

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.06.026

血清胆红素、NO、ET-1、VEGF 水平联合检测对冠心病诊断价值*

殷昌斌 张健平 任 慧 李家伟 王立秋

(首都医科大学附属北京潞河医院检验科 北京 101149)

摘要 目的:探讨血清胆红素、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)水平联合检测对冠心病(CHD)的诊断价值。**方法:**选取2019年12月至2020年12月在我院治疗的冠心病患者65例作为观察组;另选取同期参与健康体检的60例健康人群作为对照组。对所有患者总胆红素水平(TBIL)、直接胆红素水平(DBIL)、NO、ET-1、VEGF表达水平进行检测,计算间接胆红素水平(IBIL),采用受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)比较血清胆红素、VEGF、ET-1和NO单独和联合检测对冠心病的诊断价值,采用单因素和多因素logistic回归分析法分析冠心病的影响因素。**结果:**与对照组相比,观察组患者血清IBIL、DBIL、TBIL、VEGF和NO检测结果均显著降低,ET-1检测结果显著升高($P<0.05$)。血清胆红素、VEGF、ET-1和NO对冠心病联合检测的AUC值显著高于单独检测值($P<0.05$)。观察组患者高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、肥胖的发生率明显高于对照组($P<0.05$)。多因素非条件logistic回归分析结果显示,高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、肥胖、血清胆红素、VEGF、ET-1和NO均可作为评估冠心病的危险因素,其中血清检测指标的关联强度依次为ET-1、VEGF、NO、胆红素($P<0.05$)。**结论:**冠心病患者血清胆红素代谢异常,血管内皮功能指标紊乱,是导致患者动脉粥样硬化的重要原因。血清胆红素、NO、ET-1、VEGF水平联合检测对冠心病诊断效能明显优于单个指标,且可作为冠心病发病风险的有效指标。

关键词:胆红素;一氧化氮;内皮素-1;血管内皮生长因子;冠心病

中图分类号:R541.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2022)06-1121-05

Diagnostic Value of Combined Detection of Serum Bilirubin, No, ET-1 and VEGF Levels in Coronary Heart Disease*

YIN Chang-bin, ZHANG Jian-ping, REN Hui, LI Jia-wei, WANG Li-qiu

(Department of Clinical Laboratory, Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing, 101149, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the diagnostic value of combined detection of serum bilirubin, no, ET-1 and VEGF levels in coronary heart disease. **Methods:** 65 patients with coronary heart disease treated in our hospital from December 2019 to December 2020 were selected as the observation group, and 60 healthy people who participated in the physical examination at the same period were selected as the control group. Total bilirubin levels (TBIL), direct bilirubin levels (DBIL), NO, ET-1 and VEGF expression levels were detected in all patients, and indirect bilirubin levels (IBIL) were calculated, and the correlation between each index was analyzed. The area under receiver operating characteristic curve(ROC)(AUC) was used to compare the diagnostic value of serum bilirubin, VEGF, ET-1 and NO alone and in combination in the diagnosis of coronary heart disease, and single factor and multivariate logistic regression analysis were used. Influencing factors of coronary heart disease. **Results:** Compared with the control group, the results of serum IBIL, DBIL, TBIL, VEGF and NO in the observation group were lower, the results of ET-1 increased($P<0.05$). The AUC value of the combined detection of serum bilirubin, VEGF, ET-1 and NO for coronary heart disease was higher than the single detection value($P<0.05$); the incidence of hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, and obesity in the observation group higher than control group ($P<0.05$). The results of multivariate unconditional logistic regression analysis showed that hypertension, diabetes, dyslipidemia, smoking, obesity, serum bilirubin, VEGF, ET-1 and NO were all risk factors for coronary heart disease, and the correlation strength of serum detection indexes was ET-1, VEGF, NO and bilirubin ($P<0.05$). **Conclusion:** Abnormal metabolism of serum bilirubin and dysfunction of vascular endothelial function are important causes of atherosclerosis in patients with coronary heart disease. Combined detection of serum bilirubin, NO, ET-1 and VEGF levels is significantly better than single index in the diagnosis of CORONARY heart disease, and can be used as an effective indicator of the risk of coronary heart disease.

Key words: Bilirubin; Nitric oxide; Endothelin-1; Vascular endothelial growth factor; Coronary Heart Disease

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)06-1121-05

* 基金项目:北京市卫计委科研资助项目(20160603)

作者简介:殷昌斌(1971-),本科,副主任医师,研究方向:临床生化检验,电话:13522734768,E-mail:yinchangb4768@163.com

(收稿日期:2021-07-23 接受日期:2021-08-19)

前言

冠心病(Coronary Heart Disease, CHD)是一种常见心脏疾病,严重威胁中老年人生命和健康^[1]。近年来,随着国民经济水平的不断提高,生活习惯和饮食结构的变化以及老龄化程度的不断加深,冠心病的发生率居高不下^[2]。CHD的发病是一个极其复杂的过程,目前学者认为其发病机制可能与脂肪浸润、血栓形成与血小板聚集、内皮损伤、炎症反应等密切相关^[3,4]。血清胆红素是血红素代谢的终产物,是一种内源性抗氧化的生物还原剂,具有抗炎、清除自由基、限制血管平滑肌细胞迁移和增殖等作用^[5]。胆红素与CHD密切相关,通过降低氧化应激及脂质氧化介导的血管内皮损伤降低CHD发生率。CHD发生始动因素是血管内皮细胞功能出现障碍^[6,7],而一氧化氮(Nitric oxide, NO)、内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)是内皮细胞合成的血管活性物质,是维持血管基础张力的主要物质。三个物质的合成、释放以及失衡直接影响血管的基础张力,与CHD的发生和发展密切相关^[8-10]。本研究探讨血清胆红素、一氧化氮(NO)、内皮素-1(ET-1)、血管内皮生长因子(VEGF)水平联合检测对冠心病(CHD)的诊断价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2019年12月至2020年12月在我院治疗的冠心病患者65例作为观察组,其中男35例、女30例,年龄36~82岁,平均年龄(62.4±14.0)岁;急性心肌梗死20例,稳定性心绞痛21例,不稳定性心绞痛24例;另选取同期参与健康体检的60例健康人群作为对照组,其中男30例、女30例,年龄33~81岁,平均年龄(61.1±13.1)岁。两组患者的一般资料无差异($P>0.05$)。

纳入标准:所有病例均经冠状动脉造影确诊,排除肋间神经痛者、心肌梗塞^[11];患者均知情且自愿参与本次研究;无其他

器官严重性疾病;经本院医学伦理委员会批准。

排除标准:具有神经性疾病患者;近期服用激素类药物患者;近期感染过病原菌患者。

1.2 方法

两组患者前12h禁食、禁水,于次日清晨抽取空腹静脉血3.5mL,离心分离血清后,采用BECKMAN COULTER AU5800全自动生化仪对患者血清胆红素水平进行检测,即总胆红素水平(Total bilirubin level, TBIL)、直接胆红素水平(Direct bilirubin levels, DBIL),并计算间接胆红素水平(Indirect bilirubin levels, IBIL)。采用酶联免疫法对血清NO、ET-1、VEGF进行检测(NO的ELISA检测试剂盒购自上海采佑实业有限公司,人血清ET-1的ELISA检测试剂盒购自上海晶抗生物工程有限公司,人血清VEGF的ELISA检测试剂盒购自上海抚生实业有限公司)。

1.3 观察指标

1.3.1 血清胆红素水平检测 统计并分析血TBIL、IBIL以及DBIL的表达水平。

1.3.2 血管内皮功能指标检测 统计并分析NO、ET-1以及VEG的表达水平。

1.3.3 单因素多因素分析 采用受试者工作特征(Receiver Operating Characteristic, ROC)曲线和曲线下面积分析血清胆红素、VEGF、ET-1和NO对冠心病的诊断价值,采用单因素和多因素logistic回归分析法分析冠心病的影响因素。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0进行分析,计量资料以均数±标准差表示,计数资料以百分率表示,行t检验、ROC、单因素和多因素logistic回归分析法。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血清胆红素水平检测

与对照组相比,观察组患者血清中IBIL、DBIL和TBIL的表达水平均显著降低($P<0.05$)。

表1 两组患者血清胆红素水平检测($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)

Table 1 Comparison of serum bilirubin levels between the two groups of patients($\bar{x}\pm s, \mu\text{mol/L}$)

Groups	n	IBIL	DBIL	TBIL
Observation group	65	7.24±1.36*	5.16±1.07*	10.61±1.97*
Control group	60	9.12±1.43	6.59±0.84	14.58±2.30

Note: compared with the control group, * $P<0.05$.

2.2 两组患者血管内皮功能指标检测

与对照组相比,观察组患者血清中VEGF、NO的表达水平

均显著降低,ET-1的表达水平显著升高($P<0.05$)。

表2 两组患者血管内皮功能指标对比($\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$)

Table 2 Comparison of vascular endothelial function indexes between the two groups($\bar{x}\pm s, \text{ng/L}$)

Groups	n	VEGF	ET-1	NO
Observation group	65	243.038±68.26*	91.62±13.09*	48.89±4.62*
Control group	60	537.29±75.46	38.62±11.32	77.15±11.06

Note: compared with the control group, * $P<0.05$.

2.3 血清胆红素与血管内皮功能指标对冠心病的诊断价值 (0.05)。

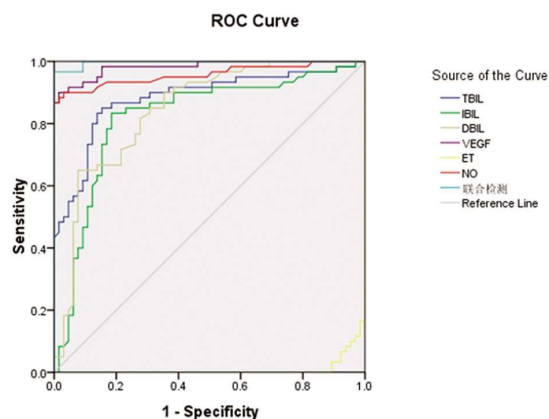
联合检测的 AUC 值明显高于单项检测的 AUC 值(P 均<

表 3 血清胆红素与血管内皮功能指标对冠心病的诊断价值

Table 3 Diagnostic value of serum bilirubin and vascular endothelial function indexes in coronary heart disease

Indexs	AUC	SE	95% CI
IBIL	0.882	0.032	0.820~0.945
DBIL	0.821	0.040	0.742~0.900
TBIL	0.845	0.035	0.776~0.914
VEGF	0.982	0.010	0.963~1.001
ET-1	0.009	0.005	0.000~0.019
NO	0.958	0.019	0.919~0.996
Joint detection	0.997 ^{abcdef}	0.003	0.992~1.002

Note: compared with ibil, ^a P <0.05; Compared with DBIL, ^b P <0.05; Compared with TBIL, ^c P <0.05; Compared with VEGF, ^d P <0.05; Compared with ET-1, ^e P <0.05; Compared with no, ^f P <0.05.



Diagonal segments are produced by ties.

图 1 血清胆红素与血管内皮功能指标诊断冠心病的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum bilirubin and vascular endothelial function in diagnosis of coronary heart disease

2.4 冠心病危险因素的单因素 logistic 回归分析

观察组冠心病患者的高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、肥胖的发生率高于对照组(P <0.05)。观察组患者与对照组患者

年龄和性别无显著差异(P >0.05)。

2.5 冠心病危险因素的多因素非条件 logistic 回归分析

以是否诊断为冠心病患者为因变量,将危险因素高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、肥胖以及血清检测指标 IBIL、DBIL、TBIL、VEGF、ET-1、NO 作为自变量,进行多因素非条件 logistic 回归分析,结果显示,除以上指标均可作为冠心病的评估危险因素,且各项指标与冠心病的关联强度存在差异,其中血清检测指标的关联强度依次为 ET-1、VEGF、NO、胆红素(P <0.05)。

3 讨论

冠心病具有较高的发病率、致死率和致残率的的心脏疾病,主要表现为胸闷、压榨性胸痛、心绞痛等症状^[12]。近年来,CHD 的发病率逐年上升,特别是在中老年人群中发病率较高,严重威胁身心健康,且呈年轻化趋势。动脉粥样硬化是 CHD 最基本的病理改变,其中血管内皮损伤是其主要形成因素之一,也是最重要的始动环节^[13-15]。内皮功能不全可引起冠状动脉血管张力调节功能异常、加速管壁重塑、促进血小板活化和聚集等,进而导致 CHD 的发生^[16,17]。

表 4 冠心病危险因素的单因素 logistic 回归分析

Table 4 Univariate logistic regression analysis of risk factors of coronary heart disease

Groups		Observation group	Control group
n		65	60
Gender	males	35(53.85)	30(50.00)
	females	30(46.15)	30(50.00)
Age ($\bar{x} \pm s$, year)		62.4 \pm 4.5	61.1 \pm 4.2
Hypertension (%)		31(47.69)*	17(28.33)
Diabetes (%)		26(40.00)*	14(23.33)
Dyslipidemia (%)		28(43.08)*	15(25.00)
Smoke (%)		27(41.54)*	10(16.67)
Obesity (%)		37(56.92)*	22(36.67)

Note: compared with the control group, * P <0.05.

表 5 冠心病危险因素的多因素 logistic 回归分析

Table 5 Multivariate logistic regression analysis of risk factors of coronary heart disease

Factors	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Hypertension	-0.173	0.448	0.149	<0.05	0.841	0.350~2.024
Diabetes	-0.696	0.435	2.561	<0.05	0.499	0.213~1.169
Dyslipidemia	-0.629	0.440	2.048	<0.05	0.533	0.225~1.262
Smoke	-1.039	0.476	4.754	<0.05	0.354	0.139~0.900
Obesity	0.0296	0.412	0.515	<0.05	0.744	0.332~1.668
IBIL	0.107	2.757	11.282	<0.05	0.045	0.484~1.013
DBIL	0.147	2.938	13.327	<0.05	1.270	0.493~1.093
TBIL	0.084	1.365	4.083	<0.05	17.122	0.433~1.101
VEGF	0.802	82.832	96.129	<0.05	0.998	0.973~1.897
ET-1	0.958	116.233	128.683	<0.05	0.384	1.282~1.932
NO	0.615	43.487	78.632	<0.05	2.044	0.935~1.654

本文研究显示:与对照组相比,观察组患者血清 IBIL、DBIL、TBIL、VEGF 和 NO 检测结果均显著降低,ET-1 检测结果显著升高;血清胆红素、VEGF、ET-1 和 NO 对冠心病联合检测的AUC 值显著高于单独检测值。这一结果与 Kawada T 等人^[18]、Gumanova NG 等人^[19]以及黄咏歌的^[20]研究具有一致性。进一步分析可知:血清胆红素作为肝功能检测指标之一,对肝胆疾病和溶血性疾病有较强的诊断价值。血清胆红素大部分由裂解的衰老细胞血红蛋白释放,小部分来自组织中含血红素辅基的其他蛋白质分解,经血液传输至肝脏部位,由非结合胆红素变成结合胆红素。胆红素是一种天然的具有抗氧化活性的生物还原剂,具有抗炎、清除自由基、限制血管平滑肌细胞迁移和增殖等作用。VEGF 是一种糖蛋白,主要由内皮细胞、单核巨噬细胞、成纤维细胞产生。VEGF 是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,可在体内诱导血管的新生,也是评价血管内皮细胞功能的一个重要指标。NO 有极其重要的血管扩张和收缩抑制作用,血管内皮生成的 NO,以扩散的方式迅速进入临近的血管平滑肌细胞和血液中,发挥调节血管紧张度和抗血栓的作用。ET-1 作为缩血管物质之一,可导致冠状动脉痉挛,心肌缺血缺氧等^[21-23]。因此患者患病时,机体内 IBIL、DBIL、TBIL、VEGF 和 NO 含量降低,而 ET-1 升高。且以上指标联合检测具有极高的检测价值。

单因素分析显示:观察组患者高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、肥胖的发生率明显高于对照组。多因素非条件 logistic 回归分析结果显示,高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、肥胖、血清胆红素、VEGF、ET-1 和 NO 均可作为评估冠心病的危险因素,其中血清检测指标的关联强度依次为 ET-1、VEGF、NO、胆红素。这一结果与 Bai MF 等人^[24]以及 Pencina MJ 等人^[25]的报道具有一致性。进一步分析可知:胆红素可通过对自由基的清除维持体内氧化与抗氧化平衡,一旦该平衡被打破将导致炎症反应,内皮细胞正常功能损伤。血浆中的低密度脂蛋白胆固醇易受到氧自由基和羟自由基的攻击,经氧化修饰后转化为氧化型低密度脂蛋白,被单核细胞、巨噬细胞的清道夫受体识别、摄取,沉积在血管壁上,加重血管内皮损害加重^[26]。胆红素抗氧化

活性,可抑制 ox-LDL 的形成,减轻 CHD 患者动脉粥样硬化、冠状动脉阻塞或狭窄^[27]。CHD 发生的始动因素是血管内皮细胞功能出现障碍^[27],而 NO、ET-1、VEGF 是内皮细胞合成的血管活性物质,是维持血管基础张力的主要物质。NO 可调节血管张力和血管重塑,通过直接舒张血管平滑肌细胞使血管张力下降,抑制白细胞与血管内皮细胞的粘附和聚集,起到保护血管内皮细胞的作用^[28]。ET 是一种生物活性肽,是迄今为止发现的体内作用强烈的缩血管多肽,也具有诱导血管生成、促分化、促细胞有丝分裂等作用^[29]。VEGF 是血管内皮细胞特异性的肝素结合生长因子,可在体内诱导血管的新生,也是评价血管内皮细胞功能的一个重要指标。VEGF 可促进缺血性心血管新生,提高侧枝分流量,减少梗死面积等^[30]。本研究不仅对冠心病患者与正常患者血清胆红素、NO、ET-1、VEGF 的表达水平以及患者血清胆红素与血管内皮功能指标相关性进行了研究,还对对比分析了血清胆红素、VEGF、ET-1 和 NO 联合检测的诊断价值及相关指标评估冠心病的危险因素,从多角度论证了血清胆红素、VEGF、ET-1 和 NO 联合检测对冠心病的诊断效能。

综上,血清胆红素、NO、ET-1、VEGF 表达水平在冠心病患者中均有明显变化,上述指标联合检测有助于提高医护人员对 CHD 患者的病情进展、预后效果等的诊断价值的掌控,为临床治疗提供一定的参考数据信息,并可作为冠心病患者发病风险的有效观察指标。

参考文献(References)

- [1] 裴春琳,梁兆光,许文婷,等. 匹伐他汀钙与阿托伐他汀钙治疗冠心病的临床疗效及安全性比较 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(17): 103-106
- [2] Zhao H, Zhang XN, Shi Z, et al. Association of level of leisure-time physical activity with risks of all-cause mortality and cardiovascular disease in an elderly Chinese population: a prospective cohort study [J]. J Geriatr Cardiol, 2020, 17(10): 628-637
- [3] 《中国心血管健康与疾病报告 2019》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2019》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2020, 25(5): 401-410
- [4] Han W, Wei Z, Zhang H, et al. The Association Between Sortilin and

- Inflammation in Patients with Coronary Heart Disease [J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13(1): 71-79
- [5] Thakkar M, Edelenbos J, Doré S. Bilirubin and Ischemic Stroke: Rendinger the Current Paradigm to Better Understand the Protective Effects of Bilirubin[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(8): 5483-5496
- [6] Kang SJ, Lee C, Kruzliak P. Effects of serum bilirubin on atherosclerotic processes[J]. *Ann Med*, 2018, 46(3): 138-147
- [7] 郭小宏, 汪涛. 老年冠心病患者同型半胱氨酸, 总胆红素水平与颈动脉硬化性的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(19): 3048-3052
- [8] Deng J. Research progress on the molecular mechanism of coronary microvascular endothelial cell dysfunction [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2021, 34(1): 100777
- [9] Valencia-Nuñez DM, Kreutler W, Moya-Gonzalez J, et al. Endothelial vascular markers in coronary surgery[J]. *Heart Vessels*, 2018, 32(11): 1390-1399
- [10] 完玛仁青. 冠心病患者血清胆红素水平与血清 NO、ET-1、VEGF 水平的相关性分析[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(23): 33-34
- [11] Qi H, Shen J, Zhou W. Up-regulation of long non-coding RNA THRIL in coronary heart disease: Prediction for disease risk, correlation with inflammation, coronary artery stenosis, and major adverse cardiovascular events[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(5): e23196
- [12] Dong Y, Chen H, Gao J, et al. Molecular machinery and interplay of apoptosis and autophagy in coronary heart disease[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 136(1): 27-41
- [13] Houston M. The role of noninvasive cardiovascular testing, applied clinical nutrition and nutritional supplements in the prevention and treatment of coronary heart disease [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2018, 12(3): 85-108
- [14] Jing R, Zhong QQ, Long TY, et al. Downregulated miRNA-26a-5p induces the apoptosis of endothelial cells in coronary heart disease by inhibiting PI3K/AKT pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(11): 4940-4947
- [15] Malik M, Suboc TM, Tyagi S, et al. Lactobacillus plantarum 299v Supplementation Improves Vascular Endothelial Function and Reduces Inflammatory Biomarkers in Men With Stable Coronary Artery Disease[J]. *Circ Res*, 2018, 123(9): 1091-1102
- [16] Shao C, Wang J, Tian J, et al. Coronary Artery Disease: From Mechanism to Clinical Practice[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 17(7): 1-36
- [17] Bai B, Yang Y, Wang Q, et al. NLRP3 inflammasome in endothelial dysfunction[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 776
- [18] Kawada T. Serum bilirubin concentrations, type 2 diabetes and incident coronary heart disease[J]. *Acta Diabetol*, 2019, 6(3): 381-382
- [19] Gumanova NG, Gorshkov AU, Klimushina MV, et al. Associations of endothelial biomarkers, nitric oxide metabolites and endothelin, with blood pressure and coronary lesions depend on cardiovascular risk and sex to mark endothelial dysfunction on the SCORE scale [J]. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2020, 41(4): 152
- [20] 黄咏歌. 心达康联合阿托伐他汀用于冠心病不稳定型心绞痛的疗效及对血清 NO、ET-1、VEGF 的影响 [J]. *中国医药科学*, 2018, 8(16): 170-173
- [21] Zuchi C, Tritto I, Carluccio E, et al. Role of endothelial dysfunction in heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(1): 21-30
- [22] Wang J, Wu X, Li Y, et al. Reply to comment: Serum bilirubin concentrations, type 2 diabetes, and incident coronary heart disease [J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(3): 383-384
- [23] Yao G, Qi J, Zhang Z, et al. Endothelial cell injury is involved in atherosclerosis and lupus symptoms in gld.apoE^{-/-} mice [J]. *Int J Rheum Dis*, 2019, 22(3): 488-496
- [24] Bai MF, Wang X. Risk factors associated with coronary heart disease in women: a systematic review[J]. *Herz*, 2020, 45(Suppl 1): 52-57
- [25] Pencina MJ, Navar AM, Wojdyla D, et al. Quantifying Importance of Major Risk Factors for Coronary Heart Disease[J]. *Circulation*, 2019, 139(13): 1603-1611
- [26] Kishimoto Y, Niki H, Saita E, et al. Blood levels of heme oxygenase-1 versus bilirubin in patients with coronary artery disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2020, 504(15): 30-35
- [27] Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Bilirubin and Endothelial Function[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(8): 688-696
- [28] Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, et al. Role of Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Link Between Inflammation and Hydrogen Sulfide[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 10(1): 1568
- [29] Schooling CM, Kodali H, Li S, et al. ET (Endothelin)-1 and Ischemic Heart Disease: A Mendelian Randomization Study [J]. *Circ Genom Precis Med*, 2018, 11(3): e002026
- [30] Du Y, Ge Y, Xu Z, et al. Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha (HIF-1 α) /Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Pathway Participates in Angiogenesis of Myocardial Infarction in Muscone-Treated Mice: Preliminary Study[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24(1): 8870-8877