

血小板微小 RNA-223 和微小 RNA-21 对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗后氯吡格雷抵抗的预测价值

郭玉梅 张琳 李海洲

[摘要] **目的** 探讨血小板微小 RNA(miR)-223 和 miR-21 对冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后氯吡格雷抵抗的预测价值。**方法** 根据血小板抑制率,将 119 例行 PCI 的冠心病患者分为氯吡格雷反应正常组(正常组)67 例和氯吡格雷抵抗组(抵抗组)52 例。比较两组患者的血小板 miR-23 和 miR-21 水平。采用多元 logistic 回归分析评估发生氯吡格雷抵抗的影响因素。采用 Pearson 相关分析评估血小板 miR-223、miR-21 水平与血小板抑制率的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血小板 miR-223 和 miR-21 水平对发生氯吡格雷抵抗的预测价值。**结果** 抵抗组患者血小板 miR-223 和 miR-21 水平高于正常组($P < 0.05$)。多元 logistic 回归分析结果显示,血小板 miR-223 和 miR-21 水平升高是冠心病患者 PCI 后发生氯吡格雷抵抗的独立危险因素($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,行 PCI 的冠心病患者血小板 miR-223 和 miR-21 水平与血小板抑制率均呈负相关($P < 0.05$)。血小板 miR-223 和 miR-21 预测冠心病患者 PCI 后发生氯吡格雷抵抗的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.69(95% CI 0.53 ~ 0.78)、0.64(95% CI 0.51 ~ 0.69);血小板 miR-223 联合 miR-21 的 AUC 为 0.85(95% CI 0.77 ~ 0.94)。**结论** PCI 后发生氯吡格雷抵抗的冠心病患者血小板 miR-223 和 miR-21 水平升高,且与血小板抑制率呈负相关,可用于预测氯吡格雷抵抗的发生风险。

[关键词] 氯吡格雷抵抗; 冠心病; 微小 RNA-223; 微小 RNA-21

Predictive value of platelet microRNA-223 and microRNA-21 on clopidogrel resistance after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease Guo Yumei, Zhang Lin, Li Haizhou. Department of Cardiovascular Medicine, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China

[Abstract] **Objective** To explore the predictive value of platelet microRNA(miR)-223 and miR-21 on clopidogrel resistance after percutaneous coronary intervention(PCI) in patients with coronary heart disease(CHD). **Methods** According to platelet inhibition rate, 119 patients with CHD undergoing PCI were divided into normal clopidogrel response(normal group, 67 cases) and clopidogrel resistance group(resistance group, 52 cases). Levels of platelet miR-23 and miR-21 were compared between the two groups. Multivariate logistic regression analysis was used to assess the influencing factors of clopidogrel resistance. Pearson correlation analysis was used to evaluate correlation between levels of platelet miR-223 and miR-21 with platelet inhibition rate. Receiver operating characteristic(ROC) curve was used to evaluate the predictive value of platelet miR-223 and miR-21 for clopidogrel resistance. **Results** Levels of platelet miR-223 and miR-21 in resistance group were higher than those in normal group($P < 0.05$). Results of multivariate logistic regression analysis showed that increased levels of platelet miR-223 and miR-21 were independent risk factors for clopidogrel resistance after PCI in patients with CHD($P < 0.05$). Results of Pearson correlation analysis showed that levels of platelet miR-223 and miR-21 were negatively correlated with platelet inhibition rate in patients with CHD undergoing PCI($P < 0.05$). Area under ROC curve(AUC) of platelet miR-223 and miR-21 predicting clopidogrel resistance after PCI in patients with CHD were 0.69(95% CI 0.53-0.78), 0.64(95% CI 0.51-0.69) respectively, and AUC of platelet miR-223 combined with miR-21 was 0.85(95% CI 0.77-0.94). **Conclusion** Levels of platelet miR-223 and miR-21 in patients with CHD who develop clopidogrel resistance after PCI increase, and they are negatively correlated with platelet inhibition rate, which can be used to predict the risk of clopidogrel resistance.

[Key words] Clopidogrel resistance; Coronary heart disease; MicroRNA-223; MicroRNA-21

P2Y₁₂ 受体拮抗剂是目前临床上常见的抗血小板药物^[1], 尤其以氯吡格雷的应用最广泛。氯吡格雷本身属于无活性的前体物质, 需要经肝药酶代谢才能生成有抗血小板活性的硫醇代谢产物, 通过与血小板 P2Y₁₂ 受体细胞外半胱氨酸相互作用, 不可逆地阻断血小板表面二磷酸腺苷 (ADP) 与 P2Y₁₂ 受体结合, 进而发挥抗血小板激活的作用^[2]。阿司匹林联合氯吡格雷一直是经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 后双联抗血小板治疗的标准方案^[3], 在临床上, 虽然部分患者遵医嘱服用标准剂量氯吡格雷, 但仍有 4%~30% 的患者发生氯吡格雷抵抗^[4], 包括支架内血栓、再发急性心肌梗死、猝死等缺血事件。目前有研究证实, 除了患者依从性和氯吡格雷代谢相关基因多态性因素外, 血小板内特异性表达的微小 RNA (miRNA, miR) 也可能在血小板活化过程中发挥重要作用^[6]。Landry 等^[7]发现 miR-223 通过调节 P2Y₁₂ 受体的表达降低血小板抑制率, 而血小板抑制率降低后, 又可反馈性抑制 miR-223 的分泌。有研究结果显示, miR-21 可能与血小板聚集、血管内皮功能及氯吡格雷代谢有关^[8]。因此, 本研究主要探讨血小板 miR-223 和 miR-21 作为冠心病患者行 PCI 后抗血小板反应性生物标志物的可能性, 旨在为筛选氯吡格雷抵抗的高危患者提供辅助参考指标, 以尽快调整用药方案, 尽量实现个体化治疗。

对象与方法

1. 对象: 2017 年 1 月~2018 年 8 月于我院行 PCI 的冠心病患者 119 例, 其中男 74 例, 女 45 例, 年龄 35~84 岁, 平均年龄 (66.03 ± 9.89) 岁。排除标准: (1) 合并本研究用药禁忌证; (2) PCI 前行溶栓治疗; (3) 既往曾接受过 PCI; (4) 血小板计数 < 125 × 10⁹/L 或 > 350 × 10⁹/L; (5) PCI 前 1 个月服用抗凝药物或其他抗血小板药物; (6) 合并心肌病、恶性肿瘤、急慢性感染或活动性出血。根据血小板抑制率, 将患者分为氯吡格雷反应正常组 (正常组) 67 例 (56.3%) 和氯吡格雷抵抗组 (抵抗组) 52 例 (43.7%)。本研究经我院伦理委员会审核批准, 所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1) 治疗方案: 所有患者 PCI 前均口服负荷剂量氯吡格雷 300 mg + 阿司匹林肠溶片 300 mg。术后继续遵医嘱口服阿司匹林 100 mg、氯吡格雷 75 mg 每天 1 次及他汀类药物等维持治疗。

(2) 血小板抑制率检测: 所有患者均于 PCI 后服用氯吡格雷 48 h 后采集空腹静脉血 2 ml, 置于枸橼酸钠真空采血管中, 于 2 h 内采用 TEG5000 血栓弹力图凝血分析仪 (美国 Haemoscope 公司) 检测以花生四烯

酸 (AA) 和 ADP 诱导的血小板抑制率, 根据使用说明, 若血小板抑制率 < 50% 则定义为氯吡格雷抵抗; 否则为氯吡格雷反应正常, 其中氯吡格雷反应正常又分为氯吡格雷敏感 (75% ≤ 血小板抑制率 ≤ 100%, 敏感组) 和有效 (50% ≤ 血小板抑制率 < 75%, 有效组), 氯吡格雷抵抗又分为氯吡格雷低反应 (20% ≤ 血小板抑制率 < 50%, 低反应组) 和无效 (血小板抑制率 < 20%, 无效组)^[9]。

(3) 血小板 miR-223 和 miR-21 水平检测: 采集所有患者 PCI 后次日清晨空腹肘静脉血 5 ml, 1 500 r/min 离心 5 min, 取血小板富集层, 加入 40 ml 人 CD45 磁珠 beads 试剂重悬, 采用磁性细胞分选系统收集血小板, 采用流式细胞术检测血小板纯度。采用 Trizol 法 (试剂盒购自美国 Invitrogen 公司) 提取血小板总 RNA, 然后采用逆转录试剂盒 (大连 TaKaRa 公司) 和 M-MLV 逆转录酶 (大连 TaKaRa 公司) 进行逆转录, 以 cDNA 为模板, 加入 miR-223 和 miR-21 茎环引物 (上海生工公司提供) 和 SYBR Green 荧光染料 (试剂盒购于大连 TaKaRa 公司) 进行聚合酶链反应 (PCR), 反应参数: 95 °C 30 s 预变性, 45 个循环 (95 °C 5 s 变性, 60 °C 30 s 退火, 72 °C 延伸 45 s)。引物序列: miR-223 (F: 5'-CAGCTTTGAGGTTCTGTTTGT-3'; R: 5'-ATGCTCT-TCTTTTTTTCGGAAA-3'); miR-21 (F: 5'-GTGTGGAG-CAACATCTGGCCTCTA-3'; R: 5'-TTGCTTCAGC-CAGTCCGAT-3'); U6 (F: 5'-TGGCGATGGCAGT-GTCTTAG-3'; R: 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3')。收集荧光信号, 以小分子 U6 作为内参。所有反应设置 3 个平行样本和无模板的阴性对照, 以 2^{-ΔΔCt} 表示目的 miRNA 的相对表达水平。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析; 计数资料以例和百分比表示, 两组间比较采用 χ^2 检验。采用多元 logistic 回归分析评估发生氯吡格雷抵抗的影响因素。采用 Pearson 相关分析评估血小板 miR-223、miR-21 水平与血小板抑制率的相关性。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血小板 miR-223 和 miR-21 对发生氯吡格雷抵抗的预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者临床资料比较: 抵抗组患者 WBC 计数、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、血小板 miR-223、miR-21 水平高于正常组, Hb 低于正常组 (*P* < 0.05), 两组其余指标比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	糖尿病病史 [例, (%)]	高血压病史 [例, (%)]	吸烟史 [例, (%)]	NYHA 心功能分级[例, (%)]		
								Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
正常组	67	42/25	66.25 ± 9.24	23.89 ± 1.43	8(11.94)	26(38.81)	15(22.39)	14(20.90)	33(49.25)	20(29.85)
抵抗组	52	32/20	67.12 ± 8.73	23.67 ± 1.26	9(17.31)	28(53.85)	9(17.31)	11(21.15)	28(53.85)	13(25.00)
χ^2/t 值		0.016	0.522	0.876	0.689	2.672	0.469		0.370	
P 值		0.898	0.603	0.383	0.407	0.102	0.493		0.831	
组别	例数	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	WBC 计数 ($\times 10^9/L$)	RBC 计数 ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	ALT (U/L)	AST (U/L)	
正常组	67	130.29 ± 19.84	92.30 ± 11.75	9.84 ± 2.57	4.35 ± 0.46	145.71 ± 33.49	226.47 ± 77.95	40.48 ± 10.63	59.81 ± 17.69	
抵抗组	52	135.08 ± 21.10	95.16 ± 10.13	10.95 ± 2.81	4.18 ± 0.52	133.84 ± 25.26	201.32 ± 68.57	43.25 ± 12.30	65.34 ± 20.78	
χ^2/t 值		1.271	1.398	2.243	1.889	2.128	1.839	1.316	1.567	
P 值		0.206	0.165	0.027	0.061	0.035	0.069	0.191	0.120	
组别	例数	SCr (mmol/L)	UA (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	miR-223	miR-21	
正常组	67	77.39 ± 19.46	0.33 ± 0.07	4.65 ± 0.73	1.56 ± 0.19	1.42 ± 0.36	3.40 ± 0.62	1.51 ± 0.45	0.76 ± 0.26	
抵抗组	52	83.15 ± 24.74	0.32 ± 0.10	4.81 ± 0.86	1.60 ± 0.24	1.57 ± 0.39	3.51 ± 0.58	1.71 ± 0.55	1.02 ± 0.29	
χ^2/t 值		1.422	0.641	1.097	1.015	2.174	0.987	2.181	5.144	
P 值		0.158	0.523	0.275	0.312	0.032	0.326	0.031	<0.001	

注: NYHA: 纽约心脏病协会; SCr: 血肌酐; UA: 尿酸; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇

2. 冠心病患者 PCI 后发生氯吡格雷抵抗的影响因素分析: 以发生氯吡格雷抵抗作为因变量(氯吡格雷抵抗赋值 1, 氯吡格雷反应正常赋值 0), 两组间比较差异有统计学意义的变量作为自变量, 行多元 logistic 回归分析结果显示, 血小板 miR-223 和 miR-21 水平升高是冠心病患者 PCI 后发生氯吡格雷抵抗的独立危险因素($P < 0.05$), 而 WBC 计数、Hb、HDL-C 不是其发生氯吡格雷抵抗的独立影响因素($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 冠心病患者 PCI 后发生氯吡格雷抵抗的影响因素分析

因素	β 值	$S.E.$	Wald χ^2 值	OR 值	95% CI	P 值
WBC 计数	0.151	0.095	0.784	1.032	0.943 ~ 1.235	0.532
Hb	-0.207	0.151	1.143	0.958	0.912 ~ 1.087	0.248
HDL-C	0.369	0.204	1.362	1.167	0.725 ~ 1.893	0.115
miR-223	0.307	0.029	5.027	1.245	1.008 ~ 2.136	0.001
miR-21	0.543	0.086	8.450	2.763	1.615 ~ 3.902	<0.001

3. 各亚组患者血小板抑制率、miR-223 及 miR-21 水平比较: 各亚组患者血小板抑制率、miR-223 及 miR-21 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 且随着血小板抑制率降低, 血小板 miR-223 和 miR-21 表达水平均逐渐升高, 其中无效组患者最高, 而敏感组患者最低($P < 0.05$)。见表 3。

4. 行 PCI 的冠心病患者血小板 miR-223、miR-21 水平与血小板抑制率的相关性分析: Pearson 相关分析结果显示, 行 PCI 的冠心病患者血小板 miR-223 和 miR-21 水平与血小板抑制率均呈负相关(分别为 $r = -0.384, P < 0.001; r = -0.506, P < 0.001$)。

5. 血小板 miR-223 和 miR-21 对冠心病患者 PCI

表 3 各亚组患者血小板抑制率、miR-223 及 miR-21 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血小板抑制率 (%)	miR-223	miR-21
正常组	敏感组	25	86.58 ± 7.07 ^{abc}	1.37 ± 0.38 ^{abc}
	有效组	42	63.20 ± 6.15 ^{ab}	1.55 ± 0.43 ^{ab}
抵抗组	低反应组	35	36.12 ± 7.13 ^a	1.65 ± 0.41 ^a
	无效组	17	12.45 ± 4.52	1.85 ± 0.46
F 值			562.231	4.857
P 值			<0.001	<0.001

注: 与无效组比较, ^a $P < 0.05$; 与低反应组比较, ^b $P < 0.05$; 与有效组比较, ^c $P < 0.05$

后发生氯吡格雷抵抗的预测价值: 血小板 miR-223 预测冠心病患者 PCI 后发生氯吡格雷抵抗的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.69(95% CI 0.53 ~ 0.78); 血小板 miR-21 的 AUC 为 0.64(95% CI 0.51 ~ 0.69); 血小板 miR-223 联合 miR-21 的 AUC 为 0.85(95% CI 0.77 ~ 0.94)。血小板 miR-223 联合 miR-21 的预测价值高于血小板 miR-223 或 miR-21 单独的预测价值。见图 1。

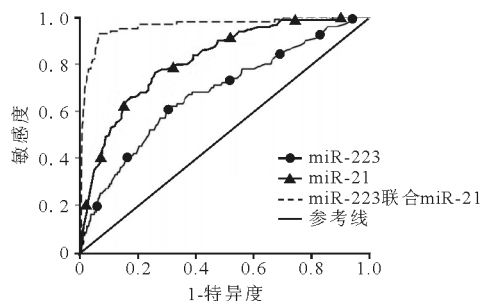


图 1 血小板 miR-223、miR-21 单独或联合预测冠心病患者 PCI 后发生氯吡格雷抵抗的 ROC 曲线

讨 论

血栓形成是导致冠心病并发症的重要病理因素之一,因此,抗血小板治疗是冠心病治疗尤其是预防 PCI 后血栓形成的重要基石。阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗是我国目前各指南推荐的标准方案,但由于冠心病病因复杂及患者个体化差异等因素影响,常无法兼顾疗效和出血风险。实现抗血栓治疗的最大获益除需要不断完善介入技术和医疗器械及辅以专业护理外,提前筛选发生氯吡格雷抵抗的高危患者,选择合理的个体化治疗方案,也是改善其预后的关键环节。

氯吡格雷属于二代噻吩吡啶类衍生物,通过不可逆地阻断 ADP 受体,抑制纤维蛋白原与 GP II b/III a 受体结合,进而发挥抑制血小板聚集作用^[10]。个体差异性为氯吡格雷发挥抗血小板作用过程中不可忽视的难点。Cori 等^[11]研究显示,约 4%~30% 的冠心病患者接受规范治疗后会发生氯吡格雷抵抗,大大增加临床血栓事件的发生风险。本研究中,119 例冠心病患者行 PCI 后遵医嘱服用阿司匹林和氯吡格雷,其中 52 例患者血小板抑制率 < 50%,氯吡格雷抵抗的发生率为 43.7%。近年来,考虑到比浊法的准确度和稳定性不高,我院逐渐采用床旁血栓弹力图检测仪代替比浊法用于血小板反应性检测。

除代谢相关基因多态性与氯吡格雷抵抗的发生相关外,循环 miRNA 亦可能与其相关,因此,有学者开始从循环 miRNA 角度寻找方便检测且有效预测发生氯吡格雷抵抗的生物标志物^[12],作为辅助预测因子,用于高危患者的筛选,以指导临床用药。虽然 miRNA 的表达谱和功能尚不明确,但因其具有结构稳定性和细胞、组织、疾病表达特异性,其作为疾病标志物的优势逐渐得到认可。人类血小板中存在大量稳定表达的 miRNA,在血小板 mRNA 转录过程中起关键的调控作用^[13]。如 Kaudewitz 等^[14]发现血小板 miR-223、miR-21 可调节 P2Y₁₂ 受体 mRNA 表达,且与血小板反应性密切相关。孙堃娉等^[15]研究发现,miR-223 是外周血中血小板、微泡、单核细胞、巨核细胞中表达量最高的 miRNA。很多研究证实 miR-223 不仅影响血小板生成,而且影响血小板功能,包括血小板表面抗原表达、粘附、聚集、活化等。miR-21 同样在心血管疾病中发挥重要作用。Massimi 等^[16]的研究结果显示,miR-21 通过 Tropomyosin I 介导血小板衍生因子-BB 的分泌和功能,从而影响心肌缺血。且 Barwari 等^[17]的研究结果显示,miR-21 可影响血小板的数量、大小及功能。本研究中,抵抗组患者血小板 miR-223、miR-21 水平高于正常组,且随着血小板抑制率降低,血小板 miR-223

和 miR-21 表达水平均逐渐升高,其中氯吡格雷无效组最高,而氯吡格雷敏感组最低;多元 logistic 回归分析结果显示,血小板 miR-223 和 miR-21 水平升高是冠心病患者 PCI 后发生氯吡格雷抵抗的独立危险因素;Pearson 相关分析结果显示,行 PCI 的冠心病患者血小板 miR-223 和 miR-21 水平与血小板抑制率均呈负相关,表明血小板 miR-223、miR-21 与血小板的功能密切相关。在本研究中,ROC 曲线分析结果显示,血小板 miR-223 和 miR-21 单独或联合预测冠心病患者 PCI 后发生氯吡格雷抵抗的 AUC 均较高,且二者联合的预测价值高于二者单独的预测价值。

综上所述,冠心病患者 PCI 后服用双联抗血小板治疗存在较大的个体差异性,其血小板 miR-223 和 miR-21 水平与血小板反应性呈明显负相关,抗血小板治疗前联合检测血小板 miR-223 和 miR-21 水平有助于筛选氯吡格雷抵抗的高危患者,在个体化抗血小板治疗方面具有一定的参考价值。

参 考 文 献

- [1] 董慧宇,陈献华,钟文英,等. P2Y₁₂ 受体拮抗剂类抗血小板药物的研究新进展[J]. 中国新药杂志,2017,26(12):1406-1411.
- [2] 付梦璐,董若兰,涂玲,等. 氯吡格雷抵抗研究进展[J]. 医药导报,2018,37(2):139-145.
- [3] Gulizia MM, Colivicchi F, Abrignani MG, et al. Consensus document ANMCO/ANCE/ARCA/GICR-IACPR/GISE/SICOA: long-term antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease[J]. Eur Heart J Suppl, 2018,20(Suppl F):F1-F74.
- [4] Liu XQ, Lin S, Qiu LL, et al. Association of the use of amlodipine with clopidogrel response in Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Pharmazie, 2014,69(11):814-817.
- [5] 康飞超,郑加贺. 氯吡格雷抵抗与细胞色素 P2C19 基因多态性的相关性研究进展[J]. 中国医药,2018,13(3):460-463.
- [6] Osman A, Hitzler WE, Meyer CU, et al. Effects of pathogen reduction systems on platelet microRNAs, mRNAs, activation, and function[J]. Platelets, 2015,26(2):154-163.
- [7] Landry P, Plante I, Ouellet DL, et al. Existence of a microRNA pathway in anucleate platelets[J]. Nat Struct Mol Biol, 2009,16(9):961-966.
- [8] 王路乔,胡丽华,杨人强,等. 血小板相关 microRNAs 与血小板活化[J]. 广东医学,2016,37(24):3871-3874.
- [9] 赵燕,杨明,金新,等. 血栓弹力图在冠心病介入术后氯吡格雷低反应性研究[J]. 临床内科杂志,2014,31(5):334-337.
- [10] Jiang XL, Samant S, Lesko LJ, et al. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel[J]. Clin Pharmacokinet, 2015,54(2):147-166.
- [11] Cori AM, Marcucci R, Migliorini A, et al. Incidence and clinical impact of dual nonresponsiveness to aspirin and clopidogrel in patients with drug-eluting stents[J]. J Am Coll Cardiol, 2008,52(9):734-739.
- [12] 袁璞琦,张竞超. PCI 术后患者血小板中 miR-26a、miR-223 的表达水平与氯吡格雷抵抗的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志,2018,10(10):1250-1253,1268.
- [13] Michael JV, Wurtzel JGT, Mao GF, et al. Platelet microparticles infiltrating solid tumors transfer miRNAs that suppress tumor growth[J]. Blood, 2017,130(5):567-580.
- [14] Kaudewitz D, Skrobilin P, Bender LH, et al. Association of microRNAs and YRNAs with platelet function[J]. Circ Res, 2016,118(3):420-432.
- [15] 孙堃娉,张俊峰. miR-223 在心血管疾病中的研究进展[J]. 心脏杂志,2019,31(1):89-93.
- [16] Massimi I, Alemanno L, Guarino ML, et al. MiR-21 role in aspirin-dependent PPAR α and multidrug resistance protein 4 upregulation[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2018,2(3):596-606.
- [17] Barwari T, Eminaga S, Mayr U, et al. Inhibition of profibrotic microRNA-21 affects platelets and their releasate[J]. JCI Insight, 2018,3(21):e123335.

(收稿日期:2019-05-20)

(本文编辑:周三凤)