

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.24.002

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201021.1650.006.html\(2020-10-21\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201021.1650.006.html(2020-10-21))

颈动脉内中膜增厚与高血压对新发缺血性卒中的影响研究*

张莹¹,杜鑫^{2△},李劫¹,马琳¹,张树华¹,吴寿岭²

(1. 华北理工大学附属医院,河北唐山 063000;2. 华北理工大学附属开滦总医院,河北唐山 063000)

[摘要] **目的** 探讨颈动脉内中膜(CIMT)增厚联合高血压对新发缺血性卒中的预测价值。**方法** 选择参加 2006—2007 年开滦集团健康体检的中老年人群,按人口抽样调查数据抽取其中 5 030 例为研究对象,并于 2010 年对该人群进行了颈动脉超声检查。根据是否存在 CIMT 增厚及高血压,将研究对象分为 4 组。将完成 2010 年度健康体检时间作为随访起点,以新发缺血性卒中或至随访结束(2017 年 12 月 31 日)为随访终点,建立模型。采用 Log-Rank 检验比较不同分组在随访期间新发缺血性卒中累积发病率的差异,多变量 Cox 比例风险回归研究不同分组对新发缺血性卒中事件的影响。**结果** 随访(6.84±0.89)年,不同组缺血性卒中累积发病率分别为 0.59%、2.16%、4.09%和 6.56%($P<0.05$);以是否存在缺血性卒中为因变量,以不同 CIMT 增厚和高血压组为自变量,进行多因素 COX 回归分析,经过校正结果显示:第 3、4 组发生缺血性卒中的 HR(95%CI)分别是 5.07(2.76,9.34)、5.05(2.59,9.85);排除药物干扰重复 COX 模型,进行敏感性分析,结果显示在删除降压药干扰后第 4 组的 HR[4.56(2.11,9.84)]高于第 3 组[4.18(2.13,8.22)],差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** CIMT 增厚与高血压对新发缺血性卒中的发生起着积极的预测作用,可为临床预防缺血性卒中的发生提供帮助。

[关键词] 颈动脉内膜中膜厚度;高血压;卒中;预测**[中图法分类号]** R543.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)24-4050-05

Study on effect of carotid intima-media thickening and hypertension on new onset ischemic stroke*

ZHANG Ying¹, DU Xin^{2△}, LI Jie¹, MA Lin¹, ZHANG Shuhua¹, WU Shouling²

(1. Affiliated Hospital, North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China; 2. Affiliated Kailuan General Hospital of North China University of Science and Technology, Tangshan, Hebei 063000, China)

[Abstract] **Objective** To study the predictive value of carotid artery intima-media thickening combined with hypertension on new onset ischemic stroke. **Methods** The middle-aged and elderly people participating in the healthy physical examination in Kailuan Group during 2006—2007 were selected, among them 5 030 cases were selected as the study subjects according to the data of population sample survey, and the carotid artery ultrasound examination was carried out in 2010. According to the existence of CIMT thickening and hypertension, the subjects were divided into four groups. The time of completing the physical examination in 2010 served as the follow up starting point, and the new onset ischemic stroke or until the end of follow up (December 31, 2017) as the follow up terminal point, the model was established. Log-Rank test was used to compare the difference in the cumulative incidence rates of new onset ischemic stroke during follow up period among different groups. The multivariate Cox proportional risk regression was used to study the effect of different groups on new onset ischemic stroke events. **Results** The cumulative incidence rates of ischemic stroke after follow up for (6.84±0.89) years in different groups was 0.59%, 2.16%, 4.09% and 6.56%, respectively ($P<0.05$). With whether existing ischemic stroke as the dependent variable and the different CIMT thickening and hypertension group as the independent variable, the multivariate COX regression analysis was performed, after correcting the results showed that HR (95%CI) of ischemic stroke occurrence in the third and fourth groups were 5.07(2.76, 9.34) and 5.05(2.59, 9.85) respectively. After excluding the drug interference

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20191131)。 作者简介:张莹(1982—),主治医师,硕士,主要从事超声研究。 △ 通信

作者, E-mail:552444475@qq.com。

and repeated COX models,the sensitivity analysis results showed that after deleting the interference of antihypertensive drugs,*HR*(95%*CI*) of the fourth group was higher than that of the third group,and the difference was statistically significant[4.56(2.11,9.84)]*vs.* 4.18(2.13,8.22),*P*<0.05]. **Conclusion** The CIMT thickening and hypertension have the positively predictive effect on the occurrence of new onset ischemic stroke,which can provide help for preventing the occurrence of ischemic stroke in clinic.

[Key words] carotid intima-media thickness;hypertension;stroke;forecasting

颈动脉内中膜(carotid intima-media thickness, CIMT)增厚是临床上的一个亚临床动脉粥样硬化指标,对新发缺血性卒中的影响以往研究有一定的结论^[1],而高血压对新发缺血性卒中的影响亦基本达成共识^[2],二者之间既有交叉又有不同。现假设 CIMT 增厚联合高血压将为新发缺血性卒中的诊断提供增量价值,以更好预测新发缺血性卒中事件的发生。对此,本课题组在 1 个群体中对新发缺血性卒中进行了研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年度于开滦总医院及其 11 家分院完成健康体检的 5 030 例健康体检者为研究对象。纳入标准:(1)开滦总医院联合其 11 家分院;(2)完成颈动脉超声检查者;(3)同意参加本研究并签署知情同意书。排除标准:体检时既往存在心肌梗死、卒中及肿瘤病史。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

基本流行病学调查等详见文献[3],CIMT 的测量由高年资超声医师(工作年限超过 5 年)操作图像,两名超声医师对图像进行复审。观察对象取仰卧位,头部向检查对侧旋转 45°,高频探头(5~12 MHz, PHILIPS 公司,HD-15)从颈动脉近心端开始扫查,舒张期在距左、右侧颈动脉分叉起始约 1 cm 范围分别测量颈总动脉后壁近端、中间段及远端的 CIMT,取最大值用于分析,最后将测量图像存入工作站。

1.2.2 相关定义及分组

(1) CIMT 增厚: CIMT 取左、右侧颈总动脉 CIMT 的最大值进行分析。 CIMT 增厚定义为 CIMT ≥ 1.0 mm。(2) 高血压^[4]: 收缩压大于或等于 140 mm Hg,和(或)舒张压大于或等于 90 mm Hg,和(或)2 周内使用了降压药物。依据患者是否存在 CI-

MT 增厚及高血压进行分组,第 1 组: CIMT 正常且无高血压;第 2 组: CIMT 增厚且无高血压;第 3 组: CIMT 正常且存在高血压;第 4 组: CIMT 增厚且存在高血压。(3) 糖尿病: 空腹血糖大于或等于 7.0 mmol/L 和(或)虽然空腹血糖小于 7.0 mmol/L,但正在使用降糖药或有糖尿病史。(4) 血脂升高: 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≥ 4.1 mmol/L 或正在使用降脂药。(5) 体重指数(BMI): BMI < 18.5 kg/m² 定义为过低组, BMI ≥ 18.5 ~ < 24.0 kg/m² 定义为正常组, BMI ≥ 24.0 kg/m² 定义为超重或肥胖组。

1.2.3 观察随访和终点事件

将完成 2010 年度健康体检时间作为起点,以新发缺血性卒中或至随访结束(2017 年 12 月 31 日)为终点。从开滦社会保障信息系统中查询每年新发缺血性卒中事件情况,且诊断经过住院病历确认,由培训后的医务人员定期到上述医院进行记录,并保证结果的准确性。

1.3 统计学处理

使用 SAS9.4 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用方差分析;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;差异采用 Log-Rank 检验,采用多变量 Cox 比例风险回归分析影响,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同组人群基本情况比较

5 030 例研究对象平均年龄为(56.12 ± 11.96)岁,其中男 3 039 例(60.42%)。第 1 组 2 245 例(44.63%),第 2 组 411 例(8.17%),第 3 组 1 555 例(30.91%),第 4 组 819 例(16.28%)。不同组的年龄、收缩压、舒张压、BMI、LDL-C、空腹血糖、饮酒、服用降脂药、服用降压药、服用降糖药比较,差异有统计学意义(*P* < 0.05),见表 1。

表 1 不同组人群基本情况比较

项目	第 1 组(<i>n</i> = 2 245)	第 2 组(<i>n</i> = 411)	第 3 组(<i>n</i> = 1 555)	第 4 组(<i>n</i> = 819)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
男[<i>n</i> (%)]	1 059(47.17)	328(79.81)	997(64.12)	655(79.98)	369.20	<0.001
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	50.98 ± 8.61	64.10 ± 13.37	55.69 ± 10.62	67.05 ± 12.16	574.17	<0.001
收缩压($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	117.50 ± 11.29	122.10 ± 10.10	143.32 ± 16.13	148.14 ± 16.63	1 604.18	<0.001
舒张压($\bar{x} \pm s$,mm Hg)	77.09 ± 6.73	76.15 ± 7.14	91.11 ± 9.72	86.52 ± 10.80	964.46	<0.001
CIMT($\bar{x} \pm s$,mm)	0.74 ± 0.11	1.11 ± 0.12	0.79 ± 0.10	1.12 ± 0.13	3 150.38	<0.001
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	24.17 ± 2.95	24.62 ± 3.19	25.94 ± 3.44	25.64 ± 3.39	106.70	<0.001
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.58 ± 0.73	2.53 ± 0.75	2.69 ± 0.87	2.72 ± 0.96	10.76	<0.001
空腹血糖($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.36 ± 1.21	5.68 ± 1.73	5.69 ± 1.43	6.00 ± 2.02	41.20	<0.001

续表 1 不同组人群基本情况比较

项目	第 1 组(<i>n</i> =2 245)	第 2 组(<i>n</i> =411)	第 3 组(<i>n</i> =1 555)	第 4 组(<i>n</i> =819)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
吸烟[<i>n</i> (%)]	636(28.33)	186(45.26)	588(37.81)	352(42.98)	91.20	<0.001
饮酒[<i>n</i> (%)]	598(26.64)	142(34.55)	613(39.42)	316(38.58)	81.80	<0.001
体育锻炼[<i>n</i> (%)]	1 286(57.28)	233(56.69)	896(57.62)	494(60.32)	2.60	0.458
糖尿病[<i>n</i> (%)]	134(5.97)	60(14.60)	203(13.05)	178(21.73)	160.14	<0.001
血脂升高[<i>n</i> (%)]	109(4.86)	27(6.57)	154(9.90)	78(9.52)	41.62	<0.001
服用降脂药[<i>n</i> (%)]	13(0.58)	3(0.73)	24(1.54)	14(1.71)	11.98	0.008
服用降压药[<i>n</i> (%)]	0	0	694(44.63)	448(54.70)	1 683.93	<0.001
服用降糖药[<i>n</i> (%)]	62(2.76)	30(7.30)	111(7.14)	107(13.06)	115.84	<0.001

2.2 不同组新发缺血性卒中累积发病率比较

平均随访(6.84±0.89)年,不同组新发缺血性卒中累积发病率分别为 0.59%、2.16%、4.09% 和 6.56%,差异有统计学意义($\chi^2=91.88,P<0.05$),见图 1。

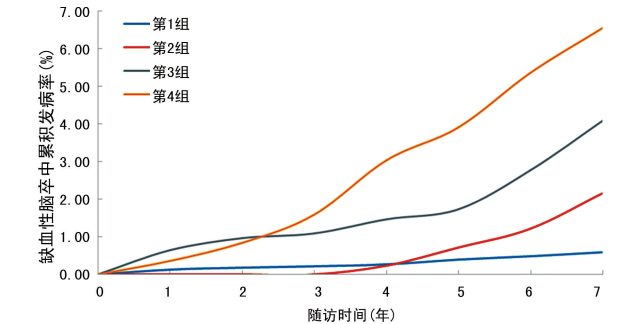


图 1 不同组新发缺血性卒中累积发病率比较

2.3 CIMT 增厚与高血压对新发缺血性卒中影响的多因素 COX 回归分析

以是否存在缺血性卒中(0=否,1=是)为因变量,以不同 CIMT 增厚和高血压组(以第 1 组为对照组)为自变量,校正性别、年龄、BMI、糖尿病、血脂升高、吸烟、饮酒、体育锻炼之后,进行多因素 COX 回归

分析,结果显示:与第 1 组比较,其余各组发生缺血性卒中的 HR(95%CI)分别是 1.73(0.70,4.33)、5.07(2.76,9.34)、5.05(2.59,9.85),见表 2。

表 2 CIMT 增厚与高血压对新发缺血性卒中影响的多因素 COX 回归分析

组别	β	S.E.	Wald	<i>P</i>	HR(95%CI)	趋势 <i>P</i> 值
第 1 组					参照	<0.001
第 2 组	0.55	0.47	1.41	0.235	1.73(0.70,4.33)	
第 3 组	1.62	0.31	27.16	<0.001	5.07(2.76,9.34)	
第 4 组	1.62	0.34	22.50	<0.001	5.05(2.59,9.85)	

2.4 CIMT 增厚与高血压对新发缺血性卒中影响的敏感性分析

为了排除降脂药、降压药、降糖药对 CIMT 增厚和高血压与新发缺血性卒中关联的混杂影响,分别删除服用降脂药、降压药、降糖药人群后,重复 COX 模型,进行敏感性分析。结果显示:在未服用降脂药、降压药、降糖药人群中,与第 1 组比较,第 4 组发生缺血性卒中的 HR(95%CI)分别是 5.06(2.58,9.87)、4.56(2.11,9.84)、6.08(2.86,12.97),见表 3。

表 3 CIMT 增厚与高血压对新发缺血性卒中影响的敏感性分析

项目	<i>n</i>	组别	β	S.E.	Wald	<i>P</i>	HR(95%CI)	趋势 <i>P</i> 值
敏感性 1	4 976	第 1 组					参照	<0.001
		第 2 组	0.55	0.47	1.38	0.241	1.73(0.69,4.31)	
		第 3 组	1.61	0.31	26.64	<0.001	5.01(2.72,9.24)	
		第 4 组	1.21	0.25	21.88	<0.001	5.06(2.58,9.87)	
敏感性 2	3 888	第 1 组					参照	<0.001
		第 2 组	0.40	0.48	0.69	0.405	1.49(0.58,3.80)	
		第 3 组	1.43	0.34	17.20	<0.001	4.18(2.13,8.22)	
		第 4 组	1.51	0.39	14.97	<0.001	4.56(2.11,9.84)	
敏感性 3	4 720	第 1 组					参照	<0.001
		第 2 组	0.68	0.51	1.77	0.183	1.98(0.73,5.42)	
		第 3 组	1.82	0.35	26.91	<0.001	6.20(3.11,12.35)	
		第 4 组	1.80	0.38	21.89	<0.001	6.08(2.86,12.97)	

敏感性 1:删除服用降脂药人群;敏感性 2:删除服用降压药人群;敏感性 3:删除服用降糖药人群。

3 讨 论

既往研究表明,CIMT 增厚及高血压分别是缺血性卒中的独立预测指标^[5-7],本课题组发现将其联合

后,对新发缺血性卒中事件的预测有明显的促进作用。在不考虑其他危险因素的累积发病率中,第 3、4 组的发病率明显增高,尤其是第 4 组,单纯血压变化

比单纯 CIMT 变化更能作用于缺血性卒中的发生,而 CIMT 增厚联合高血压对缺血性卒中的发生影响更大。

本课题组调整各种相关危险因素进行 COX 回归分析后,第 3、4 组的 $HR(95\%CI)$ 分别为 5.07(2.76, 9.34)、5.05(2.59, 9.85),与第 1、2 组比较,第 3、4 组对新发缺血性卒中事件有明显促进作用,罹患高血压致使缺血性卒中风险增加,但其中有 1 个问题值得重视,在添加 CIMT 增厚的第 4 组模型中, HR 从 5.07 降至 5.05,提示 CIMT 增厚可能是高血压与缺血性卒中的 1 个混杂性因素^[8]。CIMT 增厚对新发缺血性卒中的发生起着何种作用,既往文献也存在争议。DEN RUIJTER 等^[9]经 meta 分析后得出,仅在危险因素中添加 CIMT 后,心脑血管疾病发生的风险预测缺乏实质性的改善,CIMT 的作用需要进一步评估。但 POLAK 等^[10]认为,CIMT 增厚逐渐增加了新发心脑血管疾病的风险。CIMT 增厚属正常的血管老化现象,而其发展过程从青少年时期就已开始^[11]。本文虽然对研究对象年龄进行了校正,但研究人群主要为中老年人,基线分析中年龄区域相对集中,这可能会对结果产生影响。为此今后将扩大研究对象的年龄跨度,继续纳入青少年人群,完善研究内容。

药物对 CIMT 增厚及高血压影响都很明显^[12],有研究表明在服用降脂药物、降压药物及降糖药物人群中,降压药物比其他药物更能有效地延缓 CIMT 增厚的进展^[13]。为此分别删除了服用这 3 种药物的人群,重复 COX 模型,再次行敏感性分析,结果显示分别删除服用降脂药物及降糖药物的人群后,第 3 组的 HR 值仍高于第 4 组。而在删除了服用降压药物人群后,第 3 组的 HR 值为 4.18(2.13, 8.22),第 4 组的 HR 值为 4.56(2.11, 9.84),第 4 组的 HR 值高于第 3 组,这与本研究假设相符。本文研究对象中,高血压组中有部分人群虽患有高血压但用药后血压基本正常,当删除服用降压药物人群后,仅保留下单纯高血压的人群,亦排除降压药物对 CIMT 的干扰,相比之前研究,结果更准确,而此时第 4 组的 HR 值较之前的分析更有意义。

CIMT 是一种简单易获得,数值稳定,并可动态观察的超声指标^[14],单纯应用 CIMT 预测缺血性卒中的发生,未见性能明显提高,结果差强人意^[15],但当其联合高血压时,预测价值明显上升。及早对血压进行干预治疗,尽早服用降压药物,维持血压稳定,对缺血性卒中的发生具有积极预防作用。2018 年全国高血压流行病学调查指出高血压患者的知晓率、治疗率及控制率分别为 46.9%、40.7% 和 15.3%,虽然较前有所提高,但整体情况不容乐观^[16]。接受治疗患者中,控制率仅为 37.5%,因此进一步加大防治高血压知识的宣传,积极控制高血压发展,力求维持血压稳定,能更好地预防各类心脑血管疾病的发生^[17]。在日常诊疗活动中,由于 CIMT 的相对稳定性,尤其对血

压控制不理想的高血压患者,CIMT 增厚与高血压联合对新发缺血性卒中的发生起着积极的预测作用,二者联合起到了增量价值,为临床及早干预缺血性卒中的发生提供了新的方法。

本研究样本量大,人群固定,随访时间长,基本能代表我国北方中老年职业人群的发病特点。但有研究指出在颈总动脉分叉处及颈内动脉近心端测量的 CIMT 与危险因素的关联模式是不同的,可能代表不同的疾病类型,例如颈内动脉近心端测量的 CIMT 与冠状动脉粥样硬化性心脏病的联系比颈总动脉分叉处 CIMT 更强^[18-19]。今后研究中,将扩大 CIMT 的测量范围,增加对其他心脑血管疾病的对比研究价值;同时,扩大纳入人群的年龄范围,使 CIMT 数值更具代表性。

参考文献

- [1] BOTS M L, EVANS G W, TEGELER C H, et al. Carotid intima-media thickness measurements: relations with atherosclerosis, risk of cardiovascular disease and application in randomized controlled trials[J]. Chin Med J (Engl), 2016, 129(2): 215-226.
- [2] PETERS R, EE N, PETERS J, et al. Common risk factors for major noncommunicable disease, a systematic overview of reviews and commentary: the implied potential for targeted risk reduction[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2019, 10: 1-14.
- [3] 李雯, 马方, 蒋益民, 等. 颈动脉斑块与全因死亡及心脑血管事件的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(12): 1086-1090.
- [4] Joint Committee for Guideline Revision. 2018 Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension—a report of the revision committee of Chinese guidelines for prevention and treatment of hypertension[J]. J Geriatr Cardiol, 2019, 16(3): 182-241.
- [5] POLAK J F, O'LEARY D H. Carotid intima-media thickness as surrogate for and predictor of CVD[J]. Glob Heart, 2016, 11(3): 295-312.
- [6] CIPOLLA M J, LIEBESKIND D S, CHAN S L. The importance of comorbidities in ischemic stroke: impact of hypertension on the cerebral circulation[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(12): 2129-2149.
- [7] DEL GIORNO R, BALESTRA L, HEINIGER P S, et al. Blood pressure variability with different measurement methods: Reliability and predictors. A proof of concept cross sectional study in elderly hypertensive hospitalized patients

- [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98 (28): e16347.
- [8] GRONEWOLD J, BAUER M, LEHMANN N, et al. Coronary artery calcification, intima-media thickness, and ankle-brachial index are complementary stroke predictors [J]. *Stroke*, 2014, 45(9):2702-2709.
- [9] DEN RUIJTER H M, PETERS S A, ANDERSON T J, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2012, 308(8):796-803.
- [10] POLAK J F, SZKLO M, O'LEARY D H. Carotid intima-media thickness score, positive coronary artery calcium score, and incident coronary heart disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6 (1):e004612.
- [11] DIAZ A, BIA D, ZÓCALO Y, et al. Carotid intima media thickness reference intervals for a healthy argentinean population aged 11-81 years [J]. *Int J Hypertens*, 2018, 2018:8086714.
- [12] LORENZ M W, GAO L, ZIEGELBAUER K, et al. Predictive value for cardiovascular events of common carotid intima media thickness and its rate of change in individuals at high cardiovascular risk-results from the PROG-IMT collaboration [J]. *PLoS One*, 2018, 13(4):e0191172.
- [13] HUANG R, MILLS K, ROMERO J, et al. Comparative effects of lipid lowering, hypoglycemic, antihypertensive and antiplatelet medications on carotid artery intima-media thickness progression: a network meta-analysis [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1):14.
- [14] KATAKAMI N, MATSUOKA T A, SHIMOMURA I. Clinical utility of carotid ultrasonography: application for the management of patients with diabetes [J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(4):883-898.
- [15] VAN DEN OORD S C, SIJBRANDS E J, TEN KATE G L, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(1):1-11.
- [16] 王增武, 杨瑛, 王文, 等. 我国高血压流行新特征-中国高血压调查的亮点和启示 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(10):6-8.
- [17] 中国高血压防治指南修订委员会, 高血压联盟(中国), 中华医学会心血管病学分会, 等. 中国高血压防治指南 2018 年修订版 [J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1):1-44.
- [18] OSAWA K, NAKANISHI R, MCCLELLAND R L, et al. Ischemic stroke/transient ischemic attack events and carotid artery disease in the absence of or with minimal coronary artery calcification: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2018, 275:22-27.
- [19] GEPNER A D, YOUNG R, DELANEY J A, et al. Comparison of coronary artery calcium presence, carotid plaque presence, and carotid intima-media thickness for cardiovascular disease prediction in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2015, 8 (1):e002262.

(收稿日期:2020-02-18 修回日期:2020-07-02)

(上接第 4049 页)

- lung endothelial cell junctions [J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 104(1):215-228.
- [14] TAKAFUJI Y, HORI M, MIZUNO T, et al. Humoral factors secreted from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells ameliorate atherosclerosis in *Ldlr*^{-/-} mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(6):1041-1051.
- [15] CHEN H T, TSOU H K, CHEN J C, et al. Adiponectin enhances intercellular adhesion molecule-1 expression and promotes monocyte adhesion in human synovial fibroblasts [J]. *PloS one*, 2014, 9(3):e92741.
- [16] CHEN W C, LIN C Y, KUO S J, et al. Resistin enhances VCAM-1 expression and monocyte adhesion in human osteoarthritis synovial fibroblasts by Inhibiting MiR-381 expression through the PKC, p38, and JNK signaling pathways [J]. *Cells*, 2020, 9(6):1369.
- [17] GALIOR K, GREBE S, SINGH R. Development of Vitamin D toxicity from overcorrection of Vitamin D deficiency: a review of case reports [J]. *Nutrients*, 2018, 10(8):953.

(收稿日期:2020-03-18 修回日期:2020-08-12)