

# 肱动脉内皮功能与颅内动脉粥样硬化性狭窄的相关性

刘康<sup>1</sup>, 黎红华<sup>1</sup>, 向慧娟<sup>2</sup>

(广州军区武汉总医院 1. 神经内科, 2. 超声影像科, 湖北省武汉市 430077)

[关键词] 颅内血管狭窄; 肱动脉血流介导的血管扩张; 非内皮依赖性血管舒张

[摘要] **目的** 探讨缺血性脑血管病患者肱动脉血流介导的血管扩张和非内皮依赖性血管舒张与颅内动脉狭窄的相关性。**方法** 将 67 例缺血性脑血管病患者根据有无颅内血管狭窄分为两组, 颅内血管狭窄组和对照组。对两组患者一般资料及肱动脉血流介导的血管扩张功能、非内皮依赖性血管舒张功能进行对比分析, 并进一步分析肱动脉血流介导的血管扩张功能、非内皮依赖性血管舒张功能与颅内血管狭窄数量的相关性。**结果** 颅内动脉狭窄组有 50 例, 对照组有 17 例, 年龄、肱动脉血流介导的血管扩张功能、非内皮依赖性血管舒张功能、高血压病、糖尿病、既往卒中或短暂性脑缺血发作史与颅内动脉硬化性狭窄相关, 且肱动脉血流介导的血管扩张功能 ( $r_s = -0.869, P = 0.000$ ) 与非内皮依赖性血管舒张功能 ( $r_s = -0.490, P = 0.000$ ) 分别与颅内血管狭窄的数量存在负相关关系。非条件 Logistic 回归分析得出肱动脉血流介导的血管扩张可作为评估颅内动脉硬化性狭窄的独立因素, 以肱动脉血流介导的血管扩张功能值为 2.95% 时诊断颅内动脉硬化性狭窄的可能性最大。**结论** 颅内动脉硬化性狭窄患者存在肱动脉血流介导的血管扩张功能的降低, 且肱动脉血流介导的血管扩张功能可能对颅内血管狭窄有一定的预测价值。

[中图分类号] R743.1

[文献标识码] A

## Research on Brachial Artery Endothelial Function and Intracranial Atherosclerotic Stenosis

LIU Kang, LI Hong-Hua, and XIANG Hui-Juan

(Department of Neurology, Wuhan General Hospital of PLA Guangzhou Military Region, Wuhan, Hubei 430077, China)

[KEY WORDS] Intracranial Vascular Stenosis; Flowmediated Dilatation; Nitroglycerinmediated Dilatation

[ABSTRACT] **Aim** To explore the correlation among flowmediated dilatation, nitroglycerinmediated dilatation of brachial artery and intracranial atherosclerotic stenosis in ischemic cerebrovascular disease patients. **Methods** According to the presence of intracranial vascular stenosis, 67 patients with ischemic cerebrovascular disease are divided into two groups, intracranial vascular stenosis group and control group, of which general data, FMD, NMD are analyzed relatively. Then the relevance of FMD, NMD and the number of intracranial vascular stenosis is further analyzed. **Results** There are 50 patients in intracranial atherosclerotic stenosis group and 17 patients in control group. Intracranial atherosclerotic stenosis is related to age, FMD, NMD, Hypertension, Diabetes, history of previous stroke/TIA. And there is a negative relationship between FMD ( $r_s = -0.869, P = 0.000 < 0.05$ ), NMD ( $r_s = -0.490, P = 0.000 < 0.05$ ) and the number of intracranial vascular stenosis. Unconditional logistic regression analysis shows that FMD can be used as an independent factor of evaluation of intracranial atherosclerotic stenosis, which could be the most likely diagnosis of intracranial vascular stenosis when it was 2.95%. **Conclusions** FMD was low in patients with intracranial atherosclerotic stenosis, which may also has value in predicting the extent of intracranial vascular stenosis.

血管内皮作为血液与血管壁及周围组织之间的一道物理屏障,也是一种具有高度活性的代谢与分泌器官,可感知血液中的各种炎性信号、激素水平、血流

切应力的变化和分泌多种生物活性物质来发生各种生物功能。内皮功能受损是动脉粥样硬化发生的始动环节,是各种血管病变的始动机制<sup>[1]</sup>。内皮依赖的

[收稿日期] 2014-01-02

[作者简介] 刘康,硕士研究生,研究方向为脑血管, E-mail 为 59693278@qq.com。通讯作者黎红华,博士,主任医师,硕士研究生导师, E-mail 为 Lihonghua567@aliyun.com。向慧娟,博士,主任医师。

血管舒张活动是内皮功能评估的有效指标<sup>[2]</sup>,目前临床上主要通过测定血管对药理学和机械性刺激所引起的血管内皮依赖性舒张反应来评价血管内皮功能,其包括肱动脉血流介导的血管扩张功能(flow-mediated dilatation, FMD)及非内皮依赖性舒张功能(nitroglycerin-mediated dilatation, NMD)。

有跟踪随访研究<sup>[22]</sup>指出 FMD 对心血管事件(死亡、非致命心肌梗死、因心脏病住院、中风、冠脉手术)的发生有预测意义,多因素分析显示 FMD 中间值是心血管事件的独立预测因子(95% CI:1.28-6.68,  $P < 0.001$ )。其能反映冠状动脉硬化发展的严重程度,可依此预测冠状动脉硬化性疾病的预后<sup>[3]</sup>。因动脉粥样硬化是全身性的血管疾病,与颅外动脉相比,颅内动脉其形态结构的特殊性,其动脉硬化的机制可能有所不同。目前国内在血管内皮功能的改变与颅内动脉硬化性狭窄及狭窄数量的相关性的研究方面甚少,本研究针对颅内动脉硬化性狭窄的危险因素及其与肱动脉内皮功能的相关性进行了分析,并探讨了肱动脉内皮功能对颅内血管狭窄的预测价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 入选对象

选择 2011 年 7 月至 2013 年 7 月之间收入广州军区武汉总医院神经内科住院部的缺血性脑血管病患者 67 例为研究对象,男 39 例,女 28 例,平均年龄为  $63.63 \pm 9.85$  岁。其中明确有颅内动脉硬化性狭窄的患者 50 例,作为颅内动脉硬化性狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)组;另 17 组无颅内血管狭窄的患者为对照组。进一步行全脑血管造影术(DSA)或 320CT 明确颅内血管狭窄处的个数,用数字 0、1、2、3 等记录。

### 1.2 入选标准

(1)符合全国第四届脑血管病学术会议修订的诊断标准,并经头颅 CT 和(或)MRI 证实。(2)入院后常规影像学检查如经颅多普勒(TCD)或磁共振血管造影(MRA)提示存在颅内动脉狭窄,颈部血管彩超提示无颈动脉的严重狭窄。

### 1.3 排除标准

本研究旨在分析动脉粥样硬化性狭窄的因素。故排除非动脉粥样硬化性血管病者,包括可能的心源性脑栓塞(患者存在房颤、病窦综合征、瓣膜性心脏病、6 个月内的心肌梗死、心肌病)、烟雾病、动脉炎、动脉夹层、高凝状态、恶性肿瘤、急慢性炎症等,

以及原因不明的颅内动脉病变(存在动脉狭窄,但患者年龄  $\leq 40$  岁,且无高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、嗜酒等动脉粥样硬化的危险因素)。

### 1.4 各因素的评估

高血压病:既往已经确诊为高血压病或住院后不同时间测的收缩压  $\geq 140$  mmHg 和(或)舒张压  $\geq 90$  mmHg 达 3 次或 3 次以上;糖尿病:根据 2012 年美国糖尿病学会糖尿病医学诊治实用标准纲要<sup>[4]</sup>;高脂血症:目前国内一般以成年人血清总胆固醇超过 5.72 mmol/L 和(或)三酰甘油超过 1.70 mmol/L;冠心病:有典型的心绞痛症状并排除主动脉瓣病变或有明确的陈旧性心肌梗死的病史或有明确的急性心肌梗死的病史或经金标准冠脉造影检查发现至少一支以上的冠脉动脉主干狭窄大于或等于 50%;吸烟史:持续吸烟超过 5 年,10 支/日以上或戒烟但未超过 5 年;既往卒中/TIA 史:既往有缺血性或出血性卒中或短暂性脑缺血发作的病史。

### 1.5 肱动脉内皮功能的测定

在停用血管扩张药 18 小时以上、空腹 4 小时后,采用高分辨超声仪(128 × P/10, Aeuson, 美国)和 7.0 MHz 线阵探头,探测深度 4 cm,同步记录心电图。所有病例均由我院超声科向慧娟主任医师亲自检测以减少误差。检查时,患者取仰卧位,右上肢外展 15°,掌心向上,用二维超声成像扫描肱动脉,以肘上 2~5 cm 肱动脉为靶目标,取其纵切面,当动脉前后壁内膜显示最清楚时,调节增益直至能满意识别管腔的分界面为止,然后将图像放大在血管舒张末期及收缩期测量肱动脉前后内膜之间的距离,每次分别测量 3 个心动周期,取平均值。受试者在测试前休息 10 min,在测定基础值( $D_0$ )后进行反应性充血试验:将血压计袖带置于靶动脉远端,充气加压到 300 mmHg,维持 4 min 时放气,放气后 15 s 内测血流速度,60~90 s 内测量肱动脉内径( $D_1$ );再休息 15 min 待肱动脉内径恢复至检测前状态后,舌下含服硝酸甘油(400  $\mu$ g),3~4 min 后进行最后一次内径( $D_2$ )和血流速度的测量。整个测试过程中,超声探头始终处于固定位置,血管内径测量每次均取同一部位,将 1.5 mm 取样容积置于动脉中心处,校正角度恒定。反应性充血及含服硝酸甘油后血管内径的变化率以休息时(第 1 次测量基础值)的肱动脉内径( $D_0$ )为对照值,计算血管内径的下列变化率:内皮依赖性舒张变化率(FMD) =  $[(D_1 - D_0)/D_0] \times 100\%$ ,含服硝酸甘油后扩张,即内皮非依赖性舒张变化率(NMD) =  $[(D_2 - D_0)/$

$D_0] \times 100\%$ 。

### 1.6 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计分析软件,颅内动脉硬化性狭窄组与对照组的一般资料用  $t$  检验和  $\chi^2$  检验分析;FMD、NMD 值与颅内动脉硬化性狭窄数量用 Spearman 等级相关检验分析;对非条件 Logistic 回归分析有意义的指标进一步行 ROC 分析,并对 ROC 曲线下面积行假设检验。

## 2 结 果

### 2.1 高血压病、糖尿病、既往卒中或短暂性脑缺血发作史与颅内动脉硬化性狭窄的相关性

比较颅内血管狭窄组和对照组的年龄、FMD 和 NMD,得出年龄、FMD、NMD 在两组中比较均有统计学意义(表 1);比较两组高血压病、糖尿病、冠心病、吸烟、高脂血症、既往卒中/TIA 史,得出高血压病、糖尿病、既往卒中/TIA 史与颅内动脉硬化性狭窄相关(表 2)。

表 1. 颅内动脉硬化性狭窄组与对照组的年龄、FMD 和 NMD 之间的比较

Table 1. Comparison of age, FMD and NMD between intracranial atherosclerotic stenosis group and control group

因素	对照组 ( $n=17$ )	ICAS 组 ( $n=50$ )
年龄(岁)	58.20 $\pm$ 9.60	65.50 $\pm$ 9.30 <sup>a</sup>
FMD	6.50% $\pm$ 0.81%	2.99% $\pm$ 1.25% <sup>a</sup>
NMD	20.47% $\pm$ 6.91%	15.68% $\pm$ 7.15% <sup>a</sup>

a 为  $P<0.05$ ,与对照组比较。

表 2. 颅内动脉硬化性狭窄组与对照组的既往史比较

Table 2. Comparison of previous history between intracranial atherosclerotic stenosis group and control group

因素	对照组 ( $n=17$ )	ICAS 组 ( $n=50$ )
高血压病	9	46 <sup>a</sup>
糖尿病	3	23 <sup>a</sup>
冠心病	4	10
高脂血症	10	17
吸烟	6	19
既往卒中/TIA	2	24 <sup>a</sup>

a 为  $P<0.05$ ,与对照组比较。

### 2.2 肱动脉血流介导的血管扩张功能及非内皮依赖性舒张功能与颅内血管狭窄数量的关系

以颅内血管狭窄处的数量作为应变量:用 0、1、

2、3 等数字表示, FMD、NMD 作为自变量,采用 Spearman 等级相关检验,分析 FMD、NMD 与颅内血管狭窄数量的相关关系,得出 FMD ( $r_s = -0.869, P = 0.000$ ), NMD ( $r_s = -0.490, P = 0.000$ ),说明 FMD 和 NMD 分别与颅内血管狭窄的数量存在负相关关系。

### 2.3 非条件 Logistic 回归分析颅内动脉硬化性狭窄与 FMD、NMD 的关系

用非条件 Logistic 回归分析 FMD、NMD 与颅内动脉硬化性狭窄的关系,得出 FMD 可作为评估颅内动脉硬化性狭窄的独立因素,而 NMD 不能作为评估颅内动脉硬化性狭窄的独立因素(表 3)。

表 3. 非条件 Logistic 回归分析颅内动脉硬化性狭窄与 FMD、NMD 的关系

Table 3. Analysing the relationship between flow mediated dilatation, nitroglycerin mediated dilatation and intracranial atherosclerotic stenosis by unconditioned Logistic regression

因素	B	Wald 卡方值	OR	95% CI	P
FMD	-1.704	13.205	0.182	0.073 ~ 0.456	0.000
NMD	-0.030	0.137	0.970	0.825 ~ 1.140	0.711

### 2.4 肱动脉血流介导的血管扩张功能对诊断颅内血管狭窄的预测价值

对 FMD 行 ROC 曲线分析,并对 ROC 曲线下面积行假设检验,其中纵坐标为真阳性率,用灵敏度表示(Sensitivity),横坐标为假阳性率,用 1 - 特异度(1-Specificity)表示(图 1),得出 FMD 对诊断颅内血管狭窄有意义( $P = 0.045$ ),其 ROC 曲线下面积即 AUC = 0.661,并取 FMD 的不同值对颅内血管狭窄的预测价值(表 4),以 FMD 为 2.95% 时诊断颅内动脉硬化性狭窄的可能性最大<sup>[5]</sup>,敏感度可达 94.4%,特异性达 61.2%,阳性似然为 2.4330。

表 4. FMD 不同取值对颅内血管狭窄的预测价值

Table 4. The significance of flow mediated dilatation predicting intracranial vascular stenosis in different values

FMD	敏感度	特异度	阳性似然比
2.8785%	94.4%	59.2%	2.3137
2.9500%	94.4%	61.2%	2.4330
3.1225%	77.8%	61.2%	2.0052
3.2625%	72.2%	63.3%	1.9673
3.5500%	61.1%	63.3%	1.6649



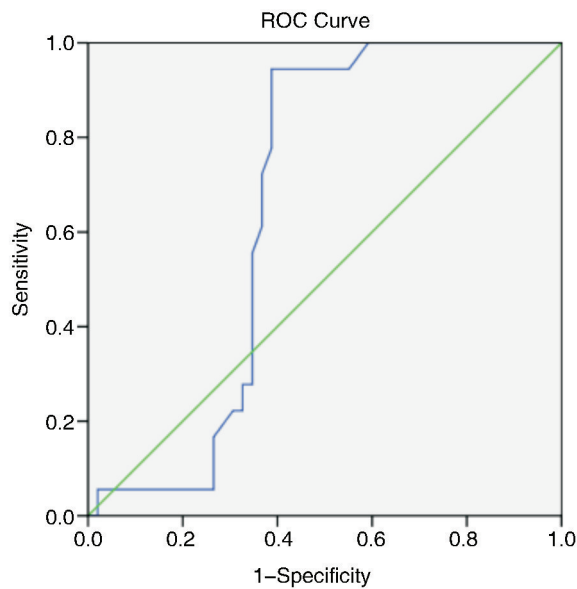


图 1. FMD 对颅内动脉狭窄预测的 ROC 曲线图      Sensitivity: 敏感度; Specificity: 特异度。  
Figure 1. ROC curve of FMD predicting intracranial artery stenosis

3 讨论

颅内动脉粥样硬化一直是脑血管病研究热点, 颅内动脉粥样硬化性狭窄是缺血性卒中最常见的病因之一, 尤其对于中国患者<sup>[6]</sup>。其与同侧缺血性事件的发生独立相关<sup>[7]</sup>, 导致的一年中卒中复发率可高达 17.9%<sup>[8]</sup>。一项随访研究<sup>[9]</sup>跟踪调查 652 例颅内动脉狭窄的患者, 发现其与复发性卒中事件独立相关, 证实了颅内动脉硬化性狭窄的评估对复发性中风事件的预测有重要临床价值。

颅内动脉不仅在组织结构、血流动力学方面与颅外动脉硬化存在差异, 而且颅内动脉硬化患者在国内也存在一定的地理分布差异和性别差异<sup>[10]</sup>, 故颅内、外动脉硬化的危险因素及发生机制不能一概而论。目前对颅内动脉硬化性狭窄危险因素的研究仍存在一定争议。其中糖尿病与颅内动脉狭窄显著相关受到较多研究者的认可<sup>[11]</sup>, 糖尿病也是颅内动脉狭窄所致复发性卒中的独立危险因素<sup>[8]</sup>。

Qureshi 等<sup>[12]</sup>指出年龄、高血压、糖尿病是颅内动脉硬化的危险因素, 与本研究结果相类似, 本数据统计显示颅内动脉硬化性狭窄与年龄、高血压病、糖尿病、既往卒中/TIA 史较相关。近年来也有提出肥胖<sup>[13]</sup>、代谢综合征<sup>[14]</sup>可能是颅内血管狭窄的独立危险因素, 朱鼎良等<sup>[15]</sup>在探讨高血压与颅内动脉硬化性狭窄的关系时, 发现只有晨时的收缩压

偏高与高血压患者无症状颅内动脉狭窄明显相关, 提出了“血压晨峰”可能与颅内血管狭窄的具有更紧密的联系。

既往也有国内研究显示颈部斑块与颈部内中膜厚度对颅内血管硬化性狭窄具有一定的预测价值, 但 Leng 等<sup>[16]</sup>在以中国居民为研究对象的调查研究中发现, 颈动脉内中膜厚度和颈动脉斑块可能不是中国居民大动脉颅内血管阻塞疾病 (large artery intracranial occlusive disease, LAICOD) 的独立相关因素, 故目前对颅内动脉硬化性狭窄的危险因素及其发生机制的仍需要进一步的研究。

关于肱动脉内皮功能方面, Kim 等<sup>[17]</sup>发现在腔隙性梗死患者中的 FMD 有明显减低, 而 NMD 则无明显差异; 合并颅内动脉狭窄的患者其 FMD 降低程度的程度更大, 并发现在颅内血管狭窄的患者中存在 FMD 的降低, 说明 FMD 可能与颅内血管狭窄相关; 在国外一项长达十四多年的随访研究<sup>[18]</sup>中, 发现大脑血管舒缩反应性的降低可以反应全身血管系统的普遍受损, 说明通过检测颅外血管系统的收缩舒张能力来反应颅内血管的情况也具有一定的理论依据。本研究即通过测量肱动脉的舒张收缩能力来探求其与颅内血管狭窄及程度的是否具有关联, 肱动脉血管的舒张分为内皮依赖性舒张和非内皮依赖性舒张, 前者依赖于结构完整和功能正常的内皮, 后者则依赖于功能良好完整的血管平滑肌, FMD 的降低可反映内皮功能受损, 而 NMD 降低则表明可能存在血管平滑肌层的改变。

本研究结果得出颅内动脉硬化性狭窄患者其 FMD 和 NMD 均有下降, 但多元回归分析得出仅 FMD 可作为颅内动脉性狭窄的独立危险因素, 且 FMD 与颅内血管的狭窄数量呈等级负相关关系, FMD 数值越低, 颅内血管的狭窄数量可能越多。说明内皮依赖性舒张功能的减低可能与颅内动脉硬化性狭窄的形成较为密切。颅内血管血管壁中层薄弱, 弹性较差, 走行迂曲, 管径较颅外更细, 在动脉粥样硬化病理过程中, 较颅外动脉更容易形成血管的狭窄甚至闭塞, 因此颅内动脉的狭窄可能较颅外动脉代表的动脉硬化过程较轻<sup>[19]</sup>。而内皮功能的损伤被认为是动脉硬化较早期的表现, 是动脉粥样硬化的始动环节, 故肱动脉内皮功能的测定很可能对颅内血管的狭窄有一定的预测作用, 本研究显示对 FMD 进行 ROC 曲线分析后, 得出 FMD 对诊断颅内血管狭窄有一定的意义, 且以 FMD 为 2.95% 时对诊断颅内动脉硬化性狭窄的价值较大。既往

有研究<sup>[20]</sup>指出在动脉硬化的早期、晚期均有 FMD 的下降,其能反应颅内动脉的狭窄但不能反应其狭窄程度,也有研究<sup>[21]</sup>指出内皮功能的受损能反应动脉硬化发展的严重程度,而且炎症、氧化应激等刺激在动脉粥样硬化整个形成过程中一直存在,其对内皮功能的损伤也是一直存在的,故目前研究仍存在一定争议,因本研究数据样本量仍偏少,周围血管在药物作用后的内皮功能变化与颅内血管病变是否具有一致性仍需更大样本、更进一步的数据观察研究来明确。

本研究结果显示颅内动脉硬化性狭窄患者存在肱动脉血流介导的血管扩张功能的降低,且肱动脉血流介导的血管扩张功能可能对颅内血管狭窄有一定的预测价值,颅内动脉硬化性狭窄的危险因素及发生机制还需更进一步的探究。

#### [参考文献]

- [1] Sitia S, Tomasoni L, Aizeni F, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis[J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9(12): 830-834.
- [2] Chirinos JA, Heresi GA, Velasquez H, et al. Elevation of endothelial microparticles, platelets, and leukocyte activation in patients with venous thromboembolism[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(9): 1 472-473.
- [3] Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis[J]. *Circ J*, 2009, 73(4): 595-601.
- [4] American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2012[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35 (Suppl 1): S4-S10.
- [5] 王家良, 刘鸣. 循证医学. 北京: 人民卫生出版社, 2001, 64-65.
- [6] 邓晓, 石胜良, 程道宾, 等. 缺血性卒中患者颅内动脉狭窄的相关危险因素分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2010, 9(7): 666-669.
- [7] 李瑶宣, 李吕力, 钟维章, 等. 颈动脉内原中膜厚度和斑块对颅内动脉狭窄严重程度的预测价值[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2010, 36(4): 201-204.
- [8] Weber R, Kraywinkel K, Diener HC, et al. Symptomatic intracranial atherosclerotic stenoses: prevalence and prognosis in patients with acute cerebral ischemia[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 30: 188-193.
- [9] Ovesen C, Abild A, Christensen AF, et al. Prevalence and long-term clinical significance of intracranial atherosclerosis after ischaemic stroke or transient ischaemic attack: a co-

hort study[J]. *BMJ Open*, 2013, 3: e003724.

- [10] Pu Y, Liu L, Wang Y, et al. Geographic and sex difference in the distribution of intracranial atherosclerosis in China[J]. *Stroke*, 2013, 44(8): 2 109-114.
- [11] Lam TD, Lammers S, Munoz C, et al. Diabetes, intracranial stenosis and microemboli in asymptomatic carotid stenosis[J]. *Can J Neurol Sci*, 2013, 40(2): 177-181.
- [12] Qureshi AI, Caplan LR. Intracranial atherosclerosis[J]. *Lancet*, 2014, 383(9 921): 984-998.
- [13] He SW, Huang HW, Tan SQ, et al. Role of abdominal obesity in asymptomatic intracranial arterial stenosis: a community-based study[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2010, 90(11): 748-751.
- [14] Park JH, Kwon HM, Roh JK. Metabolic syndrome is more associated with intracranial atherosclerosis than extracranial atherosclerosis[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(4): 379-386.
- [15] Chen CT, Li Y, Zhang J, et al. Association between ambulatory systolic blood pressure during the day and asymptomatic intracranial arterial stenosis[J]. *Hypertension*, 2014, 63(1): 61-67.
- [16] Leng XY, Chen XY, Chook P, et al. Correlation of large artery intracranial occlusive disease with carotid intima-media thickness and presence of carotid plaque[J]. *Stroke*, 2013, 44(1): 68-72.
- [17] Kim JS, Lee HS, Park HY, et al. Endothelial function in lacunar infarction: a comparison of lacunar infarction, cerebral atherosclerosis and control group[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(2): 166-170.
- [18] Portegies ML, de Bruijn RF, Hofman A, et al. Cerebral Vasomotor Reactivity and Risk of Mortality: The Rotterdam Study[J]. *Stroke*, 2014, 45(1): 42-47.
- [19] Suwanwela NC, Chutinet A. Risk factors for atherosclerosis of cervicocerebral arteries: intracranial versus extracranial[J]. *Neuroepidemiology*, 2003, 22(1): 37-40.
- [20] 李瑶宣, 钟维章, 赵毅兰, 等. 肱动脉内皮功能对颅内动脉狭窄的预测价值[J]. *陕西医学杂志*, 2010, 39(4): 416-419.
- [21] Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis[J]. *Circ J*, 2009, 73(4): 595-601.
- [22] Shechter M, Shechter A, Koren-Morag N, et al. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease[J]. *A mJ Cardiol*, 2014, 113(1): 162-167.

(此文编辑 李玲玲)