800	<0.001
淋巴细胞	2.963	0.926~9.478	0.067	3.598	0.908~14.262	0.068	2.315	0.542~9.896	0.257
单核细胞	0.003	0.000~0.435	<0.05	0.003	0.000~0.855	<0.05	0.004	0.000~1.127	0.055
中性粒细胞	1.674	0.980~2.860	0.059	2.417	1.376~4.279	<0.05	2.517	1.414~4.481	<0.05
TC	0.088	0.008~0.990	<0.05	0.690	0.117~4.063	0.682	1.501	0.239~9.440	0.665
LVEF	1.026	0.930~1.131	0.614	0.816	0.718~0.927	<0.05	0.816	0.717~0.929	<0.05

肌钙蛋白一直是诊断 AMI 的金指标,但在早期(4 h 内)往往显示阴性,单凭肌钙蛋白也不能有效区分 STEMI 和 NSTEMI。本文结果中,NSTEMI 组 TnI 高于 STEMI 组,可能是因为 STEMI 组心电图+心肌酶诊断更加快速准确,因此部分患者在 4 h 内已经绕行急诊进入导管室,TnI 并未升高。本研究发现血浆 PGRN 水平随着 ACS 病理进展逐渐降低,并且诊断 STEMI 亚型效能较好,与传统金指标肌钙蛋白诊断效能相当,且能够有效区分 AMI 和健康人群、STEMI 和 NSTEMI 人群,可以作为当前肌钙蛋白检测的有益补充,兼之检测方便,PGRN 有望作为 STEMI 诊断的新型标志物。

参考文献

- [1] Crea F, Libby P. Acute coronary syndromes; the way forward from mechanisms to precision treatment[J]. *Circulation*, 2017, 136(12): 1155-1166.
- [2] Anderson JL, Morrow DA. Acute myocardial infarction[J]. *New Engl J Med*, 2017, 376(21): 2053-2064.
- [3] Dong CH, Wang ZM, Chen SY. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome; A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Biochem*, 2018, 52: 131-136.
- [4] Kanazawa M, Kawamura K, Takahashi T, et al. Multiple therapeutic effects of progranulin on experimental acute ischaemic stroke[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 7): 1932-1948.
- [5] Tang W, Lu Y, Tian QY, et al. The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice [J]. *Science*, 2011, 332(6028): 478-484.
- [6] Tian R, Li Y, Yao X. PGRN Suppresses inflammation and promotes autophagy in keratinocytes through the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2016, 39(4): 1387-1394.
- [7] Wei F, Zhang Y, Jian J, et al. PGRN protects against colitis progression in mice in an IL-10 and TNFR2 dependent manner [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 7023.
- [8] Xu X, Gou L, Zhou M, et al. Progranulin protects against endotoxin-induced acute kidney injury by downregulating renal cell death and inflammatory responses in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 38: 409-419.
- [9] Mourouzis K, Oikonomou E, Siasos G, et al. Pro-inflammatory cytokines in acute coronary syndromes [J]. *Curr Pharm Des*, 2020, 26(36): 4624-4647.
- [10] 张新超, 于学忠, 陈凤英, 等. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 [J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(4): 253-262.
- [11] Canadian Cardiovascular Society, American Academy of Family Physicians, American College of Cardiology, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(2): 210-47.
- [12] Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(7): 1-157.
- [13] Fraker TD Jr, Fihn SD, 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee, et al. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(23): 2264-2274.
- [14] 郑淑苹, 罗超迪, 王萍, 等. ACS 患者血浆纤维蛋白原与冠状动脉病变严重程度的关系 [J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(7): 625-631.
- [15] Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease [J]. *Am Heart J*, 1999, 138(5 Pt 2): S419-420.
- [16] Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab; a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10118): 319-328.
- [17] 包海梅, 王蒙琴, 韩轩茂, 等. 急性冠状动脉综合征患者乙酰肝素酶与白细胞的表达水平及其临床意义 [J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(5): 430-432.
- [18] Hrabal R, Chen Z, James S, et al. The hairpin stack fold, a novel protein architecture for a new family of protein growth factors [J]. *Nat Struct Biol*, 1996, 3(9): 747-752.
- [19] Suh HS, Choi N, Tarassishin L, et al. Regulation of progranulin expression in human microglia and proteolysis of progranulin by matrix metalloproteinase-12 (MMP-12) [J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35115.
- [20] Wang J, Wei G, Hu W, et al. Expression of matrix metalloproteinases-12 in ST-segment elevation myocardial infarction; A case-control study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(40): e8035.
- [21] Fu W, Hu W, Shi L, et al. Foxo4-and Stat3-dependent IL-10 production by progranulin in regulatory T cells restrains inflammatory arthritis [J]. *FASEB J*, 2017, 31(4): 1354-1367.
- [22] Libby P, Tabas I, Fredman G, et al. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes [J]. *Circ Res*, 2014, 114(12): 1867-1879.
- [23] Sharma M, Schlegel MP, Afonso MS, et al. Regulatory T cells license macrophage pro-resolving functions during atherosclerosis regression [J]. *Circ Res*, 2020, 127(3): 335-353.

(收稿日期: 2021-06-24; 修回日期: 2021-08-26)