·论　　著·

抗棒环状型抗核抗体在非肝炎病毒感染患者中的临床意义探讨*

张乃丹[1]，刘利洪[1]，孙家祥[1]，杨梓灵[2]，林钰灵[3]，袁成良[1△]

1. 四川省德阳市人民医院检验科，四川德阳 618000；2. 成都医学院检验系，四川成都 610083；3. 川北医学院检验系，四川南充 637100

摘　要：目的　分析抗棒环状型抗核抗体(anti-RR)在非肝炎病毒感染患者的临床特征并探讨其临床意义。**方法**　纳入德阳市人民医院 66 例 anti-RR 阳性患者，将其分为代谢性疾病组(32 例)与非代谢性疾病组(34 例)。收集患者资料、实验室指标和随访滴度，分析上述资料在代谢性疾病组与非代谢性疾病组的分布差异以及影响滴度变化的危险因素。**结果**　代谢性疾病组血糖、三酰甘油(TG)、γ-谷氨酰转移酶、α-L-盐藻糖苷酶、血尿酸水平和红细胞分布宽度均高于非代谢性疾病组，内生肌酐清除率低于非代谢性疾病组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。二分类变量 Logistic 回归分析显示，TG 是 anti-RR 滴度升高的危险因素[$OR=3.679$(95%CI：1.467～24.779)]，$P<0.05$)。**结论**　anti-RR 在非肝炎病毒感染患者中与代谢性疾病的多项临床实验室指标异常相关。高 TG 水平是 anti-RR 滴度升高的危险因素，anti-RR 滴度的升高与代谢性疾病有关，特别是与 TG 的代谢异常密切相关，值得临床医生关注。

关键词：抗棒环状型抗核抗体；　抗核抗体；　滴度；　非肝炎病毒感染；　代谢性疾病

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2021.11.018　　**中图法分类号：**R446.9；R58

文章编号：1673-4130(2021)11-1359-05　　**文献标志码：**A

Clinical significance of anti-rods and rings pattern in non-hepatitis virus infection*

ZHANG Naidan[1], *LIU Lihong*[1], *SUN Jiaxiang*[1], *YANG Ziling*[2], *LIN Yuling*[3], *YUAN Chengliang*[1△]

1. *Department of Clinical Laboratory, Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan* 618000, *China*;

2. *Department of Laboratory Science, Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan* 610083, *China*;

3. *Department of Laboratory Science, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan* 637100, *China*

Abstract: Objective　To analyze the clinical characteristics of anti-rods and rings(anti-RR) pattern in patients with non-hepatitis virus infection and investigate its clinical significance. **Methods**　A total of sixty-six anti-RR positive patients from Deyang People's Hospital were enrolled and divided into metabolic disease group (32 cases) and non-metabolic disease group (34 cases). The data of patients, laboratory parameters and follow-up titer were collected, and the distribution differences of the above data between metabolic disease group and non-metabolic disease group were analyzed, as well as the risk factors of titer change. **Results**　The blood glucose, triacylglycerol (TG), gamma-glutamyltransferase, α-L-alcosidase, blood uric acid level and red blood cell distribution width in the metabolic disease group were higher than those in the non-metabolic disease group, and endogenous creatinine clearance rate was lower than that in the non-metabolic disease group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). TG was a risk factor for the increase of anti RR titer [$OR=3.679$(95%CI: 1.467－24.779), $P<0.05$]. **Conclusion**　Anti-RR is abnormally related to many clinical laboratory indicators of metabolic diseases in patients with non-hepatitis virus infection. High TG level is a risk factor for the increase of anti-RR titer, the increase of anti-RR titer is related to metabolic diseases, especially closely related to the abnormal metabolism of TG, which deserves the attention of clinicians.

Key words: anti-rods and rings;　antinuclear antibody;　titer;　non-hepatitis virus infection;　metabolic disease

---

*　**基金项目：**四川省德阳市科技局项目(2018SZS088)；成都中医药大学医院专项课题(YYZX2019026)；成都中医药大学校级教育教学改革研究项目(JGJD201933)；四川省医学会项目(2019HR35)。

作者简介：张乃丹，女，主管技师，主要从事临床免疫与自身免疫性疾病研究。　△　**通信作者**，E-mail：13568235628@163.com。

本文引用格式：张乃丹，刘利洪，孙家祥，等. 抗棒环状型抗核抗体在非肝炎病毒感染患者中的临床意义探讨[J]. 国际检验医学杂志，2021，42(11)：1359-1363.

抗核抗体(ANA)作为自身免疫性疾病(AID)的特征性标志物,在临床诊断和病情检测中发挥着重要作用。抗棒环状型抗核抗体(anti-RR)作为间接免疫荧光法(IIF)检测 ANA 的特征荧光模式,其特征是分裂间期人喉癌上皮细胞(HEp-2 细胞)质毗邻细胞核的一端呈现"圆环状"或者"棒状"荧光染色,分裂期细胞荧光染色阴性。anti-RR 首次在接受利巴韦林治疗的丙型肝炎病毒(HCV)感染患者血清中被报道[1]。2014 年国内首次报道在 1 例系统性红斑狼疮患者外周血中出现 anti-RR[2]。2014 年 8 月,anti-RR 被列为 ANA 细胞质荧光核型的必报核型[3]。为了解 anti-RR 在非肝炎病毒感染患者中的临床意义,以及影响 anti-RR 滴度的因素,现对 2017－2019 年德阳市人民医院 anti-RR 在非肝炎感染人群中的分布及随访情况进行分析。

1　资料与方法

1.1　一般资料　对 2017－2019 年在德阳市人民医院进行 ANA 检测的 19 935 例患者进行回顾性研究,共筛选出 98 例 anti-RR 阳性患者,对 anti-RR 阳性患者进行肝炎病毒生物标志物(包括甲型肝炎病毒抗体、乙型肝炎表面抗原、乙型肝炎 e 抗原、乙肝脱氧核糖核酸、HCV 抗体、HCV 核糖核酸和戊型肝炎病毒抗体)检测,并排除肝炎病毒生物标志物阳性者,最终纳入 66 例 anti-RR 阳性患者。参考《中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议》[4]中代谢综合征的诊断标准,将 66 例 anti-RR 阳性患者分为代谢性疾病组(32 例)与非代谢性疾病组(34 例),2 组的年龄、性别构成、体质量指数(BMI)、血压比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究遵循赫尔辛基宣言,并经德阳市人民医院伦理委员会批准(注册号:ChiCTR2000032468),所有入组病例均获得使用其临床资料和实验室数据的知情同意。

1.2　方法

1.2.1　患者临床资料收集　通过病历和实验室信息系统收集人口学和实验室信息,包括性别、年龄、anti-RR 滴度、BMI、血压、血糖(GLU)、血脂四项[总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、三酰甘油(TG)]、肝功能指标[总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、总蛋白(TP)、球蛋白(GLB)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、前清蛋白(PAB)、γ-谷氨酰转移酶(γ-GGT)、胆碱酯酶(CHE)、5′-核苷酸酶(5′-NT)和 α-L-盐藻糖苷酶(AFU)]、肾功能指标[尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、血尿酸(UA)、胱抑素 C(Cys-C)、内生肌酐清除率(Ccr)和 β_2 微球蛋白(β_2MG)]、免疫相关指标[免疫球蛋白(Ig)G、IgA、IgM、补体成分 3(C3)、C4]、血细胞分析结果[白细胞(WBC)计数、红细胞(RBC)计数、血红蛋白(Hb)、红细胞体积分布宽度标准偏差(RDW-SD)、红细胞分布宽度变异系数(RDW-CV)和血小板(PLT)计数]。随访信息包括 anti-RR 滴度、随访时间、临床诊断、免疫抑制剂和抗菌药物使用情况。

1.2.2　标本采集及检测　所有标本的采集根据检测项目相关要求进行,对需分离血浆的标本采集后以 3 000 r/min 离心 10min,然后上机检测。外周血细胞分析采用希森美康 XN-9000 血细胞流水线;血脂四项、GLU、肝功能和肾功能检测采用西门子 ADVIA Workcell 自动化系统流水线;免疫相关实验室检测指标检测采用西门子 BNⅡ全自动蛋白分析仪;anti-RR 滴度检测采用欧蒙公司抗核抗体间接免疫荧光检测试剂盒,按说明书操作和结果判读。

1.3　统计学处理　使用 SPSS22.0 统计软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以频数、率表示,组间比较采用 χ^2 检验。二分类变量 Logistic 回归分析将 $P\leqslant 0.15$ 作为假定危险因素纳入多元(调整)模型的条件。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　基本临床资料在 2 组 anti-RR 患者间的比较　代谢性疾病组 GLU、TG 水平高于非代谢性疾病组($P<0.05$),而 2 组的 anti-RR 滴度、TC、HDL-C、LDL-C 水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1　基本临床资料在 2 组 anti-RR 患者间的比较

临床资料	代谢性疾病组($n=32$)	非代谢性疾病组($n=34$)	$t/\chi^2/Z$	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	54.05±12.83	57.5±15.31	1.861	0.174
性别[男/女,n/n]	13/19	7/27	1.013	0.314
BMI[$M(P_{25},P_{75})$,kg/m^2]	25.6(18.1,30.8)	24.9(19.4,30.1)	1.572	0.226
血压[$M(P_{25},P_{75})$,mm Hg]				
收缩压	128(115,137)	130(106,144)	0.988	0.365
舒张压	80(71,87)	78(77,91)	0.016	0.973
Anti-RR 滴度[$M(P_{25},P_{75})$]	227(100,320)	166(100,320)	3.168	0.094

续表 1　基本临床资料在 2 组 anti-RR 患者间的比较

临床资料	代谢性疾病组(n=32)	非代谢性疾病组(n=34)	$t/\chi^2/Z$	P
GLU[$M(P_{25},P_{75})$, mmol/L]	6.05(4.77,7.33)	5.73(5.04,6.95)	11.729	0.020
TC[$M(P_{25},P_{75})$, mmol/L]	4.20(3.28,5.20)	4.91(3.31,5.39)	1.027	0.345
HDL-C[$M(P_{25},P_{75})$, mmol/L]	1.21(0.84,1.57)	1.75(1.07,2.12)	4.254	0.079
LDL-C[$M(P_{25},P_{75})$, mmol/L]	2.26(1.84,3.21)	2.57(1.41,3.78)	0.016	0.479
TG[$M(P_{25},P_{75})$, mmol/L]	1.37(0.82,1.77)	1.10(0.73,1.61)	6.132	0.044

2.2 实验室指标在 2 组 anti-RR 患者间的比较　代谢性疾病组 γ-GGT、AFU、UA 水平及 RDW-SD 均高于非代谢性疾病组，Ccr 低于非代谢性疾病组，差异均有统计学意义(P<0.05)；2 组其他实验室指标差异均无统计学意义(P>0.05)，见表 2。

表 2　实验室指标在 2 组 anti-RR 患者间的比较

实验室指标	代谢性疾病组(n=32)	非代谢性疾病组(n=34)	Z/t	P
肝功能指标				
TB[$M(P_{25},P_{75})$, μmol/L]	9.92(6.81,13.90)	12.40(6.94,19.0)	−0.798	0.425
DB[$M(P_{25},P_{75})$, μmol/L]	3.70(2.20,5.42)	4.30(2.10,6.54)	−0.028	0.978
TP($\overline{x}\pm s$, g/L)	68.55±5.41	66.04±3.04	−0.574	0.566
GLB($\overline{x}\pm s$, g/L)	26.48±4.35	26.30±4.16	−1.085	0.278
AST[$M(P_{25},P_{75})$, U/L]	29.00(22.00,40.25)	23.00(18.25,36.00)	−1.508	0.131
ALT[$M(P_{25},P_{75})$, U/L]	28.00(15.75,51.00)	19.00(11.00,37.00)	−1.517	0.129
γ-GGT[$M(P_{25},P_{75})$, U/L]	40.50(19.75,93.75)	16.50(11.00,33.50)	−3.364	0.001
5′-NT[$M(P_{25},P_{75})$, U/L]	5.00(3.50,7.00)	5.00(3.50,6.50)	−0.254	0.799
AFU[$M(P_{25},P_{75})$, U/L]	24.00(20.50,29.50)	21.00(16.00,24.50)	−2.321	0.021
CHE($\overline{x}\pm s$, U/L)	6 066.50±2 425.95	6 938.60±2 570.64	1.804	0.285
PAB($\overline{x}\pm s$, mg/L)	214.10±84.32	209.44±62.29	−0.193	0.848
肾功能指标				
Ccr($\overline{x}\pm s$, ml/min)	75.27±26.56	91.18±24.34	2.061	0.045
BUN[$M(P_{25},P_{75})$, mmol/L]	5.90(3.95,6.80)	5.83(4.52,6.17)	−0.419	0.675
Scr[$M(P_{25},P_{75})$, mmol/L]	62.50(57.30,98.85)	57.00(51.25,69.20)	−1.350	0.177
UA[$M(P_{25},P_{75})$, mmol/L]	355.80(255.30,527.00)	302.20(264.00,332.25)	−1.634	0.047
Cys-C[$M(P_{25},P_{75})$, mg/L]	1.15(0.87,1.61)	0.96(0.74,1.31)	−1.552	0.121
β_2MG[$M(P_{25},P_{75})$, mg/L]	2.54(1.92,4.71)	1.98(1.18,2.63)	−1.700	0.089
免疫学指标				
IgG($\overline{x}\pm s$, g/L)	15.43±3.82	12.92±2.71	−0.800	0.429
IgA($\overline{x}\pm s$, g/L)	2.37±0.97	2.35±1.00	0.017	0.986
IgM[$M(P_{25},P_{75})$, g/L]	1.35(0.72,3.16)	1.21(0.83,1.86)	−1.596	0.111
C3($\overline{x}\pm s$, g/L)	1.17±0.38	1.13±0.43	−0.093	0.927
C4[$M(P_{25},P_{75})$, g/L]	0.31(0.26,0.56)	0.30(0.30,0.47)	−0.096	0.924
血细胞分析				
WBC($\overline{x}\pm s$, $\times10^9$/L)	7.33±3.52	6.26±3.04	−0.979	0.334
RBC($\overline{x}\pm s$, $\times10^{12}$/L)	3.82±0.88	4.37±0.51	1.795	0.081
Hb($\overline{x}\pm s$, g/L)	116.22±27.21	112.05±33.78	0.414	0.681
RDW-CV[$M(P_{25},P_{75})$]	13.20(12.80,15.50)	12.90(12.40,14.00)	−1.205	0.233
RDW-SD[$M(P_{25},P_{75})$, fL]	45.25(43.32,52.95)	43.80(43.50,44.85)	−2.285	0.022
PLT[$M(P_{25},P_{75})$, $\times10^9$/L]	167.00(108.00,265.50)	179.00(152.00,263.00)	−1.231	0.222

2.3　随访患者 anti-RR 滴度情况　本研究中参与随访患者共计 37 例，失访患者 29 例，随访患者与失访患者在年龄、性别构成、代谢性疾病占比和 anti-RR 起始滴度 4 个方面比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），见表 3。在 37 例随访患者中，19 例（100.00%）代谢性疾病患者 anti-RR 滴度升高；而在 18 例非代谢性疾病患者中，14 例（77.78%）anti-RR 滴度升高，3 例（16.67%）无明显变化，1 例（5.55%）患者下降；代谢性疾病患者 anti-RR 滴度升高占比明显高于非代谢疾病患者（$P<0.05$），但二者的性别构成、随访时间、AID 的合并率差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 4。

表 3　随访患者和失访患者基本资料比较

随访情况	n	年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	性别［男/女，n/n］	代谢性疾病［n(%)］	Anti-RR 起始滴度［$M(P_{25},P_{75})$］
随访患者	37	57.22±15.34	14/23	19(51.35)	223(100,320)
失访患者	29	51.62±18.72	6/23	13(44.83)	161(100,320)
$\chi^2/t/Z$		1.326	2.264	0.277	1.718
P		0.270	0.132	0.599	0.064

表 4　随访患者 anti-RR 滴度变化比较

组别	n	性别［男/女，n/n］	随访时间（$\bar{x}\pm s$，个月）	anti-RR 滴度升高［n(%)］	AID 患者［n(%)］
代谢性疾病组	19	10/9	28.05±11.31	19(100.00)	7(36.84)
非代谢疾病组	18	4/14	31.50±12.63	14(77.78)	9(50.00)
χ^2		3.634	2.655	4.734	0.652
P		0.057	0.097	0.030	0.419

2.4　anti-RR 滴度影响因素的二分类变量 Logistic 回归分析　通过二分类变量 Logistic 回归分析确定 anti-RR 滴度升高的影响因素，结果显示，TG［OR=3.679（95%CI：1.467～24.779），$P<0.05$］是 anti-RR 滴度升高的危险因素，其他实验室指标对 anti-RR 滴度升高的影响差异无统计学差异（$P>0.05$），见表 5。

表 5　二分类变量 Logistic 回归分析 anti-RR 滴度的影响因素

实验室指标	B	Wald	P	OR	95%CI
GLU	−0.032	0.054	0.816	0.968	0.737～1.272
TC	0.066	0.026	0.872	1.068	0.481～2.376
HDL-C	−3.841	2.192	0.139	0.021	0.801～3.467
LDL-C	1.291	1.759	0.085	1.637	0.540～2.518
TG	3.517	4.839	0.048	3.679	1.467～24.779
AST	0.011	0.944	0.331	1.011	0.989～1.034
ALT	−0.010	0.841	0.359	0.990	0.968～1.012
γ-GGT	−0.007	1.038	0.308	0.993	0.993～1.017
AFU	−0.025	0.436	0.509	0.975	0.904～1.051
Ccr	0.042	3.590	0.058	1.043	0.999～1.088
UA	0.002	0.315	0.575	1.002	0.996～1.007
Cys-C	0.021	0.230	0.631	1.021	0.938～1.112
β_2MG	0.325	2.866	0.090	1.384	0.950～2.017
IgM	−0.560	1.375	0.241	0.571	0.224～1.456
RBC	−0.025	0.001	0.970	0.976	0.268～3.553
RDW-SD	0.102	1.953	0.162	1.107	0.960～1.277

3　讨　论

anti-RR 是 ANA 中罕见的荧光模式。本研究显示，anti-RR 的检出率［0.49%（98/19 935）］较低。有报道表明，anti-RR 在中国汉族人群的检出率为 0.10%[5]。由于 anti-RR 在非肝炎感染患者中的临床意义尚不明确，因此，本次研究探讨了 anti-RR 在非肝炎病毒感染患者中的临床意义以及影响 anti-RR 滴度升高的因素，旨在为临床医生提供更多具有价值的诊疗信息。

anti-RR 被认为是核酸和磷脂生物合成的关键。早期研究发现，肌苷单磷酸脱氢酶 2（IMPDH2）作为核苷酸合成途径的关键酶，在 anti-RR 中高度富集[6-8]。在三磷酸鸟苷生物合成途径中，IMPDH2 可以催化一磷酸肌苷转化为一磷酸黄嘌呤[9]。考虑到 anti-RR 在核酸和磷脂生物合成中的关键作用，笔者认为 anti-RR 在代谢性疾病中可能具有重要的临床意义。本研究结果显示，代谢性疾病组与非代谢性疾病组的 TG、γ-GGT、AFU、UA 水平及 Ccr、RDW-SD 比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。这可能与氧自由基和促炎细胞因子的生成增加有关，进一步影响心血管的发病机制和长期的代谢变化[10-12]。有研究显示，随着动脉梗阻严重程度的增加，γ-GGT 逐渐升高[13]。高水平的 γ-GGT 活性与冠心病病死率密切相关[14]。值得注意的是，本研究中，2 组 anti-RR 阳性患者间差异有统计学意义的生物标志物均在正常参考范围内，同时 2 组间自身免疫标志物差异均无统计学意义（$P>0.05$），这值得临床医生警惕。anti-RR 是否可以作为代谢性疾病的生物标志物，还需要多中心研究进一步明确。

本次研究随访发现，代谢性疾病组患者的 anti-RR 滴度均升高，其中 2 例患者在滴度大于 1∶1 000 不久后死亡。二分类变量 Logistic 回归分析显示，高 TG 水平是 anti-RR 滴度升高的危险因素（OR=3.679，$P<0.05$）。有研究显示，TG 水平升高的患者

发生缺血性事件的风险增加[15-17]。细胞内非酯化脂肪酸和 TG 的积累促进了内质网应激、线粒体解耦联、氧化应激和细胞膜组成/功能的改变，最终促进炎性反应和细胞死亡[18-20]。在非代谢性疾病组中，anti-RR 滴度变化趋势并非一致，特别是 anti-RR 滴度可能随治疗药物的使用而发生变化，提示在今后关于 anti-RR 荧光核型的相关研究中重视治疗药物的影响是非常必要的。

综上所述，anti-RR 在非肝炎病毒感染患者中与代谢性疾病的多项临床实验室指标异常相关。随访结果显示，高 TG 水平是 anti-RR 滴度升高的危险因素，提示 anti-RR 滴度的升高与代谢性疾病有关，特别是与 TG 的代谢异常密切相关，值得临床医生关注。

参考文献

[1] SEELIG H P, APPELHANS H, BAUER O, et al. Autoantibodies against inosine-5′-monophosphate dehydrogenase 2--characteristics and prevalence in patients with HCV-infection[J]. Clin Lab, 2011, 57(9/10): 753-765.

[2] 谷娅楠，曹华军，朱鸿，等. SLE 患者血清中发现抗 RR 抗体 1 例[J]. 临床检验杂志，2014，32(2)：158-159.

[3] AGMON-LEVIN N, DAMOISEAUX J, KALLENBERG C, et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(1): 17-23.

[4] 中华医学会糖尿病学分会代谢综合征研究协作组. 中华医学会糖尿病学分会关于代谢综合征的建议[J]. 中华糖尿病杂志，2004，12(3)：5-10.

[5] ZHANG L, ZHAI J, WANG L, et al. The value of anti-rods and rings antibodies in Western China population: a retrospective study[J]. Scand J Immunol, 2020, 91(3): e12848.

[6] KEPPEKE G D, BARCELOS D, FERNANDES M, et al. IMP dehydrogenase rod/ring structures in acral melanomas[J]. Pigment Cell Melanoma Res, 2020, 33(3): 490-497.

[7] DAMMERMANN W, POLYWKA S, DETTMANN I, et al. Autoantibodies against "rods and rings"-related IMPDH2 in hepatitis C genotype 1 and DAA therapy in a "real life" cohort[J]. Med Microbiol Immunol, 2017, 206(5): 379-382.

[8] KEPPEKE G D, ANDRADE L E, GRIESHABER S S, et al. Microinjection of specific anti-IMPDH2 antibodies induces disassembly of cytoplasmic rods/rings that are primarily stationary and stable structures[J]. Cell Biosci, 2015, 5(1): 1-11.

[9] KOFUJI S, HIRAYAMA A, EBERHARDT A O, et al. IMP dehydrogenase-2 drives aberrant nucleolar activity and promotes tumorigenesis in glioblastoma[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(8): 1003-1014.

[10] CORICA D, AVERSA T, RUGGERI R M, et al. Could age/rage-related oxidative homeostasis dysregulation enhance susceptibility to pathogenesis of cardio-metabolic complications in childhood obesity[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2019, 10: 426.

[11] GRINSHTEIN Y I, SAVCHENKO A A, KOSINOVA A A, et al. Resistance to acetylsalicylic acid in patients with coronary heart disease is the result of metabolic activity of platelets[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2020, 13(8): 178-194.

[12] YANG X Y, HE T M, HAN S J, et al. The role of traditional Chinese medicine in the regulation of oxidative stress in treating coronary heart disease[J]. Oxid Med CellLongev, 2019, 2019: 3231424.

[13] ARASTEH S, MOOHEBATI M, AVAN A, et al. Serum level of gamma-glutamyltransferase as a biomarker for predicting stenosis severity in patients with coronary artery disease[J]. Indian Heart J, 2018, 70(6): 788-792.

[14] NDREPEPA G, COLLERAN R, KASTRATI A. Gamma-glutamyl transferase and the risk of atherosclerosis and coronary heart disease[J]. Clin Chim Acta, 2018, 476: 130-138.

[15] BAZARBASHI N, MILLER M. Icosapent ethyl: drug profile and evidence of reduced residual cardiovascular risk in patients with statin-managed LDL-C cholesterol[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2020, 18(4): 175-180.

[16] CHEN X W, NAZRISHAFEI M, ABDUL AZIZ Z, et al. Modelling the prognostic effect of glucose and lipid profiles on stroke recurrence in Malaysia: an event-history analysis[J]. PeerJ, 2020, 8: e8378.

[17] ZHANG Y, HOU L S, TANG W W, et al. High prevalence of obesity-related hypertension among adults aged 40 to 79 years in Southwest China[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 15838-15845.

[18] BHATT D L, STEG P G, MILLER M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia[J]. N Engl J Med, 2019, 380(1): 11-22.

[19] FERRARA D, MONTECUCCO F, DALLEGRI F, et al. Impact of different ectopic fat depots on cardiovascular and metabolic diseases[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 21630-21641.

[20] JI X, LENG X Y, DONG Y, et al. Modifiable risk factors for carotid atherosclerosis: a meta-analysis and systematic review[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(22): 632-646.

（收稿日期：2020-10-05　修回日期：2021-02-13）