

血清生物标志物检测对急性冠脉综合征颈动脉斑块稳定性评价的意义

张光明¹, 丹海俊², 赵志英³, 杨 婧¹, 谷国强¹, 崔 炜¹

(1. 河北医科大学第二医院心内一科, 石家庄 050000; 2. 河北医科大学第二医院体检科, 石家庄 050000;

3. 河北医科大学药理教研室, 石家庄 050000)

【摘要】目的:检测急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)患者相关血清生物标志物水平, 探讨其对颈动脉斑块稳定性评价的临床意义。**方法:**选择 2016 年 1 月至 2017 年 12 月本院心血管内科收治的 ACS 患者 90 例, 根据颈动脉超声检查结果将患者分为易损斑块组(51 例)和稳定斑块组(39 例), 另选 45 例未见粥样硬化斑块者为对照组。ELISA 法检测 3 组血清高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C reactive protein, hs-CRP)、正五聚蛋白-3(pentraxin-3, PTX-3)、妊娠相关性蛋白-A(pregnancy related protein-A, PAPP-A)、脂蛋白相关的磷脂酶 A2(lipoprotein related phospholipase A2, Lp-PLA2)及氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)水平。**结果:**观察组血清所有指标水平均明显高于正常对照组($P<0.05$)。易损斑块组血清 PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 及 ox-LDL 水平明显高于稳定斑块组($P<0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 及 ox-LDL 均是与斑块稳定性密切相关的影响因素(均 $P<0.05$), $OR=1.2\sim 2.0$ 。ROC 曲线分析结果显示, PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 及 ox-LDL 评价斑块稳定性的 ROC 曲线下面积分别为 0.764、0.870、0.678 及 0.794; 临界值分别为 4.38 $\mu\text{g/L}$ 、11.28 U/L、181.64 $\mu\text{g/L}$ 及 490.86 $\mu\text{g/L}$; 灵敏度分别为 62.7%、76.5%、51.0% 及 92.2%; 特异性分别为 92.3%、95.0%、84.6% 及 56.4%。**结论:**血清 hs-CRP、PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 及 ox-LDL 水平升高关联于 ACS 颈动脉斑块不稳定, 可作为评价 ACS 颈动脉斑块稳定性的血清学指标。

【关键词】急性冠脉综合征; 易损斑块; 斑块稳定性; 血清生物标志物

【中图分类号】R541.4

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-02-05

Significance of serum biomarkers detection for evaluating carotid plaque stability in acute coronary syndrome

Zhang Guangming¹, Dan Haijun², Zhao Zhiying³, Yang Jing¹, Gu Guoqiang¹, Cui Wei¹

(1. Department of Cardiology, The Second Hospital of Hebei Medical University;

2. Department of Physical Examination, The Second Hospital of Hebei Medical University;

3. Teaching and Research Section of Pharmacology, Hebei Medical University)

【Abstract】Objective: To detect the levels of serum biomarkers in acute coronary syndrome (ACS) patients and to explore the significance of the detection for evaluating carotid plaque stability. **Methods:** Totally 90 patients with ACS were selected from the cardiovascular department in our hospital during January 2016 and December 2017. The ACS patients were divided into the vulnerable plaque group (51 cases) and the stable plaque group (39 cases), according to the results of carotid ultrasonography. Forty-five healthy people, who without any carotid plaque were chosen as the control group. ELISA method was used to detect serum high-sensitivity C reactive protein (hs-CRP), pentraxin-3 (PTX-3), pregnancy related protein-A (PAPP-A), lipoprotein related phospholipase A2 (Lp-PLA2) and oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) level in three groups. **Results:** The serum levels of all indicators in the observation group were significantly higher than those in the normal control group ($P<0.05$). The levels of serum PTX-3, PAPP-A, Lp-PLA2 and ox-LDL in vulnerable plaque group were significantly higher than those in stable plaque group ($P<0.05$). The OR value is between 1.2 and 2. The results of ROC curve analysis showed that the area under the ROC curve (AUC) of PTX-3, PAPP-A, Lp-PLA2 and ox-LDL were 0.764, 0.870, 0.678 and 0.794, respectively, and the critical values were 4.38 $\mu\text{g/L}$, 11.28 U/L, and 181.64 $\mu\text{g/L}$ and 490.86 $\mu\text{g/L}$, respectively. The sensitivity was

作者介绍: 张光明, Email: zhangguangming34@163.com,

研究方向: 心血管疾病诊断及治疗、冠脉介入治疗、心律失常介入治疗。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20180522.1625.068.html>
(2018-05-24)

62.7%, 76.5%, 51% and 92.2%, and the specificity was 92.3%, 95%, 84.6% and 56.4%, respectively. **Conclusion:** Elevated serum hs-CRP, PTX-3, PAPP-A, Lp-PLA2 and ox-LDL level is closely related to ACS carotid plaque instability. It can be used as a serological index to evaluate the stability of carotid plaques in ACS.

[Key words] acute coronary syndrome; vulnerable plaque; plaque stability; serum biomarkers

急性冠脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)是一种常见且严重的心血管疾病,是冠心病急性死亡的主要形式之一。ACS 发病急骤,患者早期无特定症状,增加了临床诊断和治疗的难度。ACS 的主要发病机制是易损斑块破裂以及在此基础上形成的继发性血栓,但这种斑块破裂具有突发性和难预测性^[1]。因此,评价动脉粥样硬化斑块的稳定性,早期识别易损斑块,及时指导临床诊断和干预是预防急性心脑血管事件发生的关键。血清生物标志物检测是临床诊断易损斑块的主要方法之一,具有安全无创、简便经济、可重复的特点,结合影像学检查在易损斑块的诊断中应用广泛^[2]。正五聚蛋白-3(pentraxin-3, PTX-3)、脂蛋白相关的磷脂酶 A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)及高敏 C 反应蛋白(high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)均为炎性标志物,与 ACS 颈动脉斑块的形成密切相关,且许多研究表明,这些炎性因子能够加快粥样斑块发展进程^[3-7]。近年来实验报道了妊娠相关性蛋白-A(pregnancy-associated plasma protein-A, PAPP-A)与颈动脉粥样硬化斑块的关系,发现 PAPP-A 可能是粥样硬化斑块不稳定的潜在因素^[8]。氧化型低密度脂蛋白(oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL)在氧化之后,引发泡沫细胞的形成,最终导致粥样硬化的形成^[9]。本研究通过分析易损斑块组、稳定斑块组以及正常对照组之间 hs-CRP、PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 及 ox-LDL 水平差异,探讨其对 ACS 颈动脉斑块稳定性评价的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

入组:选择 2016 年 1 月至 2017 年 12 月本院心血管内科收治的 ACS 患者 90 例,其中男 62 例,女 28 例;年龄 41~70 岁,平均年龄(54.2 ± 7.2)岁;其中不稳定型心绞痛 23 例,非 ST 段抬高性心肌梗死 35 例,急性 ST 段抬高性心肌梗死 32 例。

分组:本组 90 例 ACS 患者经超声检查共发现颈动脉斑

块 112 处,根据超声回声特征将患者分为易损斑块组和稳定斑块组。

易损斑块组:51 例,其中男 35 例,女 16 例;年龄 43~70 岁,平均年龄(54.1 ± 7.4)岁。

稳定斑块组:39 例,其中男 27 例,女 12 例;年龄 41~69 岁,平均年龄(54.5 ± 7.1)岁。

对照组:另选同期在本院体检中心体检的无颈动脉斑块的健康者 45 例作为对照组,其中男 31 例,女 14 例;年龄 38~70 岁,平均年龄(53.7 ± 7.6)岁。

3 组性别、年龄差异无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。

纳入标准:ACS 的诊断符合中华医学会心血管分会制定的 ACS 诊断标准^[10-11];所有参与者均签署知情同意书。

排除标准:排除合并血液系统疾病、恶性肿瘤患者;急、慢性炎症性疾病患者;免疫系统疾病患者;甲状腺疾病;严重心肺、肝肾功能不全患者;妊娠期、哺乳期妇女。

1.2 方法

颈动脉超声检查:采用飞利浦 iE33 彩色多普勒超声诊断系统,7~12 MHz 超宽频带探头。患者取仰卧位,头向后仰并偏向检查对侧;二维声像图纵向扫查颈总动脉、近中远段、颈动脉分叉处及球部的前、后壁及颈内动脉起始部等重点部位;测量颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)值,即颈总动脉、近中远段、颈动脉分叉处及颈内动脉近段后壁内膜表面至中膜外表面的距离,取 3 次测量的平均值。横向往扫查并观察血管内膜光滑度、层次结构清晰度,结合 IMT 值判定是否存在粥样硬化斑块,分析斑块存在者的斑块超声回声特征。

血清生物标志物检测:ACS 患者于入院次日早晨抽取空腹静脉血 3 mL,对照组于体检当天抽取静脉血,分离血清后保存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱,临检测前迅速解冻。采用 ELISA 法检测血清中 hs-CRP、PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 及 ox-LDL 水平,分析各指标水平与斑块稳定性的相关性及其评价斑块稳定性的临床价值。具体操作流程严格按照试剂盒说明书进行。

仪器:美国 BioTek 多功能酶标仪;检测试剂盒均由罗氏诊断产品上海有限公司提供。

1.3 判定标准

颈动脉斑块诊断标准^[12]:以左右两侧颈动脉平均 IMT 值作为最终 IMT 值, $\text{IMT} \geq 1.2\text{ mm}$ 或比邻近部位厚度增加 0.5 mm 但未导致血管腔狭窄者判定为斑块。

斑块稳定性:根据斑块二维超声声像特征判定斑块稳定性:突入管腔内,边界清晰,回声均匀的纤维型斑块不易溃破,判定为稳定斑块;斑块内脂质、钙化、出血、血栓等多种组

织并存,易溃破,内部回声不均匀,判定为不稳定斑块(易损斑块)。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 17.0 统计软件进行统计学分析。计量资料先做正态性检验,符合正态分布的资料,多组间比较行单因素方差分析,进一步组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。对单因素分析有统计学意义的因素进行 logistic 回归分析和 ROC 曲线分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 各组血清生物标志物水平比较

各组血清生物标志物水平数据见表 1。整体比较(单因素方差分析)知:各指标整体差异均有统计学意义($P<0.05$)。多重比较并结合主要数据分析:易损斑块组和稳定斑块组血清 hs-CRP、PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 及 ox-LDL 水平均明显高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。易损斑块组血清 PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 及 ox-LDL 水平明显高于稳定斑块组,差异有统计学意义($P<0.05$);易损斑块组与稳定斑块组血清 hs-CRP 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 1。

2.2 易损斑块稳定性的影响因素分析

以本次研究的稳定斑块组(39 例)和易损斑块组(51 例)患者资料为样本,以斑块稳定性为因变量,赋值 1=不稳定(易损斑块组),0=稳定(稳定斑块组)。以 PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 以及 ox-LDL 4 个指标/因素为自变量,建立非条件 Logistic 回归模型。考虑到这 4 个指标资料均为连续变量,故参考后续 ROC 分析所得阈值 C 作为界值,进行两分类变量转化,以提高统计效率及使 OR 意义清晰。各变量赋值参见表 2。回归过程采用后退法以进行自变量的选择和剔除,设定 α 退出=0.05。回归结果:该 4 个变量均被保留入回归方程($P<0.05$,广义决定系数 $R^2=0.6031$)。结果显示:PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 以及 ox-LDL 4 个指标/因素均是易损斑块稳定性的显著影响因素,其值升高和斑块不稳定有显著的相关关系。详见表 2。

2.3 PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2、ox-LDL 对斑块稳定性的评价价值

ROC 曲线分析结果显示,PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 及 ox-LDL 评价斑块稳定性的 AUC 分别为 0.764、0.870、0.678 及 0.794 (均 $P<0.05$);临界值分别为 4.38 $\mu\text{g/L}$ 、11.28 U/L、181.64 $\mu\text{g/L}$ 及 490.86 $\mu\text{g/L}$;灵敏度分别为 62.7%、76.5%、51.0% 及 92.2%;特异性分别为 92.3%、95.0%、84.6% 及 56.4%。见表 3、图 1。

表 1 各组血清生物标志物水平比较

组别	例数	hs-CRP(mg/L)	PTX-3($\mu\text{g/L}$)	PAPP-A(U/L)	Lp-PLA2($\mu\text{g/L}$)	ox-LDL($\mu\text{g/L}$)
A:正常对照组	45	0.72 $\pm$ 0.14	2.83 $\pm$ 1.66	1.84 $\pm$ 0.57	158.61 $\pm$ 7.42	336.96 $\pm$ 25.16
B:稳定斑块组	39	5.98 $\pm$ 2.33	3.51 $\pm$ 1.01	8.59 $\pm$ 1.59	176.69 $\pm$ 6.48	487.75 $\pm$ 18.96
C:易损斑块组	51	6.10 $\pm$ 2.72	5.47 $\pm$ 1.77	13.09 $\pm$ 3.23	182.04 $\pm$ 8.42	504.08 $\pm$ 21.46
整体比较	<i>F/P</i> 值	97.526/0.000	37.878/0.000	318.359/0.000	122.336/0.000	791.700/0.000
B vs. A	LSD- <i>t/P</i> 值	11.908/0.000	2.098/0.038	14.610/0.000	11.302/0.000	32.248/0.000
C vs. A	LSD- <i>t/P</i> 值	12.171/0.000	8.080/0.000	24.340/0.000	14.647/0.000	35.741/0.000
C vs. B	LSD- <i>t/P</i> 值	0.264/0.792	5.982/0.000	9.730/0.000	3.345/0.001	3.493/0.001

表 2 易损斑块稳定性的影响因素 logistic 回归分析

因素	赋值说明	回归系数	标准误差	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 值 95%CI
PTX-3	$\geq 4.38=1$, 否=0	0.241	0.100	5.803	0.016	1.273	1.046 ~ 1.549
PAPP-A	$\geq 11.28=1$, 否=0	0.337	0.114	8.807	0.003	1.401	1.121 ~ 1.750
Lp-PLA2	$\geq 181.64=1$, 否=0	0.616	0.294	4.397	0.036	1.852	1.041 ~ 3.295
ox-LD	$\geq 490.86=1$, 否=0	0.684	0.221	9.549	0.002	1.982	1.284 ~ 3.059

注:表中各自变量的界值,均为后述 ROC 分析所得阈值,其量纲参见表 1

表 3 PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2、ox-LDL 对斑块稳定性的评价价值

指标	AUC(Hanley-McNeil 法)			<i>C</i>	<i>Se</i>	<i>Sp</i>
	AUC	<i>Se</i>	95%CI	临界阈值	灵敏度(%)	特异性(%)
PTX-3($\mu\text{g/L}$)	0.764	0.059	0.648 ~ 0.880	4.38	62.7	92.3
PAPP-A(U/L)	0.870	0.131	0.613 ~ 1.127	11.28	76.5	95.0
Lp-PLA2($\mu\text{g/L}$)	0.678	0.064	0.553 ~ 0.803	181.64	51.0	84.6
ox-LDL($\mu\text{g/L}$)	0.794	0.124	0.551 ~ 1.037	490.86	92.2	56.4

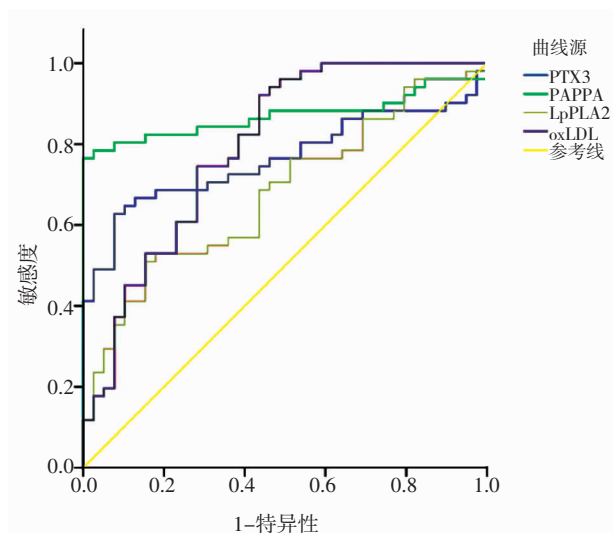


图1 血清 PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2、ox-LDL 诊断斑块稳定性的 ROC 曲线

3 讨论

心血管疾病是全世界死亡的主要原因。在我国,冠心病的发病率和死亡率仍以每年递增的趋势发展^[13]。ACS 是冠心病的一种严重类型,是以冠状动脉粥样硬化斑块破裂或侵袭、继发闭塞性血栓形成为病理基础^[1]。据统计,全世界每年约有 70% 的 ACS 患者死因是冠脉易损斑块的破裂和继发性血栓^[14]。因此早期识别冠脉易损斑块对于预防急性心血管事件的发生具有重要意义。颈动脉粥样硬化与冠状动脉粥样硬化有着共同的危险因素和生理病理学基础,两者往往并存。ACS 患者粥样硬化斑块破裂不仅发生于冠状动脉,甚至全身动脉系统均有体现;而且相对于冠状动脉来说,颈动脉位置表浅且运动较少,用作研究易损斑块的靶血管更易被观察^[15-16]。因此,本研究通过观察 ACS 患者颈动脉斑块的稳定性与相关血清生物标志物水平的关系,进而探讨 ACS 患者血清生物标志物检测的临床意义。

易损斑块是指容易形成血栓或迅速进展成为罪犯病变的斑块,其易损机制为斑块内具有大的脂质核心、薄纤维帽、巨噬细胞浸润以及严重的内皮功能不全^[17-18]。易损斑块的初始概念和诊断标准主要基于病理组织学研究,诊断技术主要还是依靠影像学检查。然而,目前大多数影像技术仅能评价易损斑块的部分特征,尚无方法可以独立、特异、准确地识别易损斑块及预测其发展^[19]。近年来大量研究

结果均认为动脉粥样硬化是对损伤的炎症反应,炎症贯穿斑块形成、破裂,直至发生心血管事件的整个过程^[20]。随着检测技术的发展和炎症机制研究的不断深入,更多新颖的血清生物标志物被证实与 ACS 的发生发展过程紧密联系^[21]。

ACS 的病理过程涉及多种炎症因子,这些炎症因子能够诱导产生细胞粘附因子和单核细胞趋化因子,参与动脉粥样硬化斑块形成,并通过调控炎症介质表达继而导致斑块易损^[22]。CRP 是目前最常用、研究最多的炎症标志物。但 CRP 并非 ACS 的特异性标志物,只要机体有炎症存在,CRP 水平即可升高,但其仍然是判断 ACS 预后及指导 ACS 危险分层的重要指标^[23-24]。PTX-3 是一种新型的急性期炎症反应蛋白,是潜在的血管粥样硬化炎症标志物,相比于 CRP 能更特异地反映血管的炎症情况^[3]。正常生理情况下 PTX-3 水平很低,炎症介质刺激后其水平迅速升高,并表达于晚期粥样硬化斑块中,促进中性粒细胞浸润冠状动脉斑块,引起斑块纤维帽破裂并继发血栓形成^[4-6]。PAPP-A 主要作为金属蛋白酶参与炎症反应。血管损伤和斑块释放的炎症因子可刺激冠状动脉平滑肌细胞表达 PAPP-A,通过激活 IGF 受体信号转导通路、降解细胞外基质及介导炎症,使斑块去稳化^[8]。Lp-PLA2 能通过刺激粥样斑块催化产生强促炎介质,降解纤维帽的胶原基质使纤维帽变薄,进而加速斑块进展导致其易损性^[7]。ox-LDL 是 LDL 被氧化修饰形成的,可刺激细胞产生氧自由基,并通过降解细胞外基质加速斑块破裂,还能诱导平滑肌及血管内皮细胞产生 PTX-3^[25]。

本研究结果显示,ACS 患者其血清 hs-CRP 水平明显高于健康人群,而其中易损斑块组与稳定斑块组 hs-CRP 水平无明显差异,提示 hs-CRP 与颈动脉斑块的发生有关,可作为 ACS 的诊断指标之一,但将其单独作为易损斑块稳定性的评价指标特异性较低。也有研究表明,血清 hs-CRP 在斑块易损与非易损的动脉粥样硬化患者中差异明显,是识别易损斑块的重要标记物^[26]。与斑块稳定的 ACS 患者比,存在易损斑块的 ACS 患者其血清 PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 及 ox-LDL 水平均明显较高,说明 PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 以及 ox-LDL 水平升高可能是斑块不稳定,甚至破裂的指示。本研究 logistic 分析结果表明,血清 PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 及 ox-LDL

水平与斑块的稳定性呈明显的负相关,各指标在血清中水平越高,斑块稳定性越差或斑块破裂。结合 ROC 曲线分析结果表明,PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 及 ox-LDL 用于评价易损斑块的稳定性具有较高的灵敏度和特异性,其中 ox-LDL 灵敏度最高,为 92.2%,但其特异性仅 56.4%;PAPP-A 灵敏度为 76.5%,特异性高 95.0%,用于斑块稳定性的评价具有较好的特异性和一定的准确性。总之,hs-CRP、PTX-3、PAPP-A、Lp-PLA2 及 ox-LDL 对斑块稳定性的评价均具有重要的参考意义,各指标联合检测可作为预测 ACS 颈动脉粥样硬化斑块稳定性的辅助指标。

参 考 文 献

- [1] 张 运,陈文强. 急性冠状动脉综合症的发病机制[J]. 中国实用内科杂志,2008,28(1):3-5.
- [2] 张庆欣,吴世政,侯 倩,等. 高海拔地区缺血性脑卒中颈动脉易损斑块影像学特点与血清 CXCL16 和 LP-PLA2 水平的研究[J]. 高原医学杂志,2017,27(1):9-14.
- [3] 陈锦清. 正五聚蛋白 3 与心血管疾病的研究进展[J]. 医学综述,2012,18(19):3169-3172.
- [4] Jylhävä J,Haarala A,Kähönen M,et al. Pentraxin 3(PTX3) is associated with cardiovascular risk factors:the Health 2000 Survey[J]. Clinical & Experimental Immunology,2011,164(2):211-217.
- [5] 白春兰,张 军. 正五聚蛋白-3:新型心血管病炎症标志物[J]. 心血管病学进展,2016,37(1):87-90.
- [6] Kobayashi S,Hayashi T,Sakai Y,et al. Relationships of elevated systemic pentraxin-3 levels with high-risk coronary plaque components and impaired myocardial perfusion after percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation acute myocardial infarction[J]. Circ J,2014,78(1):159-169.
- [7] 孟建军,郭真力. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 在急性冠脉综合征中的研究进展[J]. 微循环学杂志,2016,26(3):68-70.
- [8] 王香丽,王海燕,宋 岩,等. PAPP-A 及 COX-2 与颈动脉粥样硬化斑块稳定性关系[J]. 齐鲁医学杂志,2016,31(2):197-199.
- [9] 潘剑罡,吴 昊,廖 峰. 中青年急性脑梗死患者 Lp-PLA₂ 和 LDL-C 与颈动脉粥样硬化斑块的相关性[J]. 当代医学,2014,20(19):102-103,104.
- [10] 金 玫. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2010,38(8):675-690.
- [11] 中华医学会心血管病学分会. 非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2012,40(5):353-367.
- [12] Coppola G,Corrado ED. Carotid intimal-media thickness and endothelial function in young patients with history of myocardial infarction[J]. Int Angiol,2009,28(2):120-126.
- [13] 范成辉,庄少伟. 急性冠状动脉综合征相关易损斑块的研究现状[J]. 上海医学,2016,39(3):184-186.
- [14] Virmani R,Kolodgie FD,Burke AP,et al. Lessons from sudden coronary death:a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions[J]. Arteriosclerosis Thrombosis & Vascular Biology,2000,20(5):1262-1275.
- [15] Rudd JH,Myers KS,Bansilal S,et al. Relationships among regional arterial inflammation,calcification,risk factors,and biomarkers a prospective fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography imaging study[J]. Circ Cardiovasc Imaging,2009,2(2):107-115.
- [16] 陈剑峰,余 森,党瑜华,等. 颈动脉斑块检测与急性冠脉综合征的临床相关性[J]. 中国实用医药,2010,5(26):113-114.
- [17] Muller JE,Tofler GH,Stone PH. Circadian variation and triggers of onset of acute cardiovascular disease[J]. Circulation,1989,79(4):733-743.
- [18] 吴溪兴,沈建平,胡政力. 易损斑块的诊治进展[J]. 实用心脑血管病杂志,2010,18(9):1382-1383.
- [19] 董 鑫,吕国土. 动脉粥样硬化易损斑块无创影像学评估研究进展[J]. 医学影像学杂志,2015,25(8):1431-1434.
- [20] 袁平年,王 焱. 冠状动脉易损斑块相关炎症因子的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志,2012,20(2):363-366.
- [21] 张明娇,李珉珉. 急性冠脉综合征易损斑块生物学标志物的研究进展[J]. 临床检验杂志,2015,33(1):49-51.
- [22] 何 晨,袁晋青. 炎症因子与急性冠状动脉综合征的关系研究进展[J]. 心血管病学进展,2011,32(5):680-684.
- [23] 刘英华. NT-proBNP 和 hs-CRP 水平与急性冠脉综合征严重程度及近期预后的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(2):120-122.
- [24] 薛 剑,蒋 静,李 军,等. 超敏 C 反应蛋白水平与急性冠脉综合征危险分层的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床,2015,22(10):956-959.
- [25] 朱润秀,袁 军,李 攀,等. 急性脑梗死患者神经功能缺损程度与 ox-LDL、hs-CRP、Hcy、IMT 的相关性研究[J]. 北京医学,2015,37(5):441-444.
- [26] 张 旭,江秀龙,陈兴泳,等. 超敏 C 反应蛋白与颈动脉粥样硬化斑块稳定性关系研究[J]. 神经病学与神经康复学杂志,2010,7(2):75-77.

(责任编辑:冉明会)