

血清甲壳质酶蛋白 40 水平与冠状动脉罪犯血管斑块易损性的相关性

倪占玲, 杨宏辉, 陈岩, 张优, 高传玉

(阜外华中心血管病医院心内科 河南省人民医院心脏中心, 河南省郑州市 450008)

[关键词] 冠心病; 甲壳质酶蛋白 40; 动脉粥样硬化; 易损斑块

[摘要] **目的** 探讨血清炎症因子高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血清甲壳质酶蛋白 40(YKL-40)水平与冠状动脉病变斑块纤维帽厚度之间的相关性。**方法** 入选择期行冠状动脉造影的冠心病患者 60 例,对其临床资料进行回顾性分析。根据冠心病的临床类型,将患者分为稳定型心绞痛(SAP)组(22 例)、不稳定型心绞痛(UAP)组(28 例)和急性心肌梗死(AMI)组(10 例)。检测患者术前血清 hs-CRP 和 YKL-40 水平,术中在介入治疗前使用光学相干断层成像(OCT)观察病变斑块的特征,并分析血清 hs-CRP、YKL-40 水平与纤维脂质斑块纤维帽厚度之间的关系。**结果** (1)AMI 组术前血清 hs-CRP 和 YKL-40 水平均高于 SAP 组和 UAP 组(P 均 <0.05)。UAP 组术前血清 hs-CRP 和 YKL-40 水平均高于 SAP 组(P 均 <0.05)。(2)AMI 组和 UAP 组的罪犯病变纤维脂质斑块纤维帽厚度均小于 SAP 组(P 均 <0.05),AMI 组与 UAP 组之间的罪犯病变纤维脂质斑块纤维帽厚度差异无统计学意义($P>0.05$)。AMI 组薄纤维帽斑块的比率和血栓形成的比率均高于 SAP 组和 UAP 组(P 均 <0.05);AMI 组斑块内钙化的比率低于 SAP 组($P>0.05$),与 UAP 组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。(3)Pearson 相关分析显示,术前血清 hs-CRP($r=-0.265, P<0.05$)和 YKL-40($r=-0.524, P<0.01$)水平与纤维脂质斑块纤维帽厚度均呈负相关;Spearman 相关分析显示,术前血清 hs-CRP 和 YKL-40 水平与冠心病患者斑块破裂($r=0.462$ 和 $r=0.499, P<0.01$)和血栓形成($r=0.218$ 和 $r=0.263, P<0.01$)呈正相关。(4)多因素 Logistic 回归分析显示,血清 YKL-40 水平与薄纤维帽粥样斑块独立相关($OR=6.341, P<0.05$)。**结论** AMI 和 UAP 患者的血清 hs-CRP 和 YKL-40 水平均高于 SAP 患者,AMI、UAP 和 SAP 患者罪犯病变的纤维脂质斑块性质有明显差别,AMI 患者出现薄纤维帽粥样斑块、斑块破裂及血栓形成的比例较高,而 SAP 患者出现斑块钙化的比例较高;血清 YKL-40 水平与冠心病患者罪犯病变的薄纤维帽粥样斑块形成独立相关。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Correlation between chitinase protein 40 levels and fibrous cap thickness of fibrofatty plaque in coronary culprit lesions

NI Zhanling, YANG Honghui, CHEN Yan, ZHANG You, GAO Chuanyu

(Department of Cardiology, Fuwai Central China Cardiovascular Hospital & Heart Centre of Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450008, China)

[KEY WORDS] coronary heart disease; chitinase protein 40; atherosclerosis; vulnerable plaque

[ABSTRACT] **Aim** To identify the correlation between chitinase protein 40 (YKL-40) levels including high sensitive C reactive protein (hs-CRP) and the fibrous cap thickness of fibrofatty plaque in coronary culprit lesions. **Methods**

Clinical data of 60 patients with selective coronary artery angiography diagnosed coronary artery disease were retrospectively analyzed. According to type of coronary disease, patients were divided into 3 subgroups: SAP group (containing 22 stable angina patients), UAP group (containing 28 unstable angina patients), and AMI group (containing 10 acute myocardial infarction patients). Serum hs-CRP and YKL-40 levels were measured before subsequent procedures.

The characteristics of the culprit lesions were detected by optical coherence tomography (OCT) before interventional treatment, and the correlation between hs-CRP, YKL-40 and the fibrous cap thickness of fibrofatty plaque in coronary culprit le-

[收稿日期] 2018-09-10

[修回日期] 2018-12-09

[基金项目] 河南省卫生计生委员会科技攻关项目(201602265)

[作者简介] 倪占玲, 博士, 主治医师, 研究方向为冠心病、血脂与动脉粥样硬化, E-mail 为 nightingale_ni@hotmail.com。

sions were analyzed. **Results** (1) The serum levels of hs-CRP and YKL-40 were significantly higher in AMI group than in SAP and UAP group (all $P < 0.05$), and higher in UAP group than in SAP group (all $P < 0.05$). (2) The fibrous cap thickness of fibrofatty plaque in coronary culprit lesions were smaller in AMI and UAP group than in SAP group (all $P < 0.05$), and there was no significant difference between AMI group and UAP group ($P > 0.05$). Proportion of thin-cap fibroatheroma plaque (all $P < 0.05$), plaque rupture and thrombosis were significantly higher in AMI group than in SAP and UAP group (all $P < 0.05$). Proportion of calcification in plaque was lower in AMI group than in SAP group ($P < 0.05$), and there was no significant difference between AMI group and UAP group ($P > 0.05$). (3) Pearson correlation analysis showed that serum levels of hs-CRP ($r = -0.265$, $P < 0.05$) and YKL-40 ($r = -0.524$, $P < 0.01$) were negatively correlated with fibrous cap thickness of fibrofatty plaques. Spearman correlation analysis showed that serum levels of hs-CRP and YKL-40 were positively correlated with plaque rupture ($r = 0.462$ and $r = 0.499$, $P < 0.01$) and thrombosis ($r = 0.218$ and $r = 0.263$, $P < 0.05$). (4) Multiple Logistic regression analysis showed that serum levels of YKL-40 at baseline was independently related to thin-cap fibroatheroma plaque (OR = 6.341, $P < 0.01$). **Conclusions** The serum levels of hs-CRP and YKL-40 in AMI patients were much higher than that in SAP and UAP patients, higher in UAP patients than in SAP patients. Prevalence of thin-cap fibroatheroma plaque, plaque rupture and thrombosis was significantly higher in the AMI patients, while the prevalence of calcification in plaque was more often in SAP patients. Increased serum levels of YKL-40 were independent risk factor of thin-cap fibroatheroma plaque formation.

随着我国生活水平的明显提高和生活方式的重大改变,以动脉粥样硬化为病理基础的冠心病的患病率及死亡率显著升高^[1]。冠状动脉粥样硬化斑块局部和/或系统的炎症反应导致斑块破裂或糜烂,促发炎症因子的分泌及血栓形成和/或栓塞,导致心肌的低灌注是冠心病急性事件的主要发病机制^[2]。早期识别易损斑块并及时干预对改善冠心病的预后至关重要。血清甲壳质酶蛋白 40 (chitinase protein 40, YKL-40) 和高敏 C 反应蛋白 (high sensitive C reactive protein, hs-CRP) 可以有效反映患者的炎症水平^[3-5]; 光学相干断层成像 (OCT) 作为目前分辨率 (10 ~ 20 μm) 最高的腔内影像技术,通过测量斑块脂质池范围和纤维帽厚度,识别薄纤维帽脂质斑块及斑块局部的炎症反应,是诊断易损斑块的高敏感性手段^[6]。本研究检测不同临床类型冠心病患者血清 hs-CRP、YKL-40 水平,以 OCT 分析罪犯血管病变斑块的特征,探讨血清 hs-CRP 及 YKL-40 水平与粥样斑块纤维帽厚度之间的相关性。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 8 月至 2018 年 8 月在我院行择期冠状动脉造影及 OCT 的冠心病患者 60 例,男 48 例,女 12 例,年龄 (58.6 \pm 8.5) 岁。其中稳定型心绞痛 (stable angina, SAP) 组 22 例,不稳定型心绞痛 (unstable angina, UAP) 组 28 例,急性心肌梗死 (acute myocardial infarction, AMI) 组 10 例。各组患者年龄、性别、体质指数、吸烟、高血压、糖尿病、高

脂血症和卒中等病史无统计学差异。

1.2 入选及排除标准

入选标准:(1) 年龄 30 ~ 80 周岁;(2) 患者同意行 OCT 检查;(3) 冠状动脉造影显示左主干、前降支、回旋支及右冠状动脉至少有一支目测直径狭窄 $\geq 50\%$;(4) SAP、UAP、AMI 诊断符合参考文献^[5-6]标准。排除标准:(1) 严重心力衰竭、肝肾功能衰竭或者呼吸衰竭;(2) 类风湿性关节炎、风湿性心脏病、肿瘤、急性感染等疾病;(3) 左主干严重病变;(4) 目标冠状动脉测量段严重钙化、扭曲和成角;(5) 急性 ST 段抬高型心肌梗死。

1.3 血清学检查

入院当天或第 2 天晨抽取空腹静脉血送本院检验科行生物化学全套及血清 hs-CRP、YKL-40 水平 (酶联免疫吸附法) 等检查。

1.4 冠状动脉造影方法

患者术前均签署知情同意书。常规选择经桡动脉途径,采用 Seldinger 技术穿刺桡动脉后置入 6 F 鞘管。分别送入 6 F JL3.5 或 JL4.0 和 JR3.5 造影导管至左、右冠状动脉开口,行左、右冠状动脉造影。右冠状动脉造影采用左前斜位和正头位;左冠状动脉造影一般采用右前斜头位、右前斜足位、正足位、正头位、左前斜头位和蜘蛛位;造影要求对比剂完全充盈整个血管段,血管壁显影清晰,无层流显像。

1.5 OCT 图像的获取和分析

OCT 图像分析参照 2012 年发表的 OCT 图像识读专家共识。采用常规方法行 OCT 检查,根据患者心电图改变 (胸痛发作时 ST-T 改变、病理性 Q 波等) 结合冠状动脉造影确定罪犯血管,获取冠状动

脉罪犯病变纤维脂质斑块的 OCT 图像。冠状动脉造影显示的狭窄最严重部位通常为 SAP 患者的罪犯病变;对于 UAP 和 AMI 患者,罪犯病变通常表现为薄纤维帽、斑块破裂,伴或者不伴有局部血栓形成。纤维帽指覆盖在边界不清的低回声斑块脂质核心上的高回声结构。薄纤维帽定义为纤维帽厚度 $<65\ \mu\text{m}$ 。采集的 OCT 图像由技师和有经验的医师共同认可其质量后刻盘,由两名有经验的医师在不了解患者临床表现、冠状动脉造影结果和诊断的情况下分别分析 OCT 图像并达成一致意见。

1.6 统计学分析

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间的比较采用单因素方差分析,其中两组间的比较采用 SNK 检验。偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。血清 hs-CRP、YKL-40 水平与纤维帽厚度的关系采用 Pearson 相关分析;以薄纤维帽粥样斑块为因变量,患者年龄、性别、体质指数、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、吸烟、高血压、糖尿病、hs-CRP 和 YKL-40 为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。采用双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床资料

各组之间的性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、合并高血压病、糖尿病、吸烟史、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 和血清肌酐 (serum creatinine, SCr) 差异均无统计学意义 (P 均 >0.05 , 表 1)。

2.2 术前血清 hs-CRP 和 YKL-40 水平

AMI 组术前血清 hs-CRP 和 YKL-40 水平均高于 SAP 组和 UAP 组, UAP 组术前血清 hs-CRP 和 YKL-40 水平均高于 SAP 组 (P 均 <0.05 , 表 2)。

2.3 纤维脂质斑块性质的 OCT 检查结果

AMI 组和 UAP 组的罪犯病变纤维脂质斑块纤维帽厚度均小于 SAP 组 (P 均 <0.05), AMI 组与 UAP 组之间的罪犯病变纤维脂质斑块纤维帽厚度差异无统计学意义 ($P>0.05$); AMI 组薄纤维帽粥样斑块 (TCFA)、斑块破裂和血栓形成比率均高于 SAP 组和 UAP 组, UAP 组薄纤维帽粥样斑块和斑块破裂比率均高于 SAP 组 (P 均 <0.05); AMI 组和 UAP

组斑块内钙化比率均低于 SAP 组 (P 均 <0.05), AMI 组与 UAP 组之间的斑块内钙化比率差异无统计学意义 ($P>0.05$; 表 3)。

表 1. 各组基本临床资料的比较

Table 1. Comparison of basic clinical data of each group

项 目	SAP 组 ($n=22$)	UAP 组 ($n=28$)	AMI 组 ($n=10$)
男性[例(%)]	19(86.4)	21(75.0)	8(80.0)
年龄(岁)	60.6 \pm 12.5	61.4 \pm 9.7	68.6 \pm 11.2
BMI(kg/m ²)	24.53 \pm 3.31	24.17 \pm 2.57	24.4 \pm 3.19
吸烟[例(%)]	14(63.6)	17(60.7)	4(40.0)
高血压[例(%)]	7(31.8)	9(32.1)	4(40.0)
糖尿病[例(%)]	4(18.2)	4(14.3)	2(20.0)
HDLC(mmol/L)	1.38 \pm 0.36	1.24 \pm 0.29	1.53 \pm 0.35
LDLC(mmol/L)	3.01 \pm 0.47	3.07 \pm 0.58	3.04 \pm 0.28
TC(mmol/L)	5.161 \pm 0.95	5.19 \pm 0.97	5.10 \pm 0.94
TG(mmol/L)	2.21 \pm 0.92	2.24 \pm 0.75	2.26 \pm 0.81
SCr(mmol/L)	66.52 \pm 13.74	65.87 \pm 8.20	69.17 \pm 10.55

表 2. 术前血清 hs-CRP 和 YKL-40 水平

Table 2. Preoperative serum levels of hs-CRP and YKL-40

分 组	n	hs-CRP(mg/L)	YKL-40($\mu\text{g/L}$)
SAP 组	22	3.86 \pm 0.18	38.65 \pm 10.36
UAP 组	28	4.12 \pm 0.52 ^a	54.81 \pm 20.58 ^a
AMI 组	10	6.85 \pm 1.74 ^{ab}	65.16 \pm 24.34 ^{ab}

a 为 $P<0.05$, 与 SAP 组比较; b 为 $P<0.05$, 与 UAP 组比较。

表 3. 各组冠状动脉罪犯病变纤维脂质斑块性质的 OCT 检查结果

Table 3. The OCT results of fibrofatty plaques in coronary culprit lesions in each group

指 标	SAP 组 ($n=22$)	UAP 组 ($n=28$)	AMI 组 ($n=10$)
纤维帽厚度 (μm)	130.42 \pm 32.83	68.56 \pm 16.57 ^a	57.28 \pm 8.61 ^a
TCFA[例(%)]	4(18.18)	17(60.71) ^a	8(80.00) ^{ab}
斑块破裂 [例(%)]	1(4.54)	9(32.14) ^a	4(40.00) ^{ab}
血栓形成 [例(%)]	1(4.54)	3(10.71) ^a	3(30.00) ^{ab}
斑块内钙化 [例(%)]	9(40.91)	6(21.43) ^a	2(20.00) ^a

a 为 $P<0.05$, 与 SAP 组比较; b 为 $P<0.05$, 与 UAP 组比较。

2.4 血清 hs-CRP、YKL-40 水平与纤维帽厚度、斑块破裂和血栓形成的关系

Pearson 相关分析显示, 术前血清 hs-CRP ($r =$

-0.265, $P < 0.05$) 和 YKL-40 ($r = -0.524$, $P < 0.01$) 水平与纤维脂质斑块纤维帽厚度均呈负相关; Spearman 相关分析显示, 术前血清 hs-CRP 水平与冠心病患者斑块破裂 ($r = 0.462$, $P < 0.01$) 和血栓形成 ($r = 0.218$, $P < 0.05$) 呈正相关, 术前血清 YKL-40 水平与冠心病患者斑块破裂 ($r = 0.499$, $P < 0.01$) 和血栓形成 ($r = 0.263$, $P < 0.01$) 也呈正相关。

2.5 冠状动脉罪犯病变薄纤维帽粥样斑块的相关因素分析

多因素 Logistic 回归分析显示, 血清 YKL-40、hs-CRP、LDLC 与薄纤维帽粥样斑块独立相关 ($P < 0.01$), 年龄、性别、体质指数、吸烟、高血压、糖尿病、甘油三酯均与薄纤维帽粥样斑块无相关性 ($P > 0.05$; 表 4)。

表 4. 冠状动脉罪犯病变薄纤维帽粥样斑块相关因素的多因素 Logistic 回归分析

Table 4. Multiple Logistic regression analysis on thin-cap fibroatheroma plaque in coronary culprit lesions

项目	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	-0.264	0.426	1.063	0.072	0.625	0.524 ~ 1.446
性别	-0.341	1.724	0.047	0.845	0.720	0.032 ~ 20.836
BMI	0.347	0.823	0.172	0.676	1.415	0.281 ~ 7.094
吸烟	2.157	0.642	11.433	0.062	5.611	2.237 ~ 17.724
高血压	-0.154	0.015	10.496	0.082	0.688	0.315 ~ 1.584
糖尿病	-0.182	0.207	0.703	0.402	0.834	0.545 ~ 1.275
HDL-C	-0.239	0.196	1.487	0.223	0.787	0.536 ~ 11.565
LDLC	1.315	0.471	46.257	0.000	9.472	5.456 ~ 22.724
TC	0.245	0.268	0.843	0.359	1.278	0.756 ~ 2.160
TG	-0.172	0.098	3.080	0.079	0.842	0.695 ~ 1.021
SCr	-0.203	0.172	1.393	0.238	0.816	0.583 ~ 1.143
YKL-40	1.048	0.257	23.527	0.002	6.341	2.578 ~ 24.442
hs-CRP	-0.714	0.121	34.820	0.000	1.017	0.386 ~ 0.621

3 讨论

对 60 例不同类型冠心病患者行 OCT 检查, 可观察到薄纤维帽粥样斑块的比率分别为 AMI 组 80.00%, UAP 组 60.71%, SAP 组 18.18% ($P = 0.012$); AMI 组与 SAP 组之间的纤维帽厚度差异有统计学意义 ($P = 0.019$); UAP 组与 SAP 组之间纤维帽厚度差异也有统计学意义 ($P = 0.043$); 而 AMI 组与 UAP 组之间的纤维帽厚度差异无统计学意义 ($P = 0.400$); 钙化病变的比例 AMI 组为 20.00%, UAP 组为 21.43%, SAP 组为 40.91% ($P = 0.049$)。冠心病患者的心肌缺血症状、危重程度与冠状动脉狭窄程度并非线性相关关系, 而与斑块稳定性更为相关^[2-3]; 临床研究表明, 患者不稳定的薄纤维帽粥样斑块是其心肌梗死的主要诱因^[7]。本研究多因素 Logistic 回归分析显示, YKL-40 水平与薄纤维帽粥样斑块独立相关, 提示血清 YKL-40 对临床急性心血管事件预测作用。OCT 是一种敏感度较高的诊断不稳定性斑块的临床检查, 在实际应用中有其独特的优势^[8], 但由于 OCT 为创伤性检查技术, 且费用昂贵, 限制了其在临床的广泛应用。因此, 寻找

间接提示易损斑块的血清学指标对临床工作来说更有实际意义。

hs-CRP 即用高敏感方法检测到的 CRP。CRP 是临床广泛应用的急性炎症因子, 各种急性炎症刺激可引起 CRP 的产生。hs-CRP 在人体内相对能长时期保持恒定, 且不受进食影响, 易于在血清中监测。大量临床研究证实, 炎症是易损斑块的最显著特征之一, 死于动脉粥样硬化相关疾病患者的病理解剖中, 可见大量巨噬细胞, 巨噬细胞通过分泌炎症介质, 如 CRP、YKL-40 等, 诱导并加重炎症反应, 损伤血管内膜, 促进斑块的进一步不稳定, 导致急性临床事件的发生。我们以 OCT 检查分析 38 例患者易损斑块的纤维帽厚度与炎症因子之间的关系, 结果发现 hs-CRP、YKL-40 水平与纤维帽厚度呈负相关。研究显示^[3], hs-CRP 对评价心血管意外有较高的敏感度, 但特异度差, 受多种因素影响, 高血压、糖尿病、吸烟和全身炎症等均能导致 hs-CRP 水平的升高。而 YKL-40 可以弥补其不足^[9]。两者联合识别易损斑块, 有更高的敏感度和特异度, 有助于临床早期诊断并及早采取干预措施。

YKL-40 是一种新的类似于 hs-CRP 的炎症标志

物,近年来多项研究发现,冠心病患者血清 YKL-40 水平明显升高。在动脉粥样斑块中的巨噬细胞、分化的血管平滑肌细胞内可呈高表达。在多种细胞的增殖、分化过程及炎症反应的发生过程中起一定作用^[10]。YKL-40 与冠状动脉病变严重程度相关,且与 hs-CRP 呈正相关关系,血清 YKL-40 水平可作为冠心病发展的一个量化指标。一项前瞻性研究^[11]发现冠心病患者 YKL-40 水平升高能够预测急性心肌梗死发生,高 YKL-40 水平与冠状动脉病变患者发生心肌梗死、心血管死亡及全因死亡风险相关。对 CLARICOR 试验中 4 372 例稳定性冠心病患者随访 6 年后发现,血清 YKL-40 水平可以预测长期冠心病死亡^[12]。我们的研究发现,AMI 患者血清 YKL-40 水平明显高于 SAP 组, SAP 组、UAP 组和 AMI 组血清 YKL-40 水平依次呈明显升高,差异均有统计学意义($P<0.01$),提示 AMI 和 UAP 等急性冠状动脉综合征患者具有更高的血清 YKL-40 表达,说明 YKL-40 可能反映冠状动脉粥样硬化斑块的炎症程度以及斑块的不稳定程度。斑块炎症反应越激烈,斑块越不稳定,血清 YKL-40 水平越高,与前人的研究结果^[13-14]相符,高水平的 YKL-40 促进斑块的不稳定性,预示着临床急性心血管事件。

有研究发现^[15-16],血清 YKL-40 与心肌梗死后左心功能的恢复有一定相关性,提示高水平的 YKL-40 不仅预示着斑块的不稳定性增加,亦提示远期心功能预后更差。本研究提示 YKL-40 用于不稳定性斑块的诊断有一定潜在价值,对评估冠状动脉疾病的严重程度和斑块不稳定性及寻找新的预警指标和可能的干预靶点提供了新的思路,对于预防和减少急性心血管事件具有重要的临床意义。

综合研究结果提示,YKL-40 水平的升高在一定程度上反映冠状动脉粥样硬化斑块处于不稳定状态,可以结合患者病情的变化,及时采取措施预防急性心血管事件的发生。本研究有一定的局限性:由于 OCT 检查费用昂贵,且为单中心研究,本研究样本量较少;研究对象为心内科同意行 OCT 检查的患者,而非连续入选全部冠心病患者,而且缺少急性 ST 段抬高型心肌梗死的研究数据;组织病理学发现急性冠状动脉综合征死亡患者弥漫性的冠状动脉炎症涉及整个冠状动脉;本研究仅对靶血管斑块进行 OCT 分析,而有炎症负担斑块也有可能在非靶血管中;因此,本试验的结论还有待进一步研究。

[参考文献]

[1] Shen C, Ge J. Epidemic of cardiovascular disease in China: current

perspective and prospects for the future [J]. *Circulation*, 2018, 138(4): 342-344.

[2] Stefanadis C, Antoniou CK, Tsiachris D, et al. Coronary atherosclerotic vulnerable plaque: current perspectives[J]. *Am Heart Assoc*, 2017, 6(3): e005543.

[3] 杨胜利,何秉贤,何学兰,等. C-反应蛋白是急性冠状动脉综合征的一种危险因子[J]. *中华心血管病杂志*, 2002, 30(10): 618-619.

[4] Rathcke C N, Vestergaard H. YKL-40: an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 8: 61.

[5] Zheng JL, Lu L, Hu J, et al. Increased serum YKL-40 and C-reactive protein levels are associated with angiographic lesion progression in patients with coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 210(2): 590-595.

[6] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1685-1695.

[7] Maseri A, Fuster V. Is there a vulnerable plaque[J]. *Circulation*, 2003, 107(16): 2068-2071.

[8] 王天杰,赵杰,杨跃进. 冠状动脉内光学相干断层成像技术的临床应用[J]. *中国循环杂志*, 2011, 26(1): 72-73.

[9] Kjaergaard AD, Johansen JS, Bojesen SE, et al. Role of inflammatory marker YKL-40 in the diagnosis, prognosis and cause of cardiovascular and liver diseases[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2016, 53(6): 396-408.

[10] Deng X, Liu Y, Luo M, et al. Circulating miRNA-24 and its target YKL-40 as potential biomarkers in patients with coronary heart disease and type 2 diabetes mellitus[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(38): 63038-63046.

[11] Kastrup J, Johansen S, Winkel P, et al. High serum YKL-40 concentration is associated with cardiovascular and all-cause mortality in patients with stable coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(9): 1066-1072.

[12] Harutyunyan M, Gotze JP, Winkel P, et al. Serum YKL-40 predicts long-term mortality in patients with stable coronary disease: a prognostic study within the CLARICOR trial[J]. *Immunobiology*, 2013, 218(7): 945-951.

[13] Wang Y, Ripa RS, Johansen JS, et al. YKL-40 a new biomarker in patients with acute coronary syndrome or stable coronary artery disease[J]. *Scand Cardiovasc J*, 2008, 42(5): 295-302.

[14] Nojgaard C, Host NB, Christensen IJ, et al. Serum levels of YKL-40 increases in patients with acute myocardial infarction[J]. *Coron Artery Dis*, 2008, 19(4): 257-263.

[15] Hedegaard A, Ripa RS, Johansen JS, et al. Plasma YKL-40 and recovery of left ventricular function after acute myocardial infarction [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2010, 70(2): 80-86.

[16] Pala S, Sari M, Kahveci G, et al. Plasma YKL-40 elevation on admission and follow-up is associated with diastolic dysfunction and mortality in patients with acute myocardial infarction[J]. *Cardiol Res Pract*, 2018, 2018: 8701851.

(此文编辑 许雪梅)