

单核细胞趋化蛋白 1 肿瘤坏死因子  $\alpha$  与冠状动脉斑块易损性的相关性研究韩艳<sup>1</sup>, 臧营<sup>2</sup>, 高传玉<sup>1△</sup>, 杨朝宽<sup>2</sup>

(1. 河南省人民医院心内科, 郑州 450002; 2. 河南医学高等专科学校, 郑州 451191)

**[摘要]** **目的** 探究单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )与冠状动脉斑块易损性的相关性及其对于冠心病不稳定性斑块的诊断价值。**方法** 选取 2010 年 8 月至 2016 年 8 月河南省人民医院收治的经冠状动脉造影(CAG)检查确诊的 98 例冠心病患者为研究对象,根据冠状动脉内超声显像(IVUS)的结果分为不稳定性斑块组(53 例)和稳定性斑块组(45 例)。选择该院同期健康体检者 50 例为对照组。比较 3 组患者血浆 MCP-1、TNF- $\alpha$  水平,分析其与冠心病传统危险因素的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 MCP-1、TNF- $\alpha$  对于冠心病不稳定性斑块的诊断价值。**结果** 不稳定性斑块组血浆 MCP-1 和 TNF- $\alpha$  水平显著高于稳定性斑块组( $P < 0.05$ ),且不稳定斑块组及稳定性斑块组上述指标水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ );MCP-1 水平与年龄、尿酸、体质量指数(BMI)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、TNF- $\alpha$ 、肌酸激酶同工酶(CK-MB)呈正相关( $r = 0.203, 0.169, 0.189, 0.187, 0.258, 0.437, 0.696$ ),TNF- $\alpha$  水平与尿酸、BMI、TC、LDL-C、CK-MB 呈正相关( $r = 0.133, 0.153, 0.362, 0.586, 0.411$ ),与高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)呈负相关( $r = -0.351$ );MCP-1、TNF- $\alpha$  单项检测冠心病不稳定性斑块的灵敏度分别为 0.833、0.893,但联合检测的灵敏度更高,可达 0.909。**结论** 血清 MCP-1、TNF- $\alpha$  对于冠状动脉斑块易损性具有一定的诊断价值,有望成为新的判断冠心病斑块性质的指标。

**[关键词]** 单核细胞趋化蛋白-1;肿瘤坏死因子  $\alpha$ ;冠心病;斑块**[中图分类号]** R541.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)19-2576-05Correlation between monocyte chemoattractant protein 1 and tumor necrosis factor  $\alpha$  with vulnerability of coronary atherosclerotic plaquesHAN Yan<sup>1</sup>, ZANG Ying<sup>2</sup>, GAO Chuanyu<sup>1△</sup>, YANG Chaokuan<sup>2</sup>

(1. Department of Cardiology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450002, China;

2. Henan Medical College, Zhengzhou, Henan 451191, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the correlation between monocyte chemoattractant protein 1(MCP-1) and tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) with vulnerability of coronary atherosclerotic plaques and their diagnostic value in unstable plaques of coronary heart disease. **Methods** A total of 98 patients with coronary heart disease diagnosed by coronary angiography (CAG) in our hospital from August 2010 to August 2016 were selected as the research subjects and divided into the unstable plaques group(53 cases) and stable plaques group (45 cases) according to the IVUS results. At the same time, 50 persons undergoing healthy physical examination were selected as the control group. The levels of plasma MCP-1 and TNF- $\alpha$  were compared among the three groups, and their correlation with the traditional risk factors of coronary heart disease was analyzed. The ROC curve was adopted to explore the diagnostic value of MCP-1 and TNF- $\alpha$  in unstable plaque of coronary heart disease. **Results** The levels of plasma MCP-1 and TNF- $\alpha$  in the unstable plaques group were significantly higher than those in the stable plaques group ( $P < 0.05$ ), moreover the levels of plasma MCP-1 and TNF- $\alpha$  in the unstable plaques group and stable plaques group were significantly higher than those in the normal control group ( $P < 0.05$ ); the level of MCP-1 was positively correlated with age, uric acid, BMI, TC, LDL-C, TNF- $\alpha$  and CK-MB ( $r = 0.203, 0.169, 0.189, 0.187, 0.258, 0.437, 0.696$ ), and the level of TNF- $\alpha$  was positively correlated with uric acid, BMI, TC, LDL-C and CK-MB ( $r = 0.133, 0.153, 0.362, 0.586, 0.411$ ), and was negatively correlated with HDL-C ( $-0.351$ ); the sensitivity of single MCP-1 and TNF- $\alpha$  for detecting unstable plaque of coronary artery disease were 0.833 and 0.893 respectively, but the sensitivity of their combined detection was higher, which was up to 0.909. **Conclusion** Serum MCP-1 and TNF- $\alpha$  have a certain diagnostic value for the vulnerability of coronary atherosclerotic plaques, which are expected to become the indicators for

judging the nature of coronary atherosclerotic plaques.

**[Key words]** monocyte chemoattractant protein-1; tumor necrosis factor alpha; coronary heart disease; plaques

冠心病(CHD)是指由于冠状动脉粥样硬化引起管腔狭窄或者闭塞,进而引起的心脏病,而不稳定性斑块破裂可以导致冠心病患者预后不良,因此,早期对冠心病进行识别和干预就显得尤为重要<sup>[1-3]</sup>。目前的检查手段中,冠状动脉内超声显像可以对斑块性质进行判断,但是这种检查手段属于有创性检查,而且会增加患者的经济负担,因此,寻找一种灵敏度高、花费低的检测方法是势在必行的。在冠心病的发生、发展过程中,炎症免疫反应发挥着重要的作用。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)被认为参与了动脉粥样硬化(AS)的起始炎症反应,可以通过作用于单核细胞,使其形成泡沫细胞从而发挥作用。而在AS的进展中,MCP-1可以通过作用于巨噬细胞而发挥其作用<sup>[4-5]</sup>。肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )则是一种炎症细胞因子,在冠心病的炎症反应中扮演着重要角色<sup>[6-8]</sup>。目前的研究认为,血MCP-1、TNF- $\alpha$ 水平与冠心病的发生、进展有关,但关于这些指标能否成为冠心病的新生物学指标,尚不明确。因而,本研究旨在探究血清MCP-1、TNF- $\alpha$ 与冠状动脉斑块易损性的相关性,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2010年8月至2016年8月河南省人民医院收治的经冠状动脉造影(CAG)检查确诊的98例冠心病患者为研究对象,根据冠状动脉内超声显像(IVUS)的结果分为不稳定性斑块组(53例)和稳定性斑块组(45例)。选择该院同期健康体检者50例为对照组。对高血压或者糖尿病患者给予降压或降糖对症治疗,在患者被确诊为冠心病后给予冠心病规范化二级预防。本研究已经获得河南省人民医院伦理委员会批准。

**1.2 入选标准和排除标准** 入选标准:(1)冠心病患者均经CAG确诊;(2)对照组入选者体检结果均提示无明显异常;(3)对本研究知情并签署知情同意书,并能较好地配合本研究。排除标准:(1)肝、肾功能有异常者;(2)扩张型心肌病,肥厚型心肌病等其他类型心脏病的患者;(3)合并影响本研究中所涉及指标的器质性病变患者;(4)存在乙醇和药物滥用病史的患者;(5)合并精神神经系统疾病的患者。

## 1.3 方法

**1.3.1 临床资料收集** 所有研究对象入组后,统计性别、年龄、身高、体质量、既往高血压病史、糖尿病病史及吸烟史,计算体质量指数(BMI)。同时记录患者的肌酸肌酶同工酶(CK-MB)、总胆固醇(TC)、三酰

甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和尿酸(UA)水平(由河南省人民医院检验科提供)。

**1.3.2 IVUS 检查** 对确诊为冠心病的患者立即进行IVUS检查,由两位临床经验丰富且经过诊断标准一致化培训的医师独立盲法给出诊断意见,意见不一致时交由上级医师判断,上级医师职称为副主任医师以上,最终意见一致时选为研究对象,最终意见不一致时退出研究对象。

**1.3.3 血MCP-1、TNF- $\alpha$ 水平的检测** 在所有研究对象入组后次日,抽取其空腹肘静脉血约5 mL,抽取对照组体检者体检当日空腹肘静脉血约5 mL,经抗凝处理后静置30 min,3 000 r/min离心15 min后分离血浆,将所获得的血浆放置在一70℃的冰箱中,应用ELISA法测定血浆MCP-1、TNF- $\alpha$ 水平。本研究中所用的配套试剂盒均购自上海晶抗生物工程有限公司,所有操作均按照说明书进行。

**1.4 统计学处理** 采用SPSS19.0统计软件进行数据的分析,计数资料以例数或百分数 $[n(\%)]$ 的形式表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,3组间比较采用方差分析,其中两两比较采用LSD- $t$ 检验。采用Linear Regression分析对各指标的相关性进行分析,用受试者工作特征(ROC)曲线判定不同变量的诊断价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3组患者一般资料比较** 3组患者在年龄、性别、BMI、既往病史、TG、TC、HDL-C、尿酸方面比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。不稳定性斑块组血浆LDL-C、CK-MB水平较对照组及稳定性斑块组高,稳定性斑块组血浆LDL-C、CK-MB的水平较对照组高,且差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

**2.2 3组患者MCP-1、TNF- $\alpha$ 水平比较** 3组患者间血清MCP-1、TNF- $\alpha$ 水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );不稳定性斑块组血浆MCP-1和TNF- $\alpha$ 水平显著高于稳定性斑块组( $P < 0.05$ ),且不稳定性斑块组及稳定性斑块组TNF- $\alpha$ 、MCP-1水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),见表2。

**2.3 血浆MCP-1、TNF- $\alpha$ 水平与其余各项观察指标的相关性分析** 3组性别、高血压、糖尿病、吸烟、TG、HDL-C对血浆中MCP-1水平的影响均不显著( $P > 0.05$ );年龄、尿酸、BMI、TC、LDL-C、TNF- $\alpha$ 、CK-MB对血浆中MCP-1水平的影响均显著( $P < 0.05$ ),其中MCP-1水平与年龄、尿酸、BMI、TC、LDL-C、TNF- $\alpha$ 、

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	男/女 ( <i>n</i> / <i>n</i> )	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	高血压 ( <i>n</i> )	糖尿病 ( <i>n</i> )	吸烟 ( <i>n</i> )	TG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)
对照组	50	29/21	57.33±7.86	24.68±2.22	33	12	24	1.29±0.45
不稳定性斑块组	53	30/23	58.37±8.06	25.36±2.19	34	10	25	1.40±0.51
稳定性斑块组	45	25/20	58.29±7.93	25.15±2.20	30	10	21	1.34±0.42
<i>F</i> / $\chi^2$		0.06	0.27	1.27	0.08	0.41	0.02	0.73
<i>P</i>		0.97	0.77	0.28	0.96	0.81	0.99	0.49

续表 1 3 组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	HDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	尿酸 ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	CK-MB ( $\bar{x} \pm s$ , U/L)
对照组	50	5.23±1.57	1.24±0.32	3.12±0.67 <sup>a</sup>	360.89±82.17	11.87±5.31 <sup>a</sup>
不稳定性斑块组	53	5.58±1.51	1.16±0.35	3.59±0.69	386.94±86.33	15.28±5.09
稳定性斑块组	45	5.57±1.45	1.15±0.35	3.34±0.71 <sup>a</sup>	379.25±85.72	13.33±5.15 <sup>a</sup>
<i>F</i> / $\chi^2$		0.86	1.03	5.99	1.27	5.62
<i>P</i>		0.42	0.36	0.00	0.28	0.01

<sup>a</sup>: *P*<0.05, 与不稳定性斑块组比较

CK-MB 呈正相关; 年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟、TG 对血浆 TNF- $\alpha$  水平的影响均不显著(*P*>0.05); 尿酸、BMI、TC、HDL-C、LDL-C、CK-MB 对血浆中 TNF- $\alpha$  水平的影响均显著(*P*<0.05), 血浆中 TNF- $\alpha$  水平与尿酸、BMI、TC、LDL-C、CK-MB 呈正相关, 与 HDL-C 呈负相关, 见表 3。

**2.4 血浆 MCP-1、TNF- $\alpha$  水平对不稳定性斑块的诊断价值** 以 IVUS 检查结果为标准, 以血浆 MCP-1、TNF- $\alpha$  的水平作为诊断指标, 绘制 ROC 曲线(图 1~3)。结果显示, MCP-1、TNF- $\alpha$  对不稳定性斑块均具有一定的诊断价值, 曲线下面积分别为 0.939、0.893 (*P*<0.05), 并且具有诊断准确性; MCP-1、TNF- $\alpha$  的最佳诊断界值分别为 130.71 pg/mL、2.39 ng/mL, 其

灵敏度分别为 0.833、0.893, 特异度分别为 0.833、0.818。二者联合检测时灵敏度(0.909)有所提高(*P*<0.05), 见表 4。

表 2 3 组患者 MCP-1、TNF- $\alpha$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	TNF- $\alpha$ (ng/mL)	MCP-1(pg/mL)
对照组	50	1.27±0.31	110.37±9.86
不稳定性斑块组	53	3.41±0.36 <sup>ab</sup>	145.66±16.74 <sup>ab</sup>
稳定性斑块组	45	1.91±0.33 <sup>a</sup>	127.38±14.52 <sup>a</sup>
<i>F</i>		555.75	81.29
<i>P</i>		0.00	0.00

<sup>a</sup>: *P*<0.05, 与对照组比较; <sup>b</sup>: *P*<0.05, 与稳定性斑块组比较

表 3 血浆 MCP-1、TNF- $\alpha$  水平与其余各项观察指标的相关系数

项目	TNF- $\alpha$	性别	年龄	BMI	高血压	糖尿病	吸烟	TG	TC	HDL-C	LDL-C	尿酸	CK-MB
MCP-1	0.437	0.352	0.203	0.189	0.057	0.542	0.237	0.100	0.187	-0.117	0.258	0.169	0.696
TNF- $\alpha$	—	0.027	0.096	0.153	0.069	0.472	0.154	0.185	0.362	-0.351	0.586	0.133	0.411
性别	—	—	0.064	0.124	0.136	0.235	0.357	0.361	0.234	-0.156	0.237	0.361	0.255
年龄	—	—	—	0.089	0.246	0.212	0.059	-0.265	0.323	-0.003	-0.052	0.073	0.152
BMI	—	—	—	—	0.113	0.252	0.078	0.014	-0.011	-0.170	0.083	0.013	0.165
高血压	—	—	—	—	—	0.084	0.412	0.213	0.142	0.134	0.137	0.202	0.231
糖尿病	—	—	—	—	—	—	0.056	0.217	0.203	-0.302	0.287	0.174	0.129
吸烟	—	—	—	—	—	—	—	0.347	0.293	0.127	0.236	0.101	0.247
TG	—	—	—	—	—	—	—	—	0.803	-0.004	0.135	0.032	0.043
TC	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.045	0.170	-0.007	0.168
HDL-C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-0.100	0.018	-0.123
LDL-C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.076	0.274
尿酸	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.194

—: 无数据

表 4 MCP-1、TNF- $\alpha$  诊断冠心病不稳定性斑块的 ROC 曲线分析结果

项目	ROC 曲线下面积	最佳截值	灵敏度	特异度
TNF- $\alpha$ (ng/mL)	0.909	2.39	0.893	0.818
MCP-1(pg/mL)	0.939	130.71	0.833	0.833
联合检测	0.970		0.909	0.752

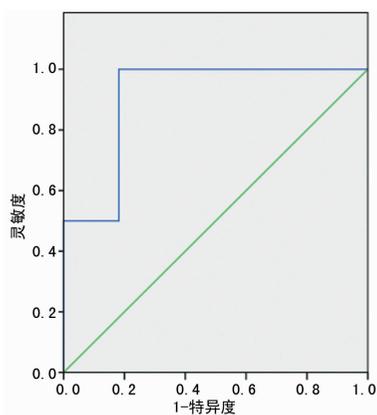


图 1 TNF- $\alpha$  对不稳定性斑块的 ROC 曲线图

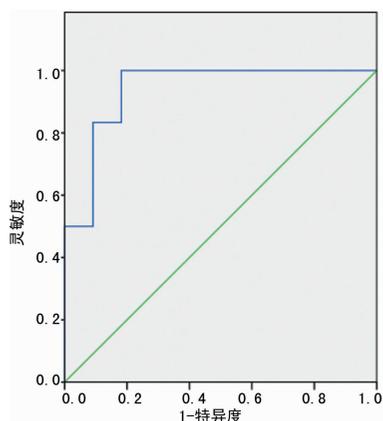


图 2 MCP-1 对不稳定性斑块的 ROC 曲线图

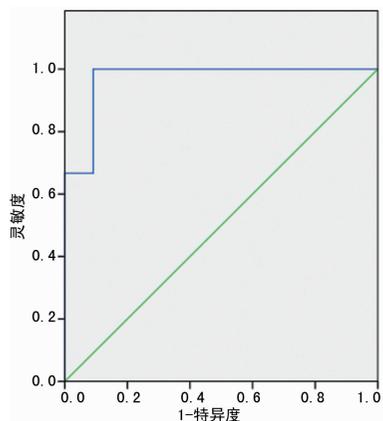


图 3 联合检测对不稳定性斑块的 ROC 曲线图

### 3 讨论

多数冠心病患者平时并无明显的症状和体征,甚至在一些急性心血管事件发生前依旧没有明显的症状,因而当不稳定性斑块破裂时可以造成严重的后

果,甚至导致患者的死亡。IVUS 分析是明确斑块性质的“金标准”,但是其价格较为昂贵,而且属于有创检查,因临床应用的范围有限。因此,寻找简便易操作的检测方法来判断斑块性质在冠心病的诊疗过程中就显得尤为重要。冠脉内易损斑块是指不稳定的斑块,容易发生破裂而引起冠心病急性发作,其破裂及血栓的形成可以引起冠状动脉的完全或者不完全性闭塞,在此过程中,炎症反应和代谢因素发挥着重要作用<sup>[9-12]</sup>。MCP-1 既可以直接导致血管壁的受损,又可以通过诱导 C 反应蛋白(CRP)的产生促进平滑肌细胞增生等反应,从而参与 AS 的形成过程。TNF- $\alpha$  则可以引起炎症及细胞的坏死,并且可以通过内皮素-1 的作用而引起血管壁的损伤,同样具有促进 AS 的作用。因此,本研究希望通过对不同人群 MCP-1 和 TNF- $\alpha$  水平的检测来了解这两项指标与冠状动脉斑块易损性的相关性。

本研究结果显示,3 组患者间血清 MCP-1、TNF- $\alpha$  水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );不稳定性斑块组及稳定性斑块组 TNF- $\alpha$ 、MCP-1 水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ );不稳定性斑块组血浆 MCP-1 和 TNF- $\alpha$  水平显著高于稳定性斑块组( $P < 0.05$ )。这说明冠心病患者的血浆 MCP-1 和 TNF- $\alpha$  水平有所增高,且这两项指标的水平与斑块的稳定性相关,MCP-1 和 TNF- $\alpha$  可以反映斑块的稳定性。这是因为 MCP-1 可以促使单核/巨噬细胞被激活,进而吞噬脂质从而形成泡沫细胞,最终引起斑块的不稳定和破裂,引起急性心血管事件发生。同时 MCP-1 可以通过直接和间接作用,引起血小板的集聚和血管平滑肌细胞的不断增殖来促进 AS 的发生、发展进程<sup>[13-14]</sup>。血清 TNF- $\alpha$  可以通过作用于血管内皮细胞而引起血管壁的损伤和血栓的形成,并引起心肌细胞受损,平滑肌细胞增殖,内皮细胞活化,从而导致 AS 的产生及斑块的不稳定,参与冠心病的发生。有研究发现,认为 TNF- $\alpha$  可以通过细胞毒作用破坏血管壁的完整性,并且可以促进白细胞介素-6(IL-6)等炎症介质的释放,造成管壁狭窄,这与本文的观点是一致的<sup>[15-18]</sup>。

本研究中,年龄、尿酸、BMI、TC、LDL-C、TNF- $\alpha$ 、CK-MB 对血浆中 MCP-1 水平均有显著影响( $P < 0.05$ ),这说明 MCP-1 与年龄、尿酸、肥胖、高脂血症和 TNF- $\alpha$  等冠心病的传统危险因素相关。而 MCP-1 和 TNF- $\alpha$  的正相关性需要注意,MCP-1 对于单核/巨噬细胞、嗜碱性粒细胞、T 淋巴细胞和自然杀伤细胞(NK 细胞)等都有一定的趋化作用;而 TNF- $\alpha$  同样是炎症因子,这两项指标在导致冠心病发生的炎症反应体系中发挥着重要作用。而目前的研究也表明,白细胞移行至血管壁是炎症反应的关键,相应的趋化因子

可以引起白细胞的迁移和淋巴细胞的聚集,从而促使 AS 的不断进展和不稳定性斑块的形成。

以血浆 MCP-1、TNF- $\alpha$  水平为诊断指标对冠心病不稳定性斑块进行诊断,ROC 曲线分析结果提示,MCP-1、TNF- $\alpha$  均具有一定的诊断价值,可作为判断冠心病斑块稳定性的指标。而二者联合检测时灵敏度有所提高( $P < 0.05$ )。当前已有研究表明,生化标记物的联合检测有助于冠心病的诊断。多项指标的联合检测可以提升诊断的灵敏度,增加对于冠心病不稳定性斑块的检出率,从而有利于改善预后,因此对于一些急性心血管事件的预防具有一定的价值。

但是本研究尚有一定的局限性,包括本研究的研究对象仅限于来河南省人民医院就诊的患者,因此存在着地域和人文等多方面因素的差异。但是在本研究中选择了熟练且固定的医务人员,并且事先对参与本次研究的人员进行培训,从而尽量避免人为因素所造成的影响。

综上所述,血清 MCP-1、TNF- $\alpha$  在确定冠状动脉粥样硬化斑块易损性方面具有一定的临床意义,二者联合检测有可能成为诊断冠心病和判断冠心病斑块稳定性的新的生物学指标。

## 参考文献

- [1] KHALED S, MATAHEN R. cardiovascular risk factors profile in patients with acute coronary syndrome with pateicular reference to left ventricular ejection fraction [J]. *Indian Heart J*, 2018, 70(1): 45-49.
- [2] DALAL J J, MISHRA S. Modulation of myocardial energetics: An important category of agents in the multimodal treatment of coronary artery disease and heart failure[J]. *Indian Heart J*, 2017, 69(3): 393-401.
- [3] WIEBE J, DOERR O, ILSTAD H, et al. Everolimus-Versus Novolimus-Eluting bioresorbable scaffolds for the treatment of coronary artery disease[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(5): 477-485.
- [4] 李延武, 李卓成. MCP-1 水平与冠心病严重程度的相关性分析[J]. *贵阳医学院学报*, 2015, 40(2): 198-200.
- [5] KLINGHAMMER L, URSCHER K, CICHA I, et al. Impact of telmisartan on the inflammatory state in patients with coronary atherosclerosis - Influence on IP-10, TNF-alpha and MCP-1[J]. *Cytokine*, 2013, 62(2): 290-296.
- [6] 于乐, 解赢. 冠心病生脉饮对冠心病患者血清 hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  及 ICAM-1 水平的影响研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35(5): 108-111.
- [7] 冀元元, 李纲, 刘志远, 等. 阿托伐他汀对冠心病炎症因子 hs-CRP、TNF- $\alpha$  和 IL-6 水平的干预作用[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(7): 147-149.
- [8] 崔瑞. 阿伐他汀钙治疗冠心病的临床疗效及其对细胞因子 TNF- $\alpha$ 、CRP 和 IL-10 的影响[J]. *中国医药科学*, 2015, 5(22): 149-151, 158.
- [9] PARK H W, KIM K H, SONG I G, et al. Body mass index, carotid plaque, and clinical outcomes in patients with coronary artery disease [J]. *Coron Artery Dis*, 2017, 28(4): 278-286.
- [10] GEPNER A D, YOUNG R, DELANEY J A, et al. Comparison of carotid plaque score and coronary artery Calcium score for predicting cardiovascular disease events: the Multi-Ethnic study of atherosclerosis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(2): 1-11.
- [11] TENG N, MAGHZAL G J, TALIB J, et al. The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaquerupture[J]. *Redox Report*, 2017, 22(2): 51-73.
- [12] FU Q, ZHAO M M, WANG D Z, et al. Coronary plaque characterization assessed by optical coherence tomography and plasma trimethylamine-N-oxide levels in patients with coronary artery disease [J]. *Am J Card*, 2016, 118(9): 1311-1315.
- [13] 宗道然. 长春西汀治疗老年冠心病的疗效及其对炎症因子 TNF- $\alpha$ 、MCP-1、IL-18 及血液流变学的影响分析[J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(11): 122-123.
- [14] 张柏源. 血清内皮素、单核细胞趋化蛋白和基质金属蛋白酶-9 水平与冠心病的关系研究[J]. *中国基层医药*, 2014, 21(12): 1785-1786.
- [15] 张锐, 葛建军. 四种炎症因子与冠心病的关系研究[J]. *安徽医药*, 2014, 18(4): 695-697.
- [16] 李颖, 宋月霞, 魏民, 等. 阿托伐他汀钙对冠心病患者疗效及血清中细胞因子 TNF- $\alpha$ 、CRP、IL-4 和 IL-10 的影响 [J/CD]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(13): 2500-2503.
- [17] VRSELJA Z, SRAM M, ANDRIJEVIC D, et al. Transcardial gradient of adiponectin, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in overweight coronary artery disease patients [J]. *Cytokine*, 2015, 76(2): 321-327.
- [18] HUA X P, ZHANG X D, KWONG J S, et al. Tumor necrosis factor-alpha G-238A polymorphism and coronary artery disease risk: a meta-analysis of 4, 222 patients and 4, 832 controls [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015(11): 1429-1436.

(收稿日期: 2017-11-21 修回日期: 2018-02-25)