

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.17.018

高脂血症患者血管内皮微颗粒水平的表达及临床意义*

马文斌¹ 郭顺华¹ 江庆萍^{2Δ} 钟莉³ 陈希伟⁴(1 广州市红十字会医院超声诊断科 广东 广州 510220; 2 广州医科大学附属第三医院病理科 广东 广州 510220;
3 广州市红十字会医院检验科 广东 广州 510220; 4 广州市红十字会医院心血管医学部 广东 广州 510220)

摘要 目的:探讨高脂血症患者血管内皮微颗粒(EMPs)水平的表达及临床意义。**方法:**选取2016年5月到2017年8月期间我院收治的高脂血症患者64例,将其作为研究组。另选取同期在我院体检的健康志愿者50例作为对照组。检测两组研究对象的甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、EMPs、压力-应变弹性系数(Ep)、顺应性(AC)、硬度指数(β)、脉搏波传导速度(PWV)水平,并采用Pearson相关性分析研究组患者EMPs水平与TC、TG、LDL-C、Ep、AC、 β 、PWV的相关性。**结果:**研究组血清中TC、TG、LDL-C、EMPs水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究组的Ep、 β 、PWV均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组AC比较无统计学差异($P>0.05$)。研究组患者的EMPs水平与TC、TG、LDL-C、Ep、 β 、PWV均呈正相关($r=0.567, 0.645, 0.763, 0.426, 0.398, 0.364, P$ 均 <0.05)。**结论:**高脂血症患者的EMPs水平明显高于健康人群,且其水平与TC、TG、LDL-C、Ep、 β 、PWV均呈正相关。

关键词:高脂血症;内皮微颗粒;血脂;内皮功能;临床意义

中图分类号:R589.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)17-3289-04

Expression of Vascular Endothelial Microparticles in Patients with Hyperlipidemia and its Clinical Significance*

MA Wen-bin¹, GUO Shun-hua¹, JIANG Qing-ping^{2Δ}, ZHONG Li³, CHEN Xi-wei⁴

(1 Department of Ultrasound Diagnosis, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou, Guangdong, 510220, China;

2 Department of Pathology, The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou, Guangdong, 510220, China;

3 Department of Clinical Laboratory, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou, Guangdong, 510220, China;

4 Department of Cardiovascular Medicine, Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou, Guangdong, 510220, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of vascular endothelial microparticles (EMPs) in patients with hyperlipidemia and its clinical significance. **Methods:** 64 patients with hyperlipidemia who were treated in our hospital from May 2016 to August 2017 were selected as the study group. In addition, 50 healthy volunteers who were examined in our hospital during the same period were selected as control group. The levels of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), EMPs, pressure strain (Ep) and compliance (AC), hardness index (β) and pulse wave velocity (PWV) were detected. Pearson correlation analysis was used to study the correlation between EMPs level and TC, TG, LDL-C, Ep, AC, β and PWV in the patients of the study group. **Results:** The serum levels of TC, TG, LDL-C and EMPs in the study group were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of Ep, β and PWV in the study group were significantly higher than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$), but there was no statistical difference in AC between the two groups ($P>0.05$). The EMPs levels of the patients in the study group were positively correlated with TC, TG, LDL-C, Ep, β and PWV ($r=0.567, 0.645, 0.763, 0.426, 0.398, 0.364$, all $P<0.05$). **Conclusion:** The level of EMPs in patients with hyperlipidemia is higher than that in healthy people, and its level are positively correlate with TC, TG, LDL-C, Ep, β and PWV.

Key words: Hyperlipidemia; Endothelial microparticles; Blood lipids; Endothelial function; Clinical significance

Chinese Library Classification(CLC): R589.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)17-3289-04

前言

高脂血症是一种因多种原因导致血浆中血脂含量过高的疾病,是动脉粥样硬化、胰腺炎、冠心病和缺血性脑卒中等疾病

的重要危险因素^[1,2]。流行病学报道显示^[3,4],随着人们生活水平不断提高以及饮食习惯的改变,高脂血症的发病率呈现逐年递增的趋势,已经成为影响人类健康的重要疾病。饮食习惯不佳、作息不规律、缺乏体育锻炼、高血压、吸烟等多种因素均能引发

* 基金项目:广东省科技计划项目(210B031600193)

作者简介:马文斌(1982-),男,本科,主治医师,从事超声医学方面的研究, E-mail: dpmkwv@163.com

Δ 通讯作者:江庆萍(1972-),女,博士,主任医师,从事病理学方面的研究, E-mail: hpeym7@163.com

(收稿日期:2017-11-28 接受日期:2017-12-23)

高脂血症,多数高脂血症患者无明显的临床症状,少部分患者表现出头晕不适、失眠健忘、肢体麻木、胸闷、心悸等症状,患者最主要的病理性改变为甘油三酯(Triglyceride, TG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)和低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)水平上升^[5,6]。内皮微颗粒(Endothelial microparticles, EMPs)是指内皮细胞在激活或凋亡时脱落的微小颗粒,EMPs可通过表面的各种蛋白分子与对应的靶细胞相互作用,进而参与多种循环系统相关疾病的发生、发展,EMPs的水平可用来衡量内皮细胞功能障碍的严重程度^[7,8]。相关研究发现^[9],高脂血症患者多伴有血管内皮功能受损。为进一步研究高脂血症患者与 EMPs 的关系,本文进行了对照研究,旨在探讨高脂血症患者 EMPs 的表达及临床意义,现将研究结果整理如下。

1 资料与方法

1.1 基线资料

选取 2016 年 5 月到 2017 年 8 月期间我院收治的高脂血症患者 64 例为研究组。纳入标准:(1)所有患者均符合中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会制定的《中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)》中关于高脂血症的相关诊断标准^[10];(2)患者均为首次患病,且近三个月内未服用降脂药物进行治疗;(3)患者对本研究知情同意,并已签署知情同意书。排除标准:(1)合并有急性心肌梗死、不稳定型心绞痛等疾病者;(2)合并有严重肝、肾功能受损者;(3)合并有恶性肿瘤者;(4)超声影像显示颈动脉内中膜厚度 ≥ 1 mm 者;(5)斑块形成者。另选取同期在我院体检的健康志愿者 50 例作为对照组。研究组男 36 例,女 28 例,年龄 36-72 岁,平均年龄(49.65 ± 5.42)岁,体质指数 $19.36-25.76$ kg/m²,平均体质指数(21.64 ± 1.24)kg/m²,合并疾病:高血压 11 例,糖尿病 9 例。对照组男 30 例,女 20 例,年龄 35-75 岁,平均年龄(48.12 ± 5.58)岁,体质指数 $19.07-25.11$ kg/m²,平均体质指数(21.24 ± 1.17)kg/m²。两组患者的基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已通过我院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 血脂指标检测 抽取所有研究对象的清晨空腹静脉血 6 mL,取 3 mL 全血,采用 3000 r/min 的离心速度进行 10 min 的离心运动,取其上层血清,采用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特,AU5800)检测研究对象血清中 TC、TG、LDL-C 的水平。

1.2.2 EMPs 检测 取 3 mL 全血,将其加入到真空抗凝管中,先采用 824 r/min 的离心速度进行 10 min 的离心运动,去上清,再以 5150 r/min 的离心速度进行 6 min 的离心运动,获得血小板贫瘠的血浆,将其置于 -80℃ 冰箱中保存待测。取 50 μ L 的待测血浆,加入特异性荧光抗体(美国 BD 公司),在室温下反应 30 min,此过程适当轻微振荡以保证反应充分。采用流式细胞仪(美国 BD 公司,FACSCanto II)检测 EMPs 的水平。

1.2.3 血管内皮功能指标检测 超声诊断仪(阿洛卡,prosound α 10)的探头频率设置为 7.5-13 MHz,运用血管回声跟踪技术(ET)检测所有研究对象的血管内皮功能,在 B/M 模式下扫描跟踪血管前、后壁的运动轨迹,计算压力-应变弹性系数(Pressure-strain elastic modulus, Ep)、顺应性(Arterial Compliance, AC)、硬度指数(Stiffness Parameter, β)、脉搏波传导速度(Pulse wave velocity, PWV)。

1.3 观察指标

比较两组研究对象血清血脂指标水平、EMPs 水平以及内皮功能,采用 Pearson 分析研究组患者 EMPs 水平与 TC、TG、LDL-C、Ep、AC、 β 、PWV 的相关性。

1.4 统计学方法

所有数据均用 SPSS20.0 进行统计分析,计数资料以率(%)的形式表示,采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)的形式表示,采用 t 检验,采用 Pearson 进行相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组的血脂指标水平比较

研究组血清中的 TC、TG、LDL-C 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),具体如表 1 所示。

表 1 两组的血脂指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum lipid levels between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
Control group	50	4.22 $\pm$ 0.95	1.33 $\pm$ 0.12	2.14 $\pm$ 0.23
Study Group	64	6.12 $\pm$ 1.03	3.13 $\pm$ 0.21	4.32 $\pm$ 0.42
t	-	6.325	7.654	6.978
P	-	0.000	0.000	0.000

2.2 两组的 EMPs 水平比较

研究组的 EMPs 水平为(876.98 ± 14.65)个/ μ L,对照组的 EMPs 水平为(463.64 ± 11.36)个/ μ L,两组比较差异具有统计学意义($t=16.384$, $P=0.000$)。

2.3 两组的内皮功能指标比较

两组 AC 比较无统计学差异($P>0.05$),研究组的 Ep、 β 、PWV 均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),具体如表

2 所示。

2.4 研究组 EMPs 水平与血脂指标和血管内皮功能指标的相关性

经 Pearson 分析结果显示,研究组患者的 EMPs 水平与 TC、TG、LDL-C 呈正相关($r=0.567, 0.645, 0.763$, 均 $P=0.000$), EMPs 水平与 Ep、 β 、PWV 呈正相关($r=0.426, 0.398, 0.364$, 均 $P=0.000$)。

表 2 两组的内皮功能指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of endothelial function indexes between the two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	Ep(kPa)	AC(mm2/kPa)	β	PWV(cm/s)
Control group	50	109.64 $\pm$ 19.63	0.73 $\pm$ 0.20	9.01 $\pm$ 1.61	1354.82 $\pm$ 141.20
Study Group	64	126.98 $\pm$ 12.69	0.61 $\pm$ 0.12	10.68 $\pm$ 1.73	1734.65 $\pm$ 331.08
t	-	8.364	2.139	3.356	14.362
P	-	0.000	0.076	0.043	0.000

3 讨论

高脂血症是一种常见的脂代谢异常疾病,临床上可分为原发性和继发性,原发性高脂血症是指先天性或遗传导致脂代谢出现异常的疾病,而继发性高脂血症则是由糖尿病、高血压、黏液性水肿、甲状腺功能低下、肥胖、年龄过高、饮酒、吸烟、饮食习惯等因素导致的疾病^[11,12]。相关研究显示^[13],近30年来,我国人口的血脂水平上升明显,高脂血症的患病率明显增加,国家卫生和计划生育委员会疾病预防控制中心在2012年进行的全国调查结果显示^[10],我国成年人的血清TC的平均水平为4.50 mmol/L,高TC血症的患病率为4.9%,TG的平均水平为1.38 mmol/L,高TG血症的患病率高达13.1%,我国的成年人中,有高达40.40%的成年人存在血脂异常,由此可见,高脂血症已经成为我国重大的公共卫生问题。高脂血症是动脉粥样硬化的重要危险因素,血脂过高可导致血管的内皮细胞受损,进而使得血管壁通透性增加,促进血浆脂蛋白往动脉内膜下浸润,促进单核细胞聚集,从而形成泡沫细胞,为脂质斑块的形成创造了条件^[14-16]。寻找一种指标来评估高脂血症患者的病情严重程度,同时预测血管的内皮细胞受损情况具有重要的临床价值。郭黎红等人的研究结果显示^[17],高血压患者的EMP水平明显高于健康志愿者,且EMP水平与高血压患者的肱动脉内皮舒张功能降低有关。夏金盈的研究结果显示^[18],EMP在循环血液中的水平与多种内皮功能障碍有着不同程度的相关性,提示EMP水平可作为判断血管内皮功能的新指标。

在血管ET技术的参数中,Ep是衡量血管弹性的指标, β 是评估血管的硬化程度的指标,PWV是评价外周阻力的指标,三个指标水平在发生动脉硬化时均升高,综合测量可用于预测血管内皮功能和动脉硬化情况^[19,20]。本研究结果显示,研究组血清中的TC、TG、LDL-C、Ep、 β 、PWV水平均高于对照组($P<0.05$)。这说明高脂血症患者的TC、TG、LDL-C明显升高,同时伴随着血管内皮功能受损。另外,研究组的EMP水平显著高于对照组($P<0.05$),这提示,高脂血症患者的EMP水平明显升高。EMP是内皮细胞在受到补体复合物、高切应力、肿瘤坏死因子、C反应蛋白等刺激胞膜释放的微米级颗粒,其不但可以评估血管内皮功能障碍的严重程度,还可以通过多种途径介导血管内皮细胞损伤^[21,22]。EMP通过降低内皮细胞一氧化氮合酶的活性来降低一氧化氮的合成,同时可激活烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐氧化酶,增加活性氧产物的合成,促进一氧化氮的降解,进而导致体内一氧化氮缺乏,一氧化氮是体内多种抗动脉硬化物质的介导者,其水平降低可导致血管的扩张功能受损^[23-25]。另外,EMP能有效促进靶细胞的细胞间黏附分子mRNA和可溶性细胞间黏附分子的表达,诱导炎症反应^[26,27]。EMP还

能促进凝血级联反应,利于动脉血栓的形成^[28,29]。进一步研究显示,研究组患者的EMP水平与TC、TG、LDL-C、Ep、 β 、PWV均呈正相关($P<0.05$),这提示高脂血症患者的EMP水平与血脂水平及血管内皮功能存在一定的相关性,可通过检测EMP水平来评估患者的血脂水平和血管内皮功能,这与徐念等人的研究结果一致^[30]。

综上所述,与健康人群相比,高脂血症患者的EMP水平明显升高,且其水平与TC、TG、LDL-C、Ep、 β 、PWV均呈正相关,检测高脂血症患者的EMP水平可评估血脂水平以及血管内皮功能受损情况,EMP或可成为临床诊断、治疗高脂血症的可靠指标。

参考文献(References)

- [1] 金巍,徐清华,刘建光,等.瑞舒伐他汀钙对冠心病合并高脂血症患者血清hs-CRP及颈动脉内膜中层厚度的影响[J].现代生物医学进展,2016,16(23):4516-4519
Jin Wei, Xu Jing-hua, Liu Jian-guang, et al. Effects of Rosuvastatin Calcium on the Serum Levels of hs-CRP and IMT of Patients with Coronary Heart Disease and Hyperlipidemia [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(23): 4516-4519
- [2] Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, et al. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update [J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(3): 195-203
- [3] 刘思浚,陆凤,胡志斌,等.常州市武进区老年人高脂血症流行病学调查[J].中华疾病控制杂志,2013,17(1):13-16
Liu Si-jun, Lu Feng, Hu Zhi-bin, et al. Epidemiological investigation on hyperlipidemia among elders in rural residents of Changzhou City [J]. Chinese Journal of Disease Control & Prevention, 2013, 17(1): 13-16
- [4] Shirom A, Tokar S, Melamed S, et al. Burnout and vigor as predictors of the incidence of hyperlipidemia among healthy employees[J]. Appl Psychol Health Well Being, 2013, 5(1): 79-98
- [5] 邵永强,樊丽辉,李江峰,等.温州市成人血脂异常流行特征分析[J].预防医学,2016,28(10):1000-1004
Shao Yong-qiang, Fan Li-hui, Li Jiang-feng, et al. An analysis on the epidemic characteristics and influencing factors of dyslipidemia among adults in Wenzhou [J]. Journal of Preventive Medicine, 2016, 28(10): 1000-1004
- [6] Dandapat S, Robinson JG. Guidelines for Management of Hyperlipidemia: Implications for Treatment of Patients with StrokeSecondary to Atherosclerotic Disease[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016, 16(3): 24
- [7] Schirom A, Wilkinson FL, Weston R, et al. Endothelial microparticles as conveyors of information in atherosclerotic disease [J]. Atherosclerosis, 2014, 234(2): 295-302

- [8] 崔丽. 内皮微颗粒与心血管疾病的临床评估[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(6): 557-561
Cui Li. Endothelial Microparticles and Clinical Assessment of Cardiovascular Diseases[J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2013, 21(6): 557-561
- [9] Yong PJ, Koh CH, Shim WS. Endothelial microparticles: missing link in endothelial dysfunction? [J]. Eur J Prev Cardiol, 2013, 20(3): 496-512
- [10] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J]. 中国循环杂志, 2016, 31(10): 937-950
Joint Committee on the revision of guidelines for the prevention and control of dyslipidemia in Chinese adults. Guidelines for the prevention and treatment of dyslipidemia in Chinese adults (2016 revised edition)[J]. Chinese Circulation Journal, 2016, 31(10): 937-950
- [11] 张琳, 宁艳花, 罗惠琴, 等. 银川市回、汉老年人群高脂血症现状及危险因素对比研究[J]. 现代预防医学, 2013, 40(1): 70-72
Zhang Lin, Ning Yan-hua, Luo Hui-qin, et al. Prevalence study of hyperlipidemia among the Hui and Han aged people in Yinchuan[J]. Modern Preventive Medicine, 2013, 40(1): 70-72
- [12] 吴多江, 余朝萍, 杨静, 等. 高脂血症患者 CAVI 与其他心血管危险因素的关系[J]. 四川医学, 2014, 35(6): 695-697
Wu Duo-jiang, Yu Chao-ping, Yang Jing, et al. Association between Cardio-ankle Vascular index and Atherosclerotic Risk Factors Among Patients with Hyperlipidemia [J]. Sichuan Medical Journal, 2014, 35(6): 695-697
- [13] 杨轶慧, 张茜林, 吴炯, 等. 2008 至 2012 年复旦大学附属中山医院就诊人群血脂水平回顾调查[J]. 检验医学, 2013, 28(11): 981-987
Yang Yi-hui, Zhang Xi-lin, Wu Jiong, et al. Retrospective investigation on serum lipid levels of the patients in Zhongshan Hospital, Fudan University, from 2008 to 2012[J]. Laboratory Medicine, 2013, 28(11): 981-987
- [14] Tietge UJ. Hyperlipidemia and cardiovascular disease: inflammation, dyslipidemia, and atherosclerosis [J]. Curr Opin Lipidol, 2014, 25(1): 94-95
- [15] 刘艳群, 谢鹏, 朱冬梅, 等. 高血压和高脂血症致颈动脉粥样硬化的临床研究[J]. 职业与健康, 2013, 29(12): 1433-1436
Liu Yan-qun, Xie Peng, Zhu Dong-mei, et al. Clinical research of hypertension and hypercholesterolemia induced carotid arteriosclerosis [J]. Occupation and Health, 2013, 29(12): 1433-1436
- [16] Dandapat S, Robinson JG. Guidelines for Management of Hyperlipidemia: Implications for Treatment of Patients with Stroke Secondary to Atherosclerotic Disease[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016, 16(3): 24
- [17] 郭黎红, 黄奕俊, 郭颖, 等. 高血压患者内皮微颗粒水平对肱动脉内皮功能的影响[J]. 职业与健康, 2013, 29(17): 2254-2256
Guo Li-hong, Huang Yi-jun, Guo Ying, et al. Influence of endothelial microparticles level on brachial artery endothelial function in hypertension patients[J]. Occupation and Health, 2013, 29(17): 2254-2256
- [18] 夏金盈. 内皮微颗粒与内皮细胞凋亡[J]. 同济大学学报(医学版), 2010, 31(6): 122-124
Xia Jin-ying. Endothelial microparticles and endothelial apoptosis[J]. Journal of Tongji University(Medical Science), 2010, 31(6): 122-124
- [19] 谢金会, 周祖邦, 张学兰, 等. 血管回声跟踪技术定量检测冠心病患者颈动脉弹性预测冠状动脉早期病变的研究[J]. 临床超声医学杂志, 2013, 15(2): 95-97
Xie Jin-hui, Zhou Zu-bang, Zhang Xue-lan, et al. Prediction of early lesions in coronary artery by detecting carotid elasticity quantitatively in patients with coronary heart disease through E-tracking technology [J]. Journal of Clinical Ultrasound in Medicine, 2013, 15(2): 95-97
- [20] 马琳, 阚艳敏, 张树华, 等. 超声血管回声跟踪技术检测高血压患者治疗前后颈动脉弹性的变化 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(21): 2536-2538, 2542
Ma Lin, Kan Yan-min, Zhang Shu-hua, et al. Change of Carotid Artery Elasticity after Treatment by Echo Tracking in Hypertension Patients[J]. Chinese General Practice, 2014, 17(21): 2536-2538, 2542
- [21] 金京. 血小板衍生微颗粒在血管内皮损害中的作用机制[J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(4): 273-275, 280
Jin Jing. Damage mechanism on vascular endothelium by platelet-derived microparticle [J]. International Journal of Pediatrics, 2017, 44(4): 273-275, 280
- [22] 黄洁, 李承红. 循环微颗粒在临床疾病诊断及治疗中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2016, 29(10): 1414-1416
Huang Jie, Li Cheng-hong. Research progress of circulating microparticles in the diagnosis and treatment of clinical diseases [J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2016, 29(10): 1414-1416
- [23] 尚霞, 王刚. 内皮细胞微颗粒与糖尿病患者内皮功能障碍关系的研究进展[J]. 中国医师杂志, 2014, 16(9): 1290-1291
Shang Xia, Wang Gang. Progress in the relationship between endothelial microparticles and endothelial dysfunction in diabetic patients[J]. Journal of Chinese Physician, 2014, 16(9): 1290-1291
- [24] 马鸿伟. 以内皮细胞微颗粒为靶点治疗内皮功能障碍的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2014, 22(12): 1292-1296
Ma Hong-wei. Research Progress in Treatment of Endothelial Microparticles as the Target for Endothelial Dysfunction [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2014, 22(12): 1292-1296
- [25] 邢建丽, 刘丹, 张法军, 等. 内皮细胞膜微颗粒与动脉粥样硬化相关性研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37(2): 195-197
Xing Jian-li, Liu Dan, Zhang Fa-jun, et al. Correlation of endothelial microparticles and atherosclerosis [J]. Academic Journal of Chinese PLA Medical School, 2016, 37(2): 195-197
- [26] Jansen F, Yang X, Baumann K, et al. Endothelial microparticles reduce ICAM-1 expression in a microRNA-222-dependent mechanism [J]. J Cell Mol Med, 2015, 19(9): 2202-2214
- [27] 余家玉, 赵文婷, 鲍荣琦, 等. 高血压患者血清内皮细胞微颗粒和 hs-CRP 的水平检测及临床意义 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(10): 1625-1626, 1732
Yu Jia-yu, Zhao Wen-ting, Bao Rong-qi, et al. Serum level of EMPs and hs-CRP in patients with hypertensive and its clinical significance [J]. Chinese Journal of General Practice, 2015, 13(10): 1625-1626, 1732
- [28] 卢淑霞, 范鹰. 2 型糖尿病早期动脉硬化与内皮细胞微颗粒的关系 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(22): 3773-3774
Lu Shu-xia, Fan Ying. Relationship between early atherosclerosis and endothelial microparticles in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. The Journal of Practical Medicine, 2013, 29(22): 3773-3774

- crocetin in rat brain microglial cells [J]. European Journal of Pharmacology, 2010, 648(1-3): 110-116
- [11] Lee IA, Lee JH, Baek NI, et al. Antihyperlipidemic effect of crocin isolated from the fructus of *Gardenia jasminoides* and its metabolite Crocetin [J]. Biological & Pharmaceutical Bulletin, 2005, 28(11): 2106-2110
- [12] He SY, Qian ZY, Wen N, et al. Influence of Crocetin on experimental atherosclerosis in hyperlipidemic-diet quails [J]. European Journal of Pharmacology, 2007, 554(2-3): 191-195
- [13] 石磊. 西红花酸体内外抗氧化作用的研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(15): 118-120
Shi Lei. Study on the antioxidant effect of crocetin in vitro and in vivo [J]. Guide of China Medicine, 2012, 10(15): 118-120
- [14] Moradzadeh M, Sadeghnia HR, Tabarraei A. Anti-tumor effects of crocetin and related molecular targets[J]. J Cell Physiol, 2017
- [15] 朱艳虹, 陈真, 钱之玉, 等. 西红花酸对乙醛诱导的肝星状细胞增殖和胶原合成的影响 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2013, 18(08): 841-847
Zhu Yan-hong, Chen Zhen, Qian Zhi-yu, et al. Effects of crocetin on proliferation and collagen synthesis of hepatic stellate cells induced by acetaldehyde [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2013, 18(08): 841-847
- [16] 胡慧, 钱之玉, 成文媛, 等. 西红花酸对心肌纤维细胞增殖和胶原合成的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(03): 282-288
Hu Hui, Qian Zhi-yu, Cheng Wen-yuan, et al. Effects of crocetin on proliferation and collagen synthesis of cardiac fibroblast cells[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2012, 17(03): 282-288
- [17] 周忠启. 西红花酸对单侧输尿管大鼠肾组织结缔组织生长因子表达的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2008, 29(04): 34-36
Zhou Zhong-qi. Effects of crocetin on expression of connective tissue growth factor in UUO rats with renal tubulointerstitial fibrosis [J]. Journal of Mudanjiang Medical College, 2008, 29(04): 34-36
- [18] Delire Bénédicte, Stärkel Peter, Leclercq Isabelle. Animal Models for Fibrotic Liver Diseases: What We Have, What We Need, and What Is under Development[J]. J Clin Transl Hepatol, 2015, 3(1): 53-66
- [19] Tang LY, Heller M, Meng Z, et al. Transforming Growth Factor- β (TGF- β) Directly Activates the JAK1-STAT3 Axis to Induce Hepatic Fibrosis in Coordination with the SMAD Pathway[J]. J Biol Chem, 2017, 292(10): 4302-4312
- [20] Wang Y, Zhang L, Lei R, et al. Effects of blocking two sites of transforming growth factor- β /Smads signaling on the formation of scar-related proteins in human skin fibroblasts[J]. Zhonghua Shao Shang Za Zhi, 2015, 31(5): 372-377
- [21] Fabregat I, Moreno-Caceres J, Sánchez A, et al. TGF- β signalling and liver disease[J]. FEBS J, 2016, 283(12): 2219-2232
- [22] Tang Li-xia, He Rui-hua, Yang Guang, et al. Asiatic acid inhibits liver fibrosis by blocking TGF-beta/Smad signaling in vivo and in vitro[J]. PLoS ONE, 2012, 7(2): e31350
- [23] Schuppan D, Kim Yo. Evolving therapies for liver fibrosis [J]. J Clin Invest, 2013, 123(5): 1887-1901
- [24] Inagaki Y, Okazaki I. Emerging insights into Transforming growth factor beta Smad signal in hepatic fibrogenesis [J]. Gut, 2007, 56(2): 284-292
- [25] Xu W, Wang LW, Shi JZ, et al. Effects of RNA interference targeting transforming growth factor-beta 1 on immune hepatic fibrosis induced by Concanavalin A in mice[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2009, 8(3): 300-308
- [26] Zhang L, Liu C, Meng XM, et al. Smad2 protects against TGF- β 1/Smad3-mediated collagen synthesis in human hepatic stellate cells during hepatic fibrosis [J]. Mol Cell Biochem, 2015, 400(1-2): 17-28
- [27] Wu Shi-Pin, Yang Zhi, Li Fu-Rong, et al. Smad7-overexpressing rat BMSCs inhibit the fibrosis of hepatic stellate cells by regulating the TGF- β 1/Smad signaling pathway [J]. Exp Ther Med, 2017, 14(3): 2568-2576
- [28] Yang D, Li L, Qian S. Evodiamine ameliorates liver fibrosis in rats via TGF- β 1/Smad signaling pathway[J]. J Nat Med, 2017
- [29] Hafez MM, Hamed SS, El-Khadragy MF, et al. Effect of ginseng extract on the TGF- β 1 signaling pathway in CCl4-induced liver fibrosis in rats[J]. BMC complementary and alternative medicine, 2017, 17(1): 45
- [30] 徐念, 李恒青, 黄政文, 等. 循环内皮微颗粒与高脂血症患者血管内皮功能的相关性研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2016, 24(5): 153-155
Xu Nian, Li Heng-qing, Huang Zheng-wen, et al. Correlation between circulating endothelial microparticles and vascular endothelial function in patients with hyperlipidemia [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2016, 24(5): 153-155

(上接第 3292 页)

- [29] 张亮, 刘亚杰, 贺雄军, 等. CD62E+ 微颗粒水平与急性脑梗死患者病情严重程度、预后及血管危险因素关系 [J]. 中华神经医学杂志, 2014, 13(4): 388-392
Zhang Liang, Liu Ya-jie, He Xiong-jun, et al. Relationship of CD62E+microparticles level with degree of severity, prognosis and vascular risk factors in patients with acute cerebral infarction[J]. Chinese Journal of Neuromedicine, 2014, 13(4): 388-392