

- Heart Failure. The RELEVANT-HF multicentre collaboration [J]. *Int J Cardiol*, 2018, 272:255-259.
- [8] Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies; a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2019, 139(16):e840-e878.
- [9] Ortis B, Villani A, Oldani M, et al. Intermittent levosimendan infusions in advanced heart failure; a real world experience [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1):361-371.
- [10] Oliva F, Comin-Colet J, Fedele F, et al. Repetitive levosimendan treatment in the management of advanced heart failure [J]. *Eur Heart J Suppl*, 2018, 20(Suppl 1):I11-I20.
- [11] Orme RM, Perkins GD, McAuley DF, et al. An efficacy and mechanism evaluation study of Levosimendan for the Prevention of Acute oRgan Dysfunction in Sepsis (LeoPARDS): protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2014, 15:199.
- [12] Silvetti S, Greco T, di Prima AL, et al. Intermittent levosimendan improves mid-term survival in chronic heart failure patients; meta-analysis of randomised trials [J]. *Clin Res Cardiol*, 2014, 103:505-513.
- [13] Asif M. A review on role of the calcium sensitive inotropic agent, levosimendan and its metabolites [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2018, 18(16):1354-1362.
- [14] Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure; evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs; an expert panel position paper [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222:303-312.
- [15] Qiang H, Luo X, Huo JH, et al. Perioperative use of levosimendan improves clinical outcomes in patients after cardiac surgery; a systematic review and meta-analysis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2018, 72(1):11-18.
- [16] Silvetti S, Nieminen MS. Repeated or intermittent levosimendan treatment in advanced heart failure; an updated meta-analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 202:138-143.
- [17] Lannemyr L, Ricksten SE, Rundqvist B, et al. Differential effects of levosimendan and dobutamine on glomerular filtration rate in patients with heart failure and renal impairment; a randomized double-blind controlled trial [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(16):e008455.
- [18] van der Meer P, Gaggin HK, Dec GW. ACC/AHA versus ESC Guidelines on heart failure; JACC Guideline comparison [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(21):2756-2768.
- [19] Zorlu A, Yücel H, Yontar OC. Effect of levosimendan in patients with severe systolic heart failure and worsening renal function [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2012, 98(6):537-543.
- [20] Park CS, Park JJ, Mebazaa A, et al. Characteristics, outcomes, and treatment of heart failure with improved ejection fraction [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(6):e011077.
- [21] Ortis B, Villani A, Oldani M, et al. Intermittent levosimendan infusions in advanced heart failure; a real world experience [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1):361-371.
- [22] Yi GY, Li JX, Zhang J, et al. Repetitive infusion of levosimendan in patients with chronic heart failure; a meta-analysis [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:895-901.
- [23] Pagel PS, Hettrick DA, Wartier DC. Influence of levosimendan, pimobendan, and milrinone on the regional distribution of cardiac output in anesthetized dogs [J]. *Br J Pharmacol*, 1996, 119(3):609-615.

收稿日期:2019-07-23

急性 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 后血清 EREG 水平及其与预后的关系

郝明辉 郭明 唐宇 杨婧 柳子静 闫蕊 李萍 郭金成
(首都医科大学附属北京潞河医院心内科, 北京 101100)

【摘要】目的 探究急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 患者经皮冠脉介入术后血清表皮调节素 (epiregulin, EREG) 水平及其与预后的关系。**方法** 前瞻性选取 2017 年 6 月—2018 年 4 月接受救治的 182 例 STEMI 患者作为研究对象。根据 STEMI 患者预后情况将其分为预后良好组 ($n=157$) 和预后不良组 ($n=25$)。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测 STEMI 患者血清 EREG 水平, 并分析其与预后的关系。**结果** 预后不良组血清 EREG 水平高于预后良好组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。血清 EREG 评估 STEMI 患者 1 年预后的 ROC 曲线下面积、敏感性和特异性分别为 0.931、100.00% 和 84.71%。EREG 高水平组平均生存时间低于 EREG 低水平组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。Cox 单因素和多因素分析结果显示年龄、舒张压、低密度脂蛋白胆固醇和 EREG 与 STEMI 患者预后关系密切。**结论** STEMI 患者血清 EREG 水平与预后关系密切, 血清 EREG 水平较高提示其预后不良。

【关键词】 急性 ST 段抬高型心肌梗死; 表皮调节素; 预后; 主要不良心血管事件

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.01.027

基金项目:北京市卫计委首发专项(2018-2-7082)

通讯作者:郭金成, E-mail:2322544273@qq.com

Serum EREG Level after PCI and Its Relationship with Prognosis in Patients with Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction

HAO Minghui, GUO Ming, TANG Yu, YANG Jing, LIU Zijing, YAN Rui, LI Ping, GUO Jincheng
(Department of Cardiology, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101100, China)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum epiregulin (EREG) levels after percutaneous coronary intervention and prognosis in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Methods** A total of 182 patients with STEMI who underwent treatment from June 2017 to April 2018 were prospectively selected. According to the prognosis of patients with STEMI, they were divided into a good prognosis group ($n=157$) and a poor prognosis group ($n=25$). The serum EREG level of STEMI patients was detected by double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay, and its relationship with prognosis was analyzed. **Results** Serum EREG levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The ROC area under curve, sensitivity and specificity of serum EREG in evaluating one-year prognosis of STEMI patients were 0.931, 100.00% and 84.71%, respectively. The mean survival time of the EREG high-level group was lower than that of the EREG low-level group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Cox univariate and multivariate analysis showed that age, diastolic blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol and EREG were closely related to the prognosis of patients with STEMI. **Conclusion** Serum EREG levels in patients with STEMI are closely related to prognosis. Higher serum EREG levels suggest a poor prognosis.

【Key words】 Acute ST-segment elevation myocardial infarction; Epiregulin; Prognosis; Major adverse cardiovascular events

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (ST-segment elevation myocardial infarction, STEMI) 是指冠状动脉由于堵塞所引发心肌缺血和缺氧, 进而导致心肌坏死的一种疾病^[1]。近年来, 随着中国居民生活水平的提高和人口老龄化进程的加快, STEMI 的发病率逐年升高, 且有年轻化趋势^[2]。经皮冠脉介入术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 是治疗 STEMI 的有效手段之一, 可改善心肌缺血和缺氧状态。但仍有部分 STEMI 患者接受 PCI 后再发急性心肌梗死、恶性心律失常、支架内血栓形成或心源性死亡等。因此, 及时了解 STEMI 患者 PCI 后预后具有重要意义。但目前用于评估 STEMI 患者预后的生物标志物如肌酸激酶同工酶、C 反应蛋白和肌红蛋白等, 评估 STEMI 患者预后的特异性均较低, 临床价值有限^[3]。探寻用于 STEMI 患者预后评估的特异性和敏感性均较高的生物标志物已成为目前临床研究的热点。有研究^[4]显示, 表皮调节素 (epiregulin, EREG) 可通过调节细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK) 和 p38 促分裂原活化蛋白激酶参与动脉粥样硬化的发生和发展进程。但关于 EREG 在 STEMI 患者血清中的表达及其与预后的关系还未可知。因此本研究检测 STEMI 患者血清 EREG 水平并分析其与预后的关系, 以期对 STEMI 患者预后评估提供帮助, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选取 2017 年 6 月—2018 年 4 月在本院接受救治的 182 例 STEMI 患者作为研究对象。根据 STEMI 患者 PCI 后 1 年是否发生主要不良心血管事件

(major adverse cardiovascular events, MACE) 将其分为预后良好组 ($n=157$) 和预后不良组 ($n=25$)。纳入标准: (1) STEMI 诊断符合《急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南》^[5]; (2) 接受 PCI 治疗; (3) 签署了知情同意书。排除标准: (1) 既往有 PCI 治疗史; (2) 既往接受过冠状动脉旁路移植术治疗; (3) 胸主动脉瘤患者; (4) 合并恶性肿瘤; (5) 肝、肾功能异常患者; (6) 合并自身免疫性疾病、扩张型心肌病、肥厚型心肌病和心肌炎等; (7) 合并心脏瓣膜病等。两组患者基线资料详见表 1。本研究采用 PASS 15 软件进行样本量计算, 试验需 179 例研究对象才能在 $\alpha=0.05$ 的显著水平下获得 90% 的把握检测到此差异。该试验计划入组时间为 12 个月, 预计随访 12 个月, 在发生 24 例终点事件时进行最终分析。本研究共入组 182 例研究对象, 在 25 例发生终点事件时进行分析。本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清学检测

抽取受试者 PCI 术后次日空腹肘部静脉血 5 mL, 3 500 r/min, 离心 15 min, 提取上层清液于 1.5 mL 离心管中, -20°C 环境中保存, 待验。采用全自动生化分析仪 (7600 型, 日本日立公司) 检测受试者空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。采用双抗体夹心酶联免疫吸附法检测受试者血清 EREG 水平。上述实验所用试剂盒均购自武汉优尔生商贸有限公司。实验过程严格遵从试剂盒和仪

器说明书。

1.2.2 预后随访

采用电话随访、复诊和住院治疗等方式了解患者 PCI 后 1 年预后情况,每月随访 1 次,共随访 12 个月。随访时间于患者出院后 1 个月开始,截止至 2019 年 5 月 21 日。若患者随访过程中发生 MACE,则视为预后不良。MACE 事件^[6]包括不稳定型心绞痛、再发心肌梗死、恶性心律失常、支架内血栓形成、靶血管再次血运重建、心力衰竭、重大出血事件和全因死亡。

1.3 统计学处理

用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。首先检测计量数据是否服从正态分布,若服从正态分布则用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。

计数资料用例或率 [$n(\%)$] 表示,组间比较采用 χ^2 检验。用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 EREG 评估 STEMI 患者 1 年预后的价值。用 Kaplan-Meier 和 Log-rank 比较 EREG 高水平组和 EREG 低水平组患者预后情况。采用 Cox 单因素及多因素回归分析影响 STEMI 患者预后的相关因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组在性别、体重指数和吸烟史方面比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);在年龄、收缩压、舒张压、FPG、TC、TG、LDL-C 和病变支数方面比较,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组基线资料比较 ($\bar{x} \pm s, n$)

项目	预后不良组 ($n = 25$)	预后良好组 ($n = 157$)	t/χ^2	P
年龄 (岁)	67.96 \pm 5.38	58.41 \pm 7.62	7.728	<0.001
性别				
男	18	112		
女	7	45	0.005	0.946
体重指数 (kg/m^2)	23.19 \pm 1.15	23.35 \pm 1.60	0.479	0.632
吸烟	13	85	0.040	0.842
收缩压 (mm Hg)	156.00 \pm 10.74	146.22 \pm 11.62	3.950	<0.001
舒张压 (mm Hg)	106.48 \pm 12.56	95.87 \pm 10.55	4.548	<0.001
FPG (mmol/L)	7.03 \pm 0.83	6.10 \pm 0.71	5.968	<0.001
TC (mmol/L)	5.22 \pm 1.03	4.58 \pm 1.22	2.483	0.014
TG (mmol/L)	2.16 \pm 0.47	1.85 \pm 0.35	3.941	<0.001
LDL-C (mmol/L)	3.12 \pm 0.38	2.56 \pm 0.45	5.957	<0.001
病变支数				
单支	7	96		
多支	18	61	9.645	0.002

注:1mm Hg = 0.133 3 kPa。

2.2 两组血清 EREG 水平比较

预后不良组血清 EREG 水平为 (92.61 \pm 2.21) pg/mL,高于预后良好组 [(79.14 \pm 10.62) pg/mL],差异有统计学意义 ($t = 14.085, P < 0.001$)。

2.3 STEMI 患者血清 EREG 水平与预后的关系

25 例 STEMI 患者中,8 例 (32.00%) 不稳定型心绞痛发作,7 例 (28.00%) 非致死性再发心肌梗死,3 例 (12.00%) 恶性心律失常,4 例 (16.00%) 支架内血栓形成,1 例 (4.00%) 接受冠状动脉旁路移植术治疗,2 例 (8.00%) 心源性死亡。血清 EREG 评估 STEMI 患者 1 年预后的 ROC 曲线下面积 (AUC) 为 0.931 (95% CI 0.895 ~ 0.967),敏感性、特异性和最佳截断点分别为 100.00%、84.71% 和 90.96 pg/mL,见图 1。以血清 EREG 评估 STEMI 患者 1 年预后的最佳截断点为界,将其分为 EREG 高水平组 (EREG > 90.96 pg/mL, $n = 40$) 和 EREG 低水平组 (EREG \leq 90.96 pg/mL, $n = 142$)。EREG 高水平组平均生存时间为 10.13 个月 (95% CI 9.42 ~ 10.83),低于 EREG 低水平组 11.91 个月 (95%

CI 11.80 ~ 12.02),差异有统计学意义 (Log-rank Chi-square = 70.524, $P < 0.001$)。见图 2。

2.4 影响 STEMI 患者预后不良的相关因素分析

将可能与 STEMI 患者预后有关的因素:年龄、性别 (女 = 0,男 = 1)、体重指数、吸烟 (否 = 0,是 = 1)、收缩压、舒张压、FPG、TC、TG、LDL-C、病变支数 (单支 = 0,多支 = 1) 和 EREG 等纳入 Cox 单因素分析,结果显示年龄、收缩压、舒张压、FPG、TC、TG、LDL-C、病变支数和 EREG 可能与 STEMI 患者预后有关。按纳入标准 $\alpha = 0.05$,排除标准 $\alpha = 0.1$,将上述因素纳入 Cox 多因素分析,结果显示年龄、舒张压、LDL-C 和 EREG 与 STEMI 患者预后关系密切。见表 2。

3 讨论

冠状动脉粥样硬化是 STEMI 的主要发病原因之一^[7]。冠状动脉粥样硬化性斑块可在外界环境刺激下破裂,随血液循环至冠状动脉,堵塞冠状动脉管腔,致使心肌缺血、缺氧,诱发心肌梗死。STEMI 常表现为心绞痛、心律失常和低血压等,若不及时接受救治

会导致患者死亡^[8]。因此,寻找早期诊断和评估 STEMI 患者预后的生物标志物具有重要意义。EREG 是表皮生长素家族的一员,参与多种血管的病理生理过程^[9]。机体血管平滑肌细胞可在血管紧张素 II、血栓素和内皮素-1 的作用下增加 EREG 的表达,影响血管的病理生理状态^[10]。

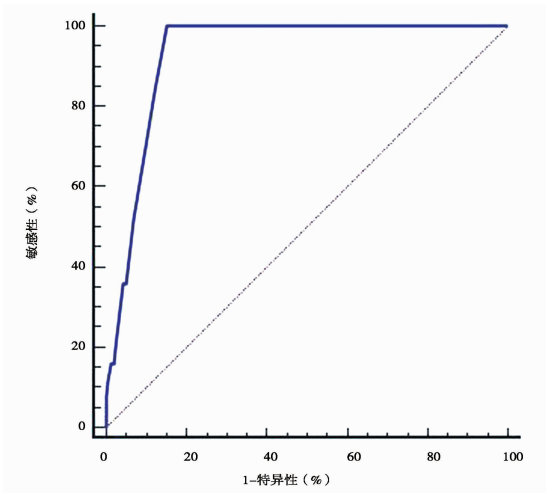


图 1 EREG 评估 STEMI 患者 1 年预后的 ROC 曲线

本研究通过比较 STEMI 患者预后良好组和预后不良组血清 EREG 水平,发现预后不良组血清 EREG 水平高于预后良好组,表明较高水平的 EREG 可影响 STEMI 患者预后。笔者分析了 EREG 水平与 STEMI 患者预后

的关系,一方面构建 EREG 诊断 STEMI 患者预后的 ROC 曲线评估其诊断效能,结果显示其 AUC > 0.8,且

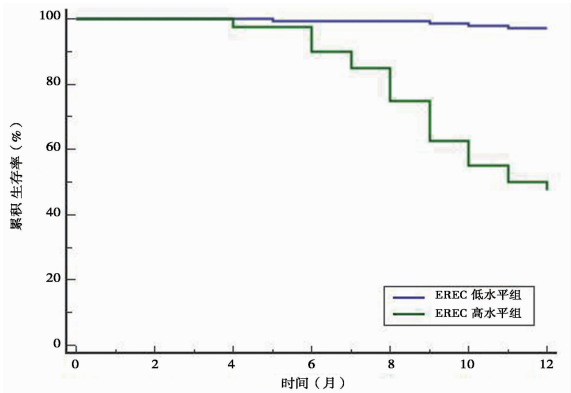


图 2 EREG 高、低水平组 STEMI 患者生存曲线

敏感性和特异性均较高,表明 EREG 在 STEMI 患者预后评估方面具有较高诊断价值,可辅助 STEMI 患者预后评估;另一方面比较 EREG 高水平组和 EREG 低水平组患者预后情况,结果显示 EREG 高水平组平均生存时间低于 EREG 低水平组,表明 EREG 水平可能与 STEMI 患者预后有关。基于上述实验结果,笔者采用 Cox 单因素及多因素分析影响 STEMI 患者预后的相关因素,结果显示年龄、舒张压和 LDL-C 与 STEMI 患者预后关系密切,与已报道文献^[11-13]结果一致。此外,本研究还证实 EREG 水平与 STEMI 患者预后关系密切。

表 2 影响 STEMI 患者预后不良的相关因素分析

因素	Cox 单因素分析			Cox 多因素分析		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
年龄	1.146	1.091 ~ 1.204	<0.001	1.105	1.026 ~ 1.189	0.008
性别(男/女)	1.066	0.448 ~ 2.541	0.885	—	—	—
体重指数	0.948	0.739 ~ 1.217	0.677	—	—	—
吸烟(是/否)	0.914	0.419 ~ 1.996	0.823	—	—	—
收缩压	1.069	1.034 ~ 1.106	<0.001	1.031	0.986 ~ 1.078	0.182
舒张压	1.076	1.042 ~ 1.111	<0.001	1.038	1.003 ~ 1.075	0.034
FPG	3.392	2.181 ~ 5.275	<0.001	1.356	0.780 ~ 2.356	0.282
TC	1.536	1.102 ~ 2.139	0.012	1.342	0.808 ~ 2.229	0.259
TG	5.270	2.354 ~ 11.799	<0.001	1.763	0.781 ~ 3.980	0.175
LDL-C	14.468	5.528 ~ 37.864	<0.001	8.344	2.443 ~ 28.502	<0.001
病变支数(多支/单支)	3.595	1.508 ~ 8.571	0.004	0.468	0.161 ~ 1.361	0.166
EREG	1.427	1.250 ~ 1.629	<0.001	1.347	1.132 ~ 1.602	<0.001

注:“—”表示无数据。

ERK 包含 ERK1 和 ERK2,可被离子射线和生长因子等外界因素刺激进入细胞核,并通过调控转录因子在细胞增殖、分化和凋亡等方面发挥重要作用^[14]。缺血预处理、缺血后处理和远端处理等都会通过调节 ERK1/2 信号通路保护心肌细胞。Zhang 等^[15]研究表明缺血预处理可通过调节 ERK1/2 信号通路改善心肌缺血再灌注损伤。Hernández-Reséndiz 等^[16]研究证实缺血后处理也可通过调节 ERK1/2 信号通路改善心肌缺血再灌注损伤。此外,远端预处理改善心肌缺血再

灌注损伤也与 ERK1/2 信号通路激活有关^[17]。有研究^[18]证实 EREG 可通过调控 MEK/ERK 及 JNK 信号通路促进骨髓间充质干细胞的分化。此外,Takahashi 等^[4]研究也表明 EREG 可通过调控 ERK 信号通路参与动脉粥样硬化的发生和发展进程。上述研究均表明 EREG 可调控 ERK 信号通路。因此,笔者推测 EREG 通过调控 ERK 信号通路调节心肌缺血再灌注损伤,进而影响 STEMI 患者预后,但其具体病理生理机制仍有待基础研究进一步证实。

综上所述,血清 EREG 水平与 STEMI 患者预后关系密切。检测 STEMI 患者血清 EREG 水平有助于了解其预后,避免 MACE 的发生。本研究仍存在不足之处:(1)因研究经费有限,该研究纳入病例数偏小;(2)未开展基础研究阐明 EREG 与 STEMI 患者预后的关系;(3)本研究 STEMI 患者血清 EREG 水平均为 PCI 术后次日的水平,未动态评估 STEMI 患者 EREG 水平。下一步将开展大样本研究,动态评估 STEMI 患者的 EREG 水平,并阐明 EREG 影响 STEMI 患者预后的病理生理机制。

参考文献

- [1] Liu J, Sun G, He Y, et al. Early β -blockers administration might be associated with a reduced risk of contrast-induced acute kidney injury in patients with acute myocardial infarction[J]. *J Thorac Dis*, 2019, 11(4): 1589-1596.
- [2] 张耘博, 赵汉军. 急性心肌梗死左心室附壁血栓的临床特征及治疗进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(2): 152-156.
- [3] 吴彩凤, 徐日新, 王大新. 微循环阻力指数在 STEMI 患者中的临床应用及进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(6): 944-947.
- [4] Takahashi M, Hayashi K, Yoshida K, et al. Epiregulin as a major autocrine/paracrine factor released from ERK- and p38MAPK-activated vascular smooth muscle cells[J]. *Circulation*, 2003, 108(20): 2524-2529.
- [5] 中国医师协会急诊医师分会, 中华医学会心血管病学分会, 中华医学会检验医学分会. 急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(4): 397-404.
- [6] Baker WL, Beyer-Westendorf J, Bunz TJ, et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin for prevention of major adverse cardiovascular or limb events in patients with non-valvular atrial fibrillation and type 2 diabetes[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(9): 2107-2114.
- [7] Reichlin T, Cullen L, Parsonage WA, et al. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T[J]. *Am J Med*, 2015, 128(4): 369-379. e4.
- [8] Niccoli G, Scalone G, Lerman A, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(13): 1024-1033.
- [9] Cai Y, Xie KL, Wu HL, et al. Functional suppression of Epiregulin impairs angiogenesis and aggravates left ventricular remodeling by disrupting the extracellular-signal-regulated kinase1/2 signaling pathway in rats after acute myocardial infarction[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18653-18665.
- [10] Taylor DS, Cheng X, Pawlowski JE, et al. Epiregulin is a potent vascular smooth muscle cell-derived mitogen induced by angiotensin II, endothelin-1, and thrombin[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(4): 1633-1638.
- [11] Thomas MP, Moscucci M, Smith DE, et al. Outcome of contemporary percutaneous coronary intervention in the elderly and the very elderly: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium[J]. *Clin Cardiol*, 2011, 34(9): 549-554.
- [12] Borghi C, Omboni S, Reggardo G, et al. Efficacy of zofenopril in combination with amlodipine in patients with acute myocardial infarction: a pooled individual patient data analysis of four randomized, double-blind, controlled, prospective studies[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(10): 1869-1874.
- [13] Haig C, Carrick D, Carberry J, et al. Current smoking and prognosis after acute ST-segment elevation myocardial infarction: new pathophysiological insights[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2019, 12(6): 993-1003.
- [14] Wurm S, Zhang J, Guinea-Viniega J, et al. Terminal epidermal differentiation is regulated by the interaction of Fra-2/AP-1 with Ezh2 and ERK1/2[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(2): 144-156.
- [15] Zhang H, Xue G, Zhang W, et al. Akt and Erk1/2 activate the ornithine decarboxylase/polyamine system in cardioprotective ischemic preconditioning in rats: the role of mitochondrial permeability transition pores[J]. *Mol Cell Biochem*, 2014, 390(1-2): 133-142.
- [16] Hernández-Reséndiz S, Roldán FJ, Correa F, et al. Postconditioning protects against reperfusion injury in hypertensive dilated cardiomyopathy by activating MEK/ERK1/2 signaling[J]. *J Card Fail*, 2013, 19(2): 135-146.
- [17] Tamareille S, Mateus V, Ghaboura N, et al. RISK and SAFE signaling pathway interactions in remote limb ischemic preconditioning in combination with local ischemic postconditioning[J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106(6): 1329-1339.
- [18] Cao Y, Xia DS, Qi SR, et al. Epiregulin can promote proliferation of stem cells from the dental apical papilla via MEK/Erk and JNK signalling pathways[J]. *Cell Prolif*, 2013, 46(4): 447-456.

收稿日期: 2019-07-26

投稿注意事项

本刊既往审稿发现以下常见投稿错误, 请投稿之前注意检查。

- (1) 中英文标题需简洁。
- (2) 中文摘要累赘, 不能说明目的; 英文摘要写得不好或极差; 关键词最少 3 个。
- (3) 缺少前言, 或前言不能提纲挈领。
- (4) 主体内容或罗列试验或逻辑混乱或总结演绎不够。
- (5) 论著中缺少诊断标准、纳入及排除标准; 论著中缺少详细研究过程; 论著讨论未能结合研究结果展开。
- (6) 本刊论著要求写明研究的优点及缺点。
- (7) 本刊参考文献有固定格式, 请按本刊固定格式书写。
- (8) 部分作者稿件中存在标点符号在中英文状态下错误的情况, 需要修正。

《心血管病学进展》编辑部