doi: 10.3969/j.issn.1007-9688.2016.02.02

·论 著·

体外反搏对急性心肌梗死患者血浆微小 RNA-126 表达量的影响△

张建超¹, 褚现明², 徐 昌³, 李 丹², 高学正¹, 安 毅² (1. 青岛大学医学院, 山东青岛 266000; 2. 青岛大学附属医院心内科, 山东青岛 266000; 3. 青岛大学附属医院肿瘤放疗科, 山东青岛 266000)

摘要:目的 通过增强型体外反搏治疗急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者,观察其对血浆微小RNA-126(miR-126)表达量的影响。方法 将 116 例已行经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗的 AMI 患者按随机数字表法分为两组:标准治疗组 56 例,给予标准药物治疗;反搏治疗组 60 例,除标准药物治疗外,于 PCI 治疗后 1 周即予以 36 h(每天 1 h、每周治疗 6 d、连续 6 周)的反搏治疗。另外,选择 20 名门诊健康体检者作为健康对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)法测定 PCI 治疗后 1 d、2 周、7 周后 miR-126 血浆表达量,同时全程记录患者心绞痛的发作情况。结果 与健康对照组比较, AMI 患者血浆 miR-126 表达量明显降低,差异有统计学有意义(P<0.05)。反搏治疗组血浆 miR-126表达量可显 高于标准治疗组,差异有统计学意义(P<0.05);反搏治疗后血浆 miR-126表达量明显 高于标准治疗组,差异有统计学意义(P<0.05);并且疗效优于标准治疗组,差异有统计学意义(P<0.05)。结论增强型体外反搏促进 miR-126 的表达,血浆 miR-126表达量将成为评价心肌梗死患者预后的新标志物。

关键词:心肌梗死;反搏动术;血管成形术,经腔,经皮冠状动脉;miRNA-126

中图分类号: R542.2+2

文献标志码:A

文章编号:1007-9688(2016)02-0123-04

Effect of enhanced external counterpulsation on the expression of microRNA-126 in patients with acute myocardial infarction

ZHANG Jian-chao¹, CHU Xian-ming², XU Chang³, LI Dan², GAO Xue-zheng¹, AN Yi²

(1.Medical College of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China; 2.Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China; 3.Department of Radiation Therapy, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China)

Abstract: Objectives To observe the plasma miR-126 expression level in patients with acute myocardial infarction (AMI) after enhanced external counterpulsation (EECP) therapy. Methods Totally 116 AMI patients who accepted percutaneous coronary intervention (PCI) were randomly assigned into 2 groups: conventional treatment group (group A, n=56) and EECP group (group B, n=60). Patients in both groups received conventional treatment for 6 weeks, and patients in group B received additional EECP treatment for 36 hours (one hour every day) one week after PCI. Another 20 healthy persons were collected as control group. Real-time polymerase chain reaction (PCR) was adopted to detected plasma miR-126 expression levels 1 d, 2 weeks and 7 weeks after PCI. At the same time, we recorded angina attacks in all the patients. Results Compared with healthy controls, plasma miR-126 expression level decreased in patients with AMI obviously (P<0.05). There was no difference in plasma miR-126 expression level between group A and group B before EECP therapy (P>0.05). After a period of treatment with EECP, plasma miR-126 expression level in group B was significantly higher than that in group A (P<0.05), and the therapy effect was significantly better in group B than in group A (P<0.05). Conclusions EECP promotes the expression of miR-126, and plasma miR-126 expression level can become a new marker for evaluating the prognosis of patients with AMI.

Key words: myocardial infarction; counterpulsation; percutaneous coronary intervention; miR-126

[△]**基金项目**:国家自然基金(项目编号:81471546);山东省卫计委科技发展计划项目(项目编号:2014WS0173);青岛市博士后应用研究项目(项目编号:2014-12)。

作者简介: 张建超(1988-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向为冠心病的预防与治疗。

通信作者:安毅,E-mail: any@medmail.com.cn

近年来,经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)在急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)治疗中起着重要作用。 随着这一方法在临床的广泛应用,心内科医生发 现,血运重建后 AMI 患者术后心功能的恢复亦同 样重要。miRNAs是一类内源性非编码蛋白质的调 控性小 RNA,并以微泡及凋亡小体的形式稳定存 在于循环中[1]。既往研究表明 miR-126 在心力衰 竭患者血浆中保持低水平[2],并在血浆的表达量 与组织的缺血缺氧紧密相关[3],其在血浆中表达 的水平,有望成为评估心肌梗死预后的新的标志 物[4]。本研究通过检测 AMI 患者在增强型体外反 搏 (enhanced external counterpulsation, EECP) 治疗 前、后血浆中 miR-126 的表达量, 探讨 EECP 对 AMI 患者血浆 miR-126 表达量的影响, 指导 PCI 治疗后的综合治疗。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究经医院伦理委员会批准,收集 2013 年 9月至 2015 年 5 月青岛大学附属医院心内科已行 PCI 治疗的 AMI 患者 116 例(男 69 例,女 47例)按随机数字表法随机分为标准治疗组(标准药物治疗)56 例,反搏治疗组(标准药物治疗+EECP)60例。另外,选择同期健康体检者 20 名(男 11例,女 9 例)作为对照组。所有患者签署知情同意书,且年龄、性别、血脂表达量、原发性高血压(高血压)病史、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)史等比较,差异无统计学意义(P>0.05)。排除标准:肿瘤、感染、外伤、心肌病、心肌炎、妊娠、肺栓塞、严重的肝及肾功能衰竭及相关 EECP 禁忌症。

1.2 研究方法

标准治疗组与反搏治疗组分别于 PCI 治疗后 1 d、2 周、7 周测定血浆 miR-126 表达量,同一时间间隔测定健康对照组血浆 miR-126 表达量。

1.3 治疗方法

标准治疗组给予标准药物治疗,高血压及糖尿病患者给予降压、降糖治疗。反搏治疗组除标准治疗外,另加36h(每天1h、每周治疗6d,连续6周)的反搏治疗。反搏仪器产自重庆普施康(P-ECP/TI)。

1.4 实验方法

采集空腹静脉血4 mL,新鲜标本通过3000 r/min、4℃离心5 min,分离上层血浆和下层血细胞,上层

血继续 12 000 r/min、4℃离心 5 min, EP 管分装, -20℃保存备用。取 1 mL 血浆加入 Trizol (Invitrogen),按照试剂说明提取细胞总 RNA.紫 外分光光度计测吸光度值, 计算 RNA 表达量,琼 脂糖电泳鉴定 RNA 完整性。所得混合物在 65℃加 热 5 min,迅速冷却离心,并在 37℃下孵育 2 min, 加入 M-MLV 逆转录酶在 37℃下孵育 50 min.-20℃保存。实时荧光定量聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR) 引物采用 Primer designning tool 设计, miR-126 引物序列上游:5' CTTGGTGTTTCCCAGGGTGT 3':下游:5'GGTGTC ACCCTAGCCCTTTC 3'。内参 U6 引物序列上游: 5'GCTTGCCTCAGTAGCACACAT 3';下游:5'TGT CATTCTTTCACAGAGGCCG 3'。反应条件为 95℃ 预变性 10 min,95℃ 30 s,60℃60 s,40 个循环,绘 制溶解曲线。Ct 为循环阈值, △Ct=Ct (miR126-U6),以 2-Δα 评估 miR-126 的表达量。

1.5 治疗效果评估标准

参照《心血管药物临床试验评价方法的建议》^[5],(1)显效:心绞痛发作次数和持续时间较治疗前下降>80%、心电图缺血性 ST 段恢复>0.1 mV或恢复正常;(2)有效:心绞痛发作次数和持续时间较治疗前下降 50%~80%且缺血性 ST 段恢复0.05~0.1 mV或主导联 T 波变浅>50%;(3) 无效:心绞痛发作次数和持续时间下降<50%,心电图无明显变化、甚至病情加重。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件包对数据进行统计分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料采用独立样本 t 检验,多组样本均数比较采用方差分析,并进行 LSD 进行多重比较;有序多分类资料采用秩和检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗效果

经 6 周治疗,标准治疗组显效、有效、无效病例数分别为 31、23、2 例,反搏组为 46、13、1 例。统计分析结果表明 EECP 联合标准治疗的疗效明显优于单纯标准治疗,差异有统计学意义(P<0.05),详见表 1。

2.2 3 组血浆 miR-126 表达量比较

心肌梗死患者血浆 miR-126 表达量明显低于健康成年人,差异有统计学意义(P<0.05);标准治疗组和反搏治疗组在不同时间点血浆 miR-126 表

表 1 标准治疗组与反搏治疗组的疗效比较 [n(%)]

治疗方案	疗效			A 11
	无效	有效	显效	合计
标准治疗组	2	23	31	56
反搏治疗组	1	13	46	60
合计	3	36	77	116

注:与对照组比较,线性与线性组合值:5.474,P=0.019

达量不完全相同,差异有统计学意义(P<0.05),并有逐渐恢复正常的趋势;反搏治疗前标准治疗组与反搏治疗组血浆 miR-126 表达量比较,差异无统计学意义(t=1.7,P=0.117),反搏治疗组反搏治疗1周、6周后血浆 miR-126表达量明显高于标准治疗组,差异有统计学意义(t_{lw}=4.4,P_{lw}<0.05)、(t_{fw}=6.4,P_{fw}<0.05),详见表 2、图 1。

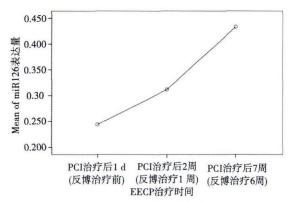


图 1 3组血浆 miR-126 表达量的估算边际均值(由上及下依次为健康成年人组、反搏治疗组、标准治疗组)

3 讨论

目前已经发现约 1 400 多种人类基因编码 miRNAs,它们在不同组织中负责转录后水平的精细调控^[6]。有研究表明 miRNAs 在心血管疾病的发生、发展中发挥着重要作用^[7]。miR-126 在基因水平调节内皮细胞的增殖和新生血管的形成^[8],并能够结合细胞黏附分子(VCAM-1)信息 RNA 的非编码区,引起 mRNA 的翻译抑制并抑制蛋白质从头合成和单核细胞黏附迁移,具有抗动脉粥样硬化的作用^[9]。MiR-126 血浆表达量反映血管内皮功能,将成为 AMI 的诊断和评估病情风险的最新分子标志物^[10]。

现阶段对于 AMI 的主要治疗手段仍然是药 物溶栓、PCI治疗和冠状动脉旁路移植手术等,这 虽然有效地降低了 AMI 患者的病死率,但相当一 部分患者因为冠状动脉病变的复杂性,尽管完成 了血运重建,仍然会出现胸闷不适及运动耐量降 低,甚至失去劳动能力。因此,如何能够挽救 AMI 患者的存活心肌、尽快恢复心功能,成为血运重建 后心内科治疗的重点。Haykowsky 等[11]进行了一 项包含 1 029 例 AMI 患者的 Meta 分析,纳入患者 均以60%~80%的最大氧耗速率进行运动训练,以 射血分数或左心室容积为主要指标,结果显示,心 肌梗死后运动训练开始的时间越早、运动训练持 续的时间越长,左心室射血分数降低幅度越小,运 动训练的开始时间每延迟一周,需要增加一个月 的运动量才能达到相应的射血分数水平。该研究 表明,心肌梗死后早期和长期的运动训练对心肌 梗死后心功能的恢复有重要的意义。但 AMI 患者 很难耐受早期运动训练,因此,需要选择一种更好 的促使血液循环、增加冠状动脉血流、恢复心功能 的方式。

EECP 的原理是在心脏的舒张期把肢体血液 驱回心脏,增加心脏舒张期灌注,改善心肌缺血。 它能够增加血流切应力,并通过血管生物学机制 发挥保护血管和抗动脉粥样硬化的作用[12],减少 不稳定型心绞痛的发作次数及持续时间[13]。迄今 为止,在美国和我国已相继开展了多个与 EECP 有关的、观察 EECP 治疗冠心病和心功能不全效 果和安全性的大型临床试验 (MUST-EECP、 RECC、PEECH 和 IEPR), 取得了很多具有重要科 研价值的学术资料。2002年美国心脏学会/美国 心律学会(ACC/AHA)正式将 EECP 疗法纳入冠 心病心绞痛的临床治疗指南[14]。2003年美国食品 药品监督管理局(FDA)批准 EECP 用于治疗心绞 痛、急性心肌梗死、充血性心力衰竭、心源性休克。 2006 年欧洲心脏病学会(ESC)和中华医学会心血 管病分会也相继将 EECP 疗法纳入冠心病、心绞 痛的临床治疗指南(IIB)[15,16]。2013年欧洲冠心病 治疗指南中有关 EECP 的地位明显提升,对于经 过最佳药物治疗及再血管化治疗(包括 PCI 治疗

表 2 3 组血浆 miRNA-126 表达量(2-\alpha 值)比较

 $[\bar{x}\pm s]$

治疗方案	PCI治疗后 1 d	PCI 治疗后 2 周	PCI 治疗后 7 周	t 值	P 值
对照组	0.453 ± 0.041	0.462 ± 0.042	0.446±0.035	2.15	0.151
标准治疗组	0.242 ± 0.032	0.265 ± 0.041	0.361 ± 0.031	65.6	0.000
反搏治疗组	0.251 ± 0.035	0.311 ± 0.051	0.433 ± 0.041	94.4	0.000

及冠状动脉旁路移植术)后仍可推荐进行 EECP 治疗[17]。这再次明确了 EECP 在 AMI 特别是已经 行 PCI 治疗的治疗方案。本研究中反搏治疗组治 疗效果及 miR-126 血浆表达量迅速恢复,进一步证实了 EECP 的治疗作用。

大量研究表明缺血、缺氧能够刺激血管内皮 生长因子等多种血管活性物质的生成[18,19]。本实 验中, AMI 患者血浆 miR-126 表达量低于健康成 年人, 与方石虎等[20]报道的 AMI 患者的血浆miR-126 表达量低于正常人群一致。考虑为急性心肌 缺血、缺氧引起机体在基因水平抑制 miR-126 的 表达,以减少对血管内皮生长因子表达的抑制,最 终促进心肌侧支循环的建立。经 PCI 及 EECP 治 疗后,随着心肌缺血、缺氧迅速缓解,血浆 miR-126 表达量也迅速恢复。因此,血浆 miR-126 表达 量反映了心肌缺血、缺氧的程度,这对于评估 AMI 患者血运重建后心肌的灌注至关重要。反搏治疗 组较标准治疗组有更高的血浆 miR-126 表达量与 Mondadori 等[21]研究的 miR-126 血浆表达随血流 剪切力增加而增加一致,这成为 EECP 治疗 AMI 患者的理论依据。

综上所述,经6周治疗,反搏治疗组较标准治疗组有更高的血浆 miR-126 表达量,与长期 EECP增加心肌灌注,缓解冠状动脉缺血、缺氧,改善血管内皮功能有关,这最终改善了 AMI 患者的心功能,提高了生活质量。而血浆 miR-126 表达量将成为血运重建术后评价心肌灌注及评估预后的新指标。中国专家共识:推荐长期 EECP 作为老年冠心病患者康复治疗中的一项重要措施,且安全性、耐受性好,值得推广应用[22]。本研究也进一步证实了 EECP 对高危冠心病急性期尽早干预的治疗依据。

参考文献:

- [1] 刘蜜,郭渝成,刘秀华.循环微小 RNAs 与内皮功能障碍相关疾病[J]. 生理科学进展, 2014, 45(3): 167-171.
- [2] FUKUSHIMA Y, NAKANISHI M, NONOGI H, et al. Assessment of plasma miRNAs in congestive heart failure [J]. Cire J, 2011, 75(2): 336-340.
- [3] YE P, LIU J, HE F Y, et al. Hypoxia-induced deregulation of miR-126 and its regulative effect on VEGF and MMP-9 expression [J]. Int J Med Sci, 2014, 11(1): 17-23.
- [4] FICHTLSCHERER S, ZEIHER A M, DIMMELER S. Circulating microRNAs: biomarkers or mediators of cardiovascular disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2011, 31(11): 2383-2390.

- [5] 高润霖,吴宁,胡大一,等.心血管病治疗指南和建议[M].北京:人民军医出版社,2004:1-9.
- [6] ZOU J, LI W Q, LI Q, et al. Two functional microrna-126s repress a novel target gene p21-activated kinase 1 to regulate vascular integrity in Zebrafish [J]. Circ Res, 2011, 108(2): 201-209.
- [7] SMALL E M, FROST R J, OLSON E N. MicroRNAs add a new dimension to cardiovascular disease[J]. Circulation, 2010, 121(8): 1022-1032.
- [8] CAMUSSI G, DEREGIBUS M C, BRUNO S, et al. Exosomes/microvesicles as a mechanism of cell -to -cell communication [J]. Kidney Int, 2010, 78(9): 838-848.
- [9] SUN C, ALKHOURY K, WANG Y I, et al. IRF-1 and miRNA126 modulate VCAM-1 expression in response to a high-fat meal [J]. Circ Res, 2012, 111(8): 1054-1064.
- [10] LONG G W, WANG F, DUAN Q, et al. Human circulating microRNA-1 and microRNA-126 as potential novel indicators for acute myocardial infarction[J]. Int J Biol Sci, 2012, 8(6): 811-818.
- [11] HAYKOWSKY M, SCOTT J, ESCH B, et al. A meta-analysis of the effects of exercise training on left ventuicular remodeling following myocardial infarction: start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling [J]. Biomed Central, 2011, 12(17): 92-92.
- [12] DARREN P, CASEY, DARREN T, et al. Effect of enhanced external counter pulsation on arterial stiffness and myocardial oxygen demand in patients with chronic angina pectoris[J]. Am J Caidiol, 2011, 107(10): 1466-1472.
- [13] 余华,安毅. 体外反搏联合丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的临床疗效[J]. 心血管康复医学杂志, 2014, 23(1): 78-82.
- [14] GIBBONS R J, ABRAMS J, CHRTTERJEE K, et al. ACC/ AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina—summary article[J]. Circulation, 2003,107(1):149-158.
- [15] FOX K, GARCIA MA, ARDISSINO D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2006, 27 (11): 1341-1381.
- [16] 马虹, 沈潞华, 高润霖, 等. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35(3): 195-206.
- [17] Task Force Members, MONTALESCOT G, SECHTEM U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology [J]. Eur Heart J, 2013, 34 (38): 2949-3003.
- [18] 褚现明, 王妮, 孙雪霞, 等. C-PC 抑制 ox-LDL 诱导内皮 细胞脂质过氧化损伤的机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2014, 30(3): 588~589.
- [19] BECK DT, MARTIN JS, CASEY DP, et al. Enhanced (下转第 148 页)

和特异性与正电子发射断层照相术显像相似^[9]。本研究双核素显像中灌注异常节段 160 个,占44.4%,而代谢显像中有 84 个节段(52.5%)灌注改善,76 个节段(47.5%)无明显改善。根据心肌灌注和代谢核素显像评分标准,可判断 26 例患者有存活心肌,余 14 例无存活心肌。

AMI 一周后延迟 PCI 治疗开通闭塞血管,通过挽救存活心肌,可改善患者心功能及逆转左心室结构。本研究结果显示,AMI 一周后行延迟 PCI治疗,存活心肌组术后 6 个月 LVEDV、LVESV、LVEF 及 LVFS 均较术前明显改善,差异有统计学意义(P<0.05);而无心肌存活组术后左心功能变化不明显(P>0.05)。有研究运用正电子发射断层照相术评估心肌组织发现,存活心肌对血运重建治疗敏感,有存活心肌的患者术后 LVEF 明显提高,且存活心肌数量越多心功能改善越为显著[10],与本研究结果一致。

BNP 是在心室负荷过重或心室扩张时由心室 肌大量分泌的一种重要激素,是反映心室功能改 变的敏感及特异指标,其升高程度与心力衰竭轻 重呈正相关。血浆 BNP 浓度可作为评价 AMI 患者 PCI 治疗疗效的指标。本研究结果发现,存活心肌 组患者行 PCI 治疗后 6 个月血浆 BNP 浓度较术 前明显降低,差异有统计学意义(P<0.01),心功 能明显改善;而无心肌存活组术后血浆 BNP 浓度 较术前无明显改变(P>0.01),心功能无明显改善。

综上所述,本研究发现通过双核素心肌显像 判断 AMI 患者是否存在存活心肌,可预测延迟 PCI 治疗的术后效果。双核素心肌显像对 AMI 患 者延迟 PCI 治疗具有指导意义。

参考文献:

[1] SCHINKEL AF, POLDERMANS D, ELHENDY A, et al.

- Prognastic role of dobutamine stress echocardiography in myocardial viability [J]. Curr Opin Cardiol, 2006, 21(5): 443-449.
- [2] 彭辉,依力米努尔·阿合买提江,孙惠萍.心肌梗死区存活心肌对糖尿病急性心肌梗死患者 PCI 治疗后心功能的影响[J].心血管康复医学杂志,2012,12(5):473-477.
- [3] 武国东,孙明莉,王素侠.双核素心肌显像对老年冠心病 CTO 病变 PCI 治疗的指导意义[J]. 中国实验诊断学,2013, 17(10): 1210-1213.
- [4] 李琳, 高宁, 汤亚明, 等. 平板运动试验与双核素心肌显像检测存活心肌的对比研究[J]. 昆明医学院学报, 2010 (11): 87-91.
- [5] 陈艳, 陈良龙. 冬眠心肌研究进展[J]. 医学综述, 2007, 13(10): 737-739.
- [6] 陶小平, 苏全生, 李新建. 心肌顿抑及运动的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(50): 9447-9451
- [7] LUND G K, FREYHOFF J, SEHWAIGER M, et al. Prediction of left ventricular functional recovery by dobutamine echocardiography, F-18 deoxyglucose or 99mTc sestamibi nuclear imaging in patients with chronic myocardial infarction [J]. Cardiology, 2002, 98(4): 202-209.
- [8] YANG H, PU M, RODRIGUEZ D, et al. Ischemic and viable myocardiumin patients with non-Q-wave or Q-wave myocardial infarction and left ventricular dysfunction: a clinical study using positron emission tomography, echocardiography, and electrocardiography [J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43 (4): 592-598.
- [9] CAMICI P G, PRASAD S K, RIMOLDI O E. Stunning hibernation and assessment of myocardial viability [J]. Circulation, 2008, 117(1): 103-114.
- [10] GERBER B L, ORDOUBADI F F, WIJNS W, et al. Positron emission tomography using (18)F-fluoro-deoxyglucose and euglycaemic hyperinsulinaemic glucose clamp: optimal criteria for the prediction of recovery of post-ischaemic left ventricular dysfunction. Results from the European Community Concerted Action Multicenter study on use of (18)F-fluoro-deoxyglucose Positron Emission Tomography for the Detection of Myocardial Viability[J]. Eur Heart J, 2001, (18):1691-1701.

(收稿日期:2015-07-09)

(上接第126页)

external counter pulsation improves endothelial function and exercise capacity in patients with ischemic left ventricular dysfunction [J] .Clin Exp Pharmacol Physiol, 2014, 41(9): 628-636.

- [20] 方石虎,毛蓓,李志梁. 冠心病患者全血中 miR-126 表达的临床意义[J]. 临床和实验医学杂志,2014,13(11):869-872.
- [21] MONDADORI DOS SANTOS A, METZINGER L, HADDAD
- O, et al. miR-126 is involved in vascular remodeling under laminar shear stress [J]. Biomed Res Int, 2015, 10(11): 497-508.
- [22] 中华医学会心血管病学分会,中国康复医学会心血管病专业委员会,中国老年学学会心脑血管病专业委员会.冠心病康复与二级预防中国专家共识[J].中华心血管病杂志,2013,41(4);267~275.

(收稿日期:2015-09-11)