

急性脑缺血患者血清 IGFBP-4 和 PLGF 水平与颈动脉斑块不稳定性的相关性研究

张盼¹, 薛伟^{2a}, 张熊^{2b}, 孔维^{2c}

(1. 商洛市中心医院超声医学科, 陕西商洛 726000;

2. 咸阳市第一人民医院 a. 输血科; b. 检验科; c. 神经内科, 陕西咸阳 712000)

摘要: 目的 探讨急性脑缺血 (acute cerebral ischemia, ACI) 患者血清胰岛素样生长因子结合蛋白-4 (insulin like growth factor binding protein-4, IGFBP-4) 和胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF) 水平的变化与颈动脉斑块不稳定性的相关性。方法 收集 2018 年 6 月~2020 年 6 月在商洛市中心医院和咸阳市第一人民医院神经内科住院治疗的 105 例颈动脉斑块患者作为研究对象。依据患者是否发生 ACI 分为 ACI 组 (57 例) 和非 ACI 组 (48 例)。采用酶联免疫吸附法检测血清 IGFBP-4 和 PLGF 水平。所有研究对象均接受颈动脉超声造影检查。观察患者的斑块厚度、长度、剪切波速度 (shear wave velocity, SWV) 及回声强度 (echo intensity, EI)。比较分析以上指标的变化与颈动脉斑块不稳定性的相关性。结果 非 ACI 组和 ACI 组的血清 IGFBP-4 和 PLGF 水平分别为 $5.39 \pm 1.43 \text{ ng/ml}$, $7.27 \pm 1.83 \text{ ng/ml}$ 和 $51.09 \pm 3.66 \text{ ng/L}$, $83.21 \pm 7.97 \text{ ng/L}$ 。与非 ACI 组比较, ACI 组的 IGFBP-4 和 PLGF 水平显著增高, 差异有统计学意义 ($t=10.210\sim 27.237$, 均 $P=0.000$)。相关性分析显示, ACI 组和非 ACI 组的血清 IGFBP-4 和 PLGF 水平分别呈正相关性 ($r=0.796, 0.750$, 均 $P<0.01$)。非 ACI 组的 IGFBP-4 和 PLGF 水平分别与 SWV 呈负相关性, 与 EI 呈正相关性 ($r_{\text{IGFBP-4}}=-0.823, 0.835$, 均 $P<0.01$; $r_{\text{PLGF}}=-0.794, 0.812$, 均 $P<0.01$)。ACI 组的 IGFBP-4 和 PLGF 水平分别与 SWV 呈负相关性, 与 EI 呈正相关性 ($r_{\text{IGFBP-4}}=-0.833, 0.851$, 均 $P<0.01$; $r_{\text{PLGF}}=-0.819, 0.827$, P 均 <0.01)。结论 IGFBP-4 和 PLGF 可能参与颈动脉斑块破裂的病理过程。检测血清 IGFBP-4 和 PLGF 水平可对患者颈动脉斑块的不稳定性进行评估进而预测 ACI 的发生。

关键词: 急性脑缺血; 颈动脉斑块; 胰岛素样生长因子结合蛋白-4; 胎盘生长因子

中图分类号: R743.3; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 05-124-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.05.028

Correlation between the Levels of IGFBP-4, PIGF in Serum and Carotid Plaque Instability in Patients with Acute Cerebral Ischemia

ZHANG Pan¹, XUE Wei^{2a}, ZHANG Xiong^{2b}, KONG Wei^{2c}

(1. Department of Ultrasound Medicine, Central Hospital of Shangluo City, Shaanxi Shangluo 726000, China;

2a. Department of Blood Transfusion; 2b. Department of Clinical Laboratory; 2c. Department of Neurology, the First People's Hospital of Xianyang City, Shaanxi Xianyang 712000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the changes of serum insulin-like growth factor binding protein-4 (IGFBP-4) as well as placental growth factor (PIGF) levels and carotid plaque instability in patients with acute cerebral ischemia. **Methods** 105 patients with carotid plaque who were hospitalized in the Department of Neurology of the Central Hospital of Shangluo City and the First People's Hospital of Xianyang City between June 2018 and June 2020 were selected as the research objects. According to whether the patients had the acute cerebral ischemia (ACI), they were divided into ACI group (57 cases) and non ACI group (48 cases). The serum levels of IGFBP-4 and PIGF were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. All subjects underwent carotid ultrasound contrast-enhanced examination. The plaque thickness, length, shear wave velocity (SWV) and echo intensity (EI) were observed. The correlation between the changes of the above indexes and the carotid plaque instability was compared and analyzed. **Results** The serum levels of IGFBP-4 and PIGF in non ACI group and ACI group were ($5.39 \pm 1.43, 7.27 \pm 1.83$) ng/ml and ($51.09 \pm 3.66, 83.21 \pm 7.97$) ng/L, respectively. Compared with non ACI group, the serum levels of IGFBP-4 and PIGF in ACI group were significantly higher, the difference were statistically significant ($t=10.210, 27.237, P=0.000$). There was a positive correlation between serum IGFBP-4 and PIGF levels in ACI group and non ACI group ($r=0.796, 0.750$, all $P<0.01$). The levels of IGFBP-4 and PIGF in non ACI group were negatively correlated with SWV and were positively

作者简介: 张盼 (1986-), 女, 本科学历, 主治医师, 研究方向: 脑卒中标志物的研究, E-mail: 2191487760@qq.com。

通讯作者: 薛伟 (1967-), 男, 本科学历, 副主任技师, 研究方向: 脑卒中标志物的研究, E-mail: 3109793933@qq.com。

correlated with EI ($r_{\text{IGFBP-4}} = -0.823, 0.835$, all $P < 0.01$; $r_{\text{PLGF}} = -0.794, 0.812$, all $P < 0.01$). The levels of IGFBP-4 and PLGF in ACI group were negatively correlated with SWV and were positively correlated with EI ($r_{\text{IGFBP-4}} = -0.833, 0.851$, all $P < 0.01$; $r_{\text{PLGF}} = -0.819, 0.827$, all $P < 0.01$). **Conclusion** IGFBP-4 and PLGF may be involved in the pathological process of carotid plaque rupture. Detection of serum IGFBP-4 and PLGF levels can evaluate the carotid plaque instability and predict the occurrence of ACI.

Keywords: acute cerebral ischemia; carotid plaque; insulin-like growth factor binding protein-4; placental growth factor

既往研究表明,缺血性脑卒中的发生与颈动脉斑块的形成及其稳定性有关^[1]。颈动脉斑块大多数由动脉粥样硬化引起,斑块内出血引起斑块破裂脱落可增加患者发生缺血性脑卒中的风险^[2-3]。研究显示胰岛素样生长因子结合蛋白-4 (insulin like growth factor binding protein-4, IGFBP-4) 是近年来发现的一种评价动脉粥样硬化斑块不稳定性的非创伤性标志物^[4]。另外胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF) 已被证实与斑块内新生血管形成有关,高水平的 PLGF 可能诱导斑块的破裂^[5]。本研究通过分析急性脑缺血 (acute cerebral ischemia, ACI) 患者血清 IGFBP-4 和 PLGF 水平的变化,旨在探讨两指标与颈动脉斑块不稳定性的相关性,进而为 ACI 的风险评估提供依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 6 月 ~ 2020 年 6 月在商洛市中心医院和咸阳市第一人民医院神经内科住院治疗的 105 例颈动脉斑块患者 (商洛市中心医院 45 例,咸阳市第一人民医院 60 例) 作为研究对象,其中高血压病患者 58 例、糖尿病患者 22 例、冠心病患者 11 例。所有患者均接受头部计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 和 (或) 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 检查,依据患者是否发生 ACI 分为 ACI 组和非 ACI 组。ACI 组纳入 57 例患者,其中男性 32 例,女性 25 例,年龄 52 ~ 81 岁,平均年龄 63.53 ± 7.92 岁。非 ACI 组纳入 48 例患者,其中男性 28 例,女性 20 例,年龄 50 ~ 85 岁,平均年龄 62.37 ± 8.13 岁。ACI 组和非 ACI 组患者的年龄和性别以及高血压病、糖尿病和冠心病等危险因素比较,差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。ACI 诊断标准符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018^[6],并经头部 CT 和 (或) MRI 证实。纳入标准:颈动脉超声显示有斑块;斑块位于颈动脉分叉处,有明显不稳定性特征;二维声像显示斑块特征为极低回声、脂质核心不均质回声、纤维帽厚薄不均等;无超声造影禁忌证。排除标准:有严重心、肺、肝和肾等器官功能不全者;既往有过敏病史、肿瘤性疾病和颅内出血性疾病者;意识不清及不能配合检查者。本研究符合医学伦理学标准,并经商洛市中心医院和咸阳市第一人民医院医学伦理委员会批准,并得到所有患者的知情同意。

1.2 仪器与试剂 两家医院均采用 IU22 型彩色多

普勒超声诊断仪 (飞利浦,美国) 行颈动脉超声检查,采用 Logiq E9 超声诊断仪 (美国 GE 公司) 行颈动脉造影检查,探头频率为 5~12MHz。咸阳市第一人民医院的 PLGF 试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,商洛市中心医院的 PLGF 试剂盒购自上海钰博生物科技有限公司。两家医院的 IGFBP-4 试剂盒均购自上海晶抗生物工程有限公司。PLGF 和 IGFBP-4 水平的检测步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。实验仪器每半年做一次计量校正。参照美国临床和实验室标准协会 EP9-A2 文件,以金城医学检验中心实验室检测系统作为比较系统,商洛市中心医院和咸阳市第一人民医院实验室检测系统作为待评系统,检测患者血清 IGFBP-4 和 PLGF 水平,对测定结果进行比对分析。两家实验室检测 IGFBP-4 和 PLGF 的精密度均符合要求。检测结果显著相关,并为临床可接受。

1.3 方法 收集分析所有研究对象的临床资料。采用酶联免疫吸附法检测血清 IGFBP-4 和 PLGF 水平。所有研究对象均接受颈动脉超声造影检查。观察患者的斑块厚度、长度、剪切波速度 (shear wave velocity, SWV) 及回声强度 (echo intensity, EI)。

1.3.1 血样采集: 所有研究对象禁食 8 h 后被采集 5 ml 静脉血样,以 3 000 r/min 离心 15 min 后分离血清,用于检测 IGFBP-4 和 PLGF 水平。

1.3.2 颈动脉超声造影检查: 患者仰卧位头部偏向对侧,充分暴露颈部。采用彩色超声诊断仪的线阵探头,检查双侧颈总动脉和颈内动脉,观察有无斑块及斑块的形态和内部回声。颈动脉内中膜厚度 ≥ 1.2 mm 为有斑块存在。测量斑块的长轴和短轴切面的长度及厚度。斑块回声强度分为低回声、混合回声和强回声。低回声斑块被定义为不稳定斑块。采用超声诊断仪的 9L 线阵探头,在双幅颈动脉造影模式下将聚焦区调至颈动脉后壁水平处,实时观察斑块显影全过程。根据时间-强度曲线的峰值强度与基础强度差值,计算 EI。采用彩色超声诊断仪的 9L4 线阵探头,选取并固定斑块长轴切面,在斑块区固定取样框后计算 SWV。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 21.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。PLGF 和 IGFBP-4 水平及 SWV 和 EI 的组间比较采用 t 检验。颈动脉斑块破裂诱发 ACI 的危险因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。相

关性分析采用 Pearson 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者颈动脉斑块特征分析及血清 IGFBP-4 和 PLGF 水平分析 见表 1。与非 ACI 组比较, ACI 组颈动脉斑块的 SWV 显著降低, EI 显著增大 (均 $P < 0.01$)。ACI 组颈动脉斑块的长度和厚度与非 ACI 组比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。ACI 组的 IGFBP-4 和 PLGF 水平与非 ACI 组比较显著增高, 差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 见表 2。多因素 Logistic 回归分析结果显示, SWV, EI, IGFBP-4 和

表 2 多因素 Logistic 回归分析

自变量	回归系数	标准误	Wals	P 值	OR(95%CI)
SWV	0.926	0.183	7.663	< 0.01	1.906(1.572~2.770)
EI	0.832	0.169	7.324	< 0.01	1.876(1.396~2.497)
IGFBP-4	1.033	0.493	8.931	< 0.01	2.452(2.223~3.364)
PLGF	1.049	0.532	9.427	< 0.01	2.599(2.285~3.596)

2.3 相关性分析 见表 3。两组患者血清 IGFBP-4 和 PLGF 水平呈正相关性 (ACI 组回归方程 $Y=0.32X-10.61$, $r=0.796$, $P<0.01$; 非 ACI 组回归方程 $Y=0.13X-2.5$, $r=0.750$, $P<0.01$)。两组患者血清 IGFBP-4 和 PLGF 水平分别与 SWV 呈负相关性, 而与 EI 呈正相关性 (均 $P<0.01$)。

表 3 血清 IGFBP-4 和 PLGF 水平相关性分析 (r 值)

项目	非 ACI 组		ACI 组	
	SWV	EI	SWV	EI
IGFBP-4	-0.823	0.835	-0.833	0.851
PLGF	-0.794	0.812	-0.819	0.827

3 讨论

动脉粥样硬化是脑卒中发生发展的重要病理基础。研究证实, 动脉粥样硬化斑块是否会引起临床缺血事件发生主要取决于斑块易损性^[7], 其形成与炎症反应密切相关^[8]。动脉粥样硬化不稳定斑块主要为易损性斑块, 其存在大而松的脂质坏死核心, 斑块表面存在薄而脆弱的纤维帽, 同时斑块周围伴有大量的炎症细胞浸润、内皮细胞剥脱或伴有血小板聚集等, 并存在严重的血管狭窄^[9]。超声造影技术能进行血管追踪, 可靠、客观、无创地评估不稳定斑块的破裂风险。近年来声脉冲辐射力弹性成像技术通过向特定组织区域发射脉冲信号, 准确检测组织横向产生的 SWV, 量化分析组织弹性或硬度, 是目前评估不稳定斑块破裂风险的新型超声诊断技术^[10]。本研究分析显示 ACI 患者颈动脉斑块的 SWV 显著降低, 而 EI 则显著增高。这与相关文献^[9]的研究结果一致。提示 SWV 和 EI 与颈动脉斑块的不稳定性相关。

PLGF 均为颈动脉斑块破裂诱发 ACI 的独立危险因素 (均 $P < 0.01$)。

表 1 两组患者颈动脉斑块特征及血清 IGFBP-4 和

PLGF 水平分析 ($\bar{x} \pm s$)

项目	非 ACI 组 (n=48)	ACI 组 (n=57)	t 值	P 值
斑块厚度 (mm)	3.09 ± 0.77	2.89 ± 0.73	0.838	0.404
斑块长度 (mm)	11.63 ± 1.26	11.91 ± 1.37	0.062	0.951
SWV(m/s)	2.47 ± 0.63	1.93 ± 0.56	5.574	0.000
EI(dB)	2.73 ± 1.29	3.79 ± 1.52	3.854	0.000
IGFBP-4(ng/ml)	5.39 ± 1.43	7.27 ± 1.83	10.210	0.000
PLGF(ng/L)	51.09 ± 3.66	83.21 ± 7.97	27.237	0.000

胰岛素样生长因子结合蛋白 (insulin like growth factor binding protein, IGFBP) 通过阻碍胰岛素样生长因子与其受体的结合而抑制胰岛素样生长因子的生物学活性^[11]。临床研究^[12]提示妊娠相关蛋白 -A 直接参与动脉粥样硬化的病理过程并与易损斑块的不稳定性密切相关。代新春等^[4]的研究认为妊娠相关蛋白 -A 可水解 IGFBP-4, 引起局部胰岛素样生长因子浓度升高, 进而促进巨噬细胞活化并释放炎症因子从而增加斑块的不稳定性。GEORGE 等^[12]也报道了 IGFBP-4 可能参与动脉粥样硬化斑块破裂的病理过程。本研究分析的结果显示, ACI 患者血清 IGFBP-4 水平明显增高, 且 IGFBP-4 水平与颈动脉斑块的 SWV 及 EI 具有显著相关性, 提示 IGFBP-4 可能与颈动脉斑块的不稳定性有关, 检测 IGFBP-4 水平可以评估颈动脉斑块破裂的风险并能预测 ACI 的发生。

PLGF 是人胎盘分泌的一种血管内皮细胞生长因子。除胎盘外, 心脏、甲状腺、骨骼肌及肺等组织亦可表达 PLGF。PIGF 还可以动员单核 / 巨噬细胞参与血管壁的炎症反应, 刺激血管平滑肌细胞增殖, 增加动脉粥样硬化斑块的不稳定性^[13]。研究显示, PIGF 作为促炎性介质通过募集炎症细胞参与动脉粥样硬化斑块内病理性血管的生成, 进而引起斑块内出血并导致斑块破裂^[14]。本研究分析发现, ACI 患者血清中的 PLGF 水平明显高于非 ACI 患者, 且 PLGF 水平与颈动脉斑块的 SWV 及 EI 具有正相关性。进一步印证了 PLGF 与颈动脉斑块不稳定性的相关性, 提示高水平的 PLGF 可能促进颈动脉斑块的破裂进而诱导 ACI 的发生。

本研究通过对ACI患者血清IGFBP-4和PLGF水平与超声检查结果的相关性分析发现,IGFBP-4和PLGF与颈动脉斑块的不稳定性有关。检测血清IGFBP-4和PLGF水平可评估颈动脉斑块破裂的风险进而预测ACI的发生。

参考文献:

- [1] 申晓平, 窦志杰, 白磊鹏, 等. 老年脑梗死患者血清血管生成素样蛋白8水平与颈动脉不稳定斑块的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(4): 397-401.
SHEN Xiaoping, DOU Zhijie, BAI Leipeng, et al. Relationship between serum ANGPTL8 level and carotid unstable plaques in elderly cerebral infarction patients [J]. Chinese Journal of Geriatric Heart Brain and Vessel Diseases, 2020, 22 (4): 397-401.
- [2] JIN Wei, WU Weiwen, YANG Kang, et al. The single nucleotide polymorphisms of chromosome 9p21 and CD147 were relevant with the carotid plaque risk in acute cerebral infarction patients among Chinese Han population[J]. Journal of Molecular Neuroscience, 2020, 70(8): 1282-1292.
- [3] 李振洲, 任力杰, 邵玉凤, 等. CEUS颈动脉斑块灌注模式与短暂性脑缺血发作患者卒中发病的关系[J]. 中国医学影像技术, 2017, 33(4): 534-538.
LI Zhenzhou, REN Lijie, SHAO Yufeng, et al. Relationship between perfusion mode of carotid plaque in CEUS and ischemic stroke in transient ischemic attack patients [J]. Chinese Medical Imaging Technology, 2017, 33 (4): 534-538.
- [4] 代新春, 曹丰. 胰岛素样生长因子结合蛋白-4作为动脉粥样硬化易损斑块标志物的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(1): 56-59.
DAI Xinchun, CAO Feng. Research progress on insulin-like growth factor-binding protein-4 as a marker of vulnerable atherosclerotic plaque [J]. Chinese Journal of Multiple Organ Diseases in the Elderly, 2019, 18 (1): 56-59.
- [5] 苏晓莉, 王选琦, 吴晓鹏, 等. PLGF和sTie-2与冠状动脉临界病变患者靶血管定量造影特征的相关性研究[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(12): 1540-1543.
SU Xiaoli, WANG Xuanqi, WU Xiaopeng, et al. Correlation among placental growth factor, soluble tyrosine kinase receptor-2 and quantitative angiography features of target vessels in patients with coronary borderline lesions[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2018, 10 (12): 1540-1543.
- [6] 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2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chinese Journal of Neurology, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] 邓先明, 陈光忠. 解聚蛋白样金属蛋白酶-4与颈动脉及冠状动脉易损斑块关系的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(10): 627-630, 635.
DENG Xianming, CHEN Guangzhong. Research progress on the correlation between a disintegrin-like metalloproteinase-4 and vulnerable plaque in carotid and coronary arteries[J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2020, 17(10): 627-630, 635.
- [8] 王艳, 张华, 阮华玲, 等. 老年颈动脉粥样硬化叶酸、VitB12治疗患者血清HIF-1 α , CD62p和hsCRP水平表达的变化[J]. 现代检验医学杂志, 2018, 33(6): 99-102.
WANG Yan, ZHANG Hua, RUAN Hualing, et al. Changes of serum HIF-1 α , CD62p and hsCRP expression in elderly patients treated with folic acid and VitB12 [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(6): 99-102.
- [9] 刘洋, 张舒媛, 司斌, 等. 冠状动脉CT血管成像检测对冠状动脉易损斑块和主要不良心血管事件风险预测的评估[J]. 中国循环杂志, 2020, 35 (9), 894-899.
LIU Yang, ZHANG Shuyuan, SI Bin, et al. Atherosclerotic plaque features detected by coronary computed tomography angiography and their roles in predicting the occurrence of future cardiovascular events[J]. Chinese Circulation Journal, 2020, 35 (9), 894-899.
- [10] 宋燕, 胡兵, 周游. 声脉冲辐射力弹性成像联合超声造影对急性脑缺血患者的诊断价值[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26(3): 289-292.
SONG Yan, HU Bing, ZHOU You. Diagnostic value of acoustic radiation force impulse imaging combined with contrast-enhanced ultrasound in patients with acute cerebral ischemia [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine in Intensive and Critical Care, 2019, 26 (3): 289-292.
- [11] 张贺, 勾荣彬, 牛含虚, 等. 胰岛素样生长因子结合蛋白4转基因小鼠脑内细胞分化的研究[J]. 首都医科大学学报, 2018, 39(6): 910-916.
ZHANG He, GOU Rongbin, NIU Hanxu, et al. Neural cell differentiation in the brain of insulin-like growth factor binding protein 4 transgenic mouse [J]. Journal of Capital Medical University, 2018, 39(6): 910-916.
- [12] GEORGE M J, KLEVELAND O, GARCIA-HERNANDEZ J, et al. Novel insights into the effects of interleukin 6 antagonism in Non-ST-Segment-Elevation myocardial infarction employing the SOMAscan proteomics platform[J]. Journal of the American Heart Association, 2020, 9(12): e015628.
- [13] 刘美香, 马丽丽, 蔡姝萍. 前循环脑梗死患者血清PLGF水平与颈动脉粥样斑块超声特征的相关性研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2017, 34(3): 265-267.
LIU Meixiang, MA Lili, CAI Shuping. Correlation between serum Placenta growth factor and the color Doppler ultrasonography of plaque in carotid arteries of cerebral infarction patients with anterior infarction [J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2017, 34 (3): 265-267.
- [14] 王瑞, 董瑞国. 血清炎症标记物与颈动脉斑块稳定性[J]. 国际脑血管病杂志, 2019, 27(1): 57-62.
WANG Rui, DONG Ruiguo. Serum inflammation markers and carotid plaque stability[J]. International Journal of Cerebrovascular Diseases, 2019, 27(1): 57-62.

收稿日期: 2021-01-25

修回日期: 2021-04-14