

冠心病患者血清细胞因子水平及临床意义

杨玉娇,刘正霞,吴玉呈,周萍,刘莹,鲁翔*

(南京医科大学第二附属医院老年科,江苏 南京 210011)

[摘要] 目的:检测冠心病(coronary heart disease,CHD)患者血清中血管细胞黏附分子(vascular cell adhesion molecule,VCAM)-1、白细胞介素(interleukin,IL)-8、IL-11、干扰素诱导蛋白(interferon inducible protein,IP)-10、巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein,MIP)-1 β 、调节正常T细胞表达和分泌的细胞因子(RANTES)、血管生成素(Angiogenin)7种细胞因子的含量,研究7种细胞因子与疾病严重程度和冠状动脉病变特点之间的关系,探讨其作为新的CHD标记物的可能性。**方法:**本研究入选216例患者,其中CHD组158例,对照组58例。检测两组血清中7种细胞因子的含量,并进行统计分析。**结果:**①CHD组与对照组的IL-8、IP-10、MIP-1 β 、RANTES血清水平比较无统计学差异;而CHD组血清VCAM-1、IL-11、Angiogenin水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);②单支病变、双支病变和多支病变亚组之间的VCAM-1、IL-11水平没有差异($P > 0.05$),而多支病变组的血清Angiogenin水平高于双支病变组和单支病变组($P < 0.05$);③Gensini积分为0~20分、21~40分、>40分的3个亚组之间血清VCAM-1、IL-11水平差异没有统计学意义($P > 0.05$);Gensini积分>40分亚组的血清Angiogenin水平高于21~40分亚组($P < 0.05$),21~40分亚组的血清Angiogenin水平高于0~20分亚组($P < 0.05$);④血清Angiogenin水平与Gensini积分呈正相关($r = 0.270, P = 0.046$),与传统CHD危险因素无相关性($P > 0.05$)。**结论:**VCAM-1、IL-11、Angiogenin3种细胞因子在CHD患者血清中表达增加,血清Angiogenin水平可以间接反映冠脉狭窄的范围和程度。

[关键词] 冠心病;血管细胞黏附分子-1;白细胞介素-11;血管生成素

[中图分类号] R541.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2014)06-755-06

doi:10.7655/NYDXBNS20140612

Levels and clinical value of serum cytokines in patients with coronary heart disease

Yang Yujiao, Liu Zhengxia, Wu Yucheng, Zhou Ping, Liu Ying, Lu Xiang*

(Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210011, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the serum levels of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), interleukin-8 (IL-8), interleukin-11 (IL-11), interferon-inducible protein-10 (IP-10), macrophage inflammatory protein-1 β (MIP-1 β), the regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES), and angiogenin in patients with coronary heart disease (CHD), then analyze the relationship between the 7 cytokines and the characteristic of coronary artery and explore the possibility to treat them as the new biomarker of CHD. **Methods:** A total of 216 patients were enrolled in this study. The CHD group consisted of 158 patients who were diagnosed with CHD and the control group consisted of 58 patients with normal coronary artery. Serum levels of the seven cytokines were measured and analyzed. **Results:** ① No significant difference was detected in the levels of IL-8, IP-10, MIP-1 β and RANTES between the CHD group and the control group, while the levels of VCAM-1, IL-11 and angiogenin in the CHD group were significantly higher than those in the controls ($P < 0.05$). ② The differences of the serum levels of VCAM-1 and IL-11 were not significant among the single vessel subgroup, two vessels subgroup and the multiple vessels subgroup ($P > 0.05$), while the levels of angiogenin in the multiple vessels group were significantly higher than those in the single vessel subgroup and two vessels subgroup ($P < 0.05$). ③ The differences of the serum levels of VCAM-1 and IL-11 were not significant among the subgroups with Gensini severity score > 40, 21~40 and < 20, respectively. Serum levels of angiogenin in the subgroup with Gensini severity score > 40 were significantly higher than those in the subgroup with the score between 21 and 40 ($P < 0.05$), and the levels in the subgroup with the score between 21 and 40 were significantly higher than those in the subgroup with the score < 20 ($P < 0.05$). ④ The level of serum

[基金项目] 国家自然科学基金资助(81270428, 81300999)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: luxiang66@njmu.edu.cn

angiogenin was positively related with the Gensini severity score ($r = 0.27, P = 0.046$). Linear correlation analysis revealed that serum level of angiogenin was not associated with risk factors of CHD ($P > 0.05$). **Conclusion:** The expressions of VCAM-1, IL-11 and angiogenin increase in the serum of patients with coronary heart disease. The serum level of angiogenin may be a potential biological indicator to evaluate the degree of coronary artery stenosis.

[Key words] coronary heart disease; vascular cell adhesion molecule-1; interleukin-11; angiogenin

[Acta Univ Med Nanjing, 2014, 34(06): 755-760]

冠心病 (coronary heart disease, CHD) 严重威胁人类健康, 是最常见的病死原因之一。CHD 的早期筛查相当困难, 因此研究 CHD 的生物标记物意义重大。CHD 病因尚不完全清楚, 传统的危险因素包括血脂异常、高血压、糖尿病、吸烟、家族史、体力活动减少、高龄和肥胖等。冠状动脉粥样硬化是 CHD 最主要的病因, 而细胞因子直接参与了动脉粥样硬化的全过程。炎症因子改变内皮细胞间黏附受体的分布, 增加内皮间的通透性, 便于白细胞移行至内皮下层; 黏附因子促进单核细胞停靠于血管壁; 趋化因子诱导单核细胞穿过内皮细胞层移行至内皮下间隙成为巨噬细胞; 巨噬细胞分泌的细胞因子降解细胞外基质, 导致纤维帽变薄, 是斑块破裂的主要原因之一^[1]。所以, 细胞因子在 CHD 的发生、发展及并发症的出现中都扮演着重要角色。

血管细胞黏附分子 (vascular cell adhesion molecule, VCAM)-1、白细胞介素 (interleukin, IL)-8、IL-11、干扰素诱导蛋白 (interferon inducible protein, IP)-10、巨噬细胞炎症蛋白 (macrophage inflammatory protein, MIP)-1 β 、调节正常 T 细胞表达和分泌的细胞因子 (RANTES)、血管生成素 (Angiogenin) 均是体内重要的细胞因子。VCAM-1 是一种重要的细胞黏附分子, 广泛地表达在内皮细胞、巨噬细胞等表面; IL-8 可以抑制中性粒细胞与血管内皮的黏附而起抗炎作用; IL-11 可以诱导血小板和急性期反应蛋白的合成, 调节抗原-抗体反应; IP-10 属于 CXC 趋化因子亚家族, 可以诱导单核细胞的迁移和活化; MIP-1 β 可以促进 IL-1、IL-6、TNF- β 等炎症因子的释放, 参与感染和炎症引起的免疫调控; 低浓度 RANTES 可强烈地趋化白细胞, 高浓度 RANTES 能够诱导活化白细胞; Angiogenin 可以促进血管新生^[2-3]。迄今为止, IL-11、IP-10、MIP-1 β 和 Angiogenin 这 4 种细胞因子在我国 CHD 人群血清中的表达水平未见相关文献报道。

本研究拟通过微量样本多指标流式蛋白定量 (cytometric bead array, CBA) 技术测定 CHD 患者血

清中 VCAM-1、IL-8、IL-11、IP-10、MIP-1 β 、RANTES、Angiogenin 的含量, 探讨这 7 个因子在 CHD 风险评估中的价值。

1 对象和方法

1.1 对象

2013 年 2 月~12 月在南京医科大学第二附属医院心内科因胸闷不适住院行冠脉造影术患者。CHD 组入选标准如下: ①具有典型的临床症状或者有明确的心肌梗死病史; ②冠脉造影结果提示至少有 1 支冠状动脉管腔狭窄程度 >50%; ③排除患有以下疾病的患者: 合并主动脉瓣膜病变、变异性心绞痛、冠脉痉挛引起的心绞痛、恶性肿瘤、感染性疾病、自身结缔组织病、严重的肝肾功不全、近期有手术或者外伤史。对照组入选标准如下: ①以胸闷或胸痛待查入院; ②冠脉造影结果正常; ③排除严重的肝、肾、肺、脑等器质性疾病的患者。CHD 组共纳入患者 158 例, 其中男 92 例, 女 66 例, 年龄 (65.03 \pm 10.82) 岁。对照组 58 例, 其中男 15 例, 女 43 例, 年龄 (57.55 \pm 10.21) 岁。

1.2 方法

1.2.1 血清标本收集

所有患者于冠脉造影前抽取静脉血 3 ml, 放置于室温 1 h 待其凝固。4 000 r/min 离心 5 min, 取上层血清, 分装于 0.6 ml 离心管, 置于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱冷冻贮存备用。

1.2.2 冠状动脉病变程度分级

根据病变血管数分为: 单支病变、双支病变、多支病变。Gensini 评分法是 1 种评估冠状动脉病变严重程度的方法, 冠状动脉病变越严重, Gensini 评分越高^[4]。根据 Gensini 评分法对每支血管病变程度进行定量评定^[4]: ①管腔狭窄 $\leq 25\%$ 为 1 分, 26%~50% 为 2 分, 51%~75% 为 4 分, 76%~90% 为 8 分, 91%~99% 为 16 分, 100% 为 32 分; ②不同节段冠状动脉评分系数不同: 左主干为 5.0, 左前降支近段为 2.5, 左回旋支近段为 2.5, 前降支中段为 1.5, 左前降支第

二对角支为 0.5,左后外侧支为 0.5,其他为 1.0;③评分方法为冠状动脉管腔狭窄程度得分乘以病变血管系数,每例患者冠状动脉病变程度的最终积分为各分支积分之和。根据 Gensini 积分为:0~20 分、21~40 分、> 40 分 3 个亚组。

1.2.3 微量样本多指标流式蛋白定量测定

将 7 种因子(VCAM-1、IL-8、IL-11、IP-10、MIP-1β、RANTES、Angiogenin)的标准微球放入 1 个干净的 15 ml 离心管内,标为 Top standard。向其中加入 4 ml Assay Diluent,至少室温孵育 15 min,轻轻吹打混匀,不能涡旋。向 11 个倍比稀释管中各加 500 μl Assay Diluent,依次编号。从 Top standard 中取 500 μl 依次加入下一管倍比稀释,彻底吹打混匀。阴性对照管中仅含有 Assay Diluent。将 7 种因子的微球进行预混,向标准品管中加入相应倍比稀释浓度的微球 50 μl,向样本管中加患者血清样本 25 μl,混匀,避光孵育 1 h。预混 Detection 试剂,向标准品管中加入 50 μl Detection 预混液;向待测样本管中加 25 μl Detection 预混液,温和混匀,室温避光孵育 2 h。标准品管中加 1 ml 洗脱液,样本管中加 500 μl 洗脱液,200 g 离心 5 min,小心吸去上清,再加 300~500 μl 洗脱液避光,上机前震荡混匀,流式细胞仪低速

或中速检测(每秒 50 个细胞)。将数据导出,分别用四参数及五参数法分析,综合分析得到测定值。

1.3 统计学方法

数据资料应用 SPSS16.0 软件进行分析。定量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验和单因素方差分析,当方差分析结果显示各亚组间差异有统计学意义时,采用 *q'* 检验对组间均数进行两两比较分析。定性资料以百分率(%)表示,定性资料间比较用 χ^2 检验。采用 Spearman 相关性检验进行相关分析;多因素分析采用 Logistic 回归分析。 $P \leq 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CHD 组和对照组一般临床资料比较

两组间体质指数(body mass index,BMI)、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、非高密度脂蛋白、肌红蛋白比较无统计学差异。CHD 组患者年龄大于对照组,男性患者、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史及饮酒史的比例明显高于对照组,而 CHD 组患者血清高密度脂蛋白的含量低于对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05,表 1)。

2.2 CHD 组和对照组 7 种因子血清水平的比较

表 1 CHD 组和对照组一般资料的比较

Table 1 Comparison of clinical characteristics between the CHD and control group

观察指标	对照组(n=58)	CHD 组(n=158)	P 值
年龄(岁)	57.55 ± 10.21	65.03 ± 10.82	<0.001
男性[n(%)]	15(25.9)	92(58.2)	0.002
BMI	24.60 ± 3.39	24.31 ± 3.33	0.573
高血压病史[n(%)]	23(39.7)	115(72.8)	0.005
糖尿病病史[n(%)]	5(8.6)	42(26.7)	0.010
吸烟史[n(%)]	2(3.4)	42(26.7)	<0.001
饮酒史[n(%)]	1(1.7)	22(13.9)	0.014
总胆固醇(mmol/L)	4.46 ± 0.92	4.33 ± 1.28	0.479
甘油三酯(mmol/L)	1.57 ± 1.08	1.69 ± 1.96	0.659
高密度脂蛋白(mmol/L)	1.15 ± 0.34	1.04 ± 0.26	0.012
低密度脂蛋白(mmol/L)	2.75 ± 0.88	2.56 ± 1.01	0.207
非高密度脂蛋白(mmol/L)	2.92 ± 1.34	2.72 ± 1.69	0.418
肌红蛋白(ng/ml)	2.43 ± 2.26	3.35 ± 4.70	0.154

通过流式细胞 CBA 方法检测得到 7 种因子在血清中的含量(图 1)。两组间 IL-8、IP-10、MIP-1β、RANTES 血清水平比较无统计学差异,而 CHD 组血清 VCAM-1、IL-11、Angiogenin 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 2)。

2.3 Gensini 积分、VCAM-1、IL-11、Angiogenin 水平与冠状动脉病变分支数的关系

单支病变、双支病变、多支病变 CHD 患者亚组之间的 Gensini 积分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多支病变组的 Gensini 积分高于双支病变组,双支病变组 Gensini 积分高于单支病变组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。单支病变、双支病变、多支病变 CHD 患者组之间的 VCAM-1、IL-11、Angiogenin 水平进行方差分析,结果显示,VCAM-1、IL-11

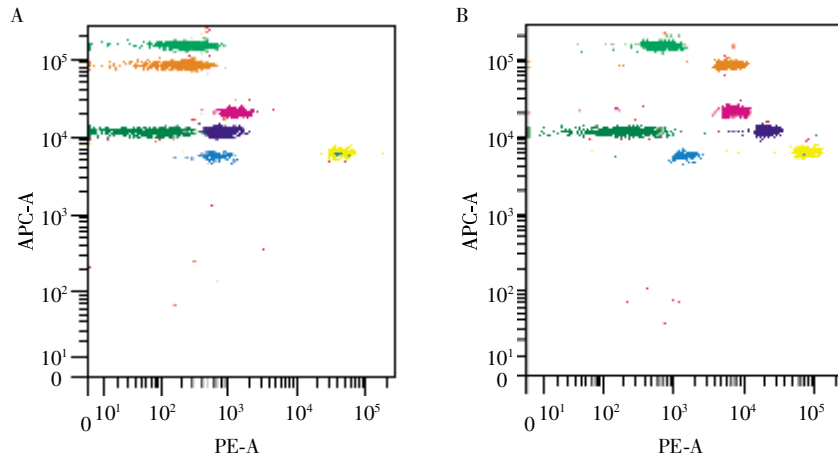


图1 对照组(A)与CHD组(B)血清细胞因子的含量检测
Figure 1 Serum levels of cytokines in the CHD and control group

表2 CHD组和对照组7种因子血清水平的比较

观察指标	对照组(n=58)	CHD组(n=158)	P值
VCAM-1	211 628.98 ± 86 247.68	237 384.53 ± 66 981.24	0.022
IL-8	12.04 ± 25.55	25.94 ± 142.96	0.463
IL-11	21.46 ± 28.57	62.58 ± 119.83	0.010
IP-10	201.77 ± 124.00	217.88 ± 198.07	0.563
MIP-1	140.35 ± 119.47	163.81 ± 196.58	0.395
RANTES	5 853.92 ± 1 760.19	5 692.11 ± 1 387.65	0.482
Angiogenin	145 427.68 ± 4 8069.31	163 843.82 ± 56 407.65	0.028

组间差异没有统计学意义 ($P > 0.05$), 而血清 Angiogenin 水平在 3 组之间有差别 ($P < 0.05$)。两两比较结果显示, 多支病变组的血清 Angiogenin 水平高于双支病变组和单支病变组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但是双支病变组与单支病变组间差异没有统计学意义 ($P = 0.08$, 表 3)。

2.4 VCAM-1、IL-11、Angiogenin 水平与 Gensini 积

分分级的关系

接 Gensini 积分分为 0~20 分、21~40 分、> 40 分 3 个亚组, 比较血清 VCAM-1、IL-11、Angiogenin 水平在 3 个亚组之间的差异(表 4)。单因素方差分析的结果显示, 3 个亚组之间血清 VCAM-1、IL-11 水平差异没有统计学意义 ($P > 0.05$); 而血清 Angiogenin 水平在 3 个亚组之间的差异具有统计学意

表3 Gensini 积分、VCAM-1、IL-11、Angiogenin 水平与冠状动脉病变分支的关系

病变分支	例数[n(%)]	Gensini 积分	VCAM-1 (pg/ml)	IL-11 (pg/ml)	Angiogenin (pg/ml)
单支	45(28.48)	11.42 ± 8.54	240 917.02 ± 87 105.85	80.39 ± 165.99	126 801.66 ± 22 636.11
双支	58(36.71)	24.84 ± 17.83*	244 968.57 ± 114 562.25	50.41 ± 79.89	157 858.90 ± 42 024.94
多支	55(34.81)	47.81 ± 30.35**	223 976.34 ± 83 057.86	60.10 ± 108.96	200 619.49 ± 72 180.58**

与单支病变组比较, * $P < 0.05$; 与双支病变组比较, ** $P < 0.05$ 。

表4 VCAM-1、IL-11、Angiogenin 水平与 Gensini 积分分级的关系

Gensini 积分分级	例数[n(%)]	Gensini 积分	VCAM-1 (pg/ml)	IL-11 (pg/ml)	Angiogenin (pg/ml)
0~20 分	75(47.47)	10.67 ± 5.60	242 628.02 ± 73 308.34	66.67 ± 135.16	144 790.16 ± 385 09.94
21~40 分	47(29.75)	29.72 ± 6.23	203 063.69 ± 86 265.48	48.41 ± 76.23	170 412.30 ± 50 173.09*
> 40 分	36(22.78)	65.21 ± 26.36	272 585.27 ± 137 968.74	70.60 ± 130.38	190 430.27 ± 81 033.05**

与 0~20 分亚组比较, * $P < 0.05$; 与 21~40 分亚组比较, ** $P < 0.05$ 。

义($P < 0.05$)。两两比较结果显示, Gensini 积分 > 40 分亚组的血清 Angiogenin 水平高于 21~40 分亚组 ($P < 0.05$), 21~40 分亚组的血清 Angiogenin 水平高于 0~20 分亚组 ($P < 0.05$)。

2.5 相关性分析

相关性分析的结果显示, CHD 组血清 VCAM-1 水平和 IL-11 水平与 Gensini 积分没有相关关系 ($P > 0.05$); 而 CHD 组血清 Angiogenin 水平与 Gensini 积分呈正相关 ($r = 0.270, P < 0.05$)。血清 Angiogenin 水平与传统 CHD 危险因素如年龄、性别、BMI、血清肌酸激酶、血清总胆固醇、血清甘油三酯、血清高密度脂蛋白、血清低密度脂蛋白均无相关性 ($P > 0.05$)。

3 讨论

CHD 的诊断主要依靠 CT、心血管造影、血管内超声等特殊检查。这些检查昂贵, 且存在电离辐射、对比剂残留、侵入损伤等风险, 不能广泛应用于人群 CHD 早期筛查。因此寻找敏感而特异的血清生物学指标意义重大^[5]。本研究筛选出 7 种重要的细胞因子, 检测其在临床 CHD 患者血清中的含量, 探讨这些因子含量的变化是否能更好地评估冠状动脉病变风险。

本研究对比了 158 例经冠脉造影证实 CHD 的患者和 58 例冠脉造影阴性的患者, 结果显示, 两组间 IP-10、MIP-1 β 、RANTES、IL-8 的血清含量无明显差异, 但是 CHD 组血清 VCAM-1、IL-11、Angiogenin 水平显著高于对照组, 说明 VCAM-1、IL-11、Angiogenin 3 种因子可能参与了冠心病患者粥样硬化的形成。根据冠状动脉病变分支数分组, 统计分析结果显示多支病变组 Angiogenin 水平高于双支病变组和单支病变组, 推测血清 Angiogenin 水平可能与累及血管支数有关。利用 Gensini 积分将冠脉病变狭窄程度量化, 并根据 Gensini 积分将 CHD 组患者分为 3 个亚组, 发现 Gensini 积分 > 40 分亚组的血清 Angiogenin 水平高于 21~40 分亚组, 21~40 分亚组的血清 Angiogenin 水平高于 0~20 分亚组, 而相关性分析结果显示血清 Angiogenin 水平与 Gensini 积分呈正相关, 提示血清 Angiogenin 水平可以在一定程度上评估冠脉狭窄严重程度。Angiogenin 由肝脏合成, 是重要的促血管新生因子^[6]。本研究发现, CHD 组血清 Angiogenin 水平高于对照组, 而且 Angiogenin 的含量与冠脉狭窄的严重程度呈正相关。动脉粥样硬化斑块的形成与斑块中毛细血管的生成

关系密切; 外周动脉疾病、糖尿病患者的血清 Angiogenin 含量均升高^[7], 提示 Angiogenin 可以作为内皮损伤的标记分子。因此, Angiogenin 可能是通过增加斑块血管的新生以及加速内皮损伤的机制促进动脉粥样硬化的发展。Tello-Montoliu 等^[8]研究发现, 急性冠脉综合征患者血清 Angiogenin 水平明显升高, 而且 6 个月后的随访结果显示, 高含量的 Angiogenin 是预测主要心血管事件发生的独立危险因素。Krecki 等^[9]对 107 例多支冠脉病变的患者进行研究, 发现血清 Angiogenin 并不能预测主要心血管事件的发生。两个研究报道结论不尽一致, 原因可能与观察对象的选择、伴发疾病的严重程度不同有关。因此, CHD 患者血清 Angiogenin 含量是否增加, 以及 Angiogenin 是否能预测 CHD 的预后, 还有待进一步研究。

CHD 组患者血清 VCAM-1、IL-11 水平高于对照组。但是对 CHD 组患者进行进一步分析结果显示, VCAM-1、IL-11 水平在单支病变、双支病变、多支病变 CHD 患者亚组之间没有明显差异, VCAM-1、IL-11 水平在 Gensini 积分为 0~20 分、21~40 分、 > 40 分的亚组之间没有明显差异。相关性分析结果显示, 血清 VCAM-1、IL-11 水平与 Gensini 积分没有相关关系。提示 VCAM-1、IL-11 可能参与了 CHD 的发生, 但是不能反映冠状动脉病变的分支数和评估冠脉狭窄的严重程度。VCAM-1 属于免疫球蛋白超家族的一种跨膜糖蛋白。炎症刺激下, 活化的上皮细胞可以分泌 VCAM-1。VCAM-1 是一个重要的促动脉粥样硬化因子。它选择性地促进单核细胞黏附于血管上皮细胞, 参与粥样斑块的形成。有研究显示, 在易损斑块形成的整个过程中, VCAM-1 在斑块中的表达量都是增加的, 因此, VCAM-1 可以作为斑块易损性的标记物^[10]。Li 等^[11]研究发现血清 VCAM-1 水平在 CHD 患者组中与冠脉病变的狭窄程度之间没有相关关系。这与本研究结果一致, 提示 VCAM-1 的过表达局限于斑块部位, CHD 患者血清中 VCAM-1 的含量会适当增加, 但是增加的程度并不能评估冠状动脉的狭窄支数和狭窄程度。IL-11 由上皮细胞分泌, 主要作用于造血祖细胞, 促进血细胞的生成。目前研究 IL-11 与心脏疾病关系的文章很少。Ancey 等^[12]报道称, IL-11 可能通过自分泌或旁分泌方式参与心肌细胞的自我保护。人重组 IL-11 治疗癌症后会增加老年患者的房颤比例^[13]。不稳定性心绞痛患者放入支架后, IL-11 水平升高^[14]。本研究结果显示, CHD 组患者血清 IL-11 含量高于对照组, 但是和

Gensini 积分并没有相关性。这可能与 IL-11 在炎症中的作用有关。炎症反应时,IL-11 可以直接作用于巨噬细胞,抑制脂多糖诱导的肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)- α 和 IL-1 β 的释放,并且可以生成可溶性的 TNF- α 受体,拮抗 TNF- α 的作用^[15]。而 IL-11 在动脉粥样硬化中的具体作用有待进一步研究。

本研究提示 VCAM-1、IL-11、Angiogenin 可能参与冠脉粥样硬化的发生和发展。血清 Angiogenin 水平可能间接反映冠脉狭窄的范围和程度,是潜在的预测 CHD 风险的新生物学指标,从而为 CHD 的临床诊断提供了新线索。

[参考文献]

- [1] Krychtiuk KA,Kastl SP,Speidl WS,et al. Inflammation and coagulation in atherosclerosis [J]. *Hamostaseologie*, 2013,33(4):269-282
- [2] Badimon L,Romero JC,Cubedo J,et al. Circulating biomarkers[J]. *Thromb Res*,2012,130(Suppl 1):12-15
- [3] Tedgui A,Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways [J]. *Physiol Rev*, 2006,86(2):515-581
- [4] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease [J]. *Am J Cardiol*,1983,51(3):606
- [5] Shevchenko AO,Slesareva Iu S,Shevchenko OP. Laboratory diagnosis of atherosclerotic plaque damage in patients with coronary heart disease:PAPP-A (a review of literature)[J]. *Klin Lab Diagn*,2011,5(1):3-10
- [6] Olson KA,Fett JW,French TC,et al. Angiogenin antagonists prevent tumor growth *in vivo*[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,1995,92(2):442-446
- [7] Silha JV,Krsek M,Hana V,et al. The effects of growth hormone status on circulating levels of vascular growth factors[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*,2005,63(1):79-86
- [8] Tello-Montoliu A,Marin F,Patel J,et al. Plasma angiogenin levels in acute coronary syndromes:implications for prognosis[J]. *Eur Heart J*,2007,28(24):3006-3011
- [9] Krecki R,Krzeminska-Pakula M,Peruga JZ,et al. Elevated resistin opposed to adiponectin or angiogenin plasma levels as a strong,independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up[J]. *Med Sci Monit*,2011,17(1):CR26-CR32
- [10] Cybulsky MI,Iiyama K,Li H,et al. A major role for VCAM-1,but not ICAM-1,in early atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*,2001,107(10):1255-1262
- [11] Li Q,Zhang Z,Du R,et al. Association analysis between endothelial function related factors and coronary artery stenosis degree in coronary heart disease patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2012,25(7-8):711-716
- [12] Ancey C,Corbi P,Froger J,et al. Secretion of IL-6,IL-11 and LIF by human cardiomyocytes in primary culture[J]. *Cytokine*,2002,18(4):199-205
- [13] Sartiani L,De Paoli P,Lonardo G,et al. Does recombinant human interleukin-11 exert direct electrophysiologic effects on single human atrial myocytes? [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*,2002,39(3):425-434
- [14] Demyanets S,Huber K,Wojta J. Vascular effects of glycoprotein130 ligands--part II:biomarkers and therapeutic targets [J]. *Vascul Pharmacol*,2012,57(1):29-40
- [15] Putoczki T,Ernst M. More than a sidekick:the IL-6 family cytokine IL-11 links inflammation to cancer [J]. *J Leukoc Biol*,2010,88(6):1109-1117

[收稿日期] 2014-02-25