

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.03.009

微血栓形成和纤维蛋白原、载脂蛋白比值与大鼠急性心肌缺血再灌注无再流现象的相关性*

吕忠英¹ 李 鹏^{1△} 王 娟¹ 阿布都·苏泊尔² 巴·巴音斯勒玛¹ 郑丽华¹

(新疆医科大学第五附属医院 1 心内科; 2 高血压科 新疆 乌鲁木齐 830011)

摘要 目的:探讨微血栓形成和纤维蛋白原、载脂蛋白比值与大鼠急性心肌缺血再灌注无再流现象的相关性。**方法:**选择 70 只 SD 大鼠构建大鼠急性心肌缺血再灌注模型,根据再灌注后有无反流分为 2 组,分别为无反流组(n=42)和有再流组(n=28)。分析各组大鼠血流动力学、微血栓形成、纤维蛋白原、载脂蛋白比值以及血清细胞因子水平,并分析微血栓形成和纤维蛋白原、载脂蛋白比值与大鼠急性心肌缺血再灌注无再流现象的相关性。**结果:**有再流组大鼠 HR 和 LVEDP 值、纤维蛋白原水平、VCAM-1 值显著高于无反流组,而 SBP、DBP 和 LVSP 值、微血栓形成数量、ApoB 值和 ApoB/ApoA1 值、P-selectin、ICAM-1、IL-6 和 IL-10 值则显著低于无反流组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。微血栓形成($r=0.654, P=0.005$)和载脂蛋白比值($r=0.582, P=0.004$)与大鼠急性心肌缺血再灌注无再流现象之间存在正相关关系;纤维蛋白原($r=-0.552, P=0.002$)与大鼠急性心肌缺血再灌注无再流现象之间存在负相关关系。**结论:**微血栓形成和纤维蛋白原、载脂蛋白比值与急性心肌缺血再灌注无再流现象之间存在一定的相关性,三者可作为急性心肌缺血再灌注无再流现象的预测因子。

关键词:微血栓形成;纤维蛋白原;载脂蛋白比值;急性心肌缺血再灌注无再流现象;相关性

中图分类号:R-33;R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)03-448-04

Correlation of Microthrombus Formation, Fibrinogen, Apolipoprotein Ratio and No Reperfusion in Acute Myocardial Ischemia Reperfusion in Rats*

LÜ Zhong-ying¹, LI Peng^{1△}, WANG Juan¹, Abudu·Suboer², Ba·Bayinsilema¹, ZHENG Li-hua¹

(1 Department of Cardiology; 2 Department of Hypertension, The Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830011, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the correlation between microthrombus formation, fibrinogen, apolipoprotein ratio and no reperfusion in acute myocardial ischemia reperfusion in rats. **Methods:** A total of 70 SD rats were selected to construct rat acute myocardial ischemia reperfusion model. According to whether there was reperfusion after reperfusion, the rats were divided into two groups: no reperfusion group (n=42) and with reperfusion group (n=28). Hemodynamics, microthrombi, fibrinogen, apolipoprotein ratio and serum cytokine levels were analyzed in each group, and the correlation between microthrombi, fibrinogen, apolipoprotein ratio and no reperfusion in acute myocardial ischemia and reperfusion in rats was analyzed. **Results:** HR and LVEDP values, fibrinogen level and VCAM-1 values were significantly higher in the group with reflow than in the group without reflow, while SBP, DBP and LVSP values, number of microthrombi, ApoB and ApoB/ApoA1 values, P-selectin, ICAM-1, IL-6 and IL-10 values were significantly lower in the group without reflow. The differences were statistically significant ($P<0.05$). There was a positive correlation between microthrombi ($r=0.654, P=0.005$) and apolipoprotein ratio ($r=0.582, P=0.004$) and no reperfusion during acute myocardial ischemia reperfusion in rats. There was a negative correlation between fibrinogen ($r=-0.552, P=0.002$) and no reperfusion during acute myocardial ischemia reperfusion in rats. **Conclusion:** Microthrombi, fibrinogen and apolipoprotein ratio were correlated with the absence of acute myocardial ischemia reperfusion, and these three factors could be used as predictors of absence of acute myocardial ischemia reperfusion.

Key word: Microthrombosis; Fibrinogen; Apolipoprotein ratio; Acute myocardial ischemia-reperfusion showed no reflow; Correlation

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2023)03-448-04

前言

急性心肌梗死是世界范围内死亡率最高的一种疾病。及时

且成功的再灌注可减少心肌缺血损伤,限制梗死面积,改善心室功能障碍,降低急性死亡率,但血流恢复也可能导致心肌缺血-再灌注损伤^[1]。无再流现象是指当供应某一器官的大动脉

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金计划项目(2021D01C439)

作者简介:吕忠英(1982-),女,硕士,副主任医师,研究方向:高血压、心力衰竭等相关疾病研究, E-mail: lipxywfy791215@163.com

△ 通讯作者:李鹏(1979-),男,本科,副主任医师,研究方向:心血管疾病相关研究, E-mail: lipxywfy791215@163.com

(收稿日期:2022-05-05 接受日期:2022-05-31)

闭塞而缺血时,该动脉恢复通畅并不会使其出现实质的微血管系统再灌注。在实验模型中,心脏无回流区以微血管超微结构损伤为特征,包括局灶性内皮肿胀阻塞小血管管腔,血液成分,如中性粒细胞栓、血小板和红细胞堆积也与此有关^[2]。此外,无再流现象与心肌梗死愈合不良也存在较大的相关性。临床研究发现,心血管疾病已成为重大的公共卫生问题,冠状动脉微血栓引起的微循环障碍在心血管疾病的治疗中日益受到重视^[3]。纤维蛋白原通过调节内皮功能和促进平滑肌细胞增殖和迁移参与急性心肌缺血再灌注无再流的形成,在前瞻性流行病学研究中,已报道血浆纤维蛋白原浓度与急性心肌缺血风险呈正相关^[4]。载脂蛋白是与脂蛋白颗粒中的脂质相结合的蛋白质,它们在脂蛋白代谢中发挥着重要作用,将脂质导向其目标器官,激活或抑制涉及脂质代谢的酶^[5]。因此,本研究通过建立大鼠急性心肌缺血再灌注无再流模型,探讨微血栓形成和纤维蛋白原、载脂蛋白比值与大鼠急性心肌缺血再灌注无再流现象的相关性。

1 资料与方法

1.1 实验动物

试验选用 SPF 级成年 SD 大鼠 70 只,雌雄各半,体重 300 g 左右,购自中国医学科学院动物所,饲养环境为室温,相对湿度控制在 50±5% 左右,12 h 光照与 12 h 黑夜交替。每天正常自由饮水进食并保持正常活动,大鼠根据适应环境一周后开始试验,实验过程中严格按照动物伦理相关研究开展。

1.2 方法

1.2.1 大鼠急性心肌缺血再灌注建模 各大鼠均给与浓度为 5% 的水合氯醛进行麻醉,注射时按照 400 mg/kg 的剂量,待麻醉成功后,固定好大鼠的头部和四肢。选择合适的位置连接心电图机以及小动物呼吸机,于左侧的第 3 条和第 4 条肋骨之间小心翼翼剪开胸腔,分离出冠状动脉前降支并取 5 号线完成结扎。待时间达到 30 min,关键心肌颜色的变化情况,若心肌颜色逐渐变为暗红色,且心脏跳动逐渐减弱,通过心电图发现大鼠心脏 ST 段表现出抬高,即表示建模已经成功。然后将 5 号结扎线解开,继续灌注 120 min,表明造模已完成。

急性心肌缺血再灌注无再流的标准如下:再灌注之后,若大鼠的心肌发绀表现为逐渐的减轻,且心电图 ST 段太高后下降的概率不足 30%,观察硫磺素心肌染色能够见到缺损区。

1.2.2 实验分组 将上述 70 只大鼠根据再灌注后有无再流分为 2 组,分别为无再流组(n=42)和有再流组(n=28)。

1.3 观测指标及方法

1.3.1 大鼠血流动力学 待模型构建成功后,连接心脏超声仪记录,观察动脉压的变化情况,若动脉压表现为波浪状,就表明大鼠的左心室内已经成功插管。分别记录心率(Heart rate,

HR)、收缩压(Systolic Blood Pressure,SBP)、舒张压(Diastolic blood pressure,DBP)、左心室收缩压(Left ventricular systolic pressure,LVSP)和左心室舒张压(Left ventricular end-diastolic pressure,LVEDP)。

1.3.2 大鼠微血栓形成 待模型构建成功后,各组大鼠均完成开胸手术,取出心脏,用浓度为 10% 的中性甲醛对其进行固定,固定时间为 24 h,此后做灌蜡和切片处理,并进行苏木精-伊红(Hematoxylin-Eosin,HE)染色,在显微镜放大 100 倍的倍数下观察微血管的血量,计算每 100 根微血管中外径不足 500 μm 的血管数量。

1.3.3 大鼠纤维蛋白原 待模型构建成功后,分别取各组大鼠的静脉血 2 mL,于 4℃ 的离心机中以 3000 r/min 离心处理 15 min 后取上清液。通过酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中纤维蛋白原(Fibrinogen,FIB)水平。

1.3.4 大鼠载脂蛋白比值 待模型构建成功后,分别取各组大鼠的静脉血 2 mL,于 4℃ 的离心机中以 3000 r/min 离心处理 15 min 后取上清液。通过比浊法测定大鼠血清载脂蛋白 A1(Apolipoprotein A1,ApoA1)和 ApoB(apolipoprotein B,ApoB)的水平,同时计算载脂蛋白比值,公式如下:载脂蛋白比值=ApoB/ApoA1。

1.3.5 大鼠血清细胞因子 待模型构建成功后,分别取各组大鼠的静脉血 2 mL,于 4℃ 的离心机中以 3000 r/min 离心处理 15 min 后取上清液。通过酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清中 P-选择素(P-selectin)、细胞间黏附分子-1(Intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)、血管细胞间黏附分子-1(Vascular intercellular adhesion molecule-1,VCAM-1)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-10(IL-10)水平。

1.3.6 相关性分析 采用 Pearson 检验法,分析微血栓形成和纤维蛋白原、载脂蛋白比值与大鼠急性心肌缺血再灌注无再流现象的相关性,其中检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

1.4 统计学方法

本实验数据采用 SPSS 20.0 软件进行数据统计分析,实验数据均以(平均数±标准差)表示,采用单因素方差分析进行组间数据显著性分析, $P<0.05$ 表示组间数据存在差异, $P<0.01$ 表示有显著差异。

2 结果

2.1 两组大鼠血流动力学指标比较

有再流组大鼠 HR 和 LVEDP 值显著高于无再流组,而 SBP,DBP 和 LVSP 值则显著低于无再流组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(表 1)。

表 1 两组大鼠血流动力学指标比较

Table 1 Comparison of hemodynamic indexes in two groups

Groups	HR(times/min)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	LVSP(mmHg)	LVEDP(mmHg)
No flow group(n=42)	398.23±31.43	153.69±21.04	143.22±9.01	147.68±10.24	17.89±3.12
Reflow group(n=28)	457.16±41.02	141.65±23.02	123.92±11.03	130.19±12.01	26.73±5.23
t	11.023	10.923	12.990	12.021	11.345
P	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

2.2 两组大鼠微血栓形成数量比较

有再流组大鼠微血栓数量为 $(5.12 \pm 0.85\%)$,无再流组大鼠微血栓数量为 $(26.73 \pm 2.28\%)$,差异有统计学意义($F=12.435, P<0.05$)。

2.3 两组大鼠纤维蛋白原含量比较

有再流组大鼠纤维蛋白原为 $(371.12 \pm 34.85)\text{mg/dL}$,无再流组大鼠纤维蛋白原为 $(230.82 \pm 26.03)\text{mg/dL}$,差异有统计学

意义($P<0.05$)。

2.4 两组大鼠载脂蛋白水平及比值比较

与有再流组大鼠相比,无再流组大鼠的 ApoB 值和 ApoB/ApoA1 值均显著高于有再流组大鼠,差异有统计学意义($P<0.05$);两组的 ApoA1 值相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。(表 2)。

表 2 两组大鼠载脂蛋白水平及比值比较

Table 2 Comparison of apolipoprotein levels and ratios in the two rat groups

Groups	ApoA1(g/L)	ApoB(g/L)	ApoB/ApoA1
No flow group(n=42)	1.24± 0.17	1.13± 0.34	0.87± 0.13
Reflow group(n=28)	1.28± 0.03	0.83± 0.12	0.68± 0.21
t	1.902	9.772	8.674
P	0.073	0.001	0.001

2.5 两组大鼠血清细胞因子水平比较

有再流组大鼠 VCAM-1 值显著高于无再流组,而 P-se-

lectin、ICAM-1、IL-6 和 IL-10 值则显著低于无再流组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(表 3)。

表 3 两组大鼠血清细胞因子水平比较

Table 3 Comparison of serum cytokine levels in the two groups of rats

Groups	P-selectin ($\mu\text{g/L}$)	ICAM-1 ($\mu\text{g/L}$)	VCAM-1 ($\mu\text{g/L}$)	IL-6 (ng/L)	IL-10 (ng/L)
No flow group(n=42)	205.20± 20.56	397.53± 25.12	2341.32± 190.43	359.76± 51.93	927.65± 21.65
Reflow group(n=28)	156.02± 11.34	318.02± 30.95	2814.95± 203.12	308.54± 74.52	882.72± 34.89
t	11.114	10.934	9.132	12.545	9.034
P	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

2.6 相关性分析

微血栓形成和载脂蛋白比值与大鼠急性心肌梗死再灌注无再流现象之间存在正相关关系($r=0.654, 0.582, P=0.004$);纤维蛋白原与大鼠急性心肌梗死再灌注无再流现象之间存在负相关关系($r=-0.552, P=0.002$)。

3 讨论

急性心肌梗死是冠心病的严重后果之一,严重威胁着全世界数百万人的生命安全,目前,溶栓或机械介入等再灌注是治疗急性心肌梗死治疗的主要手段^[6,7]。但在临床实践中,仍有部分接受再灌注治疗的急性心肌梗死患者因心肌再灌注缺陷而表现出更加严重的心肌缺血,这就是所谓的慢流或无回流现象^[8]。"无复流"现象一旦发生可长期存在,不仅严重影响着治疗的效果,而且明显影响患者预后。临床研究表明^[9],无再流是较差的住院结局和 5 年内患者死亡率升高的独立预测因子,与不稳定心绞痛以及心源性休克相关。因此,再灌注治疗是一把双刃剑。微血管功能障碍在很大程度上归因于再灌注损伤,并通过限制足够的血氧供应而导致无再流现象^[10]。此外,无再流定义为在没有血管造影证据表明机械血管阻塞的情况下,通过冠状动脉循环的某一特定段心肌的灌注不足。

冠状动脉微循环障碍可引起心肌缺血、心肌梗死等严重的心血管疾病^[11]。原位微血栓形成被认为是造成冠状动脉微循环障碍的主要原因,然而,血栓形成是一个涉及多种因素的复杂过程^[12]。本研究结果表明,有再流组大鼠微血栓数量显著少于无再流组大鼠差异有统计学意义($P<0.05$),结合 Driever EG^[13]和 Mihalko EP^[14]等研究分析其原因在于:血栓的形成是由于血管内皮内膜受损引起的,从而使内皮下层暴露于凝血蛋白和血小板,凝血蛋白和血小板黏附形成最初的止血栓。这个凝块随后通过不溶性纤维蛋白的沉积和凝血因子的交联而增强,而纤维蛋白作为凝血正反馈的最终产物,在血栓形成部位含量丰富,是检测微血栓的又一潜在理想靶点。

纤维蛋白原是由肝细胞产生的急性期凝血因子,被凝血酶激活形成纤维蛋白单体和聚合物^[15,16]。它通过凝血因子价交联形成纤维蛋白纤维,这是血凝块的主要成分。高纤维蛋白原水平与心血管疾病有关,研究也表明^[17],高纤维蛋白原与急性心肌梗死再灌注无再流相关。近年来,许多前瞻性流行病学研究报告了急性心肌梗死风险与血浆纤维蛋白原水平之间的正相关关系^[18-20]。纤维蛋白原是血液中主要的凝血蛋白,是纤维蛋白的前体,是血液粘度和血小板聚集的重要决定因素。血浆纤维蛋白原参与血栓形成的机制可能是^[21]:随着血浆纤维蛋白原水

平的升高,血液流变学改变、血小板聚集趋势的增加、纤维蛋白形成的增加以及血管细胞增殖和迁移的刺激因此,血浆纤维蛋白原水平升高,导致血栓的形成。本研究结果表明,有再流组大鼠纤维蛋白原水平显著高于无再流组大鼠,差异有统计学意义($P<0.05$)。这与 Ngoepe 等学者^[22]的研究结果是一致的。

载脂蛋白 A-I(ApoA1)是高密度脂蛋白胆固醇颗粒的最主要成分,约占其分子质量的 45%^[23]。载脂蛋白 B(ApoB)存在于乳糜微粒中,如 apoB-48,也存在于极低密度脂蛋白胆固醇、中密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇中^[24]。在几项大规模的研究中,ApoB/ApoA1 比值与心肌梗死和其他心血管疾病的发生风险密切相关,且已有数据也表明,ApoB/ApoA1 比值可能是急性心肌缺血再灌注的预测因子^[25-28]。本研究认为直接评估 ApoB/ApoA1 比值在评估急性心肌缺血再灌注无再流方面更有优势,ApoB/ApoA1 比值越高,其与急性心肌缺血和更复杂的病变相关。另外,本研究结果表明,与有再流组大鼠相比,无再流组大鼠的 ApoB 值和 ApoB/ApoA1 值均显著有再流组大鼠,差异有统计学意义($P<0.05$);两组的 ApoA1 值相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。这与 Dong 等学者^[29]的研究结果是一致的。此外,本研究还发现,有再流组大鼠 VCAM-1 值显著高于无再流组,而 P-selectin、ICAM-1、IL-6 和 IL-10 值则显著低于无再流组,差异有统计学意义($P<0.05$),结合 Yu P 等^[30]相关研究分析存在这种现象的原因如下:无复流发生的相关机制十分复杂,其发生的病理生理机制的研究主要包括内皮细胞缺血性损伤,白细胞激活阻塞毛细血管,氧自由基介导的微血管的损伤,微血栓、斑块碎片等堵塞微血管,其中,炎症贯穿于心肌细胞损伤的全过程,且能够渗透到其他损伤因素中发挥作用,是十分活跃的中介因子,炎症因子水平上升将通过上调黏附分子表达、促进氧自由基释放、抑制一氧化氮合成等多种途径最终导致血管内皮屏障功能破坏,加重炎性渗出和心肌损伤,这可能是发生心肌无再流的重要机制。

综上所述,微血栓形成和纤维蛋白原、载脂蛋白比值与急性心肌缺血再灌注无再流现象之间存在一定的相关性,三者可作为急性心肌缺血再灌注无再流现象的预测因子。

参考文献(References)

[1] El Farissi M, Keulards DCJ, Zelis JM, et al. Hypothermia for Reduction of Myocardial Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction: Closing the Translational Gap [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2021, 14(8): e010326

[2] Li Q, Guo Z, Wu C, et al. Ischemia preconditioning alleviates ischemia/reperfusion injury-induced coronary no-reflow and contraction of microvascular pericytes in rats [J]. *Microvasc Res*, 2022, 142: 104349

[3] Fan ML, Tong HQ, Sun T, et al. Animal model of coronary microembolization under transthoracic echocardiographic guidance in rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 568: 174-179

[4] Duan Z, Luo C, Fu B, et al. Association between fibrinogen-to-albumin ratio and the presence and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 588

[5] López-Olmos V, Luna-Luna M, Carreón-Torres E, et al. Trp Fluorescence Redshift during HDL Apolipoprotein Denaturation Is

Increased in Patients with Coronary Syndrome in Acute Phase: A New Assay to Evaluate HDL Stability[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 7819

[6] 马娟, 马盛宗, 严宁, 等. 入院休克指数与急性 ST 段抬高型心肌梗死患者直接经皮冠状动脉介入治疗术中冠状动脉无复流的相关性分析[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2022, 30(03): 187-192

[7] Levy S. Bundle branch blocks and/or hemiblocks complicating acute myocardial ischemia or infarction [J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2018, 52(3): 287-292

[8] Gao G, Xu H, Zhang D, et al. The Predictive Value of Baseline Target Lesion SYNTAX Score for No-Reflow during Urgent Percutaneous Coronary Intervention in Acute Myocardial Infarction [J]. *J Interv Cardiol*, 2021, 2021: 9987265

[9] Krinochkin DV, Bessonov IS, Iaroslavskaja EI, et al. Assessment of no-reflow phenomenon in patients with acute ST-elevation myocardial infarction[J]. *Angiol Sosud Khir*, 2021, 27(1): 39-47

[10] 王军, 曹艳, 蒋敢, 等. 黄檀素对心肌缺血/再灌注损伤的治疗作用及机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(08): 1408-1413

[11] Yang L, Cao J, Ma J, et al. Differences in the microcirculation disturbance in the right and left ventricles of neonatal rats with hypoxic pulmonary hypertension [J]. *Microvasc Res*, 2021, 135: 104129

[12] Li H, Tang C, Zhu X, et al. Histamine deficiency facilitates coronary microthrombosis after myocardial infarction by increasing neutrophil-platelet interactions [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (6): 3504-3520

[13] Driever EG, Stravitz RT, Zhang J, et al. VWF/ADAMTS13 Imbalance, But Not Global Coagulation or Fibrinolysis, Is Associated With Outcome and Bleeding in Acute Liver Failure [J]. *Hepatology*, 2021, 73(5): 1882-1891

[14] Mihalko EP, Sandry M, Mininni N, et al. Fibrin-modulating nanogels for treatment of disseminated intravascular coagulation [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(3): 613-627

[15] 许亚平, 吴静, 唐晓磊. 白细胞/平均血小板体积比值(WMR)、纤维蛋白原/白蛋白比值(FAR)在预测急性 ST 段抬高型心肌梗死预后临床价值[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2022, 19(01): 7-11

[16] Surma S, Banach M. Fibrinogen and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases-Review of the Literature and Clinical Studies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 193

[17] Ząbczyk M, Natarska J, Undas A. Fibrin Clot Properties in Atherosclerotic Vascular Disease: From Pathophysiology to Clinical Outcomes[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(13): 2999

[18] Deveci B, Gazi E. Relation Between Globulin, Fibrinogen, and Albumin With the Presence and Severity of Coronary Artery Disease [J]. *Angiology*, 2021, 72(2): 174-180

[19] Duan Z, Luo C, Fu B, et al. Association between fibrinogen-to-albumin ratio and the presence and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 588

[20] Siniarski A, Baker SR, Duval C, et al. Quantitative analysis of clot density, fibrin fiber radius, and protofibril packing in acute phase myocardial infarction[J]. *Thromb Res*, 2021, 205: 110-119

- [11] Hoegler KM, John AM, Handler MZ, et al. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018, 32(10): 1645-1651
- [12] 祁战涛, 杨靖, 王少博, 等. 凉血活血汤联合阿维 A 胶囊治疗银屑病的临床疗效及其机制研究[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(27): 5283-5286
- [13] Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, et al. Risk Factors for the Development of Psoriasis[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4347
- [14] 陈丽萍, 黄晓燕, 肖易, 等. 我国特应性皮炎、银屑病、痤疮和荨麻疹的患病率及危险因素[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2020, 45(4): 449-455
- [15] Leon A, Rosen JD, Hashimoto T, et al. Itching for an answer: A review of potential mechanisms of scalp itch in psoriasis [J]. *Exp Dermatol*, 2019, 28(12): 1397-1404
- [16] Samotij D, Nedoszytko B, Bartosińska J, et al. Pathogenesis of psoriasis in the "omic" era. Part I. Epidemiology, clinical manifestation, immunological and neuroendocrine disturbances [J]. *Postepy Dermatol Alergol*, 2020, 37(2): 135-153
- [17] Ayasse MT, Buddenkotte J, Alam M, et al. Role of neuroimmune circuits and pruritus in psoriasis [J]. *Exp Dermatol*, 2020, 29(4): 414-426
- [18] 向亚平, 向丽萍, 欧阳恒, 等. 竹黄颗粒剂 II 对银屑病患者神经生长因子及其受体水平的影响[J]. *医学临床研究*, 2010, 27(1): 24-27
- [19] 高祯濛, 晋红中. 精神神经因素在银屑病发病中的作用[J]. *中华皮肤科杂志*, 2019, 52(3): 204-207
- [20] Pincelli C. Nerve growth factor and keratinocytes: a role in psoriasis [J]. *Eur J Dermatol*, 2000, 10(2): 85-90
- [21] 陈筑, 李明云. 磷酸化 cAMP 反应元件结合蛋白对发育期人牙乳头细胞增殖和分化的影响[J]. *贵州医药*, 2017, 41(2): 131-133
- [22] Funding AT, Johansen C, Kragballe K, et al. Mitogen- and stress-activated protein kinase 2 and cyclic AMP response element binding protein are activated in lesional psoriatic epidermis [J]. *J Invest Dermatol*, 2007, 127(8): 2012-2019
- [23] Kaufman BP, Alexis AF. Psoriasis in Skin of Color: Insights into the Epidemiology, Clinical Presentation, Genetics, Quality-of-Life Impact, and Treatment of Psoriasis in Non-White Racial/Ethnic Groups[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2018, 19(3): 405-423
- [24] Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: Which therapy for which patient: Psoriasis comorbidities and preferred systemic agents [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 80(1): 27-40
- [25] Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review [J]. *JAMA*, 2020, 323(19): 1945-1960
- [26] 邱馨锐, 闫小宁, 刘勇, 等. 中医解毒法治疗寻常型银屑病的 Meta 分析[J]. *海南医学院学报*, 2020, 26(12): 938-944, 949
- [27] 李生存, 马文宇, 燕华玲. 解毒化痰汤对银屑病患者疗效及炎症因子水平的影响[J]. *中药材*, 2014, 37(7): 1307-1309
- [28] 赵银龙. 《黄帝内经》论刺络法[J]. *上海针灸杂志*, 2015, (1): 75-76
- [29] 李景利, 宋坪, 赵婷. 刺络放血法联合常规中药治疗斑块状银屑病临床观察[J]. *北京中医药*, 2010, 29(12): 895-897
- [30] 陈萍, 张君君. 通腑解毒化痰汤保留灌肠治疗急性胰腺炎的效果观察[J]. *中国中医药科技*, 2020, 27(3): 425-426
- [31] 张颜, 陈纯涛, 黄蜀, 等. 火针和刺络放血治疗寻常型斑块型银屑病 90 例疗效观察[J]. *中医杂志*, 2013, 54(20): 1751-1754

(上接第 451 页)

- [21] Vilar R, Lukowski SW, Garieri M, et al. Chemical Modulators of Fibrinogen Production and Their Impact on Venous Thrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2021, 121(4): 433-448
- [22] Ngoepe MN, Pretorius E, Tshimanga IJ, et al. Thrombin-Fibrinogen In Vitro Flow Model of Thrombus Growth in Cerebral Aneurysms[J]. *TH Open*, 2021, 5(2): e155-e162
- [23] Cochran BJ, Ong KL, Manandhar B, et al. APOA1: a Protein with Multiple Therapeutic Functions [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(3): 11
- [24] 金立新, 张晓华, 张艳玲, 等. 肾病综合征患者血脂代谢紊乱与血胆红素和蛋白代谢指标的相关性分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(06): 1177-1180
- [25] Deng F, Li D, Lei L, et al. Association between apolipoprotein B/A1 ratio and coronary plaque vulnerability in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: an intravascular optical coherence tomography study [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2021, 20(1): 188
- [26] Castro APP, Hermsdorff HHM, Milagres LC, et al. Increased ApoB/ApoA1 ratio is associated with excess weight, body adiposity, and altered lipid profile in children[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2019, 95(2): 238-246
- [27] Wang X, Wang Z, Li B, et al. Prognosis evaluation of universal acute coronary syndrome: the interplay between SYNTAX score and ApoB/ApoA1[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2020, 20(1): 293
- [28] 张劲草, 耿坡. 检测血脂及血清 ApoB/ApoA1 比值对冠状动脉粥样硬化临床诊断意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(2): 322-325
- [29] Dong H, Hu P, Wang J, et al. Associations of Serum Calcium, Magnesium Levels, and Their Ratio with Apolipoproteins in Chinese Adults with Coronary Artery Disease: a Cross-Sectional Study [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 17: 34787834
- [30] Yu P, Li Y, Fu W, et al. Panax quinquefolius L. Saponins Protect Myocardial Ischemia Reperfusion No-Reflow Through Inhibiting the Activation of NLRP3 Inflammasome via TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 607813