

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.2014.01.017

Cox-2 及 Salusin-a 在急性冠脉综合征危险分层的预测价值

何 东, 李骊华

(重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨炎症因子 Cox-2 及脂质因子 Salusin-a 对急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)危险分层的预测价值及与主要危险因素的相关性。**方法:**入选 110 例行冠脉造影患者, 根据患者的病史及冠脉造影结果分为 3 组: ACS 组 61 例、稳定性心绞痛(stable angina pectoris, SAP)组 19 例、冠脉造影阴性者 30 例为正常对照(Control)组。其中 ACS 组进一步划分为急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)组、不稳定心绞痛(unstable angina pectoris, UAP)组。Gensini 评分系统对冠脉病变程度评分。ELISA 盒测定血浆中的 Cox-2、Salusin-a 水平。**结果:**ACS 组血浆 Cox-2 及超敏 C 反应蛋白(high sensitivity-C reactive protein, hs-CRP)水平明显高于 SAP 组和 Control 组 $[(16.39 \pm 3.64) \text{ vs. } (13.79 \pm 1.76)、(13.38 \pm 1.98) \text{ ng/ml}, P=0.001, P=0.000; (5.61 \pm 6.77) \text{ vs. } (1.50 \pm 1.48)、(1.35 \pm 1.49) \text{ mg/L}, P=0.003, P=0.000]$ 。AMI 组血浆 Cox-2 及超敏 C 反应蛋白(high sensitivity-C reactive protein, hs-CRP)水平亦高于 UAP 组 $[(18.88 \pm 3.97) \text{ vs. } (15.09 \pm 2.70) \text{ ng/ml}, P=0.028; (9.05 \pm 7.92) \text{ vs. } (3.67 \pm 5.18) \text{ mg/L}, P=0.002]$ 。ACS 组及 SAP 组的血浆 Salusin-a 水平均低于 Control 组 $[(0.13 \pm 0.07)、(0.11 \pm 0.04) \text{ vs. } (0.18 \pm 0.08) \text{ ng/ml}, P=0.003, P=0.001]$, 而 ACS 组与 SAP 组 Salusin-a 水平无统计学差异。**结论:**炎症因子 Cox-2 与 hs-CRP 能够对 ACS 危险分层具有预测价值; 脂质因子 Salusin-a 与冠心病发病密切相关, 但并不能反映疾病的严重程度。

【关键词】急性冠脉综合征; Cox-2; 超敏 C 反应蛋白; Salusin-a**【中图分类号】**R541.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2013-05-13

Predictive value of Cox-2 and Salusin-a in the risk stratification of acute coronary syndrome

He Dong, Li Lihua

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the inflammatory factor of Cox-2 and lipid factor of Salusin-a's predictive value in the risk stratification of acute coronary syndrome(ACS) and the correlation among it's main risk factors. **Methods:** One hundred and ten patients underwent coronary angiography(CAG) were divided into three groups: ACS group($n=61$), stable angina pectoris(SAP) group($n=19$) and control group($n=30$) who had negative results in CAG according to their medical histories and CAG results. ACS group($n=61$) was subdivided into acute myocardial infarction(AMI) group and unstable angina pectoris(UAP) group. ACS group was also divided into different groups based on the Gensini scoring system. Plasma levels of Cox-2 and Salusin-a were measured by ELISA. **Results:** Plasma levels of Cox-2 and high sensitivity-C reactive protein(hs-CRP) were significantly higher in ACS group than in SAP group and control group $((16.39 \pm 3.64) \text{ ng/ml vs. } (13.79 \pm 1.76) \text{ ng/ml and } (13.38 \pm 1.98) \text{ ng/ml}, P=0.001, P=0.000; ((5.61 \pm 6.77) \text{ mg/L vs. } (1.50 \pm 1.48) \text{ and } (1.35 \pm 1.49) \text{ mg/L}, P=0.003, P=0.000))$. Plasma levels of Cox-2 and hs-CRP were significantly higher in AMI group than in UAP group $((18.88 \pm 3.97) \text{ ng/ml vs. } (15.09 \pm 2.70) \text{ ng/ml}, P=0.028; (9.05 \pm 7.92) \text{ mg/L vs. } (3.67 \pm 5.18) \text{ mg/L}, P=0.002)$. Though Salusin-a level was lower in ACS group and SAP group than in control group $((0.13 \pm 0.07) \text{ ng/ml and } (0.11 \pm 0.04) \text{ ng/ml vs. } (0.18 \pm 0.08) \text{ ng/ml}, P=0.003, P=0.001)$, it was not significantly different between ACS group and SAP group. **Conclusions:** Inflammatory factor of Cox-2 and hs-CRP have predictive value in the risk stratification of ACS. Lipid factor of Salusin-a is associated with coronary heart disease, but could not necessarily reflect the severity of the disease.

【Key words】acute coronary syndrome; Cox-2; high sensitivity-C reactive protein; Salusin-a

临床上最常见的严重威胁人类生命健康的心血管疾病之一, 急性冠脉综合征(acute coronary

syndrome, ACS)主要是由于不稳定的冠状动脉内粥样斑块破裂, 并继发血栓形成, 最终导致急性的心肌缺血、缺氧甚至坏死的一组临床综合征。其发病基础即是冠状动脉内粥样硬化斑块的形成。而目前关于动脉粥样硬化(athero-sclerosis, AS)的形成机制尚不十分明确, 其中得到普遍认同的即是炎症学

作者介绍: 何 东, Email: 845925359@qq.com,

研究方向: 动脉粥样硬化。

通信作者: 李骊华, Email: lilihua926@163.com。

基金项目: 国家临床重点专科建设资助项目(编号: 财社[2011]170号); 重庆市卫生局资助项目(编号: 2009-2-318)。

说^[1-2]和脂质学说^[3]的参与。炎症因子 Cox-2 是合成前列腺素(prostaglandin,PG)的关键酶,其可由炎症因子诱导并在炎症部位局部高表达^[4],而高表达的 Cox-2 又可通过一系列反应再次诱导炎症因子的产生,从而不断形成恶性级联反应。超敏 C 反应蛋白(high sensitivity-C reactive protein,hs-CRP)可以在一定程度上反映 AS 斑块的成分并预测斑块破裂的可能性,是心血管疾病的独立预测因子^[5]。脂质因子 Salusin-a 是一种新发现的心脑血管活性肽,有研究^[6-7]显示其主要是通过抑制酰基辅酶 A 胆固醇酰基转移酶-1 的表达而发挥抗 AS 作用。本研究拟从 AS 的发病机制即炎症和脂质的角度,探讨炎症因子 Cox-2、hs-CRP 及脂质因子 Salusin-a 对 ACS 危险分层的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2012 年 7 月至 2013 年 2 月于本科通过病史、症状、体格检查、心电图及心肌坏死标志物等检查诊断冠心病(coronary heart disease,CHD)患者 110 例。均经冠脉造影,其中男性 69 例,女性 41 例,年龄 45~87 岁(65.36 ± 8.54)岁。根据患者病史及冠脉造影结果分为 3 组:ACS 组 61 例、稳定性心绞痛(stable angina pectoris,SAP)组 19 例、冠脉造影阴性者 30 例为正常对照(Control)组。其中,ACS 组又可进一步分为^[8]急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI)组、不稳定心绞痛(unstable angina pectoris,UAP)组。根据 1984 年美国心脏病协会规定的冠脉血管图像分段评价标准和 Gensini 积分系统对血管狭窄程度进行 Gensini 评分,并分为 ≥ 30 分组和 <30 分组^[9]。另外,ACS 患者在临床上可控的主要危险因素即高血压、高脂血症及糖尿病,根据患者所具有的这些危险因素的多少分为单个(即具有这些主要危险因素中的某一种)及多个(即同时具有这些主要危险因素中的 2 种及以上)主要危险因素组。所有患者均接受常规心电图、超声心动图、血生化等检查,并排除严重肝肾功能疾病、严重感染性疾病、肿瘤患者等。

1.2 研究方法

所有入选患者常规记录性别、年龄等,次日清晨空腹抽

取腹静脉血送检血脂、血糖等生化指标,由医院检验科全自动生化仪分析测定。同时静脉抽取 4 ml 血液注入 EDTA-K 抗凝管,常温下 3 000 r/min 离心 20 min,取血浆置入-70 ℃ 冰箱保存待同批测定。分别利用武汉基因美公司的人血 Cox-2 ELISA 试剂盒及人血 Salusin-a ELISA 试剂盒采用双抗体夹心法测定血浆 Cox-2 及 Salusin-a 水平。hs-CRP 的测定由医院全自动生化仪测定。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行统计学分析。所有计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计数资料用比率表示。2 组间计量资料比较用 t 检验,性别为计数资料,用卡方检验;3 组间计量资料用方差分析,其两两比较采用 LSD- t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 ACS 组、SAP 组、Control 组患者的基本临床资料比较

3 组之间年龄、收缩压(systolic blood pressure,SBP)、舒张压(diastolic blood pressure,DBP)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein,HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein,LDL)、空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)等一般指标无统计学差异。ACS 组与 Control 组之间性别差异具有统计学意义($P=0.000$,表 1)。

2.2 ACS 组、SAP 组、Control 组间患者血浆 Cox-2、Salusin-a 及 hs-CRP 水平比较

ACS 组患者血浆 Cox-2 水平明显高于 SAP 组($P=0.001$)及 Control 组($P=0.000$);ACS 组患者血 hs-CRP 水平亦明显高于 SAP 组($P=0.003$)及 Control 组($P=0.000$);ACS 组及 SAP 组血 Salusin-a 水平均低于 Control 组($P=0.003$, $P=0.001$),但 ACS 组血浆 Salusin-a 水平与 SAP 组间比较差异无统计学意义($P=0.299$)。见表 2。

2.3 AMI 组、UAP 组血浆 Cox-2、hs-CRP 水平比较

AMI 组患者血浆炎症因子 Cox-2、hs-CRP 水平均明显高于 UAP 组($t=4.42$, $P=0.028$; $t=-3.20$, $P=0.002$)。见表 3。

2.4 ACS 组的不同 Gensini 积分比较

血 Cox-2、Salusin-a 水平在 Gensini 积分 ≥ 30 分组与 <30 分组的差异没有统计学意义($t=-0.92$, $P=0.35$; $t=0.67$, $P=0.51$)。见表 4。

表 1 3 组患者基本临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison on basic clinical data among three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	性别 男/女	年龄 (岁)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	FPG (mmol/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
ACS组	61	47/14 ^a	66.62 $\pm$ 9.18	146.11 $\pm$ 19.77	84.75 $\pm$ 11.31	6.18 $\pm$ 1.87	4.23 $\pm$ 0.79	1.45 $\pm$ 0.69	1.17 $\pm$ 0.28	2.47 $\pm$ 0.66
SAP组	19	11/8	64.58 $\pm$ 6.19	144.63 $\pm$ 19.37	81.37 $\pm$ 11.51	5.77 $\pm$ 1.16	4.51 $\pm$ 0.75	1.39 $\pm$ 0.60	1.34 $\pm$ 0.43	2.63 $\pm$ 0.75
Control组	30	11/19	63.30 $\pm$ 8.24	148.17 $\pm$ 19.43	83.50 $\pm$ 9.34	5.40 $\pm$ 0.97	4.47 $\pm$ 1.02	1.42 $\pm$ 0.71	1.30 $\pm$ 0.32	2.65 $\pm$ 0.94
F值/ χ^2 值		14.18	1.63	0.20	0.72	2.64	1.20	0.04	3.02	0.74
P值		0.000	0.190	0.810	0.480	0.070	0.300	0.960	0.050	0.470

注:a,ACS 组与 Control 组比较; $P=0.000$

表 2 3 组间血浆 Cox-2、Salusin-a 及 hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab.2 Comparison on plasma levels of Cox-2, Salusin-a and hs-CRP among three groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (n)	Cox-2 (ng/ml)	Hs-CRP (mg/L)	Salusin-a (ng/ml)
ACS组	61	16.39 $\pm$ 3.64 ^a	5.61 $\pm$ 6.77 ^a	0.13 $\pm$ 0.07 ^a
SAP组	19	13.79 $\pm$ 1.76 ^b	1.50 $\pm$ 1.48 ^b	0.11 $\pm$ 0.04 ^c
Control组	30	13.38 $\pm$ 1.98	1.35 $\pm$ 1.49	0.18 $\pm$ 0.08
F 值		12.35	9.02	6.77
P 值		0.000	0.000	0.002

注:a, ACS 组与 Control 组比较, Cox-2、hs-CRP、Salusin-a 的 P 值依次为 0.000、0.000、0.003;b, ACS 组与 SAP 组比较, Cox-2、hs-CRP 的 P 值依次为 0.001、0.003;c, SAP 组与 Control 组比较, Salusin-a 的 P 值为 0.001

表 3 ACS 亚组血浆 Cox-2、hs-CRP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab.3 Comparison on plasma levels of Cox-2 and hs-CRP between ACS subgroups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	Cox-2 (ng/ml)	hs-CRP (mg/L)
AMI组	21	18.88 $\pm$ 3.97 ^a	9.05 $\pm$ 7.92 ^a
UAP组	40	15.09 $\pm$ 2.70	3.67 $\pm$ 5.18
t 值		4.42	-3.20
P 值		0.028	0.002

表 4 Gensini's score 不同组间血浆 Cox-2 及 Salusin-a 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab.4 Comparison on plasma levels of Cox-2 and Salusin-a between different Gensini's score groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	Cox-2 (ng/ml)	Salusin-a (ng/ml)
<30 分	36	16.08 $\pm$ 3.15	0.14 $\pm$ 0.07
≥ 30 分	24	16.97 $\pm$ 4.32	0.13 $\pm$ 0.07
t 值		0.92	0.67
P 值		0.35	0.51

2.5 ACS 组主要可控的危险因素组间比较

ACS 患者单个主要危险因素组与多个主要危险因素组间的 hs-CRP、Cox-2 水平并无明显统计学差异 ($t=-0.96, P=0.05; t=0.37, P=0.91$)。见表 5。

表 5 ACS 组主要可控的危险因素组间比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab.5 Comparison on main risk factors between ACS groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	Cox-2 (ng/ml)	Hs-CRP (mg/L)
单个主要危险因素组	29	16.05 $\pm$ 3.75	6.66 $\pm$ 7.83
多个主要危险因素组	21	16.45 $\pm$ 3.78	4.70 $\pm$ 6.04
t 值		-0.96	0.37
P 值		0.05	0.91

3 讨论

炎症因子 Cox-2 是游离花生四烯酸合成 PG 的关键酶。目前大部分与 Cox-2 有关的基础性研究均

已证实了其与 AS 的发病密切相关^[10-11]。研究发现: Cox-2 可由炎症因子[如白介素-1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)、肿瘤坏死因子- α 等]诱导并持续地在炎症部位高表达, 后者的大量的产生又可以催化 PG 的不断合成。Shao 和 Sheng^[12]发现 PGE2 又可以诱导促炎因子 IL-1 α 的表达。因此, 在 Cox-2 介导的恶性炎症循环链中, 炎症反应不断累积并放大, 形成级联反应。Cox-2 是此炎症反应的中心环节。既往对 Cox-2 的大量研究局限于基础领域, 临床上仅有部分文献提示 Cox-2 在亚临床 AS 水平明显升高^[13], 但尚未见到 Cox-2 在临床上经冠造确诊的 ACS 患者方面的研究。

Hs-CRP 是在人肝脏合成的一种急性反应时相蛋白, 平时在人体内含量较小, 当机体发生炎症反应时急剧升高。越来越多的证据也表明: 在“正常人群”中, hs-CRP 的水平与之后发生心血管疾病的风险密切相关^[14], 在 2003 年美国心脏病学会和疾病控制中心也将 hs-CRP 的浓度高低纳入了判断心血管疾病发生危险性的新标准中。既往研究均已证明了其与 CHD 严重程度呈正相关^[15], 而本实验将 hs-CRP 加入对 ACS 危险分层的分析, 目的在于将已知的预测因子 hs-CRP 作为平行研究的参考。

本研究发现, 炎症因子 Cox-2、hs-CRP 在 ACS 组的水平明显高于 SAP 组及 Control 组, 且在 ACS 组亚组即 AMI 组血 Cox-2、hs-CRP 的水平也明显高于 UAP 组。这说明炎症因子 Cox-2、hs-CRP 能够对临床上 ACS 患者危险分层具有预测价值, 从而在临床上对此类患者的病情严重程度及其预后转归有一定的判定方向。而冠脉 Gensini 评分结果显示 Cox-2 在 Gensini ≥ 30 分组水平与 <30 分组间并无统计学差异, 说明炎症因子 Cox-2 水平的高低与冠脉病变程度可能并不一定具有相关性。

脂质因子 Salusin-a 是一种从人类基因组计划的基因文库中, 根据表达序列标记开放阅读框架预测的肽类物质中筛选出的具有多种功能的新的心血管活性肽。Nagashima 等^[6]研究表明, Salusin-a 能够通过抑制酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶 1 的表达而抑制培养的人巨噬细胞对胆固醇酯的摄取, 并最终抑制巨噬泡沫细胞的形成。另外, 在临床上原发性高血压伴颈总动脉粥样硬化的患者中也证实了血 Salusin-a 水平的降低与 AS 呈负相关^[16]。而酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶 1 是一种在体内胆固醇的吸收、运输、储存等过程及酯类代谢平衡中发

挥着重要作用的合成酶, Salusin- α 延缓 AS 病理过程的作用主要与抑制此酶的表达有关。目前关于 Salusin- α 在 CHD 患者临床方面的文献较少。

本研究发现, 血浆脂质因子 Salusin- α 水平在 ACS 组及 SAP 组均明显低于 Control 组, 表明脂质因子 Salusin- α 与 CHD 的发病密切相关; 而 ACS 组和 SAP 组间的 Salusin- α 水平并无统计学意义, 提示 Salusin- α 可能并不一定能反映 ACS 危险分层的疾病严重程度。另外, 血 Salusin- α 水平在 Gensini 积分 ≥ 30 分组的水平与 < 30 分组间并无统计学差异, 也提示 Salusin- α 可能与冠脉内病变严重程度并不一定具有相关性。

目前关于炎症因子 Cox-2 和脂质因子 Salusin- α 的关系少见相关文献报道。有文献^[17]报道: IL-1 可以通过增强细胞中的酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶 1 的活性, 使细胞内胆固醇酯化和聚集, 促使肌源性泡沫细胞形成。而前面分析了炎症因子 Cox-2 是 IL-1 介导的部分炎症反应循环链的中心环节, 而 Salusin- α 又是通过酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶 1 发挥抗 AS 作用的。因此, 可以认为: 联接 AS 和脂质反应的纽带至少部分性地与酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶 1 有关, 且进一步明确了炎症反应在 AS 病理过程中所起的主导作用以及炎症和脂质反应各自扮演的角色。

综上所述, 本研究发现炎症因子 Cox-2、hs-CRP 能够对 ACS 危险分层具有预测价值, 脂质因子 Salusin- α 与 CHD 发病密切相关。而 ACS 患者危险因素的数量与疾病的严重程度无相关性, 此结果可能与这些危险因素对机体作用时间的长短、非药物和药物的干预有关。

参 考 文 献

- [1] Eldika N, Yerra L, Chi DS, et al. Atherosclerosis as an inflammatory disease: implication for therapy[J]. Front Biosci, 2004, 9: 2764-2777.
- [2] Mc Ever RP. Adhesive interactions of leukocytes, platelets, and the vessel wall during hemostasis and inflammation[J]. Thromb Haemost, 2001, 86(3): 746-756.
- [3] Newson RS, Hek K, Hendrika J, et al. Atherosclerosis and incident depression in late life[J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(11): 1144-1151.
- [4] Shiokoshi T, Ohsaki Y, Kawabe J, et al. Downregulation of nitric oxide accumulation by cyclooxygenase-2 induction and thromboxane A2 production in interleukin-1 beta-stimulated rat aortic smooth muscle cells[J]. J Hypertens, 2002, 20(3): 455-461.
- [5] Haim M, Benderly M, Tanne D, et al. C-reactive protein, bezafibrate, and recurrent coronary events in patients with chronic coronary heart disease[J]. Am Heart J, 2007, 154(6): 1095-1101.
- [6] Nagashima M, Watanabe T, Shiraishi Y, et al. Chronic infusion of salusin-alpha and -beta exerts opposite effects on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice[J]. Ather Osclerosis, 2010, 212(1): 70-77.
- [7] Watanabe T, Nishio K, Kanome T, et al. Impact of salusin-alpha and -beta on human macrophage foam cell formation and coronary atherosclerosis[J]. Circulation, 2008, 117(5): 638-648.
- [8] 刘唐威, 李 浪. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合症的诊断与危险分层[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 1(28): 6-9.
- [9] 宋耀明, 李 莹, 任 可, 等. 急性冠脉综合征患者血清 APN、HO-1 水平与冠状动脉病变严重程度的相关性研究[J]. 第三军医大学学报, 2011, 8(33): 845-848.
- [10] Burleigh ME, Babaev VR, Yancey PG, et al. Cyclooxygenase-2 promotes early atherosclerotic lesion formation in ApoE-deficient and C57BL/6 mice[J]. J Mol Cell Cardiol, 2005, 39(3): 443-452.
- [11] Cipollone F, Prontera C, Pini B, et al. Over-expression of functionally coupled cyclooxygenase-2 and prostaglandin E synthase in symptomatic atherosclerotic plaques as a basis of prostaglandin E(2)-dependent plaque instability[J]. Circulation, 2001, 104(8): 921-927.
- [12] Shao J, Sheng H. Prostaglandin E2 induces the expression of IL-1 alpha in colon cancer cells[J]. Immunol, 2007, 178(7): 4097-4103.
- [13] 刘旭华, 朱明慧, 郭 凯. ELISA 法检测外周血环氧化酶-2 活性在亚临床冠状动脉粥样硬化中的应用探讨[J]. 中国当代医药, 2011, 18(2): 30-31.
- [14] Bansal S, Ridker PM. Comparison of characteristics of future myocardial infarctions in women with baseline high versus low levels of high-sensitivity C-reactive protein[J]. Am J Cardiol, 2007, 99(11): 1500-1503.
- [15] Shimada K, Fujita M, Tanaka A, et al. Elevated serum C-reactive protein levels predict cardiovascular events in the Japanese coronary artery disease(JCAD) study[J]. Circ J, 2009, 73(1): 78-85.
- [16] Takenoya F, Hori T, Kageyama H, et al. Coexistence of salusin and vasopressin in the rat hypothalamo-hypophyseal system[J]. Neurosci Lett, 2005, 385(2): 110-113.
- [17] 狄 鸣, 成 蓓, 郑琼莉, 等. 细胞因子对肌源性泡沫细胞形成中酰基辅酶 A: 胆固醇酰基转移酶 1 的影响[J]. 中华高血压杂志, 2009, 17(8): 725-728.

(责任编辑: 冉明会)