

本文引用: 李梦馨, 庞 萌, 李 健, 等. 预测颈动脉粥样硬化易损斑块的新型生物标志物研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2022, 30(8): 714-718. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2022.08.011.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2022)30-08-0714-05

预测颈动脉粥样硬化易损斑块的新型生物标志物研究进展

李梦馨¹, 庞 萌², 李 健², 耿建红², 王炎强²

(1. 潍坊医学院研究生院, 2. 潍坊医学院附属医院神经内科二科, 山东省潍坊市 261031)

[关键词] 颈动脉粥样硬化; 易损斑块; 生物标志物; 缺血性脑卒中

[摘要] 易损斑块是指动脉壁内稳定性差的斑块, 其易破裂、脱落, 导致原位血栓或多发微栓子形成。颈动脉粥样硬化易损斑块是缺血性脑卒中的主要致病机制, 颈动脉斑块易损性增加脑缺血事件的发生。因此, 早期鉴别易损斑块, 对干预脑卒中高危因素、改善脑卒中预后具有重要意义。除各类影像技术外, 循环生物标志物为识别颈动脉易损斑块提供了辅助手段。本综述回顾以往研究, 讨论能够识别颈动脉易损斑块的新型生物标志物。

[中图分类号] R543.4

[文献标识码] A

Research progress of novel biomarkers for predicting vulnerable plaque in carotid atherosclerosis

LI Mengxin¹, PANG Meng², LI Jian², GENG Jianhong², WANG Yanqiang²

(1. Graduate School of Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261031, China; 2. Second Department of Neurology, Affiliated Hospital of Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261031, China)

[KEY WORDS] carotid atherosclerosis; vulnerable plaque; biomarker; ischemic stroke

[ABSTRACT] Vulnerable plaque refers to the plaque with poor stability in the arterial wall, which is easy to rupture and fall off, leading to the formation of in situ thrombus or multiple microemboli. Carotid atherosclerotic vulnerable plaque is the main pathogenic mechanism of ischemic stroke, and carotid plaque vulnerability increases the occurrence of cerebral ischemic events. Therefore, early identification of vulnerable plaques is of great significance for intervening high-risk factors for stroke and improving stroke prognosis. In addition to various imaging techniques, circulating biomarkers provide an adjunct to the identification of vulnerable carotid plaques. This article reviews previous studies, discussing novel biomarkers capable of identifying carotid vulnerable plaques.

脑卒中是世界范围内致残、致死的主要原因, 而颈动脉粥样硬化斑块是缺血性脑卒中的主要病因。斑块纤维帽变薄或破裂、脂质核心坏死、炎症反应活跃、新生血管增生等都是导致斑块不稳定的重要因素^[1]。易损斑块破裂使血栓物质释放入血流, 导致血小板聚集、血液高凝, 易发生急性缺血性脑卒中。目前, 磁共振成像、计算机断层扫描、对比增强超声等成像技术在识别易损斑块方面已有较大进展, 然而具有成本高、可获得性受限、重复性低、辐射暴露的局限性^[2]。因此, 非侵入性、可重复、成本低的循环生物标志物的检测在识别颈动脉

易损斑块方面具有重要意义。本综述旨在讨论在识别颈动脉易损斑块中发挥作用的新型标志物。

1 炎症相关标志物

目前炎症介质在缺血性脑卒中的背景下已被广泛研究, 而活跃的炎症反应是易损斑块的重要特征, 很多炎症介质已被证实是颈动脉易损斑块的重要标志物, 如高敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 β (tumor necrosis factor- β , TNF-

[收稿日期] 2021-12-09

[修回日期] 2022-01-28

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81870943); 山东省重点研发计划项目(2015GSF118146); 山东省科技计划项目(202003070377)

[作者简介] 李梦馨, 硕士研究生, 研究方向为脑血管病, E-mail: 1969098791@qq.com。通信作者王炎强, 医学博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为脑血管病与神经免疫性疾病, E-mail: wangqiangdoctor@126.com。

β)等。除此之外,以下炎症指标也与颈动脉斑块的易损性密切相关。

中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)能预测颈动脉斑块的易损性。中性粒细胞释放花生四烯酸等生物活性物质激活炎症反应,通过氧化高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)减少胆固醇的外排,导致斑块易损性增加^[3];另一方面,淋巴细胞参与抗炎和内皮保护,因此 NLR 比值升高提示颈动脉斑块易损性的增加。另一种炎症组合标志物单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte to lymphocyte ratio, MLR)与富含脂质坏死核心(lipid-rich necrotic core, LRNC)的高发生率显著相关^[4],而 LRNC 是易损斑块的特征之一。上述两种指标避免了单一白细胞亚型在感染、脱水等情况下绝对值受影响,对提示斑块易损性具有更高的参考价值。

此外,还有一些炎症相关指标与颈动脉斑块易损性密切相关。斑块形成后激活血液中的单核巨噬细胞系统并募集迁移至血管壁,加重颈动脉斑块的破裂风险,CD86 作为促炎型 M1 巨噬细胞的特异性标志物,是易损斑块的重要标志物^[5]。C 反应蛋白/HDLC 比值(C-reactive protein to HDLC ratio, CHR)对颈动脉易损斑块有较高的预测价值,可作为识别颈动脉斑块易损性的新型循环标志物^[6]。

2 生物酶类

亚甲基四氢叶酸还原酶(methylene tetrahydrofolate reductase, MTHFR)是同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)代谢过程的关键酶,其活性下降导致 Hcy 含量增加。研究表明 MTHFR 基因的多样性影响其编码产物的催化活性^[7]。当 MTHFR 基因发生 C677T 位点的纯合突变时,其编码产物活性明显下降,导致 Hcy 堆积,通过激活炎症反应、氧化应激而降低斑块稳定性。

SH2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 1(SH2-containing tyrosine phosphatase-1, SHP-1)是一类经典的非受体蛋白酪氨酸磷酸酶,存在于人颈动脉斑块的巨噬细胞和内皮细胞中。此外,SHP-1 与 M1 型巨噬细胞有关,可能通过巨噬细胞极化介导的胞吐作用清除过量的凋亡细胞而参与动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的发生,加速斑块破裂。血管内皮细胞的增殖和迁移加速了斑块新生血管的形成,是斑块延伸和不稳定的根本原因^[8],表达于内皮细胞上的 SHP-1 是颈动脉斑块易损性的新型标志物。

肽基精氨酸脱亚胺酶 4(peptidyl arginine deimi-

dase 4, PAD4)通过瓜氨酸化组蛋白从而释放核小体中的静电键,使染色质得以展开,为中性粒细胞外陷阱(neutrophil extracellular trap, NET)的形成提供染色质丝^[9]。因此, PAD4 可代表颈动脉斑块上的 NET。NET 诱导氧化应激和内皮细胞的凋亡,与溃疡形成和炎症发生显著相关,而含有溃疡和高炎症反应的斑块(高 NLR 斑块)是临床上最不稳定的斑块,表明 PAD4 在颈动脉斑块易损性增加中起重要作用,是易损斑块的生物标志物^[10]。

3 细胞因子

抑瘤素 M(oncostatin M, OSM)是一类分泌型细胞因子,存在于人和鼠的斑块中,通过结合血管壁上的抑瘤素受体(oncostatin receptor, OSMR)(主要位于巨噬细胞)发挥作用。小鼠研究^[11]表明,与表达 OSMR 的同窝小鼠相比,不表达 OSMR 与载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE)小鼠的斑块面积减小,斑块稳定性提高。OSM 通过结合 OSMR- β 激活多种转录因子,如转录激活因子 3(transcriptional activator 3, STAT3)、丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)等,调节炎症反应的发生,加速斑块破裂,增加脑血管病的发生风险。

成纤维细胞生长因子 23(fibroblast growth factor 23, FGF23)由骨细胞分泌,调节维生素 D 代谢,特别是抑制骨化三醇[1, 25(OH)2D]的活化。血清 FGF23 升高与动脉壁钙化相关,是 As 的危险因素。有报道^[12]称斑块中钙的点状分布是导致斑块不稳定性增加的重要因素,高 FGF23 水平加剧斑块易损性;这与 Biscetti 等^[13]的研究结果一致。

T 细胞因子(T cell factor, TCF)可弱化转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)下游的 β -连环蛋白(β -catenin)与叉头框蛋白 O1(fork head frame protein O1, FoxO1)信号通路的抗炎效应,加剧斑块易损性^[14]。

此外,血清沉默信息调节因子 1(silent information regulator of transcription 1, SIRT1)是 As 的保护因素,对氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)诱导的炎症反应、细胞凋亡有抑制作用。核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)是调节炎症反应的核心转录因子。裂解型半胱天冬酶 3(cleaved Caspase-3)介导细胞凋亡,损伤内皮细胞,加速斑块形成。研究^[15]表明 NF- κ B、cleaved Caspase-3 表达上调与颈动脉斑块易损性增加有关, SIRT1 通过抑制 NF- κ B 及 cleaved Caspase-3 来增强斑块的稳定性。

4 非编码 RNA 相关标志物

环状 RNA (circular RNA, circRNA) 是内源性的非编码 RNA。外泌体是活细胞分泌的细胞外囊泡,其携带的信号分子影响靶细胞在微环境中的生物学行为。内皮细胞通过吞噬含高水平 circRNA 的血清外泌体促进自身的增殖和迁移,是导致斑块不稳定的重要事件^[16]。因此, circRNA 是易损斑块的潜在标志物。

在 As 易损斑块的形成过程中, DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 是 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK)、信号转导及转录激活因子 (signal transducer and activator of transcription, STAT) 和 NF- κ B 信号的关键调节因子。DNMT1 表达上调导致细胞因子信号抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 启动子区域的 CpG 岛超甲基化, 使 SOCS3 的表达减少^[17]。SOCS3 的低表达促进 JNK/STAT 信号, 增加血管内皮细胞的增殖和迁移, 进而导致斑块失稳^[16]。

lncARSR 是一种新型的长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA), 它与磷脂酰肌醇 3 激酶/丝氨酸苏氨酸激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase/serine threonine kinase, PI3K/Akt) 信号通路密切相关^[18], 具有促进增殖分化、调节侵袭等多种功能。lncARSR 抑制剂结合相应靶点可阻断 PI3K/Akt 信号通路, 减缓 As 进程并增强易损斑块稳定。因此, lncARSR 是颈动脉易损斑块的标志物。

5 相关蛋白类

山梨素 (sortilin) 是 SORT1 基因编码的蛋白, 不仅通过独立于低密度脂蛋白受体 (low density lipoprotein receptor, LDLR) 的机制参与低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) 的转运, 介导 LDL 进入巨噬细胞, 诱导泡沫细胞的形成, 加速 As 的发生^[19], 还参与 γ 干扰素 (interferon- γ , IFN- γ)、IL-6 和 Toll 样受体通路, 导致巨噬细胞激活, 直接诱导强烈的炎症反应^[20]。山梨素除具有致 As 作用外, 还可通过促进炎症诱导斑块不稳定性增加。

半乳糖凝集素 3 (galectin-3, Gal-3) 是由 LGALS3 基因编码的 β 半乳糖苷结合凝集素, 能够特异性结合 β 半乳糖苷。Gal-3 的组成部分之一是基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的底物, 这是一个重复的类胶原蛋白序列。Gal-3 被认为是炎症、纤维化及细胞黏附、凋亡和趋化的介质。Gal-3 以剂量

依赖性方式激活巨噬细胞, 从而放大炎症反应, 影响斑块稳定性。然而也有研究表明, Gal-3 作为巨噬细胞标志物并不可靠, 在人的动脉粥样硬化病变中, 存在一种巨噬细胞亚群表达的 Gal-3, 但其水平可忽略不计。既往研究^[21]表明, 巨噬细胞 Gal-3 表达减少促进了侵袭性促炎表型, 其特征是 TGF- β 水平减少和 MMP-12 水平升高。已知 MMP-12 是颈动脉易损斑块的标志物, 巨噬细胞 Gal-3 通过直接抑制 MMP-12 的表达来延缓巨噬细胞侵袭和粥样斑块进展。Gal-3 也可以结合细胞膜上的 TGF- β 受体实现 TGF- β 1 表达增加, 通过促进斑块纤维化以及发挥 SMAD2/3 依赖性机制以抑制巨噬细胞 MMP-12 的表达, 从而提高斑块稳定性^[22]。

可溶性纤维蛋白原样蛋白 2 (soluble fibrinogen-like protein 2, sFGL2) 具有免疫调节功能, 其羧基端的 Fred 段能刺激调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 的活性。Treg 通过直接或间接分泌作用, 释放多种细胞因子如 IL-10 和 TGF- β 1^[23], IL-10 与 TGF- β 1 可抑制抗原提呈、减少炎症细胞聚集以限制 As 的发生, 因此, Treg 是 As 的保护因素, 而 sFGL2 通过调节 Treg 数量及功能来影响斑块的稳定性。

血管生成素样蛋白 8 (angiopoietin-like protein 8, ANGPTL8) 属血管生成素样蛋白家族, 目前该家族中 ANGPTL2、ANGPTL4 等已被证明与斑块稳定性有关。ANGPTL8 参与脂代谢, 其异常表达导致脂代谢紊乱, 脂代谢紊乱患者血清 ANGPTL8 水平与 LDLC 呈正相关。既往研究已知颈动脉斑块中 LDL 的高水平与斑块不稳定性相关, 因此 ANGPTL8 可能通过参与脂代谢调节斑块稳定性; 近期研究^[24]亦得到相似结果, ANGPTL8 可成为颈动脉斑块易损性的标志物。

血清正五聚体蛋白 3 (pentamer protein 3, PTX3) 是反映机体急性炎症期的生物化学指标, 通过抑制 FGF 释放致纤维帽变薄, 与 ox-LDL 相互作用加剧炎症反应, 降低斑块稳定性。另外, PTX3 通过表达血管内皮因子加速细胞凋亡, 促使血小板凝集, 血液高凝状态加重 As 程度, 加剧斑块的易损程度, 增加急性脑梗死的发生风险^[25-26]。总之, 血清高水平 PTX3 可能是急性脑卒中患者颈动脉粥样斑块不稳定的影响因素。

葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein 78, GRP78) 又称为免疫球蛋白重链结合蛋白 (immunoglobulin heavy chain binding protein, Bip), 是内质网应激 (endoplasmic reticulum stress, ERS) 的相关蛋白, 其主要功能与 ERS 情况下的未折叠蛋白反应

(unfolded protein response, UPR) 有关。在 ERS 情况下, GRP78 通过减少蛋白质合成、去除错误折叠蛋白质和提高蛋白质折叠能力来释放蛋白质, 平衡 UPR^[27]; 这一过程中 GRP78 的细胞外转运增加, 导致循环中 GRP78 浓度升高。血清 GRP78 水平升高与 ERS 增高相关。研究^[28]发现, 不稳定斑块中 ERS 增加。提示 GRP78 是不稳定斑块的循环标志物。

6 内皮微粒

微粒是来自受损细胞膜的碎片 (直径 50 ~ 1 000 nm), 含有脂质、微小核糖核酸和代表其来源的母体细胞特定蛋白, 可作为生物信息的载体。内皮微粒 (endothelial microparticle, EMP) 是由活化或凋亡的内皮细胞释放的囊泡结构, 内皮损伤和其他心血管相关疾病均可导致 EMP 升高^[29]。Schirotto 等^[30]的研究显示, 不稳定斑块中 EMP 显著升高, 因此可以推测 EMP 是不稳定斑块的潜在生物标志物。

7 结 语

上述炎症相关因子、生物酶、细胞因子、非编码 RNA、相关蛋白、内皮微粒等通过介导不同信号通路加剧颈动脉斑块易损性。目前主要通过有限临床病例的血清学检测确定标志物与易损斑块间的相关性, 尚缺乏大量临床实践数据支持。而对其分子生物学功能的研究处于初始阶段, 因此, 根据各类标志物在加剧斑块易损性过程中的作用差异筛选合适的生物标志物, 将有助于颈动脉易损斑块的早期识别, 对于早期干预缺血性脑卒中的高危患者、降低急性脑血管事件的发生率具有重要意义。

[参考文献]

- [1] BING R, DRIESSEN R S, KNAAPEN P, et al. The clinical utility of hybrid imaging for the identification of vulnerable plaque and vulnerable patients [J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2019, 13(5): 242-247.
- [2] 高天理. 颈动脉易损斑块影像学评估的现在与未来 [J]. 中国全科医学, 2021, 24(32): 4055-4060.
GAO T L. Imaging evaluation of vulnerable carotid plaques: present status and future prospect [J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(32): 4055-4060.
- [3] 范 骏, 陶 蓉, 张瑞岩, 等. 炎症反应在易损斑块中的作用及其机制研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(4): 301-306.
FAN Q, TAO R, ZHANG R Y, et al. Research progress on the role of inflammatory response in vulnerable plaque and its mechanism [J]. Chin J Arterioscler, 2019, 27(4): 301-306.
- [4] FANI L, VAN DAM-NOLEN D H K, VERNOOIJ M, et al. Circulatory markers of immunity and carotid atherosclerotic plaque [J]. Atherosclerosis, 2021, 325: 69-74.
- [5] CHANG S F, CHANG P Y, CHOU Y C, et al. Electronegative LDL induces M1 polarization of human macrophages through a LOX-1-dependent pathway [J]. Inflammation, 2020, 43(4): 1524-1535.
- [6] 朱泽阳, 黄 维, 王旭颖, 等. C 反应蛋白与高密度脂蛋白胆固醇比值预测缺血性脑卒中患者颈动脉斑块易损性的诊断价值研究 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(8): 707-710.
ZHU Z Y, HUANG W, WANG X Y, et al. The value of C-reactive protein to high-density lipoprotein cholesterol ratio in predicting the vulnerability of carotid plaque in patients with ischemic stroke [J]. J Apoplexy Nerv Dis, 2021, 38(8): 707-710.
- [7] RAGHUBEER S, MATSHA T E. Methylenetetrahydrofolate (MTHFR), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks [J]. Nutrients, 2021, 13(12): 4562.
- [8] 王艳蕾, 颜 旭, 刘春华, 等. 动脉粥样硬化斑块内血管新生的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(8): 732-736.
WANG Y L, YAN X, LIU C H, et al. Research progress of angiogenesis in atherosclerotic plaque [J]. Chin J Arterioscler, 2021, 29(8): 732-736.
- [9] LI P, LI M, LINDBERG M R, et al. PAD4 is essential for antibacterial innate immunity mediated by neutrophil extracellular traps [J]. J Exp Med, 2010, 207(9): 1853-1862.
- [10] SHIMONAGA K, MATSUSHIGE T, TAKAHASHI H, et al. Peptidylarginine deiminase 4 as a possible biomarker of plaque instability in carotid artery stenosis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(7): 105816.
- [11] ZHANG X, LI J, QIN J J, et al. Oncostatin M receptor β deficiency attenuates atherogenesis by inhibiting JAK2/STAT3 signaling in macrophages [J]. J Lipid Res, 2017, 58(5): 895-906.
- [12] 阚艳敏, 何 文, 宁 彬, 等. 颈动脉斑块内钙化分布特征对斑块稳定性的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(2): 128-133.
KAN Y M, HE W, NING B, et al. The effect of calcification distribution characteristics in carotid artery plaque on plaque stability [J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(2): 128-133.
- [13] BISCETTI F, STRAFACE G, PORRECA C F, et al. Increased FGF23 serum level is associated with unstable carotid plaque in type 2 diabetic subjects with internal carotid stenosis [J]. Cardiovasc Diabetol, 2015, 14: 139.

- [14] 袁萌, 胡杰, 张智鑫, 等. 外源性转化生长因子- $\beta 1$ 诱导的调节性 T 细胞对 ApoE^{-/-} 小鼠颈动脉斑块稳定性的作用研究[J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35(7): 580-582.
YUAN M, HU J, ZHANG Z X, et al. Effect of regulatory T cells induced by exogenous transforming growth factor- $\beta 1$ on carotid plaque stability in ApoE^{-/-} mice[J]. Chin J Gen Surg, 2020, 35(7): 580-582.
- [15] 夏林述鑫, 刘金雨, 王运达, 等. 血清 Sirt1 对颈动脉内膜剥脱术患者斑块稳定性的评估价值[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(5): 513-516.
XIA LIN S X, LIU J Y, WANG Y D, et al. Evaluation value of serum Sirt1 on plaque stability of patients undergoing carotid endarterectomy[J]. Stroke Nerv Dis, 2021, 28(5): 513-516.
- [16] CHEN L Y, WANG X, QU X L, et al. Activation of the STAT3/microRNA-21 pathway participates in angiotensin II-induced angiogenesis[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11): 19640-19654.
- [17] BOOSANI C S, GUNASEKAR P, BLOCK M, et al. Inhibition of DNA methyltransferase-1 instigates the expression of DNA methyltransferase-3a in angioplasty-induced restenosis[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2018, 96(10): 1030-1039.
- [18] 许名东, 李丽华, 李晚泉, 等. 半乳糖凝集素-3 通过 lncARSR 影响小鼠冠状动脉粥样硬化易损斑块稳定的机制[J]. 南方医科大学学报, 2021, 41(7): 1067-1072.
XU M D, LI L H, LI W Q, et al. Balectin-3 affects the stability of vulnerable coronary atherosclerosis plaques by targeted modulation of lncARSR[J]. J South Med Univ, 2021, 41(7): 1067-1072.
- [19] PATEL K M, STRONG A, TOHYAMA J, et al. Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis[J]. Circ Res, 2015, 116(5): 789-796.
- [20] BISCETTI F, NARDELLA E, RANDO M M, et al. Sortilin levels correlate with major cardiovascular events of diabetic patients with peripheral artery disease following revascularization: a prospective study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 147.
- [21] SCHOLTES V P W, JOHNSON J L, JENKINS N, et al. Carotid atherosclerotic plaque matrix metalloproteinase-12-positive macrophage subpopulation predicts adverse outcome after endarterectomy[J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(6): e001040.
- [22] SHEN H, WANG J, MIN J, et al. Activation of TGF- $\beta 1$ / α -SAM/COL I profibrotic pathway in fibroblasts by galectin-3 contributes to atrial fibrosis in experimental models and patients[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 47(2): 851-863.
- [23] 袁萌, 刘露露, 董红霖. 常见炎症因子与颈动脉粥样斑块的相关性研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(3): 258-261.
YUAN M, LIU L L, DONG H L. Correlation analysis of common inflammatory factors and carotid atherosclerotic plaque[J]. Chin J Arterioscler, 2020, 28(3): 258-261.
- [24] 陈丽薇, 席俊男, 冯松松. 急性脑梗死患者血清 sFGL2、ANGPTL8 水平与颈动脉不稳定斑块的关系[J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(4): 245-249.
CHEN L W, XI J N, FENG S S. The relationship between the levels of serum sFGL2 and ANGPTL8 and the unstable plaque of carotid artery in patients with acute cerebral infarction[J]. J Brain Nerv Dis, 2021, 29(4): 245-249.
- [25] 孟新颜, 杨承志. 内正五聚蛋白 3 和血小板与淋巴细胞比值对急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性和近期预后的影响研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(9): 29-32.
MENG X Y, YANG C Z. Impact of PTX3 and PLR on stability of carotid atherosclerotic plaques and short-term prognosis in patients with acute cerebral infarction[J]. Pract J Cardiac Cereb Pneum Vasc Dis, 2018, 26(9): 29-32.
- [26] 马宏恩. 血清 PTX3 水平与急性脑梗塞患者颈动脉粥样斑块稳定性的关系研究[J]. 现代诊断与治疗, 2021, 32(15): 2360-2361.
MA H E. Research on the relationship between serum PTX3 level and carotid atherosclerotic plaque stability in patients with acute cerebral infarction[J]. Mod Diagn Treat, 2021, 32(15): 2360-2361.
- [27] POBRE K F R, POET G J, HENDERSHOT L M. The endoplasmic reticulum (ER) chaperone BiP is a master regulator of ER functions: getting by with a little help from ERdj friends[J]. J Biol Chem, 2019, 294(6): 2098-2108.
- [28] GIRONA J, RODRIGUEZ-BORJABAD C, IBARRETXE D, et al. The circulating GRP78/BiP is a marker of metabolic diseases and atherosclerosis: bringing endoplasmic reticulum stress into the clinical scenario[J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1793.
- [29] LUGO-GAVIDIA L M, BURGER D, MATTHEWS V B, et al. Role of microparticles in cardiovascular disease: implications for endothelial dysfunction, thrombosis, and inflammation[J]. Hypertension, 2021, 77(6): 1825-1844.
- [30] SCHIRO A, WILKINSON F L, WESTON R, et al. Endothelial microparticles as conveyors of information in atherosclerotic disease[J]. Atherosclerosis, 2014, 234(2): 295-302.

(此文编辑 曾学清)