

· 临床研究 ·

脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与糖尿病患者血管内皮功能及动脉弹性的相关性研究

崔焕焕^{1,2}, 范红旗^{1*}¹南京医科大学第一附属医院内分泌科, 江苏 南京 210029; ²无锡市惠山区人民医院内分泌科, 江苏 无锡 214000

[摘要] 目的:探讨2型糖尿病患者脂蛋白相关磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)水平与血管内皮功能及动脉弹性之间的关系。方法:收集在南京医科大学第一附属医院就诊的163例2型糖尿病患者的病例资料,采用胶乳散射免疫比浊法测定血浆 Lp-PLA2 水平,运用无创外周动脉张力法测定反应性充血指数(reactive hyperemia index, RHI)以评估血管内皮功能,通过脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)测定动脉弹性,分析 Lp-PLA2 水平与血管内皮功能及动脉弹性之间的相关性。结果:在2型糖尿病患者中,伴随 Lp-PLA2 水平升高,RHI 逐渐降低($r=-0.23, P<0.01$),而 Lp-PLA2 与 PWV 之间则无明显相关性($r=0.13, P=0.17$)。进一步多元线性回归分析发现,校正了年龄、性别、低密度脂蛋白胆固醇、糖化血红蛋白、吸烟及体重指数等因素后,Lp-PLA2 依然是 RHI 的独立相关因素($\beta=-0.231, P=0.027$)。结论:血浆 Lp-PLA2 水平检测有望成为评估2型糖尿病患者血管内皮功能的可靠手段。

[关键词] 血管内皮功能;脂蛋白相关磷脂酶 A2;糖尿病;脉搏波传导速度**[中图分类号]** R587.1**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2020)10-1504-06**doi:** 10.7655/NYDXBNS20201018

Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with vascular endothelial function and arterial elasticity in type 2 diabetes mellitus

CUI Huanhuan^{1,2}, FAN Hongqi^{1*}¹Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029;²Department of Endocrinology, Wuxi Huishan District People's Hospital, Wuxi 214000, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the relationship between lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) levels and vascular endothelial function and arterial elasticity in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods:** A total of 163 individuals with T2DM who were admitted to the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University were enrolled. Latex scattering immunoturbidimetric assay was used to determine plasma Lp-PLA2 levels. Noninvasive peripheral arterial tone measurement (PAT) was performed to evaluate endothelial function by reactive hyperemia index (RHI), and pulse wave velocity (PWV) were used to determine the arterial elasticity. **Results:** In T2DM patients, the vascular endothelial function index (RHI) gradually decreased with the increase of Lp-PLA2 level ($r=-0.23, P<0.01$), whereas there is no significant correlation between Lp-PLA2 and PWV ($r=0.13, P=0.17$). Further multiple linear regression analysis showed that Lp-PLA2 remained as an independent factor for RHI after adjusting for age, gender, LDL-cholesterol, glycosylated hemoglobin, smoking, and body mass index ($\beta=-0.231, P=0.027$). **Conclusion:** Plasma Lp-PLA2 may be a suitable surrogate marker for evaluation of vascular endothelial function.

[Key words] endothelial function; lipoprotein-related phospholipase A2; diabetes mellitus; pulse wave velocity

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(10): 1504-1509]

[基金项目] 国家自然科学基金(81100578);高等学校博士
学科点专项科研基金(20113234120011)

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

近年来糖尿病的发病率逐年升高,据统计,75%
糖尿病患者最终死于心脑血管并发症^[1-2]。现已知,
血管内皮细胞依赖的血管舒张功能改变为特点的

内皮功能紊乱,是启动并促进糖尿病相关心血管并发症进展的一个关键机制^[3]。因此,在糖尿病心血管并发症的早期防治研究中,血管内皮功能的评估逐渐受到重视。血管内皮细胞既有物理屏障功能,同时也具有调节血管舒缩、抗凝与促凝、炎症反应等功能^[4]。血管内皮功能损伤可能是糖尿病患者心血管并发症发生发展的“元凶”^[5]。近年来,国内外相关指南也陆续推荐糖尿病患者应进行血管内皮功能的评估^[6]。

脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)是磷脂酶超家族中的亚型之一,也被称为血小板活化因子乙酰水解酶,由血管内膜中的巨噬细胞、T细胞和肥大细胞分泌^[7]。动脉粥样硬化斑块中Lp-PLA2表达上调,并且在易损斑块纤维帽的巨噬细胞中强表达。Lp-PLA2可水解氧化低密度脂蛋白中的氧化磷脂,生成脂类促炎物质,如溶血卵磷脂和氧化游离脂肪酸,进而产生多种致动脉粥样硬化作用^[8]。因此,目前Lp-PLA2被认为是特异性的血管炎性物质。此外,相较于传统的血管内皮相关活性物质(一氧化氮、内皮素-1、血栓素-2、组织型纤溶酶原激活剂等),Lp-PLA2具有检测方便、生物变异性低等特点^[9]。目前关于Lp-PLA2与血管内皮功能等血管表型之间关系的报道仍较少,且存在争议。

基于Lp-PLA2的生物学属性及其在心血管疾病中为数不多的相关报道,本研究首次在2型糖尿病患者中,运用无创外周动脉张力测定(peripheral arterial tonometry, PAT)评估血管内皮功能,初步探讨Lp-PLA2与血管内皮功能及动脉弹性之间的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

共收集2017年12月—2018年9月期间在南京医科大学第一附属医院内分泌科住院的2型糖尿病患者共163例,其中男114例,年龄(57±12)岁,女49例,年龄(62±13)岁,糖尿病的诊断符合1999年WHO标准^[10]。本研究通过南京医科大学第一附属医院医学伦理委员会批准,所有患者均知情同意。

1.2 方法

所有患者均测量身高、体重、血压,清晨空腹抽取静脉血进行生化等实验室指标检测。其中Lp-PLA2的检测方法为胶乳散射免疫比浊法,试剂盒为Lp-PLA2检测试剂盒(南京诺尔曼生物技术有限公

司)。入院后患者先予胰岛素泵控制血糖,待血糖控制平稳,运用PAT法(北京奥德亨科技有限公司Endo-PAT2000无创血管内皮功能诊断系统),通过对比动脉血管床血流流量在阻断前后变化获得反应性充血指数(reactive hyperemia index, RHI)作为评估内皮功能损伤的指标。运用臂踝脉搏波传导速度(pulse wave velocity, PWV)评估动脉弹性。

1.3 统计学方法

所有资料均采用SPSS13.0统计软件包进行统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料采用例数(百分率)表示,RHI的影响因素采用多元线性回归分析,不同组间的临床资料比较采用*t*检验,Lp-PLA2与RHI及PWV之间的相关性分析采用散点图,非正态分布资料经对数转换后进行检验,*P* < 0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料分析

所有参与本研究的患者糖尿病的平均病程为(10.49±8.44)年,平均年龄为(58.53±12.79)岁,患者整体体型偏胖,吸烟者占39.9%,饮酒者占31.3%,男性患者多于女性患者,合并高血压病者占54.6%(表1)。

表1 患者临床指标

Table 1 Clinical characteristics of the patients

临床指标	数值
病程(年, $\bar{x} \pm s$)	10.49 ± 8.44
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.53 ± 12.79
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.19 ± 3.62
吸烟史[n(%)]	65(39.9)
饮酒史[n(%)]	51(31.3)
性别(男/女)	114/49
高血压病[n(%)]	89(54.6)
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	132.80 ± 21.33
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	77.99 ± 13.58
生化指标($\bar{x} \pm s$)	
总胆固醇(mmol/L)	4.62 ± 1.34
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.99 ± 0.88
空腹血糖(mmol/L)	7.09 ± 1.78
OGTT 2 h 血糖(mmol/L)	17.11 ± 3.74
糖化血红蛋白(%)	8.69 ± 2.07
Lp-PLA2(ng/mL)	233.22 ± 120.62
血管病变指标($\bar{x} \pm s$)	
RHI	1.70 ± 0.43
PWV(cm/s)	1 669.82 ± 336.64

2.2 不同水平Lp-PLA2对RHI及PWV的影响

以Lp-PLA2水平分组,界值为200 ng/mL(试剂盒正常参考值为<200 ng/mL),结果显示,Lp-PLA2升高组(≥ 200 ng/ml)患者年龄明显大于Lp-PLA2正常组($P=0.03$)。Lp-PLA2升高组的RHI水平小于Lp-PLA2正常组($P=0.004$);Lp-PLA2升高组的PWV水平大于Lp-PLA2正常组($P=0.02$)。Lp-PLA2升高组的白细胞、中性粒细胞和血小板水平高于Lp-PLA2正常组($P < 0.05$)。两组之间病程、体重指数(body mass index, BMI)、血脂、空腹血糖、餐后2 h血糖、HbA1c及血压未见明显差异(表2)。

2.3 Lp-PLA2与RHI及PWV之间的相关性分析

Pearson相关分析显示,Lp-PLA2与RHI呈负相关($r=-0.23, P < 0.01$,图1A),Lp-PLA2与PWV之间无相关性($r=0.13, P=0.17$,图1B)。

2.4 RHI影响因素的多元线性回归分析

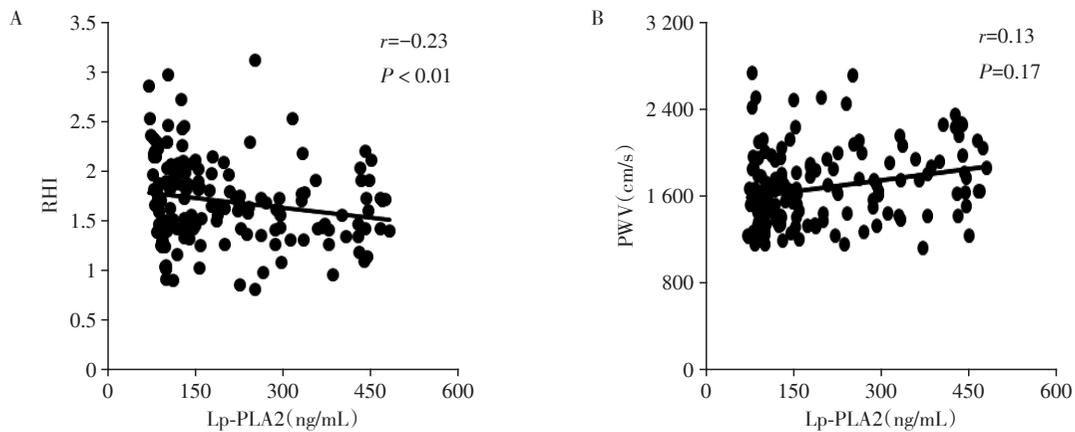
多元线性回归分析发现,在校正了年龄、性别、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、糖化血红蛋白、吸烟、收缩压及BMI等传统危险因素后,Lp-PLA2依然是RHI的独立相关因素($\beta=-0.231, P=0.027$,表3),而Lp-PLA2与PWV之间则不相关。

表2 不同组间的临床资料比较

Table 2 Comparison of the clinical data according to Lp-PLA2 concentration ($\bar{x} \pm s$)

临床资料	Lp-PLA2升高组(n=62)	Lp-PLA2正常组(n=101)	t值	P值
病程*(年)	10.65 ± 9.78	10.14 ± 6.79	<0.01	0.12
年龄(岁)	61.56 ± 12.94	56.69 ± 11.81	0.58	0.03
BMI(kg/m ²)	25.70 ± 3.16	25.20 ± 4.19	0.29	0.46
总胆固醇*(mmol/L)	4.71 ± 1.51	4.74 ± 1.24	0.54	0.75
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	3.05 ± 0.84	3.09 ± 0.91	0.78	0.78
空腹血糖*(mmol/L)	7.04 ± 1.64	6.88 ± 1.63	0.90	0.55
OGTT 2 h血糖(mmol/L)	17.38 ± 3.57	16.67 ± 3.25	0.46	0.26
糖化血红蛋白*(%)	9.05 ± 2.21	8.71 ± 1.99	0.55	0.39
收缩压(mmHg)	138.16 ± 21.84	132.82 ± 14.26	0.40	0.11
舒张压(mmHg)	79.68 ± 14.82	78.39 ± 13.27	0.50	0.61
RHI	1.59 ± 0.39	1.80 ± 0.40	0.50	<0.01
PWV(cm/s)	1 753.31 ± 338.76	1 624.24 ± 284.15	0.10	0.02
白细胞计数($\times 10^9$ 个/L)	6.69 ± 1.76	5.88 ± 1.76	2.58	0.01
中性粒细胞计数($\times 10^9$ 个/L)	4.04 ± 1.53	3.37 ± 1.53	2.45	0.02
血小板计数($\times 10^9$ 个/L)	215.45 ± 55.06	191.47 ± 48.01	2.61	0.01

*:指标不符合正态分布,经对数转换后纳入到回归模型进行分析。



A:Lp-PLA2与RHI相关性分析;B:Lp-PLA2与PWV相关性分析。

图1 Lp-PLA2与RHI及PWV的相关性分析

Figure 1 Relationship between Lp-PLA2 and RHI or PWV

表3 RHI影响因素的多元线性回归分析

Table 3 Multiple linear regression analysis between RHI and different convariates

影响因素	RHI		
	β 系数	标准误(SE)	P值
性别	-0.092	0.094	0.390
年龄	-0.098	0.004	0.413
Lp-PLA2	-0.231	0.000	0.027
LDL-C	0.017	0.051	0.875
HbA1c	-0.145	0.020	0.167
BMI	-0.147	0.009	0.096
吸烟史	-0.026	0.130	0.820
收缩压	-0.098	0.087	0.348

3 讨论

糖尿病是严重危害人类健康的慢性疾病,其心血管事件的发生率远高于非糖尿病患者,因此早期检测到血管病变的发生并尽早干预尤为重要。Lp-PLA2是具有血管特异性的炎症标志物^[11-12],目前有关Lp-PLA2与血管表型尤其是血管内皮功能之间关系的研究较少。肱踝动脉脉搏波传导速度(baPWV)是反映动脉粥样硬化程度的可靠指标。本研究首次在糖尿病患者中观察了Lp-PLA2与RHI及PWV之间的关系。结果显示,在校正了相关危险因素后,Lp-PLA2仍然与血管内皮功能指标RHI之间密切相关,而与血管弹性指标PWV之间则无明显相关性。鉴于血管内皮功能障碍是糖尿病患者心血管并发症的始动环节这一特征,本研究结果进一步丰富了Lp-PLA2的生物学效应,并有望为糖尿病患者心血管并发症的极早期防治提供新的干预靶点。

目前关于血管内皮功能临床检测方法主要包括以下几种:第1种,非侵袭下肱动脉超声法,即通过测量肱动脉血流介导的血管扩张功能(flow-mediated dilation, FMD)来评估血管内皮功能。FMD法因为存在高度依赖操作者专业技术、无法排除神经及环境因素的影响、重复性低等缺点而不易在临床开展^[13];第2种,冠脉造影乙酰胆碱法,这个方法是检测血管内皮功能的金标准,但这个方法需要在导管室进行,过程复杂,费用高且为侵袭性操作,患者很难接受^[14];第3种,通过直接测定外周血液中血管内皮释放的活性物质(一氧化氮、血栓素-2、内皮素-1、等)来评估血管内皮功能,但是这些传统生物因子都存在半衰期短、变异大等缺陷,静脉血抽取后测量准确度有限,目前局限于科研阶段,在临床上尚未开始应用^[15];第4种, PAT法评估RHI,该方法

具有可重复性高、无需依赖人为操作和人为判断等优势,逐渐受到大家重视^[16]。近年来,美国Mayo研究、Framingham等研究结果显示,运用PAT法获得的RHI来评估血管内皮功能具有较好的灵敏度和特异度^[17]。

本研究显示Lp-PLA2与RHI之间呈负相关关系,即使在校正了年龄、性别、LDL-C、HbA1c、吸烟、收缩压及BMI等经典的血管内皮功能影响因素后,Lp-PLA2依然与RHI相关。目前关于Lp-PLA2与血管内皮功能关系的报道较少,且机制不明^[18]。有研究显示,Lp-PLA2可能是通过亚炎症途径介导血管内皮功能损伤,即Lp-PLA2水平越高,机体内的亚炎症反应程度越高,血管内皮受损程度可能越严重^[19]。本研究结果也发现,高浓度的Lp-PLA2伴有较高水平的白细胞、中性粒细胞及血小板数目,而白细胞、中性粒细胞及血小板数目前也被认为是反映机体亚炎症状态的生物学标志^[18]。因此,本研究结果也进一步佐证了Lp-PLA2可能是通过亚炎症途径介导了血管内皮功能的损伤。

有趣的是,同多数既往研究结果不一致的是:校正相关因素后,本研究并未发现Lp-PLA2与PWV之间的相关性。而Ikonomidis等^[20]研究结果显示,Lp-PLA2与PWV呈正相关,与颈动脉内中膜厚度(CIMT)呈正相关。Tritakis等^[21]研究也显示,伴随Lp-PLA2升高,PWV也随之增加。而本研究在分析Lp-PLA2与血管表型(RHI、PWV)之间的关系时发现,在校正相关危险因素后,Lp-PLA2与RHI明显相关,而与PWV之间则无明显相关性。我们推测Lp-PLA2与PWV无明显相关性的原因可能在于:①本研究样本量太少导致统计效能欠佳,而未能发现Lp-PLA2与PWV之间的相关性;②同属血管表型,RHI反映的是衬于血管壁与循环血液之间的第一道屏障即血管内皮细胞的功能,而PWV反映的是血管壁弹性,与血管壁中层的平滑肌细胞功能密切相关。因此,Lp-PLA2水平与RHI相关而与PWV无明显相关性,这种不一致的现象可能与两种血管表型的形成基础不同有关;③血管内皮功能损伤是动脉粥样硬化性心血管疾病的始动环节,而血管壁弹性下降是动脉粥样硬化性心血管疾病进程中的基本特征,两者在动脉粥样硬化性心血管事件中的发生先后顺序有所不同;④既往实验室研究发现,血管内皮细胞功能损伤与平滑肌细胞损伤病理过程可能有所不同,血管内皮细胞因其衬于血管壁最内层,成为机体内环境紊乱诸如一些炎症因子、凝血纤溶机

制异常等首要侵犯的靶器官^[22]。此外,本研究结果也证实 Lp-PLA2 与白细胞、中性粒细胞及血小板数目密切相关。综合上述文献及本研究结果,不难理解为什么同属血管表型,在校正相关危险因素后,Lp-PLA2 与血管内皮功能密切相关,而与血管弹性无明显相关性。据此推断,Lp-PLA2 可作为糖尿病患者动脉粥样硬化性心血管疾病的极早期筛查指标。

国内吴鑫等^[23]的研究显示,Lp-PLA2 水平反映了急性心肌梗死动脉斑块不稳定状态,但与急性心肌梗死患者梗死后心功能恢复情况无关。值得一提的是,新近 JACC 一篇纳入 91 428 例受试者的研究结果显示,Lp-PLA2 活性与心肌梗死、脑卒中等主要动脉粥样硬化性心血管事件无明显相关性^[24]。在稳定性冠心病及急性冠脉综合征患者中开展的一项Ⅲ期临床试验也发现^[25],降低 Lp-PLA2 并没有带来额外的动脉粥样硬化性心血管事件获益。众多研究认为,PWV 是动脉粥样硬化检测的“金标准”,是动脉粥样硬化性心血管事件的最佳预测指标^[26-28]。据此,上述 2 篇研究也进一步佐证了本研究结果:Lp-PLA2 可能与血管弹性 PWV 之间无明显相关性。需要指出的是,上述这 2 篇研究所纳入的受试者中部分既往已经存在动脉粥样硬化性心血管事件或相关危险因素,可能掩盖了 Lp-PLA2 与 PWV 之间的真正联系。

虽然 RHI 指数是无创血管内皮功能评估的可靠指标,但检查设备昂贵,对检查者及被检查者要求较高,操作麻烦,不方便在各级医院及临床流行病学研究中广泛开展,但是血浆 Lp-PLA2 水平则相对稳定,且检查操作方便,只需抽取血液标本即可检验。本研究显示在 2 型糖尿病患者中,Lp-PLA2 与 RHI 密切相关。因此 Lp-PLA2 有望作为 2 型糖尿病患者心血管并发症极早期筛查的特异性指标,从而为糖尿病患者心血管并发症的防治提供简便易行的筛查工具。当然,需要指出的是,目前有关 Lp-PLA2 与血管内皮功能及动脉弹性相关性的研究不多,且研究结论也不一致;另一方面,鉴于本研究样本量较少,且所纳入受试者既往病程不同、既往降糖、调脂、抗血小板治疗方案等不规范,这些因素都可能对本研究结果产生影响。因此,需要在临床上开展更大规模的前瞻性研究进一步探讨 Lp-PLA2 水平与心血管表型及动脉粥样硬化性心血管事件之间的关系。

[参考文献]

[1] KANG H, MA X, LIU J, et al. High glucose-induced endothelial progenitor cell dysfunction[J]. *Diab Vasc Dis Res*,

2017, 14(5):381-394

- [2] MADONNA R, DE CATERINA R. Cellular and molecular mechanisms of vascular injury in diabetes -- part I: pathways of vascular disease in diabetes [J]. *Vascul Pharmacol*, 2011, 54(3-6):68-74
- [3] ZHANG H, LIU J, QU D, et al. Serum exosomes mediate delivery of arginase 1 as a novel mechanism for endothelial dysfunction in diabetes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(29):E6927-E6936
- [4] DE ARTINANO A A, GONZALEZ V L. Endothelial dysfunction and hypertensive vasoconstriction [J]. *Pharmacol Res*, 1999, 40(2):113-124
- [5] 谢英, 段珊瑚, 胡涛. 阿托伐他汀对 2 型糖尿病患者大血管病变的影响及机制 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2009, 17(9):761-764
- [6] 韦良广. 血管内皮功能检查(FMD 值)在 2 型糖尿病并发症筛查中的应用 [J]. *中国医学创新*, 2016, 13(13):36-40
- [7] WILENSKY R L, HAMAMDZIC D. The molecular basis of vulnerable plaque: potential therapeutic role for immunomodulation [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2007, 22(6):545-551
- [8] ROSENSON R S, HURT-CAMEJO E. Phospholipase A2 enzymes and the risk of atherosclerosis [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(23):2899-2909
- [9] 中国老年学学会心脑血管病专业委员会, 中国医师协会检验医师分会心脑血管病专家委员会. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 临床应用专家建议 [J]. *中华心血管病杂志*, 2015, 43(10):843-847
- [10] 刘辉萍, 孙艳群. 被动吸烟对非吸烟女性 2 型糖尿病患病率的影响研究 [J]. *中国老年保健医学*, 2017, 15(3):51-52
- [11] ZELEWSKI A, MACPHEE C. Role of cipoprotein-associated phospholipase A2 in atherosclerosis biology, epidemiology, and possible therapeutic target [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(5):923-931
- [12] 吴曼, 李海涛, 刘铁楠. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病的研究现状 [J]. *中国循证血管医学杂志*, 2012, 4(3):278-279
- [13] 宁光, 高润霖, 王卫庆, 等. 2 型糖尿病早期大血管病变无创性检查的专家共识 [J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(3):167-171
- [14] LUDMER P L, SELWYN A P, SHOOK T L, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries [J]. *N Engl J Med*, 1986, 315(17):1046-1051
- [15] MOCCO J, CHOUDHRI T F, MACK W J, et al. Elevation of soluble intercellular adhesion molecule - 1 levels in symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerosis [J]. *Neurosurgery*, 2001, 48(4):718-721

- [16] MATSUZAWA Y, LERMAN A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment[J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(8): 713-724
- [17] BRUNO R M, GORI T, GHIADONI L. Endothelial function testing and cardiovascular disease: focus on peripheral arterial tonometry[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2014, 10: 577-584
- [18] 滑劲咏. 2型糖尿病患者LP-PLA2与动脉内皮依赖舒张功能变化研究[J]. *中国实用医药*, 2013, 8(5): 15-17
- [19] 吴聪聪, 唐方明. 脂蛋白磷脂酶A2与心血管疾病的相关性研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2016, 33(12): 1105-1108
- [20] IKONOMIDIS I, KADOGLU N N, TRITAKIS V, et al. Association of Lp-PLA2 with digital reactive hyperemia, coronary flow reserve, carotid atherosclerosis and arterial stiffness in coronary artery disease [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(1): 34-41
- [21] TRITAKIS V, TZORTZIS S, IKONOMIDIS I, et al. Association of arterial stiffness with coronary flow reserve in revascularized coronary artery disease patients [J]. *World J Cardiol*, 2016, 8(2): 231-239
- [22] XIANG G D, XU L, ZHAO L S, et al. The relationship between plasma osteoprotegerin and endothelium-dependent arterial dilation in type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2006, 55(7): 2126-2131
- [23] 吴鑫, 钱焱霞, 庞斯斯, 等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶A2与急性心肌梗死患者心功能的相关性研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(10): 1437-1441
- [24] CHEN Z, CHEN J, COLLINS R, et al. China Kadoorie Biobank of 0.5 million people: survey methods, baseline characteristics and long-term follow-up [J]. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(6): 1652-1666
- [25] MILLWOOD I Y, BENNETT D A, WALTERS R G, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 loss-of-function variant and risk of vascular diseases in 90,000 Chinese adults [J]. *J Am Coll Cardio*, 2016, 67(2): 230-231
- [26] LAURENT S, COCKCROFT J, VAN BORTEL L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(21): 2588-2605
- [27] TOMIYAMA H, KOJI Y, YAMBE M, et al. Brachial -- ankle pulse wave velocity is a simple and independent predictor of prognosis in patients with acute coronary syndrome [J]. *Circ J*, 2005, 69(7): 815-822
- [28] INOUE N, MAEDA R, KAWAKAMI H, et al. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men [J]. *Circ J*, 2009, 73(3): 549-553

[收稿日期] 2019-07-12



欢迎关注本刊微博、微信公众号!