

# CHI3L1 基因突变与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系

张明明 李明泉 赵雪平 刘欣 崔佳

**摘要** **目的** 检测颈动脉粥样硬化患者 CHI3L1 基因 rs880633 位点突变,对意义进行了分析。**方法** 选取 2015 年 1 月 ~ 2019 年 12 月确诊存在颈动脉粥样硬化斑块者 502 例为研究组,以未发现斑块者 480 例为对照。超微血管成像(SMI)技术检测斑块内新生血管分级;检测入组者血脂、Lp - PLA<sub>2</sub>、YKL - 40 蛋白水平;检测 CHI3L1 基因 rs880633 位点突变情况。**结果** 研究组患者血清中 Lp - PLA<sub>2</sub>、YKL - 40、TC、LDL - C、BMI 及家族史比例均明显高于对照组,而 HDL - C 低于对照组患者( $P < 0.05$ )。研究组患者 GG 及 AG 基因型比例、G 等位基因频率明显高于对照组( $P < 0.01$ )。按 SMI 分级将研究组患者分为 4 组,4 组患者的 GG、AG 基因型及 G 等位基因频率比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。不同基因型的入组者血脂、Lp - PLA<sub>2</sub>、YKL - 40 蛋白比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。CHI3L1 基因 rs880633 位点 GG 基因型与新生血管有关,是新生血管发生的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** CHI3L1 基因 rs880633 位点多态性可能是导致颈动脉斑块新生血管生成的重要因素。

**关键词** 几丁质酶 3 样蛋白 1 基因 颈动脉粥样硬化 斑块 新生血管 基因突变

中图分类号 R543.4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.019

**Relationship between CHI3L1 Gene Polymorphism and Carotid Atherosclerotic Plaque Stability.** ZHANG Mingming, LI Mingquan, ZHAO Xueping, et al. Hebei Key Laboratory of Metabolic Diseases, Hebei General Hospital, Hebei 050051, China

**Abstract** **Objective** To detect the mutation of CHI3L1 gene in patients with carotid atherosclerosis d, and explore its significance. **Methods** Totally 502 patients with carotid atherosclerotic plaque from January 2015 to December 2019 were recruited as research group, and 480 cases without carotid atherosclerotic plaque as control group. Levels of neovascularization in carotid atherosclerotic plaque were assessed with SMI technique. Serum lipids, Lp - PLA<sub>2</sub>, YKL - 40 were detected. rs880633 site polymorphism of CHI3L1 gene in patients with carotid atherosclerosis was also tested. **Results** The serum levels of Lp - PLA<sub>2</sub>, YKL - 40, TC, LDL - C, BMI and positive family history were higher in research group than those of control group, while level of HDL - C was lower than that of control group ( $P < 0.05$ ). Ratio of GG, AG genotypes and frequency of G allele were differently distributed between research group and control group ( $P < 0.01$ ). The ratio of GG, AG genotypes and frequency of G allele were significantly differently according to result of MSI detection ( $P < 0.05$ ). There were significant differences in serum lipids, Lp - PLA<sub>2</sub>, YKL - 40 in patients with different genotypes ( $P < 0.05$ ). rs880633 site GG genotype of CHI3L1 gene in patients with carotid atherosclerosis was closely associated with neovascularization in carotid atherosclerotic plaque, and it was independent risk factor of neovascularization( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The rs880633 polymorphism of CHI3L1 gene may be an important factor leading to carotid plaque neovascularization.

**Key words** Chitinase 3 - like 1 gene; Carotid atherosclerosis; Plaque; Neovascularization; Gene mutation

颈动脉粥样硬化斑块(carotid atherosclerosis plaque, CASP)可破裂或脱落造成急性脑血管意外<sup>[1,2]</sup>。动脉硬化斑块的破裂或脱落与斑块内新生血管形成有关,新生血管形成过程中遗传因素发挥了重要作用<sup>[3-6]</sup>。几丁质酶 3 样蛋白 1(chitinase 3 - like 1, CHI3L1/YKL - 40)基因在体内分布广泛,可促进其他炎性因子的分泌。有研究报道,CHI3L1 与

糖尿病患者微血管病变有关<sup>[7]</sup>;也有研究报道,CHI3L1 能促进血管生成,可促进肿瘤细胞扩散和转移<sup>[8,9]</sup>。但 CHI3L1 基因突变与颈动脉斑块形成的关系报道较少。本研究检测了颈动脉粥样硬化患者 CHI3L1 基因 rs880633 位点突变情况,并对突变情况与新生血管的关系进行了分析,为探讨斑块内新生血管的形成机制提供依据。

## 对象与方法

1. 研究对象:选取 2015 年 1 月 ~ 2019 年 12 月在笔者医院功能科行颈动脉超微血管成像(super microvascular imaging, SMI)技术检查颈动脉粥样硬化斑块者 502 例为研究组,男性 279 例,女性 223 例,患

基金项目:河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目(2020 - 9)  
作者单位:050051 石家庄,河北省人民医院省代谢病重点实验室(张明明),急诊科(李明泉),护理部(赵雪平),功能科(刘欣),检验科(崔佳)

通信作者:张明明,电子信箱:zhangmm197612@126.com

者年龄 30 ~ 64 岁, 平均年龄  $47.23 \pm 11.42$  岁; 取同期性别年龄匹配的超声未发现斑块者 480 例为对照组, 年龄 26 ~ 66 岁, 男性 268 例, 女性 212 例, 平均年龄  $47.87 \pm 12.56$  岁。所有入组者血糖在正常范围, 排除肝脏、肾脏疾病、冠心病、恶性肿瘤及脑梗死等病史。入组者均为长期居住(10 年以上)在河北的汉族人群。本研究得到河北省人民医院医学伦理学委员会的批准(伦理审批号: 2020 科研伦审第 14 号), 患者均签署知情同意文件。

2. 颈动脉 SMI 检查及判断标准: 采用日本东芝 (Aplio500 型) 彩色多普勒超声仪, 11 - L4 探头, 频率 4 ~ 11 MHz, 检测颈动脉内膜中层厚度 (IMT), 测量 3 次取平均值。IMT  $\geq 1.5$  mm 定义为斑块。应用超微血管成像 (SMI) 技术检测低速血流图像, 对新生血管分级。分级标准: 0 级, 斑块较均匀, 无增强; 1 级, 斑块内显示 1 ~ 3 处点状增强; 2 级, 斑块内显示多于 3 个点状增强和 (或) 1 ~ 2 处短线样增强; 3 级, 斑块内显示多于 2 处线状增强, 并贯穿或大部贯穿斑块, 或有血液流动征<sup>[10]</sup>。

3. 生化指标检测: 取入组者空腹静脉血 5 ml, 放入促凝管, 使用美国 Beckman 全自动生化分析仪 (U5821 型) 检测所有入组者血清总胆固醇 (cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDL - C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL - C)、采用美国雅培全自动化学发

光仪 (i2000 型) 检测血清脂蛋白磷脂酶 A<sub>2</sub> (lipoprotein phospholipase A<sub>2</sub>, Lp - PLA<sub>2</sub>)、美国 R&D Systems 生物有限公司的试剂盒检测血清 YKL - 40 蛋白水平。

4. CHI3L1 基因多态性检测: 采取空腹静脉血 4 ml, -80℃ 保存。取 EDTA - 2Na 抗凝血 400  $\mu$ l, 按照试剂盒说明书提取血液基因组 DNA。-80℃ 保存。建立 20  $\mu$ l PCR 体系: 各样本基因组 DNA 模板 1  $\mu$ l, kod plus 酶 0.5  $\mu$ l (5U/ $\mu$ l), 上下游引物各 1  $\mu$ l, 缓冲液 buffer 2  $\mu$ l, dNTP 混合液 1  $\mu$ l。按说明书操作。上游引物: 5' - CGCACCCATGGCTTTGATGG - 3'; 下游引物: 5' - CTGACCTGACCAGCACCTTG - 3'。纯化各 PCR 扩增产物, Beckman Coulter GeXP 型遗传分析系统进行双向测序检测。使用 DNAMAN v6.0.3.99 软件将 GeneBank 中的 CHI3L1 基因第 5 外显子序列与研究的测序结果进行比对。

5. 统计学方法: 采用 SPSS 25.0 软件对数据进行处理分析。计量资料数据以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较应用 *t* 检验及单因素方差分析。计数资料用百分比 (%) 表示, 各组比较采用  $\chi^2$  检验。两组患者的遗传平衡检验采用 Hardy - Weinberg 遗传平衡检验。危险因素分析采用多因素 Logistic 回归, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般临床特点比较: 研究组血清 Lp - PLA<sub>2</sub>、YKL - 40、TC、LDL - C、BMI、家族史比例均明显高于对照组, 而 HDL - C 低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 详见表 1。

表 1 研究组和对照组一般情况及血脂水平的比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

项目	对照组 ( $n = 480$ )	研究组 ( $n = 502$ )	统计量 ( $t, \chi^2$ )	<i>P</i>
年龄 (岁)	$47.87 \pm 12.56$	$47.23 \pm 11.42$	-0.836	0.403
Lp - PLA <sub>2</sub> (ng/ml)	$143.8 \pm 21.2$	$249.3 \pm 30.4^*$	62.817	<0.001
YKL - 40 (pg/ml)	$87.9 \pm 14.5$	$130.5 \pm 27.9^*$	29.822	<0.001
TC (mmol/L)	$4.54 \pm 0.77$	$5.09 \pm 0.64^*$	12.194	<0.001
TG (mmol/L)	$1.53 \pm 0.42$	$1.57 \pm 0.49$	1.371	0.171
HDL - C (mmol/L)	$1.32 \pm 0.37^*$	$1.12 \pm 0.35$	-8.705	<0.001
LDL - C (mmol/L)	$2.54 \pm 0.65$	$3.42 \pm 0.71^*$	20.232	<0.001
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$24.91 \pm 2.98$	$26.42 \pm 2.73^*$	8.285	<0.001
吸烟	175 (34.86)	166 (34.58)	0.008	0.927
饮酒	351 (69.92)	336 (70.00)	0.001	0.973
家族史	210 (41.83) <sup>*</sup>	123 (25.62)	28.761	<0.001

与对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; 家族史: 冠心病及脑梗死等动脉硬化性疾病家族史; BMI: 体重指数

2. 颈动脉 SMI 分级结果: 按超声检测结果将颈动脉斑块分为 4 级, 其中 0 级增强 146 例, 占 29.08%; 男性 70 例 (47.95%)、女性 76 例 (52.05%)。1 级增强

147 例, 占 29.28%; 男性 73 例 (49.66%)、女性 74 例 (50.34%)。2 级增强 129 例占 25.70%; 男性 106 例 (82.1%)、女性 23 例 (17.83%)。3 级增强 80 例, 占

16.33% ; 男性 61 例 (76.25%)、女性 19 例 (23.75%)。

3. CHI3L1 基因 rs880633 位点基因多态性组间比较: 研究组基因遗传平衡检查结果显示, 研究组数据未达到遗传平衡要求 ( $\chi^2 = 30.685, P < 0.01$ ); 对照组基因遗传平衡检查结果, 对照组数据达到了遗传平衡要求 ( $\chi^2 = 5.008, P = 0.082$ )。CHI3L1 基因 rs880633 位点在研究组中 AA、AG、GG 基因型的分布

频率分别为 71.51%、18.73% 和 9.76%, 在对照组中分别为 96.25%、2.71% 和 1.04%, 差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 109.65, P < 0.01$ )。等位基因 G 在研究组的频率明显高于对照组 ( $\chi^2 = 140.86, P < 0.01$ )。研究组的 GG 及 AG 基因型明显高于对照组 ( $\chi^2 = 73.76, P < 0.01$ ;  $\chi^2 = 45.01, P < 0.01$ , 表 2)。

表 2 CHI3L1 基因 rs880633 位点基因多态性在研究组和对照组的分布情况 [n(%)]

组别	基因型			等位基因频率	
	AA 基因型	AG 基因型	GG 基因型	A 等位基因	G 等位基因
对照组 (n = 480)	462 (96.25)	13 (2.71)	5 (1.04)	937 (97.60)	23 (2.40)
研究组 (n = 502)	359 (71.51)	94 (18.73) *	49 (9.76) *	812 (80.88)	192 (19.12) *
$\chi^2$	109.65			140.86	
P	<0.001			<0.001	

与对照组比较, \* P < 0.05

4. CHI3L1 基因 rs880633 位点基因多态性在不同 SMI 分组间比较: 研究组按 SMI 标准分组后, 发现 3 级增强组 GG、AG 基因型及 G 等位基因明显高于其

他组 (P < 0.05); 2 级增强组上述指标比例明显高于 0 级和 1 级增强组 (P < 0.05, 表 3)。

表 3 CHI3L1 基因 rs880633 位点基因多态性在各组分布情况 [n(%)]

项目	基因型			等位基因频率	
	AA 基因型	AG 基因型	GG 基因型	A 等位基因	G 等位基因
研究组 (n = 502)	359 (71.51)	94 (18.73)	49 (9.76)	812 (80.88)	192 (19.12)
0 级增强 (n = 147)	131 (89.12)	11 (7.48)	5 (3.40)	273 (92.86)	21 (7.14)
1 级增强 (n = 146)	126 (86.30)	13 (8.90)	7 (4.79)	265 (90.75)	27 (9.25)
2 级增强 (n = 129)	92 (71.32)	21 (16.28) * $\Delta$	16 (12.40) * $\Delta$	205 (79.46)	53 (20.54) * $\Delta$
3 级增强 (n = 80)	10 (12.50)	49 (61.25) * $\Delta$ #	21 (26.25) * $\Delta$ #	69 (43.12)	91 (56.88) * $\Delta$ #
统计量	177.89			193.74	
P	<0.001			<0.001	

与 0 级增强比较, \* P < 0.05; 与 1 级增强比较,  $\Delta$  P < 0.05; 与 2 级增强比较, # P < 0.05

5. CHI3L1 基因 rs880633 位点多态性的测序结果: 结果发现该位点存在等位基因 A 和 G, 基因型包

括 AA、AG、GG 3 种基因型, 详见图 1。

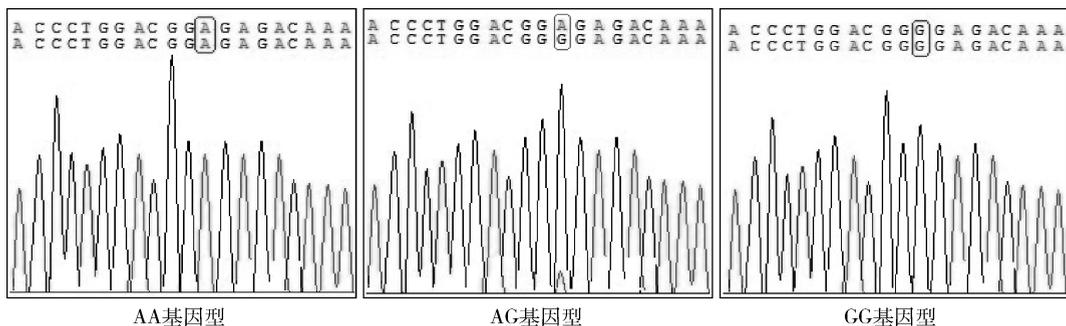


图 1 CHI3L1 基因 rs880633 突变位点多态性分析的测序结果

AA 基因型双向测序均无突变碱基, AG 基因型其中一条链中的碱基由 A 突变为 G, GG 基因型 (GG) 两条链中的碱基均由 A 突变为 G

6. CHI3L1 基因 rs880633 突变位点不同基因型间血脂和炎症因子比较;按照基因型进行分组,研究组和对照组血清 TC、LDL - C、Lp - PLA<sub>2</sub>、YKL - 40 的

水平随着 AA、AG、GG 基因型逐渐升高,HDL - C 的水平逐渐下降 ( $P < 0.001$ );TG 水平与基因型无关 ( $P = 0.111$ ,表 4)。

表 4 CHI3L1 基因 rs880633 突变位点不同基因型间血脂和炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	AA 基因型 (n = 359)	AG 基因型 (n = 94)	GG 基因型 (n = 49)	F	P
研究组					
Lp - PLA <sub>2</sub> (ng/ml)	221.3 ± 23.1	295.6 ± 27.8	365.6 ± 30.8	1163.878	<0.001
YKL - 40 (pg/ml)	116.4 ± 19.2	154.8 ± 23.4	187.9 ± 28.2	368.813	<0.001
TC (mmol/L)	4.73 ± 0.37	5.18 ± 0.56	7.55 ± 0.82	36.391	<0.001
TG (mmol/L)	1.55 ± 0.37	1.58 ± 0.39	1.69 ± 0.43	2.209	0.111
HDL - C (mmol/L)	1.18 ± 0.30	1.04 ± 0.29	0.84 ± 0.21	37.691	<0.001
LDL - C (mmol/L)	3.18 ± 0.41	3.76 ± 0.55	4.53 ± 0.58	172.81	<0.001
对照组					
Lp - PLA <sub>2</sub> (ng/ml)	142.2 ± 23.1	177.4 ± 27.8	204.3 ± 25.1	28.150	<0.001
YKL - 40 (pg/ml)	87.2 ± 22.9	98.1 ± 24.8	126.3 ± 23.6	6.702	0.001
TC (mmol/L)	4.52 ± 0.95	4.85 ± 0.86	5.58 ± 0.74	2.011	0.135
TG (mmol/L)	1.53 ± 0.34	1.55 ± 0.25	1.57 ± 0.20	2.479	0.085
HDL - C (mmol/L)	1.33 ± 0.29	1.12 ± 0.21	0.89 ± 0.12	8.049	<0.001
LDL - C (mmol/L)	2.52 ± 0.35	3.02 ± 0.27	3.39 ± 0.17	70.511	<0.001

7. CHI3L1 基因 rs880633 突变位点与 CASP 新生血管的关系;以斑块是否出现新生血管作为应变量(有 = 1,无 = 0),以 TC、TG、HDL - C、LDL - C、Lp - PLA<sub>2</sub>、YKL - 40、CHI3L1 基因 rs880633 位点 [AA (0, 1), AG (1, 0), GG (1, 1)] 为自变量进行分析,Logistic 回归分析结果显示,CHI3L1 基因 rs880633 位点 AG、

GG 基因型,血清 Lp - PLA<sub>2</sub>、YKL - 40 水平升高、血清 HDL - C 水平降低与新生血管有关,G 等位基因、血清 Lp - PLA<sub>2</sub>、YKL - 40 水平是新生血管发生的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ),血清 HDL 水平是保护性因素 ( $P < 0.05$ ,表 5)。

表 5 多因素 Logistic 回归分析结果

项目	β	SE	Wald	df	P	OR	95% CI
TC (mmol/L)	0.572	0.637	0.806	1	0.384	1.772	0.916 ~ 2.629
TG (mmol/L)	0.342	0.212	2.602	1	0.114	1.408	0.992 ~ 1.823
HDL - C (mmol/L)	-0.530	0.109	23.643	1	<0.001	0.589	0.375 ~ 0.802
LDL - C (mmol/L)	0.648	0.545	1.414	1	0.273	1.912	0.844 ~ 3.010
Lp - PLA <sub>2</sub> (ng/ml)	1.494	0.425	12.357	1	0.023	4.455	3.122 ~ 7.248
YKL - 40 (pg/ml)	1.029	0.441	5.444	1	0.030	2.798	1.150 ~ 4.447
基因型				2			
基因型 (位点 AG)	1.297	0.562	5.326	1	0.031	3.658	2.557 ~ 6.760
基因型 (位点 GG)	2.093	0.382	30.020	1	<0.001	8.109	3.297 ~ 16.845

讨 论

颈动脉粥样硬化是常见疾病,与脂代谢异常及遗传有关<sup>[11, 12]</sup>。本研究发现研究组的家族史阳性的比例更高,证明遗传因素与斑块有关;还发现研究组血清 Lp - PLA<sub>2</sub>、YKL - 40 的水平与对照组比较有明显的升高,提示炎症反应与斑块形成有关。本研究入组者为河北常住人口,能反映出当地患者动脉硬化斑块新生血管情况。

意外事件关系密切<sup>[13-16]</sup>。斑块内新生血管生成可诱发出血,从而导致斑块不稳定甚至脱落,发生脑梗死<sup>[17-20]</sup>。本研究采用 SMI 检查对新生血管的情况分析发现,2 级和 3 级增强的斑块比例占研究组的 40% 左右,这种斑块新生血管不稳定性高,容易脱落阻塞血管,及时发现并采取治疗措施具有重要意义。

研究表明 CHI3L1 基因与多种疾病有关,但迄今还未见 CHI1L3 基因与 CAS 斑块新生血管之间关系的报道<sup>[7-9]</sup>。CHI1L3 基因的 rs880633 位点多态性是

颈动脉粥样硬化斑块内新生血管与脑血管急性

第5外显子上的错义突变,即第145位氨基酸的第一个密码子由A突变为G,导致第145位精氨酸(Arg)被甘氨酸(Gly)替代,突变位点位于活性区域,突变之后影响了蛋白的生物活性。本研究的遗传平衡检验结果显示对照组基因型分布符合遗传平衡规律,而研究组遗传平衡检验不符合遗传平衡结果。由于突变可影响遗传平衡结果,因此笔者研究认为CH1L3基因基因突变可能是导致颈动脉斑块新生血管生成的重要因素。

本研究结果显示研究组AG、GG基因型比例及G等位基因的频率均明显高于对照组。研究组斑块按SMI结果分级后发现随着SMI级别增强AG/GG基因型比例及G等位基因的频率逐渐升高,提示CH1L3基因rs880633位点突变可能在新生血管生成过程中发挥了重要作用。本研究结果还显示血清TC、LDL-C、Lp-PLA<sub>2</sub>、YKL-40、HDL-C水平与基因型关系密切,说明基因型可能通过调控血脂及炎症因子水平影响斑块内新生血管的生成。多因素Logistic回归分析结果显示,CH1L3基因rs880633位点G/G基因型对CAS新生血管严重程度的危险性OR(95% CI)值为8.109(3.297~16.845),A/G基因型对CAS新生血管严重程度的危险性OR(95% CI)值为3.658(2.557~6.760),进一步验证了CH1L3基因rs880633位点G/G基因型,尤其是G等位基因与颈动脉斑块新生血管有关。

本研究发现,CH1L3基因rs880633位点多态性与颈动脉粥样硬化斑块新生血管的发生及严重程度有关,这可能是影响斑块稳定性的重要因素,但具体的临床意义还有待于深入研究。

#### 参考文献

- Fakih R, Roa JA, Bathla G, et al. Detection and quantification of symptomatic atherosclerotic plaques with high-resolution imaging in cryptogenic stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(12): 3623-3631
- Cui B, Yang D, Zheng W, et al. Plaque enhancement in multi-cerebrovascular beds associates with acute cerebral infarction[J]. *Acta Radiol*, 2021, 62(1): 102-112
- 黄慧, 盛文伟. CEUS评价颈动脉硬化斑块内新生血管与脑梗死患者NIHSS及mRs评分的关系[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(29): 73-76
- 郑春梅, 王薇, 黄雪兰, 等. 颈动脉粥样硬化斑块与缺血性脑血管病的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(18): 4464-4465
- 陈倩倩, 李秀云, 郑金珏, 等. 超声评价中老年颈动脉粥样硬化斑块临床价值[J]. *医学研究杂志*, 2020, 49(1): 118-121, 127
- 田艳, 王秀红, 武敬平, 等. 超声造影评价颈动脉狭窄中斑块内新生血管的情况[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(21): 1656-1659
- Omidian M, Mahmoudi M, Javanbakht MH, et al. Effects of vitamin

- D supplementation on circulatory YKL-40 and MCP-1 biomarkers associated with vascular diabetic complications: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(5): 2873-2877
- Roslind A, Palle C, Johansen JS, et al. Prognostic utility of serum YKL-40 in patients with cervical cancer[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2020, 80(8): 687-693
- Cheng SP, Lee JJ, Chang YC, et al. Overexpression of chitinase-3-like protein 1 is associated with structural recurrence in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *J Pathol*, 2020, 252(2): 114-124
- 高丽, 薛红元, 叶玉泉, 等. 超微血管成像及超声造影评价不同厚度颈动脉斑块内新生血管的研究[J]. *中华超声影像学杂志*, 2016, 25(8): 731-732
- Lee I, Lee HH, Cho Y, et al. Association between serum bilirubin and the progression of carotid atherosclerosis in type 2 diabetes[J]. *J Lipid Atheroscler*, 2020, 9(1): 195-204
- Bronowicka-Szydelko A, Krzystek-Korpacka M, Kuzan A, et al. Advanced glycation end products derived from serum albumin modification by glucose (AGE-1) reflect clustering of lipid-associated metabolic abnormalities and are decreased in patients treated with acarbose: a cross-sectional study[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2020, 29(3): 275-284
- Steinkamp PJ, Vonk J, Huisman LA, et al. VEGF-targeted multi-spectral optoacoustic tomography and fluorescence molecular imaging in human carotid atherosclerotic plaques[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(7): 1227
- Zaman RT, Kosuge H, Gambhir SS, et al. Detection of carotid artery stenosis with intraplaque hemorrhage and neovascularization using a scanning interferometer[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(13): 5714-5721
- Meng Q, Xie X, Li L, et al. Assessment of neovascularization of carotid artery atherosclerotic plaques using superb microvascular imaging: a comparison with contrast-enhanced ultrasound imaging and histology[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2021, 11(5): 1958-1969
- Cantisani V, Di Leo N, David E, et al. Role of CEUS in vascular pathology[J]. *Ultraschall Med*, 2021, 42(4): 348-366
- Jin H, Ding Z, Lian S, et al. Prevalence and risk factors of white matter lesions in Tibetan patients without acute stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(1): 149-153
- Li S, Song X, Hu Q, et al. Association of plaque features with infarct patterns in patients with acutely symptomatic middle cerebral artery atherosclerotic disease[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(5): 105724
- Song Y, Dang Y, Wang J, et al. Carotid intraplaque neovascularization predicts ischemic stroke recurrence in patients with carotid atherosclerosis[J]. *Gerontology*, 2021, 67(2): 144-151
- Kamtchum-Tatuene J, Noubiap JJ, Wilman AH, et al. Prevalence of high-risk plaques and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid stenosis: a Meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(12): 1524-1535

(收稿日期: 2021-08-14)

(修回日期: 2021-10-31)