

抗血小板药物基因检测技术在冠状动脉旁路移植术后个体化用药中的临床应用

轩继中, 程兆云, 赵子牛, 王 圣, 夏东升, 胡俊龙

(阜外华中心血管病医院 河南省人民医院心脏中心心血管外科, 河南省郑州市 451464)

[关键词] 基因检测; 冠状动脉旁路移植术; 抗血小板治疗

[摘要] **目的** 研究国人阿司匹林、氯吡格雷药物基因检测结果特点及该技术在指导冠状动脉旁路移植术后个体化用药中的临床应用价值。**方法** 选取行单纯冠状动脉旁路移植术患者 846 例, 术前均行阿司匹林、氯吡格雷药物基因检测, 分别统计两种药物基因检测结果的特点, 术后依据基因检测结果及循证医学证据的建议进行个体化抗血小板治疗, 分析术后在院期间新发动脉血栓形成事件及抗血小板药物应用相关出血的发生率, 并随机抽取部分患者应用血栓弹力图来验证抗血小板疗效。**结果** 阿司匹林检测血小板内皮聚集受体 1 (PEAR1) 基因野生型 (GG) 321 例 (37.9%), 突变杂合型 (GA) 407 例 (48.1%), 突变纯合型 (AA) 118 例 (14.0%), 其中基因型为野生型的患者如合并高龄 (≥ 70 岁)、消化道溃疡病史或胃大部切除术后, 则使用铝镁匹林片 (II) (阿斯德) (114 mg/d) 进行抗血小板治疗, 其余患者使用阿司匹林肠溶片 (拜阿司匹灵) 常规剂量 (100 mg/d)。氯吡格雷检测的基因为细胞色素 P450 2C19 (CYP2C19) 和对氧磷酶 1 (PON1), 其中, 基因型组合为 GG+GG、GG+GA、GA+GG 即表明患者对氯吡格雷应答良好或仅有较低的抵抗风险, 此类患者给予氯吡格雷常规剂量 (75 mg/d) 应用, 共 429 例 (50.7%); 相反, 基因型组合为 AA+AA、AA+GA、AA+GG、GA+AA、GA+GA 及 GG+AA 的患者均存在较高的氯吡格雷抵抗风险, 共 417 例 (49.3%), 使用氯吡格雷抗血小板治疗需至少增加 50%~70% 的剂量或已不适合应用该药进行抗血小板治疗, 研究采用直接替换为替格瑞洛 180 mg/d (分两次服用) 的方法进行双联抗血小板治疗。术后在院期间新发心肌梗死 4 例、脑梗死 3 例、抗血小板药物应用相关出血 3 例 (鼻出血 2 例, 牙龈出血 1 例)。术后口服抗血小板药物治疗 3~5 天随机选择完成血栓弹力图血小板功能检查的患者共 109 例, 结果显示 AA 抑制率 (63.48 ± 8.85)%, ADP 抑制率 (53.43 ± 14.10)%, MA_{ADP} 值 36.67 ± 6.25 mm。**结论** 对于冠状动脉旁路移植术后的双联抗血小板治疗, 单中心结果显示国人具有较高的氯吡格雷基因抵抗概率, 基因检测技术在氯吡格雷和替格瑞洛的药物选择上具有重要的参考价值。而有消化道出血高危因素的患者, 阿司匹林基因检测结果可以作为药物减量的重要依据。

[中图分类号] R6

[文献标识码] A

Clinical application of antiplatelet drug gene detection technology in individualized medication after coronary artery bypass grafting

XUAN Jizhong, CHENG Zhaoyun, ZHAO Ziniu, WANG Sheng, XIA Dongsheng, HU Junlong

(Department of Cardiovascular Surgery, Fuwai Central China Cardiovascular Hospital & Heart Center of Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 451464, China)

[KEY WORDS] gene detection; coronary artery bypass grafting; antiplatelet therapy

[ABSTRACT] **Aim** To study the characteristics of aspirin and clopidogrel pharmacogenomic testing results in Chinese patients, and to evaluate the clinical application using this technology as an individualized medication guidance after coronary artery bypass grafting. **Methods** Eight hundred forty six patients who underwent coronary artery bypass grafting were included. All patients underwent preoperative aspirin and clopidogrel gene detection. The characteristics of the two drugs' testing results were counted respectively. Postoperative individualized antiplatelet therapy was implemented

[收稿日期] 2017-12-20

[修回日期] 2018-03-11

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划省部共建项目 (201601011)

[作者简介] 轩继中, 硕士, 住院医师, 研究方向为冠心病的外科治疗及微创心脏外科, E-mail 为 xuanjizhong2009@163.com。通信作者程兆云, 博士, 主任医师, 研究方向为冠状动脉外科及终末期心脏病的外科综合治疗, E-mail 为 13903712068@163.com。

according to the genetic testing results and the evidence-based suggestions. The postoperative inpatients' arterial thrombosis events and the hemorrhage rate associated with antiplatelet drugs application were analyzed. The thrombelastogram (TEG) was used to verify the antiplatelet efficacy randomly. **Results** The platelet endothelial aggregation receptor 1 (PEAR1) gene was detected for patients with aspirin medication, including 321 cases of wild type (GG) (37.9%), 407 cases of heterozygous mutation (GA) (48.1%), and 118 cases of homozygous mutation (AA) (14%). The aluminum, magnesium and aspirin tablets (II) (114 mg/day) for antiplatelet therapy was applied for the wild type patients over 70 years old, or with a history of peptic ulcer or subtotal gastrectomy. For the remaining patients, aspirin enteric-coated tablets with routine dose (100 mg/day) was used. Clopidogrel's detected genes were CYP2C19 and PON1. The genotype combination of GG+GG, GG+GA and GA+GG indicates a good response to clopidogrel or a low risk of resistance. Such patients, a total of 429 cases (50.7%), were given a conventional dose of clopidogrel (75 mg/day). On the contrary, genotype combination of AA+AA, AA+GA, AA+GG, GA+AA, GA+GA and GG+AA indicates a high risk of clopidogrel genetic resistance. For these patients, a total of 417 cases (49.3%), the dose of clopidogrel for antiplatelet therapy should increase at least by 50%~70%. Ticagrelor 180 mg/day (two doses) was used for those that were not suitable. In the postoperative hospital-stay period, there were 4 cases of myocardial infarction, 3 cases of cerebral infarction, and 3 cases of bleeding associated with antiplatelet drugs (2 cases of epistaxis and 1 case of gingival bleeding). There were 109 cases received the platelet function test of TEG on 3~5 days after oral antiplatelet therapy randomly. The inhibition rate of AA was (63.48±8.85)%; the inhibition rate of ADP was (53.43±14.10)%; and the MA_{ADP} value was 36.67±6.25 mm. **Conclusions** For the dual antiplatelet therapy after coronary artery bypass grafting, single center results showed that Chinese people had high probability of clopidogrel gene resistance. Gene detection technology has important reference value in the selection of clopidogrel and ticagrelor. For patients with high risk factors for gastrointestinal bleeding, the results of aspirin gene detection can be used as an important basis for drug reduction.

目前,冠状动脉旁路移植术仍然是冠状动脉多发严重狭窄的主要治疗手段,但围术期心肌梗死的高死亡率及静脉桥血管相对较低的远期通畅率越来越引起外科医生的关注,除手术策略及技术的思考与进步外,术后有效的抗血小板治疗在预防围术期心肌梗死及维持桥血管远期通畅率方面的重要作用已得到广泛共识^[1]。阿司匹林和氯吡格雷是目前临床上最常用的口服抗血小板药物,但由于其代谢途径酶的基因多态性,药物疗效的个体差异逐渐引起人们的重视。但目前大部分关于基因多态性与药物疗效的临床研究都以白人为研究对象,中国人群数据不足,且相关药物基因检测技术尚未在临床得到广泛开展。我院临床药理室自 2015 年开展抗血小板药物基因检测技术以来,截至 2017 年 8 月已完成 846 例行单纯冠状动脉旁路移植术患者的阿司匹林与氯吡格雷药物基因检测,并由外科医生依据基因检测结果对患者进行术后个体化抗血小板治疗,现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取我院两个医疗组 2015 年 4 月至 2017 年 8 月行单纯冠状动脉旁路移植术患者 846 例,其中男

性 652 例,女性 194 例;平均年龄 61.2 岁;有消化道溃疡史 34 例,心肌梗死史 245 例,脑梗死史 67 例;搭桥支数 3.7 ± 0.9 ;非体外循环不停跳(off-pump) 812 例,体外循环下停跳(on-pump) 9 例,并行循环 25 例,术前在进行充分的告知并获得知情同意后,均行阿司匹林、氯吡格雷药物基因检测。

1.2 研究方法

对两种药物基因检测结果进行整体统计分析;术后依据基因检测结果及循证医学证据的建议进行个体化抗血小板治疗,分析术后在院期间新发动脉血栓形成事件(心肌梗死、脑梗死)及抗血小板药物应用相关出血的发生率,并随机抽取部分患者应用血栓弹力图(血小板功能检查)来验证抗血小板疗效。

1.3 个体化用药方案

阿司匹林检测的血小板内皮聚集受体 1 (platelet endothelial aggregation receptor 1, PEAR1) 基因有野生型(GG)、突变杂合型(GA)和突变纯合型(AA)三种,其中基因型为野生型的患者如合并高龄(≥ 70 岁)、消化道溃疡病史或胃大部切除术后,则使用铝镁匹林片(II)(阿斯德)114 mg/d(每片含阿司匹林 81 mg、重质碳酸镁 22 mg、甘羟铝 11 mg)进行抗血小板治疗,其余患者使用阿司匹林肠溶片(拜阿司匹灵)常规剂量(100 mg/d)。但是,对

于基因型为突变纯合型的患者如无高龄(≥ 70 岁)、消化道溃疡病史等出血高危因素,则由阿司匹林肠溶片 100 mg/d 的剂量开始,据血栓弹力图血小板功能检测(AA 抑制率)结果调整阿司匹林用量。

氯吡格雷检测的基因为细胞色素 P450 2C19 (cytochrome P450 2C19, CYP2C19) 和对氧磷酶 1 (para oxyphosphatase 1, PON1), 其中, 基因型组合为 GG+GG、GG+GA、GA+GG 即表明患者对氯吡格雷应答良好或仅有较低的抵抗风险, 此类患者给予氯吡格雷常规剂量(75 mg/d)应用; 相反, 基因型组合为 AA+AA、AA+GA、AA+GG、GA+AA、GA+GA 及 GG+AA 的患者均存在较高的氯吡格雷抵抗风险, 使用氯吡格雷抗血小板治疗需至少增加 50%~70% 的剂量或已不适合应用该药进行抗血小板治疗, 本研究采用直接替换为替格瑞洛 180 mg/d (分两次服用) 的方法进行双联抗血小板治疗。

2 结果

2.1 药物基因检测结果统计

阿司匹林检测的 PEAR1 基因野生型(GG)321 例(37.9%), 突变杂合型(GA)407 例(48.1%), 突变纯合型(AA)118 例(14.0%)。氯吡格雷检测的 CYP2C19 和 PON1 基因型组合为 GG+GG、GG+GA 及 GA+GG 的患者共 429 例(50.7%), 基因型组合为 AA+AA、AA+GA、AA+GG、GA+AA、GA+GA 及 GG+AA 的患者共 417 例(49.3%)。其中 CYP2C19 基因野生型(GG)363 例(42.9%), 突变杂合型(GA)389 例(46.0%), 突变纯合型(AA)94 例(11.1%); PON1 基因野生型(GG)322 例(38.1%), 突变杂合型(GA)350 例(41.4%), 突变纯合型(AA)174 例(20.5%)(表 1 和表 2)。

2.2 术后住院期间临床结果

术后住院期间新发急性心肌梗死 4 例(2 例药物保守治疗, 2 例再次开胸手术), 其中 2 例发生在应用口服抗血小板药物之前, 其余 2 例均为应用阿司匹林肠溶片 100 mg/d+氯吡格雷 75 mg/d 双联抗血小板的患者, 阿司匹林基因型为 GA 和 AA, 氯吡格雷基因型均为 GA+GG, 给予将氯吡格雷更换为替格瑞洛 180 mg/d(分两次服用)处理。

术后住院期间新发脑梗死 3 例, 1 例发生在应用口服抗血小板药物之前, 因大面积脑梗死自动出院, 其余 2 例均为应用阿司匹林肠溶片 100 mg/d+氯吡格雷 75 mg/d 双联抗血小板的患者, 复查头颅 CT 时发现, 阿司匹林基因型为 GA 和 GG, 氯吡格雷

基因型均为 GA+GG, 给予将氯吡格雷更换为替格瑞洛 180 mg/d(分两次服用)处理。

术后住院期间发生抗血小板药物应用相关出血 3 例(鼻出血 2 例, 牙龈出血 1 例), 2 例鼻出血均为服用替格瑞洛的患者, 氯吡格雷基因型分别为 AA+GA 和 AA+GG, 给予暂停替格瑞洛使用及局部填塞止血后好转, 出院前恢复原双联抗血小板方案。1 例牙龈出血为服用氯吡格雷的患者, 其氯吡格雷基因型为 GG+GG, 出血症状轻微, 临床对症处理, 未调整抗血小板治疗方案。

表 1. 各基因检测结果[例(%)]

Table 1. Gene detection results(cases(%))

基因	野生型 (GG)	突变杂合型 (GA)	突变纯合型 (AA)
PEAR1	321(37.9)	407(48.1)	118(14.0)
CYP2C19	363(42.9)	389(46.0)	94(11.1)
PON1	322(38.1)	350(41.4)	174(20.5)

表 2. CYP2C19 和 PON1 基因型组合结果

Table 2. Combination of CYP2C19 and PON1 genotypes

基因型组合形式	例数
GG+GG	148
GG+GA	144
GA+GG	137
AA+AA	16
AA+GA	41
AA+GG	37
GA+AA	87
GA+GA	165
GG+AA	71

2.3 血栓弹力图检验结果

术后口服抗血小板药物治疗 3~5 天后随机抽样完成血栓弹力图血小板功能检查的患者共 109 例, 结果显示 AA 抑制率(AA%)均大于 50%, ADP 抑制率(ADP%)均大于 30%, MA_{ADP} 值只有 2 例小于 31 mm(均为服用替格瑞洛患者, 1 例发生鼻出血), 其余均介于 31~47 mm 之间(表 3)。

表 3. 血栓弹力图检测结果

Table 3. Test results of thrombuselastogram

参数	$\bar{x} \pm s$
AA 抑制率(%)	63.48 \pm 8.85
ADP 抑制率(%)	53.43 \pm 14.10
MA_{ADP} (mm)	36.67 \pm 6.25

3 讨 论

2016 年由中国国家心血管病中心 (national center for cardiovascular diseases, NCCD) 牵头组织“中国冠状动脉旁路移植术围术期抗血小板治疗共识专家组”发布的《冠状动脉旁路移植术围术期抗血小板治疗专家共识》明确提出:推广血小板功能检测及药物基因组学检测在临床的应用,提倡抗血小板药物的个体化治疗^[2]。已有研究证明^[3],阿司匹林疗效存在一定的个体差异,且基因多态性是其重要原因,血小板内皮聚集受体 1 (PEAR1) 参与了诱导血小板接触性激活过程,PEAR1 的遗传变异可导致阿司匹林抵抗。而氯吡格雷为前体药,主要依赖于 CYP2C19 代谢生成活性代谢产物,发挥抗血小板疗效^[4]。CYP2C19 基因在不同人种的突变率及突变位点具有较大差异,而亚洲人群的主要突变位点是 CYP2C19 * 2 (30%), 其次是 CYP2C19 * 3 (10%) 和 CYP2C19 * 17 (4%)^[5-7],故本研究共检测以上三个位点,且任一位点突变即视为 CYP2C19 基因突变,所以本研究得出的 CYP2C19 基因总突变率 (GA+AA) 较高 (57.1%)。PON1 是近些年才发现的参与氯吡格雷活性转化第二步过程的酶,在氯吡格雷发挥药效方面同样起着重要作用^[8]。

围术期急性心肌梗死是冠状动脉旁路移植术后的严重并发症之一,其发生与血运重建不完全、乳内动脉桥灌注不良及急性桥血栓形成等因素有关^[9]。本组发生围术期透壁性心肌梗死 4 例 (0.47%), 低于中国心外科注册登记研究 (Chinese Cardiac Surgery Registry, CCSR) 发布的国内平均数据 (0.7%)^[10]。其中 2 例仅有心电图和酶学改变,无严重低心排、心律失常等血流动力学障碍,给予药物治疗后好转,未行进一步冠状动脉造影检查;另外 2 例因严重血流动力学障碍而行急诊冠状动脉造影检查,并二次开胸手术,1 例提示乳内动脉桥远端吻合口狭窄,1 例提示右冠静脉桥血管内血栓形成。2 例服用双联抗血小板药物后出现心肌梗死的患者基因型显示其仍具有一定的阿司匹林和氯吡格雷抵抗风险,故临床后续采用了将氯吡格雷更换为替格瑞洛 180 mg/d (分两次服用) 的处理。

本组发生术后住院期间脑梗死 3 例 (0.35%), 同样低于中国心外科注册登记研究 (CCSR) 发布的国内平均数据 (0.4%)^[10]。其中 1 例因术后大面积脑梗死死亡,其余 2 例在服用双联抗血小板药物的起始阶段,均有不同程度的脑缺血症状,行头颅 CT

检查提示小范围脑梗死,给予调整药物治疗后好转,其氯吡格雷基因型同样均为 GA+GG (CYP2C19 基因为突变杂合型),提示 CYP2C19 基因在氯吡格雷药物代谢方面相比其他基因发挥更为重要的作用。

血栓弹力图血小板功能检测在抗血小板药物治疗判定方面具有重要价值,能够很好地反映用药后残余血小板功能^[11]。阿司匹林为血栓素 A2 (TXA2) 抑制剂,血小板 AA 受体抑制率 (AA%) 反映了阿司匹林的抗血小板疗效;氯吡格雷、替格瑞洛为 ADP 受体拮抗剂,血小板 ADP 受体抑制率 (ADP%) 反映了二者的抗血小板疗效;而血栓弹力图中的 MA 值则反映了血小板的整体功能。在评估抗血小板药物治疗方面,据 2013 年美国专家共识推荐,当 MA_{ADP} 值在 31~47 mm 之间时,显示 ADP 诱导剂处于较好的抑制状态,而如果 MA_{ADP}>47 mm,说明发生血栓风险较大,如果 MA_{ADP}<31 mm,说明发生出血风险较大;相应的,如果 ADP%<30%,说明 ADP 拮抗剂类抗血小板药物低反应,如果 ADP%>30%,则说明药物抗血小板作用有效;AA% 的合理抑制率为 50%~95%,当 AA%<50% 时说明阿司匹林疗效欠佳。所以本研究采用 MA 值、AA% 和 ADP% 作为抗血小板药物治疗检测指标,而随机抽样完成血栓弹力图检查的 109 例患者中,只有 2 例 MA_{ADP} 值小于 31 mm,提示出血风险较大 (1 例发生鼻出血,考虑与替格瑞洛应用有关),其余均处于良好的血小板功能抑制状态,且无一例药物低反应表现。

经济效益方面,患者行阿司匹林和氯吡格雷药物基因检测的费用均为 1000~2000 元人民币之间,且已经纳入国家医保范围,住院报销比例在 80%~90%,为临床可推广和广泛开展的临床检测项目。已有国内研究证实^[12],氯吡格雷弱代谢患者改服替格瑞洛的安全性和有效性,且二者费用相当,故本研究对于基因检测显示氯吡格雷抵抗的患者均采用直接替换为替格瑞洛的方法。

虽然抗血小板的个体化用药与年龄、基因多态性、合并用药等多种因素有关,但对于冠状动脉旁路移植术后的双联抗血小板治疗,单中心结果显示国人仍具有较高的氯吡格雷基因抵抗概率,基因检测技术在氯吡格雷和替格瑞洛的药物选择上具有重要的参考价值。而有消化道出血高危因素的患者,阿司匹林基因检测结果可以作为药物减量的重要依据。尽管如此,本研究仍有不足之处,如对患者的性别未进行细化分组,术后随机完成血栓弹力

图检测的患者例数较少等,且患者的远期获益仍待进一步研究证实。

[参考文献]

- [1] 梁峰,胡大一,沈珠军,等. 冠状动脉旁路移植术后二级预防治疗 AHA 科学声明的解读[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(6): 642-646.
- [2] 冠状动脉旁路移植术围术期抗血小板治疗共识专家组. 冠状动脉旁路移植术围术期抗血小板治疗专家共识[J]. 中华胸心血管外科杂志, 2016, 32(1): 1-8.
- [3] 彭文星,冯频频,石秀锦,等. 阿司匹林抵抗的基因多态性及个体化治疗[J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3172-3174.
- [4] Kazui M, Nishiya Y, Ishizuka T, et al. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite[J]. Drug Metab Dispos, 2010, 38(1): 92-99.
- [5] Desta Z, Zhao X, Shin J G, et al. Clinical significance of the cytochrome P450 CYP2C19 genetic polymorphism[J]. Clin Pharmacokinet, 2002, 41(12): 913-958.
- [6] 陈琤,蔡泓敏,冯端浩,等. CYP2C9 和 CYP2C19 基因

多态性对药物代谢的影响及个体化用药研究进展[J]. 中国药物应用与监测, 2014(4): 240-244.

- [7] 魏安华,顾智淳,周道年,等. 氯吡格雷基因多态性在东亚人群中的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2016(3): 153-157.
- [8] Bouman H J, Schömig E, van Werkum J W, et al. Paraoxonase-1 is a major determinant of clopidogrel efficacy[J]. Nature Med, 2011, 17(1): 110-116.
- [9] 李瑞冰,郭宇,霍毅中,等. 冠状动脉旁路移植术后围术期心肌梗死的诊断及病因分析[J]. 中国基层医药, 2017, 24(15): 2363-2366.
- [10] Hu S, Zheng Z, Yuan X, et al. Coronary artery bypass graft: contemporary heart surgery center performance in China[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2012, 5(2): 214-221.
- [11] 孙阿林,庞军涛,张振,等. 血栓弹力图在老年急性冠脉综合征患者抗血小板药物治疗中的应用[J]. 临床心血管病杂志, 2017(5): 431-434.
- [12] 李旭东,路雯,李明哲,等. 氯吡格雷弱代谢患者改服替格瑞洛的安全性及临床疗效观察[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(11): 1163-1166.

(此文编辑 许雪梅)

(上接第 876 页)

- [12] Yin J, Luo Y, Deng H, et al. Huanan Qingzhi medication ameliorates hepatic steatosis by activating AMPK and PPAR alpha pathways in L02 cells and HepG2 cells[J]. J Ethnopharmacol, 2014, 154(1): 229-239.
- [13] Orekhov AN. LDL and foam cell formation as the basis of atherogenesis[J]. Curr Opin Lipidol, 2018, 29(4): 279-284.
- [14] Yuan Y, Li P, Ye J. Lipid homeostasis and the formation of macrophage-derived foam cells in atherosclerosis[J]. Protein Cell, 2012, 3(3): 173-181.
- [15] Zhang M, Zhao GJ, Yao F, et al. AIBP reduces atherosclerosis by promoting reverse cholesterol transport and ameliorating inflammation in apoE^{-/-} mice[J]. Atherosclerosis, 2018, 273: 122-130.
- [16] Gui Y, Yao S, Yan H, et al. A novel small molecule liver X receptor transcriptional regulator, nagilactone B, suppresses atherosclerosis in apoE-deficient mice[J]. Cardiovasc Res, 2016, 112(1): 502-514.
- [17] Li CH, Gong D, Chen LY, et al. Puerarin promotes ABCA1-mediated cholesterol efflux and decreases cellular lipid accumulation in

THP-1 macrophages[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 811: 74-86.

- [18] Guo F, Yang X, Li X, et al. Nuciferine prevents hepatic steatosis and injury induced by a high-fat diet in hamsters[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e63770.
- [19] 韩晓,吴成爱,王伟,等. 荷叶碱对 bel-7402 细胞胆固醇代谢的影响[J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(9): 1628-1630.
- [20] Wu H, Yang Y, Guo S, et al. Nuciferine ameliorates inflammatory responses by inhibiting the TLR4-mediated pathway in lipopolysaccharide-induced acute lung injury[J]. Front Pharmacol, 2017, 8: 939.
- [21] Eilenberg W, Stojkovic S, Kaider A, et al. NGAL and MMP-9/NGAL as biomarkers of plaque vulnerability and targets of statins in patients with carotid atherosclerosis[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 56(1): 147-156.
- [22] Silvello D, Narvaes LB, Albuquerque LC, et al. Serum levels and polymorphisms of matrix metalloproteinases (MMPs) in carotid artery atherosclerosis: higher MMP-9 levels are associated with plaque vulnerability[J]. Biomarkers, 2014, 19(1): 49-55.

(此文编辑 曾学清)