

冠状动脉慢血流患者血栓弹力图特点分析*

吴章明 熊尚全 李翠云 吴翔

(福建中医药大学附属人民医院 福州 350004)

摘要:目的:分析冠状动脉慢血流患者血栓弹力图的特点,观察其与冠脉 TIMI 血流帧数的相关性。方法:回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 11 月于福建中医药大学附属人民医院心血管内科因胸闷、胸痛初次就诊患者 2 426 例临床资料。根据入选标准,最终纳入冠状动脉慢血流患者 50 例为观察组,经冠脉造影检查排除冠心病且无冠脉慢血流患者 50 例为对照组。收集两组的一般资料、血栓弹力图、血脂、纤维蛋白原、血小板数据,观察组冠脉 TIMI 血流帧数等资料,进行统计学分析。结果:观察组吸烟人数(18 例)明显多于(6 例)对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组纤维蛋白原、血小板水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组血栓弹力图 R、K 明显较对照组低, α 角、MA 较对照组升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组冠脉平均 TIMI 血流帧数与血栓弹力图的 R、K、 α 角、MA 均无明显相关性($P>0.05$)。结论:吸烟患者更容易引起冠状动脉慢血流。有冠状动脉慢血流的患者血液系统呈高凝血因子活性,纤维蛋白原及血小板功能明显增高,处于高血栓风险状态。

关键词:冠状动脉慢血流;血栓弹力图;冠脉 TIMI 血流帧数

Analysis of the Characteristics of Thromboelastography in Patients with Coronary Slow Flow*

WU Zhang-ming, XIONG Shang-quan, LI Cui-yun, WU Xiang

(People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou350004)

Abstract: Objective: To analyze the characteristics of thromboelastography in patients with coronary slow flow, and to observe its correlation with coronary TIMI blood flow frame number. Method: We analyzed retrospectively the data of 2 426 patients who were initially admitted to the Department of Cardiovascular Medicine, People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine due to chest tightness and chest pain from January 2019 to November 2021. According to the inclusion criteria, 50 patients with coronary slow blood flow were finally included in the observation group, and 50 patients without coronary heart disease excluded by coronary angiography and without coronary slow flow were included in the control group. The general data, thromboelastography, blood lipids, fibrinogen, platelets of the two groups, and coronary TIMI blood flow frame number in the observation group were collected for statistical analysis. Results: The number of smokers in the observation group (18 cases) was significantly higher than that in the control group (6 cases), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference in fibrinogen and platelet levels between the two groups ($P>0.05$). The R and K of the observation group were significantly lower than those of the control group, and the α angle and MA of the observation group were higher than those of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant correlation between the mean coronary TIMI blood flow frame number and the R, K, α angle and MA of thrombelastography ($P>0.05$). Conclusion: Smoking patients are more likely to cause coronary slow flow. Patients with coronary slow flow show high coagulation factor activity, fibrinogen and platelet function increas significantly, and are in a state of high thrombosis risk.

Key words: Coronary slow flow; Thromboelastography; Coronary TIMI blood flow frame number

中图分类号:R541.4

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2022.05.002

* 基金项目:福建省自然科学基金项目(编号:2018J01330)

冠状动脉慢血流现象 (Coronary Slow Flow Phenomenon, CSFP) 在出现胸闷、胸痛症状的患者中常见, 它是指冠状动脉造影时冠状动脉存在明显血流灌注延迟, 但不存在冠脉明显狭窄病变 (狭窄 $\leq 40\%$), 并排除冠脉介入治疗、冠脉痉挛、冠脉扩张等继发因素。CSFP 首次由 Tample^[1]于 1972 年提出, 有文献报道 CSFP 在因胸闷胸痛就诊行冠状动脉造影的患者中检出率为 1%~7%^[2]。近年来随着冠脉造影的普及, CSFP 检出率有增加趋势。冠状动脉血流缓慢、淤滞, 不仅可诱发胸闷不适、典型心绞痛症状, 少部分甚至可诱发心肌梗死, 给患者造成身体上的痛苦, 部分患者担心发生心肌梗死、心源性猝死而焦虑、紧张, 因此临床工作中重视度在逐渐提高。CSFP 的发生机制目前还不完全明确, 目前研究显示氧化应激、微血管功能障碍、炎症、动脉粥样硬化等可导致其发生, 其中冠状动脉微循环功能障碍起到关键作用^[2-3]。但 CSFP 患者临床各方面的特点研究还不是很透彻, CSFP 患者血栓弹力图 (Thromboelastography, TEG) 的特点少有报道。本研究对 50 例 CSFP 患者临床资料进行分析, 观察其血栓弹力图指标特点, 及其血栓弹力图与冠脉心肌梗死溶栓试验 (Thrombolysis In Myocardial Infarction, TIMI) 血流帧数的相关性, 以期为临床诊疗及研究提供参考。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 11 月于福建中医药大学附属人民医院心血管内科因胸闷、胸痛初次就诊患者 2 426 例的临床资料。根据入选标准, 最终纳入冠状动脉慢血流患者 50 例为观察组, 经冠脉造影检查排除冠心病且无冠脉慢血流患者 50 例为对照组。本研究经福建中医药大学附属人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入标准 观察组: 符合 CSFP 诊断标准^[4], 经冠脉造影检查, 冠状动脉狭窄 $\leq 40\%$; 至少前降支、回旋支、右冠状动脉主支中的一支血管 TIMI 血流为 2 级。对照组: 冠状动脉狭窄 $\leq 40\%$; 任一冠状动脉 TIMI 血流均为 3 级。

1.3 排除标准 PCI 术后、冠脉搭桥术后、急性心肌梗死、陈旧性心肌梗死、冠状动脉痉挛、冠状动脉扩

张; 心功能 III 级及以上、心肌炎、心肌病、感染性心内膜炎、心包炎、房颤等; 血液检查、冠脉造影前已应用了抗血小板聚集药物、抗凝药物及其他影响血液凝血药物; 严重肝肾功能障碍、感染状态、风湿系统疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤、创伤状态; 年龄 ≥ 75 周岁。

1.4 分析方法与观察指标 对比两组一般资料、血栓弹力图、血脂、纤维蛋白原、血小板数据, 分析冠脉 TIMI 血流帧数与血栓弹力图的相关性。(1) 一般资料包括患者年龄、性别、身高、体质量、体质量指数, 吸烟、饮酒史, 有无高血压病、糖尿病史。(2) 血液检查: 患者入院后使用抗凝、抗血小板聚集药物前收集患者清晨空腹血液标本, 送检验科检测患者血常规、血脂、血小板、纤维蛋白原、D-二聚体、血栓弹力图指标 (R、K、 α 角、MA)。血栓弹力图仪为 CFMS LEPU-8800。(3) 冠状动脉造影及冠脉血流评估。冠状动脉造影: 冠脉造影检查应用西门子 Artis 造影机, 造影剂为碘克沙醇, 在局麻下运用 Judkins 法经右桡动脉进行多体位选择造影, 造影时图像采集以 30 帧/s 录制图像视频, 由 2 位 5 年以上经验丰富的介入医师判读图像结果。冠脉血流评估: 正常情况下右冠、回旋支造影剂的排空速度为 1.5 个心动周期, 而前降支为 1.75 个心动周期。临床工作中常用 TIMI 血流分级来简单评估冠状动脉血流。其标准为^[5]: 0 级, 血管远端闭塞, 无前向血流; 1 级, 造影剂可部分通过血管狭窄处, 但不能使远端血管完全显影; 2 级, 造影剂可完全充盈远端血管, 但显影速度明显比正常缓慢, 需要 3 个以上的心动周期; 3 级, 造影剂完全、迅速充盈远端血管。但 TIMI 血流分级存在一定的主观性, 而冠脉 TIMI 血流影像帧数具有客观、定量的优势, 可充分描述冠脉血流的具体情况。Gibson 等^[6]确定的校正 TIMI 帧数法为在 30 帧/s 的采集速度下, 计数造影剂开始接近充盈冠脉起始部至冠脉远端处的影像帧数。对 1 支及以上血管存在 TIMI 2 级的患者进行 3 支血管的 TIMI 帧数计数。前降支因较长, 予除以 1.7 进行校正。平均 TIMI 帧数为校正后的前降支 TIMI 帧数及右冠、回旋支 TIMI 帧数之和除以 3。正常的冠状动脉 TIMI 帧数为: 前降支 (36.2 $\pm$ 2.6) 帧, 回旋支 (22.2 $\pm$ 4.1) 帧, 右

冠(20.4± 3.0)帧。冠状动脉慢血流的标准为任何 1 支及以上血管帧数超过 2 个标准差或者平均帧数超过 27 帧。本研究按上述方法来判断冠状动脉是否存在慢血流及计算冠脉 TIMI 血流帧数。

1.5 统计学方法 应用 SPSS20.0 统计学软件分析数据。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,两样本比较时,符合正态分布用两独立样本 *t* 检验,不符合正态性用秩和检验;计数资料以%表示,组间比较用 χ^2 检验;采用散点图及 Pearson 积差相关分析分析血栓弹力图指标与冠脉平均 TIMI 血流帧数的相关性。以 *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般材料比较 观察组吸烟人数(18 例)明显多于对照组(6 例),差异有统计学意义(*P*<0.05)。两组其余一般资料比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较(<i>n</i> =50, $\bar{x} \pm s$)			
项目	观察组	对照组	<i>P</i>
男性[例(%)]	28(56.00)	27(54.00)	0.84
女性[例(%)]	22(44.00)	23(46.00)	
年龄(岁)	60.30± 8.56	58.07± 9.34	0.34
体质质量指数(kg/m ²)	24.37± 2.89	24.47± 3.23	0.91
吸烟[例(%)]	18(36.00)	6(12.00)	0.01
饮酒[例(%)]	4(8.00)	3(6.00)	1.00
高血压病[例(%)]	19(38.00)	23(46.00)	0.60
糖尿病[例(%)]	4(8.00)	5(10.00)	0.82
总胆固醇(mmo/L)	4.63± 0.81	4.65± 1.06	0.93
低密度脂蛋白(mmo/L)	2.75± 0.80	2.67± 1.07	0.77
甘油三酯(mmo/L)	1.69± 1.59	1.62± 0.91	0.85
高密度脂蛋白(mmo/L)	1.10± 0.30	1.16± 0.33	0.50
D-二聚体(mg/L)	0.29± 0.20	0.28± 0.16	0.77
纤维蛋白原(g/L)	3.16± 0.54	2.95± 0.50	0.13
血小板($\times 10^9/L$)	215.10± 91.74	229.43± 60.56	0.13

2.2 两组血栓弹力图比较 观察组血栓弹力图 R、K 均明显低于对照组,α 角、MA 均明显高于对照组(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组血栓弹力图比较(<i>n</i> =50, $\bar{x} \pm s$)			
项目	观察组	对照组	<i>P</i>
R(min)	5.13± 0.90	5.88± 0.98	0.003
K(min)	1.66± 0.40	2.09± 0.50	0.000
α 角(°)	66.08± 4.44	61.06± 4.97	0.000
MA(mm)	57.42± 3.99	55.33± 3.76	0.041

2.3 观察组冠脉 TIMI 血流帧数与血栓弹力图关系 观察组冠脉 TIMI 血流帧数见表 3。将观察组冠脉 TIMI 血流帧数与血栓弹力图相关指标做散点图及 Pearson 积差相关分析,结果提示 3 支血管的 TIMI 血流帧数均与血栓弹力图相关指标无相关性。本研究以能反映整体血流情况的平均 TIMI 血流帧数与血栓弹力图指标进行比较。见图 1、表 4。

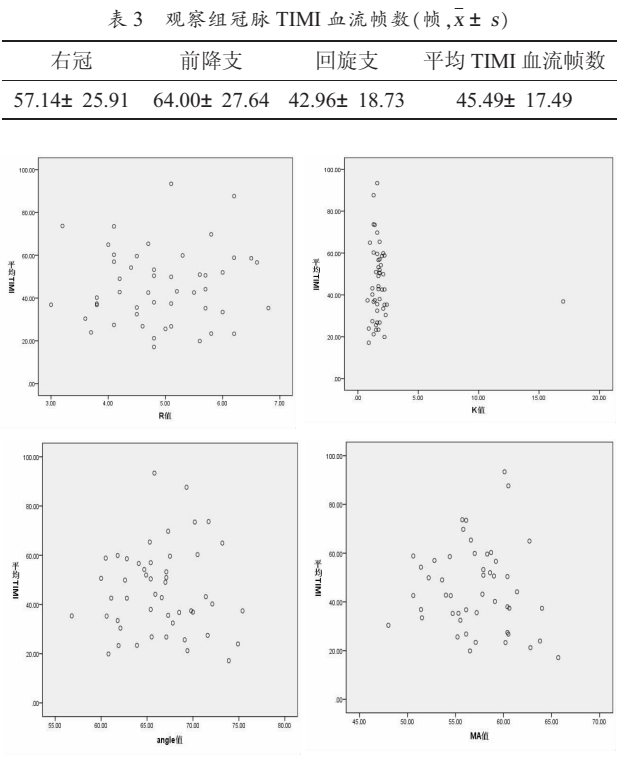


图 1 观察组平均 TIMI 血流帧数与血栓弹力图的散点图

表 4 血栓弹力图相关指标与平均TIMI 帧数相关性分析

血栓弹力图	<i>r</i>	<i>P</i>
R	0.057	0.69
K	-0.069	0.63
α 角	0.011	0.94
MA	-0.084	0.57

3 讨论

CSFP 在临床上症状多表现为胸闷不适或闷痛,静息、情绪激动或体力劳动时可发作,症状较典型的冠心病心绞痛患者轻,但持续时间更长。朱小刚等^[7]研究表明,CSFP 患者有 27.1%的心电图可表现为 ST-T 改变、束支传导阻滞,3.9%患者心脏彩超可出现左室壁运动异常,平均 3.6 年的随访时间包括心源性猝死、心肌梗死在内的 MACE 事件发生率为

9.5%。而在血栓弹力图特点方面,本研究发现 CSFP 患者的血栓弹力图的 R、K 值较有胸闷痛而无 CSF 患者降低, α 角、MA 较有胸闷痛而无 CSF 患者升高。

血栓弹力图能较快、直观地体现血液系统的功能状态,在临床中广泛应用于成分输血指导、外科手术凝血状态监测明确出血原因、心血管疾病血小板功能监测等^[8],具有较高的价值。血栓弹力图涉及的主要参数有:R (Reaction Time),是反应从凝血系统启动直到纤维蛋白凝块形成之间的一段时间,正常 5~10 min,值越低反应凝血因子活性越高,呈高凝状态;K (Coagulation Time),评估血凝块强度达到某 20 mm 时的时间,主要反应纤维蛋白原的功能和水平,正常 1~3 min,值越低纤维蛋白原功能越高; α 角 (Angle alpha),评估纤维蛋白块形成及凝块加固的速度,反应纤维蛋白原功能,正常值 55° ~ 78° ,角度越大,纤维蛋白原功能越强;MA (Maximum Amplitude),即最大幅度,直接反映纤维蛋白与血小板通过 $Ga^{+}/XIIIa$ 相互联结的最强的动力学特性,代表纤维蛋白凝块的最终强度,主要反映血小板功能,正常值 51~69 mm,值越高,表示血小板功能越高。

本研究中 CSFP 患者的血栓弹力图特点提示患者血液系统是呈现高凝血因子活性、高纤维蛋白原功能、高血小板功能状态,血液系统处于高血栓风险状态,这可能是 CSFP 的一个重要发生机制。

大量的研究表明,CSFP 患者的凝血系统是处于高凝状态的。常快乐^[9]通过研究发现 CSFP 患者跟无冠脉慢血流患者相比,凝血因子 XI、XII 的活性明显增高 ($P<0.05$),并且凝血因子 XI、XII 的活性与冠脉 TIMI 血流帧数呈正相关,认为凝血因子 XI、XII 活性增高对 CSFP 的发生进展起到了正向作用。凝血因子 XII 是内源性凝血途径的首先启动点,活化后的凝血因子 XIIa 激活凝血因子 XI,开启内源性凝血级联反应,凝血因子 XI、XII 活性增高对血栓形成有显著促进作用。陆爱民等^[10]发现利伐沙班治疗 CSFP 可显著改善冠脉血流,从侧面证明了凝血因子在 CSFP 中的作用。纤维蛋白原是由肝脏合成的蛋白,可增加血液黏稠度,促进血栓形成,并参与冠脉的粥样硬化及血管炎症反应^[11],与心血管疾病存在明显相关性。

Kayapinar、王宗方等^[12-13]研究发现在 CSFP 患者中,纤维蛋白原明显升高,且与冠脉 TIMI 血流帧数呈正相关。王记远等^[14]对冠脉病变临界患者纤维蛋白原、冠脉血流储备分数进行分析,发现两者呈现负相关,即较高的纤维蛋白原可使冠脉血流储备分数下降。可见高纤维蛋白原对冠脉血流起到抑制作用,血小板高功能状态在 CSFP 中也发挥着重要作用。既往研究发现 CSFP 患者的血小板计数不仅升高,其活性也处于较高状态^[15]。血小板 α 颗粒膜蛋白 -140 (GMP-140) 是反映血小板活化的指标,在 CSFP 患者血浆中水平明显升高。平均血小板体积 (MPV) 也是反应血小板活化水平的最简便指标,Yilmaz 等^[16]研究发现 CSFP 患者 MPV 明显高于正常冠状动脉患者,MPV 可能是 CSFP 的独立预测因子。活化的血小板不仅使血流黏滞性增加,促进血栓形成,且分泌炎症介质,促进炎症反应,引起冠脉微血管内皮细胞损伤,导致 CSFP 发生^[17]。Wang、拓步雄等^[18-19]均研究发现,CSFP 患者血栓调节蛋白 (Thrombomodulin, TM) 也处于较高水平,且与校正的冠脉 TIMI 血流帧数呈正相关,TM 在血管损伤及血栓形成过程中起到重要作用,促进 CSFP 发生。

本研究提示 CSFP 吸烟患者明显高于对照组,吸烟也是 CSFP 发生的一个重要危险因素。众所周知吸烟会诱发氧化应激、血管炎症、血小板凝聚、血管内皮功能障碍,对冠脉的粥样硬化产生确切作用,对心血管系统造成不利影响^[20-21]。烟雾中的活性氧、尼古丁可通过削弱机体抗氧化系统,上调内皮促炎基因、增加促炎细胞因子水平和激活基质金属蛋白酶来诱导单核细胞分化为巨噬细胞,和强烈的血管促炎反应,减少内皮细胞一氧化氮分泌,促进血管痉挛,导致微循环障碍,这也可能是吸烟引起 CSFP 的机制^[22]。

既往许多研究体现凝血状态及功能的相关指标如凝血酶时间、纤维蛋白原、血小板分布宽度等均与冠脉 TIMI 血流帧数呈明显相关性,而本研究发现 CSFP 患者 TEG 相关指标虽然与对照组存在明显差异,但并未发现与冠脉 TIMI 血流帧数有相关性,这可能与本研究为回顾性研究有关,在样本的纳入上仍然存在一定的不足,有待后续进一步研究明确。

参考文献

[1]Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries—a new angiographic finding[J]. *Am Heart J*, 1972, 84(1): 66-71.

[2]黄巧娟, 周晓莉. 冠状动脉慢血流现象的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(2): 163-166.

[3]Henein MY, Vancheri F. Defining coronary slow flow [J]. *Angiology*, 2021, 72(9): 805-807.

[4]Beltrame JF. Defining the coronary slow flow phenomenon [J]. *Circ J*. 2012, 76(4): 818-820.

[5]李占全, 金元哲. 冠状动脉造影与临床[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2012. 95.

[6]Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow[J]. *Circulation*, 1996, 93(5): 879-888.

[7]朱小刚, 高霏, 申华, 等. 冠状动脉慢血流 385 例患者的临床特征及随访结果[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(20): 2179-2183.

[8]林就孟, 梁金凤, 闫玉静, 等. 血栓弹力图的临床应用及研究进展[J]. *中国医药科学*, 2020, 10(22): 30-33, 37.

[9]常快乐. 凝血因子 XI 和 XII 活性与冠状动脉慢血流的关系[J]. *宁夏医科大学学报*, 2019, 41(2): 169-172.

[10]陆爱民, 童有福, 赵艳. 利伐沙班对冠状动脉慢血流患者凝血功能及 C 反应蛋白的影响[J]. *医学综述*, 2021, 27(21): 4354-4359.

[11]Kattula S, Byrnes JR, Wolberg AS. Fibrinogen and fibrin in hemostasis and thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(3): e13-e21.

[12]Kayapinar O, Ozde C, Kaya A. Relationship between the reciprocal change in inflammation-Related biomarkers (fibrinogen-to-albumin and hsCRP-to-albumin ratios) and the presence and severity of coronary slow flow [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25:

1076029619835383.

[13]王宗方, 柏战, 阮爱兵, 等. 纤维蛋白原与白蛋白比值和 D-二聚体对冠状动脉慢血流现象的预测价值[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(10): 901-904.

[14]王记远, 钱文浩, 李文华, 等. 纤维蛋白原与冠状动脉临界病变血流储备分数的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2016, 24(12): 1234-1237.

[15]Seyyed Mohammadzad MH, Khademvatani K, Gardeshkhah S, et al. Echocardiographic and laboratory findings in coronary slow flow phenomenon: cross-sectional study and review [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 230.

[16]Yilmaz M, Dagli MN, Uku O, et al. Focusing on a complete blood cell parameter: mean platelet volume levels may be a predictor of coronary slow flow[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2017, 13: 255-261.

[17]陈然, 孟浩宇, 陈波. 冠状动脉慢血流影响因素分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2020, 40(2): 223-227, 233.

[18]Wang Y, Jia PY, Chen BJ, et al. Evaluation of plasma thrombomodulin in patients with coronary slow flow [J]. *Cardiology*, 2017, 138(3): 141-146.

[19]拓步雄, 彭利静, 徐杰, 等. 血浆血栓调节蛋白与冠状动脉慢血流的相关性[J]. *心脏杂志*, 2018, 30(6): 680-682.

[20]Centner AM, Bhide PG, Salazar G. Nicotine in senescence and atherosclerosis[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 1035.

[21]Ding N, Sang Y, Chen J, et al. Cigarette smoking, smoking cessation, and long-term risk of 3 major atherosclerotic diseases [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(4): 498-507.

[22]Fu X, Zong T, Yang P, et al. Nicotine: regulatory roles and mechanisms in atherosclerosis progression [J]. *Food Chem Toxicol*, 2021, 151: 112154.

(收稿日期: 2022-01-09)

(上接第 6 页)

[22]闫淑霞, 李鲜, 孙崇德, 等. 槲皮素及其糖苷衍生物降糖降脂活性研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(23): 4560-4567.

[23]Haleagrahara N, Hodgson K, Miranda-Hernandez S, et al. Flavonoid quercetin-methotrexate combination inhibits inflammatory mediators and matrix metalloproteinase expression, providing protection to joints in collagen-induced arthritis [J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(5): 1219-1232.

[24]汤喜兰, 刘建勋, 董伟, 等. 槲皮素对大鼠乳鼠心脏成纤维细胞炎症分泌的干预作用[J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(12): 2314-2317.

[25]刘小莉, 邹明, 张静, 等. 中老年骨关节炎患者肿瘤坏死因子- α 、钙网织蛋白表达与疾病严重程度的相关性[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(24): 2995-2998.

[26]李学飞, 崔龙慷, 陈文华, 等. 骨痹饮联合针刀治疗肾虚血瘀型膝关节关节炎的临床疗效观察[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(2): 1205-1208.

[27]Li H, Wang J, Liu X, et al. MicroRNA-204-5p suppresses IL6-mediated inflammatory response and chemokine generation in HK-2 renal tubular epithelial cells by targeting IL6R[J]. *Biochem Cell Biol*, 2019, 97(2): 109-117.

[28]Raposo M, Bettencourt C, Ramos A, et al. Promoter variation and expression levels of inflammatory genes IL1A, IL1B, IL6 and TNF in blood of spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3) patients [J]. *Neuromolecular Med*, 2017, 19(1): 41-45.

[29]Xue S, Zhu L, Wang C, et al. CDK9 attenuation exerts protective effects on catabolism and hypertrophy in chondrocytes and ameliorates osteoarthritis development [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(1): 132-139.

[30]Zhao X, Wang T, Cai B, et al. MicroRNA-495 enhances chondrocyte apoptosis, senescence and promotes the progression of osteoarthritis by targeting AKT1[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(4): 2232-2244.

[31]陈昱文, 李花, 刘旺华, 等. 健脾补土组方对体外神经元低氧/复氧后 PI3K、Akt、Caspase-3 表达的影响[J]. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37(10): 1063-1069.

[32]Wang Z, Zhang J, Chen L, et al. Glycine suppresses AGE/RAGE signaling pathway and subsequent oxidative stress by restoring Glo1 function in the aorta of diabetic rats and in HUVECs [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019: 4628962.

[33]Xu X, Lin S, Chen Y, et al. The effect of metformin on the expression of GPR109A, NF- κ B and IL-1 β in peripheral blood leukocytes from patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2017, 47(5): 556-562.

[34]Giurdanella G, Lazzara F, Caporarello N, et al. Sulodexide prevents activation of the PLA2/COX-2/VEGF inflammatory pathway in human retinal endothelial cells by blocking the effect of AGE/RAGE [J]. *Biochem Pharmacol*, 2017, 142: 145-154.

(收稿日期: 2021-11-23)