

血清闭合蛋白水平与急性脑梗死病情严重程度及出血转化的关系研究



扫描二维码
查看更多

顾汉沛¹, 鲍俊杰¹, 王光胜¹, 耿德勤²

【摘要】 目的 探讨血清闭合蛋白水平与急性脑梗死病情严重程度及出血转化的关系。方法 选取2021年11月至2022年12月徐州医科大学附属沭阳医院收治的急性脑梗死患者182例为研究对象。收集患者临床资料,采用酶联免疫吸附试验检测血清闭合蛋白水平,治疗14 d后复查颅脑CT以评价患者是否发生出血转化。采用Pearson相关分析探讨急性脑梗死患者血清闭合蛋白水平与美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分的相关性,采用多因素Logistic回归分析探讨急性脑梗死患者发生出血转化的影响因素,采用ROC曲线分析血清闭合蛋白水平预测急性脑梗死患者发生出血转化的价值。**结果** 不同病情严重程度、脑梗死面积患者血清闭合蛋白水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson相关分析结果显示,急性脑梗死患者血清闭合蛋白水平与NIHSS评分呈正相关($r=0.327, P < 0.05$)。根据出血转化发生情况将患者分为发生出血转化组50例与未发生出血转化组132例。两组年龄、病情严重程度、脑梗死面积、血清闭合蛋白水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄〔 $OR=1.883, 95\%CI(1.212, 2.927)$ 〕、病情严重程度〔 $OR=2.812, 95\%CI(1.487, 5.317)$ 〕、脑梗死面积〔 $OR=3.050, 95\%CI(1.390, 6.692)$ 〕、血清闭合蛋白水平〔 $OR=1.923, 95\%CI(1.320, 2.802)$ 〕是急性脑梗死患者发生出血转化的独立影响因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清闭合蛋白水平预测急性脑梗死患者发生出血转化的曲线下面积为0.760,最佳截断值为3.30 $\mu\text{g/L}$,灵敏度为84.00%,特异度为54.50%。**结论** 急性脑梗死患者血清闭合蛋白水平与病情严重程度呈正相关,血清闭合蛋白水平是急性脑梗死患者发生出血转化的独立影响因素,在出血转化方面有一定预测价值。

【关键词】 脑梗死; 闭合蛋白; 病情严重程度; 出血转化; 影响因素分析

【中图分类号】 R 743.33 **【文献标识码】** A **DOI:** 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.105

Correlation between Serum Occludin Level and Disease Severity and Hemorrhage Transformation of Acute Cerebral Infarction

GU Hanpei¹, BAO Junjie¹, WANG Guangsheng¹, GENG Deqin²

1.Department of Neurology, Shuyang Hospital, Xuzhou Medical University, Suqian 223600, China

2.Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

Corresponding author: BAO Junjie, E-mail: 13515179020@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum occludin level and disease severity and hemorrhage transformation of acute cerebral infarction. **Methods** A total of 182 patients with acute cerebral infarction admitted to Shuyang Hospital, Xuzhou Medical University from November 2021 to December 2022 were selected as the study subjects. The clinical data of the patients were collected, and the serum occludin level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. After 14 days of treatment, the brain CT was re-examined to evaluate whether there was hemorrhage transformation. Pearson correlation analysis was used to explore the correlation between serum occludin level and National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score in patients with acute cerebral infarction. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of hemorrhage transformation in patients with acute cerebral infarction. ROC curve was used to evaluate the value of serum occludin level in predicting hemorrhage transformation in patients with acute cerebral infarction. **Results** There was statistically significant differences in serum occludin level in patients with different disease severity and cerebral infarction area ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum occludin level was positively correlated with NIHSS score in patients with acute cerebral infarction ($r=0.327, P < 0.05$). The patients were divided into hemorrhage transformation group

基金项目: 江苏省重点实验室开放课题(XZSYSKF2021023); 江苏省卫生健康委科研项目(Z2019032)

作者单位: 1.223600江苏省宿迁市, 徐州医科大学附属沭阳医院神经内科 2.221004江苏省徐州市, 徐州医科大学附属医院神经内科

通信作者: 鲍俊杰, E-mail: 13515179020@163.com

50 cases and non-hemorrhage transformation group 132 cases according to the occurrence of hemorrhage transformation. There were statistically significant differences in age, disease severity, cerebral infarction area and serum occludin level between the two groups ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age [$OR=1.883, 95\%CI (1.212, 2.927)$], disease severity [$OR=2.812, 95\%CI (1.487, 5.317)$], cerebral infarction area [$OR=3.050, 95\%CI (1.390, 6.692)$], serum occludin level [$OR=1.923, 95\%CI (1.320, 2.802)$] were the independent influencing factors of hemorrhage transformation in patients with acute cerebral infarction ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum occludin level in predicting hemorrhage transformation in patients with acute cerebral infarction was 0.760, the best cutoff value was 3.30 $\mu g/L$, the sensitivity was 84.00%, the specificity was 54.50%. **Conclusion** The serum occludin level is positively correlated with disease severity in patients with acute cerebral infarction. The serum occludin level is the independent influencing factor of hemorrhage transformation in patients with acute cerebral infarction, which has certain value in predicting the hemorrhage transformation.

【Key words】 Brain infarction; Occludin; Disease severity; Hemorrhage transformation; Root cause analysis

脑卒中是全球第二大死亡和致残原因,脑梗死约占所有卒中病例的87%,严重危害人类健康,是全球关注的公共卫生问题^[1]。在中国,脑卒中患病率逐年上升,死亡率约占全球的1/3^[2]。急性脑梗死通常通过临床症状和影像学检查进行诊断,但临床症状的判断较为主观,完成颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)扫描的时间也较长^[3]。因此,迫切需要客观、准确、简便的方法来判断急性脑梗死的严重程度及出血转化风险并预测其远期预后^[4]。

研究显示,脑钠肽、基质金属蛋白酶9、细胞纤连蛋白等血清标志物可反映急性脑梗死发生过程中的各种机制,然而这些标志物对急性脑梗死的诊断并不具有特异性^[5-6]。血脑屏障的破坏是急性脑梗死重要的病理生理学特征之一,其可导致脑缺血、神经损伤及增加脑水肿和出血风险^[7]。闭合蛋白是血脑屏障紧密连接的重要成分,可维持血脑屏障完整^[8]。急性脑梗死发生后,闭合蛋白在脑微血管中发生裂解,其中一部分进入血液循环,导致血清闭合蛋白水平升高^[9]。然而,目前尚不清楚血清闭合蛋白水平与急性脑梗死预后之间的关系。本研究旨在分析血清闭合蛋白水平与急性脑梗死病情严重程度及出血转化的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2021年11月至2022年12月徐州医科大学附属沭阳医院收治的急性脑梗死患者182例为研究对象,其中男115例,女67例;年龄47~75岁,平均(62.1 \pm 10.0)岁。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[10]中急性脑梗死的诊断标准,且经颅脑MRI证实;(2)发病时间<72 h;(3)首次发病;(4)接受急性脑梗死二级预防标准治疗;(5)患者及家属对本研究知情同意。排除标准:(1)有脑出血等其他脑部疾病者;(2)合并重要脏器疾病者;(3)近3个月内有手术史或外伤史者。本研究获得徐州医科大学附属沭阳医院医学伦理委员会批准(编号:202010081)。

1.2 资料收集 收集患者的性别、年龄、体质指数、吸烟史、饮酒史、既往史(高血压、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、糖尿病病史)、病情严重程度〔根据美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)进行评估,NIHSS评分<7分为轻度、7~15分为中度、 ≥ 16 分为重度^[11]〕、牛津郡社区卒中设计(Oxfordshire Community Stroke Project, OCSP)分型〔分为腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LACI)、后循环梗死(posterior circulation infarction, POCI)、全前循环梗死(total anterior circulation infarction, TACI)和部分前循环梗死(partial anterior circulation infarction, PACI)^[12]〕、脑梗死面积(病灶最大直径<3 cm为小面积梗死,3~5 cm为中等面积梗死,>5 cm为大面积梗死^[13])。

1.3 血清闭合蛋白水平检测 患者入院后第2天清晨留取空腹静脉血5 ml,2 000 r/min离心10 min(离心半径10 cm),收集血清,置于-80 $^{\circ}C$ 冰箱储存。采用酶联免疫吸附试验检测血清闭合蛋白(所用试剂盒均购自R&D公司):将检测用的试剂和样品在正常室温下充分混匀后按顺序分别加入标准品孔和样品孔,每孔100 μl 。混匀后封板,37 $^{\circ}C$ 反应1 h,1 h后弃去孔内液体,反复洗涤5次。除空白孔外,分别加入50 μl 酶标记物、50 μl 底物 I 和50 μl 底物 II,混匀后室温下避光反应15 min。加入终止液,终止反应后15 min内在450 nm波长下读取各孔的吸光度值,即为闭合蛋白水平。

1.4 治疗方法 根据患者时间窗、既往抗凝治疗及大血管闭塞情况选择非再灌注治疗和再灌注治疗。非再灌注治疗包括抗血小板聚集药物、他汀类药物、中药治疗等,以促进血液循环和化瘀,并对症治疗。再灌注治疗为使用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG生产,注册证号S20160055)0.9 mg/kg(总剂量<90 mg)静脉溶栓,将阿替普酶总剂量的10%于1 min内静脉推注,剩余药物在1 h内完成静脉滴注。治疗14 d后行颅脑CT复查,如显示低密度区内有高密度影则判定

为出血转化。

1.5 统计学方法 采用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理。计量资料符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 两组间比较采用成组 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 q 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 急性脑梗死患者血清闭合蛋白水平与NIHSS评分的相关性分析采用Pearson相关分析; 急性脑梗死患者发生出血转化的影响因素分析采用多因素Logistic回归分析; 采用ROC曲线分析血清闭合蛋白水平预测急性脑梗死患者发生出血转化的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床特征患者血清闭合蛋白水平比较 不同性别、年龄、体质指数和有无吸烟史、饮酒史、高血压病史、高脂血症病史、高同型半胱氨酸血症病史、糖尿病病史及不同OCSP分型患者血清闭合蛋白水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 不同病情严重程度、脑梗死面积患者血清闭合蛋白水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.2 血清闭合蛋白水平与NIHSS评分相关性分析 Pearson相关分析结果显示, 急性脑梗死患者血清闭合蛋白水平与NIHSS评分呈正相关($r = 0.327$, $P < 0.05$), 见图1。

2.3 发生出血转化组与未发生出血转化组临床资料比较 根据出血转化发生情况将患者分为发生出血转化组50例与未发生出血转化组132例。两组性别、体质指数和有吸烟史、饮酒史、高血压病史、高脂血症病史、高同型半胱氨酸血症病史、糖尿病病史者占比及OCSP分型比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 两组年龄、病情严重程度、脑梗死面积、血清闭合蛋白水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.4 急性脑梗死患者发生出血转化影响因素的多因素Logistic回归分析 以急性脑梗死患者是否发生出血转化(赋值: 否=0, 是=1)为因变量, 将单因素分析中差异有统计学意义的项目〔年龄(实测值)、病情严重程度(赋值: 轻度=0, 中重度=1)、脑梗死面积(赋值: 小面积=0, 中等面积=1, 大面积=2)、血清闭合蛋白水平(实测值)〕为自变量, 进行多因素Logistic回归分析, 结果显示, 年龄、病情严重程度、脑梗死面积、血清闭合蛋白水平是急性脑梗死患者发生出血转化的独立影响因素($P < 0.05$), 见表3。

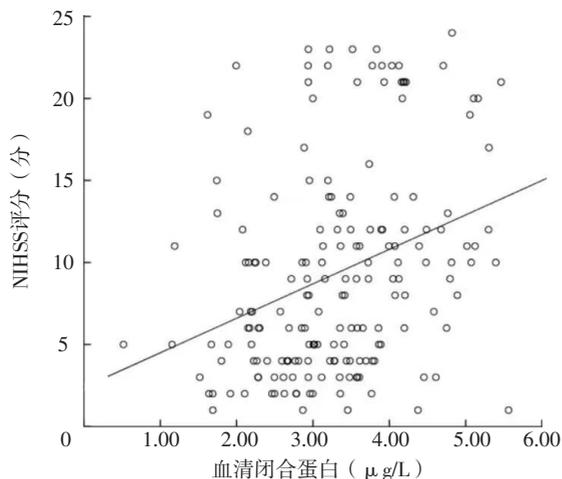
2.5 血清闭合蛋白水平预测急性脑梗死患者发生出血转化的价值 ROC曲线分析结果显示, 血清闭合蛋白水平预测急性脑梗死患者发生出血转化的曲线下面积为0.760, 最佳截断值为3.30 $\mu\text{g/L}$, 灵敏度为84.00%, 特异度为54.50%, 见图2。

表1 不同临床特征患者血清闭合蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)

Table 1 Comparison of serum occludin levels in patients with different clinical characteristics

临床特征	例数	闭合蛋白	$t(F)$ 值	P 值
性别			1.107	0.270
男	115	3.45 ± 0.91		
女	67	3.29 ± 0.99		
年龄			-0.638	0.525
<60岁	98	3.35 ± 0.94		
≥60岁	84	3.44 ± 0.96		
体质指数			0.353	0.725
<22 kg/m ²	105	3.41 ± 0.97		
≥22 kg/m ²	77	3.36 ± 0.91		
吸烟史			0.142	0.887
有	45	3.40 ± 0.81		
无	137	3.38 ± 0.82		
饮酒史			0.341	0.734
有	51	3.41 ± 0.86		
无	131	3.36 ± 0.90		
高血压病史			0.362	0.718
有	61	3.42 ± 0.90		
无	121	3.37 ± 0.87		
高脂血症病史			-0.062	0.951
有	39	3.39 ± 0.88		
无	143	3.40 ± 0.90		
高同型半胱氨酸血症病史			0.257	0.798
有	35	3.41 ± 0.86		
无	147	3.37 ± 0.82		
糖尿病病史			-0.532	0.595
有	37	3.32 ± 0.95		
无	145	3.41 ± 0.91		
病情严重程度			-8.337	<0.001
轻度	87	2.87 ± 0.86		
中重度	95	3.98 ± 0.93		
OCSP分型			0.463 ^a	0.708
LACI	43	3.34 ± 0.85		
POCI	31	3.41 ± 0.87		
TACI	60	3.32 ± 0.90		
PACI	48	3.51 ± 0.93		
脑梗死面积			20.656 ^a	<0.001
小面积	32	3.03 ± 0.93		
中等面积	87	3.08 ± 0.95		
大面积	63	4.00 ± 0.91 ^{bc}		

注: OCSP=牛津郡社区卒中设计, LACI=腔隙性脑梗死, POCI=后循环梗死, TACI=全前循环梗死, PACI=部分前循环梗死; ^a表示 F 值; ^b表示与小面积比较, $P < 0.05$; ^c表示与中等面积比较, $P < 0.05$



注: NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表

图1 急性脑梗死患者血清闭合蛋白水平与NIHSS评分相关性分析散点图

Figure 1 Scatter chart of correlation analysis between serum occludin level and NIHSS score in patients with acute cerebral infarction

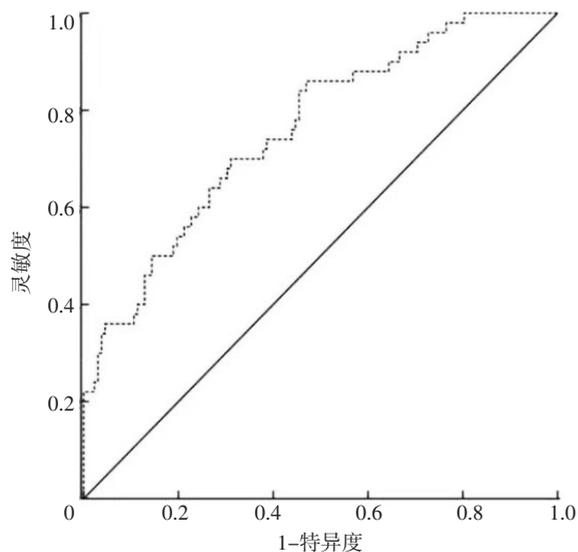


图2 血清闭合蛋白水平预测急性脑梗死患者发生出血转化的ROC曲线
Figure 2 ROC curve of serum occludin level in predicting hemorrhage transformation in patients with acute cerebral infarction

3 讨论

急性脑梗死的特征是供应脑组织的动脉闭塞, 导致相应区域的神经元短时间内死亡^[14]。越来越多的研究表明, 血脑屏障损伤是急性脑梗死发生过程中的早期事件, 可导致大脑病理性损伤, 还可进一步导致进行性神经元凋亡和脑水肿, 甚至出血转化^[15-16]。因此, 保持血脑屏障的完整性在急性脑梗死的治疗中至关重要。闭合蛋白是血脑屏障的关键结构成分, 其在急性脑梗死发生过程中被裂解, 可导致血脑屏障被破坏, 进而扰乱大脑的稳定性和正常功能^[17]。众所周知, 血脑屏障破坏

表2 发生出血转化组与未发生出血转化组临床资料、血清闭合蛋白水平比较

Table 2 Comparison of clinical data and serum occludin level between hemorrhage transformation group and non-hemorrhage transformation group

项目	发生出血转化组 (n=50)	未发生出血转化组 (n=132)	$\chi^2(t)$ 值	P值
性别 [n (%)]			0.797	0.372
男	29 (58.0)	86 (65.2)		
女	21 (42.0)	46 (34.8)		
年龄 [n (%)]			6.966	0.008
<60岁	19 (38.0)	79 (59.8)		
≥60岁	31 (62.0)	53 (40.2)		
体质指数 [n (%)]			0.081	0.776
<22 kg/m ²	28 (56.0)	77 (58.3)		
≥22 kg/m ²	22 (44.0)	55 (41.7)		
吸烟史 [n (%)]	13 (26.0)	32 (24.2)	0.060	0.806
饮酒史 [n (%)]	16 (32.0)	35 (26.5)	0.541	0.462
高血压病史 [n (%)]	16 (32.0)	45 (34.1)	0.071	0.790
高脂血症病史 [n (%)]	13 (26.0)	26 (19.7)	0.856	0.355
高同型半胱氨酸血症病史 [n (%)]	11 (22.0)	24 (18.2)	0.340	0.560
糖尿病病史 [n (%)]	10 (20.0)	27 (20.5)	0.005	0.946
病情严重程度 [n (%)]			18.755	<0.001
轻度	11 (22.0)	77 (58.3)		
中重度	39 (82.0)	56 (42.4)		
OCSF分型 [n (%)]			0.065	0.996
LACI	12 (24.0)	31 (23.5)		
POCI	9 (18.0)	22 (16.7)		
TACI	16 (32.0)	44 (33.3)		
PACI	13 (26.0)	35 (26.5)		
脑梗死面积 [n (%)]			10.182	<0.001
小面积	3 (6.0)	29 (22.0)		
中等面积	22 (44.0)	65 (49.2)		
大面积	25 (50.0)	38 (28.8)		
血清闭合蛋白水平 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)	3.82 ± 0.90	3.23 ± 0.86	4.079 ^a	<0.001

注: ^a表示t值

表3 急性脑梗死患者发生出血转化影响因素的多因素Logistic回归分析
Table 3 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of hemorrhage transformation in patients with acute cerebral infarction

变量	β	SE	Wald χ^2 值	P值	OR (95%CI)
年龄	0.633	0.225	7.915	<0.001	1.883 (1.212, 2.927)
病情严重程度	1.034	0.325	10.122	<0.001	2.812 (1.487, 5.317)
脑梗死面积	1.115	0.401	7.731	<0.001	3.050 (1.390, 6.692)
血清闭合蛋白水平	0.654	0.192	11.603	<0.001	1.923 (1.320, 2.802)

程度会影响脑水肿和神经损伤的严重程度^[18]。因此,闭合蛋白水平可以用于评估脑卒中后血脑屏障的破坏程度,并作为血脑屏障损伤的特异性标志物^[19]。

本研究结果显示,急性脑梗死患者血清闭合蛋白水平与NIHSS评分呈正相关,提示血清闭合蛋白水平可以反映急性脑梗死的严重程度。急性脑梗死可导致闭合蛋白裂解,使血脑屏障被破坏,渗透性增加,引起脑水肿、神经元损伤,进而加重急性脑梗死病情^[20]。

血脑屏障破坏是急性脑梗死的早期事件,可引起水肿形成、炎症级联反应的启动,最终导致出血转化等不良结局^[21]。理论上,血脑屏障破坏越严重,疾病越严重,预后越差^[22]。急性脑梗死患者发生出血转化与多种危险因素相关,包括年龄、病情严重程度、脑梗死面积大小、高血糖和高血压等^[23-24]。其中,病情严重程度和脑梗死面积大小与出血转化的相关性最强,NIHSS评分被认为是出血转化的良好且稳定的预测指标^[25-26]。本研究结果显示,年龄、病情严重程度、脑梗死面积、血清闭合蛋白水平是急性脑梗死患者发生出血转化的独立影响因素。提示脑组织损伤严重时可能产生更多的闭合蛋白,预示着更高的出血转化发生风险。

本研究结果显示,血清闭合蛋白水平预测急性脑梗死患者发生出血转化的曲线下面积为0.760,最佳截断值为3.30 $\mu\text{g/L}$,灵敏度为84.00%,特异度为54.50%,提示血清闭合蛋白水平对急性脑梗死患者发生出血转化有中等预测价值,并且具有较高的灵敏度。血脑屏障破坏是出血转化发生的关键步骤,急性脑梗死导致的脑组织大面积损伤使得闭合蛋白裂解增多,进一步加重血脑屏障破坏,加速脑水肿和神经元损伤,导致急性脑梗死患者发生出血转化的风险增加^[27]。

综上所述,急性脑梗死患者血清闭合蛋白水平与病情严重程度呈正相关,发生出血转化者血清闭合蛋白水平高于未发生出血转化者。年龄、病情严重程度、脑梗死面积、血清闭合蛋白水平是急性脑梗死患者发生出血转化的独立影响因素;同时血清闭合蛋白水平对急性脑梗死患者发生出血转化有中等预测价值。但本研究为单中心研究,样本量较小,受资料的限制未进一步分析凝血功能是否对血清闭合蛋白水平产生影响等。因此,未来还需要多中心、大样本量、前瞻性研究进一步验证本研究结果。

作者贡献: 顾汉沛进行文章的构思与设计,研究的实施与可行性分析,论文撰写;王光胜进行资料收集、整理;耿德勤进行统计学处理;鲍俊杰进行论文的修订,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] TSAO C W, ADAY A W, ALMARZOOQ Z I, et al. Heart disease and stroke statistics—2022 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2022, 145 (8): e153-639. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001052.
- [2] 刘乐, 余超, 廖逸文, 等. 1990—2019年中国缺血性脑卒中疾病负担变化分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22 (9): 993-998.
- [3] RUDD A G, BOWEN A, YOUNG G R, et al. The latest national clinical guideline for stroke [J]. *Clin Med (Lond)*, 2017, 17 (2): 154-155. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-2-154.
- [4] BUSTAMANTE A, LÓPEZ-CANCIO E, PICH S, et al. Blood biomarkers for the early diagnosis of stroke: the stroke-chip study [J]. *Stroke*, 2017, 48 (9): 2419-2425. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017076.
- [5] SHI S H, QI Z F, MA Q F, et al. Normobaric hyperoxia reduces blood occludin fragments in rats and patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2017, 48 (10): 2848-2854. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017713.
- [6] 高华, 李沛珊, 裴静, 等. 基质金属蛋白酶9和胱抑素C水平与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2018, 26 (1): 34-37. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.01.009.
- [7] JUNG J E, KIM G S, CHEN H, et al. Reperfusion and neurovascular dysfunction in stroke: from basic mechanisms to potential strategies for neuroprotection [J]. *Mol Neurobiol*, 2010, 41 (2/3): 172-179. DOI: 10.1007/s12035-010-8102-z.
- [8] TSUKITA S, FURUSE M, ITOH M. Multifunctional strands in tight junctions [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, 2 (4): 285-293. DOI: 10.1038/35067088.
- [9] LI W L, QI Z F, KANG H N, et al. Serum occludin as a biomarker to predict the severity of acute ischemic stroke, hemorrhagic transformation, and patient prognosis [J]. *Aging Dis*, 2020, 11 (6): 1395-1406. DOI: 10.14336/AD.2020.0119.
- [10] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [11] KWAH L K, DIONG J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [J]. *J Physiother*, 2014, 60 (1): 61. DOI: 10.1016/j.jphys.2013.12.012.
- [12] PACI M, NANNETTI L, D'IPPOLITO P, et al. Outcomes from ischemic stroke subtypes classified by the Oxfordshire Community Stroke Project: a systematic review [J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2011, 47 (1): 19-23.
- [13] 俸军林, 曾爱源, 肖鹰, 等. 血NO、NOS与脑梗死面积和神经功能缺损的相关性研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2003, 11 (4): 200-202. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2003.04.004.
- [14] TEXEL S J, ZHANG J, CAMANDOLA S, et al. Ceruloplasmin deficiency reduces levels of iron and BDNF in the cortex and striatum of young mice and increases their vulnerability to stroke [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (9): e25077. DOI: 10.1371/journal.

- pone.0025077.
- [15] LIU R, YUAN H, YUAN F, et al. Neuroprotection targeting ischemic penumbra and beyond for the treatment of ischemic stroke [J]. *Neurol Res*, 2012, 34 (4): 331-337. DOI: 10.1179/1743132812Y.0000000020.
- [16] 何森红, 贺立新, 徐吉芬, 等. 血清转化生长因子 β 1、存活素水平对急性脑梗死患者静脉溶栓后出血转化风险的预测价值研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2021, 29 (8): 29-33. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.132.
- [17] YUAN S H, LIU K J, QI Z F. Occludin regulation of blood-brain barrier and potential therapeutic target in ischemic stroke [J]. *Brain Circ*, 2020, 6 (3): 152-162. DOI: 10.4103/bc.bc_29_20.
- [18] JIANG X Y, ANDJELKOVIC A V, ZHU L, et al. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke [J]. *Prog Neurobiol*, 2018, 163/164: 144-171. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.001.
- [19] LI W L, PAN R, QI Z F, et al. Current progress in searching for clinically useful biomarkers of blood-brain barrier damage following cerebral ischemia [J]. *Brain Circ*, 2018, 4 (4): 145-152. DOI: 10.4103/bc.bc_11_18.
- [20] KHAN M, DHAMMU T S, SAKAKIMA H, et al. The inhibitory effect of S-nitrosoglutathione on blood-brain barrier disruption and peroxynitrite formation in a rat model of experimental stroke [J]. *J Neurochem*, 2012, 123 (Suppl 2): 86-97. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2012.07947.x.
- [21] PAN R, YU K W, WEATHERWAX T, et al. Blood occludin level as a potential biomarker for early blood brain barrier damage following ischemic stroke [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40331. DOI: 10.1038/srep40331.
- [22] YUAN S H, LI W L, HOU C B, et al. Serum occludin level combined with NIHSS score predicts hemorrhage transformation in ischemic stroke patients with reperfusion [J]. *Front Cell Neurosci*, 2021, 15: 714171. DOI: 10.3389/fncel.2021.714171.
- [23] TAN S, WANG D R, LIU M, et al. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis [J]. *J Neurol*, 2014, 261 (5): 905-912. DOI: 10.1007/s00415-014-7297-8.
- [24] 戚飞腾, 谢国民, 孙琪, 等. 应激性血糖升高比值与急性缺血性卒中静脉溶栓后出血转化的相关性研究 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25 (23): 2864-2868. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0167.
- [25] EMBERSON J, LEES KR, LYDEN P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9958): 1929-1935. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
- [26] ZHAO X J, LI Q X, LIU T J, et al. Predictive values of CSS and NIHSS in the prognosis of patients with acute cerebral infarction: a comparative analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (39): e12419. DOI: 10.1097/MD.00000000000012419.
- [27] 张晓璇, 马征, 窦志杰, 等. 急性脑梗死患者血清闭锁蛋白水平与颈动脉粥样硬化、梗死面积及预后关系的分析 [J]. *中国临床神经科学*, 2022, 30 (4): 400-406, 420.

(收稿日期: 2022-12-19; 修回日期: 2023-03-16)

(本文编辑: 陈素芳)

· 作者 · 读者 · 编者 ·

《实用心脑血管病杂志》绿色通道投稿须知

为进一步满足广大医务工作者科研、工作需求,《实用心脑血管病杂志》开通了投稿绿色通道,凡符合以下条件的稿件编辑部将提供优化研究设计方案、优化统计学处理、优化参考文献等编辑深加工服务并由资深编辑负责论文的修改、润色,享受优先审稿、优先外审、优先出版等优惠政策,欢迎您积极踊跃投稿!

- (1) 最新权威指南/指南解读、述评、Meta分析/系统评价类型文章,其中确有重大指导作用者缴费后1~2个月优先出版;
- (2) 国家级及省级以上基金项目支持文章,其中确有重大影响力者缴费后1~2个月内优先出版;
- (3) 省级基金项目支持文章及前瞻性研究、大型临床随机对照试验、大样本量调查研究缴费后2~3个月内优先出版;
- (4) 系统阐释、深入研究某一种/一组疾病规律的专题研究(由4~6篇文章组成)缴费后2~3个月内优先出版;
- (5) 介绍自主研发/研制或具有专利号的医疗技术、仪器、设备等相关文章,缴费后2~3个月内优先出版;
- (6) 优秀或获奖博士生毕业论文(须附导师推荐意见)缴费后2~3个月内优先出版。

凡符合上述条件的稿件请登录本刊官网(www.syxnf.net)“作者投稿系统”进行投稿,并在填写文题信息时标注“绿色通道”、提交基金项目证明文件、论文推荐函以备登记、审核,请务必保证所留信息正确、无误,不符合上述条件而标注“绿色通道”、相关证明材料不全、联系方式不完整或未提交论文推荐函者将直接退稿处理。

凡符合上述条件的稿件审稿时间将控制15~30 d以内,并可申请网络首发,未尽事宜详询电话:18833006545/0310-2067168,微信号: syxnfxbzz1993, E-mail: syxnfxbzz@chinagp.net.cn。

(本刊编辑部)