

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2025.01.013

·外科学·

不同时机颈动脉内膜切除术对症状性颈动脉狭窄患者血清 MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2 的影响 *

姜超 黎传清 李林森 张桐 李祥[△]

(徐州医科大学附属医院神经外科 江苏 徐州 221000)

摘要 目的:观察不同时机颈动脉内膜切除术(CEA)对症状性颈动脉狭窄患者血清单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)、脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)的影响。**方法:**收集我院2020年2月至2023年2月期间行单侧CEA治疗的症状性颈动脉狭窄患者112例。根据患者第一次出现症状的时间直至行CEA的时间分为早期手术组(2w内手术,59例)和推迟手术组(2w后手术,53例)。对比两组常规评分、脑血流动力学指标、血清MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2,同时随访不良事件发生率。**结果:**两组术后12个月美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分下降,且早期手术组NIHSS评分低于推迟手术组($P<0.05$)。两组术后5d大脑中动脉平均流速(MVMCA)、搏动指数(PI)升高,且早期手术组MVMCA、PI高于推迟手术组($P<0.05$)。两组术后5d血清MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2水平下降,且早期手术组血清MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2水平低于推迟手术组($P<0.05$)。早期手术组的不良事件总发生率低于推迟手术组($P<0.05$)。**结论:**CEA可明显改善症状性颈动脉狭窄患者脑血流动力学,调节血清MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2水平,减轻机体神经功能损伤,且早期手术效果相对更佳。

关键词:手术时机;颈动脉内膜切除术;症状性颈动脉狭窄;MCP-1;TIMP-1;Lp-PLA2

中图分类号:R651 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2025)01-93-06

Effects of Carotid Endarterectomy at Different Times on Serum MCP-1, TIMP-1 and Lp-PLA2 in Patients with Symptomatic Carotid Stenosis*

JIANG Chao, LI Chuan-qing, LI Lin-sen, ZHANG Tong, LI Xiang[△]

(Department of Neurosurgery, Xuzhou Medical University Affiliated Hospital, Xuzhou, Jiangsu, 221000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effects of carotid endarterectomy (CEA) at different times on serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in patients with symptomatic carotid stenosis. **Methods:** A total of 112 patients with symptomatic carotid stenosis who underwent unilateral CEA treatment in our hospital from February 2020 to February 2023 were collected. According to the time from the first onset of symptoms to the time of CEA, the patients were divided into early surgery group (2w surgery, 59 cases) and delayed surgery group (2w surgery, 53 cases). The routine scores, cerebral hemodynamic indexes, serum MCP-1, TIMP-1 and Lp-PLA2 were compared between the two groups, and the incidence of adverse events was followed up. **Results:** The National Institutes of

* 基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK20181152)

作者简介:姜超(1998-),男,硕士,住院医师,从事神经外科相关方向的研究,E-mail:15851039596@163.com

△ 通讯作者:李祥(1965-),男,博士,主任医师,从事神经外科脑血管、脑外伤方向的研究,E-mail:13057667168@163.com

(收稿日期:2024-08-21)

Health Stroke Scale (NIHSS) scores of the two groups decreased 12 months after operation, and the NIHSS score of the early operation group was lower than that of the delayed operation group ($P<0.05$). The mean velocity of middle cerebral artery (MVMCA) and pulsatility index (PI) of the two groups increased 5 days after operation, and the MVMCA and PI of the early operation group were higher than those of the delayed operation group ($P<0.05$). The levels of serum MCP-1, TIMP-1 and Lp-PLA2 in the two groups decreased 5 days after operation, and the levels of serum MCP-1, TIMP-1 and Lp-PLA2 in the early operation group were lower than those in the delayed operation group ($P<0.05$). The total incidence of adverse events in the early operation group was lower than that in the delayed operation group ($P<0.05$). **Conclusion:** CEA can significantly improve cerebral hemodynamics in patients with symptomatic carotid artery stenosis, regulate serum MCP-1, TIMP-1, Lp-PLA2 levels, and reduce neurological damage, and the effect of early surgery is relatively better.

Key words: Timing of surgery; Carotid endarterectomy; Symptomatic carotid stenosis; MCP-1; TIMP-1; Lp-PLA2

Chinese Library Classification(CLC): R651 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2025)01-93-06

前言

颈动脉狭窄的主要病因是动脉粥样硬化，也包括慢性炎症性动脉炎等其他次要病因^[1]。症状性颈动脉狭窄指在6个月内出现过与颈动脉狭窄相关的症状，如短暂性脑缺血发作(TIA)、患侧颅内血管导致的轻度或非致残性卒中等，其症状包括头晕、记忆力减退、意识障碍、肢体麻木等^[2]。症状性颈动脉狭窄的治疗方案主要包括药物治疗和外科手术治疗，其中颈动脉内膜切除术(CEA)是治疗颈动脉狭窄的经典术式^[3]。CEA可有效去除动脉粥样硬化斑块、恢复血管通畅，从而改善颅内的血液循环和氧气供应^[4,5]。关于CEA的最佳手术时机以及患者早期进行CEA的风险评估等问题，一直尚未完全统一。单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1(TIMP-1)、脂蛋白相关磷脂酶A2(Lp-PLA2)是与动脉粥样硬化和颈动脉狭窄发展相关的生物标志物，可通过不同的机制参与血管损伤，炎症反应以及动脉粥样硬化的形成，与颈动脉狭窄的疾病进展有关^[6-8]。基于此，本研究探讨不同时机CEA对症状性颈动脉狭窄患者血清MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2的影响，以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集我院2020年2月至2023年2月期间进行单侧CEA治疗的症状性颈动脉狭窄患者，

共112例。根据患者第一次出现症状的时间直至行CEA的时间分为早期手术组59例和推迟手术组53例，早期手术组男38例，女21例，年龄48~68岁，平均年龄(56.73 ± 5.29)岁；术前合并症：脑卒中2例，TIA57例；高血压24例，糖尿病20例，高脂血症17例；吸烟31例。推迟手术组男36例，女17例，年龄47~67岁，平均年龄(56.91 ± 4.98)岁；术前合并症：脑卒中3例，TIA50例；高血压25例，糖尿病18例，高脂血症16例；吸烟30例。两组一般资料对比未见差异($P>0.05$)。

1.2 纳入排除标准

纳入标准：(1)体格检查，确认患者是否存在肢体麻木、肌力下降、言语不流利等症状，经颈动脉超声和CT脑血管成像检查确诊为症状性颈动脉狭窄，必要时通过数字减影血管造影检查；(2)患者均为单侧病变，具有CEA手术绝对指征(有症状性颈动脉狭窄，血管造影发现狭窄超过50%或无创检查颈动脉狭窄度 $\geq 70\%$)；(3)临床资料完整者。**排除标准：**(1)有脑出血病史或2周内有新发脑梗塞者；(2)后循环大动脉、对侧颈动脉及颅内大血管中重度狭窄或闭塞者；(3)无法耐受麻醉者；(4)三个月内有进展性脑卒中；(5)凝血功能障碍；(6)对肝素以及抗血小板类药物有禁忌证者；(7)狭窄部位超过下颌角到达颅底者；(8)有肝、肾等脏器严重功能不全者。

1.3 方法

早期手术组2w内手术，推迟手术组2w后

手术。两组患者均行单侧 CEA, 手术操作如下: 麻醉方式选择气管插管全麻或颈丛麻醉, 平躺, 术野充分显露。消毒、铺巾后, 取胸锁乳突肌内侧缘入路, 依次游离皮下组织、颈阔肌, 打开颈动脉鞘, 分离颈内静脉, 先后游离颈总动脉、颈外动脉, 颈内动脉及甲状腺上动脉, 游离颈内动脉需达到动脉粥样斑块以远 1-1.5 cm。常规应用 1% 利多卡因注射于颈动脉分叉处封闭颈动脉窦。自颈总动脉开始, 经颈动脉分叉至颈内动脉, 切开动脉壁, 剥除内膜斑块。肝素盐水冲洗管腔剥离面, 行褥式缝合, 在动脉壁外打结固定, 斑块剥脱后缝合动脉切口。应用肝素盐水冲洗管腔后, 先开放颈内动脉排出气体, 再次阻断颈内动脉。完成缝合, 创面止血。术后送往重症监护室。严密观察切口有无渗出, 引流管引流情况。

1.4 观察指标

(1) 术前、术后 12 个月, 所有患者进行门诊随访, 比较两组美国国立卫生院卒中量表 (NIHSS) 评分^[9]。(2) 术前、术后 5 d 采用型号 KJ-2V1M 血流检测仪 (南京科进实业有限公司生产) 和 2MHz 探头, 探查患者颅内血管情况, 记录大脑中动脉平均流速 (MVMCA)、搏动指数 (PI), 以上每次测量三次取平均值。(3) 术前、术后 5 d 抽取患者清晨空腹静脉血 4 mL, 离心 (转速 4000 rpm、半径 8 cm、时间 15 min) 处理后, 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2 水平。试剂盒分别购自杭州联科生物技术股份有限公司、上海阿拉丁

生化科技股份有限公司、武汉益普生物科技有限公司。(4) 以门诊复查的形式随访 12 个月, 观察两组不良事件发生率, 包括手术侧再狭窄及新发脑卒中发生率等。

1.5 统计学方法

采用 SPSS28.0 软件进行数据分析。计数资料以 [n (%)] 表示, 行卡方检验。计量资料均符合正态分布, 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验。检验标准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组 NIHSS 评分对比

术后 12 个月, 两组 NIHSS 评分下降, 且早期手术组 NIHSS 评分低于推迟手术组 ($P<0.05$)。见图 1、表 1。

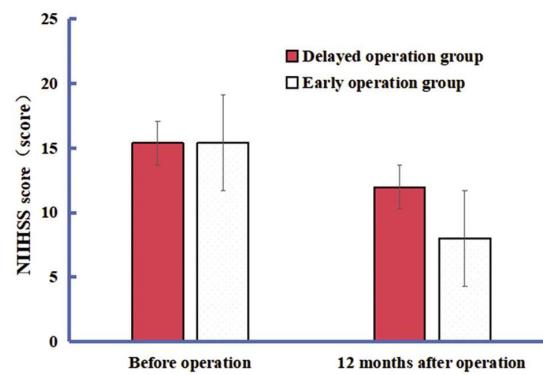


图 1 两组 NIHSS 评分对比趋势图

Fig.1 Comparative trend chart of NIHSS scores between the two groups

表 1 两组 NIHSS 评分对比 (分)

Table 1 Comparison of NIHSS scores between the two groups (score)

Groups	Before operation	12 months after operation
Delayed operation group(n=53)	15.38± 2.91	11.97± 2.26*
Early operation group(n=59)	15.42± 2.74	8.01± 1.87*
t	-0.075	13.648
P	0.941	0.000

Note: Compared with before operation, * $P<0.05$.

2.2 两组脑血流动力学指标对比

术后 5 d, 两组 MVMCA、PI 升高, 且早期手术组 MVMCA、PI 高于推迟手术组 ($P<0.05$)。见图 2、表 2。

2.3 两组血清 MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2 水平对比

术后 5 d, 两组血清 MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2

水平下降, 且早期手术组血清 MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2 水平低于推迟手术组 ($P<0.05$)。见图 3、表 3。

2.4 两组不良事件发生率对比

早期手术组的不良事件总发生率低于推迟手术组 ($P<0.05$), 见表 4。

3 讨论

颈动脉狭窄的原因有 90% 是由于动脉粥样硬化引起的，而动脉粥样硬化是由于动脉内皮受到损伤，吸引低密度脂蛋白胆固醇进入血管壁，形成脂质条纹，导致炎症发生；炎症因子促使平滑肌细胞增殖和迁移，导致内膜增厚；脂质、死亡细胞和细胞外基质形成纤维斑块，使颈部动脉壁硬化并狭窄；狭窄的动脉减少了血液流动，导致脑部缺氧和功能障碍^[10-12]。MCP-1 是重要趋化因子，可介导单核细胞和淋巴细胞向血管壁涌动，与动脉粥样硬化形成密切相关^[13]。TIMP1 是一种内源性的抑制剂，可以抑制基质

金属蛋白酶(MMPs)的活性，参与细胞外基质的重塑和降解，与动脉粥样硬化斑块的稳定性相关^[14]。Lp-PLA2 是由血管内的巨噬细胞和其他炎症细胞产生，可进一步引起内皮功能障碍和斑块炎症^[15]。目前，CEA 是治疗症状性颈动脉狭窄的主要外科手术方式，CEA 可有效缓解颈动脉狭窄所引起的脑缺血症状，显著降低患者的卒中风险^[16,17]。关于手术的最佳实施时机，一直未能完全统一。有研究指出，缺血性卒中或 TIA 早期发病后两周内进行 CEA 手术的患者，能更有效地改善预后、降低卒中风险；也有研究认为，手术时机不会改变患者围手术期的卒中发生率^[18,19]。

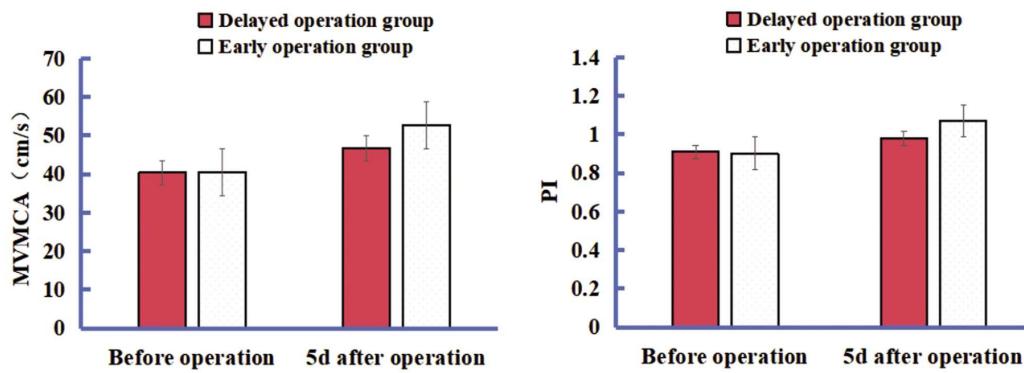


图 2 两组脑血流动力学指标对比趋势图

Fig.2 Comparative trend chart of cerebral hemodynamic indexes in two groups

表 2 两组脑血流动力学指标对比

Table 2 Comparison of cerebral hemodynamic indexes between the two groups

Groups	MVMCA(cm/s)		PI	
	Before operation	5 d after operation	Before operation	5 d after operation
Delayed operation group(n=53)	40.43± 3.52	46.72± 4.19*	0.91± 0.09	0.98± 0.12*
Early operation group(n=59)	40.48± 2.85	52.76± 5.82*	0.90± 0.11	1.07± 0.08*
t	-0.083	10.236	0.523	14.537
P	0.934	0.000	0.602	0.000

Note: Compared with before operation, *P<0.05.

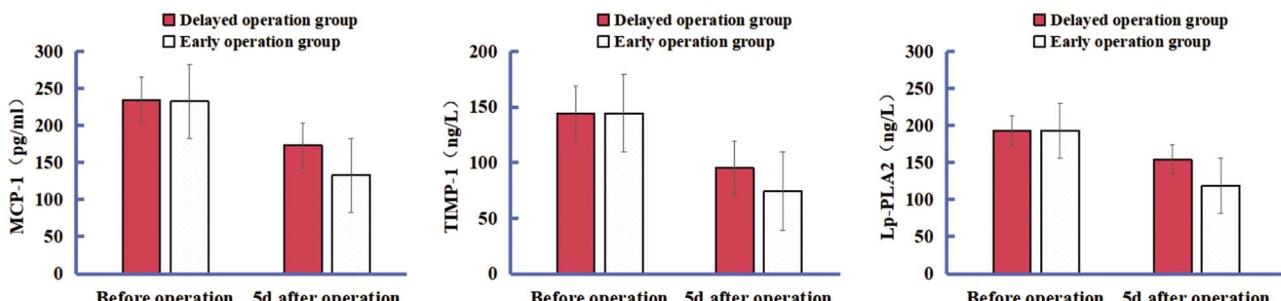


图 3 两组血清 MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2 水平对比趋势图

Fig.3 Comparative trend chart of serum MCP-1, TIMP-1 and Lp-PLA2 levels between two groups

表3 两组血清 MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2 水平对比

Table 3 Comparison of serum MCP-1, TIMP-1 and Lp-PLA2 levels between two groups

Groups	MCP-1(pg/mL)		TIMP-1(ng/L)		Lp-PLA2(ng/L)	
	Before operation	5 d after operation	Before operation	5 d after operation	Before operation	5 d after operation
Delayed operation group(n=53)	234.23± 20.63	173.03± 18.26*	143.99± 23.32	95.19± 12.35*	193.15± 17.41	154.26± 14.28*
Early operation group(n=59)	232.64± 16.49	132.98± 20.31*	144.08± 24.25	74.17± 11.24*	192.64± 16.37	118.34± 15.39*
t	0.453	18.527	-0.020	16.137	0.160	20.138
P	0.652	0.000	0.984	0.000	0.843	0.000

Note: Compared with before operation, *P<0.05.

表4 两组不良事件发生率对比 [例(%)]

Table 4 Comparison of the incidence of adverse events between two groups [n(%)]

Groups	Surgical side restenosis	Incidence of new stroke	Total incidence
Delayed operation group(n=53)	5(9.43)	4(7.55)	9(16.98)
Early operation group(n=59)	1(1.69)	1(1.69)	2(3.39)
χ^2			5.823
P			0.016

本次研究结果显示，两组术后 12 个月 NIHSS 评分下降，且早期手术组 NIHSS 评分低于推迟手术组。说明早期实施 CEA 手术对患者的神经功能恢复效果更佳。分析原因可能为对于有症状的患者进行早期 CEA 手术，如果在 1~2 小时内恢复血流，此时机体的神经功能尚属于可逆阶段，可以改善或稳定患者的神经功能，而推迟手术的患者可能存在短时间内脑部血流过度灌注或者动脉粥样斑块可能处于不稳定状态，易发生斑块脱落情况，给患者造成不可逆的神经功能缺陷^[20-22]。本次研究结果显示，两组术后 5dMVMCA、PI 升高，且早期手术组 MVMCA、PI 高于推迟手术组。提示早期实施手术可有效改善患者的脑部血流动力学。分析原因可能为早期实施 CEA 手术可尽快清除血管内的栓子，更快恢复脑部的血液流动，从而改善脑血流灌注；推迟 CEA 手术由于围术期时间更长，部分患者易发脑血管意外或其他并发症，增加了手术的难度，脑血流恢复更慢^[23,24]。本次研究结果显示，两组术后 5 d 血清 MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2 水平下降，且早期手术组血清 MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2 水平低于推迟手术组。早期 CEA 手术有利于尽快恢复血供，疏通狭窄

血管，而良好的血供恢复有利于为机体提供良好的新陈代谢，随着供氧和受损内皮组织的恢复，炎性代谢产物的清除，患者体内 MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2 水平降低^[25-28]。早期手术组的不良事件总发生率低于推迟手术组，可见早期手术近远期效果均更佳，临床可视患者具体情况尽快制定手术方案。

综上所述，CEA 可明显改善症状性颈动脉狭窄患者脑部血流动力学，调节血清 MCP-1、TIMP-1、Lp-PLA2 水平，减轻机体神经功能损伤，减少患者的不良预后风险，且早期手术效果相对更佳。

参 考 文 献 (References)

- Kurosaki Y, Kinoshita M, Ikeda H, et al. Clinical features and long-term outcomes of symptomatic low-grade carotid stenosis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022, 31(11): 106779.
- Arasu R, Arasu A, Muller J. Carotid artery stenosis: An approach to its diagnosis and management [J]. Aust J Gen Pract, 2021, 50(11): 821-825.
- Reiff T, Eckstein HH, Mansmann U, et al. Carotid endarterectomy or stenting or best medical treatment alone for moderate-to-severe asymptomatic carotid artery

- stenosis: 5-year results of a multicentre, randomised controlled trial [J]. Lancet Neurol, 2022, 21 (10): 877-888.
- [4] Polak JF, Alexandrov AV. Accuracy of the Society of Radiologists in Ultrasound (SRU) Carotid Doppler Velocity Criteria for Grading North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Stenosis: A Meta-Analysis [J]. J Ultrasound Med, 2023, 42 (7): 1423-1435.
- [5] Halliday A, Bulbulia R, Bonati LH, et al. Second asymptomatic carotid surgery trial (ACST-2): a randomised comparison of carotid artery stenting versus carotid endarterectomy [J]. Lancet, 2021, 398 (10305): 1065-1073.
- [6] Pandzic Jaksic V, Grizelj D, Livun A, et al. Inflammatory Gene Expression in Neck Perivascular and Subcutaneous Adipose Tissue in Men With Carotid Stenosis [J]. Angiology, 2022, 73 (3): 234-243.
- [7] Del Porto F, Cifani N, Proietta M, et al. MMP-12 and TIMP Behavior in Symptomatic and Asymptomatic Critical Carotid Artery Stenosis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26 (2): 334-338.
- [8] Gonçalves I, Edsfeldt A, Ko NY, et al. Evidence supporting a key role of Lp-PLA2-generated lysophosphatidylcholine in human atherosclerotic plaque inflammation [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32 (6): 1505-1512.
- [9] Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. Stroke, 1989, 20 (7): 864-870.
- [10] AbuRahma AF, Avgerinos ED, Chang RW, et al. Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines for management of extracranial cerebrovascular disease [J]. J Vasc Surg, 2022, 75 (1S): 4S-22S.
- [11] Pillai L. Asymptomatic carotid atherosclerosis stenosis, inflammation, and cognitive impairment [J]. J Vasc Surg, 2022, 75 (5): 1651.
- [12] 赵岩, 杨新宇, 岳树源, 等. 2022年美国血管外科学会《颅外段颈动脉狭窄临床治疗指南》解读 [J]. 中华神经外科杂志, 2023, 39 (3): 217-219.
- [13] 黄建敏, 简崇东, 唐雄林, 等. 脑梗死伴颈动脉狭窄老年患者血清中核因子- κ B和单核细胞趋化蛋白-1的变化及意义 [J]. 基础医学与临床, 2011, 31 (12): 1394-1395.
- [14] Masuda Y, Matsuda S, Kotani T, et al. Association between Serum Biomarkers and Peripheral Neuropathy in Microscopic Polyangiitis [J]. Int J Mol Sci, 2023 (21): 13374.
- [15] 肖华, 高远, 李玉萍, 等. 动脉粥样硬化性脑梗死血清 LP-PLA2、MMP-13 与动脉狭窄程度的关系 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2021, 13 (2): 225-228, 233.
- [16] 刘晓波, 蒋峰峰, 童民锋, 等. 颈动脉支架置入术与颈动脉内膜剥脱术治疗症状性颈动脉狭窄的对比研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2023, 22 (8): 815-818.
- [17] 胡业帅, 刘方军, 钱海, 等. 症状性颈动脉狭窄患者 CEA 术后的预后改善及影响因素 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50 (5): 32-37.
- [18] Gladstone DJ, Oh J, Fang J, et al. Urgency of carotid endarterectomy for secondary stroke prevention: results from the Registry of the Canadian Stroke Network [J]. Stroke, 2009, 40 (8): 2776-82.
- [19] Tsantilas P, Kühnl A, Kallmayer M, et al. A short time interval between the neurologic index event and carotid endarterectomy is not a risk factor for carotid surgery [J]. J Vasc Surg, 2017, 65 (1): 12-20.
- [20] 吕晓明. 症状性颈动脉狭窄应用颈动脉内膜切除术治疗的疗效及其与手术时机的关系 [J]. 医药论坛杂志, 2021, 42 (19): 64-67.
- [21] 容嘉彬, 欧阳光. 症状性颈动脉狭窄病人颈动脉内膜斑块剥脱术手术时机的选择 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2021, 26 (1): 53-55.
- [22] 丁亚芳, 惠品晶, 蔡忻懿, 等. 单侧颈内动脉颅外段中-重度狭窄患者颈动脉内膜切除术后早期神经功能改善的影响因素分析 [J]. 中国脑血管病杂志, 2024, 21 (2): 73-84.
- [23] 王文鑫, 王革生, 薛哲, 等. 单侧症状性颈动脉狭窄颈动脉内膜切除术或颈动脉支架成形术早期脑血流动力学变化及围手术期事件 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21 (12): 1103-1110.
- [24] 杜勇, 郭蓉娟, 王革生, 等. 单侧症状性颈动脉狭窄 CEA 术后早期脑血流动力学变化: CT 灌注研究 [J]. 临床神经外科杂志, 2022, 19 (6): 620-624.
- [25] 戴云蛟, 贾婕, 殷少龙, 等. CTA 联合血清 MMP-9、TIMP-1 在缺血性脑卒中诊断中的应用 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16 (5): 971-974, 984.
- [26] 张彩霞, 马媛媛, 崔二平, 等. 血清 Lp-PLA2、PON-1 及 vWF 水平对老年颈动脉狭窄患者颈动脉斑块稳定性的影响及临床预测价值 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15 (10): 1698-1702.
- [27] 戴云蛟, 艾伟平, 刘晓翠, 等. CTA 联合血清 MMP-9、TIMP-1 对脑梗死患者颈动脉斑块诊断价值 [J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2024, 22 (3): 25-27.
- [28] 崔娜, 王小刚, 董磊. 颈动脉血管超声联合血浆 Lp-PLA2 判断颈动脉狭窄患者斑块状态的价值 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2023, 26 (5): 610-614.