

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.03.010

神经系统疾病专题

血清 CLEC-2、S100A8/S100A9 水平与老年心源性卒中患者主要不良心脑血管事件的相关性

李源, 刘春平, 赵海燕, 蒲国明, 刘素君, 杨薇

基金项目: 四川省卫生健康委员会医学科技项目(21PJ198)

作者单位: 635000 四川省达州市中心医院神经内科

通信作者: 杨薇, E-mail: yw865950@163.com

【摘要】 目的 分析血清 C 型凝集素样受体-2 (CLEC-2)、S100A8/S100A9 水平与老年心源性卒中(CES)患者主要不良心脑血管事件(MACCE)的相关性。方法 选择 2020 年 1 月—2022 年 1 月四川省达州市中心医院神经内科收治的老年 CES 患者 115 例,根据出院后 MACCE 发生情况分为 MACCE 组和对照组(未发生 MACCE),检测患者入组当日血清 CLEC-2、S100A8、S100A9 水平。采用多因素 Logistic 回归分析影响老年 CES 患者发生 MACCE 的因素,绘制受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 CLEC-2、S100A8、S100A9 预测老年 CES 患者发生 MACCE 的价值。结果 115 例患者失访 1 例,余 114 例患者发生 MACCE 28 例,未发生 MACCE 86 例。28 例 MACCE 患者中非致死性心肌梗死 9 例、心力衰竭 7 例、非致死性脑卒中 4 例、短暂性脑缺血发作 5 例、再次血运重建 2 例,死亡 1 例。MACCE 组血清 CLEC-2、S100A8、S100A9 水平均高于对照组($t/P=9.898/ <0.001, 5.759/ <0.001, 14.553/ <0.001$),多因素 Logistic 回归分析结果显示,心房颤动、出院时 mRS 评分高、CLEC-2 高、S100A8 高、S100A9 高是老年 CES 患者发生 MACCE 的危险因素 [$OR(95\% CI) = 2.277(1.334 \sim 3.889), 1.876(1.277 \sim 2.754), 1.702(1.237 \sim 2.343), 1.504(1.141 \sim 1.983), 1.484(1.137 \sim 1.978)$]。血清 CLEC-2、S100A8、S100A9 及三者联合预测老年 CES 患者发生 MACCE 的曲线下面积为 0.705、0.672、0.655、0.856,三者联合预测效能显著高于单项预测($Z/P = 2.645/0.012, 3.178/ <0.001, 3.738/ <0.001$)。结论 发生 MACCE 的老年 CES 患者血清 CLEC-2、S100A9、S100A8 水平均增高,且是 MACCE 的危险因素,可作为老年 CES 患者出院后 MACCE 评估的生物学指标。

【关键词】 心源性卒中;主要不良心脑血管事件;C 型凝集素样受体-2;钙结合蛋白 S100;老年人

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A

Correlation between serum CLEC-2, S100A8/S100A9 levels and major adverse cardio-cerebrovascular events in elderly patients with cardiogenic stroke Li Yuan, Liu Chunping, Zhao Haiyan, Pu Guoming, Liu Sujun, Yang Wei. Department of Neurology, Dazhou Central Hospital, Sichuan Province, Dazhou 635000, China

Corresponding author: Yang Wei, E-mail: yw865950@163.com

Funding program: Medical Science and Technology Project of Sichuan Health Commission (21PJ198)

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between serum levels of C-type lectin-like receptor-2 (CLEC-2), S100A8/S100A9 and major adverse cardio-cerebrovascular events (MACCE) in elderly patients with cardiogenic stroke (CES). **Methods** One hundred and fifteen elderly patients with CES admitted to the Department of Neurology, Dazhou Central Hospital, Sichuan Province from January 2020 to January 2022 were divided into MACCE group and control group (without MACCE) according to the occurrence of MACCE after discharge. The serum levels of CLEC-2, S100A8 and S100A9 on the day of admission were measured. Multivariate logistic regression was used to analyze the factors affecting the occurrence of MACCE in elderly patients with CES, and the working characteristic curve (ROC) of subjects was drawn to analyze the value of serum CLEC-2, S100A8, S100A9 in predicting the occurrence of MACCE in elderly patients with CES. **Results** One of 115 patients lost their visit, 28 of the remaining 114 patients had MACCE, and 86 had no MACCE. Among 28 MACE patients, 9 were nonfatal myocardial infarction, 7 were heart failure, 4 were nonfatal stroke, 5 were transient ischemic attack, 2 were revascularized, and 1 died. The levels of serum CLEC-2, S100A8, S100A9 water in MACCE group were higher than those in the control group ($t/P=9.898/ <0.001, 5.759/ <0.001, 14.553/ <0.001$). The results of multivariate logistic regression analysis showed that atrial fibrillation, high mRS score at discharge, high CLEC-2, high S100A8, and high S100A9 were risk factors for MACCE in elderly patients with CES [$OR(95\% CI) = 2.277(1.334 \sim 3.889), 1.876(1.277 \sim 2.754), 1.702(1.237 \sim 2.343), 1.504(1.141 \sim 1.983), 1.484(1.137 \sim 1.978)$]. The serum CLEC-2, S100A8, S100A9 and their combined prediction of elderly CES patients with MACCE were 0.705, 0.672, 0.655, 0.856, which was significantly higher than single prediction ($Z/P = 2.645/0.012, 3.178/ <0.001, 3.738/ <0.001$).

754) ,1.702 (1.237 - 2.343) 1.504 (1.141 - 1.983) 、1.484 (1.137 - 1.978)]。The area under the curve of serum CLEC-2 ,S100A8 ,S100A9 and their combination to predict MACCE in elderly patients with CES was 0.705 ,0.672 ,0.655 ,0.856。The combined prediction efficiency of the three was higher than that of single prediction ($Z/P = 2.645/0.012$, $3.178 / < 0.001$, $3.738 / < 0.001$)。 **Conclusions** The serum CLEC-2 ,S100A9 ,S100A8 water levels of elderly CES patients with MACCE increased on average ,which is a risk factor for MACCE ,and can be used as a biological indicator for MACCE evaluation of elderly CES patients after discharge。

【Key words】 Cardioembolic stroke; Major adverse cardiovascular and cerebrovascular events; C-type lectin-like receptor-2; Calcium binding protein S100; Elderly

心源性栓塞性卒中 (cardioembolic stroke ,CES) 指心脏和主动脉弓栓子引起的脑血管栓塞 ,与其他原因所致缺血性卒中相比 ,CES 神经功能缺损症状更重 ,再入院率和病死率更高^[1-2]。C 型凝集素样受体-2 (C-type lectin-like receptor 2 ,CLEC-2) 是血小板表面的活化受体 ,参与血小板活化和动脉粥样硬化血栓形成过程^[3]。S100A8、S100A9 属于 S100 家族的 Ca^{2+} 结合蛋白 ,在炎症反应过程中 S100A8/S100A9 大量释放 ,通过刺激白细胞募集和诱导细胞因子分泌调节炎症反应过程^[4]。S100A8、S100A9 在急性心肌梗死患者中表达升高 ,且与患者出院后 3 个月死亡或因心脏事件再住院有关^[5]。CLEC-2、S100A8/S100A9 在老年 CES 中的报道较为少见 ,现分析 CES 患者血清 CLEC-2、S100A8、S100A9 水平及其与 CES 患者主要不良心脑血管事件 (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events ,MACCE) 的关系 ,以期为临床预防和治疗提供参考 ,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2020 年 1 月—2022 年 1 月四川省达州市中心医院神经内科收治的老年 CES 患者 115 例为研究对象 ,所有患者入院后收集临床资料 ,完善血生化和血常规检查 ,采用美国国立卫生院神经功能缺损评分 (National Institutes of Health scale score ,NIH-SS)^[6] 评估神经缺损程度。随访过程中失访患者 1 例 ,余 114 例患者发生 MACCE 28 例 (MACCE 组) ,未发生 MACCE 86 例 (对照组)。MACCE 组年龄、2 型糖尿病比例、心房颤动比例、大梗死比例、基线 NIHSS 评分、LDL-C、FPG、WBC、CRP、NT-proBNP、SCr、出院时 mRS 评分^[7] 高于对照组 ($P < 0.05$) ,eGFR 低于对照组 ($P < 0.05$) ,2 组性别、体质量指数、腰围、饮酒史、脑梗死部位等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) ,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (19251) ,患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 CES 诊断标准^[8]: (1) 必要条件: ①突发大脑皮质受损症状 (失语或视野缺损); ②头颅 CT/MR 提示单个或多个梗死灶。(2) 支持条件:

①经胸/食管心动图超声发现心源性栓子; ②心电图检查提示心律失常 ,尤其是心房颤动; ③血管成像/脑血管造影提示颅内大血管血流突然中断 ,并排除上游血管动脉粥样硬化性狭窄。(3) 排除动脉粥样硬化性、小动脉闭塞性脑梗死、中枢神经系统血管炎等其他疾病引起的脑卒中。具备 2 个必要条件 ,任意 1 个支持条件 ,并排除其他疾病影响可确诊为 CES。纳入标准: (1) 符合“心源性卒中诊断中国专家共识 (2020)”诊断标准^[8] ,发病 24 h 内入院; (2) 年龄 > 60 岁。排除标准: (1) 既往脑外伤、颅脑肿瘤或颅脑手术史; (2) 出血性脑卒中; (3) 入院时感染、自身免疫性或恶性肿瘤疾病。

1.3 血清 CLEC-2、S100A8/S100A9 检测 所有患者入院后 24 h 内采集隔夜禁食后空腹血 3 ml 注入干燥试管 ,室温静置后离心留取血清 ,储存在 $-80^{\circ}C$ 的冰箱保存备用。采用 Multiskan FC 全自动酶标仪 (美国赛默飞公司) 以酶联免疫吸附试验检测血清 CLEC-2、S100A9、S100A8 水平 ,CLEC-2 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司 ,S100A8、S100A9 试剂盒购自上海瑞番生物科技有限公司 ,试验流程严格按照试剂盒说明书操作进行 ,每个样本检测吸光度值 (A450/630 nm) ,取平均值。

1.4 治疗及随访情况 所有患者住院期间接受静脉溶栓 (发病 4.5 h 内) 或机械取栓 (发病 24 h 内) 治疗 ,改善微循环 ,辅助降压、他汀类药物调脂、氧自由基清除剂、神经保护药物治疗等。出院后保持电话随访至 2022 年 7 月 ,统计随访期间 MACCE 发生情况。MACCE 包括非致死性心肌梗死、心力衰竭、非致死性脑卒中、短暂性脑缺血发作、再次血运重建或死亡^[9]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 25.00 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示 ,组间比较采用成组设计的 t 检验; 偏态计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示 ,采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示 ,组间比较采用 χ^2 检验; 多因素 Logistic 回归分析老年 CES 患者发生 MACCE 的因素; 采用受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristics curve ,ROC) 分

表 1 MACCE 组和对照组 CES 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data of CES patients in MACCE group and control group

项 目	对照组 (n = 86)	MACCE 组 (n = 28)	t/z/χ ² 值	P 值	
性别 [例(%)]	男	52(60.47)	18(64.29)	0.130	0.718
	女	34(39.53)	10(35.71)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	66.12 ± 3.27	69.42 ± 4.19	4.316	<0.001	
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.68(21-26)	25.43(22-27)	1.724	0.088	
腰围($\bar{x} \pm s$, cm)	94.71 ± 3.08	95.32 ± 3.12	0.774	0.441	
吸烟史 [例(%)]	39(45.35)	16(57.14)	1.177	0.278	
饮酒史 [例(%)]	32(37.21)	13(46.43)	0.751	0.386	
基础疾病 [例(%)]	高血压	42(48.84)	17(60.71)	1.193	0.275
	2 型糖尿病	40(46.51)	21(75.00)	6.891	0.009
	高脂血症	39(45.35)	15(53.57)	0.573	0.449
合并疾病 [例(%)]	心房颤动	13(15.12)	16(57.14)	19.670	<0.001
	冠心病	29(33.72)	12(42.86)	0.766	0.382
	充血性心力衰竭	30(34.88)	15(53.57)	3.088	0.079
既往病史 [例(%)]	缺血性脑卒中	18(20.93)	9(32.14)	1.469	0.225
	短暂性脑缺血发作	12(13.95)	7(25.00)	1.856	0.173
梗死部位 [例(%)]	皮质和皮质下	45(52.33)	16(57.14)	0.802	0.670
	小脑	22(25.58)	8(28.57)		
	脑干	19(22.09)	4(14.29)		
梗死面积 [例(%)]	腔隙性梗死	42(48.84)	6(21.43)	7.092	0.029
	小梗死	20(23.26)	12(42.86)		
	大梗死	24(27.91)	10(35.71)		
NHSS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	8.11 ± 2.10	13.42 ± 2.42	11.187	<0.001	
药物治疗 [例(%)]	ACEI/ARB	49(56.98)	14(50.00)	0.416	0.519
	他汀类药物	41(47.67)	12(42.86)	0.197	0.657
实验室检查($\bar{x} \pm s$)	TC(mmol/L)	5.49 ± 0.70	5.56 ± 0.69	0.461	0.646
	TG(mmol/L)	1.92 ± 0.26	1.95 ± 0.24	0.540	0.590
	LDL-C(mmol/L)	2.01 ± 0.41	2.85 ± 0.53	8.736	<0.001
	HDL-C(mmol/L)	1.10 ± 0.27	1.02 ± 0.24	1.398	0.165
	FPG(mmol/L)	7.42 ± 1.69	8.46 ± 2.10	2.659	0.009
	WBC(× 10 ⁹ /L)	9.42 ± 2.01	12.35 ± 2.54	6.264	<0.001
	CRP(mg/L)	10.42 ± 2.07	13.02 ± 2.98	5.146	<0.001
	NT-proBNP(ng/L)	180.35 ± 30.65	198.42 ± 35.26	2.610	0.010
	SCr(μmol/L)	102.49 ± 12.45	118.42 ± 16.48	5.410	<0.001
	eGFR(ml · min ⁻¹ · 1.73 m ⁻²)	95.12 ± 8.74	88.42 ± 6.42	3.737	<0.001
出院时 mRS 评分(分)*	2.01(1-3)	3.12(2-4)	12.836	<0.001	

注: ACEI. 血管紧张素转换酶抑制剂; ARB. 血管紧张素受体阻滞剂; TC. 总胆固醇; TG. 三酰甘油; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; FPG. 空腹血糖; WBC. 白细胞计数; CRP. C 反应蛋白; NT-proBNP. N 末端脑钠肽前体; SCr. 血肌酐; eGFR. 估计肾小球滤过率。* 为 $M(Q_1, Q_3)$ 。

析血清 CLEC-2、S100A8/S100A9 预测老年 CES 患者发生 MACCE 的价值。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 主要不良心脑血管事件发生情况 114 例 CES 患者共发生 MACCE 28 例,其中非致死性心肌梗死 9 例,心力衰竭 7 例,非致死性脑卒中 4 例,短暂性脑缺血发作 5 例,再次血运重建 2 例,死亡 1 例。

2.2 2 组血清 CLEC-2、S100A8/S100A9 水平比较 MACCE 组血清 CLEC-2、S100A8、S100A9 水平均高于对照组(P < 0.01),见表 2。

表 2 对照组和 MACCE 组 CES 患者血清 CLEC-2、S100A8/S100A9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum CLEC-2, S100A8/S100A9 levels of CES patients in control group and MACCE group

组 别	例数	CLEC-2(ng/L)	S100A9(ng/L)	S100A8(μg/L)
对照组	86	546.42 ± 38.07	192.05 ± 32.17	0.28 ± 0.07
MACCE 组	28	635.15 ± 49.78	236.35 ± 43.89	0.62 ± 0.18
t 值		9.898	5.759	14.553
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 老年 CES 患者发生 MACCE 的影响因素分析 以老年 CES 患者随访期间是否发生 MACCE 为因变量

(赋值:0 = 否,1 = 是),年龄、2 型糖尿病、心房颤动、梗死面积、基线 NIHSS 评分、LDL-C、FPG、WBC、CRP、NT-proBNP、SCr、出院时 mRS 评分、eGFR、CLEC-2、S100A8、S100A9 为自变量,向后逐步法排除无关变量。结果显示,心房颤动、出院时 mRS 评分高、CLEC-2 高、S100A8 高、S100A9 高是老年 CES 患者发生 MACCE 的危险因素($P < 0.01$),见表 3。

表 3 老年 CES 患者发生 MACCE 的多因素 Logistic 回归分析
Tab. 3 Multifactor logistic regression analysis of MACCE in elderly CES patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR(95% CI)
常数项	5.134	1.426	12.962	<0.001	-
年龄大	0.326	0.312	1.092	0.870	1.385(0.752~2.553)
梗死面积大	0.395	0.356	1.231	0.512	1.484(0.739~2.982)
NIHSS 评分高	0.421	0.409	1.060	0.924	1.523(0.683~3.396)
LDL-C 高	0.068	0.054	1.586	0.326	1.070(0.963~1.190)
FPG 高	0.132	0.129	1.047		1.141(0.886~1.469)
WBC 高	0.032	0.026	1.515	0.425	1.033(0.981~1.086)
CRP 高	0.108	0.098	1.214	0.526	1.114(0.919~1.350)
NT-proBNP 高	0.326	0.311	1.099	0.759	1.385(0.753~2.549)
SCr 高	0.042	0.039	1.160	0.642	1.043(0.966~1.126)
eGFR 低	0.069	0.061	1.279	0.496	1.071(0.966~1.126)
心房颤动	0.823	0.273	9.088	<0.001	2.277(1.334~3.889)
出院时 mRS 评分高	0.629	0.196	10.299	<0.001	1.876(1.277~2.754)
CLEC-2 高	0.532	0.163	10.652	<0.001	1.702(1.237~2.343)
S100A8 高	0.408	0.141	8.373	<0.001	1.504(1.141~1.983)
S100A9 高	0.395	0.136	8.436	<0.001	1.484(1.137~1.978)

2.4 血清 CLEC-2、S100A8/S100A9 预测老年 CES 患者发生 MACCE 的价值 绘制 ROC 曲线结果显示,血清 CLEC-2、S100A8、S100A9 及三者联合预测老年 CES 患者发生 MACCE 的曲线下面积(AUC)分别为 0.705、0.672、0.655、0.856,三者联合预测效能高于各自单独预测($Z/P = 2.645/0.012, 3.178 / < 0.001, 3.738 / < 0.001$),见表 4。

表 4 血清 CLEC-2、S100A8、S100A9 预测老年 CES 患者发生 MACCE 的效能比较

Tab. 4 Comparison of the efficacy of serum CLEC-2, S100A8, S100A9 in predicting MACCE in elderly patients with CES

因素	临界值	AUC(95% CI)	敏感度	特异度	约登指数
CLEC-2	602.17 ng/L	0.705(0.612~0.786)	0.643	0.756	0.399
S100A8	0.43 ng/L	0.655(0.561~0.742)	0.678	0.698	0.376
S100A9	214.49 μ g/L	0.672(0.578~0.757)	0.607	0.721	0.328
三者联合		0.856(0.778~0.915)	0.821	0.919	0.740

3 讨论

脑卒中是全球第三大死亡原因和最常见的致残原

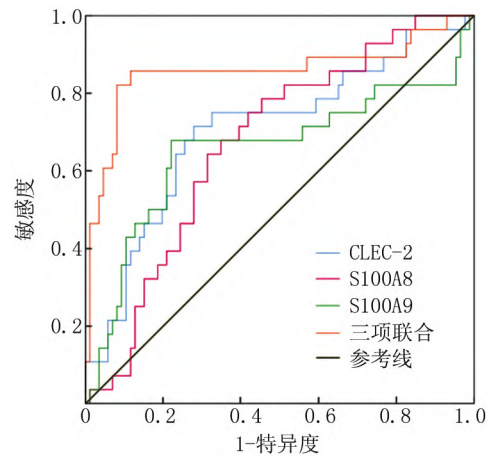


图 1 血清 CLEC-2、S100A8/S100A9 预测老年 CES 患者发生 MACCE 的 ROC 图

Fig. 1 ROC chart of serum CLEC-2, S100A8/S100A9 predicting MACCE in elderly CES patients

因,全球每年新增脑卒中患者 1 500 万人,其中 500 万人死亡,500 万人遗留永久残疾。心源性栓塞、脑动脉粥样硬化和小血管闭塞是缺血性脑卒中的主要原因,其中心源性栓塞往往可引发最严重的神经功能障碍,随着糖尿病、高血压、高血脂等高风险疾病治疗方案不断改进,脑卒中发病率有所下降,但 CES 发病率却仍在增加^[10]。近年来,随着脑卒中二级预防措施不断完善,整体复发率有所下降,尤其是小血管闭塞性脑卒中和其他原因引起的脑卒中患者,但是 CES 复发率依然较高,严重影响心脑血管结局^[11],增加 MACCE 风险。

CLEC-2 是一种新发现的血小板受体,在血小板/巨核细胞中高度表达,主要通过作用于激活血小板的蛇毒红细胞素参与血栓形成和止血,CLEC-2 也是炎症反应的关键调节剂,通过与巨噬细胞上配体 podoplanin 相互作用加剧炎症反应^[12]。研究显示,在动脉粥样硬化斑块形成过程中,氧化低密度脂蛋白胆固醇(oxLDL-C)激活巨噬细胞的 Janus 激酶 1/信号转导和转录激活因子-1 通路,上调 CLEC-2 的表达,CLEC-2 促使巨噬细胞释放炎症细胞因子,脂质积累及向泡沫细胞转化,导致动脉粥样硬化斑块形成^[13]。CLEC-2 还可促使血小板和单核细胞/巨噬细胞在受干扰血流(低速和方向混乱的非层流)的内皮下积聚和迁移,进而促使炎症细胞因子释放和白细胞募集,转变成富含脂质的泡沫细胞,形成动脉粥样硬化斑块^[14]。本研究发现,血清 CLEC-2 与老年 CES 患者随访期间 MACCE 的发生有关,CLEC-2 可能通过以下途径参与 CES 进展过程:首先,podoplanin 是已知的 CLEC-2 唯一内源

性配体 ,podoplanin、CLEC-2 在缺血/再灌注皮质的神经元和小胶质细胞上共表达 ,CLEC-2 通过与 podoplanin 结合促进炎症反应 ,加剧脑缺血/再灌注损伤^[15]。CLEC-2 通过酪氨酸蛋白激酶家族成员 Src、Syk 和 Tec 传递信号 ,促使血小板募集和活化 ,导致动脉粥样硬化斑块破裂后动脉血栓的形成^[16] ,进而引发 MACCE。

S100A8、S100A9 是骨髓细胞衍生的蛋白质 ,两者往往组合成异源二聚体 ,在中性粒细胞、巨噬细胞和单核细胞中以组成型表达 ,生理条件下 ,S100A8/S100A9 在中性粒细胞和髓源性树突细胞中储存 ,在创伤、感染、压力和炎症反应过程中 ,中性粒细胞、巨噬细胞和单核细胞分泌大量 S100A8/S100A9 ,通过诱导炎症细胞因子、活性氧和一氧化氮调节炎症反应 ,S100A8/S100A9 过度表达会加剧炎症反应 ,加速中性粒细胞和巨噬细胞释放更多细胞因子 ,导致病情进展和加重^[17]。研究显示 ,在动脉粥样硬化过程中 ,S100A8/S100A9 通过介导中性粒细胞中钙的流入 ,促使巨噬细胞 M1 型极化 ,加剧血管炎症反应 ,导致缺血和再灌注损伤^[18]。现有报道显示 ,S100A8/S100A9 可通过与 Toll 样受体 4 结合并在幼稚中性粒细胞中激活含 pyrin 结构域 NOD 样受体家族 3 ,促进白介素-1 β 分泌 ,参与心肌梗死发病过程^[19]。本研究结果显示 ,血清 S100A8、S100A9 水平增高与老年 CES 患者出院后 MACCE 的发生有关 ,推测血清 S100A8、S100A9 参与 CES 病情进展可能与动脉粥样硬化和斑块易损性相关的炎症反应机制有关。S100A8、S100A9 通过与 Toll 样受体 4 结合激活下游信号传导 ,促使转录因子- κ ap-pa B 易位和活性氧产生 ,诱导巨噬细胞促炎表型转换 ,募集中性粒细胞 ,加剧血管炎症反应 ,促使动脉粥样硬化形成和易损性增加^[20] ,继而导致 CES 病情进展和 MACCE 发生。

ROC 曲线分析结果显示 ,血清 CLEC-2、S100A9、S100A8 预测老年 CES 患者发生 MACCE 均具有较高价值 ,当联合检测时预测效能更高 ,表明检测血清 CLEC-2、S100A8 和 S100A9 可为老年 CES 患者出院后 MACCE 的发生提供更可靠的信息。

综上 ,发生 MACCE 的老年 CES 患者血清 CLEC-2、S100A9、S100A8 水平均增高 ,高水平 CLEC-2、S100A9、S100A8 与老年 CES 患者发生 MACCE 有关 ,可作为老年 CES 患者出院后 MACCE 评估的参考指标。本研究样本例数偏少 ,随访时间较短 ,可能导致统计学偏倚 ,尚待进一步扩大样本例数 ,延长随访时间加以证实。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李源: 设计研究方案 ,实施研究过程 ,论文撰写; 刘春平: 提出研究思路 ,分析试验数据; 赵海燕: 资料搜集整理 ,论文修改; 蒲国明: 进行统计学分析; 刘素君: 课题设计; 杨薇: 论文审核

参考文献

- [1] 刘译升 ,詹艳丽 ,潘辉 ,等. 不明原因脑栓塞与心源性卒中机械取栓预后的比较 [J]. 上海交通大学学报: 医学版 ,2020 ,40(9) : 1270-1276. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-8115. 2020. 09. 017.
- [2] Liu YS ,Zhan YL ,Pan H ,et al. Comparison of prognosis of cerebral embolism of unknown cause and mechanical thrombectomy in patients with cardiogenic stroke [J]. Journal of Shanghai Jiao Tong University: Medical Edition ,2020 ,40(9) : 1270-1276. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-8115. 2020. 09. 017.
- [3] Bjerkreim AT ,Khanevski AN ,Thomassen L ,et al. Five-year readmission and mortality differ by ischemic stroke subtype [J]. J Neurol Sci ,2019 ,403(8) : 31-37. DOI: 10. 1016/j. jns. 2019. 06. 007.
- [4] Fei M ,Xiang L ,Chai X ,et al. Plasma soluble C-type lectin-like receptor-2 is associated with the risk of coronary artery disease [J]. Front Med ,2020 ,14(1) : 81-90. DOI: 10. 1007/s11684-019-0692-x.
- [5] Wang S ,Song R ,Wang Z ,et al. S100A8/A9 in inflammation [J]. Front Immunol ,2018 ,9: 1298. DOI: 10. 3389/fimmu. 2018. 01298.
- [6] Shi S ,Yi JL. S100A8/A9 promotes MMP-9 expression in the fibroblasts from cardiac rupture after myocardial infarction by inducing macrophages secreting TNF- α [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci ,2018 ,22(12) : 3925-3935. DOI: 10. 26355/eurrev_201806_15278.
- [7] Furlanis G ,Ajcevic M ,Stragapede L ,et al. Ischemic volume and neurological deficit: Correlation of computed tomography perfusion with the National Institutes of Health Stroke Scale Score in acute ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis ,2018 ,27(8) : 2200-2207. DOI: 10. 1016/j. jstrokecerebrovasdis. 2018. 04. 003.
- [8] Haggag H ,Hodgson C. Clinimetrics: Modified rankin scale(mRS) [J]. J Physiother ,2022 ,68(4) : 281. DOI: 10. 1016/j. jphys. 2022. 05. 017.
- [9] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组 ,心源性卒中诊断中国专家共识撰写组. 心源性卒中诊断中国专家共识(2020) [J]. 中华老年医学杂志 ,2020 ,39(12) : 1369-1378. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2020. 12. 001.
- [10] Geriatric Neurology Group ,Geriatric Medicine Branch of Chinese Medical Association ,Chinese expert consensus writing group on the diagnosis of cardiogenic stroke. Chinese expert consensus on the diagnosis of cardiogenic stroke (2020) [J]. Chinese Journal of Gerontology ,2020 ,39(12) : 1369-1378. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-9026. 2020. 12. 001.
- [11] 王纪彪 ,田欢. 踝肱指数对缺血性脑卒中患者再发不良心脑血管事件的预测价值 [J]. 神经损伤与功能重建 ,2016 ,11(1) : 72-73. DOI: 10. 16780/j. cnki. sjssgnj. 2016. 01. 022.
- [12] Wang JB ,Tian H. The predictive value of ankle-brachial index for recurrence of unconscionable cerebrovascular events in patients with ischemic stroke [J]. Nerve Injury and Functional Reconstruction ,2016 ,11(1) : 72-73. DOI: 10. 16780/j. cnki. sjssgnj. 2016. 01. 022.
- [13] Maida CD ,Norrito RL ,Daidone M ,et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: Focus on cardioembolic stroke , back-

- ground , and therapeutic approaches [J]. *Int J Mol Sci* ,2020 ,21 (18) : 6454. DOI: 10. 3390/ijms21186454.
- [11] Flach C ,Muret W ,Wolfe CDA ,et al. Risk and secondary prevention of stroke recurrence: A population-base cohort study [J]. *Stroke* , 2020 ,51(8) :2435-2444. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 120.028992.
- [12] Maruyama S ,Kono H ,Furuya S ,et al. Platelet C-type lectin-like receptor 2 reduces cholestatic liver injury in mice [J]. *Am J Pathol* , 2020 ,190(9) :1833-1842. DOI: 10. 1016/j. ajpath. 2020. 05. 009.
- [13] Yu Z ,Bu G. Attenuating oxidized low density lipoprotein (ox-LDL) - induced macrophages damage via inhibiting C-type lectin domain family 2 (CLEC2) expression through janus kinase 1 (JAK1) / signal transducers and activators of transcription-1 (STAT1) pathway [J]. *Bioengineered* 2022 ,13(3) : 6440-6449. DOI: 10. 1080/21655979. 2022. 2044253.
- [14] Tang C ,Wang L ,Sheng Y ,et al. CLEC-2-dependent platelet subendothelial accumulation by flow disturbance contributes to atherogenesis in mice [J]. *Theranostics* ,2021 ,11(20) : 9791-9804. DOI: 10. 7150/thno. 64601.
- [15] Meng D ,Ma X ,Li H ,et al. A role of the podoplanin-CLEC-2 axis in promoting inflammatory response after ischemic stroke in mice [J]. *Neurotox Res* ,2021 ,39(2) : 477-488. DOI: 10. 1007/s12640-020-00295-w.
- [16] Harbi MH ,Smith CW ,Nicolson PLR ,et al. Novel antiplatelet strategies targeting GPVI , CLEC-2 and tyrosine kinases [J]. *Platelets* , 2021 ,32(1) : 29-41. DOI: 10. 1080/09537104. 2020. 1849600.
- [17] Song R ,Struhl K. S100A8/S100A9 cytokine acts as a transcriptional coactivator during breast cellular transformation [J]. *Sci Adv* 2021 ,7 (1) : eabe5357. DOI: 10. 1126/sciadv. abe5357.
- [18] Ganta VC ,Choi M ,Farber CR ,et al. Antiangiogenic VEGF165b regulates macrophage polarization via S100A8/S100A9 in peripheral artery disease [J]. *Circulation* ,2019 ,139(2) : 226-242. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 118.034165.
- [19] Sreejit G ,Abdel-Latif A ,Athmanathan B ,et al. Neutrophil-derived S100A8/A9 amplify granulopoiesis after myocardial infarction [J]. *Circulation* 2020 ,141(13) : 1080-1094. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 119.043833.
- [20] Xiao X ,Yang C ,Qu SL ,et al. S100 proteins in atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta* ,2020 ,502: 293-304. DOI: 10. 1016/j. cca. 2019. 11. 019.

(收稿日期: 2022 - 08 - 17)

(上接 277 页)

- [22] Dinler C ,Tuna GE ,Ay E ,et al. Reference intervals for serum amyloid A , haptoglobin , ceruloplasmin , and fibrinogen in apparently healthy neonatal lambs [J]. *Vet Clin Pathol* 2020 ,49(3) : 484-490. DOI: 10. 1111/vcp. 12883.
- [23] Schweizer J ,Bustamante A ,Lapierre FV ,et al. SAA(Serum Amyloid A) : A novel predictor of stroke -associated infections [J]. *Stroke* , 2020 ,51 (12) : 3523-3530. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 120.030064.
- [24] 邓靖 ,曾德菲 ,邢孔. 高血压合并脑梗死患者血清淀粉样蛋白 A、脑源性神经营养因子水平变化及意义 [J]. *中华保健医学杂志* , 2022 ,24(4) : 318-321. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3245. 2022. 04. 018.
- Deng J ,Zeng DF ,Xing K ,et al. Changes of serum amyloid A and brain-derived neurotrophic factor in patients with hypertension complicated with cerebral infarction and their significance [J]. *Chinese Journal of Health Care and Medicine* ,2022 ,24(4) : 318-321. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-3245. 2022. 04. 018.
- [25] 蒋伟 ,张健锋 ,李山峰. 血清细胞黏附分子对脓毒症急性肾损伤的预测价值研究 [J]. *中国全科医学* ,2020 ,23(20) : 2525-2529. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2019. 00. 803.
- Jiang W ,Zhang JF ,Li SF ,et al. Predictive value of serum cell adhesion molecules for acute kidney injury in sepsis [J]. *Chinese General Practice* 2020 ,23(20) : 2525-2529. DOI: 10. 12114/j. issn. 1007-9572. 2019. 00. 803.
- [26] 刘前 ,邓倩 ,陈凯. 活化白细胞黏附分子与血小板内皮细胞黏附分子-1 在 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者中的变化及意义 [J]. *中国实用神经疾病杂志* ,2021 ,24(7) : 578-584. DOI: 10. 12083/SYSJ. 2021. 13. 009.
- Liu Q ,Deng Q ,Chen K ,et al. Changes and significance of activated leukocyte adhesion molecule-1 and platelet endothelial cell adhesion molecule-1 in patients with type 2 diabetes complicated with acute cerebral infarction [J]. *Chinese Journal of Practical Nervous Diseases* 2021 ,24(7) : 578-584. DOI: 10. 12083/SYSJ. 2021. 13. 009.
- [27] Petersen ER ,Ammitzball C ,Sondergaard HB ,et al. Expression of melanoma cell adhesion molecule-1 (MCAM-1) in natalizumab-treated multiple sclerosis [J]. *J Neuroimmunol* ,2019 ,337(13) : 133-137. DOI: 10. 1016/j. jneuroim. 2019. 577085.
- [28] 傅小燕 ,王小丽. 血清 VCAM-1、PECAM-1 水平与急性脑梗死患者并发卒中后认知功能障碍的相关性研究 [J]. *中国实验诊断学* ,2022 ,26(6) : 834-838. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-4287. 2022. 06. 012.
- Fu XY ,Wang XL. Correlation between serum VCAM-1 and PECAM-1 levels and cognitive dysfunction after stroke in patients with acute cerebral infarction [J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis* , 2022 ,26(6) : 834-838. DOI: 10. 3969/j. issn. 1007-4287. 2022. 06. 012.

(收稿日期: 2022 - 10 - 18)