

血浆骨桥蛋白、纤维蛋白原水平与急性脑梗死患者神经功能缺损程度及预后相关性的前瞻性研究

赵士娇¹, 韩雪¹, 高燕军²

【摘要】 目的 探讨血浆骨桥蛋白(OPN)、纤维蛋白原(FIB)水平与急性脑梗死患者神经功能缺损程度及预后的相关性。方法 连续选取2017年8月—2018年3月承德医学院附属医院神经内科收治的急性脑梗死患者150例作为脑梗死组,根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分分为轻型脑梗死组(NIHSS评分<5分, n=87)和中重型脑梗死组(NIHSS评分≥5分, n=63),根据治疗后90d改良Rankin量表(mRS)评分分为预后良好组(mRS评分≤2分, n=104)和预后不良组(mRS评分>2分, n=46);另选取同期体检健康志愿者100例作为对照组。分别比较对照组与脑梗死组、轻型脑梗死组与中重型脑梗死组、预后良好组与预后不良组血浆OPN、FIB水平;血浆OPN、FIB水平与急性脑梗死患者NIHSS评分和mRS评分的相关性分析采用Spearman秩相关分析;绘制ROC曲线以评价血浆OPN、FIB水平对急性脑梗死患者神经功能缺损程度和预后的预测价值。结果 脑梗死组患者血浆OPN、FIB水平高于对照组(P<0.05)。中重型脑梗死组患者血浆OPN、FIB水平高于轻型脑梗死组(P<0.05)。预后不良组患者血浆OPN、FIB水平高于预后良好组(P<0.05)。Spearman秩相关分析结果显示,血浆OPN、FIB水平与急性脑梗死患者NIHSS评分(r_s 分别为0.480、0.497)、mRS评分(r_s 分别为0.387、0.352)呈正相关(P<0.05)。ROC曲线显示,血浆OPN水平预测急性脑梗死患者神经功能缺损程度和预后的曲线下面积(AUC)分别为0.724、0.726,血浆FIB水平预测急性脑梗死患者神经功能缺损程度和预后的AUC分别为0.714、0.711。结论 血浆OPN、FIB水平与急性脑梗死患者神经功能缺损程度及预后呈正相关,并可在一定程度上预测患者神经功能缺损程度及预后。

【关键词】 脑梗死;骨桥蛋白;纤维蛋白原;神经功能损伤;预后;前瞻性研究

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.08.008

赵士娇, 韩雪, 高燕军. 血浆骨桥蛋白、纤维蛋白原水平与急性脑梗死患者神经功能缺损程度及预后相关性的前瞻性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(8): 32-36. [www.syxnf.net]

ZHAO S J, HAN X, GAO Y J. Correlations of plasma levels of OPN and FIB with degree of nervous functional defects and prognosis in patients with acute cerebral infarction: a prospective study [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26(8): 32-36.

Correlations of Plasma Levels of OPN and FIB with Degree of Nervous Functional Defects and Prognosis in Patients with Acute Cerebral Infarction: a Prospective Study ZHAO Shi-jiao¹, HAN Xue¹, GAO Yan-jun²

1.Chengde Medical University, Chengde 067000, China

2.The Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Chengde 067000, China

Corresponding author: GAO Yan-jun, E-mail: yanjungao2009@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlations of plasma levels of OPN and FIB with degree of nervous functional defects and prognosis in patients with acute cerebral infarction. **Methods** From August 2017 to March 2018, a total of 150 patients with acute cerebral infarction were selected as case group in the Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical University, and they were divided into A1 group [with mild cerebral infarction (NIHSS score less than 5), n=87] and A2 group (with moderate or severe cerebral infarction (NIHSS score equal or over 5), n=63] according to NIHSS score, into B1 group [with good prognosis (mRS score equal or less than 2), n=104] and B2 group [with poor prognosis (mRS score over 2), n=46] according to mRS score; meanwhile a total of 100 volunteers admitted to this hospital for physical examination were selected as control group. Serum levels of OPN and FIB were compared between control group and case group, between A1 group and A2 group, between B1 group and B2 group; Spearman rank correlation was used to analyze the correlations of plasma levels of OPN and FIB with NIHSS score and mRS score in patients with acute cerebral infarction; ROC curve was drawn to evaluate the predictive value of plasma levels of OPN and FIB on degree of nervous functional defects

1.067000 河北省承德市, 承德医学院 2.067000 河北省承德市, 承德医学院附属医院

通信作者: 高燕军, E-mail: yanjungao2009@126.com

and prognosis in patients with acute cerebral infarction. **Results** Plasma levels of OPN and FIB in case group were statistically significantly higher than those in control group ($P<0.05$). Plasma levels of OPN and FIB in A2 group were statistically significantly higher than those in A1 group ($P<0.05$). Plasma levels of OPN and FIB in B2 group were statistically significantly higher than those in B1 group ($P<0.05$). Spearman rank correlation analysis results showed that, plasma level of OPN and FIB was positively correlated with NIHSS (r_s was 0.480 and 0.497, respectively) and mRS score (r_s was 0.387 and 0.352, respectively) in patients with acute cerebral infarction, respectively ($P<0.05$). ROC curve showed that, AUC of plasma OPN level in predicting degree of nervous functional defects and prognosis was 0.724 and 0.726 in patients with acute cerebral infarction, respectively, that of plasma FIB level was 0.714 and 0.711, respectively. **Conclusion** Plasma levels of OPN and FIB are positively correlated with degree of nervous functional defects and prognosis in patients with acute cerebral infarction, both plasma levels of OPN and FIB can predict the degree of nervous functional defects and prognosis to some extent.

【Key words】 Brain infarction; Osteopontin; Fibrinogen; Nerve function injury; Prognosis; Prospective studies

脑卒中是全球范围内因病死亡的第二大原因,仅次于恶性肿瘤^[1],且约2/3脑卒中存活者存在不同程度残疾,进而增加了医疗负担及社会负担^[2]。缺血性脑卒中最常见的TOAST病因分型是大动脉粥样硬化型,而炎性反应在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生发展过程中发挥着重要作用^[3]。骨桥蛋白(OPN)是一种多功能蛋白,其通过与细胞表面整合素相互作用而参与AS发生发展过程;此外,OPN还对炎症反应和钙化形成具有调控作用,进而影响粥样硬化斑块形成^[4]。纤维蛋白原(FIB)是由凝血因子I在肝细胞内合成,为炎性反应急性期蛋白,其可促进内皮细胞迁移、变性及平滑肌细胞增殖,并可加速AS发生^[5]。本研究旨在探讨血浆OPN、FIB水平与急性脑梗死患者神经功能损伤严重程度及预后的相关性,为改善患者预后提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续选取2017年8月—2018年3月承德医学院附属医院神经内科收治的急性脑梗死患者150例作为脑梗死组,于发病48h内入院,均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[6]中的急性脑梗死诊断标准,并经颅脑CT或磁共振成像(MRI)证实。根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将急性脑梗死组患者分为轻型脑梗死组($n=87$)和中重型脑梗死组($n=63$),根据治疗后90d改良Rankin量表(mRS)评分将急性脑梗死组患者分为预后良好组($n=104$)和

预后不良组($n=46$)。排除标准:(1)年龄 <18 岁;(2)有脑卒中病史者;(3)合并出血性卒中者;(4)合并颅内感染、慢性炎性疾病、冠心病、心力衰竭、骨质疏松、结缔组织疾病及肿瘤者;(5)合并肝、肾功能不全者;(6)近期有手术或创伤、中途转院或失访者。另选取同期体检中心体检健康志愿者100例作为对照组。脑梗死组和对照组受试者性别、年龄、体质指数(BMI)、高血压病史、糖尿病病史、吸烟史、饮酒史比较,差异无统计学意义($P>0.05$,见表1),具有可比性。本研究经承德医学院附属医院伦理委员会审核批准,所有患者或家属知情并签署知情同意书。

1.2 血浆OPN和FIB水平检测方法 对照组受试者于体检当天、脑梗死组患者于入院后第2天抽取空腹静脉血3ml,均置于乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管中,3000 r/min离心15 min,留取血浆并置于 -80 ℃冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆OPN水平,试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司,并严格按照说明书进行操作;采用日本Sysmex CA 8000全自动血凝仪检测血浆FIB水平。

1.3 神经功能缺损程度评估 采用NIHSS评估脑梗死组患者入院第1天神经功能缺损程度,总分42分,评分越高提示患者神经功能损伤程度越重。NIHSS评分 <5 分定义为轻型脑梗死,NIHSS评分 ≥ 5 分定义为中重型脑梗死。

1.4 近期预后评估 患者出院后通过门诊或电话进行

表1 脑梗死组和对照组受试者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between control group and case group

组别	例数	性别(男/女)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	BMI($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	高血压病史[n(%)]	糖尿病病史[n(%)]	吸烟史[n(%)]	饮酒史[n(%)]
对照组	100	70/30	62.3 \pm 11.5	25.8 \pm 3.8	64(64.0)	18(18.0)	25(25.0)	33(33.0)
脑梗死组	150	110/40	61.7 \pm 11.3	25.5 \pm 3.8	109(72.7)	38(25.3)	48(32.0)	56(37.3)
$\chi^2(t)$ 值		0.331	0.420 ^a	0.650 ^a	2.114	1.856	1.422	0.491
P值		0.565	0.675	0.516	0.146	0.173	0.233	0.483

注: BMI=体质指数; ^a为t值

随访, 采用 mRS 评估脑梗死组患者发病 3 个月预后, 总分 5 分, 评分越高提示患者预后越差。mRS 评分 ≤ 2 分定义为预后良好, mRS 评分 > 2 分定义为预后不良。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两独立样本 *t* 检验; 计数资料分析采用 χ^2 检验; 血浆 OPN、FIB 水平与急性脑梗死患者 NIHSS 评分、mRS 评分的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析; 绘制 ROC 曲线以评价血浆 OPN、FIB 水平对急性脑梗死患者神经功能损伤程度和预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脑梗死组和对照组受试者血浆 OPN、FIB 水平比较

脑梗死组患者血浆 OPN、FIB 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 2)。

表 2 脑梗死组和对照组受试者血浆 OPN、FIB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 2 Comparison of plasma levels of OPN and FIB between control group and case group

组别	例数	OPN (mg/L)	FIB (g/L)
对照组	100	5.41 ± 2.36	2.84 ± 0.58
脑梗死组	150	7.89 ± 3.82	3.14 ± 0.91
<i>t</i> 值		5.799	2.884
<i>P</i> 值		<0.001	0.004

注: OPN= 骨桥蛋白, FIB= 纤维蛋白原

2.2 轻型脑梗死组和中重型脑梗死组患者血浆 OPN、FIB 水平比较 中重型脑梗死组患者血浆 OPN、FIB 水平高于轻型脑梗死组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 3)。

2.3 预后良好组和预后不良组患者血浆 OPN、FIB 水平比较 预后不良组患者血浆 OPN、FIB 水平高于预后良好组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 见表 4)。

2.4 相关性分析 Spearman 秩相关分析结果显示, 血浆 OPN、FIB 水平与急性脑梗死患者 NIHSS 评分 (r_s 分别为 0.480、0.497)、mRS 评分 (r_s 分别为 0.387、0.352) 呈正相关 ($P < 0.05$)。

2.5 预测价值 ROC 曲线显示, 血浆 OPN 水平预测急性脑梗死患者神经功能缺损程度和预后的曲线下面积

(AUC) 分别为 0.724、0.726, 血浆 FIB 水平预测急性脑梗死患者神经功能缺损程度和预后的 AUC 分别为 0.714、0.711 (见表 5、图 1~2)。

表 3 轻型脑梗死组和中重型脑梗死组患者血浆 OPN、FIB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of plasma levels of OPN and FIB in patients with different severity of cerebral infarction

组别	例数	OPN (mg/L)	FIB (g/L)
轻型脑梗死组	87	6.61 ± 3.11	2.88 ± 0.69
中重型脑梗死组	63	9.65 ± 4.03	3.49 ± 1.05
<i>t</i> 值		5.214	4.274
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 4 预后良好组和预后不良组患者血浆 OPN、FIB 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 4 Comparison of plasma levels of OPN and FIB in patients with different prognosis

组别	例数	OPN (mg/L)	FIB (g/L)
预后良好组	104	6.89 ± 3.18	2.94 ± 0.68
预后不良组	46	10.13 ± 4.21	3.59 ± 1.17
<i>t</i> 值		5.186	3.518
<i>P</i> 值		<0.001	0.001

3 讨论

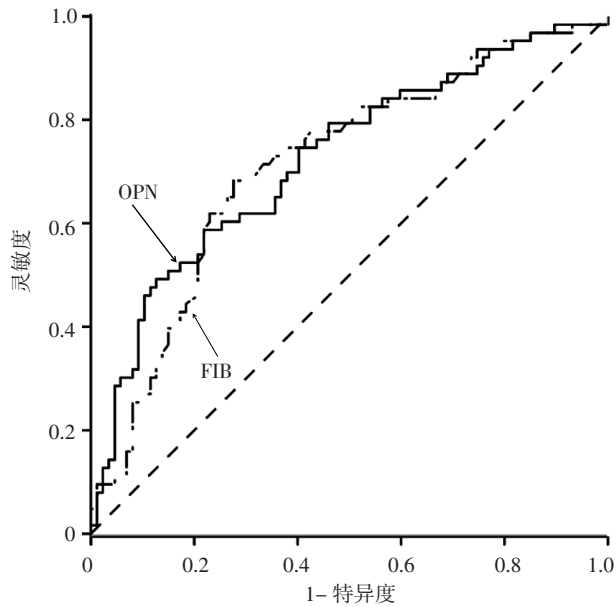
ROSS^[7] 研究结果显示, 炎症反应可参与 AS 的发生、发展。WU 等^[8] 研究表明, 伴有颈动脉粥样硬化斑块患者炎症标志物表达升高, 且颈动脉粥样硬化斑块易损性与血清中炎症标志物水平相关, 包括 OPN、FIB、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、白介素 6 (IL-6) 及肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等。脑组织缺血后的炎症级联反应可能是导致脑损伤进一步加重的重要原因之一^[9]。有研究显示, 通过检测炎症反应因子可预测脑梗死患者预后^[10]。因此, 本研究分析了血浆 OPN、FIB 水平与急性脑梗死患者 NIHSS、mRS 评分的相关性, 并进一步探讨其对患者神经功能缺损程度及预后的预测价值。

OPN 是一种特异性骨涎蛋白, 于大鼠肉瘤细胞克隆时被首次提出^[11]。动物实验研究结果显示, 颈动脉血管内皮损伤后内皮细胞、平滑肌细胞内 OPN mRNA 表达上调, 8 h 可达高峰, 持续 14 d 后逐渐下降^[8]。

表 5 血浆 OPN、FIB 水平对急性脑梗死患者神经功能缺损程度和预后的预测价值
Table 5 Predictive value of plasma levels of OPN and FIB on degree of nervous functional defects and prognosis

指标	神经功能缺损程度						预后					
	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度	特异度	准确率	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度	特异度	准确率
OPN	0.724	(0.641, 0.808)	8.58 mg/L	0.587	0.782	0.732	0.726	(0.632, 0.820)	10.01 mg/L	0.565	0.885	0.787
FIB	0.714	(0.630, 0.798)	3.03 g/L	0.683	0.724	0.707	0.711	(0.617, 0.804)	3.14 g/L	0.696	0.740	0.727

注: AUC= 曲线下面积



注: OPN= 骨桥蛋白, FIB= 纤维蛋白原

图1 血浆 OPN、FIB 水平预测急性脑梗死患者神经功能缺损程度的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve for predictive value of plasma levels of OPN and FIB on degree of nervous functional defects in patients with acute cerebral infarction

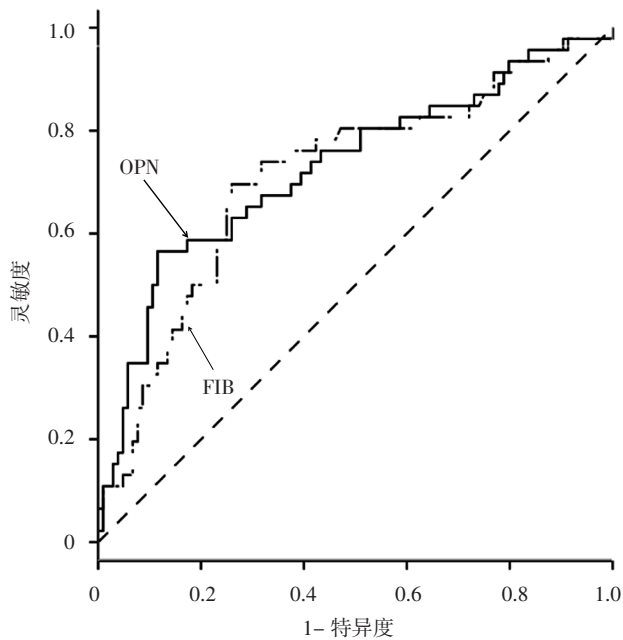


图2 血浆 OPN、FIB 水平预测急性脑梗死患者预后的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve for predictive value of plasma levels of OPN and FIB on prognosis in patients with acute cerebral infarction

WANG 等^[12]研究发现, 急性缺血性脑卒中患者血浆 OPN 水平明显升高, 且其不仅在原发性 AS 形成过程中具有促进作用, 还可促进血管重建术后动脉再狭窄。相关研究表明, 在颈动脉内膜剥脱前采用抗 OPN 抗体治疗可抑制内膜增生^[13]。本研究结果显示, 脑梗死组患

者血浆 OPN 水平高于对照组, 中重型脑梗死组患者血浆 OPN 水平高于轻型脑梗死组, 预后不良组患者血浆 OPN 水平高于预后良好组, 且血浆 OPN 水平与急性脑梗死患者 NIHSS 评分和 mRS 评分呈正相关, 提示血浆 OPN 水平越高急性脑梗死患者神经功能损伤越严重、预后越差。分析血浆 OPN 水平影响急性脑梗死患者神经功能损伤程度及预后的可能机制如下: (1) OPN 可通过 RGD、SVVYGLR 序列与细胞表面的多种整合素受体 (如整合素 $\alpha v \beta 1$ 、 $\alpha v \beta 3$ 、 $\alpha v \beta 5$ 、 $\alpha 4 \beta 1$ 等) 相互作用, 进而促进血管平滑肌细胞由中膜向内膜迁移及以巨噬细胞为主的炎性细胞向损伤部位聚集, 增加 T 淋巴细胞中 CD₃ 表达和活性氧生成, 加速 AS 形成^[14]; (2) OPN 是一种强效的软组织矿化抑制剂, 可防止血管钙化、降低斑块稳定性; (3) AS 斑块中微血管形成有助于易损斑块形成, OPN 可通过 $\alpha v \beta 3$ - 磷脂酰肌醇 3- 激酶 - 蛋白激酶 B- 内皮型一氧化氮合酶 - 一氧化氮 ($\alpha v \beta 3$ -PI3-K-Akt-eNOS-NO) 信号通路直接刺激微血管生成, 进而增加斑块破裂发生风险^[15]。本研究结果还显示, 血浆 OPN 水平预测急性脑梗死患者神经功能缺损程度和预后的 AUC 分别为 0.724、0.726, 提示血浆 OPN 水平可在一定程度上预测急性脑梗死患者神经功能缺损程度及预后。

FIB 是一种经典的炎性标志物, 其在 AS 形成过程中诱导平滑肌细胞向血管内膜迁移, 促进其形成斑块内的泡沫细胞, 从而导致血管内皮细胞损伤; 此外, FIB 还可通过在血浆中形成网状结构而影响血流动力学, 使血小板和红细胞聚集性增加, 调节白细胞 - 内皮细胞相互作用, 增加血液黏稠度, 促使血栓形成^[16]。本研究结果显示, 脑梗死组患者血浆 FIB 水平高于对照组, 中重型脑梗死组患者血浆 FIB 水平高于轻型脑梗死组, 预后不良组患者血浆 FIB 水平高于预后良好组, 且血浆 FIB 水平与急性脑梗死患者 NIHSS 评分和 mRS 评分呈正相关, 推测 FIB 可能参与急性脑梗死患者的炎症反应过程。既往研究表明, 血浆 FIB 水平升高是罹患冠状动脉粥样硬化性心脏病、缺血性脑卒中和周围血管疾病的独立危险因素^[17]。本研究结果显示, 血浆 FIB 水平预测急性脑梗死患者神经功能缺损程度和预后的 AUC 分别为 0.714、0.711, 提示血浆 FIB 水平可在一定程度上预测急性脑梗死患者神经功能缺损程度及预后。DEL ZOPPO 等^[18]研究结果显示, 血浆 FIB 水平升高是急性脑梗死患者发病后 90 d 时预后不良的独立预测因素, 本研究结果与其相似。

综上所述, 血浆 OPN、FIB 水平与急性脑梗死患者神经功能缺损程度及预后呈正相关, 并可在一定程度上预测患者神经功能缺损程度及预后。但本研究为单中心研究, 样本量较小, 且未动态监测血浆 OPN、FIB 水平

变化,故研究结果结论仍需扩大样本量、联合多中心进一步研究证实。

作者贡献:赵士娇、高燕军进行文章的构思与设计;赵士娇进行研究的实施与可行性分析并撰写论文;赵士娇、韩雪进行数据收集与整理,结果分析与解释;韩雪进行论文修订;高燕军负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] WANG Y L, LIAO X L, ZHAO X Q, et al.Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR) [J].Stroke, 2011, 42 (6): 1658-1664.DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.604249.

[2] 王陇德,王金环,彭斌,等.《中国脑卒中防治报告2016》概要[J].中国脑血管病杂志, 2017, 14 (4): 217-224.

[3] WU L, WALAS S, LEUNG W, et al.Neuregulin1-β decreases IL-1β-induced neutrophil adhesion to human brain microvascular endothelial cells [J].Transl Stroke Res, 2015, 6 (2): 116-124.DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2017.04.010.

[4] WOLAK T.Osteopontin—a multi-modal marker and mediator in atherosclerotic vascular disease[J].Atherosclerosis, 2014, 236(2): 327-337.DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.004.

[5] CHUANG S Y, BAI C H, CHEN W H, et al.Fibrinogen independently predicts the development of ischemic stroke in a Taiwanese population: CVDFACTS study[J].Stroke, 2009, 40(5): 1578-1584.DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.540492.

[6] 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2014 [J].中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.

[7] ROSS R.Atherosclerosis—an inflammatory disease [J].N Engl J Med, 1999, 340: 115-126.

[8] WU M Y, LI C J, HOU M F, et al.New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis [J].Int J Mol Sci, 2017, 18 (10): E2034.DOI: 10.3390/ijms18102034.

[9] MISHRA M, HEDNA V S.Neuroinflammation after acute ischemic stroke: a volcano hard to contain [J].中国现代神经疾病杂志,

2013, 13 (11): 964-970.DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.11.011.

[10] CHEN J, LU Y, HUANG D, et al.Relationship of osteopontin and renal function with severity of coronary artery lesions [J].Int J Clin Exp Med, 2014, 7 (4): 1122-1127.

[11] OLDBERG A, FRANZEN A, HEINEGARD D.Cloning and sequence analysis of rat bone sialoprotein (osteopontin) cDNA reveals an Arg-Gly-Asp cell-binding sequence [J].Proc Natl Acad Sci U S A, 1986, 83 (23): 8819-8823.

[12] WANG X, LOUDEN C, YUE T L, et al.Delayed expression of osteopontin after focal stroke in the rat [J].J Neurosci, 1998, 18 (6): 2075-2083.

[13] KANG N, NG C S, HU J, et al.Role of osteopontin in the development of neointimal hyperplasia in vein grafts [J].Eur J Cardiothorac Surg, 2012, 41 (6): 1384-1389.DOI: 10.1093/ejcts/ezr200.

[14] ZHU Q, LUO X, ZHANG J, et al.Osteopontin as a Potential Therapeutic Target for Ischemic Stroke [J].Current Drug Delivery, 2017, 14 (6): 766-772.DOI: 10.2174/156720181466616116162148.

[15] YAO X X, LU J B, YE Z D, et al.Hairy/enhancer of Split Homologue-1 Suppresses Vascular Endothelial Growth Factor-induced Angiogenesis via Downregulation of Osteopontin Expression [J].Sci Rep, 2017, 7 (1): 898.DOI: 10.1038/s41598-017-01018-6.

[16] HARLEY S L, POWELL J T.Fibrinogen up-regulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in human saphenous vein endothelial cells[J].Biochem J, 1999, 341(Pt 3): 739-744.

[17] EMST E, RESCH K L.Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature [J].Ann Intern Med, 1993, 118 (12): 956-963.

[18] DEL ZOPPO G J, LEVY D E, WASIEWSKI W W, et al. Hyperfibrinogenemia and functional outcome from acute ischemic stroke [J].Stroke, 2009, 40 (5): 1687-1691.DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.527804.

(收稿日期: 2018-05-10; 修回日期: 2018-08-12)

(本文编辑: 刘新蒙)