

风湿性心脏病伴房颤患者血浆 sVCAM-1 水平和 eNOSmRNA 表达与心内血栓形成的相关性研究*

张 萍, 杨 静 (陕西省商洛市中心医院检验科, 陕西商洛 726000)

摘要:目的 探讨血浆可溶性血管细胞黏附分子-1(sVCAM-1)水平和内皮型一氧化氮合酶(eNOS)mRNA 的表达在风湿性心脏病(rheumatic heart disease, RHD)伴房颤患者心内血栓形成中的临床应用。方法 收集 2015 年 7 月~2018 年 7 月在陕西省商洛市中心医院心内科住院治疗的 58 例 RHD 患者的血液及临床资料进行回顾性分析,依据是否有心内血栓形成分为血栓组(28 例)和无血栓组(30 例)。采用实时逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)技术检测血浆 eNOSmRNA 的表达,采用酶联免疫吸附法检测血浆 sVCAM-1 水平。同时建立健康对照组(33 例),比较分析以上指标的变化与 RHD 心内血栓形成的关系。结果 血浆 eNOSmRNA 在血栓组、无血栓组和对照组中的表达分别为 0.21 ± 0.05 , 0.49 ± 0.13 和 0.99 ± 0.27 ;而血浆 sVCAM-1 在三组中的水平则分别为 11.3 ± 5.2 , 7.7 ± 3.5 和 3.7 ± 2.1 ng/L。与对照组比较,血浆 sVCAM-1 水平在血栓组和无血栓组中显著上调,而 eNOSmRNA 的表达则显著下调,其中血栓组两标志物的表达上调或下调更显著,以上结果的比较差异均有统计学意义($t=15.29 \sim 43.23$, 均 $P < 0.01$)。左房内径(LAD),D-二聚体(D-D)和收缩压(SBP)在血栓组、无血栓组和对照组中的结果分别为 55.3 ± 3.2 , 45.9 ± 2.7 和 36.3 ± 2.9 mm, 2.83 ± 0.67 , 1.67 ± 0.32 和 0.35 ± 0.19 mg/L, 126.1 ± 8.3 , 124.9 ± 8.9 和 124.5 ± 8.7 mmHg。血栓组和无血栓组的左房内径与对照组比较明显增大,血栓组增大更显著。血栓组和无血栓组的 D-D 水平高于对照组,其中血栓组 D-D 水平增高更显著。以上结果比较的差异均有统计学意义($t=9.67 \sim 37.97$, 均 $P < 0.01$)。各组间 SBP 的比较差异均无统计学意义($t=0.65 \sim 1.13$, 均 $P > 0.05$)。在血栓组和无血栓组中,sVCAM-1 和 eNOSmRNA 分别与 D-D 水平和 LAD 具有相关性($r=0.839$, -0.829 , $P < 0.01$), ($r=0.799$, -0.782 , $P < 0.01$)。sVCAM-1 和 eNOSmRNA 诊断血栓形成的敏感度和特异度分别为 70.3% 和 81.5%, 77.3% 和 85.7%。以血栓组和无血栓组为因变量,sVCAM-1 和 eNOSmRNA 的 AUC 分别为 0.853(95%CI: 0.747~0.960, $P < 0.01$)和 0.846(95%CI: 0.736~0.957, $P < 0.01$)。结论 检测风湿性心脏病患者血浆 sVCAM-1 水平和 eNOSmRNA 表达可用于评价体内的凝血活性及纤溶活性,预测血栓形成的风险。

关键词:风湿性心脏病;血栓形成;可溶性血管细胞黏附分子-1;内皮型一氧化氮合酶;D-二聚体;左房内径

中图分类号:R541.2;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2019)02-027-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2019.02.008

Relationship of sVCAM-1 Level and eNOSmRNA Expression in Plasma in Response to Cardiac Thrombosis for the Patients with Rheumatic Heart Disease and Atrial Fibrillation

ZHANG Ping, YANG Jing

(Department of Clinical Laboratory, Shangluo Central Hospital, Shaanxi Shangluo 726000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical application of plasma sVCAM-1 levels and eNOSmRNA expression in thrombosis of rheumatic heart disease (RHD) with atrial fibrillation. **Methods** The blood and clinical data of 58 patients with (RHD) hospitalized in the department of cardiology from Shangluo Central Hospital, Shaanxi Province between July 2015 and July 2018 were retrospectively analyzed. They were divided into thrombosis group (28 cases) and non-thrombosis group (30 cases) according to whether there was intracardiac thrombosis. The levels of plasma sVCAM-1 and eNOSmRNA were detected by the methods of ELISA and RT-PCR. At the same time, a healthy control group (33 cases) was established to compare and analyze the relationship between the changes of the above indicators and intracardiac thrombosis in (RHD). **Results** The plasma expression of eNOSmRNA in thrombosis group, non-thrombosis group and control group were 0.21 ± 0.05 , 0.49 ± 0.13 and 0.99 ± 0.27 , respectively, while the plasma level of sVCAM-1 in three groups was 11.3 ± 5.2 , 7.7 ± 3.5 and 3.7 ± 2.1 ng/L, respectively. Compared with the control group, the plasma sVCAM-1 level was significantly increased whereas the expression of eNOSmRNA was significantly decreased in thrombosis group and non-thrombosis group. Further, the expression of the two markers was more significant in thrombosis group, and the differences were statistically significant ($t=15.29 \sim 43.23$, all $P < 0.01$). The results of left atrial diameter (LAD), D-dimer (D-D) and systolic blood

* 作者简介:张 萍(1987—),女,本科学历,医学学士,主管检验师,研究方向:医学检验技术的应用,E-mail:2634085934@qq.com.
通讯作者:杨 静(1987—),女,本科学历,医学学士,主管检验师,研究方向:医学检验技术的应用,E-mail:407205951@qq.com.

pressure (SBP) in thrombosis group, non-thrombosis group and control group were 55.3 ± 3.2 , 45.9 ± 2.7 and 36.3 ± 2.9 mm, 2.83 ± 0.67 , 1.67 ± 0.32 and 0.35 ± 0.19 mg/L, 126.1 ± 8.3 , 124.9 ± 8.9 and 124.5 ± 8.7 mmHg, respectively. Compared with the control group, the diameter of left atrium in thrombosis group and non-thrombosis group increased significantly, especially in thrombosis group. D-D level of thrombosis group and non-thrombosis group was significantly higher than that of control group, and that of thrombosis group was more significant. There were significant differences in the above results ($t=9.67 \sim 37.97$, all $P < 0.01$). There was no significant difference in SBP among groups ($t=0.65 \sim 1.13$, all $P > 0.05$). In thrombosis group and non-thrombosis group, sVCAM-1 and eNOS mRNA were correlated with plasma D-D level and LAD respectively ($r=0.839, -0.829, P < 0.01$), ($r=0.799, -0.782, P < 0.01$). The sensitivity and specificity of sVCAM-1 and eNOS mRNA in diagnosing thrombosis progression at the optimal threshold were 70.3% and 81.5%, 77.3% and 85.7%, respectively. The AUCs of sVCAM-1 and eNOS mRNA were 0.853 (95% CI: 0.747 ~ 0.960, $P < 0.01$) and 0.846 (95% CI: 0.736 ~ 0.957, $P < 0.01$) respectively. **Conclusion** The levels of plasma sVCAM-1 and eNOS mRNA in patients with (RHD) can be used to determine the coagulation activity and fibrinolysis, and to predict the risk of thrombosis.

Keywords: rheumatic heart disease; thrombosis; sVCAM-1; eNOS mRNA; D-dimer; left atrial diameter

风湿性心脏病 (rheumatic heart disease, RHD) 是一种由链球菌感染引起的自身免疫性疾病^[1]。研究认为, RHD 长期、反复的发作可能导致心瓣膜损伤, 同时引起心房颤动, 且伴发心房血栓、脑卒中事件等^[2], 尤其是左心房内血栓脱落容易引起栓塞性疾病的发生^[3]。研究认为内皮型一氧化氮合酶 (eNOS) 可能参与血栓形成的病理过程^[4]。可溶性血管细胞黏附分子-1 (sVCAM-1) 的差异性表达可能增加血管内皮细胞的炎症反应进而促进血栓形成^[5]。本文通过检测 RHD 患者血浆 sVCAM-1 水平和 eNOS mRNA 的表达, 探讨其变化与心内血栓形成的关系, 进而为 RHD 的治疗提供依据。

1 材料和方法

1.1 研究对象 收集 2015 年 7 月 ~ 2018 年 7 月在陕西省商洛市中心医院内科住院治疗的 58 例 RHD 患者的血液及临床资料进行回顾性分析。其中包括二尖瓣病变者 48 例, 二尖瓣、主动脉瓣联合

瓣膜病变者 10 例, 均并发心房颤动。心功能分级 (NYHA) 为 II-III 级。所有患者依据心动超声检查结果是否有心内血栓分为血栓组和无血栓组。血栓组 28 例 (血栓位于左心耳者 22 例、左心室者 6 例), 其中男性 12 例, 女性 16 例, 平均年龄 50.6 ± 11.7 岁。无血栓组 30 例, 男性 12 例, 女性 18 例, 平均年龄 49.9 ± 12.2 岁。排除标准: 冠心病、甲状腺功能亢进、糖尿病、肿瘤、炎症性疾病、肝肾功能不全及其他自身免疫性疾病患者。风湿性心脏病诊断依据中华医学会风湿热诊断和治疗指南^[6]。房颤的诊断均经心电图和动态心电图证实。图 1A 显示 RHD 二尖瓣膜狭窄, 无血栓形成; 图 1B 显示 RHD 有左室附壁血栓形成。对照组 33 例, 均为同期体检健康者, 男性 14 例, 女性 19 例, 平均年龄 49.3 ± 12.7 岁, 无血栓病和家族史, 2 周内未服用任何药物。各组研究对象的性别和年龄比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究通过本院伦理委员会批准, 并得到所有参与者的知情许可。



图 1A 风湿病二尖瓣膜狭窄

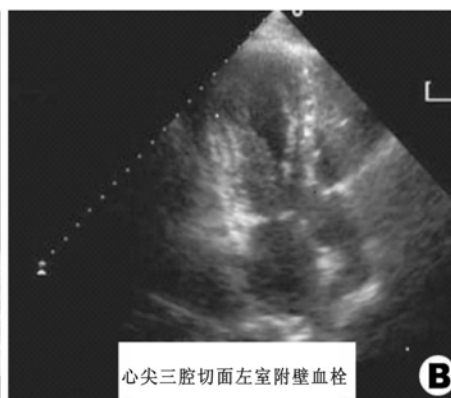


图 1B 风湿病左室附壁血栓形成

1.2 试剂和仪器 美国 GE 公司生产的 Vivid Five 型彩色超声诊断仪。日本 Sysmex CA-7000 全自动凝血仪测定血浆 D-D 水平。德国西门子公司试剂盒进行酶联免疫吸附试验。RNA 提取使用美国 Invitrogen 公司产品。PCR 试剂盒采用上海久盛医疗用品有限公司产品。

1.3 方法 收集所有参与者的临床资料 (性别, 年龄和血压)。采用彩色超声诊断仪分析 RHD 患者的左房内径及心瓣膜病变。血浆总 RNA 提取采用 Trizol 法, eNOS mRNA 的表达采用 RT-PCR 检测。血浆 sVCAM-1 水平检测采用酶联免疫吸附试验。

1.3.1 标本采集:所有参与者禁食 12 h 采集静脉血,离心分离血浆,D-D 和 sVCAM-1 水平于 2 h 内检测,另取 2 ml 血浆保存于 -80°C 供测定 eNOSmRNA 备用。

1.3.2 eNOSmRNA 表达检测:血浆总 RNA 提取采用 Trizol 法,按照制造商的说明操作。mRNA 的表达检测采用 TaqMan RNART-PCR。单链 cDNA 的合成采用 TaqMan RNA 特异性反转录引物,利用 RNA 特异引物和 TaqMan MGB 探针扩增。内参照采用 β -actin。eNOSmRNA 引物序列为,正义链:5'-GCCTCCCTGAGACCCTTTA-3',反义链:5'-GTGTCGTGGAGTCGGCA-3',扩增产物长度为 330 bp。 β -actin 的引物序列为正义链:5'-AGGCACTGGGGCTTCATCTGAC-3',反义链:5'-GCCTTCCATCCCTTTGCTTAG-3';产物长度为 670bp。PCR 反应条件:95 $^{\circ}\text{C}$ 10 min, 95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s, 60 $^{\circ}\text{C}$ 1 min, 50 个循环后,于 4 $^{\circ}\text{C}$ 结束反应。将扩增产物进行电泳。通过紫外分光仪扫描得出 eNOSmRNA 和 β -actin 的吸光度,以 β -

actin 的吸光度为参考,求出 eNOSmRNA 吸光度的变化值(ΔCt),以 $2^{-\Delta\text{Ct}}$ 得到 eNOSmRNA 的相对表达量。

1.4 统计学分析 研究数据采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,以均值 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示。组间数据比较采用 t 检验,采用 Pearson 法进行相关分析。血浆 sVCAM-1 和 eNOSmRNA 在 RHD 中的临床意义采用受试者工作曲线(ROC)来评价。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 LAD,血浆 D-D 水平和 SBP 比较 见表 1。与对照组比较,血栓组和无血栓组的左房内径(LAD)明显增大,血栓组增大更显著。与对照组比较,血栓组和无血栓组的 D-D 水平明显高于对照组,其中血栓组增高更显著,两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。各组间收缩压(SBP)的比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 1。

表 1 各组 LAD,D-D 和 SBP 比较($\bar{x}\pm s$)

项 目	对照组($n=33$)	无血栓组($n=30$)	血栓组($n=28$)	t		P	
LAD(mm)	36.3 \pm 2.9	45.9 \pm 2.7 [#]	55.3 \pm 3.2 ^{■▲}	9.67 [#]	21.39 [■]	8.69 [▲]	0.000 [#] 0.000 [■] 0.000 [▲]
D-D(mg/L)	0.35 \pm 0.19	1.67 \pm 0.32 [#]	2.83 \pm 0.67 ^{■▲}	16.32 [#]	37.97 [■]	19.37 [▲]	0.000 [#] 0.000 [■] 0.000 [▲]
SBP(mmHg)	124.5 \pm 8.7	124.9 \pm 8.9 [*]	125.1 \pm 8.3 ^{●★}	0.65 [*]	1.02 [●]	1.13 [★]	0.236 [*] 0.083 [●] 0.075 [★]

注:与对照组比较,[#] $P<0.01$,[■] $P<0.01$,^{*} $P>0.05$,[●] $P>0.05$;与无血栓组比较,[▲] $P<0.01$,[★] $P>0.05$ 。

2.2 各组血浆 sVCAM-1 和 eNOSmRNA 结果比较 见表 2。与对照组比较,血栓组和无血栓组 sVCAM-1 水平明显上调,而 eNOSmRNA 表达则

明显下调。与无血栓组比较,血栓组 sVCAM-1 水平明显上调,而 eNOSmRNA 表达则明显下调。两两比较差异均有统计学意义(均 $P<0.01$)。

表 2 各组 sVCAM-1 和 eNOSmRNA 结果比较($\bar{x}\pm s$)

项 目	对照组($n=33$)	无血栓组($n=30$)	血栓组($n=28$)	t		P	
eNOSmRNA	0.99 \pm 0.27	0.49 \pm 0.13 [#]	0.21 \pm 0.05 ^{■▲}	23.37 [#]	43.23 [■]	19.32 [▲]	0.000 [#] 0.000 [■] 0.000 [▲]
sVCAM-1(ng/L)	3.7 \pm 2.1	7.7 \pm 3.5 [#]	11.3 \pm 5.2 ^{■▲}	15.29 [#]	29.17 [■]	11.38 [▲]	0.000 [#] 0.000 [■] 0.000 [▲]

注:与对照组比较,[#] $P<0.01$,[■] $P<0.01$;与无血栓组比较,[▲] $P<0.01$ 。

2.3 相关性分析 在血栓组和无血栓组中,sVCAM-1 水平分别与 D-D 水平和 LAD 具有正相关性($r=0.839, 0.799, P<0.01$),而 eNOSmRNA 表达与 D-D 水平和 LAD 则具有负相关性($r=-0.829, -0.782, P<0.01$)。

2.4 ROC 曲线分析 见图 2。以血栓组和无血栓组为因变量,sVCAM-1 和 eNOSmRNA 的 AUC 分别为 0.853(95%CI:0.747~0.960, $P<0.01$), 0.846(95%CI:0.736~0.957, $P<0.01$)。sVCAM-1 和 eNOSmRNA 诊断血栓形成的敏感度和特异度分别为 70.3% 和 81.5%, 77.3% 和 85.7%。以上提示血浆 sVCAM-1 和 eNOSmRNA 对评价 RHD 血栓的形成有诊断意义。

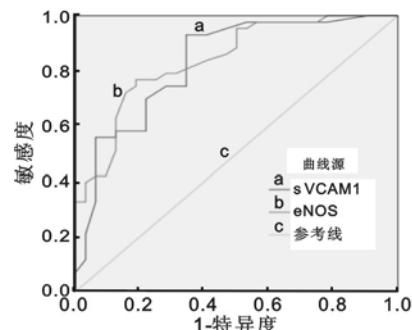


图 2 sVCAM-1 和 eNOSmRNA 的 ROC 曲线

3 讨论 风湿性心脏病的发病在我国比较常见,其常常并发心房颤动,可能导致心内血栓的形成。尤其是心内栓子脱落能引起严重不良心脑血管事件,如急性心肌梗死和中风等^[7]。既往的研究认为血管内皮细胞一氧化氮(NO)浓度下降会引起血管

痉挛、血液中血小板黏附和聚集等,这些因素可能导致血栓形成风险的增加^[8]。有报道认为心房颤动的病理过程可能导致血管内皮细胞损伤,进而降低 NO 浓度^[9,10]。eNOS 是内皮细胞合成 NO 的限速酶,其诱导心血管系统内源性 NO 的产生^[11]。研究证实房颤患者 eNOS 活性的下调可能损伤内皮细胞分泌 NO 的能力^[9]。eNOS 的低表达会造成纤溶酶原激活物抑制剂-1 的表达上调^[12],该产物造成纤溶系统失衡,容易诱发血栓性疾病,增加栓塞性疾病发生的风险^[13]。有文献报道 eNOS 表达水平的变化可能与 RHD 患者左心房血栓形成有关。其作用机制可能因为 RHD 的病理过程造成二尖瓣瓣膜口面积减小、左心房容量及左心房收缩期内径增大等。这些病理变化提示患者处于机械性瓣膜梗阻状态,进而引起左心房血流瘀滞、心室血流剪切力下降以及左心房内皮细胞损伤等,最终降低 eNOS 的表达及其生物活性,同时增加心内血栓形成的风险^[14-15]。孙富强等^[16]选择 39 例行瓣膜置换术的风湿性心脏病患者进行研究,结果发现并发房颤的患者心房组织中 eNOS 表达显著下调。本研究结果显示 RDH 患者血浆 eNOSmRNA 的表达显著下调,提示 RDH 患者过多的并发症(房颤、二尖瓣病变等)可能是血栓形成的风险因素。eNOSmRNA 在 RHD 两病例组中的差异性表达提示血栓组患者心内血栓存在不稳定性,增加的血栓脱落风险容易导致栓塞性疾病的发生。因此,循环 eNOSmRNA 活性的检测可预测 RDH 患者心内血栓的形成,评价栓子脱落的风险。

VCAM-1 在白细胞运输中发挥重要作用,其表达增加与许多慢性炎症性疾病有关,并且可能诱发 RDH 患者左房血栓的形成与进展^[17-18]。VCAM-1 由内皮细胞分泌,脱膜后进入血液,可导致血浆 sVCAM-1 浓度显著增高^[19]。CHEN 等^[20]认为 VCAM-1 的过表达,可能与 RHD 心房颤动的发生和维持有关。GORTON 等^[21]研究认为持续的炎症过程可增加 RHD 的发病率和该疾病的严重程度。进一步地研究发现 RHD 大鼠模型心脏瓣膜的单核细胞浸润有助于打破免疫耐受,最终导致心脏瓣膜内皮细胞的损伤并增加内皮细胞中 VCAM-1 的表达。本研究结果显示无血栓组血浆 sVCAM-1 水平显著高于对照组,提示 RDH 的病理过程中伴随有炎症反应的发生并且可能存在炎性血栓形成的风险。血栓组 sVCAM-1 水平的显著增加,提示该标志物对 RDH 心内血栓的病变进展有一定的诊断价值,其差异性的表达显示血栓可能存在脱落的风险。

应用彩色超声诊断仪的研究显示 RHD 患者

心脏各腔室均有增大,尤其是心房^[22]。预防 RHD 的并发症心房颤动或改善心房颤动引起的心肌纤维化可能显著缓解左心房内径的扩大^[7]。我们的研究显示 RHD 患者血栓组患者 LAD 明显增大,与上述报道相符。相关性的分析显示 sVCAM-1 和 eNOSmRNA 分别与 LAD 有显著相关性,推测两标志物可能与风湿性心脏病的病理变化密切相关。D-二聚体在血浆中有较好的稳定性,其水平的差异变化可以反映体内的血栓形成以及纤溶活性亢进状况。增高的 D-二聚体水平被证实与体内的高凝状态及血栓前状态有关^[23]。本研究显示 RDH 患者血浆 D-二聚体水平显著增高,其中心内血栓形成患者增加更显著,提示血栓组患者体内纤溶活性亢进,可能引起血栓脱落导致栓塞性疾病的发生。相关性分析也证实了 sVCAM-1 及 eNOSmRNA 与 D-二聚体之间的相关性,推测两标志物与 RDH 心内血栓的形成有关,可能参与了该病变过程的进展。ROC 曲线的分析显示,血浆 sVCAM-1 和 eNOSmRNA 对于诊断 RDH 心内血栓的形成呈现较高的灵敏度和特异度,尤其对栓子脱落的预测有诊断意义。

因此, RDH 患者血浆 sVCAM-1 水平和 eNOSmRNA 表达的检测可用于评价体内的凝血活性及纤溶活性,预测血栓形成的风险,并为 RDH 的治疗提供依据。

参考文献:

- [1] WANTKINS D A, JOHNAON C O, COLQUHOUN S M, et al. Global, regional, and national burden of rheumatic[J]. *Heart Disease*, 2017, 377(8):713-722.
- [2] DONG Haiyun, SUN Yongmei, SHAN Xiaofeng, et al. Down-regulation of miR-101 contributes to rheumatic heart disease through up-regulating TLR2[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21:1500-1506.
- [3] 侯敏, 曾非, 黄菲菲. 尿激酶溶栓联合阿司匹林治疗风湿性心脏病左心房内血栓脱落致脑栓塞的疗效[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(1):7-10.
HOU Min, ZENG Fei, HUANG Feifei. Efficacy of urokinase thrombolysis combined with aspirin in the treatment of cerebral embolism caused by the fall-off of embolus from left atrium in patients with rheumatic heart diseases[J]. *Chinese Journal of Practical Neurological Diseases*, 2017, 20(1):7-10.
- [4] FURIE B, FLAUMENHAFT R. Thiol isomerases in thrombus formation[J]. *Circ Res*, 2014, 114(7):1162-1173.
- [5] SANTOS J C D, CRUZ M S, BORTOLIN R H, et al. Relationship between circulating VCAM-1, ICAM-1, E-selectin and MMP9 and the extent of coronary lesions[J]. *Clinics (Sao Paulo Brazil)*, 2018, 73:e203.
- [6] 姜建, 刘煜敏, 孔朝红, 等. 风湿性心脏病伴发脑栓塞患者脑血流动力学初探[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(9):1283-1287.
JIANG Jian, LIU Yumin, KONG Chaohong, et al. E-

- valuation of hemodynamics in stoke patients caused by thrombosis of rheumatic heart disease[J]. Journal of Pathology and Clinical Medicine, 2016, 36(9): 1283-1287.
- [7] GUO Furong, YI Xin, LI Mingjiang, et al. Snail is positively correlated with atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation and rheumatic heart disease[J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2017, 14(5): 4231-4237.
- [8] 周春亭, 王朝晖. 吸入外源性一氧化氮对急性缺血性卒中患者血管内皮细胞功能、血小板功能及血栓形成的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(2): 63-65.
ZHOU Chunting, WANG Zhaohui. Impact of inhalation of exogenous nitric oxide on vascular endothelial cell function, platelet function and thrombosis of patients with acute ischemic stroke[J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24(2): 63-65.
- [9] 谭强, 李广平, 齐曦明, 等. 永久性心房颤动老年患者内皮祖细胞功能变化及其临床意义[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(11): 1171-1175.
TAN Qiang, LI Guangping, QI Ximing, et al. Changes in endothelial progenitor cell function in elderly patients with permanent atrial fibrillation and their clinical significance [J]. Chinese Journal of Geriatrics 2017, 36(11): 1171-1175.
- [10] 葛卫力, 米亚非, 朱敏, 等. 转化生长因子 $\beta 1$ 对老年心房颤动患者内皮细胞向间质成纤维细胞转化的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(22): 5509-5511.
GE Weili, MI Yafei, ZHU Min, et al. The effect of transforming growth factor beta 1 on the transformation of endothelial cells to mesenchymal fibroblasts in elderly patients with atrial fibrillation[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2017, 37(22): 5509-5511.
- [11] 董均明, 马英丽, 张紫阳, 等. 蓬子菜总黄酮对人脐静脉内皮细胞氧化损伤的保护作用及其机制[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(7): 610-615.
DONG Junming, MA Yingli, ZHANG Ziyang, et al. Effects and related mechanism of flavone from Galium verum L on peroxide induced oxidative injury in human umbilical vein endothelial cells[J]. Chinese Journal of Cardiovascular, 2016, 44(7): 610-615.
- [12] 周彬, 余舒杰, 刘定辉, 等. SIRT1/eNOS/NO 通路在人参皂苷 Rb1 抗内皮细胞复制性衰老中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(10): 1762-1768.
ZHOU Bin, YU Shujie, LIU Dinghui, et al. Role of SIRT1/eNOS/NO signaling pathway in protective effect of ginsenoside Rb1 against replicative senescence of endothelial cells [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2018, 34(10): 1762-1768.
- [13] 吴鸿, 王新洲, 高水波, 等. 益气活血方对凝血酶诱导内皮细胞促血栓因子表达的影响[J]. 中医学报, 2017, 32(9): 1683-1685.
WU Hong, WANG Xinzhou, GAO Shuibo, et al. Effect of Yiqi Huoxue decoction on expression of pro-thrombotic factor PAI-1 and TF in endothelial cells induced by thrombin [J]. Journal of Chinese Medicine, 2017, 32(9): 1683-1685.
- [14] KIUCHI J, KOMATSU S, ICHIKAWA D, et al. Putative risk factors for postoperative pneumonia which affects poor prognosis in patients with gastric cancer [J]. Int J Clin Oncol, 2016, 21(5): 920-926.
- [15] 张硕. 吸烟与重型颅脑损伤患者肺部感染发生率的关系[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2013.
ZHANG Shuo. The relationship between smoking and pulmonary infection rate of severe craniocerebral injured patients [D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2013.
- [16] 孙富强, 姜华, 刘寅, 等. 风湿性心脏病心房颤动患者心房内皮型一氧化氮合酶的表达[J]. 临床心血管病杂志, 2013, 29(7): 532-534.
SUN Fuqiang, JIANG Hua, LIU Yin, et al. Expression of endothelial nitric oxide synthase in patients and rheumatic heart disease and atrial fibrillation [J]. Journal of Clinical Cardiology (China), 2013, 29(7): 532-534.
- [17] PEZET S, TROUVIN A P, ELHAI M, et al. Linking systemic angiogenic markers to synovial vascularization in rheumatoid arthritis [J]. PLoS One, 2018, 13(9): e0203607.
- [18] 郎玥, 孙燕. 风湿性心脏病患者形成左心房血栓危险因素分析[J]. 现代仪器与医疗, 2017, 23(6): 83-84, 90.
LANG Yue, SUN Yan. Risk factors of left atrial thrombosis in patients with rheumatic heart disease [J]. Modern Instruments and Medical Treatment, 2017, 23(6): 83-84, 90.
- [19] 胡丽文, 黄引平. 熊脱氧酸对妊娠合并肝内胆汁淤积综合症患者血清甘胆酸、结合胆红素及 sVCAM-1 水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(11): 44-46.
HU Liwen, HUANG Yinping. Effect of ursodeoxycholic acid on serum glycocholic acid, conjugated bile acid and sVCAM-1 intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmacology, 2016, 36(11): 44-46.
- [20] CHEN Liping, LIU Hui, HUANG Yuan, et al. Expression of NF γ B, ICAM1, and VCAM1 in rheumatic heart disease with atrial fibrillation [J]. Anal Quant Cytopathol Histopathol, 2013, 35(5): 249-252.
- [21] GORTON D, SIKDER S, WILLIAMS N L, et al. Repeat exposure to group A *Streptococcal* M protein exacerbates cardiac damage in a rat model of rheumatic heart disease [J]. Autoimmunity, 2016, 49(8): 563-570.
- [22] 文鹤龄, 魏薪, 梁中书. 风湿性心脏病二尖瓣病变患者瓣膜置换术前后左房血流动力学的超声评价[J]. 中国心血管杂志, 2018, 23(4): 316-320.
WEN Heling, WEI Xin, LIANG Zhongshu. Echocardiography evaluation of left atrial hemodynamic change's before and after valve replacement in patients with rheumatic mitral valve heart disease [J]. Chinese Journal of Cardiology, 2018, 23(4): 316-320.
- [23] 戴学庆, 涂秀, 纪泽森. 血液 D-D, NT-proBNP 和 Trop I 联合检测在急性胸痛症早期诊断中的价值[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(4): 115-118.
DAI Xueqing, TU Xiu, JI Zesen. Value of combined detection of blood D-D, NT-proBNP and Trop I in the early diagnosis of acute chest pain [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(4): 115-118.