

Sfrp5 与心血管疾病的相关性研究进展

孔凡玲 刘慧 程维礼 张莱 陶琴 张郁青

(南京医科大学附属江宁医院心内科, 江苏 南京 211100)

【摘要】近年来研究发现,分泌型卷曲相关蛋白(Sfrp)作为一种抗炎脂肪因子家族,参与体内多种疾病的发生和发展,包括心血管系统、内分泌与代谢系统、血液系统等,并在疾病的预后转归中起到重要作用。Sfrp5 作为 Sfrp 的一员,在体内主要依赖 Wnt/ β -catenin 非典型信号通路发挥其独特的生物学效应。目前越来越多的证据表明,Sfrp5 与心血管疾病的发生及预后密切相关,Sfrp5 有望成为预防和治疗心血管疾病的新靶点。现对 Sfrp5 与心血管疾病的相关性做一综述。

【关键词】分泌型卷曲相关蛋白;慢性冠状动脉疾病;急性冠脉综合征;心力衰竭;高血压;Wnt 信号通路

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.10.017

Association of Sfrp5 with Cardiovascular Disease

KONG Fanling, LIU Hui, CHENG Weili, ZHANG Lai, TAO Qin, ZHANG Yuqing

(Department of Cardiology, The Affiliated Jiangning Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 211100, Jiangsu, China)

【Abstract】 The secreted frizzled-related proteins (Sfrp), a family of anti-inflammatory adipokines, have been found to be involved in the development of various diseases in vivo, including cardiovascular system, endocrine and metabolic system, and hematological system, and play an important role in the prognosis of these diseases. Sfrp5, as a member of the Sfrp, relies mainly on the Wnt/ β -catenin atypical signaling pathway to exert its unique biological effects in vivo. There is growing evidence that Sfrp5 is closely associated with the development of cardiovascular disease, and Sfrp5 is expected to be a new target for the prevention and treatment of cardiovascular disease. The aim of this article is to provide a review of the relevance of Sfrp5 to cardiovascular disease.

【Key words】 Secreted frizzled-related protein; Chronic coronary artery disease; Acute coronary syndrome; Heart failure; Hypertension; Wnt signaling pathway

分泌型卷曲相关蛋白(secreted frizzled-related protein, Sfrp)是主要由心外膜脂肪组织产生的一种生物活性分子^[1],其结构包含一个含神经导向因子的功能结构域及一个富含半胱氨酸结构域(cysteine-rich domain, CRD)。其成员主要分为三个亚组:Sfrp1、Sfrp2、Sfrp5 为第一亚组;Sfrp3、Sfrp4 为第二亚组;Sizzled、Sizzled2、新月形为第三亚组^[2]。Sfrp5 于 2010 年在 Ouchi 等^[3]的动物实验中被发现其在白色脂肪组织中表达量呈高水平,证实是一种由脂肪组织分泌的新型抗炎脂肪因子。目前认为,Sfrp5 作为 Wnt 信号通路的特异性抑制剂,在细胞分化、增殖、极性和迁移,以及心血管疾病的发生和发展^[4-5]等方面均有密切的相关性。Wnt 蛋白介导的信号通路依据对 β 连环蛋白(β -catenin)的依赖与否,分为经典与非经典,由于 Sfrp5 的 CRD 区域与 Wnt 信号通路 Frizzled 受体的 CRD 区域在形态及结构上高度相似,故能通过内源竞争性抑制

非经典 Wnt 信号通路中的 Wnt5a 与 Frizzled 受体结合,阻断下游 c-Jun 氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和 Ca^{2+} 介导的信号转导途径^[6]。目前认为,Sfrp5 通过与 Wnt5a 特异性结合,抑制非经典 Wnt 信号通路,在体内血糖、血脂、炎症反应的调节和心血管疾病的发病及预后等方面均发挥重要作用^[7]。

1 Sfrp5 与慢性冠状动脉疾病

随着生活水平的提高,慢性冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)在全球发病率呈逐年升高趋势,加重了世界范围内的社会及经济负担。慢性 CAD 的发生和发展与体内血脂水平、内皮细胞功能、血管弹性及炎症反应等因素相关。在多种危险因素的暴露及不同炎症因子对血管内皮细胞的刺激下,脂质在冠状动脉内形成斑块样物质沉积,随着血管弹性功能的下降,最终导致慢性 CAD 的发生。近年来,多篇研究报道了 Sfrp5 水平与 CAD 之间的关系^[8]。

基金项目:江宁区科技发展计划项目(2020SHSY0114)

通信作者:张郁青, E-mail: ZYq-zhq@163.com

1.1 Sfrp5 调节脂质代谢

脂质代谢紊乱是慢性 CAD 发病最重要的危险因素之一。研究^[9]表明 Sfrp5 在成熟脂肪细胞中高表达,作为脂肪生成前转录因子,过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) 的靶基因,PPAR γ 可直接与 Sfrp5 启动子结构域结合并调节 Sfrp5 启动子活性。在先前的研究中, Liu 等^[10] 研究者指出, Sfrp5 通过拮抗 Wnt5a/Ca²⁺ 通路对 PPAR γ 、CCAAT 增强子结合蛋白 α (CCAAT/enhancer binding protein α , C/EBP α) 的抑制作用,促进脂肪分化,增加白色脂肪细胞数量,且促进脂质在细胞内的累积和血管内皮生长因子的表达,介导血管新生。近年 Zhang 等^[11] 发现 PPAR γ 下调 miR-21-5p,靶向上调 Sfrp5,可抑制脂质在肝脏的积累。这一发现不同于既往研究结果, Sfrp5 在细胞和组织水平对脂质代谢的调节方式不同,是否可预防心脏脂肪过度累积尚有待研究。在一项选取 11 ~ 16 岁患代谢综合征的中国青少年的研究^[12] 中,评估血浆 Sfrp5 与总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 的相关性,结果显示,低 Sfrp5 水平是高 TC 形成的独立危险因素,随着血浆 Sfrp5 水平的降低,受试者体内 TC 水平升高的风险增加约 2 倍。此过程与 Sfrp5 下调 PPAR γ 、C/EBP α 的表达相关。此外,该研究发现平均年龄越低的人群,其对低水平 Sfrp5 引起 TC 水平升高的敏感性越高。在体内试验方面, Li 等^[13] 发现用高脂喂养代谢障碍的大鼠表现出明显的肝脏脂质累积,若向侧脑室注射 Sfrp5 治疗则抑制了此过程。该研究发现 Sfrp5 通过作用于胰岛素受体通路 (InsR-PI3K-Akt-K_{ATP}),减少大鼠体内极低密度脂蛋白 (very low-density lipoprotein, VLDL) 和 TG 的分泌。Sfrp5 抑制 Wnt5a/JNK 可使丝氨酸/苏氨酸激酶 Akt 磷酸化增强,该通路的激活可改善胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR) 带来的脂肪细胞线粒体代谢障碍。综上,最新研究表明 Sfrp5 在患有代谢功能障碍的人体或大鼠体内可明显下调脂质的分泌和在器官内的堆积,且 Sfrp5 对青少年时期的血脂水平有显著影响,并具有明显的年龄差异性。

1.2 Sfrp5 调节内皮细胞功能

人脂肪细胞分泌的 Wnt5a 可增强动脉 NADPH 氧化酶活性,使血管发生氧化还原反应,并诱导内皮功能障碍和内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 解偶联^[14]。研究^[15] 发现给予一定剂量的 Sfrp5 可改善 Wnt5a 诱导的人内皮细胞功能障碍,此过程与 eNOS 依赖性机制相关,且 Sfrp5 对 eNOS 的激活作用是通过抑制 Wnt5a 实现的。最近, Liu 等^[16] 研究了儿童体内 Sfrp5 和 Wnt5a 与血管内皮损伤

的相关性,在用氧化低密度脂蛋白诱导人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 损伤后,试验发现 Sfrp5 过表达组,其内皮细胞凋亡率明显下降。这是由于 Sfrp5 逆转了 Wnt5a/JNK 对血管内氧化还原的增强效应。在另一项 HUVEC 模型中,发现 Sfrp5 过表达时, HUVEC 的迁移距离和细胞长度增加, Wnt5a 和 JNK 的表达上调,加用 JNK 抑制剂后则呈现相反的效果,说明 Sfrp5 竞争性抑制 Wnt5a/JNK 通路并促进 HUVEC 的迁移和生成^[17]。此外, Wang 等^[18] 在用血管紧张素 II、氧化低密度脂蛋白等不同的氧化因素刺激人主动脉内皮细胞后发现,过表达的 Sfrp5 可通过抑制 Wnt 通路阻止 NADPH 氧化酶对血管活性氧的生成,下调细胞凋亡促进基因 Bax 的表达等方式,保护血管内皮细胞免受氧化刺激的损伤。另外, Wnt5a 是评估全身炎症反应的重要标志物,有报道说明 Sfrp5 抑制 Wnt5a 对内皮细胞炎症反应有益。Krüger 等^[19] 发现,心脏手术后内皮细胞炎症反应增强, Wnt5a 很快达到峰值, Sfrp5 使促炎因子 Wnt5a 被抑制,且在 48 h 内恢复到基线水平,降低内皮细胞炎症反应,从而减少内皮细胞和心肌受损,但目前尚需更多的临床试验验证 Wnt5a 是否可用于预测和评估患者心脏手术后全身炎症程度。

1.3 Sfrp5 减少动脉粥样硬化形成

动脉粥样硬化是慢性 CAD 发生的病理生理基础。作为一种慢性血管炎症反应,动脉粥样硬化可涉及全身多处微小动脉,其潜在危险因素包括脂质沉积、内皮细胞损伤、平滑肌细胞和纤维基质成分增生等。Sfrp5 对于动脉硬化的保护作用,近年来也引起众多研究者的关注。Tong 等^[1] 的研究表明,低水平 Sfrp5 和高水平 Wnt5a 是慢性 CAD 患者动脉粥样硬化形成的独立危险因素,心外膜脂肪组织 Sfrp5 mRNA 水平和血清 Sfrp5 水平均与慢性 CAD 患者冠状动脉硬化的存在呈负相关,与其他常规危险因素无明显关联。Miyoshi 等^[20] 针对 65 岁以下人群的研究表明,用 ELISA 法测定受试者血清内 Sfrp5 含量后发现,血清 Sfrp5 较低的人群患动脉硬化性心血管疾病的风险越高。对于 65 岁以上人群,在 Teliewubai 等^[21] 的研究中做出了相应补充,该试验针对 65 岁以上无症状靶器官损害老年受试者血浆 Sfrp5 水平统计分析后发现,血浆 Sfrp5 与颈动脉内膜中层厚度 (carotid artery intima-media thickness, CINT) 和脉搏波传导速度 (pulse wave velocity, PWV) 呈负相关,体内 Sfrp5 水平较低的老年人 CINT、PWV 值更高,动脉硬化增加更为显著,同时发现男性血浆 Sfrp5 水平较女性普遍降低。该项研究明确了 Sfrp5 对动脉硬化的保护作用,并提出血浆 Sfrp5 水平具有性

别差异性,可作为老年人动脉硬化的潜在预测因子。而对于代谢功能障碍的患者,Cho 等^[15]发现在 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)患者血清中 Sfrp5 与 PWV 呈正相关且独立相关,试验结果表明 Sfrp5 可对代谢功能障碍患者的动脉硬化产生代偿作用。此外,在外周动脉方面,Wang 等^[22]发现血清和动脉周围脂肪组织中的 Sfrp5 在外周动脉闭塞性疾病(peripheral arterial occlusive disease, PAOD)患者中表达也显著降低,高水平 Wnt5a 和低水平 Sfrp5 是 PAOD 发病的独立危险因素。综上,Sfrp5 能有效减少循环及外周血管动脉粥样硬化的形成,降低患慢性 CAD 的风险且可作为其预测因子。

2 Sfrp5 与急性冠脉综合征

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是中国心血管疾病患者死亡的常见原因之一,主要涉及一系列心肌缺血状态。ACS 病程进展迅速,目前关于 Sfrp5 与不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死相关性的研究甚少,而 ST 段抬高型心肌梗死(ST segment elevation myocardial infarction, STEMI)因其高发病率、高死亡率的特点,给医疗保健系统带来巨大的经济负担,临床上如何降低 STEMI 的发生率、改善患者预后显得尤为重要。

近 10 年来,STEMI 患者的诊断数量较前有下降趋势,目前指南侧重于推荐对 STEMI 患者早期诊断和使患者及时获得缺血再灌注治疗的机会,此类患者在诊断上具有挑战性,病情更复杂且预后更差^[23]。Du 等^[24]指出,患者在发生首次前壁 STEMI 后,血清 Sfrp5 水平会显著升高,并在及时接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)后 3 d 内持续下降至基线水平,对应肌钙蛋白、高敏 C 反应蛋白水平峰值降低。在后期随访中,超声心动图显示此类患者心脏射血分数与术前血清 Sfrp5 水平呈正相关。此研究表明急性期 STEMI 患者血清 Sfrp5 水平呈短暂升高趋势,并能有效减少心脏受损和炎症反应,改善 STEMI 后心肌收缩功能。研究提出 Sfrp5 是 STEMI 急性期的潜在治疗靶点和评估预后的有力指标。在用药物对 PCI 后 STEMI 患者进一步治疗发现,治疗组患者血清 Sfrp5 水平较对照组明显升高,相对治疗效果更好。Sfrp5 水平的变化可作为评估药物治疗 STEMI 效果的标准^[25]。在多项动物心肌梗死(myocardial infarction, MI)模型中也得到类似验证。Nakamura 等^[26]构建小鼠缺血再灌注损伤模型,发现在 Sfrp5 基因敲除的小鼠体内出现更大的梗死面积和更多的心肌细胞凋亡,且伴随着大量炎性细胞浸润和趋化因子的表达,用 Sfrp5 治疗可显著改善 MI 后小鼠

心脏功能,缩小心脏缺血再灌注损伤后的梗死范围。另一项 MI 模型研究^[27]也表明,随着 MI 发生的时间推移,Sfrp5 的表达起初较高,在 7 ~ 14 d 后逐渐降低。在 Sfrp5 过表达小鼠体内发现明显的心肌缺血性损伤面积减少,左心功能改善,心脏破裂风险降低,该研究同样发现 Sfrp5 通过 AMPK 通路介导线粒体裂变/融合来改善线粒体功能障碍,发挥 MI 后 Sfrp5 对心脏功能的保护作用。

3 Sfrp5 与心力衰竭

心力衰竭(heart failure, HF)目前仍是一个主要的临床和公共卫生问题^[28],呈现出发病率、死亡率高和生活质量差的流行病学特征^[29]。作为一种心脏代谢相关的慢性低度炎症性疾病,HF 的发生和发展及预后与抗炎因子 Sfrp5 密切相关。

慢性炎症可视为 HF 的独立危险因素,多种炎症因子对心血管的长期损害加剧了 HF 的发生^[30]。Wnt5a/JNK 信号通路参与了体内炎症因子的表达,该信号通路的激活,以自分泌或旁分泌的方式促进肿瘤坏死因子、白细胞介素等炎症因子的生成^[31]。Sfrp5 通过特异性抑制此途径,有效改善炎症反应引起的心脏损害。Hong 等^[32]使用异丙肾上腺素诱导的小鼠 HF 模型,结果显示 Sfrp5 通过抑制 Wnt5a/JNK 信号通路,减轻氧化应激和炎症反应,从而降低小鼠 HF 发生率。在 HF 发生后,心肌纤维化和心室重塑的发生、心脏泵血功能的降低等,都对 HF 患者远期生存率和预后情况有着至关重要的影响。目前一些研究已表明 Sfrp5 在 HF 预后过程中的作用。Wu 等^[30]的研究中选取 833 例 HF 患者,其中 37.5% 患有 T2DM,在对多个危险因素进行调整后,研究发现 Sfrp5 水平每增加 1 倍,受试者再发 HF 或死亡的风险便会降低 21%。且 T2DM 患者的 HF 复发率较非 T2DM 患者高,与 Sfrp5 的关联性也更高。提示 Sfrp5 可作为评估 HF 或 T2DM 合并 HF 患者预后风险的独立生物标志物。An 等^[33]的试验发现在慢性 HF 患者体内 Sfrp5 水平显著高于健康对照组,与纽约心功能分级呈正比,提示 Sfrp5 与慢性 HF 患者病情严重程度相关,且在预后不良的患者体内表达升高。另外,Sfrp5 可抑制心脏成纤维细胞活化、增殖和迁移,JNK 信号通路参与调控细胞的增殖、分化与凋亡。近期有研究^[17]发现 Sfrp5 下调 Wnt5a、p-JNK1/JNK1、p-JNK2/JNK2、p-JNK3/JNK3 的水平,通过抑制 Wnt5a/JNK 通路抑制糖尿病小鼠的心脏病理损伤和纤维化。Sfrp5 对心脏成纤维细胞的调控功能,能有效降低 MI 后心肌纤维化带来的心室重塑和 HF 的发生。

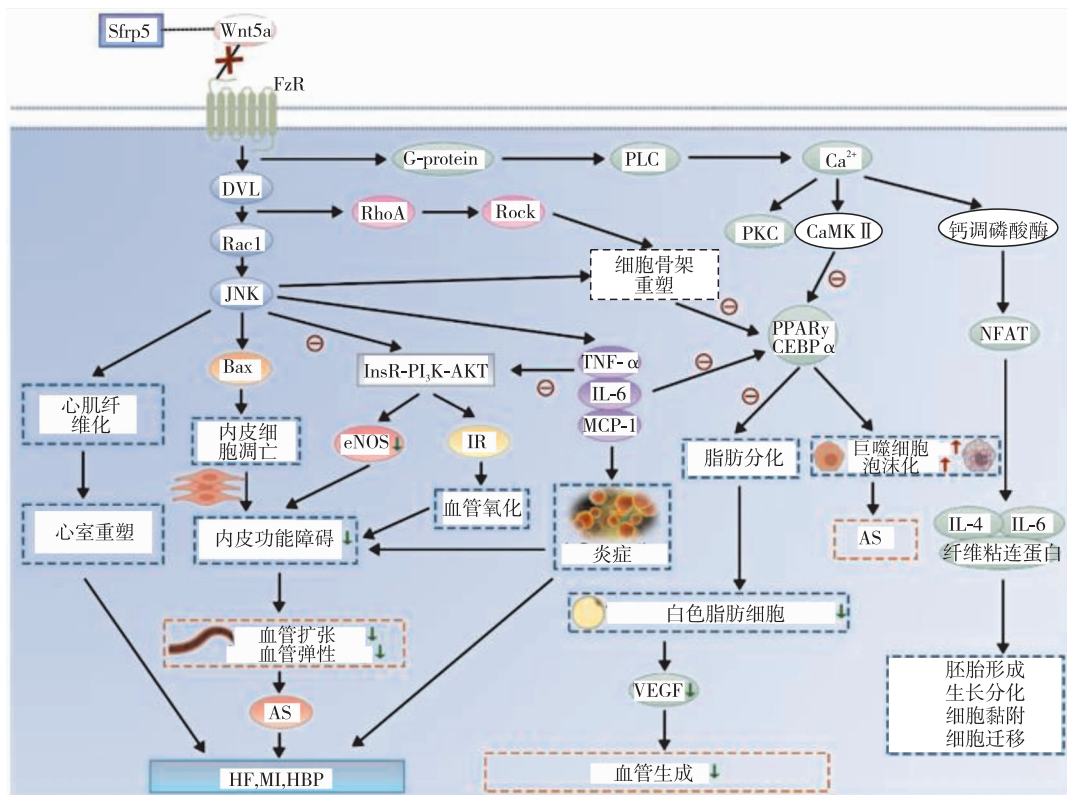
4 Sfrp5 与高血压

高血压作为临床最常见慢性病之一,通常不易很

早被识别,导致患者就诊率低、依从性差。长期高血压状态加重心脏后负荷,易诱发 HF、卒中等严重并发症^[34]。最新的研究表明,高血压患者 Sfrp5 水平均值随血压升高而下降,多元线性回归分析表明,Sfrp5 与血压的控制密切相关^[35],高血压患者体内 Sfrp5 水平越低,其发生高血压合并靶器官损害及动脉硬化的风险越高^[21]。Yin 等^[36]的试验包含 263 例肥胖儿童,其中 89 例患有高血压,试验发现肥胖伴高血压组患儿血清内 Sfrp5 水平较肥胖组明显降低,Wnt5a 水平明显升高,且 Sfrp5 水平随着患儿收缩压和舒张压升高而降低,在对患儿的生活方式进行干预后发现,Sfrp5 水平显著升高,Wnt5a 无明显变化。Sfrp5 水平在高血压合并代谢功能障碍患儿体内可因行为干预而受到影响,与血压水平呈负相关。目前已证明炎症可诱发 IR,改善胰岛素敏感性可改善内皮细胞功能障碍^[37],IR 和炎症反应引发内皮细胞生成一氧化氮减少,心血管舒张和弹性功能维持能力降低,从而诱发动脉粥样硬化的发生。血管弹性下降和动脉粥样硬化的形成是高血压的重要危险因素^[38],Sfrp5 逆转 Wnt5a/JNK 信号通路对 Akt 磷酸化的抑制作用,降低动脉粥样硬化的发生率,从而降低人群患高血压的风险。

5 小结与展望

心血管疾病作为一种代谢相关性疾病,近年来多项研究发现其受到多种因素的影响。本综述总结了关于 Sfrp5 作用于非经典 Wnt 信号通路(见图 1),调控不同心血管疾病的发生、发展及预后,提示临床可加强 Sfrp5 因子对于心血管疾病干预的关注。虽然部分研究机制尚不完善,例如 Sfrp5 在脂肪细胞内促进细胞扩张和脂质累积,但是在人体试验及大鼠实验中均发现高水平的 Sfrp5 可降低患者体内血脂水平,减少脂质在肝脏的累积。部分研究已证实 Sfrp5 主要通过抑制 Wnt5a/JNK 信号通路防止心室重塑的生成,目前该类研究甚少,证据尚不充足;暂未发现 Sfrp5 水平对原发性高血压患者血压水平及靶器官损害的影响等。基于以上研究(见表 1),目前仍普遍认为体内高水平 Sfrp5 有助于改善炎症反应和代谢紊乱对心血管疾病的危害,降低慢性 CAD、ACS、HF、高血压的发生率,并在疾病预后方面同样有益。现多项研究将其作为心血管疾病新的预测因子,临床或可利用循环 Sfrp5 水平作为评估心血管疾病发生、严重程度及预后的手段。Sfrp5 有望成为后续治疗心血管疾病的靶向因子。



注:FzR,Frizzled受体;DVL,Dishevelled蛋白;Rac1,Ras相关C3肉毒素底物1;Bax,B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白;NO,一氧化氮;AS,动脉粥样硬化;HBP,高血压;RhoA,Ras同源基因家族成员A;Rock,Rho相关卷曲螺旋蛋白激酶;TNF- α ,肿瘤坏死因子- α ;IL,白细胞介素;MCP-1,单核细胞趋化蛋白-1;VEGF,血管内皮生长因子;G-protein,G蛋白;PLC,磷脂酶C;PKC,蛋白激酶C;CaMK II, Ca^{2+} -钙调蛋白依赖性蛋白激酶II;NFAT,活化T细胞核因子。

图1 Sfrp5与心血管疾病的发病机制

表 1 Sfrp5 与心血管疾病的相关性报道

参考文献及发表年份	结果	机制
Tong 等 ^[1] , 2020	Sfrp5 水平与冠状动脉硬化程度负相关	—
Liu 等 ^[10] , 2018	Sfrp5 促进细胞内脂质累积和血管新生	拮抗 Wnt5a/Ca ²⁺ 通路, 激活 PPAR γ /C/EBP α
Zhang 等 ^[11] , 2021	Sfrp5 有助于减少脂质在肝脏积累	PPAR γ 调节 miR-21-5p/Sfrp5 通路
Bai 等 ^[12] , 2021	低水平 Sfrp5 使高脂血症发生率增加 2 倍	Sfrp5 下调 PPAR γ /C/EBP α 的表达
Li 等 ^[13] , 2020	Sfrp5 降低大鼠体内 VLDL 和 TG 的分泌	Sfrp5 作用于 InsR-PI3K-Akt-K _{ATP} 通路
Cho 等 ^[15] , 2018	Sfrp5 可对动脉硬化产生代偿作用	Sfrp5 与 PWV 呈正相关且独立相关
Liu 等 ^[16] , 2020	Sfrp5 减少内皮细胞凋亡	Sfrp5 抑制 Wnt5a 介导的血管内氧化还原反应
Ding 等 ^[17] , 2022	Sfrp5 抑制心肌病理损伤和纤维化	Sfrp5 竞争性抑制 Wnt5a/JNK 通路
Wang 等 ^[18] , 2017	Sfrp5 减少内皮细胞凋亡	Sfrp5 抑制 Wnt 通路, 下调 Bax
Kröger 等 ^[19] , 2022	Sfrp5 降低内皮细胞炎症反应	Sfrp5 抑制 Wnt5a/JNK 的促炎作用
Miyoshi 等 ^[20] , 2014	低水平 Sfrp5 增加患冠状动脉硬化的风险	—
Teliewubai 等 ^[21] , 2018	Sfrp5 可作为动脉硬化的潜在预测因子	Sfrp5 与 CIMT、PWV 呈负相关
Wang 等 ^[22] , 2021	Sfrp5 和 Wnt5a 是 PAOD 发病的独立危险因素	—
Du 等 ^[24] , 2019	Sfrp5 是 STEMI 急性期的潜在治疗靶点和评估预后的指标	Sfrp5 抑制 Wnt5a, 降低心脏炎症反应
Zhang 等 ^[25] , 2022	Sfrp5 水平变化可评估 PCI 后药物治疗效果	—
Nakamura 等 ^[26] , 2016	Sfrp5 治疗可减小小鼠 MI 范围	—
Huang 等 ^[27] , 2021	Sfrp5 可降低小鼠 MI 后心脏破裂风险	Sfrp5 通过 AMPK 介导线粒体裂变/融合
Wu 等 ^[30] , 2020	Sfrp5 可降低 HF 再发及死亡的风险	—
Hong 等 ^[32] , 2022	Sfrp5 可降低 HF 发生率	Sfrp5 抑制 Wnt5a 介导的氧化应激和炎症反应
An 等 ^[33] , 2021	Sfrp5 与与纽约心功能分级呈正比	—
Yin 等 ^[36] , 2017	Sfrp5 与血压水平成反比, 受生活方式影响	—

注: Bax, B 细胞淋巴瘤 2 相关 X 蛋白; AMPK, AMP 活化蛋白激酶。

参 考 文 献

- [1] Tong S, Du Y, Ji Q, et al. Expression of Sfrp5/Wnt5a in human epicardial adipose tissue and their relationship with coronary artery disease[J]. *Life Sci*, 2020, 245: 117338.
- [2] Chen MH, Liu JC, Liu Y, et al. MicroRNA-199a regulates myocardial fibrosis in rats by targeting SFRP5[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(9): 3976-3983.
- [3] Ouchi N, Higuchi A, Ohashi K, et al. Sfrp5 is an anti-inflammatory adipokine that modulates metabolic dysfunction in obesity[J]. *Science*, 2010, 329(5990): 454-457.
- [4] Koutaki D, Michos A, Bacopoulou F, et al. The emerging role of Sfrp5 and Wnt5a in the pathogenesis of obesity: implications for a healthy diet and lifestyle[J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2459.
- [5] Hu W, Dong A, Karasaki K, et al. Smad4 regulates the nuclear translocation of Nkx2-5 in cardiac differentiation[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 3588.
- [6] Sun M, Wang W, Min L, et al. Secreted frizzled-related protein 5 (SFRP5) protects ATDC5 cells against LPS-induced inflammation and apoptosis via inhibiting Wnt5a/JNK pathway[J]. *J Orthop Surg Res*, 2021, 16(1): 129.
- [7] Farkhondeh T, Llorens S, Pourbagher-Shahri AM, et al. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases[J]. *Molecules*, 2020, 25(21): 5218.
- [8] Recinella L, Orlando G, Ferrante C, et al. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 578966.
- [9] Zeng J, Hu J, Lian Y, et al. SFRP5 is a target gene transcriptionally regulated by PPAR γ in 3T3-L1 adipocytes[J]. *Gene*, 2018, 641: 190-195.
- [10] Liu LB, Chen XD, Zhou XY, et al. The Wnt antagonist and secreted frizzled-related protein 5: implications on lipid metabolism, inflammation, and type 2 diabetes mellitus[J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(4): BSR20180011.
- [11] Zhang X, Deng F, Zhang Y, et al. PPAR γ attenuates hepatic inflammation and oxidative stress of non-alcoholic steatohepatitis via modulating the miR-21-5p/SFRP5 pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(5): 823.
- [12] Bai Y, Du Q, Jiang R, et al. Secreted frizzled-related protein 5 is associated with glucose and lipid metabolism related metabolic syndrome components among adolescents in Northeastern China[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 2735-2742.
- [13] Li Y, Tian M, Yang M, et al. Central Sfrp5 regulates hepatic glucose flux and VLDL-triglyceride secretion[J]. *Metabolism*, 2020, 103: 154029.
- [14] Akoumianakis I, Sanna F, Margaritis M, et al. Adipose tissue-derived WNT5A regulates vascular redox signaling in obesity via USP17/RAC1-mediated activation of NADPH oxidases[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(510): eaav5055.
- [15] Cho YK, Kang YM, Lee SE, et al. Effect of SFRP5 (Secreted Frizzled-Related Protein 5) on the WNT5A (Wingless-Type Family Member 5A)-induced endothelial dysfunction and its relevance with arterial stiffness in human subjects[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(6): 1358-1367.
- [16] Liu W, Ji Y, Chu H, et al. SFRP5 mediates downregulation of the wnt5a/caveolin-1/JNK signaling pathway[J]. *J Endocrinol*, 2020, 247(3): 263-272.
- [17] Ding N, Zheng C. Secreted frizzled-related protein 5 promotes angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells and alleviates myocardial injury in diabetic mice with myocardial infarction by inhibiting Wnt5a/JNK signaling[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 11656-11667.
- [18] Wang X, Peng Q, Jiang F, et al. Secreted frizzled-related protein 5 protects against oxidative stress-induced apoptosis in human aortic endothelial cells via downregulation of Bax[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31(12): e21978.
- [19] Kröger BD, Hofer GE, Rudiger A, et al. Wingless-related integration site (WNT) signaling is activated during the inflammatory response upon cardiac surgery: a translational study[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 997350.
- [20] Miyoshi T, Doi M, Usui S, et al. Low serum level of secreted frizzled-related

- protein 5, an anti-inflammatory adipokine, is associated with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 233(2):454-459.
- [21] Teliewubai J, Bai B, Zhou Y, et al. Association of asymptomatic target organ damage with secreted frizzled related protein 5 in the elderly: the Northern Shanghai Study[J]. *Clin Interv Aging*, 2018, 13:389-395.
- [22] Wang B, Pan Y, Yang G, et al. Sfrp5/Wnt5a and leptin/adiponectin levels in the serum and the periarterial adipose tissue of patients with peripheral arterial occlusive disease[J]. *Clin Biochem*, 2021, 87:46-51.
- [23] Govea A, Lipinski J, Patel MP. Prehospital evaluation, ED management, transfers, and management of inpatient STEMI[J]. *Interv Cardiol Clin*, 2021, 10(3):293-306.
- [24] Du Y, Zhao Y, Zhu Y, et al. High serum secreted frizzled-related protein 5 levels associates with early improvement of cardiac function following ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(10):868-878.
- [25] Zhang H, Liu Z. Effects of dapagliflozin in combination with metoprolol sustained-release tablets on prognosis and cardiac function in patients with acute myocardial infarction after PCI[J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022:5734876.
- [26] Nakamura K, Sano S, Fuster JJ, et al. Secreted frizzled-related protein 5 diminishes cardiac inflammation and protects the heart from ischemia/reperfusion injury[J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(6):2566-2575.
- [27] Huang X, Yan Y, Zheng W, et al. Secreted frizzled-related protein 5 protects against cardiac rupture and improves cardiac function through inhibiting mitochondrial dysfunction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:682409.
- [28] Roger VL. Epidemiology of heart failure: a contemporary perspective[J]. *Circ Res*, 2021, 128(10):1421-1434.
- [29] Tomasoni D, Adamo M, Lombardi CM, et al. Highlights in heart failure[J]. *ESC Heart Fail*, 2019, 6(6):1105-1127.
- [30] Wu J, Zheng H, Liu X, et al. Prognostic value of secreted frizzled-related protein 5 in heart failure patients with and without type 2 diabetes mellitus[J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(9):e007054.
- [31] Ren Y, Zhao H, Yin C, et al. Adipokines, hepatokines and myokines: focus on their role and molecular mechanisms in adipose tissue inflammation[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:873699.
- [32] Hong P, Wang L, Wang H, et al. Effect of secreted frizzled-related protein 5 in mice with heart failure[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022:1606212.
- [33] An Y, Wang Q, Wang H, et al. Clinical significance of sFRP5, RBP-4 and NT-proBNP in patients with chronic heart failure[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6):6305-6311.
- [34] Desai AN. High blood pressure[J]. *JAMA*, 2020, 324(12):1254-1255.
- [35] Li B, Yao Q, Guo S, et al. Type 2 diabetes with hypertensive patients results in changes to features of adipocytokines: Leptin, Irisin, LGR4, and Sfrp5[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2019, 41(7):645-650.
- [36] Yin C, Chu H, Li H, et al. Plasma Sfrp5 and adiponectin levels in relation to blood pressure among obese children[J]. *J Hum Hypertens*, 2017, 31(4):284-291.
- [37] Wang D, Zhang Y, Shen C. Research update on the association between SFRP5, an anti-inflammatory adipokine, with obesity, type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(5):2730-2735.
- [38] Charry D, Gouskova N, Meyer ML, et al. Arterial stiffness and contralateral differences in blood pressure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2022, 24(7):878-884.

收稿日期:2022-12-20

本刊增加论著栏目的启事

本刊 2019 年起新增论著栏目,论著投稿注意事项如下。

1. 论著文章 6 000 字以内(包括摘要、图表及参考文献);论著采用结构式摘要(含目的、方法、结果和结论),摘要篇幅以 200~400 个汉字符为宜,并有完整的英文(含文题、作者、单位、摘要和关键词);关键词以 3~8 个为宜;论著引用参考文献要求达到 20 条以上。

2. 论文如属国家自然科学基金项目或省、部级以上重点攻关课题,其他科研基金资助的项目,请在文稿首页脚注“【基金项目】xxx 科研资助项目(编号)”,如获专利请注明专利号。本刊对重大研究成果、国家自然科学基金、卫生部科研基金、省科技厅项目,将优先发表。

3. 本刊已全部实行网上投稿,请通过《心血管病学进展》杂志的稿件远程处理系统投稿(登录 <http://xxgbxzz.paperopen.com> 后,点击“作者投稿”,在“作者投稿管理平台”中投稿)。网上投稿成功后还需报送以下材料:(1)稿件处理费 50 元(可通过手机银行转账)。(2)论文投送介绍信和著作权授权书(可发电子版):来稿需经作者单位审核,应注明对稿件的审评意见以及无一稿多投等学术不端行为以及其他与国家有关法律法规相违背的问题,并加盖公章。如涉及保密问题,需附有关部门审查同意发表的证明。(3)若此项研究为基金项目者,需附基金批文复印件(可发电子版)。

本刊编辑部