

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.05.014

脓毒症患者血小板微粒与微 RNA-155 水平的变化规律及意义*

杨婉花¹,张宏泽¹,刘鸿翔¹,刘长芳¹,叶冬英¹,石斌^{1△},刘景全²

(1.上海交通大学附属第一人民医院松江分院急诊危重病科,上海 201600;

2 浙江省人民医院 ICU,浙江杭州 310014)

[摘要] **目的** 探讨血小板微粒(PMPs)和微 RNA(miRNA)-155 与脓毒症患者病情和预后的关系。**方法** 选择脓毒症患者 61 例,根据 28 d 预后将其分为存活组和死亡组;根据病情严重程度将其分为脓毒症组、严重脓毒症组及脓毒症休克组。比较各组患者 APACHE II 评分,使用流式细胞仪进行 PMPs 定量,利用实时荧光定量 PCR 检测患者血浆 miRNA-155 水平。Spearman 相关性分析确认 PMPs 水平、miRNA-155 水平与患者 APACHE II 评分的关系。**结果** 与存活组比较,死亡组患者 PMPs 水平较高($P < 0.05$)。脓毒症、严重脓毒症、脓毒症休克 3 组患者的 PMPs 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。死亡组患者的 miRNA-155 水平相对于存活组提高($P < 0.05$),严重脓毒症组及脓毒症休克组患者的 miRNA 水平较脓毒症组明显提高($P < 0.05$)。患者 PMPs 水平及 miRNA-155 水平均与 APACHE II 评分呈正相关,同时患者 PMPs 水平与 microRNA-155 水平也呈正相关。PMPs 水平联合 miRNA-155 水平预测脓毒症患者死亡的 ROC 曲线下面积达 0.831。**结论** 脓毒症患者的 PMPs 水平及 miRNA-155 水平与脓毒症患者的病情及预后有关,miRNA-155 可能引起脓毒症患者的 PMPs 水平增高。

[关键词] 脓毒症;血小板微粒;微 RNAs;预后**[中图分类号]** R631**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)05-0622-03

Change rule and significance of platelet microparticles and microRNA-155 level in patients with sepsis*

Yang Wanhua¹,Zhang Hongze¹,Liu Hongxiang¹,Liu Changfang¹,Ye Dongying¹,Shi Bin^{1△},Liu Jingquan²

(1. Department of Emergency Critical Disease, Songjiang Branch Hospital, First Affiliated People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201600, China; 2. ICU, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310014, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between platelet microparticles(PMPs) and microRNA-155 with the disease condition and prognosis in the patients with sepsis. **Methods** 61 patients with sepsis were selected and divided into the survival group and the death group according to the 28 d prognosis. And all cases were divided into the sepsis group, severe sepsis group and sepsis shock group according to the severity of sepsis. The APACHE II scores were compared among various groups. The Spearman correlation analysis was used to determine the correlation between the levels of PMPs and miRNA-155 with the APACHE II scores. The plasma PMPs level was quantitatively detected by the flow cytometry and the plasma miRNA-155 level was detected by the quantitative RT-PCR. The Spearman correlation analysis was performed to determine the relationship between the PMPs and microRNA-155 level with the APACHE II score. **Results** The PMPs level in the death group was higher than that in the survival group($P < 0.05$). The PMPs level had statistical differences among the sepsis group, severe sepsis group and sepsis shock group($P < 0.05$). The miRNA level in the death group was higher than that in the survival group($P < 0.05$), the miRNA level in the severe sepsis group and the sepsis shock group was increased compared with the sepsis group($P < 0.05$). The levels of PMPs and miRNA-155 were positively correlated with the APACHE II score, meanwhile, the PMPs level in the patients was positively correlated with microRNA-155 level. The area under curve(AUC) of ROC curve in the PMPs combined with miRNA-155 for predicting the death of sepsis patients reached 0.831. **Conclusion** The PMPs and miRNA-155 levels are correlated with the disease condition and prognosis in the patients with sepsis. miRNA could cause the increase of PMPs level in sepsis patients.

[Key words] sepsis; platelet microparticles; microRNAs; prognosis

脓毒症的发病机制和病理、生理过程十分复杂,涉及内皮损伤、炎症反应、免疫功能紊乱以及凝血功能紊乱等诸多环节^[1]。既往研究多关注炎症反应中的指标,诸如白细胞介素(IL),肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等的变化,或者血流动力学指标以及凝血功能等指标的变化^[2]。近期,大量研究开始关注血小板微粒(platelet microparticles, PMPs)在脓毒症发生及发展过程中的作用, PMPs 是从活化的血小板表面脱落的微小颗粒,除介导凝血功能外,还可参与炎症因子的释放及调节血管的舒缩功能,因而在脓毒症中发挥重要作用^[3],但关于 PMPs 和脓

毒症患者病情及预后关系的报道还较少见,分子生物学机制也尚未清楚。微 RNA(microRNA, miRNA)是广泛存在于真核生物体内的非编码短链 RNA,可通过沉默靶基因的表达实现生物调控作用,因此其与多种疾病有关,是近年来热门的分子生物学指标。大量研究表明,脓毒症患者存在 miRNA 的表达变化,miRNA 在脓毒症的发生、发展过程中,除了具有免疫调节和炎症调控作用外,还可能通过调节血小板的活化来影响脓毒症的进展^[4-5]。近期,关于 miRNA-155 的研究较多,既往研究已经证实脓毒症中存在 miRNA-155 的高表达^[6],但是在脓毒

* 基金项目:上海市松江区卫生局领先专业课题资助项目(2011SJGG27)。 作者简介:杨婉花(1971-),副主任医师,大学本科,主要从事重症医学、重症心血管疾病诊治的研究。 △ 通讯作者, Tel:18918288036; E-mail:shib_shanghai@163.com。

症中,miRNA-155 是否影响血小板的活化,是否与 PMPs 有关,还不得而知。因此,本研究探讨脓毒症患者预后与 PMPs 的关系,并进一步证实 miRNA-155 在此过程中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 5 月至 2014 年 10 月上海交通大学附属第一人民医院松江分院急诊危重病科收治的脓毒症患者 61 例,其中男 38 例,女 23 例,平均年龄(56.00±8.00)岁。纳入对象均依据美国胸科医师学会和美国危重病医学会在 2001 年华盛顿国际脓毒症会议中制定的定义确诊为脓毒症。排除标准:(1)年龄小于 18 岁;(2)急性心肌梗死、心源性休克;(3)心、肝、肾、肺等既往存在严重的慢性疾病;(4)近期服用过抗血小板药、降糖药、调脂药等对血小板活化有影响的药物;(5)入院前使用大量儿茶酚胺类药物;(6)因各种原因中途放弃治疗及入住 ICU 后 24 h 内死亡。

1.2 方法

1.2.1 患者分组 依照国际严重脓毒症和脓毒症休克管理治疗指南(2012 年版)建议的方法对患者进行规范化治疗。根据治疗 28 d 的预后将纳入对象分为存活组(n=40)和死亡组(n=21)。根据病情的严重程度,将研究对象分为脓毒症组(n=21)、严重脓毒症组(n=15)及脓毒症休克组(n=25)。各组患者的年龄、性别、感染部位、病史等一般资料比较,差异均无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2.2 观察指标 (1)常规记录患者的性别、年龄、病史、感染原因,监测患者体温、呼吸、心率、血流动力学指标等生命体征。计算入院 24 h 内急性生理学和慢性健康评分 II (APACHE II)。(2)采集患者脓毒症诊断成立后 12 h 内静脉血标本(以晨起空腹静脉血最佳)3.00 mL,枸橼酸抗凝,低速离心后分离血浆标本。使用 FACSsort 流式细胞系统检测 PMPs,按照马文新等^[7]报道的标准微球法定位法处理血浆标本,设定流式细胞仪参数并按所报道公式计算血浆标本中的 PMPs 的绝对量。荧光标记采用 FITC-CD61(FITC 标记的抗血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 抗体,购自美国贝克曼库尔特公司)。(3)采集脓毒症诊断成立的 12 h 内患者静脉血,使用 MiRcute miRNA 提取分离试剂盒(购自北京天根生物科技有限公司),按照厂商说明书中方案提取血浆标本中的 miRNA,测定纯度和浓度后,使用 TaqMan MicroRNA 反转录试剂盒(购自美国 Life Technologies 公司)将获取的 miRNA 反转录为 cDNA,反转录体系和条件按照厂商说明书设置。对获得的 cDNA 进行 qRT-PCR 扩增,试剂盒采用 GoTaq qPCR Master Mix(购自北京普洛麦格生物技术有限公司),反应体系和条件参考说明书。相关引物序列参考文献^[8]进行设计,其中,miRNA-155 上游引物序列:5'-CGT TAA TGC TAA TCG TGA TAG-3',下游引物:5'-GCA GGG TCC GAG G-3';使用 U6 snRNA 作为内参,其上游引物序列:5'-CTC GCT TCG GCA GCA CA-3',下游引物:5'-AAC GCT TCA CGA ATT TGC GT-3'。以 2^{-△△ct} 表示各组 miRNA-155 相对于对照组(脓毒症组或存活组)的表达水平,△ct=ct 目标-ct 内参。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用 t 检验。相关性分析采用 Spearman 相关分析,ROC 曲线分析相关指标对脓毒症患者预后的预测价值。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PMPs 与脓毒症患者病情及预后的关系 流式细胞仪分析发现,脓毒症组患者的 PMPs 水平为(6.25±0.19)×10⁵/

mL,严重脓毒症组患者的 PMPs 水平为(7.12±0.31)×10⁵/mL,两组比较差异有统计学意义(t=7.01,P<0.05)。脓毒症休克组患者的 PMPs 水平最高,为(8.17±0.22)×10⁵/mL,与脓毒症组及严重脓毒症组比较,差异均有统计意义(t=6.42、2.33,P<0.05)。预后方面,存活组患者的 PMPs 水平为(6.58±0.25)×10⁵/mL,死亡组患者的 PMPs 水平为(8.53±0.18)×10⁵/mL,两组比较差异有统计学意义(t=2.61,P<0.05)。相关性分析发现,患者 PMPs 水平与 APACHE II 评分呈正相关(r=0.68,P<0.05),见图 1。该结果提示较高 PMPs 水平的脓毒症患者病情较重,预后较差。

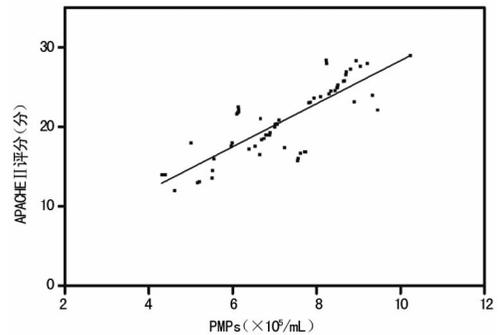


图 1 PMPs 水平与 APACHE II 评分的关系

2.2 miRNA-155 与脓毒症患者病情及预后的关系 相对于脓毒症组患者,严重脓毒症患者的 miRNA-155 水平提高了(1.41±0.03)倍,两组比较差异有统计学意义(t=10.03,P<0.05)。脓毒症休克组患者的 miRNA-155 水平最高,相对于脓毒症组患者,提高了(1.72±0.06)倍,两组比较差异有统计意义(t=10.05,P<0.05)。预后方面,死亡组患者的 miRNA-155 水平相对于存活组提高了(1.51±0.04)倍,两组比较差异有统计学意义(t=14.83,P<0.05)。若以 2^{-△△ct} 表示各组 miRNA-155 的水平,相关性分析发现,患者 miRNA-155 水平与 APACHE II 呈正相关(r=0.62,P<0.05),见图 2。提示较高 miRNA-155 水平的脓毒症患者病情较重,预后较差。

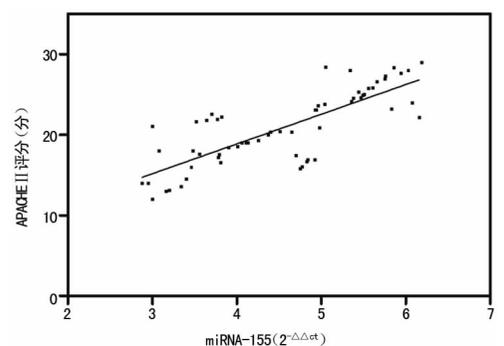


图 2 miRNA-155 水平与 APACHE II 评分的关系

2.3 PMPs 与 miRNA-155 水平及二者联合预测脓毒症患者预后的价值 相关性分析发现,患者 PMPs 水平与 miRNA-155 水平呈正相关(r=0.68,P<0.05),见图 3。使用 APACHE II 评分、PMPs、miRNA-155 及 PMPs 联合 miRNA-155 指标预测脓毒症患者的预后,见图 4,4 种指标的 ROC 曲线下面积分别为 0.691(95%CI:0.533~0.849,P<0.05),0.716(95%CI:0.558~0.873,P<0.05),0.831(95%CI:0.693~0.970,P<0.05),0.831(95%CI:0.693~0.970,P<0.05)。PMPs 预测脓毒症患者预后的临床价值与传统的 APACHE II 评分类似,但联合 miRNA-155 指标后,其临床价值更佳。

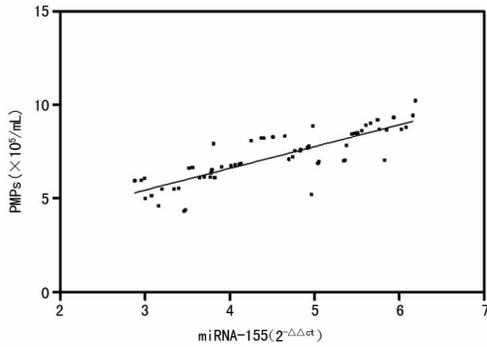


图 3 microRNA-155 水平与 PMPs 计数的关系

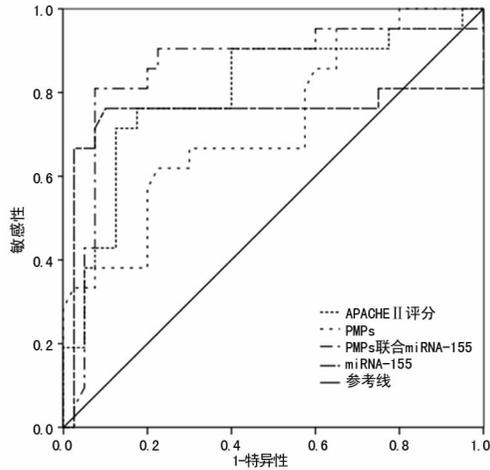


图 4 4 种指标预测脓毒症患者死亡的 ROC 曲线

3 讨 论

PMPs 是血小板再活化过程中从脂膜表面释放的一种超微膜性囊泡,直径在 $1 \mu\text{m}$ 以下,它可以促进血栓的形成与延伸,并进一步活化血小板。研究认为 PMPs 是血小板信息传递的载体,可参与血栓性疾病和炎性疾病^[9]。脓毒症作为感染引起的全身炎症反应,有可能存在 PMPs 的表达异常。但是由于检测技术的局限性,很难对 PMPs 进行检测计数,因此长期以来,PMPs 在脓毒症中的实践应用较少有报道。近年来,随着流式细胞术及生物标记技术的发展,PMPs 的定量检测已经变得具有可行性^[10]。

本研究通过流式细胞术对脓毒症患者的 PMPs 进行了定量,发现病情严重或者预后较差的脓症患者 PMPs 水平较高,意味着过多的 PMPs 不利于脓毒症患者的预后。结合既往文献,本研究认为过量 PMPs 影响脓症患者病情和预后的可能机制为:(1)PMPs 表面的磷脂酰丝氨酸为凝血酶原复合物提供了催化表面,其带负电的磷脂表面也为凝血因子提供了结合位点,大量的 PMPs 出现造成凝血功能紊乱,导致凝血亢进,形成广泛的微血栓,增加微循环障碍和休克风险,其次继发的纤溶亢进也可威胁脓症患者生命。(2)PMPs 可以参与内皮源性单核源性细胞因子的释放,比如造成 IL、TNF- α 的失控,造成脓症患者进一步的炎症反应失控。(3)PMPs 引起的炎症因子释放可以造成内皮损伤,而内皮损伤是脓毒症中关键的病理生理现象,如损伤的内皮增加血栓形成风险,影响血管收缩调控因子释放紊乱,引起血管通透性的增加,进而导致炎性物质的扩散。(4)PMPs 可作为细菌传播的载体,过多的 PMPs 增加了细菌播散的风险^[11-13]。

另外,除了关注 PMPs 水平外,本研究还关注了脓症患者

者 miRNA-155 的水平变化。因为近期关于脓毒症和 miRNA 关系的研究比较热门。研究证实一些 miRNA 可调控炎症通路来影响炎症反应的强度,从而影响脓毒症的发生、发展。如有研究表明 miRNA-9 可以降低 NF- κ B 活性,发挥促炎作用,不利于脓毒症的预后^[14]。至于 miRNA-155,有研究发现在脓毒症小鼠模型中,miRNA-155 可以提高 TNF- α ,促进炎症反应,导致脓毒症小鼠的高病死率^[15]。还有研究指出,miRNA-155 可以调节脓毒症患者的 T 细胞亚群比例,使具有免疫抑制功能的调节性 T 细胞比例增加,从而导致患者免疫抑制,引起较差的预后^[16]。虽然各研究中 miRNA-155 的作用机制不同,但 miRNA-155 对脓毒症的影响是一致的,即引起较差的预后。本研究发现病情较重、预后较差的脓症患者其 miRNA-155 水平较高,也证明 miRNA-155 在脓毒症中扮演一定的角色,其高表达是预后不良的危险因素。这与既往研究基本一致。本研究还将 miRNA-155 水平与 PMPs 水平联系起来,发现 miRNA-155 水平与 PMPs 定量水平呈正相关,提示脓毒症中较高的 miRNA-155 可能引起患者 PMPs 过度增多,过多的 PMPs 再通过上述的 4 个机制影响患者预后。同时本研究认为 miRNA-155 可能通过刺激血小板活化,进而增加了 PMPs 水平。一些研究已经证实了 miRNA 具有调节活化血小板的作用,如 Bender 等^[17]认为 miRNA 主要通过调节 PI3K/Akt 信号通路来实现对血小板活化的调节。当然在脓毒症中,miRNA-155 是如何调节血小板活化并增加 PMPs 的,还有待研究。总之,本研究认为过高的 PMPs 定量水平和 miRNA-155 水平提示脓症患者预后不良,miRNA-155 可能增加 PMPs 的释放。

参考文献

- [1] Chang DW, Huynh R, Sandoval E, et al. Volume of fluids administered during resuscitation for severe sepsis and septic shock and the development of the acute respiratory distress syndrome[J]. J Crit Care, 2014, 29(6): 1011-1015.
- [2] Song R, Kim J, Yu D, et al. Kinetics of IL-6 and TNF- α changes in a canine model of sepsis induced by endotoxin [J]. Vet Immunol Immunopathol, 2012, 146(2): 143-149.
- [3] 逯峰, 吕长俊. 微粒与脓毒症的研究进展[J]. 山东医药, 2010, 50(9): 107-108.
- [4] Zhou J, Chaudhry H, Zhong Y, et al. Dysregulation in microRNA expression in peripheral blood mononuclear cells of sepsis patients is associated with immunopathology[J]. Cytokine, 2015, 71(1): 89-100.
- [5] 丁雪燕, 宋晓伟, 荆清, 等. MicroRNA 在血小板产生和激活中的作用[J]. 国际心血管病杂志, 2013, 40(3): 161-163, 177.
- [6] 薛华, 梁璐. 微小 RNA-155 与脓毒症的调控[J]. 中国急救医学, 2013, 33(5): 470-473.
- [7] 马文新, 崔巍, 侯百东, 等. 采用流式细胞术检测血小板微粒及其临床应用的初探[J]. 基础医学与临床, 2000, 20(5): 474-477.
- [8] 汪勤, 赵春辉, 蔡琴, 等. 脓症患者外周血微小 RNA-155 和调节性 T 细胞表达的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(3): 179-183.
- [9] 张毅, 周奕, 曹峰, 等. 烧伤患者血小板微(下转第 627 页)

的影响而有目的地采取的认知和行为的手段、方法和策略,它是心理应激过程中一种重要的中介调节因素^[9]。认知行为疗法是一组通过改变思维或信念和行为的方法来改变不良认知,达到消除不良情绪和行为的短程心理治疗方法,此法强调人的认知对其情感和行为具有决定性作用^[10-12]。糖尿病是一种终身慢性疾病,并发症多,致残致死和经济负担等应激事件易引起不同程度的心理健康问题,不利于血糖控制。本研究结果显示,干预后观察组主观支持、客观支持和支持利用度均显著高于对照组;观察组多选择求助、解决问题等积极应对方式,对照组在退避、自责、幻想以及合理化等消极应对方式中均高于观察组;观察组 FPG 和 2hPG 明显均低于对照组;观察组干预后的社会支持各因子均高于干预前,退避、自责、合理化、幻想等消极因子中均低于干预前,求助因子和解决问题等积极因子高于干预前;干预后对照组的主观支持、求助因子明显低于干预前。观察组自身干预前、后各生理指标的比较中,FPG 和 2hPG 均有明显降低($P < 0.01$),对照组自身干预前、后各生理指标比较中,FPG 和 2hPG 也均有降低($P < 0.05$),观察组干预后的改善情况优于对照组;观察组干预后 BMI 低于干预前,对照组干预后 BMI 高于干预前。干预后观察组 FPG 和 2hPG 均低于对照组,与文献^[13-14]研究相似。

综上所述,认知行为疗法是一种操作性强、见效快而持久,易于推广的治疗方法,可通过矫正患者的思想、信念和态度,从而达到治疗的目的^[15]。正确认识疾病,提高控制血糖的信心和依从性,更加接受和理解家人、亲戚、朋友、同事以及社会各方面的支持、关心、帮助。同时,减少退避、幻想、自责以及合理化等消极的应对方式,更多的自觉地采用求助、解决问题等积极的应对方式。指导训练患者正确的监测血糖值的方法,膳食平衡,适当锻炼等,对糖代谢指标控制有积极作用。但对其远期疗效和并发症的防治尚需进一步观察。

参考文献

- [1] 葛均波. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:733-756.
- [2] Yang WY, Lu JM, Weng JP. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *New Engl J Med*, 2010,362(12):1090-1101.
- [3] Jahan F, Jabbar A, Naqvi H, et al. Depression in patients

with diabetes mellitus and its impact on diabetes self-care, medication adherence and glycemic control[J]. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2011,31(3):154-160.

- [4] 唐伟,蔡娅,黄晓萍,等. 2 型糖尿病患者焦虑状况调查及危险因素分析[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2010,4(9):13-18.
- [5] 尹心红,李乐之. 聚焦解决模式在糖尿病患者健康教育中的应用[J]. *中华现代护理杂志*, 2008,14(18):2007-2008.
- [6] Wilson KC, Mottram PG, Vassilas CA. Psychotherapeutic treatments for older depressed people[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008,23(1):48-53.
- [7] 汪向东. 心理卫生评定量表手册(增订版)[M]. 北京:中国心理卫生杂志社,1999:113-115,130-131.
- [8] 全宏艳. 社会支持研究综述[J]. *重庆科技学院学报:社会科学版*, 2008(3):69-70.
- [9] 纪红艳. 应对方式与心理健康关系研究综述[J]. *辽宁教育行政学院学报*, 2010,27(1):51-53.
- [10] Creswell C, Hentges F, Parkinson M, et al. Feasibility of guided cognitive behavior therapy (CBT) self-help for childhood anxiety disorders in primary care[J]. *Ment Health Fam Med*, 2010,7(1):49-57.
- [11] Tarrier N. Cognitive behavior therapy for schizophrenia and psychosis: current status and future directions[J]. *Clin Schizophr Relat Psychol*, 2010,10(2):176-184.
- [12] Tai S, Turkington D. The evolution of cognitive behavior therapy for schizophrenia: current practice and recent development s[J]. *Schizophr Bull*, 2009,35(5):865-873.
- [13] Peyrot M, Rubin RR. Behavioral and psychosocial interventions in diabetes: a conceptual review[J]. *Diabetes Care*, 2007,30(10):2433-2440.
- [14] 王令花,孟丽红,李伟. 认知行为治疗在 2 型糖尿病患者健康教育中的应用[J]. *医学检验与临床*, 2010,21(6):113-114.
- [15] 单丽艳,张丽华,康贝贝. 认知行为疗法的研究进展[J]. *黑龙江医药科学*, 2011,34(5):41-42.

(收稿日期:2015-07-08 修回日期:2015-10-14)

(上接第 624 页)

- 粒的变化及临床意义[J]. *河北医药*, 2014,36(4):554-556.
- [10] Phang M, Lincz L, Seldon M, et al. Acute supplementation with eicosapentaenoic acid reduces platelet microparticle activity in healthy subjects[J]. *J Nutr Biochem*, 2012,23(9):1128-1133.
- [11] Aird WC. The Hematologic System as a Marker of Organ Dysfunction in Sepsis[J]. *Mayo Clinic Proc*, 2003,78(7):869-881.
- [12] Flaumenhaft R. Formation and fate of platelet microparticles[J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2006,36(2):182-187.
- [13] Kahn F, Hurley S, Shannon O. Platelets promote bacterial dissemination in a mouse model of streptococcal sepsis[J]. *Microb Infect*, 2013,15(10/11):669-676.

- [14] 范震,蔡国龙,严静. MicroRNA 对脓毒症炎症因子的调控[J]. *中国急救医学*, 2010,30(3):271-274.
- [15] 王中华,梁艳冰,唐皓,等. 微小 RNA-155 在脓毒症小鼠肝脏内的表达变化及作用研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2012,24(3):154-157.
- [16] 汪勤,赵春辉,蔡琴,等. 脓症患者外周血微小 RNA-155 和调节性 T 细胞表达的关系[J]. *中华危重病急救医学*, 2014,26(3):179-183
- [17] Bender L, Mayr M, Kaudewitz D, et al. Plasma microRNA levels in patients with acute coronary syndrome are associated with platelet function[J]. *Atherosclerosis*, 2014,237(2):e5.

(收稿日期:2015-07-25 修回日期:2015-10-14)