

# 人脐带间充质干细胞移植对 AMI 大鼠心肌血管内皮生长因子和 IL-6 的影响

徐海环 董化江 赵明亮

300162 天津,武警后勤学院附属医院皮肤科(徐海环);300072 天津大学精密测试技术及仪器国家重点实验室(董化江);300162 天津市神经修复重点实验室(赵明亮)

通讯作者:赵明亮, Email: physolar@sohu.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.06.007

**【摘要】** 目的 探讨人脐带间充质干细胞(UC-MSCs)移植治疗对急性心肌梗死(AMI)大鼠心肌组织血管内皮生长因子(VEGF)及白细胞介素-6(IL-6)的影响。方法 获取人 UC-MSCs 并培养至第4代用于实验。将60只雄性SD大鼠按随机数字表法分为假手术组、AMI模型组、UC-MSCs治疗组,每组20只。以结扎冠状动脉(冠脉)前降支制备AMI动物模型;假手术组于冠脉前降支下穿线、不进行结扎。UC-MSCs治疗组于制模成功后24h经尾静脉输注UC-MSCs  $2 \times 10^6$ 个。于制模后7d处死动物,取结扎线以下心肌组织及冠脉,用反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)和蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)分别检测心肌组织IL-6的mRNA和蛋白表达;用免疫组化法观察冠脉VEGF阳性表达。结果 AMI模型组心肌组织IL-6 mRNA和蛋白表达均明显高于假手术组(灰度值:  $0.732 \pm 0.131$  比  $0.321 \pm 0.080$ ,  $0.678 \pm 0.191$  比  $0.286 \pm 0.061$ , 均  $P < 0.05$ ); UC-MSCs治疗组心肌组织IL-6 mRNA和蛋白表达明显低于AMI模型组(灰度值:  $0.300 \pm 0.104$  比  $0.732 \pm 0.131$ ,  $0.312 \pm 0.101$  比  $0.678 \pm 0.191$ , 均  $P < 0.05$ )。光镜下观察显示,AMI模型组冠脉VEGF阳性细胞较假手术组明显增多(个/HP:  $21.1 \pm 2.2$  比  $7.6 \pm 1.3$ ,  $P < 0.05$ ),且UC-MSCs治疗组VEGF阳性细胞较AMI模型组进一步增多(个/HP:  $41.5 \pm 3.1$  比  $21.1 \pm 2.2$ ,  $P < 0.05$ )。结论 人UC-MSCs移植治疗可有效提高AMI大鼠冠脉内VEGF表达,以改善损伤区域血管重建,并通过降低IL-6表达有效抑制炎症进展。

**【关键词】** 人脐带间充质干细胞; 心肌梗死,急性; 血管内皮生长因子; 白细胞介素-6

**基金项目:** 天津市自然科学基金(16JCYBJC27600)

**Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on vascular endothelial growth factor and IL-6 expression in tissue of AMI rats** Xu Haihuan, Dong Huajiang, Zhao Mingliang

Department of Dermatology, Affiliated Hospital of Logistics University of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300162, China (Xu HH); State Key Laboratory of Precision Measurement Technology and Instruments, Tianjin University, Tianjin 300072, China (Dong HJ); Neural Restoration Key Laboratory of Tianjin, Tianjin 300162, China (Zhao ML)

Corresponding author: Zhao Mingliang, Email: physolar@sohu.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) on vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin-6 (IL-6) expression in acute myocardium infarction (AMI) rats. **Methods** The human UC-MSCs were cultured to the 4th generation for experiment. Sixty male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into sham group, AMI model group and UC-MSCs group, with 20 in each group. AMI animal model was produced by ligation of anterior descending coronary artery; in the sham group, the threading vein was gone below without ligation. In UC-MSCs group  $2 \times 10^6$  UC-MSCs were infused through the caudal vein at 24 hours after successful model production. The animals were sacrificed after 7 days; the myocardial tissue and coronary artery below the ligation line were harvested. The mRNA and protein expressions of IL-6 in myocardium were detected by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) and Western Blot. The positive expression of VEGF in coronary artery was observed by immunohistochemistry. **Results** Compared with the sham group, the mRNA and protein expressions of IL-6 in myocardium in AMI model group were increased significantly (gray value:  $0.732 \pm 0.131$  vs.  $0.321 \pm 0.080$ ,  $0.678 \pm 0.191$  vs.  $0.286 \pm 0.061$ , both  $P < 0.05$ ). Compared with the AMI model group, the mRNA and protein expressions of IL-6 in myocardium in UC-MSCs group were decreased significantly (gray value:  $0.300 \pm 0.104$  vs.  $0.732 \pm 0.131$ ,  $0.312 \pm 0.101$  vs.  $0.678 \pm 0.191$ , both  $P < 0.05$ ). Observation under light microscope, the VEGF positive cells in AMI model group was increased significantly compared with the sham group (cells/HP:  $21.1 \pm 2.2$  vs.  $7.6 \pm 1.3$ ,  $P < 0.05$ ), the VEGF positive cells in UC-MSCs group were increased significantly compared with the AMI model group (cells/HP:  $41.5 \pm 3.1$  vs.  $21.1 \pm 2.2$ ,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Human UC-MSCs could promote angiogenesis by the improvement of VEGF in coronary artery and inhibit the inflammation by the reduction of IL-6 in rats with AMI.

**【Key words】** Human umbilical cord mesenchymal stem cell; Acute myocardium infarction; Vascular endothelial growth factor; Interleukin-6

**Fund program:** Research Program of Application Foundation and Advanced Technology of Tianjin (16JCYBJC27600)

目前对急性心肌梗死(AMI)较为公认的治疗方法是溶栓、介入以实现堵塞的血管再通<sup>[1]</sup>,使缺血心肌迅速恢复血流灌注,缩小梗死心肌面积,挽救濒死心肌,以改善患者心功能及预后,提高生存率;但是对于较大面积的AMI患者而言,病死率仍居高不下,处理较为棘手<sup>[2-4]</sup>。近年来随着干细胞技术的不断成熟和发展,在基础实验和临床研究上取得了一定的成果,人脐带间充质干细胞(UC-MSCs)含量丰富,较为原始,生物活性强(端粒酶较骨髓MSCs长),分化能力强,可在体外进行分离、培养,扩增迅速,且生物性能稳定,多次传代扩增仍能保持旺盛功能,可以为实验和临床提供充足的细胞来源;且其免疫原性低,是一类低免疫原性细胞,无需经过严格配对使用,适宜于不同个体甚至是异种间的移植,便于实验研究<sup>[5-10]</sup>。本研究旨在观察UC-MSCs移植对AMI大鼠心肌血管内皮生长因子(VEGF)和白细胞介素-6(IL-6)的影响,为UC-MSCs治疗AMI提供新的思路和方法。

## 1 材料与方法

**1.1 UC-MSCs 获取:**脐带获取获得产妇家属同意并签署知情同意书。采集脐带干细胞后用间充质干细胞培养液培养,细胞活性 $\geq 90\%$ ,病原菌排查未检出细菌,至第4代时用于本实验。

**1.2 实验动物及分组:**SPF级雄性SD大鼠60只,体重(245 $\pm$ 15)g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,许可证号:SCXK(京)2012-0001。按随机数字表法将大鼠分为假手术组、AMI模型组、UC-MSCs治疗组,每组20只。

**1.3 AMI 动物模型制备及UC-MSCs 移植治疗:**以结扎冠状动脉(冠脉)前降支阻断血流制备AMI模型;假手术组于冠脉前降支下穿线、不进行结扎,其余操作同模型组。心电图ST段抬高进一步印证模型制备成功。制模成功后24h,UC-MSCs治疗组经尾静脉输注 $2 \times 10^6$ 个UC-MSCs;AMI模型组及假手术组注射等体积生理盐水。

本实验中动物处理方法符合动物伦理学标准。

**1.4 检测指标及方法:**于制模成功后7d处死动物,留取结扎线以下心肌组织用于反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)及蛋白质免疫印迹试验(Western Blot),留取结扎线以下冠脉用于免疫组化实验。

**1.4.1 RT-PCR 检测心肌组织IL-6 mRNA 表达:**用TRIzol试剂提取心肌组织总RNA,反转录合成cDNA。反应条件:94℃预变性3min,变性30s,

60℃退火30s,72℃延伸30s,共29个循环;72℃再延伸10min。PCR产物进行琼脂糖凝胶电泳,采用快速凝胶成像系统拍摄电泳图谱条带,利用Image-Pro Plus 7.0图像分析软件分析条带灰度值,以目的基因与内参 $\beta$ -肌动蛋白( $\beta$ -actin)的灰度值比值表示,实验重复3次。

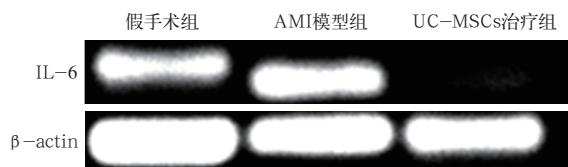
**1.4.2 Western Blot 检测心肌组织IL-6 蛋白表达:**用细胞裂解液和蛋白磷酸酶混合物液氮研磨心肌组织,4℃离心20min去上清即为总蛋白。取部分上清加入聚丙烯酰胺凝胶电泳蛋白上样缓冲液混匀,沸水浴5min,冰上冷却,蛋白变性,-20℃保存。以聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,用湿转法转移至聚偏二氟乙烯膜上,5%脱脂牛奶封闭1h,加入一抗VEGF及IL-6多克隆抗体(美国Gibico公司),4℃过夜。三羟甲基氨基甲烷缓冲液冲洗后,分别与辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔/小鼠IgG抗血清(1:12000,美国Sigma公司)室温震荡孵育2h,暗室内X线片曝光显影,扫描仪扫描底片,分析目的条带灰度值。以目的蛋白条带与内参3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)的灰度值比值表示。实验重复3次。

**1.4.3 免疫组化检测冠脉VEGF 表达:**用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗冠脉,经4%多聚甲醛溶液固定、包埋、切片(片厚5 $\mu$ m)、脱蜡、入水后,滴加正常山羊血清封闭液室温孵育20min;加入一抗4℃过夜,生物素化二抗(IgG)37℃孵育20min,HRP标记链霉卵白素工作液37℃孵育20min,3,3'-二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木素复染,1%盐酸乙醇分化、1%胺水反蓝、充分水洗、脱水、二甲苯透明、中性树脂封片,于高倍镜( $\times 400$ )下照相。细胞核呈棕色染色为VEGF阳性细胞,多位于血管内皮层细胞附近,形态稍扁,排列紧密。每组选3个视野进行阳性细胞计数,取均值。

**1.5 统计学处理:**使用SPSS 11.0软件处理数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 心肌组织IL-6 mRNA 表达(图1;表1):**与假手术组比较,AMI模型组IL-6 mRNA表达明显升高( $P < 0.05$ )。UC-MSCs治疗组IL-6 mRNA表达水平较AMI模型组明显下调( $P < 0.05$ ),且与假手术组比较差异无统计学意义。



IL-6 为白细胞介素-6, AMI 为急性心肌梗死, UC-MSCs 为脐带间充质干细胞,  $\beta$ -actin 为  $\beta$ -肌动蛋白

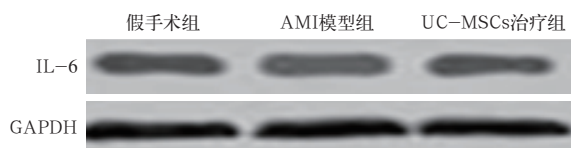
图1 反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测各组大鼠心肌组织 IL-6 mRNA 表达

表1 UC-MSCs 移植治疗对 AMI 大鼠心肌组织 IL-6、VEGF 表达的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数(只)	IL-6 mRNA (灰度值)	IL-6 蛋白 (灰度值)	VEGF 阳性细胞数(个/HP)
假手术组	20	0.321 $\pm$ 0.080	0.286 $\pm$ 0.061	7.6 $\pm$ 1.3
AMI 模型组	20	0.732 $\pm$ 0.131 <sup>a</sup>	0.678 $\pm$ 0.191 <sup>a</sup>	21.1 $\pm$ 2.2 <sup>a</sup>
UC-MSCs 治疗组	20	0.300 $\pm$ 0.104 <sup>b</sup>	0.312 $\pm$ 0.101 <sup>b</sup>	41.5 $\pm$ 3.1 <sup>ab</sup>

注: UC-MSCs 为脐带间充质干细胞, AMI 为急性心肌梗死, IL-6 为白细胞介素-6, VEGF 为血管内皮生长因子; 与假手术组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与 AMI 模型组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

**2.2 心肌组织 IL-6 蛋白表达(表1; 图2):** 与假手术组比较, AMI 模型组 IL-6 蛋白表达明显升高( $P < 0.05$ )。UC-MSCs 治疗组 IL-6 蛋白表达水平较 AMI 模型组明显下调( $P < 0.05$ ), 且与假手术组比较差异无统计学意义。



IL-6 为白细胞介素-6, AMI 为急性心肌梗死, UC-MSCs 为脐带间充质干细胞, GAPDH 为 3-磷酸甘油醛脱氢酶

图2 蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测各组大鼠心肌组织 IL-6 蛋白表达

**2.3 VEGF 表达(表1; 图3):** 免疫组化染色显示, AMI 模型组、UC-MSCs 治疗组 VEGF 阳性细胞均较假手术组明显增多, 且 UC-MSCs 治疗组明显多于 AMI 模型组(均  $P < 0.05$ )。

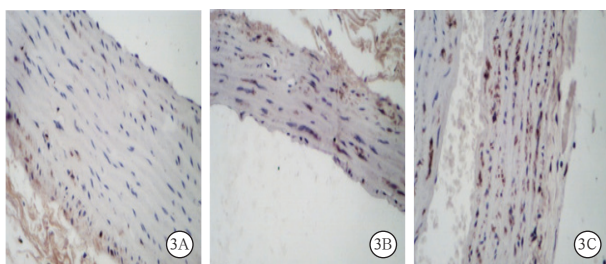


图3 光镜下观察各组大鼠冠状动脉血管内皮生长因子(VEGF)表达 细胞核呈棕色染色为 VEGF 阳性细胞。假手术组(A) VEGF 阳性细胞较少; 急性心肌梗死(AMI)模型组(B) VEGF 阳性细胞明显增多; 脐带间充质干细胞(UC-MSCs)治疗组(C) VEGF 阳性细胞较 AMI 模型组进一步增多 免疫组化 高倍放大

### 3 讨论

心血管疾病已成为当今世界头号“杀手”, 严重威胁着人类的健康, 近年来其发病率呈升高趋势。临床上对心血管疾病的治疗多采用恢复血流灌注的方法, 然而缺血/再灌注(I/R)损伤、再梗死、恶性心律失常等的治疗效果不尽如人意<sup>[1-2]</sup>, 因此, 寻找一种新的行之有效的治疗方法仍是当前医疗界亟需解决的一大难题。文献报道, I/R 损伤是多种疾病共同表现的病理生理过程, 目前研究多局限于钙超载、自由基变化、缺血缺氧反应、炎症等, 但是对于 I/R 损伤的具体机制尚未完全阐明, 仍缺乏有效的对策<sup>[3-4]</sup>。干细胞移植是继药物、手术治疗以后的第3次医学革命, 干细胞具有多向分化修复受损组织的潜能, 如能将干细胞分化潜能成功用于 I/R 损伤的修复, 无疑惠及广大患者<sup>[5]</sup>。

MSC 是一类来源于中胚层或神经外胚层的成体干细胞, 广泛存在于多种成体器官和结缔组织中, 如骨髓、脂肪、羊水、骨骼肌、脐血和脐带<sup>[6-8]</sup>。在特定的培养条件诱导下, MSC 可分化为中胚层来源的细胞, 如成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞等, 又可诱导分化为肝脏细胞、心肌细胞和神经细胞等<sup>[8-9]</sup>。由于 UC-MSCs 易获得、无伦理限制、易于分离培养、可多向分化, 又具有免疫豁免的特点及免疫抑制的能力, 为其异体移植提供了可能<sup>[10]</sup>, 现已迅速成为干细胞研究领域的热点“种子细胞”, 被广泛用于科学研究和临床试验。体外实验显示, UC-MSCs 可分泌多种细胞因子, 如基质起源的因子、肝细胞生长因子、胰岛素样生长因子、纤维母细胞生长因子、缺血诱导因子、VEGF、血管生成素等, 对维持机体内环境稳定及促进损伤组织修复起着重要的作用<sup>[10-11]</sup>。UC-MSCs 的免疫调节和免疫抑制特性已达成专家共识, 其对维持机体环境稳态和内环境稳定不可小觑<sup>[12-14]</sup>。本课题组前期研究证实, 应用 UC-MSCs 所分泌的产物可有效促进皮肤缺损区域血管重建, 进一步证实了 UC-MSCs 分泌物质的效用<sup>[15]</sup>。

血管新生可分为血管生成和血管形成两种方式。血管生成是指通过血管内皮细胞迁移、增殖, 在原有的血管上以出芽的方式生长出新的血管; 血管形成是指在原来没有血管系统的情况下, 通过内皮祖细胞和造血干细胞的分化及相互作用产生新的血管。VEGF 是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子, 可在体内诱导血管新生, VEGF 高表达可促进血管新生和缺血组织血供重建, 因此, 上调

VEGF 表达是实现受损组织血供重建的重要手段之一<sup>[16-17]</sup>。研究证实, UC-MSCs 可通过上述两种途径参与血管新生,其本身亦可插入到血管结构中, UC-MSCs 可能是周细胞的一群,所以并不需要分化,而是直接掺入血管,与内皮细胞相互作用,作为血管的支持细胞,促进血管的重建、成熟和稳定。本实验证实, UC-MSCs 移植治疗可有效上调 AMI 大鼠冠脉 VEGF 表达水平,其对梗死区域的血供重建有着重要的意义。

IL-6 是趋化因子家族的一种细胞因子,又是重要的炎性介质。IL-6 在炎症反应级联放大中起着重要作用, IL-6 表达水平与炎症进展程度在一定程度上呈正相关,如能有效控制 IL-6 过表达,可明显缩短炎症反应进程,有效减轻炎症反应对机体的损伤<sup>[18-19]</sup>,即 IL-6 表达水平越高,机体炎症反应越强烈,而机体炎症得到较好控制时 IL-6 表达下调。本研究显示, UC-MSCs 移植治疗后梗死心肌组织 IL-6 表达明显下调,说明 UC-MSCs 在一定程度上能实现了控制炎症反应的级联放大效应,间接抑制了炎症反应。

综上,本研究显示, UC-MSCs 移植治疗可上调 AMI 大鼠心肌组织 VEGF 表达以加速血供重建,对受损心肌功能的恢复起重要作用,同时可下调 IL-6 表达以控制炎症反应。

## 参考文献

- [1] 胡大一, 马长生. 心血管病学实践 2008: 规范化治疗 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 200-245.  
Hu DY, Ma CS. Cardiovascular diseases practice 2008: standardized treatment [M]. Beijing: people's health Press, 2008: 200-245.
- [2] 赵嫣, 葛均波, 张少衡, 等. 骨髓干细胞移植治疗心肌梗死最佳时间段的选择 [J]. 中国临床医学, 2005, 12 (2): 192-195. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6358.2005.02.003.  
Zhao Y, Ge JB, Zhang SH, et al. Optimal time for bone marrow cells transplantation to maximize heart function after myocardial infarction [J]. Chin J Clin Med, 2005, 12 (2): 192-195. DOI: 10.3969/j.issn.1008-6358.2005.02.003.
- [3] 董化江, 单娜娜, 罗悦晨, 等. 左旋精氨酸对急性心肌梗死/再灌注损伤大鼠内皮素-1 的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23 (12): 731-733. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.12.007.  
Dong HJ, Shan NN, Luo YC, et al. L-arginine suppresses ischemia/reperfusion induced up-regulation of endothelin-1 production in a rat model of acute myocardial injury [J]. Chin Crit Care Med, 2011, 23 (12): 731-733. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2011.12.007.
- [4] 王震, 李建军, 董化江, 等. 蕲麻正丁醇提取物对心肌缺血/再灌注损伤大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$  水平的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19 (3): 141-143. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.03.004.  
Wang Z, Li JJ, Dong HJ, et al. The effects of Potentilla anserine L. extract on level of tumor necrosis factor- $\alpha$  in rats with acute myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2012, 19 (3): 141-143. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.03.004.
- [5] Caplan AI. Mesenchymal stem cells [J]. J Orthop Res, 1991, 9 (5): 641-650. DOI: 10.1002/jor.1100090504.
- [6] 迟作华, 张涓, 何冬梅, 等. 脐血间充质干细胞培养条件的优化 [J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26 (5): 372-375. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2006.05.022.  
Chi ZH, Zhang H, He DM, et al. Optimal culture of human umbilical cord blood mesenchymal stem cells [J]. Chin J Pract Intern Med, 2006, 26 (5): 372-375. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2194.2006.05.022.
- [7] He H, Zhao ZH, Han FS, et al. Overexpression of protein kinase C $\epsilon$  improves retention and survival of transplanted mesenchymal stem cells in rat acute myocardial infarction [J]. Cell Death Dis, 2016, 7: e2056. DOI: 10.1038/cddis.2015.417.
- [8] Dong HJ, Shang CZ, Li G, et al. The distribution of transplanted umbilical cord mesenchymal stem cells in large blood vessel of rats with traumatic brain injury [J]. J Craniofac Surg, 2017 [2017-04-03]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28358757> [published online ahead of print March 29, 2017]. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003563.
- [9] Lee RH, Pulin AA, Seo MJ, et al. Intravenous hMSCs improve myocardial infarction in mice because cells embolized in lung are activated to secrete the anti-inflammatory protein TSG-6 [J]. Cell Stem Cell, 2009, 5 (1): 54-63. DOI: 10.1016/j.stem.2009.05.003.
- [10] Miura Y, Kami M, Tsubokura M, et al. Mesenchymal stem cells for acute graft-versus-host disease [J]. Lancet, 2008, 372 (9640): 715-716.
- [11] Sriram G, Natu VP, Islam I, et al. Innate immune response of human embryonic stem cell-derived fibroblasts and mesenchymal stem cells to periodontopathogens [J]. Stem Cells Int, 2016, 2016: 8905365. DOI: 10.1155/2016/8905365.
- [12] Tokalov SV, Grüner S, Schindler S, et al. Age-related changes in the frequency of mesenchymal stem cells in the bone marrow of rats [J]. Stem Cells Dev, 2007, 16 (3): 439-446. DOI: 10.1089/scd.2006.0078.
- [13] 山中伸弥, 中内启光. 干细胞 [M]. 陶凯, 全亮亮, 译. 辽宁: 辽宁科学出版社, 2015: 1-160.  
Shinya yamanaka, Zhong Neiqiguang. Stem cells [M]. Tao K, Quan LL, trans. Liaoning: Liaoning Science Press, 2015: 1-160.
- [14] 韩忠朝. 间充质干细胞基础与临床 [M]. 北京: 科学出版社, 2012: 1-90.  
Han ZC. Basis and clinical application of mesenchymal stem cells [M]. Beijing: Science Press, 2012: 1-90.
- [15] 徐海环, 董化江, 赵明亮. 脐带间充质干细胞上清液对大耳兔皮肤缺损的治疗作用 [J]. 新乡医学院学报, 2016, 33 (12): 1041-1043. DOI: 10.7683/xxyxyxb.2016.12.006.  
Xu HH, Dong HJ, Zhao ML. Effect of supernatant of umbilical cord mesenchymal stem cells on skin defect in flapped rabbits [J]. J Xinxiang Med Univ, 2016, 33 (12): 1041-1043. DOI: 10.7683/xxyxyxb.2016.12.006.
- [16] 江稳强, 欧阳维富, 陈纯波, 等. 血浆血管内皮生长因子浓度与血小板计数比值对脓毒症预后的预测作用 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (7): 484-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.008.  
Jiang WQ, Ouyang WF, Chen CB, et al. Significance of the ratio of plasma vascular endothelial growth factor level to platelet count in the prognosis of patients with sepsis [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (7): 484-488. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.07.008.
- [17] 周江, 郭靖涛, 王福华, 等. 血管内皮生长因子与急性心肌梗死介入治疗后再狭窄研究进展 [J]. 河北医学, 2014, 20 (12): 2138-2141. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2014.12.090.  
Zhou J, Guo JT, Wang FH, et al. Research progress of vascular endothelial growth factor and restenosis after percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction [J]. Hebei Med, 2014, 20 (12): 2138-2141. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2014.12.090.
- [18] 苗利辉, 宋青, 刘辉, 等. 白细胞介素-6 对重症急性胰腺炎早期鉴别预后的作用研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (4): 238-241. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.015.  
Miao LH, Song Q, Liu H, et al. Clinical study of prognostic value of interleukin-6 in severe acute pancreatitis [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (4): 238-241. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.015.
- [19] 王旋, 程龙献, 张红梅. 白细胞介素-6 与冠心病关系的探讨 [J]. 临床心血管病杂志, 2006, 22 (6): 373-374. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1439.2006.06.021.  
Wang X, Chen LX, Zhang HM. Investigation of the relationship between IL-6 and coronary heart disease [J]. J Clin Cardiol, 2006, 22 (6): 373-374. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1439.2006.06.021.

(收稿日期: 2017-04-13)