

# 生物标志物在动脉粥样硬化相关性脑卒中的研究进展

张婉, 王爱平, 田英

(南华大学附属南华医院临床研究所, 湖南省衡阳市 421002)

[关键词] 生物标志物; 缺血性脑卒中; 动脉粥样硬化

[摘要] 动脉粥样硬化相关性脑卒中的高发病率、高致残率及高病死率给社会及患者及患者家属带来严重影响, 因此, 及时有效的诊断对临床医师准确评估病情的危险因素, 并选择有效的治疗方法尤为重要。研究表明, 越来越多的蛋白、微小 RNA 及脂质因子的表达变化与动脉粥样硬化相关性脑卒中的发生、发展和预后密切相关, 可能是脑卒中潜在生物标志物。本文通过查阅国内外文献, 对动脉粥样硬化相关性脑卒中的生物标志物进行了系统的最新综述, 为防治动脉粥样硬化相关性脑卒中提供新思路。

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

## Research progress of biomarkers in atherosclerotic related stroke

ZHANG Wan, WANG Aiping, TIAN Ying

(Clinical Research Institute, Nanhua Hospital Affiliated to University of South China, Hengyang, Hunan 421002, China)

[KEY WORDS] biomarker; ischemic stroke; atherosclerosis

[ABSTRACT] The high incidence, high disability rate and high mortality of atherosclerotic related stroke have a serious effect on the society, patients and their families. Therefore, timely and effective diagnosis is particularly important for clinicians to accurately evaluate the risk factors of the disease and select effective treatment methods. Research shows that the expression changes of more and more protein, microRNA and lipid factors are closely related to the occurrence, development and prognosis of atherosclerotic related stroke, which may be potential biomarkers of stroke. In this paper, the biomarkers of atherosclerotic related stroke were reviewed systematically by consulting the domestic and foreign literature, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of atherosclerotic related stroke.

脑卒中(cerebral stroke)又称“中风”,是一种急性脑血管疾病,发病机制比较复杂,主要是由于脑部血管突然破裂或血管阻塞导致血液不能流入大脑而导致脑组织损伤的一类疾病。脑卒中分为缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)和出血性脑卒中(hemorrhagic stroke, HS),其中 80% 以上为 IS<sup>[1]</sup>。IS 主要是由于脑的供血动脉(颈动脉和椎动脉)狭窄或闭塞、脑供血不足导致的脑组织坏死所引起的。而颈部动脉和椎动脉狭窄的主要原因是动脉硬化斑块所造成血管狭窄甚至阻塞<sup>[2]</sup>。大量研究表明,动脉粥样硬化是 IS 发病的主要病理生理机制<sup>[3-5]</sup>,而斑块形成导致的血管管腔狭窄或闭塞以

及斑块的不稳定性形成的血栓是动脉粥样硬化的主要病理改变。因此,控制动脉粥样斑块的形成以及稳定性可以有效防治 IS 的发生、发展<sup>[6]</sup>。

随着饮食习惯的改变,我国脑卒中发病人群趋于年轻化<sup>[7]</sup>,并且它的高致残率、高死亡率给患者、患者家庭以及社会带来了沉重的负担<sup>[8]</sup>。IS 是一个多因素参与的复杂的病理生理过程,一直以来缺乏有效的治疗手段,目前认为早期诊断、早期治疗是最好的防治措施。以往研究报道,动脉粥样硬化相关性脑卒中的诊断主要根据动脉粥样硬化斑块超声检查等影像学资料。最近研究发现,血液中的生物标志物与动脉粥样硬化相关性脑卒中的斑块

[收稿日期] 2019-01-21

[修回日期] 2019-07-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(31871169、81600040);中国博士后基金面上项目(2017M622589);湖南省自然科学基金青年项目(2017JJ3279)

[作者简介] 张婉,硕士研究生,研究方向为脂蛋白与脑血管疾病,E-mail 为 810348459@qq.com。通信作者王爱平,博士,副教授,研究方向为肺动脉高压、心脑血管疾病,E-mail 为 waiping2011@163.com。通信作者田英,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为脂蛋白与心脑血管疾病,E-mail 为 uscty@163.com。

的形成及斑块的稳定性密切相关<sup>[9]</sup>。因此,寻找与动脉粥样硬化相关性脑卒中密切相关的生物标志物对 IS 的防治及预后评估具有重要的意义。本文综合相关研究成果,介绍生物标志物应具备的特征以及与动脉粥样硬化相关性脑卒中中的潜在诊断标志物,为探索防治 IS 提供新思路。

## 1 理想的动脉粥样硬化相关性脑卒中生物标志物应具备的条件

理想的动脉粥样硬化相关性脑卒中生物标志物应具备:(1)与动脉粥样硬化相关性脑卒中密切相关;(2)对动脉粥样硬化相关性脑卒中的诊断和预后评估具有高灵敏性、高特异性;(3)缺血性卒中后能早期的快速释放;(4)对于动脉粥样硬化相关性脑卒中后期的风险评估以及治疗具有指导意义;(5)方便提取和检测。

## 2 用于动脉粥样硬化相关性脑卒中危险性预测和诊断的潜在生物标志物

### 2.1 微小 RNA 与动脉粥样硬化相关性脑卒中

微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一类具有调控功能的内源性非编码 RNA,广泛存在于真核细胞中,通过与 mRNA 的 3' 非翻译端 (3'-untranslated region, 3'UTR) 特异性结合,降解 mRNA 或抑制其翻译,在转录后水平调节基因表达<sup>[10]</sup>。miRNA 主要执行调控内皮细胞功能,与多种生物学过程以及众多疾病的发生关系密切,尤其在动脉粥样硬化相关性脑卒中的发生发展中具有重要的调控作用<sup>[11]</sup>。miRNA 在脊椎动物中枢神经系统中大量表达,而且在神经系统疾病的发生中也起着重要的作用<sup>[12]</sup>。miRNA-210 可以通过促进晚期动脉粥样斑块纤维帽的稳定性来影响 IS 的发生<sup>[13]</sup>。miRNA-21<sup>[14]</sup>、miRNA-223<sup>[15]</sup> 是已知的急性 IS 的生物标志物。有研究表明,内皮功能障碍是动脉粥样斑块形成、进展和产生并发症的早期标志<sup>[16]</sup>。在冠心病患者中 miRNA-221、miRNA-222 和 miRNA92a 的上调可能导致内皮祖细胞功能障碍和再生能力的下降<sup>[17]</sup>,从而可能促进动脉粥样硬化斑块的形成以及动脉粥样硬化相关性脑卒中的发生和发展。miRNA-155 可以通过调节内皮细胞使炎症反应减少来发挥抗动脉粥样硬化的作用<sup>[18]</sup>。Ma 等<sup>[19]</sup>、Yang 等<sup>[20]</sup>、Ye 等<sup>[21]</sup> 发现抑制 miRNA-155 的表达,可以使其靶标分子细胞因子信号转导抑制蛋白 1 (suppressor of cy-

tokine signaling 1, SOCS1)、沉默信息调节因子 1 (silent information regulator of transcription 1, SIRT1) 的表达上调,从而抑制信号传导子及转录激活子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的活化,进一步改善 ApoE<sup>-/-</sup> 模型小鼠动脉粥样硬化的炎症反应和斑块的稳定性。虽然已有很多实验阐述了 miRNA 与动脉粥样硬化相关性脑卒中发生发展的关联性,但是很多潜在的机制仍不明确,需要作进一步的基础与临床研究。

### 2.2 同型半胱氨酸与动脉粥样硬化相关性脑卒中

同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 是机体代谢过程中产生的一种含硫氨基酸,它是在必需氨基酸蛋氨酸的去甲基化过程中形成的。Hcy 在反复作用于血管壁的过程中,不断地促使炎性细胞活化并促进炎性介质的分泌。Hcy 可通过损伤内皮细胞,使细胞内 DNA 与内皮细胞间相互作用导致单核细胞趋化蛋白 1、白细胞介素 8、细胞黏附分子 1 分泌增加,上调的趋化及黏附分子能够促使单核细胞及 T 细胞进入血管病变区域,从而促进血管疾病的发生和发展,导致动脉粥样硬化的发生<sup>[22]</sup>。高 Hcy 血症作为急性脑梗死的危险因素,可与高血压相互作用,加剧动脉粥样硬化病变进程,增加急性脑梗死的发生风险<sup>[23-24]</sup>。Hcy 氧化会产生羟自由基、过氧化氢等,引起氧化应激反应,对血管内皮细胞造成损伤,造成动脉粥样硬化,引起 IS 的发生。Hcy 对血管平滑肌细胞增殖的刺激作用可以导致脂质代谢紊乱,加速低密度脂蛋白氧化,减弱高密度脂蛋白的保护作用,使脂质细胞大量堆积于动脉血管壁上,形成动脉粥样斑块从而导致 IS 的发生<sup>[25]</sup>。李光梅<sup>[26]</sup> 发现在动脉粥样硬化及脑卒中患者的血浆中 Hcy 水平明显高于正常人。现阶段对于 Hcy 如何调节动脉粥样硬化的机制还不明确,对于 Hcy 是否能作为 IS 的预测因子还有待深入研究。

### 2.3 C 反应蛋白与动脉粥样硬化相关性脑卒中

C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 是机体受到微生物入侵或组织损伤等炎症性刺激时肝细胞合成的急性蛋白,血清 CRP 水平的升高提示血液中促炎性细胞因子水平和活性增加,而且 CRP 水平也可以反映出脑卒中患者脑组织损伤程度以及神经功能恶化程度<sup>[27]</sup>。王春娥等<sup>[28]</sup> 研究证实 CRP 可能是通过激活补体途径参与炎症反应,甚至促发斑块破裂及局部血栓的形成、调节血管紧张性和通透性而影响神经元的能量供应以及加重组织及神经元的损伤,从而导致动脉粥样硬化相关性脑卒中的发生。CRP 水平的升高可导致动脉粥样斑块稳定

性降低,促进血栓面积进一步扩大,从而导致 IS 的发生<sup>[29]</sup>。由此可见,早期实施 CRP 的监测,可以识别斑块稳定性,对患者进行早期治疗,避免动脉粥样硬化相关性脑卒中的发生。

## 2.4 白细胞介素与动脉粥样硬化相关性脑卒中

白细胞介素(interleukin, IL)由 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等多种细胞产生。IL 也是体液免疫、细胞免疫的重要细胞因子,具有多种生物学活性,包括促炎效应与抗炎效应、神经修复与神经毒性效应等<sup>[30-31]</sup>。IL-6 促进细胞间黏附分子的表达,从而使炎性细胞定向聚集,黏附于梗塞部位,加大动脉粥样硬化斑块的面积;IL-6 还可以增强局部血液凝固性,上调血浆纤维蛋白原的合成,激活血小板生成素,从而有效的促进血液凝固,最终导致动脉粥样硬化斑块的形成,造成动脉粥样硬化相关性脑卒中的发生<sup>[32]</sup>。此外,还有 IL-1、IL-2、IL-9、IL-10、IL-18 等可能与动脉粥样硬化相关性脑卒中的发病机制有关。

## 2.5 基质金属蛋白酶与动脉粥样硬化相关性脑卒中

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),因其需要  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$  等金属离子作为辅助因子而得名。动脉粥样硬化纤维帽的主要成分是细胞外基质(extracellular matrix, ECM),包括胶原纤维和弹性蛋白;MMP 通过启动胶原纤维的降解,攻击稳定、致密的三联纤维网状结构,降解 ECM,使其断裂成胶原片段,从而使动脉粥样硬化斑块破裂<sup>[33]</sup>。MMP 在组织修复、细胞迁移、血管生成、组织形态形成及生长过程中都扮演着重要角色,在生理条件下, MMP 与金属蛋白酶特定组织抑制剂之间保持平衡,如果该平衡被破坏可能导致一系列病理过程,如促进动脉粥样硬化的发生。MMP 具有降解基质蛋白作用,可导致动脉粥样硬化斑块破裂、出血,促进动脉粥样硬化相关性脑卒中的发生、发展<sup>[34-35]</sup>。李永芳等<sup>[36]</sup>研究发现 MMP-3 启动子 5A/5A 等位基因可能参与动脉粥样硬化的过程,增加急性 IS 的发病风险,基于上述结果,作者提出 MMP-3 可能成为动脉粥样硬化相关性脑卒中预防的重要靶点。钟望涛等<sup>[37]</sup>研究发现 MMP-9 基因 rs3787268 和 rs3918242 多态位点可能会增加大动脉粥样硬化型脑卒中的发病风险。以上研究结果提示, MMP 与动脉粥样硬化相关性脑卒中密切相关。

## 2.6 脂蛋白相关磷脂酶 A2 与动脉粥样硬化相关性脑卒中

脂蛋白相关磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 是磷脂酶超家族中的亚型之一,也被称为血小板活化因子乙酰水解酶,由

血管内膜中的巨噬细胞、T 细胞和肥大细胞分泌。研究证实, Lp-PLA2 是具有血管特异性的炎症标志物<sup>[38]</sup>, 是 IS 的独立危险因素<sup>[39-40]</sup>。动脉粥样硬化斑块中 Lp-PLA2 表达上调,并且在易损斑块纤维帽的巨噬细胞中表达上调。Lp-PLA2 可水解氧化低密度脂蛋白中的氧化磷脂,产生溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)和游离脂肪酸(nonesterified fatty acid, NEFA)<sup>[41-43]</sup>, LPC 和 NEFA 具有促炎症作用,使大量的单核细胞在内皮下聚集,导致动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[42]</sup>。在动物模型实验中,对动脉粥样硬化的易损斑块进行研究时,发现斑块纤维帽厚度越薄,其血浆中 Lp-PLA2 的浓度越高。上述研究表明, Lp-PLA2 水平可以为预测动脉粥样硬化斑块的性质及易损性提供参考,为诊断动脉粥样硬化相关性脑卒中提供一个新的生物标志物<sup>[38]</sup>。Wei 等<sup>[44]</sup>对 328 例在医院治疗的急性 IS 患者检测 Lp-PLA2,以探究和证实 Lp-PLA2 对脑卒中复发前起到一种预测的作用,调查中包括正在处于急性期的患者 179 例,非急性期患者 149 例,最终研究表明, Lp-PLA2 在复发 IS 患者血液中大大升高,差异具有统计学意义( $t=2.871, P=0.028$ ),说明 Lp-PLA2 水平与急性 IS 的复发相关,这对动脉粥样硬化相关性脑卒中的临床治疗具有重要意义。

## 2.7 脂联素与动脉粥样硬化相关性脑卒中

脂联素(adiponectin, ADPN)是脂肪细胞分泌的一种内源性生物活性多肽或蛋白质。研究发现,在 IS 病程中脂联素通过抑制活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,减少氧化应激作用;还可以通过抑制炎症因子和黏附分子的生成,减轻缺血后的炎症反应,从而起到对脑缺血组织的保护作用<sup>[45]</sup>。脂联素能够抑制早期炎症以及内皮细胞内脂质的堆积,抑制巨噬细胞向泡沫细胞的转化,从而减少动脉粥样硬化斑块的形成<sup>[46]</sup>。研究证实,脂联素还可以通过多种途径增加循环中内皮祖细胞数量,增强迁移能力和抗凋亡能力,并能够促进内皮祖细胞的分化,使内皮祖细胞更好地发挥血管保护作用,从而缓解、改善脑卒中的损伤<sup>[47]</sup>。顾婧等<sup>[48]</sup>对大动脉粥样硬化型脑梗死患者 61 例(ACI 组)和健康体检者 64 例(对照组)血清进行检测,结果 ACI 组治疗前血清脂联素水平明显低于对照组,具有统计学意义( $P<0.05$ ),说明脂联素有显著的抗炎作用,可以减少动脉粥样硬化相关性脑卒中的发生。

## 2.8 其他与动脉粥样硬化相关性脑卒中有关的潜在生物标志物

除上述生物标志物外,尚还有一些其他的生物



标志物也与动脉粥样硬化相关性脑卒中密切相关(表1),如髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、外泌体、骨桥蛋白(osteopontin, OPN)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)等。这些生物标志物在一

些研究报道中均证实与动脉粥样斑块的形成有关联,且其中一些生物标志物的产生或激活可明显降低动脉粥样斑块的不稳定性,从而促进动脉粥样硬化相关性脑卒中的发生、发展,但具体的机制仍需进一步阐明。

表 1. 其他与动脉粥样硬化相关性脑卒中有关的生物标志物  
Table 1. Other biomarkers related to atherosclerotic stroke

标志物	表达	生物学功能	作用机理	PMID
MPO	↑	MPO 是中性粒细胞的功能标志和激活标志,参与炎症反应;能杀灭吞噬于细胞内的微生物;在特定条件下,MPO 的催化反应生成过量的氧化剂,会导致氧化应激和氧化性组织损伤。	(1) MPO 诱导内皮细胞功能障碍;(2) MPO 促进炎症反应的发生。	30354198 29673284 27550713
外泌体	↓	外泌体的功能取决于其所来源的细胞类型,其可参与调节脂代谢,可导致内皮细胞损伤以及炎症因子的增多等。	外泌体充当通讯的信号以及信号传输的载体,介导上游细胞对靶细胞的生命活动的调节,通过传递蛋白质和 miRNA,促使疾病的发生和恢复,这些通路中存在脑卒中治疗和药物研发的潜在靶点 <sup>[49-50]</sup> 。	30105420
OPN	↓	OPN 是血管平滑肌由收缩表型向合成表型转化的标志基因,又是血管细胞的主要黏附及趋化因子,还与动脉粥样硬化斑块的钙化密切相关。	OPN 具有抗炎性作用,对神经具有保护作用。	24607857 30488353 27848883
ALP	↑	ALP 是血管钙化调节剂,与动脉粥样硬化的形成及血管稳态密切相关,同时可以反映机体的炎症状态及营养不良。	ALP 通过促进血管钙化抑制剂无机焦磷酸的水解,降低无机焦磷酸水平,导致血管钙化,进而使得血管变硬、老化,造成动脉粥样硬化 <sup>[51]</sup> 。	24021686 30284677
lncRNA	↓	lncRNA 可以通过对细胞周期 mRNA 的降解、染色质重塑等在转录水平和遗传水平调控生物学过程。	lncRNA-Nespas 是一种存在于神经管中的生物标志物,能阻止 TRIM8 和 TAK1 之间的相互作用,导致 TAK1 和核因子 κB 的失活,从而减少神经细胞的死亡和炎症的发生。	24342564 31167620

PMID: PubMed 唯一标识码(PubMed unique identifier),是 PubMed 搜索引擎中收录的生命科学和医学等领域的文献编号;TRIM8: 3 方模式 8 (tripartite motif 8);TAK1: 转换生长因子 β 活性激酶 1(transforming growth factor-β-activated kinase 1)。

3 总结与展望

本文系统的描述了动脉粥样硬化相关性脑卒中的潜在诊断生物标志物,如 miRNA、Hcy、CRP、IL、MMP、Lp-PLA2 和脂联素对动脉粥样硬化相关性 IS 的影响。未来这些生物标志物或许可以用来预测动脉粥样硬化相关性脑卒中,从而在动脉粥样硬化相关性脑卒中发生同时进行早期干预治疗,以降低患者的 IS 发生率并且有效提高生存率。但到目前为止,我们对动脉粥样硬化相关性脑卒中的具体发病机制研究还不是很明确,仍然存在很多问题有待解决。例如,这些诊断生物标志物是否动脉粥样硬化相关性脑卒中的特异性标志物?在血液中这些生物标志物是否具有高灵敏度?生物标志物之间是否存在相互影响的作用?随着科技的不断进步,相信可以通过对动脉粥样硬化相关性脑卒中更深入的了解和研究,有望为预防和治疗动脉粥样硬

化相关性脑卒中提供新的研究思路。

[参考文献]

[1] Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. Classification of stroke subtypes[J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 27(5): 493-501.

[2] 田荣,陈琳,聂庆彬,等. 经颅多普勒超声在短暂性脑缺血患者的诊断价值研究[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(2): 200-202.

[3] 王新,李春阳,苏立平,等. 动脉粥样硬化发病机制及治疗的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2017, 25(2): 1-4.

[4] Klearchos P, Panos S, Konstantinos T, et al. The pathophysiological mechanism is an independent predictor of long-term outcome in stroke patients with large vessel atherosclerosis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(11): 2580-2587.

[5] Seidelmann SB, Claggett B, Bravo PE, et al. Retinal

- vessel calibers in predicting long-term cardiovascular outcomes: The atherosclerosis risk in communities study[J]. *Circulation*, 2016, 134(18): 1328-1338.
- [6] Skarpathiotakis M, Mandell DM, Swartz RH, et al. Intracranial atherosclerotic plaque enhancement in patients with ischemic stroke[J]. *Am J Neuroradiol*, 2013, 34(2): 299-304.
- [7] 王陇德. 中国卒中防治工程的现状与未来[J]. 第二军医大学学报, 2018, 39(9): 941-943.
- [8] Prabhakaran S. Big data trends in stroke epidemiology in the United States; But are they good data? [J]. *Neurology*, 2017, 89(19): 1940-1941.
- [9] 高雪, 余传庆. 大动脉粥样硬化型卒中中相关血清标志物[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(2): 137-141.
- [10] Li Z, Li J, Tang N. Long noncoding RNA Malat1 is a potent autophagy inducer protecting brain microvascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced injury by sponging miR-26b and upregulating ULK2 expression[J]. *Neuroscience*, 2017, 354: 1-10.
- [11] Kumar S, Williams D, Sur S, et al. Role of flow-sensitive microRNAs and long noncoding RNAs in vascular dysfunction and atherosclerosis [J]. *Vascul Pharmacol*, 2019, 114: 76-92.
- [12] Liu NK, Xu XM. MicroRNA in central nervous system trauma and degenerative disorders[J]. *Physiol Genomics*, 2011, 43(10): 571-580.
- [13] Eken SM, Jin H, Chernogubova E, et al. MicroRNA-210 enhances fibrous cap stability in advanced atherosclerotic lesions[J]. *Circ Res*, 2017, 120(4): 633-644.
- [14] Lin SP, Ye S, Chen XH, et al. Increased expression of microRNA-21 in peripheral blood mediates the down-regulation of IFN- $\gamma$  and increases the prevalence of stroke-associated infection[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 366: 235-239.
- [15] Chen Y, Song Y, Huang J, et al. Increased circulating exosomal miRNA-223 is associated with acute ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 57.
- [16] Jonette G, Arif Y, Mcinnis MC, et al. Flow patterns regulate hyperglycemia-induced subendothelial matrix remodeling during early atherogenesis [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 232(2): 277-284.
- [17] Zhang Q, Kandic I, Kutryk MJ. Dysregulation of angiogenesis-related microRNAs in endothelial progenitor cells from patients with coronary artery disease[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 405(1): 42-46.
- [18] Wen Y, Zhang X, Dong L, et al. Acetylbritannilactone modulates microRNA-155-mediated inflammatory response in ischemic cerebral tissues [J]. *Mol Med*, 2015, 21(1): 197-209.
- [19] Ma Q, Liu N, Zhang R, et al. A novel association of the suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) gene polymorphisms in ischemic stroke patients [J]. *Neuromolecular Med*, 2016, 18(4): 573-580.
- [20] Yang X, Wei J, He Y, et al. SIRT1 inhibition promotes atherosclerosis through impaired autophagy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 51447-51461.
- [21] Ye J, Guo R, Shi Y, et al. miR-155 regulated inflammation response by the SOCS1-STAT3-PDCD4 axis in atherogenesis[J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 1-14.
- [22] Chen S, Dong Z, Cheng M, et al. Homocysteine exaggerates microglia activation and neuroinflammation through microglia localized STAT3 overactivation following ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 187.
- [23] 胡萍, 牛建平. 同型半胱氨酸、超敏 C-反应蛋白、基质金属蛋白酶-9、溶血磷脂酸、Toll 样受体 4 与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(1): 16-18.
- [24] 王宁, 余振球, 周子杰. 原发性高血压患者血浆同型半胱氨酸与颈动脉粥样硬化的关系研究[J]. 中国全科医学, 2010, 13(12): 1263-1265.
- [25] Baumbach GL, Sigmund CD, Teodoro B, et al. Structure of cerebral arterioles in cystathionine beta-synthase-deficient mice[J]. *Circ Res*, 2002, 91(10): 931-937.
- [26] 李光梅. 血浆同型半胱氨酸与动脉粥样硬化及脑卒中的相关性研究[J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(3): 62-63.
- [27] 朱卫香, 刘彦敏, 韩亚军, 等. 缺血性脑卒中患者血清 MMP-9、Hs-CRP 与脑梗死体积及神经功能缺损的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2012, 28(4): 341-343.
- [28] 王春娥, 吴国荣, 陈国千. 超敏 C 反应蛋白在急性脑卒中时与颈动脉粥样硬化及病情的关系[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(8): 1452-1454.
- [29] Li J, Wang A, Zhao X, et al. High-sensitive C-reactive protein and dual antiplatelet in intracranial arterial stenosis [J]. *Neurology*, 2018, 90(6): e477-e454.
- [30] Rochford KD, Cummins PM. The blood-brain barrier endothelium: a target for pro-inflammatory cytokines[J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(4): 702-706.
- [31] Jin XF, Wang DL, Zhou Y, et al. Association between the interleukin-6-174 G/C polymorphism and risk of ischemic stroke: a meta-analysis [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(4): 13076-13083.
- [32] You L, Wang P, Lv J, et al. The role of high-sensitivity C-reactive Protein, interleukin-6 and cystatin C in ischemic stroke complicating atrial fibrillation[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2010, 30(5): 648-651.
- [33] Wang X, Khalil RA. Matrix metalloproteinases, vascular

- remodeling, and vascular disease [J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 81: 241-330.
- [34] Amantea D, Tassorelli C, Petrelli F, et al. Understanding the multifaceted role of inflammatory mediators in ischemic stroke[J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(18): 2098-2117.
- [35] del Zoppo GJ. The neurovascular unit, matrix proteases, and innate inflammation[J]. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1207(1): 46-49.
- [36] 李永芳, 李艾帆, 张玉超, 等. 基质金属蛋白酶3-1612基因多态性与急性缺血性脑卒中的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(31): 19-24.
- [37] 钟望涛, 陈建雅, 方健斌, 等. 基质金属蛋白酶-9基因多态性与缺血性脑卒中的相关性[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2017, 43(7): 410-414.
- [38] Isabel GA, Andreas E, Young KN, et al. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(6): 1505-1512.
- [39] Ni J, Gu H, Hu W, et al. Association of Lp-PLA2 G994T gene polymorphism with risk of ischemic stroke in Chinese population[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2017, 31(12): 1-4.
- [40] Persson M, Berglund G, Nelson JJ, et al. Lp-PLA2 activity and mass are associated with increased incidence of ischemic stroke: a population-based cohort study from Malmö, Sweden[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 200(1): 191-199.
- [41] Mallat Z, Lambeau G, Tedgui A. Lipoprotein-associated and secreted phospholipases A2 in cardiovascular disease: roles as biological effectors and biomarkers[J]. *Circulation*, 2010, 122(21): 2183-2200.
- [42] Shahar L, McConnell JP, Rihal CS, et al. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans[J]. *Circulation*, 2007, 115(21): 2715-2721.
- [43] Tellis CC, Tselepis AD. Pathophysiological role and clinical significance of lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) bound to LDL and HDL[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(40): 6256-6269.
- [44] Wei L, Ke Z, Zhao Y, et al. The elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with the occurrence and recurrence of acute cerebral infarction[J]. *Neuroreport*, 2017, 28(6): 325-330.
- [45] 王雪梅, 蒲红伟, 姜涛, 等. 脂联素通过减轻氧化应激治疗动脉粥样硬化的研究[J]. *生物医学工程研究*, 2014, 33(2): 103-107.
- [46] Kobayashi H, Ouchi N, Kihara S, et al. Selective suppression of endothelial cell apoptosis by the high molecular weight form of adiponectin[J]. *Circ Res*, 2004, 94(4): e27-e31.
- [47] 张仁伟, 刘煜敏. 脂联素对内皮祖细胞的作用及其在脑卒中治疗方面的意义[J]. *卒中与神经疾病*, 2015, 22(5): 320-322.
- [48] 顾婧, 吴春丽, 严永兴, 等. 血清脂联素、高敏C-反应蛋白与大动脉粥样硬化型脑梗死的临床相关性分析[J]. *心脑血管病防治*, 2017, 17(2): 108-109, 127.
- [49] 王霞, 朱敏霞, 韩峰. 外泌体在脑卒中病理过程中的作用及机制研究[J]. *中国现代应用药学*, 2018, 35(7): 1095-1101.
- [50] 柴毅, 纪晨星, 祝新根, 等. 外泌体在缺血性脑卒中的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(3): 572-576.
- [51] 张燕菊, 郭莉琼, 刘晓晓, 等. 血清碱性磷酸酶及其与卒中的相关性进展[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(8): 1780-1784.
- (此文编辑 曾学清)