PJCCPVD January 2019，Vol.27 No.1 http：//www.syxnf.net

·前沿进展·

慢性阻塞性肺疾病与动脉粥样硬化共同危险因素及发病机制的研究进展

陈丹丹，杨中卫

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病（COPD）是一种以持续气流受限为主要特征的慢性呼吸系统疾病。近年来随着空气污染加重、吸烟人数增多，COPD患病率及病死率呈逐年增长趋势，已成为严重的公共卫生问题之一。既往研究表明，COPD患者除肺部炎性表现外，还伴有心血管疾病（CVD）等肺外严重病变。动脉粥样硬化是CVD的主要病理基础，近年来已成为COPD并CVD研究领域的热点。本研究旨在综述COPD与颈动脉粥样硬化的共同危险因素及发病机制，以期为降低COPD患者CVD发生风险提供参考。

【关键词】 肺疾病，慢性阻塞性；动脉粥样硬化；危险因素；发病机制；综述

【中图分类号】 R 563.9 【文献标识码】 A DOI：10.3969/j.issn.1008-5971.2019.01.026

陈丹丹，杨中卫.慢性阻塞性肺疾病与动脉粥样硬化共同危险因素及发病机制的研究进展［J］.实用心脑肺血管病杂志，2019，27（1）：116-120.［www.syxnf.net］

CHEN D D，YANG Z W.Progress on common risk factors and pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease and atherosclerosis［J］.Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease，2019，27（1）：116-120.

Progress on Common Risk Factors and Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Atherosclerosis

CHEN Dandan，YANG Zhongwei

Department of Respiratory and Critical Care Medicine，Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine，Shiyan 442008，China

Corresponding author：YANG Zhongwei，E-mail：yzwywd@163.com

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease（COPD）is one kind of chronic respiratory disease，which mainly performed as continuous airflow limitation. In recent years，morbidity and mortality of COPD showed a rising tendency year by year as the worsening air pollution and increased smokers，which becomes one of serious public health problems at present. Previous studies showed that，COPD patients usually complicated with severe extrapulmonary disease except for pulmonary inflammatory manifestations，such as cardiovascular disease. Atherosclerosis is the major pathological basis of cardiovascular disease，and it became one of research highlights in COPD combined with cardiovascular disease. This paper received the common risk factors and pathogenesis of COPD and atherosclerosis，to provide a reference for reducing the risk of cardiovascular disease in patients with COPD.

【Key words】 Pulmonary disease，chronic obstructive；Atherosclerosis；Risk factors；Pathogenesis；Review

慢性阻塞性肺疾病（COPD）是一种以持续气流受限为主要特征的慢性呼吸系统疾病，主要发病原因为显著暴露于有毒颗粒或气体导致气道和/或肺泡异常[1]。COPD是全球范围内发病率和病死率最高的疾病之一，预计2020年将成为世界范围内第三大因病死亡原因[2]。既往研究表明，COPD患者除肺部炎性表现外，还伴有肺外其他系统严重病变，如心血管疾病（CVD）、骨骼肌功能障碍、支气管恶性病变、代谢综合征、糖尿病、支气管扩张、感染、认知功能损伤及抑郁等，其中CVD是COPD的常见合并症[3-4]。COPD并CVD患者病死率较单纯COPD患者升高3~4倍，心血管不良事件（如心力衰竭、心律失常、心肌梗死）发生风险明显升高[5]。动脉粥样硬化是CVD的主要病理基础。本研究旨在综述COPD与动脉粥样硬化的共同危险因素及发病机制，旨在为降低COPD患者CVD发生风险提供理论依据。

1 危险因素

1.1 年龄 包鹤龄等[6]调查结果显示，1990—2014年我国40岁及以上人群COPD患病率为9.9%，提示40岁及以上人群COPD患病风险较高。李娟等[7]研究结果显示，年龄是COPD患者的主要危险因素，年龄越大则COPD发生风险越高。ALBU等[8]研究结果显示，年龄是颈动脉粥样硬化斑块形成的重要影响因素之一，年龄越大则颈动脉粥样硬化斑块形成风险越高。郭璐等[9]研究结果显示，年龄与COPD患者颈动

442008 湖北省十堰市，湖北医药学院附属东风医院呼吸与危重症学科

通信作者：杨中卫，E-mail：yzwywd@163.com

脉内膜中层厚度（cIMT）独立相关，提示年龄与COPD患者颈动脉粥样硬化斑块形成有关。

1.2　性别　包鹤龄等[6]调查结果显示，我国40岁及以上人群中男性COPD患病率为13.0%〔95%*CI*（11.5%，14.4%）〕高于女性的5.8%〔95%*CI*（4.9%，6.6%）〕。李娟等[7]研究结果显示，男性是40岁以上人群COPD发病的危险因素。多项研究表明，性别是动脉粥样硬化的影响因素，男性动脉粥样硬化发生风险高于女性[10-11]。

1.3　吸烟　吸烟是COPD的主要危险因素，吸烟者COPD患病率较不吸烟者高2~8倍，且烟龄越长、吸烟量越大则COPD患病率越高[12]。既往研究表明，吸烟可导致慢性炎性反应、肺功能损伤并增加颈动脉粥样硬化发生风险，而戒烟可能减轻甚至逆转动脉粥样硬化，提示吸烟是动脉粥样硬化的危险因素[13]。

COPD患者是动脉粥样硬化的高风险人群[9]，而高龄、男性及吸烟是二者的主要共同危险因素。

2　发病机制

COPD易患动脉粥样硬化的原因可能为两种疾病有共同发病机制，其中炎性反应为主要共同发病机制[14-15]，氧化应激、血管内皮细胞功能损伤、缺氧及遗传可能也是COPD和动脉粥样硬化的共同发病机制[16-17]。

2.1　炎性反应　COPD以外周气道、肺实质及肺血管中巨噬细胞、活化的中性粒细胞及淋巴细胞〔主要包括Tc1、Th1、Th17及3类固有淋巴细胞（ILC3）〕等炎性细胞数量增加为特征。既往研究表明，COPD除存在肺局部炎性反应外，还存在系统性炎性反应，主要表现为血液循环中炎性反应标志物〔如C反应蛋白（CRP）、白介素6（IL-6）、白介素8（IL-8）、肿瘤坏死因子α（TNF-α）、纤维蛋白原、白细胞计数等〕水平升高[18]，但具体机制尚不清楚，可能是肺部多种前炎性反应标志物“溢出”到血液循环所致。

众所周知，炎性反应是动脉粥样硬化的主要发病机制，具体如下：（1）炎性反应所致血管内皮细胞损伤是动脉粥样硬化的始动因素，活化的T淋巴细胞和巨噬细胞刺激细胞因子释放，诱导内皮细胞黏附分子表达增加，导致血液循环中白细胞附壁并迁移至血管内膜；（2）炎性反应时单核/巨噬细胞清道夫受体表达增加，脂质摄取增多并促进泡沫细胞分泌细胞因子〔如白介素1（IL-1）、IL-6、TNF-α〕，促进动脉粥样硬化斑块形成，进而影响动脉粥样硬化发生发展；（3）CRP可通过抑制一氧化氮合酶活性而影响血管内皮细胞功能及纤溶酶原激活物生成，损伤内皮细胞纤溶功能，进而促进动脉粥样硬化斑块破裂及血栓形成[19]；（4）炎症级联反应激活会导致高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平降低，胆固醇逆向转运受阻及载脂蛋白、酶抗氧化能力和三磷腺苷（ATP）结合盒功能障碍，HDL-C和磷脂减少反过来又刺激炎性反应，进而促进动脉粥样硬化形成[20]。

郭璐等[9]研究结果显示，cIMT与COPD患者血清超敏C反应蛋白（hs-CRP）水平独立相关，提示COPD患者潜伏感染或连续活动性感染周期性的激活对颈动脉粥样硬化形成及发展具有促进作用。炎性反应是COPD和动脉粥样硬化的共同主要发病机制。

2.2　氧化应激　氧化应激指活性氧（ROS）生成和抗氧化防御系统之间的不平衡状态，是COPD的主要发病机制之一，具体如下：（1）氧化应激持续增高导致肺部炎性反应和全身炎症反应持续增强[20]；（2）氧化剂可减弱中性粒细胞的变形能力，通过激活组蛋白乙酰转移酶、解开染色质结构而促进多个炎性基因表达及激活核因子κB、激活蛋白1（AP-1）等细胞内信号通路，进而放大炎性反应，而募集、活化的中性粒细胞释放ROS又加重肺组织损伤；（3）既往研究表明，氧化-抗氧化失衡可能与COPD患者血管内皮功能损伤有关[21]。

既往研究表明，COPD患者呼出气凝集液、痰液及血液循环中氧化应激标志物（如过氧化氢、8-异前列烷）明显升高，提示COPD患者氧化-抗氧化系统失衡不仅导致肺局部组织损伤，还引起其他系统组织损伤[1]。氧化修饰的核酸、蛋白质和脂类增加除可直接造成肺损伤或诱导各种细胞反应外，还影响细胞外基质和血管重塑，导致抗蛋白酶失活、细胞早衰、黏液分泌增加、激素抵抗增强及促进血管内皮细胞功能损伤、动脉粥样硬化发生发展，进而导致心肌细胞凋亡及心肌收缩力降低，提示氧化应激参与动脉粥样硬化的发生发展[22]。

2.3　血管内皮细胞功能损伤　既往研究结果显示，血流介导的血管扩张功能（FMD）与COPD患者第1秒用力呼气容积占预计值百分比（FEV_1%）呈正相关，提示血管内皮细胞功能损伤程度与气道阻塞严重程度呈正相关，血管内皮细胞功能损伤可能参与COPD的发生发展[23]。

血管内皮细胞功能损伤是动脉粥样硬化的始动因素。一项Meta分析结果显示，主动脉脉搏波传导速度（PWV）每增加1 m/s，心血管事件发生风险增加14%，心血管死亡风险增加15%，全因死亡风险增加15%，提示血管内皮细胞功能损伤与心血管疾病发生有关[24]。

2.4　缺氧　COPD患者存在间歇性（如运动或睡眠期间）低氧血症，重度COPD和慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）患者持续存在低氧血症。目前研究表明，缺氧与许多致动脉粥样硬化作用有关，如系统性炎性反应、氧化应激及血压升高等[20]。动物实验结果显示，大鼠心肌组织中脂质过氧化物酶水平升高，抗氧化超氧化物歧化酶水平降低，表明低氧环境下氧化应激增强[25]。

肺功能损伤导致缺氧可能是加重动脉粥样硬化的机制之一。一项爱丁堡调查结果显示，健康男性受试者血氧饱和度降至80% 1 h后心率增快、心脏指数增加及动脉反射波增强指数反应性降低，提示健康人经历急性短期缺氧后会出现血流动力学改变，故推测COPD患者长期缺氧会促发CVD[26]。

2.5　遗传　严重遗传性α-1抗胰蛋白酶（AATD）缺乏是COPD具有遗传性的最好证据[27]。研究表明，涉及决定机体肺功能的一些遗传基因也影响动脉粥样硬化和CVD的遗传易感性，如SABATER-LLEAL等[28]发现，位于HTR4基因的rs3995090和位于CKNE2基因的rs2865531是两个肺功能相关单核苷酸多态位点，rs3995090与可增加CVD风险的次要等位基因rs997814T一同定位于HTR4基因，且与cIMT关系密切，表明COPD与CAD可能存在共同的遗传途径。

3 动脉粥样硬化相关标志物与 COPD 的关系

cIMT、高密度脂蛋白（HDL）及其主要相关因子载脂蛋白 AⅠ（ApoA-Ⅰ）、致动脉粥样硬化指数是常见的动脉粥样硬化相关标志物[29]。

3.1 cIMT cIMT 是亚临床动脉粥样硬化的重要生物标志物，cIMT>1.0 mm 定义为增厚，>1.5 mm 定义为斑块形成[30]；此外，其还是公认的心血管事件预测因子，与年龄、性别和心血管风险因素无关[31]。CHINDHI 等[32]研究结果显示，COPD 患者平均 cIMT 大于健康对照者〔（1.07±0.49）mm 比（0.75±0.33）mm，P<0.001〕，内膜增厚及斑块发生率均高于健康对照者〔（67.6% 比 25.8%，38.7% 比 13.7%，P<0.001）〕；多元线性回归分析结果显示，COPD 是内膜增厚的独立预测因子；多因素 Logistic 回归分析结果显示，COPD 是颈动脉粥样硬化斑块的独立危险因素（β=0.85，P<0.05）。POBEHA 等[33]研究结果显示，COPD 发生率与 cIMT 呈直线相关关系。

3.2 HDL 及 ApoA-Ⅰ GORDON 等[34]认为，HDL 及 ApoA-Ⅰ是预防和治疗肺部疾病的潜在“新靶点”。HDL 及 ApoA-Ⅰ除介导细胞内胆固醇逆向转运外，还具有抗氧化、抗炎、抗细胞凋亡及保护血管等作用；HDL 及 ApoA-Ⅰ在正常肺脏及各种疾病状态下均具有保护作用，包括急性肺损伤（ALI）、哮喘、COPD、肺癌、肺动脉高压、肺纤维化和病毒性肺炎[35]。此外，合成的 ApoA-I 模拟肽已显示在 ALI、哮喘、肺动脉高压和流感性肺炎的动物模型中具有保护作用[36]。

3.3 致动脉粥样硬化指数 非 HDL-C/HDL 比值又称为致动脉粥样硬化指数[37]。既往研究表明，致动脉粥样硬化指数对糖尿病、代谢综合征、原发性高血压、家族性地中海热、妊娠期高血压及精神疾病患者 CVD 发生风险具有一定预测价值[38-46]，但其对 COPD 患者心血管疾病发生风险的预测价值研究报道少见。王宏坤等[47]研究结果显示，老年 COPD 患者外周动脉粥样硬化发生率较高，且气道阻塞严重程度越重则其外周动脉硬化程度越重，但并没有讨论与动脉粥样硬化指数的关系。

4 治疗

近年研究表明，对 COPD 并 CVD 患者采用高选择性 β_2-受体激动剂治疗后心血管事件未出现增加[48]。近期一项 Meta 分析结果显示，采用 β-受体阻滞剂治疗后，COPD 并 CVD 患者病死率明显降低，急性加重次数明显减少，分析原因可能为 β-受体阻滞剂能抑制交感神经系统活性，降低心率，改善心肌血流灌注，进而降低心律失常发生风险[49]。

5 小结

动脉粥样硬化会导致 COPD 患者病死率增加，COPD 又会促进动脉粥样硬化发生发展，分析原因可能与二者具有共同危险因素及发病机制有关。因此，治疗 COPD 的同时应结合患者具体情况考虑行抗动脉粥样硬化治疗，以降低 COPD 患者 CVD 发病率及病死率，有效改善患者预后。

参考文献

[1] VOGELMEIER C F, CRINER G J, MARTINEZ F J, et al.Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report.GOLD Executive Summary[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(5): 557-582.DOI: 10.1164/rccm.201701-0218PP.

[2] VESTBO J, HURD S S, AGUSTI A G, et al.Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary[J].Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4): 347-365.DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.

[3] RABINOVICH R A, MACNEE W.Should we treat chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular disease?[J]. Expert Rev Respir Med, 2015, 9(4): 459-472.DOI: 10.1586/17476348.2015.1070099.

[4] CAVAILLÈS A, BRINCHAULT-RABIN G, DIXMIER A, et al. Comorbidities of COPD[J].Eur Respir Rev, 2013, 22(130): 454-475.DOI: 10.1183/09059180.00008612.

[5] CALVERLEY P M, ANDERSON J A, CELLI B, et al.Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results[J].Thorax, 2010, 65(8): 719-725.DOI: 10.1136/thx.2010.136077.

[6] 包鹤龄，方利文，王临虹.1990—2014 年中国 40 岁及以上人群慢性阻塞性肺疾病患病率的 Meta 分析[J]. 中华流行病学杂志，2016, 37(1): 119-124.DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.01.026.

[7] 李娟，刘翩，黎晓强，等.40 岁以上人群慢性阻塞性肺疾病患病率及危险因素研究[J]. 重庆医学，2016, 45(3): 396-398.DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.03.035.

[8] ALBU A, FODOR D, C BONDOR C, et al.Carotid arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J], Acta Physiologica Hung, 2011, 98(2): 117-127.DOI: 10.1556/APHysiol.98.2011.2.3.

[9] 郭璐，解郑良，刘跃建，等. 慢性阻塞性肺疾病患者合并动脉粥样硬化的危险因素研究[J]. 中国呼吸与危重监护杂志，2011, 10(4): 376-379.DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2011.04.015.

[10] 商静，李玮，徐付印，等. 超声评价东营地区 45 岁及以上人群颈动脉粥样硬化现状[J]. 中国动脉硬化杂志，2017, 25(3): 293-296.DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2017.03.015.

[11] 杨敏京，张永辉，刘洁琳，等. 社区中老年人群颈动脉粥样硬化影响因素分析[J]. 首都医科大学学报，2013, 34(6): 868-871.DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2013.06.017.

[12] 聂晓红，江川，李雪梅. 吸烟对男性慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响及相关性分析[J]. 华西医学，2017, 32(6): 852-856.

[13] CORBI G, BIANCO A, TURCHIARELLI V, et al.Potential mechanisms linking atherosclerosis and increased cardiovascular risk in COPD: focus on Sirtuins[J].Int J Mol Sci, 2013, 14(6): 12696-12713.DOI: 10.3390/ijms140612696.

[14] NUSSBAUMER-OCHSNER Y, RABE K F.Systemic manifestations of COPD[J].Chest, 2011, 139(1): 165-173.DOI: 10.1378/chest.10-1252.

[15] GAISL T，SCHLATZER C，SCHWARZ E I，et al.Coronary artery calcification，epicardial fat burden，and cardiovascular events in chronic obstructive pulmonary disease [J].PLoS One，2015，10（5）：e0126613.DOI：10.1371/journal.pone.0126613.

[16] MACLAY J D，MACNEE W.Cardiovascular disease in COPD：mechanisms [J].Chest，2013，143（3）：798-807.DOI：10.1378/chest.12-0938.

[17] SHAW J G，VAUGHAN A，DENT A G，et al.Biomarkers of progression of chronic obstructive pulmonary disease（COPD）[J].J Thorac Dis，2014，6（11）：1532-1547.DOI：10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.33.

[18] 李红，吕志强，梁瑞韵.慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病的研究进展[J].临床肺科杂志，2017，22（4）：729-734.DOI：10.3969/j.issn.1009-6663.2017.04.043.

[19] ESTEVE E，RICART W，FERNÁNDEZ-REAL J M.Dyslipidemia and inflammation：an evolutionary conserved mechanism [J].Clin Nutr，2005，24（1）：16-31.DOI：10.1016/j.clnu.2004.08.004.

[20] MEIHUA G，JIAN W，NANSHAN Z.Research progress of the role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD [J].Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi，2015，38（3）：222-224.

[21] IVES S J，HARRIS R A，WITMAN M A，et al.Vascular dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease：the role of redox balance [J].Hypertension，2014，63（3）：459-467.DOI：10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02255.

[22] BERNARDO I，BOZINOVSKI S，VLAHOS R.Targeting oxidant-dependent mechanisms for the treatment of COPD and its comorbidities [J].Pharmacol Ther，2015，155：60-79.DOI：10.1016/j.pharmthera.2015.08.005.

[23] CLARENBACH C F，SENN O，SIEVI N A，et al.Determinants of endothelial function in patients with COPD [J].Eur Respir J，2013，42（5）：1194-1204.DOI：10.1183/09031936.00144612.

[24] VLACHOPOULOS C，AZNAOURIDIS K，STEFANADIS C.Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness：a systematic review and meta-analysis [J].J Am Coll Cardiol，2010，55（13）：1318-1327.DOI：10.1016/j.jacc.2009.10.061.

[25] CHEN L，EINBINDER E，ZHANG Q，et al.Oxidative stress and left ventricular function with chronic intermittent hypoxia in rats[J].Am J Respir Crit Care Med，2005，172（7）：915-920.

[26] THOMSON A J，DRUMMOND G B，WARING W S，et al.Effects of short-term isocapnic hyperoxia and hypoxia on cardiovascular function [J].J Appl Physiol（1985），2006，101（3）：809-816.DOI：10.1152/japplphysiol.01185.2005.

[27] STOLLER J K，ABOUSSOUAN L S.Alphal-antitrypsin deficiency [J].Lancet，2005，365（9478）：2225-2236.DOI：10.1016/S0140-6736（05）66781-5.

[28] SABATER-LLEAL M，MÄLARSTIG A，FOLKERSEN L，et al.Common genetic determinants of lung function，subclinical atherosclerosis and risk of coronary artery disease [J].PLoS One，2014，9（8）：el04082.DOI：10.1371/journal.pone.0104082.

[29] WANG L Y，ZHU Y N，CUI J J，et al.Subclinical atherosclerosis risk markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease：A systematic review and meta-analysis [J].Respir Med，2017，123：18-27.DOI：10.1016/j.rmed.2016.12.004.

[30] CHINDHI S，THAKUR S，SARKAR M，et al. Subclinical atherosclerotic vascular disease in chronic obstructive pulmonary disease：Prospective hospital-based case control study [J]. Lung India，2015，32（2）：137-141. DOI：10.4103/0970-2113.152624.

[31] BAUER M，CAVIEZEL S，TEYNOR A，et al.Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis [J].Swiss Med Wkly，2012，142：w13705.DOI：10.4414/smw.2012.13705.

[32] CHINDHI S，THAKUR S，SARKAR M，et al.Subclinical atherosclerotic vascular disease in chronic obstructive pulmonary disease：Prospective hospital-based case control study [J].Lung India，2015，32（2）：137-141.DOI：10.4103/0970-2113.152624.

[33] POBEHA P，SKYBA P，JOPPA P，et al.Carotid intima-media thickness in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J].Bratisl Lek Listy，2011，112（1）：24-28.

[34] GORDON E M，FIGUEROA D M，BAROCHIA A V，et al.High-density Lipoproteins and Apolipoprotein A-I：Potential New Players in the Prevention and Treatment of Lung Disease [J].Front Pharmacol，2016，7：323.DOI：10.3389/fphar.2016.00323.

[35] 王耀勇，田瑶，吴建华，等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者高密度载脂蛋白A-Ⅰ、A-Ⅱ和血清淀粉样蛋白A水平变化及意义[J].中国老年学杂志，2018，38（21）：5216-5217.

[36] ROSENSON R S，BREWER H B Jr，ANSELL B J，et al.Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease [J].Nat Rev Cardiol，2016，13（1）：48-60.DOI：10.1038/nrcardio.2015.124.

[37] DOBIÁSOVÁ M，FROHLICH J.The plasma parameter log（TG/HDL-C）as an atherogenic index：correlation with lipoprotein particle size and esterification rate in apoB-lipoprotein-depleted plasma（FER（HDL））[J].Clin Biochem，2001，34（7）：583-588.

[38] ACAY A，ULU M S，AHSEN A，et al.Atherogenic index as a predictor of atherosclerosis in subjects with familial Mediterranean fever [J].Medicina（Kaunas），2014，50（6）：329-333.DOI：10.1016/j.medici.2014.11.009.

[39] CAMINHOTTO RDE O，FONSECA F L，CASTRO N C，et al.Atkins diet program rapidly decreases atherogenic index of plasma in trained adapted overweight men [J].Arch Endocrinol Metab，2015，59（6）：568-571.DOI：10.1590/2359-3997000000106.

[40] SINGH M，PATHAK M S， PAUL A.A study on Atherogenic Indices of Pregnancy Induced Hypertension Patients as Compared to Normal Pregnant Women [J].J Clin Diagn Res，2015，9（7）：

BC05-08.DOI: 10.7860/JCDR/2015/13505.6241.
[41] BAKRY O A, EL FARARGY S M, GHANAYEM N, et al.Atherogenic index of plasma in non-obese women with androgenetic alopecia [J].Int J Dermatol, 2015, 54(9): e339-344.DOI: 10.1111/ijd.12783.
[42] AKBAS E M, TIMUROGLU A, OZCICEK A, et al.Association of uric acid, atherogenic index of plasma and albuminuria in diabetes mellitus [J].Int J Clin Exp Med, 2014, 7(12): 5737-5743.
[43] NUNES S O, PICCOLI DE MELO L G, PIZZO DE CASTRO M R, et al.Atherogenic index of plasma and atherogenic coefficient are increased in major depression and bipolar disorder, especially when comorbid with tobacco use disorder [J].J Affect Disord, 2015, 172: 55-62.DOI: 10.1016/j.jad.2014.09.038.
[44] ESSIARAB F, TAKI H, LEBRAZI H, et al.Usefulness of lipid ratios and atherogenic index of plasma in obese Moroccan women with or without metabolic syndrome [J].Ethn Dis, 2014, 24(2): 207-212.
[45] BORTOLASCI C C, VARGAS H O, VARGAS NUNES S O, et al. Factors influencing insulin resistance in relation to atherogenicity in mood disorders, the metabolic syndrome and tobacco use disorder [J].J Affect Disord, 2015, 179: 148-155.DOI: 10.1016/j.jad.2015.03.041.
[46] TAUTU O F, DARABONT R, ONCIUL S, et al.New cardiovascular risk factors and their use for an accurate cardiovascular risk assessment in hypertensive patients [J]. Maedica (Buchar), 2014, 9(2): 127-134.
[47] 王宏坤, 邓永红, 刘源, 等. 老年慢性阻塞性肺疾病患者气道阻塞严重程度与动脉硬化的相关性探讨 [J]. 中国医师进修杂志, 2015, 38(6): 391-393.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2015.06.001.
[48] CALVERLEY P M, ANDERSON J A, CELLI B, et al.Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results [J].Thorax, 2010, 65(8): 719-725.DOI: 10.1136/thx.2010.136077.
[49] DU Q, SUN Y, DING N, et al.Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies [J].PLoS One, 2014, 9(11): el13048.DOI: 10.1371/journal.pone.0113048.

(收稿日期: 2018-08-12; 修回日期: 2018-12-15)
(本文编辑: 谢武英)

(上接第 115 页)

[44] SANGHAI S R, SARDANA M, HANSRA B, et al.Indexed Left Atrial Adipose Tissue Area Is Associated With Severity of Atrial Fibrillation and Atrial Fibrillation Recurrence Among Patients Undergoing Catheter Ablation [J].Front Cardiovasc Med, 2018, 5: 76.DOI: 10.3389/fcvm.2018.00076.
[45] ZGHAIB T, IPEK E G, ZAHID S, et al.Association of left atrial epicardial adipose tissue with electrogram bipolar voltage and fractionation: Electrophysiologic substrates for atrial fibrillation [J].Heart Rhythm, 2016, 13(12): 2333-2339.DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.08.030.
[46] OBA K, MAEDA M, MAIMAITUXUN G, et al.Effect of the Epicardial Adipose Tissue Volume on the Prevalence of Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation [J].Circ J, 2018, 82(7): 1778-1787.DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0021.
[47] MOE G K, ABILDSKOV J A.Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge [J].Am Heart J, 1959, 58(1): 59-70.
[48] 张健, 黄燕, 黄从新. 心房颤动的解剖学因素 [J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2017, 31(5): 385-389.
[49] LALANI G G, TRIKHA R, KRUMMEN D E, et al.Rotors and focal sources for human atrial fibrillation: mechanistic paradigm with direct clinical relevance [J].Circ J, 2014, 78(10): 2357-2366.
[50] SWARUP V, BAYKANER T, ROSTAMIAN A, et al.Stability of rotors and focal sources for human atrial fibrillation: focal impulse and rotor mapping (FIRM) of AF sources and fibrillatory conduction [J].J Cardiovasc Electrophysiol, 2015, 25(12): 1284-1292.DOI: 10.1111/jce.12559.
[51] SINGHAL R, LO L W, LIN Y J, et al.Intrinsic Cardiac Autonomic Ganglionated Plexi within Epicardial Fats Modulate the Atrial Substrate Remodeling: Experiences with Atrial Fibrillation Patients Receiving Catheter Ablation [J].Acta Cardiol Sin, 2016, 32(2): 174-184.
[52] FRANSSON E I, NORDIN M, MAGNUSSON HANSON L L, et al.Job strain and atrial fibrillation-Results from the Swedish Longitudinal Occupational Survey of Health and meta-analysis of three studies [J].Eur J Prev Cardiol, 2018, 25(11): 1142-1149.DOI: 10.1177/2047487318777387.
[53] EFIRD J T, JINDAL C, KISER A C, et al.Increased risk of atrial fibrillation among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery while receiving nitrates and antiplatelet agents [J].J Int Med Res, 2018, 46(8): 3183-3194.DOI: 10.1177/0300060518773934.
[54] LIM W H, CHOI E K, HAN K D, et al.Proteinuria Detected by Urine Dipstick Test as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Nationwide Population-Based Study [J].Sci Rep, 2017, 7(1): 6324.DOI: 10.1038/s41598-017-06579-0.

(收稿日期: 2018-10-12; 修回日期: 2019-01-16)
(本文编辑: 刘新蒙)