

论著·临床研究

冠心病患者血小板聚集功能与疾病严重程度及生化指标关系的研究^{*}

李玉敏¹, 齐振生², 姚淑艳¹, 张颖³, 吉向军⁴, 邢佳依^{5△}

(唐山市第三医院:1. 检验科;2. 儿科;3. 内分泌科, 河北唐山 063000;4. 唐山市古冶区中医院
心内科, 河北唐山 063000;5. 唐山市第三医院心内科, 河北唐山 063000)

摘要:目的 探讨冠心病患者血小板聚集功能在不同临床分型、不同冠脉病变支数水平变化及与同型半胱氨酸(Hcy)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)相关性。**方法** 回顾性分析唐山市第三医院首次确诊的冠心病患者 152 例,按照冠状动脉造影结果将冠心病患者分为单支病变组和多支病变组;再按应激状态分为急性冠脉综合征(ACS)组和非 ACS 组,分析以二磷酸腺苷(ADP)和花生四烯酸(AA)为诱导剂的血小板聚集功能在各组间的变化,探讨其与 Hcy、hs-CRP 的相关性。**结果** 单支病变组和多支病变组以 ADP 和 AA 为诱导剂的最大血小板聚集率比较差异均无统计学意义($P>0.05$);ACS 组与非 ACS 组以 ADP 和 AA 为诱导剂的最大血小板聚集率比较差异均有统计学意义($P<0.05$);冠心病患者 hs-CRP、Hcy 水平与 AA、ADP 诱导的最大血小板聚集率呈显著的正相关($r_1=0.29, 0.33; r_2=0.37, 0.34, P<0.05$)。**结论** 最大血小板聚集率在 ACS、非 ACS 患者中呈现不同的变化且与 hs-CRP、Hcy 密切相关,对冠心病的诊断、治疗、危险评估有一定的参考价值。

关键词:最大血小板聚集率; 冠心病; 同型半胱氨酸; 超敏 C 反应蛋白; 急性冠脉综合征

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.14.011

中图法分类号:R541.4

文章编号:1673-4130(2019)14-1709-05

文献标识码:A

Research on relationship among platelet aggregation function, disease severity and biochemical indexes in patients with coronary heart disease^{*}

LI Yumin¹, QI Zhensheng², YAO Shuyan¹, ZHANG Ying³, JI Xiangjun⁴, XING Jianong^{5△}

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Paediatrics; 3. Department of Endocrinae, Tangshan No. 3 Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 4. Department of Cardiology, Tangshan Guye Chinese Medical Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China; 5. Department of Cardiology, Tangshan No. 3 Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship among platelet aggregation function in patients with coronary heart disease(CHD) in different clinical types, changes in the coronary branch number and risk factors such as homocysteine(Hcy) and hypersensitive C-reactive protein(hs-CRP). **Methods** Retrospective analysis of 152 patients with coronary heart disease diagnosed for the first time in Tangshan No. 3 Hospital. The selected coronary heart disease patients were divided into single branch and multiple branch lesions according to the results of coronary angiography. In addition, according to the stress state, it was divided into a acute coronary syndrome(ACS) and non-acute coronary syndrome(non-ACS) groups. The platelet aggregation function of adenosine diphosphate (ADP) and arachidonic acid(AA) as inducers was analyzed to compare difference between groups. To investigate the correlation among the platelet aggregation function, Hcy and hs-CRP. **Results** There was no significant difference in the maximum platelet aggregation rate of adenosine ADP and AA in single branch lesions group and multiple branch lesions group($P>0.05$); The difference in the maximum platelet aggregation between the acute coronary syndrome group and the non-acute coronary syndrome group ADP and AA was statistically significant($P<0.05$); hs-CRP and Hcy levels were positively correlated with the maximum platelet aggregation rate induced by AA and ADP($r_1=0.29, 0.33; r_2=0.37, 0.34, P<0.05$). **Conclusion** The maximum platelet aggregation rate in ACS, non-ACS showed different changes, which is closely related to hs-CRP and Hcy. It may be of reference value for diagnosis, treatment and risk as-

^{*} 基金项目:河北省卫生计生委立项课题(20181298)。

作者简介:李玉敏,女,主管技师,主要从事临床医学检验研究。 △ 通信作者, E-mail:2444317736@qq.com。

本文引用格式:李玉敏,齐振生,姚淑艳,等.冠心病患者血小板聚集功能与疾病严重程度及生化指标关系的研究[J].国际检验医学杂志, 2019, 40(14):1709-1712.

sessment of coronary heart disease.

Key words: maximum platelet aggregation rate; coronary heart disease; homocysteine; high sensitivity-C reactive protein; acute coronary syndrome

近年来,我国冠心病的发病率逐年上升,且发病年龄趋于年轻化,其中急性冠脉事件严重威胁着患者生命^[1]。目前研究显示超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)参与了动脉粥样硬化和血管损伤的进程,是冠心病独立的危险因素^[2]。冠心病的发病机制与冠脉粥样硬化斑块不稳定及血栓形成密切相关,血小板聚集是血栓形成的重要过程。因此,本研究探讨了冠心病患者血小板聚集功能水平变化,分析血小板聚集功能与冠心病冠脉病变支数、应激严重程度的关系及其与 hs-CRP、Hcy 相关性,旨在为冠心病介入治疗及危险评估提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 5 月至 2018 年 4 月本院首次确诊的冠心病患者 152 例,其中男 83 例,平均年龄(73.4±9.6)岁,女 69 例,平均年龄(73.9±10.3)岁。收集临床资料包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、吸烟史、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)使用情况、高血压、糖尿病、高血脂、既往病史等和入院后检测的总

胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血糖、hs-CRP、Hcy、最大血小板聚集率等检测指标。纳入标准符合美国心脏病学会诊断冠心病的标准,近两周未使用叶酸、维生素 B₁₂等影响 Hcy 的药物,近两周患者未进行肝素、溶栓药物治疗和降血脂治疗、抗血小板药物的使用情况。排除标准:近期各种急慢性感染、发热疾病;各种肿瘤性疾病及近期手术或创伤等;血液系统疾病;血小板计数小于 150×10⁹/L 和血小板计数大于 450×10⁹/L;严重肝肾疾病;免疫系统疾病。将入选的冠心病患者按照冠状动脉造影结果分为单支病变组 48 例和多支病变组 50 例;再按应激状态分为急性冠脉综合征组(ACS)46 例和非 ACS 组 43 例,以上分组部分相互交叉用于不同情况的分析统计。单支病变组与多支病变组,ACS 组与非 ACS 组之间在性别、年龄、血脂、血糖、用药情况等比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

表 1 各组一般情况比较

项目	多支病变组 (n=50)	单支病变组 (n=48)	P_1	ACS 组 (n=46)	非 ACS 组 (n=43)	P_2
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	73.69±7.35	73.65±8.32	0.332	74.19±6.24	73.75±7.15	0.402
女性[n(%)]	22(44.0)	18(37.5)	0.527	20(43.5)	17(39.5)	0.622
高血压[n(%)]	34(68.0)	32(66.7)	0.806	19(41.3)	18(41.9)	0.869
糖尿病[n(%)]	30(60.0)	30(62.5)	1.000	28(60.9)	28(65.1)	1.000
吸烟[n(%)]	12(24.0)	11(22.9)	0.835	12(26.1)	11(25.6)	0.835
BMI(Kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	25.06±2.92	24.67±3.19	0.525	24.96±3.00	24.46±3.02	0.412
肌酐(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	83.94±10.09	83.41±14.78	0.838	83.20±10.83	82.39±14.01	0.751
空腹血糖(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	6.17±1.77	6.12±1.43	0.864	6.05±1.79	6.27±1.33	0.520
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.89±0.75	4.76±0.88	0.428	5.00±0.77	4.74±1.01	0.175
TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.70±0.56	1.57±0.54	0.231	1.64±0.59	1.67±0.56	0.775
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.26±0.21	1.32±0.16	0.105	1.28±0.21	1.32±0.17	0.314
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.83±0.56	2.89±0.49	0.598	2.83±0.58	2.96±0.45	0.236
尿酸(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	334.91±71.51	317.54±79.74	0.231	337.84±81.45	312.46±81.03	0.144
血小板计数(×10 ⁹ /L, $\bar{x}\pm s$)	255.27±88.24	272.02±84.45	0.339	260.77±91.60	263.06±78.94	0.899
纤维蛋白原(g/L, $\bar{x}\pm s$)	3.17±0.69	3.25±0.59	0.557	3.09±0.69	3.20±0.59	0.436
ACEI[n(%)]	12(24.0)	11(22.9)	0.835	16(34.8)	13(30.2)	0.577

1.2 方法

1.2.1 标本采集与处理 入选的冠心病患者入院急查血常规、血凝、最大血小板聚集率、随机血糖、肾功能、电解质和心肌酶;空腹抽血检测血脂、血糖、Hcy、

hs-CRP、肝功等生化指标。血常规采用乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K₂)抗凝全血,生化指标应用促凝管分离血清检测,血小板聚集功能采用 3.8%枸橼酸钠(抗凝剂与血液体积比为 1:9)PT 双层抗凝管抽取血液

检测。

1.2.2 检测方法 血小板聚集功能检测采用比浊法,由北京泰利康信科技有限公司提供的全自动血小板聚集仪 LBY-NJ4A 于血液离体 3 h 内完成检测,诱导剂为二磷酸腺苷(ADP,150 μmol/L)和花生四烯酸(AA,5 mg/mL);生化指标均采用配套试剂使用 Beckman AU680 全自动生化分析仪上测定;血常规检测由 Sysmex XE-2100 血细胞分析仪检测。

1.3 统计学处理 将所有研究对象 hs-CRP、Hcy、血小板聚集功能等进行整理和分析。采用 SPSS20.0 统计软件进行统计学处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用 *t* 检验;计数资料采用百分率表示,计数比较采用 χ^2 检验;相关分析采用 Pearson 相关。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 单支和多支病变组最大血小板聚集率、Hcy 和 hs-CRP 比较 冠心病患者单支病变组和多支病变组 AA 和 ADP 两种诱导剂的最大血小板聚集率比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05);两组间 Hcy 和 hs-CRP 比较差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

组别	<i>n</i>	最大血小板聚集率(%)		Hcy (μmol/L)	hs-CRP (mg/L)
		AA	ADP		
单支病变组	48	83.27±6.45	73.94±6.65	16.28±7.15	4.53±2.41
多支病变组	50	83.02±6.07	76.90±8.94	19.29±6.71	6.01±3.91
<i>t</i>		0.198	-1.854	-2.147	-2.22
<i>P</i>		0.843	0.067	0.034	0.029

2.2 ACS 组、非 ACS 组最大血小板聚集率、Hcy 和 hs-CRP 的比较 ACS 组与非 ACS 组 AA 和 ADP 诱导的最大血小板聚集率、Hcy、hs-CRP 比较差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

组别	<i>n</i>	最大血小板聚集率(%)		Hcy (μmol/L)	hs-CRP (mg/L)
		AA	ADP		
ACS 组	46	82.69±6.35	75.83±8.65	19.47±8.98	5.87±3.87
非 ACS 组	43	79.39±7.00	72.20±7.03	15.87±7.5	3.25±2.51
<i>t</i>		2.332	2.161	2.046	3.907
<i>P</i>		0.023	0.033	0.044	0.000

2.3 AA 和 ADP 诱导的最大血小板聚集率与 Hcy、hs-CRP 相关性分析 冠心病患者 hs-CRP 水平与 AA、ADP 诱导的最大血小板聚集率呈正相关(*r* = 0.29、0.33, *P* < 0.05);Hcy 水平与 AA、ADP 诱导的最大血小板聚集率呈正相关(*r* = 0.37、0.34, *P* < 0.05)。见图 1、2。

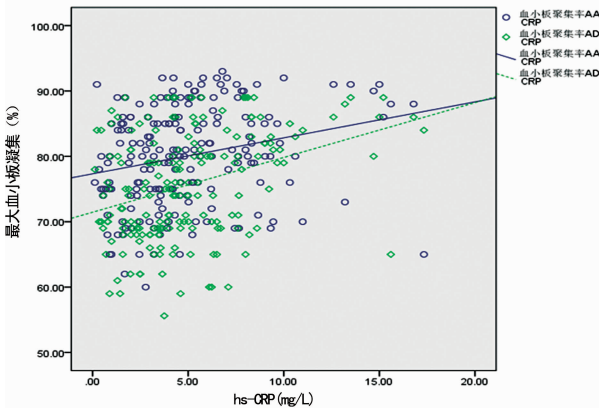


图 1 hs-CRP 与最大血小板聚集率的散点图

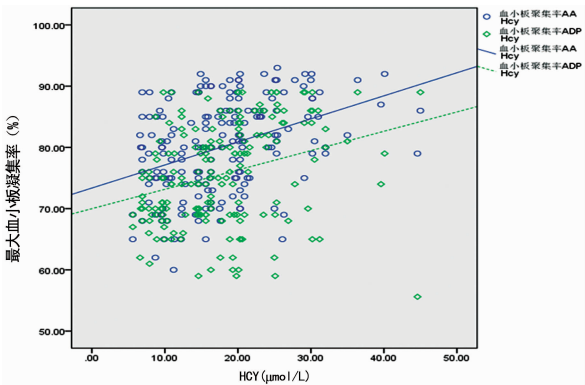


图 2 Hcy 与最大血小板聚集率的散点图

3 讨 论

血小板聚集是指血小板与血小板之间相互黏附,活化的血小板相互作用聚集成团的生理或病理特征。光学比浊法检测血小板聚集功能因其操作简单、快捷自动化又经济,作为“金标准”广泛用于临床^[3-4]。其原理是致聚物首先激活血小板,圆盘状静息状态的血小板变为球形或带有伪足的活化状态,在 Ca²⁺ 的作用下,活化的 GP II b/III a 分子和血管性血友病因子、纤维蛋白原结合,引起相邻的血小板聚集^[5]。所以在致聚物的作用下,血小板变形是血小板活化和聚集的基础表现^[6-8]。应用光学比浊法检测血小板聚集功能时,血小板的变形和聚集导致血浆浊度降低,透光度增加,连续记录血小板血浆的透光度或吸光度变化,计算血小板的最大聚集率^[9-10]。正常情况下,只有血管内皮细胞受到损伤,活化的血小板才能聚集成团发挥生理止血的作用。冠心病患者中,各种危险因素共同作用下,血小板聚集是冠心病血栓形成的重要环节。

研究表明,Hcy、hs-CRP 水平随冠心病病情的加重而增加^[2],大量的研究证实:高水平的 Hcy、hs-CRP 可以损伤血管内皮细胞,引起内皮细胞功能的异常,导致动脉粥样硬化和血栓形成^[11-12]。本研究结果显示,单支和多支病变组 AA 和 ADP 两种诱导剂的最大血小板聚集率比较差异均无统计学意义(*P* > 0.05);两组间 Hcy、hs-CRP 水平比较,差异有统计学

意义($P<0.05$)。表明 hs-CRP、Hcy 水平越高,冠脉的病变支数可能越多,是动脉粥样斑块形成的危险因素,孔繁亮等^[13]研究发现冠状动脉病变支数与 Hcy 有显著相关,Hcy 水平越高,冠脉病变严重发生率越高。本研究发现血小板聚集功能在不同冠状动脉病变支数的患者间并无差异,与张丽晖等^[14]研究的结果类似,显示在急性心肌梗死各型患者中 Gensini 评分各组的血小板聚集率并无差异。临床和基础研究表明 ACS 的发生并不取决于斑块的大小和冠脉病变支数的多少,而是与动脉粥样斑块的稳定性密切相关。

目前认为,动脉粥样硬化病变过程中存在诸多危险因素,如高血压、肥胖、高血脂、高水平的 Hcy、高水平的 hs-CRP 等因素与 ACS 密切相关,许多因素共同作用加重冠脉内皮细胞的损伤,造成冠脉狭窄、阻塞,发生急性心肌梗死^[15]。本研究结果显示:ACS 组最大血小板聚集率、Hcy 和 hs-CRP 水平明显高于非 ACS 组,差异有统计学意义($P<0.05$),且患者的最大血小板聚集率(AA 和 ADP)与 hs-CRP 和 Hcy 呈显著的正相关($r=0.29,0.33;0.37,0.34,P<0.05$)。表明最大血小板聚集率、Hcy、hs-CRP 水平不仅是冠心病患病的危险因素,而且最大血小板聚集率、Hcy 和 hs-CRP 的升高预示着动脉粥样斑块极不稳定,随时或正在发生急性心血管事件。相关分析结果显示冠心病患者体内的炎症反应和 Hcy 与血小板聚集功能增强存在内在关联,共同影响冠心病严重程度和危险程度。此结果与齐新等^[16]研究结果类似,该研究发现 hs-CRP、血小板聚集率在急性心肌梗死组明显高于稳定性和不稳定性心绞痛组,并且指出 hs-CRP 与 AA、ADP 诱导血小板聚集呈正相关($r=0.434,0.473,P=0.000$)。进一步证实冠心病患者发生急性冠脉事件与冠脉粥样硬化斑块不稳定和血栓形成密切相关,hs-CRP 作为炎症因子的标志,是冠心病不断进展和斑块不稳定的重要因素,炎症因子及炎症反应是导致冠脉内稳定斑块向易损斑块进展的重要环节,Hcy 水平升高可引起血小板聚集功能增强而诱发血栓,且血小板聚集是 ACS 血栓形成的重要环节^[17-19]。

4 结 论

血小板聚集功能在 ACS 患者中明显升高且与 hs-CRP、Hcy 水平密切相关,若能结合 hs-CRP、Hcy 水平和增强的血小板聚集功能来评估斑块稳定状态,或许对冠心病的诊断、治疗和危险评估有一定的参考价值。

参考文献

[1] DUDAS K, LAPPAS G, STEWART S, et al. Trends in out of hospital deaths due to coronary heart disease in Sweden (1991 to 2006)[J]. *Circulation*, 2011, 123(1): 46-52.

[2] 齐宏, 黄珊, 马祥生, 等. 同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白

及胱抑素 C 和脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病的相关性[J]. *广东医学*, 2014, 35(14): 2253-2256.

[3] KANDER J, BROKOPP J, ERLINGER D, et al. Temperature effects on haemostasis in whole blood from ticagrelor and aspirin treated patients with acute coronary syndrome[J]. *Scand J Clin Lab invest*, 2015, 75(1): 27-35.

[4] GURBEL P A, BECKER R C, MANN K G, et al. Platelet function monitoring in patients with coronary artery disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(19): 1822-1834.

[5] 周永列, 张继业. 血小板活化标志物及其临床意义[J]. *国外医学: 临床生物化学与检验学分册*, 2000, 21(6): 299-301.

[6] CHOSHAL K, BHATTACHARYYA M. Overview of platelet physiology: its hemostatic and non hemostatic role in disease pathogenesis[J]. *Sci Word J*, 2014, 20(14): 781787.

[7] ASLAN J E, BAKER S M, LOREN C P, et al. The PAK system links Rho GTP ase signaling to theombin-mediated platelet activation[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 305(5): 519-528.

[8] DIAGOURAGA B, GRICHINE A, FERTIN A, et al. Motor-driven marginal band coiling promotes cell shape change during platelet activation[J]. *J Cell Biol*, 2014, 204(2): 177-185.

[9] SANTOS-MARTINEZ M J, PRIAN-MELLO A, MEDINA C, et al. Analysis of platelet function: role of microfluidics and nanodevices[J]. *Analyst* 2011, 136(24): 5120-5126.

[10] HASSAN A, DOHI T, MIYANCHI K, et al. Prognostic impact of homocysteine levels and homocysteine thiolactonase activity on long-term clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. *J Cardiol*, 2017, 69(6): 830-835.

[11] 刘春兴, 闵贤, 潘杰. 中年自然人颈动脉粥样硬化斑块与血清 hs-CRP、HCY 水平的相关研究[J]. *中国医药导刊*, 2012, 14(5): 853-854.

[12] LIU J, QUAN J, LI Y, et al. Blood homocysteine levels could predict major adverse cardiac events in patients with acute coronary syndrome: A STROBE-compliant observational study[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2018, 97(40): e12626.

[13] 孔繁亮, 陈小艳, 陈缙, 等. 同型半胱氨酸引起血小板聚集率升高对心血管疾病的影响[J]. *广东医学*, 2016, 37(13): 1948-1951.

[14] 张丽晖, 代文娟, 任方刚, 等. 急性冠脉综合征与血小板聚集率变化的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(12): 1418-1421.

[15] DUC C N, DUNG H T. The risk factors of acute coronary syndrome in patients over 65 years old at Thong Nhat Hospital of Ho Chi Minh city Vietnam[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2014, 21(Suppl 1): S36-41.

[16] 齐新, 刘克强, 王敏, 等. 冠心病患者血小板聚集功能与炎症因子关系的研究[J]. *中国循环杂志*, 2009, 24(3): 178-181.

耐药的一个常见耐药相关基因,这与其他研究报道观点一致^[11]。本研究中共有 5% SM 耐药株没有检出 *rpsL* 和 *rrs* 基因位点突变,是否存在其他耐药机制或耐药相关基因有待进一步研究。EMB 是治疗 MDR-TB 的重要药物,本文中 EMB 的耐药率高达 51.4%,与国内有些研究报道一致^[12-14]。EMB 的耐药机制研究显示,结核分枝杆菌 EMB 耐药性的产生主要与 *embCAB* 基因座突变有关,且以 *embB* 突变为主^[15],有研究报道在 EMB 耐药菌株中 *embB306* 位点突变率约为 68%^[16]。本研究检出 *embB306* 位点的突变率为 88%,明显高于其他研究报道的突变率,可能系研究的对象为耐多药分枝杆菌有关^[16];测序法同时检出 2 例 *embB406* 位点突变,提示 *embB406* 位点也可能是耐药相关基因位点之一。

4 结 论

测序技术有助于从全基因组水平探讨 INH、SM 及 EMB 的耐药机制,耐多药结核分枝杆菌 INH、SM 及 EMB 耐药基因位点表达可作为临床检测耐药性的有效依据;应当将 INH 耐药相关 *oxyR-ahpC* 基因和 SM 耐药相关 *rrs* 基因纳入我国快速分子诊断产品中,以提高耐多药结核分枝杆菌耐药性检测的敏感度。

参考文献

- [1] World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2018[R]. Geneva: WHO, 2018.
- [2] MEKONNEN D, ADMASSU A, MULU W, et al. Multi-drug resistant and hetero resistant *Mycobacterium tuberculosis* and associated gene mutations in Ethiopia[J]. Int J Infect Dis, 2015, 39(1): 34-38.
- [3] 杨亚滨, 博晓真, 高飞. 抗结核药物耐药分子机制的研究进展[J]. 内蒙古医学杂志, 2015, 47(2): 195-198.
- [4] CAFÉ O L, MUNIZ-SOBRINHO J D, VIANA-MAGNO L A, et al. Detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Brazil using a multimer genetic assay for *kat G* and *rpo B* genes[J]. Braz J Infect Dis, 2016, 20(2): 166-172.
- [5] 邓海清, 陈保文, 杨蕾, 等. 结核病药效评价用结核分枝杆菌参考菌株的筛选[J]. 中国生物制品学杂志, 2015, 28(2): 160-166.
- [6] LINGER Y, KUKHTIN A, GOLOVA J, et al. Simplified microarray system for simultaneously detecting rifampin, isoniazid, ethambutol, and streptomycin resistance markers in *Mycobacterium tuberculosis*[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(6): 2100-2107.
- [7] HE G X, ZHAO Y L, JIANG G L, et al. Prevalence of tuberculosis drug resistance in 10 provinces of China[J]. BMC Infect Dis, 2008, 8(1): 166-168.
- [8] SHI R, ITAGAKI N, SUGAWARA I. Overview of anti-tuberculosis (TB) drugs and their resistance mechanism[J]. Mini Rev Med Chem, 2007, 7(11): 1177-1185.
- [9] 杨修军, 张炜煜, 张立夫, 等. 吉林省耐多药结核分枝杆菌异烟肼耐药基因 *KatG* 突变特征分析[J]. 中国防痨杂志, 2017, 39(8): 902-904.
- [10] 梁亚萍, 赵丽丽, 高漫. 124 例耐多药结核分枝杆菌基因突变特征分析[J]. 临床肺科杂志, 2016, 21(4): 592-594.
- [11] SUN Y J, LUO J T, WONG S Y, et al. Analysis of *rpsL* and *rrs* mutations in Beijing and non-Beijing streptomycin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates from Singapore[J]. Clin Microbiol Infect, 2010, 16(3): 287-289.
- [12] ZHANG Z J, WANG Y F, PANG Y, et al. Ethambutol resistance as determined by broth dilution method correlates better than sequencing results with *embB* mutations in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates[J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(2): 638-641.
- [13] CHEN Q Y, PANG Y, LIANG Q F, et al. Molecular characteristics of MDR *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Fujian[J]. Tuberculosis, 2014, 94(2): 159-161.
- [14] SHI D W, LI L, ZHAO Y L, et al. Characteristics of *embB* mutations in multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Henan[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(10): 2240-2247.
- [15] SRIVASTAVA S, AYYAGARI A, DHOLE T N, et al. *emb* nucleotide polymorphisms and the role of *embB306* mutations in *mycobacterium tuberculosis* resistance to ethambutol[J]. Int J Med Microbiol, 2009, 299(4): 269-280.
- [16] RAMASWAMY S V, AMIN A G, GÖKSEL S, et al. Molecular genetic analysis of nucleotide polymorphisms associated with ethambutol resistance in human isolates of *Mycobacterium tuberculosis*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2000, 44(2): 326-336.

(收稿日期: 2018-12-20 修回日期: 2019-03-21)

(上接第 1712 页)

- [17] 李方江, 王晓元, 张文婷, 等. 急性冠脉综合征患者血清炎症标记物 IL-6R 及 ADAMTS-1 的研究[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(9): 1479-1480.
- [18] 张云平, 王丽艳, 赵宇, 等. 冠心病患者同型半胱氨酸水平与血小板聚集功能的相关性探讨[J]. 中国血液流变学杂志, 2013, 23(3): 535-537.

- [19] JIN L, YU H, DONG T, et al. The prognostic value of ADP-induced platelet aggregation for bleeding complications in low intermediate risk patients with acute coronary syndrome taking clopidogrel after percutaneous coronary intervention[J]. Heart Lung Circ, 2017, 26(1): 49-57.

(2019-01-02 修回日期: 2019-03-10)