

急性缺血性脑卒中颈动脉粥样硬化斑块性质影响因素及ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21鉴别价值分析

陈杰¹,任国勇¹,王伟²,米英姿¹

摘要 目的:探讨急性缺血性脑卒中(AIS)颈动脉粥样硬化斑块性质影响因素及内皮细胞特异性分子-1(ESM-1)、脂蛋白相关磷脂酶A₂(Lp-PLA₂)、微小核糖核酸-21(miR-21)对斑块性质、分级及预后的鉴别价值。方法:选取2020年2月~2023年2月太原钢铁(集团)有限公司总医院AIS患者120例,收集AIS患者的临床资料,测定其颈动脉粥样硬化斑块的性质和分级,测定AIS患者血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21水平,评定短期预后。比较不同斑块性质AIS患者临床资料及血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21水平,Logistic回归分析AIS颈动脉粥样硬化斑块性质影响因素,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21对AIS颈动脉粥样硬化斑块性质的鉴别价值,Spearman相关性分析血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21与AIS颈动脉粥样硬化斑块分级的关系,比较联合血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21鉴别易损斑块与稳定斑块患者短期预后情况。结果:120例AIS患者经颈动脉超声检查可知,25例斑块未形成,95例斑块形成(其中稳定斑块38例,易损斑块57例);斑块分级:1级38例,2级32例,3级25例。易损斑块患者TG、LDL-C、ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21均高于稳定斑块($P<0.05$);TG、LDL-C、ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21均为AIS颈动脉粥样硬化斑块性质影响因素($P<0.05$);绘制ROC曲线,发现联合血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21鉴别诊断AIS颈动脉粥样硬化斑块性质的AUC最大,为0.899,具有较好诊断效能;血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21与AIS颈动脉粥样硬化斑块级别呈正相关关系($P<0.05$);联合血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21鉴别易损斑块患者短期预后良好率低于稳定斑块患者($P<0.05$)。结论:TG、LDL-C、ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21为AIS患者颈动脉粥样硬化斑块性质影响因素,尤其是ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21可用于鉴别诊断斑块性质、分级,且在不同斑块性质患者短期预后评估中具有一定意义。

关键词 急性缺血性脑卒中;颈动脉粥样硬化斑块;ESM-1;Lp-PLA₂;miR-21

中图分类号 R741;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230477

本文引用格式:陈杰,任国勇,王伟,米英姿.急性缺血性脑卒中颈动脉粥样硬化斑块性质影响因素及ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21鉴别价值分析[J].神经损伤与功能重建,2024,19(3):179-182.

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)为临床常见神经系统疾病,动脉粥样硬化为其发病重要基础,且不稳定斑块为该病早期进展独立危险因素^[1-3]。研究证实,AIS发生与动脉粥样硬化,尤其是颈动脉粥样硬化斑块性质密切相关^[4,5]。近年来,已有大量研究证明,脂蛋白相关磷脂酶A₂(lipoprotein-associated phospholipase 2, Lp-PLA₂)为动脉粥样硬化的炎症标志物,可产生促炎介质,损伤血管内皮细胞,对动脉粥样硬化斑块发生发展起关键作用^[6,7]。内皮细胞特异性分子-1(endothelial cell specific molecule-1,ESM-1)可作为内皮功能障碍与炎症的新型标志物,有研究指出,血清ESM-1水平过表达可反映内皮功能障碍^[8]。此外,大量研究证实,微小RNA(microRNA, miRNA)可作为缺血性脑卒中治疗靶点,其可能通过抗凋亡、血管重塑、自噬等途径调节缺血性脑损伤^[9,10],其中miR-21具有显著生物调节活性,可能参与新生血管内膜损伤,可一定程度增加心血管事件发生风险^[11]。既往研究中关于ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21与斑块关系的研究多集中于斑块形成方面,关于其与斑块性质的关系鲜有报道。基于此,本研究分析AIS颈动脉粥样硬化斑块性质影响因素,同时评价ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21对其斑块性质、分级及短期预后的鉴别价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经医院医学伦理委员会批准,前瞻性选取2020年2月~2023年2月太原钢铁(集团)有限公司总医院收治的AIS患者120例。纳入标准:①符合AIS相关诊断标准^[12],并经头颅MRI、CT等影像学检查确诊;②首次发病,发病时间<72h;③未经溶栓或介入治疗。排除标准:①出血性脑卒中者;②合并脑部恶性肿瘤者;③合并急慢性感染性疾病者;④近期有手术、感染及创伤史者。

1.2 方法

1.2.1 一般资料采集 收集患者基本信息,包括性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、高血压病史、糖尿病史及血TC、TG、LDL-C、HDL-C水平。

1.2.2 颈动脉粥样硬化斑块性质、分级测定 患者保持仰卧位,枕头垫高肩部,头偏向对侧,采用日本ALOCKA公司提供的彩色多普勒超声诊断仪行颈动脉超声,测量颈总动脉分叉处内中膜厚度,按照参考文献^[13]将内中膜厚度 ≥ 1.2 mm判定为动脉粥样硬化斑块形成,其中斑块表面不光滑、内部回声不均匀或低至无回声判定为易损斑块;斑块表面光滑、内部强回声或均匀中等回声则判定为稳定斑块。根据测定的斑块厚度及大小分级,其中1级为

作者单位

1. 太原钢铁(集团)有限公司总医院/山西医科大学第六医院神经内科 太原 030008

2. 山西省人民医院检验科 太原 030012

收稿日期

2023-07-15

通讯作者

米英姿

jaytoalex@163.

com

仅一个小斑块,不足管腔的30%;2级为多个小斑块,或一个中度斑块占管腔的30%~50%;3级为多个斑块至少其中有一个中度斑块,或一个大斑块占管腔的50%以上。

1.2.3 血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21测定 患者均于入院次日清晨抽取空腹肘静脉血5 mL,分离血清,-20℃环境下保存备用。以上海江莱生物有限公司酶联免疫吸附试剂盒测定ESM-1、Lp-PLA₂水平。以实时定量荧光聚合酶链反应检测miR-21,引物由上海吉玛制药技术有限公司提供,内参基因为5S rRNA,采用2^{-ΔΔCt}方法计算相对表达量。

1.2.4 短期预后评定 由同一位高年资医师采用改良Rankin量表评分评价患者90 d预后情况,评分越高,预后越差,其中评分≤2分为短期预后良好,>2分为短期预后不良^[13]。

1.3 统计学处理

采用统计学软件SPSS22.0处理数据,符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,t检验;计数资料用例数(%)表示, χ^2 检验;采用Logistic多因素回归分析AIS颈动脉粥样硬化斑块性质影响因素;采用Spearman相关系数模型分析血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21与AIS颈动脉粥样硬化斑块分级的关系;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线评价血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21对AIS颈动脉粥样硬化斑块性质的鉴别价值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 AIS患者颈动脉超声检查结果

120例AIS患者经颈动脉超声检查可知,25例斑块未形成,95例斑块形成(其中稳定斑块38例,易损斑块57例);斑块分

级:1级38例,2级32例,3级25例。

2.2 不同斑块性质AIS患者临床资料及血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21比较

AIS颈动脉粥样硬化易损斑块患者TG、LDL-C、ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21均高于稳定斑块($P<0.05$),见表1。

2.3 AIS颈动脉粥样硬化斑块性质影响因素多因素Logistic回归分析

以AIS颈动脉粥样硬化斑块性质为因变量(稳定=0,易损=1),Logistic回归可知,TG、LDL-C、ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21均为AIS颈动脉粥样硬化斑块性质影响因素($P<0.05$),见表2。

2.4 血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21对AIS颈动脉粥样硬化斑块性质的鉴别价值比较

绘制ROC曲线,发现血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21单独及三者联合鉴别诊断AIS颈动脉粥样硬化斑块性质比较,三者联合鉴别诊断的AUC最大,为0.899,具有较好诊断效能,见表3,图1。

2.5 血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21与AIS颈动脉粥样硬化斑块分级的关系分析

不同级别AIS颈动脉粥样硬化斑块患者血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21比较,差异有统计学意义($P<0.05$),进一步Spearman相关性分析可知,血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21与AIS颈动脉粥样硬化斑块级别呈正相关关系($P<0.05$),见表4。

2.6 联合血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21鉴别易损斑块与稳定斑块AIS患者短期预后比较

联合血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21鉴别易损斑块AIS患者短期预后良好率低于稳定斑块患者($P<0.05$),见表5。

表1 不同斑块性质AIS患者临床资料及血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21比较

斑块性质	例数	性别(男)/ [例(%)]	年龄(>60岁)/ [例(%)]	体质量指数 (>23 kg/m ²)/[例(%)]	吸烟/ [例(%)]	饮酒/ [例(%)]	高血压/ [例(%)]	糖尿病/ [例(%)]
易损斑块	57	36(63.16)	32(56.14)	24(42.11)	14(24.56)	17(29.82)	40(70.18)	32(56.14)
稳定斑块	38	25(65.79)	18(47.37)	14(36.84)	7(18.42)	11(28.95)	26(68.42)	17(44.74)
χ^2/t 值		0.069	0.704	0.263	0.499	0.008	0.033	1.187
P值		0.793	0.402	0.608	0.480	0.927	0.856	0.276

斑块性质	TC/[mmol/ L, ($\bar{x}\pm s$)]	TG/[mmol/ L, ($\bar{x}\pm s$)]	LDL-C/[mmol/ L, ($\bar{x}\pm s$)]	HDL-C/[mmol/ L, ($\bar{x}\pm s$)]	ESM-1/ [ng/mL, ($\bar{x}\pm s$)]	Lp-PLA ₂ / [mg/L, ($\bar{x}\pm s$)]	miR-21/ ($\bar{x}\pm s$)
易损斑块	5.26±1.30	5.25±0.76	3.92±1.24	1.83±0.55	38.82±8.36	272.31±83.14	2.41±0.47
稳定斑块	5.14±1.25	4.60±0.87	2.72±1.27	1.92±0.64	32.14±7.25	187.92±65.39	2.15±0.32
χ^2/t 值	0.448	3.853	4.577	0.732	4.019	5.262	2.978
P值	0.656	<0.001	<0.001	0.466	<0.001	<0.001	0.004

表2 AIS颈动脉粥样硬化斑块性质影响因素多因素Logistic回归分析

因素	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
TG	1.363	0.331	16.949	<0.001	3.907	2.126~7.179
LDL-C	1.531	0.318	23.169	<0.001	4.621	2.557~8.352
ESM-1	1.659	0.327	25.754	<0.001	5.257	3.159~8.747
Lp-PLA ₂	1.608	0.345	21.711	<0.001	4.990	2.735~9.106
miR-21	1.708	0.309	30.551	<0.001	5.518	3.206~9.496

注:赋值TG、LDL-C、ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21;以平均值为界,≤平均值=1,>平均值=2。

表3 血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21对AIS颈动脉粥样硬化斑块性质的鉴别价值比较

指标	AUC	95%CI	Z	P	截断值	敏感度/%	特异度/%
ESM-1	0.738	0.638 ~ 0.823	4.527	<0.001	>33.63 ng/mL	80.70	60.53
Lp-PLA ₂	0.775	0.678 ~ 0.854	5.700	<0.001	>198.01 mg/L	85.96	57.89
miR-21	0.799	0.704 ~ 0.874	6.762	<0.001	>2.42	66.67	81.58
联合诊断	0.899	0.820 ~ 0.951	12.511	<0.001		87.72	78.95

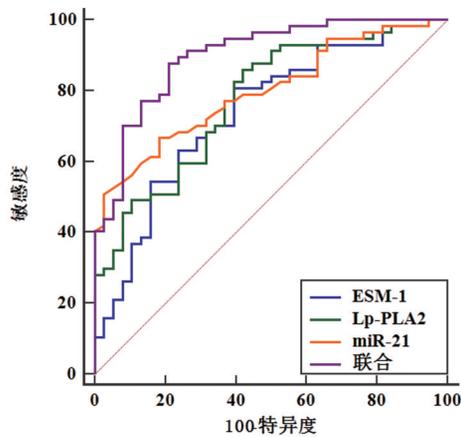


图1 血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21单独及三者联合鉴别诊断AIS颈动脉粥样硬化斑块性质的ROC曲线

3 讨论

动脉粥样硬化是一种慢性炎症，炎症反应为其病理过程中的关键步骤，多种炎性细胞因子在动脉粥样硬化发生、发展的不同阶段发挥重要作用^[14]。作为炎症反应的一部分，内皮细胞功能障碍被认为是动脉粥样硬化早期病变。在动脉粥样硬化炎症反应中，内皮细胞被激活后，激活大量炎性因子，血管内皮通透性增高，并且血管内膜募集单核细胞等炎性细胞，加之该过程中单核细胞转化为泡沫细胞，进而释放更多的炎性因子^[15,16]。在这些炎症因子、多种细胞外基质作用下，内皮细胞、巨噬细胞及血管平滑肌细胞发生复杂变化，最终造成动脉粥样硬化斑块形成^[17]。

ESM-1是一种由血管内皮细胞产生的可溶性蛋白聚糖，在炎症性疾病中，促进血管通透性增加，同时可诱导内皮分泌炎症因子，促使白细胞活化，产生一系列炎症反应，为炎症、内皮功能障碍的新型标志物^[18,19]。而血管内皮破坏的诱因与先兆为内皮细胞功能障碍，炎症反应为动脉粥样硬化性斑块形成的始动因素，因此多数学者联系到ESM-1与动脉粥样硬化斑块形成是否存在一定相关性。有研究指出，ESM-1水平与高血压、糖尿病等患者颈动脉内中膜厚度有关^[20,21]。国外学者He等^[22]研究发现，与健康人群相比，大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中患者血清中ESM-1水平明显升高。另一项研究中，ESM-1水平与颅内动

脉粥样硬化广泛程度有关，且提示其可能成为评价其广泛程度及预后的血液标志物^[23]。本研究中，血清ESM-1水平升高为AIS颈动脉粥样硬化斑块性质影响因素，且其水平与斑块级别有关，充分说明检测血清ESM-1水平可评价AIS患者颈动脉粥样硬化斑块性质及分级，为临床诊疗提供依据。结合以往研究，本研究推测ESM-1升高的可能作用机制是AIS发病后炎症因子释放过度所致，此时ESM-1的大量产生、分泌可诱导炎性细胞因子产生，发挥强烈促炎作用，导致颈动脉斑块稳定性进一步变化，继而影响斑块性质。

Lp-PLA₂作为一种新型炎症标志物，参与了动脉粥样硬化斑块形成的发生发展、不稳定性及最终破裂的各个阶段。学者徐晓萍等^[24]指出，急性脑梗死患者中有斑块组Lp-PLA₂质量浓度明显高于无斑块组，提示Lp-PLA₂质量浓度与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块形成有关。Lp-PLA₂可以水解内皮下间隙氧化低密度脂蛋白，诱导细胞因子、黏附因子产生，刺激巨噬细胞生成、吞噬氧化低密度脂蛋白、转化为泡沫细胞，最终形成动脉粥样硬化斑块。此外，Lp-PLA₂可促使局部氧化压力增加，引发局部炎症，最终导致动脉粥样硬化。随着临床研究的不断深入，国内学者吴经纬等^[25]提出，脑梗死患者Lp-PLA₂水平与颈动脉斑块特征有关，不稳定斑块患者Lp-PLA₂明显较高。本研究Logistic回归分析发现血清Lp-PLA₂水平为AIS患者颈动脉粥样硬化斑块性质的影响因素，提示AIS患者Lp-PLA₂与其斑块性质有关，与上述研究结果基本一致。进一步研究显示AIS患者Lp-PLA₂水平与斑块级别有关，随斑块级别增加，其水平随之升高。

miRNA作为一类重要的生命活动调控因子，参与了炎症反应、脂质代谢及血管内皮功能障碍等动脉粥样硬化发病过程，被视为调节动脉粥样硬化发生与发展的重要因素^[26]。学者杜宇平等^[27]指出，miR-21可能与颈动脉粥样硬化斑块增长、不稳定及破裂演变过程密切相关，有望作为评估其斑块稳定性及筛查颈动脉粥样硬化性脑卒中高危人群的血液标志物。研究发现，miR-21可诱导基质金属蛋白酶-9表达，在动脉粥样硬化斑块不稳定性调控中发挥重要作用，而循环血中基质金属蛋白酶-9水平已被明确认定为一个新的预测患者心血管死亡的高风险

表4 血清ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21与AIS颈动脉粥样硬化斑块分级的关系分析($\bar{x}\pm s$)

斑块分级	例数	ESM-1 (ng/mL)	Lp-PLA ₂ (mg/L)	miR-21
1级	38	34.56±3.47	225.63±31.25	2.23±0.12
2级	32	36.72±3.52	240.87±35.23	2.30±0.15
3级	25	38.96±3.29	266.33±38.87	2.45±0.10
F/P		12.481/<0.001	10.371/<0.001	3263.775/<0.001
相关系数		0.674	0.652	0.894

表5 联合鉴别易损斑块与稳定斑块 AIS 患者
短期预后比较[例(%)]

联合鉴别	例数	预后良好	预后不良
易损斑块	58	31(53.45)	27(46.55)
稳定斑块	37	30(81.08)	7(18.92)
χ^2 值		7.506	
P值		0.006	

因子^[28]。研究还发现,miR-21可通过抑制巨噬细胞中的靶基因RECK,促进下游基质金属蛋白酶分泌、表达,从而降解动脉粥样硬化斑块纤维帽基质,造成斑块不稳定,与动脉粥样硬化进展的多个环节过程均具有相关性。本研究中miR-21表达为AIS患者颈动脉粥样硬化斑块性质的影响因素,且其表达水平与斑块级别有关,与上述研究结果基本一致,充分说明AIS患者miR-21表达与颈动脉粥样硬化斑块稳定性有关,临床可检测其表达,评价斑块稳定性,为临床治疗方案选择及预后评估提供有力依据。

基于此,本研究进一步分析了ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21三者单独以及三者联合鉴别诊断AIS患者颈动脉粥样硬化斑块性质的诊断效能,通过建立三者单独及联合鉴别诊断ROC曲线发现,三者联合鉴别AUC最大,具有良好鉴别诊断效能,可作为新的诊断指标。此外,本研究对比联合ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21鉴别诊断易损斑块与稳定斑块患者短期预后情况,发现三者联合鉴别诊断易损斑块患者短期预后较稳定斑块患者差,提示ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21联合检测可一定程度预测AIS颈动脉粥样硬化易损斑块患者短期预后情况,但本研究样本量较小,还需临床扩大样本量,作进一步研究证实。

综上所述,TG、LDL-C、ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21为AIS患者颈动脉粥样硬化斑块性质影响因素,尤其是ESM-1、Lp-PLA₂、miR-21可用于鉴别诊断斑块性质及分级,且在不同斑块性质患者短期预后评估中具有一定意义,临床需加以重视。

参考文献

[1] Renú A, Millán M, San Román L, et al. Effect of intra-arterial alteplase vs placebo following successful thrombectomy on functional outcomes in patients with large vessel occlusion acute ischemic stroke: the CHOICE randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 327: 826-835. DOI: 10.1001/jama.2022.1645.

[2] Koton S, Pike JR, Johansen M, et al. Association of ischemic stroke incidence, severity, and recurrence with dementia in the atherosclerosis risk in communities cohort study[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79: 271-280. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.5080.

[3] 王丽香, 于振江, 李强, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 Galectin-1 的表达及其临床意义[J]. *神经损伤与功能重建*, 2023, 18: 241-243, 246. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgnj.20210536.

[4] Miao M, Zhou G, Bao A, et al. Triglyceride-glucose index and common carotid artery intima-media thickness in patients with ischemic stroke[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21: 43. DOI: 10.1186/s12933-022-01472-1.

[5] Koutsaliaris IK, Moschonas IC, Pechlivani LM, et al. Inflammation, oxidative stress, vascular aging and atherosclerotic ischemic stroke[J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29: 5496-5509. DOI: 10.2174/0929867328666210921161711.

[6] Zou D, Yang P, Liu J, et al. Exosome-Loaded pro-erythrocytic vascular stent with Lp-PLA₂-triggered release for preventing in-stent restenosis[J].

ACS Nano, 2022, 16: 14925-14941. DOI: 10.1021/acsnano.2c05847.

[7] Pantazi D, Tellis C, Tselepis AD. Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA₂) in atherosclerotic cardiovascular disease: an update[J]. *Biofactors*, 2022, 48: 1257-1270. DOI: 10.1002/biof.1890.

[8] Xie X, Chen D, Yang X, et al. Combination of maternal serum ESM-1 and PLGF with uterine artery doppler PI for predicting preeclampsia[J]. *J Clin Med*, 2023, 12: 459. DOI: 10.3390/jcm12020459.

[9] 刘云涛, 何婷, 胡妍琦, 等. 2型糖尿病患者血清 miR-320 与颈动脉粥样硬化相关性的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2022, 30: 256-260. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.04.004.

[10] 马战友, 李艳涛, 强蓓蓓, 等. 颈动脉粥样硬化斑块中 miR-499 及 HMGB1 表达的变化及生物学意义[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30: 225-231. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2022.03.008.

[11] 常方圆, 徐莎, 张秋霞, 等. 心肌梗死患者 miR-150、miR-21-5p 水平表达变化及其与心室重构、预后的关系分析[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2022, 22: 4949-4956. DOI: 10.16563/j.cnki.1671-6272.2022.10.013.

[12] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 彭斌, 等. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51: 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.

[13] Turc G, Hadziahmetovic M, Walter S, et al. Comparison of mobile stroke unit with usual care for acute ischemic stroke management: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79: 281-290. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.5321.

[14] Kong P, Cui ZY, Huang XF, et al. Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7: 131. DOI: 10.1038/s41392-022-00955-7.

[15] 柯道正, 张香侠, 葛义俊, 等. 认知行为治疗联合 SSRI 对冠状动脉粥样硬化性心脏病合并焦虑障碍患者心率变异性和血管内皮细胞功能影响的临床研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57: 477-481. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2022.03.027.

[16] 郭晓雷, 王玲玲, 肖志娇, 等. 降脂化栓方加减对颈动脉粥样硬化患者血脂、血管内皮功能及炎症因子的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31: 1067-1071. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2022.08.009.

[17] 叶芬, 俞子恒, 杨江华, 等. 血脂康胶囊辅助治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病的疗效及对血管内皮功能、心脏功能的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40: 180-183. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.04.040.

[18] Holthoff JH, Chandrashekar K, Juncos LA. The role of Esm-1 in diabetic kidney disease: more than just a biomarker[J]. *Kidney*, 2022, 3: 1998-2000. DOI: 10.34067/KID.0004952022.

[19] Jin H, Kim HJ. P2Y₂R-mediated PAK1 activation is involved in ESM-1 overexpression in RT-R-MDA-MB-231 through FoxO1 regulation[J]. *Cancers(Basel)*, 2022, 14: 4124. DOI: 10.3390/cancers14174124.

[20] 高晓明. 血清 ESM-1、TM 和 sVCAM-1 水平对妊娠高血压患者不良妊娠结局的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19: 648-652. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.05.019.

[21] 张小红, 钟淙, 王芳, 等. α -硫辛酸联合益气养阴活血法对 2 型糖尿病周围神经病变患者相关因子的影响[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24: 1893-1897. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20181010.013.

[22] He XW, Ke SF, Bao YY, et al. Serum levels of endocan and endoglin are associated with large-artery atherosclerotic stroke[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 478: 157-161. DOI: 10.1016/j.cca.2017.12.040.

[23] 唐流洋, 刘霞, 胡锐. ESM-1、Vaspin 在脑出血患者脑组织中的表达水平及其与病情程度的关系[J]. *广西医学*, 2022, 44: 2717-2721, 2753. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2022.23.03.

[24] 徐晓萍, 王梅蕾. 老年缺血性脑梗死患者 LP-PLA₂、神经功能与颈动脉粥样硬化斑块性质的关系研究[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17: 739-742. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2022.06.011.

[25] 吴经纬, 吴水仙, 陈斌. 高分辨率磁共振评估颈动脉粥样硬化斑块与脑梗死患者血浆 Lp-PLA₂ 水平相关性[J]. *分子影像学杂志*, 2022, 45: 348-352. DOI: 10.12122/j.issn.1674-4500.2022.03.08.

[26] 刘泽鑫, 曹赛, 陈清, 等. MicroRNA-132 通过诱导线粒体氧化应激障碍-铁死亡进程促进动脉粥样硬化[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42: 143-149. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2022.01.18.

[27] 杜宇平, 陈阳. sCD147、sCD40L、miR-21 与 ACl 患者颈动脉粥样斑块类型及预后的关系[J]. *检验医学*, 2022, 37: 636-640.

(本文编辑:雷琪)