

论著·临床研究

TAM 受体检测评估 COPD 患者严重程度的研究

李富荣,樊瑞军,邓 丽

(宁夏回族自治区人民医院临床医学检验诊断中心,宁夏银川 750002)

摘要:目的 探讨 TAM 受体(sAxl、sTyr03、sMer)检测评估慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者严重程度的意义。方法 选择 2015 年 1 月至 2018 年 1 月宁夏回族自治区人民医院呼吸科收治的 468 例 COPD 患者作为 COPD 组,另收集同期该院 400 例体检健康者作为健康对照组,检测 COPD 组(I、II、III、IV 期)及健康对照组血浆中 sAxl、sTyr03、sMer 水平,分析其与临床指标的关系,并采用 Logistic 回归分析 COPD 的危险因素。结果 COPD 组血浆中 sAxl、sTyr03、sMer 水平显著低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);COPD 组 I、II、III、IV 期血浆中 sTyr03 水平差异无统计学意义($P>0.05$);COPD 组 I、II、III、IV 期血浆中 sAxl、sMer 水平依次下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。血浆 sAxl 与 COPD 患者年龄、第一秒用力呼气容积(FEV1)/用力肺活量(FVC)、体质指数(BMI)、第一秒用力呼气容积占预计值的百分比(FEV1%)呈相关性,血浆 sMer、sTyr03 与患者 FEV1%呈相关性。Logistic 回归分析显示,COPD 分期、sAxl、sTyr03 和 sMer 是 COPD 的危险因素。结论 sAxl、sMer、sTyr03 在 COPD 患者血浆中明显降低,且 sAxl、sMer 水平与 COPD 严重程度密切相关,sAxl、sMer TAM 受体可作为评估 COPD 患者严重程度的标志物。

关键词:TAM 受体; 慢性阻塞性肺疾病; sAxl; sTyr03; sMer

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.13.009

中图法分类号:R56,R446

文章编号:1673-4130(2019)13-1570-05

文献标识码:A

Significance of TAM receptor detection in the severity assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease

LI Furong, FAN Ruijun, DENG Li

(Department of Clinical Medical Laboratory Diagnostic Center, People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region, Yinchuan, Ningxia 750002, China)

Abstract: **Objective** To investigate the significance of TAM receptor(sAxl、sTyr03、sMer) detection in the severity assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods** A total of 468 COPD patients as COPD group admitted to the Respiratory Department and 400 healthy people as healthy control group in People's Hospital of Ningxia Hui Autonomous Region from January 2015 to January 2018 were selected. The concentrations of sAxl、sTyr03 and sMer in the plasma of the COPD group (stage I, II, III, IV) and the healthy control group were measured, and its correlation with the clinical parameters. Then the risk factors related to COPD were determined by Logistic regression analysis. **Results** The concentrations of sAxl、sTyr03 and sMer in the plasma of COPD group were significantly lower than those in the healthy control group ($P<0.05$). The plasma concentrations of sAxl and sMer in stage I, II, III, IV of COPD group decreased in turn, with statistical difference ($P<0.05$), while no difference was found in sTyr03 ($P>0.05$). Logistic regression analysis showed that plasma sAxl was associated with age, BMI, and FEV1/FVC in patients with COPD ($P<0.05$). Plasma sAxl and sMer were positively correlated with patient FEV1%, and plasma sTyr03 was negatively correlated with patient FEV1% ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that plasma sAxl、sTyr03、sMer and COPD stages were risk factors for COPD ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of sAxl、sMer and sTyr03 in plasma of COPD patients are significantly decreased, and the levels of sAxl and sMer are closely related to the severity of COPD. sAxl and sMer TAM receptors can be used as markers to evaluate the severity of COPD patients.

Key words: TAM receptor; chronic obstructive pulmonary disease; sAxl; sTyr03; sMer

作者简介:李富荣,男,主管技师,主要从事临床检验研究。

本文引用格式:李富荣,樊瑞军,邓丽. TAM 受体检测评估 COPD 患者严重程度的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(13): 1570-1574.

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以持续气流受限为主要特点的呼吸道疾病,近年来病死率显著上升,在全球范围内居死亡原因的 第 4 位^[1]。COPD 发生常伴自主呼吸功能差、咳嗽、哮喘等气道炎性反应及意识障碍、嗜睡等精神症状,且极易引发呼吸睡眠障碍、慢性呼吸衰竭、慢性肺源性心脏病和自发性气胸等并发症,严重影响患者生活质量^[2]。既往研究显示^[3],COPD 发生、发展与细胞凋亡密切相关。且病理学研究认为^[4-5],COPD 患者肺内凋亡细胞数量随巨噬细胞对凋亡细胞吞噬能力的减弱而大量增加,导致凋亡细胞聚集于肺内而不能及时清除,从而造成凋亡细胞继发性坏死,致使机体发生炎性反应。目前,临床上评估 COPD 严重程度的血浆标志物较少,TAM 受体是一个受体酪氨酸激酶(RPTKs)亚家族,Tyr03、Mer、Axl 为其成员且结构相似,具有共同的配体 S 蛋白与生长停滞特异性蛋白 6(Gas6)。作为吞噬凋亡细胞的重要调节蛋白,TAM 受体及其配体具有介导细胞黏附及吞噬,促进细胞增殖,抑制细胞凋亡的生理功能,并在机体免疫调节过程中发挥关键作用。KHAN 等^[6]采用动物模型探讨发现 Tyr03、Mer、Axl 基因敲除后 AM/小鼠肺内凋亡细胞数量明显增多,发生自发性的自身免疫性肝炎,表明 TAM 受体为 COPD 凋亡清除过程中的血浆标志物。为此,本研究通过检测 COPD 患者血浆中 Tyr03、Mer、Axl 水平,旨在探讨 COPD 中 TAM 受体的表达与临床意义,以期为临床 COPD 治疗提供科学依据,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2018 年 1 月宁

夏回族自治区人民医院呼吸科收治的 468 例 COPD 患者作为 COPD 组,根据 COPD 全球倡议(GOLD)将其分为 I 期($n=31$)、II 期($n=107$)、III 期($n=176$)、IV 期($n=154$),另收集同期本院 400 例体检健康者作为健康对照组。COPD 组:男 365 例,女 103 例;年龄 23~80 岁,平均(70.28 ± 9.37)岁。健康对照组:男 294 例,女 106 例;年龄 25~82 岁,平均(70.37 ± 6.05)岁。COPD 组与健康对照组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$);研究组第 1 秒用力呼气容积(FEV1)/用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积占预计计值的百分比(FEV1%)与健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);COPD I 组 FEV1%与 COPD II 组比较有统计学意义($P<0.05$);COPD II 组、COPD III 组体质量指数(BMI)及 COPD III 组 FEV1%与 COPD IV 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);COPD II 组 FEV1%与 COPD III 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

纳入标准:(1)诊断标准符合中华医学会呼吸病分会 COPD 学组 2013 年制订的 COPD 诊治指南^[6];(2)未合并混合性结缔组织病、系统性红斑狼疮、原发性胆汁性肝硬化、急性特发性多神经炎;(3)本研究获得本院伦理委员会批准,同时入选患者均签署知情同意书;(4)患者住院资料详细;(5)心、肝、肾功能正常。排除标准:(1)合并肺结核、肺间质病、支气管扩张等其他肺部疾病;(2)合并类风湿关节炎、硬皮病、甲状腺自身免疫病等自身免疫性疾病;(3)患者对本次研究有异议;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)合并严重精神病或心血管、造血系统疾病;(6)合并恶性肿瘤疾病。

表 1 两组一般资料比较

项目	COPD 组 ($n=468$)	COPD I 期 ($n=31$)	COPD II 期 ($n=107$)	COPD III 期 ($n=176$)	COPD IV 期 ($n=154$)	健康对照组 ($n=400$)
性别[$n(\%)$]						
男	365(77.99)	24(77.42)	86(80.37)	121(68.75)	133(86.36)	294(73.50)
女	103(22.01)	7(22.58)	21(19.63)	55(31.25)	21(13.64)	106(26.50)
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	70.28 $\pm$ 9.37	70.05 $\pm$ 12.92	73.44 $\pm$ 9.37	72.27 $\pm$ 9.87	70.02 $\pm$ 7.65	70.37 $\pm$ 6.05
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	22.33 $\pm$ 3.68	21.88 $\pm$ 3.78	22.24 $\pm$ 2.75 ^c	22.63 $\pm$ 3.75 ^d	20.33 $\pm$ 3.74	22.15 $\pm$ 3.26
FEV1/FVC($\bar{x}\pm s$)	53.04 $\pm$ 11.95 ^a	63.78 $\pm$ 5.12	60.57 $\pm$ 8.06	52.46 $\pm$ 9.27	40.12 $\pm$ 7.88	85.86 $\pm$ 5.78
FEV1%(%, $\bar{x}\pm s$)	41.95 $\pm$ 21.25 ^a	91.95 $\pm$ 9.03 ^b	62.09 $\pm$ 9.57 ^d	38.65 $\pm$ 5.29 ^c	21.56 $\pm$ 4.75	106.77 $\pm$ 13.54

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$;与 COLD II 期比较,^b $P<0.05$;与 COLD IV 期比较,^c $P<0.05$;与 COLD III 期比较,^d $P<0.05$

1.2 方法 (1)入院后抽取所有研究对象晨起空腹静脉血 4 mL,1 000×g 离心 10 min,收集血浆于一 80℃冰箱保存,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测

COPD 组(I、II、III、IV 期)及健康对照组血浆中 sAxl、sTyr03、sMer 水平。ELISA 具体步骤如下:在酶标包被板上设标准品孔 10 孔,用标准品稀释液梯

度稀释标准品,稀释后各孔加入待测样品 50 μL , 37 $^{\circ}\text{C}$ 温育 30 min。洗涤缓冲液洗涤 5 次,每孔加入酶标试剂 50 μL ,37 $^{\circ}\text{C}$ 温育 30 min。洗涤缓冲液洗涤 5 次,先后加入显色剂 A 50 μL 、显色剂 B 50 μL ,轻轻震荡混匀,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光显色 15 min。每孔加终止液 50 μL ,终止反应(蓝色立转黄色)后 15 min 内以空白空调零,450 nm 波长依序测量各孔的吸光度(A 值)。主要仪器试剂:碳酸盐包被缓冲液购自南京森贝伽生物科技有限公司;柠檬酸购自山东恒通生物科技有限公司;37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育箱购自迪测生物科技有限公司;酶标板购自上海拜力生物科技有限公司;移液枪购自北京索莱宝科技有限公司;洗涤缓冲液购自连云港端峰生物科技有限公司;牛血清清蛋白购自上海西宝生物科技股份有限公司;无水乙醇购自湖北卓奥环保科技有限公司;98%浓硫酸购自广州市御和田化工科技有限公司。(2)分析 COPD 患者血浆中 sAxl、sMer、sTyr03 与临床指标的关系。

1.3 统计学处理 本研究数据统计及分析采用 SPSS20.0 统计软件完成,正态分布计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 的形式表示,非正态分布计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}\sim P_{75})$]的形式表示,采用 Pearson 相关性分析各代谢参数与临床病理参数的关系;采用 Logistics 回归分析 COPD 的危险因素。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 COPD 组与健康对照组血浆中 sAxl、sTyr03、sMer 水平 COPD 组血浆中 sAxl、sTyr03、sMer 水平显著低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.2 COPD 组 I、II、III、IV 期血浆中 sAxl、sTyr03、sMer 水平 COPD 组 I、II、III、IV 期血浆中 sTyr03 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);COPD 组 I、II、III、IV 期血浆中 sAxl、sMer 水平依次下降,差

异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 2 COPD 组与健康对照组血浆中 sAxl、sTyr03、sMer 水平比较 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	sAxl	sMer	sTyr03
COPD 组	468	16.88 $\pm$ 0.61 ^a	4.87 $\pm$ 0.17 ^a	2.82 $\pm$ 0.10 ^a
健康对照组	400	18.79 $\pm$ 0.39	5.49 $\pm$ 0.18	5.73 $\pm$ 0.20

注:与健康对照组比较,^a $P<0.05$

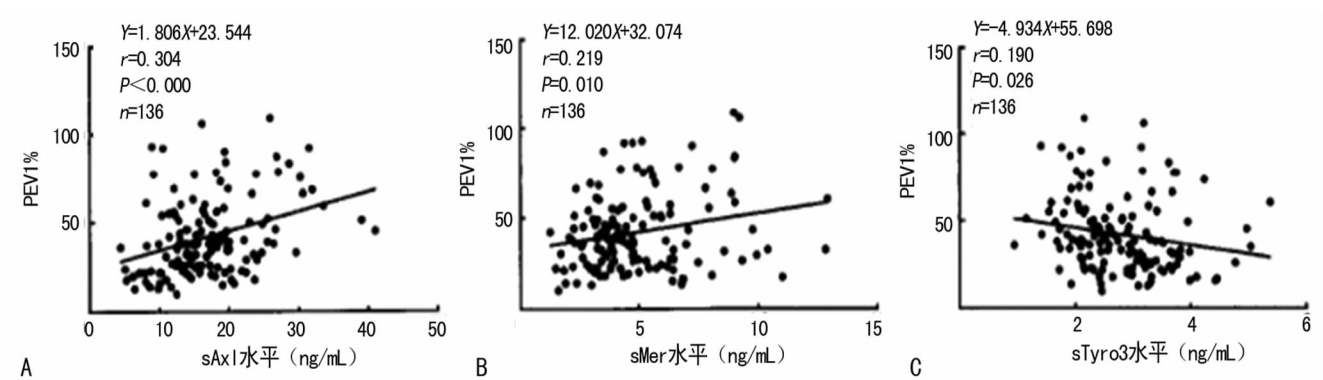
2.3 COPD 患者血浆中 sAxl、sMer、sTyr03 与临床指标相关性分析 血浆 sAxl 与 COPD 患者年龄、FEV1/FVC、BMI、FEV1% 呈正相关关系,血浆 sMer、sTyr03 与患者 FEV1% 呈正相关关系。见表 4、图 1。

2.4 COPD 危险因素的 Logistics 回归分析 Logistics 回归分析结果显示,COPD 分期、sAxl、sTyr03、sMer 为 COPD 的危险因素。见表 5。

表 3 COPD 组各期血浆中 sAxl、sTyr03、sMer 水平比较 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	sAxl	sMer	sTyr03
COPD I 期	31	21.33 $\pm$ 2.71	6.98 $\pm$ 0.55	2.79 $\pm$ 0.68
COPD II 期	107	19.34 $\pm$ 1.38 ^a	6.00 $\pm$ 0.49 ^a	2.80 $\pm$ 0.21
COPD III 期	176	17.38 $\pm$ 0.78 ^b	5.20 $\pm$ 0.30 ^b	2.95 $\pm$ 0.09
COPD IV 期	154	13.98 $\pm$ 0.83 ^c	3.38 $\pm$ 0.17 ^c	2.61 $\pm$ 0.12

注:与 COPD I 期比较,^a $P<0.05$;与 COLD II 期比较,^b $P<0.05$;与 COPD III 期比较,^c $P<0.05$

表 4 COPD 患者血浆中 sAxl、sMer、sTyr03 与临床指标的相关性分析 <i>P</i> 值				
指标	年龄	BMI	FEV1%	FEV1/FVC
sAxl	0.008	0.059	0.000	0.000
sMer	0.450	0.699	0.010	0.249
sTyr03	0.100	0.470	0.026	0.181



注:A 为 sAxl;B 为 sMer;C 为 sTyr03 水平
图 1 sAxl、sMer 和 sTyr03 水平与 COPD 患者相关性散点图

表 5 COPD 危险因素的 Logistics 回归分析

项目	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	<i>RR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0. 902	0. 573	0. 074	0. 643	2. 464	0. 801~7. 575
性别	0. 140	0. 127	3. 041	0. 151	1. 150	0. 897~1. 475
COPD 分期	1. 519	0. 395	4. 425	0. 035	4. 568	2. 106~9. 907
sAxl	－0. 432	0. 212	7. 647	0. 025	0. 649	0. 428~0. 983
sMer	0. 902	0. 573	0. 074	0. 023	2. 464	0. 801~7. 575
sTyr03	0. 140	0. 127	3. 041	0. 041	1. 150	0. 897~1. 475

3 讨 论

有文献报道^[7], TAM 受体缺失的小鼠患有系统性红斑狼疮(SLE)、皮炎炎、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)等自身免疫病及慢性炎症,这与 TAM 受体信号通路介导的抑制天然免疫、清除凋亡细胞等密切相关。众所周知,COPD 为一种呈进行性发展的慢性呼吸道疾病,其确切病因尚不清楚,以往研究报道其与肺部对有害气体或有害颗粒的异常炎性反应有关^[8-10]。近期相关研究也报道^[11],免疫球蛋白 A(IGA)、抗核抗体(ANA)、免疫球蛋白 G(IGG)、抗肺上皮细胞抗体(AECA)、免疫球蛋白 M(IGM)等多种自身抗体广泛参与 COPD 发病及病情进展,且 COPD 患者自身抗体在 GOLD Ⅲ期和 GOLD Ⅳ期的阳性表达率更高,进一步证实 COPD 发病及进展与自身免疫有关,且凋亡细胞清除不足现象常存在于自身免疫机制的形成过程中。

Tyr03、Mer、Axl 具有调控免疫细胞分化、清除凋亡细胞的重要功能^[12],与其他相关文献报道相符^[6-7]。血浆分泌型可溶性蛋白 Mer、Tyr03、Axl 与氨基端 Gla 域结合凋亡细胞膜上外翻的磷脂酰丝氨酸,可促进 TAM 受体的配体 Gas6 羧基端与单核吞噬细胞表面 TAM 受体结合,以介导巨噬细胞吞噬清除凋亡细胞。相关研究报道,COPD 患者肺内凋亡细胞的大量增加使凋亡细胞不能被彻底清除,造成凋亡细胞继发性坏死,最终导致炎症发生^[13-15]。因此,推测异常的 TAM 受体信号传导可能参与 COPD 发病过程。TAM 受体在急性冠状动脉综合征(ACS)、原发性干燥综合征(PSS)、系统性红斑狼疮(SLE)等不同疾病中作用已经有相关研究。刘磊^[16]发现 S 蛋白在 SLE 患者血浆中的水平显著下降, Gas6 在 SLE 患者血浆中的水平则显著升高,且 SLE 患者 Gas6 与 SLE 疾病活动指数(SLEDAI)呈显著负相关,而 SLE 患者 S 蛋白与 SLEDAI 无明显相关性。杨云娇等^[17]研究发现, PSS 患者 Axl 在信使 RNA 水平上显著低于健康对照组, PSS 患者 sMer 在血浆水平上显著高于健康对照组,且 sMer 与 PSS 患者血浆 IgG 呈正相关。吴俊等^[18]对 ACS 患者实施冠状动脉介入手术,发现 ACS 患者 sMer、sTyr03 水平均显著高于健康者,且

ACS 患者 sMer 与 sTyr03 呈正相关,提示 sMer 与 sTyr03 可能由丰富表达 sMer、sTyr03 受体的巨噬细胞产生,且 Mer 可介导巨噬细胞吞噬凋亡细胞, Mer 受体缺失可能导致凋亡细胞聚集于肺内而不能及时清除,从而加速动脉粥样化(AS)。

本研究以本院收治的 468 例 COPD 患者为研究对象,将其与 400 例健康对照者对比发现,健康对照组血浆中 sAxl、sTyr03、sMer 水平明显高于 COPD 组,这与其他相关文献报道基本吻合^[16-18],提示 sAxl、sTyr03、sMer 在 COPD 发病过程中发生明显变化。同时,检测 COPD 患者 I、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期血浆中 sAxl、sTyr03、sMer 水平,发现 COPD 患者 I、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期血浆中 sTyr03 水平无明显差异,且 COPD 组患者血浆中 sAxl、sMer 水平在 I、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期依次显著性下降。分析其原因可能是随着 COPD 病情加重,大量凋亡细胞在 COPD 患者肺内聚集,结合凋亡细胞消耗过多,导致 sAxl、sMer 水平降低,提示 sAxl、sMer 可用于评估 COPD 严重程度。随后,分析 COPD 患者血浆中 sAxl、sMer、sTyr03 与临床指标的相关性时发现,血浆 sAxl 与 COPD 患者年龄、FEV1/FVC、BMI、FEV1%呈正相关关系,血浆 sMer、sTyr03 与患者 FEV1%呈正相关关系。COPD 病情越严重, sAxl、BMI 越低,这与 COPD 患者Ⅳ期 BMI 显著低于 I、Ⅱ、Ⅲ期相符。为进一步探究 sAxl、sTyr03、sMer 在 COPD 中的检测意义,采用 Logistic 回归分析 COPD 危险因素时发现 COPD 分期、sAxl、sTyr03、sMer 为 COPD 的危险因素。

4 结 论

综上所述,sAxl、sMer、sTyr03 在 COPD 患者血浆中明显降低,且 sAxl、sMer 水平与 COPD 严重程度密切相关,sAxl、sMer TAM 受体可作为评估 COPD 患者严重程度的标志物。但本研究为单中心小样本研究,仍需多中心大样本研究加以证实。

参考文献

[1] O'DONNELL D E, AARON S, BOURBEAU J, et al. Canadian thoracic society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease——2007 update

- [J]. Can Respir J, 2007, 14(Suppl B): 5B-32B.
- [2] TOLEDO-PONS N, COSÍO B G, VELASCO M D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in Non-Smokers [J]. Arch Bronconeumol, 2017, 53(2): 45-46.
- [3] ZHAO Y L, LI F, LIU Y W, et al. Adiponectin attenuates endoplasmic reticulum stress and alveolar epithelial apoptosis in COPD rats [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(21): 4999-5007.
- [4] YUAN T, ZHANG L, ZHI-BIAO H E, et al. The mechanism of AMPK regulate endoplasmic reticulum stress to resist the epithelial cell apoptosis in COPD rats [J]. Prog Mod Biomed, 2017, (17)23: 4401-4405.
- [5] CHEN L, YUAN X, ZOU L, et al. Effects of 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 on the prevention of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in rats exposed to air pollutant particles less than 2.5 micrometers in diameter (PM2.5) [J]. Med Sci Monit, 2018, 24(2): 356-362.
- [6] KHAN T N, WONG E B, SONI C, et al. Prolonged apoptotic cell accumulation in germinal centers of mer-deficient mice causes elevated B cell and CD4⁺ Th cell responses leading to autoantibody production [J]. J Immunol, 2013, 190(4): 1433-1446.
- [7] 唐红梅, 赵丽娜, 贾长虹, 等. TAM 受体及其信号通路在免疫调节中作用的研究进展 [J]. 山东医药, 2016, 56(44): 105-107.
- [8] MARCOA R, RODRIGUES D M, DIAS M, et al. Classification of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to the new global initiative for chronic obstructive lung disease (Gold) 2017: comparison with gold 2011 [J]. COPD, 2018, 15(1): 21-26.
- [9] CHAN K Y, LI X, CHEN W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in China in 1990 and 2010 [J]. J Glob Health, 2017, 7(2): 020704.
- [10] MIRAVITLLES M, ALVAREZ-GUTIERREZ F J, CALLE M, et al. Algorithm for identification of asthma-COPD overlap: consensus between the spanish COPD and asthma guidelines [J]. Eur Respir J, 2017, 49(5): 1700068.
- [11] 周燕娟, 许蛟, 庄志方. COPD 稳定期血清抗组织抗体与 BODE 指数及相关因素的关系 [J]. 新医学, 2017, 48(11): 808-811.
- [12] 唐红梅, 贾长虹, 李巍伟, 等. Axl 和 Mer 受体调控小鼠红细胞分化 [J]. 基础医学与临床, 2015, 35(12): 1628-1632.
- [13] 宋璟, 孙志佳. 培土生金法对慢性阻塞性肺疾病大鼠膈肌细胞增殖与凋亡的影响 [J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(3): 342-346.
- [14] 薛丹, 刘学军, 杜毓锋, 等. PM2.5 激活内质网应激诱导肺组织细胞凋亡对慢性阻塞性肺疾病大鼠的影响 [J]. 国际呼吸杂志, 2016, 36(12): 907-914.
- [15] 陈晓明, 张伟兵, 田晓彦, 等. 盐酸氨溴索对慢性阻塞性肺疾病大鼠肺组织细胞凋亡和血清炎症因子的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(3): 526-531.
- [16] 刘磊. 系统性红斑狼疮患者血清蛋白 S 与生长抑制特异性蛋白 6 水平变化及与疾病活动度的相关性研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2015, 14(24): 2052-2054.
- [17] 杨云娇, 张奉春. 原发性干燥综合征患者 IgG 亚类特点及临床特征相关性分析 [J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(8): 533-536.
- [18] 吴俊, BJORN D, 马玉良, 等. 血浆可溶性受体酪氨酸激酶 Mer 和 Tyro3 与急性冠脉综合征的相关性研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(12): 1126-1130.

(收稿日期: 2019-01-08 修回日期: 2019-03-16)

(上接第 1568 页)

- 12 细胞缺血再灌注损伤致细胞凋亡的作用 [J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24(3): 177-180.
- [5] 文贵斌. 丹参多酚酸盐治疗对缺血性脑卒中患者外周血 Bcl-2、BAX、Caspase-3 分子表达的影响及其与神经功能的相关性 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(9): 1279-1282.
- [6] 周琪, 张玉敏, 顾全, 等. 脂蛋白 a、N-末端脑钠肽前体和白细胞计数联合检测在脑卒中诊断中的应用价值 [J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(3): 267-270.
- [7] 张志丽, 张煦. 组织芯片检测溶血磷脂酸受体 2 蛋白在胃癌组织中的表达及其临床意义 [J]. 湖北民族学院学报 (医学版), 2017, 34(1): 16-19.
- [8] 李艳琴, 张玉敏, 霍丽静, 等. 脂蛋白 a、同型半胱氨酸和胱抑素 C 联合检测在脑卒中诊断和预后判断中的应用价值 [J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(22): 3252-3254.
- [9] 沈珺, 吴丹红, 黄菲菲, 等. 急性脑卒中患者血清溶血磷脂酸和同型半胱氨酸水平变化及其与预后的关系 [J]. 疑难病杂志, 2016, 15(10): 1016-1019.
- [10] 吕燕妮, 钱贻崧, 付龙生, 等. 固有免疫信号分子 hsa-miR-146b 调控脑卒中关联信号分子的生物信息学分析与实验研究 [J]. 中国细胞生物学学报, 2016, 38(2): 172-178.
- [11] 方建, 陈文武. 进展性缺血性脑卒中患者血清细胞黏附分子-1 和血管细胞黏附分子-1 水平变化及依达拉奉对其的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(21): 6246-6247.
- [12] 吕燕妮, 钱贻崧, 付龙生. 基于生物信息学方法预测 hsa-miR-181a 在脑卒中发病中的分子调控网络 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(8): 1042-1047.
- [13] 吕燕妮, 钱贻崧, 付龙生, 等. 固有免疫信号分子 hsa-miR-181a 调节脑卒中作用的生物信息学分析 [J]. 现代免疫学, 2015, 35(3): 214-219.
- [14] 李航. 血浆 LP-PLA2、GMP、LPA 及血小板活化指标与短暂性脑缺血发作的关系 [J]. 海南医学院学报, 2015, 21(8): 1134-1136.

(收稿日期: 2019-01-10 修回日期: 2019-03-18)