

# 血清 1-磷酸鞘氨醇水平对老年急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块形成有一定预测价值

梁栋<sup>1</sup> 田学芝<sup>1</sup> 张晶梅<sup>2</sup> 王登正<sup>1</sup>

<sup>1</sup>河北省退役军人总医院检验科,河北邢台 054000

<sup>2</sup>邢台市第三医院输血科,河北邢台 054000

**摘要** 目的:探讨血清 1-磷酸鞘氨醇(SIP)水平对老年急性脑梗死(ACI)患者颈动脉粥样硬化(CAS)斑块形成的预测价值。方法:采用横断面法选取入院 24 h 内接受颈部血管超声检查的老年 ACI 患者 223 例,根据有无 CAS 斑块分为内膜增厚组(72 例)和斑块组(151 例),另选取同期健康体检者 70 例作为对照组。检测 3 组受试者血清 SIP 水平,采用单因素和多因素 Logistic 回归分析 SIP 与老年 ACI 患者 CAS 斑块形成的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 SIP 对颈动脉不稳定斑块的预测价值。结果:单因素分析显示,患者年龄、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、血清 SIP 水平与 CAS 斑块的形成有关( $P$  均  $< 0.05$ )。斑块组 SIP 水平显著高于内膜增厚组[(712.63 ± 132.34) ng/mL vs. (656.86 ± 130.58) ng/mL,  $P < 0.05$ ]。多因素 Logistic 回归显示,SIP 是影响 CAS 斑块形成的独立危险因素( $OR > 1, P < 0.05$ )。ROC 曲线显示,当 SIP 截断值为 685 ng/mL 时,曲线下面积为 0.97(95% CI:0.970 ~ 0.980,  $P = 0.001$ ),敏感度为 95.8%,特异性为 89.4%。结论:血清 SIP 水平是老年 ACI 患者 CAS 斑块形成的独立危险因素。

**关键词** 血清 1-磷酸鞘氨醇;急性脑梗死;颈动脉粥样硬化;老年

中图分类号 R743.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20240309

**A certain value of serum sphingosine 1-phosphate level in predicting the formation of carotid atherosclerotic plaque in elderly patients with acute cerebral infarction** LIANG Dong<sup>1</sup>, TIAN Xue-zhi<sup>1</sup>, ZHANG Jing-mei<sup>2</sup>, WANG Deng-zheng<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Clinical Laboratory, Hebei Veterans General Hospital, Hebei Xingtai 054000, China; <sup>2</sup>Department of Blood Transfusion, Xingtai Third Hospital, Hebei Xingtai 054000, China

Corresponding author: TIAN Xue-zhi, E-mail: 39486569@qq.com

**Abstract** Objective: To investigate the clinical value of serum sphingosine-1-phosphate (SIP) level in predicting carotid atherosclerotic plaque formation in elderly patients with acute cerebral infarction (ACI). Methods: Totally, 223 elderly patients with ACI who received cervical vascular ultrasound examination within 24 h after admission and treated in our hospital were included by cross-sectional method. The enrolled patients were divided into endometrial thickening group (72 cases) and plaque group (151 cases) according to whether they had carotid atherosclerotic plaque. A total of 70 healthy subjects in our hospital during the same period were selected as the control group. Serum SIP levels of enrolled patients were detected, univariate analysis and multivariate Logistic regression were used to analyze the correlation between SIP and carotid atherosclerotic plaque formation in elderly patients with ACI, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of SIP for carotid artery unstable plaque. Results: Univariate analysis showed that patients' age, total cholesterol (TC), triglyceride (TG) and SIP were associated with the formation of carotid atherosclerotic plaque, and the differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). The SIP level in the plaque group [(712.63 ± 132.34) ng/mL] was significantly higher than that in the endometrial thickening group [(656.86 ± 130.58) ng/mL] ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that SIP was an independent risk factor for carotid atherosclerotic plaque formation ( $OR > 1, P < 0.05$ ). When the SIP cut-off value was 685 ng/mL, the area under ROC curve was 0.97 (95% CI: 0.970-0.980,  $P = 0.001$ ), the sensitivity was 95.8%, and the specificity was 89.4%. Conclusion: The serum SIP level is an independent risk factor for the formation of CAS plaques in elderly ACI patients.

**Key words** Sphingosine-1-phosphate; Acute cerebral infarction; Carotid atherosclerosis; Elderly

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是老年患者较高发的脑血管疾病<sup>[1]</sup>。颈动脉粥样硬化(carotid atherosclerosis, CAS)是其起病的病理基础, CAS是经过内中膜增厚、粥样斑块形成、血管重塑、斑块逐渐增大出血及发生破裂,致血管内血栓形成,进而造成严重的血管狭窄。CAS的发病机制较复杂,涉及血管内皮功能障碍、脂代谢紊乱、炎症反应、氧化应激和血流动力学改变等因素<sup>[2,3]</sup>。血清1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)是由体内鞘醇激酶合成的生物信号脂质,在细胞内外均有分布,可通过细胞外5种G蛋白偶联受体发挥其不同的生物学和病理生理作用,并通过激活受体启动各种信号级联反应<sup>[4]</sup>。血清中S1P主要由红细胞、内皮细胞、血小板成分分泌,树突状细胞、巨噬细胞和肥大细胞等也可分泌少量S1P。有较多的研究显示血清S1P能通过调节脂代谢、炎症反应和血管内皮等影响患者CAS进展<sup>[5,6]</sup>。本研究探讨血清S1P对老年ACI患者CAS斑块形成的影响因素。

## 资料与方法

1. 一般资料:采用横断面法纳入2019年9月-2020年9月在河北省退役军人总医院诊治入院且24h内接受颈部血管超声检查的老年ACI患者223例(男157,女66),年龄60~85岁,平均 $(67.3 \pm 6.1)$ 岁。根据患者有无CAS斑块分为内膜增厚组(72例),平均年龄 $(65.8 \pm 3.5)$ 岁;斑块组(151例),平均年龄 $(70.1 \pm 6.9)$ 岁。另取同期健康体检者70例作为对照组,其中男41例,女29例,年龄60~85岁,平均 $(66.9 \pm 5.9)$ 岁。收集患者一般临床资料,包括患者年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、吸烟史、饮酒史、脑血管疾病家族史、高血压、糖尿病、冠心病史等。

2. 纳入与排除标准:纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》诊断标准<sup>[7]</sup>;②年龄>60岁;③发病时间不超过6h;④入院24h内接受颈部血管超声检查。排除标准:①入院后接受过静脉血栓相关治疗;②家族性高胆固醇血症、心脏疾病、脑血管介入手术、脑部外伤、颅内动脉及外周动脉狭窄、肝肾功能不全、恶性肿瘤等;③入院前连续3个月服用二甲双胍、他汀或贝特类及降同型半胱氨酸药物。本研究经医院伦理委员会批准(批号:SM2019-004BY),所有受试者均知情并签署同意书。

### 2. 方法:

(1)颈动脉超声检查:本研究所有受试者在入

院24h内进行颈部血管超声检查,受试者取仰卧位,头部偏向对侧,采用西门子ACUSON S2000彩色多普勒超声仪,探头频率为4.5~8.5 MHz,依次探查双侧颈总动脉、颈动脉分叉处、颈内动脉起始处、颈外动脉。测量颈动脉内膜中层厚度(intima-media thickness, IMT)3次,取3次平均值为最终测量结果。依据结果及CAS斑块形成诊断标准<sup>[8]</sup>对颈动脉斑块分型:①颈动脉内膜增厚: $1.0 \text{ mm} \leq \text{IMT} < 1.2 \text{ mm}$ 。②颈动脉稳定斑块:颈动脉可见斑块, $1.2 \text{ mm} \leq \text{IMT} < 2.0 \text{ mm}$ ,表现为硬斑块和扁平斑块。③颈动脉不稳定斑块: $\text{IMT} \geq 2.0 \text{ mm}$ ,至少有1项符合颈动脉不稳定斑块的特征,包括软斑块和/或溃疡斑块。

(2)实验室指标:受试者入院后次日凌晨取空腹静脉血,检测实验室相关指标,包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、丙氨酸转氨酶(alanine transaminase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、高同型半胱氨酸(high homocysteine, Hcy)、C反应蛋白(CRP)、尿酸(UA)等。

血清S1P水平测定:所有受试者均于凌晨空腹时取肘静脉血5 mL,室温下放置20~30 min,以2500转/min离心20 min(德国Eppendorf公司),取上层血清,放于EP管中,统一编号,放置在 $-80^{\circ}\text{C}$ 中。使用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清中S1P水平(试剂盒为上海润裕科技有限公司,货号:01751)。

(3)神经功能评价:应用美国国立卫生研究院卒中量表(the National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评价受试者入院当天ACI病情严重程度。NIHSS评分 $\leq 4$ 分为轻型,NIHSS评分5~20分为中型,NIHSS评分 $> 20$ 分为重型。

(4)相关指标定义:高血压:入院前确诊为高血压,或后期测量3次,血压 $\geq 140/90 \text{ mmHg}$ 。入院前确诊高血脂,或后期测量3次,符合下列任一情况: TG $\geq 2.3 \text{ mmol/L}$ 或TC $\geq 6.2 \text{ mmol/L}$ 或HDL-C $< 1.0 \text{ mmol/L}$ 或LDL-C $\geq 4.1 \text{ mmol/L}$ 。吸烟:患者吸烟至少1年,每日吸烟1根以上,或戒烟 $< 1$ 年<sup>[9]</sup>。酗酒:饮酒至少1年,每天饮酒 $> 100 \text{ mL}$ 以上<sup>[10]</sup>。其他指标均按常规诊断判断。

3. 统计学分析:采用SPSS 20.0统计学软件,符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用单因素

方差分析(ANOVA)检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,采用非参数检验;计数资料以百分数(%)表示,采用  $\chi^2$  检验。用多因素 Logistic 回归分析 CAS 斑块形成的独立危险因素,并给出 OR 及 95% 置信区间(95% CI)。应用 R 语言建立列线图模型,预测血清 S1P 影响 ACI 患者 CAS 斑块的参考范围,绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线来确定模型的预测性能和准确性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结果

1. 一般资料:与对照组比较,斑块组年龄、TC、TG 及血清 S1P 水平差异有统计学意义。内膜组与对照组比较 TG、S1P 差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 1。

2. 老年 ACI 患者 CAS 斑块形成的单因素分

析:以有无 CAS 斑块为因变量,以一般资料(如性别、年龄、慢性疾病、吸烟及酗酒史等)为自变量进行单因素分析。单因素分析显示,内膜增厚组和斑块组患者年龄、TC 值、TG 值及血清 S1P 水平比较,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ),见表 1,提示患者年龄、TC、TG 及血清 S1P 水平与 CAS 斑块形成有关。

3. 老年 ACI 患者 CAS 斑块形成危险因素的多因素 Logistic 回归分析:将上述内膜增厚组和斑块组一般资料中比较有统计学意义的变量进行多因素 logistic 回归分析,结果显示,  $S1P \geq 685$  ng/mL ( $OR = 3.094, 95\% CI: 0.840 \sim 18.149$ ); 年龄  $\geq 75$  岁 ( $OR = 2.787, 95\% CI: 2.186 \sim 3.554$ );  $TC \geq 5$  mmol/L ( $OR = 3.476, 95\% CI: 2.147 \sim 5.630$ );  $TG \geq 1.5$  mmol/L ( $OR = 5.244, 95\% CI: 1.878 \sim 14.644$ ) 是患者发生动脉粥样硬化出现斑块的独立危险因素 ( $OR > 1, P < 0.05$ ),见表 2。

表 1 3 组一般资料比较

项目	对照组 (n = 70)	内膜增厚组 (n = 72)	斑块组 (n = 151)	$\chi^2/F$ 值	P 值
男性[例(%)]	41(58.6)	46(63.9)	111(73.5)	5.464	0.065
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	66.9 $\pm$ 5.9	65.8 $\pm$ 3.5	70.1 $\pm$ 6.9 <sup>##</sup>	15.104	0.000
高血压[例(%)]	39(55.7)	46(63.8)	101(66.9)	3.912	0.141
糖尿病[例(%)]	15(21.4)	13(18.1)	47(31.1)	5.212	0.077
冠心病[例(%)]	6(8.6)	7(9.7)	19(12.6)	0.932	0.627
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	25.31 $\pm$ 3.12	24.75 $\pm$ 3.50	25.46 $\pm$ 3.42	1.096	0.335
吸烟[例(%)]	32(45.7)	41(56.9)	79(52.3)	1.817	0.403
酗酒[例(%)]	28(40.0)	35(48.6)	72(47.7)	1.383	0.500
血糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	5.65 $\pm$ 1.48	5.53 $\pm$ 1.51	5.75 $\pm$ 1.62	0.493	0.611
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	5.17 $\pm$ 1.03	4.93 $\pm$ 1.02	5.41 $\pm$ 0.59 <sup>##</sup>	8.453	0.000
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	1.96 $\pm$ 1.54	1.32 $\pm$ 0.43 <sup>*</sup>	1.79 $\pm$ 0.51 <sup>##</sup>	10.943	0.000
HDL-C[mmol/L, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	1.1(0.9, 1.3)	1.1(0.9, 1.2)	1.1(0.9, 1.4)	0.007	0.997
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.74 $\pm$ 0.74	2.53 $\pm$ 0.68	2.71 $\pm$ 0.82	1.685	0.687
CRP(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.26 $\pm$ 3.67	1.83 $\pm$ 2.57	2.54 $\pm$ 4.59	0.786	0.456
Hcy(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	16.35 $\pm$ 8.78	16.00 $\pm$ 9.91	7.86 $\pm$ 9.69	2.897	0.056
UA(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	287.60 $\pm$ 83.13	282.36 $\pm$ 83.10	306.99 $\pm$ 88.27	2.481	0.085
S1P(ng/mL, $\bar{x} \pm s$ )	288.57 $\pm$ 52.20	656.86 $\pm$ 130.58 <sup>*</sup>	712.63 $\pm$ 132.34 <sup>##</sup>	321.859	0.000
脑梗死严重程度[例(%)]					
轻型	-	12(16.67)	26(17.22)	1.217	0.544
中型	-	41(56.94)	75(49.67)		
重型	-	19(26.39)	50(33.11)		

注:与对照组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与内膜增厚组比较, #  $P < 0.05$

表 2 多因素 Logistic 回归分析

因素	赋值	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
S1P(ng/mL)	1 $\geq 685, 0 < 685$	1.362	0.784	3.018	0.082	3.094	0.840 ~ 18.149
年龄(岁)	1 $\geq 75, 0 < 75$	1.025	0.124	68.329	0.001	2.787	2.186 ~ 3.554
TC(mmol/L)	1 $\geq 5, 0 < 5$	1.246	0.246	25.655	0.001	3.476	2.147 ~ 5.630
TG(mmol/L)	1 $\geq 1.5, 0 < 1.5$	1.657	0.524	10.000	0.002	5.244	1.878 ~ 14.644

4. 血清 S1P 表达水平预测 CAS 斑块形成的 ROC 曲线:以患者有无 CAS 斑块作为因变量,绘制 ROC 曲线示,当血清 S1P 截断值为 685 ng/L 时,ROC 曲线下面积为 0.97 (95% CI:0.970 ~ 0.980,  $P = 0.001$ ), 敏感度为 95.8%, 特异性为 89.4%, 见图 1。

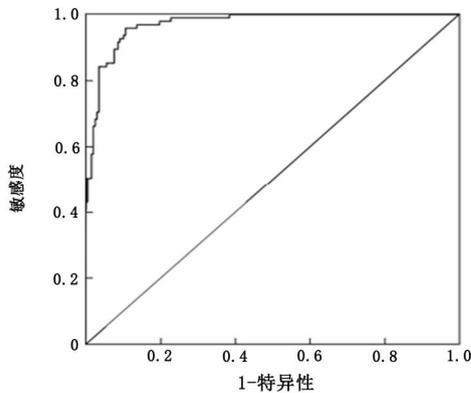


图1 血清 S1P 表达水平预测 CAS 斑块形成的 ROC 曲线

## 讨论

ACI 强调早治疗,时间窗为起病 6 h 内,在时间窗内治疗能快速恢复脑组织半暗带区域的血流,减轻血流再灌注的损伤<sup>[11]</sup>。其主要发病机理为机体出现动脉粥样硬化形成斑块,且斑块的形态表示机体内动脉粥样硬化的严重程度。CAS 斑块可导致血管狭窄和闭塞,颅外血管中斑块脱落会引起脑血管局部缺血缺氧而导致脑组织缺血缺氧。目前动脉粥样硬化的可能因素包括年龄、性别、血脂异常、炎症反应、氧化应激等<sup>[12]</sup>。诊断 ACI 时主要借助多普勒超声和影像学检查,但部分患者在发病初期无典型影像学改变,可能会错过最佳救治时间窗,需采用多种手段通过进行诊断和进程发展监测。有研究显示血清 S1P 能够通过调节脂代谢、炎症反应和血管内皮等影响患者脑梗死的进展<sup>[13]</sup>。

本研究结果显示,患者年龄、TC、TG 是动脉粥样硬化斑块形成的影响因素 ( $P < 0.05$ ); 斑块组 S1P 水平显著高于内膜增厚组。进一步行多因素分析显示,血清 S1P 水平是患者动脉粥样硬化斑块形成的独立危险因素。另外,ROC 曲线结果显示,当 S1P 截断值为 685 ng/mL 时,ROC 曲线下面积为 0.97 (95% CI:0.970 ~ 0.980,  $P = 0.001$ ), 敏感度为 95.8%, 特异性为 89.4%。说明血清 S1P 水平对 CAS 斑块的形成具有较好诊断价值。熊升林等<sup>[14]</sup> 研究显示,血清 S1P 水平升高与动脉斑块负荷严重程度密切相关,与病变的严重程度一致,也与本研究

结果基本一致。宋松松等<sup>[15]</sup> 报道血清 S1P 水平可能是促进冠状动脉粥样硬化形成的重要生物脂质,可作为动脉粥样硬化和病变严重程度的预测因子,但其具体的生理机制目前还存在争议。

目前认为,颈动脉斑块形成与内皮损伤密切相关,后者为重要的始动因素。内皮损伤后内膜渗透性增加,内皮释放大量炎症因子导致内膜来源的舒张因子和血管收缩因子水平紊乱,对颈动脉斑块的形成功能有重要的促进作用。血清 S1P 通过与内皮细胞表面不同 S1P 受体结合,激活细胞内信号途径,参与促进细胞增殖、调节炎症反应、诱导细胞迁移、促进血管形成、诱导细胞骨架重排等过程,调节内皮细胞功能<sup>[16]</sup>。研究显示,S1P 作用于 2 型 S1P 受体,可激活 RhoA/ROCK/TPEN 信号通路,导致肌球蛋白轻链磷酸酯酶磷酸化,引起内皮功能紊乱,内皮细胞内皮型一氧化氮合酶表达下调,一氧化氮合成减少,诱导效应分子激活核因子  $\kappa B$  (NF- $\kappa B$ ) 炎症信号通路,刺激炎症因子表达明显上调,从而破坏细胞膜通透性,造成血管内皮损伤,促进 CAS 斑块形成<sup>[17]</sup>。此外,S1P 能通过结合血管平滑肌细胞表面 1 型 S1P 受体,抑制腺苷酸活化蛋白激酶通路激活,促进平滑肌肌动蛋白表达上调,诱导细胞增殖和迁移,促进粥样硬化斑块形成。

血清 S1P 水平是老年 ACI 患者颈动脉斑块形成的独立危险因素,并且有一定的预测价值。

## 参考文献

- 刘仲仲, 逯青丽, 王静, 等. 西安地区老年急性脑梗死患者短期预后不良预测模型的建立[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(8): 788-792.
- 白一蕾, 付志新. APACHE II 评分对静脉溶栓治疗的重症脑梗死患者病情评估的价值[J]. 内科急危重症杂志, 2021, 27(2): 135-137.
- Martinez E, Martorell J, Rimbau V. Review of serum biomarkers in carotid atherosclerosis[J]. J Vasc Surg, 2020, 71(1): 329-341.
- 张婧瑶, 刘卫东, 刘函晔, 等. 1-磷酸鞘氨醇与相关疾病的研究进展[J]. 生理科学进展, 2019, 50(3): 200-204.
- Iwasawa E, Ishibashi S, Suzuki M, et al. Sphingosine-1-Phosphate receptor 1 activation enhances leptomeningeal collateral development and improves outcome after stroke in mice[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(5): 1237-1251.
- 熊春容. ST 段抬高型心肌梗死患者血清 1-磷酸鞘氨醇浓度变化研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(20): 2908-2910.
- 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. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.

一关键的血压调控因素,因此在血压水平得到好转的同时,长期的肾脏低灌注所引起的肾功能不全也有所恢复。

药物治疗是高血压管理的基石,对于肾血管性高血压来说,由于RAAS系统在其病理生理中所发挥的重要作用,因此推荐在排除禁忌后使用RAAS阻断剂。但对于本例高血压患者,院外服用RAAS阻断剂效果不佳,结合患者的发作表现,选择以抑制交感神经系统的药物为主要治疗方案。介入治疗能够有效降低肾血管性高血压患者的血压水平,同时心脏压力反射敏感性相关的体位性血压波动症状也会有所缓解<sup>[13, 14]</sup>,这对于年轻新发的肾血管狭窄高血压患者效果更为明显,但并未显著改善长期的心血管不良事件和全因死亡率<sup>[15]</sup>。因而针对该患者的介入治疗,尽管术后短期肾功能有所恢复,血压及发作症状控制良好,但其生活质量、长期血压控制水平及心血管不良事件仍需进一步的随访观察。

该患者体位性发作性高血压由纤维肌发育不良引起的肾动脉狭窄所致。这无疑给了临床医生更多警示:继发性高血压在高血压患者的比例不容忽视,而体位性发作性高血压的病因更是复杂多样,需要提高对特殊表现及顽固性高血压的关注,加强动态血压检测<sup>[16]</sup>,从而实现高血压患者更有效的管理和治疗。

#### 参考文献

- 1 朱森,朱沁玲,刘彦,等.以肾上腺危象起病的肾上腺转移性淋巴瘤1例并文献复习[J].内科急危重症杂志,2022,28(4):335-339.
- 2 Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH. Secondary arterial hypertension: when who and how to screen? [J]. Eur Heart J, 2014, 35(19):1245-1254.
- 3 Persu A, Canning C, Prejbisz A, et al. Beyond atherosclerosis and fibromuscular dysplasia: rare causes of renovascular hypertension[J]. Hypertension, 2021, 78(4):898-911.
- 4 Touzé E, Southerland AM, Boulanger M, et al. Fibromuscular dysplasia and its neurologic manifestations: a systematic review[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(2):217-226.

- 5 Savard S, Steichen O, Azarine A, et al. Association between 2 angiographic subtypes of renal artery fibromuscular dysplasia and clinical characteristics[J]. Circulation, 2012, 126(25):3062-3069.
- 6 van Twist DJL, de Heer PWM, Houben A, et al. Differences in renal hemodynamics and renin secretion between patients with unifocal and multifocal fibromuscular dysplasia[J]. J Hypertens, 2018, 36(8):1729-1735.
- 7 Persu A, Giavarini A, Touzé E, et al. European consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia[J]. J Hypertens, 2014, 32(7):1367-1378.
- 8 Safian RD. Renal artery stenosis[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2021, 65:60-70.
- 9 Textor SC, Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy[J]. Am J Hypertens, 2010, 23(11):1159-1169.
- 10 Briasoulis A, Afonso L. Orthostatic hypotension after revascularization of atherosclerotic renal artery stenosis[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2014, 16(12):925-926.
- 11 Kaufman JJ, Hanafie W, Maxwell MH. Upright renal arteriography in the study of renal hypertension[J]. JAMA, 1964, 187:977-980.
- 12 Tsukamoto Y, Komuro Y, Akutsu F, et al. Orthostatic hypertension due to coexistence of renal fibromuscular dysplasia and nephroptosis[J]. Jpn Circ J, 1988, 52(12):1408-1414.
- 13 Gao SA, Johansson M, Rundqvist B, et al. Reduced spontaneous baroreceptor sensitivity in patients with renovascular hypertension[J]. J Hypertens, 2002, 20(1):111-116.
- 14 Iwashima Y, Kusunoki H, Taniyama A, et al. Impact of percutaneous transluminal renal angioplasty on autonomic nervous system and natriuresis in hypertensive patients with renal artery stenosis[J]. J Am Heart Assoc, 2022, 11(6):e023655.
- 15 Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis[J]. N Engl J Med, 2014, 370(1):13-22.
- 16 王燕英,陈海荣,李名兰,等.高龄和日间舒张压高及反构型是高血压患者心电图碎裂QRS波的独立影响因素[J].内科急危重症杂志,2022,28(2):129-132.

(2022-07-11 收稿 2024-02-25 修回)

(上接第242页)

- 8 Mathiesen EB, Bona KH, Joakimsen O. Echolucent plaques are associated with high risk of ischemic cerebrovascular events in carotid Stenosis: the tromso study[J]. Circulation, 2001, 103(17):2171-2175.
- 9 Rallidis LS, Xenogiannis I, Brilakis ES, et al. Causes angiographic characteristics and management of premature myocardial infarction: JACC state-of-the-Art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 79(24):2431-2449.
- 10 Saydam CD. Subclinical cardiovascular disease and utility of coronary artery calcium score[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2021, 37:100909.
- 11 Ninomiya I, Kanazawa M, Uemura M, et al. Elevated serum pentraxin 3 levels might predict the diagnosis of branch atheromatous disease at a very early stage [J]. Eur J Neurol, 2020, 27(7):1279-1284.
- 12 王洪娟,李召晨,刘延丽.房颤卒中风险评分可评估急性脑梗死患者rt-PA静脉溶栓治疗的预后[J].内科急危重症杂志, 2022, 28(3):196-199.

- 13 蔡海军,雷英,龚心文.冠状动脉临界病变患者血清尿酸和1-磷酸鞘氨醇的表达意义[J].中华全科医师杂志,2020,19(11):1048-1051.
- 14 熊升林,易光辉.血清1-磷酸鞘氨醇与冠状动脉斑块负荷的相关性研究[J].国际心血管病杂志,2019,46(2):116-119.
- 15 宋松松,于复超,许轩,等.1-磷酸鞘氨醇在冠心病合并阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者血清中的表达及其意义[J].现代医学, 2021, 49(12):1437-1440.
- 16 Liu W, Liu B, Liu S, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 2 mediates endothelial cells dysfunction by PI3K-Akt pathway under high glucose condition[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 776:19-25.
- 17 Cao R, Li J, Kharel Y, et al. Photoacoustic microscopy reveals the hemodynamic basis of sphingosine 1-phosphate-induced neuroprotection against ischemic stroke[J]. Theranostics, 2018, 8(22):6111-6120.

(2022-03-09 收稿 2024-02-01 修回)