

• 论 著 •

血清 survivin、ABCA1 与急性心肌梗死单支冠脉 闭塞患者冠脉侧支循环不良的关系分析*

刘利娜¹, 张 曼¹, 刘 静¹, 权慧娟¹, 王景志², 高玉林³, 南素双²1. 邯郸市第一医院心内科, 河北邯郸 056000; 2. 衡水市第八人民医院心内科, 河北衡水 253800;
3. 唐山中心医院急诊科, 河北唐山 063000

摘要:目的 探讨血清生存素(survivin)、三磷酸腺苷结合盒转运体 A1(ABCA1)与急性心肌梗死(AMI)单支冠脉闭塞患者冠脉侧支循环(CCC)不良的关系。方法 选取 2021 年 5 月至 2023 年 5 月在邯郸市第一医院收治的 155 例 AMI 单支冠脉闭塞患者作为研究对象, 根据其 CCC 情况分为 CCC 不良组($n=80$)和 CCC 良好组($n=75$)。比较两组血清 survivin、ABCA1 水平, 采用单因素和多因素 Logistic 回归模型分析 CCC 不良的影响因素, 以及采用受试者工作特征曲线分析血清 survivin、ABCA1 预测 CCC 不良的效能。结果 与 CCC 良好组比较, CCC 不良组血清 survivin、ABCA1 显著降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。与 CCC 良好组比较, CCC 不良组 Gensini 评分、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、Killip 心功能分级 \geq II 级占比、高血压史占比显著升高, 差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归模型显示, 高 Gensini 评分、高 CK-MB、Killip 心功能分级 \geq II 级、有高血压史是 CCC 不良的危险因素($P<0.05$), 高 survivin、高 ABCA1 为其保护因素($P<0.05$); 两项指标联合预测 CCC 不良的曲线下面积、灵敏度、特异度依次为 0.949、90.70%、92.52%, 显著优于单项检测。结论 血清 survivin、ABCA1 与 AMI 单支冠脉闭塞患者 CCC 不良密切相关, 血清 survivin、ABCA1 水平越低者 CCC 不良风险越大, 两者联合检测对 AMI 单支冠脉闭塞患者 CCC 不良有较高的预测价值。

关键词:急性心肌梗死; 生存素; 三磷酸腺苷结合盒转运体 A1; 单支冠脉闭塞; 冠脉侧支循环

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.15.004

中图法分类号:R542.22

文章编号:1673-4130(2024)15-1811-05

文献标志码:A

Analysis of the relationship between serum survivin, ABCA1 and poor coronary collateral circulation in patients with single coronary artery occlusion in acute myocardial infarction*

LIU Lina¹, ZHANG Man¹, LIU Jing¹, QUAN Huijuan¹, WANG Jingzhi², GAO Yulin³, NAN Sushuang²

1. Department of Cardiology, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056000, China;

2. Department of Cardiology, Hengshui Eighth People's Hospital, Hengshui, Hebei

253800, China; 3. Department of Emergency, Tangshan Central Hospital,

Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum survivin, adenosine triphosphate binding cassette transporter A1 (ABCA1) and poor coronary collateral circulation (CCC) in patients with single coronary artery occlusion in acute myocardial infarction (AMI). **Methods** A total of 155 patients with single coronary artery occlusion in AMI admitted to Handan First Hospital from May 2021 to May 2023 were selected as the study objects, and were divided into poor CCC group ($n=80$) and good CCC group ($n=75$) according to their CCC status. Serum survivin and ABCA1 levels were compared between the two groups, univariate and multivariate Logistic regression models were used to analyze the influencing factors of poor CCC, and the efficacy of serum survivin and ABCA1 in predicting poor CCC was analyzed by receiver operating characteristic curve. **Results** Compared with good CCC group, serum survivin and ABCA1 in poor CCC group were significantly decreased, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with good CCC group, Gensini score, creatinine kinase isoenzyme-MB (CK-MB), Killip heart function grade \geq II and history of hypertension in poor CCC group were significantly increased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression model showed that high Gensini score, high CK-MB, Killip heart function grade \geq II and history of hypertension were risk factors for poor CCC ($P<0.05$), while high sur-

* 基金项目:河北省 2022 年度医学科学研究课题计划(20220498)。

作者简介:刘利娜,女,主治医师,主要从事心血管疾病诊治工作研究。

Survivin and high ABCA1 were protective factors ($P < 0.05$). The area under the curve, sensitivity and specificity of the two indexes combined to predict poor CCC were 0.949, 90.70% and 92.52%, which were significantly better than the single detection. **Conclusion** Serum Survivin and ABCA1 are closely related to poor CCC in patients with single coronary artery occlusion in AMI, the lower the serum levels of Survivin and ABCA1, the greater the risk of poor CCC, the combine detection of the two has a high predictive value for poor CCC in patients with single coronary artery occlusion in AMI.

Key words: acute myocardial infarction; Survivin; adenosine triphosphate binding cassette transporter A1; single coronary artery occlusion; coronary collateral circulation

急性心肌梗死(AMI)为临床心血管系统急症之一,具有高致残率与高致死率^[1]。AMI是在冠脉粥样硬化基础上,因体内形成血栓、斑块破裂致使心肌持久缺血缺氧,引起局部心肌坏死^[2]。冠脉侧支循环(CCC)为一条潜在血流通道,通常处在关闭状态,体内冠脉狭窄和(或)闭塞发生时可开放发展成为具备功能的侧支循环^[3]。CCC有助于缩小心肌梗死面积,改善心室重塑,为开通闭塞血管赢得更多时间^[4]。相关研究证实,良好的CCC对AMI患者缺血心肌具有一定保护作用,有助于降低急性血管闭塞心血管事件风险^[5]。故研究AMI患者CCC不良的相关因子,对改善患者预后具有重要临床意义。细胞凋亡、血管生成与CCC形成密切相关,生存素(survivin)为凋亡抑制蛋白家族中的一员,具有抗细胞凋亡和刺激血管生成的作用,在AMI发病、进展及CCC形成中扮演重要角色^[6]。三磷酸腺苷结合盒转运体A1(ABCA1)为一种膜转运蛋白,能介导胆固醇逆转运,并与动脉粥样硬化(AS)形成和发展相关,而AS为AMI的重要病理基础^[7]。有研究显示,高脂血症能够抑制内皮细胞迁移,致使新生血管减少,而ABCA1可抑制高脂血症形成,ABCA1低表达有助于冠心病侧支循环形成^[8]。因此,本研究拟探讨血清Survivin、ABCA1与AMI单支冠脉闭塞患者CCC不良的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年5月至2023年5月在邯郸市第一医院收治的155例AMI单支冠脉闭塞患者作为研究对象。纳入标准:(1)AMI诊断标准符合《急性心肌梗死诊断和治疗指南》^[9],且影像结果表明有且一支主要冠脉(右冠脉或前降支或回旋支)出现闭塞(狭窄程度100%);(2)发病时间窗小于24h;(3)行经皮冠状动脉介入术(PCI);(4)年龄20~70岁;(5)病历资料完整。排除标准:(1)陈旧性心肌梗死;(2)既往已施行冠脉血运重建;(3)肝、肾功能障碍;(4)妊娠期或哺乳期女性;(5)合并瓣膜病、先天性心脏病、肺源性心脏病、心肌病等;(6)曾进行骨髓或器官移植;(7)存在PCI禁忌证;(8)长期应用抗凝药物。本研究经邯郸市第一医院伦理委员会审批通过(审批号:HDYY-LL-KY2021-K046),患者或其家属签署知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 包括性别、年龄、发病时间、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、Killip心功能分级 \geq II级、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、白细胞计数(WBC)、尿酸(UA)、吸烟史、饮酒史、糖尿病史和高血压史、Gensini评分、闭塞血管占比。

1.2.2 血液样本采集 采集受试者术前空腹肘静脉血5 mL,以3 000 r/min、5 min离心,分离血清,保存(-20℃)备用。

1.2.3 血清Survivin、ABCA1水平测定 采用酶联免疫吸附试验法测定血清Survivin、ABCA1水平,Survivin试剂盒购于上海瓦兰生物科技有限公司,ABCA1试剂盒购于上海广锐生物科技有限公司。步骤如下:固相包被,加样品,温育,洗涤,加酶标抗体,温育,洗涤,加底物液显色,终止反应,于450 nm处测定吸光度。

1.2.4 CCC不良判定标准 由两位经验丰富心血管医师,通过造影结果,根据Rentrop分级法判断患者CCC情况^[10]。Rentrop分级法,0级:未见侧支循环形成;1级:侧支血管直径 <1 mm,侧支血流灌注缓慢,且造影剂没有达至灌注闭塞血管;2级:侧支血流部分灌注,且造影剂充盈及排出时间变长;3级:侧支血管直径 >1 mm,侧支血流灌注充分,且造影剂充盈及排出时间正常。Rentrop分级0~1级者纳入CCC不良组,2~3级者纳入CCC良好组。

1.3 统计学处理 采用统计软件SPSS22.0进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间行 t 检验;采用单因素和多因素Logistic回归模型分析CCC不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标预测效能。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CCC良好组与CCC不良组术前血清Survivin、ABCA1水平比较 与CCC良好组比较,CCC不良组血清Survivin、ABCA1显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 CCC不良的单因素分析 两组性别、年龄、发病时间、吸烟史、TG、TC、LDL-C、HDL-C、UA、WBC和

闭塞血管、饮酒史、糖尿病史占比比较差异无统计学意义($P > 0.05$);与 CCC 良好组比较,CCC 不良组 Gensini 评分、CK-MB、Killip 心功能分级 \geq II 级占比、高血压史占比显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 Logistic 回归模型分析 CCC 不良的影响因素以“CCC 不良”为因变量,将表 1、2 中差异有统计学意义的因素作为自变量,建立 Logistic 回归模型结果显示(表 3),高 Gensini 评分、高 CK-MB、Killip 心功能分级 \geq II 级、有高血压史是 CCC 不良的危险因素

($P < 0.05$),高 survivin、高 ABCA1 为其保护因素($P < 0.05$),Gensini 评分、CK-MB、survivin、ABCA1 数值的高低以其中位数为界点。

表 1 两组术前血清 survivin、ABCA1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	survivin(ng/L)	ABCA1(ng/mL)
CCC 良好组	75	40.74 ± 5.46	4.82 ± 1.17
CCC 不良组	80	16.26 ± 3.10	3.07 ± 0.65
t		34.025	11.407
P		<0.001	<0.001

表 2 CCC 良好组与 CCC 不良组的单因素分析[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

指标	CCC 良好组(n=75)	CCC 不良组(n=80)	t/ χ^2	P
年龄(岁)	63.89 ± 5.74	64.15 ± 5.23	-0.295	0.768
性别			0.449	0.503
女	27(36.00)	33(41.25)		
男	48(64.00)	47(58.75)		
发病时间(h)	12.40 ± 2.16	12.94 ± 2.62	-1.394	0.165
Gensini 评分(分)	58.61 ± 10.65	63.67 ± 12.39	-2.718	0.007
TG(mmol/L)	2.13 ± 0.49	2.19 ± 0.47	-0.778	0.437
TC(mmol/L)	4.25 ± 0.97	4.29 ± 0.98	-0.255	0.799
LDL-C(mmol/L)	3.03 ± 0.67	2.98 ± 0.62	0.482	0.630
HDL-C(mmol/L)	1.09 ± 0.25	1.11 ± 0.23	-0.518	0.605
CK-MB(U/L)	25.12 ± 6.01	36.63 ± 5.12	12.860	<0.001
UA(μ mol/L)	319.98 ± 62.38	325.67 ± 59.70	-0.580	0.562
WBC($\times 10^9/L$)	6.22 ± 1.45	6.54 ± 1.39	-1.402	0.162
高血压史			6.994	0.008
无	45(60.00)	31(38.75)		
有	30(40.00)	49(61.25)		
糖尿病史			0.526	0.468
无	40(53.33)	38(47.50)		
有	35(46.67)	42(52.50)		
吸烟史			1.443	0.230
无	58(77.33)	55(68.75)		
有	17(22.67)	25(31.25)		
饮酒史			0.568	0.451
无	53(70.67)	52(65.00)		
有	22(29.33)	28(35.00)		
闭塞血管			7.280	0.126
左前降支	24(32.00)	32(40.00)		
左旋支	25(33.33)	30(37.50)		
右冠状动脉	26(34.67)	18(22.50)		
Killip 心功能分级 \geq II 级			12.003	0.001
否	69(92.00)	56(70.00)		
是	6(8.00)	24(30.00)		

2.4 ROC 曲线分析血清 survivin、ABCA1 对 CCC 不良的预测价值 ROC 曲线分析结果显示, 两项指标联合预测 CCC 不良的曲线下面积(AUC)、灵敏度、

特异度依次为 0.949、90.70%、92.52%, 显著优于单项检测($P < 0.05$)。见表 4、图 1。

表 3 Logistic 回归模型分析 CCC 不良的影响因素

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Gensini 评分	原值录入	0.538	0.223	5.838	0.016	1.713	1.178~2.821
CK-MB	原值录入	0.723	0.201	12.873	<0.001	2.060	1.422~3.132
高血压史	无=0, 有=1	0.679	0.218	9.699	0.002	1.971	1.257~2.953
survivin	原值录入	-0.324	0.081	16.160	0.021	0.723	0.586~0.804
ABCA1	原值录入	-0.509	0.062	66.396	<0.001	0.601	0.490~0.626
Killip 心功能分级 \geq II 级	是=1, 否=0	0.191	0.139	1.876	0.172	1.210	0.893~1.541

表 4 血清 survivin、ABCA1 对 CCC 不良的预测价值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	准确度(%)	截断值	AUC	95%CI	约登指数	P
survivin	74.71	75.02	74.92	27.32 ng/L	0.744	0.664~0.823	0.497	<0.001
ABCA1	82.71	80.01	81.43	3.72 ng/mL	0.794	0.718~0.870	0.627	<0.001
两项联合	90.70	92.52	91.60	—	0.949	0.910~0.987	0.832	<0.001

注: —表示无数据。

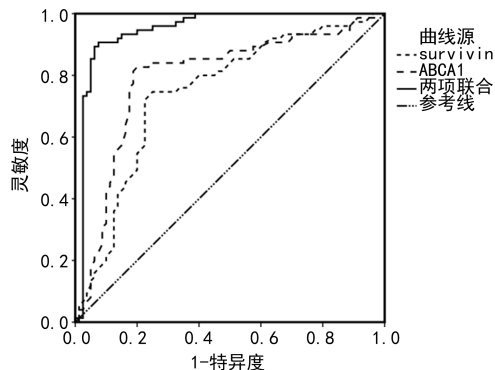


图 1 血清 survivin、ABCA1 预测 CCC 不良的 ROC 曲线

3 讨论

PCI 为 AMI 首选血运重建方式, 可迅速开通梗死血管及挽救患者心肌组织, 但部分患者预后依然不佳, 且与 CCC 不良关系密切^[11]。CCC 常被称为内源性旁路系统, 是 AMI 后心肌缺血的预适应反应, 它在健康群体中不易发现, 且非功能性、不开放, CCC 形成后可阻止梗死后心肌重塑, 进而改善 AMI 患者预后^[12]。有研究显示, AMI 发生后约 60% 患者在起病后 10~14 d 可形成良好的 CCC, 且相较于 CCC 形成不良者, CCC 形成良好者心肌细胞存活时间更长, 并发症发生率和病死率更低^[13]。但临床尚缺乏有效反映 CCC 形成状态的分子标志物, 故本研究对此进行探讨。

survivin 为一种凋亡抑制蛋白, 具有明显的组织选择性, 相对分子质量为 16.2×10^3 , 由 142 个氨基酸组成, 具有抗细胞凋亡、调控细胞周期、促进细胞增殖、增加细胞迁移能力、诱导血管形成等作用^[14]。当

冠脉狭窄、闭塞或心肌缺血性改变发生时, 可引起心肌缺血缺氧, 而 CCC 形成可改善心肌缺血缺氧, 促使心功能恢复。有研究发现, 在 AMI 梗死灶周围检测到了 survivin 表达, 且 survivin 高水平与心肌存活相关, 提示心肌缺血缺氧后体内可产生保护分子 survivin 等来改善供血^[15]。本研究结果显示, 与 CCC 良好组比较, CCC 不良组血清 survivin 显著降低, 且 survivin 为 CCC 不良的保护因素, 提示 survivin 与 CCC 不良有关。CCC 形成可促进心肌坏死组织吸收, 进一步清除局部炎症细胞因子、氧自由基等, 从而减少心肌细胞凋亡, 故血清 survivin 水平越低者 CCC 不良风险越大^[16]。此外, 冠脉侧支源于胚胎期, 此后伴随心脏血管一直不断发展, 发展成为具备功能的侧支血管, survivin 作为血管生成诱导因子可能通过多种机制而促使 CCC 形成^[17]。

ABCA1 主要表达于肺、肝、肾上腺组织中, 常以三磷酸腺苷为能源, 促使游离胆固醇向贫脂或者无脂的高密度脂蛋白(HDL)载脂蛋白转移, 介导胆固醇逆转运^[18]。ABCA1 基因突变可造成细胞内游离胆固醇流出障碍, 进而增大冠心病发病风险^[19]。ABCA1 可通过调节 HDL-C 或载脂蛋白 AI 水平, 延缓 AS 进展, 减轻冠心病病情程度^[20]。此外, ABCA1 还可参与 AS 斑块进展中的炎症、凋亡等过程, ABCA1 低表达的巨噬细胞可通过上调 toll 样受体 4 表达水平, 引起炎性细胞因子大量释放^[21]。本研究结果显示, 与 CCC 良好组比较, CCC 不良组血清 ABCA1 显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 提示 ABCA1 水平升高有利于 CCC 形成。另外, 本研究结果还显示,

ABCA1 升高为 CCC 不良的保护因素。有研究认为,高脂血症对冠状动脉侧支血管生长及缺血性血管新生具有抑制作用,而 ABCA1 可以介导细胞内胆固醇外流,并与 HDL 形成、泡沫细胞形成及 AS 形成有关^[22]。另有研究显示,ABCA1 可通过调节血脂代谢,提高 HDL-C 水平,以阻止高脂血症形成。这或许可以解释 ABCA1 与 CCC 不良之间的关系机制^[23]。此外,高 Gensini 评分、高 CK-MB、有高血压史、Killip 心功能分级 \geq II 级也是 CCC 不良的危险因素,应引起临床重视。ROC 曲线分析结果显示,两项指标联合预测 CCC 不良的 AUC、灵敏度、特异度依次为 0.949、90.70%、92.52%,显著优于单项检测,提示二者联合检测有助于预测 AMI 单支冠脉闭塞患者 CCC 不良。

综上所述,血清 survivin、ABCA1 与 AMI 单支冠脉闭塞患者 CCC 不良密切相关,血清 survivin、ABCA1 水平越低者 CCC 不良风险越大,二者联合检测有助于预测此类患者 CCC 不良。

参考文献

- [1] OUALHA D, BEN ABDERRAHIM S, BEN ABDELJELIL N, et al. Cardiac rupture during acute myocardial infarction: autopsy study (2004—2020) [J]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*, 2023, 72(3):101601.
- [2] ORISTRELL G, RIBERA A. Evolution of the prognosis of acute myocardial infarction [J]. *Med Clin (Barc)*, 2023, 160(3):118-120.
- [3] VURAL A, KURT D, KARAGÖZ A, et al. The relationship between coronary collateral circulation and serum adropin levels [J]. *Cureus*, 2023, 15(2):e35166.
- [4] ZEHİR R, GÜVENDİ ŞENGÖR B, YILMAZ C. The effect of interarm blood pressure difference on coronary collateral flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who had undergone primary percutaneous coronary intervention [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(12):5515-5521.
- [5] DEMIRKIRAN A, AYDIN C, YILMAZ A, et al. A new marker of coronary collateral flow in patients presenting with acute myocardial infarction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(13):6256-6263.
- [6] 李雪奇. survivin 与冠状动脉侧支循环形成的相关性研究 [D]. 芜湖:皖南医学院, 2017.
- [7] CHOI H Y, CHOI S, IATAN I, et al. Biomedical advances in ABCA1 transporter: from bench to bedside [J]. *Biomedicine*, 2023, 11(2):561.
- [8] EVANS D, BEIL F U. The association of the R219K polymorphism in the ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1) gene with coronary heart disease and hyperlipidaemia [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2003, 81(4):264-270.
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委

- 员会,《中国循环杂志》编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. *中华心血管病杂志*, 2001, 29(12):710-725.
- [10] RENTROP K, COHEN M, BLANKE H, et al. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1985, 5(3):587-592.
 - [11] KAMIN MUKAZ D, CUSHMAN M. Percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: community wealth matters [J]. *J Am Heart Assoc*, 2023, 12(17):e031415.
 - [12] CIVIERI G, MASIERO G, OSTO E, et al. Coronary collateral circulation: a new predictor of mortality in heart transplant recipients with allograft vasculopathy [J]. *Transplant Direct*, 2023, 9(5):e1470.
 - [13] 赵慧强, 陈晖, 李东宝, 等. 心肌梗死后冠状动脉侧支循环发展进程 [J]. *中国循环杂志*, 2012, 27(4):4-8.
 - [14] DORNEBURG C, GALIGER C, STADLER G L, et al. Inhibition of survivin homodimerization decreases neuroblastoma cell growth [J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(24):5775.
 - [15] 邓士兵, 周忠泉, 马莎, 等. Survivin 在心肌梗塞小鼠模型中的作用及机制研究 [J]. *实用预防医学*, 2018, 8(9):152-154.
 - [16] ZHANG H, WANG S L, SUN T, et al. Role of circulating CD14⁺ + CD16⁺ monocytes and VEGF-B186 in formation of collateral circulation in patients with hyperacute AMI [J]. *Heliyon*, 2023, 9(7):e17692.
 - [17] XU Y, TAN X, WANG D, et al. Elevated survivin expression in peripheral blood mononuclear cells is central to collateral formation in coronary chronic total occlusion [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35(6):1501-1510.
 - [18] YANG J, CHEN Y, ZOU T, et al. Cholesterol homeostasis regulated by ABCA1 is critical for retinal ganglion cell survival [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(2):211-225.
 - [19] MALICK W A, SCHAEFER E J, HEGELE R A, et al. ABCA1 deficiency: a rare cause of premature coronary artery disease [J]. *JACC Case Rep*, 2023, 18(1):101904.
 - [20] WANG J, XIAO Q, WANG L, et al. Role of ABCA1 in cardiovascular disease [J]. *Pers Med*, 2022, 12(6):1010.
 - [21] DING N, LIU N, YANG L, et al. ABCA1 plays an anti-inflammatory role by affecting TLR4 at the fetomaternal interface [J]. *Life Sci*, 2020, 259(1):118390.
 - [22] 刘亚洋, 郭志刚, 屠燕, 等. ABCA1 基因编码区 SNP 检测及 R1587K 与血脂和冠心病的关系 [J]. *解放军医学杂志*, 2006, 31(4):300-302.
 - [23] 崔立宝, 于小华, 蒋崇辉, 等. 普罗布考通过调控 ABCA1、SR-B I、ABCG5、ABCG8 表达及抗炎作用抑制高胆固醇血症兔动脉粥样硬化 [J]. *生物化学与生物物理进展*, 2015, 42(9):866-876.