

多种心脏标志物与冠状动脉钙化积分回归方程的建立*

冯勤颖¹, 黄 山^{1△}, 许 健¹, 张春阳², 陈 洁¹, 田 禾¹, 刘志琴³, 王荣品⁴ (1. 贵州省人民医院临床检验中心, 贵阳 550002; 2. 贵阳医学院, 贵阳 550002; 3. 贵州省人民医院心内科, 贵阳 550002; 4. 贵州省人民医院放射科, 贵阳 550002)

【摘要】 目的 建立多种心脏标志物与冠状动脉钙化积分的回归方程。**方法** 采用 ELISA 检测健康人群和冠状动脉不同钙化积分的冠心病患者血清中的白细胞介素-10(IL-10)、妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、脂联素(APN)、1,25-二羟维生素 D₃[1,25-(OH)₂D₃]、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、白细胞介素-18(IL-18)、基质 γ -羧基谷氨酸蛋白(MGP)、骨桥蛋白(OPN)等 9 种标志物血清水平,并结合性别比和年龄进行统计分析,通过 Logistic 回归分析建立回归方程,并进行验证。**结果** 各组间 IL-10、PAPP-A、1,25-(OH)₂D₃、HIF-1 α 、IL-18、MGP、OPN 等 7 种标志物血清水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);回归方程:经对数转换的钙化积分(Ln P) = 5.71 + 0.076 $\times$ 年龄 + 0.11 $\times$ HIF-1 α - 0.50 $\times$ PAPP-A - 0.11 $\times$ OPN,每组随机抽取 6 例患者的相关数据进行验算,其钙化积分与实际钙化积分的误差率为 0.45% ~ 14.70%。**结论** 多种心脏标志物在不同的钙化积分患者中表达不同,对冠心病有较高的诊断价值,所建立的回归方程具有很好的拟合性,结果可靠,有利于促进心脏标志物的临床应用。

【关键词】 心脏标志物; 冠心病; 冠状动脉钙化积分; 回归方程

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.10.007 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)10-1316-03

Establishment of regression equation of multiple cardiac markers and coronary arterial calcification score* FENG Qin-ying¹, HUANG Shan^{1△}, XU Jian¹, ZHANG Chun-yang², CHEN Jie¹, TIAN He¹, LIU Zhi-qin³, WANG Rong-pin⁴ (1. Clinical Laboratory Center, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China; 2. Guiyang Medical University, Guiyang, Guizhou 550002, China; 3. Department of Cardiology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China; 4. Department of Radiology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang, Guizhou 550002, China)

【Abstract】 Objective To establish the regression equation of multiple cardiac markers and coronary arterial calcification score. **Methods** The ELISA method was adopted to detect serum interleukin-10(IL-10), pregnancy associated plasma protein A(PAPP-A), high mobility group protein B1(HMGB1), adiponectin(APN), 1,25 dihydroxy vitamin D₃[1,25-(OH)₂D₃], hypoxia induced factor-1 α (HIF-1 α), interleukin-18(IL-18), matrix gamma-carboxy-glutamic acid protein(MGP) and osteopontin(OPN) levels in the healthy population and the patients with different coronary arterial calcification scores of coronary heart disease, moreover which were combined with the sex ratio and age for conducting the statistical analysis, establishing the regression equation by the Logistic regression analysis and performing the verification. **Results** The serum levels of IL-10, PAPP-A, 1,25-(OH)₂D₃, HIF-1 α , IL-18, MGP and OPN had statistical differences among different groups ($P < 0.05$); the regression equation was: Ln P(scores) = 5.71 + 0.076 $\times$ AGE + 0.11 $\times$ HIF-1 α - 0.50 $\times$ PAPP-A - 0.11 $\times$ OPN. The related data were randomly extracted from 6 patients in each group for conducting the checking calculation, the percentage error of their calcification scores and the actual calcification scores was 0.45% - 14.70%. **Conclusion** The multiple cardiac markers have different expression in the patients with different calcification scores, which has higher diagnostic value for coronary heart disease, the established regression equation has better fitting with reliable results, and is conducive to promote the clinical application of cardiac markers.

【Key words】 cardiac markers; coronary heart disease; coronary arterial calcification score; regression equation

冠状动脉钙化积分是提示冠状动脉钙化存在的最有力证据,并且其分值高低预示着冠状动脉病变的严重程度,对临床有重要的诊断价值,预示着一定程度的粥样硬化性狭窄的存

在,同时也可作为同一患者临床治疗前后观察疗效的可靠指标,高钙化面积和高钙化积分在预测该动脉系统内某处在狭窄方面有着高度特异性^[1]。冠状动脉钙化作为导致冠心病的病

* 基金项目:贵州省卫生厅科学技术基金资助项目(gzkwj2012-1-062);贵州省省长资金临床应用课题专项研究资助项目[黔省专合字(2012)117号]。

作者简介:冯勤颖,女,硕士,主管技师,主要从事检验方法与临床应用研究。△ 通讯作者,E-mail:huangshan263@sina.com。

变之一,对其钙化积分进行检测已成为诊断冠心病的一项重要指标^[2]。钙化积分的测定目前常用影像学技术,但是影像学技术存在仪器设备昂贵、检查成本高、动态观测较难等问题。心脏标志物伴随着医学技术的发展而在临床应用中不断发挥着重要的作用^[3],有研究表明多种心脏标志物与冠状动脉钙化形成相关^[4]。为探讨多种标志物与钙化积分的关系,本文选择了与动脉钙化相关的 9 种心脏标志物进行研究,拟建立相关的回归方程模型,量化冠状动脉钙化积分,评估冠状动脉钙化严重程度^[5]。通过检测外周血中多种心脏标志物,评估冠状动脉钙化积分量值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013~2014 年在贵州省人民医院心内科住院的 70 例冠心病患者为疾病组,其中男 34 例,女 36 例,年龄 40~85 岁,平均(63.4±8.7)岁。选择同期贵州省人民医院的 50 例健康体检人群为对照组,其中男 22 例,女 28 例,年龄 48~80 岁,平均(62.2±7.5)岁。疾病组为近期内(<2 周)接受双源 CT 冠状动脉成像检查的冠心病患者,冠心病诊断符合《内科学》(第 7 版)相关标准,同时排除肾功能不全(肾小球滤过率<90 mL/min 和血肌酐>180 μmol/L)、肝功能不全、心肌病、感染性疾病、瓣膜疾病、恶性肿瘤、结核、血液系统疾病、甲状腺、糖尿病等疾病。

1.2 仪器与试剂 DNX-9620 型洗板机和 DNM-9602G 型酶标仪(北京普朗公司),双源 CT(德国西门子公司),酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海瓦兰生物技术有限公司,批号 20140512)。

1.3 方法 所有对象空腹采集静脉血 4 mL,放入分离胶试管内,分离血清待检。对 9 种心脏标志物:白细胞介素-10(IL-10)、妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、脂联素(APN)、1,25-二羟基维生素 D₃[1,25-(OH)₂D₃]、缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)、白细胞介素-18(IL-

18)、基质 γ-羧基谷氨酸蛋白(MGP)、骨桥蛋白(OPN)采用 ELISA 进行检测。

1.4 冠状动脉钙化积分计算 对接受双源 CT 进行冠状动脉成像检查的患者,采用 Agatston 及其修正方法计算钙化积分^[6],钙化灶选择条件为:CT 值>130 Hu、钙化面积>1 mm²,其分值由血管分布、钙化面积等因素决定。钙化积分=钙化灶 CT 峰值×钙化面积,130~199 Hu 记为 1 分,>199~299 Hu 记为 2 分,>299~399 Hu 记为 3 分,>399 Hu 记为 4 分。一支血管的钙化总积分为该支血管各主要分支(左主干、左前降支、左回旋支、右冠状动脉)钙化灶积分的总和,该过程由智能积分(Smartscore)软件参与完成。同时,参考美国心脏协会(AHA)和美国心脏病学会基金会(ACCF)关于 CT 检测冠状动脉钙化积分在心血管整体危险性评估以及胸痛患者的评估中应用的专家共识^[7],根据钙化积分分值,将疾病组分为 3 个亚组,其中>400 分为重度钙化组,>10~400 分为中度钙化组,0~10 分为轻度钙化组。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析。相关数据进行偏度、峰度和方差齐性 Levene 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *F* 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;对冠状动脉钙化积分和与各标志物血清水平进行 Logistic 回归分析,并建立回归方程。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组年龄、性别及各种心脏标志物血清水平结果比较 从年龄分布来看,重度钙化组年龄较大;各组的性别分布差异无统计学意义(*P*>0.05);HMGB1、APN 这 2 种标志物在不同钙化积分疾病组和对照组之间其血清水平差异无统计学意义(*P*>0.05);IL-10、PAPP-A、1,25-(OH)₂D₃、HIF-1α、IL-18、MGP、OPN 等 7 种标志物在不同钙化积分疾病组和对照组之间其血清水平差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 各组年龄、性别及各标志物血清水平的比较($\bar{x} \pm s$ 或 *n*/*n*)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	性别(男/女)	IL-10 (pg/mL)	PAPP-A (mIU/mL)	HMGB1 (ng/mL)	APN (ng/mL)
对照组	50	58.12±8.68	28/22	6.34±1.43	16.14±3.10	5.01±0.47	0.50±0.20
轻度钙化组	25	59.08±10.05	12/13	5.69±3.06	15.37±4.28	5.02±0.72	0.46±0.29
中度钙化组	25	51.06±9.66 ^{ab}	14/11	5.88±2.93	17.76±3.18 ^a	4.89±0.58	0.49±0.35
重度钙化组	20	71.79±11.29 ^{abc}	8/12	11.58±7.39 ^{abc}	15.03±3.90 ^a	4.77±0.44	0.37±0.16
χ^2 或 <i>F</i>		12.188	0.787	12.73	34.26	1.16	1.13
<i>P</i>		0.000	0.332	<0.01	0.012	0.33	0.28

组别	<i>n</i>	1,25-(OH) ₂ D ₃ (pg/mL)	HIF-1α (pg/mL)	IL-18 (pg/mL)	MGP (pg/mL)	OPN (ng/mL)	钙化积分
对照组	50	90.72±37.16	29.27±14.01	4.44±1.59	62.46±9.84	60.60±5.06	—
轻度钙化组	25	56.80±23.39 ^a	52.12±25.82 ^a	3.15±1.60 ^a	62.53±25.23	52.36±10.74 ^a	2.41±1.66
中度钙化组	25	64.20±30.29 ^a	51.06±20.44 ^a	3.62±1.59 ^a	74.90±28.41 ^{ab}	55.55±12.58 ^a	145.95±78.29 ^b
重度钙化组	20	57.22±37.16 ^a	70.29±25.18 ^{abc}	4.03±1.47 ^a	98.16±42.54 ^{ab}	59.38±9.25	727.23±248.01 ^{bc}
χ^2 或 <i>F</i>		10.55	22.16	5.69	10.28	5.34	54.32
<i>P</i>		<0.01	<0.01	0.01	<0.01	0.02	<0.01

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与轻度钙化组比较,^b*P*<0.05;与中度钙化组比较,^c*P*<0.05;—表示无数据。

2.2 冠状动脉钙化积分与年龄及多种标志物的 Logistic 回归分析及回归方程的建立 以冠状动脉钙化积分为因变量,用逐步筛选法进行选择最优回归方程的建立,IL-10($P=0.53$)、 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($P=0.247$)、IL-18 ($P=0.091$)、MGP ($P=0.885$)等指标对因变量无统计学意义,未入选最优回归方程。而年龄、HIF-1 α 、PAPP-A 和 OPN 进入最优回归方程,表明这 3 种心脏标志物与冠状动脉钙化显著相关。最终建立的回归方程:经对数转换的钙化积分($\text{Ln } P$)= $5.71+0.076\times\text{年龄}+0.11\times\text{HIF-1}\alpha-0.50\times\text{PAPP-A}-0.11\times\text{OPN}$ 。见表 2。

表 2 Logistic 回归方程模型参数

变量	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
年龄	0.076	0.032	5.69	0.017	1.079	1.023~1.298
HIF- α	0.110	0.023	24.08	0.000	1.120	1.078~2.204
PAPP-A	-0.500	0.120	17.23	0.000	0.610	0.373~0.971
OPN	-0.110	0.039	8.47	0.004	0.890	0.321~0.915
常量	5.710	3.790	2.27	0.132	5.142	2.981~12.241

2.3 回归方程法测算冠心病患者冠状动脉钙化积分的误差检验 为检验回归方程的测算误差,从不同钙化积分组中每组随机抽取 6 例患者,将其年龄、HIF-1 α 、PAPP-A 和 OPN 血清水平代入 2.2 中建立的回归方程,按方程测算钙化积分值,将测算的钙化积分值与实际钙化积分值进行比较,以检验回归模型计算冠状动脉钙化积分的效度和信度,经 Pearson 相关分析得到两者相关系数 r 为 0.753 ($P=0.013$);组内相关系数 (ICC)为 0.776。测算出的钙化积分与实际钙化积分的误差率为 0.45%~14.70%。

2.4 7 种指标的诊断效能 对 IL-10、PAPP-A、 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、HIF-1 α 、IL-18、MGP、OPN 等 7 种指标进行 ROC 曲线分析,其诊断效能参数,包括敏感度、特异度、曲线下面积和诊断指数,见表 3。

表 3 7 种指标的诊断效能

指标	敏感度(%)	特异度(%)	曲线下面积	诊断指数
IL-10	78.9	75.4	0.703	1.543
PAPP-A	67.4	74.6	0.665	1.420
$1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$	74.6	75.8	0.692	1.504
HIF-1 α	81.3	78.9	0.798	1.592
IL-18	65.4	76.9	0.546	1.423
MGP	77.9	67.8	0.657	1.457
OPN	80.1	65.9	0.579	1.460

3 讨 论

近年来相关的免疫组织化学和分子生物学研究表明了冠状动脉钙化的形成过程是一个与骨发育相似的过程,是主动的、高度可调控的多途径、多病因、多种机制参与的复杂生物学过程。这一过程主要与斑块和新骨形成极为相似的受调控的主动性代谢过程相关。由于冠状动脉钙化的复杂性与多种因子相关,所以本研究采用循证医学方法,循证医学的关键是获得证据,故此本研究以:“冠状动脉钙化”“标志物”等为关键词,从 Pubmed、Enbase、万方、知网、维普检索文献,排除重复文献、摘要、无关文献、会议摘要后纳入 206 篇,共 22 种标志物,按纳

入标准和排除标准评价文献,最终纳入的 52 篇文献,包括本研究中选用的 9 种标志物。在心血管事件发生中,传统危险因素中的年龄、性别也是重要的致冠状动脉粥样硬化因子,本文发现随着年龄的增加,冠脉钙化积分也随之增高,但是与性别比例关系不大,这与文献[8]结果基本一致。在本文研究中, HMGB1、APN 这 2 种标志物在不同钙化积分疾病组和对照组之间其血清水平差异无统计学意义($P>0.05$),说明这 2 种标志物在冠心病的诊断和冠状动脉钙化的应用方面,还有待进一步的研究。IL-10、PAPP-A、 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 、HIF-1 α 、IL-18、MGP、OPN 等 7 种标志物在不同钙化积分疾病组和对照组之间其血清水平差异有统计学意义($P<0.05$),表明这些标志物可以作为诊断动脉硬化或钙化的诊断指标。为此笔者绘制了相关指标的 ROC 曲线,借以评价诊断效能,HIF-1 α 具有较高的诊断效能;在分析的各种因素中,经过逐步 Logistic 回归分析,却只有年龄、HIF-1 α 、PAPP-A 和 OPN 等指标和冠状动脉钙化积分独立相关,并建立了回归方程,而测算的钙化积分值与实际钙化积分值进行比较,两者相关系数 r 为 0.753, ICC 为 0.776,说明利用此二元回归方程测算出的钙化积分值与实际钙化积分具有很好的拟合性,测定结果可靠。这样,可以根据回归方程对钙化积分进行计算,将费用较高的 CT 检查,应用血清学指标进行代替,并可以进行动态观察,为心血管疾病的诊断和治疗开辟了新的应用领域。

HIF-1 α 是一种机体缺氧应答的全局性调控因子,在细胞质内表达,受氧浓度的调节,在缺氧诱导的基因表达调解中起关键作用,HIF-1 α 会引起血管平滑肌舒缩、血管新生、红细胞增生、抑制血小板凝集和冠状动脉粥样硬化进展[9]。PAPP-A 最初是从孕妇血清中分离出来一种与胰岛素样生长因子相关的金属螯合蛋白酶,要存在于人成纤维细胞、成骨细胞、巨噬细胞、血管平滑肌细胞、骨髓基质细胞以及动脉粥样硬化的不稳定斑块中,PAPP-A 主要通过胰岛素样生长因子系统降低动脉粥样硬化斑块的稳定性来发挥作用,在动脉粥样硬化斑块破裂及血管壁构型改变中起重要作用[10]。OPN 作为一种重要的功能性磷酸化糖蛋白,最初在骨骼中被发现,参与肿瘤的生长、转移以及细胞免疫,控制炎症反应强度,调节组织修复进程等多种病理生理过程,近年来有报道证实它亦存在于动脉粥样硬化斑块中,可能与冠状动脉的钙化有关[11-12]。

同时,动脉粥样硬化及钙化是一个慢性的炎症过程,包括脂质代谢紊乱、氧化应激、炎症因子、矿物质及激素失衡等,存在多种相互关联的因素,这些因素均可导致动脉壁上类成骨细胞形成,从而导致动脉钙化发生。动脉钙化机制研究尚不清楚,相关调节因子还有很多,部分因子的研究作用还有待进一步的深入[13]。本研究尚处于初步研究阶段,尚缺乏全面、系统、大规模的临床动态评定及前瞻性研究。但是,加强心脏标志物与动脉粥样硬化及钙化的研究,有利于预测和缓解粥样硬化病变的发生和发展,促进心脏标志物的临床应用,有着非常广阔的前景。

参考文献

[1] 朱林,曹爱红.冠状动脉粥样硬化的 CT 检测与形态学对照研究[J].徐州医学院院报,2003,23(6):526-527.
[2] Budoff MJ,Gul KM. Expert review on coronary calcium-vascular health and Risk Management[J]. Vasc Health Risk Manag,2008,23(4):315-324. (下转第 1321 页)

的骨髓刺激物质的增加等多因素导致血小板数量、形态以及大小改变的新生血小板数量增加。结果显示肺癌患者 CD62P、CD63 水平较高,表明血小板处于活化状态。可能与肺癌细胞可分泌多种异常成分,激活血小板,从而使血小板表面大量表达黏附分子表达有关。

本研究结果显示,肺腺癌外周血 CD62P、CD63 水平明显高于肺鳞癌($P<0.05$)。这可能与肺腺癌较早出现转移,且分泌较多促血小板活化物质有关。CD62P、CD63 表达水平随 TNM 分期增加而升高,Ⅲ+Ⅳ期与Ⅰ+Ⅱ期比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。表明在中、晚期肺癌患者有更高的血小板活化水平。发生淋巴结转移的肺癌患者血小板 CD62P、CD63 表达水平与未发生转移者之间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),可能血小板活化更容易发生淋巴结转移。有报道,在淋巴结尚未转移的Ⅰ期非小细胞肺癌中,约 30%~50% 的患者存在骨髓和血循环隐匿性癌细胞播散^[10]。肺癌患者的治疗效果和预后判定很大程度上取决于是否早期发生肿瘤淋巴结转移,密切关注其动态变化有助于对病情的判断。发生远处转移的肺癌患者血小板 CD62P、CD63 表达水平明显高于未发生转移的肺癌组织。多项研究表明,实体肿瘤在生长早期就开始持续、恒定地向血循环释放癌细胞,血液中出现癌细胞与肿瘤转移存在明确的因果关系^[11]。

综上所述,CD62P、CD63 表达水平联合血小板参数检测对判断非小细胞癌患者的临床分期、淋巴结转移和远处转移有很好的参考价值。由于实验条件所限,有的标本未及时送检以及标本的质量和数量都会对结果产生一定的影响。因此,有待于更大样本数的研究而加以证实。

参考文献

[1] Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms[J]. Blood, 2007, 110(6): 1723-1729.

[2] 雷鸣,郭凤丽,梅伟,等. 卵巢癌 FIGO 分期与血小板计数

(上接第 1318 页)

[3] 黄山,刘志琴,樊学军. 心脏标志物临床与检验[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012;131-134.

[4] 鲍骏,陈肖霞,沈成兴. 冠状动脉钙化危险因素研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 4(3): 318-319.

[5] Li HW, Yang ZM, Xiao CS. Identification of stability in coronary artery atherosclerosis plaque[J]. Adv Cardiovasc Dis, 2005, 26(6): 581-584.

[6] Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computer tomography[J]. JACC, 1990, 15(4): 827-830.

[7] Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, et al. ACCF/AHA 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: a report of the american college of cardiology foundation clinical expert consensus task force[J]. J AM Coll Cardiol, 2007, 49(8): 378-402.

[8] 王蓓芸,谈世进,钟远. 老年冠心病患者冠状动脉钙化积分与血清 IL-10 相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志

相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(14): 32-34.

[3] Gay LJ, Felding-Habermann B. Contribution of platelets to tumour metastasis[J]. Nat Rev Cancer, 2011, 11(2): 123-134.

[4] Palumbo JS, Degen JL. Mechanisms linking tumor cell-associated procoagulant function to tumor metastasis[J]. Thromb Res, 2007, 120(Suppl 2): S22-28.

[5] Hu L, Roth JM, Brooks PI, et al. Twist is required for thrombin-induced tumor angiogenesis and growth[J]. Cancer Res, 2008, 68(11): 4296-4302.

[6] Maynard DM, Heijnen HF, Horne MK, et al. Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry[J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(9): 1945-1955.

[7] Pfistershammer K, Majdic O, Stöckl J, et al. CD63 as an activation-linked T cell costimulatory element[J]. J Immunol, 2004, 173(10): 6000-6008.

[8] Battinelli EM, Markens BA, Italiano JE Jr. Release of angiogenesis regulatory proteins from platelet alpha granules: modulation of physiologic and pathologic angiogenesis[J]. Blood, 2011, 118(5): 1359-1369.

[9] 雷鸣,杨丽,胡太华,等. 非小细胞肺癌远处转移与血小板参数变化的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(7): 729-730.

[10] Jain S, Zuka M, Liu J, et al. Platelet glycoprotein I b alpha supports experimental lung metastasis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(21): 9024-9028.

[11] 宫亮,杨和平. 肺癌患者外周血小板在肺癌血行转移中的作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(13): 2502-2504.

(收稿日期:2015-11-15 修回日期:2016-01-12)

2012, 11(6): 453-454.

[9] Li G, Lu WH, Ai R, et al. The relationship between serum hypoxia-inducible factor 1 α and coronary artery calcification in asymptomatic type 2 diabetic patients[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13(1): 52-57.

[10] 林乐清,朱建华. 妊娠相关血浆蛋白 A 与冠心病关系研究进展[J]. 医学研究杂志, 2000, 36(8): 7-9.

[11] 李晓涛,夏岳,郭喜朝,等. 血浆骨桥蛋白水平与冠状动脉病变狭窄程度的关系研究[J]. 中国循环杂志, 2011, 26(4): 271-274.

[12] 张文勇,胡咏梅,王勉,等. 冠状动脉钙化患者血浆骨桥蛋白的水平变化及介入治疗对其影响[J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25(8): 603-605.

[13] Burton DA, Matsubara H, Ikeda K. Pathophysiology of vascular calcification: pivotal role of cellular senescence in vascular smooth muscle cells[J]. Exp Gerontol, 2010, 45(11): 819-824.

(收稿日期:2015-10-25 修回日期:2015-12-24)