

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00654

· 研究快报 ·

## 急性缺血性卒中患者血浆中核心蛋白聚糖浓度降低及其临床意义

徐远志, 杨志刚, 张永巍, 洪波\*, 刘建民

第二军医大学长海医院临床神经医学中心、神经外科, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 初步探讨急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者血浆核心蛋白聚糖(decorin, DCN)浓度的变化及其临床意义。**方法** 采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定102例发病在7 d内的急性缺血性卒中患者及120例体检者(对照组)血浆中DCN浓度,分析DCN在卒中亚型(TOAST法)间的浓度差异以及其对缺血性卒中的诊断价值及影响。**结果** 急性缺血性卒中的血浆DCN浓度明显低于对照组( $P < 0.001$ ),且大动脉粥样硬化性卒中组DCN浓度低于同水平各组。受试者工作特征曲线(ROC)显示DCN浓度用于诊断缺血性卒中的发生有显著意义( $P < 0.001$ ),选取DCN  $< 8\ 500$  pg/ml作为诊断缺血性卒中的诊断界值点时,敏感度为79.4%,特异度为62.8%。Logistic回归曲线分析提示DCN  $< 8\ 500$  pg/ml是缺血性卒中的独立危险因素( $OR = 4.8$ ; 95%CI: 2.1~11.1;  $P < 0.001$ )。**结论** 急性缺血性卒中患者血浆中DCN浓度显著降低,其浓度变化可以对缺血性卒中的诊断、治疗提供帮助。

**[关键词]** 核心蛋白聚糖;基质金属蛋白酶类;卒中;细胞外基质

**[中图分类号]** R 743.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)06-0654-05

### Reduction of plasma decorin following acute ischemic stroke and its clinical significance

XU Yuan-zhi, YANG Zhi-gang, ZHANG Yong-wei, HONG Bo\*, LIU Jian-min

Department of Neurosurgery, Center of Clinical Neuroscience, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the changes of plasma decorin in patients with acute ischemic stroke and its clinical significance. **Methods** The plasma levels of decorin were assessed in 102 patients with acute ischemic stroke ( $< 7$  days) and 120 control subjects using ELISA. Then we evaluated the relationship between decorin level and the TOAST subtypes of stroke, so as to analyze the role of decorin level in diagnosis and treatment of acute ischemic stroke. **Results** Compared with the control group, the decorin level was significantly decreased in acute ischemic stroke group ( $P < 0.001$ ), and that in the large-artery atherosclerosis group was lower than those in other groups of the same level. According to the receiver operating characteristic curve, decorin level was a diagnostic marker for acute ischemic stroke ( $P < 0.001$ ). Decorin levels  $< 8\ 500$  pg/mL yielded a sensitivity of 79.4% and a specificity of 62.8% for diagnosis of acute ischemic stroke. Logistic regression indicated that decorin level  $< 8\ 500$  pg/ml was an independent risk factor of acute ischemic stroke ( $OR = 4.8$ ; 95%CI: 2.1-11.1;  $P < 0.001$ ). **Conclusion** Decorin level is significantly decreased in patients following acute ischemic stroke. The changes of decorin level can contribute to the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke.

**[Key words]** decorin; matrix metalloproteinases; stroke; extracellular matrix

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(6): 654-658]

急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)是一个多因素、多机制、多环节的恶性级联过程,其中细胞毒性反应、氧化应激反应、炎症级联反应、血脑屏障(BBB)破坏、细胞外基质重建是造成缺血性脑损伤的中心环节,众多细胞因子在此过程中起着重要的病理作用,保护性因子和破坏性因子的此消彼长明显影响着脑梗死患者的预后<sup>[1]</sup>。现已证实细胞

外基质(extracellular matrix, ECM)中的多个分子参与BBB的破坏与重建、神经元的坏死与修复等过程,影响疾病的发展与预后。核心蛋白聚糖(decorin, DCN)是一种富含亮氨酸的小分子蛋白聚糖,是ECM的重要介质,具有多种生物学活性<sup>[2]</sup>。目前对DCN的生物学活性研究主要集中在抑制肿瘤细胞扩散、调控粥样斑块生长、防止器官纤维化等<sup>[3-6]</sup>方

**[收稿日期]** 2012-03-02 **[接受日期]** 2012-04-01

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30973102)。Supported by National Natural Science Foundation of China (30973102)。

**[作者简介]** 徐远志, 硕士生。E-mail: xyz86@vip.qq.com

\* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-81873451, E-mail: hongbosmmu@yeah.net

面。研究表明 DCN 与基质金属蛋白酶 (MMPs) 家族的关系密切<sup>[7]</sup>, 而 MMP-2 和 MMP-9 的活性增加与脑微血管通透性<sup>[8]</sup>、BBB 通透性、BBB 的崩溃、炎性细胞侵入和脑水肿明显相关, 已被认为是特异性的脑血管事件相关因子<sup>[9]</sup>。本研究观察了 AIS 患者血浆中 DCN 的变化, 并初步分析其与缺血性卒中的关系, 旨在探讨 DCN 在缺血性卒中发病中的作用及其临床意义, 为缺血性卒中的临床诊断与治疗提供新的理论基础和治疗方向。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 选择 2010 年 1 月至 2010 年 12 月在本院临床神经医学中心急诊就诊的 AIS 患者 102 例, 男性 71 例、女性 31 例, 中位年龄 59 岁, 平均 (61.3±14.4) 岁; 有冠心病史 9 例, 高血压病史 64 例, 糖尿病史 23 例, 房颤 10 例, 高脂血症史 7 例。入选标准: (1) 符合全国第四届脑血管病会议制定的诊断标准, 并经头颅 CT 或 MRI 检查证实。(2) 发病在 7 d 以内, 年龄在 18 周岁以上。筛选既往无卒中病史的门诊体检者 120 例作为对照组, 男性 57 例、女性 63 例, 中位年龄 60 岁, 平均 (61.6±12.2) 岁, 有冠心病史 15 例, 高血压病史 77 例, 糖尿病史 27 例, 房颤 13 例, 高脂血症史 10 例。两组研究对象均排除以下情况: 明显肝肾功能不全或心功能衰竭; 患者自身免疫性疾病或恶性肿瘤; 严重的感染或近 4 周有潜在的感染体征及症状; 外科手术和外伤史。两组年龄构成比及合并疾病情况差异无统计学意义。

1.2 缺血性卒中的分类及诊断标准 根据 TOAST 法<sup>[10]</sup>将 AIS 患者分为 5 个类型: 大动脉粥样硬化性卒中 (large-artery atherosclerosis, LAAS)、心源性脑栓塞 (cardioembolism, CEI)、小动脉闭塞性卒中 (lacunar infarct, LAC)、其他原因引发的缺血性卒中 (stroke of other determined etiology, ODE)、原因不明的缺血性卒中 (stroke of undetermined etiology, UDE)<sup>[11]</sup>。各类型缺血性卒中的诊断标准如下。

1.2.1 LAAS 通过颈动脉超声检查发现颈动脉闭塞或狭窄 (狭窄程度  $\geq$  动脉横断面的 50%)。血管造影或磁共振血管造影 (MRA) 显示颈动脉、大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉、椎-基底动脉狭窄程度  $\geq$  50%。患者如出现以下表现, 对诊断 LAAS 有重要价值。(1) 病史中曾出现多次短暂性脑缺血发作 (TIA), 多为同一动脉供血区内的多次发作;(2) 出现失语、忽视、运动功能受损症状或有小脑、脑干受损症状;(3) 颈动脉听诊有杂音、脉搏减弱、两侧血压不对称等;(4) 颅脑 CT 或 MRI 检查可发现有大脑皮质或小脑损害, 或

皮质下、脑干病灶直径  $>1.5$  cm;(5) 彩色超声、经颅多普勒超声 (TCD)、MRA 或数字减影血管造影 (DSA) 检查可发现相关的颅内或颅外动脉及其分支狭窄程度  $>50\%$ , 或有闭塞。LAAS 诊断时应注意排除心源性栓塞所致的脑卒中。

1.2.2 CEI 包括多种可以产生心源性栓子的心脏疾病所引起的脑栓塞。诊断标准: (1) 临床表现及影像学表现与 LAAS 相似;(2) 病史中有多次及多个脑血管供应区的 TIA 或卒中以及其他部位栓塞;(3) 有引起心源性栓子的原因, 至少存在一种心源性疾病。

1.2.3 LAC 患者临床及影像学表现具有以下 3 项标准之一即可确诊。(1) 有典型的腔隙性梗死的临床表现, 影像学检查可发现有与临床症状相对应的卒中病灶的最大直径  $<1.5$  cm;(2) 临床上有非典型的腔隙梗死的症状, 但影像学上未发现有相对应的病灶;(3) 临床上具有非典型的腔隙性梗死的表现, 而影像学检查后发现有与临床症状相符的  $<1.5$  cm 的病灶。

1.2.4 ODE ODE 是指如感染性、免疫性、非免疫性血管病、高凝状态、血液病、遗传性血管病以及吸毒等所致急性脑梗死。临床上 ODE 较少见, 这类患者的临床、CT 或 MRI 检查显示了急性缺血性脑卒中病灶及病灶的大小及位置。血液病所致者可进行血液学检查, 并应排除大、小动脉病变及心源性所致的卒中。

1.2.5 UDE 这一类型患者经多方面检查未能发现其病因<sup>[10]</sup>。

1.3 研究方法 采集发病 7 d 内的 AIS 患者及对照组静脉血 10 ml, 临床实验室检查包括血常规、血糖、胆固醇、血脂、高密度脂蛋白, 由本院实验诊断科采用日立自动分析仪 (Hitachi 7060, Tokyo, Japan) 测定。用于测定 DCN 浓度的标本由含 EDTA-Na 的抗凝管临时存放, 抽取后即刻以 4 000 r/min 4℃ 离心 10 min, 提取上清液 100  $\mu$ l, 放置 -80℃ 深低温冰箱保存。采用 ELISA 法检测 DCN 浓度, 其中 DCN 试剂盒购自美国 Raybiotech 公司, 操作严格按说明书进行。用 Humareader 酶标仪 (德国 Human 公司) 读取光密度。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。数据资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。符合正态分布的计量资料两组比较采用两独立样本  $t$  检验, 3 组或 3 组以上比较采用方差分析。非正态分布计量资料两组比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验, 3 组或 3 组以上比较采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Pearson 相关分析法进行相关性分析, 用受试者特征曲线 (ROC) 分析 DCN 诊断缺血性卒中的特

异度与敏感度,用 Logistic 回归模型分析 DCN 与缺血性卒中的关系。检验水平( $\alpha$ )为 0.05。

2 结果

2.1 一般临床资料 本研究纳入的 102 例 AIS 患

者和 120 例对照组的一般资料见表 1。两者患者的冠心病、高血压、房颤、糖尿病及高脂血症患病率差异无统计学意义。两组年龄比较差异亦无统计学意义,可初步排除年龄因素对 DCN 血浆中浓度的影响。

表 1 AIS 患者与对照组的一般临床资料

Tab 1 Clinical characteristics of patients with acute ischemic stroke and controls

Demographic	AIS (n=102)	Control (n=120)	P value
Male n(%)	71(69.6)	57(47.5)	0.001
Age (year, $\bar{x}\pm s$ )	61.3 $\pm$ 14.4	61.6 $\pm$ 12.2	0.168
Stroke subtype of etiology <sup>a</sup> n(%)			
Cardioembolism	8(7.8)		
Large-artery atherosclerosis	59(57.8)		
Lacunar infarct	8(7.8)		
Stroke of other determined etiology	7(6.9)		
Stroke of undetermined etiology	20(19.6)		
Risk factor n(%)			
History of ischemic heart disease	9(8.8)	15(12.5)	0.379
Hypertension	64(62.7)	77(64.2)	0.274
Diabetes mellitus	23(22.5)	27(22.5)	0.993
Atrial fibrillation	10(9.8)	13(10.8)	0.802
Hyperlipidemia	7(6.9)	10(8.3)	0.681
Cigarette smoking n(%)	56(54.9)	25(20.9)	<0.001
Alcohol intake n(%)	55(53.9)	31(25.8)	<0.001
Vital sign at admission			
Body temperature $\theta/^\circ\text{C}$	36.5 $\pm$ 0.5	36.6 $\pm$ 0.5	0.078
SBP $p/\text{mmHg}$	139.8 $\pm$ 20.0	129.6 $\pm$ 13.4	<0.001
DBP $p/\text{mmHg}$	84.8 $\pm$ 11.0	75.4 $\pm$ 9.5	0.099
Heart rate $f/\text{min}^{-1}$	77.6 $\pm$ 6.5	74.2 $\pm$ 8.9	<0.001

<sup>a</sup>: Classified by TOAST. DBP: Diastolic blood pressure; SBP: Systolic blood pressure. 1 mmHg=0.133 kPa

2.2 血浆 DCN 浓度在两组中的比较及其在不同亚型间的表达 AIS 患者中 DCN 浓度为(7 094.8 $\pm$ 2 150.67) pg/ml,显著低于对照组的(8 950.04 $\pm$ 1 267.65) pg/ml,差异有统计学意义( $P<0.001$ ,表 2)。根据 TOAST 分型,102 例 AIS 患者中有 8 例 CEI, 59 例 LAAS, 8 例 LAC, 7 例 ODE, 20 例 UDE。统计学分析显示,DCN 在 LAAS 组中浓度最低,在 CEI 组浓度最高。与对照组比较,LAC 组( $P=0.028$ )、LAAS 组、ODE 组、UDE 组的 DCN 浓度均降低( $P<0.001$ ),见图 1。

2.3 血浆 DCN 浓度诊断缺血性卒中的 ROC 曲线分析及 Logistic 回归分析 以脑卒中是否发生为金标准,血浆 DCN 浓度 ROC 曲线下面积为 0.798,面积 95%可信区间为(0.728,0.868)。DCN 浓度用于诊断缺血性卒中的发生有显著意义( $P<0.001$ ),血浆 DCN 浓度越低,发生缺血性卒中的可能性越大。选取 DCN<8 500 pg/ml 作为诊断缺血性卒中的诊断界值点时,敏感度为 79.4%,特异度为 62.8%,见图 2。建立以脑卒中为应变量,以年龄、性别、高血

表 2 AIS 患者与对照组实验室检查结果及 DCN 浓度比较

Tab 2 Laboratory parameters and DCN levels in patients with acute ischemic stroke and controls

Item	AIS (n=102)	Control (n=120)	P value
RBC	4.60 $\pm$ 0.60	4.30 $\pm$ 0.40	0.002
WBC	7.40 $\pm$ 2.30	6.70 $\pm$ 1.30	0.006
PLT	206.50 $\pm$ 47.8	202.20 $\pm$ 37.0	0.462
PT	13.90 $\pm$ 5.0	13.10 $\pm$ 1.6	0.147
APTT	37.90 $\pm$ 9.40	37.70 $\pm$ 3.80	0.865
FIB	3.56 $\pm$ 1.29	3.16 $\pm$ 0.44	0.004
D-dimer	1.09 $\pm$ 2.36	0.67 $\pm$ 0.50	0.60
FDP	5.89 $\pm$ 7.41	2.97 $\pm$ 1.31	<0.001
LDL	3.08 $\pm$ 1.20	2.56 $\pm$ 0.51	<0.001
HDL	1.01 $\pm$ 0.22	1.00 $\pm$ 0.19	0.767
TG	1.58 $\pm$ 0.66	1.65 $\pm$ 0.64	0.47
TC	4.70 $\pm$ 1.17	4.45 $\pm$ 0.74	0.063
Glucose	6.20 $\pm$ 2.10	5.10 $\pm$ 1.40	<0.001
DCN	7 094.80 $\pm$ 2 150.67	8 950.04 $\pm$ 1 267.65	<0.001

RBC: Red blood cell; WBC: White blood cell; PLT: Platelet; PT: Prothrombin time; APTT: Activated partial thromboplastin time; FIB: Fibrinogen; FDP: Fibrinogen degradation product; LDL: Low-density lipoprotein; HDL: High-density lipoprotein; TC: Total cholesterol; TG: Triglycerides; DCN: Decorin

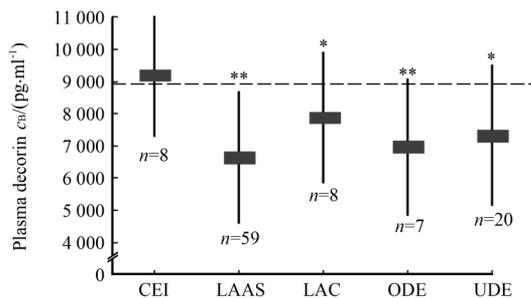


图 1 血浆 DCN 浓度在不同亚型间的差异

Fig 1 Plasma decorin level in each subgroup of ischemic stroke

The dotted line represents the level of DCN in the control group.

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  vs control group

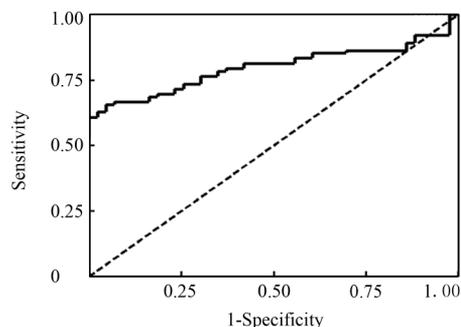


图 2 DCN 诊断缺血性卒中的 ROC 曲线

Fig 2 Receiver operating characteristic curves of plasma decorin level for diagnosis of ischemic stroke

压病、糖尿病、高脂血症、冠心病、房颤、吸烟、饮酒、DCN 浓度、活化部分凝血酶原时间、凝血酶原时间、三酰甘油、纤维蛋白原降解产物、纤维蛋白原、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白为预测变量的 Logistic 模型, 结果提示年龄、高血压病、高脂血症、糖尿病、吸烟、DCN 浓度、纤维蛋白原降解产物、纤维蛋白原、低密度脂蛋白为危险因素, 在调整年龄和传统危险因素后,  $DCN < 8\ 500\ \text{pg/ml}$  是缺血性卒中的独立危险因素 ( $OR = 4.8$ ,  $95\% CI: 2.1 \sim 11.1$ ,  $P < 0.001$ )。

### 3 讨论

DCN 是富含亮氨酸硫酸 CSPG 家族成员, 主要以 I 型胶原为主, 存在于组织 ECM, 表达与哺乳动物组织 ECM 中。国内外目前对 DCN 的生物学活性研究主要集中在抑制肿瘤细胞扩散、调控粥样斑块生长、防止器官纤维化等<sup>[3-6]</sup>方面, 而关于 DCN 在缺血性卒中的变化及作用机制至今未见报道, 是否可作为缺血性卒中的诊断因素或独立危险因素值得探讨。本研究首次从临床角度报道 DCN 在 AIS 患者血浆中的浓度, 结果显示 AIS 组较对照组显著降

低 ( $P < 0.001$ ), 在 LAAS 组中其浓度最低。  $DCN < 8\ 500\ \text{pg/ml}$  是缺血性卒中的独立危险因素, 对于判断缺血性卒中的发生率有较高的诊断价值。

缺血性卒中诱发一系列病理生理改变, 包括细胞毒性反应、氧化应激反应、炎症级联反应、BBB 破坏、细胞外机制重建等。其中细胞外机制重建是一系列病理生理变化中出现较晚的改变, 是机体修复坏死神经元、神经胶质细胞, 降解已破坏的 BBB 的一种保护性反应<sup>[13]</sup>。大量研究报道, 在 ECM 重建过程中, 多种生物活性介质的活性改变被释放, 而且这种改变随着损伤时间的变化而变化, 例如纤维蛋白原 (fibrinogen)、层粘连蛋白 (laminin), 纤维连接蛋白 (fibronectin), 胶原蛋白 IV (collagen IV), MMPs, 以及他们的受体<sup>[15]</sup>。而对于 DCN 的基础研究表明, DCN 与上述 ECM 中多种活性介质有直接作用<sup>[15]</sup>。这可能是导致 DCN 在缺血性卒中患者中浓度降低的主要原因。

炎性细胞 (如白细胞、血管内皮细胞、血小板) 所分泌的 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、TGF- $\beta$  在炎症反应中起着重要作用。而 Yamaguchi 等<sup>[16]</sup>发现 DCN 是 TGF- $\beta$ 1 的天然抑制剂, Al Haj Zen A 等<sup>[17]</sup>通过 DCN 转染人成纤维细胞 (human gingival fibroblasts, HGB) 发现在过表达 DCN 的组织中, TGF- $\beta$  和 IL-1 $\beta$  的浓度显著下降, 而 MMP-2、TIMP-2, IL-4 的表达显著增高。DCN 与炎症分子的间接作用也是 DCN 浓度变化的原因之一。

DCN 与 MMPs 同为 ECM, DCN 与 MMPs 在粥样斑块、纤维化等病理生理过程中相互调节<sup>[18-19]</sup>。Al Haj Zen A 等<sup>[27]</sup>报道在载脂蛋白 E 基因敲除的小鼠中高表达的 DCN 可以减少动脉粥样硬化斑块的炎症反应、三酰甘油水平组织纤维化的形成、巨噬细胞浸润。董凤芹等<sup>[20]</sup>发现在转染了 DCN 基因的肾小球系膜细胞模型中, ECM 内 MMP-2 和 MMP-9 表达显著明显低于未转染 DCN 基因组。大量文献表明 MMPs 家族共有 28 个成员, 其中 11 个成员与外周血管和中枢神经系统病变相关<sup>[21]</sup>, 尤其是 MMP-2 和 MMP-9 活性增加与脑微血管通透性、BBB 通透性、BBB 的崩溃、炎性细胞侵入和脑水肿明显相关, 已被认为是特异性的脑血管事件相关因子。DCN 与 MMP-2、MMP-9 的相互作用也可能是 DCN 浓度在缺血性脑卒中疾病中变化的潜在因素。

本研究结果表明, DCN 在缺血性卒中患者血浆中浓度降低, 且大动脉粥样硬化型缺血性卒中患者中 DCN 浓度低于同水平各组, 说明其可能参与了缺血性卒中的病理生理过程。根据这些研究结果我们推测 DCN 可能是机体在缺血坏死处进行神经元修

复、ECM重建的一个重要调控因子。本研究所选择观察点少,观察时间短,病理组织学缺乏,有关更深入的作用及其机制有待于进一步研究,以便揭示DCN与缺血性卒中发生发展及缺血后基质重建的关系,从而为缺血性卒中的治疗及防治提供新的理论基础。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] Saenger A K, Christenson R H. Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment[J]. *Clin Chem*, 2010, 56: 21-33.
- [2] Chen S, Birk D E. Focus on molecules: decorin[J]. *Exp Eye Res*, 2011, 92: 444-445.
- [3] Iozzo R V, Moscatello D K, McQuillan D J, Eichstetter I. Decorin is a biological ligand for the epidermal growth factor receptor[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274: 4489-4492.
- [4] Schönherr E, Sunderkötter C, Iozzo R V, Schaefer L. Decorin, a novel player in the insulin-like growth factor system[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280: 15767-15772.
- [5] Kresse H, Schönherr E. Proteoglycans of the extracellular matrix and growth control[J]. *J Cell Physiol*, 2001, 189: 266-274.
- [6] Merle B, Durussel L, Delmas P D, Clézardin P. Decorin inhibits cell migration through a process requiring its glycosaminoglycan side chain[J]. *J Cell Biochem*, 1999, 75: 538-546.
- [7] Al Haj Zen A, Caligiuri G, Sainz J, Lemitre M, Demerens C, Lafont A. Decorin overexpression reduces atherosclerosis development in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 187: 31-39.
- [8] Horstmann S, Su Y, Koziol J, Meyding-Lamadé U, Nagel S, Wagner S. MMP-2 and MMP-9 levels in peripheral blood after subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neurol Sci*, 2006, 251: 82-86.
- [9] Vukasovic I, Tesija-Kuna A, Topic E, Supanc V, Demarin V, Petrovic M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in different acute stroke subtypes[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2006, 44: 428-434.
- [10] Adams H P Jr, Bendixen B H, Kappelle L J, Biller J, Love B B, Gordon D L, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24: 35-41.
- [11] Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Di Sciacca R, Casuccio A, Bivona G, Bellia C, et al. Fetuin-A and CD40 L plasma levels in acute ischemic stroke: differences in relation to TOAST subtype and correlation with clinical and laboratory variables[J]. *Atherosclerosis*, 2010, 208: 290-296.
- [12] 王志宏, 韩仲岩. 急性缺血性脑卒中的 TOAST 分型标准[J]. *临床神经病学杂志*, 2007, 20: 392.
- [13] Truelsen T, Heuschmann P U, Bonita R, Arjundas G, Dalal P, Damasceno A, et al. Standard method for developing stroke registers in low-income and middle-income countries: experiences from a feasibility study of a stepwise approach to stroke surveillance (STEPS Stroke)[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 134-139.
- [14] Brott T, Adams H P Jr, Olinger C P, Marler J R, Barsan W G, Biller J, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale[J]. *Stroke*, 1989, 20: 864-870.
- [15] Schaefer L, Iozzo R V. Biological functions of the small leucine-rich proteoglycans: from genetics to signal transduction[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283: 21305-21309.
- [16] Yamaguchi Y, Mann D M, Ruoslahti E. Negative regulation of transforming growth factor-beta by the proteoglycan decorin[J]. *Nature*, 1990, 346: 281-284.
- [17] Al Haj Zen A, Lafont A, Durand E, Brasselet C, Lemarchand P, Godeau G, et al. Effect of adenovirus-mediated overexpression of decorin on metalloproteinases, tissue inhibitors of metalloproteinases and cytokines secretion by human gingival fibroblasts[J]. *Matrix Biol*, 2003, 22: 251-258.
- [18] 王 岚. 动脉粥样硬化易损性斑块生物学标志物的研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2009, 6: 382-388.
- [19] Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease[J]. *Am Heart J*, 1999, 138: S419-S420.
- [20] 董凤芹, 李 红, 吴 芳, 姚航尹. 核心蛋白聚糖 II 过表达对肾组织细胞基质金属蛋白酶 2 和 9 表达的影响[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88: 3444-3447.
- [21] Murphy G. Matrix metalloproteinases and their inhibitors[J]. *Acta Orthop Scand Suppl*, 1995, 266: 55-60.

[本文编辑] 魏学丽, 邓晓群