

· 综述 ·

血清生物标志物与短暂性脑缺血发作的相关性研究进展

陆彦沁¹, 刘莉莉², 王珏¹

1. 南京医科大学上海十院临床医学院, 上海 200072; 2. 上海市虹口区江湾医院, 上海 200434

摘要: 短暂性脑缺血发作(TIA)是指由众多原因引起的一过性脑部缺血,进而导致的局灶性、突发性、可逆性神经功能缺损,发病后症状可迅速缓解,无明显的残疾遗留。但 TIA 患者具有早期卒中高复发的风险,需要尽早积极干预。血清生物标志物对 TIA 患者的病理生理过程有一定提示作用,近年来寻找预测价值高的生物标志物逐渐成为研究的热点。本文就血清生物标志物与 TIA 的相关性之研究进展进行阐述。

关键词: 短暂性脑缺血发作; 血清生物标志物; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 内皮细胞型纤溶酶原激活物抑制物-1; 亲环素 A

中图分类号: R 743.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)01-0127-04

根据统计资料显示,以短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)起病所致脑梗死的概率较一般人群明显增高, TIA 患者中有 1/3 会发生脑梗死,还有 1/3 可能会反复发作 TIA,且 TIA 发病后两年的死亡率达 5%^[1]。TIA 是由脑动脉病变引起的一过性或短暂性、局灶性脑或视网膜功能障碍,临床症状持续时间约 10~20 min,多在 1 h 内恢复,一般不超过 24 h,不遗留神经功能缺损症状和体征,影像学(CT、MRI)检查无责任病灶^[2]。TIA 的发病机制主要与动脉硬化所致血管重度狭窄基础上出现血流动力学改变、微血栓及其他原因(如颅内动脉炎、盗血综合征、心脏病)等有关。然而,最近的一些研究表明,TIA 可能在临床症状出现前后发生脑结构和/或功能的病理变化过程,血清生物标志物有望在 TIA 风险分层、诊断和个体治疗、疾病转归上起到临床指导作用^[3]。有研究表明潜在的生物标志物有助于辅助 TIA 的正确诊断和治疗选择,具有良好的应用前景。本文对相关血清生物标志物在 TIA 中的研究进展作一综述。

1 脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)

Lp-PLA2 是一种非钙离子依赖性磷脂酶,与动脉粥样硬化斑块稳定性密切相关,近年来被广泛研究^[4]。血浆中约 80% 的 Lp-PLA2 与低密度脂蛋白(LDLs)结合并沉积于动脉内膜下,通过氧化形成氧化性低密度脂蛋白(ox-LDL)。Lp-PLA2 特异性水解 ox-LDL 中的氧化磷脂酰胆碱,所产生的产物(氧化游离脂肪酸和溶血磷脂酰胆碱)有明显的促炎及破坏血管内皮的作用,这也解释了 Lp-PLA2 促动脉粥样硬化的特性^[3,5]。同时 Lp-PLA2 作为血管炎性特异性的标志物,其本身的高水平可使内皮细胞受损,促进斑块形成,并可导致斑块破裂、出血,进而影响硬化斑块的稳定性,引起血栓事件。另外 Lp-PLA2 可以破坏血-脑屏障,加速血浆外渗,引起梗死灶周围水肿,对正常组织形成压迫,在早期即对神经功能产生影响^[6]。有研究表明 Lp-PLA2 的含量及活性越高,则 TIA 患者的发生、复发及相关脑血管事件风险也愈高^[7]。高晗清等^[8]

的研究显示,Lp-PLA2、血管炎性因子及头颈部 CT 血管造影(CTA)三者联合预测 TIA 的 ROC 曲线下面积最大,可较好地预测 TIA 患者急性期病情进展的风险,操作简单,可用于筛查早期疾病进展的高危人群。Lin 等^[9]对入组的 3 021 例 TIA 或小卒中患者进行 Lp-PLA2 活性的检测,随访发病 3 个月后缺血性卒中、心血管事件或死亡的发生率,发现 Lp-PLA2 活性是 TIA 后发生心脑血管事件的独立预测因子(校正 $HR = 1.07, 95\% CI: 1.01 \sim 1.13$)。因此,Lp-PLA2 对于 TIA 患者具有良好的预测及评价作用。

2 内皮细胞型纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)基因多态性

PAI-1 是纤溶酶原激活物的重要调节因子,是一种对纤维蛋白溶解有负反馈作用的丝氨酸蛋白酶^[10]。在 PAI-1 基因转录起始点上游的启动子区域存在一处鸟嘌呤单核苷酸的插入/缺失多态性,即 4G/5G 基因多态性。5G 等位基因具有蛋白抑制位点,而 4G 等位基因缺乏此位点,导致 4G 等位基因在体内的活性较 5G 等位基因更高^[11]。而 PAI-1 基因直接影响血浆 PAI-1 活性,甚至在细胞激酶的刺激下,4G/4G 基因型个体体内 PAI-1 水平可达 5G/5G 基因型个体的 6 倍^[12]。PAI-1 是组织型纤维蛋白原抑制剂,主要由平滑肌细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞及血小板等合成分泌,而凝血酶、LDLs、葡萄糖、各种炎症介质、血管紧张素 II 及转化生长因子- β 等均可促进 PAI-1 的表达^[13]。PAI-1 的表达能够抑制纤溶酶原激活剂的活化,限制纤维蛋白的水解,打破纤溶-凝血系统的动态平衡,致凝血功能亢进和微血栓形成,导致缺血性损伤的发生^[14]。袁野等^[15]的研究显示,PAI-1 的高表达可加剧脑血管的狭窄和痉挛,加剧脑组织的缺血缺氧性损伤,致使神经细胞凋亡,进一步加重患者的病情;同时 PAI-1 的上升能够扩大脑组织的损伤范围,使脑组织发生不可逆性神经功能缺损,从而使患者临床预后发生恶化。有研究显示,4G/4G 基因型患者 TIA 及小卒中的发病率更高,尤其是青年卒中的患者^[16]。另有研究表明 PAI-1 4G 纯合子基因可增加动脉血栓所致脑血管

病的风险^[17]。因此,PAI-1 基因对 TIA 有一定的预测作用。

3 亲环素 A (Cyclophilin A, CypA)

CypA 广泛存在于人的细胞质、高尔基体、内质网和核膜等亚细胞结构,在细胞质中含量最为丰富,是一种具有肽酰脯氨酰顺反异构酶活性的蛋白质。在血小板活化、内皮细胞损伤等病理因素下,平滑肌细胞及单核/巨噬细胞可发生氧化应激反应,从而分泌 CypA, CypA 通过其受体 CD147 与细胞表面结合并诱导各种炎症细胞因子的分泌,促进炎症细胞浸润,刺激血管平滑肌细胞增殖和迁移,并通过调节清道夫受体的表达,促进血管壁中 LDLs 的摄取,从而加速动脉粥样硬化的形成^[18-19]。Dawar 等^[20]研究表明 CypA 与细胞中的炎症及血管相关细胞因子密切相关。氧化应激或内皮细胞损伤时,血清 CypA 分泌增加,募集向炎症部位聚集的损伤因子进而加重炎症损伤。张俊等^[21]研究提示,血清 CypA 水平在缺血性脑卒中组 $[14.55 \pm 3.06 \text{ ng/ml}]$ 、TIA 组 $[11.20 \pm 2.17 \text{ ng/ml}]$ 及对照组 $[5.31 \pm 1.09 \text{ ng/ml}]$ 中逐渐降低,表明血清 CypA 水平对于糖尿病患者再次并发 TIA 的临床诊断及预后具有重要意义。CypA 的生物学功能的不断研究表明,CypA 可能是 TIA 的潜在治疗靶点。进一步深入研究 CypA 介导的信号传导中涉及的确切过程,能为 TIA 的发病机制和治疗提供新的理论依据,更好地指导该疾病的临床诊断和治疗。

4 血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF)

PAF 是近年来发现的具有多种生物学活性的内源性脂质因子,通常由中性粒细胞、内皮细胞等在炎症介质、免疫复合物等因素的作用下产生,可诱导血小板活化及改变血管通透性,在脑血管疾病的发生发展中有重大意义^[22]。PAF 具有引起血小板聚集并启动血栓形成的生物学效应,同时作为一种炎症介质可调控炎症相关信号通路,释放氧自由基及兴奋性氨基酸,从而加速粥样硬化斑块的沉积^[23]。在动脉粥样硬化的病理进程中,PAF 与体内血小板膜外侧面的特异性 PAF 受体结合后可与 G 蛋白产生偶联,进而促进血小板和白细胞在内皮上聚集黏附形成血栓^[24]。PAF 与内皮细胞表面的结合位点结合后可刺激内皮细胞,提高细胞内 Ca^{2+} 浓度及释放白三烯,抑制细胞免疫,刺激体液免疫合成 IgG 和 IgE,改变血管通透性,降低血管舒张压,影响血流动力学的稳定^[25]。张俊^[26]根据 TIA 发作后是否进展为脑梗死分为单纯 TIA 组(58 例)和脑梗死组(42 例),同时选取 50 例健康者作为对照组,结果显示血清 PAF 含量呈对照组、单纯 TIA 组、脑梗死组依次增高,表明血清 PAF 水平与 TIA 的发生及早期进展密切相关。有研究显示,50 例 TIA 组患者血浆 PAF 水平明显高于 60 例健康对照组 $[326.8 \pm 70.8 \mu\text{g/L}]$ vs $[169.3 \pm 39.5 \mu\text{g/L}]$, $P < 0.01$ ^[27]。因此,血清 PAF 在 TIA 的发生发展中发挥重要作用,可更好地指导 TIA 的临床疗效及预后。

5 缺血修饰白蛋白 (ischemia modified albumin, IMA)

IMA 是由人血清白蛋白降解修饰发生变化而形成的, HAS-氨基末端是人类特有的一段序列,是某些过渡金属离子,

如钴和铜的结合位点^[28]。人血清白蛋白上这些金属的结合位点在氧化应激和炎症反应等情况下更容易被降解破坏,急性缺氧数分钟内 IMA 水平即可迅速升高。TIA 发作,脑组织缺血缺氧时,无氧代谢反应增加,乳酸堆积,微环境 pH 值降低,羟自由基及脂质过氧化等化学反应导致人血清白蛋白被降解修饰,引起 IMA 水平升高^[29]。薛有平等^[30]研究表明,血清 IMA 水平与 ABCD2 评分呈正相关,可在早期反映脑血流动力学障碍,测定血清 IMA 水平有利于评估病情的严重程度。丁立东等^[31]检测了前循环 TIA 105 例患者的 IMA 水平,结果发病 3 h 血清 IMA 水平明显高于 6 h 及 12 h,且 TIA 患者发病 3 h 明显高于正常对照组 ($P = 0.000$); Pearson 相关分析显示发病 3 h 内血清 IMA 水平与 ABCD2 评分呈正相关 ($r = 0.666$, $P = 0.000$); 表明 IMA 水平在 TIA 发病早期即出现变化,对于疾病的发展及转归均有良好的预测作用。IMA 在与氧化应激有关的疾病中均可升高,其诊断 TIA 的特异性不高,目前对 IMA 形成的机制尚在不断深入研究,希望能用新的检测手段来提高对 TIA 诊断的特异性。

6 超敏 C 反应蛋白 (high sensitivity C reactive protein, hs-CRP)

hs-CRP 是血浆中发现的一种急性期五聚体蛋白,参与炎症反应和先天免疫,是动脉硬化的炎症指标之一^[32]。当机体处在急性脑缺血发作状态时,会有组织损伤和炎症状态病理反应,hs-CRP 通过抑制一氧化氮 (NO) 的生成,促使动脉收缩,致凝血功能紊乱,并引起机体补体系统的激活,从而活化单核细胞、粒细胞,它们在 hs-CRP 刺激下释放炎症因子包括肿瘤坏死因子 (TNF)- α 、白细胞介素 (IL)-6、组织因子,导致血管平滑肌增生、白细胞释放蛋白酶,从而引起动脉粥样硬化纤维帽破裂后血栓形成^[33]。国内的一项研究入组 977 例 TIA 或急性非心源性缺血性卒中,伴有大脑中动脉狭窄的患者,发现 hs-CRP 水平升高可以独立预测 1 年不良结果^[34]。徐东升等^[35]研究发现 TIA 患者的血清 hs-CRP 比正常人明显增高,hs-CRP 与 TIA 发生有密切的联系。薛有平等^[30]研究发现血清 hs-CRP 水平与 ABCD2 评分危险分层相关,测定血清 hs-CRP 有利于病情评估。因此,hs-CRP 在 TIA 早期诊断、神经功能恶化、疾病预后及预测疾病复发中起到重要作用。

7 D-二聚体 (D-Dimer)

D-二聚体是反映血液凝固性增加的一个临床实验室检测指标。它本身是纤维蛋白原 (FIB) 降解产物,反映凝血酶产生和纤维蛋白溶解。TIA 患者出现脑血管缺血缺氧,累及的脑组织受到损伤后,机体发生应激反应,释放出一些具有凝血活性的物质,促使血小板刺激因子增多,产生凝血瀑布反应,继发纤溶系统激活,纤溶酶活性增强,致使 D-二聚体生成量增加,不断损伤动脉内皮细胞,并进一步刺激血小板发生聚集反应,最终在受损动脉的局部形成微栓子,导致活动性斑块形成,发生 TIA^[36]。丁志刚^[37]研究发现,血浆 D-二聚体水平增高显著增加后循环 TIA 患者近期脑梗死的发生风险,同时是其发生的独立危险因素。匡克洪等^[38]研究发现 TIA 患者的凝血系统处于应激状态,D-二聚体等凝血指标明显高于健康人。

Landry 等^[39]研究发现入院时和住院期间 D-二聚体维持较高水平可能预示着 TIA 患者病情进展和预后不良的结局。因此, D-二聚体可为 TIA 的早期诊断提供证据, 对于病情严重程度及预后的临床预测和评估也具有重要的意义。

8 同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)

Hcy 是一种含硫氨基酸, 为蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中产生的重要中间产物, 1969 年 McCully^[40]首次提出 Hcy 可引起动脉硬化性疾病, 并奠定了 Hcy 假说的基础。Hcy 升高与基因和营养环境障碍等多种机制有关, 如基因多态性、营养因素、饮食习惯、疾病与药物引起等。Hcy 在人体血液中含量超过一定浓度, 氧化产生的自由基对血管内皮细胞具有高度毒性, 可促进 LDLs 的氧化, 促进 ox-LDL 的合成, 影响脂质代谢, 破坏机体凝血和纤溶之间的平衡, 造成内皮细胞损伤和功能异常, 同时能通过激活 H_2O_2 介导血管平滑肌细胞增殖, 加速动脉粥样硬化的进展及斑块的不稳定性, 从而增加脑血管疾病的危险性^[41-42]。辛永飞等^[43]研究发现血清 Hcy 水平与 TIA 患者的神经功能缺损危险度分层有关, 并与 TIA 患者预后存在一定联系; 测定和干预 Hcy 水平, 有利于评估和改善 TIA 患者预后。Tang 等^[44]研究发现 TIA 患者的 Hcy 水平显著升高, 并且较大动脉粥样硬化及小动脉闭塞所致脑梗死相比 Hcy 水平升高更为显著。因此, Hcy 水平升高通过促进动脉粥样硬化和血栓形成的机制参与了 TIA 的病理生理过程。

9 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)

TIA 主要病理学改变是在动脉粥样硬化的基础上, 出现易损性斑块不稳定, 而斑块内出血和血流动力学异常在斑块脱落导致 TIA 的过程中起关键作用^[45]。目前, 国际专家组和科学指南均提出 LDL-C 为心脑血管病的独立危险因素, 并在减少心脑血管病事件的治疗方针中提出降低 LDL-C^[46]。LDL-C 是重要的血管内皮损伤因素, 可被巨噬细胞表面的清道夫受体摄入脂质, 介导泡沫细胞形成, 经过氧化修饰后 ox-LDL 可诱导白细胞和内皮细胞黏附, 刺激炎症因子表达增加, 导致炎症级联反应, 促进不稳定性斑块形成^[47-48]。侯凌波等^[49]研究发现 Essen 评分法 + LDL-C + FIB 检测联合可更客观地评估 TIA 患者早期发生脑梗死的风险; 且与 LDL-C 相比, 单项检测血清 FIB 水平在评估 TIA 患者早期发生脑梗死风险的价值有限。因此 LDL-C 对 TIA 诊断、治疗及风险预测有重要临床价值。

10 结 语

TIA 的病理基础是缺血性级联反应, 涉及细胞生物能量衰竭、细胞毒性、氧化应激、血脑屏障功能障碍、微血管损伤、止血激活、缺血性后炎症和最后的神经元、神经胶质细胞和内皮细胞的死亡。血清生物标志物参与了这些缺血性脑血管病的病理过程, 因此通过这些血清标志物的简单联合检测或者结合症状联合运用, 能在临床上起到更好更直接的预测作用, 对 TIA 进行客观性评价和诊断, 制定个体化诊疗方案, 控制 TIA 复发和不良转归。未来希望临床上有更多具有高度特异性和

敏感性的血清生物标志物能为临床医师诊断提供帮助。

参考文献

- [1] Bhargava S, Tyagi SC. Nutriepigenetic regulation by folate-homocysteine-methionine axis: a review[J]. Mol Cell Biochem, 2014, 387(1/2): 55-61.
- [2] Tse D, Hill MD, Coutts SB. Early secondary prevention in transient ischemic attack (TIA) and minor stroke[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2019, 19(6): 34.
- [3] Li JJ, Wang YJ. Blood biomarkers in minor stroke and transient ischemic attack[J]. Neurosci Bull, 2016, 32(5): 463-468.
- [4] Wang Y, Hu S, Ren L, et al. Lp-PLA2 as a risk factor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke with TOAST type of large arterial atherosclerosis[J]. Neurol Res, 2018, 41(1): 1-8.
- [5] Wei LL, Ke ZY, Zhao Y, et al. The elevated lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is associated with the occurrence and recurrence of acute cerebral infarction[J]. Neuroreport, 2017, 28(6): 325-330.
- [6] 张浩江, 钱明月, 葛中林, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 对腔隙性脑梗死患者早期神经功能恶化的预测作用[J]. 中国脑血管病杂志, 2019, 16(4): 181-186.
- [7] 赵振强, 胡兰, 蔡美华, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 和 C 反应蛋白与短暂性脑缺血发作患者风险分层的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(4): 365-368.
- [8] 高晗清, 薛群, 段晓宇, 等. hs-CRP、Lp-PLA2 联合 CT 血管造影在 TIA 及轻型脑卒中急性期疾病进展中的预测价值[J]. 山东医药, 2017, 57(41): 85-87.
- [9] Lin JX, Zheng HW, Cucchiara BL, et al. Association of Lp-PLA2-A and early recurrence of vascular events after TIA and minor stroke[J]. Neurology, 2015, 85(18): 1585-1591.
- [10] Liu Y, Cheng JX, Guo XY, et al. The roles of PAI-1 gene polymorphisms in atherosclerotic diseases: a systematic review and meta-analysis involving 149 908 subjects[J]. Gene, 2018, 673: 167-173.
- [11] 徐航, 王璐, 王宝彦, 等. 纤溶酶原激活物抑制剂-1 启动子基因多态性与静脉血栓栓塞症的相关性研究[J]. 药学与临床研究, 2018, 26(4): 261-264.
- [12] Amiral J, Laroche M, Seghatchian J. A new assay for global fibrinolysis capacity (GFC): Investigating a critical system regulating hemostasis and thrombosis and other extravascular functions[J]. Transfus Apher Sci, 2018, 57(1): 118-126.
- [13] Placencio VR, DeClerck YA. Plasminogen activator inhibitor-1 in cancer: rationale and insight for future therapeutic testing[J]. Cancer Res, 2015, 75(15): 2969-2974.
- [14] Hu X, Zan X, Xie ZY, et al. Association between plasminogen activator inhibitor-1 genetic polymorphisms and stroke susceptibility[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(1): 328-341.
- [15] 袁野, 唐柚青. 血清 Ox-LDL、Fib、PAI-1 在急性缺血性脑卒中的表达及意义[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(8): 1012.
- [16] Seheult JN, Chibisov I. A case of unexplained cerebral sinus thrombosis in a 22-year-old obese Caucasian woman[J]. Lab Med, 2016, 47(3): 233-240.
- [17] Bang CO, Park HK, Ahn MY, et al. 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene and insertion/deletion polymor-

- phism of the tissue-type plasminogen activator gene in atherothrombotic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*,2001,11(4):294-299.
- [18] Ramachandran S, Kartha CC. Cyclophilin-A: a potential screening marker for vascular disease in type-2 diabetes [J]. *Can J Physiol Pharmacol*,2012,90(8):1005-1015.
- [19] Satoh K, Shimokawa H, Berk BC. Cyclophilin A: promising new target in cardiovascular therapy[J]. *Circ J*,2010,74:2249-2256.
- [20] Dawar FU, Xiong Y, Khattak MNK, et al. Potential role of cyclophilin A in regulating cytokine secretion[J]. *J Leukoc Biol*,2017,102(4):989-992.
- [21] 张俊,黄礼传,陈海亮,等.血清亲环素 A 在 2 型糖尿病患者再次并发 TIA 或 IS 中的作用[J]. *中外医学研究*,2018,16(15):12.
- [22] Kamaladasa A, Gomes L, Jeewandara C, et al. Lipopolysaccharide Acts synergistically with the dengue virus to induce monocyte production of platelet activating factor and other inflammatory mediators [J]. *Antiviral Res*,2016,133:183-190.
- [23] Papakonstantinou VD, Lagopati N, Tsilibary EC, et al. A review on platelet activating factor inhibitors; could a new class of potent metal-based anti-inflammatory drugs induce anticancer properties? [J]. *Bioinorg Chem Appl*,2017,2017:6947034.
- [24] Gavril L, Detopoulou M, Petsini F, et al. Consumption of plant extract supplement reduces platelet activating factor-induced platelet aggregation and increases platelet activating factor catabolism; a randomised, double-blind and placebo-controlled trial [J]. *Br J Nutr*,2019,121(9):982-991.
- [25] 李雪晴,耿婷,黄文哲,等.血小板活化因子(PAF)受体拮抗剂的研究进展[J]. *中国中药杂志*,2018,43(7):1392-1403.
- [26] 张俊. TIA 进展为脑梗死患者血清血小板活化因子的含量及与凝血功能、炎症反应的相关性[J]. *海南医学院学报*,2017,23(15):2157-2160.
- [27] 曹红翠,杨云梅,陈晓明,等.短暂性脑缺血发作患者血小板活化因子与血栓烷 B₂ 检测及临床意义[J]. *中华急诊医学杂志*,2004,13(1):39-40,76.
- [28] 赵燕,胡风云,赵晓霞. 缺血修饰蛋白在急性脑血管病的研究现状[J]. *世界最新医学信息文摘*,2018,18(28):113-114,116.
- [29] Jena I, Nayak SR, Behera S, et al. Evaluation of ischemia-modified albumin, oxidative stress, and antioxidant status in acute ischemic stroke patients[J]. *J Nat Sci Biol Med*,2017,8(1):110-113.
- [30] 薛有平,雷毅,刘峰,等.短暂性脑缺血发作患者的血清生化指标的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*,2018,20(3):275.
- [31] 丁立东,肖章红,徐运,等.缺血修饰蛋白对前循环短暂性脑缺血发作患者继发脑梗死的预测研究[J]. *中华老年医学杂志*,2014,33(7):751-754.
- [32] 宋爱霞,纪蓉,刘俊峰,等.脑梗死患者血清生物标志物水平与颈动脉斑块的相关性研究[J]. *中国临床药理学杂志*,2016,32(3):195-197.
- [33] Li J, Zhao X, Meng X, et al. High-sensitive C-reactive protein predicts recurrent stroke and poor functional outcome; subanalysis of the clopidogrel in high-risk patients with acute nondisabling cerebrovascular events trial[J]. *Stroke*,2016,47(8):2025-2030.
- [34] Gong X, Zou X, Liu L, et al. Prognostic value of inflammatory mediators in 1-year outcome of acute ischemic stroke with middle cerebral artery stenosis[J]. *Mediators Inflamm*,2013,2013:850714.
- [35] 徐东升,黄伟,陈炜,等.短暂性脑缺血发作患者血液标志物的检测及其临床意义[J]. *海南医学*,2016,27(8):1219-1221.
- [36] 徐东升,黄伟,陈炜,等.短暂性脑缺血发作患者的纤维蛋白原和 D-二聚体的变化及临床意义[J]. *医学理论与实践*,2015,28(24):3311-3313.
- [37] 丁志刚. 血浆 D-二聚体水平评估后循环短暂性脑缺血发作近期发生脑梗死的价值[J]. *现代中西医结合杂志*,2017,26(13):1449-1451.
- [38] 匡克洪,任焱,袁灵. 短暂性脑缺血发作患者 vWF 和 FVIII:C 及相关凝血指标的变化与临床意义[J]. *中国临床研究*,2018,31(3):390-392.
- [39] Landry KK, Alexander KS, Zakai NA, et al. Association of stroke risk biomarkers with stroke symptoms; the reasons for geographic and racial differences in stroke cohort [J]. *J Thromb Haemost*,2017,15(1):21-27.
- [40] McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia; implications for the pathogenesis of arteriosclerosis[J]. *Am J Pathol*,1969,56(1):111-128.
- [41] Gibson MS, Domingues N, Vieira OV. Lipid and non-lipid factors affecting macrophage dysfunction and inflammation in atherosclerosis [J]. *Front Physiol*,2018,9:654.
- [42] Anniwaer J, Liu MZ, Xue KD, et al. Homocysteine might increase the risk of recurrence in patients presenting with primary cerebral infarction[J]. *Int J Neurosci*,2019,129(7):654-659.
- [43] 辛永飞,王珩. 血清同型半胱氨酸与短暂性脑缺血发作及预后的相关性研究[J]. *中国中西医结合急救杂志*,2016,23(2):172.
- [44] Tang Y, Geng D. Associations of plasma LP(a), Hcy and D-D levels with the subtype of ischemic cerebrovascular disease [J]. *Medicine (Baltimore)*,2019,98(11):e14910.
- [45] 王黎萍,孙新芳,吴承龙,等.短暂性脑缺血发作 ABCD₂ 评分法改良与验证的研究[J]. *中华急诊医学杂志*,2015,24(1):91.
- [46] Srisawasdi P, Vanavanan S, Rochanawutanon M, et al. Small-dense LDL/large-buoyant LDL ratio associates with the metabolic syndrome [J]. *Clin Biochem*,2015,48(7/8):495-502.
- [47] Wang AX, Li SY, Zhang N, et al. Oxidized low-density lipoprotein to high-density lipoprotein ratio predicts recurrent stroke in minor stroke or transient ischemic attack [J]. *Stroke*,2018,49(11):2637.
- [48] Wang A, Cui Y, Meng X, et al. The relationship between oxidized low-density lipoprotein and the NIHSS score among patients with acute ischemic stroke; the SOS-stroke study [J]. *Atherosclerosis*,2018,270:21-25.
- [49] 侯凌波,乔利军,张新春,等.血清低密度脂蛋白、纤维蛋白原和 Essen 评分法及联合应用评价短暂性脑缺血发作患者早期发生脑梗死的风险[J]. *中国老年学杂志*,2016,36(6):1327-1329.