

可溶性肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子和超敏 C 反应蛋白对急性缺血性脑卒中患者溶栓后早期神经功能预后有预测价值

吴林 李在普 李建琳 臧静 魏晓杰

日照市人民医院神经内科, 山东日照 276800

摘要 目的:探究可溶性肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子(sTWEAK)和超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)与急性缺血性脑卒中(AIS)患者溶栓后早期神经功能预后之间的关系。方法:选取接受静脉溶栓治疗的 80 例 AIS 患者。根据溶栓 24 h 内美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分变化,将患者分为早期神经功能恶化(END)组 18 例、早期神经功能改善(ENI)组 30 例和其他不符合上述定义者归为对照组 32 例。收集并比较各组患者临床资料。Logistic 回归分析影响溶栓后 END 和 ENI 的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估 sTWEAK、hs-CRP 对溶栓后 END 和 ENI 的预测价值。结果:ENI 组患者平均年龄、入院 NIHSS 评分、发病到实施溶栓时间(OTT)、hs-CRP 及 sTWEAK 水平明显低于对照组和 END 组(P 均 < 0.05),而既往用药率高于对照组和 END 组(P 均 < 0.05);END 组患者的平均年龄、入院 NIHSS 评分、hs-CRP 和 sTWEAK 水平显著高于对照组(P 均 < 0.05)。入院 NIHSS 评分、hs-CRP 和 sTWEAK 是影响 AIS 患者溶栓后 END 的独立危险因素(P 均 < 0.05)。年龄、入院 NIHSS 评分、OTT、hs-CRP 和 sTWEAK 是 AIS 患者溶栓后发生 ENI 的独立影响因素(P 均 < 0.05)。hs-CRP 及 sTWEAK 联合预测溶栓后 END、ENI 的能力优于二者单独预测。结论:sTWEAK、hs-CRP 是影响 AIS 患者溶栓后早期神经功能预后的独立因素,对溶栓后结局有一定预测价值。

关键词 可溶性肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子;超敏 C 反应蛋白;急性缺血性脑卒中;早期神经功能恶化;早期神经功能改善

中图分类号 R743.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20250309

Soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis and high-sensitivity C-reactive protein have predictive value for early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke after thrombolysis WU Lin, LI Zai-pu, LI Jian-lin, ZANG Jing, WEI Xiao-jie. Department of Neurology, Rizhao People's Hospital, Shandong Rizhao 276800, China Corresponding author: WU Lin, E-mail: sysy990@126.com

Abstract Objective: To investigate the association of soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (sTWEAK) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke (AIS). Methods In total, 80 AIS patients undergoing intravenous thrombolysis were enrolled in this study. They were divided into early neurological deterioration (END) group (18 patients) and early neurological improvement (ENI) group (30 patients) according to the changes of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score within 24 h after thrombolysis. The AIS patients who did not meet the above definition were included in the control group (32 patients). General clinical data were collected and compared. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of post-thrombolysis END and ENI. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to assess the discriminative ability of sTWEAK and hs-CRP in predicting post-thrombolysis END and ENI. Results: The average age, NIHSS score, onset to treatment time (OTT), hs-CRP and sTWEAK levels in ENI group were significantly lower, while the previous medication use rate was higher than those in control and END groups (all $P < 0.05$). The average age, NIHSS score, hs-CRP and sTWEAK levels in END group were significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$). NIHSS score, hs-CRP and sTWEAK were independent risk factors for post-thrombolysis END (all $P < 0.05$). Moreover, age, NIHSS score, OTT, hs-CRP and sTWEAK were served as independent influencing factors for post-thrombolysis ENI (all $P < 0.05$). The combined prediction ability of hs-CRP and sTWEAK for post thrombolysis END and ENI was superior to their individual predictions. Conclusions: TWEAK and hs-CRP are independent factors for post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke, and possess certain predictive value for the outcomes after thrombolysis.

Key words Soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; High-sensitivity C-reactive protein; Acute ischemic stroke; Early neurological deterioration; Early neurological improvement

脑卒中是全球第二大死亡和致残的主要原因,分为缺血性和出血性两大类型,其中大多数是急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)^[1]。AIS 通常表现为突然发作的神经系统症状,入院时的早期诊断和正常血流的及时恢复是决定脑卒中患者病程的关键因素^[2]。使用静脉内重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)进行溶栓治疗是目前国内外指南^[2]推荐的有效治疗方案。既往研究表明,溶栓后 24h 内早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)和早期神经功能改善(early neurological improvement, ENI)与患者的总体预后密切相关^[3,4]。溶栓后 ENI 是 AIS 患者获得长期良好神经功能的有效预测指标^[4],而 END 会导致患者死亡率的增加^[5]。

可溶性肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子(soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, sTWEAK)是一种具有弱凋亡活性的生长调节蛋白,参与包括炎症因子释放、细胞生长和诱导血管生成等生理过程。Hazelwood 等^[6]发现在中枢神经系统中,肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子(tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)主要存在于星形胶质细胞、小胶质细胞和神经元中,并且 AIS 患者组织及血清中 TWEAK 水平较健康者明显升高。但 sTWEAK 与 AIS 患者溶栓后早期神经功能预后之间的关系尚不清楚。

超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)作为一种重要的炎症标志物,其水平升高与 AIS 发病风险上升趋势一致,也是 AIS 长期死亡率的独立预测因子^[7,8]。本研究旨在探索影响 AIS 患者溶栓后早期神经系统功能预后的危险因素,以及溶栓前血清 sTWEAK、hs-CRP 水平与 AIS 患者溶栓后 END 或 ENI 之间的关系,以期为临床预测患者溶栓预后提供有效的生物标志物。

资料与方法

1. 一般资料:选取日照市人民医院 2018 年 1 月-2024 年 1 月接受静脉溶栓治疗的 80 例 AIS 患者为研究对象。纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[9]中 AIS 的诊断标准;②发病后 4.5 h 内入院;③接受 rt-PA 静脉溶栓治疗。排除标准:①伴严重炎症性疾病或传染病者;②入院后 24 h 内无法评估患者的神经功能缺损情况。本研究经医院伦理委员会批准(批号:MR-53-01),患者或家属均知情并签署同意书。

入院当天及溶栓后 24 h 内对患者进行美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分,并根据评分结果分为 END 组(18 例)、ENI 组(30 例)和对照组(32 例)。END 定义为溶栓后 24 h 内 NIHSS 总分增加 ≥ 4 分^[10]; ENI 定义为溶栓后 24 h 内 NIHSS 总分降低 ≥ 4 分或神经功能缺损完全消退^[11];其他不符合上述定义 AIS 患者归为对照组。

2. 数据收集:收集患者年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、入院血压、心血管危险因素(高血压、糖尿病、血脂异常、心房颤动、吸烟、饮酒、既往卒中史、外周/冠状动脉疾病)、既往用药史(血小板聚集、抗凝和他汀类药物)、发病到实施溶栓时间(onset to treatment time, OTT)等基本资料。收集患者溶栓前实验室数据包括血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)及 hs-CRP。

3. 血清 sTWEAK 检测:采集患者溶栓前静脉血 10 mL, 4℃, 以 4 000 转/min 离心 10 min 分离上层血清,血清分装后置 -80℃ 保存。根据试剂说明书使用 sTWEAK 试剂盒(上海臻科生物科技有限公司)检测血清中 sTWEAK 水平。

4. 统计学分析:采用 SPSS 23.0 或 Graphpad prism 7.0 统计学软件,计量资料均符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。Logistic 回归分析影响溶栓后 END 和 ENI 的危险因素。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估 sTWEAK、hs-CRP 对溶栓后 END 和 ENI 的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 3 组患者临床资料:ENI 组年龄、入院 NIHSS 评分和 OTT 明显低于对照组和 END 组,既往用药率高于对照组和 END 组(P 均 < 0.05)。END 组年龄和入院 NIHSS 评分显著高于对照组;END 组 OTT 高于 ENI 组(P 均 < 0.05),见表 1。3 组其余基线特征比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05 ,见附表 1,扫描文前二维码查看全文及附件)。

2. 3 组患者血清 hs-CRP、sTWEAK 水平:END 组 hs-CRP 和 sTWEAK 水平显著高于对照组($t = 9.500$ 和 7.196 , P 均 < 0.001)和 ENI 组($t = 15.108$ 和 9.960 , P 均 < 0.001),且 ENI 组 hs-CRP 和

sTWEAK 水平明显低于对照组($t=7.073$ 和 5.318 , P 均 <0.001),见图 1。

3. 溶栓后 END 危险因素的 Logistic 回归分析:以溶栓后是否发生 END 为因变量(对照组 = 0,END 组 = 1),将单因素分析中有统计学意义的指标作为自变量(年龄、入院 NIHSS 评分、hs-CRP 和 sTWEAK)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示入院 NIHSS 评分、hs-CRP 和 sTWEAK 是溶栓后 END 的独立危险因素(P 均 <0.05),见表 2。

4. 溶栓后 ENI 影响因素的 Logistic 回归分析:以溶栓后是否发生 ENI 为因变量(对照组 = 0,ENI 组 = 1),将单因素分析中有统计学意义的指标作为

自变量(年龄、既往用药率、入院 NIHSS 评分、OTT、hs-CRP 和 sTWEAK)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示年龄、入院 NIHSS 评分、OTT、hs-CRP 和 sTWEAK 是 AIS 患者溶栓后发生 ENI 的独立影响因素(P 均 <0.05),见表 3。

5. hs-CRP、sTWEAK 对溶栓后 END 和 ENI 的预测价值分析:ROC 曲线结果显示 hs-CRP 预测溶栓后 END 和 ENI 的曲线下面积(area under the curve,AUC)分别为 0.862 和 0.802;sTWEAK 预测溶栓后 END 和 ENI 的 AUC 分别为 0.780 和 0.707;二者联合预测溶栓后 END 和 ENI 的 AUC 分别为 0.979 和 0.882 优于 hs-CRP 和 sTWEAK 单独预测,见表 4、图 2。

表 1 3 组临床资料单因素分析

项目	ENI 组 ($n=30$)	对照组 ($n=32$)	END 组 ($n=18$)	t_1/χ^2_1 值	P_1 值	t_2/χ^2_2 值	P_2 值	t_3/χ^2_3 值	P_3 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	63.00 $\pm$ 11.89	69.92 $\pm$ 11.66	75.07 $\pm$ 11.5	3.660	0.001	5.461	0.001	2.373	0.019
既往用药率[例(%)]	6(20.00)	3(9.38)	2(11.11)	0.564	0.018	5.051	0.025	0.231	0.631
入院 NIHSS 评分(分, $\bar{x}\pm s$)	6.43 $\pm$ 3.42	9.14 $\pm$ 2.66	12.60 $\pm$ 4.79	5.510	0.001	8.240	0.001	5.178	0.001
OTT(min, $\bar{x}\pm s$)	129.61 $\pm$ 43.99	158.24 $\pm$ 56.87	164.09 $\pm$ 57.28	3.497	0.001	3.717	0.001	0.549	0.584

注: t_1/χ^2_1 、 P_1 为 ENI 组与对照组比较结果; t_2/χ^2_2 、 P_2 为 ENI 组与 END 组比较结果; t_3/χ^2_3 、 P_3 为对照组与 END 组比较结果

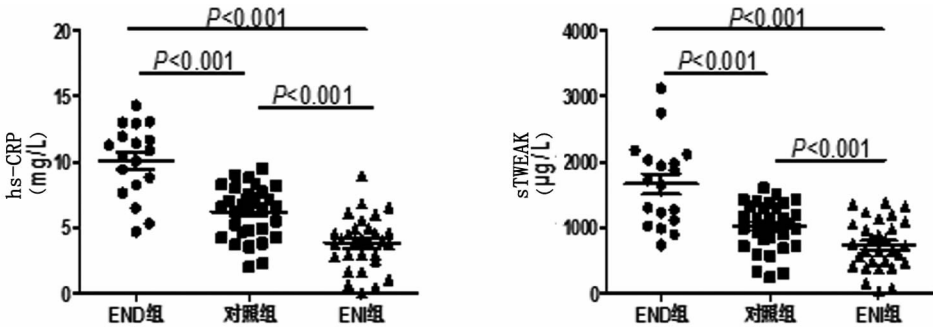


图 1 hs-CRP 和 sTWEAK 在 3 组间的表达差异

表 2 溶栓后 END 危险因素的 Logistic 回归分析

项目	回归系数	标准误	瓦尔德	P 值	OR	95% CI
入院 NIHSS 评分	0.441	0.140	9.971	0.002	1.555	1.182 ~ 2.044
hs-CRP	0.880	0.196	20.179	<0.001	2.410	1.642 ~ 3.538
sTWEAK	0.695	0.136	26.113	<0.001	2.003	1.535 ~ 2.616
常量	-19.677	4.355	20.417	<0.001		

表 3 溶栓后 ENI 影响因素的 Logistic 回归分析

项目	回归系数	标准误	瓦尔德	P 值	OR	95% CI
年龄	-0.078	0.024	11.068	0.001	0.925	0.883 ~ 0.968
入院 NIHSS 评分	-0.276	0.083	11.100	0.001	0.759	0.645 ~ 0.893
OTT	-0.014	0.005	6.634	0.010	0.986	0.976 ~ 0.997
hs-CRP	-0.771	0.159	23.524	<0.001	0.462	0.339 ~ 0.632
sTWEAK	-0.699	0.117	35.666	<0.001	0.497	0.395 ~ 0.625
常量	15.956	2.896	30.365	<0.001		

表 4 hs-CRP、sTWEAK 对溶栓后 END 和 ENI 的预测价值

项目	预测溶栓后 END					预测溶栓后 ENI				
	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异性 (%)	截断值	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异性 (%)	截断值
hs-CRP	0.862	0.742 ~ 0.982	72.2	93.7	8.82mg/L	0.802	0.691 ~ 0.913	62.5	90.0	6.20mg/L
sTWEAK	0.780	0.640 ~ 0.921	55.6	96.9	1555.20μg/L	0.707	0.578 ~ 0.837	62.5	73.3	982.80μg/L
二者联合	0.979	0.949 ~ 1.000	94.4	93.7		0.882	0.800 ~ 0.965	90.6	73.3	

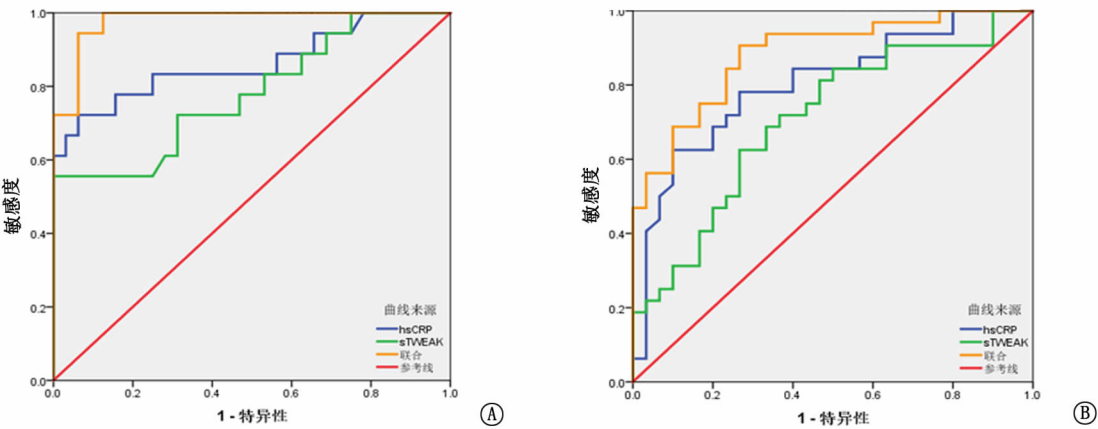


图 2 hs-CRP、sTWEAK 及二者联合预测溶栓后 END 和 ENI 的 ROC 曲线(注:①为 ROC 曲线预测 END;②为 ROC 曲线预测 ENI)

讨论

大量研究表明,神经炎症反应在 AIS 的发病和进展中起着重要作用^[12]。在外伤和缺血性损伤等病理条件下,小胶质细胞最先被激活并分泌大量如白细胞介素(interleukin,IL)-1β、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor,TNF)-α 和水通道蛋白 4 等炎性介质,这些因素可激活邻近的星形胶质细胞,募集外周血中的中性粒细胞、肥大细胞、T 细胞等免疫细胞浸润,直接或间接加重脑损伤和血脑屏障破坏。

TWEAK 是 TNF 超家族的重要成员,主要通过激活其受体成纤维细胞生长诱导因子 14(fibroblast growth factor-inducible 14,Fn14)发挥作用,并与多种疾病的发病机制有关^[13]。研究发现心肌梗死患者血清中 TWEAK 水平增高,高水平的 TWEAK 与左心室的不良重构相关^[14]。Abu 等^[15] 研究发现 sTWEAK/Fn14 信号通路在慢性胰腺炎中被激活,并诱导促炎性 CD206⁺ 巨噬细胞的极化。TWEAK 还参与脑缺血期间的促炎反应。用重组肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子(recombinant TWEAK,rTWEAK)处理培养星形胶质细胞后,其 IL-6 和 IL-8 的分泌及单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)、细胞间黏附分子-1 的表达水平显著增加,而 MCP-1 高表达会促进单核细胞和中性粒细

胞的募集^[16]。CRP 属于急性时相反应蛋白,是临床上广泛使用的炎症指标之一。研究发现 CRP 可用作 AIS 患者风险分层的生物标志物,高血浆 CRP 水平与接受阿替普酶静脉溶栓治疗的 AIS 患者的短期不良预后相关^[17]。同时 hs-CRP 可作为穿透性动脉梗死患者出现进行性运动功能障碍恶化的预测因子,其最佳截断值为 3.48 mg/L,敏感度为 73.64%,特异性为 82.35%(AUC=0.792)^[18]。本研究结果表明溶栓后 END 和 ENI 的发生率分别为 22.5% 和 37.5%,与以往研究一致^[11]。END 组溶栓前血清 hs-CRP 和 sTWEAK 的表达水平显著高于对照组和 ENI 组,且 ENI 组又低于对照组。一般认为 0.7<AUC<0.9 的生物标志物已具有中等诊断价值。本研究发现 hs-CRP 和 sTWEAK 单独预测早期神经系统功能预后的 AUC 均大于 0.7,二者联合预测溶栓后 END 的 AUC 高于 0.9,联合预测溶栓后 END 和 ENI 的敏感度、特异性分别为(94.4%、93.7%)和(90.6%、73.3%)。hs-CRP 和 sTWEAK 对 AIS 患者溶栓后早期结局有一定预测价值。

本研究还发现入院 NIHSS 评分、hs-CRP 和 sTWEAK 是溶栓后早期神经功能预后的共同影响因素,年龄和 OTT 也与溶栓后 ENI 相关。既往研究已证实年龄、基线 NIHSS 评分、OTT 和纤维蛋白原水平升高可能是神经功能恢复不良的危险因素^[19,20]。

马莉^[21]、吴海威等^[22]发现脑白质病变、BMI、舒张压、血清空腹血糖、同型半胱氨酸和 25-羟基维生素 D 水平可能与 END 相关,其中血清低 25-羟基维生素 D 水平是 END 的独立危险因素。王庭欢等^[23]证明了血红蛋白水平与 END 之间的 U 型关系,即血红蛋白水平降低或升高均可能增加 END 发生的风险。但由于样本量和收集数据的限制,本研究暂未验证以上结果,有待后续进一步补充研究。

hs-CRP 和 sTWEAK 水平与 AIS 患者溶栓后早期神经功能预后相关,且对溶栓后 END 或 ENI 有一定预测价值。AIS 患者入院血清容易获取,hs-CRP 和 sTWEAK 检测简便快捷,未来可作为评估 AIS 患者是否需要溶栓治疗的指标之一。同时对于溶栓前血清高 hs-CRP(> 8. 82 mg/L) 和 sTWEAK(> 1555. 20 μg/L) 表达的患者,应当予以重视,积极干预,以降低 END 的发生率。

参 考 文 献

1 李攀攀,彭莹娟,祁萌,等. 高压氧联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的效果及对血清 PARK7、Sestrin2 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2022,42(21):5168-5171.

2 谷亚伟,楚旭,王超然,等. rt-PA 静脉溶栓治疗伴维持性血液透析急性脑梗死患者的临床研究[J]. 中华神经医学杂志,2022,21(5):456-461.

3 Shi HX, Li C, Zhang YQ, et al. Predictors of early neurological deterioration occurring within 24 h in acute ischemic stroke following reperfusion therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. J Integr Neurosci, 2023, 22(2):52-55.

4 曹爱萍,周小燕. 血清微小 RNA-124 和微小 RNA-199a 水平有助于评估急性缺血性脑卒中病情和预后[J]. 内科急危重症杂志, 2024, 30(1):71-74.

5 Elsaid N, Bigliardi G, Dell'Acqua ML, et al. Evaluation of stroke prognostication using age and NIH Stroke Scale index (SPAN-100 index) in delayed intravenous thrombolysis patients (beyond 4. 5 hours) [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022, 31(4):1063-1084.

6 Hazelwood HS, Frank JA, Maglinger B, et al. Plasma protein alterations during human large vessel stroke: A controlled comparison study [J]. Neurochem Int, 2022, 160:105421-105423.

7 李胜男,王舒. 中老年人肥胖表型与脑卒中发病风险研究及 C 反应蛋白的调节作用研究[J]. 现代预防医学, 2024, 51(23):4411-4416.

8 Bian J, Guo S, Huang T, et al. CRP as a potential predictor of outcome in acute ischemic stroke[J]. Biomed Rep, 2023, 18(2):17.

9 钟迪,张舒婷,吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(11):897-901.

10 石博,刘其率,孙佳佳,等. 血清 S100A8/A9 水平对急性缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化有预测价值[J]. 内科急危重症杂志, 2024, 30(6):532-535.

11 Lin CM, Wu HC, Wu YM, et al. Computed tomography angiography in acute stroke patients receiving recombinant tissue plasminogen activator: outcome and safety evaluations in an asian population[J]. Cerebrovasc Dis, 2020, 49(1):62-69.

12 Parikh NS, Merkler AE, Iadecola C. Inflammation autoimmunity infection and stroke: epidemiology and lessons from therapeutic intervention[J]. Stroke, 2020, 51(3):711-718.

13 陈鹿鹿,廖成成,刘建国,等. TWEAK/Fn14 信号通路在肿瘤发生发展及治疗中的作用研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2023, 31(16):3105-3110.

14 Eyyupkoca F, Sabanoglu C, Altintas MS, et al. Higher levels of TWEAK and matrix metalloproteinase-3 during the acute phase of myocardial infarction are associated with adverse left ventricular remodeling [J]. Postepy Kardiol Interwencyjnej, 2021, 17(4):356-365.

15 Abu Bakar NDB, Carlessi R, Gogoi-Tiwari J, et al. TWEAK/Fn14 signalling regulates the tissue microenvironment in chronic pancreatitis[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(6):1807-1809.

16 Méndez-Barbero N, Gutiérrez-Muñoz C, Blázquez-Serra R, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK)/fibroblast growth factor-inducible 14 (Fn14) axis in cardiovascular diseases: progress and challenges[J]. Cells, 2020, 9(2):405-408.

17 Jiang J, Tan C, Zhou W, et al. Plasma C-reactive protein level and outcome of acute ischemic stroke patients treated by intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Neurol, 2021, 84(3):145-150.

18 Gong P, Liu Y, Huang T, et al. The association between high-sensitivity C-reactive protein at admission and progressive motor deficits in patients with penetrating artery infarctions[J]. BMC Neurol, 2019, 19(1):346.

19 王丽君,张萍,呼延梅华,等. 外周血炎症标志物与急性缺血性脑卒中的关系[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(02):174-180.

20 谢姚屹,黄妍菊,樊敏,等. H 型高血压合并脑梗死患者发生早期神经功能恶化的影响因素及其风险预测列线图模型构建[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(4):36-41.

21 马莉,杨晓霞,王小文,等. 25-羟基维生素 D3 和高敏 C 反应蛋白与 H 型高血压合并脑卒中患者神经功能损伤的关联性[J]. 中华高血压杂志(中英文), 2024, 32(5):482-485.

22 吴海威,牛玉莲,陈娜. 老年急性腔隙性脑梗死患者血清 miR-29b 和靶蛋白 AQP4 水平与病情进展和脑白质病变的关系分析[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2022, 35(1):48-53.

23 王庭欢,钟晚思,陈智才,等. 基线血红蛋白水平对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的影响[J]. 浙江大学学报(医学版), 2024, 53(2):168-174.

