

碱性磷酸酶与急性心梗后心室重构的研究进展

罗 仙, 袁忠明*

重庆医科大学附属第二医院老年医学科, 重庆

收稿日期: 2024年12月24日; 录用日期: 2025年1月16日; 发布日期: 2025年1月30日

摘 要

心血管疾病已经成为我国居民死亡的首要原因, 其中急性心肌梗死(Acute Myocardial Infarction, AMI)已成为心血管疾病死亡的主要原因之一。急性心肌梗死后心室重塑是心梗后心力衰竭(Heart failure, HF)发生和发展的关键步骤。而碱性磷酸酶(Alkaline Phosphatase, ALP)作为一种广泛分布于人体各组织的酶类, 一直在肝胆疾病和骨骼代谢相关疾病的诊断中有着较多的研究, 但近年来在心血管疾病中的研究逐渐增多, 尤其是在心梗后心室重塑及进一步发生心力衰竭中的作用引起了广泛关注。越来越多的研究证明, 碱性磷酸酶与急性心肌梗死后心室重塑及心力衰竭的发生、发展及预后关系紧密。本文就碱性磷酸酶与急性心肌梗死后心室重塑的研究进展进行概述。

关键词

碱性磷酸酶, 急性心肌梗死, 心室重塑

Research Progress on Alkaline Phosphatase and Ventricular Remodeling after Acute Myocardial Infarction

Xian Luo, Zhongming Yuan*

Department of Gerontology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Dec. 24th, 2024; accepted: Jan. 16th, 2025; published: Jan. 30th, 2025

Abstract

Cardiovascular diseases have become the primary cause of death among Chinese residents, with acute myocardial infarction (AMI) being one of the main reasons for cardiovascular-related deaths. Ventricular remodeling after acute myocardial infarction is a crucial step in the occurrence and

*通讯作者。

文章引用: 罗仙, 袁忠明. 碱性磷酸酶与急性心梗后心室重构的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 1654-1662.
DOI: 10.12677/acm.2025.151222

progression of heart failure (HF) post-infarction. Alkaline Phosphatase (ALP), an enzyme widely distributed in various human tissues, has been extensively studied in the diagnosis of hepatobiliary diseases and bone metabolism-related disorders. However, in recent years, research on ALP in cardiovascular diseases has gradually increased, particularly its role in post-infarction ventricular remodeling and the subsequent development of heart failure, which has attracted widespread attention. Increasing studies have demonstrated a close relationship between ALP and the occurrence, development, and prognosis of ventricular remodeling and heart failure following acute myocardial infarction. This article provides an overview of the research progress on ALP in relation to ventricular remodeling after acute myocardial infarction.

Keywords

Alkaline Phosphatase, Acute Myocardial Infarction, Ventricular Remodeling

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着我国经济的快速增长, 社会老龄化, 现代生活节奏的加快, 饮食习惯的改变以及社会、心理等因素的影响, 心血管疾病成为威胁我国居民健康甚至导致死亡的主要原因。其中 AMI 患者起病急骤, 常并发心力衰竭、心律失常或休克等症状, 如不及时处理可能危及生命[1], 是导致心血管疾病死亡的主要原因之一。碱性磷酸酶在人体各组织广泛分布, 近年来在心血管疾病中研究逐渐增多。本文综述了关于碱性磷酸酶与急性心肌梗死后心室重塑及心力衰竭之间关联的国内外文献, 探讨了碱性磷酸酶在心肌梗死后患者中的变化特点、与心室重构发生发展的关系及其潜在机制。通过综合分析这些文献, 我们发现碱性磷酸酶在心肌梗死后的心脏功能评估中展现出新的应用价值。本文旨在总结当前研究进展, 为急性心梗后心衰的早期诊断、治疗和预后评估提供新的视角和策略。

2. 急性心肌梗死

AMI 是心肌急性缺血性坏死, 是在冠状动脉病变的基础上, 发生冠状动脉血供急剧减少或中断, 使相应的心肌严重而持久地急性缺血缺氧导致心肌坏死, 是冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary heart disease, CHD)的严重类型[2]。AMI 后心室重塑是心肌梗死发展为心衰的重要病理基础。AMI 后心室重塑是一个复杂的过程, 涉及多个环节, 最终导致心室结构和功能的显著改变。在早期重构过程能够保持心脏的完整性和维持心脏功能, 然而持续的梗死后重构将最终导致左心室扩张、心功能不全, 最终发展成为心力衰竭[3]。一旦心梗患者进展成心衰, 与未发生心衰的患者相比, 患者死亡风险显著增高至 2.1 倍[4]。随着经皮冠状动脉介入治疗(PCI)等技术的普及, AMI 患者的住院死亡率显著降低, 但心衰的发病率和死亡率仍居高不下, 即便接受介入治疗, 仍有 30% 的患者出现心脏重构, 而目前临床上的药物并不能有效抑制或者逆转重构的心脏[5]。国内一项关于 AMI 患者住院期间的研究, 发现所有的心梗患者中, 住院期间的心衰发生比例都超过 33%。这也提示, 国内的心梗患者伴发或进展为心衰的情况不容乐观[6]。心肌损伤和坏死的早期生物标记物, 以及生物力学应激、神经体液和炎症激活、纤维化的生物标记物, 可以对不利的心脏重构进行诊断以及分层, 可能具有对急性和慢性心衰的预测和诊断价值[7]。有希望作为患者 AMI 后心脏功能下降和心衰的预测、诊断及危险程度分层的手段, 并可能成为治疗的靶点。

3. 碱性磷酸酶

碱性磷酸酶(ALP)是一种普遍存在的膜结合糖蛋白,可在基本 pH 值下催化磷酸单酯的水解。碱性磷酸酶根据组织表达部位分为四种同工酶,分别是胎盘型 ALP (PLAP)、肠型 ALP (IAP)、生殖细胞型 ALP、组织非特异性 ALP (tissue non-specific alkaline phosphatase, TNAP)或肝/骨/肾型 ALP。其中 PLAP、IAP、GCAP 三种均属于组织特异性的 ALP,正常成年人空腹外周血的 ALP 大部分都是 TNAP。TNAP 是一组具有底物特异性的水解同工酶,在碱性环境中能水解众多磷酸单酯化合物,其酶学性质已经得到广泛研究[8]。随着心血管疾病越来越成为威胁人们生命健康的首要原因,ALP 近年来在心血管疾病中的研究也逐渐增多。国内外多项研究表明,ALP 水平与心血管事件的发生发展有着密切的关系,或对 AMI 及急性心肌梗死 AMI 后心力衰竭的发生有着一定的预测、诊断及危险程度分层及治疗有着一定的价值。

4. 碱性磷酸酶与不良心血管事件

ALP 水平与心血管不良事件的发生存在密切关系,且主要通过影响血管钙化发生。在小鼠模型中,巨噬细胞中 TNAP 表达的增加加剧了动脉粥样硬化钙化[9]。ALP 活性的病理性增加与广泛的血管钙化有关,可导致过早的动脉粥样硬化和心血管事件[10]。研究发现较高的 ALP 浓度与较高的全因和心血管死亡率相关[11],且较高的 ALP 水平,即使在正常范围内,也与心血管疾病风险增加显著相关,呈剂量依赖性[12] [13]。也有很多关于 ALP 与冠状动脉钙化、扩张及侧枝循环的研究。在无心血管疾病的患者中发现高 ALP 水平与冠状动脉钙化独立相关[14]。在一级心血管预防人群中,高水平的 ALP 活性与冠状动脉钙化的存在呈正相关且独立相关。当 ALP 水平高于 55 IU/L,特别是高于 66 IU/L 是冠状动脉钙化的有效预测因子[10]。血清 ALP 活性与分离的孤立性冠状动脉扩张的存在相关[15]。回归分析也显示 ALP 水平升高与冠状动脉侧支循环不足相关[16]。在对冠心病患者的研究中,我们发现血清 ALP 水平升高与冠心病患者动脉粥样硬化的危险性相关,与炎症状态下动脉粥样硬化风险增加显著相关[17]。同样地,有临床研究报道血清 TNAP 升高与 AMI 患者远期死亡率相关,且增加新发心力衰竭风险[18]。Reinstadler 等[19]通过心肌磁共振检查研究也发现 TNAP 与 AMI 后患者不良预后相关。在充血性心力衰竭患者中 ALP 水平的变化先于不良心血管事件[20]。血清中 ALP 水平在其他心脑血管疾病的发生中也有密切的关系。血清 ALP 水平升高与脑出血患者病情严重程度及预后不良密切相关,可作为判断脑出血严重程度和预后的潜在生物标志物[21]。ALP 升高亦与心房颤动和心力衰竭事件有关[22]。

AMI 患者血清中的 ALP 水平普遍升高,且其升高程度与心梗的严重程度和范围呈正相关。Wang 等[23]试验发现心肌梗死患者血清 TNAP 水平高于对照组。Li 等[24]也发现心肌梗死后心力衰竭组血清 ALP 高于心肌梗死后无心力衰竭组。这一变化可能与心肌梗死发生后,冠状动脉血流中断导致心肌细胞缺氧、坏死,释放出多种心肌损伤标志物,包括肌钙蛋白、肌酸激酶等有关。同时,炎症反应和氧化应激的加剧也促进了 ALP 的表达和释放。不同亚型的 ALP 在心梗后的变化特点可能有所不同,但均在一定程度上反映了心肌损伤的程度和心室重塑的进展,进而在一定程度上反映了急性心肌梗死后发生心力衰竭的可能性。

5. 碱性磷酸酶与心室重塑

ALP 通过各种机制影响血管内皮细胞功能、诱导焦磷酸盐变化以加速血管钙化和促进心脏纤维化[25]。目前认为,ALP 可能通过促进纤维化、影响心肌细胞凋亡与坏死、调节钙磷代谢、参与氧化应激与炎症反应等方面参与心肌梗死后心室重塑。

5.1. 促进心肌纤维化

心室重塑的一个显著特征是心肌纤维化,而心肌纤维化是众多心血管疾病发展过程中的共同病理改

变,也是心肌梗死后心脏重构的重要原因之一,主要表现为心肌成纤维细胞的增生和细胞外基质过度沉积[26]。心肌梗死后期过度不可逆的纤维化以及非梗死区域的反应性纤维化是影响心脏功能,导致心力衰竭的重要原因[27]。ALP可能与急性心肌梗死后心肌纤维化的形成有关。Wang等[23]通过免疫组化及胶原沉积检测发现在人体和小鼠心肌梗死后心脏组织中TNAP表达均增加,且其组织分布与心肌梗死后心肌纤维组织重叠。Lee等[28]在动物心脏纤维钙化模型中研究发现心肌TNAP表达及活性较对照组明显增高。Wang等[29]发现ALP过表达加重了小鼠急性心肌梗死后心室病理性重塑。Rodionov等[30]、Gao等[31]研究发现抑制TNAP可以减轻大鼠心肌梗死后心肌纤维化及病理性的心脏重构。此外,ALP还可能通过调节转化生长因子- β 等纤维化相关因子的表达来间接促进心肌纤维化。有研究发现心肌梗死后心力衰竭者血清ALP及心室重构参数高于心肌梗死后无心力衰竭者[24]。因此,ALP可能与AMI心肌纤维化的形成有关,高表达ALP可能加重心肌纤维化,而抑制ALP可有效减轻心肌梗死引起的心肌纤维化及病理性重塑,提示ALP可能成为预防心肌梗死后心衰的治疗靶点。

5.2. 影响心肌细胞死亡

心肌细胞凋亡与坏死也是心梗后心室重塑的一个重要环节。心肌细胞是终末分化细胞,再生能力非常有限。很多损伤因素都会引起心肌细胞过度死亡,而死亡的心肌细胞无法得到有效的补充,会引起心脏功能单位的永久性丧失,进而导致包括心肌梗死、恶性心律失常、心力衰竭和心源性猝死等多种心脏疾病的发生[32]。ALP是一种普遍存在的膜结合糖蛋白,可在基本pH值下催化磷酸单酯的水解,是生物调控中磷酸化和去磷酸化反应的关键催化剂。ALP可作为催化酶通过影响细胞功能的正常进行及细胞信号传导通路中某些蛋白的磷酸化从而影响心肌细胞死亡过程而影响心室重塑。在心肌细胞程序性坏死的调控中,线粒体的结构和功能及坏死过程的信号传导对心肌细胞坏死的发生有着重要的作用[33]。维持线粒体内膜的完整性是保持线粒体正常功能的关键。健康的线粒体内膜使膜间隙和线粒体基质之间存在化学梯度和电位梯度。这些梯度对于呼吸过程中将二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)转化为三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)是必需的[34]。而细胞坏死通常会破坏线粒体内膜,导致线粒体渗透压孔道(MPTPs)的开放,从而影响梯度,进而影响ADP与ATP的转化。有研究发现,在程序性坏死启动后,坏死信号传导中混合谱系激酶样蛋白(Mixed lineage kinase domain-like protein, MLKL)的磷酸化对于坏死是关键,MLKL作为激酶RIP3下游坏死信号传导的关键介质,在苏氨酸357和丝氨酸358残基处被RIP3磷酸[35]。在特定步骤阻止坏死可成为一治疗靶点。

5.3. 调节钙磷代谢

钙磷代谢在心血管系统中起着重要作用,与心肌细胞的收缩功能、细胞外基质的稳定性等密切相关。ALP作为调节钙磷代谢的关键酶之一,通过参与维生素D的活化和骨骼中的矿物质转化,在调节钙的吸收和利用方面发挥关键作用[36],并可能通过影响心肌细胞内的钙离子浓度和细胞外基质的矿化过程来参与心室重塑。

ALP参与磷酸酯的水解反应与磷酸基团的转移反应,在钙磷代谢中具有重要意义。可促进肠道内钙磷吸收、参与血钙和血磷水平的调节。一方面,ALP能够水解肠道内的磷酸酯,释放出无机磷酸,从而增加肠道内磷的吸收。同时,它还能促进肠道内钙的吸收,可能通过调节肠道微环境或影响钙结合蛋白的活性等方式实现。另一方面,当体内钙磷代谢失衡时,如血钙降低或血磷升高,ALP的活性可能会发生变化,以调节钙磷的代谢和排泄,从而维持血钙血磷的平衡。前面提到,较高的ALP浓度与较高的全因和心血管死亡率相关,主要与介导因素如维生素D[11]。维生素D可在肝脏中被代谢为25-羟基维生素D,再由肾脏转化成1,25-二羟基维生素D。维生素D缺乏症的诊断基于血浆总25-羟基维生素D浓度

的测定, 维生素 D 缺乏会导致钙不足。Bellastella 等人[37]在他们的相关性研究中指出, 25-羟基维生素 D 浓度与 ALP 之间呈显著负相关, 血清 ALP 受到维生素 D 的调节, 可能通过参与维生素 D-25-羟化酶活性的调节, 但需进一步证实。先前有研究显示维生素 D 缺乏者的 ALP 浓度显著较高[38], 并且在胃癌患者中 BALP 和 25-羟基维生素 D 之间存在负相关[39]。亦有研究发现新生儿体内 25-羟基维生素 D 含量与钙含量呈正相关, 与 ALP 水平呈负相关[40]。

影响骨形成和生长的钙调节机制也影响冠状动脉钙化。ALP 作为磷酸盐/焦磷酸盐比例的关键调节因子, 在血管钙化过程中有着重要作用[41]。血管钙化是一种由磷酸钙晶体沉积在血管壁的病理现象, 细胞外焦磷酸盐可以通过外核苷酸焦磷酸酶/磷酸二酯酶从细胞外 ATP 代谢而成, 而焦磷酸盐通过组织非特异性碱性磷酸酶水解为磷酸盐, 有助于羟基磷灰石晶体的形成。可以认为, 以羟基磷灰石形式存在的磷酸钙盐沉积物是血管钙化的标志。参与细胞外焦磷酸盐代谢的酶和转运蛋白的功能丧失均会导致钙磷酸盐的过度沉积。细胞外焦磷酸盐增加会导致骨骼矿化受损, 焦磷酸盐水平降低可导致血管钙化[42]。在体内, 无机焦磷酸盐被 ALP 水解成无机磷酸盐。因此, ALP 活性增加可诱导无机磷酸盐和焦磷酸盐之间的失衡, 促进异位钙化。这些细胞过程在炎症细胞因子、氧化应激或矿物质代谢的影响下受到高度调节[9]。这也提示我们, 焦磷酸途径可能是治疗血管钙化的靶点, 可以开发预防矿化的新治疗策略。

5.4. 氧化应激与炎症反应

氧化应激在心梗后心肌细胞凋亡中起着重要作用。碱性磷酸酶(ALP)是一种特殊的酶, 可以催化小分子、蛋白质和核酸的去磷酸化。ALP 可被氧化应激激活, 其增加也与氧化应激有关[43]。氧化应激是冠状动脉疾病的危险因素之一, 反映了动脉粥样硬化的起始, NADPH 氧化酶能够产生对 DNA、脂质和蛋白质都有害的活性氧自由基[44]。氧化应激便是由细胞和组织中活性氧(ROS)的积累与生物系统解毒这些反应产物的能力之间的不平衡引起的现象。在 AMI 病例中, 缺血心肌再灌注后产生的 ROS 可直接损伤心肌细胞膜, 导致细胞死亡, ROS 的过度表达导致 DNA 损伤和线粒体功能障碍, 这促进细胞色素 c 的释放, 细胞色素 c 进一步激活导致细胞凋亡的含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶[45]。内质网应激和氧化应激促进内皮功能障碍和动脉粥样硬化, 研究发现维生素 D 抑制内皮细胞内质网应激和氧化应激, 对内皮细胞具有保护作用[46]。

急性心肌梗死后, 包括单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、树突状细胞、细胞因子、趋化因子等多个参与者参与的炎症反应及动态作用, 可通过各种机制参与促炎、抗炎, 一方面影响心肌细胞的死亡, 另一方面影响心室功能恢复、组织修复及血管修复等, 在心肌梗死后发生后不良心室重构中起着关键作用[47]。ALP 可通过嘌呤信号传导调节细胞炎症反应, 促进促炎细胞外三磷酸腺苷酶促转化为抗炎腺苷[48]。Seo 等[49]的研究也发现血清 ALP 水平与白细胞计数、C 反应蛋白等炎症标志物呈高水平正相关。亦有研究发现, ALP 的抗炎途径可能包括清道夫受体(CD 36)介导的 β -氧化和氧化磷酸化激活、小窝蛋白依赖性内吞作用和选择性自噬依赖性降解[50]。ROS 可以激发与炎症细胞因子分泌相关的信号转导而增加促炎细胞因子表达, 炎症细胞因子也有助于与 ROS 协同调节细胞存活和死亡[51]。持续的促炎反应可导致心肌梗死后心室的不良重塑使炎症成为改善 AMI 后结局的重要治疗靶点。

综上, ALP 可通过各方面活动参与心室重构。一方面, 可影响细胞内氧化还原平衡、影响抗氧化酶的活性而参与氧化应激, 经信号传导调节炎症反应, 两者亦可相互影响, 促进氧化应激及炎症反应影响心肌细胞的死亡而影响心室重构; 其次, 可通过影响细胞信号传导、细胞功能及调节相关因子的表达参与细胞死亡, 进而引起心肌纤维化改变而促进心室重构; 同时, 可通过参与维生素活化、调节钙磷代谢、调节磷酸盐/焦磷酸盐比例等影响血管钙化而引起心室重构。ALP 参与的各方面活动相互作用, 错综复杂, 共同影响心室重构的发生, 具体相互作用机制仍需进一步研究, 但各作用靶点均有机会成为

有效改善 AMI 后心室重塑的治疗靶点。

6. 讨论

尽管 ALP 在心梗后心室重塑中的作用已经得到初步验证,但其具体机制尚需进一步研究明确。基于 ALP 在心室重塑及心梗后心衰中的潜在作用,其在临床上的应用前景广阔。一方面,血清 ALP 水平可以作为评估心梗后心室重塑程度及预测心梗后心衰风险的生物标志物之一,帮助早期识别高危患者并采取相应的干预措施;另一方面,通过监测血清 ALP 水平的变化可以评估心衰患者的病情严重程度和治疗效果,为临床决策提供重要参考,从而制定更加合理的治疗方案;其次,通过调节 ALP 的活性可能为心梗后心室重塑及心梗后心衰的治疗提供新的靶点。例如,开发针对 ALP 的特异性抑制剂或激活剂可能有助于减轻心肌纤维化、改善心室功能。他汀类药物对 ALP 活性有影响[10]。Apabetalone (阿帕他隆)降低 ALP,有可能减少病理性血管钙化的进展[52]。然而,这些假设尚需进一步的临床试验来验证。此外,未来还可以进一步探索碱性磷酸酶与其他心衰相关生物标志物的联合检测价值以及其在指导临床治疗和评估预后中的应用前景。

7. 结论与展望

综上所述,碱性磷酸酶作为一种简单易得的生化指标,在心梗后心室重塑及心梗后心衰的评估和管理中展现出新的应用价值,发挥着重要作用,其机制涉及促进纤维化、影响心肌细胞凋亡和调节钙磷代谢等多个方面。尽管目前关于其具体机制的研究尚不深入且存在争议但现有证据已经表明碱性磷酸酶与心室重塑及心梗后心衰的发生和发展密切相关。未来需要更多高质量的研究来进一步验证这一发现并揭示其具体机制以便更好地应用于临床实践。同时随着精准医疗时代的到来,我们相信通过不断优化检测方法和挖掘新的生物标志物将能够更准确地评估心梗后患者的心脏功能状态并为其提供更加个性化和有效的治疗方案。

参考文献

- [1] Gramegna, M., Beneduce, A., Bertoldi, L.F., Pagnesi, M., Marini, C., Pazzanese, V., *et al.* (2020) Impella RP Support in Refractory Right Ventricular Failure Complicating Acute Myocardial Infarction with Unsuccessful Right Coronary Artery Revascularization. *International Journal of Cardiology*, **302**, 135-137. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.12.024>
- [2] Thygesen, K., Alpert, J.S., Jaffe, A.S., Chaitman, B.R., Bax, J.J., Morrow, D.A., *et al.* (2018) Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*, **138**, e618-e651. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000617>
- [3] Thiagarajan, H., Thiagamoorthy, U., Shanmugham, I., Dharmalingam Nandagopal, G. and Kaliyaperumal, A. (2017) Angiogenic Growth Factors in Myocardial Infarction: A Critical Appraisal. *Heart Failure Reviews*, **22**, 665-683. <https://doi.org/10.1007/s10741-017-9630-7>
- [4] Desta, L., Jernberg, T., Löfman, I., Hofman-Bang, C., Hagerman, I., Spaak, J., *et al.* (2015) Incidence, Temporal Trends, and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Myocardial Infarction. *JACC: Heart Failure*, **3**, 234-242. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.10.007>
- [5] DeLeon-Pennell, K.Y., Meschiari, C.A., Jung, M. and Lindsey, M.L. (2017) Matrix Metalloproteinases in Myocardial Infarction and Heart Failure. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, Elsevier, 75-100. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.02.001>
- [6] Deng, F., Xia, Y., Fu, M., Hu, Y., Jia, F., Rahardjo, Y., *et al.* (2016) Influence of Heart Failure on the Prognosis of Patients with Acute Myocardial Infarction in Southwestern China. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **11**, 2127-2138. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3211>
- [7] Berezin, A.E. and Berezin, A.A. (2020) Adverse Cardiac Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Old and New Biomarkers. *Disease Markers*, **2020**, Article ID: 1215802. <https://doi.org/10.1155/2020/1215802>
- [8] Sharma, U., Pal, D. and Prasad, R. (2013) Alkaline Phosphatase: An Overview. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, **29**, 269-278. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0408-y>
- [9] Shamsian, E., Than, S., Canellos, M., Singh, M. and Savinova, O.V. (2021) Abstract P129: Ablation of TNAP (Tissue-

- Nonspecific Alkaline Phosphatase) in Macrophages Does Not Affect Atherosclerotic Plaque Calcification or Cardiovascular Physiology. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **41**, 129.
https://doi.org/10.1161/atvb.41.suppl_1.p129
- [10] Panh, L., Rousseau, H., Petermann, A., Taraszewicz, D., Bongard, V., Lairez, O., *et al.* (2017) Relation between Alkaline Phosphatase and Coronary Artery Calcification in Subjects Free of Cardiovascular Disease. *Archives of Cardiovascular Diseases Supplements*, **9**, 94-95. [https://doi.org/10.1016/s1878-6480\(17\)30285-9](https://doi.org/10.1016/s1878-6480(17)30285-9)
 - [11] Yan, W., Yan, M., Wang, H. and Xu, Z. (2023) Associations of Serum Alkaline Phosphatase Level with All-Cause and Cardiovascular Mortality in the General Population. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1217369. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1217369>
 - [12] Liu, K., Yu, Y., Yuan, Y., Xu, X., Lei, W., Niu, R., *et al.* (2023) Elevated Levels of Serum Alkaline Phosphatase Are Associated with Increased Risk of Cardiovascular Disease: A Prospective Cohort Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **30**, 795-819. <https://doi.org/10.5551/jat.63646>
 - [13] Kunutsor, S.K., Apekey, T.A. and Khan, H. (2014) Liver Enzymes and Risk of Cardiovascular Disease in the General Population: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Atherosclerosis*, **236**, 7-17. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2014.06.006>
 - [14] Panh, L., Ruidavets, J.B., Rousseau, H., Petermann, A., Bongard, V., Bérard, E., *et al.* (2017) Association between Serum Alkaline Phosphatase and Coronary Artery Calcification in a Sample of Primary Cardiovascular Prevention Patients. *Atherosclerosis*, **260**, 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.03.030>
 - [15] Huang, Q., Guo, Y., Zhu, C., Qing, P., Xu, R., Wu, N., *et al.* (2014) Association of Alkaline Phosphatase with Isolated Coronary Artery Ectasia. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **74**, 228-234. <https://doi.org/10.3109/00365513.2013.878030>
 - [16] Karabulut, A., Sahin, I., Avci, I.I., Okuyan, E., Dogan, Z., Uzunlar, B., *et al.* (2014) Impact of Serum Alkaline Phosphatase Level on Coronary Collateral Circulation. *Kardiologia Polska*, **72**, 1388-1393. <https://doi.org/10.5603/kp.a2014.0114>
 - [17] Lai, Z., Liu, Y., Huang, M., Li, L., Li, Z., Su, J., *et al.* (2023) Associations between Atherosclerosis and Elevated Serum Alkaline Phosphatase in Patients with Coronary Artery Disease in an Inflammatory State. *Heart, Lung and Circulation*, **32**, 1096-1106. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2023.05.012>
 - [18] Oh, P.C., Lee, K., Kim, T., Moon, J., Park, H.W., Jang, H., *et al.* (2017) Prognostic Impact of Alkaline Phosphatase Measured at Time of Presentation in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *PLOS ONE*, **12**, e0171914. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171914>
 - [19] Reinstadler, S.J., Reindl, M., Feistritz, H., Klug, G., Mayr, A., Kofler, M., *et al.* (2015) Prognostic Significance of Transaminases after Acute St-Elevation Myocardial Infarction: Insights from a Cardiac Magnetic Resonance Study. *Wiener Klinische Wochenschrift*, **127**, 843-850. <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0868-6>
 - [20] Klimczak-Tomaniak, D., Andrzejczyk, K., Abou Kamar, S., Baart, S., Van Boven, N., Akkerhuis, K.M., *et al.* (2024) Temporal Evolution of Liver Function Parameters Predicts Clinical Outcome in Chronic Heart Failure Patients (Bio-SHiFT Study). *Cardiology Journal*, **31**, 409-417. <https://doi.org/10.5603/cj.95174>
 - [21] Wu, G., Li, S., Luo, M., Li, X., Zhu, X., Zhang, J., *et al.* (2024) Role of Serum Alkaline Phosphatase as a Potential Biomarker of Severity and Prognosis in Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **33**, Article ID: 107478. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107478>
 - [22] Ambery, P., Van-den-Broek, F. and Brookes-Smith, I. (2021) Abstract 9388: The ALPACA Study, an EHR Based Analysis of the Association of Elevated Alkaline Phosphatase with Cardiovascular Events. *Circulation*, **144**, 9388. https://doi.org/10.1161/circ.144.suppl_1.9388
 - [23] 王立友, 雷韵玮, 高磊, 等. 组织非特异性碱性磷酸酶与心肌梗死后心肌纤维化的相关性研究[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(11): 1072-1077.
 - [24] 李华政, 史尊基, 夏树涛. 血清白蛋白-碱性磷酸酶比值在心肌梗死后心力衰竭患者中的表达及其与心室重塑的关系[J]. 中国实用医刊, 2023, 50(14): 37-40.
 - [25] 熊星, 王志梅, 张宁, 等. 血清碱性磷酸酶在心血管疾病中的研究进展[J]. 华西医学, 2024, 39(4): 645-648.
 - [26] Gyöngyösi, M., Winkler, J., Ramos, I., Do, Q., Firat, H., McDonald, K., *et al.* (2017) Myocardial Fibrosis: Biomedical Research from Bench to Bedside. *European Journal of Heart Failure*, **19**, 177-191. <https://doi.org/10.1002/ejhf.696>
 - [27] Frangogiannis, N.G. (2015) Pathophysiology of Myocardial Infarction. In: Pollock, D.M., Ed., *Comprehensive Physiology*, American Physiological Society, 1841-1875. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150006>
 - [28] Martin, S., Lin, H., Ejimadu, C. and Lee, T. (2015) Tissue-Nonspecific Alkaline Phosphatase as a Target of sFRP2 in Cardiac Fibroblasts. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **309**, C139-C147. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00009.2015>

- [29] 王立友, 张冬颖. 过表达肝/骨/肾型碱性磷酸酶对小鼠急性心肌梗死后心室重塑的影响[J]. 解剖学报, 2020, 51(3): 431-436.
- [30] Rodionov, R.N., Begmatov, H., Jarzebska, N., Patel, K., Mills, M.T., Ghani, Z., *et al.* (2019) Homoarginine Supplementation Prevents Left Ventricular Dilatation and Preserves Systolic Function in a Model of Coronary Artery Disease. *Journal of the American Heart Association*, **8**, e012486. <https://doi.org/10.1161/jaha.119.012486>
- [31] Gao, L., Wang, L., Liu, Z., Jiang, D., Wu, S., Guo, Y., *et al.* (2020) TNAP Inhibition Attenuates Cardiac Fibrosis Induced by Myocardial Infarction through Deactivating TGF- β 1/Smads and Activating P53 Signaling Pathways. *Cell Death & Disease*, **11**, Article No. 44. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-2243-4>
- [32] Whelan, R.S., Kaplinskiy, V. and Kitsis, R.N. (2010) Cell Death in the Pathogenesis of Heart Disease: Mechanisms and Significance. *Annual Review of Physiology*, **72**, 19-44. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.010908.163111>
- [33] 李靖南, 张俊霞, 张岩. 心肌细胞程序性坏死——心脏疾病防治的新靶点[J]. 中国心血管杂志, 2019, 24(5): 404-407.
- [34] Kung, G., Konstantinidis, K. and Kitsis, R.N. (2011) Programmed Necrosis, Not Apoptosis, in the Heart. *Circulation Research*, **108**, 1017-1036. <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.225730>
- [35] Sun, L., Wang, H., Wang, Z., He, S., Chen, S., Liao, D., *et al.* (2012) Mixed Lineage Kinase Domain-Like Protein Mediates Necrosis Signaling Downstream of RIP3 Kinase. *Cell*, **148**, 213-227. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.11.031>
- [36] Xu, Y., Song, L. and Zhou, L. (2024) The Association of Vitamin D Insufficiency with the Prevalence of Obesity in Children: Implications for Serum Calcium Levels, Alkaline Phosphatase Activity, and Bone Maturation. *Frontiers in Nutrition*, **11**, Article ID: 1466270. <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1466270>
- [37] Bellastella, G., Scappaticcio, L., Longo, M., Carotenuto, R., Carbone, C., Caruso, P., *et al.* (2021) New Insights into Vitamin D Regulation: Is There a Role for Alkaline Phosphatase? *Journal of Endocrinological Investigation*, **44**, 1891-1896. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01503-w>
- [38] Witkowska-Sędek, E., Stelmaszczyk-Emmel, A., Majcher, A., Demkow, U. and Pyrżak, B. (2018) The Relationships of Alkaline Phosphatase and Bone Alkaline Phosphatase to the Growth Hormone/Insulin-Like Growth Factor-1 Axis and Vitamin D Status in Children with Growth Hormone Deficiency. *Acta Biochimica Polonica*, **65**, 269-275. https://doi.org/10.18388/abp.2017_2541
- [39] Lim, S.M., Kim, Y.N., Park, K.H., Kang, B., Chon, H.J., Kim, C., *et al.* (2016) Bone Alkaline Phosphatase as a Surrogate Marker of Bone Metastasis in Gastric Cancer Patients. *BMC Cancer*, **16**, Article No. 385. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2415-x>
- [40] 王艳萍, 李明, 孙明明等. 新生儿血清 25(OH)D 水平及其与钙、磷、碱性磷酸酶的关系分析[J]. 临床医学进展, 2021, 11(6): 2744-2752.
- [41] Azpiaz, D., Gonzalo, S. and Villa-Bellosta, R. (2019) Tissue Non-Specific Alkaline Phosphatase and Vascular Calcification: A Potential Therapeutic Target. *Current Cardiology Reviews*, **15**, 91-95. <https://doi.org/10.2174/1573403x14666181031141226>
- [42] Orriss, I.R., Arnett, T.R. and Russell, R.G.G. (2016) Pyrophosphate: A Key Inhibitor of Mineralisation. *Current Opinion in Pharmacology*, **28**, 57-68. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.03.003>
- [43] López-Posadas, R., González, R., Ballester, I., Martínez-Moya, P., Romero-Calvo, I., Suárez, M.D., *et al.* (2011) Tissue-nonspecific Alkaline Phosphatase Is Activated in Enterocytes by Oxidative Stress via Changes in Glycosylation. *Inflammatory Bowel Diseases*, **17**, 543-556. <https://doi.org/10.1002/ibd.21381>
- [44] Dai, X., Zheng, Y., Tang, J., Wang, W., Guo, Q., Yin, S., *et al.* (2021) Alkaline Phosphatase-to-Albumin Ratio as a Novel Predictor of Long-Term Adverse Outcomes in Coronary Artery Disease Patients Who Underwent PCI. *Bioscience Reports*, **41**, BSR20203904. <https://doi.org/10.1042/bsr20203904>
- [45] Khan, N.A., Rashid, F., Jadoon, M.S.K., Jalil, S., Khan, Z.A., Orfali, R., *et al.* (2022) Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Dihydropyridine and Pyridine Analogs as Potent Human Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase Inhibitors with Anticancer Activity: ROS and DNA Damage-Induced Apoptosis. *Molecules*, **27**, Article No. 6235. <https://doi.org/10.3390/molecules27196235>
- [46] Haas, M.J., Jafri, M., Wehmeier, K.R., Onstead-Haas, L.M. and Mooradian, A.D. (2016) Inhibition of Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress by Vitamin D in Endothelial Cells. *Free Radical Biology and Medicine*, **99**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.07.020>
- [47] Ong, S., Hernández-Reséndiz, S., Crespo-Avilan, G.E., Mukhametshina, R.T., Kwek, X., Cabrera-Fuentes, H.A., *et al.* (2018) Inflammation Following Acute Myocardial Infarction: Multiple Players, Dynamic Roles, and Novel Therapeutic Opportunities. *Pharmacology & Therapeutics*, **186**, 73-87. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.01.001>
- [48] Haarhaus, M., Gilham, D., Kulikowski, E., Magnusson, P. and Kalantar-Zadeh, K. (2020) Pharmacologic Epigenetic Modulators of Alkaline Phosphatase in Chronic Kidney Disease. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **29**,

- 4-15. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000570>
- [49] Seo, M., Shim, J. and Lee, Y. (2019) Relationship between Serum Alkaline Phosphatase Level, C-Reactive Protein and Leukocyte Counts in Adults Aged 60 Years or Older. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, **79**, 233-237. <https://doi.org/10.1080/00365513.2019.1585567>
- [50] Balabanova, L., Bondarev, G., Seitkalieva, A., Son, O. and Tekutyeva, L. (2024) Insights into Alkaline Phosphatase Anti-Inflammatory Mechanisms. *Biomedicines*, **12**, Article No. 2502. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12112502>
- [51] Sun, Y., Wang, M., Tan, X., Zhang, H. and Yang, S. (2023) Identification of Oxidative Stress-Related Biomarkers in Acute Myocardial Infarction. *International Journal of General Medicine*, **16**, 4805-4818. <https://doi.org/10.2147/ijgm.s428709>
- [52] Haarhaus, M., Ray, K.K., Nicholls, S.J., Schwartz, G.G., Kulikowski, E., Johansson, J.O., *et al.* (2019) Apabetalone Lowers Serum Alkaline Phosphatase and Improves Cardiovascular Risk in Patients with Cardiovascular Disease. *Atherosclerosis*, **290**, 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.09.002>