

红细胞膜胆固醇水平与非 ST 抬高型急性冠状动脉综合征患者 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流发生相关

周滔¹, 杨德光¹, 陈小芳², 肖孟², 潜学勤¹

(南方医科大学第三附属医院 1. 心血管内科, 2. 护理部, 广东省广州市 510630)

[关键词] 红细胞膜胆固醇; 非 ST 抬高型急性冠状动脉综合征; 慢血流; 无复流

[摘要] **目的** 探讨红细胞膜胆固醇水平是否与非 ST 抬高型急性冠状动脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)相关慢血流或无复流发生密切相关,或许是冠状动脉慢血流或无复流的预测因子。**方法** 选取我院 2012 年 3 月至 2014 年 3 月收治的 295 例非 ST 抬高型 ACS 患者作为研究对象,年龄 57.54 ± 12.16 岁,男 168 例,女 127 例。应用酶学方法检测红细胞膜胆固醇等生化因子。所有患者术前进行 Gensini 及 Syntax 评分后进行标准的冠状动脉造影并行罪犯血管 PCI 术,术后即刻应用 TIMI 血流计帧法评估冠状动脉血流速度,并分为血流正常组和慢血流或无复流组。**结果** 与冠状动脉血流正常患者相比,发生 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流患者红细胞膜胆固醇水平明显升高(142.05 ± 26.37 比 95.46 ± 22.58 , $P < 0.001$)。此外,发生慢血流或无复流患者的罪犯相关血管狭窄程度、Gensini 积分、Syntax 评分、支架长度及数量、中性粒细胞计数及高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)均显著增加($P < 0.001$)。同时发现吸烟和高龄与冠状动脉慢血流或无复流发生密切相关($P < 0.05$)。而低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及总胆固醇(TC)水平在两组间未见明显差异($P > 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析发现,红细胞膜胆固醇水平与罪犯血管狭窄程度、Gensini 积分、Syntax 积分、hs-CRP 及长期吸烟史密切相关(OR 分别为 0.81、0.609、0.327、5.16 及 3.17, $P < 0.01$),而与总胆固醇水平、LDL-C、HDL-C 无明显相关(OR 分别为 1.21、1.19 及 1.08, $P > 0.05$)。**结论** 红细胞膜胆固醇水平与非 ST 抬高型 ACS 患者 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流发生密切相关,是非 ST 抬高型 ACS 患者 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流发生的预测因子,其机制与增加斑块内脂质核体积和 PCI 术中脂质核内含物释放及炎症激活有关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Erythrocyte Membrane Cholesterol Is Closely Associated with the Onset of the PCI-related Coronary Slow Flow or No Reflow Phenomenon in Patients with Non-ST Elevated Acute Coronary Syndrome

ZHOU Tao¹, YANG De-Guang¹, CHEN Xiao-Fang², XIAO Meng², and QIAN Xue-Qin¹

(1. Department of Cardiology, 2. Nursing Department, The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University, Guangzhou, Guangdong 510630, China)

[KEY WORDS] Erythrocyte Membrane Cholesterol; Non-ST Elevated Acute Coronary Syndrome; Slow Flow; No Reflow

[ABSTRACT] **Aim** To investigate if erythrocyte membrane cholesterol (EMC) precipitated the onset of the percutaneous coronary intervention (PCI)-related coronary slow or no reflow phenomenon, and to determine if EMC was a new predictor for this PCI-related coronary slow or no reflow in patients with non-ST elevated acute coronary syndrome (ACS). **Methods** 295 patients with non-ST elevated ACS were included from our hospital from march, 2012 to march, 2014, age 57.54 ± 12.16 years old, male 168 cases, female 127 cases. Biochemical markers such as EMC were detected before PCI. Gensini and syntax score were measured and cardiograph and PCI were normally done. The blood flow of TIMI frame count (TFC) was evaluated in the process of PCI operation. According to the result of TFC, all patients were divid-

[收稿日期] 2014-11-18

[修回日期] 2015-03-09

[基金项目] 国家自然科学基金资助(81300119,81350010)

[作者简介] 周滔,博士,副主任医师,主要研究方向为介入心脏病学,E-mail 为 zhoutao6240@yahoo.com.cn. 杨德光,博士,副主任医师,主要研究方向为介入心脏病学。陈小芳,博士,主管护师,主要研究方向为护理学。

ed into two groups: the normal flow group and slow flow or no reflow group. **Results** EMC level in patients with non-ST ACS was significantly up-regulated in the slow flow or no reflow group when compared with that in the normal flow group (142.05 ± 26.37 vs. 95.46 ± 22.58 , $P < 0.001$). The scope of culprit-related coronary stenosis, Gensini score, Syntax score, the stent length and number were severely increased, and the inflammatory markers neutrophil and high sensitivity C-reactive protein were remarkably up-regulated in the slow flow or no reflow group ($P < 0.001$). In addition, it was also found that smoking and elder age were closely related to the onset of the slow flow or no reflow phenomenon. There was no difference in the level of total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, high density lipoprotein cholesterol between the two groups. Moreover, EMC level was significantly correlated with the scope of coronary stenosis, Gensini score, Syntax score, hs-CRP and smoking by the multivariate Logistic regression analysis (OR = 0.81, 0.61, 0.33, 5.16, 3.17, respectively, $P < 0.05$). **Conclusions** EMC was closely related to the onset of the PCI-related coronary slow flow or no reflow phenomenon and is a new predictor for it in patients with non-ST elevated ACS. It can be explained by the mechanism that EMC may precipitate an increase in the volume of intraplaque contents and their release and activate those inflammatory pathways.

斑块不稳定或易损斑块破裂致急性血栓形成是急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的病理基础。研究证实粥样斑块脂质核中存在大量的红细胞膜碎片,且斑块内有大量的游离胆固醇存在^[1]。已知泡沫细胞来源的胆固醇多为酯化的胆固醇,而不是游离的胆固醇,因此红细胞膜胆固醇 (erythrocyte membrane cholesterol, EMC) 被认为是斑块进展及形成为易损斑块的重要因素。斑块内出血致 EMC 逐渐增多,致脂质核心明显增加,是斑块不稳定甚或发生破裂的重要机制。有学者还认为斑块内反复出血致斑块内及其周围的单核巨噬聚集,进一步增加了斑块内炎症反应,但其具体机制仍未明确^[2]。此外,红细胞膜来源的游离胆固醇结晶产生可使薄纤维帽在血流剪切力的作用下更易发生破损形成急性血栓^[3]。

新近临床研究证实,与慢性稳定型心绞痛患者相比,ACS 患者循环 EMC 水平显著升高,被认为其独立于传统的动脉粥样硬化预测因子诸如高低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、低高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP),是斑块不稳定及发生急性冠状动脉事件的更强预测因子^[1,4]。

冠状动脉慢血流或无复流是经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 的重要并发症,与梗死面积、心功能和死亡率密切相关。以往认为易损斑块破损表面的大量急性血栓挤压形成的微血栓栓子、细胞瘀滞及内皮细胞肿胀是急性心肌梗死患者 PCI 术中发生冠状动脉慢血流或无复流的主要机制^[5]。新近研究发现,冠状动脉造影未见明显血栓影的 ST 抬高型急性心肌梗死患者 PCI 术中却发生了慢血流或无复流,因此认为是斑

块内脂质核大量内容物的释放,或许是慢血流或无复流发生的重要机制之一^[6-7]。有学者进一步利用血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 及光学相干断层成像 (optical coherence tomography, OCT) 对斑块体积及其内含物进行检测后发现斑块内容物体积与冠状动脉慢血流或无复流密切相关,但由于 IVUS 及 OCT 价格昂贵,严重限制了其临床应用^[8]。

本研究对 EMC 水平与非 ST 抬高型 ACS 患者 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流发生的相关性进行了研究,以期对临床 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流发生提供一个简便经济且敏感性和特异性均较高的预测因子。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取南方医科大学第三附属医院 2012 年 3 月至 2014 年 3 月收治的 295 例非 ST 抬高型 ACS 患者,年龄 57.54 ± 12.16 岁,男 168 例,女 127 例。所有入选者均符合中华医学会或 AHA/ACC 发表的非 ST 抬高型 ACS 指南。患者入院后均行规范的冠状动脉造影术,并测定和详细记录 HDLC、LDLC、甘油三酯 (triglyceride, TG)、白细胞计数、hs-CRP、体质指数 (body mass index, BMI)、射血分数 (ejection fraction, EF) 等,并完成经胸超声心动图和心电图检查。所有入选者术前均抽取血样进行 EMC 浓度检测。所有入选患者排除以下情况:有过度饮酒病史、合并肝脏或肾脏及甲状腺疾病病史、严重感染及自身免疫系统疾病、家族性高脂血症、癌症及近期有重大手术病史。应用抗生素及激素类药物患者亦不能入选。本试验方案已通过南方医科大学第三附

属医院医学伦理学委员会同意且所有入选对象试验前均签署知情同意书。

1.2 冠状动脉造影分析

应用 Simens Axiom Artis 血管造影机并以 15 帧/秒速度记录图像,所得图像均经至少两名独立且具有冠状动脉介入资质的高年资医师进行评估。血管直径狭窄 $\geq 50\%$ 被定义为有意义狭窄。所有患者均符合 AHA/ACC 和中国发布的 2012 年非 ST 抬高型 ACS 诊断标准,且冠状动脉直径狭窄 $\geq 70\%$ 或 FFR ≥ 0.85 的冠状动脉狭窄病变被认为有 PCI 治疗指征并建议行 PCI 治疗。冠状动脉造影均按照相关规范操作进行。Seldinger 法穿刺右桡动脉或股动脉成功后送 6F 左冠状动脉和右冠状动脉导管分别至左右冠状动脉口,分别在 PCI 术前和术后即刻行多角度造影:左冠状动脉造影至少 2 个垂直投照体位(左前斜头位、后前位头位、右前斜头位、右前斜足位、后前位足位、左前斜足位),右冠状动脉造影 2 个投照体位(左前斜、后前位头位),且所选投照体位均能较好的展开病变冠状动脉走行全程。

1.3 冠状动脉慢血流或无复流测定

采用 Gibson 等提出的 TIMI 血流计帧法(TIMI flow count,TFC)评估冠状动脉血流速度。简言之,第 1 帧为造影剂到达所观察冠状动脉血管近端横径并完全充盈管腔,可见血流前向至远端血管,最后 1 帧定义为到达冠状动脉最远端血管末端。由于前降支长于回旋支和右冠状动脉,将所初步获得的前降支帧数除以 1.7 作为前降支的最终帧数。根据以往的研究,前降支的临界帧数为 36.28 ± 2.62 ,回旋支的临界帧数为 22.28 ± 4.10 ,右冠状动脉的临界帧数为 20.48 ± 3.05 。所有病变冠状动脉在 PCI 术后其 TIMI 帧数增加 2 帧可认为发生了慢血流,冠状动脉血流显著延迟,超过 3 个心动周期造影剂仍未完全充盈冠状动脉远端被定义为无复流。

1.4 实验室生化指标检测

所有入选对象禁食 12 h 并在入院时和冠状动脉造影前采取清晨静脉血 4 mL,血样在 4℃ 下以 450 g 超速离心 10 min,小心移除上清液和血浆,应用 0.15 mol/L NaCl 重悬细胞,反复洗涤并超速离心红细胞 3 次,应用红细胞膜裂解液(10 mmol/L Tris-HCl,1 mmol/L EDTA,pH7.4)裂解细胞,4℃ 下以 27000 g 超速离心 15 min 获得红细胞膜碎片,反复洗涤 3 次,加入 1 mL PBS 置于 -70℃ 冰箱中用于检测。BCA 法检测红细胞膜蛋白浓度(BCA 检测试剂盒,ThermoFisher, Rockford,USA)。根据 Folch 等建立的方法提取红细胞膜脂质,应用酶学试剂盒分别

检测 EMC、游离和酯化的胆固醇(DiaSys Diagnostic Systems GmbH,Holzheim,Germany)。所有样本均重复检测 3 次。

血浆 hs-CRP 用 ELISA 测定(试剂盒购于美国 RnD 公司),血浆总胆固醇(total cholesterol,TC)、TG、LDLC、HDLc、载脂蛋白 A(apolipoprotein A,ApoA)、载脂蛋白 B(apolipoprotein B,ApoB)、脂蛋白(a)及红细胞总数、血小板总数等在我院生化实验室利用酶学方法测定。

1.5 统计学分析

所有样本数值均进行正态性及方差齐性检验。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用两独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分数表示,两组间比较用 χ^2 检验。EMC 与发生慢血流或无复流的危险因素之间的关系采用多因素 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

在两组患者中,性别、BMI、糖尿病、高血压病、高脂血症、嗜酒史、冠心病家族史、红细胞计数、白细胞计数及淋巴细胞计数未见明显差异;在冠心病的经典危险因素中,高龄和长期吸烟的非 ST 抬高型 ACS 患者更易发生 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流($P < 0.05$);两组患者血浆 LDLc、HDLc 及 TC 水平未见显著差异($P > 0.05$)。与血流正常患者相比,慢血流或无复流患者 Gensini 积分、Syntax 积分越高及罪犯血管狭窄程度越重($P < 0.001$),EF 值明显下降、住院死亡率明显升高、中性粒细胞计数和 hs-CRP 水平明显升高($P < 0.001$ 或 $P < 0.05$)。慢血流或无复流患者 EMC 水平比血流正常患者明显升高(142.05 ± 26.37 比 95.46 ± 22.58 , $P < 0.001$)。经多因素 Logistic 回归显示,EMC 水平与罪犯血管狭窄程度、Gensini 积分、Syntax 积分、hs-CRP 及长期吸烟史密切相关($P < 0.01$),而与 TC、LDLC、HDLc 无明显相关($P > 0.05$;表 1 和 2)。

3 讨论

冠状动脉慢血流或无复流是 ACS 患者行 PCI 术的常见并发症,如何预防 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流发生已成为改善 ACS 患者 PCI 术后临床预后的有效措施之一。有研究通过利用 IVUS 发现冠状动脉粥样斑块大小、斑块不稳定性和 PCI 相关冠状动脉无复流密切相关,是冠状动脉无复流的

表 1. 研究对象的临床基线资料

Table 1. The baseline clinical data of the research objects

项 目	慢血流或无复流组 (n = 109)	血流正常组 (n = 186)	P 值
年龄 (岁)	59.32 ± 14.25	56.28 ± 10.95	0.041
男/女 (例)	66/43	102/84	0.339
BMI (kg/m ²)	28.26 ± 5.47	27.43 ± 4.98	0.184
糖尿病 (例)	41 (37.61%)	55 (29.57%)	0.155
高血压病 (例)	38 (34.86%)	58 (31.18%)	0.515
高脂血症 (例)	29 (26.61%)	43 (23.12%)	0.502
饮酒 (例)	18 (16.51%)	27 (14.52%)	0.646
吸烟 (例)	46 (42.20%)	33 (17.74%)	0.001
冠心病家族史 (例)	5 (4.59%)	12 (6.45%)	0.507
住院死亡率 (例)	2 (1.83%)	0 (0.00%)	0.045
罪犯血管狭窄程度 (%)	94.23 ± 5.27	85.41 ± 6.94	<0.001
Gensini 积分	63.42 ± 24.75	46.28 ± 26.51	<0.001
Syntax 积分	27.19 ± 11.26	16.95 ± 9.28	<0.001
支架数量 (个)	1.58 ± 0.81	1.09 ± 0.62	<0.001
支架长度 (mm)	22.16 ± 12.06	16.83 ± 10.39	<0.001
EMC (mg/g)	142.05 ± 26.37	95.46 ± 22.58	<0.001
TC (mmol/L)	5.61 ± 2.04	5.53 ± 2.32	0.765
LDLC (mmol/L)	4.25 ± 2.16	3.97 ± 2.54	0.336
HDLc (mmol/L)	1.16 ± 0.23	1.12 ± 0.19	0.108
空腹血糖 (mmol/L)	6.12 ± 2.68	5.72 ± 3.15	0.268
肌酐 (mg/dL)	81.14 ± 29.81	75.25 ± 34.97	0.135
超敏肌钙蛋白 I (μg/L)	0.46 ± 0.18	0.37 ± 0.21	<0.001
EF (%)	46.35 ± 9.11	57.27 ± 8.53	<0.001
红细胞 (×10 ¹² /L)	4.28 ± 0.96	4.14 ± 1.02	0.246
血小板 (×10 ⁹ /L)	221.19 ± 64.36	208.42 ± 75.57	0.134
中性粒细胞计数 (×10 ⁹ /L)	4.38 ± 1.22	3.97 ± 0.91	0.001
淋巴细胞计数 (×10 ⁹ /L)	1.47 ± 0.63	1.61 ± 0.59	0.056
hs-CRP (mg/L)	31.03 ± 6.52	18.32 ± 5.04	<0.001

表 2. EMC 水平与其它发生慢血流或无复流影响因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 2. Multivariate Logistic regression analysis for EMC and other risk factors for the PCI-related slow or no reflow phenomenon

项目	OR 值	95% 可信区间	P 值
EMC 水平	1.01	1.008 ~ 1.011	0.916
罪犯血管狭窄程度	0.81	0.732 ~ 0.957	0.002
Gensini 积分	0.609	0.461 ~ 0.974	0.009
Syntax 积分	0.327	0.142 ~ 0.783	0.010
TC	1.21	0.905 ~ 1.618	0.200
LDLC	1.19	0.817 ~ 1.325	0.159
HDLc	1.08	0.633 ~ 1.547	0.749
hs-CRP	5.16	2.23 ~ 8.25	<0.001
吸烟史	3.17	1.174 ~ 6.861	0.010

独立预测因子^[8]。新近研究进一步证实利用 IVUS 和 OCT 检测斑块坏死核心的体积可预测急性心肌梗死的 PCI 相关无复流发生^[6,9]。在本研究中,选取非 ST 抬高型 ACS 且冠状动脉造影未见明显血栓影的患者发生 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流患者的 EMC 水平显著升高,表明 EMC 与 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流发生密切相关,是慢血流或无复流发生的重要预测因子;研究进一步发现,发生冠状动脉慢血流或无复流患者的 PCI 相关冠状动脉病变狭窄程度更加严重,且其冠状动脉 Gensini 评分和 Syntax 评分更高,表明冠状动脉粥样斑块大小及病变复杂程度与冠状动脉慢血流或无复流发生相关。此外,支架长度和支架数量、长期吸烟史、高龄在两组间亦有显著性差异,表明上述因素是 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流发生的重要危险因素。而 TC、LDLC、HDLc 水平在两组间未见明显差异,中性粒细胞总数及 hs-CRP 水平在两组间有显著性差异,表明炎症机制在冠状动脉慢血流或无复流机制中扮演了重要角色。

有学者认为 EMC 是冠状动脉斑块内粥样物质的重要来源。斑块内出血和不断蓄积的 EMC 使脂质核心增加及其形成的胆固醇结晶在血流的剪切应力作用下使纤维帽更容易发生破裂,因此被认为是斑块不稳定或发生冠状动脉事件的独立重要预测因子^[1,10]。本研究发现中,与冠状动脉血流正常患者相比,发生 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流患者 EMC 水平显著升高,表明 EMC 与 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流发生密切相关,并通过多因素 Logistic 回归分析发现 EMC 水平与 PCI 相关冠状动脉狭窄程度、Gensini 评分和 Syntax 评分显著相关,表明 EMC 或许加速了冠状动脉粥样斑块进展及增加坏死核心体积,大量脂质核内容物的释放导致慢血流或无复流的发生。Tziakas 等^[2-3]已发现 ACS 患者中 EMC 水平显著升高,但与 TC 及 LDLc 水平无明显相关性。与以上研究类似,本研究发现 EMC 水平与 TC、LDLC、HDLc 水平无显著相关,进一步表明 EMC 独立于 TC、LDLC、HDLc 水平,是非 ST 抬高型 ACS 患者 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流发生的新的预测因子。此外,长期吸烟和高龄可致内皮功能明显受损或失功能,是动脉粥样硬化形成和发展的始动环节^[11-12]。本研究中 EMC 与吸烟、高龄显著相关,这或许与吸烟和高龄可致内皮功能受损及 EMC 在内皮下沉积加速动脉粥样斑块的形成和发展有关。此外,研究进一步发现 EMC 水平与中性粒细胞和 hs-CRP 密切相关,表明炎症机制参与了

EMC 形成动脉粥样斑块的进程^[4]。

综上所述,EMC 与非 ST 抬高型 ACS 患者 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流发生密切相关,是非 ST 抬高型 ACS 患者 PCI 相关冠状动脉慢血流或无复流发生的独立预测因子,其机制与加速粥样斑块形成,增加斑块内脂质核体积和导致斑块不稳定有关,而炎症机制在其中也扮演了重要角色。

[参考文献]

- [1] Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349 (24): 2 316-325.
- [2] Tziakas DN, Kaski JC, Chalikias GK, et al. Total cholesterol content of erythrocyte membranes is increased in patients with acute coronary syndrome: a new marker of clinical instability[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49 (21): 2 081-089.
- [3] Tziakas DN, Chalikias GK, Stakos D, et al. Independent and additive predictive value of total cholesterol content of erythrocyte membranes with regard to coronary artery disease clinical[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 150 (1): 22-27.
- [4] Tziakas D, Chalikias G, Kapelouzou A, et al. Erythrocyte membrane cholesterol and lipid core growth in a rabbit model of atherosclerosis: modulatory effects of rosuvastatin [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 170 (2): 173-181.
- [5] Mizote I, Ueda Y, Ohtani T, et al. Distal protection improved reperfusion and reduced left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction who had angiographically defined ruptured plaque [J]. *Circulation*, 2005, 112 (7): 1 001-007.
- [6] Wu X, Mintz GS, Xu K, et al. The relationship between attenuated plaque identified by intravascular ultrasound

and no-reflow after stenting in acute myocardial infarction; the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4 (5): 495-502.

- [7] Ohshima K, Ikeda S, Kadota H, et al. Cavity volume of ruptured plaque is an independent predictor for angiographic no-reflow phenomenon during primary angioplasty in patients with ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *J Cardiol*, 2011, 57 (1): 36-43.
- [8] Endo M, Hibi K, Shimizu T, et al. Impact of ultrasound attenuation and plaque rupture as detected by intravascular ultrasound on the incidence of no-reflow phenomenon after percutaneous coronary intervention in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3 (5): 540-549.
- [9] Shen W, Shi HM, Fan WH, et al. The effects of simvastatin on angiogenesis: studied by an original model of atherosclerosis and acute myocardial infarction in rabbit[J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38 (6): 3 821-828.
- [10] Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage[J]. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25: 2 054-061.
- [11] Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34 (3): 509-515.
- [12] Walker AE, Kaplon RE, Pierce GL, et al. Prevention of age-related endothelial dysfunction by habitual aerobic exercise in healthy humans: possible role of nuclear factor κ B[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2014, 127 (11): 645-654.

(此文编辑 文玉珊)