

急性冠脉综合征中医辨证分型与血清骨保护素及其配体的相关性研究

罗助荣 郑卫星 黄明方 陈浩 王志清

【摘要】 目的 探讨骨保护素(OPG)系统在急性冠脉综合征(ACS)发病中的作用及与 ACS 中医辨证分型的关系。方法 采用前瞻性研究方法,选取 ACS 患者 210 例、稳定型心绞痛(SAP)患者 200 例,用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 OPG 及其配体(sRANKL)水平,比较分析二者及其比值(OPG/sRANKL)在冠状动脉(冠脉)病变支数、中医辨证分型中的意义。以 150 例非冠心病患者为对照。结果 ACS 组和 SAP 组血清 OPG、OPG/sRANKL 明显高于对照组,sRANKL 明显低于对照组(均 $P < 0.01$);且 ACS 组 OPG、OPG/sRANKL 较 SAP 组升高更为显著(均 $P < 0.01$)。不同冠脉病变支数的 ACS 患者血清 OPG、OPG/sRANKL 水平均显著高于对照组,sRANKL 显著低于对照组(均 $P < 0.01$);且 ACS 患者随着冠脉病变支数的增多,OPG、OPG/sRANKL 逐渐升高,而 sRANKL 水平则逐渐降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。不同中医证型的 ACS 患者血清 OPG 及 OPG/sRANKL 均为阳气虚衰证>气滞血瘀证>气虚血瘀证>痰阻心脉证>肾阴虚证>气阴两虚证,其中阳气虚衰证、气滞血瘀证均较气阴两虚证显著升高 [OPG (ng/L): $621.38 \pm 32.86, 617.63 \pm 39.60$ 比 593.86 ± 36.19 , OPG/sRANKL (g/mol): $1\ 018.98 \pm 106.03, 1\ 011.27 \pm 121.61$ 比 $942.16 \pm 115.82, P < 0.05$ 或 $P < 0.01$]; 而各中医证型 ACS 患者血清 sRANKL 水平均明显低于对照组(均 $P < 0.01$),但各证型间 sRANKL 水平差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。结论 血清 OPG、sRANKL、OPG/sRANKL 水平与 ACS 发病及冠脉病变严重程度有一定相关性;血清 OPG、OPG/sRANKL 比值与 ACS 阳气虚衰证、气滞血瘀证存在一定相关性。

【关键词】 骨保护素; 急性冠脉综合征; 中医证型

A study of relationship between dialectical classification according to traditional Chinese medicine of acute coronary syndrome with serum osteoprotegerin and its ligand LUO Zhu-rong, ZHENG Wei-xing, HUANG Ming-fang, CHEN Hao, WANG Zhi-qing. Department of Cardiology, Fuzhou General Hospital of PLA, Fuzhou 350025, Fujian, China

Corresponding author: LUO Zhu-rong, Email: mdlzrong@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between osteoprotegerin (OPG) system and acute coronary syndrome (ACS) and its classification according to traditional Chinese medicine (TCM). **Methods** A prospective study was conducted. The patients with ACS ($n=210$) and the patients with stable angina pectoris (SAP, $n=200$) were enrolled. The serum OPG and its ligand (sRANKL) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the OPG/sRANKL ratio was calculated, and the number of coronary vessels was involved, finally their relationship with the typing according to TCM was evaluated. One hundred and fifty non-coronary heart disease patients were enrolled as control. **Results** The serum OPG, OPG/sRANKL in ACS and SAP groups were significantly higher than those in control group, and the sRANKL was significantly lower than that in control group (all $P < 0.01$). The OPG, OPG/sRANKL in ACS groups were significantly higher than those in SAP group (both $P < 0.01$). Serum OPG, OPG/sRANKL in ACS patients with different number of coronary vessel disease were significantly higher than those in control group, and the sRANKL was significantly lower than that in control group (all $P < 0.01$). OPG and OPG/sRANKL were gradually increased with increase in number of diseased coronary vessels, but the sRANKL descended ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Serum OPG and OPG/sRANKL were descended according to dialectical classification of TCM: Yang Qi weakening syndrome > Qi and blood stagnation syndrome > Qi deficiency with blood stasis syndrome > stagnation of phlegm blocks the heart-vessels syndrome > Yin deficiencies of the heart and the kidney syndrome > deficiency of both Qi and Yin syndrome, among them they were significantly higher in Yang Qi failure syndrome and Qi and blood stagnation syndromes than those of both Qi and Yin syndrome [OPG (ng/L): $621.38 \pm 32.86, 617.63 \pm 39.60$ vs. 593.86 ± 36.19 , OPG/sRANKL (g/mol): $1\ 018.98 \pm 106.03, 1\ 011.27 \pm 121.61$ vs. $942.16 \pm 115.82, P < 0.05$ or $P < 0.01$]. Among different types of TCM in ACS group the serum sRANKL was significantly lower than that in control group (all $P < 0.01$), but the difference among different types was not significant. **Conclusions** Serum OPG, sRANKL, OPG/sRANKL levels were related with incidence and severity of coronary lesions in ACS patients. Serum OPG and OPG/sRANKL ratio may have correlation with Yang Qi weakening syndrome and Qi deficiency with blood stasis syndrome.

【Key words】 Osteoprotegerin; Acute coronary syndrome; Syndrome type of traditional Chinese medicine

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.11.009

基金项目:福建省自然科学基金(2013J1343);南京军区医学科技创新课题(09MA094)

作者单位:350025 福建,南京军区福州总医院心内科 通信作者:罗助荣,Email:mdlzrong@126.com

骨保护素(OPG)是由成骨细胞分泌的一种无跨膜结构的可溶性糖蛋白,与骨代谢、心血管系统、免疫系统等有着重要的联系^[1]。本课题组前期研究表明,OPG 基因多态性与急性冠脉综合征(ACS)发病具有一定的相关性^[2-3]。本研究通过检测血清 OPG 及其配体(sRANKL)水平,对比分析二者及其比值(OPG/sRANKL)与冠状动脉(冠脉)病变支数及 ACS 中医辨证分型的关系,探讨其在 ACS 及其中医辨证分型中的意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象:本研究采用前瞻性研究方法,纳入对象为 2009 年 12 月至 2011 年 7 月在南京军区福州总医院心内科住院经冠脉造影证实为冠心病的患者 410 例,其中 ACS 患者 210 例(ACS 组),包括不稳定型心绞痛(UAP)116 例,ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)74 例,非 STEMI 20 例;慢性稳定型心绞痛(SAP)患者 200 例(SAP 组)。选取同期在本院心内科住院经冠脉造影排除冠心病的 150 例患者作为对照组。排除合并有急慢性感染、外科手术和创伤的患者,骨骼疾病及严重的心、肝、肾功能衰竭或恶性肿瘤患者,近期应用炎症抑制剂的患者及妊娠期或哺乳期妇女。本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会批准,并获得患者的知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 中医辨证分型:符合入选条件的 ACS 患者于发病 12 h 内收集病史、症状、体征等资料,填写临床观察表,至少在 1 名副主任以上中医师指导下参考冠心病中医辨证分型标准^[4]进行辨证,其中心血瘀阻证 6 例、气虚血瘀证 38 例、气滞血瘀证 32 例、痰阻心脉证 42 例、阴寒凝滞证 0 例、气阴两虚证 36 例、心肾阴虚证 22 例、阳气虚衰证 34 例;由于心血瘀阻证及阴寒凝滞证病例数较少,故不纳入研究。最终本研究共纳入 6 个证型,204 例患者。

1.2.2 指标检测及方法:冠心病患者均在发病 12 h 以内采集静脉血,对照组患者在入院次日清晨采集空腹静脉血。血常规、心肌酶、肝肾功能、血脂、电解

质、脑钠素(BNP)、C-反应蛋白(CRP)、血糖、糖化血红蛋白等常规化验项目由南京军区福州总医院检验科完成。血清 OPG 及 sRANKL 浓度测定采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验(ELISA),OPG 检测范围为 50~1 500 ng/L,sRANKL 为 30~900 pmol/L。

1.3 统计学方法:采用 SPSS 13.0 软件对数据进行统计分析。所有计量资料经过正态性检验,若符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;若不符合正态分布、方差不齐者则采用秩和检验。计数资料比较采用 χ^2 检验、非参数检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间一般资料比较(表 1):3 组患者间性别、年龄、体质量指数(BMI)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)比较差异均无统计学意义(均 *P*>0.05),但低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及吸烟史、高血压史、糖尿病史的比例差异均有统计学意义(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。

2.2 各组间血清 OPG、sRANKL、OPG/sRANKL 水平比较(表 2):3 组间 OPG、sRANKL、OPG/sRANKL 水平差异均有统计学意义(均 *P*<0.01)。两两比较后发现:SAP 组和 ACS 组 OPG、OPG/sRANKL 水平均较对照组显著升高,且 ACS 组高于 SAP 组(均 *P*<0.01);SAP 组和 ACS 组 sRANKL 水平均明显低于对照组(均 *P*<0.01),ACS 组较 SAP 组更低,但组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 2 不同类型冠心病与非冠心病 3 组患者血清 OPG、sRANKL、OPG/sRANKL 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OPG(ng/L)	sRANKL(pmol/L)	OPG/sRANKL(g/mol)
对照组	150	451.51 ± 26.51	661.71 ± 50.59	686.03 ± 63.39
SAP 组	200	521.30 ± 10.43 ^a	630.83 ± 11.14 ^a	826.48 ± 16.24 ^a
ACS 组	210	608.67 ± 35.98 ^{ab}	622.17 ± 26.61 ^a	983.21 ± 106.94 ^{ab}
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.003

注:OPG 为骨保护素,sRANKL 为骨保护素配体;SAP 为稳定型心绞痛,ACS 为急性冠脉综合征;与对照组比较,^a*P*<0.01;与 SAP 组比较,^b*P*<0.01

表 1 不同类型冠心病与非冠心病 3 组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	既往史[(%) (例)]			血脂(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)			
		男性	女性			吸烟	高血压	糖尿病	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照组	150	95	55	65.0 ± 11.3	23.49 ± 2.65	25.3(38)	20.0(30)	20.0(30)	3.0 ± 1.3	1.44 ± 2.29	1.38 ± 0.44	2.57 ± 1.13
SAP 组	200	120	80	65.3 ± 11.4	23.99 ± 2.22	39.0(78)	61.0(122)	28.0(56)	4.4 ± 1.2	1.53 ± 0.51	1.26 ± 0.64	3.52 ± 0.80
ACS 组	210	134	76	66.7 ± 11.6	23.91 ± 2.36	42.9(90)	68.6(144)	27.6(58)	4.8 ± 1.0	1.66 ± 1.14	1.21 ± 0.34	3.60 ± 0.84
<i>P</i> 值		0.665	0.065	0.575	0.034	0.004	0.047	0.159	0.940	0.054	0.029	

注:SAP 为稳定型心绞痛,ACS 为急性冠脉综合征,BMI 为体质量指数,TC 为总胆固醇,TG 为甘油三酯,HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇,LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇

2.3 不同冠脉病变支数的 ACS 患者血清 OPG、sRANKL、OPG/sRANKL 水平比较 (表 3): 210 例 ACS 患者中, 未见冠脉阳性病变 4 例(1.9%); 余下 206 例按冠脉病变支数分为 3 组, 其与对照组比较发现, 血清 OPG、sRANKL、OPG/sRANKL 水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。ACS 患者随着冠脉病变支数的增加, OPG、OPG/sRANKL 水平逐渐增高, sRANKL 逐渐降低, 双支、多支病变组与单支病变组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 而双支病变组与多支病变组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 3 不同冠脉病变支数 ACS 患者血清 OPG、sRANKL、OPG/sRANKL 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OPG (ng/L)	sRANKL (pmol/L)	OPG/sRANKL (g/mol)
对照组	100	451.52 ± 26.52	661.71 ± 50.59	686.04 ± 63.39
单支病变组	90	597.22 ± 34.04 ^a	630.86 ± 27.83 ^a	950.72 ± 97.48 ^a
双支病变组	66	615.36 ± 32.13 ^{ab}	616.73 ± 26.01 ^{ac}	1 001.52 ± 94.37 ^{ab}
多支病变组	50	622.98 ± 38.61 ^{ab}	612.01 ± 33.32 ^{ac}	1 024.28 ± 123.50 ^{ab}
P 值		0.000	0.000	0.000

注: ACS 为急性冠脉综合征, OPG 为骨保护素, sRANKL 为骨保护素配体; 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与单支病变组比较, ^b $P < 0.01$, ^c $P < 0.05$

2.4 不同中医证型 ACS 患者血清 OPG、sRANKL、OPG/sRANKL 水平比较 (表 4): ①各证型 OPG、OPG/sRANKL 水平阳虚衰证 > 气滞血瘀证 > 气虚血瘀证 > 痰阻心脉证 > 心肾阴虚证 > 气阴两虚证, 且均高于对照组(均 $P < 0.01$), 除气滞血瘀证、阳虚衰证 OPG、OPG/sRANKL 均较气阴两虚证显著升高外, 余各证型间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。②各证型 sRANKL 水平气阴两虚证 > 心肾阴虚证 > 痰阻心脉证 > 气虚血瘀证 > 气滞血瘀证 > 阳虚衰证, 且均低于对照组(均 $P < 0.01$); 各中医证型组 sRANKL 水平差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

表 4 不同中医证型 ACS 患者血清 OPG、sRANKL、OPG/sRANKL 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	OPG (ng/L)	sRANKL (pmol/L)	OPG/sRANKL (g/mol)
对照组	100	451.52 ± 26.52	661.71 ± 50.59	686.04 ± 63.39
气虚血瘀证	38	612.78 ± 36.05 ^a	621.59 ± 25.59 ^a	989.53 ± 96.84 ^a
气滞血瘀证	32	617.63 ± 39.60 ^{ab}	614.24 ± 31.77 ^a	1 011.27 ± 121.61 ^{ab}
气阴两虚证	36	593.86 ± 36.19 ^a	634.13 ± 33.26 ^a	942.16 ± 115.82 ^a
痰阻心脉证	42	603.57 ± 30.56 ^a	622.55 ± 24.57 ^a	972.64 ± 86.94 ^a
心肾阴虚证	22	599.14 ± 37.31 ^a	632.72 ± 33.36 ^a	951.82 ± 107.90 ^a
阳虚衰证	34	621.38 ± 32.86 ^{ac}	612.63 ± 29.54 ^a	1 018.98 ± 106.03 ^{ac}
P 值		0.007	0.043	0.043

注: ACS 为急性冠脉综合征, OPG 为骨保护素, sRANKL 为骨保护素配体; 与对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与气阴两虚证比较, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$

3 讨论

OPG 作为肿瘤坏死因子受体超家族的成员, 在心血管系统中的作用已越来越被重视, 近年来的流行病学和临床研究证据表明, OPG 系统参与炎症反应^[5-6], 影响血管钙化和动脉硬化过程^[7-9], 是动脉粥样硬化的独立危险因子^[7-8, 10]。另外, OPG 系统与急性心肌梗死后(AMI)的心力衰竭(心衰)也有一定的相关性^[11], 尤其是 ACS 方面的研究逐渐成为热点。

大量研究表明高水平的血清 OPG 与心血管事件的危险因素相关^[10]。Omland 等^[12]研究发现, 与传统的危险因素相比, 血清 OPG 可以更好地预测 ACS 患者远期病死率和心衰的发生。在 AMI 和 UAP 患者的血清中均发现较高水平的 OPG 表达^[13-14]; OPG/sRANKL 比值异常与斑块不稳定相关^[15], 说明 OPG 具有保护血管及抗动脉硬化的作用, sRANKL 表达增高是 ACS 的重要特征, 参与了粥样斑块破裂的过程^[16]。不稳定斑块中具有高水平的 OPG 表达, OPG 可能通过影响易损斑块的稳定性参与 ACS 的发病。最近研究认为, 在动脉粥样硬化的早期阶段, 内皮细胞损伤、肌肉细胞肥大等使 OPG 可能通过一种与其促进成骨细胞功能相似的方式诱导血管斑块形成和钙化, 同时, 高血压、糖尿病和血脂异常等危险因素也促进了这一进程^[17-18]。因此, 目前多数学者认为, OPG 具有保护血管及抗动脉硬化的作用, OPG 升高是机体控制参与动脉硬化形成过程中免疫反应的一种补偿机制, 以此控制其中的免疫反应。虽然 OPG 系统作用于 ACS 的具体机制尚未明确, 但有研究证实, 其作为动脉硬化标志物可反映 ACS 发病及病变严重程度并判断 ACS 预后^[12]。作为一种新的生物标志物, OPG、RANKL 蕴含巨大的潜力^[12, 19], 随着研究的进一步深入, 其对 ACS 的预测、治疗及预后判断具有重要价值。

本研究结果表明, 血清 OPG 水平在 ACS 组 > SAP 组 > 对照组。在 ACS 组中, 血清 OPG、sRANKL、OPG/sRANKL 比值与冠脉病变支数有一定的关系, 且血清 OPG、OPG/sRANKL 比值与冠脉病变严重程度呈正相关。该结果与文献^[8, 13, 20-21]的研究结果一致, 提示高水平的血清 OPG 与 ACS 血管病变程度具有一定的相关性, 参与了冠心病的发生发展。

近年来 ACS 中医证型客观化研究已取得了诸多进展, 如李慧等^[22]对 116 例心衰患者进行辨证分型与血清 BNP、甲状腺功能的相关性研究, 发现心衰患者与非心衰患者在 BNP、三碘甲状腺原氨酸(T₃)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)方面差异均有

统计学意义,提示心衰患者中存在内分泌激素的紊乱。同时,从气阴两虚到气虚血瘀到阳虚水泛型,BNP 浓度逐渐升高,且气阴两虚、气虚血瘀型分别与阳虚水泛型患者间 BNP 浓度有统计学差异,且 BNP 浓度与中医证型呈正相关。刘革命和宋莉娟^[23]对 76 例慢性心衰患者进行辨证分型与血浆一氧化氮(NO)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量关系研究,发现不同中医证型心衰患者 NO 及 TNF- α 含量的变化差异有统计学意义(均 $P < 0.01$),总体趋势由低到高依次为心气阳虚、气虚血瘀、心肾阳虚、阳虚水泛、心阳虚脱。说明中医辨证分型大致可反映心衰患者 NO 及 TNF- α 含量的总体变化,进而评估患者的预后,同时也可以为心衰患者中医辨证分型客观化提供一定依据。对冠心病中医辨证分型的研究还处在研究阶段,但目前研究可以看出冠心病中医辨证分型中偏实型比偏虚型患者心肌缺血严重,易发生心律失常,心血瘀阻型患者病情较重,属中医辨证分型中高危人群^[24];不同中医证候胸痹心痛患者的心电图特点有所不同^[25],但尚无文献对 OPG 系统与 ACS 中医辨证分型相关性进行探讨。鉴于 OPG 在 ACS 中的应用价值,本研究进一步探讨其与中医辨证分型的关系,试图为 ACS 的客观化研究提供新的思路。痰浊证是冠脉再狭窄的主要证型,冠脉介入治疗后再狭窄组比无再狭窄组的证型更趋复杂^[26]。本研究结果提示,血清 OPG、OPG/sRANKL 比值与 ACS 阳气虚衰证、气滞血瘀证存在一定的关系,但在其对 ACS 疾病预测及其预后评价等方面的价值未进行探讨,故不能全面反映 OPG 系统在中医辨证分型中的意义。所以,OPG 系统与 ACS 中医证型的相关性尚有未知和亟待深入研究之处,大样本、多层次的临床研究及与其他 ACS 危险因素间的关系,在 ACS 中医客观化研究方面具有巨大潜力,为中西医结合治疗 ACS 提供新的客观依据。

参考文献

- [1] Tsuda E, Goto M, Mochizuki S, et al. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 234: 137-142.
- [2] 罗助荣, 谢钦菁. 福建地区汉族人群骨保护素基因位点多态性与急性冠脉综合征的相关性研究. *中国危重病急救医学*, 2012, 24: 730-733.
- [3] 罗助荣, 郑卫星, 林毅, 等. 福建地区汉族人群骨保护素基因 rs2073617T/C, rs2073618G/C 多态性与急性冠脉综合征的相关性研究. *解放军医学杂志*, 2012, 37: 978-981.
- [4] 中国中西医结合学会心血管专业委员会. 冠心病中医辨证标准. *中国中西医结合杂志*, 1991, 11: 257.
- [5] Ueland T, Jemmland R, Godang K, et al. Prognostic value of osteoprotegerin in heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 1970-1976.
- [6] Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*, 2002, 106: 2913-2918.
- [7] Jono S, Ikari Y, Shioi A, et al. Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Circulation*, 2002, 106: 1192-1194.
- [8] Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, et al. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 1024-1028.
- [9] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 1983, 51: 606.
- [10] Kiechl S, Schett G, Wenning G, et al. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease. *Circulation*, 2004, 109: 2175-2180.
- [11] Ueland T, Yndestad A, Øie E, et al. Dysregulated osteoprotegerin/RANK ligand/RANK axis in clinical and experimental heart failure. *Circulation*, 2005, 111: 2461-2468.
- [12] Omland T, Ueland T, Jansson AM, et al. Circulating osteoprotegerin levels and long-term prognosis in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 627-633.
- [13] Palazzuoli A, Rizzello V, Calabrò A, et al. Osteoprotegerin and B-type natriuretic peptide in non-ST elevation acute coronary syndromes: relation to coronary artery narrowing and plaques number. *Clin Chim Acta*, 2008, 391: 74-79.
- [14] Crisafulli A, Micari A, Altavilla D, et al. Serum levels of osteoprotegerin and RANKL in patients with ST elevation acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*, 2005, 109: 389-395.
- [15] Schoppet M, Schaefer JR, Hofbauer LC. Low serum levels of soluble RANK ligand are associated with the presence of coronary artery disease in men. *Circulation*, 2003, 107: e76.
- [16] Schoppet M, Al-Fakhri N, Franke FE, et al. Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand in Mönckeberg's sclerosis and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89: 4104-4112.
- [17] Avignon A, Sultan A, Piot C, et al. Osteoprotegerin is associated with silent coronary artery disease in high-risk but asymptomatic type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2005, 28: 2176-2180.
- [18] Jono S, Shioi A, Ikari Y, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab*, 2006, 24: 176-181.
- [19] 谢钦菁, 罗助荣. 骨保护素作为预测心血管疾病发病率和死亡率的新标志物的研究进展. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2011, 5: 2963-2966.
- [20] Sandberg WJ, Yndestad A, Øie E, et al. Enhanced T-cell expression of RANK ligand in acute coronary syndrome: possible role in plaque destabilization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26: 857-863.
- [21] Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, et al. Association between osteoprotegerin gene polymorphism and coronary artery disease in Japanese men. *Atherosclerosis*, 2006, 187: 215-217.
- [22] 李慧, 谢淑其, 鲁卫星. 心力衰竭辨证分型与脑钠肽、甲状腺功能的相关性. *北京中医药*, 2010, 29: 284-286.
- [23] 刘革命, 宋莉娟. 慢性心力衰竭中医辨证分型与血浆 NO 及 TNF- α 含量的关系. *吉林中医药*, 2004, 24: 10-11.
- [24] 丁邦哈, 陈方, 张敏州, 等. 冠心病介入治疗后冠状动脉再狭窄的中医证候特点——附 33 例病例资料分析. *中国中西医结合急救杂志*, 2004, 11: 110-111.
- [25] 丁邦哈, 杨敏, 周珂, 等. 胸痹心痛患者心电图改变与中医证型的关系. *中国中西医结合急救杂志*, 2008, 15: 31-33.
- [26] 尚玉红, 洪秀芳, 吴鹏, 等. 冠心病中医辨证与 QT 和 JT 离散度的关系. *中国中西医结合急救杂志*, 2005, 12: 87-90.

(收稿日期: 2013-02-08)

(本文编辑: 李银平)