

急性冠脉综合征患者红细胞微粒水平与冠脉病变严重程度的关系

尼菲拉·甫拉提 袁玉娟 穆叶赛·尼加提

摘要 目的 探讨急性冠脉综合征患者外周血红细胞微粒水平与冠状动脉病变严重程度的相关性及其影响因素。方法 选择2016年6月~2017年2月收入笔者医院内科行冠状动脉造影术的患者140例作为研究对象,分为急性冠脉综合征组(ACS组)108例(其中单支病变组25例,双支病变组27例,3支病变组27例,多支病变组29例)和非冠心病组32例,每个患者入院后第二天空腹抽取外周静脉血,分析血脂、血常规、生化指标等,并经流式细胞仪定量分析各组红细胞微粒CD235a表达水平,并根据冠状动脉造影检查结果计算Gensini积分。**结果** 与非冠心病组相比较,急性冠脉综合征组患者红细胞微粒($44.37\% \pm 15.48\%$)、低密度脂蛋白胆固醇($3.18 \pm 1.16\text{mg/L}$)、脂蛋白a($215.23 \pm 183.10\text{mg/L}$)、超敏C反应蛋白($19.58 \pm 26.94\text{mg/L}$)水平均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。急性冠脉综合征组各亚组间比较红细胞微粒与低密度脂蛋白胆固醇水平差异有统计学意义($P < 0.05$),其中有多支血管病变组红细胞微粒水平及低密度脂蛋白胆固醇水平最高($P < 0.05$)。ACS组Gensini积分与红细胞微粒水平呈正相关($\beta = 2.157, P < 0.05$),与高密度脂蛋白呈负相关($\beta = -15.579, P < 0.05$)。**结论** 急性冠脉综合征患者红细胞微粒水平明显高于非冠心病患者,红细胞微粒水平与高密度脂蛋白胆固醇与冠状动脉病变严重程度密切相关,红细胞微粒水平对预测急性冠脉综合征冠状动脉病变严重程度具有较高的价值。

关键词 红细胞微粒 急性冠脉综合征 动脉粥样硬化 血栓形成 Gensini积分

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.03.007

Relationship between Erythrocyte Particle Size and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Acute Coronary Syndrome. Nifeila Fulati, Yuan Yujuan, Muye Sai Nijati. Xinjiang Medical University, Xinjiang 830002, China

Abstract Objective To investigate the the level of red blood cell microparticles in patients with acute coronary syndromes and the correlation with severity of coronary artery disease and with its influencing factors. **Methods** A total of 140 patients were selected into our study from Jun 2016 to Feb 2017. All patients were identified through coronary angiography. There were 108 patients with acute coronary syndromes (ACS) mentioned as experimental group, which including 25 patients with single vessel disease, 27 patients with double vessel disease, 27 patients with triple vessel disease and 29 cases of multi-vessel disease, and 32 patients of non-coronary heart disease group mentioned as control group. Each patient was fasting and drawn the peripheral venous blood after the next day of hospitalized then analyzing blood lipids, blood routine and biochemical indicators. The expression of CD235a in erythrocyte derived microparticles was quantitatively analyzed by flow cytometry. The Gensini score was calculated based on the Results of coronary angiography. **Results** Compared with the non-CHD group, the levels of red blood cells microparticles ($44.37\% \pm 15.48\%$), low density lipoprotein cholesterol ($3.18 \pm 1.16\text{mg/L}$), lipoprotein a ($215.23 \pm 183.10\text{mg/L}$) and high sensitivity C Protein ($19.58 \pm 26.94\text{mg/L}$) were significantly increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of erythrocyte microparticles and low-density lipoprotein cholesterol in the subgroups of acute coronary syndromes were statistically significant ($P < 0.05$), with erythrocyte microparticles levels and low-density lipoprotein cholesterol levels ($P < 0.05$). There was a positive correlation between Gensini score and erythrocyte derived microparticles ($\beta = 2.157, P < 0.05$), and negatively correlated with high density lipoprotein ($\beta = -15.579, P < 0.05$). **Conclusion** The level of Gensini scores were calculated based on the results of coronary angiography. That in patients with acute coronary syndrome is significantly higher than that in patients with non-coronary heart disease. The level of erythrocyte derived microparticles is closely related to the severity of coronary artery disease. The level of erythrocyte derived microparticles has a high value in predicting the severity of coronary artery disease in acute coronary syndromes.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81160029);新疆维吾尔自治区科学基金资助项目(2015211C194);新疆医科大学研究生创新创业项目(CXCY043)

作者单位:830002 新疆维吾尔自治区人民医院

通讯作者:穆叶赛·尼加提,主任医师,教授,电子邮箱:muyassar11@aliyun.com

Key words Red blood cell microparticles ; Acute coronary syndrome; Atherosclerosis; thrombosis; Gensini score

动脉粥样硬化斑块破裂或血管损伤部位的血栓形成导致急性冠状动脉综合征 (acute coronay syndromes, ACS), 美国心脏协会统计, 每年约有 250 万人因 ACS 住院, 其中平均年龄 >40 岁的人群中约有 18% 的女性和 23% 的男性在被诊断为心肌梗死后 1 年内死亡^[1]。目前发现其发病机制与内皮损伤、炎症反应、血小板激活、凝血酶生成、斑块破裂、血栓形成等多种因素密切相关。血小板是动脉粥样硬化血栓形成过程中的关键因素, 主要通过激活、黏附和聚集, 影响血栓生长以及危及生命的并发症的严重程度^[2]。除了血小板和血液成分, 局部血流动力学或动脉粥样硬化斑块成分参与调节动脉血栓形成, 随着心血管领域血栓形成分子生物学机制的深入研究, 研究发现来自内皮细胞、红细胞、单核细胞、平滑肌细胞和血小板的细胞外囊泡在动脉粥样硬化的过程中扮演着重要的角色^[3]。前期研究发现, ACS 患者红细胞微粒 (red blood cell microparticles, RMPs) 水平明显高于非冠心病患者, 并发现高浓度的 RMPs 可缩短致血栓活性时间促进血栓形成^[4]。由此考虑微粒可能参与粥样硬化斑块形成、发展、破裂的过程, 继而导致 ACS 的发生^[5]。然而目前关于 RMPs 与 ACS 冠状动脉病变严重程度的相关研究较少。本研究旨在通过流式细胞仪定量分析 RMPs 水平探讨其与 ACS 冠状动脉病变严重程度的相关性。

对象与方法

1. 研究对象: 选择 2016 年 1 月 ~ 2017 年 2 月入新疆维吾尔自治区人民医院心内科并行冠状动脉造影检查的患者 140 例作为研究对象, 分为 ACS 组 108 例 (其中单支病变组 25 例, 双支病变组 27 例, 3 支病变组 27 例, 多支病变组 29 例) 和非冠心病组 32 例, 所有纳入研究的患者均签署之情同意书。(1) 纳入标准: ①实验组: 符合急性冠脉综合征诊断标准^[6]及经冠状动脉造影检查确诊为急性冠脉综合征的患者; ②对照组: 经冠状动脉造影未见血管异常或狭窄的非冠心病人群。(2) 排除标准: ①合并恶性心律失常、心脏瓣膜病、主动脉夹层等; ②严重的肝肾功能不全 (肝硬化、肝炎、肾衰竭、尿毒症等); ③血液系统疾病 (多发性骨髓瘤、溶血性贫血等); ④感染性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、严重电解质紊乱等; ⑤近期出现出血或梗死性疾病 (脑出血、脑梗死或其他组织器官栓塞等)。

2. 研究方法: (1) 一般资料: 记录患者性别、年龄、族别、身高、体重、吸烟史、高血压病史、糖尿病病史等。(2) 生化指标测量: 所有患者均在入院后第 2 天清晨空腹采集外周静脉血 5ml, 采用日立 7600 全自动生化分析仪完成检测肝肾功生化检测, 包括空腹血糖 (FBG)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、 γ -谷氨酰转肽酶 (GGT)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL - C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL - C)、载脂蛋白 A1 (apoA1)、载脂蛋白 B (apoB)、脂蛋白 a (LP - a)、尿酸 (UA)、素氮 (BUN)、肌酐 (CREA) 等。(3) 标本收集: 所有患者均行冠状动脉造影检查前进行空腹外周血采集, 抽取外周静脉血 5ml, 用枸橼酸钠抗凝管 (美国 BD 公司) 收集, 放置在 2 ~ 8℃ 低温环境中并在 2h 内通过低温离心机离心, 2000 × g 离心 15min 取贫血小板血浆 (PPP) 并移至 1.5ml 小试管中在 -80℃ 冰箱保存以备测定。(4) 红细胞源微粒的检测: 取出冻存标本, 在 4℃ 23000 × g 条件下超速离心获得红细胞小球, 再以低温反复超速离心即可得到红细胞源微粒。取 25 μ l 标本加入 100 μ l 氯化钙、100 μ l Binding - Buffer、5 μ l annexinV (美国 Biogland) 暗箱中孵育 20min 后加入 2.5 μ l 红细胞特异性单克隆抗体 CD235a (美国 BD) 暗箱孵育 20min, 最后加入 75 μ l PBS (美国 Hyclone) 在流式细胞仪上进行定性、定量分析。流式细胞仪 (美国 BD 公司 FACSCaliburTM) 检测前, 需通过流式细胞仪标准微球校准程序, 在 Cell Quest 配套软件中进行红细胞源微粒定量定性分析。(5) 冠脉病变严重程度 Gensini 积分评分: 所有患者均行冠脉造影术, 并有两位心内科专科医师记录冠脉造影结果, Gensini 积分采用美国心脏病协会的标准, 进行冠状动脉狭窄程度的病变定量评定, 是各支血管狭窄程度分数乘以权重系数的评分之和 (表 1)。

表 1 Gensini 积分评分表

狭窄程度	评分	病变部位	评分
1% ~ 25%	1	左主干病变	5.0
26% ~ 50%	2	左前降支或回旋支近段	2.5
51% ~ 75%	4	左前降支中段	1.5
76% ~ 90%	8	左前降支远段	1.0
91% ~ 99%	16	左回旋支中、远段	1.0
100%	32	右冠状动脉	1.0
		小分支	0.5

每处病变的积分 = 狭窄程度评分 × 病变部位评分, 每位患者的积分为所有病变积分的总和

3. 统计学方法:使用 SPSS 21.00 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料符合正太分布采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,不符合正太分布采用中位数,四分位数表示,计数资料采用卡方检验,多组间比较采用方差分析两两比较,Gensini 积分与不同指标的单因素相关性分析采用多元线性回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. ACS 组与对照组一般资料对比:ACS 组 RMPs,低密度脂蛋白胆固醇 (LDL - C),脂蛋白 a(LP - a),超敏 C 反应蛋白(s - CRP),Gensini 积分等均明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组年龄、性别、高血压病、糖尿病、吸烟史、高密度脂蛋白胆固醇(HDL - C)、甘油三酯(TG)、糖化血红蛋白等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。

2. 急性冠脉综合征各亚组间临床指标的比较:根据冠脉造影结果将 ACS 组分为单支病变组,双支病

变组,3 支病变组及多支病变组,采用方差分析进行组间两两比较,显示 RMPs 与 LDL - C 在各组间比较差异有统计学意义($F = 8.831, F = 4.185, P < 0.05$),多支病变组红细胞微粒水平明显高于单支病变组及双支病变组,其中单支病变组红细胞微粒水平最低(表 3)。

表 2 ACS 组和对照组的一般资料对比

指标	ACS 组($n = 108$)	对照组($n = 32$)	χ^2/t	P
年龄(岁)	57.09 $\pm$ 10.36	54.78 $\pm$ 10.21	1.044	0.298
男性 [$n(\%)$]	81(71.68)	18(66.67)	0.265	0.607
高血压 [$n(\%)$]	51(45.13)	15(55.56)	0.950	0.330
糖尿病 [$n(\%)$]	29(25.66)	5(18.52)	0.605	0.437
吸烟史 [$n(\%)$]	49(43.36)	7(25.93)	2.761	0.097
红细胞微粒(%)	44.37 $\pm$ 15.48	10.68 $\pm$ 3.99	20.468	0.000
HDL - C (mmol/L)	0.90 $\pm$ 0.23	0.97 $\pm$ 0.21	-1.539	0.126
LDL - C (mmol/L)	3.18 $\pm$ 1.16	2.39 $\pm$ 0.78	3.352	0.001
TG (mmol/L)	1.92 $\pm$ 1.31	1.60 $\pm$ 0.71	1.700	0.093
LP - a (mg/L)	215.23 $\pm$ 183.10	86.04 $\pm$ 26.33	7.195	0.000
s - CRP (mg/L)	19.58 $\pm$ 26.94	1.74 $\pm$ 1.39	7.000	0.000
糖化血红蛋白(%)	6.36 $\pm$ 1.60	5.97 $\pm$ 1.33	1.182	0.239

表 3 ACS 各亚组间临床指标的比较

指标	单支病变组	双支病变组	三支病变组	多支病变组	F	P
RMPs (%)	37.04 $\pm$ 10.61	43.70 $\pm$ 14.03 *	47.93 $\pm$ 13.82 *	54.01 $\pm$ 10.95 * #	8.831	0.000
D - D (mg/L)	0.63 $\pm$ 0.72	1.82 $\pm$ 5.35	0.80 $\pm$ 1.62	0.68 $\pm$ 1.09	1.013	0.390
s - CRP (mg/L)	13.72 $\pm$ 18.63	17.97 $\pm$ 34.33	22.39 $\pm$ 22.62	20.33 $\pm$ 25.35	0.532	0.661
HDL - C (mmol/L)	0.92 $\pm$ 0.19	0.92 $\pm$ 0.24	0.93 $\pm$ 0.22	0.84 $\pm$ 0.22	1.087	0.358
LDL - C (mmol/L)	2.53 $\pm$ 1.07	3.17 $\pm$ 0.95 *	3.50 $\pm$ 1.13 *	3.49 $\pm$ 1.30 *	4.185	0.008
LP - a (mg/L)	165.91 $\pm$ 90.36	282.72 $\pm$ 215.02	216.63 $\pm$ 180.39	210.19 $\pm$ 212.84	1.801	0.152

与单支病变组比较,* $P < 0.05$;与双支病变组比较,* $P < 0.05$

3. Gensini 积分与不同指标的多元线性回归分析:将 Gensini 积分作为因变量,RMPs、D - D、s - CRP、HDL - C、LDL - C、LP - a 等作为自变量进行多元线性回归分析,结果显示 RMPs 水平与 Gensini 积分呈正相关($\beta = 2.157, P < 0.05$),高密度脂蛋白胆固醇与 Gensini 积分呈负相关($\beta = -15.579, P < 0.05$,表 4)。

表 4 ACS 组 Gensini 积分多元线性回归分析

变量	偏回归系数	标准误差	标准系数	t	P
常量	-5.982	10.994	-	-0.544	0.587
RMPs	2.157	0.125	0.858	17.233	0.000
D - D	-0.173	0.812	-0.009	-0.214	0.831
s - CRP	-0.119	0.083	-0.061	-1.432	0.154
HDL - C	-15.579	9.157	-0.072	-1.701	0.041
LDL - C	0.559	2.041	0.013	0.274	0.785
LP - a	0.014	0.013	0.050	1.115	0.267

讨 论

红细胞微粒(red blood cell - derived MPs,RMPs)是当人体内的红细胞遭受凝血酶、内毒素等化学刺激或局部血管狭窄产生湍流和剪切力等物理刺激后导致细胞活化或凋亡时释放的双层膜结构的小囊泡,其直径约 0.1 ~ 1.0 μm ^[7]。红细胞微粒以出芽的方式由红细胞释放致细胞外基质,含有从母细胞携带的特异性 - 表面抗原 CD235a,磷脂酰丝氨酸(PS),组织因子(TF),蛋白质,脂质,micro - RNA 和非编码 RNA 等结构,没有细胞核,被认为是细胞间信息传递的新调节器。

RMPs 在调节血管内皮细胞功能方面有重要的作用,在红细胞老化过程中,会产生含有血红蛋白的 RMPs 和游离血红蛋白,一旦血红蛋白(Hb)被释放到病变区域,就可以通过体内与一氧化氮(NO)和活性脂质成分的相互作用转化为高铁血红蛋白(metHb)

和铁基血红蛋白(ferrylHb),能迅速与 NO 反应,促进 NO 从体内清除,加剧内皮细胞的炎症反应,并通过氧化低密度脂蛋白促进动脉粥样硬化的发展^[8]。NO 通常被认为介导血管扩张,血小板聚集和白细胞黏附,而 NO 的消耗则导致细胞间黏附的增加,进一步增强动脉粥样硬化。本研究 ACS 组 RMPs 水平、LDL-C、LP-a、s-CRP 等均高于对照组,这与冠状动脉粥样硬化内皮炎症反应,脂蛋白浸润等发病机制有关。

RMPs 可以通过增强凝血活性和抑制抗凝血机制等多种机制促进凝血状态,从而直接和间接地影响动脉粥样硬化。RMPs 可能通过暴露带有负电荷的磷脂酰丝氨酸(PS)和氧化应激促进细胞黏附过程,从而参与动脉粥样硬化的过程。Koshiar 等^[9]研究认为循环 RMPs 水平升高与体内凝血酶生成增加有关。此外,Leroyer 等^[10]提取动脉粥样硬化斑块中 RMPs 进行体外凝血实验,结果显示,RMPs 产生的凝血酶产生峰值明显大于单核细胞和血小板衍生的微粒。Van Der Meijden 等^[11]报道,因子 VII 缺乏对体外 RMPs 诱导凝血酶的生成没有影响,而缺乏因子 XIIa 明显影响凝血酶生成,这表明 RMPs 通过因子 XIIa 促进凝血酶产生,其机制为激活因子 XI 并启动内源性凝血途径。此外,RMPs 的特征是膜对称性的丧失,可以导致磷脂酰丝氨酸的暴露(PS)的暴露,并通过组织因子(TF)在体内激活外源性凝血途径,结合因子 VIIa 诱导因子 Xa 和 IXa 的产生^[12,13]。因子 IXa 可以通过与因子 VIIIa 的相互作用来激活因子 X,也可以激活与内源性和外源性凝血途径相关的因子 VII,最终导致纤维蛋白原产生纤维蛋白,进一步促进血管内凝血过程从而导致血栓形成。当斑块破裂发生时,斑块中的微粒将与凝血因子相互作用,导致凝血酶的产生。根据 Kent 等^[14]研究结果显示,在血浆样品中加入一定量的 RMPs 可诱导体外凝血酶原时间显著缩短,加速凝血反应时间。一项研究发现,在镰状细胞贫血患者中,镰状红细胞可促进微粒的释放,并提取纯化这些微粒注射于小鼠体内,导致小鼠短暂性肾血管闭塞^[15]。

在心血管疾病领域方面,最近的一项研究显示,RMPs 从不断增长的血栓释放到远端灌注血液中,并可在 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)患者的外周血中测出,被认为是持续血栓形成的一种新型生物学标志物。Liu 等^[16]的研究结果表明 ACS 组患者血液中 RMPs 较健康对照组明显升高,而且 STEMI 组患者升

高的幅度高于非 STEMI 患者,证实了急性冠状动脉综合征患者血液中的 RMPs 缩短了凝血时间,促进凝血酶的形成。Geprgios 等^[17]通过急性 ST 段抬高性心肌梗死患者接受 PCI 术后和健康对照组体内红细胞源微粒及血小板微粒水平的比较,发现 PCI 后红细胞源微粒水平明显升高,并与心肌梗死后的临床事件息息相关。本研究发现,急性冠脉综合征患者红细胞微粒水平明显高于对照组,与上述国内外研究结果相一致。Gensini 积分是目前公认的评估冠状动脉粥样硬化严重程度的较可靠的评分系统,本研究发现红细胞微粒水平与 Gensini 积分呈正相关,此外还发现冠心病多支病变组 RMPs 水平明显高于单支病变组及双支病变组考虑,认为红细胞微粒水平与冠状动脉严重程度存在密切的关系,由此可见,RMPs 可作为预测冠状动脉粥样硬化严重程度的新型标志物,为冠心病的诊疗提供新的靶点。

综上所述,急性冠脉综合征冠状动脉粥样硬化病变严重程度与红细胞源微粒水平密切相关,认为红细胞微粒可能通过促进内皮炎症反应、凝血级联反应以及脂蛋白浸润等过程参与冠状动脉粥样硬化的发生发展,促进血栓形成及斑块不稳定性,因此对于预测急性冠脉综合征冠状动脉病变严重程度具有较高的价值,为冠心病的诊断,治疗及预后提供新靶点。

参考文献

- 1 WHO. The atlas of heart disease and stroke [EB/OL]. 2014-10-30. http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/atlas/en
- 2 JA van Diepen, JF Berbee, LM Havekes, *et al.* Interactions between inflammation and lipid metabolism: relevance for efficacy of anti-inflammatory drugs in the treatment of atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228 (2): 306-315
- 3 Ferraris VA. Microparticles: the good, the bad, and the ugly[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 149 (1): 312-313
- 4 袁玉娟,穆叶赛·尼加提. 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[J]. *医学研究杂志*, 2016, 45 (6): 55-58
- 5 van Es N, Bleker S, Sturk A, *et al.* Clinical significance of tissue factor-exposing microparticles in arterial and venous thrombosis[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2015, 41 (7): 718-727
- 6 于学忠,张新超,朱华栋,等. 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
- 7 Burger D, Schock S, Thompson CS, *et al.* Microparticles: biomarkers and beyond[J]. *Clin Sci*, 2013, 124 (7): 423-441
- 8 Smiljic A, Nestorovic C, Savic LD. Modulatory role of nitric oxide in cardiac performance[J]. *Med Pregl*, 2014, 67 (9-10): 345-352
- 9 Koshiar RL, Somajo S, Norström E, *et al.* Erythrocyte-derived microparticles supporting activated protein C-mediated regulation of blood coagulation[J]. *PLoS One*, 2014, 9 (8): e104200 (下转第 66 页)

病过程^[11]。在心肌肥厚这一众多心血管疾病的共同病理生理过程中,炎症的角色并未完全阐明。目前的研究显示,促炎因子 TNF - α 可促进心肌肥厚^[12]。心肌细胞 TNF - α 在心肌炎症过程中表达上升^[13, 14]。本研究显示,在压力负荷条件下,Mnk1 基因敲除小鼠心肌组织中 TNF - α 和 P - NF - κ Bp65 的表达均较 WT 组有明显上调。离体实验印证,Mnk1 表达降低的 H9c2 细胞中 P - NF - κ Bp65 的核转位明显增多,TNF - α mRNA 的表达明显增加。已发表的研究显示,Mnk1 基因敲除后,心肌细胞中 sprouty2 降解增多,对 ERK1/2 信号通路的抑制作用减弱,导致 ERK1/2 信号通路激活和压力负荷诱导的心肌重构程度加剧^[8]。在心肌细胞中,抑制 ERK1/2 磷酸化可以使 TNF - α 的表达减少。这提示在压力负荷条件下,Mnk1 基因敲除可能通过心肌组织中 ERK1/2 的磷酸化水平增强,最终导致 TNF - α 表达增多,从而参与压力负荷下心肌的慢性炎症过程。然而特异性激活 Mnk1,反向论证其是否对心肌细胞炎症有确切作用,Mnk1 对 TNF - α 以及心肌炎症的影响是否与 Mnk1 的 3 个底物 (hnRNPA1、PSF 和 cPLA2) 有关系,有待于进一步研究。

参考文献

- Waskiewicz AJ, Flynn A, Proud CG, *et al.* Mitogen - activated protein kinases activate the serine/threonine kinases Mnk1 and Mnk2 [J]. *EMBO J*, 1997, 16(8): 1909 - 1920
- Joshi S, Platanias LC. Mnk kinase pathway: Cellular functions and biological outcomes [J]. *World J Biol Chem*, 2014, 5(3): 321 - 333
- Yim DG, Ghosh S, Guy GR, *et al.* Casein kinase 1 regulates Sprouty2 in FGF - ERK signaling [J]. *Oncogene*, 2015, 34(4): 474 - 484
- Dasilva J, Xu L, Kim HJ, *et al.* Regulation of sprouty stability by Mnk1 - dependent phosphorylation [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(5): 1898 - 1907

- Buxade M, Parra JL, Rousseau S, *et al.* The Mnks are novel components in the control of TNF alpha biosynthesis and phosphorylate and regulate hnRNP A1 [J]. *Immunity*, 2005, 23(2): 177 - 189
- Fan W, Wang W, Mao X, *et al.* Elevated levels of p - Mnk1, p - eIF4E and p - p70S6K proteins are associated with tumor recurrence and poor prognosis in astrocytomas [J]. *J Neurooncol*, 2017, 131(3): 485 - 493
- Liu Z, Li Y, Lv C, *et al.* Anthelmintic drug niclosamide enhances the sensitivity of chronic myeloid leukemia cells to dasatinib through inhibiting Erk/Mnk1/eIF4E pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 478(2): 893 - 899
- Yuan Y, Yan L, Wu Q Q, *et al.* Mnk1 (mitogen - activated protein kinase - interacting kinase 1) deficiency aggravates cardiac remodeling in mice [J]. *Hypertension*, 2016, 68(6): 1393 - 1399
- Parameswaran S, Kumar S, Verma RS, *et al.* Cardiomyocyte culture - an update on the in vitro cardiovascular model and future challenges [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2013, 91(12): 985 - 998
- Buxade M, Morrice N, Krebs D L, *et al.* The PSF. p54nrb complex is a novel Mnk substrate that binds the mRNA for tumor necrosis factor alpha [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(1): 57 - 65
- Kircher M, Lapa C. Novel noninvasive nuclear medicine imaging techniques for cardiac inflammation [J]. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*, 2017, 10(2): 6
- Tang F, Lu M, Yu L, *et al.* Inhibition of TNF - alpha - mediated NF - kappaB activation by ginsenoside Rg1 contributes the attenuation of cardiac hypertrophy induced by abdominal aorta coarctation [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2016, 68(4): 257 - 264
- Wei SG, Yu Y, Weiss RM, *et al.* Inhibition of brain mitogen - Activated protein kinase signaling reduces central endoplasmic reticulum stress and inflammation and sympathetic nerve activity in heart failure rats [J]. *Hypertension*, 2016, 67(1): 229 - 236
- Song XA, Jia LL, Cui W, *et al.* Inhibition of TNF - alpha in hypothalamic paraventricular nucleus attenuates hypertension and cardiac hypertrophy by inhibiting neurohormonal excitation in spontaneously hypertensive rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 281(1): 101 - 108

(收稿日期:2017 - 06 - 14)

(修回日期:2017 - 06 - 20)

(上接第 23 页)

- Leroyer AS, Isobe H, Leseche G, *et al.* Cellular origins and thrombogenic activity of microparticles isolated from human atherosclerotic plaques [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(7): 772 - 777
- VanDer Meijden PE, Van Schilfgaarde M, Van Oerle R, *et al.* Platelet - and erythrocyte - derived microparticles trigger thrombin generation via factor XIIa [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10(7): 1355 - 1362
- Spronk HM, ten CH, van der Meijden PE. Differential roles of tissue factor and phosphatidylserine in activation of coagulation [J]. *Thromb Res*, 2014, 133: S54 - S56
- Chistiakov DA, Orekhov AN, Bobryshev YV. Extracellular vesicles and atherosclerotic disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(14): 2697 - 2708

- Kent MW, Kelher MR, West FB, *et al.* The pro - inflammatory potential of microparticles in red blood cell units [J]. *Transfus Med*, 2014, 24(3): 176 - 181
- Camus SM, De Moraes JA, Bonnin P, *et al.* Circulating cell membrane microparticles transfer heme to endothelial cells and trigger vasoocclusions in sickle cell disease [J]. *Blood*, 2015, 125(24): 3805 - 3814
- Liu Y, He Z, Zhang Y, *et al.* Dissimilarity of increased phosphatidylserine posualtion activation in acute coronary syndromes [J]. *Coron Artery Dis*, 2016, 27(5): 365 - 375
- Giannopoulos G, Oudatzis G. Red blood cell and platelet microparticles in myocardial infarction patients treated with primary angioplasty [J]. *International J Cardiol*, 2014, 176(1): 145 - 150

(收稿日期:2017 - 10 - 23)

(修回日期:2017 - 11 - 02)