

不稳定型心绞痛患者血管内皮功能与同型半胱氨酸及颈动脉内膜中膜厚度相关

何姗姗¹, 王留义², 郭雷生³, 王晓燕¹

(1. 郑州大学人民医院, 河南省郑州市 450000; 2. 河南省人民医院全科医学科, 3. 河南省人民医院心内科, 河南省郑州市 450000)

[关键词] 不稳定型心绞痛; 内皮功能; 血管反应性充血指数; 同型半胱氨酸; 颈动脉内膜中膜厚度

[摘要] **目的** 探讨不稳定型心绞痛(UAP)患者血管反应性充血指数(RHI)与血同型半胱氨酸(Hcy)及颈动脉内膜中膜厚度(IMT)的相关性。**方法** 选取245例接受冠状动脉造影的患者为研究对象, 冠状动脉造影阳性者中分为稳定型心绞痛(SAP)组49例和不稳定型心绞痛(UAP)组131例, 冠状动脉造影阴性者65例为对照组, 利用Endo-PAT2000仪器采用外周动脉张力测定(PAT)技术评价血管内皮功能, 计算RHI; 通过超声检测患者颈动脉IMT; 采用循环酶法测定Hcy水平。**结果** RHI在对照组、SAP组和UAP组依次减低(1.78 ± 0.45 、 1.65 ± 0.33 和 1.45 ± 0.27), 差异均有统计学意义($P < 0.05$); IMT在对照组、SAP组和UAP组依次增加(分别为 0.76 ± 0.24 mm、 0.90 ± 0.31 mm、 1.05 ± 0.18 mm), 差异均有统计学意义($P < 0.05$); SAP组的Hcy与对照组相比差异无统计学意义($P > 0.05$), UAP组的Hcy与对照组及SAP组相比差异均有统计学意义(17.61 ± 6.79 $\mu\text{mol/L}$ 比 14.16 ± 4.54 $\mu\text{mol/L}$ 和 14.31 ± 4.53 $\mu\text{mol/L}$, $P < 0.01$); UAP患者RHI与血清Hcy及颈动脉IMT均呈显著负相关($r = -0.494$, $r = -0.513$, $P < 0.01$); 通过回归分析得到UAP患者IMT(X1)、收缩压(X2)、BMI(X3)与RHI(Y)成线性回归关系。**结论** 血管内皮功能、IMT、Hcy与冠心病患者病情相关; UAP患者RHI值与血清Hcy及IMT有明显负相关关系。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Endothelial Function Was Correlated with the Plasma Level of Homocysteine and Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Unstable Angina Pectoris

HE Shan-Shan¹, WANG Liu-Yi², GUO Lei-Sheng², and WANG Xiao-Yan¹

(1. The People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000; 2. Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[KEY WORDS] Unstable Angina Pectoris; Endothelial Function; Reactive Hyperemia Index; Homocysteine; Carotid Intima-Media Thickness

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the relationship between reactive hyperemia index (RHI) and blood homocysteine (Hcy) or carotid intima-media thickness (IMT) in patients with unstable angina pectoris (UAP). **Methods** A total of 245 consecutive patients taken coronary angiography (CAG) were enrolled in this study, and then divided, according to CAG, into normal group ($n = 65$), SAP group ($n = 49$) and UAP group ($n = 131$). Vascular endothelial function was reviewed and RHI was calculated by using peripheral arterial tension (PAT) detection with Endo-PAT2000 (Itamar Medical Inc). IMT were measured with Color Doppler, and serum Hcy level was determined with enzymatic cycling assay. **Results** The RHI was significantly lower in UAP group than in the SAP group and normal group (UAP group < SAP group < normal group, $P < 0.05$); IMT was significantly higher in the UAP group than in SAP group or in normal group (UAP group > SAP group > normal group, $P < 0.05$); Hcy was significantly higher in UAP group than in normal group ($P < 0.05$); In UAP group, RHI was negatively correlated with serum Hcy level and carotid IMT ($r = -0.494$, $r = -0.513$, $P < 0.01$); Multiple linear regression analysis showed that it was independently correlated between IMT (X1), systolic pressure (X2), BMI (X3) and RHI (Y) in patients with UAP. **Conclusion** The serum Hcy level and IMT are positively asso-

[收稿日期] 2015-12-03

[修回日期] 2016-01-16

[作者简介] 何姗姗, 硕士研究生, 主要从事冠心病研究, E-mail 为 coral1989.jia@163.com。郭雷生, 博士, 主治医师, 主要从事冠心病、高血压的治疗, E-mail 为 gls2007123@sina.com。通讯作者王留义, 博士, 主任医师, 主要从事冠心病的研究, E-mail 为 wly2000@126.com。

ciated with endothelial dysfunction(ED) in UAP patients, the serum Hcy level, IMT and RHI are correlated with the condition of patients with coronary heart disease.

冠心病(coronary heart disease, CHD)是危害人体生命健康最严重的疾病之一,美国心脏病学会报道在2008年的死亡人数中约有1/6是因冠心病引起^[1]。血管内皮功能障碍(endothelial dysfunction, ED)是冠状动脉粥样硬化性心脏病的始动因素^[2],它贯穿于动脉粥样硬化的全过程,也是动脉硬化向严重心血管终点事件进展的重要因素,目前有多种检测血管内皮功能障碍的方法,其中,内皮功能外周动脉张力测定技术—EndoPAT-2000无创血管内皮功能检测仪因可预测心血管事件而在美国以及欧洲国家广泛应用,用反应性充血指数(reactive hyperemia index, RHI)作为诊断内皮功能障碍的指标能较好地反映血管内皮功能并预测心血管事件的风险^[3]。高同型半胱氨酸(hyperhomocysteine, HHcy)是冠心病的独立危险因素^[4],有研究表明^[5]HHcy增加心肌梗死和猝死的风险与血管内皮功能障碍有关。颈动脉内膜中膜厚度(carotid intima-media thickness, IMT)是反映颈动脉粥样硬化的一个可靠指标,也可间接预测冠状动脉病变及其严重程度^[6]。既往的研究通过比较冠心病患者内皮功能与同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)或IMT的关系,得出的结论不相一致,并且过去的研究大多是用超声下检测血流介导的内皮依赖性血管舒张功能(brachial artery flow-mediated dilation function, FMD)技术或者在冠状动脉造影下研究冠心病患者内皮功能,所以本研究以冠心病患者中不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)患者为观察对象,通过外周动脉张力测定技术检测患者RHI与Hcy及IMT的相关性,旨在了解血清Hcy水平及IMT的增厚是否与UAP患者中血管内皮功能障碍相关。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2014年4月至2015年9月我院心内科疑似为冠心病并行冠状动脉造影检查的患者共245例;冠状动脉造影均符合至少1支冠状动脉狭窄 $\geq 50\%$ 为冠心病组,其中稳定型心绞痛(stable angina pectoris, SAP)49例,不稳定型心绞痛(UAP)131例,冠状动脉造影阴性者为对照组65例。纳入标准:有临床疑似冠心病者;年龄介于35~75岁;行冠状动

脉造影显示单支或多支病变狭窄 $\geq 50\%$ 可确诊为冠心病。其中入选研究个体均参照2009年美国心脏病学会(ACC)/美国心脏协会(AHA)SAP诊断治疗指南、2007年ACC/AHA的UAP治疗指南进行诊断分型。排除标准:①感染、肿瘤、全身免疫性疾病、严重肝肾疾病;②难治性高血压;③幽门螺旋杆菌感染者;④频发异位心律失常及严重心功能不全者;⑤除有2型糖尿病以外的其他内分泌疾病者;⑥2个月内服用叶酸、维生素B6、维生素B12者。

1.2 资料收集

所有患者入院后均收集其病史资料,包括性别、年龄、身高、体重、收缩压、舒张压、吸烟史、既往史、体质指数(body mass index, BMI)。清晨空腹静脉采血,在我院检验科检测血脂、尿酸、胱抑素C(CysC)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、高敏C反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)等指标,其中Hcy在HITACHI7600-020全自动生化分析仪上用循环酶法检测,依据试剂盒说明, Hcy $>15 \mu\text{mol/L}$ 为HHcy。

1.3 血管内皮功能检测

采用外周动脉张力(peripheral arterial tension, PAT)仪器检测血管内皮功能(图1)。患者入院后72 h内用EndoPAT-2000无创血管内皮功能检测仪对其进行内皮功能检测。晨起空腹、停止静脉应用血管活性药物12 h以上,嘱患者平卧于检查床上休息至少30 min,放松双手臂平放于身体两侧与心脏相同的高度,将充气袖带佩戴在非惯用侧上臂,再将两个生物传感器分别佩戴在双手食指上,注意避免触碰。打开Endo-PAT软件后,仪器自动通过管道为探针指套充气,使其压力均匀地包裹于食指指端,此时软件会记录下通过探针内传感器的指端动脉血管床血流信号,待指端血管床血流信号稳定后,开始15 min的血管内皮细胞功能测定。首先记录5 min指端血管床血流作为基线信号,然后快速充气袖带使压力维持 $>200 \text{ mmHg}$ 阻断肱动脉血流,使一侧指端血流信号消失,记录5 min,再快速将袖带放气使压力归零,指端血流信号恢复后再记录5 min,测试结束。利用仪器专用软件计算RHI, RHI ≥ 1.67 为正常, RHI越小,表示血管内皮功能障碍越重^[2]。

1.4 颈动脉内膜中膜厚度检测

使用美国GE Voluson730型彩色多普勒超声仪

和 SP6-12 超宽频带线阵探头测量 IMT 值(图 2)。取颈动脉窦以下 1 cm 处的图象,测量 3 次 IMT,取左右两侧测量的平均值为平均颈总动脉 IMT。颈总动脉 IMT 定义:0.9 mm ≤ IMT < 1.3 mm 为增厚,IMT ≥ 1.3 mm 为粥样斑块形成。以上均由 1 位超声科医师完成。

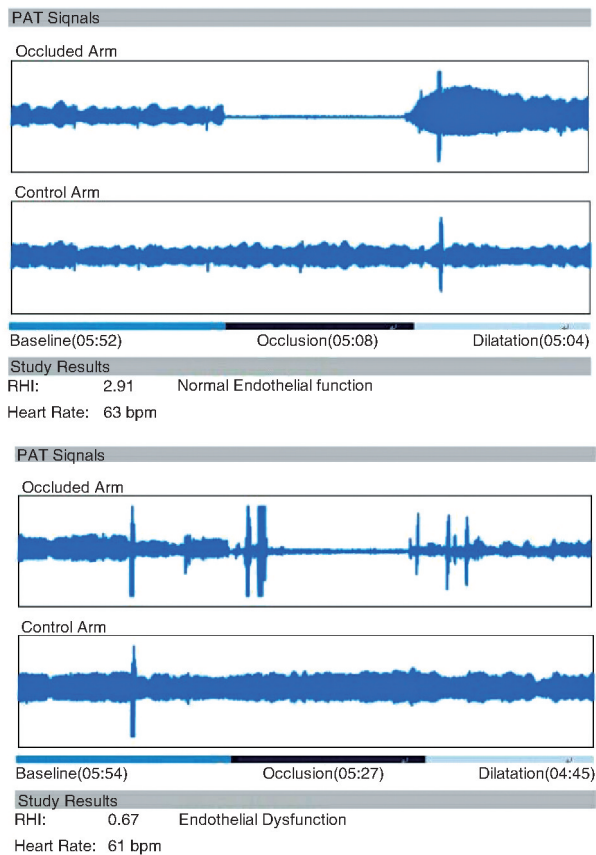


图 1. PAT 检测血管内皮功能 上图为高反应,下图为低反应。

Figure 1. Detection of vascular endothelial function by PAT

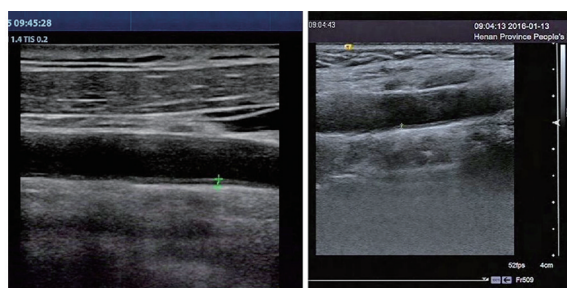


图 2. 颈动脉内膜中膜厚度超声结果图 左图为 IMT 增厚 (IMT=1.4 mm),右图为正常 IMT(IMT=0.6 mm)。

Figure 2. The ultrasound images of carotid intima-media thickness

1.5 统计学分析

全部数据结果采用 SPSS17.0 统计软件进行分

析。非正态分布计量资料采用中位数表示,组间比较采用秩和检验。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以各自频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验;单因素相关分析采用 Spearman 和 Pearson 简单线性相关,多因素相关分析采用多元线性回归分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般资料及 RHI、Hcy、IMT 检测结果

一般资料三组间两两比较年龄、高血压史、糖尿病史、收缩压、舒张压、BMI、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglycerides, TG)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL)、尿酸、hs-CRP 均无统计学差异 ($P > 0.05$);性别在 SAP 组及 UAP 组与对照组均有统计学差异 ($P < 0.05$);UAP 组 HbA1c 与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),三组间两两比较 CysC 均有统计学差异 ($P < 0.05$;表 1)。RHI 和 IMT 在对照组、UAP 及 SAP 组间两两相比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);UAP 组的 Hcy 与对照组及 SAP 组相比,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),SAP 组的 Hcy 与对照组相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$;表 1)。

2.2 UAP 患者 RHI 与一般资料的线性相关分析

将 UAP 组患者的 RHI 与一般临床资料行 Spearman 或 Pearson 相关分析,发现吸烟史、BMI、收缩压与 RHI 呈明显负相关 ($P < 0.05$);HDL 与 RHI 呈正相关 ($P < 0.05$),其他基本临床资料与 RHI 无明显相关性 ($P > 0.05$;表 2)。

2.3 UAP 患者中 Hcy 及 IMT 与 RHI 值的相关性

绘制散点图,观察血 Hcy 水平与 RHI 间有无直线相关性,结果提示血 Hcy 水平与 RHI 值间有明显的负相关关系 ($r = -0.494, P < 0.01$;图 3)。观察 IMT 值与 RHI 间有无直线相关性,结果提示 IMT 值与 RHI 值间有直线相关关系,且呈明显的负相关 ($r = -0.513, P < 0.01$;图 4)。

2.4 UAP 患者 RHI 与其相关因素的多元线性回归

将 RHI 作为应变量 (Y),简单相关分析与 RHI 有线性相关的因素吸烟史、收缩压、BMI、HDL、Hcy、IMT 作为自变量 (X) 进行多元线性回归分析,结果显示 IMT (X_1)、收缩压 (X_2)、BMI (X_3) 进入回归方程,回归方程为 $Y = 3.162 - 0.905X_1 - 0.03X_2 -$

0.013X₃(表3)。

表 1. 三组间一般资料及 RHI、Hcy、IMT 指标的组间对比
Table 1. The comparison of clinical data and RHI, serum Hcy, IMT in three groups

临床资料	对照组 (n=65)	SAP 组 (n=49)	UAP 组 (n=131)
年龄(岁)	52.66±11.68	54.74±11.88	55.49±11.54
男/女(例)	31/34	35/12 ^a	98/33 ^a
吸烟(例)	22(33.8%)	21(42.9%)	73(55.7%) ^a
高血压(例)	40/25(61.5%)	32(65.3%)	87(66.4%)
糖尿病(例)	24/41(36.9%)	16(32.7%)	54(41.2%)
收缩压(mmHg)	127.43±21.77	127.87±12.05	128.88±11.82
舒张压(mmHg)	82.09±9.27	82.36±8.67	81.92±9.25
BMI(kg/m ²)	25.42±3.04	26.24±3.44	26.05±3.33
TC(mmol/L)	4.30±1.00	4.31±1.03	4.14±1.17
TG(mmol/L)	1.74±1.09	2.13±1.94	1.81±1.10
HDL(mmol/L)	1.05±0.28	1.03±0.22	1.02±0.30
LDL(mmol/L)	2.39±0.80	2.46±0.77	2.30±0.79
尿酸(μmol/L)	313.56±87.42	328.33±91.93	332.10±78.50
hs-CRP(mg/L)	6.32±4.21	6.95±5.02	8.11±5.14
HbA1c	5.3%	5.7%	5.9% ^a
CysC(mg/L)	0.6	0.7 ^a	0.8 ^{ab}
RHI	1.78±0.45	1.65±0.33 ^a	1.45±0.27 ^{ab}
Hcy(μmol/L)	14.16±4.54	14.31±4.53	17.61±6.79 ^{ab}
IMT(mm)	0.76±0.24	0.90±0.31 ^a	1.05±0.18 ^{ab}

a 为 P<0.05,与对照组比较;b 为 P<0.05,与 SAP 组比较。

表 2. UAP 患者 RHI 与一般临床资料的简单线性相关
Table 2. The simple linear correlation between RHI and general clinical data in UAP patients

临床资料	r	P
性别	0.023	0.427
年龄	-0.134	0.135
吸烟	-0.356	0.001
糖尿病	0.029	0.406
高血压	0.032	0.396
收缩压	-0.202	0.020
舒张压	0.110	0.184
TC	0.050	0.342
TG	-0.037	0.383
HDL	0.220	0.013
LDL	0.048	0.349
HbA1c	0.155	0.102
CysC	0.038	0.379
BMI	-0.314	0.004
尿酸	-0.054	0.331
hs-CRP	0.056	0.165

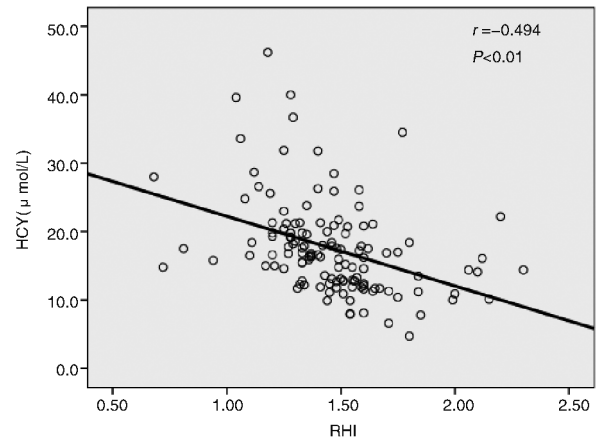


图 3. RHI 与 Hcy 的直线相关性

Figure 3. The linear correlation between RHI and Hcy

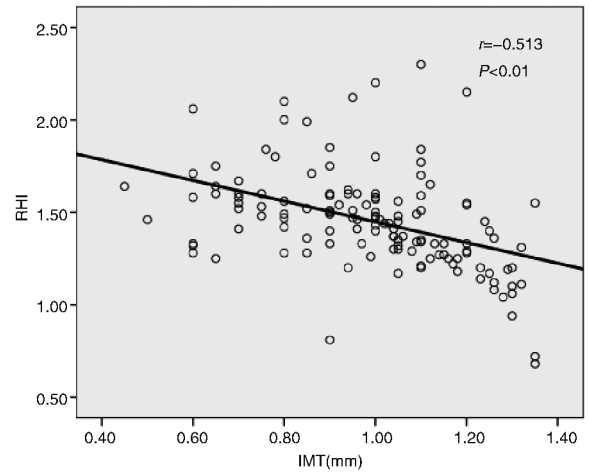


图 4. RHI 与 IMT 的直线相关性

Figure 4. The linear correlation between RHI and IMT

表 3. 收缩压、BMI、IMT 与 RHI 的多元线性回归分析
Table 3. Multiple linear regression analysis between RHI and systolic pressure, BMI, IMT

	未标准化		标准化 系数 B	t	P
	系数 B	标准误			
常数	3.162	0.228		13.890	0.000
IMT	-0.905	0.096	-0.617	-9.468	0.000
收缩压	-0.03	0.02	-0.140	-2.151	0.033
BMI	-0.013	0.005	-0.161	-2.427	0.017

3 讨论

UAP 是急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 的主要表现形式,其主要病理生理机制是不稳定的冠状动脉粥样斑块破裂、继发形成

急性血栓,导致冠状动脉血流中断。有临床实验表明^[7]测定内皮细胞功能可能有助于从临床上识别“不稳定”的 ACS 患者,内皮细胞可调节血管紧张度,维持血管结构,并分泌血管活性物质,同时具有抗凝、抗血小板物质和纤溶蛋白,也有防止炎症细胞向血管壁黏附聚集作用^[8]。血管内皮功能障碍在心血管疾病的发生、发展中起“中心”作用^[9];有研究表明^[10]血管内皮功能障碍对心血管不良事件的预测价值明显优于传统危险因素,故对内皮功能的早期检测极为重要。近年来,无创的血管内皮功能障碍的检测指标成为热点,但目前大多无创血管内皮检测技术不能避免外界或心理等因素导致的干扰性管径变化,以致检测的可重复性及可靠度低,且检测时间较长,很大程度上不能满足临床大规模应用的需要。而本次研究是采用 Endo-PAT2000 仪器通过 PAT 技术,计算 RHI 值来评价血管内皮细胞功能,该设备基于一套独创性的容量描记生物传感系统,通过指尖动脉搏动的容积变化,完成对血流量的检测,对血流变化敏感性高、以自身为对照,排除了环境、心理等因素引起血管变化的干扰,且操作简单,全程自动化分析、生成、打印检测报告,有利于临床工作的大规模开展。Endo-PAT 诊断系统与有创冠状动脉内皮功能检测对比,其敏感性达到 82%,特异性 77%^[11],并于 2004 年通过了美国 FDA 认证,是目前唯一获得该认证的无创血管内皮功能诊断系统。本研究发现 RHI 在对照组>SAP 组>UAP 组,且两两比较差异均有统计学意义,结果与其他学者的相关研究一致^[12],表明 RHI 值与粥样硬化斑块稳定性有关,可预测冠心病高危人群,对血管内皮功能障碍的早期检测并加以干预,可以避免相关心血管不良事件的发生。

长久以来,大量的研究^[13-14]表明颈动脉 IMT 和斑块的形成与冠状动脉粥样硬化及大动脉功能改变有关,IMT 数值越高,冠心病患者的冠状动脉病变程度越重。有荟萃分析指出^[15],IMT 每减少 0.1 mm,就会使心肌梗死的风险降低 10%~15%,并且未来发生卒中的风险也会减少 13%~18%。本研究发现,冠心病患者 IMT 明显高于对照组,而且 UAP 患者与 SAP 患者的 IMT 值也有显著差异,表明 IMT 与冠状动脉斑块的稳定性有关系,可以用 IMT 预测冠心病高危人群。且本研究 UAP 患者中 IMT 与 RHI 呈显著负相关,多元回归分析示 IMT 与 RHI 有独立相关性,提示随着颈部血管内膜增厚、斑块形成,血管内皮功能损害程度增加,加速了动脉粥样硬化的进程,IMT 的增厚可能是内皮功能损伤的独

立危险因素,UAP 患者 IMT 增厚和血管内皮功能障碍是相互协同的,临床中,同时结合 RHI 和 IMT 检测,早期进行适当的干预,可以改善 UAP 患者的预后及减少血管不良事件的发生。

Hcy 是由甲硫氨酸经代谢后生成的中间代谢物,Hcy 可通过多种途径导致心血管疾病的发生,其中很重要的一个因素是内皮细胞功能障碍,Hcy 通过降低内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的表达减少 NO 的产生,促进血管收缩和血小板聚集,导致血管内皮损伤^[16-17],Hcy 升高也对斑块内泡沫细胞的形成有促进作用,从而降低斑块稳定性^[18]。本研究发现 UAP 组的 Hcy 与 SAP 组及对照组有明显差异性($P < 0.05$),而 SAP 组的 Hcy 与对照组差异无显著性($P > 0.05$),与 Xu 等^[19]研究结果一致,表明冠心病患者中随着病情的加重 Hcy 的水平逐渐升高,活动性病变者 Hcy 水平高于稳定性病变者,说明血浆 Hcy 可能增加了不稳定斑块破裂风险。本研究还发现 UAP 患者内皮功能的损害程度与 Hcy 升高有明显的直线相关性,表明血管内皮功能障碍可能是 HHcy 介导动脉粥样硬化进程的机制之一,且通过多元回归分析发现 Hcy 与 RHI 无独立相关性,说明了 Hcy 虽然与血管内皮功能障碍明显相关,但是 Hcy 对 RHI 的影响可能是在其他因素的影响作用下所致。因此高 Hcy 血症可能是 ACS 患者斑块破裂的一个危险因素,HHcy 引起斑块破裂等急性冠状动脉事件可能与损害内皮功能相关。

由于时间与能力有限,本研究纳入病例数较少,没有对冠状动脉严重程度进行分级评估;且此次研究测定内皮功能的方法和以往不一样,任何检查手段或测试措施与金标准相比可能会有一定局限性。

本研究发现,血管内皮功能、IMT、Hcy 与冠心病患者病情相关,IMT 增厚或高 Hcy 血症与 UAP 患者内皮功能的损害程度有明显的直线相关性,其中 IMT 的增厚是 UAP 患者内皮功能损伤的独立危险因素。综上所述,把血管形态和功能改变结合起来研究,能够更早更全面地评估患者病情和预后,通过对 IMT 或血 Hcy 水平早期进行监测并进行适当的干预,可以改善 UAP 患者内皮功能,减慢或阻止冠心病的进展及相关不良事件的发生。

[参考文献]

- [1] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association [J]. Circula-

- tion, 2012, 125: 188-197.
- [2] 孙慧, 吴永全, 王永亮, 等. 外周动脉张力测定对急性心肌梗死预后的预测价值[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(3): 247-251.
- [3] Schoenenberger AW, Urbanek N, Bergner M, et al. Associations of reactive hyperemia index and intravascular ultrasound- assessed coronary plaque morphology in patients with coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(12): 1 711-716.
- [4] Esteghamati A, Hafezi-Nejad N, Zandieh A, et al. Homocysteine and metabolic syndrome: from clustering to additional utility in prediction of coronary heart disease [J]. *J Cardiol*, 2014, 64: 290-296.
- [5] 张秀洲, 刘福艳, 李静, 等. 血管内皮功能和同型半胱氨酸对老年冠心病患者发病的相关性探讨[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(12): 1 268-270.
- [6] Sharma K, Blaha MJ, Blumenthal RS, et al. Clinical and research applications of carotid intima-media thickness [J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103: 1 316-320.
- [7] Nakamura T, Kitta Y, Uematsu M, et al. Ultrasound assessment of brachial endothelial vasomotor function in addition to carotid plaque echolucency for predicting cardiovascular events in patients with coronary artery disease [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(2): 555-560.
- [8] Husain K, Hernandez W, Ansari RA, et al. Inflammation, oxidative stress and rennin angiotensin system in atherosclerosis [J]. *Word J Biol Chem*, 2015, 6: 209-217.
- [9] Poredos P, Jezovnik MK. Testing endothelial function and its clinical relevance [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(1): 1-8.
- [10] Reriani MK, Lerman A. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors [J]. *Biomark Med*, 2010, 4(3): 351-360.
- [11] Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44(11): 2 137-141.
- [12] TU Chang, TAO Jun, WANG Yan, et al. Change in endothelial progenitor cells and endothelial function in patients with unstable angina pectoris [J]. *J Zhonghua Xinxueguan Bing Zazhi*, 2006, 33(11): 1 014-017.
- [13] Hirsch A T, Criqui MH, Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care [J]. *JAMA*, 2001, 23(12): 42-43.
- [14] 蒋鹏, 姜巧珍, 任鸿坤, 等. 最大颈动脉内膜中层厚度及颈动脉斑块对冠心病预测的相关性研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2015, 31(5): 532-535.
- [15] Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis [J]. *Circulation*, 2007, 115(4): 459-467.
- [16] Karolczak K, Kamysz W, Karafova A, et al. Homocysteine is a novel risk factor for suboptimal response of blood platelets to acetylsalicylic acid in coronary artery disease: a randomized multicenter study [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 74: 7-22.
- [17] 蒋承建, 郭航远, 唐伟良, 等. 同型半胱氨酸对内皮祖细胞生成 eNOS、p-eNOS 和 NO 的影响及黄酒的改善作用 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(5): 475-479.
- [18] Gurumurthy P, Borra SK, Yeruva RK, et al. Estimation of Ischemia Modified Albumin (IMA) levels in patients with acute coronary syndrome [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2014, 29(3): 367-371.
- [19] Xu HP, Liu CM, Wang QH. Plaque image characteristics, hyperhomocysteinemia, and gene polymorphism of homocysteine metabolism-related enzyme (MTHFR C677T) in acute coronary syndrome [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 66(2): 403-407
- (此文编辑 许雪梅)