

出血性脑卒中患者血管功能实验室指标检测*

伏尹,郭琪,祝青,贺军宇,邹国英[△]

(湖南中医药大学临床医学院检验教研室/湖南省脑科医院检验科,湖南长沙 410007)

摘要:目的 研究脑卒中患者血清和脑脊液中血管内皮生长因子(VEGF)、同型半胱氨酸(HCY)、纤维连接蛋白(Fn)、载脂蛋白 E(ApoE)水平与脑卒中患者的血管内皮功能损伤的关系。方法 按入组标准选择 2015 年 8 月至 2016 年 8 月在湖南省脑科医院住院的脑卒中患者 85 例,分为缺血性脑卒中组(IS)52 例和出血性脑卒中组(HS)33 例。因病情需要抽取脑脊液且排除感染、神经系统及心血管系统疾病的患者作为对照组(20 例)。监测各组患者入院后第 1、5、14 天血清 VEGF、HCY、Fn 及 ApoE 水平,并与其脑脊液表达比较,同时用 NIHSS 评分和 Barthel 评分进行病情及预后分析。结果 在血清中,HS 组 VEGF、HCY 及 ApoE 水平均比 IS 组及对照组高,而 Fn 比 IS 组及对照组水平低,同时入院后第 5、14 天 Fn 水平逐渐上升,差异有统计学意义($P<0.05$),趋于健康对照组。在脑脊液中 HS 患者 HCY、ApoE、VEGF 水平高于对照组,而 Fn 水平低于对照组,以上参数在脑脊液中的表达均较血清中低,差异有统计学意义($P<0.05$)。在相关分析中发现,HS 组患者脑脊液中 HCY 和 ApoE 水平成正相关($r=0.645, P=0.001$),并且二者与患者 NIHSS 评分呈正相关($r=0.547, P=0.006; r=0.720, P<0.001$),与 Barthel 指数评分呈负相关($r=-0.703, P<0.001; r=-0.765, P<0.001$)。结论 HS 患者脑组织存在血管内皮功能损伤,可能预示其神经保护功能下降。脑卒中 Fn 血清水平与患者病情转归有关,有助于 IS 和 HS 的鉴别。脑脊液 HCY 和 ApoE 水平可用于评估 HS 患者的预后。

关键词:出血性脑卒中; 血管内皮生长因子; 同型半胱氨酸; 纤维连接蛋白; 载脂蛋白 E

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.03.014

中图分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2019)03-0313-05

文献标识码:A

Laboratory detection of blood vessel function in patients with hemorrhagic stroke*

FU Yin, GUO Qi, ZHU Qing, HE Junyu, ZOU Guoying[△]

(Department of Medical Laboratory Science, Clinical Medical School, Hunan University of Chinese Medicine/Department of Clinical Laboratory, Brain Hospital of Hu'nan Province, Changsha, Hunan 410007, China)

Abstract: Objective To investigate the level of vascular endothelial growth factor (VEGF), homocysteine (HCY), fibronectin (Fn) and apolipoprotein E (ApoE) in the serum and cerebrospinal fluid patients with stroke to inquire into patients' endothelial function damage. Methods We chose standard stroke patients in Brain Hospital of Hu'nan Province from August 2015 to August 2016, divided into ischemic stroke (IS) group (52 cases) and hemorrhagic stroke (HS) group (33 cases), and chose patients with the cerebrospinal fluid for diagnosis and treatment and ruled out infections, the nervous system and cardiovascular system diseases as control group (20 cases). The serum VEGF, HCY, Fn, and ApoE levels of the patients on the 1th, 5th and 14th day after admission were monitored and compared with those in cerebrospinal fluid expression, NIHSS and Barthel were also performed for assessment of severity and prognosis of HS. Results The serum levels of VEGF, HCY and ApoE in HS group were higher than those in IS group, and the Fn level was lower than that in IS group and control group. At the same time, the Fn levels gradually increased on the 5th and 14th day after admission ($P<0.05$), close to the control group. Cerebrospinal fluid of VEGF, HCY, Fn, and ApoE levels in HS group were higher than those in the control group, while Fn level was lower, and these indexes were lower in cerebrospinal fluid than those in the serum, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). In correlation analysis, HCY level of cerebrospinal fluid was positively correlated with ApoE in HS patients ($r=0.645, P=0.001$), HCY and ApoE levels in HS patients were positively correlated with patients'

* 基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(2018JJ6102);湖南省卫计委基金资助项目(B2014-103)。

作者简介:伏尹,女,硕士研究生,主要从事临床检验诊断学的研究。△ 通信作者, E-mail: zouwanshan75@163.com。

本文引用格式:伏尹,郭琪,祝青,等.出血性脑卒中患者血管功能实验室指标检测[J].国际检验医学杂志,2019,40(3):313-317.

NIHSS score ($r=0.547, P=0.006; r=0.720, P<0.001$), and negatively correlated with Barthel index score ($r=-0.703, P<0.001, r=-0.765, P<0.001$, respectively). **Conclusion** There were vascular endothelial injury and neuroprotective function decreased in brain tissue of stroke patients. The level of Fn was related to the patient's prognosis, which was conducive to the differentiation of IS and HS. The cerebrospinal fluid levels of HCY and ApoE can be used to evaluate the prognosis of HS patients.

Key words: hemorrhagic stroke; vascular endothelial growth factor; homocysteine; fibronectin; apolipoproteinE

脑卒中是神经内科常见的脑血管疾病,是我国城乡合计的第一位死亡原因,每年死亡 100 万余人,幸存者也多留下偏瘫、劳动能力丧失等后遗症。脑卒中分为缺血性卒中(IS)和出血性卒中(HS)。其中,IS 又称脑梗死,是由于脑部血液供应障碍导致脑组织坏死,神经功能缺损,是脑血管病中最常见的类型,约占全部脑血管病的 75%,一般起病慢,危害较 HS 轻。HS 系因各种因素导致脑血管壁病变、坏死、破裂出血,包括脑出血和蛛网膜下腔出血,起病急,致残率及致死率较高,其病理机制与血管内皮损伤及炎症反应密切相关。本研究通过检测血管内皮生长因子(VEGF)、同型半胱氨酸(HCY)、纤维连接蛋白(Fn)、载脂蛋白 E(ApoE)在 HS 患者血清和脑脊液的表达水平,了解上述指标是否与脑卒中患者内皮功能改变相关,并分析其在脑卒中发生发展过程中的影响,以期为临床诊断、治疗及预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 8 月至 2016 年 8 月在湖南省脑科医院住院脑卒中患者,根据病情检测需要采集血液及脑脊液标本送至检验科检测后留取样本;选择同期因病情诊疗需要采集脑脊液检测且无神经系统、心血管系统疾病及炎症患者样本作为对照组。按照美国 NINCDS 标准(1978 年):临床记录的病史中有急剧发病并且症状持续 24 h 以上或导致死亡的局限脑症状并且符合下列之一:影像学检查有脑出血,或手术时证实脑内出血,或腰穿脑脊液呈血性(非损伤性)。其中,蛛网膜下腔出血符合下列 2 项标准。(1)临床记录的病史中有急剧发病的以下临床表现:剧烈头痛或入院后初次觉醒时剧烈头痛和(或)呕吐,意识水平下降;脑膜刺激征;视网膜(玻璃体膜下)出血,影像学证实在大脑外侧裂、额叶间、基底池或脑室内有血肿或蛛网膜下腔血肿,或腰穿脑脊液呈血性;(2)手术证实有囊性动脉瘤或动静脉畸形,或血管造影证实有囊性动脉瘤或动静脉异常作为出血来源的证据(如正常血管痉挛或邻近动脉瘤的血块)。入院后及时追踪 HS 患者第 5、14 天的血液和脑脊液标本,筛选并追踪到入组病例 85 例,其中 HS 组 52 例,其中男 37 例,女 15 例,年龄 27~87 岁,平均 69 岁;IS 组 33 例患者,其中男 20 例,女 13 例,年龄 44~87 岁,平均 67 岁。另选取因病情需要抽取脑脊液且排除感染、神经系统及心血管系统疾病患者 20 例作为对照

组,其中男 13 例,女 7 例,年龄 3~80 岁,平均 52 岁。纳入标准:所有 HS 患者能追踪达到入院后第 5、14 天的血液和脑脊液标本。排除标准:未得到入院后第 5、14 天的血液和脑脊液标本患者;入院前 1 个月内服用他汀类药物;合并缺血性心、脑血管疾病者;肿瘤;感染性疾病;术后 5 d 内需要再次手术;严重的其他系统疾病。

1.2 方法

1.2.1 标本的获取 留取(临床检测后)患者入院后第 1、5、14 天血液和脑脊液标本,收集的标本离心冷冻制备成实验样本, -80°C 贮存待测。

1.2.2 检测指标 VEGF 测定均采用酶联免疫吸附试验(ELISA),试剂盒均为 R&D Systems 公司产品,均按试剂说明书进行操作;HCY 采用酶循环法测定,Fn 和 ApoE 采用乳胶增强免疫比浊法测定,试剂盒均为美康生物科技公司生产,仪器为西门子 ADVIA 2400。

1.2.3 评分 对所有入选的 HS 进行美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评定神经功能状况和 Barthel 指数评分评定日常生活活动能力。

1.3 统计学处理 应用 SPSS16.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料应用 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验。同一患者不同样本使用配对 t 检验进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 Graphpad Prism 5.0 (Graphpad Software, La Jolla, CA, USA) 进行作图统计。

2 结果

2.1 HS 患者血清中血管功能实验室指标的检测 HS 患者血清 VEGF、HCY 及 ApoE 水平较 IS 组及对照组高,Fn 在 IS 组比对照组水平高,而 HS 组比对照组低,差异均有统计学意义($P<0.05$),表明 HS 患者内皮损伤均较 IS 患者及对照组严重。见表 1。

2.2 HS 患者血清中血管功能实验室指标的变化 HS 组患者存在内皮损伤,为了更好地了解患者状态的变化,本研究监测了 HS 患者治疗过程中(入院后 1、5、14 d)血清 HCY、Fn、ApoE 及 VEGF 水平的变化,结果显示 HS 组患者入院后第 5、14 天 Fn 水平逐渐上升,差异有统计学意义($P<0.05$),趋于对照组,其他参数无趋势性改变。见图 1。

2.3 HS 组与对照组患者脑组织中血管功能实验室

指标表达情况比较 HS 患者以上血清参数水平提示血管内皮损伤程度较严重,通过进一步观察患者直接损伤部位——脑组织血管内皮损伤程度发现,HS 患

者脑脊液中 HCY、ApoE、VEGF 水平高于对照组,而 Fn 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),脑组织存在血管内皮损伤,见表 2、图 2。

表 1 各组患者血清中血管功能指标表达情况($\bar{x}\pm s$)

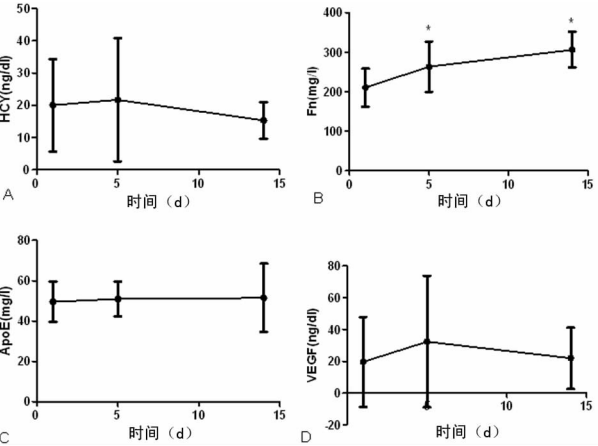
组别	<i>n</i>	VEGF(ng/dL)	HCY(μ mol/L)	Fn(mg/L)	ApoE(mg/L)
HS 组	52	23.24 $\pm$ 29.30	25.57 $\pm$ 18.66	201.50 $\pm$ 49.42	57.00 $\pm$ 12.69
IS 组	33	9.67 $\pm$ 9.13*	17.98 $\pm$ 5.19*	498.42 $\pm$ 118.26*	45.85 $\pm$ 7.88*
对照组	20	1.23 $\pm$ 0.85*	10.35 $\pm$ 3.02*	264.15 $\pm$ 47.19*	35.00 $\pm$ 6.34*

注:与 HS 组比较,* $P<0.05$

表 2 HS 组与对照组患者脑脊液中的血管功能实验室指标表达情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	VEGF(ng/dL)	HCY(μ mol/L)	Fn(mg/L)	ApoE(mg/L)
HS 组	24	13.24 $\pm$ 9.66	4.23 $\pm$ 7.38	7.54 $\pm$ 3.10	16.25 $\pm$ 6.83
对照组	20	4.86 $\pm$ 1.24*	0.75 $\pm$ 0.30*	15.30 $\pm$ 13.34*	8.80 $\pm$ 3.10*

注:与 HS 组比较,* $P<0.05$



注:A 为 HCY,B 为 Fn,C 为 Apo E,D 为 VEGF

图 1 不同时间点 HS 患者血清中血管功能指标的变化

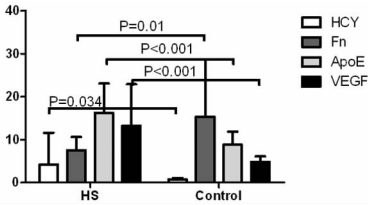
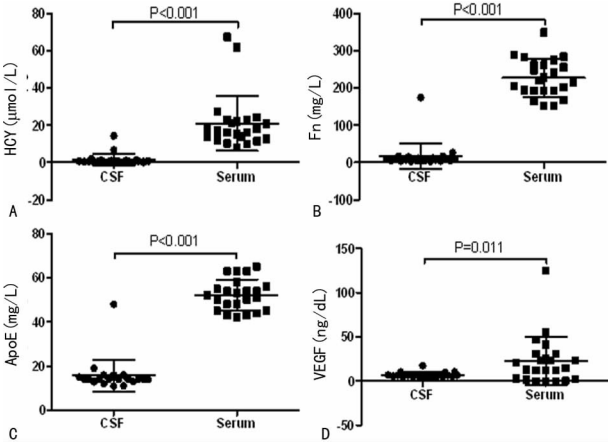


图 2 HS 组与对照组组患者脑脊液中血管功能指标表达水平比较

2.4 HS 组患者脑脊液与循环血液中血管功能实验室指标比较 通过 HS 组患者脑脊液与血液中各参数的比较,本研究发现,HS 组患者血清中 HCY、Fn、

ApoE、VEGF 水平均较高,差异有统计学意义($P<0.05$),表明 HS 组患者脑组织血管内皮损伤,神经保护功能和血管修复功能下降。见图 3。



注:A 为 HCY,B 为 Fn,C 为 Apo E,D 为 VEGF

图 3 出血性脑卒中患者血清和脑脊液中血管功能指标的水平比较

2.5 HS 组患者脑脊液各血管功能指标的相关性分析 HS 组患者脑脊液中 HCY 和 ApoE 水平成正相关($r=0.645,P=0.001$),并且这二者与患者 NIHSS 评分正相关($r=0.547,P=0.006;r=0.720,P<0.001$),与 Barthel 指数评分负相关($r=-0.703,P<0.001;r=-0.765,P<0.001$),见表 3 和图 4。

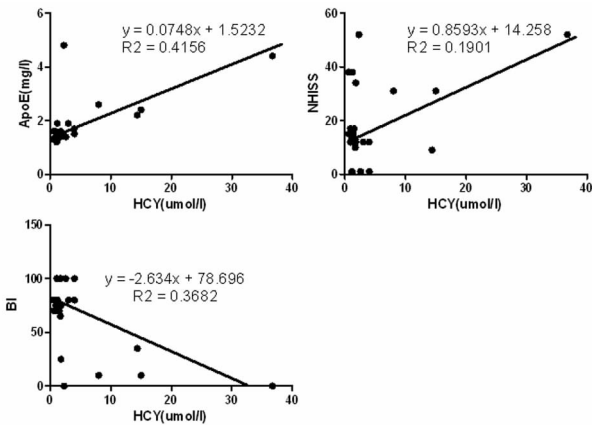
表 3 HS 组患者脑脊液血管功能指标的相关性分析

项目	VEGF(ng/dL)		HCY(μ mol/L)		Fn(mg/L)		ApoE(mg/L)	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
VEGF	—	—	-0.227	0.287	0.005	0.981	-0.266	0.209
HCY	-0.227	0.287	—	—	-0.296	0.160	0.645	0.001
Fn	0.005	0.981	-0.296	0.160	—	—	-0.209	0.327

续表 3 HS 组患者脑脊液血管功能指标的相关性分析

项目	VEGF(ng/dL)		HCY(μ mol/L)		Fn(mg/L)		ApoE(mg/L)	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ApoE	-0.266	0.209	0.645	0.001	-0.209	0.327	—	—
NIHSS 评分	-0.059	0.784	0.547	0.006	-0.229	0.281	0.720	<0.001
Barthel 评分	0.398	0.054	-0.703	<0.001	0.259	0.221	-0.765	<0.001

注：—表示无数据



注：A 为 HCY 与 Apo E 相关性分析，B 为 HCY 与 NIHSS 评分相关性分析，C 为 HCY 与 BI 相关性分析

图 4 HS 组患者脑脊液 HCY 与血管功能及预后的关系

3 讨 论

HS 是指非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血，起病急骤、病情凶险，具有高病死率和不良预后率，其发病主要原因是脑血管病变，病理机制与脑血管渗透性、凝血酶释放、炎症反应等密切相关。各种血管功能指标在疾病的发生及发展过程中均有不同的改变，可为疾病的诊疗提供有力的依据。

HCY 是一种从蛋氨酸中提取的含硫氨基酸，HCY 的血清水平会随着年龄的增长而升高^[1]。研究资料表明，高 HCY 水平可促进血管和血细胞的氧化损伤，导致动脉粥样硬化和缺血损伤^[2-3]。HCY 也与脑血管疾病存在密切联系，是脑血管疾病发生的一个独立危险因素^[4]。相关报道发现，高水平 HCY 可导致缺血性卒中患者 TM 基因高甲基化^[5]。本研究检测了出血性卒中患者血清血管内皮相关因子，结果发现 HS 组患者循环血中 HCY 表达高于对照组，与先前报道相符^[1,6]。脑脊液中 HCY 的水平也增加，但低于循环血中的浓度，提示 HS 过程中存在脑组织内血管内皮功能的下降。

Fn 是一种高分子糖蛋白物质，其具有较多的生物学功能，在维持组织器官的整体性和血管壁的完整性中起着重要作用^[7-8]。Fn 作为血小板整合素的配体，参与血小板的黏附、聚集反应，与动脉粥样硬化有关联^[9]。同时，Fn 可作为暂时性基质在神经细胞的再生修复过程中产生聚集作用，增强修复效果^[10]。本研究中，HS 组患者的血清和脑脊液中 Fn 水平均较对照组低，可能的原因有：(1)Fn 作为血脑屏障基底膜

成分可被脑血管疾病中激活的基质金属蛋白酶(MMPs)降解^[11-12]；(2)Fn 参与血小板聚集、黏附被消耗。之后随着血脑屏障的修复，Fn 水平逐渐升高，同时升高的 Fn 有助于修复损伤的基底膜和神经细胞。

ApoE 是血浆脂蛋白重要成分，可由肝细胞和脑组织合成，在大脑主要是由星形胶质细胞产生，也可以由受损或紧张的神元产生^[13]。在脑血管疾病方面，ApoE 可产生较多的促炎细胞因子和较少的抗炎细胞因子介导神经炎症^[14]。本研究结果显示，HS 组患者血清中和脑脊液中均检测到 ApoE 水平升高，提示 HS 患者存在炎症反应。来源于星形胶质细胞的 ApoE4 可提高 MMPs 水平，引起患者血脑屏障基底膜降解和脑内皮细胞功能受损^[15]。因此，ApoE 水平的升高会导致脑血管形成功能障碍，影响血脑屏障的修复，同时高水平的 ApoE 会增加脑卒中的风险。

作为血管内皮标志物的血 VEGF 在中枢神经系统中的表达受到炎症、缺氧等因素调节，具有促进内皮细胞增殖，诱导新血管生成的功能^[16]。多数研究表明，血管内皮细胞(EC)及 VEGF 参与缺血性脑卒中发病的各个阶段，并且 VEGF 介导的炎症反应早于其介导的新生血管形成作用^[17]。有研究发现，HS 患者 VEGF 水平明显升高，升高的 VEGF 可以帮助脑卒中患者改善循环，并抑制细胞凋亡，具有神经保护的功能^[18]，同时 VEGF 可以与五聚素 PTX3 结合抑制血脑屏障通透性增加^[19]。但脑脊液中 VEGF 水平较血清低，提示 HS 过程中存在脑组织内血管内皮功能的下降，神经保护功能受损。

以上的血管功能实验室检测结果表明，HS 脑组织存在内皮功能损伤。HS 患者 HCY、ApoE 和 VEGF 浓度高于 IS 组患者，提示 HS 组患者血脑屏障损伤程度较缺血性卒中严重，可能与其致死率和致残率高及预后较差有关。Fn 在 HS 组低水平会使微血管完整性破坏和通透性增加，引起血脑屏障损伤。在 IS 组 Fn 水平升高，这可能与斑块形成、动脉粥样硬化等血管壁病变的炎症有关，同时升高的 Fn 可参与血栓形成，对血管创面进行修复^[20]。Fn 在这两组的浓度差异有助于 IS 和 HS 的鉴别。HS 患者发病第 5、14 天的 Fn 血清水平有明显上升趋势，提示其与 HS 病情转归有关。HS 患者 Fn 的恢复可以提示血管损伤的修复，如果 Fn 一直在处于较低的水平，则有可能提示预后不良或者病情恶化。在脑脊液 4 种参数的

相关分析中,HS 组患者脑脊液中 HCY 和 ApoE 水平成正相关,并且二者与患者 NIHSS 评分正相关,与 Barthel 指数评分负相关,进一步表明 HCY 与循环系统功能损伤有关,HS 患者 HCY 和 ApoE 水平越高,提示损伤越严重,日常生活活动能力越差,是 HS 患者的不利预后因素。

4 结 论

本研究通过检测血清及脑脊液中的 HCY、Fn、ApoE 和 VEGF,发现 HS 患者存在血管内皮功能的损伤,神经保护功能下降,且 HS 较 IS 严重。Fn 在 HS 组水平较低而在 IS 组水平升高,这种表达差异有助于 IS 和 HS 的鉴别,且可以提示病情的转归,低水平的 Fn 可能是 HS 预后不良因素。HCY 和 ApoE 水平与 HS 患者 NIHSS 评分正相关,与 Barthel 指数评分负相关,与脑卒中的发生、发展密切相关。

参考文献

- [1] YANG Z, WANG L, ZHANG W, et al. Plasma homocysteine involved in methylation and expression of thrombomodulin in cerebral infarction[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 473(4):1218-1222.
- [2] GANGULY P, ALAM S F. Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease[J]. *Nutr J*, 2015, 14(1):6.
- [3] LEHOTSKY J, PETRAS M, KOVALSKA M, et al. Mechanisms involved in the ischemic tolerance in brain: effect of the homocysteine[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, 35(1):7-15.
- [4] KIM S J, CHOE Y H, BANG O Y, et al. Are stroke biomarkers seeing brain vessels in patients with ischemic stroke?: a C-reactive protein and homocysteine study[J]. *Stroke*, 2011, 42(5):1464-1468.
- [5] MANDAVIYA P R, STOLK L, HEIL S G. Homocysteine and DNA methylation: a review of animal and human literature[J]. *Mol Genet Metab*, 2014, 113(4):243-252.
- [6] ZHONG C K, XU T, XU T, et al. Plasma homocysteine and prognosis of acute ischemic stroke: a Gender-Specific analysis from CATIS randomized clinical trial[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3):2022-2030.
- [7] DONG C, GREATHOUSE K M, BEACHAM R L, et al. Fibronectin connecting segment-1 peptide inhibits pathogenic leukocyte trafficking and inflammatory demyelination in experimental models of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy [J]. *Exp Neurol*, 2017, 292:35-45.
- [8] LV W Q, PENG J, WANG H C, et al. Expression of cancer cell-derived IgG and extra domain A-containing fibronectin in salivary adenoid cystic carcinoma[J]. *Arch Oral Biol*, 2017, 81:15-20.
- [9] VANNI C, OGNIBENE M, FINETTI F, et al. Dbl onco-

gene expression in MCF-10 A epithelial cells disrupts mammary acinar architecture, induces EMT and angiogenic factor secretion [J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(9):1426-1437.

- [10] DE LA FUENTE M T, CASANOVA B, MOYANO J V, et al. Engagement of alpha4beta1 integrin by fibronectin induces in vitro resistance of B chronic lymphocytic leukemia cells to fludarabine[J]. *J Leukoc Biol*, 2002, 71(3):495-502.
- [11] MACHIDA T, TAKATA F, MATSUMOTO J, et al. Brain pericytes are the most thrombin-sensitive matrix metalloproteinase-9-releasing cell type constituting the blood-brain barrier in vitro [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 599:109-114.
- [12] SONNI S, LIOUTAS V A, SELIM M H. New avenues for treatment of intracranial hemorrhage[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2014, 16(1):277.
- [13] MAHLEY R W, WEISGRABER K H, HUANG YA-DONG. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(Suppl):S183-S188.
- [14] TAI L M, GHURA S, KOSTER K P, et al. APOE-modulated Aβ-induced neuroinflammation in Alzheimer's disease: current landscape, novel data, and future perspective [J]. *J Neurochem*, 2015, 133(4):465-488.
- [15] BELL R D, WINKLER E A, SINGH I, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A [J]. *Nature*, 2012, 485(7399):512-516.
- [16] LI N, WANG P, MA X L, et al. Effect of bone marrow stromal cell transplantation on neurologic function and expression of VEGF in rats with focal cerebral ischemia [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5):2299-2305.
- [17] MĂRGĂRITESCU O, PIRICI D, MĂRGĂRITESCU C. VEGF expression in human brain tissue after acute ischemic stroke[J]. *Roman J Morphol Embryol*, 2011, 52(4):1283-1292.
- [18] CHEN C, OSTROWSKI R P, ZHOU C, et al. Suppression of hypoxia-inducible factor-1alpha and its downstream genes reduces acute hyperglycemia-enhanced hemorrhagic transformation in a rat model of cerebral ischemia[J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(9):2046-2055.
- [19] SHINDO A, MAKI T, MANDEVILLE E T, et al. Astrocyte-Derived pentraxin 3 supports Blood-Brain barrier integrity under acute phase of stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(4):1094-1100.
- [20] LEMAŃSKA-PEREK A, KRZYZANOWSKA-GOŁAB D, PUPEK M, et al. Analysis of soluble molecular Fibronectin-Fibrin complexes and EDA-Fibronectin concentration in plasma of patients with atherosclerosis[J]. *Inflammation*, 2016, 39(3):1059-1068.