

原发性高血压患者血清 IMD、CysC、FGF23 与动脉粥样硬化的关系

李静,徐彤彤,余帆

(桂林医学院附属医院特需病区,广西 桂林 541001)

摘要:目的 探讨联合检测血清中叶素(IMD)、胱抑素 C(CysC)、成纤维细胞生长因子 23(FGF23)与原发性高血压(EH)患者动脉粥样硬化(AS)的关系。方法 选择 EH 患者 60 例(EH 组)及健康体检者 60 例(对照组),应用高分辨二维超声技术测量颈动脉内膜中层厚度(cIMT)评估 AS 程度,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测血清 IMD、CysC 及 FGF23 水平,同时检测相关生化指标。结果 ①EH 组 cIMT 及血清 IMD、CysC、FGF23 水平高于对照组($P < 0.05$);②不同级别高血压患者 cIMT 及血清 IMD、CysC、FGF23 水平随血压分级升高而递增($P < 0.05$);③以 cIMT 为依据将患者分为 cIMT 正常组、cIMT 增厚组及斑块形成组,血清 IMD、CysC、FGF23 水平随 cIMT 增厚而升高,3 组患者血清 IMD、CysC、FGF23 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.001$);④cIMT 与 IMD、CysC、FGF23 呈正相关($r = 0.770, 0.616, 0.822, P < 0.001$),进一步行非条件 Logistic 回归分析显示,收缩压(SBP)、IMD、CysC、FGF23、高密度脂蛋白(HDL)是 cIMT 增厚的独立危险因素($OR = 1.104, 1.120, 1.107, 1.069, 3.592, P < 0.05$)。结论 血清 IMD、CysC 及 FGF23 水平与血压分级和 cIMT 密切相关,是 cIMT 增厚的独立危险因素,三者可能参与了 EH 的发生发展,并影响 AS 的进程。联合检测 EH 患者血清 IMD、CysC 及 FGF23 水平可在一定程度上反映 AS 情况,为 AS 的防治提供新思路。

关键词:中叶素;胱抑素 C;成纤维细胞生长因子 23;高血压;动脉粥样硬化

中图分类号:R544.11 文献标志码:A

Correlation of serum IMD, CysC and FGF23 with atherosclerosis in essential hypertensive

LI Jing, XU Tongtong, YU Fan

(Department of Cardiology, Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, Guangxi, China)

Abstract: Objective To analyze the association between serum intermedin (IMD), Cystatin C (CysC) and fibroblast growth factor 23 (FGF23) with atherosclerosis (AS) in essential hypertensive (EH). **Methods** Serum IMD, CysC and FGF23 levels of 60 patients with EH (EH group) and 60 healthy subjects (control group) were detected with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The carotid intima media thickness (cIMT) was measured with UCG. **Results** The cIMT, serum IMD, CysC and FGF23 levels were significantly higher in EH group than in control group ($P < 0.05$). In EH patients, cIMT, serum IMD, CysC and FGF23 levels increased with elevated blood pressure levels ($P < 0.05$). Based on the level of cIMT, all subjects were divided into normal cIMT group, thickened cIMT group and mottling formation group. The serum IMD, CysC and FGF23 levels in the three groups rose with cIMT, and the difference had statistical significance ($P < 0.001$). The cIMT level was positively correlated with serum IMD, CysC and FGF23 levels ($r = 0.770, 0.616, 0.822; P < 0.001$). When cIMT level was taken as the dependent variable, unconditioned Logistic regression analysis showed that SBP, IMD, CysC, FGF23, and HDL were independent risk factors for

cIMT ($OR = 1.104, 1.120, 1.107, 1.069, 3.592; P < 0.05$). **Conclusion** Serum IMD, CysC and FGF23 levels are closely associated with blood pressure classification and cIMT, indicating that they are independent risk factors of cIMT. They may participate in the pathogenesis of EH and affect the process of AS. Combined-detection of serum IMD, CysC and FGF23 can reflect the severity of AS and provide a new approach for its prevention and treatment.

Key words: Intermedin; Cystatin C; Fibroblast growth factor 23; Hypertension; Atherosclerosis

随着生活水平提高、饮食结构改变、人口老龄化加剧,原发性高血压患病率逐年上升,全国高血压患者已超3亿^[1],如病情得不到及时控制可对心、脑、肾等器官造成严重损害。上述器官受损的共同机制为动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS),故高血压的治疗除控制血压外更应注重防治AS。颈动脉位置表浅,易于测量,超声检测颈动脉内膜中层厚度(carotid intima media thickness, cIMT)是反映全身AS情况的重要指标^[2]。AS作为一种累及全身大、中动脉内膜的慢性隐匿性炎症性疾病,其发生发展与多种生化指标相关,故探讨血清相关生化指标与AS的关系,对AS的预测和早期预防具有重要意义。既往研究发现,中叶素(intermedin, IMD)、胱抑素C(cystatinC, CysC)及成纤维细胞生长因子23(fibroblast growth factor23, FGF23)与多种心血管疾病有关,但联合检测三者与cIMT的关系尚未见报道。本研究以原发性高血压(essential hypertension, EH)患者和健康体检者为受试对象,以cIMT为评估AS严重程度的指标,通过观察血清IMD、CysC、FGF23水平与血压及cIMT的相关性,探讨联合检测血清IMD、CysC、FGF23水平对EH患者AS的评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年10月至2014年3月于桂林医学院附属医院心内科就诊的EH患者60例为EH组,其中男32例,女28例,平均 (57.8 ± 2.3) 岁;EH组排除标准:①主动脉及周围血管病、冠心病、心衰、急性心肌梗死、病毒性心肌炎、心脏瓣膜病及先天性心脏病;②继发性高血压;③严重肝、肾功能不全及糖尿病、甲状腺功能亢进等内分泌疾病。另选同期于本院体检的健康体检者60例为对照组,其中男30例,女30例,平均 (57.1 ± 5.2) 岁。分别测定两组患者的收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)并计算体质量指数(body mass index, BMI),两组患者年龄、性别经均衡性检验无显著差异($P > 0.05$)。实验得到桂林医学院附属医院伦理委员会

批准,所有受试者签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血压及BMI测量 受试者安静休息5 min后选择定期校准的水银柱血压计测量右上臂肱动脉血压,连续测量2次,若2次测量的SBP或DBP读数相差 ≥ 5 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa),则相隔5 min后再次测量,读数取3次测量的平均值;BMI = 体质量(kg)/身高²(m²)。

1.2.2 血清IMD、CysC及FGF23检测 受试者禁食8 h以上,于次日清晨空腹抽取肘静脉血5 mL,用SIGMA离心机以3 000 r/min离心10 min后分离血清(离心半径13.5 cm),置-80℃冰箱中保存待测。血清IMD、CysC及FGF23均采用ELISA法测定,试剂盒购自CUSABIO公司,按说明书步骤操作,测定吸光度,根据标准曲线计算血清IMD、CysC及FGF23浓度。

1.2.3 相关指标检测 应用7600型全自动生化分析仪测定血清同型半胱氨酸(Hcy)、空腹血糖(FPG)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、尿酸(UA)及高敏C反应蛋白(HsCRP)水平。

1.2.4 颈动脉多普勒彩超检查 采用德国西门子Acuson Sequoia 512型彩色多普勒超声诊断仪,7.5~10 Hz探头。检查方法:受试者在检查前1 h内禁止吸烟、饮茶、咖啡及运动,去枕仰卧位充分暴露颈部,头偏向受检侧对侧,探头从锁骨上窝起按血管走行逐步上移,于心室舒张末期(心电图显示R波顶端时)测量颈总动脉分叉处近心端1 cm处后壁的内膜内表面至中膜外表面的垂直距离为cIMT。左、右颈总动脉各测3次,取6次测量的平均值。所有超声检查由本院超声诊断科同一资深医师完成。AS诊断标准:cIMT ≥ 1.0 mm为增厚,局限性cIMT ≥ 1.5 mm为斑块形成^[3]。

1.2.5 分组 为观察血清IMD、CysC、FGF23及cIMT与血压水平的关系,依据2010年中国高血压防治指南^[1]中的高血压分级标准将EH组分为高血压I级组、高血压II级组、高血压III级组;高血压I级组20例,其中男10例,女10例,平均 $(56.2 \pm$

4.3)岁;高血压Ⅱ级组20例,其中男12例,女8例,平均(55.8±3.1)岁;高血压Ⅲ级20例,其中男10例,女10例,平均(57.2±4.0)岁。为进一步观察血清IMD、CysC、FGF23水平与cIMT的关系,按cIMT大小将所有患者分为cIMT正常组(cIMT<1.0mm)、cIMT增厚组(cIMT≥1.0mm)、斑块形成组(局限性cIMT≥1.5mm)。cIMT正常组57例,其中男20例,女37例,平均(56.8±2.2)岁;cIMT增厚组44例,其中男25例,女19例,平均(58.0±0.3)岁;斑块形成组19例,其中男17例,女2例,平均(57.1±4.6)岁;对照组中48例进入cIMT正常组,12例进入cIMT增厚组;EH组中9例进入cIMT正常组,32例进入cIMT增厚组,19例进入斑块形成组。

1.3 统计学处理 应用SPSS 17.0软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,所有数据经正态性检

验均符合正态分布,且满足方差齐性要求。两组间均数比较采用 t 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析,两变量间关系采用Pearson直线相关分析,影响AS的多因素分析采用非条件Logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组观察指标比较 见表1。 t 检验结果显示,两组受试者BMI、FPG、TC、TG、LDL、BUN、CREA、UA水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组受试者SBP、DBP、IMD、CysC、FGF23、Hcy、cIMT、HDL、HsCRP水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中EH组cIMT及血清IMD、CysC、FGF23水平高于对照组($P < 0.05$)。

表1 两组观察指标比较

项目	对照组	EH组	t	P
例数(n)	60	60		
BMI(kg/m ²)	25.52±2.98	26.14±2.92	0.939	>0.05
SBP(mmHg)	121.40±9.36	168.88±17.77	16.602	<0.001
DBP(mmHg)	77.87±6.75	93.95±13.13	7.676	<0.001
IMD(pg/mL)	40.07±4.92	78.91±10.31	24.188	<0.001
CysC(mg/L)	0.93±0.19	1.30±0.41	5.812	<0.001
FGF23(pg/mL)	71.25±11.55	135.69±34.53	13.069	<0.001
Hcy(μmol/L)	13.04±3.20	15.89±4.09	3.342	<0.05
cIMT(mm)	0.81±0.09	1.16±0.15	13.983	<0.001
FPG(mmol/L)	5.33±0.79	5.43±0.98	0.533	>0.05
TC(mmol/L)	5.01±0.75	5.08±1.16	2.884	>0.05
TG(mmol/L)	1.22±0.52	1.25±0.59	0.267	>0.05
HDL(mmol/L)	1.14±0.29	1.35±0.53	2.479	<0.05
LDL(mmol/L)	2.42±0.49	2.45±0.63	0.238	>0.05
BUN(mmol/L)	4.44±1.25	5.09±1.44	2.113	>0.05
CREA(μmol/L)	53.09±6.50	55.93±16.30	1.176	>0.05
UA(μmol/L)	213.01±71.13	213.52±75.72	0.031	>0.05
HsCRP(mg/L)	12.01±9.18	21.15±13.54	3.775	<0.001

2.2 不同级别EH患者血清IMD、CysC、FGF23及cIMT比较 见表2。单因素方差分析显示,血清IMD、CysC、FGF23及cIMT随血压分级升高而递增,3组EH患者其血清IMD、CysC、FGF23及cIMT比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),其中高血压Ⅱ级组高于高血压Ⅰ级组($P < 0.05$),高血压Ⅲ级组高于高血压Ⅰ级组和高血压Ⅱ级组($P < 0.05$)。

2.3 不同AS程度组别间血清IMD、CysC、FGF23水平比较 见表3。单因素方差分析显示,3组血清

IMD、CysC、FGF23水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.001$),其中cIMT增厚组高于cIMT正常组($P < 0.05$),斑块形成组高于cIMT正常组及cIMT增厚组($P < 0.001$)。

2.4 cIMT与观察指标的相关性分析 见表4。Pearson直线相关分析结果显示,cIMT与SBP、DBP、IMD、CysC、FGF23呈显著正相关($r = 0.761$ 、 0.658 、 0.770 、 0.616 、 0.822 , $P < 0.001$),cIMT虽与Hcy、TC、HDL、HsCRP呈正相关($r = 0.350$ 、 0.342 、

0.376、0.345, $P < 0.05$), 但与 SBP、DBP、IMD、CysC、FGF23 相比, 其相关性较弱。

表2 不同级别 EH 患者 cIMT 及 IMD、CysC、FGF23 水平比较($n=20$)

项目	IMD(pg/mL)	CysC(mg/L)	FGF23(pg/mL)	cIMT(mm)
高血压 I 级组	68.33 ± 7.14	1.03 ± 0.22	95.89 ± 10.48	1.01 ± 0.97
高血压 II 级组	79.80 ± 4.39*	1.17 ± 0.22	135.24 ± 11.54*	1.12 ± 0.23
高血压 III 级组	88.61 ± 6.40*#	1.66 ± 0.39*#	175.93 ± 9.32*#	1.29 ± 0.76* [△]
<i>F</i>	55.212	26.793	291.310	18.372
<0P001		<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$ vs 高血压 I 级组; [△] $P < 0.05$, # $P < 0.001$ vs 高血压 II 级组。

表3 不同 AS 程度组别间血清 IMD、CysC、FGF23 水平比较

项目	cIMT 正常组	cIMT 增厚组	斑块形成组	<i>F</i>	<i>P</i>
IMD(pg/mL)	48.24 ± 14.48	70.24 ± 15.93*	88.22 ± 5.60* [△]	53.453	<0.001
CysC(mg/L)	0.97 ± 0.21	1.15 ± 0.36	1.57 ± 0.42* [△]	20.057	<0.001
FGF23(pg/mL)	78.19 ± 17.77	119.21 ± 34.20*	166.74 ± 20.69* [△]	68.515	<0.001
cIMT(mm)	0.85 ± 0.08	1.20 ± 0.12*	1.59 ± 0.07* [△]	349.869	<0.001

* $P < 0.05$ vs cIMT 正常组; [△] $P < 0.001$ vs cIMT 增厚组。

表4 cIMT 与观察指标相关性分析

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
BMI(kg/m ²)	0.041	>0.05
SBP(mmHg)	0.761	<0.001
DBP(mmHg)	0.658	<0.001
IMD(pg/mL)	0.770	<0.001
CysC(mg/L)	0.616	<0.001
FGF23(pg/mL)	0.822	<0.001
Hcy(μmol/L)	0.350	<0.05
FPG(mmol/L)	0.065	>0.05
TC(mmol/L)	0.342	<0.05
TG(mmol/L)	0.064	>0.05
HDL(mmol/L)	0.376	<0.001
LDL(mmol/L)	-0.068	>0.05
BUN(mmol/L)	0.285	<0.05
CREA(μmol/L)	0.119	>0.05
UA(μmol/L)	0.006	>0.05
HsCRP(mg/L)	0.345	<0.05

2.5 cIMT 与相关指标的非条件 Logistic 回归分析

见表5。根据 Pearson 直线相关分析结果, 进一步行非条件 Logistic 回归分析探讨影响 cIMT 的独立危险因素, 以 SBP、DBP、IMD、CysC、FGF23、Hcy、TC、HDL、HsCRP 为自变量, cIMT 为因变量, 变量纳入标准为 $\alpha = 0.05$, 排除标准为 $\alpha = 0.10$ 。结果显示, SBP、IMD、CysC、FGF23、HDL 是 cIMT 增厚的独立危险因素($OR = 1.104、1.120、1.107、1.069、3.592, P < 0.05$)。

3 讨论

AS 是高血压发生靶器官损害的病理基础, 其发展过程缓慢且隐匿, 从早期血管内皮细胞功能受损到管壁粥样斑块形成, 患者一般无任何自觉症状, 故早期发现 AS 并及时防治尤为重要。多项大规模前瞻性临床研究证实超声检测 cIMT 不仅是评估 AS 的可靠指标而且是未来发生心血管事件的独立危险

表5 cIMT 与相关指标的非条件 Logistic 回归分析

指标	回归系数	标准误	Wald	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 95% <i>CI</i>
SBP	0.099	0.020	24.010	<0.001	1.104	1.061 ~ 1.149
IMD	0.113	0.021	29.095	<0.001	1.120	1.075 ~ 1.167
CysC	1.053	0.023	7.952	0.004	1.107	1.017 ~ 1.206
FGF23	0.067	0.014	22.231	<0.001	1.069	1.040 ~ 1.099
HDL	1.279	0.557	5.266	0.022	3.592	1.205 ~ 10.709

因素^[4]。故本研究以 cIMT 作为评估 AS 的指标, 对 EH 患者血清 IMD、CysC、FGF23 水平与 cIMT 的关

系进行探讨, 为评估 AS 病情提供有益线索。

IMD 是 2004 年美国学者 Roh 等^[5]发现的降钙

素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP) 超家族新成员。编码 IMD 的基因位于第 22 号染色体,主要在中枢系统及消化道表达,并通过血液循环作用于多种组织器官。目前研究发现 IMD 对心血管系统有强大的保护作用,极具临床应用前景。Pan 等^[6]发现以 IMD 活性片段作用于离体灌注的大鼠主动脉环后,主动脉环张力降低。动物实验也证实静脉给予 IMD 可呈剂量依赖性降低血压和血管总外周阻力^[7]。此外,IMD 可稳定血管内皮的屏障功能,是全身炎症反应中对抗血管炎性渗出的潜在因子,故我们推测 IMD 可能通过介导炎症反应来影响 AS 的发生发展。本研究结果显示,EH 组血清 IMD 水平明显高于对照组,且随血压级别和 cIMT 的增高而上升,这可能是由于本试验 EH 组及对照组均无冠心病、心衰等严重心血管系统疾病,心肌细胞及血管内皮细胞仍具有较好的内分泌功能,在高血压的应激状态下,心肌细胞及血管内皮细胞代偿性分泌较多 IMD 以降低高血压对机体的损伤。此外,cIMT 增厚组血清 IMD 水平明显高于 cIMT 正常组,且斑块形成组血清 IMD 水平明显高于 cIMT 增厚组及 cIMT 正常组,为了探讨其与 cIMT 的相关性,行 Pearson 直线相关分析发现血清 IMD 水平与 cIMT 呈显著正相关($r=0.770, P<0.001$),进一步以 cIMT 为因变量,以 Pearson 直线相关分析中与 cIMT 呈线性关系的生化指标为自变量行非条件 Logistic 回归分析,证实 IMD 为影响 cIMT 的独立危险因素($OR=1.120, P<0.001$)。

CysC 又名半胱氨酸蛋白酶抑制剂,由 Anastasi 等^[8]采用亲和层析的方法首次从鸡蛋清中分离纯化得到。编码 CysC 的基因位于第 20 号染色体,属于“管家基因”,故 CysC 能在几乎所有有核细胞中恒定表达。近年研究发现其与高血压、冠心病等多种心血管疾病密切相关,有望成为防治心血管系统疾病的新靶点。Kestenbaum 等^[9]发现高血压与 CysC 浓度有关,CysC 浓度每增高 15 nmol/L,高血压患病率将增加 15%。本研究中,EH 组血清 CysC 水平远高于对照组,且血清 CysC 水平随血压级别增高而上升,这与相关报道一致^[10]。炎症反应是 AS 发病的机制之一,炎性细胞因子可刺激血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 分泌多种半胱氨酸蛋白酶和组织蛋白酶^[11],这些蛋白酶促进血管弹性组织解离,最终导致氧化应激及血管重构等病理现象,加速 AS 进程。CysC 是体内重要的半胱氨酸蛋白酶和组织蛋白酶抑制剂,可减弱以上酶类的活性来保护血管壁。此外 CysC 可以干预中

性粒细胞的吞噬和趋化功能,参与炎症反应^[12]。本研究按 cIMT 大小将受试者分为 cIMT 正常组、cIMT 增厚组和斑块形成组,行单因素方差分析发现血清 CysC 水平随 cIMT 增厚而上升,且三组血清 CysC 水平比较,差异有统计学意义($P<0.001$)。Pearson 直线相关分析结果也显示 CysC 与 cIMT 呈显著正相关($r=0.616, P<0.001$),为排除混杂因素的影响,进一步行非条件 Logistic 回归分析,证实血清 CysC 水平的确是影响 cIMT 的独立危险因素($OR=1.107, P=0.004$),可在一定程度上评估 AS 的严重程度,这与黄冠华等^[13]研究结果一致。

FGF23 是多肽激素成纤维细胞生长因子家族的成员,是体内血磷和 1,25-二羟活性维生素 D₃ (1,25-(OH)₂D₃) 的调节因子^[14]。FGF23 需要与 klotho 蛋白及 FGF 受体 (FGFR) 结合形成 FGF23-FGFR-klotho 复合体才能发挥生物学效应,而 klotho 蛋白既不在脉管系统中表达,也不能以内分泌方式作用于血管组织。尽管如此,FGF23 通过非 klotho 介导的 FGF 信号传导途径作用于心血管系统并参与 EH、AS 等多种疾病的发生发展。Yilmaz 等^[15]研究显示,在血管内皮细胞中,FGF23-FGFR 复合体通过干扰 NO 合成酶的活性引起 NO 合成减少,致使血管舒张功能降低,引起血压升高。同年 Sigala 等^[16]在增厚的动静脉内膜中层发现了 FGFR1 及 FGFR4 的表达,并证明 FGF23 激活 FGFR 后可诱发血管内膜增生及纤维化。本研究中,EH 患者血清 FGF23 水平显著高于健康体检者,且 FGF23 水平随血压分级上升而递增,不同级别高血压患者血清 FGF23 水平比较差异有统计学意义($P<0.001$),提示 FGF23 可能参与 EH 的发病过程,对评估高血压病情有一定意义。依据 cIMT 将受试者分组发现血清 FGF23 浓度随 cIMT 增厚而增加,行 Pearson 直线相关分析示 FGF23 与 cIMT 显著正相关($r=0.822, P<0.001$),进一步行非条件 Logistic 回归分析发现 FGF23 是 cIMT 增厚的独立危险因素($OR=1.069, P<0.001$)。

本研究结果显示,EH 患者 cIMT 及血清 IMD、CysC、FGF23 水平显著高于健康体检者,且血清 IMD、CysC、FGF23 浓度随血压及 cIMT 升高而增加,提示血清 IMD、CysC、FGF23 水平对评估血压水平及 AS 程度均具有一定价值。为明确血清 IMD、CysC、FGF23 水平与 cIMT 是否具有相关性,行 Pearson 直线相关分析发现三者均与 cIMT 呈正相关($r=0.770, 0.616, 0.822, P<0.001$),且其相关性甚至高于 SBP、DBP、HDL 等传统 AS 危险因素

($r=0.761, 0.658, 0.376, P<0.001$), 为排除 SBP、DBP、TC、TG、HDL、LDL 等生化指标的影响, 进一步行非条件 Logistic 回归分析证实三者是影响 cIMT 的独立危险因素。以上结果提示血清 IMD、CysC、FGF23 可作为 AS 的早期预测指标, 为 AS 的诊断治疗提供新思路, 对改善 EH 患者生活质量有重要意义, 具有潜在临床应用价值。

参考文献:

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8):701-743.
The revision committee for China's prevention and cure guide of hypertension. Hypertension Prevention and Cure Guideline of China 2010[J]. Chinese Journal of Hypertension, 2011, 19(8):701-743.
- [2] Stein J H, Korcarz C E, Post W S, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk; summary and discussion of the American society of echocardiography consensus statement [J]. Prev Cardiol, 2009, 12(1):34-38.
- [3] Stein J H, Korcarz C E, Hurst R T, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk; a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force [J]. J Am Soc Echocardiogr, 2008, 21(2):93-111.
- [4] Sibal L, Agarwal S C, Home P D. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker of cardiovascular disease in diabetes [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2011, 19(4):23-34.
- [5] Roh J, Chang C L, Bhalla A, et al. Intermedin is a calcitonin/calcitonin gene-related peptide family peptide acting through the calcitonin receptor-like receptor/receptor activity-modifying protein receptor complexes [J]. J Biol Chem, 2004, 279(8):7264-7274.
- [6] Pan C S, Yang J H, Cai D Y, et al. Cardiovascular effects of newly discovered peptide intermedin/adrenomedullin 2 [J]. Peptides, 2005, 26(9):1640-1646.
- [7] Fujisawa Y, Nagai Y, Miyatake A, et al. Effects of adrenomedullin 2 on regional hemodynamics in conscious rats [J]. Eur J Pharmacol, 2007, 558(1-3):128-132.
- [8] Anastasi A, Brown M A, Kembhavi A A, et al. Cystatin, a protein inhibitor of cysteine proteinases. Improved purification from egg white, characterization, and detection in chicken serum [J]. Biochem J, 1983, 211(1):129-138.
- [9] Kestenbaum B, Rudser K D, de Boer I H, et al. Differences in kidney function and incident hypertension; the multiethnic study of atherosclerosis [J]. Ann Intern Med, 2008, 148(7):501-508.
- [10] 刘亚普, 张新梅, 王美玲, 等. 高血压患者外周血胱抑素 C 水平的检测 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(4):468-469.
LIU Yapu, ZHANG Xinmei, WANG Meiling, et al. The detection of peripheral blood cystatin C level in hypertensive [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2013, 34(1):468-469.
- [11] Luc G, Bard J M, Lesueur C, et al. Plasma cystatin-C and development of coronary heart disease; The PRIME Study [J]. Atherosclerosis, 2006, 185(2):375-380.
- [12] Choe J Y, Park S H, Kim S K. Serum cystatin C is a potential endogenous marker for the estimation of renal function in male gout patients with renal impairment [J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(1):42-48.
- [13] 黄冠华, 孙刚, 闫旭龙. 胱抑素 C、颈动脉内膜中层厚度与冠心病的关系 [J]. 临床心血管病杂志, 2013, 29(7):547-548.
HUANG Guanhua, SUN Gang, YAN Xulong. The relationship between CystatinC, carotid intima media thickness and coronary heart disease [J]. J Clin Cardiol, 2013, 29(7):547-548.
- [14] Komaba H, Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction; implications in chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2010, 77(4):292-298.
- [15] Yilmaz M I, Sonmez A, Saglam M, et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2010, 78(7):679-685.
- [16] Sigala F, Savvari P, Liontos M, et al. Increased expression of bFGF is associated with carotid atherosclerotic plaques instability engaging the NF-kappaB pathway [J]. J Cell Mol Med, 2010, 14(9):2273-2280.

(编辑:刘霞)