

急性冠脉综合征外周血与微粒物质代谢研究

袁玉娟 尼菲拉·甫拉提 依力哈木·阿布力提甫 穆叶赛·尼加提

摘要 目的 本研究检测急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)和非冠心病组正外周血物质代谢和微粒内物质代谢,证明 ACS 患者微粒内代谢成分、代谢通路不同于外周血成分代谢。**方法** 本研究对象分为非冠心病组($n=9$)和 ACS 组($n=15$),通过质谱仪检测外周血和微粒内物质代谢,分析两组外周血、微粒内差异性物质代谢物质和代谢通路。**结果** 外周血代谢组学结果显示差异变量 81 个,主要参与的代谢通路有磷脂代谢,鞘脂代谢,亚油酸代谢,酮体的合成与降解。ACS 患者的外周血微粒代谢物鉴定显示其主要的代谢途径主要有淀粉蔗糖代谢和戊糖、葡萄糖醛酸酶转换途径的改变。**结论** 代谢组学变化可能反映急性冠脉综合征早期的病理生理学变化,可能有助于早期对急性心肌梗死(AMI)患者进行风险分层。

关键词 急性冠脉综合征 微粒 代谢组学

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.02.015

Metabolic and Metabolic Substances in the Peripheral Blood of Patients with ACS and Non-coronary Heart Disease. Yuan Yujuan, Nifeila · Pulati, Yilihamu · Abulitipu, et al. Cardiology Department of Internal Medicine, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Xinjiang 838000, China

Abstract Objective detect metabolic and metabolic substances in the peripheral blood of patients with ACS and non-coronary heart disease. It was proved that the metabolic components and metabolic pathways of ACS were different from those of peripheral blood. **Methods** The subjects were divided into non-coronary disease group ($n=9$) and ACS group ($n=15$). The metabolites and metabolic pathways of peripheral blood and microparticles were analyzed by mass spectrometry. Two groups of peripheral blood, microbial differences in metabolites and metabolic pathways were analyzed. **Results** The results of peripheral blood metabolomics showed 81 variables, the main metabolic pathway involved in phospholipid metabolism, sphingolipid metabolism, linoleic acid metabolism, ketone synthesis and degradation. The identification of peripheral metabolites in peripheral blood of patients with ACS showed that the main metabolic pathways were starch sucrose metabolism and changes in glucose and glucuronidase conversion pathways. **Conclusion** Metabolic changes may reflect early pathophysiological changes in acute coronary syndromes, which may contribute to the early risk stratification of AMI patients.

Key words Acute coronary syndrome; Microparticle; Metabolomic

随着人们生活水平的提高、饮食结构的改变,心血管疾病在发展中国家也有明显的增长趋势,专家们推测 2020 年它将成为世界头号杀手^[1]。缺血性心脏病中致死性最强的急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS),发生率呈逐年增加趋势^[2]。

ACS 是指冠心病中急性发病的临床类型,以急性心肌缺血为共同特征的一组临床综合征,其包括急性心肌梗死(AMI)和不稳定型心绞痛(UAP)患者。ACS 的发病急、病情重、病死率高,1/2 的心血管死亡原因归结为 ACS,因而需要早期预防、诊断和治疗。随着冠脉血管血运重建技术逐渐普及与成熟,以及多

种抗血小板及抗凝药物的联合使用大大降低了 ACS 患者发生急性血栓事件的概率,但是粥样硬化斑块基础上形成血栓的分子生物学机制仍不清楚。

近年来研究发现,血栓的形成不仅与血小板、内皮细胞、组织因子(TF)有关,动脉粥样硬化病灶局部及斑块发生破裂的冠状动脉局部血液中存在促凝血活性的微粒,是由细胞内吞作用形成的管腔内磷脂囊泡,其直径为 $0.1 \sim 1.0 \mu\text{m}$,来源包括血小板、红细胞和内皮细胞等,数量完全取决于细胞的激活或者凋亡^[3-6]。现在越来越多的研究证明微粒可作为很多系统疾病诊断及治疗的生物标志物,包括心血管系统疾病、神经系统疾病和肿瘤疾病^[7-10]。

前期研究发现 ACS 患者的外周血微粒水平明显升高,其中红细胞源微粒、血小板源微粒以及内皮细胞源微粒参与了 ACS 的发生、发展过程。笔者在体外将 ACS 患者血浆中提取的不同浓度红细胞源微粒

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81760068);新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2015211C194)

作者单位:838000 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院内科
通讯作者:穆叶赛·尼加提,电子信箱:muyassar11@aliyun.com

和血小板源微粒加入冠心病患者血浆中,发现微粒诱导血栓形成的峰值前移,提示红细胞源微粒和血小板源微粒可能诱导凝血酶形成,从而证实 ACS 发生急性血栓与红细胞源、血小板微粒相关性^[11-15]。

代谢组学是一个新的系统生物学方法,补充了基因组学、转录组学和蛋白质组学,是细胞系统中代谢物集合的综合分析,已被用于发现疾病诊断或预后的生物标志物,并揭示与疾病发病机制相关的机制^[16]。结合代谢组学分析 ACS 的发病机制,为进一步研究血栓形成过程中微粒内物质变化提供新的窗口^[17]。

本研究通过质谱仪同时检测 ACS 和冠心病组正外周血物质代谢和微粒内物质代谢,分析两组外周血、微粒内差异性物质代谢物质和代谢通路,同时证明 ACS 患者微粒内代谢成份、代谢通路不同于外周血成分代谢。

对象与方法

1. 样本来源:所有纳入对象均来自 2016 年 9 月~2017 年 2 月在新疆维吾尔自治区人民医院内科住院的患者。根据严格的纳入标准和排除标准最终从 126 例住院患者筛选出 25 例纳入研究,所有患者入院时告知研究内容并同时签署知情同意书。研究对象分为 ACS 组($n=15$),其中男性 10 例,女性 5 例;高血压病 9 例,糖尿病 5 例,吸烟 5 例,Non-CAD 组($n=9$),其中男性 5 例,女性 4 例;高血压病 4 例,糖尿病 2 例,吸烟 3 例,为了收集研究对象的一般资料和心血管疾病相关危险因素,制定了一份详细的调查问卷。调查问卷主要包括一般个人信息、职业、家族历史、吸烟状况和饮酒。体格检查包含血压、心率、心电图(ECG)、身高、体重、腰围、腹部围和臀围测量,同时完善患者临床相关生化指标。

2. 纳入及排除标准:所有入选患者均经冠状动脉造影证实冠状动脉病变情况,冠状动脉造影未见异常者视为非冠心病患者,纳入非冠心病组。

诊断标准:①不稳定型心绞痛诊断标准是基于以前的研究: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;②急性心肌梗死(AMI)为胸痛持续时间 >20min,AMI 患者的心电图显示海拔或抑郁的 ST 段,在 24h 内至少两个相邻导联出现 ST 段的抬高或

压低,其抬高者为 STEMI,未抬高者为 Non-STEMI,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肿瘤性疾病;③造血系统疾病;④类风湿、系统性红斑狼疮和干燥综合征;⑤脑梗死和肺栓塞。

3. 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微粒的水平,所有患者均在冠状动脉造影前进行外周血采集用来检测代谢物质。标本为入院 24h 之内患者的外周血,获得知情同意后,采集患者肘静脉血 2ml,血常规、血脂等检测均在清晨空腹静息状态下抽取外周血送检。用柠檬酸钠抗凝管(美国 BD 公司)收集。在血液取样时保证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。

4. 一般项目和生化指标:收集所有研究对象的一般资料,包括姓名、性别、年龄、吸烟(吸烟详细记载吸烟年数,每天吸烟支数)、饮酒;高血压病、2 型糖尿病、服药史等。生化指标包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglycerid, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDL)、脂蛋白 a、白蛋白、白细胞计数、红细胞计数、血红蛋白、血肌酐、心脏射血分数(LVEF%)。

5. 质谱条件:UPLC 质谱串联 LTQ-Orbitrap velos (Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA, USA) 质谱,采用电喷雾离子源正离子模式;鞘气为氮气和辅助气,流速分别为 45 个任意单位(arbitrary units)和 10 个任意单位(arbitrary units);质谱扫描范围为 100~1000 m/z;喷雾电压设为 4.2 kV;离子传输管温度 350℃,数据采用高分辨傅里叶转换模式(FT)获取,一级分辨率为 60000;二级分辨率为 15000;二级采用数据依赖(data-dependent)分析模式;动态排除时间为 15s;碎裂方式选择 HCD,相关参数设置如下:隔离宽度为 3Da;碰撞能量:根据不同代谢物选择 20%、40% 和 60%;启动时间为 30ms;

6. 液相条件:采用 Waters H-class 型号超高效液相色谱对样品进行分离。分析条件如下:色谱柱:waters BEH C18 (3.0mm × 100.0mm, 1.7 μm),柱温 50℃;流动相 A 为 0.1% 甲酸水,流动相 B 为乙腈。(1)外周血清分析梯度为:0~2min, 2% B; 2~15min, 2% B~98% B; 15.0~15.1min, 98% B~100% B; 15.1~25.0min, 100% B; 25.0~25.1min, 100% B~2% B; 25.1~30.0min, 2% B; 流速为 0.3 ml/min;进样体积为 5 μl 。(2)微粒分析梯度:0~2min, 2% B;

2~15min, 2% B~98% B; 15.0~15.1min, 98% B~100% B; 15.1~25.0min, 100% B; 25.0~25.1min, 100% B~2% B; 25.1~30.0min, 2% B; 流速为 0.3ml/min;进样体积为 5μl。

7. 样本制备:外周血标本收集于带有 3.28% 柠檬酸钠(1:9)的抗凝管,混匀后离心。(1)外周血标本:在 3500 × g、室温下离心 10min 离出血细胞,获得血清,标明收集日期以及患者入组编号于 -80℃ 保存以便将来使用。血清在室温下溶解,取样 50μl,加 150μl 水,混匀,加 400μl 乙腈,混匀,4 度静置 1h, 14000 × g 离心 10min,取上清 500μl,离心浓缩,用 200μl 2% 乙腈水复溶,14000 × g 离心 10min,取 5μl 进样。(2)微粒:血标本以 3500 × g、室温下离心 10min 离出血细胞,其上清在 20000 × g 15min 4℃ 离心获得微粒标本,微粒在室温下溶解,放入 -20℃ 冰箱冷却 30s,后放入 37℃ 超声清洗仪内超声打碎 90s,加入 200μl 甲醇溶液,涡旋 30s,超声机 2 个循环,共 20min 以裂解微粒,放入 4℃ 冰箱冷却 20min,14000 × g 10min 4℃ 离心,取上清,离心浓缩仪吹干(2~3h),用 20μl 2% 乙腈水复溶,涡旋 30s,37℃ 水浴 30s, 14000 × g 10min 4℃ 离心后进样。

8. 统计学方法:由 UPLC-LTQ orbitrap 获得的原

始数据,采用美国 Waters 公司的商业组学分析软件 progenesis QI (Version 2.0, Nonlinear Dynamics, UK) 软件进行处理。该软件可自动完成峰对齐,峰识别和峰校正等前处理程序,最终输出三维矩阵,即由保留时间和精确质荷比组成的谱峰索引变量、样本名称和峰强度/面积组成。获得的数据矩阵导入多变量统计软件 SIMCA-P software 14.0 (Umetrics AB, Umea, Sweden)进行 PCA 分析,可视化组间变化趋势。组间差异变量通过 OPLS-DA 模型获取的 VIP 值进行筛选,VIP 值 > 1 的变量认为是组间显著性差异变量。将鉴定得到的差异性变量进行代谢通路分析,分析与疾病相关性较强的代谢通路。定量资料进行正态性检验,符合正态分布资料以平均值 ± 标准差表示,两组之间采用 t 检验;不满足参数检验条件的资料,以中位数(四分位数间距)来表示,采用秩和检验。

结 果

1. ACS 组和 Non-CAD 组临床基本信息和临床生化指标资料:两组患者在 BMI、性别、是否合并糖尿病、是否合并高血压病、是否吸烟方面比较,差异无统计学意义(P>0.05),说明两组间临床基本信息具有可比性,两组年龄比较,差异有统计学意义(表 1)。

表 1 ACS 组与 Non-CAD 组临床基本信息的比较

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	性别		高血压病		糖尿病		吸烟	
			男性	女性	是	否	是	否	是	否
ACS 组	65.27 ± 9.97	29.10 ± 4.15	10	5	9	6	5	10	5	10
Non-CAD 组	49.56 ± 7.43	25.86 ± 4.38	5	4	4	5	2	7	3	6
<i>t/χ²</i>	-4.082	-0.690	0.296		0.548		0.336		0	
<i>P</i>	0.000	0.497	0.678		0.675		0.669		1.000	

ACS 组和 Non-CAD 组临床生化指标情况:ACS 组和 Non-CAD 组在外周血总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、脂蛋白 a、红细胞计数、血红蛋白、血肌酐、白蛋白等方面比较差异无统计学意义(P>0.05),白细胞计数、心脏射血分数(LVEF)两组之间比较差异有统计学意义,说明两组间除白细胞计数和 LVEF,其余临床生化指标具有可比性(表 2)。提取微粒后使用电子显微镜证实微粒形态结构(图 1)。

2. 外周血实验结果:ACS 组和 Non-CAD 组 PCA 趋势分析:由图 2 所见,ACS 组和 Non-CAD 组具有显著的代谢差异,质控样本重复性良好。

OPLS-DA 模型及差异代谢物分析:采用 OPLS-

DA 模型对变量进行聚类,筛选对聚类贡献较大的变量。结果显示,模型不存在过拟合,在可以接受的范围内。根据 OPLS-DA 模型,筛选对分类贡献较大的变量(VIP>1.5,图 3,图 4)。

结合 t 检验得到两组中具有显著差异的变量,取交集得到差异变量 81 个(图 5)。对差异变量进行初步鉴定,根据精确分子量以及部分代谢物的二级碎片预测得到差异变量的候选代谢物,对代谢物进行通路分析,主要参与的代谢通路有磷脂代谢、鞘脂代谢、亚油酸代谢、酮体的合成与降解(图 6)。

3. 微粒实验结果:ACS 组 vs 非冠心病组 PCA 趋势分析,PCA 得分图显示,疾病组和正常组具有一定的代谢差异,质控样本重复性良好(图 7)。

表 2 ACS 组与 Non - CAD 组临床生化指标比较[$\bar{x} \pm s$, 中位数(四分位数间距)]

组别	ACS 组	Non - CAD 组	Z/t	P
总胆固醇 (mmol/L)	3.89 (3.46, 4.43)	4.61 (3.70, 5.02)	-0.567	0.571
HDL (mmol/L)	0.80 $\pm$ 0.15	0.93 $\pm$ 0.29	1.405	0.175
LDL (mmol/L)	2.59 $\pm$ 0.79	2.66 $\pm$ 0.65	0.226	0.823
甘油三酯 (mmol/L)	1.26 $\pm$ 0.59	1.59 $\pm$ 0.90	1.063	0.300
脂蛋白 a (mg/L)	155.41 (71.34, 247.19)	60.91 (28.28, 125.94)	-0.410	0.682
白细胞计数 ($\times 10^9/L$)	10.07 (7.18, 11.43)	6.01 (4.96, 7.59)	-2.653	0.008
红细胞计数 ($\times 10^9/L$)	4.70 $\pm$ 0.62	4.92 $\pm$ 0.60	0.875	0.391
血红蛋白 (g/L)	143.13 $\pm$ 20.89	145.90 $\pm$ 16.96	0.334	0.741
白蛋白 (g/L)	35.40 (31.40, 38.65)	38.70 (37.25, 39.95)	-0.410	0.682
血肌酐 (mmol/L)	76.8 (65.50, 83.20)	67.96 (57.12, 69.30)	-1.222	0.222
LVEF (%)	49.73 $\pm$ 8.00	62.33 $\pm$ 5.41	4.618	0

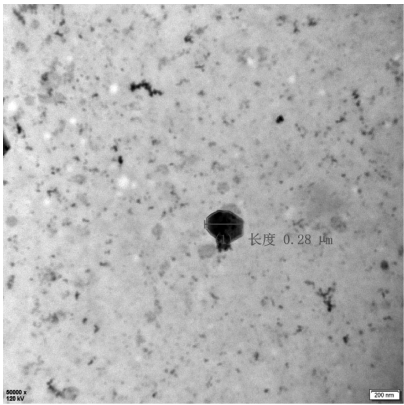


图 1 ACS 外周血电子显微镜下微粒

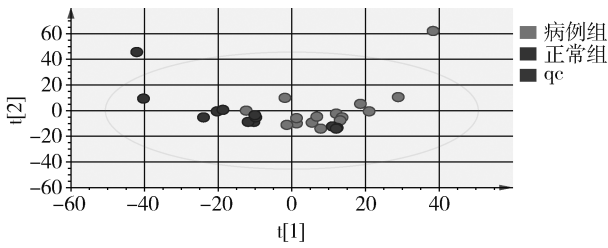


图 2 PCA 得分图

OPLSDA 模型及差异代谢物分析,采用 OPLSDA 模型对变量进行聚类,筛选对聚类贡献较大的变量。结果显示,模型不存在过拟合,在可以接受的范围内。

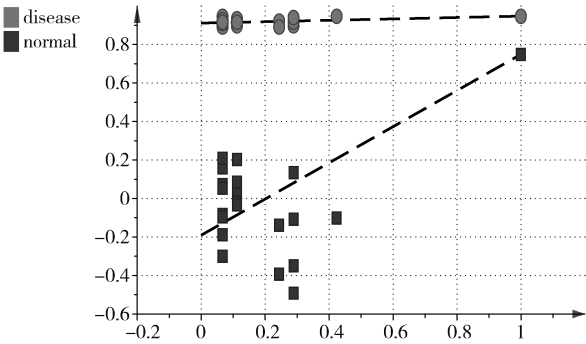
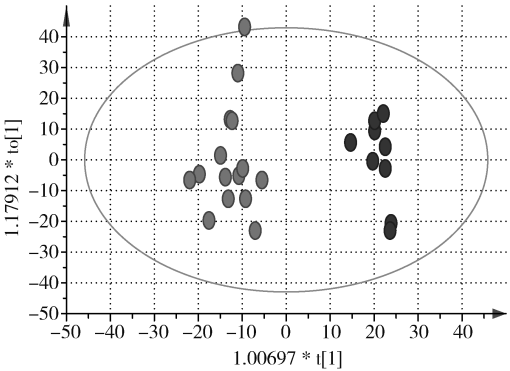


图 3 OPLS - DA 得分图和模型的置换检验

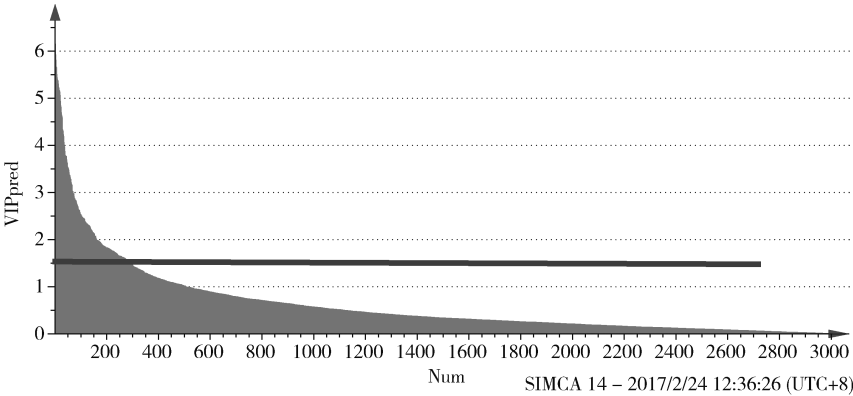


图 4 变量 VIP 分布

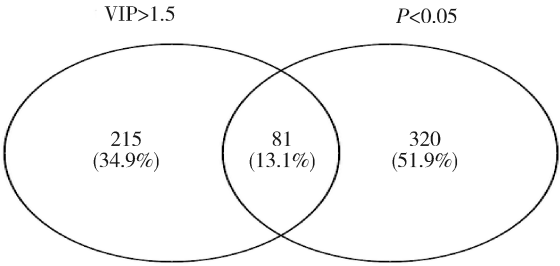


图 5 结合 VIP 和 *t* 检验交集的差异变量

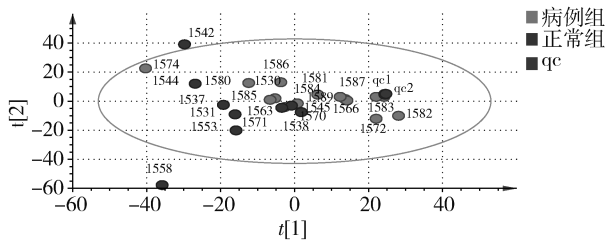


图 7 PCA 得分图

根据 OPLS - DA 模型,筛选对分类贡献较大的变量 (VIP > 1.5,图 8,图 9)

结合 *t* 检验得到两组中具有显著差异的变量,取交集得到差异变量 31 个。对差异变量进行初步鉴定,根据精确分子量以及部分代谢物的二级碎片预测得到差异变量代谢物,主要参与的代谢通路有淀粉蔗糖代谢和戊糖、葡萄糖醛酶转换(表 3)。

讨 论

据统计全球每年有上千万人死于心血管疾病,其中一半以上死亡原因为急性心肌梗死,这就需要临床能早期诊断和早期发现这类高危人群,进行早期临床干预,降低这类疾病的发生率和病死率^[18]。ACS的

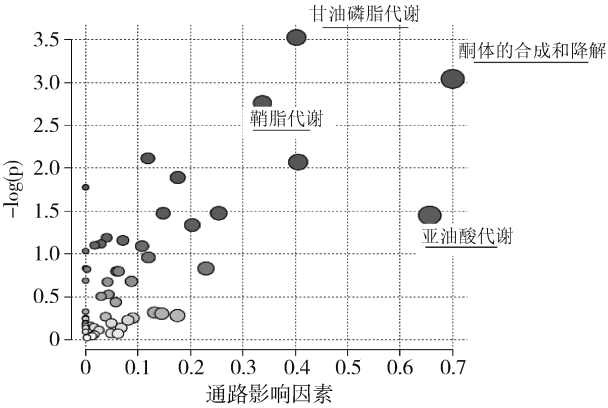


图 6 代谢物参与通路权重图

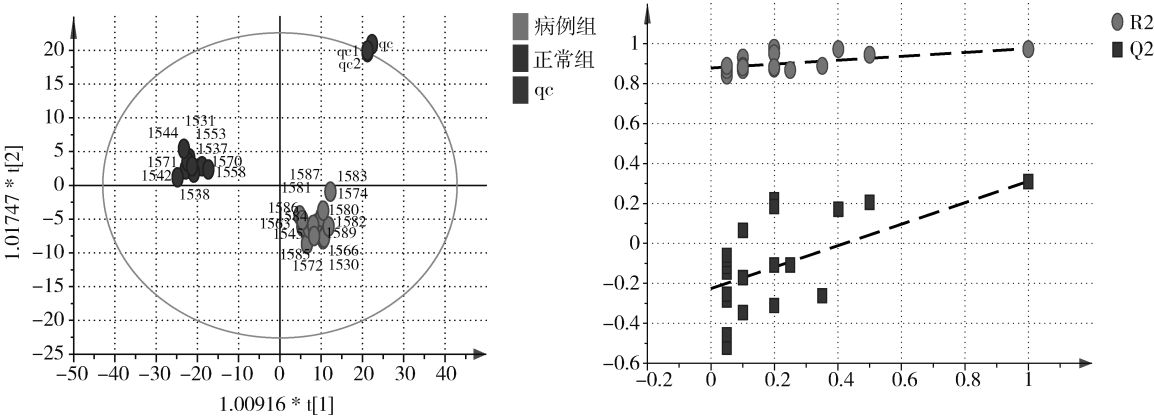


图 8 OPLS-DA 得分图和模型的置换检验

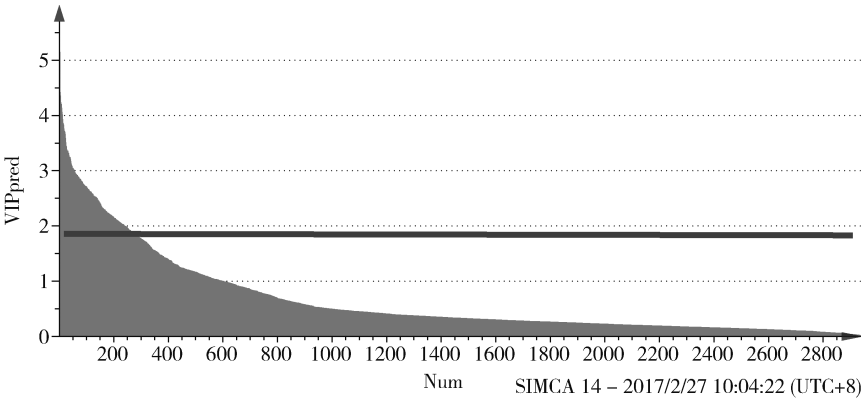


图 9 变量 VIP 分布

表 3 二级鉴定结果

化合物	化合物 ID	名称	化学式	积分	碎片分数
6. 95_461. 0566m/z	HMDB59648	8 - oxo - dGDP	C10H15N5O11P2	38.0	8.61
7. 35_833. 4594m/z	HMDB38350	果胶糖苷	C43H70O14	34.7	22.00
7. 64_310. 0449m/z	HMDB34043	三氯氧菊酯	C15H11O6 +	45.9	34.90
8. 30_372. 2714m/z	HMDB10199	11b - PGF2 α	C20H34O5	34.3	7.56
8. 53_625. 3404n	HMDB02579	糖苷脱氧胆酸 3 - 葡萄糖苷酸	C32H51NO11	41.6	31.60

诊断基于临床症状的评估、体表心电图以及生物标志物的综合分析^[19]。在缺乏典型的心电图变化时,临床上使用生物标志物识别缺血症状对于 ACS 临床诊断和危险分层至关重要。

微粒不同于从凋亡细胞中释放的直径超过 1 μ m 的凋亡体,也不同于由细胞活化所释放的直径大约 10.0 ~ 100.0nm 的外泌体。目前研究证实微粒不仅仅是简单的细胞膜脱落物,而且是携带其来源细胞的多种生物学信息,具有多种重要的生物活性分子的载体。近年来研究认为微粒作为特定的外源凝集素和细胞因子的介质,能促进细胞间的相互作用和细胞传递,被看作是细胞间信息传递的新路径^[20]。此外,微粒还携带有来源细胞的各种生物活性分子,如细胞因子、RNA 和 DNA,通过转移这些生物活性分子致靶细胞,调节一系列生物效应^[21,22]。现在越来越多的医学证明,微粒可作为很多系统疾病的诊断及治疗的生物标志物,包括心血管系统疾病、神经系统疾病和肿瘤疾病^[23]。微粒不仅能反映细胞的激活状态,也能反映炎症进展和高凝状态的特征。因此,微粒被公认为许多凝血和炎症疾病的关键因素。

代谢水平的改变能更快地反映生理水平的改变,它能代表疾病表型。代谢组学允许多变量的定量测定,反应代谢组学病理生理激活,没有针对性的代谢组学方法主要涉及大量代谢物的客观的分析,这种方法提供了更大范围的代谢物,通常这是生物标志物发现过程的初始阶段,后来通过其他有针对性的分析方法得到进一步证实。

近年来对冠心病、急性心肌梗死的代谢组学研究引起了国内外广泛关注,事实证明血浆中的代谢物在疾病的预测、诊断、治疗中起着重要的作用,有助于急性冠脉综合征的早期发现,积极进行干预治疗,并很大程度上降低心血管恶性事件的发生。Ali 等发现 STEMI、UA 和正常组的外周血中共有 68 种代谢物,健康者与 STEMI 患者相比,其主要峰值差异为 H₂S、甘油、乳酸、尿酸和脂肪酸。另有研究发现在稳定型心绞痛和 AMI 之间的代谢组学有明显的差异,有变

化的代谢物包括磷脂、脂肪酸、神经鞘脂、甘油酯和类固醇,这些血清中鉴别性代谢物的发现对疾病发病机理的洞察提供了更多依据。Carlos 等比较非 ST 段抬高 ACS 患者和健康对照的外周血浆,鉴定出两组间有 15 种代谢产物具有差异,反映了心肌细胞遭受氧化应激和缺氧状态时动脉粥样硬化过程的代谢组学特征,有助于更好的解释心脏细胞中发生的变化。然而,对于急性心肌梗死患者外周血中微粒的代谢组学研究尚未见相关文献报道。代谢物分析技术可以为疾病发生、发展过程提供一个详细的代谢过程图。因此,这将为发现预测生物标志物从而更早的进行临床治疗的干预提供机会。

本研究外周血代谢组学结果显示差异变量 81 个,对差异变量进行初步鉴定,根据精确分子量以及部分代谢物的二级碎片预测得到差异变量的候选代谢物,对代谢物进行通路分析,主要参与的代谢通路有磷脂代谢,鞘脂代谢,亚油酸代谢,酮体的合成与降解等。ACS 患者的外周血微粒代谢物鉴定显示无数种不同程度发生的代谢物,其主要的代谢途径主要有淀粉蔗糖代谢和戊糖、葡萄糖醛酸酶转换途径的改变。

酮体水平升高是一个常见的代谢区域,也可能与能量代谢有关。脂肪酸氧化,在葡萄糖和脂质代谢中的作用已经明确。在饥饿或糖尿病的情况下,由于高水平的脂肪酸和低胰岛素,酮体的水平显着增加,在这种情况下,它们成为心肌的主要能量供应。本研究结果提示缺氧情况“模拟”糖尿病发生的生理状况,葡萄糖代谢的低能量产量迫使细胞使用脂肪作为能量来释放酮体作为最终物质。 β - 羟基丁酸酯和丙酮都是主要合成的酮体。

笔者认为,这些代谢变化可能对 MI 患者的早期风险分层有用,特别是当患者入院时肌钙蛋白结果为阴性,如 ACS 患者观察到上述差异性代谢物和代谢途径,能够分配不同的相关代谢簇。笔者尝试建立的特异性代谢预测生物标志物预测心肌损伤,从而允许能早期干预和(或)寻找更显著治疗方法,这就需要开展更大的样本量和多中心的随机对照研究进一步证实。

参考文献

- 1 Murray CJ, Lopez AD. Alternative projection of mortality and disability by cause 1990 – 2020: Global Burden of Disease Study [J]. Lancet, 1997, 349: 1498 – 1504
- 2 隋辉, 陈伟伟, 王文. 《中国心血管病报告 2015》而要点解读 [J]. 中国心血管杂志, 2016, 21: 259 – 261
- 3 Xu R, Greening DW, Simpson RJ, *et al.* Extracellular vesicle isolation and characterization: toward clinical application [J]. Clin Invest, 2016, 126(4): 1152 – 1162
- 4 Tsuyoshi Ni, Toshio I, Takashi A, *et al.* microRNAs and Cardiovascular Diseases [J]. Bio Med Res Int, 2015, 2015: 1 – 14
- 5 Nomura S, Shimizu M. Clinical significance of procoagulant microparticles [J]. Intensive Care, 2015, 3(1): 2
- 6 Barteneva NS, Fasler – Kan E, Bernimoulin M, *et al.* Circulating microparticles: square the circle [J]. BMC Cell Biol, 2013, 14: 23
- 7 Lawson C, Vicencio JM, Yellon DM, *et al.* Microvesicles and exosomes: new players in metabolic and cardiovascular disease [J]. Endocrinol, 2016, 228(2): R57 – 71
- 8 Frühbeis C, Fröhlich D, Kuo WP, Krämer – Albers EM. Extracellular vesicles as mediators of neuron – glia communication. Front Cell [J]. Neurosci, 2013, 30(7): 182
- 9 Basso M, Bonetto V. Extracellular vesicles and a novel form of communication in the brain [J]. Front Neurosci, 2016, 10: 127
- 10 Verma M, Lam TK, Hebert E, *et al.* Extracellular vesicles: potential applications in cancer diagnosis, prognosis, and epidemiology [J]. BMC Clin Pathol, 2015, 15: 6
- 11 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
- 12 Ni jiati · Mu yesai, Si mayi · A muti, Li GQ. Plasma levels of red blood cell microparticles in Xinjiang Uygur patients with Acute coronary syndrome [J]. Heart J, 2013, 303: 992 – 1004
- 13 Ni jiati · Mu yesai, Guo YH, Zulihumaer Abudurehman, *et al.* Relationship between the level of circulating endothelial micro – particles in the blood and blood lipid content in uyghur and Han patients with

- acute coronary syndrome [J]. Clin Lab, 2015, 60(8): 1071 – 1075
- 14 Ni Mu ye sai, Li GQ, Yang YJ, *et al.* Association between onset of acute coronary syndrome and thrombogenic activity induced by peripheral red blood cell – derived microparticles [J]. Accept Clin Lab, 2015, 23: 381 – 390
- 15 Muyesai N, Abulajiang S, Adeljiang T, *et al.* Clinical and experimental analysis of platelet micro particles [J]. Induc Thromb Coron Stent. Clin Lab, 2016, 62(9): 1619 – 1624
- 16 Wei R, Li G, Seymour AB. Multiplexed, quantitative, and targeted metabolite profiling by LC – MS/MS [J]. Methods Mol Biol, 2014, 1198: 171 – 199
- 17 Miso N, Youngae J, Do HR, *et al.* Metabolomics – driven approach reveals metabolic responses and mechanisms in the rat heart following myocardial infarction [J]. Int J Cardiol, 2017, 227: 239 – 246
- 18 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2014, 129: e28 – 292
- 19 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, *et al.* Third universal definition of myocardial infarction [J]. Am Coll Cardiol, 2012, 60: 1581 – 1598
- 20 吴焕玲, 范刚. 微颗粒在调节血管功能中的作用及意义 [J]. 中国微循环杂志, 2006, 10(4): 301 – 303
- 21 Jansen F, Yang X, Hoelscher M, *et al.* Endothelial microparticle-mediated transfer of MicroRNA – 126 promotes vascular endothelial cell repair via SPRED1 and is abrogated in glucose – damaged endothelial microparticles [J]. Circulation, 2013, 128(18): 2026 – 2038
- 22 Lannan KL, Sahler J, Kim N, *et al.* Breaking the mold: transcription factors in the anucleate platelet and platelet – derived microparticles [J]. Fron Immunol, 2015, 6(48): 1 – 16
- 23 Lawson C, Vicencio JM, Yellon DM *et al.* Microvesicles and exosomes: new players in metabolic and cardiovascular disease [J]. J Endocrinol, 2016, 228(2): 57 – 71

(收稿日期: 2017 – 08 – 17)

(修回日期: 2017 – 09 – 29)

(上接第 58 页)

- 9 张艳芳, 黄晶. 酒精性肝纤维化的血清标志物研究进展 [J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(3): 623 – 626
- 10 Mormone E, George J, Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches [J]. J Biol Interact, 2011, 193(3): 225 – 231
- 11 高强, 李旭光, 樊莉, 等. 肝纤维化发病机制的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(14): 2780 – 2785, 2677
- 12 王小莲, 吴江锋, 冯罡. 酒精性肝纤维化发生机制的研究进展 [J]. 重庆医学, 2013, 42(4): 464 – 466
- 13 胡敏, 陈巍, 梅万甜. 还原型谷胱甘肽联合异甘草酸镁对酒精性肝炎患者肝功能指标的影响 [J]. 医学理论与实践, 2017, 30(21): 3193 – 3194
- 14 陶军跃. 还原型谷胱甘肽对酒精性肝纤维化的保护作用 [J]. 中国现代医生, 2010, 48(27): 23 – 24

- 15 李晓峰. 党参的化学成分及药理作用研究概况 [J]. 中国乡村医药杂志, 2014, 21(21): 83 – 84
- 16 孙政华, 邵晶, 郭玫. 黄芪化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中医临床研究, 2015, 7(25): 22 – 25
- 17 刘爽. 黄芪药理作用的研究进展 [J]. 北方药学, 2015, 12(12): 95 – 96
- 18 孙屹峰, 郭李柯, 秦咏梅, 等. 参芪扶正注射液对酒精性肝纤维化大鼠 ROS、SOD、LPO、NF – κ B 及 CTGF mRNA 表达的干预作用 [J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(16): 1463 – 1467
- 19 曾智江, 彭强. 转化生长因子 – β 1 在肝纤维化中的作用 [J]. 肝胆外科杂志, 2016, 24(2): 155 – 158
- 20 熊钻, 梅玉峰, 王春阳, 等. 透明质酸、Ⅲ型前胶原、Ⅳ型胶原、层粘连蛋白对肝硬化的诊断价值分析 [J]. 中国处方药, 2018, 16(1): 137 – 138

(收稿日期: 2018 – 04 – 26)

(修回日期: 2018 – 05 – 22)