

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.15.041

老年急性脑梗死患者外周血 EMMPRIN 表达 与颈动脉易损斑块的相关性*

郑艳贺¹ 孙丕云² 任艳丁¹ 李响¹ 于金玲¹

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院全科医学科 黑龙江 哈尔滨 150001;

2 哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的: 分析老年急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 患者外周血血小板表面细胞外基质金属蛋白酶诱导因子 (EMMPRIN) 表达与颈动脉易损斑块的相关性。**方法:** 收集 2017 年 3 月至 2019 年 3 月于我院收治的老年 ACI 患者作为研究对象, 按照超声下颈动脉斑块的分类标准, 将颈动脉斑块呈高回声受检者纳入稳定斑块组 (n=41), 斑块呈低回声或等回声的受检者则纳入易损斑块组 (n=52)。应用 logisitc 回归模型, 分析 ACI 患者颈动脉易损斑块的影响因素; 采用 Pearson 相关分析, 研究外周血单个核细胞 EMMPRIN 与各临床指标的相关性; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评价 EMMPRIN 诊断颈动脉易损斑块的准确性。**结果:** 易损斑块组高脂血症、高血压病、2 型糖尿病比例以及 FPG、IL-6、IL-1 β 、MMP-9、MCP-1、TNF- α 、LDL、EMMPRIN 水平均高于稳定斑块组, 组间差异显著 ($P<0.05$); 易损斑块组 HDL 水平均低于稳定斑块组, 组间差异显著 ($P<0.05$)。person 相关分析结果显示, EMMPRIN 与 IL-6、IL-1 β 、MMP-9、TNF- α 均呈正相关 ($r=0.348, 0.374, 0.418, 0.427, P<0.05$)。logistic 多因素回归分析显示, 结果显示, 高血压病、2 型糖尿病、IL-1 β 、MMP-9、EMMPRIN 均为颈动脉易损斑块的危险因素。EMMPRIN 的 AUC 优于 MMP-9、IL-1 β ($P=0.016, 0.039$, 均 $P<0.05$)。**结论:** 外周血血小板表面 EMMPRIN 水平可能与老年 ACI 患者颈动脉斑块稳定性有关, 可作为辅助临床诊断颈动脉易损斑块的预警指标, 对于 ACI 的发生、发展均具有重要的临床意义。

关键词: 老年急性脑梗死; EMMPRIN; 颈动脉易损斑块**中图分类号:** R743 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)15-2996-05

Correlation between Expression of EMMPRIN and Carotid Artery Vulnerable Plaque in Elderly Patients with Acute Cerebral Infarction*

ZHENG Yan-he¹, SUN Pei-yun², REN Yan-ding¹, LI Xiang¹, YU Jin-ling¹

(1 General Medicine Department of the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Neurology Department of the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the correlation between the expression of extracellular matrix metalloproteinase-inducing factor (EMMPRIN) on the peripheral blood platelet surface of elderly patients with acute cerebral infarction (ACI) and carotid artery vulnerable plaque. **Methods:** Elderly ACI patients admitted to our department from March 2017 to March 2019 were collected as research subjects. Carotid plaques with high echogenicity were included in the stable subjects according to the classification criteria of carotid plaques under ultrasound. Plaque group (n = 41), subjects with hypoechoic or isoechoic plaques were included in the vulnerable plaque group (n = 52). Logisitic regression model was used to analyze the influencing factors of carotid vulnerable plaques in ACI patients; Pearson correlation analysis was used to study the correlation between peripheral blood mononuclear cells EMMPRIN and clinical indicators; receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate EMMPRIN Accuracy of diagnosis of vulnerable carotid plaques. **Results:** The proportions of hyperlipidemia, hypertension, and type 2 diabetes, as well as FPG, IL-6, IL-1 β , MMP-9, MCP-1, TNF- α , LDL, and EMMPRIN in the vulnerable plaque group were higher than those in the vulnerable plaque group. The stable plaque group had significant differences between the groups ($P<0.05$); the vulnerable plaque group had a lower HDL level than the stable plaque group, with significant differences between the groups ($P<0.05$). The results of person correlation analysis showed that EMMPRIN was positively correlated with IL-6, IL-1 β , MMP-9, and TNF- α ($r = 0.348, 0.374, 0.418, 0.427, P<0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that the results showed that hypertension, type 2 diabetes, IL-1 β , MMP-9, EMMPRIN are risk factors of carotid vulnerable plaque. The AUC of EMMPRIN was better than that of MMP-9 and IL-1 β ($P = 0.016, 0.039$, all $P<0.05$). **Conclusion:** The level of EMMPRIN on the surface of peripheral blood platelets may be related to the stability of carotid plaque in elderly patients with ACI. It can be used as an early warning indicator to assist in the clinical diagnosis of vulnerable plaque in the carotid artery.

Key words: Acute cerebral infarction in the elderly; EMMPRIN; Vulnerable carotid plaque

* 基金项目: 黑龙江省博士后基金资助项目 (LBH-Z17152)

作者简介: 郑艳贺 (1983-), 女, 本科, E-mail: wyl249363219@126.com

(收稿日期: 2020-01-24 接受日期: 2020-02-18)

Chinese Library Classification(CLC): R743 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)15-2996-05

前言

ACI(老年急性脑梗死)系神经内科常见病,多发于中老年群体,目前尚无有效治疗手段,且该病病情危重,通常呈进行性加重,65%~70%的患者有再次发生急性脑血管事件的风险^[1]。ACI发病机制十分复杂,研究认为主要是血管粥样硬化所致,与具有破裂倾向的颈动脉易损斑块有关^[2]。因此,探究颈动脉易损斑块的危险因素,尽早有效识别不稳定斑块,采取适当的措施尽早干预,对防治ACI具有重要意义。

EMMPRIN是近年来新发现的免疫球蛋白超家族成员之一,与血小板活化密切相关^[3],且有离体研究证实EMMPRIN可刺激基质金属蛋白酶(MMP)的产生,在动脉粥样硬化斑块形成、发展直至破裂过程中发挥重要作用^[4]。但是,目前临床关于老年ACI患者体内EMMPRIN的表达量与颈动脉易损斑块的关系仍未明确。基于此,我们分析了老年ACI患者外周血中EMMPRIN表达量,对颈动脉易损斑块的诊断价值,旨在为早期防治ACI提供指导。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

取2017年3月至2019年3月我院收治的老年ACI患者93例,其中男58例,女35例;年龄60~85(71.40±6.68)岁,入组者符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[5]中的相关诊断标准。纳入标准:①经CTA(或MRA)、颈动脉超声检查证实存在颈动脉粥样硬化斑块;②首次发病,并在发病48h内入院;③近期末输血或接受抗凝或抗血小板药治疗;④未接受溶栓治疗;⑤患者自愿参加本研究,且签署知情同意书。排除标准:①近3个月有创伤史或行外科手术的患者;②合并严重感染性疾病、免疫性疾病、恶性肿瘤的患者;③其他原因引起的脑梗死、出血性脑梗死及原因不明性脑梗死者;④合并严重心、肝、肺、肾疾病的患者;⑤临床病历资料不完整患者。

1.2 方法

1.2.1 颈动脉斑块检测及分组 患者取仰卧位,自下而上进行连续的纵、横切面扫描双侧颈总、颈内、颈外动脉,管腔内膜到中膜与外膜之间的垂直距离为内中膜厚度(IMT),其中颈动脉粥样硬化斑块判断标准为IMT局限性增厚≥1.5mm。按照文献中超声下颈动脉斑块的分类标准^[6],将颈动脉斑块呈高回声受检者纳入稳定斑块组(n=41),斑块呈低回声或等回声的受检者则纳入易损斑块组(n=52)。

1.2.2 观察指标检测 收集患者资料,包括:①疾病史:吸烟史、饮酒史、高脂血症、高血压病及2型糖尿病;②人口学资料:年龄、性别及体重指数(BMI);③实验室检查结果:所有患者于入院次日清晨空腹抽血5mL,采用全自动生化分析仪测定血红蛋白(Hb)、白细胞(WBC)、血小板(PLT)、白蛋白(ALB)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL),采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(FPG),采用酶联免疫吸附法测定单核细胞趋化因子(MCP-1)、白细胞介素-6

(IL-6)、IL-1 β 、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。④EMMPRIN表达量检测方法:所有患者于入院次日清晨采集空腹外周静脉血2mL,置于1:9枸橼酸钠抗凝管中,加多聚甲醛固定,密度梯度离心后分离外周血单个核细胞,采用库尔特公司EPICSXL型流式细胞仪检测液重悬细胞并调节密度值 1×10^6 个/L,用平均荧光强度(MFI)反映其表达强弱。收集工作由2名具有5年以上工作经验的医师共同完成。

1.3 统计学方法

采用SPSS22.0软件分析,计数资料以%表示,率的比较采用 χ^2 检验,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;对正态分布的变量间相关关系检验采用pearson相关分析, $P<0.05$ 提示差异有统计学意义;采用ROC曲线评价外周血EMMPRIN、IL-1 β 、MMP-9水平对颈动脉易损斑块的诊断效能。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

易损斑块组高脂血症、高血压病、2型糖尿病比例以及FPG、IL-6、IL-1 β 、MMP-9、MCP-1、TNF- α 、LDL、EMMPRIN水平均高于稳定斑块组,组间差异显著($P<0.05$);易损斑块组HDL水平均低于稳定斑块组,组间差异显著($P<0.05$)。见表1。

2.2 EMMPRIN与各临床指标相关性分析

Pearson相关分析结果显示,EMMPRIN与IL-6、IL-1 β 、MMP-9、TNF- α 均呈正相关($r=0.348, 0.374, 0.418, 0.427, P<0.05$)。见表2。

3 讨论

随着近年来人们生活方式的不断改变以及人口老龄化问题的日益突出,我国已成为全世界范围内ACI患者最多的国家之一,严重威胁我国老年人的生命健康安全,防治形势较为严峻^[7-9]。随着临床相关研究的不断深入,越来越多的学者发现颈动脉粥样硬化斑块的易损性是诱发ACI的病理生理基础^[10,11]。颈动脉易损斑块主要是机体糖脂代谢紊乱、炎症因子异常活化以及血流剪切力增加等多种因素共同作用的结果,起病具有较强的隐匿性,一旦突然破损,即会导致血栓的形成和碎片脱落,最终引发ACI^[12,13]。易损斑块是指具有破裂倾向且易形成血栓、进展迅速的危险斑块,其在血管彩超下表现为低回声、等回声、混合回声等特征,内部含有大量脂质,易出血、溃烂、破裂而发生心脑血管事件^[14]。近来多项文献报道证实^[15,16],颈动脉粥样硬化斑块的易损性是诱发ACI的病理生理基础。EMMPRIN是近年来新发现的一类高糖基化跨膜蛋白,可通过调节斑块中MMPs表达增加,致斑块中纤维骨架胶原的降解进程明显加快,进一步使纤维帽变薄甚至破裂,最终导致急性事件的发生^[17],但目前就EMMPRIN与ACI患者颈动脉易损斑块的关系尚未完全明确。动脉粥样斑块的不稳定是导致ACS发生的直接原因,而易损斑块起病隐匿,故明确颈动脉易损斑块的相关影响因素,对防治ACI意义重大^[18,19]。既往亦有较多研究

表 1 两组患者临床资料比较 $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups $[\bar{x} \pm s, n(\%)]$

Factor	vulnerable plaque group (n = 52)	stable plaque group (n = 41)	t/ χ^2	P
demographic data				
Age(year)	78.69±8.48	79.35±8.59	0.371	0.712
Gender(male/female)	30(57.69)/22(42.31)	24(58.54)/17(41.46)	0.007	0.935
BMI (kg/m ²)	23.14±2.94	22.77±3.16	0.583	0.561
History of disease				
Smoking history	21(40.38)	15(36.59)	0.139	0.709
Drinking history	19(36.54)	13(31.71)	0.237	0.626
Hyperlipidemia	26(50.00)	9(21.95)	7.684	0.006
Hypertension	36(69.23)	20(48.78)	4.002	0.045
Type 2 diabetes	35(67.31)	19(46.34)	4.139	0.042
Laboratory inspection index				
TC(mmol/L)	4.42±0.87	4.30±0.90	0.650	0.517
TG(mmol/L)	1.29±0.30	1.18±0.28	1.808	0.074
LDL(mmol/L)	2.86±0.69	2.49±0.58	2.751	0.007
HDL(mmol/L)	1.18±0.28	1.45±0.34	4.200	0.000
Hb(g/L)	127.82±13.47	125.45±12.93	0.857	0.394
WBC(10 ⁹ /L)	9.24±1.08	9.55±1.01	1.414	0.161
PLT(10 ⁹ /L)	187.95±19.08	184.81±17.52	0.817	0.416
ALB(g/L)	36.05±3.26	36.98±3.48	1.326	0.188
FPG(mmol/L)	5.39±0.98	5.02±0.66	2.074	0.041
IL-6(ng/L)	4.27±0.86	2.75±0.59	9.661	0.000
IL-1 β (ng/L)	3.95±1.63	2.71±0.99	4.285	0.000
MMP-9(μ g/L)	229.46±22.82	195.71±18.82	7.639	0.000
MCP-1(ng/L)	270.82±29.63	237.91±26.24	5.590	0.000
TNF- α (ng/L)	4.75±0.95	3.58±0.73	6.512	0.000
EMMPRIN(MFI)	14.82±1.06	7.73±0.56	38.747	0.000

指出^[20,21],IL-1 β 、MMP-9 等血清炎症因子与高血压病、2 型糖尿病等疾病史是 ACI 患者颈动脉易损斑块的危险因素。然而未见既往研究明确指出 EMMPRIN 也与 ACI 患者颈动脉易损斑块具有独立相关性。

本文结果发现:易损斑块组高脂血症、高血压病、2 型糖尿病比例以及 FPG、IL-6、IL-1 β 、MMP-9、MCP-1、TNF- α 、LDL、EMMPRIN 水平均高于稳定斑块组,组间差异显著($P<0.05$);易损斑块组 HDL 水平均低于稳定斑块组,组间差异显著($P<0.05$)。且经多因素 Logistic 回归分析可得:高血压病、2 型糖尿病、IL-1 β 、MMP-9、EMMPRIN 均是颈动脉易损斑块的危险因素。即随着高血压病、2 型糖尿病的发生以及 IL-1 β 、MMP-9、EMMPRIN 水平的升高,ACI 患者颈动脉易损斑块发生风险增加。分析原因,我们认为 IL-1 β 是 IL-1 的重要表现形式,主要是由淋巴细胞、巨噬细胞以及单核细胞合成、分泌,不仅可促进 IL-6、IL-8、TNF- α 以及 CRP 等一系列炎症细胞因子的表达,继而加重炎症反应,同时可促进基质金属蛋白酶的分泌、降解斑

块纤维帽内的明胶,从而使得纤维帽厚度减小,增加了斑块破损的几率^[22-24]。这在 Jiang X 等人的研究结果中得以证实^[25]:IL-1 β 是 ACI 患者颈动脉易损斑块的独立危险因素,可作为早期辅助诊断易损斑块的重要指标之一。MMP-9 是一类锌依赖细胞外基质成分降解蛋白酶家族之一,其可通过降解易损斑块的纤维帽,进一步促使斑块纤维帽变薄,促进斑块的破裂,导致血栓形成。这和既往研究高度一致^[26-28];MMP-9 可作为预测以及识别易损斑块的辅助检查指标,有助于制定脑梗死针对性治疗方案的制定。EMMPRIN 属于免疫球蛋白超家族成员之一,最早是在恶性肿瘤细胞系内分离获得,并被证实可对基质金属蛋白酶的表达产生刺激作用。因此,我们推测,EMMPRIN 可能是通过刺激多种基质金属蛋白酶的过度激活和表达,进一步促使斑块纤维帽降解,导致斑块稳定性下降。其中崔慧康等人的研究结果表明^[29]:冠心病患者的外周血 EMMPRIN 高表达和斑块稳定性的降低密切相关。这与本研究结果相符,提示我们在临床工作中可能通过对外周血 EMMPRIN 水平进行检测,继

表 2 EMMPRIN 与各临床指标相关性分析

Table 2 Correlation Analysis between EMMPRIN and clinical indicators

Factor	r value	P value
Age	0.081	0.380
BMI	0.155	0.072
TC	0.130	0.118
TG	0.151	0.071
LDL	0.129	0.098
HDL	-0.147	0.060
Hb	-0.082	0.362
WBC	-0.059	0.428
PLT	-0.152	0.070
ALB	-0.049	0.528
FPG	-0.071	0.397
IL-6	0.348	0.000
IL-1 β	0.374	0.000
MMP-9	0.418	0.000
MCP-1	0.118	0.135
TNF- α	0.427	0.000

而有助于早期诊断易损斑块。此外,进一步分析 pearson 相关分析结果,发现 EMMPRIN 表达量与 IL-6、IL-1 β 、MMP-9、TNF- α 均呈正相关($r=0.348, 0.374, 0.418, 0.427$, 均 $P<0.05$)。可能原因是单核细胞 EMMPRIN 主要是通过介导的 NF- κ B 途径激活炎症联级反应,而作为 NF- κ B 信号通路的下游因子 IL-6、IL-1 β 、MMP-9、TNF- α 呈高水平表达,能够进一步促进 EMMPRIN 的 mRNA 转录,从而提高 EMMPRIN 的表达水平。另外,如何实现对颈动脉易损斑块的早期预警,以有效减少 ACI 发生,已成为近年来脑血管领域的研究热点之一^[30]。本文对 EMMPRIN 表达诊断 ACI 患者颈动脉易损斑块的效能做了探索,结果显示,EMMPRIIN 表达诊断颈动脉易损斑块的敏感性为 70.28%,特异性为 80.29%,最佳诊断值为 10.36 MFI,且 AUC 为 0.823,同时本研究采用 DeLong 非参数检验比较了 MMP-9、IL-1 β 、EMMPRIIN 的 AUC,发现 EMMPRIN 的诊断效能明显优于 MMP-9、IL-1 β ($P=0.016, 0.039$, 均 $P<0.05$)。提示 EMMPRIN 在辅助诊断老年 ACI 患者颈动脉易损斑块方面具较高临床价值。

本文得出结论,高表达的 EMMPRIN 是颈动脉易损斑块的独立危险因素,可能机制如下:① 动脉粥样斑块的稳定性与斑块纤维帽的完整性直接相关,而 EMMPRIN 是 MMPs 分子表达的上游调控因子,可引起斑块性质改变及斑块破裂,加速 ACI 的病理进程。② 动脉粥样硬化是一个慢性炎症过程,而 EMMPRIN 与血小板结合后够诱导血小板活化和脱颗粒作用,进一步促进炎症细胞激活及炎症因子释放影响斑块稳定性。

综上所述,外周血小板表面 EMMPRIN 水平可能与老年 ACI 患者颈动脉斑块稳定性有关,可作为辅助临床诊断颈动脉易损斑块的预警指标,对于 ACI 的发生、发展均具有重要的临床意义。但本研究尚存在不足之处,如样本量过少,且全为我院患者,可能对本研究结果可信度造成一定影响,故仍需联合多中心,扩大样本量,结合临床实践进一步验证研究结论。

参 考 文 献(References)

[1] 徐颖,陈远银,于绍轶,等. 2012-2015 年烟台市脑卒中流行病学特

征分析[J]. 现代预防医学, 2017, 44(2): 14-18

- [2] Catapano A L, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias[J]. European Heart Journal, 2016, 37(39): 2999-3058
- [3] Pavkova Goldbergova M, Jarkovsky J, Lipkova J, et al. Relationship of long-term prognosis to MMP and TIMP polymorphisms in patients after ST elevation myocardial infarction [J]. Journal of Applied Genetics, 2017, 58(3): 331-341
- [4] Xu Q, Cao X, Pan J, et al. Extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIIN) remodels the extracellular matrix through enhancing matrix metalloproteinases (MMPs) and inhibiting tissue inhibitors of MMPs expression in HPV-positive cervical cancer cells. [J]. European Journal of Gynaecological Oncology, 2015, 36(5): 539-545
- [5] 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
- [6] 杨美兰, 廖欢, 颜雯, 等. 血清基质金属蛋白酶 9 及其基因 C1562T 多态性与脑梗死患者颈动脉易损斑块的相关性研究[J]. 血栓与止血学, 2018, 24(3): 377-380
- [7] 王琳, 王晶, 申国, 等. 急性颈内动脉系统脑梗死患者颈内动脉角与动脉粥样硬化斑块形态关系的研究[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(7): 671-677
- [8] 张海鹰, 高原. 急性脑梗死患者血清炎症因子与颈动脉粥样硬化斑块性质的关系[J]. 中国现代药物应用, 2019, 13(4): 24-25
- [9] 范磊, 岳秉宏, 刘星亮, 等. 个体化预测颈动脉易损斑块的列线图模型的建立及验证[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2019, 14(11): 1033-1037
- [10] 许位, 张园园, 高敬华, 等. 急性脑梗死患者血清 sdLDL-C 与 PTX-3 水平与颈动脉粥样硬化斑块性质的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 36(8): 704-707
- [11] 王洁, 于蕾, 郭淮莲. 颈动脉硬化斑块内新生血管的超声造影评价及其与脑梗死患者病情严重程度及预后的关系[J]. 中风与神经疾

- 病杂志, 2019, 36(8): 676-680
- [12] 范磊, 岳秉宏, 刘星亮, 等. 急性脑梗死患者血清胎球蛋白 A 水平与颈动脉易损斑块的关系研究 [J]. 现代预防医学, 2019, 46(7): 1339-1344
- [13] 韩艺盟, 蒋宁芳, 吕桦. 停用阿托伐他汀对老年急性脑梗死患者颈动脉易损斑块及预后的影响研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(10): 1049-1052
- [14] Han Y, Mao X, Wang L, et al. Increased Levels of Soluble Cluster of Differentiation 40 Ligand, Matrix Metalloproteinase 9, and Matrix Metalloproteinase 2 Are Associated with Carotid Plaque Vulnerability in Patients with Ischemic Cerebrovascular Disease [J]. World Neurosurgery, 2017, 105: 709-713
- [15] Cavusoglu E, Kassotis J T, Marmur J D, et al. Usefulness of Plasma Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-4 to Predict Death and/or Myocardial Infarction in Patients with Diabetes Mellitus Referred for Coronary Angiography [J]. The American Journal of Cardiology, 2017, 120(1): 1-7
- [16] Pawlik A, Plucinska M, Mikołaj Kopec, et al. MMP1 and MMP3 gene polymorphisms in patients with acute coronary syndromes: MMP1 and MMP3 Polymorphism in Patients with ACS [J]. International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life, 2017, 69(11): 850-855
- [17] Hasaneen N A, Cao J, Pulkoski-Gross A, et al. Extracellular Matrix Metalloproteinase Inducer (EMMPRIN) promotes lung fibroblast proliferation, survival and differentiation to myofibroblasts [J]. Respiratory Research, 2016, 17(1): 17
- [18] Xue T F, Ding X, Ji J, et al. PD149163 induces hypothermia to protect against brain injury in acute cerebral ischemic rats [J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2017, 135(3): S1347861317301731
- [19] Li T, Wei X, Evans CF, et al. Left Ventricular Unloading After Acute Myocardial Infarction Reduces MMP/JNK Associated Apoptosis and Promotes FAK Cell-Survival Signaling [J]. Annals of Thoracic Surgery, 2016, 102(6): S0003497516304866
- [20] Chen S, Yin W, Bi K, et al. MicroRNA 497 attenuates cerebral infarction in patients via the TLR4 and CREB signaling pathways [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2018, 42(1): 56-58
- [21] Vaccarino V, Sullivan S, Hammad M, et al. Mental Stress-Induced-Myocardial Ischemia in Young Patients With Recent Myocardial Infarction [J]. Circulation, 2018, 137(8): 794
- [22] 刘影哲, 张爽, 潘祥宾. 养心颗粒对易损斑块 Rho/Rho 激酶信号通路血清 IL-1、MCP-1 和 Ang II 表达的影响 [J]. 中国中医急症, 2018, 27(12): 2103-2106
- [23] Lombardi M, Mantione ME, Baccellieri D, et al. P2X7 receptor antagonism modulates IL-1 β and MMP9 in human atherosclerotic vessels [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4872-4873
- [24] Hakimi M, Hyhlik-Dürr A, von Au A, et al. The expression of glycophorin A and osteoprotegerin is locally increased in carotid atherosclerotic lesions of symptomatic compared to asymptomatic patients [J]. Int J Mol Med, 2013, 32(2): 331-338
- [25] Jiang X, Wang F, Wang Y, et al. Inflammasome-Driven Interleukin-1 α and Interleukin-1 β Production in Atherosclerotic Plaques Relates to Hyperlipidemia and Plaque Complexity [J]. JACC Basic Transl Sci, 2019, 4(3): 304-317
- [26] 丁尚伟, 谢玉环, 李润雄, 等. 颈动脉斑块稳定性与血清 hs-CRP、MMP-9、TIMP-1 表达水平的相关性研究 [J]. 中国医师杂志, 2018, 20(10): 1506-1509
- [27] 孟祥武, 李青, 陈娟, 等. 急性脑梗死患者血清 MMP-9、IGF-1 及 klotho 蛋白与颈动脉粥样硬化程度的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(24): 5907-5909
- [28] 杨美兰, 廖欢, 颜雯, 等. 血清基质金属蛋白酶 9 及其基因 C1562T 多态性与脑梗死患者颈动脉易损斑块的相关性研究 [J]. 血栓与止血学, 2018, 24(3): 377-380
- [29] 邓涛, 崔惠康, 许承志, 等. 冠心病患者外周血 EMMPRIN 表达与冠脉造影下斑块性质、血清蛋白酶及细胞因子的相关性 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(12): 1274-1277
- [30] 范磊, 岳秉宏, 刘星亮, 等. 急性脑梗死患者血清胎球蛋白 A 水平与颈动脉易损斑块的关系研究 [J]. 现代预防医学, 2019, 46(7): 1339-1344

(上接第 2970 页)

- [25] Hiatt W R, Fowkes F G R, Heizer G, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Symptomatic Peripheral Artery Disease NEJM [J]. N Engl J Med, 2017, 376(1): 32-40
- [26] 申晓莉. 替格瑞洛联合急诊经皮冠状动脉介入治疗对 ST 段抬高型心肌梗死患者心肌损伤及血小板聚集程度的影响 [J]. 安徽医药, 2017, 21(10): 1880-1883
- [27] Rovella V, Anemona L, Cardellini M, et al. The role of obesity in carotid plaque instability: interaction with age, gender, and cardiovascular risk factors [J]. Cardiovasc Diabetol, 2018, 17(1): 46
- [28] 杨宏波. 应用 OCT 评价冠状动脉斑块性质及其与 MMP7、MMP9、MMP12 的相关关系 [D]. 昆明医科大学, 2016
- [29] Zhu SH, Liu BQ, Hao MJ, et al. Paeoniflorin Suppressed High Glucose-Induced Retinal Microglia MMP-9 Expression and Inflammatory Response via Inhibition of TLR4/NF- κ B Pathway Through Upregulation of SOCS3 in Diabetic Retinopathy [J]. Inflammation, 2017: 1-12
- [30] 陈学彬, 宁小康. 麝香保心丸对老年冠心病合并颈动脉粥样硬化斑块患者血清 hs-CRP、VEGF、MMP-9 水平及血脂的影响 [J]. 陕西中医, 2017, 38(4): 427-429
- [31] 毛山, 李玉, 王治校, 等. 替格瑞洛对冠心病介入治疗患者氧化应激、凝血功能、血小板功能及相关因子的影响 [J]. 海南医学院学报, 2019, 25(06): 424-427+433
- [32] 谷晨星, 黄党生, 孙红岩. 替格瑞洛对不稳定型心绞痛病人血清 MCP-1 和 MMP-2 水平及心功能的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(21): 3185-3188