

· 临床研究 ·

血清可溶性 CD40 配体及基质金属蛋白酶 9 水平在老年缺血性脑卒中患者颈动脉斑块不稳定中的诊断价值张巧云¹, 金迺光¹, 王晓娜¹, 任秀慧^{2*}(烟台市蓬莱中医医院:¹ 检验科,² 输血科, 山东 烟台 265600)

【摘要】目的 探讨血清可溶性 CD40 配体(sCD40L)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)在老年缺血性脑卒中(CIS)患者颈动脉斑块不稳定性中的诊断价值。**方法** 回顾性分析 2021 年 8 月至 2022 年 12 月烟台市蓬莱中医医院收治的 266 例老年(年龄 ≥ 60 岁)CIS 患者的临床资料(CIS 组),另选取同期在本院体检的 234 例健康志愿者为对照组,比较两组血清 sCD40L 及 MMP-9 水平,分析二者在 CIS 早期诊断中的价值。依据老年 CIS 患者颈动脉斑块情况将 CIS 组患者分为斑块稳定组($n=106$)与斑块不稳定组($n=160$),分析老年 CIS 患者斑块不稳定的影响因素,并探讨血清 sCD40L、MMP-9 水平在老年 CIS 患者颈动脉斑块不稳定性中的诊断价值。采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。根据数据类型,分别采用 t 检验或 χ^2 检验进行组间比较。采用多因素 logistic 回归分析老年 CIS 患者颈动脉斑块不稳定的影响因素。采用 ROC 曲线分析血清学指标在老年 CIS 患者颈动脉斑块不稳定性中的诊断效能。**结果** CIS 组患者血清 sCD40L 和 MMP-9 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组患者经检测均为无斑块,CIS 组检测出斑块稳定者 106 例,斑块不稳定者 160 例。斑块不稳定组与斑块稳定组总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、sCD40L、MMP-9、纤维蛋白原(FIB)、白细胞计数(WBC)水平比较,差异有统计学意义($t=13.008, 9.511, 14.514, 20.972, 13.252, 16.344, 10.232, P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,TC($OR=1.758, 95\%CI 1.083\sim 2.852$)、LDL-C($OR=2.275, 95\%CI 1.045\sim 4.954$)、sCD40L($OR=1.956, 95\%CI 1.112\sim 3.440$)及 MMP-9($OR=1.846, 95\%CI 1.151\sim 2.961$)是 CIS 患者颈动脉斑块不稳定的独立危险因素($P<0.05$)。血清 sCD40L、MMP-9 水平对老年 CIA 患者颈动脉不稳定斑块诊断曲线下面积(AUC)分别为 0.967 和 0.939。**结论** TC、LDL-C、sCD40L 及 MMP-9 是 CIS 患者颈动脉斑块不稳定的独立危险因素,临床需加强对以上指标的监测。另血清 sCD40L 和 MMP-9 水平的监测,可为 CIA 早期诊断及 CIA 患者颈动脉斑块不稳定性评估提供客观依据。

【关键词】 老年人;缺血性脑卒中;可溶性 CD40L;基质金属蛋白酶 9;颈动脉斑块**【中图分类号】** R743.31**【文献标志码】** A**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.05.077**Diagnostic value of serum levels of soluble CD40 ligand and matrix metalloproteinase-9 in carotid plaque instability in elderly patients with ischemic stroke**Zhang Qiaoyun¹, Jin Naiguang¹, Wang Xiaona¹, Ren Xiuhui^{2*}(¹Clinical Laboratory, ²Department of Blood Transfusion, Yantai Penglai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yantai 265600, Shandong Province, China)

【Abstract】Objective To investigate the diagnostic value of serum soluble CD40 ligand (sCD40L) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in carotid plaque instability in the elderly patients with cerebral ischemic stroke (CIS). **Methods** A retrospective analysis was made of the clinical data of 266 elderly (≥ 60 years old) CIS patients (CIS group) admitted to Yantai Penglai Hospital of Traditional Chinese Medicine from August 2021 to December 2022 and 234 healthy volunteers who underwent physical examination in the same hospital during the same period (control group). The two groups were compared in serum sCD40L and MMP-9 levels to analyze their value in the early diagnosis of CIS. According to the carotid plaque status, the CIS group was divided into stable plaque group ($n=106$) and unstable plaque group ($n=160$). The factors affecting plaque instability in the elderly CIS patients were analyzed, and the diagnostic value of serum sCD40L and MMP-9 levels in the carotid plaque instability among them was investigated. SPSS statistics 20.0 was used to analyze the data. Depending on the data type, t test or χ^2 test was used for comparison between groups. Multivariate logistic regression was used to analyze the factors affecting carotid plaque instability in the elderly CIS patients, and the ROC curve was used to analyze the diagnostic efficacy of serological indicators in carotid plaque instability in them. **Results** The serum levels of sCD40L and MMP-9 in the CIS group were significantly higher than those in control group with statistically significant difference ($P<0.05$). All

收稿日期: 2023-06-13; 接受日期: 2023-08-02

基金项目: 山东省中医药科技计划项目(2020Q090)

通信作者: 任秀慧, E-mail: 18615035076@139.com

patients in the control group were plaque free, and in the CIS group, 106 patients had stable plaques and 160 patients unstable plaques. In comparison, the unstable plaque group and the stable plaque group showed statistically significant differences in the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), sCD40L, MMP-9, fibrinogen (FIB) and white blood cell count (WBC) ($t = 13.008, 9.511, 14.514, 20.972, 13.252, 16.344, 10.232; P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that TC ($OR = 1.758, 95\% CI 1.083 - 2.852$), LDL-C ($OR = 2.275, 95\% CI 1.045 - 4.954$), sCD40L ($OR = 1.956, 95\% CI 1.112 - 3.440$), and MMP-9 ($OR = 1.846, 95\% CI 1.151 - 2.961$) were independent risk factors of carotid plaque instability in CIS patients ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum sCD40L and MMP-9 for carotid artery unstable plaque diagnosis in elderly CIA patients was 0.967 and 0.939, respectively. **Conclusion** TC, LDL-C, sCD40L and MMP-9 are independent risk factors for carotid plaque instability in CIS patients, and clinical monitoring of these indicators should be strengthened. In addition, the monitoring of serum sCD40L and MMP-9 levels can provide an objective basis for the early diagnosis of CIA and the assessment of carotid plaque instability in CIA patients.

【Key words】 aged; ischemic stroke; soluble CD40L; matrix metalloproteinase-9; carotid plaque

This work was supported by the Chinese Medicine Science and Technology Project of Shandong Province (2020Q090).

Corresponding author: Ren Xiuhui, E-mail: 18615035076@139.com

缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, CIS)是指脑组织局部供血动脉如颈动脉和椎动脉狭窄或梗死,导致脑组织缺血、缺氧甚至坏死,进而出现不同程度的神经功能障碍。CIS具有较高的致残率和死亡率,好发于老年人,以男性居多^[1]。CIS发生的原因主要包括脑血栓形成和脑栓塞。动脉粥样硬化与脂质代谢障碍有关,以动脉内膜脂质堆积、斑块形成、纤维组织增生及管壁硬化为主要特征。颈动脉斑块是颈动脉粥样硬化的表现,颈动脉斑块的特征与CIS的发生率联系密切^[2]。CD40配体(CD40 ligand, CD40L)是一种血栓性炎症分子,可通过激活核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)促进血小板在血栓刺激反应中的活化和聚集^[3]。可溶性CD40配体(soluble CD40 ligand, sCD40L)被证实具有促进炎症进展和促进凝血的作用,已有研究将其当作败血症的生物标志物和治疗靶点^[4]。sCD40L来源于活化血小板,与动脉粥样硬化及血栓形成密切相关,并且有研究发现血清sCD40L水平可作为大脑中动脉梗死的死亡预测标志物^[5]。另外,基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP9)是一种蛋白水解酶,具有降解细胞外基质的功能,可增加血管通透性,破坏血脑屏障,进一步促进机体形成脑水肿,且近年来研究亦提出MMP-9可作为急性CIS患者溶栓治疗后出血转化的风险预测因子^[6],说明sCD40L和MMP-9水平与脑血管疾病的进展相关。因此,本研究通过探讨影响患者颈动脉斑块不稳定相关因素及sCD40L和MMP-9水平在颈动脉斑块不稳定性中的诊断价值,为临床治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2021年8月至2022年12月烟台

市蓬莱中医医院收治的266例老年CIS患者的临床资料(CIS组)。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)符合CIS相关诊断标准^[7](急性起病;局灶性神经缺损,部分患者出现全面神经功能缺损;排除非血管性病因;症状或体征持续时间不限;脑部超声检查排除脑出血),且toast分型均为大血管动脉粥样硬化型;(3)临床资料完整;(4)首次发病;(5)发病5h内进行溶栓治疗。排除标准:(1)合并严重肝肾功能障碍;(2)血小板异常;(3)合并慢性消耗性疾病;(4)近1个月内有手术创伤史;(5)合并恶性肿瘤。另选取同期在本院体检的234例健康志愿者为对照组。根据斑块性质将CIS组分为斑块稳定组($n = 106$)和斑块不稳定组($n = 160$)。本研究符合赫尔辛基宣言相关准则。本研究经烟台市蓬莱中医医院医学伦理委员会批准(伦理批号:202107-PL-0012)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集受试者年龄、性别、饮酒史、吸烟史、糖尿病史、高血脂、高血压史、从发病至治疗时间资料、血清sCD40L、血清MMP-9、发病至治疗时间、空腹血糖、糖化血红蛋白水平、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、白细胞计数(white blood cell, WBC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)资料。

1.2.2 超声检查 应用美国GE公司提供的二维彩超(型号为LOGIQ VID7),设置探头频率10MHz,对颈动脉斑块进行评估。颈动脉斑块:颈动脉内膜-中膜厚度(carotid intima-media thickness, IMT)为管腔内膜内侧面至血管外膜、中膜交界面垂直距离,IMT在0.10cm以下视为正常,IMT在0.10cm~0.12cm之间视为内膜增厚;IMT在0.12cm以上,血管壁增厚且局部向管腔内凸起视为形成斑块。斑块性质评估:

依据斑块形态、位置及回声强弱对斑块类型进行评估:(1)低回声软斑块:回声均匀,低回声脂质型斑块的斑块;(2)钙化型硬斑块:较强回声或伴随斑块后声影的斑块;(3)彩超下回声呈现强弱不等的溃疡型斑块。稳定型斑块:钙化硬斑块。不稳定斑块:软斑块及混合斑块。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 logistic 回归分析老年 CIS 患者颈动脉斑块不稳定的影响因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估血清学指标在老年 CIS 患者颈动脉斑块不稳定中的诊断效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CIS 组与对照组基线资料比较

两组年龄、性别、饮酒史、吸烟史、糖尿病史、高血脂、高血压史、从发病至治疗时间资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但 CIS 组患者血清 sCD40L 和 MMP-9 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

表 1 CIS 组与对照组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between CIS group and control group

Item	Control group ($n=234$)	CIS group ($n=266$)	χ^2/t	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	79.12±8.48	78.46±8.68	0.858	0.392
Gender[$n(\%)$]			0.563	0.453
Male	151(64.53)	163(61.28)		
Female	83(35.47)	103(38.72)		
Alcohol drinking[$n(\%)$]	96(41.03)	110(41.35)	1.894	0.169
Smoking[$n(\%)$]	158(67.52)	178(66.92)	0.021	0.886
Diabetes mellitus[$n(\%)$]	78(33.33)	104(39.10)	1.787	0.181
Hyperlipidemia[$n(\%)$]	51(21.79)	75(28.20)	2.706	0.099
Hypertension[$n(\%)$]	150(64.10)	184(69.17)	1.443	0.230
Time from onset to treatment [$n(\%)$]			0.442	0.506
<6 h	151(64.53)	164(61.65)		
6-24 h	83(35.47)	102(38.35)		
sCD40L(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)	2.75±0.38	4.02±0.65	26.205	<0.001
MMP-9($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)	89.36±10.71	155.37±17.62	49.782	<0.001

CIS: cerebral ischemic stroke; sCD40L: soluble CD40 ligand; MMP-9: matrix metalloproteinase-9.

2.2 斑块不稳定组与斑块稳定组基线资料比较

两组年龄、性别、饮酒史、吸烟史、糖尿病史、

高血脂史、高血压史、HDL-C、发病至治疗时间、空腹血糖及糖化血红蛋白水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);斑块不稳定组 TC、TG、LDL-C、sCD40L、MMP-9、FIB 及 WBC 均显著高于斑块稳定组,差异有统计学意义($P<0.05$;表 2)。

表 2 斑块不稳定组与斑块稳定组基线资料比较

Table 2 Comparison of baseline data between stable plaque group and unstable plaque group

Item	Stable plaque group ($n=106$)	Unstable plaque group ($n=160$)	χ^2/t	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	78.12±8.86	78.69±8.15	0.558	0.577
Gender[$n(\%)$]			1.682	0.195
Male	70(66.04)	93(58.12)		
Female	36(33.96)	67(41.88)		
Alcohol drinking[$n(\%)$]	46(43.40)	64(40.00)	0.303	0.581
Smoking[$n(\%)$]	78(73.58)	100(62.50)	3.539	0.060
Diabetes mellitus[$n(\%)$]	42(39.62)	62(38.75)	0.020	0.886
Hyperlipidemia[$n(\%)$]	33(31.13)	42(26.25)	0.751	0.386
Hypertension[$n(\%)$]	73(68.87)	111(69.38)	0.008	0.930
Time from onset to treatment [6-24 h, $n(\%)$]	46(43.40)	56(35.00)	3.123	0.078
TC(mmol/ml, $\bar{x}\pm s$)	4.87±0.53	6.12±0.89	13.008	<0.001
TG(mmol/ml, $\bar{x}\pm s$)	1.72±0.26	2.13±0.39	9.511	<0.001
LDL-C(mmol/ml, $\bar{x}\pm s$)	2.86±0.54	3.92±0.61	14.514	<0.001
HDL-C(mmol/ml, $\bar{x}\pm s$)	1.18±0.56	1.16±0.41	0.336	0.737
sCD40L(ng/ml, $\bar{x}\pm s$)	3.25±0.34	4.86±0.74	20.972	<0.001
MMP-9($\mu\text{g/L}$, $\bar{x}\pm s$)	139.52±15.21	168.24±18.56	13.252	<0.001
FIB(g/L, $\bar{x}\pm s$)	2.67±0.28	3.36±0.37	16.344	<0.001
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x}\pm s$)	6.01±0.65	6.89±0.71	10.232	<0.001
Fasting blood glucose (mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	6.12±0.69	6.11±0.64	0.123	0.904
Glycosylated hemoglobin (%, $\bar{x}\pm s$)	5.89±0.61	5.87±0.63	0.257	0.798

TC: total cholesterol; TG: triglyceride; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; sCD40L: soluble CD40 ligand; MMP-9: matrix metalloproteinase-9; FIB: fibrinogen; WBC: white blood cell.

2.3 影响老年 CIS 患者斑块不稳定性的多因素 logistic 回归分析

将单因素分析中对 CIS 患者颈动脉斑块不稳定性有影响的因素代入多因素 logistic 回归分析。以患者斑块的稳定性为因变量(斑块不稳定=1,斑块稳定=0),以 TC、TG、LDL-C、sCD40L、MMP-9、FIB 及 WBC 实际值为自变量进行多因素 logistic 回归分析,结果显示 TC、LDL-C、sCD40L 及 MMP-9 是 CIS 患者颈动脉斑块不稳定的独立危险因素($P<0.05$;表 3)。

表 3 影响老年 CIS 患者斑块不稳定性多因素 logistic 回归分析

Table 3 Multiple logistic regression analysis of plaque instability in elderly CIS patients

Factor	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P value
TC	0.564	0.247	5.214	1.758	1.083-2.852	0.023
TG	0.653	0.411	2.524	1.921	0.859-4.300	0.113
LDL-C	0.822	0.397	4.287	2.275	1.045-4.954	0.039
sCD40L	0.671	0.288	5.428	1.956	1.112-3.440	0.020
MMP-9	0.613	0.241	6.470	1.846	1.151-2.961	0.011
FIB	0.726	0.455	2.546	2.067	0.847-5.042	0.111
WBC	0.529	0.315	2.820	1.697	0.915-3.147	0.094

CIS: cerebral ischemic stroke; TC: total cholesterol; TG: triglyceride; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; sCD40L: soluble CD40 ligand; MMP-9: matrix metalloproteinase-9; FIB: fibrinogen; WBC: white blood cell.

2.4 血清 sCD40L 及 MMP-9 水平对老年 CIS 患者颈动脉不稳定斑块的诊断价值

血清 sCD40L 对老年 CIS 患者颈动脉不稳定斑块诊断灵敏度为 95.83%，特异度为 88.89%，曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.967，截断值为 3.52 ng/ml；MMP-9 对老年 CIS 患者颈动脉不稳定斑块诊断灵敏度为 97.92%，特异度为 79.17%，AUC 为 0.967，截断值为 147.33 μg/L (图 1)。

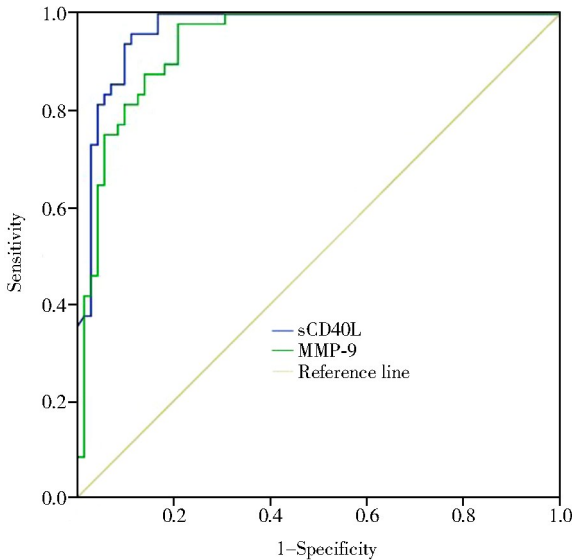


图 1 血清 sCD40L 及 MMP-9 水平对老年 CIS 患者颈动脉不稳定斑块诊断价值的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of serum sCD40L and MMP-9 levels on carotid artery unstable plaque in elderly CIS patients

sCD40L: soluble CD40 ligand; MMP-9: matrix metalloproteinase-9; CIS: cerebral ischemic stroke; ROC: receiver operating characteristic.

3 讨论

颈动脉粥样硬化斑块增大会导致颈动脉狭窄，进一步引起患者颅内低灌注，而动脉血流冲击会导

致栓子脱落、形成血栓、斑块破裂，进入颅脑动脉后引发脑血管栓塞，进一步影响脑组织供血供氧，增加脑神经功能受损风险，因此对 CIS 患者颈动脉硬化斑块不稳定性及神经缺损严重程度进行早期评估有重要意义^[8]。

本研究中，CIS 组患者血清 sCD40L 和 MMP-9 水平显著高于对照组，提示血清 sCD40L 和 MMP-9 可为 CIS 早期诊断提供有效依据。血清 sCD40L 为肿瘤坏死因子超家族成员，可刺激机体中平滑肌细胞、血管内皮细胞、巨噬细胞等因子，促进颈动脉粥样硬化斑块的形成，另外其复合体可激活小胶质细胞，促进机体产生大量炎症介质，进一步损伤脑神经细胞，参与 CIS 进展^[9]。MMP-9 为基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 家族中重要成员之一，可降解脑血管基膜中纤黏连蛋白、IV 型胶原及层黏连蛋白，影响血-脑脊液屏障功能，进一步参与 CIS 发生、发展及脑损伤病理过程^[10]。本研究中不稳定斑块占 39.85%，较以往研究^[11]结果略高，可能与研究样本量环境有关。在后续研究中，还需要增加样本量，进一步研究。

本研究中斑块不稳定组 TC、TG、LDL-C、sCD40L、MMP-9、FIB 及 WBC 均显著高于斑块稳定组，且将上述因素代入多因素 logistic 回归分析，结果显示 TC、LDL-C、sCD40L 及 MMP-9 是 CIS 患者颈动脉斑块不稳定的独立危险因素，分析可能与下列因素有关。(1) 在颈动脉粥样硬化过程中，因促炎因子的刺激，会下调胆固醇转运蛋白的表达，使胆固醇逐渐在巨噬细胞中沉积，转变为泡沫细胞，而泡沫细胞亦会促进动脉粥样硬化进展，在氧化应激及炎症反应促进作用下，动脉粥样斑块中富含脂质的坏死核心逐渐形成，而高 TC 水平会引发包裹其核心的纤维帽破裂，导致斑块不稳定^[12]。(2) LDL-C 在氧化修饰后变成氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL)，是 CIS 发生的主要因素，ox-LDL 在被机体巨噬细胞表面受体摄取后，会蓄积在胞浆中形成泡沫细胞，大量泡沫细胞在血管壁停留后，可促进动脉粥样硬化不稳定斑块的形成^[13]。(3) sCD40L 可促进膜上 CD40 分子交联，影响细胞间黏附分子表达，进一步促进上皮细胞及单核细胞合成、释放促凝因子及炎症因子，在长期的慢性炎症反应过程中，sCD40L 异常高表达会引起血管内壁炎症级联反应，诱导斑块中巨噬细胞转化为泡沫细胞，释放大量活性物质，导致纤维帽变薄后刺激 CD40/CD40L 通路，引发内皮细胞功能受损，增加了斑块易损风险，进一步促进不稳定斑块的形成^[14]。(4) MMP-9 为

基质金属蛋白酶家族成员之一,作为一种基质溶解素,其可在炎症介质引发的病理状态下促使降解大量细胞外基质及脂质内胶原蛋白,促进不稳定斑块的形成^[15]。本研究中还发现,血清 sCD40L 及 MMP-9 在 CIS 患者颈动脉斑块不稳定中具有一定诊断效能,提示临床可通过监测血清 sCD40L、MMP-9 水平,为 CIS 患者颈动脉斑块不稳定评估提供有效依据。

综上所述,TC、LDL-C、sCD40L 及 MMP-9 是 CIS 患者颈动脉斑块不稳定的独立危险因素,提示临床需针对上述因素进行干预,降低斑块不稳定的发生风险。此外,对血清 sCD40L、MMP-9 的监测,不仅可为 CIS 患者早期诊断提供有效依据,还可为 CIS 患者颈动脉粥样硬化斑块评估提供有效依据。本研究的不足之处在于,斑块不稳定性虽然可采用超声技术对其进行检测,但缺乏量化标准,结果极易受到检测主观因素的影响,因此后期研究中需采用高质量检测工具,减少误差,引进并制定统一量化标准,减少主观因素影响。目前一些新技术,如基于人工智能的图像分析和计算机辅助诊断系统,也逐渐应用于斑块不稳定性的评估,可减少主观因素的影响。随着技术的不断进步,相信未来会有更多方法用于量化和标准化斑块不稳定性的检测。

【参考文献】

[1] Saini V, Guada L, Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions[J]. *Neurology*, 2021, 97(20 Suppl 2): S6-S16. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012781.

[2] Patrick L, Halabi C. Inpatient management of acute stroke and transient ischemic attack[J]. *Neurol Clin*, 2022, 40(1): 33-43. DOI: 10.1016/j.ncl.2021.08.003.

[3] Banda KJ, Chu H, Kang XL, et al. Prevalence of dysphagia and risk of pneumonia and mortality in acute stroke patients: a meta-analysis[J]. *BMC Geriatr*, 2022, 22(1): 420. DOI: 10.1186/s12877-022-02960-5.

[4] 邹美娜, 许小扬, 毕国荣, 等. 血清可溶性 CD40 配体与急性脑梗死患者颈动脉斑块的关系[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(4): 382-386. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.04.007.

[5] 杜宇平, 陈阳. sCD147、sCD40L、miR-21 与 ACI 患者颈动脉粥样斑块类型及预后的关系[J]. *检验医学*, 2022, 37(7): 636-640. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8640.2022.07.008.

[6] 晏子俊, 张良明, 陈彦清, 等. 脑梗死患者颈动脉粥样硬化性斑块与 hs-CRP、Apo-B、ox-LDL、MMP-9 的相关性研究[J]. *海南医学院学报*, 2019, 25(22): 1713-1717, 1722. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20191031.002.

[7] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.

[8] Burton JK, Stewart J, Blair M, et al. Prevalence and implications of frailty in acute stroke: systematic review & meta-analysis[J]. *Age Ageing*, 2022, 51(3): afac064. DOI: 10.1093/ageing/afac064.

[9] 单娜, 赵丽, 林晓东. 首发急性缺血性脑卒中患者认知障碍发生的危险因素及对 Lp-PLA2、sCD40 L 的相关性研究[J]. *川北医学院学报*, 2022, 37(6): 754-758. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3697.2022.06.017.

[10] 谢馨, 周新平, 范进. 血清 Galectin-3、MMP-9 表达与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后神经功能缺损的相关性[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(8): 719-722. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2022.0180.

[11] 朱泽阳, 黄维, 王旭颖, 等. 甘油三酯/高密度脂蛋白胆固醇比值与缺血性脑卒中患者颈动脉斑块不稳定性的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(1): 65-70. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2022.01.012.

[12] 左文超, 孙支唐, 葛思慧, 等. 超声造影评估斑块稳定程度与基础血脂水平的相关性分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(5): 396-400. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.05.198.

[13] 张军, 卢祖能. 脑梗死患者血清 ox-LDL IL-18 Lp-PLA2 水平与颈动脉硬化斑块的相关性分析[J]. *河北医学*, 2020, 26(1): 1-4. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2020.01.001.

[14] 赖琼, 赵晓玲, 李立, 等. 血清 sCD40L 和 CD146 与急性缺血性脑卒中后局部血流灌注患者预后的相关性[J]. *西部医学*, 2020, 32(11): 1673-1676. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2020.11.026.

[15] Sef D, Kovacevic M, Jernej B, et al. Immunohistochemical analysis of MMP-9 and COX-2 expression in carotid atherosclerotic plaques among patients undergoing carotid endarterectomy: a prospective study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(11): 106731. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106731.

(编辑: 郑真真)