小而密低密度脂蛋白与心血管疾病关系

马 磊　黄 觊

随着社会经济的发展和人口老龄化及城镇化进程的加速，心血管病的发病人数呈持续增长趋势，据2018年《中国心血管病报告》显示心血管病死亡仍是中国居民死亡的首要原因，而冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病，CHD）占据了心血管死亡原因的主要部分[1]。目前普遍认为低密度脂蛋白（LDL）是冠心病的主要危险因素，降低LDL水平可降低心血管疾病（CVD）风险已成为全球共识，且2018年AHA血脂管理指南也强调了LDL达标的重要性[2]。然而，大多数试验显示单纯降LDL治疗所达到的心血管风险降低不足30%，临床发现许多LDL达标患者仍发生了心血管事件，因此必须考虑造成冠心病的其它危险因素[3]。临床研究发现LDL是由一群异质性颗粒所组成，采用密度梯度凝胶电泳法可将LDL分为大而轻的A型颗粒，小而密的B型颗粒及介于两者间的中间型颗粒，而B型颗粒又被称为sdLDL。目前已有多项研究证明动脉粥样硬化与sdLDL密切相关[4,5]，且在调整了年龄、LDL及高血压、吸烟、体质指数（BMI）等冠心病传统危险因素后，发现sdLDL仍与冠心病密切相关，且相关性明显强于LDL。此外有研究显示sdLDL与冠心病的病变严重程度密切相关。因此测量血浆中sdLDL水平，筛选CVD高危人群、评估sdLDL对冠心病预后的影响及评估作为降脂治疗的另一个靶点，具有重要意义，本文就sdLDL与冠心病关系的最新进展做一综述。

1 sdLDL定义及检测方式

LDL是由许多异质性颗粒所组成，目前已有多种方式用于分析LDL颗粒组成，常见的是超速离心法和密度梯度凝胶电泳法（GGE）。Krauss等开创性的应用超速离心法将LDL依据密度分为四组，即大而轻的LDL-Ⅰ（1.025~1.035 g/ml），中间密度LDL-Ⅱ（1.035~1.040 g/ml），低密度LDL-Ⅲ（1.040~1.050 g/ml），极低密度LDL-Ⅳ（1.050~1.060 g/ml）[6]，而Austin等则应用梯度凝胶电泳法将LDL颗粒依据大小将其分为大而轻的表型A颗粒（直径≥25.5 nm）和小而密的B型颗粒（直径<25.5 nm）[7]，后续Krauss研究了此两种分离方式之间的联系性，发现直径<25.5 nm的颗粒通常对应超速离心法中的LDL-Ⅲ和LDL-Ⅳ，因此根据结合密度及大小将LDLⅢ、LDLⅣ和B型颗粒统称为sdLDL。尽管梯度凝胶电泳是目前应用最多的检测sdLDL方式，但该方法只能定性分析sdLDL水平而不能定量分析sdLDL的浓度，随着研究的深入，建立具体的临床数值和冠心病关系至关重要。而超速离心法尽管可以定量分析sdLDL水平，但设备要求严格且操作流程复杂，完成1份sdLDL含量测定需要52 h，大大限制了其临床应用。此外sdLDL检测还有高效液相色谱法（HPLC），核磁共振广谱法、凝胶过滤柱法，动态光散射法，离子迁移率分析法，但由于上述方式缺乏统一操作标准，且各实验室结果具有明显不一致性，也限制了其临床应用[8]。于2003年首次出现了均相酶谱试验法分析sdLDL，且于2010年由Vandermeersch率先应用于自动生化分析仪中，该法通过表面活性剂和鞘磷脂酶将sdLDL与LDL分离进而测量sdLDL胆固醇浓度，所得sdLDL值与传统的密度梯度离心法测得数值相一致（直径15~20 nm，密度1.044~1.063 g/ml），由于其具有操作方便快捷、高重复性、高可比性和数值一致性等优点，使测量sdLDL并进行多中心的大规模临床研究和定量分析sdLDL与冠心病间的关系提供了可能[9]。

2 sdLDL的生成

据相关研究显示在正常血脂的人群中存在两种极低密度脂蛋白（VLDL）和中间密度脂蛋白（IDL），其中富含甘油三酯和直径较大的分别称为VLDL1和IDL-1，直径较小和缺乏三酰甘油的则被称为VLDL2和IDL-2。关于sdLDL的生成Berneis提出了依赖于肝脏中三酰甘油含量的两条生成途径[10]：①当肝脏中可用三酰甘油（TG）含量较少时，肝脏直接分泌VLDL1和IDL2，随后VLDL1在脂蛋白脂肪酶（LPL）、胆固醇酯转运蛋白（CETP）及肝脂酶(HL)的作用下生成LDLⅢ，IDL2在脂蛋白脂肪酶的作用下生成大颗粒LDL1。②当肝脏中可用TG含量较高时，肝脏直接分泌VLDL1和VLDL2，随后VLDL1和VLDL2在脂蛋白脂肪酶（LPL）、肝脂酶（HL）及胆固醇酯转运蛋白（CETP）的作用下可分别生成LDLⅣ和LDLⅡ。一些研究也显示CETP可进行LDL和VLDL、HDL间的三酰甘油及胆固醇酯的交换，抑制CETP活性可明显减低患者中sdLDL的水平[11]，因此CETP可能也参与了sdLDL的生成。另有研究显示sdLDL受年龄、性别及三酰甘油、BMI及HDL水平及高肝脂肪酶活性相关。

3 sdLDL的致动脉粥样硬化作用

目前关于sdLDL颗粒的致动脉粥样硬化作用机制已被广泛研究，其较LDL有更强的致动脉粥样硬化主要由下列原因造成：①sdLDL与LDL受体相结合被清除的时间明显长于LDL颗粒[12]。②sdLDL缺乏抗氧化维生素且有更强的氧化易感性。③较小的颗粒尺寸，易于穿过血管内皮并沉积于动脉壁中，使其成为胆固醇和脂质储存的主要来源。④血液中更长的循环时间，增加了其被修饰的可能性。⑤含更多糖化载脂蛋白apoB且与动脉壁中的蛋白多糖有更高的亲和力[13,14]。⑥易引起血管内皮细胞功能障碍，产生纤溶酶原激活剂抑制1与血栓素A2，导致一系列促AS行为。⑦sdLDL颗粒含有更多的磷脂酶A2（PLA2），在脂蛋白中PLA2清除氧化的磷脂，释放促炎性产物加速动脉粥样硬化进展。

4 sdLDL与心血管疾病关系

sdLDL与CHD间的相关性已被大量研究[7,15]，最近Lian sheng等研究了sdLDL与伴有2型糖尿病的冠心病间的相关性[16]，其中冠心病组纳入146例患者，依据其是否患有糖尿病将其分为糖尿病组与非糖尿病组，另选取161例健康人作为试验对照组，结果显示冠心病糖尿病组sdLDL（0.48 mmol/L）明显高于冠心病非糖尿病组（0.42 mmol/L），P<0.05，表明血清sdLDL定量检测对CHD有临床重要价值，尤其是有伴有糖尿病的CHD患者。2017年Goel等[17]测量了126例CAD患者和64例非CAD患者的sdLDL，结果显示冠状动脉狭窄组的平均sdLDL水平（16.3±6.8）mg/dl明显高于无冠状动脉狭窄组（10.1±5.7）mg/dl，（P<0.001），sdLDL与syntax积分间存在显著相关性，ROC曲线显示sdLDL=10.02 mg/dl与冠心病的发生密切有关（敏感性为82%，特异性为83%，曲线下面积为0.83）。据Noriko等研究显示，sdLDL/LDL对于代谢综合征的相关性较LDL和sdLDL更强[18]，在ARIC研究[19]中，对11419例男性和女性进行了血浆sdLDL的测定，采用比例风险模型研究了11年内sdLDL、血管危险因素和冠心病风险间的关系，显示sdLDL和冠心病密切相关，且糖尿病患者的sdLDL水平较非糖尿病患者更高（49.6 vs. 42.3 mg/dl；P<0.0001），即使在根据LDL水平被认为处于低心血管风险的个体中，sdLDL也预测了发生冠心病的风险（HR=1.61；95%CI：1.04~2.49）。Vincenzo等[20]对患有外周血管病变并行血运重建的患者进行随访3月发现，术后行走距离及踝臂指数改善的患者有更低的sdLDL水平。而最近Hao Shen等研究sdLDL与慢性肾脏疾病（CKD）的将来心血管风险的相关性，该试验共纳入145例CKD Ⅲ期和Ⅳ的患者，其中男性113例，女性32例，对上述的患者进行4年的随访发现，8例患者发生了致命性的心血管事件，46例发生了非致命性的心血管事件，进行COX回归分析发现sdLDL（1.278，95%CI：1.019~1.598）和sdLDL/LDL（2.456，95%CI：1.421~15.784）是心血管事件的独立危险因素，进行生存分析发现，sdLDL>38 mg和sdLDL/LDL>0.3与心血管事件明显相关[21]。Sakai对sdLDL对冠心病预后进行探究[22]，该试验采用均相酶谱法测定了345例65岁以上冠心病患者的LDL和sdLDL的水平，对心血管病死亡、急性冠脉综合征的发生、需动脉血运重建、需住院治疗的心力衰竭，需手术治疗的心血管事件及因脑卒中住院的终点事件（CE）进行了为期5年的随访，结果显示sdLDL是最佳CE的预测指标（HR=1.206，95%CI：1.006~1.446）。国内安宁等进行了sdLDL与急性冠脉综合征相关性研究，发现ACS组sdLDL水平及sdLDL/HDL较对照组明显升高[0.88（0.70,1.09）mmol/L vs. 0.61（0.41,0.84）mmol/L、0.98（0.72,1.30）vs. 0.58（0.40,0.86）]，sdLDL≥0.613 mmol/L时，预测ACS的敏感度和特异度分别为86.6%和51.5%，sdLDL/HDL≥0.938时预测ACS的敏感度和特异度分别为53.7%和87.9%[23]。栾雪冰等研究了sdLDL与PCI术后支架内再狭窄的影响，发现与健康对照组相比,冠心病组血清sdLDL[（0.451±0.135）mmol/L vs.（0.673±0.281）mmol/L]显著升高（P=0.001）；且与未狭窄组比较,再狭窄组血清sdLDL[（0.606±0.276）mmol/L vs.（0.695±0.304）mmol/L]、Gensini评分[（40.23±9.24）vs.（58.42±10.37）分]均明显升高（P=0.019，0.001）[24]。最近范雪松等研究显示，sdLDL及sdLDL/LDL比值与颈动脉斑块异常组中明显高于对照组，且多发斑块组明显高于其它组，提示两者具有早期识别异常斑块的能力，且随斑块严重程度的进展可识别出多发斑块，sdLDL和sdLDL/LDL比值诊断颈动脉多发斑块的AUC分别为0.882（95%CI：0.819~0.945，P<0.01）和0.830（95%CI：0.747~0.914，P<0.01），cut-off值分别为0.90 mmol/L（灵敏度88%；特异度79.3%）和0.30（灵敏度84.0%；特异度74.5%）[25]。

5 药物对sdLDL的影响

sdLDL和HDL水平呈明显负相关，与TG水平呈现明显正相关，因此目前降低sdLDL方案主要有直接和间接降低sdLDL水平两种方式。降低sdLDL的药物包括他汀、依折麦布、贝特类及烟酸制剂。据Fukushima等研究显示，使用他汀治疗6个月可降低ACS伴代谢综合征患者24%的sdLDL水平，且ACS伴代谢综合征的患者sdLDL降低率是无代谢综合征ACS患者的5.5倍[26]。据Tsunoda等研究发现，当依折麦布与他汀类药物联合使用时，可降低sd-LDL水平，随后Kubo研究发现依折麦布可降低LDL达标患者的sdLDL水平，并成功降低CHD患者的心血管事件残留风险[27]。此外有研究显示，贝特及烟酸类药物可减少sdLDL水平并促进A型颗粒的生成。关于减肥药也有相关研究显示可降低sdLDL水平[12]。

6 展望

目前研究显示sdLDL是冠心病的危险因素，且较LDL与冠心病有更强相关性。另有研究显示sdLDL可作为冠心病二级预防的标志物且与慢性肾脏疾病的冠心病预后密切相关。而关于sdLDL与进行PCI治疗的急性冠脉综合患者的预后关系仍不清楚，且关于sdLDL预测冠心病预后的最佳切点也不明确，关于sdLDL的降低水平及靶目标可明显预防冠心病预后也不清楚，因此进行此方面的可能应更有意义。

参 考 文 献

[1] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-20.

[2] Grundy SM,Stone NJ,Bailey AL,et al. 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical PracticeGuide-lines [J] . Circulation , 2019 , 139 (25) : e1082-e143.

[3] Hirayama S,Miida T. Small dense LDL:An emerging risk factor for cardiovascular disease[J]. Clinica Chimica Acta,2012,414(1):215-24.[4] Afanasieva OI,Utkina EA,Artemieva NV,et al. Elevated Lipoprotein(a) Cncentration and Presence of Subfractions of Small Dense Low Density Lipoproteins as Independent Factors of Risk of Ischemic Heart Disease[J]. Kardiologiia,2016,56(6):5-11.

[5] Tsujita K,Yamanaga K,Komura N,et al. Lipid profile associated with coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: Subanalysis of PRECISE-IVUS trial[J]. Atherosclerosis,2016,251 (Complete):367-72.

[6] Krauss RM,Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans[J]. J Lipid Res,1982,23(1): 97-104.

[7] Austin MA,Breslow JL,Hennekens CH,et al. Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction[J]. Jama,1988,260 (13) : 1917-21.testing [J]. J Am Coll Cardiol,2013,62(17 Suppl) : S21-31.

[16] Notarangelo FM,Maglietta G,Bevilacqua P,et al. Pharmacogenomic Approach to Selecting Antiplatelet Therapy in Patients With Acute Coronary Syndromes: The PHARMCLO Trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2018,71(17):1869-77.

[17] Cavallari LH,Lee CR,Beitelshees AL,et al. Multisite Investigation of Outcomes With Implementation of CYP2C19 Genotype-Guided Antiplatelet Therapy After Percutaneous Coronary Intervention[J]. JACC Cardiovasc Interv , 2018 , 11 (2):181-91.

[18] Hochholzer W,Ruff CT,Mesa RA,et al. Variability of individual platelet reactivity over time in patients treated with clopidogrel:insights from the ELEVATE-TIMI 56 trial [J] . J Am Coll Cardiol, 2014,64(4):361-8.

[19] Mega JL,Hochholzer W,Frelinger AL,et al. Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease[J]. Jama,2011,306(20):2221-8.

[20] Pereira NL,Sargent DJ,Farkouh ME,et al. Genotype-based clinical trials in cardiovascular disease[J]. Nat Rev Cardiol,2015,12(8):475-87.

[21] Bergmeijer TO,Janssen PW,Schipper JC,et al. CYP2C19 genotypeguided antiplatelet therapy in ST-segment elevation myocardial infarction patients-Rationale and design of the Patient Outcome after primary PCI (POPular) Genetics study[J]. Am Heart J,2014,168(1):16-22.e11.

[22] Varenhorst C,Eriksson N,Johansson A,et al. Effect of genetic variations on ticagrelor plasma levels and clinical outcomes[J]. Eur Heart J,2015,36(29):1901-12.

（引用自《中国循证心血管医学杂志》2019年11月第11卷第11期）

脂蛋白相关磷脂酶A2与冠心病的研究进展

刘美 高金娥

摘要 冠状动脉粥样硬化性心脏病（CHD），是由脂质代谢紊乱和慢性炎症性疾病导致冠状动脉病理改变的一类疾病，中老年人群中较常见，由多种炎症因子共同参与其发生发展，在心血管（CV）疾病中发病率和死亡率占重要比例。临床上对冠心病的相关诊断有着较多的检测指标，脂蛋白相关磷脂酶A2（Lp-PLA2）就是最重要的一种，它对整个生命周期中的心脏症状、治疗和干预以及日常生活的影响和长期健康的评估都非常重要。本文拟Lp-PLA2在冠心病中的发展做一综述。

【关键词】磷脂酶 A2　冠心病　Darapladib

Research Progress of Lipoprotein Associated Phospholipase A2 and Coronary Heart Disease

LIU Mei, GAO Jin’e. //Medical Innovation of China, 2022, 19(12): 185-188

[Abstract] Coronary atherosclerotic heart disease (CHD), it is a kind of coronary artery disease caused by lipidmetabolism disorder and chronic inflammatory disease, it is common in middle-aged and elderly people, and is involved in the occurrence and development of multiple inflammatory factors, accounting for an importantproportion of the morbidity and mortality of cardiovascular (CV) diseases. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is one of the most important indicators in clinical diagnosis of coronary heart disease, it is very important for cardiac symptoms, treatment and intervention throughout the life cycle, as well as the impact of daily life and long-term health assessment. This article reviews the development of Lp-PLA2 in coronary heart disease.

[Key words] Phospholipase A2 Coronary heart disease Darapladib First-author’s
address: Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010017, China
doi：10.3969/j.issn.1674-4985.2022.12.044

随着社会环境不断变化、不良饮食习惯及社会压力不断增加等，冠心病已经成为威胁人类健康的主要慢性疾病[1]。冠心病的发病因素也成为医学界研究的焦点。由于传统的致病因子不能满足冠心病的诊治Lp-PLA2的出现刚好解决了这一困惑，它在冠心病中的机制已成为国内外学者最新的研究热点。Lp-PLA2对血管炎症具有高度特异性，在冠心病炎症和斑块破裂中起关键作用，它是一种慢性新型的炎症因子，容易使复杂易损斑块破裂，具有早期预测、高度特异性及敏感性等优势，能为冠心病患者提供一种更加全面的个体化治疗方案，并且能在预后诊断上为冠心病提供重要参考价值[2]。

1 Lp-PLA2的生物学特性

Lp-PLA2又称血小板活化因子乙酰水解酶（PAF-AH），是1980年在炎症细胞中发现的一种酶，是一种磷脂酶A2，主要存在于血浆中，小部分存在于细胞中，是一种分子量为 45 kDA 的丝氨酸酯酶，由441个氨基酸组成，属于磷脂酶A2超家族Ⅶ组。随后有研究发现肝细胞、主动脉细胞和脂肪细胞中也存在这种物质。Lp-PLA2主要与循环系统中低密度脂蛋白（LDL）结合，通过多种机制变成氧化低密度脂蛋白（ox-LDL）中的氧化磷脂胆碱，激活炎症细胞并聚集到动脉粥样硬化斑块中，加重动脉粥样硬化病变。另一方面，Lp-PLA2 还能水解和修饰血管内膜的金属蛋白酶（MMP）和促炎脂质物质形成，通过炎症反应链吞噬 ox-LDL，最终加重冠心病相关的血栓形成、心血管事件发生[3-4]。

2 Lp-PLA2的检测方式及影响因素

目前国内外各个平台检测 Lp-PLA2的方法各有所不同，主要通过酶联免疫吸附试验（ELISA）检测酶活性和酶浓度来测定Lp-PLA2浓度及活性[5]，该方法为检测提供了一个更准确、快捷的方式。从大量检测研究中发现Lp-PLA2的活性与三高（高血压、高血脂、高血糖）人群有着一定的关联[6]，和正常人群相比三高中Lp-PLA2的活性更高。在达拉斯心脏研究所和韩国队列研究中发现不同种族、性别、年龄的人群中Lp-PLA2也存在着差异，在种族中白种人群最高，其次是西班牙裔，亚洲人及黑人是最低[7-8]。性别方面，中年男性Lp-PLA2活性较中年女性要高，年龄越大，Lp-PLA2水平也越高。相应的有研究发现Lp-PLA2的活性与其基因型也有关系，在Lp-PLA2的基因型中Lp-PLA2活性GG基因型 >GT基因型>TT基因型。

3 Lp-PLA2与冠心病

冠心病的发病机制主要是由炎症反应导致粥样斑块硬化或破裂的一个过程。大量的研究证明，Lp-PLA2活性在破裂的动脉粥样硬化斑块和炎症反应中居首位，并成为心血管风险的一个强大的独立预测因子[9-10]。

Lp-PLA2经乙酰基水解后生成游离的氧化脂肪酸和溶血磷脂。这两种因子可通过上调免疫因子（如细胞因子和黏附因子）促进金属蛋白酶的分泌，使得局部炎症反应加剧，然后加快斑块破裂、斑块的发展[11-12]。研究认为Lp-PLA2水平与斑块破裂有关，并且是冠心病发生的早期预测标志物[13-14]。升高的 Lp-PLA2水平与斑块不稳定的发生率相关，这一发现也得到了其他研究的支持，不稳定的斑块组织中 Lp-PLA2的水平明显增加[15-16]。该研究是第一个报道血液循环中Lp-PLA2浓度对冠心病有很重要的治疗和预测价值[17]。通过对79036名参与者进行32 项前瞻性研究发现Lp-PLA2 活性及质量与冠心病风险呈持续相关[18-20]。向满林等[21]研究中，研究者将患有冠心病患者53例和健康对照组21例，通过 ELISA 检测所有患者血清Lp-PLA2浓度，经统计学 SPSS19.0软件进行数据分析和处理后，结果显示患有冠心病患者的Lp-PLA2水平比健康组高。经过大量临床相关性研究和荟萃分析发现患者血浆 Lp-PLA2水平与冠心病危险程度呈正相关[22-24]。随着冠心病诊疗进入腔内时代，冠脉造影已成为判定冠脉狭窄程度及冠状动脉粥样硬化斑块活动度的重要手段，从而间接反映易损斑块与Lp-PLA2水平[25-26]。

3.1 Lp-PLA2在冠心病中风险预测价　Lp-PLA2在冠心病中具有基因多态性作用，因此Lp-PLA2 表达水平也不一致[27-28]。Lp-PLA2则成为独立于冠心病传统的危险因素及心血管事件风险中重要预测物质[29]。在很多国内研究中发现Lp-PLA2 基因多态性与冠心病的发生程度呈正相关 [30-32]。Li 等[24]通过纳入12项检查系统评价和荟萃分析Lp-PLA2活性与冠心病发生的风险关系，发现冠心病发生风险随着Lp-PLA2活性而增高。另外也有研究发现Lp-PLA2活性及多态性与冠心病发生风险无关联，如Gregson等[33]的荟萃分析显示Lp-PLA2 基因多态性与冠心病发生风险无关联。Benderly等 [34]的研究不支持Lp-PLA2活性与冠心病及心血管事件预测有显著相关性。大多数学者还是肯定Lp-PLA2与冠心病显著相关，但仍需要大量的前沿性临床研究来证实Lp-PLA2与冠心病之间的相关性。

3.2 Lp-PLA2 的抑制剂Darapladib　对于冠心病的治疗临床主张降血脂、稳定斑块及预防心血管事件的发生。有研究显示在临床Ⅲ期试验中Lp-PLA2 的抑制剂Darapladib正有此作用。Darapladib是一种强效可逆抑制剂，它的半衰期约为40 h，经肝脏代谢，具有很强的首过效应[35]。它主要通过阻断丝氨酸残基活性，下调炎症、细胞外基质和增殖相关的基因和信号通路的表达，减少动脉粥样硬化斑块内巨噬细胞浸润和炎症介质释放，预防心脏纤维化、心室肥大，从而有效减轻巨噬细胞浸润和炎症反应使斑块得以稳定[36]。它的抑制作用与血脂浓度无关[37]，也不受他汀类药物影响[38]。大量的临床研究发现 Darapladib在治疗期间可降低Lp-PLA2的活性，达到稳定斑块的目的[39-40]。同样也有研究证实Darapladib并不能降低冠心病及心血管事件的死亡率，如Prasad等[41]邀请54名冠心病患者参加随机口服Darapladib试验，最终发现Darapladib降低了Lp-PLA2的活性，但没有改善冠状动脉内皮功能。SOLID-TIMI52随机临床实验中发现Darapladib 抑制Lp-PLA2的活性，但没有降低冠状动脉事件发生的风险[42]。Wallentin等[43]研究表明在接受 Darapladib治疗前后，Lp-PLA2的活性基线降低了，但并没有延缓冠状动脉损伤的严重程度。在White等[44]随机对照试验中，稳定型冠心病患者口服 Darapladib后，在3.7年的中位随访期间发现Darapladib没有降低心血管死亡率。可见Darapladib作为新的治疗目标而应用于临床还存在争议。

4 小结与展望

综上所述，据目前研究发现Lp-PLA2的作用与冠心病相关的斑块和血栓形成有关。Lp-PLA2作为心血管特异性炎症介导因子，为冠心病患者突发斑块破裂和静脉血栓形成提供了参考价值，在不稳定斑块和破裂斑块中Lp-PLA2呈高表达。也是冠心病相关发病率和死亡率的主要预测因子。但目前关于Lp-PLA2活性对冠心病和其他心血管事件中的风险预测价值、Darapladib治疗上仍存在巨大的争论和质疑，因此仍需要更多的临床研究来进一步探讨与分析。

参 考 文 献

[1] 胡盛寿，高润霖，刘力生，等.《中国心血管病报告2018》概要[J].中国循环杂志，2019，34（3）：209-220.

[2] ZHANG H，GAO Y，WU D，et al.The relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity with the seriousness of coronary artery disease[J].BMC Cardiovasc Disord，2020，20（1）：295.

[3] ASANO K，OKAMOTO S，FUKUNAGA K，et al.Cellular source（s） of platelet-activating-factor acetylhydrolase activity in plasma[J].Biochem Biophys Res Commun，1999，261（2）：511-514.

[4] MADJID M，ALI M，WILLERSON J T.Lipoprotein-associated phospholipase A2 as a novel risk marker for cardiovascular disease: a systematic review of the literature[J].Tex Heart Inst J，2010，37（1）：25-39.

[5] ZHUO S，WOLFERT R L，YUAN C.Biochemical differences in the mass and activity tests of lipoprotein-associated phospholipase A（2） explain the discordance in results between the two assay methods[J].Clin Biochem，2017，50（18）：1209-1215.

[6] JACKISCH L，KUMSAIYAI W，MOORE J D，et al.Differential expression of Lp-PLA2 in obesity and type 2 diabetes and the influence of lipids[J].Diabetologia，2018，61（5）：1155-1166.

[7] BRILAKIS E S，KHERA A，MCGUIRE D K，et al.Influence of race and sex on lipoprotein-associated phospholipase A2 levels: observations from the Dallas Heart Study[J].Atherosclerosis，2008，199（1）：110-115.

[8] YOO H J，KIM M，LEE S H，et al.Elevated LipoproteinAssociated Phospholipase A（2） Independently Affects AgeRelated Increases in Systolic Blood Pressure：A Nested CaseControl Study in a Prospective Korean Cohort[J].Int J Hypertens，2020，2020：5693271.

[9] FRAS Z，TRŠAN J，BANACH M.On the present and future role of Lp-PLA（2） in atherosclerosis-related cardiovascular risk prediction and management[J].Arch Med Sci，2021，17（4）：954-964.

[10] LIU C F，QIN L，REN J Y，et al.Elevated plasma lipoproteinassociated phospholipase A2 activity is associated with plaque rupture in patients with coronary artery disease[J].Chin Med J（Engl），2011，124（16）：2469-2473.

[11] 张晓红，刘向祎.脂蛋白相关

（下转第二版）

伊 利 康 报

ERKN® 浙江伊利康生物技术有限公司
ZHEJIANG ERKN BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO.,LTD.
公司网址：http://www.erkn.cn　检验网址:http://www.clinet.com.cn
总机电话：0577-86525830　编辑部：0577-86525171　传真：86527530
2022.9.30　星期五
农历壬寅年九月初五
总第119期　共四版
一九九三年三月三十日创刊
浙企资准字第C179号

疫情防控知识

一、防疫基本行为准则有哪些？

（一）勤洗手。手脏后，要洗手；做饭前，餐饮前，便前，护理老人、儿童和病人前，触摸口鼻和眼睛前，要洗手或手消毒；外出返家后，护理病人后，咳嗽或打喷嚏后，做清洁后，清理垃圾后，便后，接触快递后，接触电梯按钮、门把手等公共设施后，要洗手或手消毒。

（二）科学戴口罩。有发热咳嗽等症状时，就医时，拥挤时，乘电梯时，乘坐公共交通工具时，进入人员密集的公共场所时，要戴口罩。

（三）注意咳嗽礼仪。咳嗽打喷嚏时，用纸巾捂住口鼻，无纸巾时用手肘代替，注意纸巾不要乱丢。

（四）少聚集。疫情期间，少聚餐聚会，少走亲访友，少参加喜宴丧事，非必要不到人群密集的场所。

（五）文明用餐。不混用餐具，夹菜用公筷，敬酒不闹酒，尽量分餐食；食堂就餐时，尽量自备餐具。

（六）遵守1米线。排队、付款、交谈、运动、参观时，要保持1米以上社交距离。

（七）常通风。家庭人多时，房间有异味、油烟时，有病人时，访客离开后，多开窗通风。

（八）做好清洁消毒。日常保持房间整洁。处理冷冻食品的炊具和台面，病人及访客使用的物品和餐饮具，要及时做好消毒。

（九）保持厕所卫生。勤清洁厕所，马桶冲水前盖盖，经常开窗或开启排气扇，保持地漏水弯有水。

（十）养成健康生活方式。加强身体锻炼，坚持作息规律，保证睡眠充足，保持心态健康；健康饮食，戒烟限酒；有症状时，及时就医。

（十一）疫苗接种。响应国家新冠病毒疫苗接种政策，积极配合疫苗接种，保护个人健康。

(下转2,3版中缝)

征稿启示

《伊利康报》离不开您的关注,她的每次出刊离不开您的支持,您就是我们的老师，请把您所看到的、听到的、想到的事件告诉我们，余下的事全由我们来做。若您所提供的文章被采用,我们将视文章的价值给予一定的奖励。文章奖励标准：1500 字以下：100 元，1500–2500 字：150 元，2500 字以上：200 元；凡使用本公司产品在国外刊物上公开发表论文者奖励 1000 元，在国家级刊物上公开发表者奖励 500 元，在省级及各地方刊物上公开发表者奖励 200 元，在无刊号(内部)上公开发表者奖励 100 元。

编辑部电话：
(0577)86525171
投稿信箱：
ylk_bjb@163.com

伊利康试剂服务网络

一片区
浙江　江苏　辽宁
湖北　云南　贵州
郑女士0577-86527531

二片区
河北　河南　山东
山西　甘肃　宁夏
青海　福建　上海
北京
黄女士0577-86527368

三片区
四川　重庆　吉林
江西　陕西　湖南
黑龙江
孙女士0577-86526082

四片区
温州　广西　广东
海南　安徽　新疆
内蒙古
张女士0577-86505018

技术服务热线：
4008660090
销售服务热线：
8008577157
E-mail：sales@erkn.cn

中国科学院大学杨国强副校长莅临我公司参观考察

伊利康生物科技欢迎您！
WELCOME TO ERKN BIOLOGICAL TECHNOLOGY !

2022年7月23日，中国科学院大学杨国强副校长在温州市龙湾区夏禹桨区长等陪同下来我公司参观考察。公司董事长兼总经理王贤理热情接待并向杨校长一行详细介绍了我公司近几年在科技创新、人才引进培养等方面取得的成就，杨校长等领导对我公司在新产品研发、科技创新、校企合作等方面给予了高度评价，对我公司发展表示充分肯定。勉励我们要专心专注做好企业，研发出具有国际竞争力的一流产品。建立健全产、学、研、用一体化发展，攻克卡脖子核心技术，同时，要大力培养优秀人才为企业创新发展提供“智力”支撑。为温州生命健康产业发展贡献力量。

伊利康生物-温州滨海医院
院企合作项目启动

近日，我公司与温州滨海医院达成院企合作协议，共同就临床检验技术共建展开合作，依托伊利康专业的体外诊断试剂生产基地等资源，在为医院提供优质的试剂产品及服务的同时，双方将在临床试验、室间质评、人才培养、产品监测等方面开展合作。

9月27日上午，公司董事长王贤理一行前往温州滨海医院参观了检验科，对新装机的贝克曼库尔特AU5800全自动生化分析仪的使用情况进行了解，温州滨海医院程院长、检验科邵主任陪同参观。该全自动生化分析仪为我公司提供，旨在为检验科提供优质高效的仪器设备，提高科室工作效率及检测结果的准确性，为临床及患者服务。

伊利康生物是国内有着30年历史的老牌体外诊断试剂生产企业、温州滨海医院作为开发区区域内唯一一所二级乙等综合医院，该院检验项目参加浙江省临检中心质量控制，保证了检验结果的准确性、可靠性，双方开展院企合作，具有天然的锲合度。

双方本着“优势互补、协同创新、共同发展”的原则，将以本次院企合作为发展的契机，进一步加强院企之间的沟通对接，依托双方资源优势，创新多维度合作方式，深化产学研深度融合，实现共享互通、共鉴互学、优势互补，互利共赢，为院企双方高质量发展进一步赋能提速。

2022年“伊利康青年学者”人才项目评审会议
在温州大学顺利召开

9月29日，《温州大学2022年“新湖青年学者”“伊利康青年学者”人才项目评审会议》在温州大学岩松楼白鹿厅召开。我司技术研发部负责人池万余作为评审专家受邀参加此次会议。

本次人才项目评审会议由温州大学人事处处长郑彩莲主持，赵敏校长作为评审组长。评审专家在认真听取组长关于“新湖青年学者”“伊利康青年学者”的评选要求和初步评选方案后，结合各申请人的信息，逐一展开讨论并推荐，最终经投票产生“新湖青年学者”获奖者20名，“伊利康青年学者”获奖者5名。会后，郑处长表示要组织伊利康青年学者来我司开展学术交流活动，并再次感谢王贤理董事长的支持！

温州大学伊利康青年学者发展基金是由浙江伊利康生物技术有限公司资助的公益基金，旨在携手温大共建校企产学研合作平台，同时借助温大人才资源，推动伊利康创新发展和人才战略，不断提升企业核心竞争力。

伊利康2022年半年度总结会议顺利召开

2022年7月2日下午，以“创新·改变”为主题的伊利康2022年半年度总结会议在伊利康公司多功能厅举办，本次会议仍采取线上线下模式与驻外大区经理及技术工程师同步直播进行。

会上，公司各副总、各部门经理及党工团代表分别对半年来的工作进行总结，并对下半年工作计划进行安排。各副总、各部门经理及党工团代表对下半年工作充满信心，纷纷对各部门下半年指标任务进行承诺发言。

副总张磊鹏宣读了6月份优秀员工名单并进行表彰，鼓励大家向先进学习，向榜样看齐。工会主席陈蓓蕾宣读7月份生日员工名单并为寿星颁发生日贺卡、礼品及鲜花。

总经理王贤理在会上对各部门上半年工作表示认可，并对各部门付出的努力表示肯定与感谢。他表示，“下半年我们要推动企业发展的重要途径与阶段，我们要练好基本内功，把企业管理作为提升创新能力，管理水平，提升员工整体素质，提高企业核心竞争力的途径与手段，推动企业做大做强高质量发展。”王总还就公司二十大任务完成情况、市场情况、公司优势、公司管理等方面进行深入分析，客观指出工作中仍存在的不足，提出下半年工作计划及思路，为公司发展更上一层楼。

不忘初心，牢记使命。不断探索，走自主创新，走自立自强的发展之路；勇于改变，转变发展战略模式，改变经营策略，实现伊利康更好更快更稳的发展。

热烈祝贺中国共产党第二十次
全国代表大会胜利召开！
热烈祝贺浙江伊利康生物技术有限公司
成立三十周年！
浙江伊利康生物技术有限公司
温州伊利康科技发展有限公司
温州伊利康生物技术研究所
《伊利康报》编 辑 部
贺

浙江伊利康生物技术有限公司总经理王贤理
当选为温州市科学技术协会十一届委员会常委

温州市科学技术协会第十一次代表大会

2022年9月1日，温州市科学技术协会第十一次代表大会在温州市人民大会堂隆重召开。中国科协副主席、中国科学院院士高松等院士作视频致辞，省委常委、温州市委书记刘少涛、省科协党组书记谢志远等领导出席大会并讲话。经温州市科学技术协会第十一次代表大会选举产生了温州市科协主席、副主席、常务委员，我公司总经理王贤理当选为常委。

王贤理表示：作为一名科技工作者，要真正实现科技梦想，把科技创新放在更加突出位置，推动伊利康高质量发展，同时要坚持人才开发与产业发展相结合，进一步推动科协在企业发展中能够带动科学知识的普及，为温州生命健康产业贡献力量。

伊利康实验中心通过CNAS认可现场评审

9月21-22日，我公司CNAS实验中心接受中国合格评定国家认可委员会派遣的评审专家组进行的全方面、全条款的现场评审。评审组一致认为，我公司实验中心现有资源满足申请技术能力要求，建立的质量管理体系满足认可准则要求并有效运行，符合CNAS-CL01-2018标准。

“灾难面前显大爱”
伊利康员工第一时间为抗震救灾捐款

2022年9月5日12时52分，四川省甘孜州泸定县发生6.8级地震。一场悲剧灾难突然降临，突如其来的地震牵动了所有国人的心，也牵动了全体伊利康员工的心。

甘孜州泸定县“9.5”地震发生后，浙江伊利康生物技术有限公司总经理王贤理组织全体员工第一时间向甘孜藏族自治州慈善总会捐款20000元。用于支持甘孜州泸定县及周边受灾地区的紧急救援、受灾群众生活救助以及灾后重建等相关工作。

我们相信在各级党委政府领导下、在社会各界的资助下，泸定县有信心、有魄力战胜艰难险阻，有序有力恢复生产，为人民群众的生命安全和身体健康提供保障。

会讯
第十九届中国国际检验医学暨输血仪器试剂博览会
10月26日-28日在南昌举行

第十九届中国国际检验医学暨输血仪器试剂博览会（简称“CACLP”）定于2022年10月26日-28日在南昌绿地国际博览中心举行。CACLP是中国体外诊断行业旗帜性博览盛会，也是中国体外诊断产业发展风向标性盛会。

我公司携“脂蛋白相关磷脂酶A2检测试剂盒（速率法）（注册证编号：浙械注准20222400142）”、“谷胱甘肽还原酶检测试剂盒（谷胱甘肽底物法）（注册证编号：浙械注准20222400141）”、“小而密低密度脂蛋白胆固醇检测试剂盒（过氧化物酶法）（注册证编号：浙械注准20222400132）”等新产品参展本次博览会（展位号A3-3522），欢迎新老客户朋友莅临参观交流、洽谈！

第十六届全国脂质与脂蛋白学术会议于2022年12月10日-11日在山东淄博举行
伊利康欢迎您的到来！

会议主办单位：　中国生物化学与分子生物学会脂质与脂蛋白委员会
　　　　　　　　山东第一医科大学

第十六届全国脂质与脂蛋白学术会议，定于2022年12月10日至11日在山东淄博齐盛国际宾馆召开。

本次会议是国内脂质代谢领域规模最大的专题学术会议，也是展示我国脂质代谢领域最新研究成果、推动学科全面发展的一个重要平台。本届会议将继承往届会议的特色：跨基础临床、跨学科、跨国度、强调学术原创。主要内容涉及：脂质代谢相关的分子生物学/细胞生物学/系统生物学，脂质代谢与心脑血管/动脉粥样硬化、肥胖、糖尿病、脂肪肝、脂肪肾的基础与临床研究，新型脂代谢紊乱检查方法与临床应用，新型降脂药物的研发进展与临床应用等。此次会议必将对提升我国脂质代谢以及相关研究领域的国际学术地位，扩大我国在脂质研究领域的国际影响起到积极地推动作用！

我们诚挚地邀请您到美丽的山东参加本次盛会，同时也希望在大家的支持和参与下，把本次会议办成一次能真正的促进跨学科的合作与交流的学术盛会！

谷胱甘肽还原酶在乙型肝炎病毒感染者肝损伤中的意义

黄 琪

摘要: 目的 分析谷胱甘肽还原酶（Glutathion Reductase，GR）检测在乙型病毒性肝炎早期肝损伤中的检测意义。**方法** 以 56 例健康体检者为对照，运用紫外酶法检测 139 例乙型肝炎病毒感染者（112 例慢性乙型病毒性肝炎，12 例肝硬化患者，15 例肝细胞癌患者）GR，并分析 GR 与其他传统肝功能检测指标及乙型肝炎病毒 DNA 的关系。**结果** 浓度以中位数（四分位间距）表示，GR 在慢性肝炎组 59.4(54.7~67.3) U/L 显著高于健康对照组 52.5(47.7~55.2) U/L(P＜0.001），肝硬化组 73.1（57.3~96.7）U/L 显著高于慢性肝炎组(P＜0.001),然而在肝癌组，GR 的浓度水平 26.5 (14.2~47.9) U/L 显著低于其他三组（P 值分别都小于 0.001）。在 CHB 患者中，当其他肝功能检测指标都正常时，GR 显著高于健康对照，并且 GR 有 6 例超过参考区间上限，阳性率为 8.2%（6/73）；GR 与 ALT、AST、ALP、γ－GT、TBIL、HBV－DNA（经 lg 转换）有显著正相关关系。**结论** GR 有助于检出乙型肝炎病毒感染者早期肝损伤，可用于抗病毒疗效监测。

关键词：谷胱甘肽还原酶；乙型肝炎病毒；肝损伤
中图分类号：R373.2+1
文献标识码：A
文章编号：1674－1129(2022)03－0326－04
DOI：10.3969/j.issn.1674－1129.2022.03.021

乙型肝炎病毒（Hepatitis B virus, HBV）感染全球约有2.57亿慢性 HBV 感染者[1]。中国慢性HBV感染者约 7000 万例，其中慢性乙型病毒性肝炎（Chronic Hepatitis B, CHB）患者约为2 000 ~ 3 000万例[2]。

目前研究表明，在CHB患者体内，氧化损伤和抗氧化损伤的失衡状态在病毒性肝炎发展为肝细胞癌的过程中起重要作用[3]。谷胱甘肽还原酶(gluathione reductase，GR) 是人体氧化还原体系中最为重要的酶之一，是维持细胞中还原型谷胱甘肽含量的主要黄素酶。在NADPH参与下，GR可将氧化型谷胱甘肽转化为还原型谷胱甘肽。还原型谷胱甘肽对防止血红蛋白的氧化分解、维持巯基蛋白的活性、保证巯基蛋白的还原性及细胞的完整性具有重要的作用[4]。

近年来，GR在CHB患者中的检测意义逐渐受到重视,被认为是肝功能检测的重要补充检测指标之一。然而，GR在病毒性肝炎或在动物肝损伤模型中的变化趋势存在争议[5~8]。

本研究调查血清 GR 活性在表面健康人群与HBV感染疾病中的分布差异，以及与传统的肝功能指标的关联性及差异性，为临床应用GR评估HBV感染性肝损伤提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2019年8月至201年 12 月湖北省监利市第二人民医院消化科和感染科因HBV感染就诊的肝脏疾病患者139例（CHB患者 112例，肝硬化患者12例，肝细胞癌患者15例），其中男性95例，女性44例，年龄范围19岁~76岁。另外，选取本院体检中心表观健康体检者56例，其中男性30例，女性26例，年龄范围20~60岁。

健康人群的入选标准：（1）年龄≥18岁；（2）HBV 血清学标志物全部阴性或仅HBsAb阳性，丙型肝炎病毒血清抗体阴性；（3）传统的肝功能检测指标在正常范围内：天门冬氨酸氨基转移酶（AST）男性≤40 U/L，女性≤32 U/L；谷丙转氨酶(ALT)男 性≤41 U/L，女性≤33 U/L；总胆红素（TBIL）男性≤26 mmol/L，女性≤21 mmol/L；直接胆红素(DBIL)≤8 mmol/L；碱性磷酸酶 (ALP)男性 10~71U/L，女性 6~42U/L；γ－谷氨酰转肽酶(γ－GT) 男性 10~71U/L，女性 6~42 U/L。健康人群排除标准：有重大器质性病变者，肿瘤史，肝移植病史，口服药物者。HBV 感染肝脏疾病患者入选标准：（1）年龄≥18 岁；（2）乙型肝炎病毒表面抗原 HBsAg 阳性，丙型肝炎病毒血清抗体阴性。（3）进行 HBV 核酸检测。HBV 感染肝脏疾病排除标准：肝功能衰竭、合并肝脏以外的疾病，肝移植病史。

1.2 仪器与试剂 GR试剂盒（江西乐成生物有限公司，紫外线酶法），参考区间33~73 U/L，检测仪器为贝克曼AU5800全自动生化分析仪 。AST、ALT、TBIL、DBIL、ALP、γ－GT采用贝克曼原装配套试剂。乙型肝炎病毒五项及抗丙型肝炎病毒抗体采用雅培全自动免疫分析仪Architect i200sr及其原装配套试剂。HBV－DNA检测采用杭州安誉科技有限公司生产的AGS8830实时荧光定量PCR仪检测，检测下限为100 copies/mL。

1. 3 方法 入选者静脉血4~6 mL各3管，1912×g离心10 min分离血清。若3 h内来不及检测则冻存于－80℃度直至检测。收集患者一般临床资料。

1. 4 统计学处理 统计采用SPSS 16.0软件。Kolmogorov－Smirnov 检验对数据进行正态性检验。呈偏态分布计量数据用中位数（四分位间距）表示，两组间比较采用Mann－Whitney U检验。相关性采用Spearman秩相关分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乙型肝炎病毒感染肝病各组与对照组肝功能测定结果的比较 对分析人群的肝功能检测指标及年龄进行正态性检验，只有年龄呈正态分布（年龄，P=0.163），肝功能各指标（GR,ALT、AST、ALP、GGT、TBil、DBIL）都呈偏态分布，故所有数据都采用中位数（四分位间距）表示，分析方法采用非参数检验。对于本实验的健康人和各疾病组，年龄构成有显著性差异（P＜0.05）。对于传统的生化指标，AST、ALT和γ－GT随乙型肝炎病毒感染后肝脏疾病进展而升高，肝癌组显著高于肝硬化组，肝硬化组高于慢性乙型肝炎组；慢性乙型肝炎组显著高于健康人；TBIL，DBIL和ALP在疾病组都分别显著高于健康对照，肝硬化组和肝癌组都分别显著高于慢性乙型肝炎组，但是在肝硬化和肝癌组间没有显著性差异；GR在慢性肝炎组 59.4(54.7~67.3)U/L显著高于健康对照组 52.5 (47.7 ~55.2)U/L (P＜0.001），肝硬化组 73.1（57.3~96.7）U/L 显著高于慢性肝炎组(P＜0.001),然而在肝癌组，GR的浓度水平 26.5 (14.2~47.9)U/L 显著低于其他三组（P值分别都小于 0.001）。见表 1。

表1 慢性乙型病毒性肝炎患者与对照组肝功能测定结果的比较

组别	n	年龄（岁）	GR（U/L）	AST(U/L)	ALT(U/L)
对照组	56	33.5(27.0~43.8)	52.5(47.7~55.2)	18.5(15.0~21.0)	17.0(12.0~21.0)
CHB 组	112	41.0★(32.0~51.0)	59.4★(54.7~67.3)	22.0★(18.0~35.8)	23.0★(15.0~41.3)
肝硬化组	12	50.5★#（42.0~60.5）	73.1★#（57.3~96.7）	41.0★#（24.3~90.0）	51.0★#（26.5~77.5）
肝癌组	15	56.0★#(46.0~62.0)	26.5★#&(14.2~47.9)	95.0★#&(58.00~364.0)	97.0★#&(46.0~177.0)
组别	n	TIBL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	ALP(U/L)	γ~GT(U/L）
对照组	56	10.0(7.6~14.6)	3.9(3.0~5.2)	57.0(50.0~69.8)	20.0(14~26.0)
CHB 组	112	11.8★(8.4~17.5)	4.9★(3.5~6.8)	69.0★(60~89.8)	23.0★(16.0~43.5)
肝硬化组	12	19.6★#（10.8~26.3）	7.4★#（4.5~12.5）	94.0★#（73.3~166.3）	43.5★#（35.8~52.3）
肝癌组	15	27.8★#(13.6~90.1)	16.6★#(6.5~79.0)	104.0★#(90.0~165.0)	124.0★#&(53.0~214.0)

注：两组间比较采用 Mann~Whitney U 检验，★与对照组比较，# 与 CHB 组比较，& 与肝硬化组比较，P＜0.05。

2. 2 GR 在慢性乙型病毒性肝炎各亚组中的比较 由于肝硬化组和肝癌组样本例数太少，并且GR的变化规律与其他指标不同，现只对CHB组做进一步分析。按不同的标准将CHB患者分成不同的亚组。

在CHB患者中，当其他肝功能检测指标都正常时，GR显著高于健康对照，并且GR有6例超过参考区间上限，阳性率为8.2%（6/73）。但是，与其他肝功能检测指标都正常的组相比，GR在其他肝功能指标任一阳性组中，没有显著性变化。

将CHB患者按照HBeAg阳性或者阴性分组，除TBIL外，其他各指标在这两个亚组中都分别显著高于健康对照组。然而，只有ALP在HBeAg阳性的CHB分组中高于HBeAg阴性的分组。

将CHB患者按照HBV－DNA阳性或者阴性分组，各检测指标在DNA阳性的分组中都显著高于健康对照组，而在DNA阴性的分组中，只有GR，AST，ALP显著高于健康对照组，并且GR在DNA阳性组中显著高于DNA阴性组。见表 2。

表2 慢性乙型病毒性肝炎患者各亚组肝功能检测指标比较

组别	n	年龄（岁）	GR（U/L）	AST(U/L)	ALT(U/L)
健康对照	56	33.5(27.0~43.8)	52.5(47.7~55.2)	18.5(15.0~21.0)	17.0(12.0~21.0)
分组 1					
除 GR 其他指标阴性	73	43.0★(34.0~54.5)	58.8★(54.3~66.1)	20.0★(17.0~25.5)	18.0(14.0~27.0)
除 GR 任一指标阳性	39	37.0（30.0~48.0）	60.8★（55.0~69.1）	51.0★#（27.0~82.0）	77.0★#（22.0~132.0）
分组 2					
HBeAg 阴性	73	45.0★（37.5~56.5）	58.8★（54.6~67.1）	22.0★（18.0~28.5）	22.0★（15.0~31.5）
HBeAg 阳性	39	32.0#（28.0~40.0）	60.1★（55.0~68.1）	28.0★（17.0~53.0）	27.0★（14.0~80.0）
分组 3					
HBV－DNA 阴性	29	51.0★（36.0~61.0）	58.7★（54.1~64.6）	22.0★（18.5~29.0）	19.0（15.0~29.0）
HBV－DNA 阳性	83	39.0#（32.0~48.0）	66.5★#（56.1~71.6）	22★（18.0~44.0）	26.0★（15.0~51.0）
组别	n	TIBL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	ALP(U/L)	γ~GT(U/L）
健康对照	56	10.0(7.6~14.6)	3.9(3.0~5.2)	57.0(50.0~69.8)	20.0(14~26.0)
分组 1					
除 GR 其他指标阴性	73	10.7(8.2~14.8)	4.3(3.5~6.1)	65.0★(59.0~81.5)	19.0(14.0~30.5)
除 GR 任一指标阳性	39	17.3★#（11.0~22.2）	6.4★#（4.6~12.6）	84.0★#（65.0~109.0）	49.0★#（25.0~76.0）
分组 2					
HBeAg 阴性	73	12.5★（8.4~17.7）	5.1★（3.5~6.6）	66.0★（58.5~84.0）	23.0★（15.5~41.0）
HBeAg 阳性	39	11.3（7.8~16.0）	4.8★（3.5~7.2）	77.0★#（62.0~99.0）	25.0★（16.0~58.0）
分组 3					
HBV－DNA 阴性	29	10.1（7.7~14.2）	4.2（3.2~6.1）	74.0★（63.0~94.0）	22.0（13.5~33.0）
HBV－DNA 阳性	83	12.7★（8.4~18.4）	5.3★#（3.5~7.2）	68.0★（59.0~88.0）	29.0★（16.0~54.0）

注：两组间比较采用 Mann－Whitney U 检验，★与对照组相比 P＜0.05，# 与本组内阴性比较 P＜0.05。

2. 3 在慢性乙型病毒性肝炎GR和其他指标的相关性 Spearman相关性分析结果显示，在CHB患者中，除 DBIL外，GR与其他常规肝功能的指标（ALT、AST、TBIL、ALP、GGT）以及DNA的含量（经lg转换）呈显著的正相关关系。见表 3 。

表3 谷胱甘肽还原酶与其他指标相关性

组别	年龄（岁）	AST(U/L)	ALT(U/L)	TIBL(μmol/L)	DBIL(μmol/L)	ALP(U/L)	γ－GT(U/L）	lgDNA
Spearman's rho	0.590	0.367	0.561	0.346	0.086	0.514	0.359	0.396
P	0.001	＜0.001	＜0.001	0.001	0.069	＜0.001	＜0.001	0.001

注：Spearman 秩相关分析，P＜0.05 有显著性差异。

3 讨论

肝细胞线粒体、肝脏枯否细胞和炎症细胞都可产生活性氧(Reactive oxygen species, ROS)和自由基, 此外，肝脏亦能通过合成蛋白质的方式发挥抗氧化作用。在乙型肝炎的发病机制中，存在广泛的氧化应激反应，这种氧化过程发生在各个层次，包括脂质、DNA和蛋白质等[3]。谷胱甘肽过氧化物酶（Glutathione peroxidase，GPX）和GR是谷胱甘肽（Glutathione，GSH）抗氧化系统的重要组成，可以清除 ROS，修复氧化损伤[4]。在本研究中，GR在乙型病毒性肝炎中升高，且早于传统肝酶谱及胆红素，在乙型病毒肝炎肝硬化的患者中进一步升高，在乙型肝炎病毒感染的肝癌中降低。在已有的文献中，GR在乙型肝炎病毒感染肝损伤中的变化规律不尽相同。李淑丽等的研究表明，慢性乙型病毒性肝炎患者中，GR水平升高[7],范玉琛等的研究表明，GR在CHB患者中降低[8]。对于CHB患者，本研究的结果与李淑丽等人[7]研究结果一致。通过对传统肝功能检测指标的统计，可得出本研究入选的CHB 患者，处于轻度肝功能不全的状态，本研究与李淑丽等[7]的研究入选人群转氨酶等肝功能指标远低于范玉琛等的研究[8]。可能的机制是，在正常情况下，肝脏维持体内ROS和抗氧化剂的平衡。当HBV病毒感染人体后，通过HBx蛋白，HBsAg和HBcAg 等蛋白质触发机体产生氧化应激[9~11]，机体通过增加 GR 水平，将氧化型的谷胱甘肽还原为谷胱甘肽循环利用以改善体内有害环境[12]。因此，GR升高早于传统肝酶谱和胆红素的变化。但是，当肝脏被连续的氧化损伤，ROS的损害进一步增加，导致炎症和纤维化、再生结节和肝功能丧失[13~14]。并且，当肝损伤进一步增加时，产生的ROS过多，GR代偿性增加低于消耗的量，从而导致GR降低。而对于肝癌患者，可能是在癌细胞中，GSH 微循环系统紊乱，导致GR无法代偿性增加。然而，本研究中肝癌患者数量较少，需要进一步扩大样本量验证该结论。

在本研究中，GR与HBeAg的阴阳性无关，而与HBV－DNA的阴阳性有关，进一步分析表明，GR与HBV－DNA呈正相关的关系（r=0.396，P＜0.001），提示随着病毒载量的增加，氧化损伤进一步增加[15]。这一研究结果与Tianlu Zhou等的研究[16]一致。GR和HBV－DNA的关系表明，GR可能作为乙型肝炎病毒抗病毒监测的检测指标之一。

本研究存在一定局限性：（1）本研究统计结果表明GR和年龄存在正相关的关系。本研究的对照组没有做到年龄性别相匹配。（2）本研究肝硬化和肝癌的例数较少，有待扩大样本量进行验证。

4 结论

GR在乙型肝炎病毒感染患者早期肝损伤中即可升高，可作为传统肝功能检验指标的重要补充，亦可作为乙型肝炎病毒抗病毒治疗是否有效的监测指标。

参考文献

[1]Ran Xu Zhu,Wai-Kay Seto,Ching-Lung Lai, et al. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the AsiaPacific Region[J]. Gut Liver,2016,10(3):332-339.
[2]Liu J, Liang W, Jing W, et al. Count down to 2030:eliminating hepatitis B disease,China[J]. Bull World Health Organ, 2019,97(3):230-238.
[3]Alavian SM, Showraki A. Hepatitis B and its Relationship With Oxidative Stress[J]. Hepat Mon, 2016,16(9):e37973.
[4]Saeed Samarghandian, Mohsen Azimi -Nezhad, Tahereh Farkhondeh, et al. Anti-oxidative effects of curcumin on immobilizationinduced oxidative stress in rat brain, liver and kidney [J]. Biomed Pharmacother,2017,87:223-229.
[5]Bhasha Shanmugam,Kondeti RamuduShanmugam, Sahukari Ravi, et al. Exploratory Studies of (-)θEpicatechin, a Bioactive Compound of Phyllanthus niruri, on the Antioxidant Enzymes and Oxidative Stress Markers in Dθ galactosamineθ induced Hepatitis in Rats: A Study with Reference to Clinical Prospect-ive[J]. Pharmacogn Mag,2017,13(Suppl 1):56-62.
[6]Kumata H, Wakui k, Suzuki H, et al. Glutathione reductase activity in serum and liver tissue of human and rat with hepatic damage[J]. Tohoku J Exp Med, 1975, 116(2):127-132.
[7]李淑丽,陆善词,王军,等. 血清谷胱甘肽还原酶活性水平评估乙型肝炎肝损伤患者的临床价值[J].国际检验医学杂志, 2020, 41(15):1844-1848.
[8]范玉琛,王凯,韩利岩,等.干扰素α-2b对慢性乙型肝炎患者氧化损伤状态的影响[J].中华实验和临床病毒学杂志,2007,21(1):23-25.
[9]Ji-Hua Ren,Xiang Chen,Li Zhou, et al. Protective Role of Sirtuin3(SIRT3) in Oxidative Stress Mediated by Hepatitis B Virus X Protein Expression[J]. PLoS One,2016,11(3): e0150961..
[10]Hong Kim, Seoung-Ae Lee, You-Sub Won, et al. Occult infectionrelated hepatitis B surface antigen variants showing lowered secretion capacity[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(6):1794-1803.
[11]HyunJoo Lee,Hong Kim,Seoung -Ae Lee, et al. Upregulation of endoplasmic reticulum stress and reactive oxygen species by naturally occurring mutations in hepatitis B virus core antigen[J]. J Gen Virol,2015,96(Pt 7):1850-1854.
[12]Alexander V Ivanov, Vladimir T Valuev-Elliston, Daria A Tyurina, et al. Oxidative stress, a trigger of hepatitis C and B virus induced liver carcinogenesis[J]. Oncotarget,2017, 8(3):3895-3932.
[13]Mihnea Marian Pomacu,Maria Diana Trasca,Vlad Padureanu, et al. Interrelation of inflammation and oxidative stress in liver cirrhosis[J]. Exp Ther Med,2021,21(6):602.
[14]Valko M, Leibfritz D, Moncol J, et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2007,39(1):44-84.
[15]Bolukbas C, Bolukbas FF, Horoz M, et al. Increased oxidative stress associated with the severity of the liver disease in various forms of hepatitis B virus infection[J]. BMC Infectious Diseases 2005,5:95.
[16]T Zhou,A A Evans,W T London, et al. Glutathione S-transferase expression in hepatitis B virus -associated human hepatocellular carcinogenesis[J]. Cancer Res,1997,57(13):2749-2753.

（引用自《实验与检验医学》2022年6月第40卷第3期）

（上接第四版）磷脂酶 A2 与心血管疾病的关系 [J]. 标记免疫分析与临床，2019，26（5）：892-896.
[12] KHUSEYINOVA N，IMHOF A，ROTHENBACHER D，et al.Association between Lp-PLA2 and coronary artery disease：focus on its relationship with lipoproteins and markers of inflammation and hemostasis[J].Atherosclerosis，2005，182（1）：181-188.
[13] CHUNG H，KWON H M，KIM J Y，et al. Lipoproteinassociated phospholipase A2 is related to plaque stability and is a potential biomarker for acute coronary syndrome[J].Yonsei Med J，2014，55（6）：1507-1515.
[14] MAIOLINO G，BISOGNI V，ROSSITTO G，et al.Lipoproteinassociated phospholipase A2 prognostic role in atherosclerotic complications[J].World J Cardiol，2015，7（10）：609-620.
[15] 李志红，申强 . 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与动脉粥样硬化及冠心病关系的研究进展 [J]. 中国当代医药，2020，27（31）：21-25.
[16] RAI S，THALER D E，SALEHI P，et al.More to Atherosclerosis Than Stenosis：Symptomatic Carotid Artery With Intraplaque Hemorrhage[J/OL].Stroke，2017，48（4）：e104-e107.
[17] PACKARD C J，O'REILLY D S，CASLAKE M J，et al.Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group[J].N Engl J Med，2000，343（16）：1148-1155.
[18] THOMPSON A，GAO P，ORFEI L，et al.Lipoproteinassociated phospholipase A（2） and risk of coronary disease，stroke，and mortality：collaborative analysis of 32 prospective studies[J].Lancet，2010，375（9725）：1536-1544.
[19] LI D，ZHAO L，YU J，et al.Lipoprotein-associated phospholipase A2 in coronary heart disease：Review and metaanalysis[J].Clin Chim Acta，2017，465：22-29.
[20] HUANG Y，WU Y，YANG Y，et al.Lipoprotein-associated phospholipase A2 and oxidized low-density lipoprotein in young patients with acute coronary syndrome in China[J].Sci Rep，2017，7（1）：16092.
[21] 向满林，梁运来，谢旭林，等 . 急性冠脉综合征患者血清hs-CRP、IL-1β 和 Lp-PLA2 检测的临床意义 [J]. 中国医师杂志，2017，19（1）：66-68.
[22] 李明 . 血清 Lp-PLA2、hs-CRP 和 D- 二聚体在冠心病患者冠脉病变程度中的评估价值 [J]. 重庆医学，2015，44（9）：1215-1217.
[23] LI J，WANG H，TIAN J，et al.Change in lipoproteinassociated phospholipase A2 and its association with cardiovascular outcomes in patients with acute coronarysyndrome[J/OL].Medicine（Baltimore），2018，97（28）：e11517.
[24] LI D，WEI W，RAN X，et al.Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risks of coronary heart disease and ischemic stroke in the general population：A systematic review and meta-analysis[J].Clin Chim Acta，2017，471：38-45.
[25] YANG L，LIU Y，WANG S，et al.Association between Lp-PLA2 and coronary heart disease in Chinese patients[J].J Int Med Res，2017，45（1）：159-169.
[26] 沙翔，王栋，乔勇，等 . 血清脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与冠状动脉粥样硬化性病变的关系 [J]. 江苏医药，2016，42（7）：764-767.
[27] YANG F，MA L，ZHANG L，et al.Association between serum lipoprotein-associated phospholipase A2，ischemic modified albumin and acute coronary syndrome：a cross-sectional study[J].Heart Vessels，2019，34（10）：1608-1614.
[28] WEI P，ZONG B，LIU X，et al.The Relationship Between the Level of Serum ESM-1 and Lp-PLA2 in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction[J].Clin Transl Sci，2021，14（1）：179-183.
[29] WU X，ZHANG Y，WU Z，et al.Plasma LipoproteinAssociated Phospholipase A2 Level Is an Independent Predictor of High Thrombus Burden in Patients With Acute ST-segment Elevation Myocardial Infarction[J].Int Heart J，2016，57（6）：689-696.
[30] ZHANG M M，ZHANG C G，YANG C J，et al.The association between the D166E polymorphism of the lipoprotein associated phospholipase A2 and risk of myocardial infarction[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci，2019，23（9）：3960-3966.
[31] 张明明，于悦卿，赵培，等 . 心肌梗死患者 Lp-PLA2 基因Y160X 位点多态性检测的意义 [J]. 东南大学学报（医学版），2017，36（1）：40-43.
[32] 牛丹丹，李文华，郑迪，等 . 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平和抗凝血酶Ⅲ活性对非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征患者危险分层及近期风险评估的应用价值 [J]. 中国循环杂志，2017，32（12）：1167-1171.
[33] GREGSON J M，FREITAG D F，SURENDRAN P，et al.Genetic invalidation of Lp-PLA（2） as a therapeutic target：Large-scale study of five functional Lp-PLA（2） -lowering alleles[J].Eur J Prev Cardiol，2017，24（5）：492-504.
[34] BENDERLY M，SAPIR B，KALTER-LEIBOVICI O，et al.Lipoprotein-associated phospholipase A（2），and subsequent cardiovascular events and mortality among patients with coronary heart disease[J].Biomarkers，2017，22（3-4）：219-224.
[35] DAVE M，NASH M，YOUNG G C，et al.Disposition and metabolism of darapladib，a lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor，in humans[J].Drug Metab Dispos，2014，42（3）：415-430.
[36] CAI A，LI G，CHEN J，et al.Increased serum level of Lp-PLA2 is independently associated with the severity of coronary artery diseases：a cross-sectional study of Chinese population[J].BMC Cardiovasc Disord，2015，15：14.
[37] DAIDA H，IWASE T，YAGI S，et al.Effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity in Japanese dyslipidemic patients，with exploratory analysis of a PLA2G7 gene polymorphism of Val279Phe[J].Circ J，2013，77（6）：1518-1525.
[38] MOHLER E R，BALLANTYNE C M，DAVIDSON M H，et al. The effect of darapladib on plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and cardiovascular biomarkers in patients with stable coronary heart disease or coronary heart disease risk equivalent：the results of a multicenter，randomized，double-blind，placebo-controlled study[J].J Am Coll Cardiol，2008，51（17）：1632-1641.
[39] LV S L，ZENG Z F，GAN W Q，et al.Lp-PLA2 inhibition prevents Ang Ⅱ -induced cardiac inflammation and fibrosis by blocking macrophage NLRP3 inflammasome activation[J].Acta Pharmacol Sin，2021，42（12）：2016-2032.
[40] CHOI W G，PRASAD M，LENNON R，et al.Long-term darapladib use does not affect coronary plaque composition assessed using multimodality intravascular imaging modalities：a randomized-controlled study[J].Coron Artery Dis，2018，29（2）：104-113.
[41] PRASAD M，LENNON R，BARSNESS G W，et al.Chronic inhibition of lipoprotein-associated phospholipase A（2） does not improve coronary endothelial function：A prospective，randomized-controlled trial[J].Int J Cardiol，2018，253：7-13.
[42] FANOLA C L，MORROW D A，CANNON C P，et al.Interleukin-6 and the Risk of Adverse Outcomes in Patients After an Acute Coronary Syndrome：Observations From the SOLIDTIMI 52 （Stabilization of Plaque Using Darapladib-Thrombolysis in Myocardial Infarction 52） Trial[J].J Am Heart Assoc，2017，6（10）：442.
[43] WALLENTIN L，HELD C，ARMSTRONG P W，et al.Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 Activity Is a Marker of Risk But Not a Useful Target for Treatment in Patients With Stable Coronary Heart Disease[J].J Am Heart Assoc，2016，5（6）：1-16.
[44] WHITE H D，HELD C，STEWART R，et al.Darapladib for preventing ischemic events in stable coronary heart disease[J].N Engl J Med，2014，370（18）：1702-1711.

（引用自《中国医学创新》第 19 卷 第 12 期2022 年 4 月）

二、为什么洗手能够有效预防呼吸道传染病？

洗手是预防传染病最简便有效的措施之一。呼吸道传染病除了通过飞沫传播，也会经手接触传播。日常工作、生活中，人的手不断接触到被细菌、病毒污染的物品，如果不能及时正确洗手，手上的细菌、病毒可以通过手触摸口、眼、鼻进入人体。而用脏手触摸物体表面，一些细菌、病毒又可能通过接触传染给他人。通过洗手可以简单有效地切断这一途径，保持手的清洁卫生可以有效降低患呼吸道传染病的风险。

三、外出不方便洗手时怎么办？

外出不方便洗手时，可选用含75%酒精的手消毒剂进行手部清洁，将消毒剂涂抹双手，持续揉搓15秒。特殊情况下，也可使用含氯或过氧化氢手消毒剂。应足量使用，要让手心、手背、指缝、手腕等处充分湿润，两手相互摩擦足够长的时间，等消毒剂差不多蒸发之后再停止。

对公众而言，不建议以免洗的手部消毒剂作为常规的手部清洁手段，只是在户外等没有条件用水和肥皂洗手的时候使用。

四、佩戴口罩时，有哪些注意事项？

（一）戴口罩前，摘口罩后，均应做好手卫生。

（二）区分口罩正反面，不能两面戴，通常情况下颜色深的一面朝外。

（三）不与他人混用或共用口罩。

（四）捏紧鼻夹，使口罩与脸颊贴合，避免漏气。如佩戴口罩感觉胸闷、气短等不适时，应立即前往户外开放场所，摘除口罩。

（五）运动，尤其是剧烈运动时不应佩戴口罩。

（六）一次性使用医用口罩和医用外科口罩均为限次使用，应定期更换，不建议清洗或使用消毒剂、加热等方法进行消毒后使用。

五、使用过的口罩如何处理？

普通公众使用过的废弃口罩归为其他垃圾进行处理。医疗卫生机构、人员密集场所工作人员或其他可疑污染的废弃口罩，需单独存放，并按有害垃圾进行处理。

六、常用的家庭消毒方式有哪些？

在家庭中，要做好日常清洁工作，保持居家环境整洁卫生，经常开窗通风。家人经常接触的公共物品表面，要经常用干净的湿毛巾擦拭或清洗，一般不需要消毒。必要时（如家中有身体状况不明客人来访等）进行消毒。

主要的方式有煮沸消毒和化学消毒：煮沸消毒主要用于对餐具、水杯的消毒，先将物品洗净，再放入沸水中煮（蒸）10分钟；化学消毒是指用化学消毒剂作用于物体表面，达到消毒的目的。

家庭一般选用含氯消毒剂（如“84”消毒液）和含醇消毒剂（如75%酒精）进行擦拭消毒，作用30分钟后再用清水擦拭干净。含氯消毒剂适用于物体表面、餐具等的消毒，对金属有腐蚀作用，对织物有漂白褪色作用。含醇消毒剂乙醇含量为70%~80%，主要用于手和皮肤消毒，也可用于小物体表面的消毒。

更多资讯 欢迎关注
伊利康微信公众号

主 编：王贤理
责任编辑：欧阳捷

编辑部地址：
温州经济技术开发区
滨海一道1655号

邮 编：325025
印 数：1600份

编印单位：
温州市宏业印务有限公司

血清抑瘤素 M、腱糖蛋白－C 水平与 2 型糖尿病合并急性冠脉综合征的关系研究

王科，王琰，张陈光，张向阳，陈旭岩

摘 要:目的 探讨血清抑瘤素 M(OSM)、腱糖蛋白－C(TN－C)水平与2型糖尿病(T2DM)合并急性冠脉综合征(ACS)的关系。**方法** 选取该院2018年6月至2020年6月收治的80例 T2DM 合并ACS患者作为合并组,纳入同期收治的单纯 T2DM、ACS患者各60例作为T2DM组、ACS组。比较3组血清OSM、TN－C水平及空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL－C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL－C)、空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA－IR)、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK－MB)、肌钙蛋白I(cTnI)水平,分析T2DM合并ACS患者血清OSM、TN－C水平与其他检测指标的相关性,经 Logistic多元回归模型分析 T2DM 患者发生ACS的危险因素。**结果** 合并组血清OSM、TN－C水平及TC、LDL－C、CK、CK－MB、cTnI高于T2DM组、ACS组,合并组FPG、HbA1c、FINS、HOMA－IR、Gensini积分高于 ACS组,差异有统计学意义(P<0.05)。合并组血清 OSM、TN－C水平与TC、LDL－C、CK、CK－MB、cT－nI、Gensini积分呈正相关 (P <0.05)。Logistic多因素回归分析显示,高血压病史、TC≥3.55 mmol/L、LDL－C≥ 2.21mmol/L、CK≥ 179.88 U/L、CK－MB≥ 47.12 U/L、cTnI≥ 1.25μ g/L、OSM≥26.52pg/mL、TN－C≥10.92ng/mL是 T2DM 患者发生 ACS的危险因素(P<0.05)。**结论** T2DM合并ACS患者的血清OSM、TN－C水平明显升高,二者是T2DM发生ACS的独立危险因素,OSM、TN－C可作为评估 T2DM合并ACS病情进展的辅助指标。

关键词:2型糖尿病; 急性冠脉综合征; 血清抑瘤素 M; 腱糖蛋白－C
DOI:10.3969/j.issn.1673－4130.2022.07.018
中图法分类号:R587.1
文章编号:1673－4130(2022)07－0850－06
文献标志码:A

Studyontherelationshipbetweenserumoncostatin M,tenascin－Clevels andtype2diabetesmellituswithacutecoronarysyndrome

WANG Ke,WANGYan,ZHANGChenguang,ZHANGXiangyang,CHEN Xuyan

Abstract:Objective To explore the relationship between serum oncostatin M(OSM),tenascin-C(TN-C)Levels and Type 2 diabetes mellitus(T2DM) with acute coronary syndrome(ACS). **Methods** 80 patients withT2DM with ACS in our hospital from June 2018 to June 2020 were selected as the combined group,and in cluded 60 patients with simple T2DM and ACS who were admitted in the same period as the T2DM group and ACS group.The three groups of serum OSM,TN-C levels and fasting plasma glucose (FPG),glycosylated hemoglobin A1c(HbA1c), triglycerides(TG), totalcholesterol(TC),low-density lipoprotein cholesterol(LDL- C),high-density lipoprotein cholesterol(HDL-C),fasting insulin(FINS),homeostasis mode lassessment-insulin resistance index(HOMA-IR),creatine kinase(CK),creatine kinase-MB(CK-MB),cardiac troponinI(cTnI)Levels were compared.The correlation between serum OSM and TN-C levels of T2DM with ACS patients with Other indicators were analyzed,and the risk factors of ACS in T2DM patients were analyzed by Logistic multiple regression model. **Results** Serum OSM,TN-C levels and TC,LDL-C,CK,CK-MB,cTnI in the combined Group were higher than those in the T2DM group and ACS group,and the FPG,HbA1c,FINS,HOMA-IR, Gensini scores in combined group were higher than those in the ACS group,the difference was statistically significant(P<0.05).Serum OSM and TN-C levels in the combined group were positively correlated with TC, LDL-C,CK,CK-MB,cTnI and Gensini scores(P<0.05).Logistic multivariate regression analysis showed that Hypertension history,TC≥3.55 mmol/L,LDL-C≥2.21 mmol/L,CK≥179.88U/L,CK-MB≥47.12U/L, cTnI≥1.25mmol/L,OSM≥26.52pg/mL, TN-C≥10.92ng/mL were risk factor for ACS in T2DM patients (P<0.05). **Conclusion** The levels of OSM and TN-C in T2DM patients with ACS were significantly increased.Both are independent risk factors for ACS in T2DM.OSM and TN-C can be used as auxiliary indicators to evaluate the progress of T2DM patients with ACS.

Keywords:type 2 diabetes mellitus; acute coronary syndrome; oncostatin M; tenascin C

2型糖尿病(T2DM)是中老年人常见病,主要特征为高血糖,常见影响因素为超体质量或肥胖、遗传、人口老龄化等[1]。研究表明,T2DM患者发生急性冠脉综合征(ACS)风险较高[2]。ACS通常因不稳定斑块破裂引起血栓形成致冠脉血管完全/不完全闭塞,从而诱发心肌缺血,是导致患者死亡的重要因素[3]。目前,临床对于T2DM患者发生ACS机制尚未完全明确,仍寻求可靠的生物学指标,为临床治疗提供依据。有研究表明T2DM患者能诱导巨噬细胞释放炎症介质,导致机体处于炎症状态,并诱导内皮细胞生成大量黏附因子,损害内皮功能,增加ACS发生风险[4]。有学者发现抑瘤素M(OSM)是白细胞介素－6(IL－6)蛋白超家族的成员之一,可通过机体炎症介质分泌而生成,对胆固醇代谢、巨噬细胞分化有调节作用,可能参与了炎症进展、血脂代谢异常过程[5]。腱糖蛋白－C(TN－C)在 T2DM 创伤疾病、炎症组织中存在表达,而健康者血清中TN－C水平较低,当T2DM患者出现动脉粥样硬化时TN－C表达增高[6]。为进一步明确OSM、TN－C是否参与了T2DM合并ACS发病过程,本研究纳入80例T2DM 合并ACS患者进行研究,为其临床干预提供思路,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2018年6月至2020年6月收治的T2DM合并ACS患者80例作为合并组,同时纳入同期收治的单纯 T2DM、ACS患者60例作为T2DM 组、ACS 组。纳入标准:(1)T2DM组满足文献[7]的 T2DM诊断标准,入院后接受冠脉造影、心电图检查,确定无冠脉病变;(2)ACS组满足文献[8]的ACS诊断标准,经冠脉造影、心电图检查,至少可见1支血管狭窄≥50%(3)合并组接受冠脉造影、心电图检查,满足T2DM与 ACS上述相关诊断标准;(4)精神状态、认知功能正常;(5)自愿签署知情同意书。排除标准:(1)妊娠与哺乳期女性;(2)合并甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、肿瘤、感染等疾病;(3)既往有冠脉支架植入史;(4)因肾、肝等脏器病变引起生命体征不稳;(5)合并其他 T2DM 并发症,如酮症酸中毒、乳酸酸中毒等;(6)血液系统疾病、自身免疫性疾病。收集各组临床资料,各组性别、年龄、体质量指数、饮酒史占比、吸烟史占比比较,差异均无统计学意义 (P>0.05),ACS组、合并组高血压病史占比高于T2DM组,差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

表 1 3 组临床资料比较

组别	n	性别［n（%）］男	女	年龄（$\bar{x}\pm s$,岁）	体质量指数（$\bar{x}\pm s$,kg/m^2）	饮酒史占比［n（%）］	吸烟史占比［n（%）］	高血压病史占比［n（%）］
T2DM组	60	42(70.00)	18(30.00)	55.41±10.57	23.13±2.54	15(25.00)	18(30.00)	9(15.00)
ACS组	60	46(76.67)	14(23.33)	54.92±8.79	23.09±2.31	12(20.00)	13(21.67)	22(36.67)*
合并组	80	51(63.75)	29(36.25)	56.47±11.36	23.36±1.97	19(23.75)	22(27.50)	28(35.00)*
F/χ^2		0.709		0.285	0.347	0.584	0.693	8.711
P		0.258		0.752	0.707	0.747	0.707	0.013

注：与T2DM组比较，* P＜0.05。

1.2 检测方法 收集各组冠状动脉狭窄程度(Gensini)积分[9]、血糖指标[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)]、血脂指标[总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL－C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL－C)、甘油三酯(TG)]、胰岛素指标[空腹胰岛素(FINS)、胰岛素抵抗指数(HOMA－IR)]、肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK－MB)、肌钙蛋白I(cTnI)、OSM、TN－CACS组、合并组在入院后即刻抽血检测血清CK、CK－MB、cTnI水平,其余指标于入院后第2天进行检测;T2DM 组就诊当日采血并进行各指标检测。Gensini积分为冠状动脉狭窄程度积分,狭窄程度1%~<25%,评分为1分;狭窄程度25%~<50%,评分为2分;狭窄程度50%~<75%,评分为4分;狭窄程度75%~<90%,评分为8分,狭窄程度90%～<99%,评分为16分;狭窄程度≥99%,评分为32分。

(1)血糖指标、胰岛素指标检测:受试者各组采集静脉血2mL,FPG(参考范围:3.9~6.1mmol/L)采用葡萄糖氧化酶法测定,HbA1c(参考范围:4%~6%)经LD－500全自动糖化血红蛋白分析仪由深圳市雷诺华科技实业有限公司提供)测定,FINS(参考范围:5~20μIU/mL)经双抗夹心法检测,配套试剂均由上海江莱生物科技有限公司提供。HOMA－IR(参考范围:HOMA－IR<2.69)=FPG× FINS/22.5。(2)血脂指标及血清OSM、TN－C检测:各组采集空腹肘静脉血5mL,转速3000r/min,离心半径10cm,离心10min,分离血清,分装于两管,一管用于检测血脂指标,另一管用于检测血清OSM、TN－C水平,存放至－70 ℃冰箱内待测。各组经BM6010/C全自动生化分析仪(由日本希森美康集团提供)测定血清TC(参考范围:TC<5.2mmol/L)、HDL－C(参考范围:HDL－C>1.0mmol/L)、LDL－C(参考范围:LDL－C<3.4mmol/L)及 TG(参考范围:TG<1.70mmol/L)水平。OSM、TN－C检测:各组采用酶联免疫吸附法检测,配套试剂购自北京华夏雄风科技有限公司。(3)CK、CK－MB、cTnI检测:各组采集3mL空腹肘静脉血,离心方式同上,利用酶联免疫抑制法测定血清CK(参考范围:18.0~198.0U/L)、CK－MB(参考范围:0~18U/L)、cTnI(参考范围:cTnI<0.3μg/L)水平,配套试剂由**浙江伊利康生物技术有限公司**提供,上述操作均按试剂说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据分析,计数资料用百分比(%)表示,采用χ2 检验。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示,采用t检验,多组比较行单因素方差分析。经Pearson线性相关分析T2DM合并ACS患者血清OSM、TN－C水平与其他检测指标的相关性。采用Logistic多元回归模型分析T2DM患者发生ACS的影响因素。检验水准为α=0.05。以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结 果

2. 1 各组血清OSM、TN－C水平比较合并组血清OSM、TN－C水平高于T2DM组、ACS组,T2DM 组血清 OSM水平高于ACS组,但血清TN－C水平低于ACS组,差异有统计学意义(P<0.05),见表2。

2. 2 3组各指标水平比较合并组 FPG、HbA1c、TC、LDL－C、FINS、HOMA－IR、CK、CK－MB、cTnI水平均高于ACS组,合并组 TC、LDL－C、CK、CK－MB、cTnI水平高于 T2DM 组,差异有统计学意义(P <0.05)。ACS组TC、LDL－C、CK、CK－MB水平高于T2DM 组,而 FPG、HbA1c、FINS、HOMA－IR 水平低于T2DM 组,合并组 Gensini积分高于ACS组,差异有统计学意义(P<0.05),见表3。

表2 各组血清 OSM、TN－C水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	OSM(pg/mL)	TN－C(ng/mL)
T2DM组	60	21.23±6.79*	8.12±1.79*
ACS组	60	15.05±4.87	10.09±2.25
合并组	80	30.49±5.86	13.02±2.68
F		123.995	29.596
P		<0.001	<0.001

注：与ASC组比较，* P＜0.05。

表3 3组各指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	T2DM 组(n=60)	ACS组(n=60)	合并组(n=80)	F/t	P
FPG(mmol/L)	8.18±0.87	4.95±0.76*	8.29±0.98#	290.400	<0.001
HbA1c(%)	7.58±0.36	5.32±0.68*	7.61±0.40#	451.038	<0.001
TG(mmol/L)	0.98±0.42	1.01±0.33	1.07±0.46	0.779	0.460
TC(mmol/L)	3.27±0.58	3.44±0.49*	3.76±0.43*#	19.212	<0.001
LDL－C(mmol/L)	1.97±0.24	2.16±0.37*	2.39±0.29*#	28.582	<0.001
HDL－C(mmol/L)	0.99±0.24	0.97±0.28	1.01±0.36	0.389	0.678
FINS(μIU/mL)	16.86±3.26	6.70±2.16*	17.23±2.87#	246.895	<0.001
HOMA－IR	6.13±1.52	1.47±0.32*	6.35±1.68#	261.065	<0.001
CK(U/L)	105.39±34.49	211.29±28.64*	235.74±30.85*#	308.007	<0.001
CK－MB(U/L)	15.93±4.76	65.42±10.96*	70.51±12.75*#	444.726	<0.001
cTnI(μg/L)	0.32±0.11	0.85±0.23*	1.95±0.52*#	382.567	<0.001
Gensini积分(分)	－	40.52±7.43	45.43±5.57	−4.470	<0.001

注：与 T2DM 组比较，* P＜0.05；与 ACS组比较，# P＜0.05；－表示无数据。

2. 3 T2DM 合并 ACS患者血清 OSM、TN－C水平与其他指标相关性分析经 Pearson线性相关分析提示,血清OSM、TN－C水平与TC、LDL－C、CK、CK－MB、cTnI、Gensini积分呈正相关(P<0.05),二者与其他指标无明显相关性(P>0.05),见表4。

表4 T2DM 合并 ACS患者血清 OSM、TN－C水平与其他指标相关性分析

指标	OSM r	OSM P	TN－C r	TN－C P
FPG	0.224	0.062	0.239	0.058
HbA1c	0.242	0.083	0.231	0.092
TG	0.298	0.109	0.237	0.059
TC	0.498	<0.001	0.449	<0.001
LDL－C	0.487	<0.001	0.495	<0.001
HDL－C	0.219	0.066	0.140	0.084
FINS	0.182	0.074	0.174	0.120
HOMA－IR	0.104	0.106	0.157	0.115
CK	0.414	<0.001	0.492	<0.001
CK－MB	0.436	<0.001	0.554	<0.001
cTnI	0.682	<0.001	0.620	<0.001
Gensini积分	0.672	<0.001	0.680	<0.001

2. 4 影响T2DM患者发生ACS的Logistic多因素回归分析建立非条件 Logistic回归模型,以T2DM患者是否发生ACS为因变量赋值1=发生(ACS组样本),0=否(T2DM 组样本)。以前述单因素分析中P<0.10的指标/因素为自变量,TC、LDL－C、CK、CK－MB、OSM、TN－C赋值以合并组和 T2DM 组间的均值为界。为提高统计效率并使回归结果清晰,连续数值指标参考两组均值或临床经验值进行分段(分层),各变量赋值见表5。回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定α剔除=0.10,α入选=0.05。回归结果:高血压史、TC≥ 3.55 mmol/L、LDL－C≥2.21mmol/L、CK≥179.88U/L、CK－MB≥47.12U/L、cTnI≥1.25μg/L、OSM ≥26.52pg/mL、TN－C≥10.92ng/mL是T2DM患者发生ACS的危险因素(P<0.05),见表5。

表5 影响T2DM患者发生 ACS的Logistic多因素回归分析

指标/因素	赋值	回归系数	标准误差	Wald χ^2	P	OR	OR95%CI
常数	－	−0.112	0.061	3.352	0.067	－	－
高血压史	无=0,有=1	0.969	0.398	5.929	0.015	2.635	1.208~5.748
TC	<3.55mmol/L=0,≥3.55mmol/L=1	0.447	0.160	7.805	0.005	1.564	1.143~2.140
LDL－C	<2.21mmol/L=0,≥2.21mmol/L=1	0.666	0.245	7.420	0.006	1.947	1.205~3.145
CK	<179.88U/L=0,≥179.88U/L=1	0.818	0.224	13.339	<0.001	2.267	1.461~3.517
CK－MB	<47.12U/L=0,≥47.12U/L=1	0.839	0.188	19.934	<0.001	2.314	1.601~3.344
cTnI	<1.25μg/L=0,≥1.25μg/L=1	0.353	0.083	18.284	<0.001	1.424	1.211~1.674
OSM	<26.52pg/mL=0,≥26.52pg/mL=1	1.050	0.399	6.935	0.008	2.858	1.308~6.245
TN－C	<10.92ng/mL=0,≥10.92ng/mL=1	1.154	0.505	5.231	0.022	3.171	1.180~8.525

注：－表示无数据。

3 讨 论

T2DM 是引起动脉粥样硬化血栓形成的重要因素,胰岛素抵抗及血糖增高可导致动脉粥样硬化加速发展,增加ACS发生风险[10]。T2DM引起动脉粥样硬化血栓形成的机制比较复杂,主要因持续高血糖状态诱发脂代谢紊乱,促使脂质沉积,导致机体呈微炎症状态,促进血栓形成[11]。目前,临床尚缺乏可靠指标评估 T2DM 合并 ACS的进展情况,在改善预后方面未能取得较大突破,仍需寻求理想标记物为临床诊疗提供依据。研究表明瘦素、网膜素、IL－6、脂联素等可能作用于胰岛素通路,参与 T2DM 并发症进展[12]。OSM是IL－6超家族的一员,可通过活化T细胞发挥促炎作用,具备多种生物学功能,例如刺激造血、调节胆固醇代谢、加速巨噬细胞分化等,它对丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶磷酸化有抑制作用,从而对葡萄糖激酶活性进行调节,促使葡萄糖分解,导致糖原合成出现异常,降低葡萄糖利用率,诱发胰岛素抵抗[13]。胰岛素抵抗与 T2DM 发生、进展密切相关,OSM可能通过诱导胰岛素抵抗参与T2DM 进展,而炎症与 ACS发生有关[14],考虑到OSM具有促炎作用,临床有必要进一步分析OSM是否通过促炎介质参与ACS发生过程。另有研究认为机体在高糖状态下,可导致Toll样受体4(TLR4)表达上调,并伴有各类促炎介质释放,例如IL－6、肿瘤坏死因子－α等,而 TN－C是介导TLR4产生促炎介质的内激活剂,其异常表达能增加T2DM并发症风险[15]。此外,TN－C还可能通过将TLR4激活,介导与动脉粥样硬化相关因子的释放,促进ACS发生[16]。临床可以考虑分析OSM、TN－C 对T2DM合并ACS患者病情的影响,以便进一步掌握该病的进展机制。

本研究结果显示,合并组、T2DM 组血清OSM水平高于ACS组,合并组血清OSM水平最高,表明OSM水平增高会增加T2DM患者的ACS发生风险。研究认为OSM分泌增高可利用自分泌途径影响巨噬细胞,并通过正反馈机制对巨噬细胞分泌功能进行刺激,使其分泌更多OSM与炎症介质,加重病情[17]。代小惠等[18]研究进一步证实OSM与心功能受损存在关联。本研究合并组、ACS组血清TN－C水平高于T2DM 组,合并组TN－C水平最高,表明TN－C增高与ACS发生存在关联。TN－C在健康者心肌细胞中无表达,但在 ACS患者心肌组织重塑过程中存在高表达[19]。TN－C促进发生ACS的机制可能在于其能将TLR4通路激活,促进炎症介质释放,损害内皮细胞功能,引起动脉粥样硬化,此外,它还能导致细胞内基质金属蛋白酶表达上调,促使结缔组织、心肌细胞之间的连接松解,使结缔组织退化,减少心室壁中的心肌细胞数量,加重心功能损害[20]。

本研究结果显示,合并组TC、LDL－C水平高于T2DM组、ACS组,表明该组患者的脂代谢紊乱最严重。徐杰等[21]研究提示脂代谢紊乱会增加 T2DM 患者心血管疾病的发生率,可佐证本研究结论。冠状动脉粥样硬化发生的病理基础即为脂代谢紊乱,处于紊乱状态的脂质能导致血管内皮受损,诱发内皮功能损害,增加冠状动脉粥样硬化风险,促进ACS发生[22]。本研究还提示 ACS组、合并组血清 CK、CK－MB、cT－nI水平高于T2DM组,合并组CK、CK－MB、cTnI水平最高,表明三者与 ACS发病密切相关,其中合并组心肌损害最严重。CK、CK－MB是临床常用的心肌酶指标,cTnI是调节心肌肌肉收缩的一种蛋白,当心肌受损时可致 cTnI释放入血,心肌受损者CK、CK－MB、cTnI水平病理应激性增高,其中 CK、CK－MB通常在心肌梗死发病6h内增高,24h内可达峰值[23]。CK、CK－MB、cTnI水平增高提示心肌功能存在损害,可致ACS发生风险增加。本研究结果显示,血清OSM、TN－C水平与 TC、LDL－C、CK、CK－MB、cTnI、Gensini积分呈正相关,且血清OSM、TN－C水平增高是T2DM患者发生ACS的危险因素;高血压史、TC、LDL－C、CK、CK－MB、cTnI增高也与ACS发生有关,临床需综合考虑多种因素,尽早预防 ACS的发生。

综上所述,T2DM 合并ACS患者血清OSM、TN－C水平较高,且二者表达增高是T2DM患者发生ACS的危险因素。本研究局限性为尚未对研究对象T2DM合并ACS患者进行定期随访,且未观察T2DM合并ACS患者预后与OSM、TN－C水平间的关系,未来还需增设定期随访,进行更深入的研究。

参考文献

[1] YOON S,CHO H,KIM J,et al.Brain changes in overweight/obese and normal-weight adults with type2 diabetes mellitus[J].Diabetologia,2017,60(7):1207-1217.
[2] LYU J,LI Z,WEI H,et al.A potent risk model for predicting new-onset acute coronary syndrome in Patients with type2 diabetes mellitusin Northwest China[J].Acta Diabetol,2020,57(6):705-713.
[3] 李玉芸,林玥,乔雪婷,等.低风险胸痛急性冠状动脉综合征患者心电图特征及其对诊断的价值研究[J].现代生物医学进展,2020,20(20):3942-3946.
[4] 王晓红.2型糖尿病患者血清脂联素及C反应蛋白与心脑血管病变的关系[J].中国医刊,2017,10(35):98-101.
[5] 黄旭,陈韵岱,曹丰.抑瘤素 M 的研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2016,15(12):940-943.
[6] GAO W,LI J,NI H,et al.Tenascin C:a potential biomarker for predicting the severity of coronary atherosclerosis[J].JAtheroscler Thromb,2019,26(1):31-38.
[7] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
[8] 于学忠,郭树彬,张新超,等.急性冠脉综合征临床实践指南(一)[J].中国急救医学,2015,35(12):1063-106 7.
[9]GENSINI G G.A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J].AmJ Cardiol,1983,51(3):606.
[10]郭进利,窦梦怡,张玉平,等.糖化血红蛋白与2型糖尿病 · 458 · 国际检验医学杂志2022年4月第43卷第7期 IntJLabMed,April2022,Vol.43,No.7合并急性冠脉综合征病人冠脉病变的关系分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(2):224-226.
[11]李小元,许啟伍,朱荣志,等.糖尿病和非糖尿病急性动脉粥样硬化性血栓性脑梗死患者的临床比较[J].卒中与神经疾病,2018,25(6):33-36.
[12]KATSIKI N,TENTOLOURIS N,MIKHAILIDIS D P.Dyslipidaemia in type2 diabetes mellitus:bad for the heart[J].Curr Opin Cardiol,2017,32(4):422-429.
[13] TETIAN A A,OKSANA K,GANNA D,et al.Oncostatin M,interleukin-6,glucometabolic parameters and lipid profile in hypertensive patients with prediabetes and type2 diabetes mellitus[J].JDia betes,2017,24(4):345-354.
[14]李同一,李泉红.急性冠脉综合征与血清炎症因子的中西医研究进展[J].中国中医急症,2020,29(10):182-185.
[15]周阳,王秋月.Tenascin-C与糖尿病肾病关系的研究进展[J].医学综述,2017,23(8):1608-1612.
[16]郑忠爱,周琼华.血清腱糖蛋白-C、hs-CRP与急性冠脉综合症的相关性分析[J].标记免疫分析与临床,2017,24(1):81-83.
[17]王兆鹏,车妍,袁园,等.抑瘤素M在心脏疾病中的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(5):548-550.
[18]代小惠,彭瑛,周斌,等.抑瘤素M受体基因多态性与中国汉族人群扩张型心肌病的相关性[J].中华医学遗传学杂志,2018,35(2):210-214.
[19]孟欢,马占龙,严海浪,等.靶向动脉粥样硬化斑块内腱糖蛋白-C表达磁共振体内成像的实验研究[J].中华心血管病杂志,2016,44(4):342-347.
[20]RUI L,YONG H,LI B,et al.Tenascin-C produced by ox-idized LDL-stimulated macrophages increases foam cell Formation through toll-like receptor-4[J]. Mol Cells,2012,34(1):35-41.
[21]徐杰,李伟,杨辉.脂代谢紊乱对2型糖尿病患者心血管疾病发生和病死率的影响[J].岭南心血管病杂志,2017,23(6):759-763.
[22]舒红军,郭靖涛,周江,等.急性冠脉综合征患者血清GDF-15YKL-40水平及颈动脉硬化与冠状动脉病变程度的关系[J].河北医学,2019,25(6):919-922.
[23]李亚然,姜云发,支伟,等.急性冠状动脉综合征血运重建后微循环阻力指数相关因素分析[J].中国介入心脏病学杂志,2020,28(4):192-198.

（引用自《国际检验医学杂志》2022年4月第43卷第7期）