

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.01.014

• 神经病学与精神病学 •

急性缺血性脑卒中患者血浆 CXCL9、CCL21 与病情和预后的关系研究 *

杨佳白^{1,2} 刘颖璇¹ 张宇¹ 李胜男¹ 蔡玉洁¹ 崔理立^{1Δ}

(1 广东医科大学广东省衰老相关心脑血管疾病重点实验室 广东 湛江 524001;

2 北京市和平里医院神经内科 北京 100013)

摘要 目的:探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血浆 C-X-C 基序趋化因子配体 9(CXCL9)、C-C 基序趋化因子配体 21(CCL21)与病情和预后的关系。**方法:**选取 2020 年 1 月~2023 年 9 月北京市和平里医院收治的 AIS 患者 197 例(AIS 组)和同期 100 例健康体检者(对照组),AIS 患者根据病情分为轻度 AIS 组(39 例)、中度 AIS 组(54 例)、中重度 AIS 组(31 例)、重度 AIS 组(73 例),根据出院后 3 个月的预后分为不良预后组(55 例)和良好预后组(142 例)。分析 AIS 患者血浆 CXCL9、CCL21 水平与病情以及预后的关系。**结果:**重度 AIS 组血浆 CXCL9、CCL21 水平高于中重度 AIS 组、中度 AIS 组、轻度 AIS 组和对照组(P 均 <0.05)。AIS 患者不良预后的独立危险因素为梗死体积增加、NIHSS 评分增加和 CXCL9、CCL21 升高(P 均 <0.05)。血浆 CXCL9 联合 CCL21 预测 AIS 患者预后不良的曲线下面积(AUC)最高,AUC 为 0.861。**结论:**AIS 患者血浆 CXCL9、CCL21 水平升高,与病情加重和不良预后有关,血浆 CXCL9 联合 CCL21 预测 AIS 患者预后的效能良好。

关键词:急性缺血性脑卒中;C-X-C 基序趋化因子配体 9;C-C 基序趋化因子配体 21;病情;预后

中图分类号:R743.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2025)01-99-07

Study of the Relationship between Plasma CXCL9, CCL21 and the Condition and Prognosis of Patients with Acute Ischemic Stroke*

YANG Jia-bai^{1,2}, LIU Ying-xuan¹, ZHANG Yu¹, LI Sheng-nan¹, CAI Yu-jie¹, CUI Li-li^{1Δ}

(1 Key Laboratory of Aging Related Cardiovascular and Brain Diseases of Guangdong, Guangdong Medical University, Zhanjiang, Guangdong, 524001, China;

2 Department of Neurology, Beijing Hepingli Hospital, Beijing, 100013, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between plasma C-X-C motif chemokine ligand 9 (CXCL9), C-C motif chemokine ligand 21 (CCL21) and disease condition and prognosis in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods:** 197 AIS patients (AIS group) and 100 healthy subjects (control group) admitted to Beijing Hepingli Hospital from January 2020 to September 2023 were selected, AIS patients were divided into mild AIS group (39 cases), moderate AIS group (54 cases), moderate-severe AIS group (31 cases) and severe AIS group (73 cases) according to their condition, patients were divided into poor prognosis group (55 cases) and good prognosis group (142 cases) according to the prognosis at 3 months after discharge. The relationship between plasma CXCL9, CCL21 levels and the condition and prognosis of AIS patients were analyzed. **Results:** The levels of plasma CXCL9

* 基金项目:国家自然科学基金项目(82071190);广东省医学科研基金资助项目(A2022139)

作者简介:杨佳白(1981-),女,在读硕士研究生,副主任医师,研究方向:神经病学、脑血管病,

E-mail: Yangjiabai1981@163.com

Δ 通讯作者:崔理立(1983-),男,博士,教授,研究方向:神经变性疾病,E-mail: musejie163@163.com

(收稿日期:2024-07-17)

and CCL21 in severe AIS group were higher than those in moderate-severe AIS group, moderate AIS group, mild AIS group and control group (all $P < 0.05$). The independent risk factors for poor prognosis in AIS patients were increased infarct volume, increased NIHSS score, and increased CXCL9 and CCL21 (all $P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of plasma CXCL9 combined with CCL21 in predicting poor prognosis of AIS patients was the highest, and the AUC was 0.861. **Conclusion:** The levels of plasma CXCL9 and CCL21 in AIS patients are increased, which are related to the aggravation of the disease and poor prognosis, and plasma CXCL9 combined with CCL21 predicted good prognosis in AIS patients.

Key words: Acute ischemic stroke; C-X-C motif chemokine ligand 9; C-C motif chemokine ligand 21; Condition; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R743.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2025)01-99-07

前言

脑卒中是全球第二大死因,也是长期获得性残疾的第一大原因,导致巨大的社会经济负担^[1]。急性缺血性脑卒中(AIS)是最常见的卒中类型,我国40岁以上的人群中AIS患病率从2012年的1.89%增加到2020年的2.61%,死亡率从2012年的159.2/10万增加到2020年的343.40/10万^[2,3]。早期识别AIS患者病情和预后,对降低AIS的死亡率至关重要。研究证实,炎症反应是AIS发生发展的重要原因^[4]。C-X-C基序趋化因子配体(CXCL)9和C-C基序趋化因子配体(CCL)均为趋化因子配体,能结合各自的受体诱导免疫细胞迁移、活化而促进炎症发生发展^[5,6]。有学者报道,AIS患者血清CXCL9水平升高^[7],CCL21水平升高与AIS患者合并肺部感染有关^[8],但关于AIS患者血浆CXCL9、CCL21与病情和预后的关系鲜见报道。本研究通过检测AIS患者血浆CXCL9、CCL21水平,分析血浆CXCL9、CCL21与患者病情和预后的关系,以期改善AIS患者预后提供更多依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2020年1月~2023年9月北京市和平里医院收治的AIS患者197例(AIS组),年龄范围25~85岁,平均 (58.54 ± 9.93) 岁;女62例、男135例;发病至入院时间: ≤ 24 h、24 h~48 h、48 h~72 h分别有163例、27例、7例。根据病情将AIS患者分为轻度AIS组(NIHSS评分1-4分)39例、中度AIS组(NIHSS评分5~15分)

54例、中重度AIS组(NIHSS评分16~20分)31例、重度AIS组(NIHSS评分 ≥ 21 分)73例。纳入标准:符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[9]诊断标准,首次卒中发作;年龄 ≥ 18 岁,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[10]范围1~42分,患者或家属自愿签署知情同意书;在本院完善相关检查和治疗。排除标准:癫痫、帕金森病、精神分裂症等患者;出血性卒中或脑出血倾向;颅内感染;妊娠或哺乳期妇女;严重凝血障碍;近期使用免疫制剂;类风湿性关节炎、炎症性肠病、银屑病等自身免疫和炎症性疾病;院内死亡。另选取同期100例健康体检者(对照组),年龄范围20~75岁,平均 (57.63 ± 8.73) 岁;女30例、男70例。2组年龄和性别有可比性($P > 0.05$)。本研究经北京市和平里医院伦理委员会批准。

1.2 血浆CXCL9、CCL21水平检测和资料收集

采集AIS患者入院时和体检健康者体检时静脉血3 mL,枸橼酸钠抗凝后,3000 × g离心25 min弃上清保留血浆,使用上海晶抗生物工程有限公司提供的酶联免疫吸附试验试剂盒检测CXCL9(货号:JK--ELISA-07627)、CCL21(货号:JK--ELISA-01882)水平。收集AIS患者临床资料,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、发病至入院时间、卒中分布、TOAST分型、基础疾病、梗死体积、NIHSS评分、治疗方式。

1.3 预后分组

AIS患者出院后3个月通过门诊复查统计预后情况,根据改良Rankin量表^[11](> 2 级表示预后不良; ≤ 2 级表示预后良好)分为不良预后组和良好预后组。

1.4 统计学分析

选用 SPSS28.0 软件, t 或单因素方差检验以 $\bar{x} \pm s$ 表示的正态分布的计量资料, 组间两两比较行 LSD- t 检验; χ^2 检验以例(%)表示的计数资料; 曼惠特尼 U 检验以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示的非正态分布的计量资料; 以 AIS 患者预后为因变量, 建立多因素非条件 Logistic 回归模型确定其影响因素; MedCalc19.3.1 软件绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 评价血浆 CXCL9、CCL21 水平预测 AIS 患者预后的能效, Delong 检验比较

血浆 CXCL9、CCL21 水平单独与联合预测的曲线下面积 (AUC); 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同病情 AIS 患者和对照组血浆 CXCL9、CCL21 水平比较

重度 AIS 组血浆 CXCL9、CCL21 水平高于中重度 AIS 组、中度 AIS 组、轻度 AIS 组和对照组, 各组两两比较均有统计学差异 ($P < 0.05$)。见图 1, 表 1。

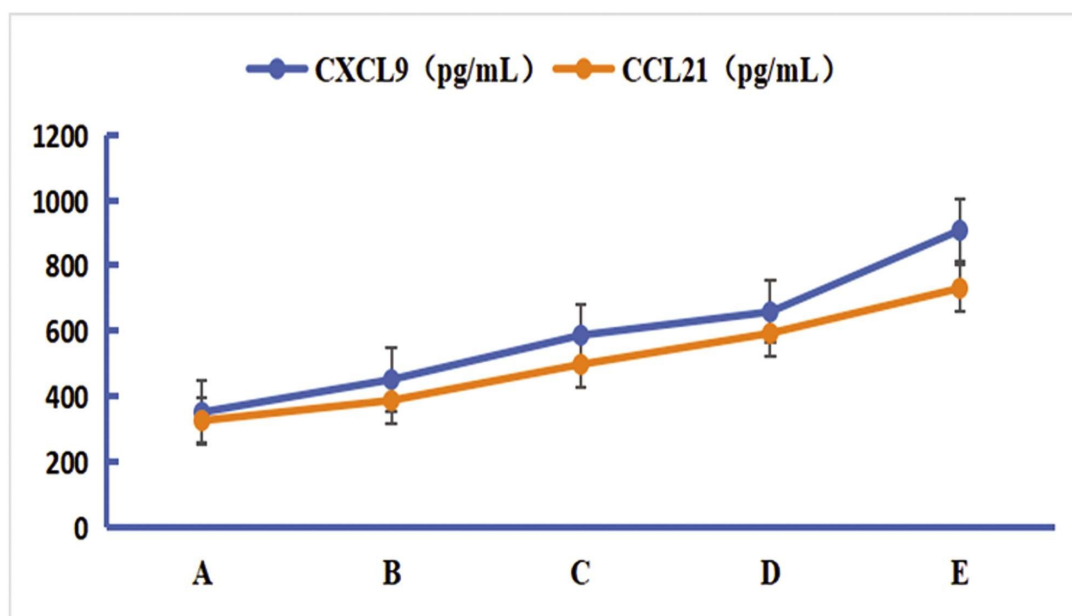


图 1 不同病情 AIS 患者和对照组血浆 CXCL9、CCL21 水平变化趋势图

Fig.1 Change trend of plasma CXCL9 and CCL21 levels in AIS patients with different conditions and controls

Note: A: Control group; B: Mild AIS group; C: Moderate AIS group; D: Moderate-severe AIS group; E: Severe AIS group.

表 1 不同病情 AIS 患者和对照组血浆 CXCL9、CCL21 水平比较

Table 1 Comparison of plasma CXCL9 and CCL21 levels in AIS patients with different conditions and controls

Groups	n	CXCL9(pg/mL)	CCL21(pg/mL)
Control group	100	351.09± 171.69	325.35± 145.30
Mild AIS group	39	450.96± 98.76 ^a	387.12± 84.40 ^a
Moderate AIS group	54	586.56± 69.76 ^{ab}	497.39± 46.47 ^{ab}
Moderate-severe AIS group	31	658.08± 51.23 ^{abc}	592.64± 73.29 ^{abc}
Severe AIS group	73	907.58± 111.44 ^{abcd}	730.29± 94.84 ^{abcd}
F	-	137.845	112.843
P	-	<0.001	<0.001

Note: Comparison with control group, ^a $P < 0.05$; comparison with mild AIS group, ^b $P < 0.05$;

comparison with moderate AIS group, ^c $P < 0.05$; comparison with moderate-severe AIS group, ^d $P < 0.05$.

2.2 影响 AIS 患者预后的因素

随访 3 个月, 197 例 AIS 患者发生不良预后

55 例 (27.92%)。表 2 的单因素分析显示, 年龄、梗死体积、NIHSS 评分、CXCL9、CCL21 与 AIS

患者预后有关($P < 0.05$)。以 AIS 患者预后(不良/良好 = 1/0)为因变量,单因素分析有差异项目[年龄、梗死体积、NIHSS 评分、CXCL9、CCL21(均原录入)]为自变量,建立多因素非条件 Logistic 回归模型。AIS 患者不良预后的独立危险因素为梗死体积增加、NIHSS 评分增加和 CXCL9、CCL21 升高($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 血浆 CXCL9、CCL21 水平预测 AIS 患者预后的 ROC 曲线分析

通过 Logistic 回归拟合血浆 CXCL9 联合 CCL21 水平预测 AIS 患者预后的概率[$\text{Logit}(P) = -10.466 + 0.006 \times \text{CXCL9} + 0.008 \times \text{CCL21}$]。ROC 曲线显示,血浆 CXCL9 联合 CCL21 水平预测 AIS 患者预后的 AUC 为 0.861,大于血浆 CXCL9 联合 CCL21 水平单独预测的 0.785、0.784(Z 分别为 2.858、3.039, P 分别为 0.004、0.002)。见表 4 和图 2。

3 讨论

尽管近年来 AIS 危险因素控制方面和治疗方案取得了实质性进展,但仍有部分患者因时间窗限制、严重神经功能缺损、缺血再灌注损伤等因素的影响,不能获得较好的预后,面临较高的残疾甚至死亡风险^[12,13]。本研究中 27.92% 患者在出院后 3 个月出现不良预后,与国内学者刘源等^[14]报道的 27.41% 相近,说明 AIS 患者预后较差。

炎症反应在 AIS 的发生和发展中发挥重要作用,可损伤血管内皮、诱导血管平滑肌细胞表型转换、脂质积累促进动脉粥样硬化,通过形成血栓以狭窄或闭塞脑血管导致 AIS 发生;AIS 发生后炎症反应还能进一步损伤神经细胞和破坏血脑屏障,加重脑组织损伤,导致 AIS 病情加重和预后不良^[4,14]。趋化因子是引导特定细胞定向移动的信号分子,主要包括 C-C、C-X-C、C-X3-C 和 X-C 四个亚家族,它们通过与 G 蛋白偶联的跨膜受体相互作用,调控炎症、氧化应激、自噬和凋亡等过程,从而参与 AIS 的进程^[15]。CXCL9 是由巨噬细胞、树突状细胞、内皮细胞等免疫细胞表达的一种趋化因子配体,通过结合 C-C 基序趋化因子受体(CCR)3 和 C-X-C 基序趋化因子受体(CXCR)3 诱导 T 细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞等免疫细胞向炎症部位迁移和浸润,从而促进炎症发生发展^[5]。CCL21/次级淋

巴趋化因子(SLC)是由高内皮细胞微静脉和淋巴管内皮细胞表达的一种趋化因子配体,能结合其受体 CCR3、CCR7 诱导树突状细胞、T 细胞和 B 细胞等免疫细胞向炎症部位迁移和浸润,从而促进炎症发生发展^[6]。颈动脉粥样硬化是 AIS 发生的主要原因,多重检测技术分析发现 CXCL9 在人颈动脉粥样硬化斑块中高表达,且 CXCL9 高表达与颈动脉斑块中炎症细胞募集和炎症型巨噬细胞极化有关^[16];氧化型脂蛋白胆固醇建立的动脉粥样硬化小鼠模型中,减弱 CXCL9 表达能改善小鼠血管内皮损伤,进而抑制动脉粥样硬化进展^[17]。CCL21 在人和小鼠动脉粥样硬化的巨噬细胞中高表达,下调 CCL21 可以阻断巨噬细胞的迁移能力,进而抑制动脉粥样硬化的发展^[18]。另一项实验发现,CCL21 在颈动脉斑块中高表达,能通过诱导巨噬细胞脂质积累促进动脉粥样硬化进展^[19],说明 CXCL9、CCL21 在动脉粥样硬化中发挥重要作用。同时有实验发现,永久性大脑中动脉闭塞小鼠缺血损伤后 7 d 内脑组织中 CXCL9 mRNA 表达升高^[20],且 CXCL9 表达上调能通过促炎反应加剧大脑中动脉栓塞诱导的缺血性脑损伤^[21]。CCL21 在小鼠脑缺血后缺血区神经元中大量表达,并结合 CCR3 诱导小胶质细胞活化^[22],但关于血浆 CXCL9、CCL21 水平与 AIS 患者病情和预后之间的联系尚未可知。

本研究中 AIS 患者血浆 CXCL9、CCL21 水平升高,且随着病情加重而升高,是不良预后的独立危险因素,推测 CXCL9 能结合 CCR3、CXCR3 趋化 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、巨噬细胞等免疫细胞向炎症部位迁移和浸润,CCL21 能结合 CCR3、CCR7 趋化 T 细胞、树突状细胞、巨噬细胞等免疫细胞向炎症部位迁移和浸润,增强神经炎症反应以加剧神经元细胞损伤和血脑屏障破坏,进而导致 AIS 患者病情加重和预后降低^[23,24]。CXCL9 和 CCL21 升高通过炎症反应能促进动脉粥样硬化形成,加重 AIS 患者脑血栓负荷和动脉狭窄/阻塞,降低溶栓或取栓效果,导致 AIS 患者预后不良^[25]。ROC 曲线显示,血浆 CXCL9 联合 CCL21 水平预测 AIS 患者预后的 AUC 为 0.861,大于血浆 CXCL9 联合 CCL21 水平单独预测的 0.785、0.784,这说明联合检测血浆 CXCL9、CCL21 水平可以进一步提升预测效能。

表 2 单因素分析
Table 2 Single factor analysis

Project	Poor prognosis group(n=55)	Good prognosis group(n=142)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
Gender [cases (%)]				
Male	36(65.45)	99(69.72)	0.334	0.563
Female	19(34.55)	43(30.28)		
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	62.81 $\pm$ 8.77	56.89 $\pm$ 9.88	3.868	<0.001
History of smoking [cases (%)]	24(43.64)	57(40.14)	0.200	0.655
History of drink [cases (%)]	21(40.00)	52(36.62)	0.041	0.839
Time from onset to admission [cases (%)]				
≤ 24 h	42(76.36)	121(85.21)	2.267	0.322
24 h $\sim$ 48 h	10(18.18)	17(11.97)		
48 h $\sim$ 72 h	3(5.45)	4(2.82)		
Stroke distribution [cases (%)]				
Anterior circulation	15(27.27)	43(30.28)	0.173	0.678
Posterior circulation	40(72.73)	99(69.72)		
TOAST classification [cases (%)]				
Undetermined etiology	15(27.27)	41(28.87)	3.637	0.457
Other determined etiology	3(5.45)	3(2.11)		
Cardioembolism	12(21.82)	42(29.58)		
Large-artery atherosclerosis	21(38.18)	51(35.92)		
Small artery occlusion	4(7.27)	5(3.52)		
Underlying disease [cases (%)]				
Hypertension	42(76.36)	102(71.83)	0.414	0.520
Hyperlipidemia	25(45.45)	59(41.55)	0.247	0.619
Diabetes mellitus	15(27.27)	22(15.49)	3.606	0.058
Coronary heart disease	4(7.27)	11(7.75)	0.000	1.000
Atrial fibrillation	4(7.27)	8(5.63)	0.010	0.921
Infarct volume [cm^3 , $M(P_{25}, P_{75})$]	6.29(3.82,10.41)	3.37(1.32,7.44)	-4.249	<0.001
NIHSS score [score, $M(P_{25}, P_{75})$]	22.00(16.75,30.25)	14.00(4.00,22.00)	-5.220	<0.001
Treatment mode [cases (%)]				
Intravenous thrombolysis	20(36.36)	59(41.55)	1.854	0.763
Intra-arterial thrombolysis	11(20.00)	24(16.90)		
Mechanical Thrombectomy	12(21.82)	23(16.20)		
Bridging therapy	7(12.73)	25(17.61)		
Drug therapy	5(9.09)	11(5.63)		
CXCL9(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	825.38 $\pm$ 160.68	637.46 $\pm$ 165.16	7.176	<0.001
CCL21(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)	683.33 $\pm$ 127.00	535.61 $\pm$ 127.29	7.270	<0.001

表 3 多因素非条件 Logistic 回归分析

Table 3 Multifactor unconditional Logistic regression analysis

Variable	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
Age increase	0.442	0.333	1.764	0.184	1.557	0.810~2.990
Infarct volume increased	0.135	0.065	4.297	0.038	1.145	1.007~1.301
NIHSS score increased	0.104	0.028	13.410	<0.001	1.109	1.049~1.172
CXCL9 increases	0.006	0.002	15.681	<0.001	1.006	1.003~1.009
CCL21 increases	0.011	0.002	20.192	<0.001	1.011	1.006~1.016

表 4 血浆 CXCL9、CCL21 水平预测 AIS 患者预后的能效

Table 4 Energy efficiency of plasma CXCL9 and CCL21 levels in predicting prognosis in patients with AIS

Indexs	AUC	95%CI	P	Cut-off	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Youden index
CXCL9	0.785	0.721~0.840	<0.001	656.39 pg/mL	87.04	57.34	0.444
CCL21	0.784	0.720~0.839	<0.001	672.89 pg/mL	55.56	86.01	0.416
Combination	0.861	0.805~0.906	<0.001	0.23	83.33	76.22	0.596

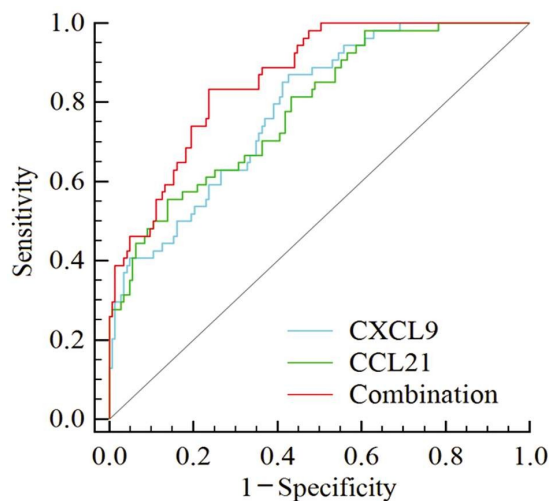


图 2 血浆 CXCL9、CCL21 水平预测 AIS 患者预后的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curves of plasma CXCL9 and CCL21 levels for predicting prognosis in AIS patients

综上所述,血浆 CXCL9、CCL21 水平升高与 AIS 患者病情加重和不良预后有关,血浆 CXCL9 联合 CCL21 水平对其预后有较高的预测能效,但还需进一步多中心研究验证本研究结论的可靠性。

参 考 文 献 (References)

[1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019 [J]. Lancet Neurol, 2021, 20 (10): 795-820.

[2] 宗宁宁, 张思源, 谭逸, 等. 近 10 年中国缺血性卒中治疗和预防进展 [J]. 国际脑血管病杂志, 2022, 30(12): 881-889.

[3] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 缺血性卒中基层诊疗指南(2021 年)[J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(9): 927-946.

[4] Passarelli JP, Nimjee SM, Townsend KL. Stroke and neurogenesis: bridging clinical observations to new mechanistic insights from animal models [J]. Transl Stroke Res, 2024, 15(1): 53-68.

[5] Gandolfini I, Mordà B, Martinelli E, et al. CXCL9 and CXCL10 as biomarkers of kidney graft inflammation across multiple conditions [J]. Clin Transplant, 2024, 38(5): e15324.

[6] Camps J, Castañé H, Rodríguez-Tomás E, et al. On the Role of Paraoxonase-1 and Chemokine Ligand 2 (C-C motif) in Metabolic Alterations Linked to Inflammation and Disease. A 2021 Update [J]. Biomolecules, 2021, 11(7): 971.

[7] Amin M, Vakilian A, Mahmoodi MH, et al. Circulatory levels of C-X-C motif chemokine ligands 1, 9, and 10 are elevated in patients with ischemic stroke [J]. Eurasian J Med, 2017, 49(2): 92-96.

[8] 李宏生, 刘雅林, 孙志敏, 等. 缺血性脑卒中合并肺部感染患者 CCL21/CXCR3 信号通路表达及其诊断价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2024, 34(2): 186-190.

[9] 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 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [10] Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 864-870.
- [11] 张磊, 刘建民. 改良 Rankin 量表 [J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(5): 512.
- [12] 黄丽丽, 谢静文. 急性缺血性脑卒中的靶点治疗研究进展 [J]. 实用药物与临床, 2022, 25(5): 476-480.
- [13] 何丽丽, 马鹏珍, 谢颖楨, 等. 急性缺血性脑卒中患者预后不良的影响因素及生存分析研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(16): 2221-2227.
- [14] 冯芜若, 许莹, 虞文魁, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 miR-124、miR-134 表达与病情严重程度及炎症反应的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(9): 1751-1754.
- [15] 周抒阳, 孙健淇, 付旭阳, 等. 缺血性脑卒中与趋化因子的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(4): 443-445.
- [16] Shalhoub J, Viiri LE, Cross AJ, et al. Multi-analyte profiling in human carotid atherosclerosis uncovers pro-inflammatory macrophage programming in plaques [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(5): 1064-1072.
- [17] Wang X, Gao F, Cheng C, et al. Knockdown of ADAMDEC1 ameliorates ox-LDL-induced endothelial cell injury and atherosclerosis progression [J]. *Funct Integr Genomics*, 2023, 24(1): 1.
- [18] Luo Y, Duan H, Qian Y, et al. Macrophagic CD146 promotes foam cell formation and retention during atherosclerosis [J]. *Cell Res*, 2017, 27(3): 352-372.
- [19] Halvorsen B, Dahl TB, Smedbakken LM, et al. Increased levels of CCR7 ligands in carotid atherosclerosis: different effects in macrophages and smooth muscle cells [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 102(1): 148-156.
- [20] Perego C, Fumagalli S, Miteva K, et al. Combined genetic deletion of IL (interleukin)-4, IL-5, IL-9, and IL-13 does not affect ischemic brain injury in mice [J]. *Stroke*, 2019, 50(8): 2207-2215.
- [21] Dasdelen MF, Caglayan AB, Er S, et al. Social isolation initiated post-weaning augments ischemic brain injury by promoting pro-inflammatory responses [J]. *Exp Neurol*, 2024, 66(5): 114729.
- [22] Biber K, Sauter A, Brouwer N, et al. Ischemia-induced neuronal expression of the microglia attracting chemokine secondary lymphoid-tissue chemokine (SLC) [J]. *Glia*, 2001, 34(2): 121-133.
- [23] Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 14.
- [24] Watson AES, Goodkey K, Footz T, et al. Regulation of CNS precursor function by neuronal chemokines [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 1(715): 134533.
- [25] 刘小蒙, 李俊玉, 何威, 等. 急诊急性缺血性脑卒中患者短期预后预测模型的构建及效能评估 [J]. 中华急诊医学杂志, 2024, 33(1): 51-58.
- [26] Mehrpooya M, Malekkandi M, Arabloo M, et al. The Role of Insulin-Like Growth Factor-1 and Pregnancy-Associated Plasma Protein-A in Diagnosis of Acute Coronary Syndrome and Its Related Morbidities [J]. *Adv J Emerg Med*, 2019, 4(2): e18.
- [27] 赵忠平, 刘虎, 盛红专. HDL-C/ApoA1、MCP-1 水平与中青年冠心病患者病变程度及炎症反应的相关性 [J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(16): 49-54.
- [28] 李晶瑾, 翟阳, 陈茜, 等. 不稳定型心绞痛患者 PBMC 中 miR-132 和 MCP-1 的表达及其与冠状动脉病变的相关性 [J]. 中国临床研究, 2021, 34(10): 1302-1307.
- [29] 邹卓璇, 翟昌林. 脑心通胶囊对缺血性心肌病患者血清淀粉样蛋白 A、载脂蛋白 A-1 的影响 [J]. 中国中医药科技, 2020, 27(6): 849-852.
- [30] 彭杰成, 龙明智. 步长脑心通胶囊对不稳定型心绞痛患者血浆 MCP-1 的影响及临床意义 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2011, 31(1): 65-67.

(上接第 92 页)