

[文章编号] 1007-3949(2010)18-02-0141-05

• 临床研究 •

## 心踝血管指数与颈动脉内膜中膜厚度在动脉硬化评价中的诊断效度比较

宋明强<sup>1</sup>, 田海晔<sup>1</sup>, 蝶田啓之<sup>2</sup>, 黑須巧<sup>2</sup>, 铃木醇<sup>2</sup>, 宮下洋<sup>2</sup>, 白井厚治<sup>2</sup>

(1 滨州医学院附属威海市立医院, 山东省滨州市 256603; 2 日本东邦大学附属佐仓病院)

[关键词] 动脉硬化; 血管硬化指数; 脉搏波速度; 心踝血管指数; 颈动脉内膜中膜厚度

[摘要] 目的 通过对新近开发应用的动脉硬化度测定指标——心踝血管指数与已用于临床多年的颈动脉内膜中膜厚度两种非侵袭性测定方法的各自优势与不足的比较, 获得各自的诊断效度, 从而向临床医师提供依据, 以求在今后的动脉硬化度评价中能够更为客观地反映临床实际。方法 对受检的同时具备有心踝血管指数和颈动脉内膜中膜厚度检查报告的连续病人 183例, 各自左右侧测定值的差异度进行了比较。按相差百分比的不同进行区段划分, 求出各自区段内所出现的频数, 由此比较不同相差百分比区段时各自出现的频度百分比。在 30例连续的无动脉硬化危险因素和动脉硬化疾病的人群及 42例冠状动脉狭窄和 47例已患脑梗死的患者人群中, 分别进行心踝血管指数和颈动脉内膜中膜厚度各自特异度和敏感度的比较。并作出各自的 ROC 曲线, 比较各自的曲线下面积。结果 心踝血管指数测定值左右两侧差异度在 5% 和 10% 以内的出现频度分别为 86.7% 和 99.1%, 而颈动脉内膜中膜厚度测定值其两侧浮动幅度在 10% 以内的人数仅占 24.6%, 浮动度 > 20% 而 ≤ 30% 之间者占 66.6%, 甚至有 8.8% 的受检个体其两侧测定值的差异度超过了 30%。即两侧测定值的不一致程度内膜中膜厚度要远远大于心踝血管指数测定法。在心踝血管指数和内膜中膜厚度的临床效度比较中, 心踝血管指数和内膜中膜厚度的 ROC 曲线下面积在心脏冠状动脉硬化组分别为 0.894 (95% CI 0.810~0.978) 和 0.700 (95% CI 0.566~0.834), 脑动脉硬化组分别为 0.831 (95% CI 0.747~0.914) 和 0.576 (95% CI 0.458~0.695), 显然心踝血管指数的 ROC 曲线下面积在心、脑动脉硬化均显著大于内膜中膜厚度。仅有的 3 例同时有心踝血管指数和内膜中膜厚度检查报告的尸体大动脉血管解剖诊断证实, 二者的测定数值与其对应血管壁的病理改变基本吻合。结论 在整体而非局部的动脉硬化诊断效度上, 新的动脉硬化指数心踝血管指数优于内膜中膜厚度。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The Comparisons Between Cardio-Ankle Vascular Index and Intima-Media Thickness for the Validity of Diagnosis in Arteriosclerosis Evaluation

SONG Ming-Qiang<sup>1</sup>, TIAN Haiye<sup>1</sup>, Nobuyaki Hiraishi<sup>2</sup>, Takumi Kurosaki<sup>2</sup>, Jyun Suzuki<sup>2</sup>, Yoh Miyashita<sup>2</sup>, Kohji Shirai<sup>2</sup>  
(1 Weihai Municipal Hospital, Binzhou Medical University, Binzhou, Shandong 256603, China; 2 Sakura Hospital, Medical Center, Toho University, Japan)

[KEY WORDS] Atherosclerosis, Stiffness Parameter, Pulse Wave Velocity, Cardio-Ankle Vascular Index, Intima-Media Thickness

[ABSTRACT] Aim Cardio-ankle vascular index (CAVI) was newly developed index of arterial wall stiffness. To compare the validity of both diagnostic technique CAVI and carotid intima-media thickness (MT) which was known to reflect cervical arterial atherosclerosis, both indices were measured in patients with coronary stenosis and cerebral infarction and non-atherosclerosis diseases. Methods Between January and June 2006, a total of 183 (55~70 years old) consecutive subjects were measured with CAVI and MT. The percentage of difference of left and right sidedness was compared with measured value for CAVI and MT. In the comparison study for validity of both diagnostic technique, myocardial infarction ( $n=42$ ), cerebral infarction ( $n=47$ ) and non-atherosclerosis ( $n=30$ ) were included. CAVI and MT were simultaneously measured. Validities of CAVI and MT for various cardio-and cerebro-vascular diseases were evaluated by ROC analysis. Instrument for CAVI was applied in Sakura hospital (TOHO university). In all 3 autopsied patients had performed concurrently CAVI measurement in life. The study compared respective agreement degree between measurement value and pathological change in main artery. Results The percentage of difference of left and right sidedness with measured value for CAVI was remarkably smaller than MT. The area under the ROC curves of CAVI and MT for coronary stenosis were 0.894 (95% CI 0.810~0.978) and 0.700 (95% CI 0.566~0.834) respectively. And

[收稿日期] 2009-10-09 [修回日期] 2010-01-15

[作者简介] 宋明强, 硕士, 主任医师, 教授, 研究方向为动脉硬化与糖尿病发生学, E-mail 为 whsmq1201@hotmail.com。田海晔, 副主任技师。蝶田啓之, 博士, 日本东邦大学医学部附属佐仓病院病理部部长。

the area under the ROC curves of CAV I and MT for cerebral infarction were 0.831 (95% CI 0.747~0.914) and 0.576 (95% CI 0.458~0.695) respectively. Obviously areas under the ROC curve of CAV I were larger compared with area under ROC curve of MT whether in coronary artery or cerebro-artery atherosclerosis. Three autopsy cases demonstrated that CAV I and MT during life was agreement with severity of aortic atherosclerosis.

**Conclusion** CAV I has a high validity for diagnosis to MT, it is a good indicator of cardio-and cerebro-vascular event and is more likely reflecting arteriosclerosis in a whole body than MT.

心踝血管指数 (cardio-ankle vascular index, CAV I)是日本于2004年前后开发的一种新的动脉硬化度测定参数<sup>[1]</sup>。我国自2006年开始引入相关技术与设备。该技术克服了过去大动脉脉搏波速度 (pulse wave velocity, PWV) 测定方法复杂性和肱踝脉搏波速度 (brachial-ankle PWV, BaPWV) 血压依存性的遗憾, 加之 CAV I测定法的非侵袭性和良好的再现性<sup>[1]</sup>等特点, 使其在日本已获广泛普及和应用。在此之前的20年间, 人们更多地采用了1986年 Pado Pignoli等首创的超声测量颈动脉内膜中膜厚度 (intima-media thickness, MT) 的方法用于颈动脉壁和整体动脉硬化的评价<sup>[2-6]</sup>、心脑血管疾病及其终末事件的预测<sup>[7-10]</sup>以及对干预治疗的判定<sup>[11-14]</sup>等。由此带给人们的较多印象是在对未来发生心血管事件的预测中, MT 是一效度极高的预测因子<sup>[15]</sup>。但事实是常有不一致性的研究报告出现, 甚至同一研究的不同阶段也会出现不同的结果<sup>[16-18]</sup>。曾有报告指出, 血管造影证实的冠状动脉疾病与 MT 的关联性并不总是高的<sup>[19]</sup>。也就是说 MT 方法作为对整体动脉硬化的评价和心血管疾病的预测并非十分“完美”, 仍然有它的遗憾之处。本研究通过比较 CAV I 和 MT 两种测定法及其价值, 以求了解在动脉硬化评价中, 何者更为优越?

## 1 对象和方法

### 1.1 设备及其工作原理

CAV I的测定由日本东京福田电子公司生产的设备 VaSera CAV I-1000完成。受检对象以仰卧体位接受检查。将用于血压测定的袖套分别包绕于两侧上臂的肘上部和下肢踝上部。测压袖套被连接于用于测定容积脉搏波的容积描记传感器和用于测定血压的示波压力传感器。心音图的感音电极固定于胸骨左缘第2肋间。心电图电极接于两侧腕部。上述连接安置完成后, 按要求录入患者的基本数据(如身高、体重和出生年月等)和测定部位的距离后即可进行检查。

CAV I的测定是基于血管硬化指数 [ $\beta = \ln(P_s/P_d) (D/\Delta D)$ ]<sup>[20]</sup>和脉搏波速度计算公式 [ $PWV^2 = (\Delta P/\rho) (V/\Delta V)$ ]<sup>[21]</sup>融合计算而来 { $\beta = CAV I$

=  $a[\ln(P_s/P_d) \times 2\Omega PWV^2 / \Delta P] + b$ }<sup>[1]</sup>。其中  $P_s$  为收缩期血压,  $P_d$  为舒张期血压,  $D$  为血管直径,  $\Delta D$  为血管直径变动,  $\Delta P$  为脉压,  $V$  为血管容积,  $\rho$  为血液密度,  $a$  和  $b$  为常数。CAV I在整体上反映了主动脉、股动脉和胫骨动脉的硬化度, 理论上不受血压的影响(图1)。

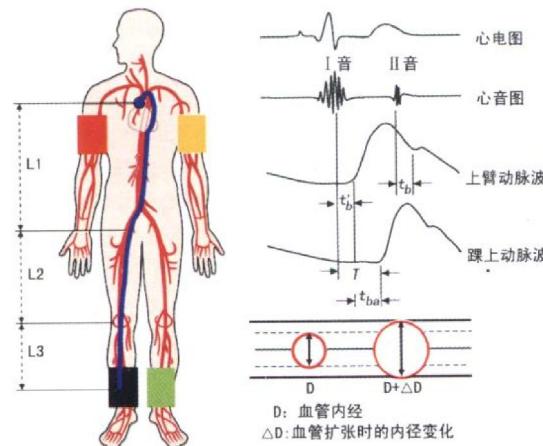


图1 心踝血管指数及其测量原理  $PWV = L / (t_b + t_{ba})$ , 其中  $L$  为主动脉瓣到下肢踝部的距离 ( $L_1 + L_2 + L_3$ ),  $T$  为脉搏波从主动脉瓣口传播到下肢踝部所需要的时间 ( $T = t_b + t_{ba} = t_b + t_{ba}$ )。

### 1.2 颈动脉内膜中膜厚度的测定方法

采用配置有7.5~10.0 MHz线阵探头的高清晰度B型超声设备(EUB8500 Hitachi Medical Tokyo, Japan), 对全部受检对象的颈总动脉、颈动脉窦和内颈动脉分别测量其超声影像的近侧和远侧血管壁MT, 其取值方法为血管壁腔内侧的高辉度区和外邻的低辉度区分别相当于动脉内膜和中膜, 两部分合在一起称作“内膜中膜复合体”, 其厚度则为MT。测定受测对象颈总动脉、颈动脉窦部和内颈动脉三处各自的最大MT(max-MT), 取三个测定值中的最大值作为本研究中的max-MT(以后简称MT)。

### 1.3 心踝血管指数和颈动脉内膜中膜厚度左右两侧测定值不一致程度比较

选择同时具备有CAV I和MT检查报告的连续病人183例(2006年1月至2006年6月), 所有患者年龄范围均在55~70岁之间, 平均年龄64.2±

8~7岁,男124例,女59例,体质指数(BMI)23.9±3.0 kg/m<sup>2</sup>,收缩压124.7±18.5 mmHg舒张压75.4±9.3 mmHg。全部患者均以右侧(R)MT和CAVI测定值为基础值,由此求出每个患者对侧(L)上下浮动值的百分率。其计算方法为: MT浮动百分率=[(L-MT-R-MT)/R-MT]×100%; CAVI浮动百分率=[(L-CAVI-R-CAVI)/R-CAVI]×100%。将浮动百分率分为0(即两侧相同,对侧无浮动)和在正负分开的基础上,按绝对值≤5%、>5%而≤10%、>10%而≤20%、>20%而≤30%和>30%共11个浮动范围。按对侧测定值的实际浮动百分比进行范围归属,进行各范围内患者人数计数,如本研究中,在浮动范围>10%而≤20%区间的人数为23例,则这个浮动百分位范围内出现的几率是(23/183)×100% = 12.6%。

#### 1.4 心踝血管指数和颈动脉内膜中膜厚度的诊断效度比较

由眼科、耳鼻喉科和消化内科筛选出30例非心血管疾病患者,该组患者无心脑血管危险因素如糖尿病、高血压、高脂血症和肥胖等,也无炎性和免疫性血管疾病。所有患者均在1个月内先后实施了CAVI和MT检查。以各自处于相对正常值范围(MT≤1.0<sup>[22]</sup>; CAVI≤9.0)内的人数所占百分比求得各自特异度。以47例脑梗死和42例心肌梗死[均进行了冠状动脉旁路移植术(PTCA)或经皮冠状动脉腔内成形术(CABG)]患者为对象,分别作为脑动脉硬化和心脏冠状动脉硬化的金指标。由CAVI和MT各自高于正常高限值的人数所占百分比计算出各自的敏感度。CAVI和MT诊断系统的准确性由ROC曲线下面积来判定。三组受试者年龄范围均在55~70岁之间,其基本特征见表1。

表 1 心踝血管指数和颈动脉内膜中膜厚度诊断效度评价受试者的基本特征

分组	非心脑血管疾病	心肌梗死	脑梗死
	(n=30)	(n=42)	(n=47)
男/女(例)	14/16	35/7	36/11
年龄(岁)	64.1±9.3	61.8±4.0	64.3±5.2
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22.2±3.3	24.5±2.9	23.6±3.1
收缩压(mmHg)	121.7±15.6	124.7±19.9	134.7±27.5
舒张压(mmHg)	73.1±8.9	76.9±10.9	80.3±12.1

#### 1.5 结合大血管病理解剖所见进行比较

自本院开始使用CAVI检查设备以来至今共有

3例尸检患者于生前进行了CAVI检查,且3例患者同时具备颈动脉MT诊断报告,分别对其测定值与其病理表现的一致性进行比较。

#### 1.6 统计学处理方法

除CAVI和MT两侧测定值的不同浮动范围内频度比较使用Excel以外,CAVI和MT的ROC曲线和曲线下面积的计算均采用SPSS11.0统计软件获取。

## 2 结果

### 2.1 心踝血管指数和颈动脉内膜中膜厚度左右两侧测定值差异度比较

将绝对值相同的正负浮动百分比范围内的人数合并后,CAVI和MT两侧测定值上下浮动在10%以内的频度(概率)分别为99.1%和28.9%,而且MT尚有8.8%的人其两侧测定值浮动度在30%以上(图2),也就是说,比起CAVI,MT两侧的测定值存在的更大差异度。

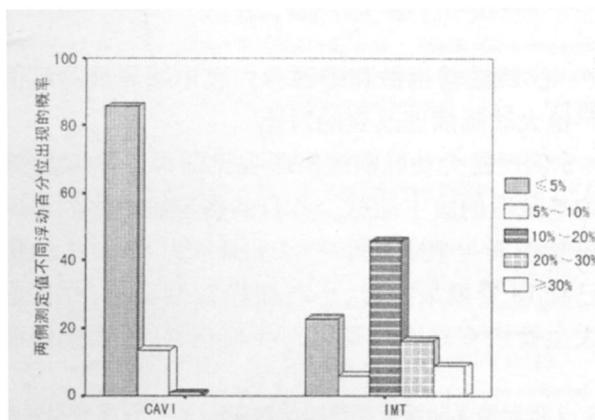


图2 心踝血管指数和颈动脉内膜中膜厚度两侧测定值的不同浮动范围内频度比较

### 2.2 心踝血管指数和颈动脉内膜中膜厚度的诊断效度比较

以MT≤1.0 mm和CAVI≤9.0为相对正常值,在诊断的敏感度上CAVI无论在冠状动脉硬化或是在脑动脉硬化均明显高于MT,而诊断的特异度CAVI则低于MT(表2)。

CAVI和MT的ROC曲线下面积在心脏冠状动脉硬化组分别为0.894(95% CI 0.810~0.978)和0.700(95% CI 0.566~0.834),脑动脉硬化组分别为0.831(95% CI 0.747~0.914)和0.576(95% CI 0.458~0.695),显然CAVI的ROC曲线下面积无论在心脏或是脑动脉硬化的诊断中均显著大于MT(图3)。

表 2 心踝血管指数与颈动脉内膜中膜厚度的诊断敏感度和特异度比较

诊断指标	敏感度		特异度 (n=30)
	PTCA 或 CABG (n=42)	脑梗死 (n=47)	
max-MT	40%	26.7%	90%
CAVI	90%	83.3%	60%

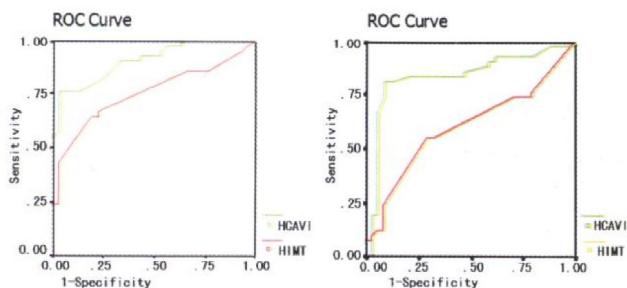


图 3 心踝血管指数和颈动脉内膜中膜厚度对心脑动脉硬化诊断的 ROC 曲线 HCAVI 为两侧 CAVI 的最大值, HMT 为两侧 MT 的最大值。

### 2.3 心踝血管指数和颈动脉内膜中膜厚度测定值与尸检大动脉病理改变的对比

3例尸检大动脉病理肉眼观见图4。3例动脉标本均是截取的腹主动脉。各自的病理解剖序列编码与病理诊断见表3。其中病理编号为SA06-2的患者已有18年糖尿病史,平时血糖控制良好,死亡前无大血管病变临床表现,CAVI值正常,后因胰腺癌

表 3 3例尸检大动脉病理诊断与对应心踝血管指数和颈动脉内膜中膜厚度测定值及相关记录

序列编码	年龄(岁)	性别	生前诊断	CAVI	max-MT	PS	解剖病理诊断
SA 06-2	49	女	1. 糖尿病 18年 2. 胰头癌术后	7.4	0.7	0	1. 胰头癌术后改变 2. 大动脉管壁正常
SA 06-8	82	男	1. 下肢动脉闭塞症 2. 急性心功能不全 (R-ABI <sup>†</sup> 1.03, L-ABI 0.72)	9.3	1.0	13.7	1. 双下肢大动脉闭塞 2. 大动脉全长重度动脉粥样硬化和石灰化, 真性大动脉瘤和局部大的血栓形成
SA 06-10	76	男	1. 不稳定型心绞痛 2. CABG 术后 3. 急性心功能不全	11.2	1.3	5.0	大动脉全长重度动脉粥样硬化和石灰化

### 3 讨论

CAVI测定法是用于评价动脉硬化度的新技术,它以无血压依赖性为突出特征,且具备良好的再现性等特点<sup>[1]</sup>。因此,如果CAVI再拥有良好的诊断效度,则在现今无创的动脉硬化诊断指标中将有望成为更为理想的动脉硬化评价指数。

死亡; SA 06-8患者高龄,因已有下肢动脉闭塞及腹主动脉分叉处有血栓形成,所测 CAVI 值不高; SA 06-10患者生前已有重度心脏冠状动脉硬化表现,尸检腹主动脉表现为重度动脉硬化。



图 4 3例具有心踝血管指数和颈动脉内膜中膜厚度测定记录的尸检大动脉管壁形态学观察 从上至下分别是病理编号为 SA 06-2, SA 06-8 和 SA 06-10。

本研究通过对CAVI和MT各自两侧测定值不一致程度的比较发现,CAVI两侧测定值的浮动百分比明显小于MT。CAVI和MT在浮动度为10%以内的概率分别为99.1%比28.9%,浮动度大于10%的概率,MT竟达71.1%。显然,在进行全身大动脉硬化度的评价时,两侧测定值的差异率应该

越小越好,差异值增大则预示着局部测定值对其他部位血管壁硬化度的预测结果将存在差异大的可能性。因此,若从两侧测定值差异大小的角度来衡量测定指标的优劣时,CAVI比 MT更能反映全身大动脉的硬化程度。

本研究同时考察了各自测定值的诊断效度。按 CAVI测定设备规定的动脉硬化诊断界值 0.9作为取值点时,其敏感度在心脏冠状动脉硬化和脑动脉硬化分别为 90% 和 83.3%,特异度为 60%。在与 MT的诊断效度比较中,CAVI的 ROC 曲线下面积在心、脑动脉硬化均显著大于 MT。由此表明,CAVI在用于评估全身大动脉硬化度及其脏器受累的风险时,其诊断效度要优于 MT。

仅有的 3例死亡者尸检大动脉解剖证实了其生前测定值与血管病理改变的吻合性。SA 06-2 生前 CAVI 值 7.4 血管组织形态学基本正常; SA 06-10 为 CABG 术后患者,生前 CAVI 值 11.2,解剖显示全长大动脉高度粥样硬化和石灰样改变,其测定值与血管病理改变高度吻合; SA 06-8 患者于生前已确诊存在下肢动脉闭塞症 (ASO) (两侧最小 ABI= 0.72),这将影响 CAVI 测定值,原则上在有 ASO 存在时,其 CAVI 实测值不能作为动脉硬化的评价尺度,该例病例病理形态学证实在腹主动脉与髂动脉分叉处可见巨大真性动脉瘤形成并伴厚的附壁血栓,因此,真正的 CAVI 应远远高于 9.3。从表 5 可以看出,MT 在重度大动脉硬化时也表现出高值 (SA 06-8 1.0 和 SA 06-10 1.3)。从这一点看,两项非侵袭性测定法作为动脉硬化度的评估指数均显示出一定的判断价值。

综上所述,CAVI 是一项新的有效且可信的动脉硬化度评估指标,在对全身器官而非局部动脉硬化程度的判断上要优于 MT。

## [参考文献]

- [1] Kohji Shirai Junji Utina Kuniaki Otsuka et al A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter cardio-ankle vascular index (CAVI) [J]. *J Atheroscler Thromb* 2006 **13** (2): 101-107.
- [2] Paolo Pignoli Elena Tronol Andrea Poli et al Intimal plus medial thickness of the arterial wall a direct measurement with ultrasound imaging [J]. *Circulation*, 1986 **74** (6): 1399-406.
- [3] Mannami T, Konishi Baba S, Nishimura N, et al Prevalence of asymptomatic carotid atherosclerotic lesions detected by high-resolution ultrasonography and its relation to cardiovascular risk factors in the general population of a Japanese city the Suita study [J]. *Stroke* 1997 **28**: 518-525.
- [4] O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al Carotid artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults [J]. *N Engl J Med* 1999 **340** (1): 340.
- [5] Marit Graner Marjut Varpuja Juhani Kahri et al Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol* 2006 **97** (5): 624-629.
- [6] Lester SJ, Eleid MF, Khandheria BK, et al Carotid intima-media thickness and coronary artery calcium score as indications of subclinical atherosclerosis [J]. *Mayo Clin Proc* 2009 **84** (3): 229-233.
- [7] Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction The Rotterdam Study [J]. *Circulation* 1997 **96** (5): 1432-1437.
- [8] Roxana Djaberi Schijf JD, de Koning EJ, et al Usefulness of carotid intima-media thickness in patients with diabetes mellitus as a predictor of coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol* 2009 **104** (8): 1041-1046.
- [9] Keech AC, Grieve SM, Patel A, et al Urinary albumin levels in the normal range determine arterial wall thickness in adults with type 2 diabetes a FIELD substudy [J]. *Diab Med* 2005 **22** (11): 1558-1565.
- [10] Pavel Paredes Intima-media thickness indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis [J]. *Vasc Med* 2004 **9** (1): 46-54.
- [11] Blanckenhorn DH, Selzer RH, Crawford DW, et al Beneficial effects of colestipol niacin therapy on the common carotid thickness measured by ultrasound [J]. *Circulation* 1993 **88** (1): 20-28.
- [12] Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al Reduction in carotid arterial wall thickness using lovastatin and dietary therapy a randomized controlled clinical trial [J]. *Ann Intern Med* 1996 **124** (6): 548-556.
- [13] Madahon S, Sharpe N, Gamble G, et al Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis results of the LIPID atherosclerosis substudy [J]. *Circulation* 1998 **97** (24): 1784-1790.
- [14] Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus [J]. *N Engl J Med* 2003 **348** (23): 2294-303.
- [15] Riley WA. Carotid artery intima-media thickness risk assessment and scanning protocol [J]. *Eur Heart J* 2002 **23** (12): 916-918.
- [16] Iglesias del Sol A, Grobbee DE, Hofman A, et al Carotid intima-media thickness at different sites relation to incident myocardial infarction The Rotterdam study [J]. *Eur Heart J* 2002 **23** (12): 934-940.
- [17] Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in prediction of cardiovascular disease incidence the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) [J]. *Arch Intern Med* 2008 **168** (12): 1333-1339.
- [18] Del Sol AI, Moons KGM, Hollander M, et al Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam study [J]. *Stroke* 2001 **32** (7): 1532-1538.
- [19] Adams MR, Nakagomi A, Keech A, et al Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease [J]. *Circulation* 1995 **92** (9): 127-134.
- [20] Hasegawa M. Fundamental research on human aortic pulse wave velocity [J]. *Jikei Med J* 1970 **85**: 742-760.
- [21] Bramwell JC, Hill AV. Velocity of the pulse wave in man [J]. *Proc Roy Soc* 1922 **93** (652): 298-306.
- [22] Abrams CK, Giddens DP, Bhaban RF, et al Carotid bifurcation atherosclerosis quantitative correlation of plaque localization with flow velocity profiles and wall shear stress [J]. *Circ Res* 1983 **53** (4): 502-514.

(此文编辑 许雪梅)