

• 论 著 •

血清 PAI-1、ANXA2 水平与短暂性脑缺血发作患者颈动脉斑块稳定性的关系*

赵 全,钱时德,胡子奇,焦冬生[△]
东部战区空军医院神经科,江苏南京 210000

摘 要:**目的** 探讨血清纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)、膜联蛋白 A2(ANXA2)水平与短暂性脑缺血发作(TIA)患者颈动脉粥样硬化(CAS)斑块稳定性的关系。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月该院收治的 131 例 TIA 患者为 TIA 组,另选取同期 46 例体检健康者为对照组,根据 TIA 患者 CAS 斑块稳定性分为不稳定组(64 例)和稳定斑块/无斑块组(67 例)。采用酶联免疫吸附试验检测血清 PAI-1 水平,化学发光免疫法检测血清 ANXA2 水平。多因素 Logistic 回归分析 TIA 患者 CAS 斑块稳定性的因素,受试者工作特征曲线分析血清 PAI-1、ANXA2 水平对 TIA 患者 CAS 不稳定性的预测价值。**结果** 与对照组比较,TIA 组血清 PAI-1、ANXA2 水平升高($P<0.05$)。与稳定斑块/无斑块组比较,不稳定组血清 PAI-1、ANXA2 水平升高($P<0.05$)。吸烟、TIA 高风险、PAI-1 水平升高、ANXA2 水平升高为影响 TIA 患者 CAS 斑块稳定性的独立危险因素($P<0.05$)。血清 PAI-1、ANXA2 水平联合预测的曲线下面积为 0.879,大于血清 PAI-1、ANXA2 水平单独预测的 0.788、0.783($P<0.05$)。**结论** 血清 PAI-1、ANXA2 水平升高与 TIA 患者 CAS 斑块不稳定密切相关,血清 PAI-1、ANXA2 水平联合预测 TIA 患者 CAS 斑块不稳定的价值较高。

关键词:短暂性脑缺血发作; 纤溶酶原激活物抑制剂-1; 膜联蛋白 A2; 颈动脉粥样硬化斑块稳定性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.05.007 **中图法分类号:**R743.1

文章编号:1673-4130(2025)05-0543-05 **文献标志码:**A

Relationship between serum PAI-1 and ANXA2 levels and carotid plaque stability in patients with transient ischemic attack*

ZHAO Quan, QIAN Shide, HU Ziqi, JIAO Dongsheng[△]

Department of Neurology, Eastern Theater Air Force Hospital, Nanjing, Jiangsu 210000, China

Abstract:**Objective** To investigate the relationship between serum levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and annexin A2 (ANXA2) and the carotid atherosclerosis stability (CAS) plaque in patients with transient ischemic attack (TIA). **Methods** A total of 131 patients with TIA admitted to the hospital from January 2021 to January 2023 were selected as the TIA group, and 46 healthy people in the same period were selected as the control group. According to the CAS plaque stability of TIA patients, they were divided into unstable plaque group (64 cases) and stable plaque/no plaque group (67 cases). The serum levels of PAI-1 and ANXA2 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay and chemiluminescence immunoassay, respectively. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors of CAS plaque stability in TIA patients. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive value of serum PAI-1 and ANXA2 levels for CAS instability in TIA patients. **Results** Compared with the control group, the levels of PAI-1 and ANXA2 in TIA group were significantly increased ($P<0.05$). Compared with the stable plaque/no plaque group, the unstable plaque group was significant increaseed in the serum levels of PAI-1 and ANXA2($P<0.05$). Smoking, high risk of TIA, elevated PAI-1 and ANXA2 were independent risk factors for CAS plaque stability in patients with TIA($P<0.05$). The area under the curve predicted by serum PAI-1 and ANXA2 levels combined was 0.879, which was larger than 0.788 and 0.783 predicted by serum PAI-1 and ANXA2 levels alone ($P<0.05$). **Conclusion** The increased levels of serum PAI-1 and ANXA2 are closely related to CAS plaque instability in patients with TIA. The combination of serum PAI-1 and ANXA2 levels has a higher value in predicting CAS plaque instability in patients with TIA.

Key words:transient ischemic attack; plasminogen activator inhibitor-1; annexin A2; carotid atherosclerosis stability

* 基金项目:江苏省医学科研项目(S2020030)。
作者简介:赵全,男,主治医师,主要从事脑血管疾病相关研究。 [△] 通信作者,E-mail:9224287@qq.com。

脑血管疾病是我国居民死亡的重要原因,2020 年我国农村、城市居民脑血管疾病死亡率分别为 164.77/100 000、135.18/100 000,分别占农村、城市全因死亡的第 2 位和第 3 位^[1]。短暂性脑缺血发作(TIA)是脑血管疾病最常见的病因之一,若不及时预防控制,可短期内进展为急性缺血性脑卒中(AIS),危及患者生命安全^[2]。颈动脉粥样硬化(CAS)斑块不稳定是 TIA 发生及进展为 AIS 的重要原因,因此及时预测 CAS 斑块稳定性非常必要^[3]。纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)是一种糖蛋白,能通过影响纤溶系统平衡、炎症等机制促进动脉粥样硬化(AS)发生发展^[4]。研究报道,血清 PAI-1 水平升高与 AIS 患者病情加重有关^[5]。膜联蛋白 A2(ANXA2)是一种钙依赖性磷脂和膜结合蛋白,能通过调节炎症、内皮功能和血脂代谢促进 AS 发生发展^[6]。研究报道,血清 ANXA2 水平升高与颅内大动脉粥样硬化型 AIS 患者颅内动脉粥样斑块负荷及病情程度加重有关^[7]。基于此,本研究就探讨血清 PAI-1、ANXA2 水平与 TIA 患者 CAS 斑块稳定性的关系,以期降低 TIA 患者 AIS 风险提供更多参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月本院收治的 131 例 TIA 患者为 TIA 组,其中女 58 例、男 73 例,年龄 31~80 岁,平均(61.50±6.94)岁。另选取同期 46 例体检健康者为对照组,其中女 20 例、男 26 例,年龄 25~75 岁,平均(60.42±5.47)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)初诊;(3)TIA 符合《中国各类主要脑血管病诊断要点 2019》^[8]诊断标准;(4)有完整临床和颈动脉超声检查资料。排除标准:(1)合并自身免疫性疾病;(2)既往有创伤性脑损伤、中毒性脑病、脑出血等脑疾病史;(3)入院时已进展为 AIS;(4)血液系统疾病;(5)先天性脑血管发育异常;(6)妊娠及哺乳期女性;(7)恶性肿瘤患者;(8)颈部手术史、外伤史等无法测量颈动脉内膜中层膜厚度;(9)合并冠心病等其他 AS 疾病;(10)近 3 个月内使用过免疫抑制剂、抗凝药物。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 PAI-1、ANXA2 水平检测 采集 TIA 患者入院时和体检健康者体检时 4 mL 静脉血,以 1 500×g 离心 15 min,收集上清液,使用上海富雨生物科技有限公司提供的 PAI-1 酶联免疫吸附试验试剂盒(编号:FY-04151H1),上海柯雷生物科技有限公司提供的 ANXA2 化学发光免疫法试剂盒(编号:E-CL-H0366c),检测血清 PAI-1、ANXA2 水平。

1.2.2 资料收集 收集 TIA 患者性别、年龄、嗜好

(吸烟、饮酒)、合并症、TIA 风险(使用 ABCD2 评分评估,0~3、4~5、6~7 分分别为低风险、中等风险、高风险)^[9]和血脂四项等资料。

1.3 颈动脉超声 入院次日选择彩色多普勒超声诊断系统(日本日立阿洛卡,型号:ProSound sSD-3500,凸阵探头或微凸探头)对 TIA 患者进行颈动脉超声检查,使用二维成像测量颈动脉内膜-中膜厚度(IMT),彩色多普勒血流显像超声测量动脉斑块形态。由 2 名影像学医师用双盲法阅片,根据《头颈部血管超声若干问题的专家共识(颈动脉部分)》^[10]评估 TIA 患者 CAS 斑块及其稳定性,颈动脉 IMT≥1.5 mm,且局限性增厚或凸出于血管腔内,并高出周边 IMT 的 1/2 定义为 CAS 斑块形成;若存在溃疡型斑块或斑块破裂、斑块内出血或大脂质核心、斑块内新生血管则表示 CAS 斑块不稳定。根据 TIA 患者 CAS 斑块稳定性分为不稳定组(64 例)和稳定斑块/无斑块组(67 例)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 U 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 TIA 患者 CAS 斑块稳定性的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PAI-1、ANXA2 水平对 TIA 患者 CAS 斑块不稳定性的预测价值,DeLong 检验比较血清 PAI-1、ANXA2 水平单独与联合预测 TIA 患者 CAS 斑块不稳定性的曲线下面积(AUC)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TIA 组与对照组血清 PAI-1、ANXA2 水平比较 TIA 组血清 PAI-1、ANXA2 水平高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 TIA 组与对照组血清 PAI-1、ANXA2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	PAI-1(ng/mL)	ANXA2(pg/mL)
TIA 组	131	38.99±5.78	2.50±0.69
对照组	46	26.33±4.01	1.44±0.30
<i>t</i>		16.276	14.176
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 单因素分析 TIA 患者 CAS 斑块稳定性的影响因素 单因素分析显示,不稳定组年龄大于稳定斑块/无斑块组,吸烟比例、饮酒比例、高血压比例、TIA 风险和 PAI-1、ANXA2 水平高于稳定斑块/无斑块组($P<0.05$),两组其他资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 TIA 患者 CAS 斑块稳定性的影响因素 以 TIA 患 CAS 斑块稳定性为因

变量(不稳定/稳定和无斑块=1/0),以表 2 单因素分析中差异有统计学意义($P<0.05$)的项目年龄、吸烟、饮酒、高血压、TIA 风险、PAI-1、ANXA2 为自变量,建立影响 TIA 患者 CAS 斑块稳定性的多因素 Logistic 回归模型。结果显示,吸烟、TIA 高风险、PAI-1 升高、ANXA2 水平升高为影响 TIA 患者 CAS 斑块稳定性的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 PAI-1、ANXA2 水平对 TIA 患者 CAS 斑块不稳定性的预测价值 通过 Logistic 回归拟合血

清 PAI-1、ANXA2 水平联合预测概率 $[\text{Ln}(P/1-P)=-12.304+0.205\times\text{PAI-1}+1.694\times\text{ANXA2}]$,绘制血清 PAI-1、ANXA2 水平单独与联合预测 TIA 患者 CAS 斑块不稳定性的 ROC 曲线,计算和比较 AUC。结果显示,血清 PAI-1、ANXA2 水平联合预测的 AUC 为 0.879,大于血清 PAI-1、ANXA2 水平单独预测的 0.788、0.783($Z=2.941,3.112,P=0.003,0.002$)。见表 4。

表 2 单因素分析 TIA 患者 CAS 斑块稳定性的影响因素[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]

项目	不稳定组($n=64$)	稳定斑块/无斑块组($n=67$)	$\chi^2/t/Z$	P
性别			0.014	0.906
男	36(56.25)	37(55.22)		
女	28(43.75)	30(44.78)		
年龄(岁)	63.02±4.81	60.04±8.27	2.525	0.013
嗜好				
吸烟	30(46.88)	18(26.87)	5.645	0.018
饮酒	25(39.06)	12(17.91)	7.226	0.007
合并症				
高血压	48(75.00)	37(55.22)	5.619	0.018
糖尿病	27(42.19)	20(29.85)	2.165	0.141
高脂血症	12(18.75)	8(11.94)	1.173	0.279
TIA 风险			-3.970	<0.001
低风险	11(17.19)	28(41.79)		
中等风险	25(39.06)	29(43.28)		
高风险	28(43.75)	10(14.93)		
总胆固醇(mmol/L)	4.80(4.29,5.71)	4.73(3.78,5.64)	-1.605	0.109
甘油三酯(mmol/L)	1.46(1.18,1.82)	1.24(1.11,1.55)	-1.951	0.051
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.15±0.42	1.22±0.33	-1.193	0.235
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	3.16±0.55	2.98±0.48	1.918	0.057
PAI-1(ng/mL)	42.02±5.09	36.09±4.86	6.815	<0.001
ANXA2(pg/mL)	2.85±0.60	2.16±0.59	6.608	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析 TIA 患者 CAS 斑块稳定性的影响因素

变量	β	SE	$Wald\ \chi^2$	P	OR	95% CI
年龄增加	0.486	0.562	0.746	0.388	1.625	0.540~4.890
吸烟	0.100	0.043	5.329	0.021	1.105	1.015~1.204
饮酒	0.119	0.062	3.696	0.055	1.126	0.998~1.272
高血压	0.807	0.425	3.597	0.058	2.240	0.973~5.155
TIA 低风险	—	—	12.700	0.002	—	—
TIA 中等风险	0.844	0.498	2.873	0.090	2.326	0.876~6.172
TIA 高风险	1.325	0.569	5.430	0.020	3.762	1.234~11.469
PAI-1 水平升高	0.225	0.062	13.071	<0.001	1.253	1.109~1.416
ANXA2 水平升高	0.096	0.028	11.781	0.001	1.101	1.042~1.163

注:—为此项无数据。

表 4 血清 PAI-1、ANXA2 水平对 TIA 患者 CAS 斑块不稳定性的预测价值

指标	AUC	95%CI	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
PAI-1	0.788	0.708~0.854	38.72 ng/mL	46.88	97.01	0.439
ANXA2	0.783	0.703~0.851	2.62 pg/mL	67.19	76.12	0.433
二者联合	0.879	0.811~0.930	—	81.25	77.61	0.589

注：—为此项无数据。

3 讨 论

TIA 是因局部脑、脊髓、视网膜缺血引起一过性神经功能缺损的脑血管疾病,近年来随着各种慢性疾病发病率的增加和人均寿命延长,TIA 患病率也持续增加^[11]。因 TIA 通常持续时间小于 1 h,常常被患者忽视,但 TIA 患者不稳定 CAS 斑块破裂后可促进血栓形成,累及脑血管导致 AIS 发生,相关分析指出,TIA 发病后 2、7、30、90 d 内进展为 AIS 的比例分别为 5%、9%、10%、10%~20%^[12]。故早期发现和干预 CAS 斑块不稳定性十分关键,颈动脉超声虽然能较准确地识别 CAS 斑块及其稳定性,但仍需人为评估,主观性强^[10]。血清指标取样方便且廉价,适合用于广大 TIA 患者 CAS 斑块稳定性筛查。

AS 的发生发展涉及炎症反应、凝血异常、内皮损伤、氧化应激、细胞外基质降解、新生血管形成等多种机制,其中炎症反应、氧化应激、细胞外基质降解、新生血管形成等增加 AS 斑块不稳定性从而促进血栓形成^[13-14]。纤溶酶原激活物/纤溶酶即纤溶系统是预防血管内血栓形成的内源性防御机制之一,当纤溶系统活性降低则会促进 AS 及血栓发展^[15]。PAI-1 是主要由血管内皮细胞在炎症因子刺激下表达的一种纤溶酶原活化抑制物,具有抑制纤维蛋白溶解和调节纤溶系统平衡的作用,因此常被作为反映纤溶系统失衡的标志物之一^[16]。基于 PAI-1 与纤溶系统的关系,近年来血清 PAI-1 水平及 PAI-1 基因多态性被报道与 AIS 发生风险有关^[5,17]。有学者指出,血清 PAI-1 水平升高与高尿酸血症患者 CAS 狭窄加重有关^[18]。然而关于 PAI-1 与 TIA 患者 CAS 斑块稳定性的关系尚未可知。本研究结果显示,TIA 患者血清 PAI-1 水平升高,考虑原因可能是 TIA 患者纤溶系统失调导致 PAI-1 水平上调。本研究结果还显示,PAI-1 水平升高是影响 TIA 患者 CAS 斑块稳定性的独立危险因素,提示 PAI-1 水平升高会增加 CAS 斑块不稳定风险。其原因可能是,PAI-1 由炎症因子刺激血管内皮而产生,PAI-1 水平越高提示炎症反应越强,炎症反应通过破坏斑块纤维帽增加 CAS 斑块不稳定性^[19]。此外,纤溶系统失衡可上调促血管生长因子和基质金属蛋白酶参与新生血管形成、细胞外基质降解等过程,PAI-1 作为纤溶系统失衡标志物也参与该过程^[20]。因此笔者推测 PAI-1 水平升高还可能通过新生血管形成、细胞外基质降解导致纤维帽变薄,增加 CAS 斑

块不稳定性^[13-14]。

ANXA2 是由树突状细胞、上皮细胞、滋养层细胞、单核/巨噬细胞等多种细胞产生,并广泛分布于各种真核细胞膜、细胞质和细胞外液的一种多功能蛋白,参与包括细胞增殖、凋亡、新生血管形成、炎症、脂质代谢等多种病理生理过程^[6]。在高脂饮食建立的 AS 小鼠模型中,下调 ANXA2 能减少巨噬细胞炎症因子释放,延缓 AS 进展^[21]。ZHANG 等^[22]研究显示,下调内皮细胞中 ANXA2 能降低单核细胞黏附和内皮细胞活化,进而延缓载脂蛋白 E 基因敲除小鼠的 AS 斑块进展。WANG 等^[23]研究显示,ANXA2 能激活蛋白激酶 B/核因子- κ B 和细胞外调节蛋白激酶信号传导,促进巨噬细胞迁移和血管内皮生长因子表达,通过炎症和血管生成促进 AS 进展。这些研究说明 ANXA2 具有重要的促 AS 形成作用。临床研究指出,ANXA2 水平升高会增加 AIS 患者颅内 AS 负荷^[7]。因此推测 ANXA2 可能与 TIA 患者 CAS 斑块稳定性有关。本研究结果显示,TIA 患者血清 ANXA2 水平升高,ANXA2 水平升高是影响 TIA 患者 CAS 斑块稳定性的独立危险因素,提示 ANXA2 升高会增加 CAS 斑块不稳定风险。分析其机制可能如下:(1)ANXA2 水平升高能通过单核细胞迁移、激活蛋白激酶 B/核因子- κ B 信号通路促进炎症反应,炎症反应破坏斑块纤维帽导致 CAS 斑块不稳定风险增加^[6];(2)ANXA2 水平升高能上调血管内皮生长因子表达,通过促进斑块内新生血管形成,使斑块内出血增加从而 CAS 斑块不稳定风险^[23];(3)ANXA2 还是一种细胞表面纤维蛋白溶解受体,ANXA2 产生的纤溶酶能促进斑块外基质降解,使斑块纤维帽变薄而增加 CAS 斑块不稳定风险^[24]。

本研究结果还显示,存在吸烟和 TIA 高风险的 TIA 患者,CAS 斑块不稳定性的风险更高。分析其机制可能如下:香烟烟雾能诱导血管炎症和氧化应激,破坏斑块纤维帽导致 CAS 斑块不稳定性的风险增加^[25]。TIA 风险(ABCD2 评分)越高说明 TIA 患者进展为 AIS 的风险更高,间接说明 TIA 患者 CAS 斑块不稳定性更高^[26]。本研究 ROC 曲线显示,血清 PAI-1、ANXA2 水平最佳临界值为 38.72 ng/mL、2.62 pg/mL 时,预测 TIA 患者 CAS 斑块不稳定性的 AUC 为 0.788、0.783,血清 PAI-1、ANXA2 水平联合预测的 AUC 为 0.879,较血清 PAI-1、ANXA2 水平

单独预测效能更好。这说明血清 PAI-1、ANXA2 水平可能成为 TIA 患者 CAS 斑块不稳定的评估指标,同时检测血清 PAI-1、ANXA2 水平能更好地指导临床预测,以便及时干预。

综上所述,TIA 患者血清 PAI-1、ANXA2 水平升高,是 CAS 斑块不稳定的独立危险因素,血清 PAI-1、ANXA2 水平联合对 TIA 患者 CAS 斑块不稳定具有较高的预测价值。

参考文献

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 心脑血管病防治,2023,23(7):1-19.

[2] 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. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022[J]. 中华神经科杂志,2022,55(10):1071-1110.

[3] 黄毅军,史伟浩,朱磊,等. 颈动脉斑块稳定性的研究进展[J]. 实用临床医药杂志,2022,26(1):134-138.

[4] 蔡雪蓉. 纤溶酶原激活物抑制剂-1 的研究进展[J]. 临床与病理杂志,2020,40(2):458-463.

[5] 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):1012-1014.

[6] LIM H I, HAJJAR K A. Annexin A2 in fibrinolysis, inflammation and fibrosis[J]. Int J Mol Sci,2021,22(13):6836.

[7] 李波,徐世成,赵安容,等. 颅内大动脉粥样硬化型急性脑梗死患者血清 Annexin A2、miR-9-5p 表达与颅内动脉粥样斑块负荷、病情严重程度的关系[J]. 疑难病杂志,2023,22(6):600-606.

[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] JPHNSTON S C, ROTHWELL P M, NGUYEN-HUYNH M N, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack[J]. Lancet, 2007,369(9558):283-292.

[10] 国家卫生健康委员会脑卒中防治专家委员会血管超声专业委员会,中国超声医学工程学会浅表器官及外周血管超声专业委员会,中国超声医学工程学会颅脑及颈部血管超声专业委员会. 头颈部血管超声若干问题的专家共识(颈动脉部分)[J]. 中国脑血管病杂志,2020,17(6):346-352.

[11] 刘杰,王保爱. 短暂性脑缺血发作进展为脑梗死的相关危险因素研究进展[J]. 医学综述,2021,27(22):4486-4490.

[12] KLEINDORFER D O, TOWFIGHI A, CHATURVEDI S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in pa-

tients with stroke and transient ischemic attack; a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke,2021,52(7):e364-e467.

[13] 中华心血管病杂志(网络版)编辑委员会. 动脉粥样硬化斑块的筛查与临床管理专家共识[J]. 中华心血管病杂志(网络版),2022,5(1):1-13.

[14] 陈威宇,肖晗,郭丽君. 易损斑块的病理组织学特征和机制研究现状[J]. 中国心血管杂志,2021,26(1):74-77.

[15] HVAS C L, LARSEN J B. The fibrinolytic system and its measurement; history, current uses and future directions for diagnosis and treatment[J]. Int J Mol Sci,2023,24(18):14179.

[16] MORROW G B, MUTCH N J. Past, present, and future perspectives of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) [J]. Semin Thromb Hemost,2023,49(3):305-313.

[17] 韩欣汝,尹雁惠,王倩,等. MTHFR C677T 与 PAI-1 4G/5G 基因多态性与缺血性脑卒中发生风险的相关性研究[J]. 国际医药卫生导报,2021,27(18):2845-2849.

[18] 张凤梅,王德宝,吴鹤,等. 高尿酸血症患者血浆 t-PA、PAI-1 水平变化及与颈动脉粥样硬化的关系[J]. 山东医药,2014,54(27):74-75.

[19] ASO Y. Plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in vascular inflammation and thrombosis [J]. Front Biosci, 2007,5(12):2957-66.

[20] ISMAIL A A, SHAKER B T, BAJOU K. The plasminogen-activator plasmin system in physiological and pathological angiogenesis[J]. Int J Mol Sci,2021,23(1):337.

[21] 郭中州,张亚南,刘季晨,等. PSRC1 与 ANXA2 相互作用减缓动脉粥样硬化进展的作用机制[J]. 解放军医学杂志,2021,46(5):440-447.

[22] ZHANG C, ZHOU T, CHEN Z, et al. Coupling of integrin $\alpha 5$ to annexin A2 by flow drives endothelial activation[J]. Circ Res,2020,127(8):1074-1090.

[23] WANG Z, WEI Q, HAN L, et al. Tenascin-c renders a proangiogenic phenotype in macrophage via annexin II [J]. J Cell Mol Med,2018,22(1):429-438.

[24] YANG W, MEI FC, CHENG X. EPAC1 regulates endothelial annexin A2 cell surface translocation and plasminogen activation [J]. FASEB J, 2018, 32 (4): 2212-2222.

[25] 高飞丹,郭航远. 吸烟与动脉粥样硬化发生、发展的关系研究进展[J]. 浙江医学,2019,41(21):2343-2346.

[26] 王丽,唐旭,杨月君,等. ABCD2 评分和血清血小板活化因子水平对短暂性脑缺血发作进展为脑梗死的诊断价值[J]. 安徽医药,2022,26(3):536-540.