

动脉粥样硬化相关血清生物化学及分子生物学检测指标的最新研究进展

马苑真, 董莉 (内蒙古医科大学附属医院检验科, 呼和浩特 010050)

摘要: 动脉粥样硬化是一种在人群中发病率较高的疾病, 可以累及全身各处动脉引起相应的并发症, 严重危害群体健康。传统的动脉粥样硬化的血清学检测指标仅有助于危险因素的检出, 特异度较差。随着研究的进展, 新发现许多血清学指标与动脉粥样硬化的发生发展相关, 有可能为之后的诊断及后续的靶点治疗提供新的思路和方法, 该文就新发现的与动脉粥样硬化相关的血清生物化学及分子生物学检测指标包括 S100 钙结合蛋白 A8 和 A9, 小分子 RNA, 金属基质蛋白酶 MMP-9, 微粒 MPs 及白细胞介素 33 进行综述。

关键词: 动脉粥样硬化; S100 钙结合蛋白; 小分子 RNA; 金属基质蛋白酶 MMP-9; 微粒; 白细胞介素 -33
中图分类号: R543.5; R446.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2020) 03-160-05

doi:10.3969 / j.issn.1671-7414.2020.03.043

Recent Advances in the Detection of Serum Biochemistry and Molecular Biology of Atherosclerosis

MA Yuan-zhen, DONG LI (Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

Abstract: Atherosclerosis is a disease with high incidence in the population, which can involve the arteries all over the body cause corresponding complications seriously endanger the health of the population. It also can develop into other diseases such as angina, myocardial infarction and cerebral infarction. Traditional serum indexes are helpful to the detection of risk factors, but lack of specificity. With the development of the research, many serum indexes related to atherosclerosis were found and will give some new thoughts and methods on the diagnosis and target therapy for atherosclerosis. This article reviews the research progress of biochemical and molecular biological indicators related to atherosclerosis including S100 calcium-binding protein A8 / A9, MicroRNA, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), microparticles (MPs) and interleukin-33 (IL-33).

Keywords: atherosclerosis; S100A8 / A9; microRNA; MMP-9; microparticles; IL-33

1 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种人群中发病率很高的疾病, 严重危害人群健康。传统的 AS 实验室检测包括血脂及载脂蛋白的测定, 只能评估 AS 的危险因素, 特异度较差。随着研究的深入和检验技术的发展, 研究人员根据 AS 的多种致病学说发现许多新的血清学检测指标可以指导临床诊断治疗 AS。本文就几项新发现的与 AS 相关的血清生物化学及分子生物学检测指标的致病机制及应用前景进行综述, 为将来 AS 的定性检测及靶向治疗提供理论依据。

2 动脉粥样硬化相关的血清生物化学及分子生物学检测指标

2.1 S100 钙结合蛋白 S100 钙结合蛋白 (S100 calcium binding protein, S100) 是 1965 年在牛脑中提取出来的一类神经蛋白质, 是钙结合蛋白中最大的亚族, 现发现共有 24 个组成成员, 包括

S100A1~16, S100B, S100P, S100Z, CALB 等^[1]。其中 S100A8 和 A9 主要由活化或坏死的中性粒细胞和单核巨噬细胞释放产生, 在体内或体外多以异二聚体的形式存在^[3-4]。S100 钙结合蛋白可以与多种配体结合, 包括晚期糖基化终产物 (receptor for-advanced glycation end products, RAGE) 受体, Toll 样受体 4 (toll-like receptor, TLR-4), 高级糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs), 膜联蛋白 A2 和 p53 等, 参与炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等生物活动^[2]。

研究发现, 高浓度的 S100A8 和 A9 通过 RAGE 受体触发下游信号包括丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK), 磷酸肌醇 3- 激酶 (phosphoinositol 3-kinase, PI3K), Rho GTP 酶 (Rho-GTPase), 细胞分裂周期蛋白 42 (cell division cycle 42, CDC42), 小 GTP 结合蛋白 (rac family small GTPase 1, RAC1), 非受体酪氨

作者简介: 马苑真 (1995-), 女, 在读硕士研究生, 学士学位, 专业: 临床疾病检验诊断学, E-mail: 327498342@qq.com。

通讯作者: 董莉 (1964-), 女, 主任检验师, 硕士研究生导师, E-mail: dongsuazhi@163.com。

酸激酶/信号转导子和转录激活因子(janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)及转录激活蛋白-1(activator protein1,AP-1),可以激活核因子(nuclear factor, NF- κ B)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1,VCAM-1)和单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protien-1, MCP-1),增强中性粒细胞和单核细胞的募集和活化,促进动脉粥样硬化的形成^[5]。S100A8和A9的高表达还可以导致AGEs增加,而AGEs可以与RAGE结合促使巨噬细胞迁移增加,参与炎症反应,促进粥样硬化的发展^[6]。多个实验还证实S100A8和A9可以通过TLR-4诱导增加细胞因子、趋化因子和肿瘤坏死因子等炎症因子的分泌,^[7-8]TLR-4的激活还可以增加S100A8, S100A9, S100A12, IL-1和干扰素的表达,此双向促进作用可以进一步放大炎症反应促进粥样斑块的形成,而S100A12还与动脉钙化呈正相关^[9]。由此可见,S100A8/A9主要通过RAGE和TLR-4受体促进AS形成过程中的炎症反应,有望成为新的血清学指标辅助诊断动脉粥样硬化。

2.2 小分子RNA(miRNA) 小分子RNA(miRNA)是一类存在于真核生物中长度约21~23个核苷酸的非编码RNA,可以与mRNA结合抑制转录后基因的表达影响生物合成。一个miRNA可以或强或弱的与多个mRNA的靶点相结合调控转录及其稳定性,一个mRNA也同时受到多种miRNA的调控,可见miRNA可以广泛参与各种生物活动,对生物体的生长发育发挥着至关重要的作用。现已发现人体中存在2 000多种miRNA^[10],且有多种miRNA被证实与动脉粥样硬化的发生发展相关。

2.2.1 microRNA-21 研究发现microRNA-21与冠状动脉疾病患者(coronary artery diseases, CAD)斑块的稳定性呈正相关^[11],缺乏miR-21的巨噬细胞其蛋白激酶(MKK3)基因过表达,促进p38-CHOP和JNK信号通路,使调节巨噬细胞内胆固醇外排的转运蛋白ATP结合盒转运体G1(ATP-binding cassette sub-family G member 1, ABCG1)发生降解影响泡沫细胞的形成^[12]。miR-21的过表达可显著抑制炎症细胞因子IL-6的分泌,还可以对TLR4的抗体以及NF- κ B的抑制剂二硫代氨基甲酸吡咯烷(ammonium pyrrolidine dithiocarbamate,PDTC)进行前处理,负向调控巨噬细胞中脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的脂质沉积和炎症反应^[13],对粥样斑块起到一定的保护作用。

2.2.2 microRNA-126 WU等^[14]人的研究中发现miR-126与CAD患者的炎症细胞因子[包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α),细胞

间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1,ICAM-1),CRP及IL-6]呈负相关,可以预测CAD患者的严重程度。miR-126主要参与调节血管的生成,在成熟的血管内皮细胞及成人的血管内皮祖细胞中,它可以抑制增生,维持血管内皮和血流微环境的稳定^[15]。研究发现miR-126类似物可以通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路来恢复自噬流,从而减轻氧化修饰低密度脂蛋白(oxidation modifies LDL, ox-LDL)对人脐静脉血管内皮细胞的损伤,可以作为逆转动脉粥样硬化潜在的治疗靶点^[16]。

2.2.3 microRNA-155 LI等^[17]人研究发现动脉粥样硬化患者的血清及粥样斑块中的miR-155表达明显升高,TNF- α 可以通过激活核因子NF- κ B转录上调miR-155,高表达的miR-155通过钙调节热稳定蛋白1(calcium regulates heat stable protein 1, CARHSP1)负反馈下调TNF- α ,从而抑制巨噬细胞的炎症反应,研究还发现伴有miR-155高表达的肥胖个体与缺乏miR-155的单纯肥胖个体相比较,更容易发生AS^[18]。由此可见粥样斑块形成过程中可以伴随miR-155的高表达,而过量的miR-155又可以负反馈抑制炎症反应。

综上所述miR-21, miR-126和miR-155影响AS过程中泡沫细胞的形成、脂质沉积和炎症反应等机制,可以作为新的检测指标评估AS的危险程度,其中miR-126还有望作为一种新的治疗靶点逆转粥样斑块。除此之外目前人类发现与AS相关的micro-RNA还有很多种,包括miR-146, miR-145, miR-19, miR-195, miR-221/222, miR-10a和let-7家族等,将来可以为临床指导AS诊疗提供新的途径^[18]。

2.3 基质金属蛋白酶 基质金属蛋白酶(metallo-matrix proteases, MMPs)是内皮细胞和平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)产生可以降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)促进内皮细胞和血管平滑肌细胞增殖和迁移的水解酶,其活性受“金属基质蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloprotenase, TIMPs)”的调节,可以参与动脉粥样硬化性病变、动脉重塑及心肌修复等过程^[19]。MMPs包括有MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-8, MMP-9, MMP-12和MT1-MMP,它们可以通过调节血管内皮生长因子及其受体(vascular endothelial growth factor-vascular endothelial growth factorreceptor, VEGF-VEGFR)以及细胞-细胞黏附信号等因子使蛋白质和其他非细胞外基质发生水解,参与血管形成和重塑。

研究发现MMP-9浓度在稳定的动脉粥样硬化患者血清中显著高于正常对照组^[20],同时还有研究

表明丙烯醛可以通过 MAPK 途径上调 MMP-9, 从而影响动脉粥样硬化相关的肠道菌群^[21]。最新研究发现 MMP-9 在冠心病患者中发生急性动脉粥样硬化血栓性心肌梗死时明显升高, 但在静止期随访无明显差异^[22]。且有报道称国外 MMP-9 已经在临床中用于对易损斑块的检测^[23]。由此可见 MMP-9 在稳定的冠心病患者中其应用价值尚存在争议, 但可以作为检测指标评估动脉粥样硬化患者发生急性心肌梗死的风险。

2.4 微粒 微粒 (microparticles, MPs) 是一种膜脱落的细胞外囊泡, 直径在 100~1 000nm 之间, 存在于组织及体液 (血液、滑膜液和唾液等) 中, 由细胞活化或凋亡时产生, MPs 可以运输活化后的脂质, 可编码 RNA, microRNA, 长非编码 RNA 和 DNA 等信号, 作用于靶细胞的膜受体和胞质受体, 被认为是细胞间通讯的生物媒介^[24]。实验发现内皮细胞来源的 MPs (EMPs) 及血小板来源的 MPs (PMPs) 均与动脉粥样硬化的多种致病机制相关^[25]。在促凝血方面, MPs 富含磷脂酰丝氨酸 (PS) 等信号分子可以激活促凝血因子 TF, 通过 TF 的促凝血功能促进 AS 的形成。在血管生成方面, EMPs 传递 miR-126 还可以使 miR-126 的靶蛋白低密度脂蛋白受体相关蛋白 6 (LDL receptor associated protein 6, LRP6) 表达降低, 调节血管平滑肌的增殖和迁移以及新生内膜的形成^[26]。在内皮功能方面, EMPs 通过抑制 Akt 蛋白质分子和内皮型一氧化氮合酶-热休克蛋白 90 (Akt and endothelial nitric oxide synthase-heat shock protein 90, Akt/eNOS-Hsp90) 导致内皮细胞 NO 生成减少影响血管舒张^[27]。在炎症方面, MPs 可以通过 JUN 蛋白氨基末端激酶 1 (JUN protein amino-terminal kinase 1, JNK1) 和 NF- κ B 通路上调炎症因子的表达, 如 IL-6, 单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)、一氧化氮合酶 (nitric oxide synthase, iNOS) 和环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)。血小板来源的 MPs 可以分泌花生四烯酸, 通过蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 增加内皮细胞中 COX-2 和 ICAM-1 的释放^[28]。除此之外, 还有研究发现在体外培养人脐静脉内皮细胞分泌的 MPs 表面还表达与 AS 相关的 MMP-2 和 MMP-9。

ZABORO-WSKI 等人发现在急性冠脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 患者中, 具有促凝功能的内皮来源的 MPs (EMPs) 其血清水平会明显高于健康人群, 且高水平的 EMPs 能促进冠脉内血栓的形成^[24]。经过调查发现, 在 ACS 患者组的 MPs 水平明显高于稳定性心绞痛组 (stable angina, SA) 患者, MPs 水平对于稳定的 AS 患者无太大影响。由此可见 MPs 可以通过促进凝血, 增加炎症反应,

影响血管形成及内皮功能等多种机制参与动脉粥样斑块的形成过程, 其中 EMPs 对动脉粥样硬化的影响作用更为明确, 有望作为检测指标评估动脉粥样硬化患者发生急性冠脉事件的危险程度。

2.5 白细胞介素-33 白细胞介素-33 (interleukin-33, IL-33) 是 IL-1 家族的一员, 当细胞发生损伤或坏死后被释放, 作为一种损伤相关分子与生长刺激表达基因 2 蛋白 (growth stimulation expressed gene 2, ST2) 结合参与动脉粥样硬化、心肌纤维化和心室重构等过程^[29-30]。研究表明 IL-33 主要参与 TH2 相关的免疫反应, 同时还可以促进自然杀伤细胞分泌 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ), 增强肥大细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的黏附能力以及促进该类细胞释放细胞因子, 还可以促进巨噬细胞分泌 TNF- α , IL-6 和 IL-1 β ^[31] 参与免疫炎症反应。并有报道指出 IL-33 还可以促进 EMPs 增加其表面 TF 相关信号的表达, 共同参与动脉粥样硬化的形成过程^[32]。

有研究提出 β 受体阻滞剂在治疗心室重构过程中可能是通过 IL-33/ST2 信号通路的调节起到有益的作用^[30]。目前研究发现 IL-33/ST2 在心衰患者的心肌组织中高表达, 其表达量与心肌纤维化和促纤维化的信号蛋白包括结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 和转化生长因子 β 1 (transforming growth factor factor β 1, TGF β 1) 具有相关性, 提示 IL-33/ST2 具有促进心肌纤维化的作用^[33]。STANKOVIC A 等^[34] 人发现颈内动脉粥样斑块切除术 (carotid endarterectomy, CEA) 患者 IL-33 血清水平、sST2 血清水平明显高于健康对照组, 通过大量数据证明 IL-33/ST2 与动脉粥样硬化的发生具有相关性, 并提出 IL-33 可能作为促炎因子来促进粥样斑块病变的发展促进病变血管的纤维化。还有部分研究表明在 PCI 术后患者中, IL-33 血清水平的增加与支架内再狭窄的高发病率有关。可见 IL-33 可以通过促进纤维化, 增加炎症反应等机制促进动脉粥样硬化过程, 将来有望作为血清检测指标提示 AS 病变程度及支架内再狭窄的发生风险。

3 展望

动脉粥样硬化在人群中的发病率较高而且并发症种类多、危害大, 严重影响人类的健康。目前, AS 的诊断仅凭影像学来完成, 血清标记物的测定仅限于科研, 且为单项研究。与传统影像学相比, 血清检测具有无创、可批量等优点, 还可以根据相应的检测指标进行早期干预减少并发症的产生。为达到这一目标, 就要求我们发现越来越多新的与动脉粥样硬化相关的血清学指标, 着力于寻找一种特异性较强的指标或几种指标联合预测动脉粥样硬化病变发展情况, 提高其诊断的灵敏度和特异度, 同时

还可以根据其粥样斑块的发生发展过程中的作用研发新的靶点,为精准治疗提供理论依据。

参考文献:

- [1] 魏晓丽,李运璧.钙结合蛋白 S100A8 及其临床应用前景[J].实用医院临床杂志,2014,11(6):194-197.
WEI Xiaoli, LI Yunbi. The significance and research progress of calcium binding protein S100A8 in sepsis [J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2014, 11 (6): 194-197.
- [2] 陈杏兰,李胜男,陈少凤,等. S100A8/A9 和 S100A12 与动脉粥样硬化关系的研究进展[J].海南医学,2020,31(5):647-652.
CHEN Xinglan, LI Shengnan, CHEN Shaofeng, et al. Research progress on the relationship between S100A8/A9 and S100A12 and atherosclerosis [J]. Hainan Med J, 2020, 31 (5): 647-652.
- [3] WANG Siwen, SONG Rui, WANG Ziyi, et al. S100A8/A9 in Inflammation[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 1298.
- [4] 张新鑫,潘一龙,王琳琳,等. S100A8/A9 蛋白在心血管疾病中的研究进展[J].医学综述,2019,25(20):4093-4097.
ZHANG Xinxin, PAN Yilong, WANG Linlin, et al. Research advances in S100A8/A9 in cardiovascular diseases [J]. Medical Recapitulate, 2019, 25 (20): 4093-4097.
- [5] MA Li, SUN Peng, ZHANG Jiancheng, et al. Proinflammatory effects of S100A8/A9 via TLR4 and RAGE signaling pathways in BV-2 microglial cells[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2017, 40(1): 31-38.
- [6] NAKAJIMA Y, INAGAKI Y, KIDO J, et al. Advanced glycation end products increase expression of S100A8 and A9 via RAGE-MAPK in rat dental pulp cells[J]. Oral Diseases, 2015, 21(3): 328-334.
- [7] SCHENTEN V, PLANÇON S, JUNG N, et al. Secretion of the phosphorylated form of S100A9 from neutrophils is essential for the proinflammatory functions of extracellular S100A8/A9 [J]. Front Immunol, 2018, 9: 447.
- [8] CHEN Xiaonan, TAO Ting, WANG Hongyan, et al. Arterial thrombosis is accompanied by elevated mitogen-activated protein kinase (MAPK) and Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression via toll-like receptor 4 (TLR-4) activation by S100A8/A9 [J]. Medical Science Monitor, 2018, 24: 7673-7681.
- [9] WANG Yinna, SUN Yi, WANG Ying, et al. Serum S100A12 and progression of coronary artery calcification over 4 years in hemodialysis patients [J]. American Journal of Nephrology, 2015, 42(1): 4-13.
- [10] 周红,董莉. miRNA 在自体细胞移植治疗扩张型心肌病的意义[J].现代检验医学杂志,2018,33(5):155-156,160.
ZHOU Hong, DONG Li. The significance of miRNA in the treatment of dilated cardiomyopathy with autologous cell transplantation [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33 (5): 155-156, 160.
- [11] 阮志敏,武力勇,朱国富,等. microRNA-21 与冠心病的相关性研究[J].临床心血管病杂志,2015,31(1):50-53.
RUAN Zhimin, WU Liyong, ZHU Guofu, et al. Correlationship between microRNA-21 and coronary heart disease[J]. Journal of Clinical Cardiology, 2015, 31 (1): 50-53.
- [12] CANFRÁN-DUQUE A, ROTLLAN N, ZHANG Xinbo, et al. Macrophage deficiency of miR-21 promotes apoptosis, plaque necrosis, and vascular inflammation during atherogenesis[J]. EMBO Molecular Medicine, 2017, 9(9): 1244-1262.
- [13] FENG Jun, LI Antai, DENG Jingyuan, et al. miR-21 attenuates lipopolysaccharide-induced lipid accumulation and inflammatory response: potential role in cerebrovascular disease [J]. Lipids in Health and Diseases, 2014, 13: 27.
- [14] WU Huiliang, ZHANG Jing. miR-126 in peripheral blood mononuclear cells negatively correlates with risk and severity and is associated with inflammatory cytokines as well as intercellular adhesion molecule-1 in patients with coronary artery disease[J]. Cardiology, 2018, 139(2): 110-118.
- [15] CHISTIAKOV D A, OREKHOV A N, BOBRYSHV Y V. The role of miR-126 in embryonic angiogenesis, adult vascular homeostasis, and vascular repair and its alterations in atherosclerotic disease [J]. J Mol Cell Cardiol, 2016, 97: 47-55.
- [16] TANG Feng, YANG Tianlun. MicroRNA-126 alleviates endothelial cells injury in atherosclerosis by restoring autophagic flux via inhibiting of PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2018, 495(1): 1482-1489.
- [17] LI Xiaoyi, KONG Deyong, CHEN Heming, et al. MiR-155 acts as an anti-inflammatory factor in atherosclerosis-associated foam cell formation by repressing calcium-regulated heat stable protein 1[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 21789.
- [18] 顾燕妮,谢春毅. miRNA 与动脉粥样硬化炎症机制研究进展[J].中国免疫学杂志,2019,35(20):2544-2549.
GU Yanni, XIE Chunyi. Potential role of miRNA expression in inflammation during atherogenesis: A review [J]. Chinese Journal of Immunology, 2019, 35 (20): 2544-2549.
- [19] PLEVA L, KUSNIEROVA P, PLEVOVA P, et al. Increased levels of MMP-3, MMP-9 and MPO represent predictors of in-stent restenosis, while increased levels of ADMA, LCAT, ApoE and ApoD predict bare metal stent patency [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2015, 159(4): 586-594.
- [20] 袁山旗,赵红敏,王晓叶,等.颈动脉超声联合血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶-9、超敏C反应蛋白检测在动脉粥样硬化斑块稳定性中的应用分析[J].实用临床医药杂志,2019,23(17):27-29,33.
YUAN Shanqi, ZHAO Hongmin, WANG Xiaoye, et al. Application analysis of carotid ultrasound combined with detections of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase -9 and hypersensitive C-reactive protein in the stability of atherosclerotic plaque [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2019, 23 (17): 27-29, 33.
- [21] WU Xiaoyue, CHEN Lijun, ZEB F, et al. Clock-bmal1

- mediates MMP9 induction in acrolein-promoted atherosclerosis associated with gut microbiota regulation[J]. *Environmental Pollution*, 2019,252(Pt B): 1455-1463.
- [22] UGOCHUKWU SHOLA OWOLABI, ALOK RAVINDRA AMRAOTKAR, COULTER A R, et al. Change in matrix metalloproteinase 2, 3 and 9 levels at the time of and after acute atherothrombotic myocardial infarction [J]. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2020, 49(2): 235-244.
- [23] 王志明, 赵嫦清, 杨丽霞. 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子在动脉粥样硬化核因子 κ B 信号通路交叉调控中的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2020, 24 (1): 65-68, 后插 1.
WANG Zhiming, ZHAO Changqing, YANG Lixia. Research progress of EMMPRIN in the cross regulation of NF-kappa B signaling pathway in atherosclerosis [J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2020,24 (1): 65-68, Insert after 1.
- [24] ZABOROWSKI M P, BALAJ L, BREAKFIELD X O, et al. Extracellular vesicles: composition, biological relevance, and methods of study [J]. *Bioscience*, 2015, 65(8): 783-797.
- [25] 权晓慧, 王聪霞, 李毓杰, 等. 内皮微粒 CD31+/CD42b- 水平、颈动脉内膜中层厚度与冠状动脉病变程度的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36 (11): 2650-2652.
QUAN Xiaohui, WANG Congxia, LI Yujie, et al. Correlation between the level of endothelial microparticle CD31+ / CD42b-, carotid intima-media thickness and the degree of coronary artery disease [J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2016,36 (11): 2650-2652.
- [26] JANSEN F, STUMPF T, PROEBSTING S, et al. Intercellular transfer of miR-126-3p by endothelial microparticles reduces vascular smooth muscle cell proliferation and limits neointima formation by inhibiting LRP6 [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2017, 104:43-52.
- [27] HAN Wenqi, CHANG Fengjun, WANG Qunrang, et al. Microparticles from patients with the acute coronary syndrome impair vasodilatation by inhibiting the Akt/eNOS-Hsp90 signaling pathway [J]. *Cardiology*, 2015, 132(4):252-260.
- [28] PAUDEK R, PANTH N, KIM D W. Circulating endothelial microparticles: a key hallmark of atherosclerosis progression [J]. *Scientifica (Cairo)*. 2016, 2016: 8514056.
- [29] DE LA FUENTE M, MACDONALD T T, HERMOSO M A. The IL-33/ST2 axis: Role in health and disease [J]. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2015, 26 (6): 615-623.
- [30] XIA Jinggang, QU Yang, YIN Chunlin, et al. Preliminary study of beta-blocker therapy on modulation of interleukin-33/ST2 signaling during ventricular remodeling after acute myocardial infarction [J]. *Cardiology Journal*, 2017, 24(2): 188-194.
- [31] BENAMEUR T, OSMAN A, PARRAY A, et al. Molecular mechanisms underpinning microparticle-mediated cellular injury in cardiovascular complications associated with diabetes [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 6475187.
- [32] 米日巴尼·买吐松, 袁玉娟, 穆叶赛·尼加提. IL-33 与微粒参与动脉粥样硬化及血栓形成的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35 (10): 954-957.
MIRIBANI Maitusong, YUAN Yujuan, MUYASSAR Nijati. IL-33 and microparticles are involved in atherosclerosis and thrombosis [J]. *Journal of Clinical Cardiology*, 2019,35 (10): 954-957.
- [33] HUIBERS M M, TSENG C C, VAN KUIK J, et al. The interleukin-33/ST2 pathway is expressed in the failing human heart and associated with Pro-Fibrotic remodeling of the myocardium [J]. *Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2018, 37(4): s304
- [34] STANKOVICA M, LJUJIC B, BABIC S, et al. IL-33/IL-33R in various types of carotid artery atherosclerotic lesions [J]. *Cytokine*, 2019,120: 242-250.

收稿日期: 2020-03-30

修回日期: 2020-04-05

(上接 132 页)

- [13] TORALDO D M, CONTE L. Influence of the lung microbiota dysbiosis in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: The controversial use of corticosteroid and antibiotic treatments and the role of eosinophils as a disease marker [J]. *J Clin Med Res*, 2019,11(10):667-675.
- [14] PASCOE S, BARNES N, BRUSSELLE G, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2019,7(9):745-756.
- [15] 薛瑾, 崔亚楠, 陈平, 等. 嗜酸性粒细胞对慢性阻塞性肺疾病急性加重期激素治疗反应性和再入院的预测价值 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2019,42(6):426-431.
XUE Jin, CUI Yanan, CHEN Ping, et al. Blood eosinophils: a biomarker of response to glucocorticoids and increased readmissions in severe hospitalized exacerbations of COPD [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2019,42(6):426-431.
- [16] 佟飞, 李研, 张秋. 外周血嗜酸性粒细胞计数与慢性阻塞性肺疾病患者病情加重的相关性分析 [J]. *临床肺科杂志*, 2019,24(5):936-938.
TONG Fei, LI Yan, ZHANG Qiu, et al. Correlation analysis between eosinophil count in peripheral blood and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Journal of Clinical Pulmonary Medicine*, 2019,24(5):936-938.

收稿日期: 2020-02-02

修回日期: 2020-02-18