

- 8 Fazel - Sarjoui Z, Khodayari Namin A, Kamali M, *et al.* Complications in neonates of mothers with gestational diabetes mellitus receiving insulin therapy versus dietary regimen [J]. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*, 2016, 14(4): 275 - 278
- 9 Wang C, Wu Q, Zhang L, *et al.* Elevated total plasma homocysteine levels are associated with type 2 diabetes in women with hypertension [J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2015, 24(4): 683 - 691
- 10 Li J, Li B, Qi J, *et al.* Meta - analysis of clinical trials of folic acid, vitamin B12 and B6 supplementation on plasma homocysteine level and risk of cardiovascular disease [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2015, 43(6): 554 - 561
- 11 Alatab S, Fakhrzadeh H, Sharifi F, *et al.* Correlation of serum homocysteine and previous history of gestational diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2013, 12(34): 453 - 462
- 12 Thapa L, Rana PV. BMI, HOMA - IR, and fasting blood glucose are significant predictors of peripheral nerve dysfunction in adult overweight and obese nondiabetic nepalese individuals: a study from central nepal [J]. *Neurol Res Int*, 2016, 32(43): 847 - 851
- 13 El Rafei R, Abbas HA, Charafeddine L, *et al.* Association of pre - pregnancy body mass index and gestational weight gain with preterm births and fetal size: an observational study from Lebanon [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2016, 30(1): 38 - 45
- 14 Vinturache AE, Chaput KH, Tough SC. Prepregnancy body mass index (BMI) and macrosomia in a Canadian birth cohort [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2016, 23(4): 1 - 8
- 15 El Saffoury OS, Ezzat M, Abdelhamid MF, *et al.* The evaluation of the impact of age, skin tags, metabolic syndrome, body mass index, and smoking on homocysteine, endothelin - 1, high - sensitive C - reactive protein, and on the heart [J]. *Indian J Dermatol*, 2013, 58(4): 326
- 16 杨丽, 刘金慧, 张永梅, 等. 白细胞介素 1 与妊娠期糖尿病的相关性分析 [J]. *现代预防医学*, 2013, 40: 1258 - 1259
- 17 孙翀, 刘淑霞. 妊娠期糖尿病患者血糖控制效果对母婴结局影响的观察 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(5): 401 - 403
- (收稿日期: 2017 - 02 - 09)
(修回日期: 2017 - 02 - 23)

超声造影参数、血清学相关指标及二者结合对脑卒中的诊断价值研究

蔡秋琼 陈 明 江 怡 王 颖 赵云歆 康慧莉 姚广力 梅将军

摘 要 **目的** 比较血清学指标、超声造影参数以及两者联合应用对脑卒中的诊断能力。**方法** 选择 2012 年 1 月 ~ 2014 年 12 月就诊于笔者医院且颈动脉彩超检查为低回声斑块的患者 111 例, 入院即收集记录其血清学指标, 同时行超声造影并采用 QontraXt 软件进行分析, 记录分析图像和结果。随访时间为 2 年, 随访期间发生脑卒中的患者为脑卒中组, 未发生脑卒中的患者作为对照组。分析脑卒中组和非脑卒中组患者的血清学相关指标和超声造影参数诊断结果的差异, 进一步探索血清学指标、超声造影参数和两者联合对脑卒中的诊断能力。**结果** 脑卒中组的血清学指标中, C 反应蛋白 (CRP) 和血清脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (Lp - PLA₂) 均大于非脑卒中组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。超声造影参数分析脑卒中组峰值强度 (Peak) 与斑块增强强度与动脉管腔内增强强度比 (P/L Ratio) 均高于对照组, 而脑卒中组的达峰时间 (TP) 显著低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Lp - PLA₂ 和 P/L Ratio 单独诊断脑卒中的 ROC 曲线 AUC 分别为 0.750、0.809, 而二者联合诊断脑卒中的 AUC 则为 0.886。**结论** 血清脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 联合超声造影参数预测对脑卒中的能力高于其单独预测脑卒中的能力, 有望作为诊断脑卒中的早期临床指标。

关键词 脑卒中 血清脂蛋白相关磷脂酶 A₂ C 反应蛋白 超声造影

中图分类号 R445.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.01.040

Clinical Value of Contrast - enhanced Ultrasound, Serological Markers and the Combination in the Diagnosis of Stroke. Cai Qiuqiong, Chen Ming, Jiang Yi, *et al.* Department of Ultrasound, Pudong New Area, Shanghai Punan Hospital, Shanghai 200125, China

Abstract Objective To compare the diagnostic ability of serological markers, contrast - enhanced ultrasound parameters and the

基金项目: 上海市浦东新区卫生系统优秀青年医学人才培养计划项目 (PWRq2014 - 18)

作者单位: 200125 上海市浦东新区浦南医院超声科 (蔡秋琼、江怡、王颖、赵云歆、康慧莉、姚广力、梅将军); 200120 上海, 同济大学附属东方医院医学超声科 (陈明)

通讯作者: 陈明, 主任医师, 电子信箱: mingchen1283@vip.163.com

combination for stroke. **Methods** All of the 111 patients who were screened for low echogenic plaque by carotid ultrasonography examination were enrolled from January 2012 to December 2014 in our hospital. Their serological markers were collected and recorded when they were in the hospital. Meanwhile, they were examined by contrast-enhanced ultrasound parameters and their analysis images and results were recorded. Then all patients were followed-up 2 years. Patients with stroke were defined as the stroke group and other patients without stroke were defined as the control group. The different diagnosis results of serological marks and contrast-enhanced ultrasound parameters in the stroke group and the control group were analyzed. Then, the diagnostic ability of serological markers, contrast-enhanced ultrasound parameters and the combination were evaluated. **Results** Compared with the control group, some serological markers in the stroke group, such as CRP and Lp-PLA₂ were higher, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The enhanced peak and plaques lumen enhanced intensity ratio the stroke group were higher than the control group while the peak time was lower, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The ROC analysis of the stroke group and the control group showed that the AUC of Lp-PLA₂ and P/L Ratio were 0.750, 0.809 and the combination were 0.886. **Conclusion** The diagnosis ability of Lp-PLA₂ combined with contrast-enhanced ultrasound parameters are higher than individual application, which is hoped to be used as indicators of early clinical diagnosis of stroke.

Key words Stroke; Lp-PLA₂; CPR; Contrast-enhanced ultrasound

脑卒中是一种常见的急性脑血管疾病,随着现代化社会的发展,其发生率日益增加。脑卒中患者若得不到早期诊断和及时治疗,极易发生残疾,严重者可导致死亡。颈动脉粥样硬化斑块的破裂是导致脑卒中形成的重要机制之一,而颈动脉不稳定性斑块的形成则是颈动脉粥样硬化斑块破裂和血栓形成的重要因素之一^[1]。因此,对颈动脉粥样硬化斑块稳定性的早期准确评估成为预防脑卒中的关键,也一直是临床上研究的热点和难点。现今临床上诊断颈动脉斑块稳定性的主要方法之一是超声造影,而单纯超声造影由于主观性较强,其诊断的敏感度和特异性相对较低^[2]。超声造影参数分析颈动脉粥样硬化斑块,在一定程度上避免了超声造影主观性过强的弊端,相对提高了脑卒中诊断的敏感度和特异性,但由于其只能做某个斑块的特定切面分析,无法评估整体,其结果具有一定的局限性;而血清学指标检测脑卒中的结果更为全面,但其检验效能并不理想。因此,本研究拟结合血清学指标和超声造影参数分析颈动脉粥样硬化斑块,并用于预测脑卒中的发生,寻找一种对脑卒中更为全面且准确的早期诊断方法,以期应用于临床,预防急性脑血管疾病的发生,提高患者的生活质量。

资料与方法

1. 研究对象:选取2012年1月~2014年12月就诊于笔者医院且颈动脉彩超诊断后为低回声斑块的患者111例,其中男性58例,女性53例,患者平均年龄 65.2 ± 20.5 岁。入选标准包括:①入选对象经诊断,低回声斑块厚度均 $> 2.5\text{mm}$;②入选对象均无全身免疫系统疾病及炎症性疾病;③入选患者均无其他急

性脑血管疾病。所有患者入院即正常进行血清学指标的检测。本研究已通过上海市浦南医院伦理委员会批准,所有参与者均签署有关知情同意书。

2. 仪器与方法:所有患者入院检查当日清晨空腹取前臂静脉血,采用全自动生化分析仪检测血清学相关指标。采用Mylab 90型彩色多普勒超声诊断仪,选用线阵LA522,探头频率为 $3 \sim 9\text{MHz}$ 。所有患者以其体积最大的斑块作为研究对象,静脉注入造影剂,连续采集150s内颈动脉超声造影的图像并用QontraXt软件进行脱机分析,记录造影参数和彩色增强图中斑块的增加程度和位置。

3. 随访:对参与研究的所有患者进行为期2年的电话随访,首次随访为6个月,之后3个月随访1次,记录随访内容、患者就医情况、医生诊断结果等。终点事件为:患者自入选时间起到出现脑卒中的明显症状并证实患者发生脑卒中。患者入院当日记录资料为原始资料,最后一次随访记录作为随访结果。删失定义为研究患者失访、拒绝访问、中途退出、死于其他与研究无关的原因。

4. 随访后分组及数据分析:在随访期间证实发生脑卒中的患者作为脑卒中组,未发生脑卒中的患者作为对照组。随访结束后,分析脑卒中组和对照组的血清学相关指标及超声造影QontraXt参数分析结果。血清学相关指标包括血清脂蛋白相关磷脂酶A₂(Lp-PLA₂)、C反应蛋白(CRP)、直接胆红素、总胆红素。超声造影参数包括达峰时间(TP)、峰值强度(Peak)、斑块增强强度与动脉管腔内增强的强度比值(P/L Ratio),对比脑卒中组和非脑卒中组血清学相关指标和超声造影QontraXt参数之间的差异。

5. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行分析处理,血清学相关指标以及超声造影 QontraXt 参数分析相关指标均用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。脑卒中组 and 对照组的血清学指标和超声造影 QontraXt 参数分析结果均用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。血清学指标联合超声造影 QontraXt 参数分析结果首先用 Logistic 回归模型生成概率分布,后运用 ROC 曲线分析比较三者的诊断能力,3 种诊断方法的最佳诊断点通过“尤登指数”(敏感度 + 特异性 - 1)确定。

结 果

1. 随访结果:随访结束后结果显示,111 例研究

对象中,52 例患者发生脑卒中,59 例患者未发生脑卒中,删失 0 例。

2. 血清学相关指标在两组中表达水平的差异:血清学相关指标检测结果显示:52 例发生脑卒中患者的血清脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 含量 > 59 例未发生脑卒中患者的血清脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 含量,差异有统计学意义 ($t = 5.250, P = 0.000$);同样脑卒中组患者 C 反应蛋白含量大于对照组,差异有统计学意义 ($t = 4.297, P = 0.000$);而脑卒中组患者直接胆红素含量和总胆红素含量与未发生脑卒中组患者的含量近似,差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 1)。

表 1 两组间 Lp-PLA₂、CRP、直接胆红素和总胆红素水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Lp-PLA ₂ (μg/L)	CRP (μg/L)	直接胆红素 (μmol/L)	总胆红素 (μmol/L)
对照组	59	71.62 ± 2.02	11.41 ± 1.03	4.79 ± 2.59	13.88 ± 8.61
脑卒中组	52	73.67 ± 2.09	12.73 ± 2.09	4.36 ± 1.94	13.43 ± 6.41
<i>t</i>		5.250	4.297	0.979	0.309
<i>P</i>		0.000	0.000	0.330	0.758

3. 超声造影 QontraXt 参数分析相关指标在两组中表达水平差异:52 例脑卒中患者作为研究对象分析其颈动脉超声造影图像及 QontraXt 参数分析资料,记录其颈动脉斑块的典型超声造影图像(图 1)和 QontraXt 参数分析资料,颈动脉超声造影图像可见该患者存在呈斑片状增强的颈动脉斑块,以肩部增强为主;经 QontraXt 参数定量分析,提示造影剂增强区域的 TIC 曲线有一明显的波峰区段,感兴趣区内达到最高浓度时间 (TP) 短,造影

剂达到峰值的强度 (Peak) 高。59 例未发生脑卒中患者颈动脉斑块的典型超声造影图像(图 2)以及 QontraXt 参数定量分析资料。超声造影图像可见该患者斑块增强区主要位于基底部,呈线状增强;经 QontraXt 参数分析发现患者 TIC 曲线无明显波峰区段,感兴趣区内达到最高浓度时间 (TP) 长,造影剂达到峰值的强度低。

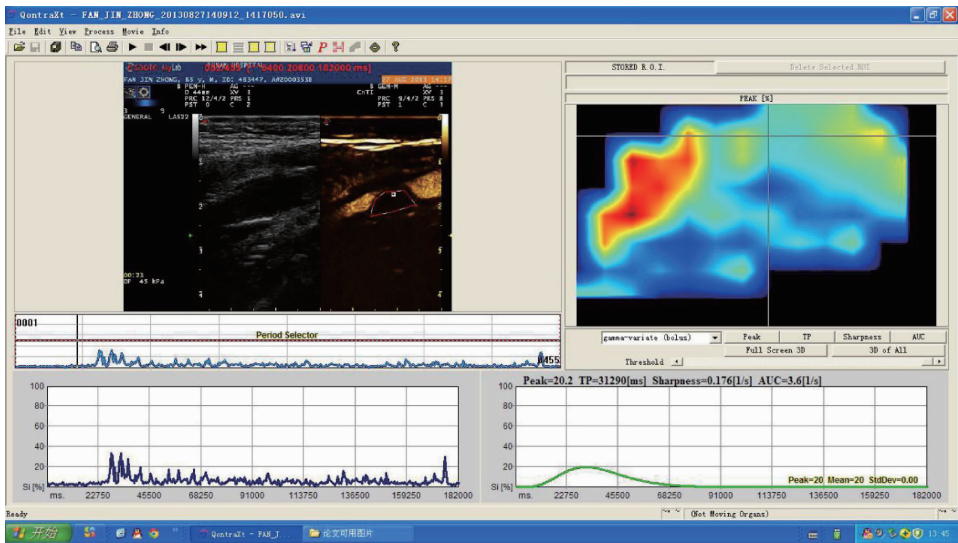


图 1 脑卒中患者的典型颈动脉超声造影斑块图像

患者,女性,68 岁。右侧彩色增强图红色区域表示斑块以肩部增强为主。超声造影 QontraXt 参数定量分析,发现患者 TIC 曲线上有明显的波峰区段,达峰时间较短、峰值强度高

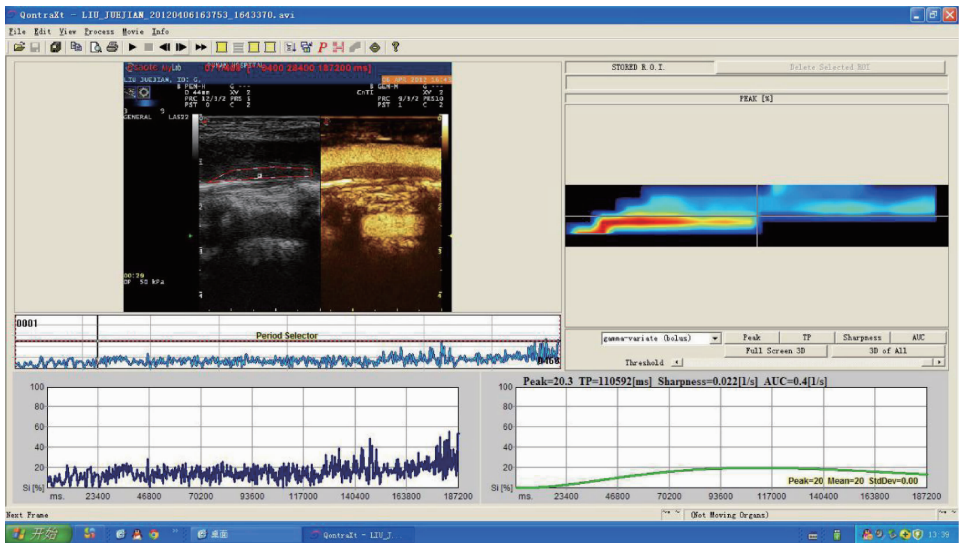


图 2 对照组患者的颈动脉超声造影图像

患者,男性,70 岁。红色区域提示斑块以基底部明显增强为主;TIC 曲线分析,无波峰区段,达峰时间长、峰值强度低

超声造影 QontraXt 参数分析脑卒中组 and 对照组,脑卒中组的峰值强度显著大于对照组,差异有统计学意义 ($t = 26.790, P = 0.000$);而对于达峰时间,脑卒中组明显小于对照组,差异有统计学意义 ($t = 10.676, P = 0.000$);脑卒中组 P/L Ratio 显著大于对照组 P/L Ratio,差异有统计学意义 ($t = 7.878, P = 0.000$,表 2)。

表 2 两组间峰值强度 (Peak)、达峰时间 (TP) 及斑块增强强度与动脉管腔内增强强度比值 (P/L Ratio) 的水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Peak (dB)	TP (S)	P/L Ratio
对照组	59	21.00 $\pm$ 2.12	80.71 $\pm$ 11.77	0.51 $\pm$ 0.05
脑卒中组	52	33.68 $\pm$ 2.85	57.51 $\pm$ 11.02	0.59 $\pm$ 0.057
t		26.790	10.676	7.878
P		0.000	0.000	0.000

4. 血清学指标、超声造影 QontraXt 参数分析及二者联合诊断脑卒中的能力比较:血清学相关指标脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 以及 C 反应蛋白 ROC 曲线结果显示,血清脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 在脑卒中组和对照组之间的 ROC 曲线下面积为 0.750,大于 C 反应蛋白在脑卒中组和对照组之间的 ROC 曲线下面积 0.677 (图 3)。血清脂蛋白相关磷脂酶 A₂ 的最佳诊断点 0.368 μ g/L,敏感度为 38.5%,特异性为 98.3%;而血清学指标 C 反应蛋白的最佳诊断点为 0.346 μ g/L,敏感度为 34.6%,特异性为 100%。

超声造影 QontraXt 参数分析指标斑块增强强度

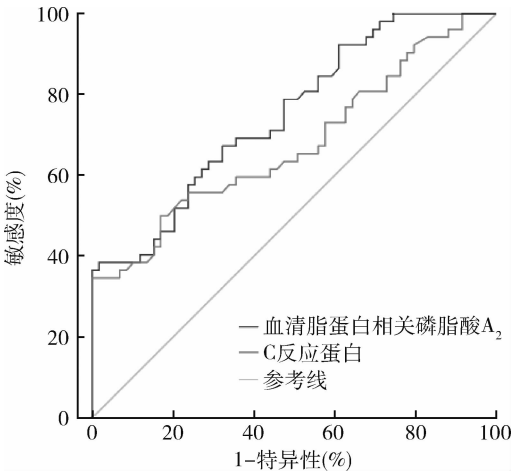


图 3 血清脂蛋白相关磷脂酶 A₂、C 反应蛋白诊断脑卒中组与非脑卒中组 ROC 曲线

与动脉管腔内增强的强度比值 (P/L Ratio) 诊断脑卒中 ROC 曲线的 AUC = 0.809,高于血清脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (AUC = 0.750),其最佳诊断点为 0.434,敏感性为 51.9%,特异度为 91.5%。二者结合诊断脑卒中的 AUC = 0.886,高于血清脂蛋白相关磷脂酶 A₂ (0.886 vs 0.750) 和 P/L Ratio (0.886 vs 0.809),其最佳诊断点为 0.668,敏感度为 76.9%,特异性为 89.8% (图 4)。

讨 论

脑卒中作为一种常见的急性脑血管疾病,好发于 40 岁以上的中老年人,其较高的致残率和致死率给社会带来了极大的负面影响。颈动脉粥样硬化斑块

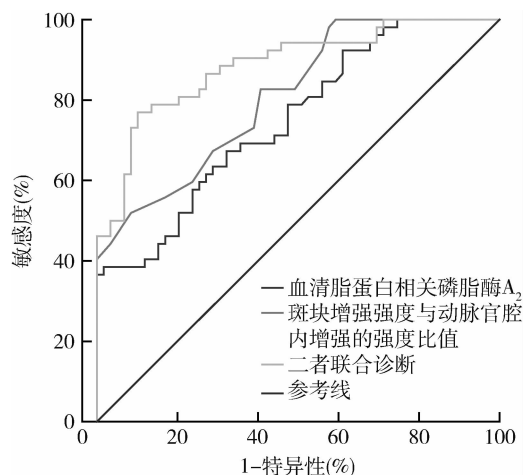


图 4 血清脂蛋白相关磷脂酶 A_2 、P/L Ratio 以及二者联合诊断脑卒中组和非脑卒中组的 ROC 曲线

的形成易导致颈动脉狭窄,与缺血性脑卒中的发生密切相关^[3]。对患者颈动脉粥样硬化斑块的早期诊断和正确评估对脑卒中的预防显得尤为重要。

临床诊断颈动脉粥样斑块常用颈动脉超声造影,但由于超声造影主要依赖于操作者的肉眼观察,主观性较高,对颈动脉斑块的增强程度和增强位置的诊断较为粗糙,导致其诊断效能相对较低。已有研究证明,血清学相关指标在提示颈动脉粥样硬化斑块形成方面具有重要参考价值^[4,5]。颈动脉粥样硬化斑块形成与炎症反应的产生息息相关,炎症反应发生时增多的巨噬细胞产生较多的基质金属蛋白酶(MMPs)使颈动脉斑块的不稳定增加,导致脑卒中的发生。C反应蛋白(CRP)作为一种临床上常用的炎症标志物,在机体受到感染或组织损伤时迅速增加,激活补体,增强吞噬细胞的吞噬作用^[6]。其数值的升高往往提示体内发生了炎症反应。本研究中,52例脑卒中患者的C反应蛋白含量>59例对照组患者的C反应蛋白含量,差异有统计学意义,提示C反应蛋白可以作为诊断脑卒中的临床指标之一,并且能在脑卒中发生早期起提示作用,有助于早期诊断。相对于C反应蛋白,血清学相关指标脂蛋白相关磷脂酶 A_2 (Lp-PLA₂)是近十几年来研究热点,Caslake等^[7]研究揭示了Lp-PLA₂与冠心病及动脉粥样硬化发生的关系。作为动脉粥样硬化的较为重要的血清敏感预测因子之一,本研究中Lp-PLA₂在脑卒中组的含量高于未发生脑卒中组的含量,差异有统计学意义,提示Lp-PLA₂可作为诊断脑卒中的临床指标之一,在脑卒中的早期诊断中同CRP具有一定参考价值。

对血清学相关指标CRP和Lp-PLA₂在在诊断脑卒中和非脑卒中能力上运用ROC曲线进行分析,CRP诊断脑卒中组与非脑卒中组的ROC曲线面积为0.677,提示其对脑卒中的诊断效能并不理想,可能由于C反应蛋白在急性心肌梗死、创伤、细菌感染、手术、炎症等多种情况下均可升高,因而其诊断脑卒中的敏感度相对较低^[8,9]。相对于CRP、Lp-PLA₂在诊断脑卒中组与对照组的ROC曲线下面积为0.750,高于C反应蛋白,提示其在脑卒中的早期诊断方面具有一定价值,其诊断的敏感度和特异性相对较高。

随着计算机技术的飞速发展,临床上诊断颈动脉粥样斑块也有采用颈动脉超声造影结合计算机软件如超声造影QontraXt参数分析的方法^[10],其主要是定量分析某一斑块TIC曲线的达峰时间(TP),峰值强度(Peak)以及斑块增强强度与动脉管腔内增强强度比(P/L Ratio)等相关指标在脑卒中组和非脑卒中组的差异。本研究中,脑卒中组的峰值强度及斑块增强强度与动脉管腔内增强强度比的值显著大于对照组,而达峰时间(TP)则是对照组显著大于脑卒中组,差异均有统计学意义,提示超声造影QontraXt参数分析的相关指标可以作为诊断脑卒中发生的临床参考指标之一。同时,超声造影QontraXt参数的彩色增强图,直观形象的揭示了研究斑块的主要增强部位,能更为精准的判断斑块增强的程度和位置。P/L Ratio诊断两组能力的ROC曲线下面积为0.809,高于血清学指标CRP和Lp-PLA₂,提示超声造影QontraXt参数在诊断脑卒中的发生上更为理想。但其仍有不可忽视的缺点,相对于血清学相关指标能较为全面地反映脑卒中患者的整体水平,超声造影QontraXt参数分析只能针对某一斑块的某一切面做特定分析,无法分析整个斑块的增强情况^[11,12]。若是患者具有多个斑块,其诊断结果具有较大局限性^[13]。

为进一步探索血清学指标与超声造影QontraXt参数分析诊断脑卒中的能力,本研究联合两种诊断方法对比血清学指标、超声造影QontraXt参数,运用ROC曲线分析3种诊断方法对脑卒中的诊断能力。结果显示,联合诊断P/L Ratio和Lp-PLA₂的AUC分别为0.886、0.809、0.750。可见,联合诊断和P/L Ratio相比于Lp-PLA₂,其AUC均为0.8~0.9,诊断能力较好。而比较联合诊断与P/L Ratio,则联合诊断更胜一筹,其AUC、敏感度、特异性相对理想。3种方法诊断能力的大小为联合诊断>超声造影QontraXt参数分析指标P/L Ratio诊断>血清学指标

Lp - PLA₂ 诊断。临床诊断中,血清学指标更为全面,但检验效能较低,若结合超声造影 QontraXt 参数分析诊断脑卒中,不仅能尽可能避免现今超声造影主观性过强的弊端,且在一定程度上弥补了血清学相关指标的较低敏感度和超声造影 QontraXt 参数分析不够全面的缺陷,提高脑卒中诊断的特异性和敏感度。

本实验尚有不足之处,脑卒中组与控制组样本量较小,其他血清学相关指标仍有讨论的必要。因而笔者认为可以进一步扩大脑卒中和非脑卒中的随访人数,尽量控制随访期间其他因素的影响,分析结果将更为准确。针对血清学相关指标,本研究仅讨论了4项,故可以增加血清学相关指标的分析,进一步证实笔者的结论。

综上所述,血清学相关指标联合超声造影 QontraXt 参数对脑卒中的诊断能力高于单独运用血清学相关指标、超声造影 QontraXt 参数,可作为诊断脑卒中的早期临床参考指标之一,预测脑卒中发生风险,提高患者生活质量。

参考文献

- 易兴阳,陈存木,池丽芬,等. 颈动脉粥样硬化与进展性缺血性脑卒中的关系 [J]. 中华神经科杂志, 2006, 6: 388 - 391
- Varetto G, Gibello L, Castagno C, *et al.* Use of contrast - enhanced ultrasound in carotid atherosclerotic disease: limits and perspectives [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:293163
- Kakkos S, Griffin M, Nicolaides A, *et al.* Size of juxtaluminal hypoechoic area in ultrasound images of asymptomatic carotid plaques predicts the occurrence of stroke [J]. J Vasc Surg, 2013, 57(3):609 - 618
- 边立忠,张冬梅,柳梅. 缺血性脑卒中患者血清炎症细胞因子水平的变化和意义 [J]. 临床医学工程, 2012, 5:712 - 713
- 王娜. 血清胆红素水平与可溶性 CD40L 水平及颈动脉粥样硬化斑块的相关性研究 [D]. 山西医科大学, 2008
- Hillman M, Meinard L, Rizzotti A, *et al.* Inflammation, High - sensitivity C - reactive protein, and persistent patent ductus arteriosus in preterm infants [J]. Rev Esp Cardiol; Engl Ed, 2015, 69(1):84 - 85
- Caslake EM, Packard C, Robertson M, *et al.* Lipoprotein - associated phospholipase A(2), inflammatory biomarkers, and risk of cardiovascular disease in the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) [J]. Atherosclerosis, 2010, 210(1): 28 - 34
- García De Guadiana - Romualdo L, Español - Morales I, Cerezuela - Fuentes P, *et al.* Value of lipopolysaccharide binding protein as diagnostic marker of infection in adult cancer patients with febrile neutropenia: comparison with C - reactive protein, procalcitonin, and interleukin 6 [J]. Support Care Cancer, 2015, 23(7): 2175 - 2182
- Mearthur B, Abdel M, Taunton M, *et al.* Seronegative infections in hip and knee arthroplasty: periprosthetic infections with normal erythrocyte sedimentation rate and C - reactive protein level [J]. Bone Joint J, 2015, 97 - B(7): 939 - 944
- Koole D, Heyligers J, Moll F, *et al.* Intraplaque neovascularization and hemorrhage: markers for cardiovascular risk stratification and therapeutic monitoring [J]. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2012, 13(10): 635 - 639
- Gumanova N, Teplova N, Ryabchenko A, *et al.* Serum nitrate and nitrite levels in patients with hypertension and ischemic stroke depend on diet: a multicenter study [J]. Clin Biochem, 2015, 48(1 - 2): 29 - 32
- Karlinski M, Bembenek J, Grabska K, *et al.* Routine serum C - reactive protein and stroke outcome after intravenous thrombolysis [J]. Acta Neurol Scand, 2014, 130(5): 305 - 311
- 蔡秋琼,陈明,江怡,等. 超声造影 QontraXt 评价颈动脉斑块新生血管与缺血性脑卒中的关系 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 11: 770 - 773
- Zeng Y, Huo G, Mo Y, *et al.* MIR137 regulates starvation - induced autophagy by targeting ATG7 [J]. J Mol Neurosci, 2015, 56(4): 815 - 821
- Comincini S, Allavena G, Palumbo S, *et al.* microRNA - 17 regulates the expression of ATG7 and modulates the autophagy process, improving the sensitivity to temozolomide and low - dose ionizing radiation treatments in human glioblastoma cells [J]. Cancer Biol Ther, 2013, 14(7):574 - 586
- Thery C, Zitvogel L, and Amigorena S. Exosomes: composition, biogenesis and function [J]. Nat Rev Immunol, 2002, 2(8):569 - 579
- Ratajczak J, Wysoczynski M, Hayek F, *et al.* Membrane - derived microvesicles: important and underappreciated mediators of cell - to - cell communication [J]. Leukemia, 2006, 20(9):1487 - 1495
- Yang M, Chen J, Su F, *et al.* Microvesicles secreted by macrophages shuttle invasion - potentiating microRNAs into breast cancer cells [J]. Mol Cancer, 2011, 10:117
- Saitoh T, Fujita N, Jang MH, *et al.* Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin - induced IL - 1 beta production [J]. Nature, 2008, 456(7219):264 - 268
- Luo Y, Lu S, Zhou P, *et al.* Autophagy: An Exposing Therapeutic Target in Atherosclerosis [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2016, 67(3):266 - 274
- Liao X, Sluimer JC, Wang Y, *et al.* Macrophage autophagy plays a protective role in advanced atherosclerosis [J]. Cell Metab, 2012, 15(4):545 - 553
- Razani B, Feng C, Coleman T, *et al.* Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression [J]. Cell Metab, 2012, 15(4):534 - 544
- Kim VN. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6(5):376 - 385
- Feinberg MW, Moore KJ. MicroRNA regulation of atherosclerosis [J]. Circ Res, 2016, 118(4):703 - 720
- Meenhuis A, van Veelen PA, de Looper H, *et al.* MiR - 17/20/93/106 promote hematopoietic cell expansion by targeting sequestosome 1 - regulated pathways in mice [J]. Blood, 2011, 118(4):916 - 925
- Korkmaz G, Tekirdag KA, Ozturk DG, *et al.* MIR376A is a regulator of starvation - induced autophagy [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82556

(收稿日期:2017 - 03 - 01)

(修回日期:2017 - 04 - 04)

(上接第 65 页)

- Luo Y, Lu S, Zhou P, *et al.* Autophagy: An Exposing Therapeutic Target in Atherosclerosis [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2016, 67(3):266 - 274
- Liao X, Sluimer JC, Wang Y, *et al.* Macrophage autophagy plays a protective role in advanced atherosclerosis [J]. Cell Metab, 2012, 15(4):545 - 553
- Razani B, Feng C, Coleman T, *et al.* Autophagy links inflammasomes to atherosclerotic progression [J]. Cell Metab, 2012, 15(4):534 - 544
- Kim VN. MicroRNA biogenesis: coordinated cropping and dicing [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005, 6(5):376 - 385
- Feinberg MW, Moore KJ. MicroRNA regulation of atherosclerosis [J]. Circ Res, 2016, 118(4):703 - 720
- Meenhuis A, van Veelen PA, de Looper H, *et al.* MiR - 17/20/93/106 promote hematopoietic cell expansion by targeting sequestosome 1 - regulated pathways in mice [J]. Blood, 2011, 118(4):916 - 925
- Korkmaz G, Tekirdag KA, Ozturk DG, *et al.* MIR376A is a regulator of starvation - induced autophagy [J]. PLoS One, 2013, 8(12): e82556

(收稿日期:2017 - 04 - 29)

(修回日期:2017 - 04 - 29)