

髓外浆细胞瘤治疗的研究进展

卓玲 郑静

宜昌市中心人民医院血液科,湖北宜昌 443099

摘要 髓外浆细胞瘤(EMD)属于浆细胞肿瘤的一种,是浆细胞瘤穿透骨皮质或在骨骼以外部位形成的软组织肿物,具有高侵袭性和预后差的特性。目前 EMD 的发病机制尚不明确,治疗上尚无统一标准,可选择蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、单克隆抗体、造血干细胞移植(ASCT)、嵌合抗原 T 细胞疗法(CAR-T)、靶向药物等。本文将就有关 EMD 治疗的最新研究进展进行概述,以期为临床工作提供参考。

关键词 多发性骨髓瘤;髓外病变;治疗

中图分类号 R552 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240617

Research progress in the treatment of extramedullary disease ZHUO Ling, ZHENG Jing. Department of Hematology, Yichang Central People's Hospital, Hubei Yichang, 443099, China

Corresponding author: ZHENG Jing, Email: 676435984@qq.com

Abstract Extramedullary disease (EMD) is a kind of plasmacytoma, which is a soft tissue tumor formed by plasmacytoma penetrating the bone cortex or outside the bone. It has the characteristics of high invasion and poor prognosis. At present, the pathogenesis of EMD is not clear, and there is no unified standard for treatment. Proteasome inhibitors combined with immunomodulators, monoclonal antibodies, autologous hematologist stem cell transplantation, chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T), and targeted drugs can be selected for treatment. This article will summarize the latest research progress on EMD treatment to provide a reference for clinical work.

Key words Multiple myeloma; Extramedullary disease; Treatment

髓外浆细胞瘤(extramedullary disease, EMD)是一种克隆性浆细胞瘤。目前国际上对于 EMD 尚无统一的定义标准,一般指发生在骨髓外的软组织、淋巴结、肌肉、皮肤等器官的侵袭性浆细胞瘤^[1]。EMD 表现形式多样,存在空间上和时间上的异质性^[2]。按其发生部位可分为:骨相关浆细胞瘤、软组织浆细胞瘤和特殊部位浆细胞瘤,包括中枢神经系统浆细胞瘤。按照其发生的时间顺序分为:原发髓外浆细胞骨髓瘤和继发髓外浆细胞骨髓瘤^[1, 3]。另外,浆细胞白血病被认为是一种超高危多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM),不属于 EMD 范畴。单纯孤立性浆细胞瘤尚未进展至 MM 阶段也不能称为 EMD^[4]。Varettoni 等^[5]报道了 1003 例 MM 患者中 EMD 的发生率仅为 13%,而经异基因造血干细胞移植后的骨髓瘤患者,EMD 的发生率可高达 37%。

一、EMD 的发病机制

目前对于 EMD 的具体发病机制尚不明确。有研究提示,EMD 的发生主要与遗传学异常和肿瘤微环境变化有关,其中肿瘤微环境变化主要涉及细胞表面黏附分子、趋化因子受体及细胞因子等,通过介导骨髓瘤细胞归巢受阻、侵袭力增强、血管新生能力增强及细胞外基质降解等参与疾病的发生、发展^[6-8]。既往文献显示 EMD 的发生可能与以下有关:①黏附分子表达下降:如当 MM 细胞粘附于骨髓基质细胞,

表达 VLD-4、CD56 和 CD44,然后与内皮细胞受体(如 VCAM-1)相结合,促使 MM 细胞归巢。当黏附分子表达下降时,容易促使 EMD 发生^[9];②趋化因子高表达:如 MM 释放 CCR1、CCR2、CXCR4 等因子,对骨髓瘤细胞的迁移、增殖具有重要作用^[3];③细胞遗传学与分子生物学机制:如 TP53 基因缺失发生率显著高于髓内病灶^[10],同时敲除 P53 基因会减少骨髓瘤细胞与骨髓基质间粘附,而参与骨髓瘤细胞髓外迁移和扩散^[11]。④CD56 的表达:CD56 是细胞的黏附分子,在自然杀伤细胞、CD4⁺T 淋巴细胞、CD8⁺T 淋巴细胞和肿瘤细胞表面都可以表达。CD56 的表达可以介导骨髓瘤细胞的归巢,而缺失该蛋白会减弱细胞与细胞之间的相互作用,同时可分泌更多的基质金属蛋白酶 9 分子,其可降解基底膜导致肿瘤转移^[12]。

二、EMD 的治疗

目前已有大量的研究证实,EMD 是独立于其他高危因素的骨髓瘤不良预后类型。在 1965 例 MM 患者预后分析中有 66 例患者合并 EMD,与无 EMD 患者比较,合并 EMD 的患者 5 年总生存期(overall survival, OS)明显降低(31% vs 59%, $P < 0.001$)^[2]。一项针对复发的 MM 患者研究显示,与 EMD 患者比较,非 EMD 患者的 OS 明显延长(109 个月 vs 38 个月, $P < 0.001$)^[13]。EMD 同时具有浆细胞瘤和髓外包块

基金项目:宜昌市医疗卫生研究项目(A23-1-028)

通信作者:郑静, E-mail: 676435984@qq.com, 湖北省宜昌市解放路 2 号

的特性,预后良好的原发性 EMD 一般首选手术或放疗,必要时辅以化疗。而继发性 EMD 通常侵袭性较高,建议采用高危 MM 的治疗方案。

1. 蛋白酶体抑制剂:首先硼替佐米作为第一代蛋白酶体抑制剂,它具有能克服 t(4;14)、del(17p)等高危因素的良好疗效,可作为 MM 合并髓外病变患者的首选药物^[14]。Oka 等^[15]报道了 2 例继发性 EMD 患者接受联合强化疗法(VTD-PACE)和序贯自体造血干细胞移植(autologous hematologist stem cell transplantation,ASCT)治疗后,髓外病变完全消失达到完全缓解(complete response,CR),提示以硼替佐米为基础的化疗方案在继发性 EMD 患者中疗效较好,但与哪些药物联用疗效更好需进一步探索。在一项对 45 例接受第二代蛋白酶体抑制剂卡非佐米治疗的复发和难治性多发性骨髓瘤(treatment of relapsed and refractory multiple myeloma,RRMM)合并 EMD 患者的回顾性研究中发现,45 例患者的血清学总应答率(overall response rate,ORR)为 59%,33 例患者的髓外反应可评估,髓外 ORR 率为 27%(9/33),其中 9 例(27%)患者达到部分缓解(partial response,PR)、9 例(27%)达到疾病稳定(stable disease,SD)、9 例(27%)达到疾病进展(progressive disease,PD)以及 6 例(18%)出现混合反应^[16]。中位无进展生存期(progression-free survival,PFS)和 OS 时间分别为 5 个月(95%CI:3.5~6.5)、10 个月(95%CI:7.5~12.5),提示卡非佐米对 EMD 有效,尤其与免疫调节剂、地塞米松、单克隆抗体等其他药物联合使用时疗效更好。目前第三代蛋白酶体抑制剂伊沙佐米在 EMD 患者中的研究相对较少。在 TOURMALINE-MM1 试验的第 3 阶段证实了伊沙佐米联合来那度胺、地塞米松的 IRD 方案可显著改善 RRMM 患者的 PFS^[17]。但 Minarik 等^[18]发现,EMD 患者并不能从 IRD 方案中获益,IRD 组与 RD 组患者 PFS 相似。伊沙佐米在 EMD 中的疗效需在未来的研究中得到证实。马里佐米是一种能穿透血脑屏障的新型蛋白酶体抑制剂^[19]。在 1 项病例报道中也显示出马里佐米对 MM 中伴中枢神经系统受累患者的疗效^[20]。但与其他蛋白酶体抑制剂比较,针对 EMD 治疗方面的临床研究有限,有待进一步探索。

2. 免疫调节剂:第一代免疫调节剂沙利度胺已被证实 EMD 治疗中无效^[21]。第二代免疫调节剂来那度胺具有抗肿瘤及免疫调节双重作用而被广泛应用。有文献报道,来那度胺治疗复发性 MM 的疗效与硼替佐米相当,对于继发性 EMD 患者可采取以来那度胺为基础的联合治疗^[22]。同时 Calvo-Villas 等^[23]研究显示,18 例来那度胺联合地塞米松治疗的 EMD 患者,44.4% 患者肿块完全消失,16.6% 患者肿块体积缩小,提示来那度胺在继发性 EMD 的治疗中具有较好疗效。第三代免疫调节剂泊马度胺被建议用于 RRMM 的治疗,尤其是对来那度胺难治的患者,且其治疗相关的不良反应少^[24]。一项泊马度胺联合苯达莫司汀、地塞米松治疗 30 例伴髓外病变的 RRMM 研究结果显示,18 例首次复发的患者 ORR 达 100%,12 例二线以上治疗后复发的患者 ORR 为 50%,所有患者的 1 年 PFS 为 65.2%,1 年 OS 达 90%^[25]。

3. 单克隆抗体:单克隆抗体治疗在 EMD 中显示出一定的成效。一项达雷妥尤单抗联合 DECP 治疗 32 例 RRMM 伴 EMD 的结果显示 ORR 达 67.7%,其中 CR 率为 35.5%,中位 PFS 和中位 OS 分别为 5、10 个月^[26]。1 例 MM 继发系统性淀粉样变性的患者,在予以 VRD 联合达雷妥尤单抗治疗中表现出显著的疗效^[27]。在 ICARIA 和 IKEMA 的研究中可见,较 Pd/Kd 组,Isa-Pd/Isa-Kd 组 RRMM 患者的 ORR 得到了明显的改善(50.0% vs 17.7%)^[28]。在 ELOQUENT-2 试验^[29]中,显示了埃罗妥珠单抗联合来那度胺或泊马度胺加低剂量地塞米松治疗 RRMM 患者具有良好的疗效。双特异性抗体在 EMD 患者中也表现出一定的疗效^[30],MajesTEC-1 研究显示,BCMA/CD3 双特异性抗体 Teclistamab 单药治疗 EMD 患者 ORR 为 35.7%^[31],但与 GPRC5D/CD3 双特异性抗体 Talquetamab 联合时,ORR 可高达 85.7%,中位随访 7.2 个月,中位 PFS 为 9.9 个月^[32]。联合应用双特异性抗体实现 B 细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen,BCMA)和孤儿 G 蛋白偶联受体(G protein coupled receptor family C group 5 member D,GPRC5D)的双靶向,有望为 EMD 患者带来更多希望。

4. 造血干细胞移植:ASCT 是所有符合移植条件且经诱导治疗有效的 MM 患者的首选。多中心回顾性研究显示,ASCT 治疗与 EMD 患者的 OS 独立相关,接受 ASCT 可降低 EMD 患者 39% 的死亡风险^[9]。在 Lee 等^[33]研究中,纳入 275 例 MM 患者,其中 54 例在诊断时出现 EMD,在符合移植条件的 154 例患者中,EMD 患者 27 例、非 EMD 患者 127 例,两者的 OS 率(82.9% vs 84.7%, $P=0.487$)和 PFS 率(54.2% vs 58.7%, $P=0.339$)比较,差异无统计学意义。同时,在不符合移植条件的 121 例患者中,EMD 患者 27 例、非 EMD 患者 94 例,非 EMD 组的 OS 率(80.8% vs 44.2%, $P=0.007$)和 PFS 率(48.2% vs 39.6%, $P=0.054$)明显优于 EMD 组,提示 ASCT 可以改善 EMD 患者预后,同时 EMD 是不适合移植患者的不良预后因素。Gagelmann 等^[34]研究纳入了 488 例 EMD 患者,在分析接受单次自体移植(373 例)、串联自体移植(84 例)和异基因移植(31 例)的数据中显示,单次自体移植组的 OS 率(70% vs 83% vs 88%, $P=0.06$)、PFS 率(43% vs 52% vs 58%, $P=0.3$)不及串联自体移植组和异基因移植组,说明串联自体移植及异基因移植能显著提高 EMD 患者的生存率。

5. 嵌合抗原受体 T 细胞疗法:嵌合抗原受体 T 细胞疗法(chimeric antigen receptor T-cell,CAR-T)在 RRMM 中已显示出显著的疗效^[35]。但在纳入 20 例 RRMM 患者(其中 7 例为 EMD)的研究中,EMD 组和非 EMD 组的 ORR 无显著差异(71.43% vs 80.0%, $P=0.876$)^[36]。但在随访 360d 时,非 EMD 组的 PFS 率(72.5% vs 28.6%, $P=0.037$)和 OS 率(81.0% vs 28.6%, $P=0.030$)明显优于 EMD 组。REGN5458^[37]一种抗 BCMA 和抗 CD3 的双特异性抗体,在 NCT03761108 的研究^[38]中,1 例 81 岁的男性 EMD 患者,使用初始剂量为 3 mg REGN5458 接受治疗,12 周后 EMD 得到缓解。表明 CAR-T 细胞治疗可为 EMD 患者提供短期缓解,

但能否保持长期疗效仍待进一步探索。

6. 靶向药物:抗凋亡蛋白 BCL-2 在骨髓微环境中的高表达可促进骨髓瘤细胞的存活^[39]。维奈克拉在治疗尤其携带 t(11;14) 的高危细胞遗传学异常的骨髓瘤患者中,表现出令人鼓舞的活性^[40]。在 MARCH 研究中显示出塞利尼索联合低剂量地塞米松在 RRMM 患者中良好的疗效^[41]。同时在 STROM 研究中,27 例 EMD 患者,使用塞利尼索联合低剂量地塞米松治疗,其中 16 例可用于评估 EMD,5 例患者客观反应(非常好的部分缓解 1 例,PR 4 例),2 例患者微小缓解,4 例患者 SD,5 例患者 PD^[42]。这提示塞利尼索在 EMD 中显示一定成效。但关于这些新药在 EMD 治疗方面的临床研究有限,仍需进一步探索。

三、结语

随着检验水平的提高、患者生存期的延长,对 EMD 的认识不断加深,EMD 得到愈来愈多的关注。EMD 兼顾浆细胞瘤特性和髓外包块的特点,临床表现存在较大的异质性,同时普遍对常规治疗不敏感,总体预后差。随着新药、CAR-T 疗法及 ASCT 的应用一定程度上提高了 EMD 患者的疗效,但目前对其治疗方案尚无统一的指南参考,比较推荐的方案包括以蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂为基础,联合单克隆抗体、地塞米松的三药或四药方案,CAR-T,ASCT 及参加临床试验等。未来期待更多前瞻性临床研究的开展,积累更多临床数据及经验,进一步改善 EMD 患者预后。

参考文献

- Blade J, Beksac M, Caers J, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma: a systematic literature review[J]. Blood Cancer J, 2022, 12 (3): 45.
- 杜鹃. 髓外浆细胞瘤的诊疗进展[J]. 内科理论与实践, 2020, 15 (5): 302-307.
- Bhutani M, Foureau DM, Atrash S, et al. Extramedullary multiple myeloma[J]. Leukemia, 2020, 34 (1): 1-20.
- 庄俊玲. 多发性骨髓瘤髓外病变诊治进展[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32 (7): 499-503.
- Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients[J]. Ann Oncol, 2010, 21 (2): 325-330.
- Forster S, Radpour R. Molecular Impact of the tumor microenvironment on multiple myeloma dissemination and extramedullary disease[J]. Front Oncol, 2022, 12: 941437.
- Benet Z, Jing Z, Fooksman DR. Plasma cell dynamics in the bone marrow niche[J]. Cell Rep, 2021, 34 (6): 108733.
- Lannes R, Samur M, Perrot A, et al. In Multiple myeloma high-risk secondary genetic events observed at relapse are present from diagnosis in tiny undetectable subclonal populations[J]. J Clin Oncol, 2023, 41 (9): 1695-1702.
- Beksac M, Seval GC, Kanellias N, et al. A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from balkan myeloma study group and barcelona university: analysis of parameters that improve outcome[J]. Haematologica, 2020, 105 (1): 201-208.
- Sheth N, Yeung J, Chang H. p53 nuclear accumulation is associated with extramedullary progression of multiple myeloma[J]. Leuk Res,

- 2009, 33 (10): 1357-1360.
- Yue Z, Zhou Y, Zhao P, et al. p53 Deletion promotes myeloma cells invasion by upregulating miR19a/CXCR5[J]. Leuk Res, 2017, 60: 115-122.
- 范青叶, 王焰, 糜坚青. 硼替佐米对 CD56 阴性的多发性骨髓瘤患者的疗效研究[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36 (10): 1445-1450.
- Pour L, Sevcikova S, Greslikova H, et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse[J]. Haematologica, 2014, 99 (2): 360-364.
- 严毅进, 韩红, 方煌. 多发性骨髓瘤对蛋白酶体抑制剂耐药机制及研究进展[J]. 内科急危重症杂志, 2023, 29 (5): 413-416.
- Oka S, Ono K, Nohgawa M. Successful retreatment with elotuzumab for multiple myeloma with extramedullary relapse while being treated with lenalidomide and dexamethasone[J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26 (3): 1993-1995.
- Zhou X, Fluchter P, Nickel K, et al. Carfilzomib based treatment strategies in the management of relapsed/refractory multiple myeloma with extramedullary disease[J]. Cancers (Basel), 2020, 12 (4): 1035.
- Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib lenalidomide and dexamethasone for multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2016, 374 (17): 1621-1634.
- Minarik J, Pika T, Radocha J, et al. Survival benefit of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRD) over lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed and refractory multiple myeloma patients in routine clinical practice[J]. BMC Cancer, 2021, 21 (1): 73.
- Di K, Lloyd GK, Abraham V, et al. Marizomib activity as a single agent in malignant gliomas: ability to cross the blood-brain barrier[J]. Neuro Oncol, 2016, 18 (6): 840-848.
- Badros A, Singh Z, Dhakal B, et al. Marizomib for central nervous system-multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2017, 177 (2): 221-225.
- Avigdor A, Raanani P, Levi I, et al. Extramedullary progression despite a good response in the bone marrow in patients treated with thalidomide for multiple myeloma[J]. Leuk Lymphoma, 2001, 42 (4): 683-687.
- Arcuri LJ, Americo AD. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis[J]. Ann Hematol, 2021, 100 (3): 725-734.
- Calvo-Villas JM, Alegre A, Calle C, et al. Lenalidomide is effective for extramedullary disease in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. Eur J Haematol, 2011, 87 (3): 281-284.
- Shah N, Chari A, Scott E, et al. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches[J]. Leukemia, 2020, 34 (4): 985-1005.
- 吴弘英, 周霞, 初晓霞, 等. 苯达莫司汀联合泊马度胺、地塞米松治疗伴随髓外病变的复发多发性骨髓瘤: 多中心研究[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44 (8): 667-671.
- Byun JM, Min CK, Kim K, et al. Phase II trial of daratumumab with DCEP in relapsed/refractory multiple myeloma patients with extramedullary disease[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15 (1): 150.
- 吴倩君, 姜利军, 韩梅芳. 以蛋白尿首发的多发性骨髓瘤继发系统性淀粉样变性 1 例并文献复习[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28 (4): 340-342.
- Beksac M, Spicka I, Hajek R, et al. Evaluation of isatuximab in patients with soft-tissue plasmacytomas: An analysis from ICARIA-MM and IKEMA[J]. Leuk Res, 2022, 122: 106948.
- Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab lenalidomide and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the

- phase 3 randomized ELOQUENT-2 study[J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(9):91.
- 30 Zanwar S, Ho M, Lin Y, et al. Natural history predictors of development of extramedullary disease and treatment outcomes for patients with extramedullary multiple myeloma[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(10):1540-1549.
 - 31 Moreau P, Girgis S, Goldberg JD. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma reply[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(18):1722-1723.
 - 32 Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, et al. Talquetamab a T-Cell-Redirecting GPRC5D bispecific antibody for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(24):2232-2244.
 - 33 Lee SE, Kim JH, Jeon YW, et al. Impact of extramedullary plasmacytomas on outcomes according to treatment approach in newly diagnosed symptomatic multiple myeloma[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(3):445-452.
 - 34 Gagelmann N, Eikema DJ, Koster L, et al. Tandem autologous stem cell transplantation improves outcomes in newly diagnosed multiple myeloma with extramedullary disease and high-risk cytogenetics; a study from the chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(11):2134-2142.
 - 35 Ali SA, Shi V, Maric I, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma[J]. *Blood*, 2016, 128(13):1688-1700.
 - 36 Deng H, Liu M, Yuan T, et al. Efficacy of humanized anti-BCMA CAR T cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma patients with and without extramedullary disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12:720571.
 - 37 DiLillo DJ, Olson K, Mohrs K, et al. A BCMAxCD3 bispecific T cell-engaging antibody demonstrates robust antitumor efficacy similar to that of anti-BCMA CAR T cells[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(5):1291-1304.
 - 38 Cooper D, Madduri D, Lentzsch S, et al. Safety and preliminary clinical activity of REGN5458, an anti-Bcma x Anti-CD3 bispecific antibody in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1):3176.
 - 39 Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12):1630-1642.
 - 40 Sidiqi MH, Al Saleh AS, Kumar SK, et al. Venetoclax for the treatment of multiple myeloma: outcomes outside of clinical trials[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(9):1131-1136.
 - 41 Qiu L, Xia Z, Fu C, et al. Selinexor plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma previously treated with an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor (MARCH): a phase II, single-arm study[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1):108.
 - 42 Yee AJ, Huff CA, Chari A, et al. Response to therapy and the effectiveness of treatment with selinexor and dexamethasone in patients with penta-exposed triple-class refractory myeloma who had plasmacytomas[J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1):3140.

(2023-07-10 收稿 2024-08-10 修回)

(上接第 544 页)

S100 β 、A β 及 NSE 水平对 ACI 患者脑侧支循环建立有一定预测价值,单独预测的灵敏度较低,但三者联合预测可提高灵敏度和诊断效能。建议临床可早期检测 ACI 患者的血清 S100 β 、NSE 及 A β 水平,以辅助评估脑侧支循环建立情况,从而有助于为 ACI 患者制定个性化的措施干预,并为预后提供依据。

参考文献

- 1 Ni T, Fu Y, Zhou W, et al. Carotid plaques and neurological impairment in patients with acute cerebral infarction[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1):e0226961.
- 2 杨仕良,谢铭钊,杜鹃. 血清微小 RNA-92a、微小 RNA-34a、微小 RNA-181c 水平对急性脑梗死诊断及预后评估有重要价值[J]. *内科急危重症杂志*, 2023, 29(1):41-45.
- 3 Sui H, Yan C, Yang J, et al. Clinical significance of evaluation of collateral circulation in short-term prognosis of wake-up stroke patients[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(2):183-188.
- 4 叶晓东,李萍,黄珊珊,等. 淀粉样脑血管病相关铁代谢紊乱[J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(3):182-185.
- 5 Onatsu J, Vanninen R, Jäkälä P, et al. Tau, S100B and NSE as blood biomarkers in acute cerebrovascular events[J]. *In Vivo*, 2020, 34(5):2577-2586.
- 6 Goulay R, Mena Romo L, Hol EM, et al. From stroke to dementia: a comprehensive review exposing tight interactions between stroke and amyloid- β formation[J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(4):601-614.
- 7 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
- 8 Zierler RE. Carotid duplex criteria: What have we learned in 40 years? [J]. *Semin Vasc Surg*, 2020, 33(3-4):36-46.
- 9 赵局,王桂华,李陶然,等. 单侧大脑中动脉重度狭窄及闭塞患者侧支循环形成的影响因素及其相关性分析[J]. *卒中与神经疾病*, 2020, 27(1):42-46.
- 10 Altintas Kadirhan O, Kucukdagli OT, Gulen B. The effectiveness of serum S100B TRAIL and adropin levels in predicting clinical outcome final infarct core and stroke subtypes of acute ischemic stroke patients[J]. *Biomedica*, 2022, 42(Sp. 1):55-63.
- 11 Kurakina AS, Semenova TN, Guzanova EV, et al. Prognostic value of investigating neuron-specific enolase in patients with ischemic stroke[J]. *Sovrem Tekhnologii Med*, 2021, 13(2):68-72.
- 12 朱晓峰. 血清 NSE、MBP 水平对老年脑梗死患者神经功能康复的预测价值分析[J]. *检验医学与临床*, 2021, 18(11):1619-1621, 1652.
- 13 Mao L, Chen XH, Zhuang JH, et al. Relationship between β -amyloid protein 1-42, thyroid hormone levels and the risk of cognitive impairment after ischemic stroke[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(1):76-87.
- 14 孙光明. 急性脑梗死病人脑侧支循环形成的危险因素分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(6):983-986.
- 15 Sharma SH, Chopp M, 陈琳,等. 2021 神经修复学年鉴[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(12):683-686.
- 16 王辉. 血清 NSE、IMA 及 LPA 对急性脑梗死患者预后的评估价值[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(2):91-95.
- 17 崔雪琼,李梦檀,丁娜娜. 缺血性脑卒中病人血清 Hey 与 NSE、S100B 表达及侧支循环建立的相关性[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(6):1033-1036.
- 18 张严,商苏杭,高玲,等. 阿托伐他汀治疗动脉粥样硬化患者血浆 β 淀粉样蛋白水平的研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(5):303-308.

(2022-07-26 收稿 2024-11-15 修回)