

缺血性脑卒中患者行颈动脉支架成形术前血清 CCR5, SDF-1 mRNA 表达水平与术后支架内再狭窄的相关性研究

何涛^a, 孔德强^a, 韩雪飞^a, 索志超^b, 高倩兰^a, 吕金梅^a

(廊坊市人民医院 a. 神经内科; b. 检验科, 河北廊坊 065000)

摘要:目的 分析术前血清趋化因子受体5 (chemokine receptor 5, CCR5)、基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 表达水平与缺血性脑卒中 (cerebral ischemic stroke, CIS) 患者行颈动脉支架成形术 (carotid artery stenting, CAS) 后支架内再狭窄 (in-stent restenosis, ISR) 的关系。方法 选取廊坊市人民医院2019年6月~2021年1月成功行CAS的158例缺血性脑卒中患者, 收集患者临床资料, 检测患者CAS术前血清CCR5和SDF-1信使核糖核酸 (messenger RNA, mRNA) 表达水平, 根据CAS后一年有无ISR将患者分为ISR组 (n=30) 和非ISR组 (n=128)。比较ISR组和非ISR组临床资料、血清CCR5和SDF-1 mRNA表达水平; 分析血清CCR5, SDF-1 mRNA表达水平与管腔直径缩小率的相关性、缺血性脑卒中患者CAS后发生ISR的影响因素、血清CCR5, SDF-1 mRNA表达水平对缺血性脑卒中患者CAS后发生ISR的预测价值。结果 ISR组糖尿病比例 (63.33%)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 水平 (2.57 ± 0.46 mmol/L)、血清CCR5 (1.24 ± 0.22) 和SDF-1 mRNA (1.32 ± 0.22) 表达水平高于非ISR组 (42.97%, 2.15 ± 0.34 mmol/L, 0.97 ± 0.15 , 1.00 ± 0.12), 差异均有统计学意义 ($\chi^2=4.048$, $t=5.668$, 8.233 , 10.786 , 均 $P < 0.05$); 血清CCR5和SDF-1 mRNA表达水平均与术后一年管腔直径缩小率呈正相关 ($r=0.516$, 0.583 , $P=0.014$, 0.008); 糖尿病、CCR5和SDF-1 mRNA是影响缺血性脑卒中患者行CAS后发生ISR的危险因素 (Wald $\chi^2=7.057$, 5.702 , 6.265 , $P=0.008$, 0.017 , 0.012); 血清CCR5和SDF-1 mRNA二者联合预测缺血性脑卒中患者CAS后发生ISR的曲线下面积分别为0.848, 0.912, 0.956; 二者联合优于血清CCR5和SDF-1 mRNA单独预测 ($Z=2.192$, 2.494 , $P=0.028$, 0.013)。结论 术前血清CCR5和SDF-1 mRNA表达水平与缺血性脑卒中患者CAS后ISR的发生密切相关, 二者对ISR的发生具有一定的预测效能。

关键词: 缺血性脑卒中; 趋化因子受体5; 基质细胞衍生因子-1; 颈动脉支架成形术; 支架内再狭窄

中图分类号: R743.3; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 06-171-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.06.033

Correlation between Serum CCR5, SDF-1 mRNA Expression Levels and Postoperative In-stent Restenosis in Patients with Ischemic Stroke before Carotid Artery Stenting

HE Tao^a, KONG De-qiang^a, HAN Xue-fei^a, SUO Zhi-chao^b, GAO Qian-lan^a, LÜ Jin-mei^a

(a. Department of Neurology; b. Department of Clinical Laboratory, Langfang People's Hospital, Hebei Langfang 065000, China)

Abstract: Objective To analyze the relationship between the expression levels of preoperative serum chemokine receptor 5 (CCR5), stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) and in-stent restenosis (ISR) after carotid artery stenting (CAS) in patients with cerebral ischemic stroke (CIS). **Methods** 158 patients with cerebral ischemic stroke who successfully underwent CAS in Langfang People's Hospital from June 2019 to January 2021 were selected. The clinical data were collected, the expression levels of serum CCR5 and SDF-1 messenger RNA (mRNA) were detected before CAS. According to the presence or absence of ISR one year after CAS, the patients were divided into ISR group (n=30) and non ISR group (n=128). The clinical data, the expression levels of serum CCR5 and SDF-1 mRNA in ISR group and non ISR group were compared. The correlation between the expression levels of serum CCR5 and SDF-1 mRNA and the reduction rate of lumen diameter, the influencing factors of ISR after CAS in patients with cerebral ischemic stroke, and the predictive value of the expression levels of serum CCR5 and SDF-1 mRNA for ISR after CAS in patients with cerebral ischemic stroke were analyzed. **Results** The proportion of diabetes (63.33%), LDL-C levels (2.57 ± 0.46 mmol/L), serum CCR5 (1.24 ± 0.22) and SDF-1 mRNA (1.32 ± 0.22) expression levels in ISR

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目 (编号 20201306); 廊坊市科技支撑计划项目 (编号 2020013074)。

作者简介: 何涛 (1981-), 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 脑血管病神经介入, E-mail: hetaotao5723@163.com。

group were higher than those in non ISR group (42.97%, 2.15 ± 0.34 mmol/L, 0.97 ± 0.15 , 1.00 ± 0.12), the differences were statistically significant ($\chi^2=4.048$, $t=5.668$, 8.233, 10.786, all $P < 0.05$). The expression levels of serum CCR5 and SDF-1 mRNA were positively correlated with the reduction rate of lumen diameter one year after operation ($r=0.516$, 0.583, $P=0.014$, 0.008). Diabetes mellitus, CCR5, SDF-1 mRNA was a risk factor for ISR after CAS in patients with cerebral ischemic stroke (Wald $\chi^2=7.057$, 5.702, 6.265, $P=0.008$, 0.017, 0.012). The areas under curve of serum CCR5, SDF-1 mRNA and their combination in predicting ISR after CAS in patients with cerebral ischemic stroke were 0.848, 0.912 and 0.956 respectively, and the combination of the two was better than the prediction of serum CCR5 and SDF-1 mRNA alone ($Z=2.192$, 2.494, $P=0.028$, 0.013). **Conclusion** The expression levels of serum CCR5 and SDF-1 mRNA before operation were closely related to the occurrence of ISR after CAS in patients with cerebral ischemic stroke, and they have a certain predictive effect on the occurrence of ISR.

Keywords: cerebral ischemic stroke; chemokine receptor 5; stromal cell-derived factor-1; carotid artery stenting; in-stent restenosis

缺血性脑卒中 (cerebral ischemic stroke) 是一种由脑血管狭窄或闭塞引起的神经系统疾病, 发病率及致死率均较高, 也是导致长期残疾的第一大原因^[1]。缺血性脑卒中约 20% ~ 30% 病例归因于同侧颈动脉斑块, 颈动脉支架成形术 (carotid artery stenting, CAS) 已被认为是治疗颈动脉狭窄患者的安全有效方法^[2]。然而术后的支架内再狭窄 (in-stent restenosis, ISR) 问题仍较为严重且有待解决。因此, 探究与 ISR 发生发展相关的分子机制对于预防 ISR, 提高 CAS 的治疗疗效有重要意义。趋化因子受体 5 (chemokine receptor 5, CCR5) 位于 3 号染色体短臂 21 位, 记为 3p21, 是一种 G 蛋白偶联受体, 参与将白细胞募集到组织损伤部位, 其不仅在免疫细胞中表达, 还在神经元、神经胶质和血管细胞等脑细胞中表达^[3]。基质细胞衍生因子 -1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1) 又称为 CXCL12, 是一种与两种受体蛋白趋化因子受体 (CXCR) 4 和 CXCR7 结合的趋化因子蛋白, 能够调节各种生物过程, 包括炎症反应、血管形成、神经发育等^[4]。有研究显示缺血性脑卒中患者血清 SDF-1, CCR5 信使核糖核酸 (messenger RNA, mRNA) 水平增加^[3,5]。然而 CCR5 和 SDF-1 mRNA 与缺血性脑卒中患者行 CAS 后发生 ISR 的关系还未有报道。本研究采用实时荧光定量 PCR (quantitative real time-PCR, qRT-PCR) 技术检测缺血性脑卒中患者 CAS 术前血清 CCR5 和 SDF-1 mRNA 水平, 探究缺血性脑卒中患者外周血中是否存在显著性差异的基因, 分析二者在 CAS 后 ISR 发生机制中的作用, 进而为减少 ISR 的发生风险及其诊治提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取廊坊市人民医院 2019 年 6 月 ~ 2021 年 1 月成功行 CAS 的缺血性脑卒中患者 158 例, 其中男性 91 例, 女性 67 例, 年龄 49~77 (67.71 ± 7.95) 岁, 身体质量指数 (body mass index, BMI) $18.83 \sim 28.59$ (23.02 ± 2.26) kg/m²。

纳入标准: ①患者均符合缺血性脑卒中诊断标准^[6]; ②经头颈部 CT 血管造影 (CT angiography, CTA) 或数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA) 提示颈动脉狭窄, 符合 CAS 手术指征^[7], 并成功行该手术; ③术前 3 天及术后接受用药, 且用药情况一致, 支架材料一致。排除标准: ①入组前三个月有免疫抑制剂或抗生素使用史; ②并发心肌梗死; ③出血性脑梗死; ④既往有 CAS 史; ⑤凝血功能障碍; ⑥失访患者; ⑦发生颅内感染或大面积梗死。本研究患者及家属签署知情同意书, 并经医院伦理委员会批准 (批准号 LS2019-3-2)。

1.2 仪器与试剂 全自动生化分析仪 (型号 AU5800, 美国贝克曼库尔特公司), 微量核酸蛋白分析仪 (型号 Nano-600), 荧光定量 PCR 仪 (Cycler 480, 上海嘉鹏科技有限公司); RNA 提取试剂盒 (批号: 19241ES50, 上海翌圣生物科技股份有限公司), PCR 试剂盒 (批号: 17ES603, 上海翌圣生物科技股份有限公司); 逆转录酶 (批号: FSQ-201, 上海东洋纺生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集: 收集患者一般人口学资料、基础疾病史、CAS 术前实验室指标 [白细胞计数 (white blood cell count, WBC)、糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)]。

1.3.2 血清 CCR5, SDF-1 mRNA 表达水平的检测: 患者入院后 CAS 术前抽取空腹外周血 5 ml, 离心取血清, 使用 RNA 提取试剂盒从血清中得到总 RNA, 然后通过微量核酸蛋白分析仪检测 RNA 质量和浓度, 挑选合格的样品, 吸取 2 μ g RNA 按照逆转录酶说明书得到 cDNA, 然后使用 PCR 试剂盒

配制成 10 μ l 反应体系,并在荧光定量 PCR 仪上采集信号。引物由苏州金唯智生物科技有限公司合成,具体序列均列于表 1。CCR5, SDF-1 均以 GAPDH 为内参,使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 CCR5 和 SDF-1 mRNA 的表达水平。

表 1	引物序列
基因	序列
CCR5	正向: 5'-TGTCCCTTCTGGGCTCACTAT-3' 反向: 5'-TGGACGACAGCCAGGTACCTA-3'
SDF-1	正向: 5'-CTCCGCTGTACCTTCCG-3' 反向: 5'-TGTGCCCTTCAGATTGTAGCC-3'
GAPDH	正向: 5'-CAACTGCTCGTTGGACAACCAT-3' 反向: 5'-GCACGACACTCACAATGTTTC-3'

1.3.3 术后随访: 术后一年患者行头颈部 CTA 或 DSA 复查,根据复查结果判断是否发生 ISR,随访截止时间 2022 年 1 月。管腔直径较 CAS 后缩小 30% 及以上为有 ISR,管腔直径较 CAS 后缩小 50% 及以上为明显的 ISR^[7]。本研究中 ISR 定义为管腔直径缩小 30% 及以上。根据 CAS 后一年有无

表 2 ISR 组和非 ISR 组临床资料比较 [($\bar{x} \pm s$), n (%)]

项目	ISR 组 ($n=30$)	非 ISR 组 ($n=128$)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	68.23 \pm 7.50	67.59 \pm 8.05	0.397	0.692
性别 (男/女)	18/12	73/55	0.088	0.767
身体质量指数 (kg/m^2)	23.38 \pm 2.65	22.94 \pm 2.17	0.957	0.340
吸烟	16 (53.33)	70 (54.69)	0.018	0.893
饮酒	13 (43.33)	56 (43.75)	0.002	0.967
高脂血症	12 (40.00)	48 (37.50)	0.064	0.800
糖尿病	19 (63.33)	55 (42.97)	4.048	0.044
高血压	15 (50.00)	61 (47.66)	0.053	0.817
WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	6.52 \pm 1.84	7.06 \pm 2.65	1.057	0.292
HbA1c (%)	5.83 \pm 1.19	5.64 \pm 0.96	0.930	0.354
Hcy ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	14.70 \pm 4.26	14.38 \pm 4.75	0.338	0.736
TC (mmol/L)	3.95 \pm 0.82	3.61 \pm 0.94	1.824	0.070
TG (mmol/L)	1.44 \pm 0.39	1.38 \pm 0.27	0.975	0.331
HDL-C (mmol/L)	1.76 \pm 0.53	1.59 \pm 0.48	1.711	0.089
LDL-C (mmol/L)	2.57 \pm 0.46	2.15 \pm 0.34	5.668	0.000

2.2 ISR 组和非 ISR 组血清 CCR5, SDF-1 mRNA 表达水平比较 ISR 组血清 CCR5 (1.24 \pm 0.22), SDF-1 mRNA (1.32 \pm 0.22) 表达水平高于非 ISR 组 (0.97 \pm 0.15, 1.00 \pm 0.12), 差异有统计学意义 ($t=8.233, 10.786$, 均 $P<0.05$)。

2.3 血清 CCR5, SDF-1 mRNA 表达水平与管腔直径缩小率的相关性分析 非 ISR 组管腔直径缩小率为 (22.65 \pm 4.59)%, 而 ISR 组管腔直径缩小率为 (39.50 \pm 7.27)%, 两组间差异有统计学

意义 ($t=15.993$, $P=0.000$)。血清 CCR5 和 SDF-1 mRNA 表达水平均与术后一年管腔直径缩小率呈正相关 ($r=0.516, 0.583$, $P=0.014, 0.008$)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS24.0 软件分析数据,计量资料采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,行 t 检验,计数资料以 n (%) 表示,行 χ^2 检验; Pearson 法分析血清 CCR5, SDF-1 mRNA 表达水平与管腔直径缩小率的相关性; Logistic 回归分析缺血性脑卒中患者 CAS 后发生 ISR 的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 CCR5, SDF-1 mRNA 表达水平对缺血性脑卒中患者 CAS 后发生 ISR 的预测价值,曲线下面积 (AUC) 比较采用 Z 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ISR 组和非 ISR 组临床资料比较 见表 2。ISR 组和非 ISR 组年龄、性别、身体质量指数、吸烟、饮酒、高脂血症、高血压、WBC, HbA1c, Hcy, TC, TG 和 HDL-C 比较差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$); ISR 组糖尿病比例、LDL-C 水平高于非 ISR 组, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

意义 ($t=15.993$, $P=0.000$)。血清 CCR5 和 SDF-1 mRNA 表达水平均与术后一年管腔直径缩小率呈正相关 ($r=0.516, 0.583$, $P=0.014, 0.008$)。

2.4 影响缺血性脑卒中患者 CAS 后发生 ISR 的多因素分析 见表 3。将上述差异有统计学意义的变量 (糖尿病、LDL-C, 血清 CCR5, SDF-1 mRNA) 纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示糖尿病、CCR5 和 SDF-1 mRNA 是影响缺血性脑卒中患者行 CAS 后发生 ISR 的危险因素 (均 $P<0.05$)。

表3 影响缺血性脑卒中患者CAS后发生ISR的多因素分析

项目	β 值	SE 值	Wald χ^2	P 值	OR 值	95%CI
糖尿病	0.364	0.137	7.057	0.008	1.439	1.100 ~ 1.882
LDL-C	0.267	0.142	3.535	0.060	1.306	0.989 ~ 1.725
CCR5 mRNA	0.310	0.130	5.702	0.017	1.364	1.057 ~ 1.760
SDF-1 mRNA	0.373	0.149	6.265	0.012	1.452	1.084 ~ 1.944

2.5 血清 CCR5, SDF-1 mRNA 表达水平对缺血性脑卒中患者 CAS 后发生 ISR 的预测价值 见图 1 和表 4。ROC 曲线结果显示, 血清 CCR5, SDF-1 mRNA 和二者联合预测缺血性脑卒中患者 CAS 后发生 ISR 的 AUC 分别为 0.848, 0.912 和 0.956; 二者联合预测优于血清 CCR5, SDF-1 mRNA 单独预测 ($Z=2.192, 2.494, P=0.028, 0.013$)。

3 讨论

脑卒中在全球死因中排名第二, 每年发生病例超过 1 300 万例, 每年约有 550 万人死于该病, 生存者中约 50% 会导致永久性残疾, 而缺血性脑卒中占脑卒中病例的 80% 左右^[8-9]。目前, CAS 已经成为治疗缺血性脑卒中的重要方案, 然而其术后 ISR 的发生率为 2.70% ~ 33%, 导致复发性脑卒中和神经系统疾病风险增加^[10]。ISR 是一种异常的伤口愈合反应, 或血管重建过程中动脉对创伤适应的不良反应, 主要由新内膜增生和血管重塑过程的相互作用引起, 由于手术或血管内操作, 血管内皮继

发性损伤后平滑肌细胞增殖、迁移, 血管外基质重构, 同时支架植入后形成局部慢性炎症, 促使炎症细胞聚集、活化, 促进炎症因子释放, 使血管内膜增厚, 继而诱发 ISR^[10-11]。

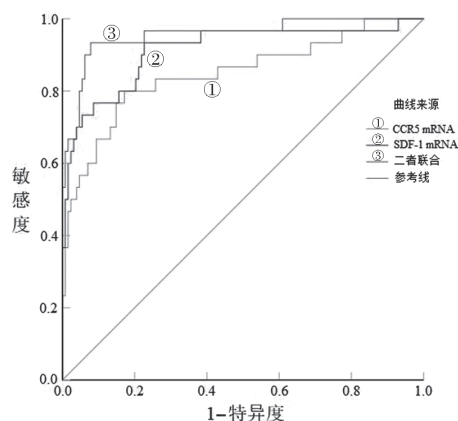


图1 血清 CCR5, SDF-1 mRNA 表达水平预测缺血性脑卒中患者 CAS 后发生 ISR 的 ROC 曲线

表4 血清 CCR5, SDF-1 mRNA 表达水平对缺血性脑卒中患者 CAS 后发生 ISR 的预测价值

类别	AUC	截断值	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
CCR5 mRNA	0.848	1.10	0.758-0.937	80.00	82.80	0.628
SDF-1 mRNA	0.912	1.08	0.844-0.980	77.30	86.70	0.640
二者联合	0.956	-	0.913-0.999	93.30	81.50	0.748

炎症反应是脑缺血后的一个关键级联行为, 旨在通过免疫细胞在生理条件下释放的细胞因子帮助清除受损组织并促进突触重建, 而脑卒中后持续的炎症活动可能会加剧神经组织的损伤^[12]。CCR5 是一种趋化因子受体, 属于整合膜蛋白的 β 趋化因子受体家族, 在外周血白细胞中表达, 其主要通过加重炎症反应来发挥作用。神经系统发生病变时, 内皮细胞大量分泌 CCR5 趋化因子配体 (CC chemokine ligand, CCL) 3, CCL4 和 CCL5, 激活 CCR5, 配体与受体结合, 免疫细胞透过血脑屏障, 聚集到损伤区域, 加重炎症反应^[13-14]。有研究显示 CCR5 的过表达能够有助于内皮祖细胞归巢到受损的内皮细胞, 促进内皮修复, 改善内皮功能障碍^[15]。陈增光等^[16]研究发现颈动脉狭窄患者外周血 CD4⁺T 细胞 CCR5 表达水平显著高于颈动脉正常者, CD4⁺T 细胞 CCR5 表达水平增加与颈动脉狭窄相关。

何宏媛等^[17]研究发现, 脑缺血后 CCR5 能够促进中性粒细胞向缺血部位聚集, 从而加重缺血后损伤。既往研究显示, 疾病状态下 CCR5 mRNA 和蛋白水平具有一致性, 如间歇性缺氧可诱导 THP-1 细胞中 CCR5 mRNA 和蛋白水平增加^[14], 实验性牙周炎大鼠牙周组织中 CCR5 mRNA 和蛋白水平增加^[18]。由于检测 CCR5 mRNA 水平更能从分子生物学角度分析患者 ISR 的发生机制, 故而本研究采用 qRT-PCR 技术研究血清 CCR5 mRNA 表达变化。本研究发现, ISR 组血清 CCR5 mRNA 表达水平较非 ISR 组升高, 且 CCR5 mRNA 与患者术后一年管腔直径缩小率呈正相关, 表明 CCR5 参与 ISR 病理过程, 有望成为预测 ISR 的重要分子标记物。原因可能是由于持续炎症反应将 CCR5 吸引到动脉壁, 在 CCR5 的引导下, CD4⁺T 细胞迁移到病灶中放大炎症反应, 促进动脉粥样硬化及斑块形成, 同时促进

内膜增生,进而引起ISR。

基质细胞衍生因子-1(SDF-1)是一种在中枢神经系统普遍表达的趋化因子蛋白,可通过调节造血干细胞等进入血管活跃区,影响血管新生和侧支循环,与动脉粥样硬化等心血管疾病密切相关^[19]。KONTOS等^[20]研究发现,脑组织缺血会诱导SDF-1上调表达,SDF-1与CXC趋化因子受体4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4)结合后诱导缺血微环境中炎症因子分泌增加,导致脑组织损伤加重。高靖等^[21]研究表明血清SDF-1在急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者中异常上调,SDF-1的高表达与AIS患者病情严重程度呈正相关,预后良好者血清SDF-1水平低于预后不良患者。欧鲤娴等^[22]研究表明,缺血性脑卒中患者血清SDF-1水平与血管狭窄程度呈正相关,还与动脉粥样硬化风险的增加密切相关。张燕楠等^[5]采用qRT-PCR技术检测到SDF-1 mRNA在脑梗死患者血清中上调表达,且与斑块积分、颈总动脉内膜中层厚度相关。为了探究SDF-1参与ISR的调控机制,本研究同样通过qRT-PCR技术检测SDF-1 mRNA水平,结果显示,与非ISR组相比,ISR组患者血清SDF-1 mRNA表达水平升高。进一步分析血清SDF-1 mRNA表达水平与患者术后一年管腔直径缩小率的相关性,结果显示二者呈正相关。提示SDF-1 mRNA可能在ISR病理机制中发挥一定作用,SDF-1可能成为参与ISR发生的重要标志物之一。推测脑缺血引起SDF-1表达增加,SDF-1通过与其他受体结合,调节细胞的定向转移和趋化性,导致血液黏滞性及凝固性增加,处于血栓前状态,进而在炎症过程及颈动脉粥样硬化中发挥作用;同时SDF-1介导局部炎症反应,增加细胞周期蛋白依赖性激酶活性,促进细胞增殖,进而使血管内壁增粗狭窄^[4]。此外,本研究还发现CCR5,SDF-1 mRNA是影响缺血性脑卒中患者行CAS后发生ISR的危险因素,提示CCR5和SDF-1表达水平升高可增加ISR风险,及时动态监控二者水平有助于及早防治ISR。本研究进一步采用ROC曲线分析,血清CCR5和SDF-1 mRNA预测缺血性脑卒中患者CAS后发生ISR的AUC分别为0.848,0.912,二者联合预测的AUC为0.956,优于单独预测效能,该结果可为临床缺血性脑卒中患者行CAS后ISR的发生早期预测提供参考。

综上所述,缺血性脑卒中患者CAS后ISR患者术前血清CCR5,sDF-1 mRNA表达水平均较高,并且是ISR发生的危险因素,二者联合对CAS后发生ISR的预测价值较高,对临床早期预测ISR,尽早治疗有一定应用价值。然而,本研究纳入的样

本量较小,分析结果可能存在偏差,并且CCR5,SDF-1 mRNA调控ISR发生的具体机制尚不清楚,我们将继续开展多中心、大样本探究。

参考文献:

- [1] FATHY N, KORTAM M A, SHAKER O G, et al. Long noncoding RNAs MALAT1 and ANRIL gene variants and the risk of cerebral ischemic stroke: an association study[J]. ACS Chemical Neuroscience, 2021, 12(8): 1351-1362.
- [2] DIANA F, DI GREGORIO M, FRAUENFELDER G, et al. Watershed subarachnoid hemorrhage after middle cerebral artery rescue stenting in patients with acute ischemic stroke[J]. Neuroradiology, 2021, 63(8): 1383-1388.
- [3] PING Suning, QIU Xuecheng, KYLE M, et al. Brain-derived CCR5 contributes to neuroprotection and brain repair after experimental stroke[J]. Aging and Disease, 2021, 12(1): 72-92.
- [4] GAO Jiahui, HE Linhao, YU Xiaohua, et al. CXCL12 promotes atherosclerosis by downregulating ABCA1 expression via the CXCR4/GSK3 β / β -catenin(T120)/TCF21 pathway[J]. Journal of Lipid Research, 2019, 60(12): 2020-2033.
- [5] 张燕楠, 彭云, 黎艾, 等. 脑梗死患者外周血SDF-1/CXCR7表达水平与颈总动脉内膜中层厚度及斑块积分的相关性分析[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(3): 295-299.
ZHANG Yannan, PENG Yun, LI Ai, et al. The correlations between serum SDF-1/CXCR7 and the intima-media thickness and plaque score of the common carotid artery in patients with cerebral infarction [J]. Stroke and Nervous Diseases, 2021, 28(3):295-299.
- [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] 高峰, 杜彬, 秦海强, 等. 2007年颈动脉支架成形术专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2007, 2(5): 430-454.
GAO Feng, DU Bin, QIN Haiqiang, et al. 2007 clinical expert consensus document on carotid stenting [J]. Chinese Journal of Stroke, 2007, 2(5):430-454.
- [8] GAO Jianfei, QIAN Tingting, WANG Wei. CTRP3 activates the AMPK/SIRT1-PGC-1 α pathway to protect mitochondrial biogenesis and functions in cerebral ischemic stroke[J]. Neurochemical Research, 2020, 45(12): 3045-3058.
- [9] HURD M D, GOEL I, SAKAI Y, et al. Current status of ischemic stroke treatment: From thrombolysis to potential regenerative medicine[J]. Regenerative Therapy, 2021, 18(1): 408-417.
- [10] STILO F, MONTELLIONE N, CALANDRELLI R, et al. The management of carotid restenosis: a comprehensive review[J]. Annals of Translational Medicine, 2020, 8(19): 1272.
- [11] 李中中, 苏旭东, 刘琳, 等. 颈动脉支架置入术后支架内再狭窄研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(10): 733-736, 封3.

- LI Zhongzhong, SU Xudong, LIU Lin, et al. Research progress of restenosis after carotid stenting [J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2021, 18(10):733-737, F3.
- [12] XUE Hang, LIU Jianpeng, SHI Lin, et al. Overexpressed microRNA-539-5p inhibits inflammatory response of neurons to impede the progression of cerebral ischemic injury by histone deacetylase 1[J]. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2020, 319(2): C381-C391.
- [13] YAN Jun, XU Weilin, LENAHAH C, et al. CCR5 activation promotes NLRP1-dependent neuronal pyroptosis via CCR5/PKA/CREB pathway after intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2021, 52(12): 4021-4032.
- [14] CHUANG Lipang, CHEN N H, LIN S W, et al. Monocytic C-C chemokine receptor 5 expression increases in in vitro intermittent hypoxia condition and in severe obstructive sleep apnea patients[J]. Sleep & Breathing, 2019, 23(4): 1177-1186.
- [15] ZHANG Zhongwen, WANG Qiannan, YAO Jinming, et al. Chemokine receptor 5, a Double-Edged sword in metabolic syndrome and cardiovascular disease[J]. Frontiers in Pharmacology, 2020, 11(1): 146.
- [16] 陈增光, 纪元, 陈新, 等. 外周血 CD4⁺T 细胞亚群中趋化性细胞因子受体 5 的表达水平与颈动脉狭窄的相关性研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(24): 24-26, 30.
CHEN Zengguang, JI Yuan, CHEN Xin, et al. Correlation between expression levels of chemokine cytokine receptor 5 in CD4⁺ T cell subsets in peripheral blood and carotid stenosis [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2019, 23(24):24-26, 30.
- [17] 何宏媛, 楚世峰, 陈乃宏. CCR5 在神经系统疾病中作用的研究进展 [J]. 中国药理学通报, 2021, 37(6): 760-764.
HE Hongyuan, CHU Shifeng, CHEN Naihong, et al. Research progress of CCR5 in nervous system diseases [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2021, 37(6):760-764.
- [18] 李亚, 熊洁. 实验性牙周炎大鼠牙周组织中趋化因子受体 CCR5, CXCL12, RANTES 表达及意义 [J]. 临床口腔医学杂志, 2022, 38(4): 207-211.
LI Ya, XIONG Jie. The expression of chemokines CCR5, CXCL12 and RANTES in the periodontal tissues of experimental periodontitis rats and its significance [J]. Journal of Clinical Stomatology, 2022, 38(4):207-211.
- [19] LALOS A, TÜLEK A, TOSTI N, et al. Prognostic significance of CD8⁺ T-cells density in stage III colorectal cancer depends on SDF-1 expression[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 775.
- [20] KONTOS C, EL BOUNKARI O, KRAMMER C, et al. Designed CXCR4 mimic acts as a soluble chemokine receptor that blocks atherogenic inflammation by agonist-specific targeting[J]. Nature Communications, 2020, 11(1): 5981.
- [21] 高靖, 王秀艳, 杨红梅, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 SDF-1, UCH-L1 水平变化及其与病情程度 and 预后的关系 [J]. 山东医药, 2021, 61(25):46-48.
GAO Jing, WANG Xiuyan, YANG Hongmei, et al. Changes of serum SDF-1 and UCH-L1 levels in patients with acute ischemic stroke and their relationship with disease severity and prognosis[J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61(25):46-48.
- [22] 欧鲤娴, 孙清己, 侯俊霞, 等. 脑梗死患者血清 sdLDL, GSH-Px, Hcy 及 SDF-1 水平与血管狭窄的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(6):83-86, 110.
OU Lixian, SUN Qingji, HOU Junxia, et al. Study on the correlation between serum sdLDL, GSH-Px, Hcy and SDF-1 levels and vascular stenosis in patients with cerebral infarction [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(6):83-86, 110.

收稿日期: 2022-04-12

修回日期: 2022-05-13

(上接第 161 页)

- YAN Wei, WANG Lingyun, ZHONG Li, et al. Study on the reduction of serum high density lipoprotein cholesterol in patients with hyperbilirubinemia [J]. Experimental and Laboratory Medicine, 2020, 38(5): 906-908.
- [6] JI J Z, MENG Q H. Evaluation of the interference of hemoglobin, bilirubin, and lipids on Roche Cobas 6000 assays[J]. Clinica Chimica Acta, 2011, 412(17/18): 1550-1553.
- [7] 孙丹丹, 秦绪珍, 童飞, 等. 血清样本溶血、黄疸和脂血对 3 种检测系统 9 项生化指标检测结果的干扰评估 [J]. 中国医学装备, 2021, 18(11):46-51.
SUN Dandan, QIN Xuzhen, TONG Fei, et al. Interference assessment of hemolysis, icterus and lipemia of serum specimen on nine biochemical parameters of three analytical systems [J]. China Medical Equipment, 2021, 18(11): 46-51.
- [8] 陈明坤, 李闻捷, 张建荣. 溶血、脂血、黄疸样本对生化项目检测的干扰机制及消除 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(16):2272, 2275.
CHEN Mingkun, LI Wenjie, ZHANG Jianrong. Interference mechanism and elimination of hemolysis, lipemia and icterus on biochemical analysis[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2014, 35(16): 2272, 2275.
- [9] 汪玄文. 胆红素氧化酶法消除胆红素对酶法测定胆固醇的干扰 [J]. 医学检验与临床, 2008, 19(3): 126, 128.
WANG Xuanwen. Elimination of the interference of bilirubin on enzymatic determination of cholesterol by bilirubin oxidase method [J]. Medical Laboratory Science and Clinics, 2008, 19(3): 126, 128.
- [10] VERMEER H J, STEEN G, NAUS A J, et al. Correction of patient results for Beckman Coulter LX-20 assays affected by interference due to hemoglobin, bilirubin or lipids: a practical approach[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2007, 45(1): 114-119.

收稿日期: 2022-03-31

修回日期: 2022-06-23