

红细胞体积分布宽度和超敏 C 反应蛋白与冠心病的相关性研究*

孙京花, 李 健, 王成彬[△] (中国人民解放军总医院临床检验科, 北京 100853)

【摘要】 目的 探讨红细胞体积分布宽度(RDW)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与冠心病的相关性。方法 选取冠心病患者 146 例为冠心病组, 选择同期健康体检者 70 例为对照组。根据疾病类型, 将冠心病组分为稳定性心绞痛(SAP)组 66 例, 不稳定性心绞痛(UAP)组 53 例, 急性心肌梗死(AMI)组 27 例。根据病变支数分组, 将冠心病组分为单支病变组 65 例, 双支病变组 48 例, 多支病变组 33 例。对所有研究对象分别检测 RDW、红细胞平均体积(MCV)、血细胞比容(Hct)、血小板计数(PLT)和平均血小板体积(MPV)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、葡萄糖(GLU)、总胆红素(TBIL)及 hs-CRP 水平。应用 ROC 曲线评价 RDW 和 hs-CRP 对冠心病的诊断价值, 应用多元 Logistic 回归分析预测冠心病的独立危险因素。结果 与对照组比较, 冠心病组 LDL、hs-CRP 及 RDW 水平明显升高($P < 0.05$)。AMI 组血清 hs-CRP 和 RDW 水平明显高于 SAP 组($P < 0.01$), 且 AMI 组血清 hs-CRP 水平明显高于 UAP 组($P < 0.05$)。多支病变组血清 hs-CRP 和 RDW 水平明显高于单支病变组和双支病变组($P < 0.01$), 且双支病变组 RDW 水平明显高于单支病变组($P < 0.05$)。RDW 和 hs-CRP 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.769(95%CI: 0.683~0.842)、0.732(95%CI: 0.656~0.820)。RDW 和 hs-CRP 的最佳临界值分别为 14.65% 和 5.92 mg/L, 这时的灵敏度和特异度分别为 75.8%、61.7% 和 74.5%、62.1%。多元 Logistic 回归分析显示, RDW、HDL、吸烟史和性别进入回归模型, 回归系数分别为 0.624、-7.254、0.630、0.947。结论 RDW 和 hs-CRP 与冠状动脉病变和冠心病病情的严重程度有关, 高水平的 RDW 可能是冠心病的独立影响因素。

【关键词】 红细胞体积分布宽度; 超敏 C 反应蛋白; 冠心病; 冠状动脉造影

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2015.20.019 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2015)20-3019-04

Study on correlation between red blood cell distribution width and high sensitive C-reactive protein with coronary heart disease* SUN Jing-hua, LI Jian, WANG Cheng-bin[△] (Department of Clinical Laboratory, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between the red blood cell distribution width(RDW) and high sensitive C reactive protein(hs-CRP) with coronary heart disease(CHD). **Methods** 146 cases of CHD were selected as the CHD group and divided into the stable angina pectoris(SAP) group(66 cases), unstable angina pectoris(UAP) group(53 cases) and acute myocardial infarction(AMI) group(27 cases). Contemporaneous 70 cases of healthy physical examination were selected as the control group. RDW, Hb, RBC count, WBC count, MCV, Hct, PLT, MPV, HDL, LDL, TC, TG, Cr, BUN, UA, GLU, TBIL and hs-CRP levels were detected in each group. The ROC curve was adopted to evaluate the diagnostic value of RDW and hs-CRP to CHD and the multivariate Logistic regression analysis was applied to predict the independent risk factors of CHD. **Results** Compared with the control group, LDL, hs-CRP and RDW levels in the CHD group were increased significantly, the differences were statistically significant($P < 0.05$). Serum hs-CRP and RDW levels in the AMI group were significantly higher than those in the SAP group($P < 0.01$), moreover serum hs-CRP level was significantly higher than that in the UAP group($P < 0.05$). The serum hs-CRP and RDW levels in the multi vessels lesion group were significantly higher than those in the single vessel lesion group and double vessels lesion group($P < 0.01$), moreover the RDW level in the double vessels lesion group was significantly higher than that in the single vessel disease group($P < 0.05$). The area under curve(AUC) of ROC curves of RDW and hs-CRP were that and 95% confidence interval of RDW and hs-CRP were 0.769(95%CI: 0.683-0.842), 0.732(95%CI: 0.656-0.820). The optimal critical value of RDW and hs-CRP were 14.65% and 5.92 mg/L, the sensitivity and the the specificity were 0.769(95%CI: 0.683-0.842) and 0.732(95%CI: 0.656-0.820) respectively. The optimal critical values of RDW and hs-CRP were hs-CRP, their sensitivity and specificity were 75.8%, 61.7% and 74.5%, 62.1% respectively. The multivariate Logistic regression analysis showed that RDW, HDL, smoking history and gender entered to the regression model, the regression coefficients were 0.624, 7.254, 0.630 and 0.947 respectively. **Conclusion** RDW and hs-CRP are associated with the severity of coronary artery lesions and CHD, high level of RDW may be an independent risk factor of CHD.

* 基金项目: 国家科技支撑计划课题(2012BAK25B0101)。

作者简介: 孙京花, 女, 本科, 检验师, 主要从事临床检验诊断学研究。 [△] 通讯作者, E-mail: wangcb301@126.com。

【Key words】 red blood cell distribution width; high sensitivity C-reactive protein; coronary heart disease; coronary angiography

红细胞体积分布宽度(RDW)是反映红细胞体积变异性的参数,是反映红细胞大小不等的客观指标。近来研究表明,RDW 主要通过慢性炎症反应介导,与心血管疾病发生、发展密切相关,是一种心血管疾病标志物^[1-2]。Isik 等^[3]研究也发现,RDW 增高与心血管事件的发生有关,是心血管事件的独立预测因素之一。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)参与炎症反应,在动脉粥样硬化进程中有重要的意义,粥样斑块的局部炎症反应和全身炎症与冠心病发生、发展密切相关,是心血管疾病的独立危险因子之一^[4]。本研究主要探讨 RDW 和 hs-CRP 水平在冠心病患者中的变化及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 4 月至 2014 年 3 月在本院住院的冠心病患者 146 例作为冠心病组,其中男 87 例、女 59 例;年龄 41~86 岁,平均(62.35±12.41)岁;按病变支数分组,单支病变组 65 例,双支病变组 48 例(左主干病变按双支病变计算),多支病变组 33 例;按疾病类型分组,稳定性心绞痛(SAP)组 66 例,不稳定性心绞痛(UAP)组 53 例,急性心肌梗死(AMI)组 27 例。同时另选取冠状动脉造影(CAG)结果正常者 70 例作为对照组,其中男 28 例、女 22 例;年龄 37~80 岁,平均(57.36±11.48)岁。排除标准:心功能不全及有心肌梗死病史者,各种凝血功能异常性疾病,严重创伤、并发感染、恶性肿瘤或免疫系统疾病,严重肝肾功能不全者。

1.2 方法 所有研究对象取静脉血 2 mL,注入 EDTA-K₂ 抗凝剂的试管中混匀,应用日本 Sysmex-2100 型血细胞分析仪测定红细胞体积分布宽度(RDW)、血红蛋白(Hb)、红细胞计数(RBC)、白细胞计数(WBC)、红细胞平均体积(MCV)、血细胞比容(Hct)、血小板计数(PLT)和平均血小板体积(MPV),使用原配套试剂,所有结果均在当日室内质控在控后检测。次日清晨空腹再取静脉血 3 mL,注入无抗凝的试管中,3 500 r/min 离心 5 min,分离血清后采用日本日立 7180 全自动生化分析仪及配套试剂进行血清高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、葡萄糖(GLU)及总胆红素(TBIL)检测。采用散射比浊法检测 hs-CRP,BNII 全自动特种蛋白分析仪(SIE-MENS,德国)和配套试剂。整个过程严格按照操作规程进行。

1.3 诊断标准 对所有研究对象经桡动脉行冠脉造影术(Judkins 法)常规体位投影,取多部位造影,由本院心内科有经验的介入医师阅读分析。左主干、左前降支、左回旋支及右冠状动脉 4 根血管中任何 1 支狭窄大于或等于 50% 的患者诊断为冠心病,以每一主要冠状动脉的近中段最狭窄处为准判定狭窄程度。冠状动脉造影结果正常或冠状动脉中主要一支血管狭窄程度小于 50% 者为非冠心病患者。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验,多组均数比较采用单因素方差分析;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验。应用多元 Logistic 回归分析预测冠心病的独立危险因素。采用 ROC 曲线分析 RDW 和 hs-CRP 对冠心病的诊断价值,计算 ROC 的曲线下面积(AUC),AUC 比较采用 *Z* 检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冠心病组和对照组基线资料比较 冠心病组有吸烟史比

例和 LDL 水平明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。而两组年龄、性别、高血压史、糖尿病史、脑梗死史、Hb、RBC、WBC、MCV、Hct、PLT、MPV、HDL、LDL、TC、TG、Cr、BUN、UA、GLU 及 TBIL 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

表 1 两组基线资料比较

项目	冠心病组(n=146)	对照组(n=70)	<i>t</i> 或 χ^2	<i>P</i>
男性[n(%)]	87(59.59)	28(56.00)	1.523	>0.05
吸烟史[n(%)]	51(34.93)	7(14.00)	4.037	<0.05
高血压史[n(%)]	65(44.52)	12(24.00)	0.126	>0.05
糖尿病史[n(%)]	28(19.18)	6(12.00)	1.843	>0.05
脑梗死史[n(%)]	23(15.75)	4(8.00)	1.722	>0.05
年龄(岁)	62.35±12.41	57.36±11.48	1.486	>0.05
Hb(g/L)	136.00±21.14	140.00±23.54	1.568	>0.05
RBC(×10 ¹² /L)	4.50±0.52	4.56±0.57	1.196	>0.05
WBC(×10 ⁹ /L)	6.36±1.62	5.74±1.57	1.455	>0.05
MCV(fL)	90.65±4.74	91.72±5.02	1.526	>0.05
Hct	0.41±0.06	0.43±0.09	1.358	>0.05
PLT(×10 ⁹ /L)	225.38±60.42	228.67±58.36	0.161	>0.05
MPV(fL)	10.87±1.26	10.93±1.17	0.458	>0.05
HDL(mmol/L)	1.13±0.28	1.18±0.32	4.322	>0.05
LDL(mmol/L)	2.52±0.73	2.01±0.46	3.168	<0.05
TC(mmol/L)	5.16±1.12	5.07±0.94	1.040	>0.05
TG(mmol/L)	1.86±0.53	1.82±0.56	-1.542	>0.05
Cr(μmol/L)	72.45±21.66	70.33±18.74	1.946	>0.05
BUN(mmol/L)	6.87±2.23	5.73±1.74	1.870	>0.05
UA(μmol/L)	308.22±91.45	303.86±87.05	0.493	>0.05
GLU(mmol/L)	6.37±2.31	6.02±1.88	1.265	>0.05
TBIL(mmol/L)	15.80±13.64	16.44±13.80	0.672	>0.05

2.2 冠心病不同疾病类型间血清 hs-CRP 和 RDW 水平比较 SAP组、UAP 组及 AMI 组血清 hs-CRP 和 RDW 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01)。AMI 组血清 hs-CRP 和 RDW 水平明显高于 SAP 组,差异有统计学意义(*P*<0.01),且 AMI 组血清 hs-CRP 水平明显高于 UAP 组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。而 UAP 组与 SAP 组血清 hs-CRP 和 RDW 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

2.3 不同冠状动脉病变支数组间血清 hs-CRP 和 RDW 水平比较 单支病变组、双支病变组及多支病变组血清 hs-CRP 和 RDW 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.01)。多支病变组血清 hs-CRP 和 RDW 水平明显高于单支病变组和双支病变组,差异有统计学意义(*P*<0.01),且双支病变组 RDW 水平明显高于单支病变组(*P*<0.05)。而双支病变组与单支病变组血清 hs-CRP 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 3。

2.4 ROC 曲线分析 RDW 和 hs-CRP 在冠心病中的诊断价值 RDW 和 hs-CRP 的 AUC 分别为 0.769(95%CI:0.683~0.842)、0.732(95%CI:0.656~0.820)。取灵敏度、特异度之和为最大时,测得值为最佳临床诊断临界点。RDW 和 hs-CRP 的最佳临界值分别为 14.65%和 5.92 mg/L,这时的灵敏度分别为 75.8%、74.5%,特异度分别为 61.7%、62.1%。

2.5 多元 Logistic 回归分析冠心病的独立影响因素 以有或无冠心病为因变量,以年龄、性别(男或女)、吸烟史(有或无)、高血压史(有或无)、糖尿病史(有或无)、脑梗死史(有或无)、Hb、RBC、WBC、MCV、Hct、PLT、MPV、HDL、LDL、TC、TG、Cr、BUN、UA、GLU、TBIL、hs-CRP、RDW 为自变量,进行多元 Logistic 回归分析($\alpha_{\text{入选}}=0.1, \alpha_{\text{剔除}}=0.15$),发现 RDW、HDL、吸烟史和性别进入回归模型,回归系数分别为 0.624、-7.254、0.630、0.947。见表 4。

表 2 CHD 不同疾病类型间血清 hs-CRP 和 RDW 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs-CRP(mg/L)	RDW(%)
对照组	70	4.72±2.17	11.27±1.46
冠心病组			
SAP 组	66	5.86±3.31 ^a	14.56±2.11 ^a
UAP 组	53	6.75±4.02 ^a	14.94±2.05 ^a
AMI 组	27	8.93±5.47 ^{abc}	15.08±2.46 ^{ab}

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与 SAP 组比较,^b $P<0.01$;与 UAP 组比较,^c $P<0.05$ 。

表 3 不同病变支数组间血清 hs-CRP 和 RDW 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	hs-CRP(mg/L)	RDW(%)
对照组	70	4.72±2.17	11.27±1.46
冠心病组			
单支病变组	65	6.02±3.58 ^a	14.48±2.13 ^a
双支病变组	48	6.70±4.31 ^a	15.11±2.70 ^{abd}
多支病变组	33	9.13±5.42 ^{abc}	16.20±3.14 ^{abc}

注:与对照组比较,^a $P<0.01$;与单支病变组比较,^b $P<0.01$;与双支病变组比较,^c $P<0.01$;与单支病变组比较,^d $P<0.05$ 。

表 4 冠心病独立影响因素的多元 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald	OR	95%CI	P
RDW	0.624	0.217	9.584	1.875	1.402~2.496	0.001
HDL	-7.254	2.115	16.378	0.004	0.000~0.058	0.001
吸烟史	0.630	0.241	7.862	1.934	1.427~2.973	0.018
性别	0.947	0.526	11.680	3.152	2.576~4.022	0.026

3 讨论

RDW 是反映外周血红细胞体积异质性的一个测量参数, RDW 升高说明红细胞大小有较大的差别。研究表明, RDW 是心血管疾病一个独立的全因病率预测指标^[5],高水平的 RDW 与心血管疾病的发病率和病死率密切相关^[6-7]。有文献报道, RDW 升高与病死率关系的可能机制是炎症反应和氧化应激反应都会影响红细胞的寿命^[8],营养缺乏及肾功能损害甚

至血液流变学的改变等^[9],也可能引起 RDW 升高。Zalawadiya 等^[10]研究发现高水平的 RDW 与发生冠心病的风险密切相关。

本研究结果显示,冠心病组 RDW 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。在冠心病不同疾病类型中,AMI 组 RDW 水平明显高于 SAP 组($P<0.01$),而 UAP 组与 SAP 组和 AMI 组与 UAP 组间 RDW 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。为了进一步了解 RDW 与冠心病严重程度的关系,本研究对冠心病患者按冠状动脉病变支数不同进行分组比较不同组间 RDW 的水平。结果显示,单支病变、双支病变和多支病变组 RDW 水平均明显高于对照组,多支病变组 RDW 水平明显高于单支病变组和双支病变组,双支病变组 RDW 水平明显高于单支病变组。这提示 RDW 水平与冠状动脉病变支数密切相关,随着病变支数增加, RDW 也增加,能反映冠脉病变的严重程度。此结果也与文献报道一致^[11]。

巨噬细胞的密度、粥样硬化脂核的大小和纤维帽薄弱斑块的数量与 C 反应蛋白(CRP)有关^[12],而粥样硬化脂核的大小和纤维帽薄弱斑块的数量与冠心病的发病密切相关。hs-CRP 就是用高灵敏度方法检测机体内极其微量的 CRP,是较敏感的炎症标志物之一^[13],它与心血管疾病关系更密切。

本研究结果显示,冠心病组 hs-CRP 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),这提示冠心病组患者存在炎症反应或感染。通过对不同类型冠心病及不同冠状动脉病变支数患者血清 hs-CRP 的比较,发现 AMI 组血清 hs-CRP 水平明显高于 SAP 组和 UAP 组。这提示在冠心病发病过程中,病情严重程度与炎症反应程度存在相关,病情越重,炎症反应越重,hs-CRP 水平越高。多支病变组血清 hs-CRP 水平明显高于单支病变组和双支病变组,这提示 hs-CRP 水平与动脉粥样硬化范围有关,血管病变程度越重,病变支数越多,hs-CRP 水平越高。因此 hs-CRP 水平检测也有助于了解冠状动脉的病变程度及病情的严重程度。

为了进一步观察 RDW 和 hs-CRP 水平在冠心病中的诊断价值,本研究应用 ROC 曲线分析,结果显示, RDW 和 hs-CRP 的最佳临界值(灵敏度和特异度)分别为 14.65%(75.8%、61.7%),5.92 mg/L(74.5%、62.1%);且 RDW 的 AUC 高于 hs-CRP, RDW 对冠心病表现出较好的诊断价值。多元 Logistic 回归分析冠心病的独立影响因素,发现 RDW、HDL、吸烟史和性别进入回归模型,回归系数分别为 0.624、-7.254、0.630、0.947。这提示 RDW 水平升高可能是冠心病的一项独立危险因素。既往研究表明, RDW 水平与冠心病密切相关,是冠心病的独立危险因素之一^[14-15]。

综上所述, RDW 和 hs-CRP 水平与冠心病的发生、发展具有一定的相关性,能反映冠状动脉病变的严重程度和冠心病的病情。但本文研究样本量有限,无多中心、双盲、基础研究等,因此 RDW 水平与冠心病的关系,有待进一步探讨。

参考文献

[1] Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients[J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(4): 628-632.
 [2] Oh J, Kang SM, Won H, et al. Prognostic value of change in red cell distribution width 1 month after discharge in acute decompensated heart failure patients [J]. Circ J,

2012,76(1):109-116.

- [3] Isik T, Uyarel H, Tanboga IH, et al. Relation of red cell distribution width with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis*, 2012,23(1):51-56.
- [4] Gach O, Legrand V, Biessaux Y, et al. Long-term prognostic significance of high-sensitivity C-reactive protein before and after coronary angioplasty in patients with stable angina pectoris[J]. *Am J Cardiol*, 2007,99(1):31-35.
- [5] Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Relation between red cell distribution width(RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography[J]. *Int J Cardiol*, 2010, 141(2): 141-146.
- [6] Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM program and the Duke Databank [J]. *J AM Coil Cardiol*, 2007,50(1):40-47.
- [7] Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease[J]. *Circulation*, 2008, 117(2):163-168.
- [8] Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease[J]. *N Engl J Med*, 2005,352(10):1011-1023.
- [9] Azab B, Torbey E, Hatoum H, et al. Usefulness of red cell distribution width in predicting all-cause long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction [J].

Cardiology, 2011,119(2):72-80.

- [10] Zalawadiya SK, Veeranna V, Niraj A, et al. Red cell distribution width and risk of coronary heart disease events [J]. *Am J Cardiol*, 2010,106(7):988.
- [11] Vaya A, Hernandez JL, Zorio E, et al. Association between red blood cell distribution width and the risk of future cardiovascular events[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2012,50(3):221-225.
- [12] Moras S, Rifai N, Buring JE, et al. Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and hs-CRP levels for predicting incident cardiovascular events[J]. *Circulation*, 2006,114(5):381-387.
- [13] Koenig W. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis; the role C-reactive protein[J]. *Int J Cardiol*, 2005,98(2):199-206.
- [14] Tziakas DN, Chalikias GK, Stakos D, et al. Independent and additive predictive value of total cholesterol content of erythrocyte membranes with regard to coronary artery disease clinical presentation[J]. *Int J Cardiol*, 2011, 150(1):22-27.
- [15] Tziakas D, Chalikias G, Grapsa A, et al. Red blood cell distribution width—a strong prognostic marker in cardiovascular disease is associated with cholesterol content of erythrocyte membrane [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2012,51(4):243-254.

(收稿日期:2015-01-25 修回日期:2015-04-18)

(上接第 3018 页)

此,检测 CSF 患者的颈动脉血管弹性参数并结合血浆同型半胱氨酸浓度测定进行相关性分析,能够较好地了解血管病变程度,早期预测冠状动脉慢血流患者大动脉粥样硬化的发生,从而进行早期的干预治疗。

参考文献

- [1] Novo S, Corrado E, Novo G, et al. Association of carotid atherosclerosis with coronary artery disease: comparison between carotid ultrasonography and coronary angiography in patients with chest pain[J]. *Ital Cardiol*, 2012, 13(2):118-123.
- [2] Li ZJ, Du LF, Luo XH. Evaluation of ventricular-vascular coupling in patients with type 2 diabetes mellitus using 2-dimensional speckle tracking imaging [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2014,34(6):929-934.
- [3] Martinic-Popovic I, Simundic AM, Dukic L, et al. The association of inflammatory markers with cerebral vasoreactivity and carotid atherosclerosis in transient ischaemic attack[J]. *Clin Biochem*, 2014,47(16/17):182-186.
- [4] Büyükbakkal M, Canbakan B, Eser B, et al. The relation between apelin levels, echocardiographic findings and carotid intima mediathickness in peritoneal dialysis patients [J]. *Ren Fail*, 2015,37(3):433-438.
- [5] Kadoya M, Koyama H, Kurajoh M, et al. Sleep, cardiac

autonomic function, and carotid atherosclerosis in patients with cardiovascular risks: HSCAA study[J]. *Atherosclerosis*, 2014,238(2):409-414.

- [6] Azarkish K, Mahmoudi K, Mohammadifar M, et al. Mean right and left carotid intima-media thickness measures in cases with/without coronary artery disease[J]. *Acta Med Iran*, 2014,52(12):884-888.
- [7] Frazier DT, Seider T, Bettcher BM, et al. The role of carotid intima-media thickness in predicting longitudinal cognitive function in an older adult cohort[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2014,38(6):441-447.
- [8] Peng HY, Man CF, Xu J, et al. Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies[J]. *Zhejiang Univ Sci B*, 2015,16(1):78-86.
- [9] Zhou Y, Chen Y, Cao X, et al. Association between plasma homocysteine status and hypothyroidism: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014,7(11):4544-4553.
- [10] Radenkovi M, Djuri D, Jankovi R, et al. The analysis of transduction mechanisms associated with an acute action of homocysteine on isolated rat femoral artery[J]. *Acta Physiol Hung*, 2014,101(4):448-460.

(收稿日期:2015-01-12 修回日期:2015-06-12)