

• 论 著 •

sdLDL-C 水平及其与 LDL-C 比值对急性脑梗死 患溶栓后出血转化的预测价值*

郝若飞¹, 范雪松^{2△}

1. 北京中医药大学附属护国寺中医医院检验科, 北京 100086; 2. 首都医科大学
附属北京安贞医院检验科, 北京 100029

摘要:目的 研究小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)水平及其与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)比值对急性脑梗死(ACI)患者溶栓后出血转化(HT)的预测价值。方法 选择 2021 年 1 月至 2022 年 2 月在北京中医药大学附属护国寺中医医院接受静脉溶栓的 318 例 ACI 患者作为研究对象, 根据溶栓后是否发生 HT 分为 HT 组($n=51$)和非 HT 组($n=267$), 比较两组患者一般资料及检验指标的差异, 分析 HT 的影响因素及预测指标。结果 HT 组的收缩压、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C、随机血糖均高于非 HT 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); Logistic 回归分析显示, NIHSS 评分、sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 是溶栓后 HT 的影响因素($P<0.05$); 受试者工作特征(ROC)曲线分析显示, sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 对溶栓后 HT 具有预测价值($P<0.05$)。结论 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 升高与 ACI 患者溶栓后 HT 有关, 检测 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 有望成为评价 ACI 患者溶栓后 HT 的指标。

关键词:急性脑梗死; 静脉溶栓; 出血转化; 小而密低密度脂蛋白胆固醇; 预测

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.02.010 中图法分类号: R743.33

文章编号: 1673-4130(2023)02-0183-05 文献标志码: A

Value of sdLDL-C level and its ratio to LDL-C in evaluating hemorrhagic transformation after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction*

HAO Ruofei¹, FAN Xuesong^{2△}

1. Department of Laboratory, Huguosi Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100086, China; 2. Department of Laboratory, Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China

Abstract: Objective To study the predictive value of small dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) level and its ratio to low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) on hemorrhagic transformation (HT) after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** Three hundred and eighteen patients with ACI who received intravenous thrombolysis in Huguosi hospital of traditional chinese medicine from January 2021 to February 2022 were divided into HT group ($n=51$) and non HT group ($n=267$) according to whether HT occurred after thrombolysis. The differences of general data and test indicators between the two groups were compared. The influencing factors and the predictive indicators of HT were. **Results** Systolic blood pressure, NIHSS score, sdLDL-C, sdLDL-C/LDL-C and random blood glucose in HT group were higher than those in non HT group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that NIHSS score, sdLDL-C, sdLDL-C/LDL-C were the influencing factors of HT after thrombolysis ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that sdLDL-C, sdLDL-C/LDL-C had predictive value for HT after thrombolysis. **Conclusion** The increase of sdLDL-C, sdLDL-C/LDL-C relates with HT after thrombolysis in patients with ACI. The detection of sdLDL-C, sdLDL-C/LDL-C is expected to be indexes to evaluate HT after thrombolysis in patients with ACI.

Key words: acute cerebral infarction; intravenous thrombolysis; hemorrhagic transformation; small dense low density lipoprotein cholesterol; prediction

急性脑梗死(ACI)是临床常见的脑血管疾病之一。组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓是治疗

* 基金项目: 北京市医院管理中心青年人才培养“育苗”计划项目(QML20200602)。

作者简介: 郝若飞, 男, 副主任技师, 主要从事检验指标在心脑血管疾病中的应用研究。△ 通信作者, E-mail: cedar.2008@163.com。

ACI 的有效手段,能够有效再通梗死的动脉、恢复缺血脑组织的血供并减轻神经功能损害,但溶栓治疗后 10%~40% 患者会发生出血性转化(HT),进而增加预后不良的风险^[1-2]。因此,准确评估 ACI 患者静脉溶栓治疗后发生 HT 的风险、筛查发生 HT 的高危人群并进行防治对优化治疗结局、改善神经功能预后具有积极价值。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高是心脑血管疾病的独立危险因素,有研究认为 LDL-C 的亚组分小而密 LDL-C(sdLDL-C)与动脉粥样硬化的关系密切^[3],sdLDL-C 水平以及 sdLDL-C/LDL-C 比值是诊断动脉粥样硬化、评估急性冠脉综合征发病风险的理想指标^[4-5]。张弘等^[6]的研究证实,sdLDL-C 对 ACI 患者溶栓后 HT 具有预测价值,但预测的灵敏度和特异度较低。本研究将在 sdLDL-C 预测 HT 的基础上使用 sdLDL-C/LDL-C 比值进行 HT 的预测,旨在发现临床上预测 ACI 患者溶栓后 HT 的新标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2021 年 1 月至 2022 年 2 月在北京中医药大学附属护国寺中医医院(下称本院)接受 rt-PA 静脉溶栓的 ACI 患者作为研究对象,纳入标准:(1)符合指南^[7]中 ACI 的诊断标准;(2)发病后 4.5 h 内接受 rt-PA 静脉溶栓;(3)临床资料完整;(4)进行 sdLDL-C 检测。排除标准:(1)既往有脑梗死、脑出血、脑外伤病史;(2)合并出血性疾病、恶性肿瘤、免疫系统疾病;(3)合并心、肝、肾功能不全。本研究遵守赫尔辛基声明且被医院伦理委员会批准。

1.2 方法 发病后第 14 天时进行颅脑 CT 检查,检查影像显示低密度区内高密度影即判断为 HT。根据是否发生溶栓后 HT 将入组的 ACI 患者分为 HT 组和非 HT 组。HT 组共 51 例,非 HT 组共 267 例。两组患者在性别、年龄、合并症、溶栓时间、基线血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、LDL-C、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平方面比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

参照指南^[7],采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价病情,评分 0~15 分为轻度损伤、>15~30 分为中度损伤、>30~45 分为重度损伤;ACI 组患者于静脉溶栓前采集肘静脉血 3~4 mL,室温静置 30 min 后以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清后采用过氧化物酶法检测 sdLDL-C 水平,采用第三代均相法检测 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平。上述检测均在 AU5400 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特)完成。取指尖血,采用己糖激酶法检测随机血糖。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件对数据进行统计学分析,分类变量以例数和百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验,连续变量经正态性检验、符合正态分布后以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。将患者分为 HT 组和非 HT 组,先进行单因素分

析,将单因素分析中有统计学意义的变量纳入 Logistic 回归模型进行多因素分析,探索影响 HT 的独立危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评价 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 对 HT 的预测效能。采用双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入患者的基线特征 根据纳入排除标准,最终共纳入患者 318 例,其中男 174 例,女 144 例,平均年龄(60.62 ± 9.78)岁。HT 组的收缩压和 NIHSS 评分显著高于非 HT 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 HT 组与非 HT 组基线特征的比较
[n/n 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	HT 组 ($n=51$)	非 HT 组 ($n=267$)	χ^2/t	P
性别(男/女)	26/25	148/119	0.342	0.559
年龄(岁)	61.38 ± 11.83	60.48 ± 9.93	0.575	0.566
高血压	31(60.78)	163(61.05)	0.001	0.972
糖尿病	24(47.06)	104(38.95)	1.170	0.279
高脂血症	19(37.25)	65(24.34)	3.672	0.055
发病至溶栓时间(h)	3.30 ± 0.95	3.23 ± 0.78	0.566	0.572
收缩压(mm Hg)	163.38 ± 22.39	154.12 ± 18.38	3.531	0.001
舒张压(mm Hg)	89.42 ± 15.28	85.57 ± 11.03	1.571	0.117
NIHSS 评分(分)	13.04 ± 2.85	10.77 ± 1.57	8.104	<0.001

2.2 HT 组与非 HT 组检验指标的比较 HT 组血清 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C、随机血糖水平高于非 HT 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 HT 组与非 HT 组检验指标的比较($\bar{x}\pm s$)

项目	HT 组 ($n=51$)	非 HT 组 ($n=267$)	χ^2/t	P
TC(mmol/L)	6.06 ± 1.94	5.88 ± 1.08	0.938	0.349
TG(mmol/L)	2.26 ± 0.68	2.13 ± 0.54	1.507	0.133
LDL-C(mmol/L)	3.04 ± 0.47	3.15 ± 0.69	1.090	0.276
HDL-C(mmol/L)	1.05 ± 0.18	1.01 ± 0.22	1.222	0.223
sdLDL-C(mmol/L)	1.29 ± 0.24	1.03 ± 0.24	7.089	<0.001
sdLDL-C/LDL-C	0.43 ± 0.07	0.33 ± 0.07	8.348	<0.001
随机血糖(mmol/L)	8.13 ± 1.85	7.44 ± 1.32	3.531	0.001

2.3 影响 ACI 患者溶栓后 HT 的多因素 Logistic 回归分析 多因素分析显示,NIHSS 评分、sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 是 ACI 患者溶栓后发生 HT 的独立影响因素。见表 3。

2.4 不同病情严重程度 ACI 患者 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 比较 将患者按疾病严重程度进行亚组分析表明,不同病情严重程度 ACI 患者 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 比较差异有统计学意义($P<$

0.05);进一步进行两两比较发现,重度损伤患者、中度损伤患者的 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 水平高于轻度损伤患者,差异有统计学意义($P<0.05$);重度损伤患者的 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 水平高于中度损伤患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 3 影响 ACI 患者溶栓后 HT 的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β	OR	95%CI	Wald	P
收缩压	0.015	1.285	0.838~3.492	1.328	0.185
NIHSS 评分	0.136	1.338	1.083~2.585	6.582	0.011
sdLDL-C	0.682	1.409	1.103~4.582	7.918	0.004
sdLDL-C/LDL-C	1.395	1.574	1.175~3.942	9.394	0.001
随机血糖	0.284	1.229	0.919~1.863	1.582	0.109

表 4 不同病情严重程度 ACI 患者 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 的比较($\bar{x}\pm s$)

病情严重程度	n	sdLDL-C(mmol/L)	sdLDL-C/LDL-C
轻度损伤	89	1.12 $\pm$ 0.21	0.36 $\pm$ 0.06
中度损伤	144	1.29 $\pm$ 0.26	0.43 $\pm$ 0.07
重度损伤	85	1.47 $\pm$ 0.31	0.50 $\pm$ 0.08
F		20.392	18.382
P		<0.001	<0.001

2.5 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 预测 ACI 患者溶栓后 HT 的 ROC 曲线分析 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 预测 HT 的 AUC 分别为 0.784(95%CI:0.720~0.848, $P<0.001$)、0.840(95%CI:0.788~0.892, $P<0.001$),二者最佳截断值分别为 1.168 mmol/L(灵敏度为 75.66%、特异度为 66.67%)和 0.385(灵敏度为 80.52%、特异度为 70.59%)。见图 1。

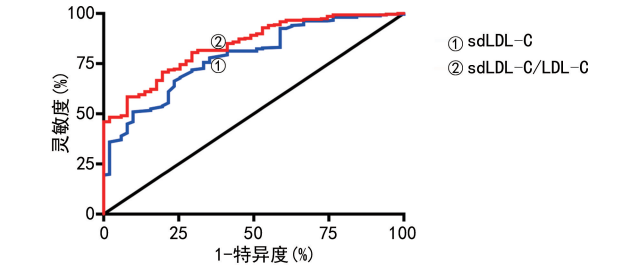


图 1 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 预测 ACI 患者溶栓后 HT 的 ROC 曲线

3 讨 论

本文回顾性研究了 318 例 ACI 患者的实验室检查结果和临床特征。单因素分析表明,ACI 患者发生 HT 与收缩压升高、较高的 NIHSS 评分、sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C、和随机血糖水平相关。多因素 Logistic 回归分析表明,sdLDL-C 水平和 sdLDL-C/LDL-C 比值的升高为 ACI 患者发生 HT 的独立危险因素。识别 ACI 的危险因素可对 ACI 溶栓后 HT 进行早期预测,不仅有助于治疗方案,更重要的是可改

善 ACI 患者的预后。

ACI 发病后 4.5 h 内进行 rt-PA 静脉溶栓是急诊治疗 ACI、再通闭塞死脉的有效手段,其具有操作简便快捷、创伤小的特点,但不足之处是因为需要持续给予 rt-PA,会增加出血风险,溶栓后 HT 是 rt-PA 静脉溶栓后严重的并发症之一,具体指静脉给予溶栓药物后血液从梗死区域的动脉中漏出、严重者甚至在血压作用下发生动脉破裂出血,会导致神经功能二次损害、增加致残率,并对预后造成不利影响^[8-9]。因此,深入认识溶栓后 HT 的相关危险因素,寻找标志物用于早期识别具有 HT 高风险的患者有助于尽早对溶栓后 HT 进行防治和干预,进而提高溶栓治疗的安全性和有效性^[10-11]。2020 年一项大规模研究纳入了 62 万例 ACI 患者,结果显示发生 HT 的潜在危险因素共有 612 个,其中包括高脂血症^[12]。但 2011 年一项 Meta 分析结果表明,发生 HT 的 ACI 患者较未发生者具有更低的 LDL-C 或总胆固醇(TC)水平^[13]。此外,LIN 等^[14]2019 年的一项多中心研究表明,在接受溶栓的 ACI 患者发生颅内出血与较低的 LDL-C 水平密切相关。以上研究表明,血脂指标与 ACI 后 HT 的关系存在争议,且既往此领域研究关注的多为传统血脂指标,关于 sdLDL-C 水平与 HT 的关系的研究较少。

LDL-C 升高在动脉粥样硬化的发生、发展中起关键作用,LDL-C 在动脉内膜的沉积直接参与粥样斑块的形成、斑块脂质核心的动态变化、斑块纤维帽的降解等过程,目前认为 LDL-C 是评价心脑血管疾病发病风险的有效指标。研究证实,LDL-C 由一系列大小、密度、化学组成各异的颗粒组成,具有较大的异质性^[15]。在不同的 LDL-C 亚组份中,sdLDL-C 具有体积小、密度大、接触面积广的特点,容易在血管内膜沉积、被泡沫细胞吞噬并聚集成成为粥样斑块^[16-17]。张弘等^[6]最近的一项研究纳入了 141 例患者,结果表明 ACI 患者血清 sdLDL-C 水平增加与溶栓后 HT 有关,该研究中血清 sdLDL-C 预测 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后发生 HT 的 AUC 为 0.84(95%CI:0.77~0.91),最佳截断值为 1.37 mmol/L,其灵敏度和特异度分别为 70.8% 和 86.9%。本研究分析结果与张弘的研究结果基本一致,但本研究的样本量更大,统计学效能可能更高。此外,本研究还对 ACI 患者按疾病严重程度进行了亚组分析,对临床实践有一定的指导意义。

sdLDL-C 升高造成 HT 的可能机制是 sdLDL-C 在血管内膜大量沉积后,一方面直接造成脂质沉积、促进粥样斑块形成,另一方面也损害血管壁、降低血管弹性,进而导致溶栓治疗后薄弱的血管壁容易发生破裂出血^[18-20]。由于单独使用 sdLDL-C 预测溶栓后 HT 的灵敏度和特异度不高,这限制了该指标的临床应用价值。sdLDL-C 是 LDL-C 的亚组分之一,计算 sdLDL-C/LDL-C 比值可以起到类似 sdLDL-C 标准化的作用,有研究报道 sdLDL-C/LDL-C 比值用于预

测动脉粥样硬化及冠心病的价值优于单用 sdLDL-C^[21]。本研究在对 sdLDL-C 单独分析的基础上,增加了对 sdLDL-C/LDL-C 比值的分析,进一步证实了 sdLDL-C 与 HT 的关系。

本研究同时还分析了 ACI 一般资料及其他检验指标与 HT 的关系,单因素分析表明发生溶栓后 HT 的 ACI 患者收缩压、NIHSS 评分、随机血糖水平较高。在此基础上进行多因素 Logistic 回归分析发现 NIHSS 评分是 ACI 患者溶栓后 HT 的独立影响因素。XU 等^[22]在 2017 年一项回顾性研究中发现年龄、平均收缩压和 NIHSS 评分是 ACI 溶栓后 HT 发生的危险因素。NIHSS 是评价神经功能损害程度的量表,得分越高、表明神经损害程度越重。本研究的分析结果提示 ACI 发病后神经损害程度越重、发生溶栓后 HT 的风险越高。本研究还证实,随着 ACI 患者 NIHSS 评分的升高, sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 水平也呈升高趋势,表明 sdLDL-C 的增加可能在 ACI 发病过程中加重神经功能损害,这也可能是 sdLDL-C 增加 HT 发病风险的另一机制。最后,经 ROC 曲线分析证实 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 均能预测溶栓后 HT,且 sdLDL-C/LDL-C 用于预测的灵敏度和特异度更高,分别达到了 80.52% 和 70.59%。然而 ZHONG 等^[23]在国内的一项研究表明糖尿病病史与 ACI 患者溶栓后发生 HT 并无显著相关性。知糖尿病本身是动脉粥样硬化及心血管疾病的独立危险因素^[24],因此血糖对 HT 的潜在影响机制需要进一步研究。

综上所述, sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 升高是 ACI 患者溶栓后发生 HT 的独立危险因素。临床实践中检测 sdLDL-C、sdLDL-C/LDL-C 对评估 ACI 患者溶栓后 HT 风险具有较高的指导意义,且有助于临床决策,对高风险患者积极提前干预,有望改善 ACI 患者的预后。但此研究结果有待未来前瞻性多中心研究进行验证。

参考文献

[1] GARCÍA JURADO P B, ROLDÁN ROMERO E, PÉREZ MONTILLA M E, et al. Incidence, prognosis, and prediction of haemorrhagic transformation after revascularisation for stroke[J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2021, 36(8): 589-596.

[2] WANG R, ZENG J, WANG F, et al. Risk factors of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA in acute cerebral infarction[J]. *QJM*, 2019, 112(5): 323-326.

[3] VEKIC J, ZELJKOVIC A, CICERO AFG, et al. Atherosclerosis development and progression: The role of atherogenic small, dense LDL[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(2): 299.

[4] 范雪松, 王恩世, 贺建勋, 等. 小而密低密度脂蛋白胆固醇

及其与低密度脂蛋白胆固醇之比与颈动脉粥样硬化斑块的关系[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(3): 219-226.

[5] 程坤, 唐刚学, 龙黎, 等. sdLDL-C 水平及其与 LDL-C 的比值在急性冠脉综合征风险评估中的价值分析[J]. *检验医学与临床*, 2020, 17(14): 1984-1987.

[6] 张弘, 褚桂芬, 李高华. 血清 ox-LDL、sdLDL-C 表达与急性脑梗死溶栓后出血转化的相关性分析[J]. *武警后勤学院学报(医学版)*, 2021, 30(2): 34-37.

[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 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.

[8] ARBA F, PICCARDI B, PALUMBO V, et al. Blood-brain barrier leakage and hemorrhagic transformation: The reperfusion injury in ischemic stroke (RISK) study[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(9): 3147-3154.

[9] CAO Y Z, ZHAO L B, JIA Z Y, et al. Cerebral blood volume alberta stroke program early computed tomography score predicts intracranial hemorrhage after thrombectomy in patients with acute ischemic stroke in an extended time window[J]. *Acta Radiol*, 2022, 63(3): 393-400.

[10] SHI K, ZOU M, JIA D M, et al. tPA mobilizes immune cells that exacerbate hemorrhagic transformation in stroke[J]. *Circ Res*, 2021, 128(1): 62-75.

[11] MA G, PAN Z, KONG L, et al. Neuroinflammation in hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator thrombolysis: potential mechanisms, targets, therapeutic drugs and biomarkers[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 90: 107216.

[12] WANG Q, REPS J M, KOSTKA K F, et al. Development and validation of a prognostic model predicting symptomatic hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke at scale in the OHDSI network[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0226718.

[13] NARDI K, LEYS D, EUSEBI P, et al. Influence of lipid profiles on the risk of hemorrhagic transformation after ischemic stroke: systematic review[J]. *Cerebrovasc Dis Extra*, 2011, 1(1): 130-141.

[14] LIN S F, CHAO A C, HU H H, et al. Low cholesterol levels increase symptomatic intracranial hemorrhage rates after intravenous thrombolysis: A multicenter cohort validation study[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26(6): 513-527.

[15] SANTOS H O, EARNEST C P, TINSLEY G M, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol (sdLDL-C): Analysis, effects on cardiovascular endpoints and dietary strategies[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 63(4): 503-509.

[16] 陈雅斌, 苗杰, 张志珊, 等. 血浆 sdLDL 与缺血性脑卒中病情的相关性及预测重度卒中发生的价值分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(3): 347-351.

[17] 陈桂金, 万友利. 小而密低密度脂蛋白胆固醇与冠心病的相关性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(16): 1925-1928, 1934.

- [4] 楚尧娟,马雯迪,王梦茹,等.苦参素对实验性自身免疫性脑脊髓炎大鼠脑内缝隙连接蛋白 Cx43 和 Cx32 表达的影响[J]. 郑州大学学报(医学版),2020,55(5):603-607.
- [5] CHEN J, HUANG C, YE L, et al. Effect of matrine on JAK2/STAT3 signaling pathway and brain protection in rats with cerebral ischemia-reperfusion[J]. Adv Clin Exp Med, 2020, 29(8):959-966.
- [6] LIN C C, HUANG T L. Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders[J]. Biomed J, 2020, 43(2):134-142.
- [7] TUROVSKAYA M V, GAIDIN S G, VEDUNOVA M V, et al. BDNF overexpression enhances the preconditioning effect of brief episodes of hypoxia, promoting survival of GABAergic neurons[J]. Neurosci Bull, 2020, 36(7):733-760.
- [8] MAO D, HE Z, XUAN W, et al. Effect and mechanism of BDNF/TrkB signaling on vestibular compensation[J]. Bioengineered, 2021, 12(2):11823-11836.
- [9] 王涛,汪凯,李亚强,等.白藜芦醇对神经元缺氧复氧过程中细胞凋亡与氧化应激反应的影响[J]. 医药导报, 2020, 39(7):914-917.
- [10] 王瑞霞.苦参碱对 H9c2 细胞缺氧复氧损伤的保护作用及机制[J]. 中国心血管杂志, 2015, 20(4):290-294.
- [11] 张梦奇,赵燕,杨晓波. Hsa-miR-301a-3p 减少缺氧复氧条件下 rtPA 相关的脑微血管内皮细胞死亡的作用研究[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(6):618-621.
- [12] 赵艳武,才春华,姜松,等.苦参碱预处理对大鼠脑缺血再灌注神经细胞凋亡及 Bcl-2 Bax 蛋白表达的影响[J]. 河北医学, 2018, 24(1):152-155.
- [13] WANG M R, ZHANG X J, LIU H C, et al. Matrine protects oligodendrocytes by inhibiting their apoptosis and enhancing mitochondrial autophagy[J]. Brain Res Bull, 2019, 153(1):30-38.
- [14] ARAYA L E, SONI I V, HARDY J A, et al. Deorphanizing Caspase-3 and Caspase-9 substrates in and out of apoptosis with deep substrate profiling[J]. ACS Chem Biol, 2021, 16(11):2280-2296.
- [15] WANG GY, WANG TZ, ZHANG YY, et al. NMMHC IIA inhibition ameliorates cerebral ischemic/reperfusion-induced neuronal apoptosis through Caspase-3/ROCK1/MLC pathway[J]. Drug Des Devel Ther, 2020, 14(1):13-25.
- [16] SERRYA M S, NADER M A, ABDELMAGEED ME. Hepatoprotective effect of the tyrosine kinase inhibitor nilotinib against cyclosporine-A induced liver injury in rats through blocking the Bax/Cytochrome C/caspase-3 apoptotic signaling pathway[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2021, 35(6):1-13.
- [17] LEE S S, KIM C J, SHIN M S, et al. Treadmill exercise ameliorates memory impairment through ERK-Akt-CREB-BDNF signaling pathway in cerebral ischemia gerbils[J]. J Exerc Rehabil, 2020, 16(1):49-57.
- [18] WANG C S, KAVALALI E T, MONTEGGIA L M. BDNF signaling in context: From synaptic regulation to psychiatric disorders[J]. Cell, 2022, 185(1):62-76.
- [19] YANG Y, YI J, PAN M, et al. Edaravone alleviated propofol-induced neural injury in developing rats by BDNF/TrkB pathway[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(11):4974-4987.
- [20] DING Y, ZHU W, KONG W, et al. Edaravone attenuates neuronal apoptosis in hippocampus of rat traumatic brain injury model via activation of BDNF/TrkB signaling pathway[J]. Arch Med Sci, 2019, 17(2):514-522.
- [21] KHAN A, SHAL B, NAVEED M, et al. Matrine alleviates neurobehavioral alterations via modulation of JNK-mediated caspase-3 and BDNF/VEGF signaling in a mouse model of burn injury[J]. Psychopharmacology (Berl), 2020, 237(8):2327-2343.

(收稿日期:2022-03-16 修回日期:2022-07-19)

(上接第 186 页)

- [18] QIAOZHEN X, AIGUO M, TONG W, et al. Correlation between of small dense low-density lipoprotein cholesterol with acute cerebral infarction and carotid atherosclerotic plaque stability[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(6):e22891.
- [19] LIU F, WANG Z, CAO X, et al. Relationship between small dense low-density lipoprotein cholesterol with carotid plaque in Chinese individuals with abnormal carotid artery intima-media thickness[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1):216.
- [20] IKEZAKI H, FURUSYO N, YOKOTA Y, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol and carotid intimal medial thickness progression[J]. J Atheroscler Thromb, 2020, 27(10):1108-1122.
- [21] IZUMIDA T, NAKAMURA Y, SATO Y, et al. Association among age, gender, menopausal status and small dense low-density lipoprotein cholesterol: a cross-sectional study[J]. BMJ Open, 2021, 11(2):e041613.
- [22] XU X, LI C, WAN T, et al. Risk Factors for hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction: a retrospective single-center study[J]. World Neurosurg, 2017, 101:155-160.
- [23] ZHONG T T, WANG G, WANG X Q, et al. Serum calcium, albumin, globulin and matrix metalloproteinase-9 levels in acute cerebral infarction patients[J]. World J Clin Cases, 2021, 9(30):9070-9076.
- [24] SCHMIDT A M. Diabetes Mellitus and cardiovascular disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(4):558-568.

(收稿日期:2022-03-21 修回日期:2022-08-12)