

急性缺血性脑卒中患者颈动脉粥样硬化与肾小球滤过率的关系

翁 羽 马铁梁 储 虹 胡鹏华 任占云 赵彦平

摘 要 **目的** 探讨急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者颈动脉粥样硬化与肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 水平的关系。**方法** 选取 2020 年 10 月 ~ 2021 年 4 月于笔者医院神经内科首次入院治疗的 AIS 患者 217 例, 根据颈动脉超声结果分为颈动脉正常组 (73 例), 颈动脉粥样硬化组 (144 例), 探讨 AIS 患者颈动脉粥样硬化与 GFR 的关系。**结果** 颈动脉粥样硬化组 GFR 水平低于颈动脉正常组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, GFR 降低是 AIS 患者颈动脉粥样硬化的独立危险因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示 GFR 评估 AIS 患者颈动脉粥样硬化与否的曲线下面积为 0.774 (95% CI: 0.712 ~ 0.836, $P < 0.001$)。**结论** AIS 患者 GFR 水平与颈动脉粥样硬化呈负相关, GFR 水平下降是 AIS 患者发生颈动脉粥样硬化的危险因素, 有望作为临床上评估 AIS 患者颈动脉粥样硬化的重要指标。

关键词 急性缺血性脑卒中 颈动脉粥样硬化 肾小球滤过率

中图分类号 R743.3

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.03.021

Relationship between Carotid Atherosclerosis and Glomerular Filtration Rate in Patients with Acute Ischemic Stroke. WENG Yu, MA Tieliang, CHU Hong, et al. The Affiliated Yixing Hospital of Jiangsu University, Jiangsu 214200, China

Abstract **Objective** To investigate the relationship between carotid atherosclerosis and glomerular filtration rate (GFR) level in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 217 AIS patients hospitalized for the first time in the department of Neurology of our hospital from October 2020 to April 2021 were enrolled and divided into normal carotid artery group ($n = 73$) and atherosclerosis group ($n = 144$) according to carotid artery ultrasound results, to explore the relationship between carotid atherosclerosis and GFR in AIS patients. **Results** The GFR of carotid atherosclerosis group was lower than that of normal carotid artery group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Univariate Logistic regression analysis showed that age ($OR = 0.995$), history of hypertension ($OR = 1.973$), GFR ($OR = 0.909$) were correlated with carotid atherosclerosis ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age and GFR reduction were independent risk factors for carotid atherosclerosis in AIS patients ($P < 0.05$). ROC analysis showed that the area under the curve of GFR for determining carotid atherosclerosis in AIS patients was 0.774 (95% CI: 0.712 ~ 0.836, $P < 0.001$). **Conclusion** With the aggravation of carotid atherosclerosis, GFR decreases, which is a risk factor for carotid atherosclerosis in AIS patients and can be used as an important clinical indicator for evaluating carotid atherosclerosis in AIS patients.

Key words Acute cerebral infarction; Carotid atherosclerosis; Glomerular filtration rate

脑卒中具有高发生率、高复发率、高致残率、高病死率、高经济负担五大特点, 已成为我国成人致死、致残的首位病因^[1]。急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是脑卒中中最常见的类型, 占我国脑卒中的 69.6% ~ 70.8%^[2]。目前针对 AIS 尚无完善的治疗方法, 因此, 加强管理 AIS 高危人群, 积极控制、消除其危险因素, 有望减少其发生率。颈动脉粥样硬化是 AIS 患者的主要病因之一, 包括颈动脉内中膜 (in-

tima-media thickness, IMT) 增厚或斑块形成。肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 是反映肾脏血管损害的重要指标, GFR 降低与心脑血管事件的发生密切相关^[3]。目前 GFR 与颈动脉粥样硬化之间的关系尚有争议。一项横断面研究显示, GFR 下降与颈动脉粥样硬化的高发生率独立相关^[4]。另有研究认为, 尽管 GFR 下降的脑梗死患者颈动脉粥样硬化发生率高, 但 GFR 与 IMT 之间无独立相关性^[5]。在此研究背景下, 笔者进一步探究 AIS 患者颈动脉粥样硬化与 GFR 的关系, 旨在使 GFR 成为 AIS 患者颈动脉粥样硬化早期诊断指标并为预防提供理论依据。

基金项目: 江苏省无锡市首届双百人才计划项目 (BJ2020105)

作者单位: 214200 江苏大学附属宜兴医院

通信作者: 赵彦平, 电子邮箱: staff051@yxph.com

对象与方法

1. 研究对象:连续纳入 2020 年 10 月~2021 年 4 月笔者医院神经内科首次入院治疗的急性缺血性脑卒中患者 217 例。入选标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[2] 诊断标准,经头颅 CT 或 MRI 等神经影像学检查确诊,并经患者签字同意行颈动脉检查;②年龄 ≥ 18 岁;③首次发病;④发病后 72h 内入院。排除标准:①有明确外伤史、短暂性脑缺血发作;②合并心源性栓塞、原发性肾脏疾病、严重肝肺疾病;③合并肿瘤;④数据收录不完整者。本研究获得江苏大学附属宜兴医院(宜兴市人民医院)医学伦理学委员会批准(伦理审批号:伦审-文-005),研究对象均签署知情同意书。

2. 一般资料收集:主要包括基本信息、体格检查、实验室检查、颈动脉超声资料。基本信息包括患者年龄、性别、吸烟、饮酒、糖尿病史、高血压史等。实验室检查包括禁食 12h 清晨空腹所测得的空腹血糖、肌酐、尿酸、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白。GFR 采用基于肌酐的慢性肾脏疾病流行病学协作方程(CKD-EPI)进行估算^[6]。

3. 颈动脉超声检测方法:采用 Philips 公司 CX50 彩色多普勒超声诊断仪,选择 L3-12MHz 线阵探头及 C1-5MHz 凸阵探头。IMT 定义为血管后壁内膜上缘与外膜上缘的垂直距离。选取双侧颈总动脉远端(分叉水平下方 1.0~1.5cm)处进行测量,每处测量 3 次后取平均值。所有病例均由有经验的血管超声专科医生检查并由两名有经验的医生双盲判断。采用《中国脑卒中血管超声检查指导规范》中 $IMT \geq 1.0mm$ 为颈动脉内中膜增厚, $IMT \geq 1.5mm$ 、凸出于血管腔内或局限性内膜增厚高于周边 IMT 的 50% 定义为颈动脉粥样硬化性斑块^[7]。

4. 统计学方法:采用 SPSS 26.0 统计学软件对数据进行处理分析。计量资料经正态性检验,符合正态分布的资料均采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的资料均采用中位数(四分位数间距)[$M(Q1, Q3)$]表示,两组间比较采用 *Mann-Whitney U* 检验。分类计数资料均采用例数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 *Logistic* 回归分析影响 AIS 颈动脉粥样硬化的相关因素。以受试者工作特征(ROC)曲线分析评价 GFR 对 AIS 患者颈动脉粥样硬化评估价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基本信息比较:颈动脉粥样硬化组年龄 ≥ 65 岁、有高血压史人数所占比例高于正常组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病史比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 两组患者基本信息比较 [$n(\%)$]

项目	颈动脉正常组 ($n=73$)	颈动脉粥样 硬化组($n=144$)	χ^2	P
年龄 ≥ 65 岁	25(34.2)	103(71.5)	27.831	<0.001
男性	43(58.9)	85(59.0)	<0.001	0.986
吸烟史	24(32.9)	35(24.3)	1.798	0.180
饮酒史	9(12.3)	14(9.7)	0.347	0.556
高血压史	19(26.0)	59(41.0)	4.699	0.030
糖尿病史	5(6.8)	22(15.3)	3.159	0.076

2. 两组患者生化指标信息比较:颈动脉粥样硬化组肌酐水平高于正常组,GFR 水平低于正常组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者总胆固醇、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、甘油三酯、空腹血糖、尿酸水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者生化指标比较 [$\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$]

项目	颈动脉正常组($n=73$)	颈动脉粥样硬化组($n=144$)	统计量(t, Z)	P
尿酸($\mu mol/L$)	305.96 ± 87.55	298.21 ± 85.47	0.625	0.532
总胆固醇($mmol/L$)	4.67 ± 0.86	4.82 ± 0.93	1.164	0.246
低密度脂蛋白($mmol/L$)	2.92 ± 0.73	3.02 ± 0.74	0.976	0.330
高密度脂蛋白($mmol/L$)	1.11(1.01, 1.35)	1.11(0.98, 1.26)	0.263	0.792
甘油三酯($mmol/L$)	1.44(0.97, 2.12)	1.44(1.13, 2.00)	-0.513	0.608
空腹血糖($mmol/L$)	5.11(4.83, 5.64)	5.12(4.68, 6.18)	-0.557	0.578
肌酐($\mu mol/L$)	58.80(51.30, 69.10)	65.70(56.00, 75.15)	-2.545	0.011
GFR [$ml/(min \cdot 1.73m^2)$]	101.32(95.25, 105.71)	90.22(82.85, 97.25)	-6.588	<0.001

3. AIS 患者颈动脉粥样硬化的 *Logistic* 回归分析:以 AIS 患者是否存在颈动脉粥样硬化为因变量

(是=1,否=0),分别以性别、年龄 ≥ 65 岁、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、总胆固醇、高密度脂蛋

白、低密度脂蛋白、甘油三酯、GFR、尿酸为自变量,建立二元 Logistic 回归模型。单因素 Logistic 回归结果显示年龄 ≥ 65 岁、高血压史、GFR 与颈动脉粥样硬化

之间存在相关性($P < 0.05$,表 3)。进一步行多因素 Logistic 回归分析,仅 GFR 降低是 AIS 患者颈动脉粥样硬化的独立危险因素(表 4)。

表 3 AIS 患者颈动脉粥样硬化的单因素 Logistic 回归分析

项目	β	SE	Wald	P	OR (95% CI)
男性	-0.005	0.292	0.000	0.986	0.995 (0.561 ~ 1.764)
年龄 ≥ 65 岁	1.573	0.308	26.080	<0.001	4.823 (2.637 ~ 8.823)
吸烟史	-0.422	0.316	1.786	0.181	0.656 (0.353 ~ 1.218)
饮酒史	-0.267	0.454	0.346	0.556	0.766 (0.315 ~ 1.863)
高血压史	0.679	0.316	4.623	0.032	1.973 (1.062 ~ 3.665)
糖尿病史	0.897	0.518	2.999	0.083	2.452 (0.888 ~ 6.769)
总胆固醇	0.187	0.161	1.348	0.246	1.206 (0.879 ~ 1.654)
高密度脂蛋白	-0.398	0.610	0.427	0.514	0.671 (0.203 ~ 2.219)
低密度脂蛋白	0.193	0.197	0.954	0.329	1.213 (0.824 ~ 1.785)
甘油三酯	0.015	0.139	0.011	0.916	1.015 (0.772 ~ 1.334)
空腹血糖	0.196	0.110	3.208	0.073	1.217 (0.982 ~ 1.509)
GFR	-0.096	0.017	31.760	<0.001	0.909 (0.879 ~ 0.940)
尿酸	-0.001	0.002	0.393	0.531	0.999 (0.996 ~ 1.002)

表 4 AIS 患者颈动脉粥样硬化的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald	P	OR (95% CI)
GFR	-0.077	0.019	15.980	<0.001	0.926 (0.892 ~ 0.962)
高血压史	0.418	0.353	1.401	0.237	1.519 (0.760 ~ 3.034)
年龄 ≥ 65 岁	0.632	0.374	2.857	0.091	1.882 (0.904 ~ 3.918)

4. GFR 评估 AIS 患者颈动脉粥样硬化的 ROC 曲线:进一步通过 ROC 曲线检验 GFR 评估 AIS 患者颈动脉粥样硬化的效能(图 1):ROC 曲线下面积为 0.774(95% CI:0.712 ~ 0.836),敏感度为 71.2%,特异性为 74.3% ($P < 0.001$),提示有一定的评估价值。

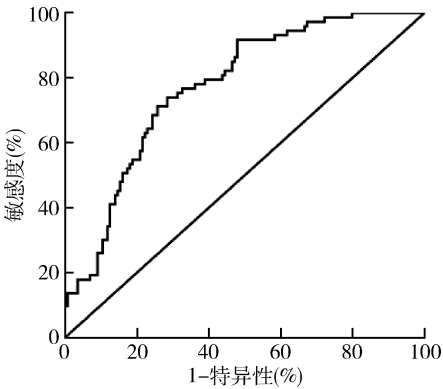


图 1 GFR 评估 AIS 患者颈动脉粥样硬化的 ROC 曲线

讨 论

随着社会老龄化的不断加重,我国已成为全球脑卒中终生风险最高和疾病负担最重的国家,总体脑卒中终生发病风险高达 39.3%^[1]。动脉粥样硬化是 AIS 的重要病因,早期往往无症状,仅表现为 IMT 增

厚或粥样硬化性斑块形成。颈动脉是颅脑的主要供血动脉,其 IMT 增厚和粥样硬化性斑块的存在已证实与缺血性脑卒中的发病风险密切相关^[8]。尽管颈动脉超声在神经内科已常规应用,但体检以及基层医疗单位尚未普及,使得患者的颈动脉粥样硬化的发现往往滞后于实际发生。近年来有研究显示,轻度肾功能下降患者可能预示发生颈动脉粥样硬化,并影响患者心血管疾病的进程^[9]。GFR 下降时常伴随着一些病理生理的改变,如高尿酸血症、高同型半胱氨酸血症、血液高凝状态、氧化应激、炎症反应、内皮功能紊乱、钙磷代谢异常等,均可促使动脉粥样硬化的发生^[10]。本研究也发现 AIS 患者发生颈动脉粥样硬化时,GFR 水平降低,血脂、血压水平升高,可能加重了肾功能的减退,促进了颈动脉粥样硬化的进程。

既往研究发现,在不同人群中,GFR 均与颈动脉粥样硬化密切相关^[11-13]。Parv 等^[11]研究显示,在绝经后女性人群中,即使是轻至中度的 GFR 水平下降,动脉粥样硬化程度也会随之增加,进一步校正传统心血管危险因素后,此关联仍然显著。杨再刚等^[12]研究发现,在老年 2 型糖尿病患者中,GFR 水平较低者的 IMT 高于 GFR 较高者,逐步回归分析后发现 GFR

下降是老年 2 型糖尿病患者发生颈动脉粥样硬化的危险因素。一项横断面研究显示,在 IMT 增高的高血压患者中,GFR 下降患者约占 12.62%,调整相关因素后发现,GFR 是 IMT 增厚的独立相关因素^[13]。而刘振宝等^[5]研究显示,虽然 GFR 下降的脑梗死患者颈动脉粥样硬化发生率高,但 GFR 与 IMT 之间无独立相关性,GFR 下降可能与其他心血管危险因素共同作用加剧了 IMT 增厚。既往研究多针对高血压、糖尿病人群,针对 AIS 人群研究较少且尚未有定论。本研究显示,在 AIS 患者中,颈动脉粥样硬化组年龄 ≥ 65 岁、有高血压史人数所占比例均高于颈动脉正常组,颈动脉粥样硬化组 GFR 水平低于颈动脉正常组;单因素 Logistic 回归分析显示,GFR、高血压、年龄 ≥ 65 岁与 AIS 患者颈动脉粥样硬化之间存在相关性,但进一步行多因素 Logistic 回归分析后发现,仅 GFR 降低是 AIS 患者颈动脉粥样硬化的独立危险因素;ROC 曲线分析显示 GFR 对 AIS 患者颈动脉粥样硬化有一定的评估价值,提示 AIS 患者 GFR 水平与颈动脉粥样硬化呈负相关,GFR 下降是 AIS 患者发生颈动脉粥样硬化的危险因素,且 GFR 对 AIS 患者颈动脉粥样硬化有一定的评估价值,说明 GFR 水平与 AIS 患者颈动脉粥样硬化发生、发展密切相关。

目前 GFR 降低参与 AIS 患者颈动脉粥样硬化的相关机制尚未明确,可能包括以下方面:(1)内皮功能紊乱:GFR 下降时,通过上调黏附分子、分泌趋化因子、增加白细胞黏附性、活化血小板、增强低密度脂蛋白氧化作用等多种机制,引起血管内皮功能紊乱,破坏血管稳态^[14]。(2)氧化应激:肾功能下降患者大多存在氧化应激状态,一方面过多活性氧积聚,直接损害细胞内脂质、蛋白质、核酸等大分子物质,从而影响其生物学效应的正常发挥;另一方面以活性氧簇及其氧化产物作为功能性信号分子,激活相应的信号通路,介导血管壁细胞发生改变,从而间接影响血管的正常结构和功能^[15]。(3)慢性炎症:GFR 下降时,激活单核-吞噬细胞、中性粒细胞并释放相关炎症细胞因子,促进了慢性炎症的发展,加速了血管粥样硬化^[16]。(4)凝血功能障碍:GFR 下降时,可伴有凝血因子水平升高,尤其是凝血因子Ⅷ和血管性血友病因子,形成血液高凝状态,促使血栓形成^[17]。(5)肠道菌群失调:肾功能下降患者常出现肠道微生物群失衡状态,产生肠源性尿毒症毒素,如硫酸吲哚酚、氧化三甲胺等,这些毒素可破坏肠上皮屏障,加速毒素全身转运,促进炎症和氧化应激反应,通过内皮功能障碍

导致动脉粥样硬化^[18]。(6)血管钙化:GFR 下降时,可伴随钙磷代谢紊乱、klotho 蛋白水平降低,促使血管平滑肌细胞向成骨样细胞转分化,导致血管钙化。

本研究尚存在一定不足:(1)本研究为单中心研究,样本量较小,有待于进一步开展大样本量的前瞻性研究予以证实。(2)对患者的饮食、运动习惯和是否存在服用调脂、抗凝药物无法掌握。

综上所述,在 AIS 患者中,GFR 水平与颈动脉粥样硬化呈负相关,GFR 下降是 AIS 患者发生颈动脉粥样硬化的危险因素,且对颈动脉粥样硬化有一定的评估价值,经进一步扩大样本量和进行多中心前瞻性研究进行验证和完善后,有望成为临床上早期诊断颈动脉粥样硬化方便、准确的“指示灯”。因此,筛查患者的 GFR 水平并对 GFR 水平下降的患者采取积极的预防措施,可能会延缓颈动脉粥样硬化进展,进而降低 AIS 的发病风险。

参考文献

- 1 《中国脑卒中防治报告 2019》编写组.《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(5): 272-281
- 2 彭斌, 吴波. 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
- 3 Ataklte F, Song RJ, Upadhyay A, *et al.* Association of mildly reduced kidney function with cardiovascular disease: the framingham heart study[J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(16): e020301
- 4 Brito DJA, Dos Santos EM, Dias RSC, *et al.* Association between renal damage markers and carotid atherosclerosis in Afro-descendants with hypertension belonging to a minority ethnic group from Brazil[J]. Ren Fail, 2018, 40(1): 483-491
- 5 刘振宝, 赵迎春, 潘晓春, 等. 脑梗死患者肾小球滤过率与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2014, 16(11): 1133-1136
- 6 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, *et al.* A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 604-612
- 7 华扬, 惠品晶, 邢瑛琦. 中国脑卒中血管超声检查指导规范[J]. 中华医学超声杂志: 电子版, 2015, 12(8): 599-610
- 8 Cho DH, Choi JJ, Choi J, *et al.* Impact of carotid atherosclerosis in CHA2DS2-VASc-based risk score on predicting ischemic stroke in patients with atrial fibrillation[J]. Korean J Intern Med, 2021, 36(2): 342-351
- 9 Zanolli L, Mikhailidis DP. Narrative review of carotid disease and the kidney[J]. Ann Transl Med, 2021, 9(14): 1210
- 10 储昭霞, 兰雷, 胡伟, 等. 肾小球滤过率与缺血性脑血管病患者动脉狭窄的关系探讨[J]. 安徽医学, 2016, 37(6): 672-675
- 11 Parv F, Beceanu A, Avram R, *et al.* Association of mild to moderate reduction in glomerular filtration rate with subclinical atherosclerosis in postmenopausal women[J]. J Womens Health (Larchmt), 2017, 26(11): 1201-1213

(下转第 117 页)

- 2 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 左心耳干预预防心房颤动患者血栓栓塞事件: 目前的认识和建议 - 2019[J]. 中国心脏起搏与心电生理杂志, 2019, 33(5): 385 - 401
- 3 黄从新, 张澍, 黄德嘉, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议 (2018)[J]. 中华心律失常学杂志, 2018, 22(4): 279 - 280
- 4 Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, *et al.* Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. a prospective, intraoperative study[J]. Ann Intern Med, 1995, 123(11): 817 - 822
- 5 Han D, Chu Y, Wu Y, *et al.* Determinants of left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation [J]. Thromb Res, 2020, 195: 233 - 237
- 6 Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. Eur Heart J, 2016, 37(38): 2893 - 2962
- 7 赵义冬, 霍照美, 杨龙, 等. CHA2DS2 - VASc 评分非高危的心房颤动患者左心耳血栓形成的危险因素分析[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(8): 730 - 734
- 8 Sulzgruber P, Wassmann S, Semb AG, *et al.* Oral anticoagulation in patients with non - valvular atrial fibrillation and a CHA2DS2 - VASc score of 1: a current opinion of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and European Society of Cardiology Council on Stroke[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2019, 5(3): 171 - 180
- 9 Lip GY, Frison L, Halperin JL, *et al.* Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort [J]. Stroke, 2010, 41(12): 2731 - 2738
- 10 Kaplon - Cieslicka A, Budnik M, Gawalko M, *et al.* Atrial fibrillation type and renal dysfunction as important predictors of left atrial thrombus[J]. Heart, 2019, 105(17): 1310 - 1315
- 11 Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW, *et al.* Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin - treated patients in ACTIVE - A and AVERROES[J]. Eur Heart J, 2015, 36(5): 281 - 287
- 12 付源, 李奎宝, 杨新春. 红细胞分布宽度与老年非瓣膜性心房颤动患者左心耳血栓状态的相关性[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(12): 974 - 975
- 13 Gawalko M, Budnik M, Uzieblo - Zyczkowska B, *et al.* Decreased left atrial appendage emptying velocity as a link between atrial fibrillation type, heart failure and older age and the risk of left atrial thrombus in atrial fibrillation[J]. Int J Clin Pract, 2020, 74(11): e13609
- 14 汤日波, 董建增, 尚美生, 等. 左心房直径对非瓣膜病持续性心房颤动左心房血栓预测价值的研究[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(14): 1083 - 1087
- 15 Uzieblo - Zyczkowska B, Krzesinski P, Jurek A, *et al.* Left ventricular ejection fraction is associated with the risk of thrombus in the left atrial appendage in patients with atrial fibrillation[J]. Cardiovasc Ther, 2020, 2020: 3501749
- 16 陈银凤, 刘楠楠, 王祖禄, 等. 超声评价左心耳血栓形成的影响因素[J]. 中国超声医学杂志, 2020, 36(9): 799 - 801
- 17 Han D, Chu Y, Wu Y, *et al.* Determinants of left atrial thrombus or spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation [J]. Thromb Res, 2020, 195: 233 - 237
- 18 Lin WD, Xue YM, Liu FZ, *et al.* Left atrial enlargement and non - paroxysmal atrial fibrillation as risk factors for left atrial thrombus/spontaneous Echo contrast in patients with atrial fibrillation and low CHA2DS2 - VASc score[J]. J Geriatr Cardiol, 2020, 17(3): 155 - 159
- 19 Kim TW, Jung SW, Song IU, *et al.* Left atrial dilatation is associated with severe ischemic stroke in men with non - valvular atrial fibrillation[J]. J Neurol Sci, 2015, 354(1 - 2): 97 - 102
- 20 Katoh S, Honda S, Watanabe T, *et al.* Atrial endothelial impairment through Toll - like receptor 4 signaling causes atrial thrombogenesis [J]. Heart Vessels, 2014, 29(2): 263 - 272
- 21 景莉娟, 陶海龙, 李凌, 等. HDL - C 与非瓣膜性房颤左心房血栓形成的关系[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2017, 52(2): 209 - 212
- 22 Guan B, Li X, Xue W, *et al.* Blood lipid profiles and risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta - analysis of cohort studies [J]. J Clin Lipidol, 2020, 14(1): 133 - 142
- 23 刘力黎, 陈诚, 张丽敏. 血脂水平与心房颤动相关性研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2021, 42(6): 539 - 542
- 24 Proietti M, Laroche C, Nyvad O, *et al.* Use of statins and adverse outcomes in patients with atrial fibrillation: an analysis from the EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP - AF) general registry pilot phase [J]. Int J Cardiol, 2017, 248: 166 - 172
- 25 Choi KH, Seo WK, Park MS, *et al.* Effect of statin therapy on outcomes of patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(24): e13941

(收稿日期: 2021 - 10 - 13)

(修回日期: 2021 - 10 - 19)

(上接第 98 页)

- 12 杨再刚, 赵倩, 陈玉娟, 等. 老年 2 型糖尿病患者肾小球滤过率与颈动脉内中膜厚度的相关性[J]. 山东医药, 2016, 56(14): 42 - 44
- 13 Brito DJA, Dos Santos EM, Dias RSC, *et al.* Association between renal damage markers and carotid atherosclerosis in Afro - descendants with hypertension belonging to a minority ethnic group from Brazil[J]. Ren Fail, 2018, 40(1): 483 - 491
- 14 Chelluboina B, Vemuganti R. Chronic kidney disease in the pathogenesis of acute ischemic stroke [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39(10): 1893 - 1905
- 15 郝阳, 郭晓辰, 张军平. 氧化应激和自噬在动脉粥样硬化中的作用研究新进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(4): 404 - 410
- 16 Kelly D, Rothwell PM. Disentangling the multiple links between renal dysfunction and cerebrovascular disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(1): 88 - 97
- 17 Huang MJ, Wei RB, Wang Y, *et al.* Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study [J]. BMJ Open, 2017, 7(5): e014294
- 18 Rukavina Mikusic NL, Kouyoumdzian NM, Choi MR. Gut microbiota and chronic kidney disease: evidences and mechanisms that mediate a new communication in the gastrointestinal - renal axis [J]. Pflugers Arch, 2020, 472(3): 303 - 320

(收稿日期: 2021 - 08 - 28)

(修回日期: 2021 - 10 - 18)