

急性冠脉综合征发生与外周血红细胞源微粒致血栓活性的关系研究

袁玉娟 穆叶赛·尼加提

摘要 **目的** 通过评估红细胞源微粒(RMPs)和急性冠脉综合征(ACS)发病之间的关联,描述 RMPs 在急性冠状动脉血栓形成过程中发挥的作用。**方法** 研究对象分 ACS 组($n=200$),其分为急性心肌梗死(AMI, $n=100$)和不稳定型心绞痛组(UAP, $n=100$),对照组为非冠心病组($n=100$)。获得患者知情同意后,收集 ACS 组以及对照组的外周血,离心后加入钙离子载体 A23187,得到 MPs。用特异性红细胞微粒抗体(glycophorine A)标记 RMPs,后经流式细胞仪定量分析。在体外,将 ACS 患者血浆中提取的 RMPs 加入对照组血浆中,在荧光标记的血栓底物作用下诱导血栓形成并用荧光光度仪检测 RMPs 的致血栓活性。**结果** RMPs 水平在 ACS 的 AMI 亚组(163×10^2)和 UAP 亚组(96×10^2)都明显高于对照组(12×10^2 , $P < 0.05$)。ACS 患者在每一个时间段相对荧光单位较对照组显著提高($P < 0.05$)。研究结果显示,高浓度的 MPs 更易导致血栓形成且所需时间较短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** ACS 组的外周血中 RMPs 水平明显升高,提示 RMPs 参与了 ACS 的发生、发展过程。MPs 诱导的血栓形成峰值前移,提示 RMPs 可能诱导凝血酶形成,揭示 ACS 发生急性血栓与 RMPs 有关。

关键词 红细胞源微粒 急性冠脉综合征 冠状动脉疾病 血栓

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.06.014

Association Study between Onset of Acute Coronary Syndrome and Thrombogenic Activity Induced by Peripheral Red Blood Cell – derived Microparticles. Yuan Yujuan, Nijati Muyesai. Xinjiang Medical University, Xinjiang 830000, China

Abstract **Objective** By evaluating the association between red blood cell – derived microparticles(RMPs) and the onset of ACS, this study ultimately aimed to reveal the pathological mechanism of ACS, understand the progress of the disease, and characterize the role of RMPs in acute thrombosis in the coronary artery of ACS patients. **Methods** Inclusion criteria: enrolled participants were ACS patients and non – coronary artery disease (non – CAD) subjects who were diagnosed at the outpatient department of cardiology in the People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region. After informed consent was obtained from subjects, peripheral blood was collected from ACS patients and non – CAD subjects. The RMPs were then separated by Ca^{2+} vector A23187 after precipitating the RBCs by centrifugation. The RMPs from ACS patients and non – CAD subjects were labeled with a RBC specific antibody, glycophorine A, and subjected to flow cytometry for quantification. In vitro, RMPs from the ACS patients were added into the plasma from non – CAD subjects to induce thrombosis with the fluorescent thrombin substrates, and the thrombogenic activity of RMPs was examined by fluorescence spectrometer. **Results** The level of RMPs in the AMI subgroup(163×10^2) and the UAP subgroup(96×10^2) of ACS group were both significantly higher than the level of RMPs in non – CAD group(12×10^2 , $P < 0.05$). The relative fluorescence unit of ACS patients was significantly greater than that of non – CAD subject at every time point($P < 0.05$). The results indicated that a higher concentration of MPs resulted in a stronger thrombogenic activity and shorter thrombosis time. **Conclusion** The level of RMPs in the peripheral blood of ACS patients was significantly higher, indicated the active RBC – derived MPs(RMPs) are increase in patients with acute coronary syndrome(ACS), and these RMPs may play an important role during the development of ACS. The peak of the RMPs – induced thrombosis was shifted forward, which may induce the formation of thrombin.

Key words Red blood cell – derived microparticles; Acute coronary syndrome; Coronary artery disease; Thrombin

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81160029);新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2015211C194);新疆维吾尔自治区科研创新项目(XJGRI2015059)

作者单位:830000 乌鲁木齐,新疆医科大学(袁玉娟);新疆维吾尔自治区人民医院心内科(穆叶赛·尼加提)

通讯作者:穆叶赛·尼加提,电子信箱:muyassar11@aliyun.com

动脉粥样硬化是一种进展中的动脉炎性疾病。冠状动脉中不稳定的粥样斑块表面纤维帽的断裂和局部血栓形成是急性冠脉事件发生 ACS 进展的主要机制。微粒(MPs)是血液中细胞活化和凋亡时由细胞囊泡中释放大量的细胞碎片,微粒不仅反映细胞的激活,也反映了炎症进展和高凝的特征^[1]。因此,微

粒被公认为许多凝血和炎症疾病的关键因素^[2]。有研究结果提示微粒的数量在 ACS 的患者体内高于正常人群^[3]。研究表明,相比健康人群,UA 和 AMI 的患者体内红细胞微粒和血小板微粒水平显著提高,这些均提示 ACS 与微粒有着密切关系^[4]。本研究旨在探讨活化的 RMPs 在 ACS 患者中是否增加,RMPs 在 ACS 患者的冠状动脉急性血栓形成中所起的作用,从而评估 RMPs 和 ACS 发病之间的关联。

材料与方法

1. 研究对象:(1)样本来源:自 2011 年 1 月 ~ 2014 年 12 月在新疆维吾尔自治区人民医院心内科住院的患者,入选的包括实验组(ACS 患者)和对照组(非冠心病组)。在入选时,ACS 患者常规口服阿司匹林或氯吡格雷至少 9 ~ 12 个月。其他治疗药物如他汀类药物、血管紧张素转换酶抑制剂和钙拮抗剂是取决于患者的临床情况。为了收集患者一般资料和心血管疾病相关的危险因素,笔者制定了一份详细的调查。这项调查由问卷和体格检查组成。问卷主要包括一般信息、职业、工作强度、个人历史、家族历史、吸烟状况和饮酒。体格检查包括血压、心率、心电图(ECG)、身高、体重、腰围、腹部围和臀围测量。

2. 纳入及排除标准:研究对象分为 ACS 组($n = 200$)和对照组($n = 100$)。前者包括 AMI 亚组($n = 100$)和 UAP 亚组($n = 100$)。所有入选患者均经冠状动脉造影证实冠状动脉病变情况,造影未见异常者纳入非冠心病组。

3. 诊断标准:诊断标准是基于以前的研究^[5]。(1)最近的 1 个月内新发生的心绞痛,或 1 个月内心绞痛恶化(心绞痛的分级增加了至少 1 级,或者达到 3 级,根据 CCS 评分),或在休息时出现心绞痛。心电图显示出至少两个相邻导联出现新的或动态变化的 ST 段或 T 波,而肌钙蛋白 T(cTnT)的检查结果是正常的。(2)AMI 患者遭受了超过 20min 的胸痛,AMI 患者的心电图显示海拔或抑郁的 ST 段内至少在 24h 内至少两个相邻导联出现 ST 段的抬高或压低,同时 cTnT $> 0.1 \mu\text{g/L}$ (正常值 $< 0.05 \mu\text{g/L}$)。排除标准:①严重肝肾功能不全;②肿瘤以及其他消耗性疾病;③造血系统疾病;④感染未控制;⑤其他部位梗死,如脑梗死、肺栓塞等。

4. 研究方法:(1)一般项目:以问卷形式收集所有研究对象的一般资料,包括家庭住址、姓名、性别、年龄、族别、既往史、个人史、吸烟、饮酒情况(吸烟者定义为每天吸烟 1 支以上且时间长于 1 年者;饮酒

者定义为每月饮酒等于或超过 1 两者,从不饮酒、偶尔饮酒或逢年过节才饮少量酒者定义为不饮酒)、心血管病家族史(父母或兄弟姐妹患高血压病、脑卒中、冠心病情况)、服药史等。(2)体格检查:血压测量:按照美国心脏联合会推荐的血压测量方法测量收缩压及舒张压。本研究中所有对象均是测量坐位、右上臂血压。身高、体重、腰围、腹围、臀围测量:按标准方法测量身高、体重、腰围、腹围、臀围以及心率、心电图。计算体重指数(body mass index, BMI) = 体重(kg)/身高(m)²。(3)生化指标测量:所有标本均在入院后第 2 天清晨空腹采集后,当天采用日立 7600 生化分析系统完成生化检测,包括空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平的检测。(4)实验方法:1)样本收集:为避免冠状动脉造影及相关介入治疗影响外周血 MPs 的水平,所有患者均在冠状动脉造影前进行外周血采集。AMI 患者胸痛发作 24h 内,不稳定型心绞痛患者胸痛发作 72h 内,采集外周血,用柠檬酸钠抗凝管(美国 BD)收集。在抽样过程中必须要采取一些预防措施:①在血液取样时止血带不应该保持太长时间,从而避免诱导细胞的激活或凋亡;②确定离心后的血液样本立即与抗凝剂混合。2)红细胞微粒的分离:外周血标本收集于带有 3.28% 柠檬酸钠的真空管,混匀后离心。①血标本以 $200 \times g$ 、 10°C 离心 15min 分离出红细胞(RBC)、白细胞(WBC)以及部分血小板,以便获取富血小板血浆(PRP)。用一次性吸管将 1ml 上清液移入无菌的 1.5ml 小试管中;②PRP 经过 $1500 \times g$ 、 10°C 离心 15min 离心出大量血小板,上清液即为无血小板血浆(PPP)。PPP 用一次性吸管移入无菌的 1.5ml 小试管中;③PPP 以 $20000 \times g$ 、 10°C 离心 30min。谨慎的移除上清液,沉淀物为无血小板(PFP)的微粒(MPs)。加钙离子载体 A23187、在含钙的环境中轻轻摇匀,在 37°C 温箱中培养 30min 后加 EDTA 终止反应,再次以低温反复超速离心即可分离获得红细胞微粒(RMPs)。标本表明收集日期以及患者入组编号并将其悬浮到一定量的 PBS 中、等分到小试管中 -80°C 保存以便将来使用。3)用流式细胞仪测定 RMPs 数量:对红细胞微粒进行定性、定量分析。将已提取的 PFP 在室温下快速溶解,以 1:100、1:1000、1:10000、1:100000 倍稀释在 PBS 中用于流式细胞仪上计数,取 $5 \mu\text{l}$ 标本加 Annexin V 和红细胞特异性单克隆抗体(Glycophorine A)各 $5 \mu\text{l}$,在对照管

中加 PBS 充分混匀室温暗处孵育 15min 用于定性,在 1h 内上机进行分析。流式细胞仪专用试管编号,将标本中加入 PBS,最终将 50 μ l 移入试管中,运行流式细胞仪(美国 BD 公司, FACSCalibur™),校准程序 FACSComp,使用一只直径的微球(0.1 和 2.0 μ m)校正流式细胞仪,在 Cell Quest 配套软件环境中,将流式细胞仪的前向光散射(FSC)和侧向光散射(SSC)三色荧光(FL1~FL3)的检测信号均设置为对数放大(LOG),分别检测测定管和对照管中红细胞源微粒的光散射和三色荧光强度,每次收集门内细胞数 10000 例/小时,以 35 μ l/min 的流速读 30s,计门内红细胞源微粒的数量同时分析特异性单克隆抗体标记的红细胞的荧光百分率以进一步定性 RMPs。4)红细胞微粒致血栓的活动测定:非冠心病组患者血浆,在室温下快速溶解,超速离心后获得无 MPs 血浆,抽取 40 μ l 无 MPs 血浆(保证标本达到室温温度)于黑色 96 孔家样板中,分别加非冠心病组及 ACS 组患者血液分离的不同浓度 RMPs 10 μ l(1×10^3 , 1×10^4 , 1×10^5 个,加样前达到室温温度)加入荧光标记的凝血酶底物(TGA-SUB Technoclone 奥地利)50 μ l 启动凝血反应并迅速在荧光光读仪上用 Gen5 微量板数据收集和分析配套软件每间隔 1min 测得数据,总测 60min。随着单位时间内荧光浓度的变化,用凝血酶校正曲线可以测得相应时间内的凝血酶浓度(nmol/L)。据随着时间增加的凝血酶浓度可以计算样本中凝血时间和整个凝血过程,这样就可以获得凝血块形成的不同时期,如凝血启动时间(从 0 到刚刚开始血栓形成所需时间(lag phase)、坡度(slope)、凝血酶浓度(peak thrombin)、凝血酶灭活时期(inactivation phase)等,从而分析 RMPs 的致血栓活性。

5. 统计学方法:数据用 SPSS 16.0 软件进行处理。计量数据表示为均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)和计数数据表示为计数或比例。两组进行 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 分析 ACS 患者和非冠心病组患者外周血 RMPs 水平:冠心病组中 RMPs 水平 AMI(163×10^2)和 UAP(96×10^2)均明显高于非冠心病组(12×10^2)($P < 0.05$,图 1)。

2. RMPs 的致血栓活性测定:ACS 组相对荧光度在所有时间点上明显高于非冠心病组($P < 0.05$)。ACS 患者体内 RMPs 致血栓活性的峰值发生在 5、9、13min,其相对应的 RMPs 总数分别是 1×10^5 、 $1 \times$

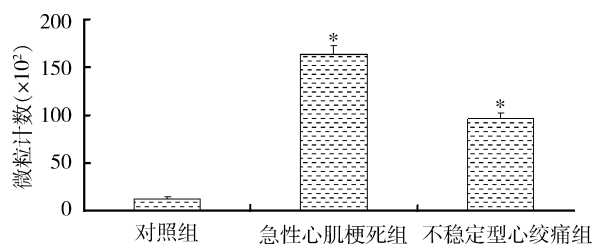


图 1 ACS 组与非冠心病组红细胞源微粒水平比较

与对照组比较, * $P < 0.05$

10^4 、 1×10^3 (图 2),而非冠心病组样本内 RMPs 致血栓活性发生在 17、21、25min,相对应的 RMPs 水平为 1×10^5 、 1×10^4 、 1×10^3 (图 3)。结果表明,高浓度的 RMPs 导致血栓形成更加活跃同时能缩短血栓形成的时间。为保证实验数据的稳定性、试验方法的可重复性,每一个测得样本进行两次检测,结果显示试验方法有很好的可重复性(图 4)。

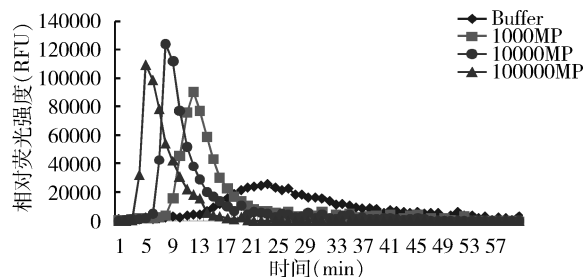


图 2 ACS 患者的 RMPs 诱导的凝血活动

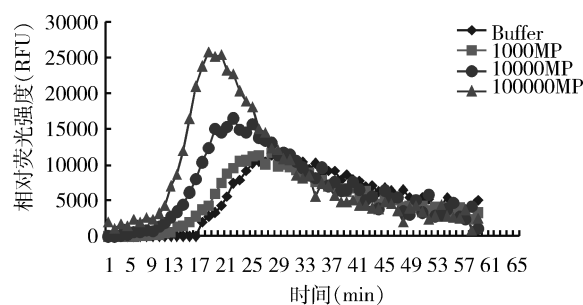


图 3 非冠心病组患者的 RMPs 诱导的凝血活动

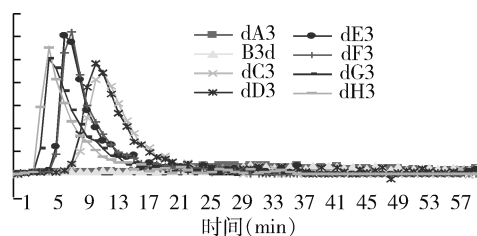


图 4 每个样本检测过程重复的结果

讨 论

MPs 是血液中的微小颗粒,是由细胞兴奋或激活所释放的。研究表明,血液细胞和内皮细胞释放的 MPs 直径在 $0.1 \sim 1.0 \mu\text{m}$ 或更小^[1]。其与来源细胞有相似的特征。此前,MPs 被认为是非活化的细胞碎片,大量研究已经证明,MPs 在许多生理和病理条件下扮演至关重要的角色,特别是抗凝治疗、炎症、内皮损伤血管收缩以及诱导血管生成和调节免疫系统等方面发挥很重要的作用。RMPs 能使聚集的趋化因子配体 I 与血小板相互作用,刺激血小板释放 α -糖蛋白碎片,从而增强炎症反应^[6]。炎性细胞调节的斑块破裂是 ACS 最主要的病理学机制。过多聚集的脂质诱导促炎细胞(如单核细胞)的聚集以及其分泌物在炎性介质中的聚集,这样可以减少细胞外黏附分子和诱导平滑肌细胞凋亡或坏死,导致纤维帽的变薄和斑块破裂,而斑块破裂可以反过来刺激炎症反应。炎症反应通过各种手段和一系列病理生理改变,来促进冠状动脉粥样硬化的发展,诱发动脉粥样硬化斑块的破裂、血栓形成和冠状动脉栓塞。Donadee 等^[7]证明 MPs 内的血红蛋白的反应速度比红细胞快,实际上它的速度接近于游离血红蛋白的速度。红细胞微粒内的血红蛋白和一氧化氮之间的脱氧反应比游离血红蛋白慢 2~3 倍,但是比红细胞内的血红蛋白要快 1000 倍,这样的成分输入小鼠体内,会导致血管收缩^[8]。

MPs 表面含有磷脂酰丝氨酸(PS)和组织因子(TF),这两个是凝血途径的激活物。TF 是外源性凝血途径的重要激活物。TF 结合 FVII 形成 TF-FVIIa 复合物,启动外源性凝血途径,进一步激活 FX 和 FXI 因子从而启动内源性凝血途径。外周循环中 MPs 表面的 TF 是由单核细胞和巨噬细胞所产生的,一些是来自白细胞、内皮细胞和血小板。一项前瞻性研究提出,TFs 和微粒水平可以作为生物标志来表明血栓形成的风险^[9]。

PS 在凝血途径激活磷脂结合凝血酶,在激活凝血级联中扮演着重要的角色。MPs 表面的 PS 提供许多凝血因子的结合位点等,如 IIa、Va、VIIIa 和 IXa。由于 Ca^{2+} 的存在,PS 结合凝血因子形成凝血酶原复合物促进凝血酶的形成。此外,MPs 可以激活粒细胞诱导血管炎症反应。MPs 也可以直接导致内皮损伤,导致血管内皮表面血栓的形成。Maly 等^[10]发现,在 UAP 和 AMI 患者无血小板血浆中 MPs 数量和 TF 的活性显著降低,提示含有 TF 的 MPs 可能被添加到血小板和其他血液细胞的相互作用位点上。正常情况

下,细胞表面只有少量的带负电荷的 PS 释放出来启动凝血反应,只有促凝介质存在的条件下 PS 才有凝血活性。本研究中 ACS 患者体内 RMPs 水平明显高于非冠心病组。同时,RMPs 使 ACS 患者血栓形成峰值时间显著缩短。结果表明,高浓度的病理性 RMPs 可以促进炎症 PS 的表达,PS 是作为促凝剂,以及调节 MPs 激活的重要物质。在炎症反应中,炎性介质降低抗凝血蛋白的活性以及促进凝血,这就扰乱了体内凝血系统的平衡,最终导致体内凝血激活。

大量的研究已经证明 MPs 的水平以及生物学特性的变化与多种疾病的本质相关,这就表明损伤和激活血小板、白细胞、红细胞及血管内皮细胞可能是疾病的病理机制或病理结果。Leroy 等^[11]发现斑块中有源于红细胞的微粒,提示斑块内部还有小血管破裂。Geprgios 等开展的一项 51 例急性 ST 段抬高型心肌梗死的患者接受 PCI 术后和 50 例对照组健康者体内 RMPs 以及血小板微粒的数量比较研究,研究结果显示,急性心肌梗死的患者在接受最初的血管成形术后其 RMPs 数量较对照组健康人群显著提高,并且与心肌梗死后的临床事件息息相关。与之相反,血小板微粒在两组人群中并无明显差异,且与临床终点事件并无关联^[12]。因此,监测 ACS 患者 RMPs 水平和 RMPs 所致血栓形成峰值的前移,可以帮助揭示 ACS 的病理机制以及理解疾病的发展过程。

参考文献

- 1 Nomura S, Shimizu M. Clinical significance of procoagulant microparticles[J]. Nomura Shimizu J Intensive Care, 2015, 3(1):2
- 2 Puddu P, Puddu GM. The involvement of circulating microparticles in inflammation, coagulation and cardiovascular diseases[J]. Can J Cardiol, 2010, 26(4):140-145
- 3 Gutierrez E, Flammer AJ, et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease[J]. Eur Heart, 2013, 34(31):75-81
- 4 Cui Y, Zheng LH. Circulating microparticles in patients with coronary heart disease and its correlation with interleukin-6 and C-reactive protein[J]. Mol Biol Rep, 2013, 40(64):376-442
- 5 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):e1-e157
- 6 Xiong Z, Cavaretta J, Qu L, et al. Red blood cell microparticles show altered inflammatory chemokine binding and release ligand upon interaction with platelets[J]. Thromb Haemostasis, 2011, 91(3):610-621

(下转第 62 页)

25 - (OH) - VitD₃ 以评价活性维生素 D 水平,本研究分析结果显示,而 25 - (OH) - VitD₃ 作为保护因素,血清水平每升高 1 个单位,BMD 低下发生可能性降低 0.176 倍,提示维持血清 25 - (OH) - VitD₃ 正常水平可能增加骨密度从而减少骨折风险。

综上所述,CKD 3 ~ 5 期患者中 CKD - MBD 伴低 BMD 的发生率高达 50%,且以股骨 BMD 随肾功能损伤进展而下降最为明显,绝经后老年女性、肾功能损伤越重、血清高 iPTH 和低 25 - (OH) - VitD₃ 水平的患者是其中高危人群。早期干预、密切观察 CKD 中晚期患者的 BMD 降低,合理应用钙剂、活性维生素 D 及阿伦膦酸盐药物,对防治 CKD - MBD 具有重要意义。

参考文献

- 1 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 42 (Suppl 3): S1 - S201
- 2 Lewiecki EM, Watts NB. New guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis [J]. South Med J, 2009, 102: 175 - 179
- 3 中国老年学学会骨质疏松委员会. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识 (第 3 稿 · 2014 版) [J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20 (9): 1007 - 1010
- 4 Yencheek RH, Ix JH, Shlipak MG, *et al.* Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2012, 7 (7): 1130 - 1136
- 5 Iimori S, Mori Y, Akita W, *et al.* Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients—a single - center cohort study [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27 (1): 345 - 351
- 6 Akaberi S, Simonsen O, Lindergard B, *et al.* Can DXA predict fractures in renal transplant patients? [J]. Am J Transplant, 2008, 8 (12): 2647 - 2651
- 7 Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, *et al.* Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial [J]. J Bone Miner Res, 2007, 22 (4): 503 - 508

- 8 Miller PD, Roux C, Boonen S, *et al.* Safety and efficacy of risdrionate in patients with age - related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials [J]. J Bone Miner Res, 2005, 20 (12): 2105 - 2115
- 9 Ishani A, Blackwell T, Jamal SA, *et al.* The effect of raloxifene treatment in postmenopausal women with CKD [J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19 (7): 1430 - 1438
- 10 Miller PD, Schwartz EN, Chen P, *et al.* Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis and mild or moderate renal impairment [J]. Osteoporos Int, 2007, 18 (1): 59 - 68
- 11 Jamal SA, Ljunggren O, Stehman - Breen C, *et al.* Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function [J]. J Bone Miner Res, 2011, 26 (8): 1829 - 1835
- 12 Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF, *et al.* Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population [J]. Osteoporos Int, 2003, 14 (7): 570 - 576
- 13 Taal MW, Roe S, Masud T, *et al.* Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients [J]. Kidney Int, 2003, 63 (3): 1116 - 1120
- 14 陈翌阳, 李新民, 李均嬗, 等. 老年慢性肾脏病患者骨质疏松发生情况与危险因素 [J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13 (17): 1411 - 1413
- 15 徐秀兰, 魏莉莉, 梁昭红. 慢性肾脏病骨矿盐代谢及骨密度检测分析 [J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36 (18): 4 - 6
- 16 Bucur RC, Panjwani DD, Turner L, *et al.* Low bone mineral density and fractures in stages 3 - 5 CKD: an updated systematic review and meta - analysis [J]. Osteoporos Int, 2015, 26 (2): 449 - 458
- 17 Duan Y, De Luca V, Seeman E. Parathyroid hormone efficiency and excess: similar effects on trabecular bone but differing effects on cortical bone [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1999, 84 (2): 718 - 722
- 18 姜林森, 冯胜, 卢颖, 等. 尿毒症腹膜透析患者骨质疏松及危险因素 [J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21 (6): 715 - 718
- 19 Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, *et al.* Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis [J]. Osteoporos Int, 2014, 25 (10): 2359 - 2381

(收稿日期: 2015 - 11 - 18)

(修回日期: 2015 - 12 - 10)

(上接第 58 页)

- 7 Donadee C, Raat NJ, Kanas T, *et al.* Nitric oxide scavenging by red blood cell microparticles and cell - free hemoglobin as a mechanism for the red cell storage lesion [J]. Circulation, 2011, 124: 465 - 476
- 8 Liu C, Zhao W. Nitric oxide scavenging by red cell microparticles [J]. Free Radic Biol Med, 2013, 65C: 1164 - 1173
- 9 Owens AP, Mackman N. Microparticles in hemostasis and thrombosis [J]. Circ Res, 2011, 108 (10): 1284 - 1297
- 10 Maly M, Hrachovinova I, Tomasov P, *et al.* Patients with acute coronary syndromes have low tissue factor activity and microparticle count,

but normal concentration of tissue factor antigen in platelet free plasma: a pilot study [J]. Eur Haematol, 2009, 82 (2): 148 - 153

- 11 Leroyer AS, Isobe H, Leseche G, *et al.* Cellular origins of thrombogenic activity of microparticles isolated from human atherosclerotic plaques [J]. Am Coll Cardiol, 2007, 49 (5): 772 - 777
- 12 Giannopoulos G, Oudatzis G. Red blood cell and platelet microparticles in myocardial infarction patients treated with primary angioplasty [J]. Int J Cardiol, 2014, 176 (8): 145 - 150

(收稿日期: 2015 - 11 - 19)

(修回日期: 2015 - 12 - 20)