

血压变异性与大脑中动脉狭窄的相关性研究

张红岩 陈志斌 李 威 许苗菁

摘 要 **目的** 探讨缺血性脑卒中患者血压变异性与大脑中动脉狭窄的相关性,为缺血性脑卒中合并原发性高血压患者的管理和大脑中动脉狭窄的防治提供依据。**方法** 回顾性纳入 186 例大脑中动脉供血区的缺血性脑卒中患者,分为大脑中动脉狭窄组($n=94$)和无狭窄组($n=92$),大脑中动脉狭窄组再分为轻度、中度、重度狭窄组,收集所有患者一般临床资料以及 24h 动态血压监测所获得的不同时段收缩压(systolic blood pressure,SBP)及舒张压(diastolic blood pressure,DBP)数据,采用平均真实变异性(average real variability,ARV)计算公式计算血压变异性,分析血压变异性与大脑中动脉狭窄及狭窄严重程度的相关性。**结果** 大脑中动脉狭窄组 24h SBPARV、dSBPARV、nSBPARV 水平平均高于无狭窄组,差异有统计学意义($P<0.05$),二分类多因素 Logistic 分析结果显示,24h SBPARV(OR = 1.497,95% CI:1.089 ~ 2.057, $P<0.05$)对大脑中动脉狭窄影响差异有统计学意义;24h SBPARV、dSBPARV 均与大脑中动脉狭窄严重程度之间呈正相关(r 分别为 0.607、0.577, P 均 <0.001)。**结论** 日间及夜间收缩压变异性是大脑中动脉狭窄的重要危险因素,全天收缩压变异性是大脑中动脉狭窄的独立危险因素。24h SBPARV、dSBPARV 是评估大脑中动脉狭窄严重程度的可靠指标,并且与大脑中动脉狭窄严重程度呈正相关,即全天及日间收缩压变异性越大,大脑中动脉狭窄严重程度越严重。

关键词 缺血性脑卒中 血压变异性 大脑中动脉狭窄 平均真实变异性
中图分类号 R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.08.032

Correlation between Blood Pressure Variability and Middle Cerebral Artery Stenosis. ZHANG Hongyan, CHEN Zhibin, LI Wei, et al.
Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Hainan 570100, China

Abstract Objective To investigate the correlation between blood pressure variability and middle cerebral artery (MCA) stenosis in patients with ischemic stroke, and to provide a basis for the management of patients with ischemic stroke combined with primary hypertension and the prevention and treatment of MCA stenosis. **Methods** Retrospectively, 186 patients with ischemic stroke in the MCA supply area were included and divided into MCA stenosis group (94 patients) and no stenosis group (92 patients), and the MCA stenosis group was subdivided into mild, moderate and severe stenosis groups. General clinical data, systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) data obtained from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring at different time periods were collected from all patients, and blood pressure variability was calculated using the average real variability (ARV) calculation formula. We analyzed the correlation of blood pressure variability with MCA stenosis and stenosis severity. **Results** 24hSBPARV, dSBPARV, and nSBPARV levels were higher in the MCA stenosis group than in the no-stenosis group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$), and results from dichotomous multivariate Logistic analysis showed that 24hSBPARV (OR = 1.497, 95% CI: 1.089 - 2.057, $P<0.05$) had a significant impact on the middle artery stenosis. There was a positive correlation between 24hSBPARV and dSBPARV and the severity of MCA stenosis (r were 0.607, 0.577, all $P<0.001$). **Conclusion** The daytime and nighttime systolic pressure variability is an important risk factor for MCA stenosis, and systolic pressure variability throughout the day is an independent risk factor for MCA stenosis. 24hSBPARV and dSBPARV are reliable indicators for assessing the severity of MCA stenosis and are positively correlated with the severity of MCA stenosis, i.e., the greater the variability of systolic pressure throughout the day and daytime, the more severe the possible severity of MCA stenosis.

Key words Ischemic stroke; Blood pressure variability; Middle cerebral artery stenosis; Average real variability

脑卒中的发生率在全球范围内居高不下,2019 年全球疾病负担(global burden of disease GBD)数据

显示,在全球范围内,脑卒中是仅次于缺血性心脏病的第二大 3 级死因^[1]。近年来它已成为中国的首要致死疾病,几乎占全世界脑卒中死亡总数的 1/3^[2]。王拥军等^[3]在对中国脑卒中登记研究数据分析后发现各类危险因素中高血压是最主要的危险因素,近年来血压的波动(即血压变异性)的异常升高越来越受

基金项目:海南省博士后科研基金资助项目(2019M20273)
作者单位:570100 海口,海南医学院第一附属医院神经内科
通信作者:陈志斌,主任医师,博士生导师,电子信箱:chenzb3801@126.com

到人们的重视。Rothwell 等^[4]研究发现,血压变异性是独立于血压平均水平之外的脑卒中的独立危险因素之一,其可能是脑卒中预防的新靶点。

动脉粥样硬化负荷是脑血管疾病的一个已知的主要致病因素,研究表明,较高的血压变异性对脑血管事件的影响可能是通过动脉粥样硬化负荷的逐渐增加而发生的,而大脑中动脉粥样硬化性狭窄是缺血性脑卒中最常见的致病原因,血压变异性与大脑中动脉粥样硬化性狭窄的关系如何,尚少有文献报道^[5]。此外,Mena 等^[6]提出了 ARV 作为评估 BPV 的指标,因此本研究以 ARV 作为评估血压变异性的指标,探讨缺血性脑卒中患者血压变异性与大脑中动脉粥样硬化性狭窄的相关性,以期对缺血性脑卒中合并原发性高血压患者的管理和大脑中动脉狭窄的防治提供依据。

对象与方法

1. 研究对象:回顾性纳入 2019 年 1 月~2022 年 1 月于笔者医院神经内科病区住院的 186 例 MCA 供血区急性缺血性脑卒中合并原发性高血压患者作为研究对象。纳入标准:①缺血性脑卒中患者符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)》诊断标准,且经头颅 CT 或磁共振扩散加权成像(DWI)证实且 MCA 供血区梗死;②发病 7 天以内,均为首次发病;③有原发性高血压病史,诊断标准符合《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》;④年龄 ≥ 18 岁;⑤发病第 4~7 天内行 24h 动态血压和动态心电图监测。排除标准:①出血性脑卒中;②经颅多普勒超声、头颈部 MRA、CTA 或全脑血管造影检查存在大脑中动脉以外一处或多处狭窄;③非动脉粥样硬化性血管病变者,包括心源性栓塞(存在心房颤动、瓣膜性心脏病、病窦综合征、心肌病等)烟雾病、恶性肿瘤、血液高凝状态、夹层、动脉炎等;④不规律口服降压药物或者行 24h 动态血压监测前口服影响自主神经功能的药物;⑤行血管介入治疗,本研究经笔者医院医学伦理学委员会审批(伦理学审批号:2023-KYL-092)。

2. 一般资料收集:收集患者性别、年龄、既往病史、详细用药史以及入院日期、发病日期等信息以及生化指标水平等一般资料。

3. 动态血压监测及数据处理:入选患者均应用日本爱安德动态血压监测仪 TM-2430 连续检测 24h 收缩压及舒张压,动态血压监测从早上开始,每 30min(白天)或每 1h(夜间)进行程序化自动读数(包括收缩压、舒张压)。对满足以下条件的动态血

压监测值进行集中分析:①有效读数至少是预期读数的 70%;②21h 内每小时至少有一个有效读数可用。将 24hABPM 监测获得的每个患者 24h 内不同时间间隔点的收缩压及舒张压数据输入计算机进行自动统计处理,计算出 24h(包括全天各个时间段)、日间(06:00~22:00 时)和夜间(22:00~06:00 时)的平均 SBP 和 DBP。并通过 ARV 计算公式计算 24h、日间、夜间收缩压及舒张压 ARV 等作为本研究评估血压变异性的指标,计算公式如下: $ARV = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^{N-1} |BP_{k+1} - BP_k|$ 。

4. 大脑中动脉狭窄程度评估:所有缺血性脑卒中患者均于入院后 3 天内完成无创性血管检查(经颅多普勒超声、头颈部 MRA 或 CTA)。根据无创性检查结果,186 例患者里面大脑中动脉狭窄患者 94 例(狭窄组)、无狭窄患者 92 例(无狭窄组);大脑中动脉狭窄组患者经知情同意并签署知情同意后,进一步行全脑血管造影检查,根据造影检查结果显示可分为轻度狭窄组(16 例)、中度狭窄组(18 例)、重度狭窄组(60 例)。评估方法:根据 2017 年的《症状性颅内动脉粥样硬化性大动脉狭窄管理规范——中国卒中学会科学声明》,颅内动脉狭窄率的计算方法目前比较公认的是华法林阿司匹林治疗症状性颅内动脉狭窄的随机对照研究(The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study, WASID)所公布的方法:直径计算法^[7]。计算公式为:狭窄率 = $1 - (Ds/Dn)$, Ds = 病变血管最狭窄处直径, Dn = 病变血管近端正常处的直径。Dn 的确定标准:对大脑中动脉、基底动脉等,可选择动脉近端最宽、非屈曲正常段作为 Dn(第一选择)。判定标准:一般分为轻、中、重度 3 个级别,狭窄率在 0~49% 为轻度狭窄,50%~69% 为中度狭窄,70%~99% 为重度狭窄。

5. 各因素诊断标准及定义:①原发性高血压:符合《中国高血压防治指南(2018 年修订版)》诊断标准且依据该诊断标准排除继发性高血压或者过去明确诊断有原发性高血压^[8];②糖尿病史:符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》诊断标准^[9]:典型糖尿病症状加上随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或加上空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或加上 OGTT2h ≥ 11.1 mmol/L 或加上 HbA1c $\geq 6.5\%$;或既往明确糖尿病病史;③高脂血症:根据《血脂异常基层诊疗指南(2019 年)》为诊断标准^[10]: TC ≥ 5.2 mmol/L (200mg/dl), LDL-C ≥ 3.4 mmol/L (130mg/dl), TG ≥ 1.7 mmol/L (130mg/

dl), HDL - C $\leq$ 1.7mmol/L (130mg/dl); 或者既往明确诊断有血脂异常; ④冠心病: 符合《稳定性冠心病基层诊疗指南 (2020 年)》或者《急性冠脉综合征急诊快速诊治指南 (2019)》诊断标准或者既往明确诊断有冠心病病史^[11,12]。

6. 统计学方法: 应用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料采用 $K-S$ 法及 $Levene$ 法进行正态性和方差齐性检验, 符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验; 不符合正态分布以中位数 (四分位数间距) [$M(Q1, Q3)$] 表示, 比较采用非参数检验; 计数资料以例数 (百分数) [$n(\%)$] 表示, 比较采用 χ^2 检验; 两组间 t 检验/非参数检验/ χ^2 检验差异有统计学意义 ($P < 0.05$) 的指标纳入多因素 $Logistic$ 回归方程以识别大脑中动脉狭窄的独立危险因素; 相关性分析采用 $Spearman$ 相关系数 r 表示, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料的比较: 大脑中动脉狭窄组糖尿病史、冠心病史、高脂血症史、糖化血红蛋白水平、nSBP 水平与无狭窄组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。

2. 大脑中动脉狭窄组与无狭窄组血压变异性的比较: 大脑中动脉狭窄组 24h SBPARV、dSBPARV、nSBPARV 水平均明显高于无狭窄组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 2)。

3. 多因素 $Logistic$ 回归分析校正其他因素后发现 24h SBPARV 对大脑中动脉狭窄的影响差异有统计学意义 ($OR = 1.497, 95\% CI: 1.089 \sim 2.057, P < 0.05$), 表明 24h SBPARV 是大脑中动脉的独立危险因素 (表 3)。

4. 通过非参数检验对轻、中、重度组之间收缩压及舒张压血压变异性进行比较, 24h SBPARV 在 3 组间的中位数水平分别为 14.90、14.88、12.54mmHg, dSBPARV 在 3 组间的中位数水平分别为 14.55、

表 1 大脑中动脉狭窄组与无狭窄组一般资料的比较
[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$]

项目	无狭窄组 ($n = 92$)	大脑中动脉狭窄组 ($n = 94$)	P
性别			
男性	65 (70.70)	64 (68.10)	0.70
女性	27 (29.30)	30 (31.90)	
年龄 (岁)	59.59 $\pm$ 12.05	60.15 $\pm$ 13.11	0.76
吸烟史	34 (37.00)	41 (43.60)	0.35
糖尿病史	12 (13.00)	24 (25.50)	0.03
冠心病史	4 (4.30)	15 (16.00)	<0.001
饮酒史	26 (28.30)	27 (28.70)	0.94
高脂血症史	18 (19.60)	51 (54.30)	<0.001
24h SBP (mmHg)	137.63 $\pm$ 19.30	139.76 $\pm$ 17.70	0.43
24h DBP (mmHg)	81.70 $\pm$ 11.27	81.88 $\pm$ 10.52	0.90
dSBP (mmHg)	139.36 $\pm$ 19.14	140.50 $\pm$ 17.85	0.67
dDBP (mmHg)	82.63 $\pm$ 11.03	82.41 $\pm$ 10.83	0.89
nSBP (mmHg)	131.08 $\pm$ 21.08	137.20 $\pm$ 19.85	0.04
nDBP (mmHg)	78.36 $\pm$ 13.11	79.90 $\pm$ 11.60	0.39
尿酸 (μ mol/L)	321.50 $\pm$ 92.52	294.43 $\pm$ 103.41	0.06
糖化血红蛋白 (%)	5.80 (5.60, 6.28)	6.00 (5.70, 6.65)	0.02
Hey (μ mol/L)	8.34 (6.80, 12.19)	8.8 (5.00, 13.00)	0.74

表 2 两组间血压变异性指标的比较 [mmHg, $\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$]

项目	无狭窄组	大脑中动脉狭窄组	P
24h SBPARV	11.63 $\pm$ 2.28	14.81 $\pm$ 4.02	<0.001
24h DBPARV	8.95 (7.50, 12.01)	10.10 (8.00, 12.00)	0.13
dSBPARV	11.46 $\pm$ 2.43	14.12 $\pm$ 3.98	<0.001
dDBPARV	8.94 (7.23, 11.19)	9.61 (7.29, 12.03)	0.08
nSBPARV	11.59 (9.13, 14.92)	14.00 (11.50, 18.75)	<0.001
nDBPARV	9.29 (6.63, 13.07)	9.58 (6.75, 12.52)	0.47

表 3 多因素 $Logistic$ 回归分析结果

项目	β	SE	Wald	P	OR (95% CI)
高脂血症	2.292	0.448	26.181	0.000	9.898 (4.113 ~ 23.818)
冠心病	2.228	0.696	10.245	0.001	9.279 (2.372 ~ 36.304)
24h SBPARV	0.403	0.162	6.168	0.013	1.497 (1.089 ~ 2.057)

12.86、11.50mmHg, 重度狭窄组 > 中度狭窄组 > 轻度狭窄组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 4)。

表 4 3 组间血压变异性指标的比较 [mmHg, $M(Q1, Q3)$]

项目	轻度狭窄组	中度狭窄组	重度狭窄组	P
24h SBPARV	12.54 (9.05, 14.73)	14.88 (11.01, 16.44)	14.90 (12.26, 19.07)	0.01
24h DBPARV	8.60 (6.28, 10.23)	9.74 (7.87, 12.16)	10.55 (8.70, 12.27)	0.07
dSBPARV	11.50 (8.98, 14.17)	12.86 (11.33, 16.44)	14.55 (11.70, 18.00)	<0.001
dDBPARV	9.05 (5.88, 11.48)	10.36 (7.69, 11.51)	10.28 (7.87, 13.03)	0.18
nSBPARV	13.21 (8.77, 19.80)	13.30 (9.81, 16.63)	14.44 (11.65, 19.05)	0.42
nDBPARV	9.06 (6.28, 12.55)	7.71 (6.14, 9.94)	10.55 (8.21, 13.28)	0.14

5. 通过 *Spearman* 相关系数进行相关性分析发现 24h SBPARV、dSBPARV 与大脑中动脉狭窄严重程度之间均呈正相关(r 分别为 0.607、0.577), 大脑中动脉狭窄程度随着 24h SBPARV、dSBPARV 的升高而升高(P 均 <0.001 , 图 1, 图 2)。

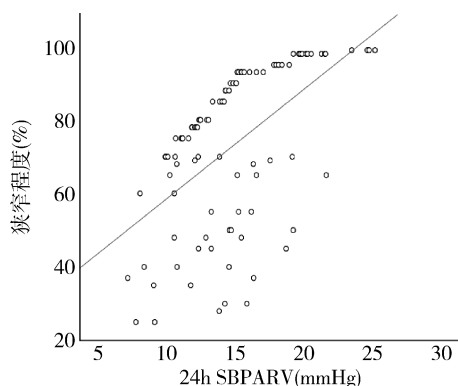


图 1 24h SBPARV 与大脑中动脉狭窄程度相关性的散点图($r=0.607, P<0.001$)

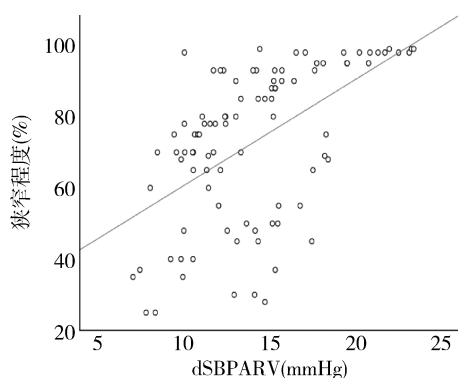


图 2 dSBPARV 与大脑中动脉狭窄程度相关性的散点图($r=0.577, P<0.001$)

讨 论

颅内动脉粥样硬化(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)是世界范围内最常见的脑卒中原因, 研究表明与 ICAS 相关的传统危险因素包括高血压、吸烟、糖尿病、糖化血红蛋白和高脂血症, 冠心病也被发现与 ICAS 显著相关, 是 ICAS 的最佳预测因子^[13-15]。大脑中动脉作为颅内动脉粥样硬化最常见的发病部位。本研究发现, 上述传统危险因素, 以及血压变异性也是大脑中动脉狭窄的危险因素, 这与 Mancina 等^[16]、Hisamatsu 等^[5] 两项研究结果大致吻合, 以上两个研究均表明血压变异性与动脉粥样硬化负荷相关。

动脉粥样硬化负荷是脑血管疾病的一个已知的致病原因, 研究表明, 较高的血压变异性对脑血管事

件的影响部分是通过亚临床动脉粥样硬化负荷的逐渐增加而发生的^[17]。Mancina 等^[16]通过对欧洲拉西地平对动脉粥样硬化的研究的基线数据进行进一步的研究得出一个结论即 24h 血压波动与高血压大动脉结构改变有关, 也可能是高血压大动脉结构改变的决定因素。Hisamatsu 等^[5]在一项以人群为基础的横断面研究中, 也揭示了日常血压变异性与动脉粥样硬化负担的关系, 上述研究均表明了血压变异性对动脉粥样硬化发生、发展的影响, 而颅内动脉粥样硬化性狭窄作为缺血性脑卒中的主要原因, 且以大脑中动脉作为动脉粥样硬化的好发部位, 血压变异性与大脑中动脉狭窄的相关性尚不清楚。

本研究通过比较大脑中动脉狭窄组与无狭窄组间的血压变异性发现大脑中动脉狭窄组全天、日间、夜间收缩压平均真实变异性的水平均较无狭窄组偏高, 差异有统计学意义($P<0.05$), 这表明全天、日间、夜间收缩压变异性与大脑中动脉狭窄发生的风险密切相关, 是大脑中动脉狭窄的危险因素, 而且 24h、日间收缩压变异性越大, 大脑中动脉狭窄严重程度越严重。另外经过多因素 Logistic 回归分析校正其他因素影响后发现, 24h 收缩压变异性是缺血性脑卒中患者大脑中动脉狭窄的独立危险因素($OR=1.497, 95\% CI: 1.089 \sim 2.057, P<0.05$), 再次证明了 24h 血压波动对高血压患者动脉血管存在损害, 而大脑中动脉狭窄作为缺血性脑卒中最常见的致病病因, 本研究结果可能解释了血压变异性为何是独立于平均血压水平外缺血性脑卒中发生的危险因素。其可能的机制为大动脉损伤(动脉粥样硬化斑块和血管肥大)的发生是可能因为血压的大幅度波动增强了血压对血管壁的创伤效应, 血压较高幅度的波动所产生的剪切力大小改变使得动脉血管的内壁受到较大变化程度的冲击, 引起内皮细胞功能障碍, 增加炎症反应, 加速了动脉粥样硬化性斑块形成及狭窄^[18-20]。除此之外由于血压较高幅度的波动所产生的剪切力的增大促使血管收缩痉挛, 从而导致不稳定粥样斑块的破裂可能性增大, 从而导致缺血性脑卒中的发生。

综上所述, 血压变异性是大脑中动脉狭窄的独立危险因素, 24h SBPARV、dSBPARV 是评估大脑中动脉狭窄严重程度的可靠指标, 并且与大脑中动脉狭窄严重程度呈正相关, 即全天及日间收缩压变异性越大, 可能大脑中动脉狭窄严重程度越严重。本研究结果仅来源于横截面数据, 尚不能精确地建立正确的因果关系性质, 大脑中动脉狭窄程度的进展是否可以通

过降低血压变异性来延缓,短期血压变异性在引起或加强动脉壁结构改变中的作用机制仍有待于进一步研究。

参考文献

- 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
- Wang W, Jiang B, Sun H, *et al*. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in china; results from a nationwide population – based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759 – 771
- 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告 2019(中文版)(1) [J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(10): 1037 – 1043
- Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, *et al*. Prognostic significance of visit – to – visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension[J]. *Lancet*, 2010, 375(9718): 895 – 905
- Hisamatsu T, Miura K, Ohkubo T, *et al*. Home blood pressure variability and subclinical atherosclerosis in multiple vascular beds: a population – based study [J]. *J Hypertens*, 2018, 36(11): 2193 – 2203
- Mena LJ, Felix VG, Melgarejo JD, *et al*. 24 – hour blood pressure variability assessed by average real variability: a systematic review and Meta – Analysis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(10): e006895
- 中国卒中学会科学声明专家组, 濮月华, 荆京, 等. 症状性颅内 外动脉粥样硬化性大动脉狭窄管理规范——中国卒中学会科学 声明[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(1): 64 – 71
- 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2018 年修订版)[J]. *中国心血管杂志*, 2019, 24(1): 24 – 56
- 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年 版)[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(5): 482 – 548
- 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. 血脂异常基层诊疗指南(2019 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2019, 5: 406 – 416

(接第 172 页)

- Leroy V, Monier F, Bottari S, *et al*. Circulating matrix metalloproteinases 1, 2, 9 and their inhibitors TIMP – 1 and TIMP – 2 as serum markers of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C; comparison with PHINP and hyaluronic acid[J]. *Am J Gastroenterol*, 2004, 99: 271 – 279
- Dal K, Bulur O, Ata N, *et al*. The role of insulin—Like growth factor—I on steatohepatitis[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2017, 80: 21 – 24
- Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, *et al*. IGF – I induces senescence of hepatic stellate cells and limits fibrosis in a p53 – dependent manner[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34605
- Kessler SM, Laggai S, Van Wonterg E, *et al*. Transient hepatic over-expression of insulin – like growth factor 2 induces free cholesterol and lipid droplet formation[J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 147
- Kumagai E, Mano Y, Yoshio S, *et al*. Serum YKL – 40 as a marker of liver fibrosis in patients with non – alcoholic fatty liver disease[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35282
- Higashiyama M, Tomita K, Sugihara N, *et al*. Chitinase 3 – like

- 中华医学会. 稳定性冠心病基层诊疗指南(2020 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(3): 265 – 273
- 张新超, 于学忠, 陈凤英, 等. 急性冠脉综合征急诊快速诊治指南(2019)[J]. *中国急救医学*, 2019, 39(4): 301 – 308
- Turan TN, Zaidat OO, Gronseth GS, *et al*. Stroke prevention in symptomatic large artery intracranial atherosclerosis practice advisory: report of the AAN guideline subcommittee[J]. *Neurology*, 2022, 98(12): 486 – 498
- Gutierrez J, Turan TN, Hoh BL, *et al*. Intracranial atherosclerotic stenosis: risk factors, diagnosis, and treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(4): 355 – 368
- Sung YF, Tsai CL, Lee JT, *et al*. Reversal of ophthalmic artery flow and stroke outcomes in Asian patients with acute ischemic stroke and unilateral severe cervical carotid stenosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e80675
- Mancia G, Parati G, Hennig M, *et al*. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) [J]. *J Hypertens*, 2001, 19(11): 1981 – 1989
- Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, *et al*. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(13): 1336 – 1345
- Sasaki S, Yoneda Y, Fujita H, *et al*. Association of blood pressure variability with induction of atherosclerosis in cholesterol – fed rats [J]. *Am J Hypertens*, 1994, 7(5): 453 – 459
- Ritz K, Denswil NP, Stam OC, *et al*. Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2014, 130(16): 1407 – 1414
- Wong KS, Huang YN, Yang HB, *et al*. A door – to – door survey of intracranial atherosclerosis in Liangbei County, China[J]. *Neurology*, 2007, 68(23): 2031 – 2034

(收稿日期: 2022 – 05 – 30)

(修回日期: 2023 – 08 – 02)

1 deficiency ameliorates liver fibrosis by promoting hepatic macrophage apoptosis[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(11): 1316 – 1328

- Tomita K, Freeman BL, Bronk SF, *et al*. CXCL10 – mediates macrophage, but not other innate immune cells – associated inflammation in murine nonalcoholic steatohepatitis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28786
- Sturmlechner I, Zhang C, Sine CC, *et al*. p21 produces a bioactive secretome that places stressed cells under immunosurveillance[J]. *Science*, 2021, 374(6567): eabb3420
- Yang J, Zhou W, Wu Y, *et al*. Circulating IGFBP – 2 levels are inversely associated with the incidence of nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8): 300060520935219
- Meng D, Pan H, Chen Y, *et al*. Roles and mechanisms of NRG1 in modulating the pathogenesis of NAFLD through ErbB3 signaling in hepatocytes (NRG1 modulates NAFLD through ErbB3 signaling) [J]. *Obes Res Clin Pract*, 2021, 15(2): 145 – 151

(收稿日期: 2022 – 07 – 19)

(修回日期: 2022 – 09 – 16)