

青年脑梗死患者微栓子信号的观察

董礼全¹, 颜丽丽², 王鹏飞¹, 徐新美¹, 高 犇¹, 李振光¹, 潘旭东³

(1.威海市立医院神经内科,2.威海市立第二医院儿科,山东省威海市 264200;

3.青岛大学附属医院神经内科,山东省青岛市 266000)

[关键词] 青年脑梗死; 微栓子信号; 调节性 T 细胞; 载脂蛋白 A1; 脂蛋白磷脂酶 A2

[摘要] 目的 探讨青年脑梗死患者急性期微栓子信号的特点。方法 连续纳入 111 例青年脑梗死患者,对照组 73 例为同期青年健康查体人群。行微栓子信号、调节性 T 细胞、载脂蛋白 A1、脂蛋白磷脂酶 A2 检测。结果 青年脑梗死患者微栓子信号阳性率、载脂蛋白 A1、脂蛋白磷脂酶 A2 水平高于对照组(28/111 比 0/73, $P<0.05$; $34.57\% \pm 2.12\%$ 比 $27.38\% \pm 1.51\%$, $P<0.05$; $255.85 \mu\text{g/L} \pm 10.77 \mu\text{g/L}$ 比 $137.22 \pm 8.97 \mu\text{g/L}$, $P<0.05$), 调节性 T 细胞水平低于对照组($8.98\% \pm 1.27\%$ 比 $10.27\% \pm 1.25\%$, $P<0.05$)。不稳定斑块组微栓子信号阳性率、载脂蛋白 A1、脂蛋白磷脂酶 A2 高于非不稳定斑块组(15/19 比 13/92, $P<0.05$; $36.57\% \pm 2.32\%$ 比 $34.16\% \pm 1.12\%$, $P<0.05$; $311.33 \pm 10.77 \mu\text{g/L}$ 比 $244.39 \pm 9.67 \mu\text{g/L}$, $P<0.05$), 调节性 T 细胞低于非不稳定斑块组($7.45\% \pm 1.87\%$ 比 $9.30\% \pm 2.71\%$, $P<0.05$)。重度狭窄组微栓子信号阳性率、脂蛋白磷脂酶 A2 水平高于非重度狭窄组(7/9 比 21/102, $P<0.05$; $295.23 \pm 11.37 \mu\text{g/L}$ 比 $252.38 \pm 10.07 \mu\text{g/L}$, $P<0.05$)。微栓子信号阳性组载脂蛋白 A1、脂蛋白磷脂酶 A2 水平高于阴性组($36.97\% \pm 2.72\%$ 比 $33.76\% \pm 1.12\%$, $P<0.05$; $308.21 \pm 9.57 \mu\text{g/L}$ 比 $238.19 \pm 8.92 \mu\text{g/L}$, $P<0.05$), 调节性 T 细胞低于阴性组($7.49\% \pm 1.77\%$ 比 $9.48\% \pm 2.71\%$, $P<0.05$)。结论 青年脑梗死患者急性期微栓子信号及多种免疫指标异常。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

Observation of Microembolic Signal of Cerebral Infarction in Young Adults

DONG Li-Quan¹, YAN Li-Li², WANG Peng-Fei¹, XU Xin-Mei¹, GAO Ben¹, LI Zhen-Guang¹, and PAN Xu-Dong³

(1.Department of Neurology, Weihai Municipal Hospital; 2.Medical Care Department of Weihai Second Municipal Hospital, Weihai, Shandong 264200; 3.Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, Shandong 266000, China)

[KEY WORDS] Cerebral Infarction in Young Adults; Microembolic Signal; Regulatory T Cell; Apolipoprotein A1; Lipoprotein-associated Phospholipase A2

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the characteristics of microembolic signal of cerebral infarction in young adults.

Methods A total of 111 consecutive young adult patients with cerebral infarction, 73 cases in the control group for the same period in healthy subjects were included in the study. All were treated with microembolic signal, regulatory T cell, apolipoprotein A1 and lipoprotein-associated phospholipase A2 detection. **Results** The positive rate of microembolic

signal, apolipoprotein A1 and lipoprotein-associated phospholipase A2 levels of young adult patients group were higher than the control group (28/111 vs 0/73, $P<0.05$; $34.57\% \pm 2.12\%$ vs $27.38\% \pm 1.51\%$, $P<0.05$; $255.85 \pm 10.77 \mu\text{g/L}$ vs $137.22 \pm 8.97 \mu\text{g/L}$, $P<0.05$); The level of regulatory T cell was lower than the control group ($8.98\% \pm 1.27\%$ vs $10.27\% \pm 1.25\%$, $P<0.05$). The positive rate of microembolic signal, apolipoprotein A1 and lipoprotein-associated phospholipase A2 levels of the unstable plaque group were higher than the non unstable plaque group (15/19 vs 13/92, $P<0.05$; $36.57\% \pm 2.32\%$ vs $34.16\% \pm 1.12\%$, $P<0.05$; $311.33 \pm 10.77 \mu\text{g/L}$ vs $244.39 \pm 9.67 \mu\text{g/L}$, $P<0.05$). The level of regulatory T cell was lower than the non unstable plaque group ($7.45\% \pm 1.87\%$ vs $9.30\% \pm 2.71\%$, $P<0.05$). The positive rate of microembolic signal and lipoprotein-associated phospholipase A2 level of severe stenosis group were higher than that in non severe stenosis group (7/9 vs 21/102, $P<0.05$; $295.23 \pm 11.37 \mu\text{g/L}$ vs $252.38 \pm 10.07 \mu\text{g/L}$, $P<0.05$). The level of apolipoprotein

[收稿日期] 2015-05-08

[修回日期] 2016-09-28

[基金项目] 山东省自然科学基金资助项目(ZR2011HM087)

[作者简介] 董礼全,博士,从事头晕病理生理学研究。通讯作者潘旭东,博士,教授,博士研究生导师,主要从事脑血管病研究,E-mail 为 15863102289@163.com。

tein A1 and lipoprotein-associated phospholipase A2 of microembolic signal positive group were higher than negative group ($36.97\% \pm 2.72\%$ vs $33.76\% \pm 1.12\%$, $P < 0.05$; $308.21 \pm 9.57 \mu\text{g/L}$ vs $238.19 \pm 8.92 \mu\text{g/L}$, $P < 0.05$); The level of regulatory T cell was lower than negative group ($7.49\% \pm 1.77\%$ vs $9.48\% \pm 2.71\%$, $P < 0.05$). **Conclusion** There were not normal microembolic signal and immune indexes in youth patients with acute cerebral infarction.

近年青年脑梗死发病率有升高趋势。微栓子信号 (microembolic signal, MES) 的检测是一种无创、直观的超声检测方法,在青年卒中领域研究仍较少。有报道在急性梗死动物的血液、脑组织病理中可见炎性免疫细胞反应^[1-2]。本研究对青年脑梗死急性期患者进行 MES 观察检测,结合检测调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)、载脂蛋白 A1 (apolipoprotein A1, ApoA1) 和脂蛋白磷脂酶 A2 (lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2) 的表达水平。通过对上述指标的观察来探讨急性期青年脑梗死患者体内发生的改变,以期为病情评估诊疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 一般资料

纳入 2011 年 9 月至 2015 年 9 月青岛大学医学院附属医院神经内科住院患者,共 111 例。其中男 91 例,女 20 例,年龄 18~44 岁,平均 (29 ± 5) 岁。所有入组患者符合以下标准:①符合第四届全国脑血管病学术会议诊断表标准;②病情允许且能配合检查。对照组为同期健康查体者,共 73 例。其中男 38 例,女 35 例,年龄 18~44 岁,平均 (25 ± 8) 岁。排除标准:①伴肿瘤、免疫病、血液病、急性感染疾病者;②脑梗死后遗症病史或近 2 周服用抗血小板聚集、降脂药者;③脑出血患者;④近 4 周有外伤史或外科手术史;⑤近 2 周服用中药汤剂者;⑥最近 3 个月参加过或者正在参加其他临床研究者。

1.2 动脉病变检测

采用德利凯 (EMS-9EBX2P) 型超声诊断仪,发病 1 周内完成检测,探测显示颈内动脉起始至大脑中动脉 M1 段,观察有无斑块,测量管腔内膜中膜厚度、管腔管径。判断标准:颈动脉内膜中膜厚度 $> 1.0 \text{ mm}$ 为增厚;管腔内膜中膜局部增厚 $> 1.2 \text{ mm}$ 表示粥样硬化斑块形成。斑块分为以下 4 种:(1)较均匀的低回声脂质型软斑块;(2)等回声的纤维型斑块;(3)强回声或伴声影的钙化型硬斑块;(4)回声不均的溃疡型混合斑块。软斑块及混合斑块为不

稳定性斑块,纤维斑块及钙化型硬斑块为稳定性斑块。管腔狭窄 $< 70\%$ 为轻度狭窄; $\geq 70\%$ 为重度狭窄。

1.3 MES 的识别

采用德利凯 (EMS-9EBX2P) 型超声诊断仪,发病 1 周内完成 MES 检测,患者取安静仰卧位,2 MHz 探头取得症状侧大脑中动脉清晰信号,固定 Spencer 头架,深度 50~60 mm,两点间距大于 6 mm,取样容积为 6~12 mm,由 2 名神经内科医师共同检测,检测完毕回放每个微栓子信号,除外伪差和干扰,采用 1995 年第 9 届国际脑血液循环会议制定的标准:(1)时程短暂,持续时间 $< 300 \text{ ms}$;(2)强度较背景血流信号 $\geq 3 \text{ dB}$;(3)单向出现于多普勒频谱中;(4)音频信号为“劈啪音”或“鸟鸣声”;(5)在心动周期内随机出现;(6)在 2 个监测深度存在时间延迟。检测时间 60 min,将监测结果 $\text{MES} \geq 1$ 者入选阳性组。

1.4 Treg 和 ApoA1 检测

患者在入院次日清晨空腹肘静脉采血 2 mL, EDTA 抗凝,6 h 内流式细胞术检测。EPICS XL-4 型流式细胞仪进口于美国贝克曼公司,Optilyse C 溶血素,小鼠抗人荧光单抗 CD4-PE-Cy5、CD25-FITC 及同型对照进口于法国 Immunotech 公司。小鼠抗人荧光单抗 ApoA1-PE 及同型对照购于晶美生物公司。抗体组合为 CD4-PE-Cy5、CD25-FITC、ApoA1-PE。CD4⁺CD25⁺T 细胞中 CD25 表达荧光强度 > 100 者为 CD4⁺CD25^{high}调节性 T 细胞 (Treg)。以 FS-SS 设门分析外周血 Treg 和 ApoA1 的表达。

1.5 Lp-PLA2 检测

患者在入院次日清晨空腹肘静脉采血 2 mL, EDTA 抗凝,1500 r/min 离心 10 min,收集上清液, -70°C 保存,应用中美合资天津康尔克生物科技发展有限公司试剂盒,固相夹心法酶联免疫吸附实验 (ELISA) 检测,175 $\mu\text{g/L}$ 以下为正常。

1.6 统计学分析

采用 SPSS13.0 统计软件进行统计分析,各组 MES 阳性率比较应用 χ^2 检验,Treg、ApoA1 及 Lp-PLA2 水平比较行 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脑梗死组 MES、Treg、ApoA1 和 Lp-PLA2 的检测

青年脑梗死患者 MES 阳性率及 ApoA1 和 Lp-PLA2 水平显著高于对照组 ($P<0.05$), Treg 水平低于对照组 ($P<0.05$; 表 1)。

表 1. 脑梗死组与对照组 MES 阳性率及 Treg、ApoA1 和 Lp-PLA2 水平比较

Table 1. Comparison of MES, Treg, ApoA1 and Lp-PLA2 between cerebral infarction group and control group

指标	对照组 ($n=73$)	脑梗死组 ($n=111$)
MES 阳性(例)	0(0.0%)	28(25.2%) ^a
Treg	10.27%±1.25%	8.98%±1.27% ^a
ApoA1	27.38%±1.51%	34.57%±2.12% ^a
Lp-PLA2 (μg/L)	137.22±8.97	255.85±10.77 ^a

a 为 $P<0.05$, 与对照组比较。

2.2 不稳定斑块组 MES、Treg、ApoA1、Lp-PLA2 的检测

青年脑梗死患者不稳定斑块组 19 例, 非不稳定斑块组 92 例。MES 阳性率及 ApoA1、Lp-PLA2 水平不稳定斑块组高于非不稳定斑块组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。Treg 水平不稳定斑块组低于非不稳定斑块组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$; 表 2)。

表 2. 不稳定斑块组与非不稳定斑块组 MES 阳性率及 Treg、ApoA1、Lp-PLA2 水平比较

Table 2. Comparison of MES, Treg, ApoA1 and Lp-PLA2 between unstable plaque group and non unstable plaque group

指标	非不稳定斑块组 ($n=92$)	不稳定斑块组 ($n=19$)
MES 阳性(例)	13(14.1%)	15(78.9%) ^a
Treg	9.30%±2.71%	7.45%±1.87% ^a
ApoA1	34.16%±1.12%	36.57%±2.32% ^a
Lp-PLA2 (μg/L)	244.39±9.67	311.33±10.77 ^a

a 为 $P<0.05$, 与非不稳定斑块组比较。

2.3 重度狭窄组 MES、Treg、ApoA1、Lp-PLA2 的检测

青年脑梗死患者症状侧颈内动脉系统(颈内动脉起始至大脑中动脉 M1 段)重度狭窄(狭窄 $\geq 70\%$)患者 9 例, 非重度狭窄患者(狭窄 $<70\%$) 102

例。MES 阳性率和 Lp-PLA2 水平重度狭窄组高于非重度狭窄组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$; 表 3)。

表 3. 重度狭窄组与非重度狭窄组 MES 阳性率及 Treg、ApoA1 和 Lp-PLA2 水平比较

Table 3. Comparison of MES, Treg, ApoA1 and Lp-PLA2 between severe stenosis group and non severe stenosis group

指标	非重度狭窄组 ($n=102$)	重度狭窄组 ($n=9$)
MES 阳性(例)	21(20.6%)	7(77.8%) ^a
Treg	9.07%±2.71%	7.98%±1.97%
ApoA1	34.67%±2.12%	33.47%±2.52%
Lp-PLA2 (μg/L)	252.38±10.07	295.23±11.37 ^a

a 为 $P<0.05$, 与非重度狭窄组比较。

2.4 微栓子信号阳性组 Treg、ApoA1 及 Lp-PLA2 的检测

青年脑梗死患 MES 阳性 28 例, 阴性 83 例, Treg 水平 MES 阳性组低于阴性组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$)。ApoA1、Lp-PLA2 水平 MES 阳性组高于阴性组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$; 表 4)。

表 4. 微栓子信号阳性组与阴性组 Treg、ApoA1 及 Lp-PLA2 水平比较

Table 4. Comparison of Treg, ApoA1 and Lp-PLA2 between microembolic signal positive group and negative group

指标	MES 阴性组 ($n=83$)	MES 阳性组 ($n=28$)
Treg	9.48%±2.71%	7.49%±1.77% ^a
ApoA1	33.76%±1.12%	36.97%±2.72% ^a
Lp-PLA2 (μg/L)	238.19±8.92	308.21±9.57 ^a

a 为 $P<0.05$, 与 MES 阴性组比较。

3 讨 论

青年脑梗死病因包括吸烟、肥胖、过劳、血管炎、家族遗传等, 部分患者病因不明^[3]。其中动脉粥样硬化仍然是青年脑梗死的主要病理改变, 可表现为动脉内膜增厚、斑块形成、动脉狭窄等^[4]。斑块的大小关乎动脉管腔的通畅, 斑块纤维膜是否破溃关乎是否形成附壁血栓, 斑块是否稳定关乎是否出现斑块脱落而引起栓塞, 进而可出现脑梗死。微栓子是脑梗死危险因素^[5], 欧洲卒中组织(ESO)指出 TCD 是监测脑血流中 MES 的唯一方法^[6]。

近年卒中与免疫的关系逐步得到专家重视,免疫细胞 Treg 在维持人体正常免疫耐受中发挥重要的作用^[7-8]。Treg 如何维持脑梗死急性应激状态免疫平衡值得研究, ApoA1 为凋亡因子^[9], 其属于 TNF 受体家族。脑梗死急性期大量脑细胞死亡, 继而大量胶质细胞增殖、凋亡伴随在脑梗死全过程^[10], Lp-PLA2 是一种新的炎症标记物, 具有促炎症的作用, Lp-PLA2 在破裂动脉粥样斑块中凋亡的巨噬细胞高聚集区中高度表达^[11-12], 本研究通过对青年脑梗死患者上述指标的观察来探讨脑梗死急性期发生了哪些改变, 以期为临床诊疗提供依据。

3.1 动脉斑块分析

动脉粥样硬化不可避免的伴随在人类的生命之中, 颈部动脉粥样硬化是全身动脉粥样硬化的缩影, 可在局部表现为形成斑块。斑块可随年龄增加而增大, 也可能因为治疗而稳定或逆转。斑块的性状受多种因素影响, 一般年龄、男性、吸烟、高血压病、糖尿病及高脂血症等是斑块形成的常见因素^[13]。有些斑块可短期内增大明显, 斑块内粥样物质短期内增多, 纤维帽相对变薄, 一旦破溃, 则斑块表面容易形成血小板、红细胞等聚集, 在局部形成新的血栓或者脱落后形成栓子, 本研究不稳定斑块患者 MES 阳性率明显升高。一方面提示患者病情不稳定, 另一方面提示应该强化治疗。本研究发现在急性期不稳定斑块组患者外周血 ApoA1 升高, Treg 降低, 提示免疫耐受受到抑制, 细胞凋亡增速, 可能与斑块内皮细胞、泡沫细胞和梗死的脑细胞有关。Garg 等^[14]认为 Lp-PLA2 是识别冠状动脉事件风险的预警因子。本研究 Lp-PLA2 水平在不稳定斑块组高于非不稳定斑块组和对照组, 从斑块是否稳定的角度印证了该报道。

3.2 动脉狭窄分析

已知约有 4/5 的脑血供来自颈内动脉系统, 颈内动脉狭窄可引起血供明显减少^[15], 动脉粥样硬化斑块体积的扩增是导致颈动脉管腔狭窄最常见的病因之一。如果不稳定斑块破溃, 表面聚集形成血栓, 也可短时间引起管腔狭窄或闭塞。颈动脉狭窄常位于颈内外动脉分叉段、虹吸部以及颈内动脉末段^[16]。这些部位发生血流动力学改变, 血流对动脉内膜冲击大, 容易形成内皮损伤和湍流。有报道长期颈动脉狭窄可引起智能下降^[17]。本研究发现患者症状侧颈内动脉系统重度狭窄者 MES 阳性率较高, 可能提示狭窄部位有利于微栓子的形成。脑梗死预警因子 Lp-PLA2 水平高, 可能与狭窄部位血管内皮损伤有关, 而 Treg、ApoA1 水平与其他患者无明

显差异, 提示大部分颈动脉狭窄是慢性进展形成的, 即便是在发生急性脑梗死时, 炎症免疫反应也可能相对较轻。

3.3 微栓子信号检测分析

TCD 可以检测到血流中通过的微小颗粒信号称为微栓子信号, 这些小颗粒多为微小血栓碎片^[18]。脑血流中 MES 的发现加深了对脑梗死发病机制的理解, 特别是脑栓塞机制有了直观的证据, MES 对缺血性卒中有预警作用, 有早期控制病情进展加重的意义。相反 MES 减少是治疗有效病情相对稳定的依据^[19]。本研究发现 MES 阳性患者 Treg 降低, ApoA1 和 Lp-PLA2 水平升高, 说明 MES 阳性患者体内明显存在炎症免疫反应, Treg 降低提示患者免疫耐受不稳^[20], 不排除出现了急性免疫反应。ApoA1 升高可能与微小栓子栓塞引起脑细胞坏死有关, 尽管这种栓塞在目前的磁共振也不能完全可视, 但是它确实存在。Lp-PLA2 水平高提示血管内皮炎症较重, 也是微栓子来源于受损动脉内膜的侧面证据, 如果在颈动脉未发现栓子来源则提示临床应该向下寻找如心脏和主动脉弓甚至下肢动脉病变。

综上所述, 通过对青年急性脑梗死患者的研究发现, MES 阳性率、ApoA1 和 Lp-PLA2 水平升高, Treg 水平降低, 提示青年脑梗死是血栓病变, 是血管壁病变, 也是炎症免疫病变。微栓子信号形成也是一种炎症病理过程。微栓子信号检测及免疫指标的检测有利于对病情的合理判断, 有利于理解发病机制, 有利于指导他汀类等药物剂量的选择。

[参考文献]

- [1] Di Napoli M, Elkind MS, Godoy DA, et al. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2011, 9: 1 565-584.
- [2] Garcia JH, Liu KF, Ho KL. Neuronal necrosis after middle cerebral artery occlusion in Wistar rats progresses at different time intervals in the caudoputamen and the cortex [J]. *Stroke*, 1995, 26: 636-643.
- [3] 李建刚, 杨金锁. 脑梗死并高血压病患者颈动脉硬化与左心室功能的相关性 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(9): 841-844.
- [4] Kinsella JA, Tobin WO, Kavanagh GF, et al. Increased thrombin generation potential in symptomatic versus asymptomatic moderate or severe carotid stenosis and relationship with cerebral microemboli [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86: 460-467.
- [5] Müller HF, Viacoz A, Fisch L, et al. 18FDG-PET-CT:

- an imaging biomarker of high-risk carotid plaques. Correlation to symptoms and microembolic signals [J]. *Stroke*, 2014, 45: 3 561-566.
- [6] Jeong HS, Song HJ, Lee JH, et al. Interpretation of TCD spectral patterns detected during carotid artery stent interventions[J]. *J Endovasc Ther*, 2011, 18: 518-526.
- [7] 蒋福生, 张平, 张新华. 急性脑梗死患者免疫调节性 T 淋巴细胞表达与预后的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(10): 923-926.
- [8] Leveson-Gower DB, Sega EI, Kalesnikoff J, et al. Mast cells suppress murine GVHD in a mechanism independent of CD4+CD25+ regulatory T cells[J]. *Blood*, 2013, 122: 3 659-665.
- [9] Fortner KA, Lees RK, MacDonald HR, et al. Fas (CD95/APO-1) limits the expansion of T lymphocytes in an environment of limited T-cell antigen receptor/MHC contacts [J]. *Int Immunol*, 2011, 23(2): 75-88.
- [10] Fortner K A, Budd R C. The death receptor Fas (CD95/APO-1) mediates the deletion of T lymphocytes undergoing homeostatic proliferation[J]. *Immunol*, 2005, 175: 4 374-382.
- [11] Matter CM, Chadjichristos CE, Meier P, et al. Role of endogenous Fas (CD95/Apo-1) ligand in balloon-induced apoptosis, inflammation, and neointima formation [J]. *Circulation*, 2006, 113(15): 1 879-887.
- [12] Wang T, Karino K, Yamasaki M, et al. Effects of G994T in the Lp-PLA2 Gene on the plasma oxidized LDL level and carotid intima-media thickness in Japanese: the shi-mane study[J]. *Hypertension*, 2009, 22: 742-747.
- [13] Hoyle B, Wallentin L. STABILITY: Darapladib and Lp-PLA2 levels in treatment of atherosclerosis [J]. *Conference Express*, 2014, 14: 28-29.
- [14] Garg PK, McClelland RL, Jenny NS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of incident cardiovascular disease in a multi-ethnic cohort: The multi ethnic study of atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(1): 176-182.
- [15] Wei HS, Rasheed IY, Takano T, et al. Capillary-level control of cerebrovascular tone[J]. *Neurosurgery*, 2015, 62(1): 216-217.
- [16] Kazakov YI, Pavlov EV, Federyakin DV, et al. Peculiarities of diagnosis and surgical policy in elderly patients with pathological tortuosity of the internal carotid artery [J]. *Angiol Sosud Khir*, 2015, 21(3): 112-117.
- [17] Balucani C, Silvestrini M. Carotid atherosclerotic disease and cognitive function: mechanisms identifying new therapeutic targets[J]. *Stroke*, 2011, 6(4): 368-369.
- [18] Hwang J, Kim SJ, Hong JM, et al. Microembolic signals in acute posterior circulation cerebral ischemia: sources and consequences [J]. *Stroke*, 2012, 43: 747-752.
- [19] Al-Atassi T, Lam K, Forgie M, et al. Cerebral microembolization after bioprosthetic aortic valve replacement: comparison of warfarin plus aspirin versus aspirin only [J]. *Circulation*, 2012, 126: 239-244.
- [20] 贾宁, 韩锬, 闵连秋. 脑梗死患者外周血 CD4+CD25+ 调节性 T 细胞水平与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(7): 715-717.
- (此文编辑 许雪梅)