

论 著

(临床研究)

ICAM-1、VEGF 及 ox-LDL 与缺血性脑血管病患者颅内 外动脉重度狭窄或闭塞的相关性

梁紫君, 安红伟

【摘要】 目的 探讨血清细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管内皮生长因子 (VEGF) 及氧化型低密度脂蛋白 (ox-LDL) 水平与缺血性脑血管病 (ICVD) 患者颅内外动脉重度狭窄或闭塞的相关性。**方法** 选择 2021 年 6 月至 2021 年 12 月于广西中医药大学第三附属医院神经内科接受诊疗并且完成全脑血管造影检查的 132 例 ICVD 患者, 根据脑血管造影检查结果评估患者的颅内外动脉狭窄程度, 将患者分为狭窄组 (60 例) 和对照组 (72 例)。收集患者的临床资料, 测定各组患者血清 ICAM-1、VEGF 和 ox-LDL 水平并进行比较分析。**结果** 狭窄组患者较对照组患者 ICAM-1 $[(4.29 \pm 3.41) \text{ vs } (2.46 \pm 1.95) \text{ ng/mL}]$ 、VEGF $[(497.73 \pm 358.95) \text{ vs } (274.41 \pm 215.08) \text{ pg/mL}]$ 和 ox-LDL $[(17.72 \pm 13.29) \text{ vs } (8.57 \pm 7.01) \text{ } \mu\text{g/mL}]$ 水平均显著升高 ($P < 0.01$)。Spearman 相关分析显示, 狭窄组患者血清 ICAM-1、ox-LDL 水平与神经功能缺损严重程度呈正相关 ($r = 0.336, 0.284, P < 0.05$), ICAM-1 与 VEGF、ox-LD 水平 ($r = 0.897, 0.945, P < 0.05$) 及 VEGF 与 ox-LDL 水平呈正相关 ($r = 0.882, P < 0.05$)。Logistic 回归分析结果显示, 高水平 ICAM-1、VEGF 和 ox-LDL 增加 ICVD 患者发生颅内外动脉重度狭窄或闭塞的风险 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, ICAM-1、VEGF、ox-LDL 及三者联合预测 ICVD 患者颅内外动脉重度狭窄或闭塞的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.669、0.684、0.756 和 0.810, 三者联合检测的预测价值最大 ($P < 0.05$)。**结论** ICAM-1、VEGF、ox-LDL 与 ICVD 患者颅内外动脉重度狭窄或闭塞密切相关, 可作为评估 ICVD 患者颅内外动脉重度狭窄或闭塞的预测指标。

【关键词】 细胞间黏附分子-1; 血管内皮生长因子; 氧化型低密度脂蛋白; 缺血性脑血管病; 脑血管狭窄

【中图分类号】 R743.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)05-0454-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.05.002

Relationship between ICAM-1, VEGF, ox-LDL and severe stenosis or occlusion of intracranial and extracranial arteries in patients with ischemic cerebrovascular disease

LIANG Zi-jun¹, AN Hong-wei²

(1. Graduate School, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530000, Guangxi, China; 2. Department of Neurology, the Third Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Liuzhou 545001, Guangxi, China)

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between the levels of serum intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) and severe stenosis or occlusion of intracranial and extracranial arteries in patients with ischemic cerebrovascular disease (ICVD). **Methods** 132 patients with ICVD who underwent diagnosis and treatment at the Department of Neurology of the Third Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese medicine from June 2021 to December 2021 and completed whole cerebral angiography were selected. The degree of intracranial and extracranial artery stenosis was evaluated according to the results of cerebral angiography. Patients were divided into stenosis group (60 cases) and control group (72 cases). The clinical data of patients were gathered, and the levels of serum ICAM-1, VEGF and ox LDL

in each group were measured and compared. **Results** The levels of ICAM-1 $[(4.29 \pm 3.41) \text{ vs } (2.46 \pm 1.95) \text{ ng/mL}]$, VEGF $[(497.73 \pm 358.95) \text{ vs } (274.41 \pm 215.08) \text{ pg/mL}]$ and ox-LDL $[(17.72 \pm 13.29) \text{ vs } (8.57 \pm 7.01) \text{ } \mu\text{g/mL}]$ in stenosis group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). Spearman correlation analysis showed that ICAM-1, ox-LDL were posi-

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题 (Z20210522); 柳州市科技计划项目 (2019BJ10611)

作者单位: 530000 南宁, 广西中医药大学研究生院 (梁紫君); 545001 柳州, 广西中医药大学第三附属医院神经内科 (安红伟)

通信作者: 安红伟, E-mail: ahw0305@163.com

tively correlated with the severity of neurological deficit ($r=0.336, 0.284, P<0.05$), ICAM-1 was positively correlated with VEGF, ox-LD ($r=0.897, 0.945, P<0.05$), and VEGF was positively correlated with ox-LDL ($r=0.882, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that high levels of ICAM-1, VEGF and ox-LDL increased the risk of severe stenosis or occlusion of intracranial and extracranial arteries in ICVD patients ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of ICAM-1, VEGF, ox-LDL and their combination in predicting severe stenosis or occlusion of intracranial and extracranial arteries in ICVD patients was 0.669, 0.684, 0.756 and 0.810 respectively ($P<0.05$), and the combined detection of ICAM-1, VEGF, ox-LDL had the greatest predictive value. **Conclusion** ICAM-1, VEGF and ox-LDL are closely related to severe stenosis or occlusion of intracranial and extracranial arteries in ICVD patients, and can be used as predictors to evaluate severe stenosis or occlusion of intracranial and extracranial arteries in ICVD patients.

[Key words] intercellular adhesion molecule-1; vascular endothelial growth factor; oxidized low density lipoprotein; ischemic cerebrovascular disease; cerebral vascular stenosis

0 引言

缺血性脑血管病 (ischemic cerebrovascular disease, ICVD) 是指各种原因所致的脑部供血障碍,引起局部脑组织缺血缺氧坏死或一过性的神经功能丧失的一类常见中枢神经系统疾病, 占所有脑血管事件的 80% 左右,严重影响人们的生命健康和生活质量^[1]。颅内、外动脉狭窄或闭塞是 ICVD 的重要原因,其主要病理机制为动脉粥样硬化。颅内、外动脉的狭窄程度会随着动脉粥样硬化病变的发展而升高,造成脑灌注不足,导致 ICVD 的发生;尤其是颅内、外动脉重度狭窄或闭塞造成的脑部血液循环障碍会加大 ICVD 的发生风险^[2-3]。作为 ICVD 的重要发病机制,颅内和颅外动脉粥样硬化性狭窄的发生发展与炎症因子过表达、血脂异常等多种因素息息相关,对其进行有效的评估和干预可以降低缺血性卒中、短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 等 ICVD 的发病风险^[4]。相关研究表明,氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, ox-LDL) 是动脉粥样硬化的主要危险因素,可以诱导血管内皮细胞释放细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1) 及其他炎症介质,与内皮功能障碍的触发、白细胞活化、泡沫细胞形成、平滑肌细胞迁移和增殖及血栓形成等动脉粥样硬化进展过程密切相关^[5-6]。此外,血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 可以促进斑块内新生血管形成和斑块破裂出血,进而导致血栓栓塞相关的 ICVD 发生^[7]。尽管目前已经有很多研究发现,评估临床 ICVD 患者颅内、外动脉粥样硬化狭窄情况的生物标志物有许多,但全球公认的针对 ICVD 患者脑血管狭窄的生物标志物尚无统一论。ICAM-1、VEGF 和 ox-LDL 在 ICVD 患者颅内、外动脉粥样硬化性狭窄的发生发展中发挥

着重要作用,且其影响作用尚未完全明确。基于此,本研究旨在通过对 ICVD 患者血清 ICAM-1、VEGF 和 ox-LDL 水平进行综合分析,探讨其与 ICVD 患者颅内、外动脉重度狭窄或闭塞的相关关系,以期为该疾病的诊疗提供一定的临床参考依据和方向。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2021 年 3 月至 2021 年 9 月于广西中医药大学第三附属医院神经内科接受诊断和治疗的 ICVD 患者共 132 例,所有患者均完成全脑血管造影检查,其中缺血性卒中患者 90 例、TIA 患者 42 例,男 88 例、女 44 例,平均年龄 (64.22 ± 9.36) 岁。根据患者是否存在颅内、外动脉重度狭窄或闭塞分为狭窄组 ($n=60$) 和对照组 ($n=72$)。纳入标准:①符合 ICVD 的诊断标准^[8];②临床病史资料、血液检测数据资料及影像检查资料完整;③发病到入院时间不超过 72 h。排除标准:①颅内、外动脉狭窄或闭塞是由非动脉粥样硬化因素导致的患者;②合并重要器官功能障碍、急慢性感染、严重外伤或出血、免疫性疾病及肿瘤等疾病的患者;③患者或其家属不同意者。本研究获医院伦理委员会审核批准 (批准号:2021MAY-KY-YN-010-01),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般临床资料及实验室指标收集 一般资料:查阅患者入院病历资料,详细收集所有患者的年龄、性别、入院 NIHSS 评分、糖尿病、高血压、冠心病、高尿酸血症、高脂血症、TIA 或卒中史等。血清学检测:所有患者入院时空腹抽取外周静脉血,行常规实验室检查 (血常规、凝血功能、生化全项等),收集所有患者的相关血液生化指标数据,包括胱抑素 C (Cys-C)、纤维蛋白原 (Fg)、空腹血糖 (FPG)、

血脂[高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)]、超敏C反应蛋白(hs-CRP)等。以上各项生化指标的检测均由本院检验科执行完成。

1.2.2 颅内外动脉狭窄的评价方法及分组 对行全脑血管造影检查的ICVD患者,以Seldinger法穿刺其一侧桡动脉后插入5F动脉鞘行主动脉搏弓造影后进而行全脑血管造影检查,观察患者的颅内外动脉狭窄情况。患者的脑血管造影检查和颅内外动脉狭窄程度评估由2位经验丰富的神经内科介入医师共同负责。评估的颅内外动脉包括锁骨下动脉、颈动脉、大脑前动脉、大脑中动脉、椎动脉、基底动脉、大脑后动脉。颅内外动脉狭窄程度的评估参照北美症状性颈动脉内膜切除试验(NASCET)^[9]制定的标准测量狭窄率,其中狭窄率<50%为轻度狭窄,50%~69%为中度狭窄,70%~99%为重度狭窄,100%为闭塞。如果同一患者有多处动脉狭窄或者同一动脉多处狭窄,均取动脉狭窄程度最严重的部位作为评估标准。根据造影结果详细记录患者的脑动脉病变部位(单纯颅内、单纯颅外、颅内合并颅外)和累及的动脉病变支数(单支、双支、≥3支)。根据脑血管造影检查结果将患者分为狭窄组(狭窄率≥70%)和对照组(狭窄率<70%)。神经功能缺损严重程度:入院NIHSS评分≤4分为轻型,≥5分为中重型。

1.2.3 血清 ICAM-1、VEGF 和 ox-LDL 水平检测 采集所有入选患者3~5 mL空腹外周静脉血,室温静置0.5~1 h,以3000 r/min的转速离心10 min,吸取上清液分装至1.5 mL的离心管中,作好标记编号后冻存于-80℃冰箱待测。应用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法测定患者血清中ICAM-1、VEGF和ox-LDL水平,所有试剂盒均来自武汉贝茵莱生物科技有限公司 Bioswamp 品牌。检测步骤严格按照说明书进行操作。

1.3 统计学分析 应用SPSS 25.0和GraphPad Prism 8.0.2软件进行数据的统计学分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。计数资料以例(%)表示,2组间比较采用 χ^2 检验。Spearman相关分析各项指标的相关性,二元Logistic回归分析ICVD患者颅内外动脉重度狭窄或闭塞的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清ICAM-1、VEGF和ox-LDL预测ICVD患者颅内外动脉重度狭

窄或闭塞的效能。以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者临床基线资料比较 狭窄组患者的高血压、冠心病比例、ICAM-1、VEGF及ox-LDL显著高于对照组($P < 0.01$)。2组患者在性别、年龄、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症、TIA或卒中史、入院NIHSS评分、Cys-C、Fg、FPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、hs-CRP中差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 入组缺血性脑血管病患者临床资料和实验室指标的比较

指标	对照组 ($n=72$)	狭窄组 ($n=60$)	t/χ^2 值	P 值
男性[$n(\%)$]	46(63.9)	42(70.0)	0.550	0.458
年龄(岁)	63.85±8.61	64.67±10.26	0.499	0.619
高血压[$n(\%)$]	39(54.2)	43(71.7)	4.259	0.039
糖尿病[$n(\%)$]	17(23.6)	14(23.3)	0.001	0.970
冠心病[$n(\%)$]	8(11.1)	15(25.0)	4.388	0.036
高脂血症[$n(\%)$]	33(45.8)	29(48.3)	0.082	0.774
高尿酸血症[$n(\%)$]	25(34.7)	17(28.3)	0.616	0.433
TIA或卒中史[$n(\%)$]	24(33.3)	28(46.7)	2.437	0.119
入院NIHSS评分(分)	1.67±2.01	2.75±4.07	1.879	0.064
Cys-C($\bar{x} \pm s$, mg/L)	1.04±0.27	1.09±0.33	0.981	0.328
Fg($\bar{x} \pm s$, g/L)	3.15±0.79	3.32±0.74	1.283	0.202
FPG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	5.43±1.96	5.83±1.84	1.192	0.235
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.83±1.24	4.91±1.18	0.396	0.693
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.63±1.09	1.47±0.73	0.972	0.333
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.21±0.27	1.18±0.27	0.588	0.557
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.02±1.11	3.11±0.88	0.489	0.625
hs-CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	4.19±16.52	5.41±8.61	0.515	0.607
ICAM-1($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	2.46±1.95	4.29±3.41	3.676	<0.001
VEGF($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	274.41±215.08	497.73±358.95	3.887	<0.001
ox-LDL($\bar{x} \pm s$, μg/mL)	8.57±7.01	17.72±13.29	4.803	<0.001

2.2 不同疾病类型、部位、颅内外动脉病变支数、神经功能缺损严重程度的狭窄组患者血清 ICAM-1/VEGF/ox-LDL 水平比较 在狭窄组患者中,动脉病变支数≥3支组的患者血清VEGF、ox-LDL水平显著高于双支组的患者($P < 0.05$);中重型神经功能缺损的患者血清ICAM-1、ox-LDL水平显著高于轻型神经功能缺损的患者($P < 0.05$);血清ICAM-1、VEGF、ox-LDL水平在不同疾病类型、不同病变部位中的差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表 2 血清 ICAM-1、VEGF、ox-LDL 水平在不同疾病类型、部位、颅内动脉病变支数、神经功能缺损严重程度的狭窄组患者中的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	ICAM-1 (ng/mL)	VEGF (pg/mL)	ox-LDL (μg/mL)
ICVD 类型				
TIA	18	3.23±3.08	372.63±304.87	13.96±11.64
缺血性卒中	42	4.74±3.48	525.63±373.74	19.33±13.75
病变部位				
单纯颅内	22	4.26±3.22	465.30±351.12	17.80±12.55
单纯颅外	28	3.72±3.38	427.70±342.48	15.39±12.93
颅内合并颅外	10	5.91±3.70	657.17±401.51	24.06±15.08
动脉病变支数				
单支	36	4.53±3.47	499.84±366.27	18.47±13.29
双支	17	3.14±2.49	354.05±240.23	12.98±9.54
≥3 支	7	5.79±4.52	681.56±485.61 [*]	25.38±18.14 [*]
入院 NIHSS 评分				
≤4 分	46	3.75±3.30	439.06±352.79	15.95±12.83
≥5 分	14	6.03±3.27 [#]	613.36±358.98	23.54±13.58 [#]

与动脉病变支数为双支组同一指标比较, * $P<0.05$; 与入院 NIHSS 评分≤4 分组同一指标比较, # $P<0.05$

2.3 狭窄组患者血清中 ICAM-1、VEGF、ox-LDL 水平的相关性分析 采用 Spearman 相关分析对血清中 ICAM-1、VEGF 和 ox-LDL 与动脉病变支数(等级变量)、入院 NIHSS 评分(等级变量)的相关性进行分析,结果表明,ICAM-1($r=0.336, P<0.05$)、ox-LDL($r=0.284, P<0.05$)均与入院 NIHSS 评分呈正相关。ICAM-1 分别与 VEGF($r=0.897, P<0.001$)和 ox-LDL($r=0.945, P<0.001$)呈正相关,VEGF 与 ox-LDL 之间亦呈正相关($r=0.882, P<0.001$)。见表 3 和图 1。

2.4 ICVD 患者颅内动脉重度狭窄或闭塞的危险因素分析 以是否存在颅内动脉重度狭窄或闭塞作为因变量(否=0,是=1),以单因素分析中 $P<0.05$ 的高血压、冠心病、ICAM-1、VEGF 及 ox-LDL 作为自变量行 Logistic 回归分析,结果显示,高血

压、冠心病及高水平的 ICAM-1、VEGF、ox-LD 均是影响 ICVD 患者发生颅内动脉重度狭窄或闭塞的危险因素。见表 4。

表 3 ICAM-1、VEGF、ox-LDL 与动脉病变支数、入院 NIHSS 评分的相关性

项目	ICAM-1		VEGF		ox-LDL	
	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i>	<i>P</i> 值	<i>r</i>	<i>P</i> 值
动脉病变支数	-0.064	0.627	-0.028	0.834	-0.034	0.284
入院 NIHSS 评分	0.336	0.009	0.216	0.097	0.284	0.028

表 4 Logistic 回归分析 ICVD 患者颅内动脉重度狭窄或闭塞的影响因素

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i> 值	OR(95%CI)
高血压	0.761	0.372	4.195	0.041	2.140(1.033~4.433)
冠心病	0.981	0.479	4.192	0.041	2.667(1.043~6.820)
ICAM-1	0.254	0.075	11.567	0.001	1.290(1.114~1.493)
VEGF	0.003	0.001	12.133	<0.001	1.003(1.001~1.004)
ox-LDL	0.094	0.023	16.254	<0.001	1.099(1.050~1.150)

2.5 ICAM-1、VEGF 和 ox-LDL 对 ICVD 患者颅内动脉重度狭窄或闭塞的预测价值分析 绘制 ROC 曲线分析 ICAM-1、VEGF 和 ox-LDL 对 ICVD 患者颅内动脉重度狭窄或闭塞的预测价值,结果表明,ICAM-1、VEGF、ox-LDL 及三者联合预测 ICVD 患者颅内动脉重度狭窄或闭塞的 AUC 分别为 0.669、0.684、0.756 和 0.810,三者联合对 ICVD 患者颅内动脉重度狭窄或闭塞的预测价值优于单一指标。见表 5 和图 2。

表 5 ICAM-1、VEGF 和 ox-LDL 对 ICVD 患者颅内动脉重度狭窄或闭塞的诊断效能

指标	AUC(95%CI)	Cut-off	灵敏度	特异度	准确率	<i>P</i> 值
ICAM-1	0.669(0.577~0.761)	5.570	0.350	0.944	0.674	0.001
VEGF	0.684(0.593~0.775)	503.459	0.400	0.944	0.697	<0.001
ox-LDL	0.756(0.676~0.836)	6.320	0.883	0.514	0.682	<0.001
三者联合	0.810(0.736~0.883)	-	0.883	0.722	0.795	<0.001

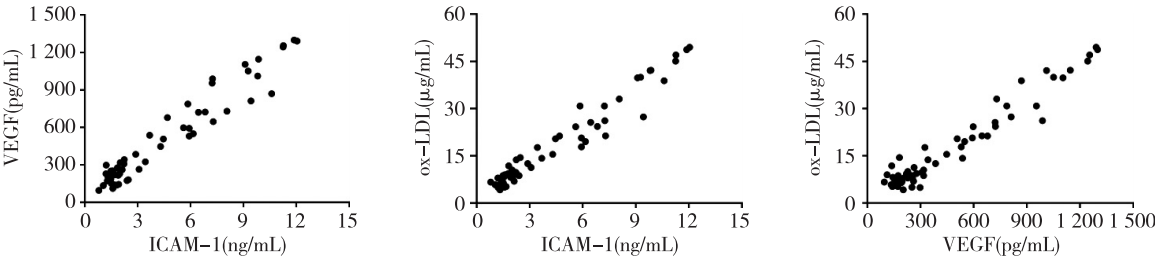


图 1 ICAM-1、VEGF 和 ox-LDL 的相关性分析

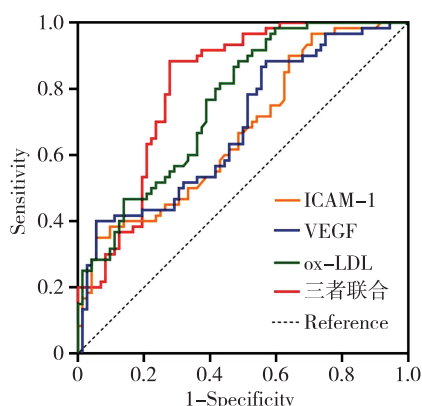


图 2 ICAM-1、VEGF 和 ox-LDL 预测缺血性脑血管病患者颅内、外动脉重度狭窄或闭塞的 ROC 曲线

3 讨论

动脉粥样硬化是发生于血管壁的涉及复杂机制的慢性炎症性病变,炎症反应贯穿于其发生发展的各个过程,其引发的冠心病、脑血管病等相关疾病受到研究者越来越多的关注和深入研究。动脉粥样硬化是颅内、外动脉狭窄所致的 ICVD 发病的重要病理机制,是预防和治疗 ICVD 的关键所在^[10]。随着世界人口的不断增长和老龄化,全球 ICVD 具有较高的发病率和死亡率的特点,且容易造成患者残疾引起肢体功能障碍等神经功能缺损症状,复发风险也较高。因此,进行颅内、外动脉狭窄的评估以及积极寻找相关危险因素对临床 ICVD 的预防和诊疗具有非常重要的作用。

本研究结果显示,观察组 ICVD 患者血清 ICAM-1、VEGF 和 ox-LDL 水平显著高于对照组,提示 ICAM-1、VEGF 和 ox-LDL 与颅内、外动脉粥样硬化性狭窄存在一定的相关性,颅内、外动脉狭窄程度越严重,三者的表达水平越高,这与既往的相关临床研究结果^[11-13]相似。动脉粥样硬化是脑血管发生狭窄或闭塞的关键生理病理过程,而各种相关炎症因子及炎症细胞在其慢性炎症病变的各个进展阶段中起着至关重要的调节作用。作为动脉粥样硬化的初始因素,ox-LDL 可以直接或间接导致内皮细胞功能紊乱,引起黏附分子、VEGF-A、白介素、单核细胞趋化蛋白等多种细胞因子和趋化因子表达增加和免疫细胞迁移至动脉内膜,促进血管炎症;随着动脉壁斑块的累积,斑块在动脉粥样硬化进展的后期容易发生破裂出血形成血栓,进而导致冠心病、ICVD 等各种具有高发病率和高死亡率的动脉粥样硬化性心脑血管疾病的发生^[14-15]。此外,ox-LDL 及其活性脂质成分能够

促进基质金属蛋白酶的表达以降解斑块基质成分,以及促进斑块内血管生成反应,增加动脉粥样硬化斑块的不稳定性和动脉粥样硬化血栓性事件的发生风险^[15]。ICAM-1 是一种可以由白细胞、内皮细胞等多种细胞类型表达的免疫球蛋白样细胞黏附分子,在外周循环中形成可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1),不仅能介导白细胞与血管内皮细胞之间的黏附作用,并且可以作为信号转导受体传递由外而内的信号以激活各种炎症信号通路来介导内皮和上皮功能障碍,在恶性肿瘤、动脉粥样硬化及其他炎症性疾病中发挥着重要作用^[16]。而动脉粥样硬化斑块中的缺氧和炎症可以触发 VEGF 的表达,而表达增加的 VEGF 参与调节内皮细胞摄取脂肪酸,诱导斑块内血管新生,以及激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) 等信号系统,刺激血管平滑肌细胞向斑块迁移,密切影响着动脉粥样硬化的形成及斑块破裂出血等过程^[17]。本研究结果显示 ICAM-1、VEGF、ox-LDL 三者之间存在正相关,且三者与血管病变支数、神经功能损害程度也存在一定的关联,提示三者可能在动脉粥样硬化的复杂网络机制中相互调节,共同促进疾病的发生发展。因此,ICAM-1、VEGF、ox-LDL 有可能是预测 ICVD 患者颅内、外动脉狭窄或闭塞良好的炎症生物学指标。

Logistic 回归分析显示,高血压、冠心病及高水平的 ICAM-1、VEGF、ox-LD 均会增加 ICVD 患者发生颅内、外动脉重度狭窄或闭塞的风险。既往的研究表明,长期高血压状态容易引起血流动力学改变引起血管内膜的机械性损伤,进行导致颅内、外动脉的动脉粥样硬化性病变;平均动脉压或收缩压较高的人群更容易发生脑血管狭窄及其导致的 ICVD^[18]。而冠心病患者中有着较高的颅内、外动脉粥样硬化病变的患病率,而颅内、外动脉的病变程度与冠脉病变的严重程度存在正相关,提示冠心病患者的颅内、外动脉粥样硬化病变评估有利于这些患者的临床治疗和长期预后,并有可能降低 ICVD 的发病风险^[19]。Varona 等^[20]研究发现,血清 sICAM-1 水平与颈动脉斑块体积呈正相关,且高 sICAM-1 水平是颈动脉粥样硬化性狭窄的危险因素 (OR: 14.57, 95% CI: 2.56-82.73, $P < 0.001$)。VEGF 除了可以促进缺血脑组织的血管神经重塑,还与动脉粥样硬化血栓性大血管疾病密切相关,Zhang 等^[21]通过纳入 225 例急性轻度缺血性卒中患者和 225 例性别、年龄相匹配的健康受试者进行前瞻性分析,结果显示,卒中患者的血清 VEGF 水平明显高于健康对照组,VEGF

水平升高和脑动脉狭窄 $\geq 50\%$ 是脑梗死患者不良预后的重要预测因子;此外,高水平 VEGF 的患者发生更加严重的颅内动脉狭窄和神经功能损害的可能性更大,从而增加 ICVD 发病风险,与本研究结果相似。Gao 等^[22] 在一项队列研究中发现,较高的血清 ox-LDL 水平与 10 年颈动脉粥样硬化进展风险显著增加有关。本研究 ROC 曲线分析结果表明,ICAM-1、VEGF 及 ox-LDL 均对 ICVD 患者重度颅内动脉狭窄或闭塞有一定的预测价值,其中三者联合检测的 AUC 最高,诊断准确率也最佳,而且有较高的灵敏度和特异度,提示三者联合对 ICVD 患者脑动脉狭窄程度情况的诊断效能优于单一指标,而单一指标对脑血管狭窄疾病诊断可能存在敏感性或特异性较低,容易导致误诊漏诊的发生。

综上所述,ICAM-1、VEGF 及 ox-LDL 与 ICVD 患者颅内动脉重度狭窄或闭塞均存在一定的相关性,高水平的 ICAM-1、VEGF 及 ox-LDL 会增加 ICVD 人群罹患颅内动脉重度狭窄或闭塞的风险,且三者均可以作为有效预测 ICVD 患者发生颅内动脉重度狭窄或闭塞的良好生物学指标,为临床疾病的评估和诊疗提供一定的参考依据。同时本研究也存在一些局限性:血清样本的检测结果可能由于仪器性能、检测者的操作技术水平等因素影响而存在一定的误差;本研究为样本量较小的单中心研究,尚需要大样本的多中心研究进一步探索。

【参考文献】

- [1] Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2021, 143(8):e254-e743.
- [2] Banerjee C, Chimowitz MI. Stroke Caused by Atherosclerosis of the Major Intracranial Arteries[J]. *Circ Res*, 2017, 120(3):502-513.
- [3] Jeng JS, Hsieh FI, Yeh HL, *et al.* Impact of MCA stenosis on the early outcome in acute ischemic stroke patients[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4):e0175434.
- [4] Banerjee C, Turan TN. Large Artery Atherosclerosis: Extracranial and Intracranial[J]. *Semin Neurol*, 2017, 37(3):307-315.
- [5] Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, *et al.* Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:5245308.
- [6] Fu Z, Zhou E, Wang X, *et al.* Oxidized low-density lipoprotein-induced microparticles promote endothelial monocyte adhesion via intercellular adhesion molecule 1[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2017, 313(5):C567-C574.
- [7] Basic J, Stojkovic S, Assadian A, *et al.* The Relevance of Vascular Endothelial Growth Factor, Hypoxia Inducible Factor-1 Alpha, and Clusterin in Carotid Plaque Instability[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(6):1540-1545.
- [8] 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. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(9):710-715.
- [9] Fox AJ. How to measure carotid stenosis[J]. *Radiology*, 1993, 186(2):316-318.
- [10] Rust R, Hofer AS, Schwab ME. Stroke Promotes Systemic Endothelial Inflammation and Atherosclerosis[J]. *Trends Mol Med*, 2018, 24(7):593-595.
- [11] 闫建华,周 扬,冀瑞俊. 脑梗死患者血清中 IGF-1、IL-2 及 ICAM-1 水平与血管狭窄及神经功能的关系[J]. *解放军预防医学杂志*, 2019, 37(4):69-70.
- [12] Yu F, Lu J, Li Z, *et al.* Correlation of Plasma Vascular Endothelial Growth Factor and Endostatin Levels with Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Stenosis in a Chinese Han Population[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(5):1061-1070.
- [13] 余浩佳,王赛男,陈星驰,等.HR-MRI 血管壁成像技术联合血清 ox-LDL、Lp-PLA2 水平对大脑中动脉粥样硬化性狭窄患者预后的评估价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2021, 29(5):423-427.
- [14] Hartley A, Haskard D, Khamis R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis - Novel insights and future directions in diagnosis and therapy[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2019, 29(1):22-26.
- [15] Obermayer G, Afonyushkin T, Binder CJ. Oxidized low-density lipoprotein in inflammation-driven thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2018, 16(3):418-428.
- [16] Bui TM, Wiesolek HL, Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis[J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(3):787-799.
- [17] Greenberg DA, Jin K. Vascular endothelial growth factors (VEGFs) and stroke [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(10):1753-1761.
- [18] Sun P, Liu L, Liu C, *et al.* Carotid Intima-Media Thickness and the Risk of First Stroke in Patients With Hypertension [J]. *Stroke*, 2020, 51(2):379-386.
- [19] Liu B, Zhou F, Hua Y, *et al.* Evaluation of intracranial and extracranial atherosclerotic lesions in patients with symptomatic coronary artery disease[J]. *Neurol Res*, 2020, 42(7):547-553.
- [20] Varona JF, Ortiz-Regalón R, Sánchez-Vera I, *et al.* Soluble ICAM 1 and VCAM 1 Blood Levels Alert on Subclinical Atherosclerosis in Non Smokers with Asymptomatic Metabolic Syndrome [J]. *Arch Med Res*, 2019, 50(2):20-28.
- [21] Zhang Y, Ma T, Hu H, *et al.* Serum vascular endothelial growth factor as a biomarker for prognosis of minor ischemic stroke[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 196:106060.
- [22] Gao S, Zhao D, Qi Y, *et al.* Circulating Oxidized Low-Density Lipoprotein Levels Independently Predict 10-Year Progression of Subclinical Carotid Atherosclerosis: A Community-Based Cohort Study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2018, 25(10):1032-1043.

(收稿日期:2022-03-17; 修回日期:2022-05-24)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:吕铿烽)