

# 颈动脉内膜中膜厚度相关因素的研究进展

李争, 杜鸿瑶 综述, 史俊玲 审校

(河北联合大学附属中医医院心内科, 河北省唐山市 063000)

[关键词] 颈动脉内膜中膜厚度; 动脉粥样硬化; 危险因素

[摘要] 颈动脉内膜中膜厚度(CIMT)的改变早于斑块的发生,作为早期动脉粥样硬化(As)的指标越来越引起人们的关注,已成为国内外研究的热点。大量的基础和临床研究表明,传统的As的危险因素同样为CIMT增厚的危险因素。新近国内外研究发现其他一些相关因素亦可致CIMT增加,本文就近年来CIMT相关因素研究进展做一简要综述,以期对As的诊断和治疗提供帮助。

[中图分类号] R54

[文献标识码] B

## The Latest Research Progress of Related Factors of Carotid Artery Intima-Media Thickness

LI Zheng, DU Hong-Yao, and SHI Jun-Ling

(Department of Cardiology, Chinese Medicine Hospital of Hebei United University, Tangshan Hebei 063000 China)

[KEY WORDS] Carotid Intima-Media Thickness; Atherosclerosis; Danger Factor

[ABSTRACT] Change of carotid intima-media thickness(CIMT) is earlier than the happen of plaque. As the early atherosclerosis (As) indicator it is increasingly attracting people's attention, and has become a research hotspot at home and abroad. A large number of basic and clinical studies have shown that the traditional risk factors of As are similar to the risk factors of CIMT thickening. Recent international studies have found some other relevant factors can also cause increased CIMT. This paper make a brief overview about research progression of relevant factors of CIMT in recent years, in order to help the diagnosis and treatment of As.

颈动脉内膜中膜厚度(CIMT)的改变早于斑块的发生,可作为早期动脉粥样硬化(As)的指标。早期As在未形成管腔狭窄之前,病变主要在血管内膜层,粥样斑块形成与动脉壁内膜增厚有密切关系。晚近研究认为CIMT不仅能反映颈动脉局部的As进展情况,也是全身动脉重塑和粥样硬化的早期评价指标<sup>[1]</sup>。本文就该领域最新的研究进展做一简要综述,以期对As早期的预防、诊断和治疗提供帮助。

## 1 传统危险因素

颈动脉由于位置表浅,易于探测,在临床试验中常被用作观察As程度以及药物干预治疗后疗效

的窗口,以鉴别动脉硬化的“易损”患者。大量的基础和临床研究表明,传统的As的危险因素同样为CIMT增厚的危险因素,包括年龄、性别、吸烟、酗酒、肥胖、高血压、糖尿病及脂质异常可显著影响CIMT<sup>[2]</sup>,这些危险因素已为大家所熟知。新近的一些研究表明以下因素亦可能与CIMT增加相关。

## 2 CIMT 相关因素的最新研究进展

### 2.1 正常高值的血压水平和儿童高血压

高血压时由于血流对血管壁的机械性压力和冲击力等作用增大,内膜容易受到损害,引起血管平滑肌细胞迁移至内膜,产生胶原纤维、弹力纤维等,引起动脉管壁增厚,有利于脂质在动脉内膜最终

[收稿日期] 2011-11-16

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(2011185)

[作者简介] 李争,主治医生,主要从事动脉硬化和心力衰竭的研究,E-mail 为 lizhengzhuhui@sina.com。杜鸿瑶,主治医师,主要从事心血管疾病的中医药研究。史俊玲,主任医师,主要从事高血压和冠心病的研究。

发生 As。早期发现和干预危险因素及亚临床血管病变,可延缓和控制心脑血管事件的发生。所以对于高血压患者不仅要积极降压,更重要的是降低血管疾病的危险性。

正常高值的血压水平与 CIMT 的关系尚不十分明确。Pasha 等<sup>[3]</sup>通过流行病学调查显示,在传统生活方式的人群中血压水平与 CIMT 显著相关,在血压正常高值时即可导致 CIMT 增加。随血压水平的升高 CIMT 厚度逐渐增加,在校正了心血管危险因素后亦得到相同的结果。

原发性高血压在儿童中已不是罕见疾病。Popovici 等<sup>[4]</sup>将 78 例原发性高血压的儿童及 53 例正常儿童入选研究,均排除继发性高血压,所有儿童均监测 CIMT、左心室重量指数及体质指数。结果显示在高血压组儿童中,肥胖儿童 64 例(82.05%),40 例左心室重量指数增加(51.28%),51 例 CIMT 增加,CIMT 波动于 0.52 ~ 0.69 mm 之间。在正常空白对照组中,CIMT 波动在 0.32 ~ 0.54 mm。CIMT 与收缩压、舒张压及体质指数显著相关。但笔者认为,研究结果尚不能充分说明 CIMT 增加与高血压和肥胖相关,因为在儿童中高血压和肥胖显著相关。总之,监测上述相关参数可以提供早期内皮功能损伤的信息。

## 2.2 糖耐量减低与糖化血红蛋白 A1c(HbA1c)

糖尿病与亚临床动脉硬化的关系已经比较明确,而非糖尿病的糖耐量减低与早期动脉硬化的关系尚不十分明确。一项纳入 1 304 例大于 45 岁的芬兰人研究表明<sup>[5]</sup>,在年龄校正后糖耐量减低与 CIMT 显著相关,恶化的糖耐量水平有增加早期 As 的趋势( $P < 0.05$ ),在进一步校正其它心血管危险因素后上述联系程度降低,但在女性校正危险因素后糖耐量减低与 CIMT 和颈动脉弹性仍显著相关。研究认为,糖尿病及糖耐量减低与正常糖耐量相比增加早期的 As,研究数据提示女性糖耐量减低较男性更危险。

一项来自台湾的研究表明<sup>[6]</sup>,在校正了年龄、性别、吸烟、高血压、LDLC 和体质指数,HbA1c 在全部 541 例受试者中与 CIMT 存在正线性相关( $P = 0.03$ )。作者认为,在中国人群中 HbA1c 与颈动脉的亚临床 As 相关,这个关系是没有拐点的线性相关,但 HbA1c 还不是一个肯定的鉴别亚临床 As 的指标。

## 2.3 炎症反应因子

2.3.1 C 反应蛋白(CRP) 在炎症反应中最具标志性的因子的 CRP 被认为是 As 发展中具有敏感性

的检测指标,随着 CRP 水平的升高,颈动脉斑块大小也随着增大呈正相关关系<sup>[7]</sup>。它是在感染或炎症因素的刺激下由肝脏合成的急性时相反应蛋白,血浆 CRP 浓度增加不但与动脉粥样斑块炎症反应程度相关,而且还是心血管疾病发生发展的一个危险因素。CRP 浓度高低与疾病炎症反应程度关系密切,CRP 对炎症的反应实际上是炎症反应过程中各种细胞因子信号的一种放大,CRP 在慢性炎症过程中在动脉粥样病变局部沉积,诱发内皮细胞分化和表达黏附分子及化学趋化因子,促进巨噬细胞表达细胞因子和组织因子对低密度脂蛋白胆固醇的摄取,促进白细胞介素 6 和内皮素 1 的分泌,促进动脉内皮细胞表达纤溶酶原激活剂抑制剂,增强活性和扩大其他炎症递质的促炎症效应。

CRP 对加剧 As 的炎性反应有直接作用,与 As 的存在和严重性及心血管并发症有明显相关性,提示 CRP 可作为 As 严重程度的标志。相关临床研究得到,与低 CRP 组脑梗死患者相比,高 CRP 组脑梗死患者 CIMT 和不稳定性斑块的发生率显著增高( $P < 0.05$ ),CRP 可以反映颈动脉粥样硬化的特征和斑块的稳定性,是了解脑梗死预后的重要指标<sup>[8]</sup>。CRP 是 CIMT 的独立危险因素<sup>[9]</sup>。

2.3.2 穿透素 3(PTX-3) PTX-3 是新发现的由感染和炎症部位组织细胞分泌的一种急性期蛋白,与 CRP 属同一个超家族也是一种炎症标记物,在炎症级联反应中均起着重要作用,并参与了机械牵张刺激引起的炎症反应过程。PTX-3 作为一个多功能的可溶性模式识别受体,在先天性免疫和炎症反应,肺部防御某些病原体感染中发挥着重要作用。细胞学研究发现<sup>[10]</sup>:PTX3 在 As 斑块形成过程中作用主要包括:①促进细胞凋亡,上调内皮组织因子表达,促高凝状态,促血栓形成;②抑制促纤维细胞生长因子,致使斑块纤维帽变薄;③过氧化低密度脂蛋白通过血管平滑肌细胞诱导 PTX3 的表达增高 70 倍,进一步放大炎症反应。此外,PTX3 与 CRP 虽然结构相近,但在基因组成、染色体着位、细胞来源、刺激及配体识别等方面都不相同:PTX3 存在时间较长,易检测;基因更为恒定,受干扰因素少,不受总胆固醇、高密度脂蛋白、血红蛋白、吸烟、肥胖和性别等因素影响,是研究 As 炎症反应的可靠指标<sup>[11,12]</sup>。

Latini 等<sup>[13]</sup>发现 PTX3 在急性心肌梗死患者发生症状后 7 h 可达高峰,数天后逐渐降至基线,而 CRP 峰值明显延迟,在症状发生后的 24 ~ 48 h,提示 PTX3 对不稳定心绞痛、非 ST 段抬高心肌梗死和

ST 段抬高急性心肌梗死都有重要的预测价值。Inoue 等<sup>[14]</sup>研究发现:PTX3 水平与急性冠脉综合征的相关性优于血清高敏 CRP,提示 PTX3 与 As 的关系密切。另有研究表明 PTX3 在心血管循环中表达,并且在 As 斑块组织中的表达明显上调,提示 PTX3 参与 As 过程,是 As 斑块形成的重要炎症因子之一;血浆高 PTX3 与 CIMA 和心血管疾病独立且正相关,而与体质指数、血红蛋白、前白蛋白、总胆固醇、甘油三酯和 LDL 负相关<sup>[15]</sup>。

**2.3.3 基质金属蛋白酶(MMP)** MMP 是降解细胞外基质的主要酶,细胞外基质是 As 斑块的主要成分,细胞外基质的降解与血管重构、斑块不稳定性密切相关。As 的形成过程也是细胞外基质重构的过程,是由于众多危险因子损伤内皮导致血管舒张功能异常,并诱导内皮细胞分泌 MMP 降解基底膜及发生一系列炎症反应,炎症反应亦可增加 MMP-9 的表达。MMP-9 可破坏覆盖于斑块表面的纤维帽,削弱其抵抗应力的作用,形成不稳定性斑块<sup>[16]</sup>。

Gaubatz 等<sup>[17]</sup>用核磁共振成像检测 1 901 例存在 As 高危因素的社区人群 C-MIT 与 MMP 的关系,结果高 CIMA 组较低 CIMA 组血浆 MMP-1、MMP-3、MMP-7 水平显著升高,MMP-7 与颈动脉钙化独立相关,研究认为在老年人中循环水平的 MMP 与动脉壁重塑和结果变化相关。

## 2.4 抗氧化剂

流行病学及临床实验研究的结果表明抗氧化剂治疗与 As 之间可能存在关联,高水平的血浆类胡萝卜素可以降低心血管疾病、恶性肿瘤及慢性病的发生,降低早期 As 的发展,这种保护作用是由于它的抗氧化效应产生,但结果尚不十分明确。叶黄素、番茄红素和  $\beta$ -胡萝卜素是血清中含量最高的类胡萝卜素。

**2.4.1 叶黄素** Zou 等<sup>[18]</sup>研究得到,早期动脉硬化者血清叶黄素水平低于正常空白对照组,玉米黄素和  $\beta$ -胡萝卜素在动脉硬化组和正常空白对照组间差异无统计学意义。在动脉硬化患者中,血清叶黄素水平与 CIMA 成反比,玉米黄素和  $\beta$ -胡萝卜素与颈动脉僵硬、弹性系数及脉搏波速率成反比,在校正性别和年龄后统计结果仍有显著的差异。笔者认为,叶黄素在早期的动脉硬化中具有保护作用,而类胡萝卜素与动脉硬化之间的关系仍有待进一步的临床研究。

**2.4.2 番茄红素** 血浆高水平的番茄红素浓度

亦与降低心血管疾病的发生相关。Riccioni 等<sup>[19]</sup>研究 120 例受试者中,58 经超声证实 CIMA 增厚的患者,血浆番茄红素浓度较空白对照组显著降低。研究数据表明高水平的番茄红素在抗 As 特别是颈动脉粥样硬化中扮演着保护性的角色。另一项纳入 1 212 例年龄 61 ~ 80 岁的临床研究也得到类似结果,高水平的番茄红素、 $\beta$ -隐黄质和  $\alpha$ -胡萝卜素与 CIMA 下降相关<sup>[20]</sup>。

## 2.5 HIV

在 HIV 感染的患者中心血管疾病是病人死亡的重要原因之一,增加的心血管风险与传统的危险因素相关,HIV 感染本身可以损害血管壁,抗病毒治疗影响体内新陈代谢。HIV 感染和抗病毒治疗与 CIMA 相关,并增加大动脉的僵硬,这些血管的改变可能是 HIV 患者心血管风险增加的原因<sup>[21]</sup>。

在没有 HIV 感染的人群中维生素 D 缺乏将增加心血管疾病的风险,而在 HIV 阳性的患者中维生素 D 与心血管危险因素间的关系却不明确。一项纳入 139 例 HIV 阳性患者和 34 例正常空白对照组的研究<sup>[22]</sup>,正常空白对照组维生素 D 水平高于 HIV 阳性组( $P=0.02$ ),在 HIV 阳性患者中经多元线性回归分析后维生素 D 水平与炎症或内皮功能标记无关。在多元逻辑分析后,维生素 D 水平较低的低 HIV 阳性患者 CIMA 高于中位数的几率是其他患者的 10 倍( $P<0.01$ )。HIV 阳性的患者在经抗病毒逆转录疗法后维生素 D 水平与免疫系统恢复正相关,而与 CIMA 负相关。这些发现表明,维生素 D 在经抗病毒逆转录治疗后 HIV 相关的心血管疾病和免疫系统重建中扮演重要的角色。

## 2.6 内皮素(ET)

ET 是目前所发现的较强的局部缩血管物质,具有促进血管平滑肌细胞增殖作用,可能是导致高血压颈动脉 CIMA 增厚的一个重要因子。ET 由血管内皮细胞、平滑肌细胞、单核巨噬细胞和淋巴细胞产生,对维持血管舒缩紧张性起着重要作用。研究表明,在高血压患者和动物中,血浆 ET 明显升高。能促使血管平滑肌细胞的有丝分裂,加速血管平滑肌细胞增殖,使血管壁增厚,血管弹性下降。

ET-1 与高血压诱导的心血管并发症的发展有关。Skalska 等<sup>[23]</sup>研究得到,CIMA 与血浆 ET-1 水平正相关,逐步回归分析校正所有混杂变量后 CIMA 仍与 ET-1 水平正相关。研究认为 ET-1 增加 CIMA,促进终末器官损害的发展。

## 2.7 色素上皮衍生因子(PEDF)

PEDF 是一种多能神经营养因子,是在哺乳动



物的眼腔中所发现的最强的抗血管生长因子。PEDF 表现出神经营养和抗血管生成的特性,提示这种蛋白在控制与肿瘤生长相关的新血管生成中具有潜在的治疗价值。PEDF 在抗 As 中具有保护作用,但目前还没有研究证实 PEDF 与人类 As 的关系。一项入选 317 例门诊病人的研究<sup>[24]</sup>,平均年龄  $62.1 \pm 9.1$  岁,通过脱氧葡萄糖-PET 和 CIMA 来检测 PEDF 水平是否与血管炎症独立相关。颈动脉粥样硬化斑块脱氧葡萄糖的摄取是血管炎症的一个指标作为标准摄取值,结果平均血清 PEDF 水平、颈动脉标准摄取值和 CIMA 分别为  $13.5 \pm 1.1 \mu\text{g/mL}$ ,  $1.34 \pm 0.19 \text{ mm}$  和  $0.71 \pm 0.15 \text{ mm}$ ,多元逐步回归分析显示 CIMA、男性、肾小球滤过率、胰岛素抵抗、甘油三酯、心率、腰围和颈动脉标准摄取值均与 PEDF 水平独立相关。笔者认为,研究揭示了血清 PEDF 水平与 CIMA 和血管炎症独立相关,因而建议 PEDF 在人类中可以作为一个新的反应 As 的生物标记。

## 2.8 打鼾

既往的研究表明,自诉的打鼾与动脉硬化性血管疾病相关,然而自诉的打鼾是否是亚临床 As 的独立危险因素尚无定论。来自北京安贞医院的相关研究<sup>[25]</sup>共纳入 1 050 受试者,每周打鼾次数大于 5 次的占 31.5%,64.3% 的参与者有自诉打鼾的历史,统计分析结果自诉打鼾患者的 CIMA 较无打鼾者显著增加,在校正传统的心血管危险因素后,逻辑回归分析示自诉打鼾患者 CIMA 和颈动脉分叉处粥样硬化斑块较无打鼾者仍显著增加。研究认为,自诉打鼾与 CIMA 和颈动脉分叉处粥样硬化斑块显著相关,独立于传统的心血管危险因素。

## 2.9 更年期及激素替代治疗

一项包括法国、比利时和荷兰的多中心研究<sup>[26]</sup>,538 例有轻度高胆固醇血症的绝经期后的女性,平均年龄  $58 \pm 6$  岁,更年期平均  $8 \pm 7$  年,在更年期的早期阶段、更年期以后及没有使用激素替代治疗的患者与较差的动脉参数独立相关。在多元回归分析后,激素替代治疗组有较低的 CIMA。研究结果认为,更年期和更年期以后及更年期激素替代治疗与 CIMA 及大血管僵硬度独立相关。

## 2.10 牙齿缺失和牙周炎

As 患者中牙周疾病与心血管疾病相关,牙齿的数量可能是心血管疾病的危险预测因素。一项研究入选了 1 016 例 70 岁的老年人,在校正性别、年龄、吸烟、体质指数、腰臀比、甘油三酯、胆固醇、CRP、白细胞计数、血压和 Framingham 危险评分后,

CIMA 和颈动脉粥样硬化斑块的数量与牙齿的数量显著的负相关( $P=0.016$ )。研究者进一步强调,牙齿缺失是 As 容易观察到的危险提示<sup>[27]</sup>。

López 等<sup>[28]</sup>的研究将 53 例规律接受治疗的牙周炎患者作为空白对照组,55 例未经过系统治疗的牙周炎患者作为病例组。结果提示,病例组患者牙周菌斑的数量、白细胞和 CRP 显著升高,病例组患者较空白对照组 CIMA 显著增高( $P=0.027$ ),回归分析提示年龄、吸烟和牙周炎是 CIMA 增加的独立预测因子。作者认为未经治疗的牙周炎与早期的颈动脉粥样硬化和炎症反应标记物相关。

## 2.11 种族

在中年和老年的个体已经明显的观察到 CIMA 与相关的危险因素存在种族的差异,而在青年人中尚无相关研究。一项 768 例年龄在 18~25 岁的学生入选的研究<sup>[29]</sup>,当模型整合为普通的心血管危险因素,性别显示出对 CIMA 强烈的影响,男性较女性 CIMA 厚  $15.4 \mu\text{m}$ ;种族也与 CIMA 显著的相关,非裔美国人 CIMA 较西班牙裔以外的白人厚  $17.3 \mu\text{m}$ ,而亚裔和西班牙裔白人较非裔美国人 CIMA 分别少  $14.3 \mu\text{m}$  和  $15.4 \mu\text{m}$ ;BMI 和收缩压与 CIMA 正相关。研究结论得到,CIMA 在青年中亦存在种族的差异。在生命后期出现的 As 危险因素在青年人的大学时代就已经出现并被检测到,所以有目的的减少终身的心血管疾病负担的战役应该在生命的早期开始以改善公众健康。

## 2.12 基因与遗传

CIMA 与遗传因素显著相关,且每个人不同的心血管危险因素与 CIMA 的关系是不同的,这可能是男女之间心血管疾病不同发病率的原因<sup>[30]</sup>。心血管疾病的家族易感性不会影响 CIMA<sup>[31]</sup>。但 Conde 等<sup>[32]</sup>通过检测 4 961 例欧洲人的单核苷酸多态性与 CIMA 关系的研究得到,11 个与心肌梗死和冠状动脉疾病相关的基因序列同 CIMA 不相关,提示这些基因组不是通过影响早期的血管重塑和 As 起作用的。

## 2.13 边缘型人格障碍(BPD)

一项针对 BPD 与 IMT 的临床研究<sup>[33]</sup>,BPD 的女性 IMT 显著高于健康女性( $P=0.02$ ),在线性回归分析中校正了体重指数和体力活动后,IMT 与 BPD 仍显著相关。笔者认为有 BPD 的女性出现心血管疾病的风险增加。

## 2.14 慢性阻塞性肺疾病(COPD)

COPD 与 As 间尚不存在明确的关系,但一项纳

入 42 例 COPD 患者和 84 例非 COPD 作为空白对照组的临床研究<sup>[34]</sup>得到阳性结果,所有入组患者均排除高血压、糖尿病、血脂异常、服药史及心血管疾病。在新诊断的未经治疗的慢性阻塞性肺疾病患者,CIMT 和 CRP 水平较空白对照组显著升高,而 CIMT 和 CRP 水平不相关。这些结果证明,在 COPD 患者中全身性的炎症反应对亚临床的 As 有潜在的作用。

## 2.15 网膜素

网膜素是一种脂联素,是内脏脂肪组织特异性分泌的脂肪因子,它的水平在肥胖的个体是降低的,但目前尚无与 As 的研究报道。新近一项来自日本的研究显示<sup>[35]</sup>,循环网膜素水平与 CIMT、体质指数、腰围、空腹血糖、肌酐、肾小球率过滤成反比,单元回归分析提示最大 CIMT 与网膜素、年龄和肾小球率过滤相关,多元回归分析结果网膜素和年龄与最大 CIMT 和平均 CIMT 相关。笔者认为,网膜素水平与 CIMT 独立的负相关,并建议检测网膜素水平对评估 CIMT 是有用的。

## 3 小 结

总之,近年来基础和临床医学对 CIMT 相关病因的危险因素研究较多,新的相关危险因素不断被发现。相信在不久的将来,通过对相关危险因素的预防和阻断,能为 As 的治疗提供新的思路和方法。

## [参考文献]

- [1] Conde L, Bevan S, Sitzler M, et al. Novel Associations for coronary artery disease derived from genome wide Association studies are not Associated with increased carotid intima-media thickness, suggesting they do not act via early atherosclerosis or vessel remodeling [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 684-689.
- [2] 许先进, 董旭. 颈动脉内膜中膜厚度的临床研究进展 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16(8): 665-668.
- [3] Pasha SM, Wiria AE, Wammes LJ, et al. Blood pressure class and carotid artery intima-media thickness in a population at the secondary epidemiological transition [J]. *J Hypertens*, 2011, 29(11): 2194-200.
- [4] Popovici B, Brumaru O. Correlation between essential hypertension and carotid intima media thickness in children [J]. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*, 2011, 115(1): 85-90.
- [5] Sipilä K, Kähönen M, Salomaa V, et al. Carotid artery intima-media thickness and elasticity in relation to glucose tolerance [J]. *Acta Diabetol*, 2012, 49(3): 215-223.
- [6] Hung CS, Lee PC, Li HY, et al. Hemoglobin A1c is associated with carotid intima-media thickness in a Chinese population [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, 75(6): 780-785.
- [7] 尹萍, 刘颖. 男性 2 型糖尿病患者高敏 C 反应蛋白与颈动脉超声指标的关系 [J]. *中国现代医学杂志*, 2007, 17(17): 2163-165.
- [8] 肖伟忠, 储新娟, 韩东华. C 反应蛋白与脑梗死患者颈动脉粥样硬化病变的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(7): 556-558.
- [9] Kawada T, Otsuka T, Endo T, et al. Aging, components of metabolic syndrome and serum C-reactive protein showed significant relationship with carotid atherosclerosis [J]. *Aging Male*, 2012, 15(1): 42-47.
- [10] Imamura M, Kawasaki T, Savchenko AS, et al. Lipopolysaccharide induced expression of pentraxin 3 in human neutrophils and monocyte-derived macrophages [J]. *Cell Immunol*, 2007, 248(2): 86-94.
- [11] Savchenko A, Imamura M, Ohashi R, et al. Expression of pentraxin-3 (PTX-3) in human atherosclerotic lesions [J]. *J Pathol*, 2008, 215(1): 48-55.
- [12] Nebuloni M, PAsqualini F, Zerbi P, et al. PTX-3 expression in the heart tissues of patients with myocardial infarction and infectious myocarditis [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2011, 20(1): e27-e35.
- [13] Latini R, Maggioni AP, Peri G, et al. Prognostic significance of the long pentraxin PTX-3 in acute myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2004, 110(16): 2349-354.
- [14] Inoue K, Sugiyama A, Reid PC, et al. Establishment of a high-sensitivity pAsma Assay for human pentraxin 3 As a marker for unstable angina pectoris [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(1): 161-167.
- [15] Xu Y, Ding X, Zou J, et al. Plasma Pentraxin 3 is Associated with Cardiovascular Disease in Hemodialysis Patients [J]. *Ren Fail*, 2011; 33(10): 998-1004.
- [16] 李晓玲, 朱旅云. 2 型糖尿病患者血清金属蛋白酶-9 及其抑制物 1 与颈动脉内膜中膜厚度关系的探讨 [J]. *中国现代医学杂志*, 2007, 17(04): 434-441.
- [17] Gaubatz JW, Ballantyne CM, Wasserman BA, et al. Association of circulating matrix metalloproteinases with carotid artery characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities Carotid MRI Study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(5): 1034-042.
- [18] Zou Z, Xu X, Huang Y, et al. High serum level of lutein may be protective against early atherosclerosis: The Beijing atherosclerosis study [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 789-793.
- [19] Riccioni G, Scotti L, Di Ilio E, et al. Lycopene and pre-

- clinical carotid atherosclerosis[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2011, 25(3): 435-441.
- [20] Karppi J, Kurl S, Laukkanen JA, et al. Plasma carotenoids are related to intima-media thickness of the carotid artery wall in men from eastern Finland [J]. *J Intern Med*, 2011, 270(5): 478-485.
- [21] Papita A, Albu A, Fodor D, et al. Arterial stiffness and carotid intima-media thickness in HIV infected patients [J]. *Med Ultrason*, 2011, 13(2): 127-134.
- [22] Ross AC, Judd S, Kumari M, et al. Vitamin D is linked to carotid intima-media thickness and immune reconstitution in HIV-positive individuals [J]. *Antivir Ther*, 2011, 16(4): 555-563.
- [23] Skalska AB, Grodzicki T. Carotid atherosclerosis in elderly hypertensive patients: potential role of endothelin and plasma antioxidant capacity [J]. *J Hum Hypertens*, 2010, 24(8): 538-544.
- [24] Tahara N, Yamagishi SI, Tahara A, et al. Serum level of pigment epithelium-derived factor is a marker of atherosclerosis in humans [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(1): 311-315.
- [25] Li Y, Liu J, Wang W, et al. Association of self-reported snoring with carotid artery intima-media thickness and plaque [J]. *J Sleep Res*, 2012, 21(1): 87-93.
- [26] Gompel A, Boutouyrie P, Joannides R, et al. Association of menopause and hormone replacement therapy with large artery remodeling [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(6): 1445-450.
- [27] Holmlund A, Lind L. Number of teeth is related to atherosclerotic plaque in the carotid arteries in an elderly population [J]. *J Periodontol*, 2012, 23(3): 287-291.
- [28] López NJ, Chamorro A, Llancaqueo M. Association between atherosclerosis and periodontitis [J]. *Rev Med Chil*, 2011, 139(6): 717-724.
- [29] Breton CV, Wang X, Mack WJ, et al. Carotid artery intima-media thickness in college students: race/ethnicity matters[J]. *Atherosclerosis*, 2011, 217(2): 441-446.
- [30] Lee K, Sung J, Lee SC, et al. Segment-specific carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in Koreans: the Healthy Twin Study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2012, 19(5): 161-172.
- [31] Kozáková M, Palombo C, Morizzo C, et al. Gender-specific differences in carotid intima-media thickness and its progression over three years: A multicenter European study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2011 Sep 7. [Epub ahead of print].
- [32] Conde L, Bevan S, Sitzler M, et al. Novel Associations for coronary artery disease derived from genome wide Association studies are not associated with increased carotid intima-media thickness, suggesting they do not act via early atherosclerosis or vessel remodeling [J]. *Atherosclerosis*, 2011, 219(2): 684-689.
- [33] Greggersen W, Rudolf S, Brandt PW, et al. Intima-media thickness in women with borderline personality disorder[J]. *Psychosom Med*, 2011, 73(7): 627-632.
- [34] Kim SJ, Yoon DW, Lee EJ, et al. Carotid atherosclerosis in patients with untreated chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2011, 15(9): 1265-270.
- [35] Shibata R, Takahashi R, Kataoka Y, et al. Association of a fat-derived plasma protein omentin with carotid artery intima-media thickness in apparently healthy men [J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(12): 1309-312.
- (此文编辑 李小玲)