

光电比浊法血小板聚集仪与流式细胞仪检测氯吡格雷药效*

赵运凤¹,任军伟²,丛玉隆³ (1. 湖北省枣阳市第一人民医院,湖北枣阳 441200;

2. 兵器工业北京北方医院检验科,北京 100089;3. 解放军总医院西院检验科,北京 100853)

摘要:目的 采用二磷酸腺苷(adenosine phosphate,ADP)诱导光电比浊法血小板聚集分析仪(light transmittance aggregometry,LTA)试验与流式细胞仪(flow cytometry,FC)血小板膜糖蛋白分子 PAC-1(Fg,Ca²⁺,GP II b/III a 形成复合物的受体)、CD62p(P 选择素)活性百分数实验检测氯吡格雷的抗血小板聚集效果。方法 ①用随机数字表法收集解放军总医院住院的 2011 年 6 月~2012 年 3 月急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)术后患者 71 例(包括不稳定型心绞痛、ST 段抬高型心肌梗死、非 ST 段抬高型心肌梗死患者)。男性 46 例,女性 25 例,平均年龄 69 岁(57~92 岁)。②患者入院时均先顿服阿司匹林 160 mg 和氯吡格雷 300 mg,之后用氯吡格雷 75 mg/d 的维持量治疗 6 个月后,在某次停药 10 天后,于服药前、服药后 2 h 采集其前臂静脉血。③同时进行 LTA 和 FC 检测,分别得到 ADP 诱导的患者服药前、后 LTA 检测的血小板聚集率及药物抑制率(分别用 ADP_{LTA 服药前}、ADP_{LTA 服药后}、ADP_{LTA-INDU}表示);FC 检测的 PAC-1 活性百分数及药物抑制率(分别用 PAC-1_{服药前}、PAC-1_{服药后}、PAC-1_{INH}表示),CD62p 活性百分数及药物抑制率(分别用 CD62p_{服药前}、CD62p_{服药后}、CD62p_{INH}表示)。所有参与实验者均签署了知情同意,该研究获得医院伦理委员会批准。结果 ①71 例观察对象均进入结果分析。②ADP_{LTA}服药前值分布在 0%~97%(73.5±13.7)%,ADP_{LTA}服药后值分布在 12%~97%(63.6±16.2)%,两者进行成组数据配对样本 *t* 检验(*t*=-2.082,*P*=0.041);PAC-1_{服药前}值分布在 15.1%~78.9%(49.8±17.8)%,PAC-1_{服药后}值分布在 14.5%~78.3%(47.9±17.1)%,两者进行成组数据配对样本 *t* 检验(*t*=3.663,*P*<0.01);CD62p_{服药前}值分布在 1.5%~80.8%(10.9±9.8)%,CD62p_{服药后}值分布在 1.4%~41.4%(9.3±6.7)%,两者进行成组数据配对样本 *t* 检验(*t*=2.082,*P*=0.041)。③ADP_{LTA-INDU}值分布在 0%~28.2%(13.8±13.9)%,PAC-1_{INH}值分布在 0.6%~9.1%(3.7±3.8)%,CD62p_{INH}值分布在 0.1%~48.5%(15.0±32.3)%,三者两两之间采用积矩相关系数(Pearson 相关系数)判别:ADP_{LTA-INDU}与 PAC-1_{INH}(*r*=0.297,*P*=0.012),ADP_{LTA-INDU}与 CD62p_{INH}(*r*=0.220,*P*=0.065),PAC-1_{INH}与 CD62p_{INH}(*r*=0.736,*P*<0.001)。结论 FC 检测的氯吡格雷药物抑制率与 LTA 的相应值相关性不好,FC 并不适用于血小板聚集功能的临床常规检测,但可作为科学研究及常规结果的辅助性确认方法。

关键词:血小板聚集;流式细胞仪;光电比浊法血小板聚集分析仪;PAC-1,CD62p

中图分类号:R446.11 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)02-023-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.02.007

CD62p Using Light Transmission Aggregometry and Flow Cytometry to Examine the Effect of Clopidogrel

ZHAO Yun-feng¹,REN Jun-wei²,CONG Yu-long³ (1. Zaoyang First People's Hospital, Hubei Zaoyang 441200, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Beijing North Hospital of China North Industries Group Corporation (CNGC), Beijing 100089, China; 3. Department of Clinical Laboratory, West Building of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: **Objective** To detect clopidogrel effect with light transmission aggregometry (LTA) and flow cytometry (FC). **Methods** ①Venous blood samples were taken from 71 inpatient with acute coronary syndrome (ACS) in PLA General Hospital, including unstable angina, ST segment elevation myocardial infarction and non ST segment elevation myocardial infarction (46 males, 25 females) by random number table from June 2011 to March 2012, whose average age was 69 (57~92). ②All of them were served 160 mg aspirin and 300 mg clopidogrel after they were in hospital in the beginning, and then served with 75 mg/d clopidogrel for 6 months. On some day, firstly, they were required withdrawing drug for 10 days, and then venous blood samples were separately taken from them before their served-clopidogrel again and their served-clopidogrel 2 hours later. ③The samples were assayed with LTA and FC simultaneously and the platelet aggregation rates before served-clopidogrel (ADP_{LTA-before serving}), platelet aggregation rates after served-clopidogrel (ADP_{LTA-after serving}), inhibition rates (ADP_{LTA-INDU}), PAC-1 activity percentage before served-clopidogrel (PAC-1_{before serving}), PAC-1 activity percentage after served-clopidogrel (PAC-1_{after serving}), inhibition rates (PAC-1_{INH}), CD62p activity percentage before served-clopidogrel (CD62p_{before serving}), CD62p activity percentage after served-clopidogrel (CD62p_{after serving}), inhibition rates (CD62p_{INH}) were

* 作者简介:赵运凤,女,大专,主管护师,专业:护理学,感染学, E-mail:traveler0910@gmail.com。

任军伟(1979-),并列第一作者,男,硕士研究生,主管技师,专业:临床检验诊断学,免疫学, Tel:13661149064, E-mail:renjw678@126.com。

通讯作者:丛玉隆,男,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:血栓与止血,临床血液学,检验学科质量管理, E-mail:yulongc@263.net。

gotten. All volunteers were signed informed consents and the experiment was approved by the hospital ethics committee. **Results** ①The paired samples t -test was ($t = -2.082, P = 0.041$) between $ADP_{LTA\text{-before serving}}$ ($0\% \sim 97\%$) and $ADP_{LTA\text{-after serving}}$ ($12\% \sim 97\%$), the paired samples t -test was ($t = 3.663, P < 0.01$) between $PAC-1_{\text{before serving}}$ ($15.1\% \sim 78.9\%$) and $PAC-1_{\text{after serving}}$ ($14.5\% \sim 78.3\%$); the paired samples t -test was ($t = 2.082$ and $P = 0.041$) between $CD62p_{\text{before serving}}$ ($1.5\% \sim 80.8\%$) and $CD62p_{\text{after serving}}$ ($1.4\% \sim 41.4\%$). ②The pearson coefficient correlation results were: $ADP_{LTA\text{-INDU}}$ ($0\% \sim 28.2\%$) and $PAC-1_{INH}$ ($0.6\% \sim 9.1\%$) ($r = 0.297, P = 0.012$); $ADP_{LTA\text{-INDU}}$ ($0\% \sim 28.2\%$) and $CD62p_{INH}$ ($0.1\% \sim 48.5\%$) ($r = 0.220, P = 0.065$); $PAC-1_{INH}$ ($0.6\% \sim 9.1\%$) and $CD62p_{INH}$ ($0.1\% \sim 48.5\%$) ($r = 0.736, P < 0.001$). **Conclusion** Because the correlation was bad between the inhibition rates of clopidogrel detected by FC and them by LTA, FC didn't apply to clinical routine examination of the platelet aggregation. But it could be used to scientific researchs and auxiliary confirmation of routine examination results.

Keywords: platelet aggregation; flow cytometry; light transmission aggregometry; PAC-1; CD62p

氯吡格雷现在已经成为心血管病人最常用的抗血小板药物之一,但是既往研究显示健康人群中 CYP2C19 基因携带者的氯吡格雷药效学降低^[1]。如何更有效、更准确掌握个体患者的服药效果,科学施治,就要求有更好的临床检验监测手段。光比浊法血小板聚集仪(light transmittance aggregometry, LTA)试验是观察氯吡格雷药效的金标准^[2],流式细胞仪(flow cytometry, FC)血小板膜糖蛋白分子活性检测是近年来逐步应用的一种在分子水平观察血小板聚集功能的新方法,它能否成为血小板聚集功能检测临床常规应用的新途径?本文对两者进行了一定的对比、分析,希望给临床医生和同道们一些提示和参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 用随机数字表法收集解放军总医院住院的2011年6月~2012年3月急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)术后患者71例(包括不稳定型心绞痛、ST段抬高型心肌梗死、非ST段抬高型心肌梗死患者)。男性46例,女性25例,年龄69岁(57~92岁)。所有参与实验者均签署了知情同意,该研究获得医院伦理委员会批准。

1.2 试剂和仪器 CHRONO-LOG MODEL700 血小板聚集分析仪及其配套试剂(美国 CHRONO-LOG 公司),BECKMEN COULTER FC500 流式细胞分析仪及其配套原装试剂(美国 BECKMEN COULTER 公司),Thermo IEC CL40 离心机(美国 Thermo 公司),SYSMEX XE-2100 血细胞分析仪及其配套试剂(日本 Sysmex 公司),枸橼酸钠抗凝管(美国 BD 公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集:患者入院时均先顿服阿司匹林 160 mg 和氯吡格雷 300 mg,之后用氯吡格雷 75 mg/d 的维持量治疗 6 个月后,在某次停药 10 天后,于服药前和服药后 2 h 采集肘静脉静脉血。分别使用 2 支 3.8 mg/dl 枸橼酸钠抗凝管采血 3 ml。

1.3.2 试验方法:①LTA 试验:取 3 ml 枸橼酸钠

抗凝血标本在室温 $24^{\circ}\text{C} \sim 28^{\circ}\text{C}$ ^[3],放置 30 min, 800 r/min 离心 5 min,制备富血小板血浆(platelet rich plasma, PRP),吸取所需的血浆;将另一支 3 ml 枸橼酸钠抗凝血标本置于室温 $24^{\circ}\text{C} \sim 28^{\circ}\text{C}$ 30 min, 4 000 r/min 离心 8 min,制备贫血小板血浆(platelet poor plasma, PPP);用血细胞分析仪测定 PRP 的血小板浓度,用贫血小板血浆调整 PRP 血小板浓度为 $(200 \sim 300) \times 10^9/\text{L}$ ^[4],向 PRP 中加入 $10 \mu\text{mol/L}$ 二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)作为试验诱导剂^[5],检测血小板聚集率。②FC 血小板膜糖蛋白 PAC-1, CD62p 活性百分数实验:在室温 $24^{\circ}\text{C} \sim 28^{\circ}\text{C}$,每人份分两管,分别加入阳性、阴性抗体 $30 \mu\text{l}$,然后从两支 3 ml 的 3.8 mg/dl 枸橼酸钠抗凝真空采血管混匀全血中的一支取出 $5 \mu\text{l}$ 加入到阴阳两管中,轻轻混匀,置室温暗处孵育 15~20 min,再分别加入 0.5 ml 冷的固定液,充分混匀,置于 $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$ 阴暗处放置 30 min,立即上机获取数据,检测血小板膜糖蛋白 PAC-1, CD62p 活性百分数值。

1.4 统计学分析 用 EXCEL2007 整理数据,用 SPSS13.0 软件包进行统计学分析。根据服药前、后 LTA 和 FC 检测值得到的对应药物抑制率分别用 $ADP_{LTA\text{-INDU}}$, $PAC-1_{INH}$, $CD62p_{INH}$ 表示,三者的两两之间使用积矩相关系数(Pearson 相关系数)双变量相关性分析;LTA 检测服药前、后结果,分别用 $ADP_{LTA\text{服药前}}$ 、 $ADP_{LTA\text{服药后}}$ 表示,两者进行配对样本 t 检验;FC 检测服药前、后 PAC-1 结果,分别用 $PAC-1_{\text{服药前}}$ 、 $PAC-1_{\text{服药后}}$ 表示,两者进行成组数据配对样本 t 检验;CD62p 结果分别用 $CD62p_{\text{服药前}}$ 、 $CD62p_{\text{服药后}}$ 表示,两者进行成组数据配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单一方法服药前、后测定结果数据分布及统计分析 观察对象服用氯吡格雷前、后 LTA 检测的 $ADP_{LTA\text{服药前}}$ 在 $0\% \sim 97\%$ (73.5 ± 13.7)%, $ADP_{LTA\text{服药后}}$ 在 $12\% \sim 97\%$ (63.6 ± 16.2)%,二者相比 $t = -2.082, P = 0.041$,差异有统计学意义;

FC检测的 PAC-1_{服药前}在 15.1%~78.9% (49.8±17.8)%, PAC-1_{服药后}在 14.5%~78.3% (47.9±17.1)%, 二者相比 $t=3.663$, $P<0.01$, 差异无统计学意义; FC检测的 CD62p_{服药前}在 1.5%~80.8% (10.9±9.8)%, CD62p_{服药后}在 1.4%~41.4% (9.3±6.7)%, 二者相比 $t=2.082$, $P=0.041$, 差异有统计学意义。

2.2 两种方法检测的药物抑制率数据分布及统计分析 ADP_{LTA-INDU}在 0%~28.2% (13.8±13.9)%, PAC-1_{INH}在 0.6%~9.1% (3.7±3.8)%, CD62p_{INH}在 0.1%~48.5% (15.0±32.3)%, 见表1。

表1 ADP_{LTA-INDU}, PAC-1_{INH}与 CD62p_{INH}两两统计学相关性结果

项 目	r	P
ADP _{LTA-INDU} 与 PAC-1 _{INH}	0.297	0.012
ADP _{LTA-INDU} 与 CD62p _{INH}	0.220	0.065
PAC-1 _{INH} 与 CD62p _{INH}	0.736	<0.001

3 讨论 氯吡格雷的商品名为波立维, 其临床疗效来自于 CAPRIE 临床试验, 研究得出它可以显著降低新的缺血性事件(包括不稳定型心绞痛、非Q波的心肌梗死、缺血性中风和其它血管疾病死亡)的发生率^[4]。

血小板是血栓形成的重要因素, 当血小板活化时, 通过其表面的 GP II b/III a 和血液中的纤维蛋白原(Fg), 在 Ca^{2+} 的协助下发生血小板聚集。所以, 检测血小板聚集功能对于早期血栓形成的风险评估, 阐明相关疾病的病理机制及临床选择正确的治疗方案等有重要意义。

LTA 将透射光的强度变化通过光强度-时间变化曲线图描绘出来, 在图上可以观察到血小板聚集的全过程, 以此反映出血小板聚集的速度、程度、血小板解聚等方面的参数和信息^[6]。本实验中, 观察对象停服氯吡格雷药物 10 天后, LTA 检测血小板聚集率分布在 (73.5±13.7)%, 服药后 LTA 检测血小板聚集率分布在 (63.6±16.2)%, 9 例<40% (占总数的 12.7%), 1 例<20% (占总数的 1.4%)。血小板聚集率参考范围是 20%~60%^[7], 由此可见服药后, 血小板聚集率并没有明显的降低。这与 Ben-Dor^[1]等研究得出的“在足量的抗血小板剂量下, 氯吡格雷的靶点仍有持续的活性”^[7]结论一致。这一点从 FC 检测所得的 PAC-1_{服药前}和 PAC-1_{服药后}的结果分布区间及 CD62p_{服药前}和 CD62p_{服药后}结果分布区间也可以总结出来。分析原因可能是: 第一. 我们选择的观察对象是长期服药的患者, 其中有可能很多人已经产生了一定的耐药性; 第二. 氯吡格雷属于噻吩并吡啶类药物, 作用机理是通过阻断与 ADP 结合的 P2Y₁₂ 受体, 从

而阻断血小板活化途经, 抑制血小板聚集, 但是血小板膜上 ADP 受体还有 P2Y₁, 此受体并没有被阻断, 因此, 服药后血小板聚集率并没有明显的降低; 第三. 既往研究显示若本实验观察对象中存在 CYP2C19 基因携带者, 其氯吡格雷药效学降低^[1], 由于试验成本考虑, 本实验并没有对观察对象进行 CYP2C19 基因的检测, 所以不排除此项可能。但是, 从 LTA, FC 两种方法检测服药前、后结果的配对样本 t 检验 (P 均<0.05) 可以看出, 氯吡格雷仍然是有一定作用的, 只是我们仅可以理解为其本身的抗血小板聚集功能效果较为温和。

血小板膜糖蛋白分子 PAC-1 是 Fg, 血浆 Ca^{2+} 或血小板内释放的 Ca^{2+} 、血小板 GP II b/III a 共同组成复合物^[8]的受体, 其作为血小板早期活化标志物^[9]与血小板活化后期标志物 CD62P 双重表达, 现已经成为观察血小板活化的可靠指标。本实验中, 可以看出 PAC-1 和 CD62p 的活性并不稳定, 相对于 ADP_{LTA} 精密度低。而且 PAC-1 的服药前后活性抑制率只有 (3.7±3.8)%, CD62p_{INH} 较大, 但精密度更差; 分析原因, 可能由于血小板在体外活化, FC 检测的人工操作步骤较多, 而且其测定的是蛋白分子活性, 敏感度高, 测定时易受多种实验条件的影响, 此与王兆丰等^[10]的分析一致。实验结果显示 ADP_{LTA-INDU}与 PAC-1_{INH}, ADP_{LTA-INDU}与 CD62p_{INH} 相关性差异有统计学意义。

综上, FC 不适宜用于氯吡格雷抗血小板聚集功能的临床常规检测, 但可作为科学研究或常规结果辅助性确认方法。当然, 若要得到更加准确的结论, 还需要大量的临床试验, 本文仅仅给临床医师和同道们提供一点信息, 仅供参考。

参考文献:

- [1] 蒋娟娟, 田 蕾, 韩璐璐, 等. CYP2C9 和 CYP2C19 基因多态性对健康中国人口服氯吡格雷后药效动力学的影响[J]. 中国新药学杂志, 2011, 20(13): 1217-1221.
Jiang JJ, Tian L, Han LL, et al. Effects of CYP2C19 and CYP2C9 polymorphisms on the pharmacodynamics of clopidogrel in healthy Chinese[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2011, 20(13): 1217-1221.
- [2] 任军伟, 张艳萍, 丛玉隆, 等. 血栓弹力图与光电比浊法检测氯吡格雷抗血小板功能[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(6): 48-51.
Ren JW, Zhang YP, Cong YL, et al. Investigation of the antiplatelet function of clopidogrel by thrombelastography and light transmission aggregometry[J]. J Mod Lab Med, 2014, 29(6): 48-51.
- [3] 任军伟, 陈建魁, 丛玉隆, 等. VerifyNow 抗血小板治疗检测系统监测氯吡格雷抗血小板聚集的应用价值

- [J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(5): 449-451.
- Ren JW, Chen JK, Cong YL, et al. The application value of VerifyNow antiplatelet treatment monitor system to detect the antiplatelet function of Clopidogrel[J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2013, 36(5): 449-451.
- [4] Latour Perez J, Navarro Ruiz A, Radiao Lopez M, et al. Using clopidogrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients: a cost-utility analysis in Spain[J]. Value Health 2004, 7(1): 52-60.
- [5] 吴涛, 刘景汉, 李卉, 等. 亚硝基谷胱甘肽对冰冻血小板聚集及一氧化氮含量的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2012, 20(2): 386-389.
- Wu T, Liu JH, Li H, et al. Influence of S-Nitrosoglutathione on agglutination and nitric oxide concentration in frozen platelets[J]. Journal of Experimental Hematology, 2012, 20(2): 386-389.
- [6] 丛玉隆, 殷宗健, 张立文. 贫血、血栓及遗传学检验技术与临床[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2002: 117-124.
- Cong YL, Yin ZJ, Zhang LW, et al. Laboratory technology and clinical of anemia, thrombus and genetics [M]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 2002: 117-124.
- [7] Ben-Dor I, Kleiman NS, Lev E. Assessment, mechanisms, and clinical implication of variability in platelet response to aspirin and clopidogrel therapy[J]. Am J Cardiol, 2009, 104(2): 227-233.
- [8] 任军伟, 陈建魁, 丛玉隆, 等. 氯吡格雷抗血小板功能的两种检测方法比较[J]. 军医进修学院学报, 2012, 33(10): 1069-1070, 1079.
- Ren JW, Chen JK, Cong YL, et al. Antiplatelet function of clopidogrel: A comparative study of its two detection methods[J]. Academic Journal of PLA Postgraduate Medical School, 2012, 33(10): 1069-1070, 1079.
- [9] Abrams CS, Ellison N, Budzynski AZ, et al. Direct detection of activated platelets and platelet-derived microparticles in humans[J]. Blood, 1990, 75(1): 128-138.
- [10] 王兆丰, 陈松劲, 郁俊杰. 标本采集对流式细胞术测定 CD62P 的影响[J]. 浙江检验医学, 2006, 4(4): 33, 47.
- Wang ZF, Chen SJ, Yu JJ. Effect of detection of CD62P by flow cytometry of collection of samples [J]. Zhejiang Journal of Laboratory Medicine, 2006, 4(4): 33, 47.

收稿日期: 2015-01-30

修回日期: 2015-02-04

(上接 22 页)

- Huang J, Xiao YB. Perioperative changes of plasma circulating cell-free DNA in patients with coronary artery bypass graft and double valve replacement under cardiopulmonary bypass[J]. J Third Mil Med Univ, 2013, 35(12): 1284-1287.
- [10] 王天龙. 缺血再灌注损伤: 从机制到多重干预[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(37): 2593-2594.
- Wang TL. Schemia-reperfusion injury: from mechanisms to multiple interventions[J]. National Medical Journal of China, 2012, 92(37): 2593-2594.
- [11] Menkis AH, Martin J, Cheng DC, et al. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011[J]. Innovations (Phila), 2012, 7(4): 229-241.
- [12] 郑居兵, 屈正, 李扬. 肝素诱发血小板减少患者的体外循环抗凝处理 1 例[J]. 中国体外循环杂志, 2009, 7(1): 15.
- Zheng JB, Qu Z, Li Y. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated one case of anticoagulation during cardiopulmonary bypass [J]. Chinese Journal of Extracorporeal Circulation, 2009, 7(1): 15.
- [13] 刘良红, 谭茜, 卢茂芳, 等. 水蛭提取液对凝血酶诱导血管内皮细胞释放 TFPI 及表达 TF 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(5): 594-595.
- Liu LH, Tan Q, Lu MF, et al. Leech extract on vascular endothelial cells induced by thrombin release TFPI and TF expression [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio Cerebrovascular Disease, 2014, 12(5): 594-595.
- [14] Shi D, Sun LL, Mi GJ, et al. Controlling ferrofluid permeability across the blood-brain barrier model [J]. Nanotechnology, 2014, 25(7): 075101.
- [15] 张秀芬, 谢可鸣, 邹健, 等. NF- κ B 介导白血病多药耐药细胞中葡萄糖神经酰胺合成酶对 P-糖蛋白的调节作用[J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31(1): 34-38.
- Zhang XF, Xie KM, Zou J, et al. NF- κ B mediates the effect glucosylceramide synthase on P-glycoprotein modulation in a drug-resistance leukemia cells line [J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2014, 31(1): 34-38.
- [16] Morisaki A, Nakahira A, Sasaki Y, et al. Is elimination of cardiomyocyte suction preferable in aortic valve replacement? Assessment of perioperative coagulation, fibrinolysis and inflammation[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2013, 17(3): 507-514.
- [17] 李竹, 倪长霖, 陈莉明, 等. 利拉鲁肽对小鼠骨骼肌细胞葡萄糖转运子 4 转位的作用[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(8): 598-601.
- Li Z, Ni CL, Chen LM, et al. Effect of liraglutide on glucose transporter 4 translocation of mouse skeletal muscle cells[J]. Chinese Journal of Diabetes Mellitus, 2014, 6(8): 598-601.

收稿日期: 2014-10-30

修回日期: 2015-01-18