

中国人群血管内皮功能与心血管危险因素的相关性^{*}

杨婷婷¹ 袁洪² 王雅琴¹ 曹霞¹ 欧阳建辉¹ 陈志恒¹

[摘要] **目的:**探讨心血管危险因素与肱动脉血流介导的舒张功能(flow-mediated dilatation, FMD)在中国人群中的相关性。**方法:**选取 2 511 例年龄(46.86±9.52)岁的体检人群作为研究对象,采集研究对象的心血管危险因素(年龄、体质指数、腰围、血压、血脂、血肌酐、尿酸、空腹血糖和吸烟情况)及病史(高血压、糖尿病、血脂异常和冠心病)信息。**结果:**多因素分析显示 FMD 与年龄($\beta=-0.29$, $P<0.001$),性别($\beta=-0.12$, $P<0.001$),体质指数($\beta=-0.12$, $P=0.001$),腰围($\beta=-0.10$, $P=0.011$),收缩压($\beta=-0.12$, $P<0.001$),空腹血糖($\beta=-0.04$, $P=0.009$),总胆固醇($\beta=-0.04$, $P=0.014$),吸烟($\beta=-0.05$, $P=0.003$),肱动脉基础内径($\beta=-0.35$, $P<0.001$)呈负相关。FMD 随年龄增长而下降,女性的 FMD 值大于男性,但在 40 岁左右迅速下降,在 55 岁后与男性无差异。**结论:**在中国人群中,心血管危险因素如年龄、性别、体质指数、腰围、收缩压、空腹血糖、总胆固醇、吸烟和肱动脉基础内径与血管内皮功能损害的发生有关。心血管危险因素对女性内皮功能的影响大于男性。

[关键词] 血管内皮功能;肱动脉血流介导的舒张功能;心血管危险因素

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2015.04.019

[中图分类号] R543 **[文献标志码]** A

Associations between brachial endothelial function and cardiovascular risk factors in Chinese subjects

YANG Pingting¹ YUAN Hong² WANG Yaqin¹
CAO Xia¹ OU YANG Jianhui¹ CHEN Zhiheng¹

^{*} 基金项目:“十二五”国家科技支撑计划(No: 2013BAI04B01);湖南省科技计划基金(No: 2014SK3062);湖南省亚健康诊断与干预工程技术研究中心项目(No: 2009TP4026)

¹中南大学湘雅三医院健康管理科(长沙,410013)

²中南大学湘雅三医院临床药理中心

通信作者:陈志恒, E-mail: 873127193@qq.com

- [37] FOX K, FORD I, STEG P G, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2008, 372: 807—816.
- [38] CIOBOTARU V, HEIMBURGER M, LOUEDEC L, et al. Effect of long-term heart rate reduction by If current inhibition on pressure overload-induced heart failure in rats [J]. J Pharmacol Exp Therap, 2008, 324: 43—49.
- [39] MACZEWSKI M, MACKIEWICZ U. Effect of metoprolol and ivabradine on left ventricular remodelling and Ca^{2+} handling in the post-infarction rat heart [J]. Cardiovasc Res, 2008, 79: 42—51.
- [40] LIPSKAIA L, KEUYLIAN Z, BLIRANDO K, et al. Expression of sarco (endo) plasmic reticulum calcium ATPase (SERCA) system in normal mouse cardiovascular tissues, heart failure and atherosclerosis [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1843: 2705—2718.
- [41] SHAREEF M A, ANWER L A, POIZAT C. Cardiac SERCA2A/B: therapeutic targets for heart failure [J]. Eur J Pharmacol, 2014, 724: 1—8.
- [42] SUN Y L, HU S J, WANG L H, et al. Effect of beta-blockers on cardiac function and calcium handling protein in postinfarction heart failure rats [J]. Chest, 2005, 128: 1812—1821.
- [43] KUBO H, MARGULIES K B, PIACENTINO V, 3RD, et al. Patients with end-stage congestive heart failure treated with beta-adrenergic receptor antagonists have improved ventricular myocyte calcium regulatory protein abundance [J]. Circulation, 2001, 104: 1012—1018.

(收稿日期:2014-09-23)

(¹Department of Health Management;²Center of Clinical Pharmacology, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, 410013, China)

Corresponding author: CHEN Zhiheng, E-mail: 873127193@qq.com

Abstract Objective: To examine the relationship of several cardiovascular risk factors to brachial artery flow-mediated dilatation (FMD) in Chinese subjects. **Method:** This was a cross-sectional study. The 2 511 Chinese adults (age 46.86 ± 9.52 years, 1 891 men and 620 women) recruited from people who underwent health screening at the third Xiangya hospitals. Patients' cardiovascular risk factors (age, body mass index, waist circumference, blood pressure, cholesterol parameter creatinine, uric acid, glucose level and smoking) and prevalence of present disease (hypertension, diabetes mellitus, coronary heart disease and hyperlipidemia) were investigated. **Result:** Multivariate analysis revealed that FMD negatively correlated with age ($\beta = -0.29$, $P < 0.001$), gender ($\beta = -0.12$, $P < 0.001$), body mass index ($\beta = -0.12$, $P = 0.001$), waist circumference ($\beta = -0.10$, $P = 0.011$), systolic blood pressure ($\beta = -0.12$, $P < 0.001$), fasting glucose ($\beta = -0.04$, $P = 0.009$), total cholesterol ($\beta = -0.04$, $P = 0.014$), smoking ($\beta = -0.05$, $P = 0.003$), and baseline brachial artery diameter ($\beta = -0.35$, $P < 0.001$). FMD decreased with increasing age in both genders. In women, FMD was higher than men and age-related decline in FMD was steepest after age 40; FMD was similar with men above 55 years old. **Conclusion:** In Chinese subjects, FMD may be a usefully marker of cardiovascular risk factors. Age, gender, body mass index, waist circumference, systolic blood pressure, fasting glucose, total cholesterol, smoking, and baseline brachial artery diameter were risk factors related to the impairment of FMD. The influence of cardiovascular risk factors on endothelial function is more in women than men.

Key words endothelial function; brachial artery flow-mediated dilatation; cardiovascular risk factors

血管内皮功能障碍是动脉粥样硬化过程中的早期改变,也是动脉硬化的重要标志^[1-2],是心血管事件和全因死亡率的独立预测因子^[3-4]。在临床实践中,我们通过测量肱动脉血流介导的血管扩张功能(brachial artery flow-mediated dilatation, FMD)来反应血管内皮功能^[5],目前 FMD 可以通过一种新型的仪器——血管内皮功能检测仪对肱动脉进行无创性检测获得^[6],该仪器较之前用 B 超仪测量的 FMD 的优势是能够实现自动快速追踪血管随时间的变化情况,避免了手工找点的不准确性,使结果可靠,可重复性强。

之前的研究已证实,FMD 与心血管危险因素如吸烟、体质指数(BMI)、年龄、血压、血糖、血脂等存在相关性,但研究结果尚不一致,有的研究认为两者之间相关性不大或无相关^[7-8],有的研究认为只与其中的一项或几项相关^[9-10],这可能与研究对象、方法、样本量、FMD 的测量方法不同,以及在多因素分析中是否考虑血管的基础直径有关。同时,有研究指出 FMD 存在种族差异^[11],亚洲人群和欧洲人群的 FMD 值不同,但之前的研究均是在欧洲人或日本人中进行的,缺乏中国人群的数据。因此,本研究的目的是在大样本的中国人群中探讨 FMD 与心血管危险因素的相关性及年龄、性别特点。

1 对象与方法

1.1 对象

入选 2013-03-01—2014-03-31,在中南大学湘雅三医院健康管理科完成体检的 20~80 岁体检者 2 511 例。所有体检者完成了问卷、体格检查、血管

内皮功能检测和实验室检查。问卷调查由经过专门培训的医护人员指导填写,收集基本信息包括年龄、性别、吸烟、饮酒情况、既往病史等。体格检查获取血压、身高、体重、腰围(waist circumference, WC)、BMI 等资料。实验室检查包括禁食 12 h 清晨空腹所测得的静脉血脂、血肌酐(creatinine, Cr)、尿酸(uric acid, UA)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)。

1.2 FMD 检测

FMD 的测量遵循《内皮依赖性血流介导的肱动脉血管舒张的超声评估指南》^[12]的规定,使用高分辨率线性动脉传感器与计算机辅助分析软件(UNEXEF18G; Unex Co. Ltd.)配合,应用自动边缘检测系统测量肱动脉直径。测量方法:首先记录基础肱动脉二维图象并测量肱动脉基础内径,然后将血压计袖带缚于该侧上臂,袖带下缘位于肘横纹以上 2~3 cm 处,将袖带充气至大于收缩压 50 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)处,阻断血流 5 min。袖带放气后 45~60 s 后测量肱动脉内径^[13]。 $FMD = (\text{动脉反应性充血后内径} - \text{动脉基础内径}) / \text{动脉基础内径} \times 100\%$ 。

1.3 主要心血管危险因素的定义

血脂异常、高血压病、糖尿病、冠心病的诊断分别按照相关指南标准。吸烟情况分为不吸烟、偶吸烟、常吸烟。不吸烟指近期无吸烟行为时间 > 1 个月;偶吸烟指吸烟 ≥ 4 次/周,但平均每天 < 1 支;常吸烟指吸烟 > 1 支/d 超过 6 个月。

1.4 统计学处理

所有数据均采用 SPSS18.0 软件包统计分析。

计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不同性别间临床特征和危险因素比较采用 t 检验,正态分布的多组间计量资料比较采用方差分析(ANOVA),计数资料比较采用 χ^2 检验,心血管危险因素与 FMD 的相关性采用 Spearman 相关分析,心血管危险因素与 FMD 的多

因素分析采用多元线性逐步回归模型,均以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线情况

研究对象的基线资料见表 1。

表 1 临床生化指标的基线情况

Table 1 General data

$\bar{x} \pm s$

变量	总体(2 511 例)	男性(1 891 例)	女性(620 例)	P 值
年龄/岁	46.86 $\pm$ 9.52	46.43 $\pm$ 8.98	48.15 $\pm$ 10.91	<0.001
BMI/(kg $\cdot$ m ⁻²)	25.16 $\pm$ 3.18	25.75 $\pm$ 2.97	23.33 $\pm$ 3.13	<0.001
WC/cm	85.95 $\pm$ 9.29	88.60 $\pm$ 8.02	77.88 $\pm$ 8.19	<0.001
SBP/mmHg	125.83 $\pm$ 16.60	126.67 $\pm$ 15.24	123.26 $\pm$ 19.98	<0.001
DBP/mmHg	80.15 $\pm$ 11.77	81.50 $\pm$ 11.53	76.02 $\pm$ 11.54	<0.001
FBG/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	5.40 $\pm$ 1.48	5.48 $\pm$ 1.57	5.18 $\pm$ 1.13	<0.001
TC/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	5.08 $\pm$ 0.99	5.07 $\pm$ 0.98	5.11 $\pm$ 1.05	0.456
TG/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	2.07 $\pm$ 1.76	2.31 $\pm$ 1.91	1.34 $\pm$ 0.80	<0.001
LDL-C/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	2.70 $\pm$ 0.87	2.68 $\pm$ 0.86	2.76 $\pm$ 0.92	0.08
HDL-C/(mmol $\cdot$ L ⁻¹)	1.47 $\pm$ 0.37	1.37 $\pm$ 0.32	1.75 $\pm$ 0.38	<0.001
Cr/(μ mol $\cdot$ L ⁻¹)	72.83 $\pm$ 15.93	78.33 $\pm$ 13.13	56.07 $\pm$ 11.35	<0.001
UA/(μ mol $\cdot$ L ⁻¹)	324.71 $\pm$ 89.24	353.58 $\pm$ 76.97	236.68 $\pm$ 62.45	<0.001
高血压病/例(%)	554(22.06)	413(21.84)	141(22.74)	0.638
糖尿病/例(%)	231(9.20)	189(9.99)	42(6.77)	0.016
血脂异常/例(%)	872(34.72)	746(39.45)	126(20.32)	<0.001
冠心病/例(%)	58(2.31)	40(2.11)	18(2.90)	0.257
不吸烟/例(%)	1514(60.29)	908(48.02)	606(97.74)	<0.001
偶吸烟/例(%)	221(8.80)	212(11.21)	9(1.45)	<0.001
常吸烟/例(%)	776(30.90)	771(40.77)	5(0.80)	<0.001
FMD/%	6.80 $\pm$ 2.49	6.65 $\pm$ 2.43	7.23 $\pm$ 2.860	<0.001
肱动脉基础内径/mm	4.12 $\pm$ 0.62	4.33 $\pm$ 0.52	3.52 $\pm$ 0.49	<0.001

2.2 FMD 与心血管危险因素的关系

将心血管相关危险因素纳入相关分析显示, FMD 与年龄 ($r = -0.413, P < 0.001$), BMI ($r = -0.164, P < 0.001$), WC ($r = -0.184, P < 0.001$), SBP ($r = -0.303, P < 0.001$), DBP ($r = -0.223, P < 0.001$), FBG ($r = -0.189, P < 0.001$), TC ($r = -0.104, P < 0.001$), TG ($r = -0.413, P < 0.001$), LDL-C ($r = -0.063, P = 0.001$), HDL-C ($r = 0.042, P = 0.035$), Cr ($r = -0.055, P = 0.006$), UA ($r = -0.102, P < 0.001$), 肱动脉基础内径 ($r = -0.336, P < 0.001$) 显著相关。进一步进行多元线性回归分析发现, 进入逐步回归方程的有年龄、性别、BMI、WC、SBP、FBG、TC、吸烟、肱动脉基础内径(见表 2)。

2.3 FMD 与性别的关系

将主要心血管危险因素定义为高血压、糖尿病、血脂异常、冠心病、吸烟 5 项, 将研究对象根据具有的主要心血管危险因素的个数进行分组(图 1), 可以看出, 随着危险因素的增加, FMD

逐渐减小, 在无心血管危险因素的研究对象中, 女性的 FMD 值高于男性, 存在 1 个或以上危险因素的研究对象中, 女性的 FMD 值低于男性, 随着危险因素个数的增加, 不同性别之间 FMD 的差值增加。

表 2 FMD 与心血管危险因素相关性的多因素分析

Table 2 Multivariate analysis of the relation between flow-mediated vasodilation and variables

变量	β	T	P
年龄	-0.298	-16.068	<0.001
性别	-0.122	-5.090	<0.001
BMI	-0.125	-3.408	0.001
WC	-0.100	-2.554	0.011
SBP	-0.124	-6.498	<0.001
FBG	-0.046	-2.610	0.009
TC	-0.043	-2.467	0.014
吸烟	-0.056	-2.943	0.003
肱动脉基础内径	-0.354	-15.946	<0.001

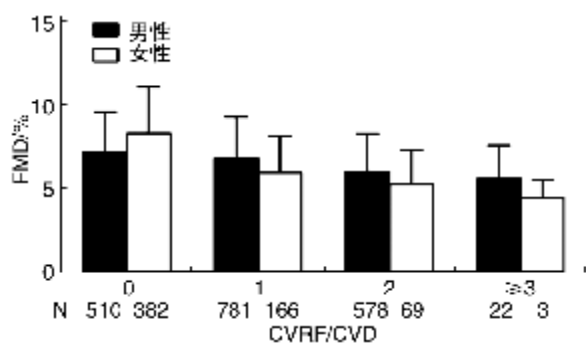


图1 不同性别中心血管危险因素数量对FMD的影响
Figure 1 Illustration of FMD depending on number of coexisting risk factors/diseases

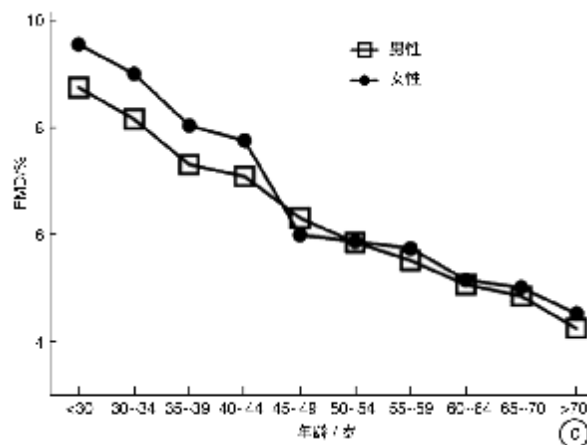
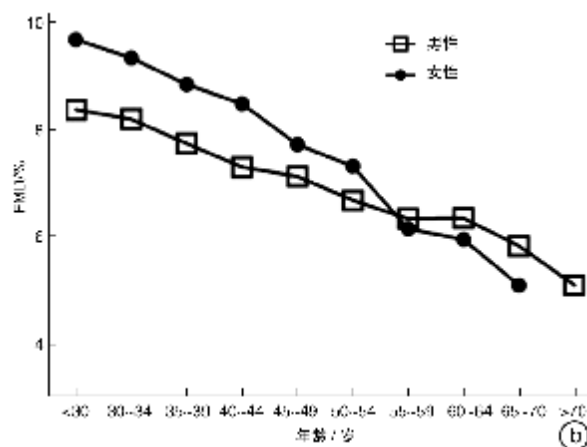
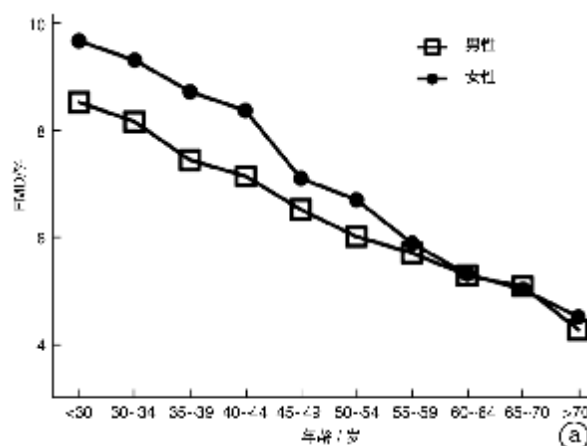
2.4 FMD与年龄的关系

研究对象根据年龄进行分组,每5岁一组,共分10组(图2)。比较存在不同心血管危险因素的人群中年龄对FMD的影响。在全人群中,从20~55岁,女性的FMD高于男性,女性在40~45岁FMD有明显的下降,55岁之后,男性和女性的FMD无明显差异。在无心血管危险因素的研究对象中,55岁之前,女性FMD高于男性,55~59岁,两者FMD一样,60岁后,女性的FMD反而低于男性。在有心血管危险因素的研究对象中,女性在45岁前FMD高于男性,45岁之后,男性和女性的FMD无明显差异。

3 讨论

血管内皮是体内最大的内分泌器官,通过分泌一氧化氮(NO)、内皮素-1等因子维持血管正常舒缩状态,当心血管危险因素等损伤血管内皮时^[14],引起NO分泌下降,致内皮依赖性血管舒张功能障碍^[15]。本研究通过检查血管舒张功能的变化,即FMD值来反应血管内皮功能,并探讨FMD的下降与常见心血管危险因素之间的关系。

FMD与心血管危险因素之间的关系在之前的研究中多有报道^[7-11, 13, 16-27],可以看出纳入研究的变量包括年龄、性别、SBP、DBP、BMI、Cr、UA、TC、HDL、FBG、吸烟、饮酒、胰岛素、超敏C反应蛋白、红细胞生成素、高血压病、血脂异常、糖尿病、高尿酸血症、肱动脉基础内径、代谢综合征、弗莱明翰评分等。多因素分析后得出结果各不相同,Schnabel^[21]认为FMD与年龄、性别、BMI、SBP、DBP、TC、HDL、TG、C反应蛋白、高血压病、血脂异常等多种因素有关。但Philpott^[9]认为FMD仅与SBP有关,而Mizia-Stec^[7]认为FMD与心血管危险因素的相关性是有限的。在这些研究中,对同一个指标的研究也有不同结论,Maruhashi^[18]认为UA是绝经后妇女内皮功能损害的独立危险因素,但Oikonen^[8]却认为UA与内皮功能无关。可见对



a:全人群;b:无心血管危险因素人群;c:有心血管危险因素人群。

图2 不同年龄段心血管危险因素与FMD的关系的性别差异

Figure 2 FMD in all subjects classified into 10 groups based on 5 year of age

FMD与心血管危险因素之间的关系尚不统一。本研究的结果显示,血管内皮功能与传统的心血管危险因素包括年龄、血压、血糖、血脂、肥胖、吸烟之间均存在相关,特别是与血管基础直径相关性更大。进一步按危险因素的个数分组后显示,随着危险因素的增多,FMD值下降。因此,我们认为心血管危

险因素损伤血管内皮,继而引起血管扩张功能障碍,致 FMD 值降低。

FMD 值存在种族差异^[11],Schnabel^[21]对 5 000 名德国人的研究中显示,FMD 值为 $(8.08 \pm 4.88)\%$,肱动脉基础内径为 (4.32 ± 0.82) mm。Oikonen^[8]对 1 985 名芬兰人的研究中测得,男性 FMD 值为 $(7.64 \pm 3.79)\%$,女性 FMD 值为 $(9.88 \pm 4.84)\%$ 。而 Maruhashi^[17]对 5 314 名日本人的研究发现,平均 FMD 值为 $(6.16 \pm 3.26)\%$,肱动脉基础内径为 (4.01 ± 0.60) mm。本研究中,我们对 2 511 名中国人的测量结果为平均 FMD 值 (6.80 ± 2.49) mm,肱动脉基础内径为 (4.12 ± 0.62) mm。可以看出,FMD 值存在种族差异,西方人的 FMD 值高于东方人,女性的 FMD 值高于男性,中国人的 FMD 与日本人的基本一致。这可能一方面与不同种族人群血管扩张功能、基础的肱动脉血管直径有关,另一方面测量方法不同也可能影响测量结果。因此,对不同种族、人群中影响血管内皮功能的心血管危险因素进行研究也是很有必要的。

在我们的研究中还分别探讨了不同性别中,心血管危险因素对 FMD 的影响,随着心血管危险因素个数的增加,男性和女性的 FMD 值均降低,在无心血管危险因素的人群中女性的 FMD 高于男性,但存在 1 个及以上的心血管危险因素的人群中,女性的 FMD 值低于男性,且危险因素个数越多,两者差值越大,可见心血管危险因素的存在对女性的影响更大。对年龄进行分组后,发现女性在 40 岁之后血管内皮功能有明显的下降阶段,在 55 岁后女性的 FMD 值不再大于男性,两者无明显差异。进一步将研究对象分为两组,即存在心血管危险因素组和不存在心血管危险因素组,发现存在危险因素组中,女性在 40 岁后 FMD 值有明显下降,45 岁后男性和女性的 FMD 值无明显区别;不存在危险因素组中女性的 FMD 值变化与全人群的基本一致。在女性中与年龄相关的内皮功能下降与激素水平相关,在无心血管危险因素的女性中,55 岁后,血管内皮失去了雌激素的保护,FMD 值无两性差别;而在有心血管危险因素的女性中,FMD 值的下降提前,45 岁后与男性之间无明显差别,表明心血管危险因素抵消了雌性激素对内皮功能障碍的保护作用。这与已有报道结果相似,但之前研究对年龄的分组是 10 岁一组,因此 Tomiyama^[25]和 Maruhashi^[17]认为不同性别间 FMD 值年龄的切点是 50 岁,而本研究通过更细化的年龄分组,认为 FMD 值无性别差异的年龄切点为 55 岁更精确。

总之,测量 FMD 值是评估动脉血管内皮功能的方法之一,其与多种心血管危险因素相关。FMD 存在种族差异,本研究首次在大样本中国人群中探讨 FMD 与心血管危险因素的相关性以及其年龄、

性别的特异性,希望一方面为进一步在中国人群中研究内皮功能障碍和心血管事件提供参考,另一方面为制定适合中国人群的 FMD 值参考范围提供依据。

参考文献

- [1] STONER L, ERICKSON M L, YOUNG J M, et al. There's more to flow-mediated dilation than nitric oxide[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19:589—600.
- [2] RUGGIERO D, PAOLILLO S, RATTA G D, et al. Endothelial function as a marker of pre-clinical atherosclerosis: assessment techniques and clinical implications[J]. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2013, 80:106—110.
- [3] XU Y, ARORA R C, HIEBERT B M, et al. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2014, 15:736—746.
- [4] KAZMIERSKI M, MICHALEWSKA-WLUDARCZYK A, KRZYCH L J. Intima-media thickness and flow-mediated dilatation in the diagnosis of coronary artery disease in perimenopausal women[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2010, 120:181—188.
- [5] 聂志华, 许顶立, 郑侨克, 等. 高血压病患者心-踝血管指数与血管内皮功能相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2014, 30(5):399—401.
- [6] CHARAKIDA M, DE GROOT E, LOUKOGEORGAKIS S P, et al. Variability and reproducibility of flow-mediated dilatation in a multicentre clinical trial [J]. *Eur Heart J*, 2013, 34:3501—3507.
- [7] MIZIA-STECK K, WIECZOREK J, ORSZULAK M, et al. Flow-mediated dilatation (FMD) and prevalence of cardiovascular risk factors: the value of FMD assessment in high risk patients is limited[J]. *Kardiologia Pol*, 2014, 72:254—261.
- [8] OIKONEN M, WENDELIN-SAARENHOVI M, LYYTIKAINEN L P, et al. Associations between serum uric acid and markers of subclinical atherosclerosis in young adults. The cardiovascular risk in Young Finns study[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 223:497—503.
- [9] PHILPOTT A C, LONN E, TITLE L M, et al. Comparison of new measures of vascular function to flow mediated dilatation as a measure of cardiovascular risk factors[J]. *Am J Cardiol*, 2009, 103:1610—1615.
- [10] YAN R T, ANDERSON T J, CHARBONNEAU F, et al. Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45:1980—1986.
- [11] GARDIN J M, ALLEBBAN Z, WONG N D, et al. Endothelial function and urine albumin levels among

- asymptomatic Mexican-Americans and non-Hispanic whites[J]. *Cardiovasc Ultrasound*, 2008, 6:43—46.
- [12] CORRETTI M C, ANDERSON T J, BENJAMIN E J, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39:257—265.
- [13] KAWANO N, EMOTO M, MORI K, et al. Association of endothelial and vascular smooth muscle dysfunction with cardiovascular risk factors, vascular complications, and subclinical carotid atherosclerosis in type 2 diabetic patients[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2012, 19:276—284.
- [14] LERMAN A, ZEHER A M. Endothelial function: cardiac events[J]. *Circulation*, 2005, 111:363—368.
- [15] WILKINSON I B, FRANKLIN S S, COCKCROFT J R. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology[J]. *Hypertension*, 2004, 44:112—116.
- [16] TILLING L, HUNT J, JIANG B, et al. Endothelial function does not relate to haemoglobin or serum erythropoietin concentrations and these do not explain the gender difference in endothelial function in healthy middle-aged men and women[J]. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43:225—230.
- [17] MARUHASHI T, SOGA J, FUJIMURA N, et al. Relationship between flow-mediated vasodilation and cardiovascular risk factors in a large community-based study[J]. *Heart*, 2013, 99:1837—1842.
- [18] MARUHASHI T, NAKASHIMA A, SOGA J, et al. Hyperuricemia is independently associated with endothelial dysfunction in postmenopausal women but not in premenopausal women[J]. *BMJ Open*, 2013, 3:e003659.
- [19] LUNDER M, JANIC M, KEJZAR N, et al. Associations among different functional and structural arterial wall properties and their relations to traditional cardiovascular risk factors in healthy subjects: a cross-sectional study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2012, 12:29—32.
- [20] TOMIYAMA H, HIGASHI Y, TAKASE B, et al. Relationships among hyperuricemia, metabolic syndrome, and endothelial function[J]. *Am J Hypertens*, 2011, 24:770—774.
- [21] SCHNABEL R B, SCHULZ A, WILD P S, et al. Noninvasive vascular function measurement in the community cross-sectional relations and comparison of methods [J]. *Circulation-Cardiovascular Imaging*, 2011, 4:371—367.
- [22] HAMBURG N M, PALMISANO J, LARSON M G, et al. Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham heart study[J]. *Hypertension*, 2011, 57:390—396.
- [23] PATEL A R, HUI H, KUVIN J T, et al. Modestly overweight women have vascular endothelial dysfunction[J]. *Clin Cardiol*, 2009, 32:269—273.
- [24] YEBOAH J, BURKE G L, CROUSE J R, et al. Relationship between brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 197:840—845.
- [25] TOMIYAMA H, MATSUMOTO C, YAMADA J, et al. The relationships of cardiovascular disease risk factors to flow-mediated dilatation in Japanese subjects free of cardiovascular disease [J]. *Hypertens Res*, 2008, 31:2019—2025.
- [26] SUZUKI T, HIRATA K, ELKIND M S, et al. Metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and risk of cardiovascular events: the Northern Manhattan Study (NOMAS)[J]. *Am Heart J*, 2008, 156:405—410.
- [27] RODRIGUEZ C J, MIYAKE Y, GRAHAME-CLARKE C, et al. Relation of plasma glucose and endothelial function in a population-based multiethnic sample of subjects without diabetes mellitus[J]. *Am J Cardiol*, 2005, 96:1273—1277.

(收稿日期:2014-08-04)