

## 2 型糖尿病合并冠心病 患者血清中 APN、IL-6 及 hs-CRP 的水平及其相关性研究

关清华<sup>1</sup>, 旷劲松<sup>1</sup>, 张秀斌<sup>1</sup>, 程 岚<sup>1</sup>, 陈芬琴<sup>2</sup>

(1. 沈阳市第四人民医院内分泌科, 辽宁 沈阳 110031;

2. 中国医科大学附属第一医院干诊科, 辽宁 沈阳 110001)

**【摘要】** 目的 观察脂联素(APN)、白细胞介素-6(IL-6)及超敏C反应蛋白(hs-CRP)在2型糖尿病(T2DM)合并冠心病(CHD)患者中的水平,并探讨其相关性。**方法** 选择临床确诊的T2DM患者80例,分为T2DM不伴CHD组40例(B组)和T2DM合并CHD组(C组)40例,并与40例健康体检者(A组)对照,采用酶联免疫吸附(ELISA)法测定三组受试者的血清APN、IL-6及hs-CRP的水平,常规检测糖化血红蛋白(GHbA<sub>1c</sub>),并应用Pearson相关性分析统计其相关性。**结果** C组患者血清hs-CRP、IL-6水平均明显高于B组和A组,且差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),而血清APN水平则明显低于B组和A组,且差异有统计学意义( $P<0.05$ );相关分析显示,C组患者的hs-CRP与IL-6水平呈显著正相关( $r=0.725, P<0.05$ ),GHbA<sub>1c</sub>与hs-CRP及IL-6水平呈显著正相关( $r=0.873、0.912, P$ 均 $<0.01$ ),而APN与hs-CRP及IL-6水平呈显著负相关( $r=-0.816、-0.79, P$ 均 $<0.01$ )。**结论** APN作为抗动脉粥样硬化(AS)病变的保护因子而IL-6、hs-CRP作为致AS病变的炎症因子,它们共同参与了T2DM合并CHD患者冠脉粥样硬化的发生发展,早期干预这些炎症因子的水平可有效延缓T2DM患者CHD的发生发展。

**【关键词】** 2型糖尿病;冠心病;脂联素;白细胞介素-6;超敏C反应蛋白

**【中图分类号】** R587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)22-3298-04

**Serum levels of adiponectin, interleukin-6, high sensitivity C-reactive protein and their correlation in type 2 diabetic patients with coronary heart disease.** GUAN Qing-hua<sup>1</sup>, KUANG Jin-song<sup>1</sup>, ZHANG Xiu-bin<sup>1</sup>, CHENG Lan<sup>1</sup>, CHEN Fen-qin<sup>2</sup>. 1. Department of Endocrinology, the Fourth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110031, Lianning, CHINA; 2. VIP Clinic, the First Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, Lianning, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the serum levels of adiponectin (APN), interleukin-6 (IL-6), high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and their correlation in patients of type 2 diabetes mellitus (T2DM) with coronary heart disease (CHD). **Methods** Eighty T2DM patients were divided into two groups: 40 patients with CHD (group C) and 40 patients without CHD (group B). Forty healthy subjects were enrolled as the control people (group A). The levels of APN, IL-6 and hs-CRP in these three groups were measured by ELISA assay, and the level of glycosylated hemoglobin A<sub>1c</sub> (GHbA<sub>1c</sub>) was routinely detected. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the three indexes. **Results** IL-6 and hs-CRP levels in group C were significantly higher than those in group B and group A ( $P<0.05$ ), while APN level in group C was significantly lower compared with group B and group A ( $P<0.05$ ). According to correlation analysis, serum hs-CRP level was positively correlated with IL-6 ( $r=0.725, P<0.05$ ), with serum GHbA<sub>1c</sub> positively correlated with hs-CRP and IL-6 ( $r=0.873, 0.912, P<0.01$ ), while serum APN level was negatively correlated with hs-CRP and IL-6 in group C ( $r=-0.816, -0.79, P<0.01$ ). **Conclusion** APN is an antiatherogenic factor for atheromatosis, while IL-6 and hs-CRP are inflammatory factors resulting in atheromatosis. These three factors all participate in the pathogenesis and progression of atherosclerosis in T2DM patients with CHD. Early intervention for these inflammatory factors level can effectively delay the development of CHD in T2DM patients.

**【Key words】** Type 2 diabetes mellitus (T2DM); Coronary heart disease; Adiponectin; Interleukin-6; High sensitivity C-reactive protein

随着人们生活水平的提高,糖尿病(Diabetes mellitus, DM)患病率逐年上升,而95%DM患者为2型糖尿病(Type 2 diabetes mellitus, T2DM),心血管并发症是T2DM患者的主要并发症及死因之一,已严重影响到T2DM患者的生活质量及预期寿命。T2DM并发冠心病(Coronary heart disease, CHD)的病理基础是动

脉粥样硬化(Atheromatosis, AS)。AS是一种动脉壁内脂质堆积性疾病,炎症反应及免疫过程亦参与了其发生发展<sup>[1-2]</sup>,在CHD的发生发展过程中发挥着重要作用。探讨T2DM合并CHD的发病机理及有效延缓AS发生发展的措施是目前研究的热点。本文选择临床确诊的住院T2DM患者80例,分为单纯T2DM组

基金项目:沈阳市科技局课题(编号:F12-193-9-24)

通讯作者:旷劲松。E-mail:kjs\_1965@163.com

和 T2DM 合并 CHD 组, 并与我院健康体检者做对照, 采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清脂联素(Adiponectin, APN)、白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6) 及超敏 C 反应蛋白(High sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)的水平, 旨在研究这三种细胞因子在 T2DM 合并 CHD 患者的表达情况及其对 AS 的临床意义。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 根据 2010 年 WHO 的 DM 诊断标准<sup>[1]</sup>选择我院 2013 年 1 月至 2015 年 2 月内分泌科及心内科住院 T2DM 患者共 80 例。T2DM 不伴 CHD 组(B 组) 40 例, 其中男性 18 例, 女性 22 例; 年龄(59.42±6.14)岁。该组患者行冠脉造影未见明显冠脉狭窄, 无 DM 急性并发症, 未应用胰岛素及胰岛素增敏剂噻唑烷二酮类治疗。T2DM 并发 CHD 组(C 组) 40 例, 其中男性 19 例, 女性 21 例; 年龄(60.27±4.86)岁; 心肌梗死 15 例(37.5%), 心绞痛 25 例(62.5%)。根据典型临床表现和典型心电图或冠脉造影显示管腔直径减少 70%~75% 确定诊断, 排除应用胰岛素及噻唑烷二酮类治疗者。正常对照组(A 组) 40 例为我院健康体检者, 其中男性 20 例, 女性 20 例; 年龄(57.77±3.68)岁; 排除 DM、高血压及冠心病。各组间性别、年龄比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。纳入标准: ①年龄 45~75 岁, 性别不限; ②依据 2010 年 WHO 的 DM 诊断标准<sup>[1]</sup>确诊为 2 型糖尿病患者; ③无吸烟史及慢性肺疾病史, 受检前两周内无急性呼吸系统感染病史; ④无炎性反应性肠病及胃轻瘫, 依从性

较好, 能满足研究要求。纳入研究对象均取得患者本人或其法定代理人知情同意。排除标准: ①1 型糖尿病患者; ②妊娠或哺乳期妇女; ③严重肝肾疾病患者; ④病情较重, 需强化治疗者; ⑤依从性较差无法坚持完成研究要求。

1.2 观察指标及检测方法 所有研究对象均于清晨空腹(禁食水 10 h)抽血, 取肘静脉血 2 ml, 室温静置 1 h, 离心 10 min (2 000 r/min), 取血清避光保存于 -70℃ 冰箱待测。采用 ELISA 法一次性测定血清 APN、IL-6 及 hs-CRP 水平, 所有标本均严格按照说明书操作。APN 及 IL-6 试剂盒购自北京岳泰生物技术有限公司, hs-CRP 试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司。同时常规检测血清糖化血红蛋白(Glycosylated hemoglobin A<sub>1c</sub>, GhbA<sub>1c</sub>)。

1.3 统计学方法 应用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析。计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验, 计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示, 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。相关性采用 Pearson 相关分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组研究对象的临床资料比较 B 组及 C 组患者体重指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FPG)及 GhbA<sub>1c</sub> 水平明显高于 A 组, C 组患者 BMI、SBP、FBG 及 GhbA<sub>1c</sub> 水平明显高于 B 组患者, C 组患者病程明显长于 B 组, 以上各项指标比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 1。

表 1 三组研究对象的临床资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	病程(年)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	FBG (mmol/L)	GhbA <sub>1c</sub> (%)
A 组(n=40)	-	26.02±3.44	115.61±11.43	73.73±5.86	5.28±0.62	3.98±0.35
B 组(n=40)	8.10±2.96	28.06±4.57 <sup>a</sup>	134.75±19.69 <sup>a</sup>	83.02±8.28 <sup>a</sup>	7.98±1.26 <sup>a</sup>	6.52±0.80 <sup>a</sup>
C 组(n=40)	10.24±3.15 <sup>b</sup>	29.18±3.05 <sup>ab</sup>	145.57±10.92 <sup>ab</sup>	85.23±9.75 <sup>a</sup>	9.78±2.57 <sup>ab</sup>	8.50±1.53 <sup>ab</sup>
F/t 值	2.169	4.442	5.009	3.976	4.066	3.658
P 值	0.033	0.014	0.008	0.021	0.020	0.029

注: 与 A 组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与 B 组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ ; 1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 三组研究对象的血清 APN、IL-6 及 hs-CRP 水平比较 B 组和 C 组患者血清 IL-6、hs-CRP 水平均明显高于 A 组, 而 C 组又明显高于 B 组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。B 组和 C 组患者血清 APN 水平均明显低于 A 组, 而 C 组又明显低于 B 组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 2。

2.3 APN 与 hs-CRP 和 IL-6 水平的相关性 C 组患者的 APN 与 hs-CRP 及 IL-6 水平呈显著负相关( $r=-0.816$ 、 $-0.79$ ,  $P$  均  $<0.01$ ); hs-CRP 与 IL-6 水平呈显著正相关( $r=0.725$ ,  $P<0.05$ ); GhbA<sub>1c</sub> 与 hs-CRP 及 IL-6 水平呈显著正相关( $r=0.873$ 、 $0.912$ ,  $P$  均  $<0.01$ )。

表 2 三组研究对象的血清 APN、IL-6 及 hs-CRP 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	APN (mg/L)	hs-CRP (mg/L)	IL-6 (ng/L)
A 组(n=40)	11.08±2.49	1.45±0.44	3.24±1.76
B 组(n=40)	7.60±2.16 <sup>a</sup>	2.11±0.92 <sup>a</sup>	4.98±1.90 <sup>a</sup>
C 组(n=40)	4.50±2.15 <sup>ab</sup>	5.08±1.26 <sup>ab</sup>	7.10±2.45 <sup>ab</sup>
F 值	6.229	7.017	5.134
P 值	0.003	0.001	0.007

注: 与对照组比较, <sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与 T2DM 组比较, <sup>b</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

APN 是由脂肪细胞分泌的一种特异性血浆激素蛋白<sup>[4-5]</sup>, 约占全部血清蛋白成分的 0.01%, 其血浆中浓度与内脏脂肪聚集呈负相关<sup>[6]</sup>。在肥胖的动物、人

及 T2DM 患者体内血浆中 APN 浓度是下降的。低 APN 血症促进了胰岛素抵抗 (Insulin resistance, IR), 加速了肥胖相关的 AS 形成<sup>[5]</sup>。APN 是一种有多重心血管保护效应的因子, 可通过影响内皮素-1 和一氧化氮的释放, 改善血管内皮功能<sup>[7]</sup>。它在调节胰岛素敏感性及能量平衡方面有重要的作用, APN 通过刺激脂肪酸氧化作用降低血浆中甘油三酯, 并通过增加胰岛素敏感性改进葡萄糖代谢。此外, APN 可能通过抑制单核巨噬细胞的迁移及向泡沫细胞的转化而抑制炎症过程。在肥胖及 T2DM 患者中 APN 基因表达是下调的。低 APN 血症是 T2DM 患者中冠脉病变的独立危险因素<sup>[6]</sup>。T2DM 合并 CHD 患者血浆 APN 水平较单纯 T2DM 者低, 健康人群最高<sup>[8-9]</sup>。本研究结果与此结论相似, 即 T2DM 不伴 CHD 及 T2DM 合并 CHD 患者血清 APN 水平均明显低于正常对照组, T2DM 并发 CHD 患者血清 APN 水平亦明显低于 T2DM 不伴 CHD 组, 可见 APN 水平减低是 DM 并发 CHD 的独立危险因素, 其在 T2DM 合并 CHD 的发生发展中起着一定作用。APN 在循环中以二聚体、三聚体或高分子六聚体蛋白复合物形式存在, 在体内介导代谢作用的主要受体是 APN 受体 1 和 APN 受体 2。APN 刺激磷酸化和 AMP 激酶激活作用, 从而发挥对血管内皮组织的直接作用, 减少对机械损伤的炎症作用, 并加强了载脂蛋白 E 缺乏情况下的内皮组织的保护作用。低 APN 血症与肥胖、代谢综合征 (MS)、AS、CHD、T2DM 直接相关, 故提高血清中 APN 水平有助于改善上述疾病。已有研究表明, 生活方式的干预有助于改善血浆中 APN 水平, 同时服用抗 DM 及心血管药物, 如格列美脲、ACEI/ARB 等能提高血浆中 APN 浓度, 刘丽华等<sup>[10]</sup>研究表明合并冠心病的 2 型糖尿病患者服用他汀类药物后 APN 水平亦有所升高。提高血浆中 APN 水平的新药开发是今后研究的重点, 诱导激活 APN 受体或信号转导系统的靶向药物, 或者是特定 APN 促效药的发展都将可能是今后研究热点<sup>[11]</sup>。

IL-6、hs-CRP 均为血管炎症反应的标记物, 并已被确定为心血管危险因素<sup>[12]</sup>。本文研究结果显示, T2DM 不伴 CHD 组血清 IL-6、hs-CRP 水平明显高于对照组, T2DM 并发 CHD 组血清 IL-6、hs-CRP 水平亦明显高于 T2DM 不伴 CHD 组, 可见炎症反应参与了 T2DM、AS 形成及 CHD 发展。检测 T2DM 人群中 IL-6、CRP 水平, 可预测其发生 CHD 的风险, 并对高风险人群进一步检查以明确 CHD 的诊断, 并更好治疗, 同时降低血清中 IL-6、CRP 的治疗策略, 可以改进以慢性炎症状态为特征的 DM 患者的血管功能<sup>[12]</sup>。在合并 CHD 的 T2DM 患者中应用二甲双胍, 不但能改善 IR, 还能使全身炎症反应活性下降, 从而

明显延缓 DM 血管并发症的发生发展<sup>[13]</sup>。

Pearson 相关性分析显示 T2DM 合并 CHD 患者的 APN 与 hs-CRP 及 IL-6 水平呈显著负相关, 这进一步支持了 APN 抑制炎症反应学说。同时 hs-CRP 与 IL-6 水平呈显著正相关, 表明 hs-CRP 与炎症因子产生有关, 受其调控。Jialal 等<sup>[14]</sup>表明 IL-6 等炎症因子的产生促进了 CRP 的产生, CRP 亦能促进人类单核-巨噬细胞中例如 IL-6 等炎症因子的分泌<sup>[15]</sup>。有调查表明在患者动脉粥样硬化病变和血管壁细胞中发现 CRP mRNA 和蛋白表达增加, 体外实验观察到 CRP 促进了 AS 产生, 可见, CRP 与 IL-6 协同作用共同促进了 AS 的发生发展。此外, 相关分析表明 T2DM 合并 CHD 患者中 GhbA<sub>1c</sub> 与 hs-CRP 及 IL-6 水平呈显著正相关, GhbA<sub>1c</sub> 反映患者近 3 个月血糖控制情况, 这说明患者血糖控制越差, 炎症因子水平越高, 从而加速了糖尿病患者冠脉粥样硬化病变的发生发展。

总之, APN 作为抗 AS 病变的保护因子而 IL-6、hs-CRP 作为致 AS 病变的炎症因子, 它们在 T2DM 患者体内存在异常表达, 在 T2DM 合并 CHD 患者中更为显著。上述炎症因子共同参与了 T2DM 合并 CHD 患者冠脉粥样硬化病变的发生发展。早期干预这些炎症因子的水平可有效延缓 T2DM 患者 CHD 的发生发展, 这对糖尿病大血管病变的防治具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] Robert K, Susanne Z, Teake K. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 79(3): 360-376.
- [2] Pasqui AL, Bova G, Maffei S, et al. Immune factors in atherosclerosis [J]. *Ann Ital Med Int*, 2005, 20(2): 81-89.
- [3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 [Z]. 2010.
- [4] Matsubara M, Maruokas S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentrations in normal-weight and obese women [J]. *Eur J Endocrinol*, 2002, 147(2): 173-180.
- [5] Beltowski J. Adiponectin and resistin—new hormones of white adipose tissue [J]. *Med Sci Monit*, 2003, 9(2): 55-61.
- [6] Su H, Lau WB, Ma XL. Hypoadiponectinaemia in diabetes mellitus type 2: molecular mechanisms and clinical significance [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2011, 38(12): 897-904.
- [7] 张震, 侯明辉, 孟杰, 等. 2 型糖尿病合并冠心病患者血清脂联素、内皮素-1 和一氧化氮与血管内皮功能相关性研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2009, 19(4): 610-613.
- [8] Ezenwaka CE, Kalloo R. Caribbean female patients with type 2 diabetes mellitus have lower serum levels of adiponectin than nondiabetic subjects [J]. *Neth J Med*, 2005, 63(2): 64-69.
- [9] 辛雅萍, 张苏河, 张东铭, 等. 2 型糖尿病合并冠心病患者血清脂联素水平与胰岛素抵抗的关系研究 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2014, 17(17): 57-58.
- [10] 刘丽华, 罗培. 冠心病合并 2 型糖尿病患者主要生理指标分析及阿托伐他汀钙的应用价值 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2015, 24(16): 1756-1758.

## 心绞痛患者血清 Hcy 含量 及其与冠脉病变程度、血清炎症因子水平的关系

臧贵明, 何疆春, 王 杰, 张廷彬

(中国人民解放军海军总医院健康管理中心, 北京 100048)

**【摘要】** 目的 探讨心绞痛患者血清同型半胱氨酸(Hcy)的含量及其与冠脉病变程度、血清炎症因子水平的关系。**方法** 选择在本院接受住院治疗的心绞痛患者 128 例作为观察组,按照冠脉病变程度分为 1 支病变组 34 例,2 支病变组 62 例,3 支病变组 32 例,同时选择同期在本院体检的健康人 58 例作为对照组,检测血浆 Hcy、叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 以及炎症因子水平。**结果** (1)观察组患者的血浆 Hcy 水平高于对照组,叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );(2)心绞痛不同病变程度患者的血浆 Hcy、叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平差异有统计学意义( $P<0.05$ );且病变程度越重,血浆 Hcy 水平越高,叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平越低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );(3)心绞痛患者的血浆炎症因子水平均高于对照组,且病变程度越重,血浆炎症因子含量越高差异有统计学意义( $P<0.05$ );(4)血浆 Hcy 水平与 C 反应蛋白(CRP)、白介素-6 (IL-6)、白介素-10 (IL-10)水平呈正相关;叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 水平与 CRP、IL-6、IL-10 水平呈负相关。**结论** 心绞痛患者血浆 Hcy、叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 以及 IL-10、IL-6、CRP 水平上升,且 Hcy 相关指标与冠脉病变程度、血清炎症因子水平具有相关性。

**【关键词】** 心绞痛;同型半胱氨酸;冠脉病变;炎症因子

**【中图分类号】** R541.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2015)22-3301-03

**Serum Hcy level in patients with angina and its relationship with coronary artery lesions degree, serum inflammatory cytokines levels.** ZANG Gui-ming, HE Jiang-chun, WANG Jie, ZHANG Ting-bing. Health Management Center, PLA Navy General Hospital, Beijing 100048, CHINA

**【Abstract】 Objective** To analyze homocysteine (Hcy) level in patients with angina and its relationship with coronary artery lesions degree, serum inflammatory cytokines levels. **Methods** A total of 128 patients with angina in our hospital were choose as observation group, which were divided into three groups according to degree of coronary lesion: one lesion group (34 cases), two lesions group (62 cases), three lesions group (32 cases). At same time, 58 healthy check-up people in our hospital were selected as control group. The levels of Hcy, folate, vitamin B<sub>12</sub> and inflammatory cytokines were detected. **Results** (1) The level of Hcy in the observation group was significantly higher than that of the control group, while folate, vitamin B<sub>12</sub> levels were significantly lower ( $P<0.05$ ). (2) The levels of Hcy, folate, vitamin B<sub>12</sub> showed statistically significant difference between the three groups of patients with different degree of coronary lesion. As lesion degree got worse, Hcy level was higher, and folate, vitamin B<sub>12</sub> levels were lower ( $P<0.05$ ). (3) The inflammatory factor levels in patients with angina were significantly higher than those of control group. As lesion degree got worse, the inflammatory factors levels became significantly higher ( $P<0.05$ ). (4) Hcy level was positively correlated with the levels of interleukin-10 (IL-10), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP). Folate, vitamin B<sub>12</sub> levels were negatively correlated with the levels of IL-10, IL-6, CRP. **Conclusion** The plasma levels of Hcy, folate, vitamin B<sub>12</sub>, as well as IL-10, IL-6, CRP, all increase in patients with angina. Hcy related indexes are correlated with coronary artery lesion degree and serum inflammatory factors levels.

**【Key words】** Angina; Homocysteine (Hcy); Coronary artery lesions; Inflammatory cytokines

通讯作者:臧贵明。E-mail:zanguiming@163.com

\*\*\*\*\*

[11] Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? [J]. Cardiovasc Diabetol, 2014, 13: 103.

[12] Guzel S, Seven A, Kocaoğlu A, et al. Osteoprotegerin, leptin and IL-6: Association with silent myocardial ischemia in type 2 diabetes mellitus [J]. Diab Vasc Dis Res, 2013, 10(1): 25-31.

[13] Lavrenko AV, Kutsenko LA, Solokhina IL, et al. Efficacy of metfor-

min as initial therapy in patients with coronary artery disease and diabetes type 2 [J]. Lik Sprava, 2011, (1-2): 89-95.

[14] Jialal I, Devarai S, Venuqopal SK. C-Reactive Protein: Risk Marker or Mediator in Atherothrombosis? [J]. Hypertension, 2004, 44(1): 6-11.

[15] Devarai S, Sinqh U, Jialal I. The Evolving Role of C-Reactive Protein in Atherothrombosis [J]. Clin Chem, 2009, 55(2): 229-238.

(收稿日期:2015-05-28)