

脑梗死生物标志物研究进展

潘晓晗, 郝春华, 陈芙蓉, 王维亭*, 黄长江, 汤立达*

天津药物研究院, 天津 300301

摘要: 脑梗死发病率高, 死亡率高, 因其病因复杂, 治疗时间窗受限, 诊断、治疗中存在一定程度的风险, 因而寻找一种能简单、迅速、有效的用于诊断与治疗脑梗死的生物标志物, 逐渐成为研究的热点。对近几年来研究的可能作为脑梗死诊断、治疗以及预后风险评估的生物标记物进行综述。

关键词: 生物标志物; 脑梗死; 诊断; 治疗; 预后监测

中图分类号: R971 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2020)01-0189-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.01.039

Research progress on biomarkers for cerebral infraction

PAN Xiao-han, HAO Chun-hua, CHEN Fu-rong, WANG Wei-ting, HUANG Chang-jiang, TANG Li-da

Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300301, China

Abstract: Cerebral infraction had the high incidence and high mortality. Because cerebral infraction has complex etiology and treatment time window is limited, and there are certain risks in diagnosis and treatment, searching for a simple, rapid, and effective biomarker for the diagnosis and treatment of cerebral infraction has gradually become a focus of research. The recent studies on possible biomarkers for the diagnosis, treatment, and prognostic risk assessment of cerebral infraction are reviewed in this paper.

Key words: biomarker; cerebral infraction; diagnosis; treatment; prognosis

脑梗死是严重危害人类健康的重大疾病, 是具有高发病率和致死率的一类神经系统疾病, 致死率仅次于癌症和心梗, 复发率高。据统计, 25%~75%的脑梗死患者在2~5年内复发^[1]。目前脑梗死的诊断主要依赖于临床症状和影像学检查。然而, CT在发病6h后才显示脑内变化, 且对细小梗死部位不敏感, 不能反映脑细胞损害的程度。神经影像学由于对设备的要求以及费用的昂贵, 导致一些中小型医院无法配置进行检查诊断。脑梗死病因复杂, 治疗存在一定程度的风险, 而生物标志物在提高疾病诊断准确性方面起关键作用。

生物标志物是指可以标记系统、器官、组织、细胞和亚细胞结构或功能改变或可能发生改变的生化指标, 因其特异性强、灵敏度高、反应迅速且对人体损伤小等特性, 能弥补检测仪器精密密度不足及成本昂贵的缺点, 提高检测灵敏度, 降低检测成本,

提高检测效率, 为疾病的快速诊断、指导治疗及评估预后提供了非常重要的依据。一种能预测疾病的发生及发展的快速可测量的生物标志物对于医疗资源的优化和配置至关重要。由于脑组织的特殊性, 脑梗死病因的复杂性, 单一的指标并不能完全反映脑梗死的病况。因而寻找一种或一组能有效诊治脑梗死的生物标志物逐渐成为研究的热点。本文对近几年来研究的可能作为脑梗死诊断、治疗以及预后风险评估的生物标记物进行综述。

1 用于诊断的生物标志物

脑梗死是一种病因多样, 发病机制复杂的疾病, 只有对脑梗死的病因进行准确的诊断, 才能进行更合理的治疗, 取得良好的疗效。根据病因主要分为动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小动脉闭塞型等。

1.1 动脉粥样硬化型

1.1.1 同型半胱氨酸(Hcy) Hcy是甲硫氨酸代

收稿日期: 2019-10-26

基金项目: 天津市科技支撑重点项目(19YFZCSY00620)

作者简介: 潘晓晗, 主要从事心脑血管药物新药评价研究。E-mail: panxiaohan@tjpr.com

*通信作者 王维亭, 主要从事心血管药理学研究。E-mail: wangwt@tjpr.com

汤立达, 主要从事新药药理、新靶点药物分子设计及新药发现研究。E-mail: tangld@tjpr.com

谢的中间产物, 血浆中总 Hcy 水平升高超过阈值的称为“高同型半胱氨酸血症 (HHcy)”。大量研究表明 HHcy 会增加脑梗死的发病风险^[2-3]。血浆 Hcy 水平可以预测与确诊脑梗死的危险程度, Hcy 每升高 5 $\mu\text{mol/L}$, 脑梗死风险升高 59%, Hcy 每降低 5 μmol , 脑梗死风险则降低 24%。Hcy 水平与颅内斑块有协同作用, 联合评估血浆 Hcy 水平和斑块增强有助于改善脑梗死^[4]。

1.1.2 C-反应蛋白 (CRP) CRP 是由肝细胞产生的一种急性反应蛋白, 是血管炎症的标记物, 受白细胞介素 6 刺激产生。发生炎症反应时, CRP 通过经典途径激活补体系统, 损伤血管内膜, 导致动脉粥样硬化, 形成脑梗死的危险因素。CRP 水平与脑梗死后神经功能障碍的严重程度相关, 可作为脑梗死后神经功能恶化程度的判定指标^[5-7]。Hcy 和 CRP 联合应用可预测急性脑梗死患者卒中后抑郁^[8-9]。

1.1.3 基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) MMP-9 对细胞外基质再塑和调节细胞外信号传递具有重要作用。MMP-9 参与了在卒中期间触发的神经炎症级联反应, 在急性脑梗死阶段, 炎症反应会导致脑组织的破坏。急性脑梗死患者血清细胞因子水平与卒中严重程度、短期预后和脑梗死体积有关^[10]。脑梗死后 MMP-9 水平升高导致血脑屏障破坏, 脑水肿, 梗死体积增大^[11-12]。组织纤溶酶原激活剂 (t-PA) 在脑梗死后 4.5 h 内具有限制性治疗窗, 超过时间窗使用有出血转化 (HT) 和神经毒性的风险。MMP-9 水平升高会增加脑梗死后 HT 的风险, 可能与血脑屏障完整性的改变有关^[13]。Wang 等^[14]为了探讨血浆 MMP-9 对判别脑梗死后 HT 的准确性, 通过对多个中外数据库中截至 2017 年 9 月发表的文献进行检索分析, 结果表明 MMP-9 对检测急性脑梗死后出血转化具有较高的特异性。另外血清中基质金属蛋白酶抑制剂 TIMP-1 水平可作为大脑中动脉梗死患者死亡率判别的生物标志物^[15]。

1.1.4 溶血磷脂酸 (LPA) LPA 是一种细胞外信号分子, 影响多种生物事件, 包括缺血性脑损伤后的病理生理过程。天冬酰胺内肽酶 (AEP) 是一种溶酶体半胱氨酸蛋白酶, 在脑梗死过程中受 LPA 调控。AEP 蛋白水解 tau 并产生 tauN368 片段, 触发神经元死亡^[16-17]。缺血再灌注会导致外周血中 LPA 的增加, 且在进展性脑梗死患者中 LPA 的水平显著高于非进展性脑梗死患者, 因此外周血中 LPA 的形成可以作为诊断脑梗死损伤及判断严重程度的生物

标志物^[18-19]。

1.1.5 Toll 样受体 4 (TLR4) TLR4 是人体内发现的第 1 个 TLRs 相关蛋白, 广泛表达在各类细胞中, 尤其以小胶质细胞和星形胶质细胞中表达最多。小胶质细胞是脑缺血后神经炎症反应主要的效应细胞。脑缺血后的小胶质细胞可诱导 TLR4 和 TLR2 等多种 TLRs 的产生, 参与脑缺血后一系列的神经炎症反应。TLRs 的活化增加了促炎因子的表达, 引起炎症反应和神经元损伤^[20]。卒中后 TLR4 的水平升高, 且与脑梗死体积相关^[21]。Reismann 等^[22]研究发现 TLR4 与颈动脉粥样硬化病变的风险有关, 可作为诊断动脉粥样硬化型脑梗死的生物标记物。

1.2 心源性栓塞型

1.2.1 B 型利钠肽 (BNP) 和 N-末端 B 型利钠肽 (NT-pro-BNP) BNP/NT-pro-BNP 的主要合成部位在心室。当心室负荷增高时, 位于人类 1 号染色体上的 BNP/NT-pro-BNP 的基因被激活, 促使心肌细胞合成 134 个氨基酸组成的 BNP 前体原, 其迅速被剪切掉 26 个氨基酸残基, 形成 108 个氨基酸残基的 BNP 前体, 在血液中被蛋白水解酶水解成具有生物活性的含 32 个氨基酸的 BNP 和无生物活性的含 76 个氨基酸的 NT-pro-BNP。NT-pro-BNP 的相对分子质量大于 BNP, 清除率慢, 半衰期长, 体外稳定性强。为了探究 NT-pro-BNP 在短暂性脑缺血发作后预测脑梗死风险的可靠性, Rodríguez 等^[23]对 381 例患者进行研究, 结果表明卒中发生的越早, 这种标记的水平越高。NT-pro-BNP 的截止点为 800 pg/mL , 预测卒中敏感性高, 特异性强, 与短暂性脑缺血发作后脑梗死的高风险独立相关。这种相关性在不同病因性 TIA 组中持续存在, 且与心源性栓塞最相关。

1.2.2 D-二聚体 血浆 D-二聚体是一种纤维蛋白降解产物, 反映了纤维蛋白的变化, 并显示出作为血栓形成生物标志物的独特性。鉴于血栓形成是卒中的关键机制, Folsom 等^[24]对纳入 11 415 例无卒中和冠心病的动脉粥样硬化风险患者进行 D-二聚体检测, 研究 D-二聚体是否在动脉粥样硬化风险研究中是卒中发生率的危险标志物。结果表明 D-二聚体与全、缺血性和心源性栓塞性卒中的风险呈正相关, 与出血性、腔隙性或非腔隙性卒中类别无相关性。一般人群中较高的基础血浆 D-二聚体浓度是脑梗死的危险指标, 尤其是心源性栓塞性脑梗死。与癌症相关的卒中患者中 D-二聚体的水平显著升高^[25]; D-二聚体水平与脑梗死体积、严重程度、预后呈显

著正相关^[26]。心力衰竭的发生增加了脑梗死的后续风险,急性心力衰竭事件后短期内其风险可能更高。Hamatani 等^[27]对 721 例前瞻性登记入院时血浆 D-二聚体水平的急性心力衰竭患者进行了连续住院研究。研究终点为住院期间和入院后 30 d 脑梗死的发生率。结果表明入院时血浆 D-二聚体水平升高与急性心力衰竭患者入院后不久脑梗死发生率增加显著相关,提示 D-二聚体可作为预测急性心力衰竭患者短期脑梗死患病风险的诊断标志物。

1.2.3 血清淀粉样蛋白 A (SAA) SAA 是一类多基因编码的多形态蛋白家族,组织淀粉样蛋白 A 的前体物质,属于急性时相反应蛋白。炎症或感染急性期其在 48~72 h 内即迅速升高,并且在疾病的恢复期迅速下降。孙增强等^[28]通过对 88 例前循环脑梗死患者、87 例后循环脑梗死患者和 88 例健康对照者进行研究,采用酶联免疫吸附试验测定 SAA 水平,结果表明后循环脑梗死患者 SAA 水平较高,炎症反应较强。

1.3 小动脉闭塞型

1.3.1 细胞间黏附分子-1(ICAM-1) 血清 ICAM-1 是内皮功能的重要标志物,与血脑屏障的完整性密切相关^[29]。ICAM-1 介导外周血白细胞与血管壁接触,启动局部的炎症反应,促进白细胞诱导的小血管壁损伤,导致血脑屏障被破坏^[30]。ICAM-1 升高是反映血脑屏障破坏程度以及病情恶化程度的重要指标^[31]。ICAM-1 参与了血管内皮细胞的损伤过程,可以在一定程度上反映血管内皮细胞的损伤状况^[32]。

1.3.2 非对称二甲基精氨酸 (ADMA) 一氧化氮合酶 (NOS) 存在于大脑和大脑动脉中,能够合成一氧化氮 (NO)。NO 是一种重要的内在脑血流调节剂及保护剂,在脑灌注中起着至关重要的作用。血管内皮细胞在生理状态下持续释放 NO,NO 是以 L-精氨酸为底物。非对称二甲基精氨酸 (ADMA) 作为内源性 NOS 抑制剂,是一种 L-精氨酸类似物,可与其竞争结合 eNOS 活性位点抑制 NOS 活性,减少 NO 的生成,从而导致内皮功能的受损^[33-34]。Nishiyama 等^[35]对 116 例患者中 50 例年龄匹配的脑梗死患者进行 ADMA 浓度测定,评估 ADMA 浓度、血脂及血管危险因素。结果表明 ADMA 浓度随血管危险因素数量的增加而逐渐升高,常规体检患者血清 ADMA 浓度与血管危险因素存在显著相关。且在血脂水平得到充分控制的脑梗死患者中,病情的严重程度与 ADMA 水平之间存在显

著关系^[36]。因此 ADMA 可作为脑梗死潜在的危险的生物标志物。

1.4 其他

RHOA、CDC42、miRNA-223-3p 和 let-7b-3p 是与缺血半暗带相关的潜在血液生物标志物^[37-38]。溶栓药物在一定程度上会导致颅内出血,诊断颅内出血的标志物:胶质原纤维酸性蛋白 (GFAP)^[39]、载脂蛋白 C-III^[40];预测溶栓后颅内出血并发症的有:c-Fn、S100 β ^[41]。癌症相关脑梗死生物标志物:血浆 DNA^[42]、核小体、中性粒细胞与淋巴细胞比率 (NLR)、总前列腺特异性抗原 (T-PSA)^[43]、外周血血红蛋白、纤维蛋白原、肿瘤标志物 CA125、CA199、癌胚抗原^[44]等。白细胞端粒长度可能作为预测脑梗死风险的潜在生物标志物端粒长度^[45]。CD44 是一类广泛表达在细胞膜表面的 I 类跨膜单链糖蛋白。脑梗严重程度与 CD44 呈显著相关,而 CD44 与临床前脑梗死体积相关^[46]。在缺血和缺氧期间,细胞内三磷酸腺苷的储存迅速耗尽,导致嘌呤核苷释放进入全身循环,因此嘌呤核苷可作为缺血标志物^[47]。

2 用于治疗的生物标志物

在临床治疗过程中,能够明确患者对治疗方法的反应程度以及病程各个阶段使用何种治疗方法是十分重要的,如溶栓后颅内出血并发症、危重时期的大而积脑水肿。脑损伤生物标志物能够提供客观的检测指标评估脑损伤程度,从而指导医师对患者的医疗管理。尤其是对于在重症监护病房 (ICU) 的患者,由于 CT 检测的不便捷性,脑损伤生物标志物为脑损伤的进程及恢复提供了重要的参考价值,从而指导医师对危重患者的治疗。

ADAMTS13 (一种具有血小板反应蛋白 1 型基序的解体蛋白和金属蛋白酶,成员 13) 是一种能有效分解血栓形成的关键因子 von Willebrand 因子 (VWF) 的金属蛋白酶,可用于可以指导脑梗死的适当治疗^[48]。SLCO1B1 和 ABCB1 基因变异与他汀类药物引起的肌病有关,是评价阿托伐他汀安全性的生物标志物^[49]。血浆氧化人血清白蛋白 (OxHSA) 是氧化环境的结果,HSA 具有较强的抗氧化缓冲能力,与 CXCL-10 和放电 mRS 相关,提示白蛋白具有较强的抗氧化活性,可能具有较好的治疗效果^[50]。研究表明 TLR4 可作为脑梗死后神经发生调节的重要治疗靶点。TLR4 的激活可维持神经干细胞的增殖以及促进 C 型细胞想促进其迁移的神经母细胞分

化, 促进 SDF-1 α 的早期表达以及更快的恢复卒中后 BDNF 的表达^[51]。

micro-RNA (miRNA) 是一类小的 (18~20 个核苷酸) 非编码 RNA, 其主要作用是调节基因的表达, 参与了几乎所有的生物学过程。其中 miR-124 几乎只在中枢神经系统中持续表达, 被称为“大脑特异性 miRNA”。miR-124 通过靶向作用于多种蛋白在脑梗死患者的神经元分化及神经形成的过程中也起到了重要的调节作用^[52]。王兴萍等^[53]通过测定急性脑梗死患者血清中 miRNA-155 的水平发现, 血清中 miRNA-155 的水平与急性脑梗死具有相关性, 可作为其诊断与治疗的靶点。miRNA-140-5p 用于脑梗死后迟发性抑郁症早期预警的新型循环生物标志物^[54]。miR-182-5p 通过调节 TLR4 介导的炎症反应, 在脑缺血-再灌注损伤中发挥神经保护作用^[55]。贺文涛等^[56]对 40 例脑梗死患者进行研究发发现血浆 miRNA-23a/30a 水平与病情严重程度呈正相关。外周血 miRNA-23a/30a 表达水平有望成为脑梗死患者的病情严重程度和发病风险预测的一个重要的客观生物标志物。

3 用于预后监测的生物标志物

3.1 脂联素

近年研究发现脂联素具有多种生物学作用, 参与葡萄糖和脂质代谢, 与动脉粥样硬化的发生发展关系密切, 具有抗炎以及抗动脉硬化等特征^[57-58]。高脂联素水平与脑梗死的严重程度相关, 脂联素可以作为脑梗死后预后不良的生物标志物^[59-60]。

3.2 神经丝轻链 (NfL)

神经丝轻链是神经轴突损伤的标志。急性期 sNfL 随抽血时间的增加而增加, 在脑梗后 3 个月时达到最高浓度。高 sNfL 与卒中严重程度和不良预后相关, 这两种相关性在 3 个月的 sNfL 中最强。sNfL 可以预测短期和长期的神经功能结果^[61-62]。

3.3 MCEPM1

Raman 等^[63]纳入 129 例首次卒中患者和 170 例对照组无卒中史, 在症状出现后 5 d 内采血, 进行全血基因表达谱分析。通过多元回归分析, 发现在 11 181 个被测基因中, MCEPM1 基因表达与脑梗死的相关性最强。与对照组相比, 脑梗死患者的 MCEPM1 增加了 2.4 倍。在 28 例脑梗死患者和 34 名对照组的独立验证队列中, 证实了与 MCEPM1 的显著相关性。研究结果表明外周血 MCEPM1 表达水平可作为脑梗死诊断及预后的生物标志物。

3.4 脂肪酸结合蛋白 4 (FABP4)

FABP4 是一种细胞内脂质伴侣蛋白, 参与脂质转运和动脉粥样硬化形成的协调。心脏型脂肪酸结合蛋白 (H-FABP) 在神经元胞体和心肌中富集, 并在脑缺血时迅速从受损神经元释放进入循环。Park 等^[64]纳入 111 例急性脑梗死患者和 127 例对照组, 对脑梗死急性期血浆 H-FABP 和 S100 β 水平进行了比较分析。脑梗死组血浆 H-FABP 水平明显高于对照组。在 ROC 曲线分析中, H-FABP 显示出较好的鉴别脑梗死与脑梗死模拟物的诊断价值。血浆 H-FABP 与初始 NIHSS 评分相关, 临床结果较差的患者该项指标显著升高。脑梗死急性期血浆 H-FABP 水平升高, 但单纯以 H-FABP 作为诊断指标的准确性尚不足以应用于临床, 可作为脑梗死预后的潜在标志物。Tu 等^[65]对 737 例连续急性脑梗死患者入院时血浆中 FABP4 的浓度进行了测量, 结果表明 FABP4 浓度与较差的预后功能和死亡率有关。

3.5 半胱氨酸-3 和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)

高半胱氨酸-3 和低 HDL-C 联合应用与卒中后 1 年内的原发性结局、中风复发及血管事件有关, 提示半胱氨酸-3 和 HDL-C 联合应用可用于鉴别脑梗死后预后不良的个体^[66]。

4 结语

理想的生物标记物应具备以下特点: 检测标本来源方便易取; 具有组织特异性; 具有鲜明的诊断或治疗价值; 检测方法简单稳定、重复性强等。虽然有广泛的文献评估生物标志物在脑梗死中的作用^[67-69], 但由于大脑功能及结构的复杂性, 不同细胞群的特异性以及其中枢神经系统中的缺血耐受程度和分布不同, 缺血级联的复杂性, 以及血脑屏障的存在。因此, 还没有单一的生物标记物被证明作为一种独立的诊断测试具有临床应用价值。目前的解决方法是同时评估多个提供互补信息的生物标志物。如类风湿因子、基质金属蛋白酶-9 和全同型半胱氨酸联合应用可提高脑梗死合并高血压患者认知功能损害的风险预测^[46]。当与其他临床和影像学信息相结合时, 这种方法可以提供有意义的临床信息, 有助于早期的诊断和治疗。

参考文献

- [1] Wang W, Jiang B, Sun H, *et al.* Prevalence, Incidence, and mortality of stroke in China [J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771.

- [2] Xie J C, Lin Y Y, Liu X H, *et al.* Homocysteine is associated with exaggerated morning blood pressure surge in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(10): 2650-2656.
- [3] Jing S, Wen W, Jun F, *et al.* Carotid plaque stiffness measured with supersonic shear imaging and its correlation with serum homocysteine level in ischemic stroke patients [J]. *Korean J Radiol*, 2018, 19(1): 15-22.
- [4] Lu S S, Xie J, Su C Q, *et al.* Plasma homocysteine levels and intracranial plaque characteristics: association and clinical relevance in ischemic stroke [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 200.
- [5] Krishnamoorthy S, Zachariah B, Subrahmanyam D K, *et al.* Insulin resistance and elevated C-reactive protein among first-degree relatives of ischemic stroke patients [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11: S873-S878.
- [6] Claudia A I, Mihai V, Marius I, *et al.* C-reactive protein and T3: new prognostic factors in acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(10): 2731-2737.
- [7] Kitagawa K, Hosomi N, Nagai Y, *et al.* Reduction in high-sensitivity C-reactive protein levels in patients with ischemic stroke by statin treatment: Hs-CRP Sub-study in J-STARS [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2017, 24(10): 1039-1047.
- [8] Cheng L, Tu W, Shen Y, *et al.* Combination of high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine predicts the post-stroke depression in patients with ischemic stroke [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(4): 2952-2958.
- [9] Yin J, Zhong C, Zhu Z, *et al.* Elevated circulating homocysteine and high-sensitivity C-reactive protein jointly predicts post-stroke depression among Chinese patients with acute ischemic stroke [J]. *Clin Chim Acta*, 2018, 479: 132-137.
- [10] Li X, Lin S, Chen X, *et al.* The Prognostic value of serum cytokines in patients with acute ischemic stroke [J]. *Aging Dis*, 2019, 10(3): 544-556.
- [11] Lorente L, Mart ín M, Ramos L, *et al.* High serum levels of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 during the first week of a malignant middle cerebral artery infarction in non-surviving patients [J]. *BMC neurology*, 2019, 19(1): 167.
- [12] Singh S, Hounq A, Reed G. Matrix metalloproteinase-9 mediates the deleterious effects of α 2-Antiplasmin on blood-brain barrier breakdown and ischemic brain injury in experimental stroke [J]. *Neuroscience*, 2018, 376: 40-47.
- [13] Jha R, Battey T, Pham L, *et al.* Fluid-attenuated inversion recovery hyperintensity correlates with matrix metalloproteinase-9 level and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2014, 45(4): 1040-1045.
- [14] Wang L, Wei C, Deng L, *et al.* The Accuracy of serum matrix metalloproteinase-9 for predicting hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(6): 1653-1665.
- [15] Montaner J, Ramiro L, Simats A, *et al.* Matrix metalloproteinases and ADAMs in stroke [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(16): 3117-3140.
- [16] Wang C, Zhang J, Tang J, *et al.* Lysophosphatidic acid induces neuronal cell death via activation of asparagine endopeptidase in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Exp Neurol*, 2018, 306: 1-9.
- [17] Li Z, Yu Z, Wang D, *et al.* Influence of acetylsalicylate on plasma lysophosphatidic acid level in patients with ischemic cerebral vascular diseases [J]. *Neurol Res*, 2008, 30(4): 366-369.
- [18] Ritter L, Stempel K, Coull B, *et al.* Leukocyte-platelet aggregates in rat peripheral blood after ischemic stroke and reperfusion [J]. *Biol Res Nurs*, 2005, 6(4): 281-288.
- [19] 刘万来. 溶血磷脂酸对脑梗死的早期预警作用的探讨 [D]. 青岛: 青岛大学, 2018.
- [20] Liu T, Liu M, Zhang T, *et al.* Z-Guggulsterone attenuates astrocytes-mediated neuroinflammation after ischemia by inhibiting toll-like receptor 4 pathway [J]. *J Neurochem*, 2018, 147(6): 803-815.
- [21] Zwagerman N, Plumlee C, Guthikonda M, *et al.* Toll-like receptor-4 and cytokine cascade in stroke after exercise [J]. *Neurol Res*, 2010, 32(2): 123-126.
- [22] Reismann P, Lichy C, Rudofsky G, *et al.* Lack of

- association between polymorphisms of the toll-like receptor 4 gene and cerebral ischemia [J]. *J Neurol*, 2004, 251(7): 853-858.
- [23] Rodríguez C E, Hervella P, López D I, *et al.* NT-pro-BNP: a novel predictor of stroke risk after transient ischemic attack [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 298: 93-97.
- [24] Folsom A R, Gottesman R F, Appiah D, *et al.* Plasma d-dimer and incident ischemic stroke and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities study [J]. *Stroke*, 2016, 47(1): 18-23.
- [25] Wang J Y, Zhang G J, Zhuo S X, *et al.* D-dimer >2.785 $\mu\text{g/ml}$ and multiple infarcts ≥ 3 vascular territories are two characteristics of identifying cancer-associated ischemic stroke patients [J]. *Neurol Res*, 2018, 40(11): 948-954.
- [26] Yamamoto R, Nakae Y, Tanaka F, *et al.* D-Dimer versus international normalized ratio of prothrombin time in ischemic stroke patients treated with sufficient warfarin [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(7): 1781-1785.
- [27] Hamatani Y, Nagai T, Nakai M, *et al.* Elevated plasma D-Dimer level is associated with short-term risk of ischemic stroke in patients with acute heart failure [J]. *Stroke*, 2018, 49(7): 1737-1740.
- [28] 孙增强, 王璐璐, 王雁. 急性后循环缺血性脑卒中患者血清淀粉样蛋白A和C反应蛋白浓度变化 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(14): 45-47.
- [29] Wang J Y J, Zhou D H D, Li J, *et al.* Association of soluble intercellular adhesion molecule 1 with neurological deterioration of ischemic stroke: The Chongqing Stroke Study [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21(1/2): 67-73.
- [30] Lu L, Ying G, Bin M A, *et al.* Exploring molecular mechanism underlying Chinese medicine syndrome: a study on correlation between Chinese medicine syndrome and biomarkers for ischemic stroke [J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(1): 11-18.
- [31] Li W, Suwanwela N C, Patumraj S. Curcumin prevents reperfusion injury following ischemic stroke in rats via inhibition of NF- κ B, ICAM-1, MMP-9 and caspase-3 expression [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4710-4720.
- [32] Li Y, Liu S. The effect of dexmedetomidine on oxidative stress response following cerebral ischemia-reperfusion in rats and the expression of intracellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and S100B [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 867-873.
- [33] 张海燕. ADMA、eNOS及NO水平与急性脑梗死关系的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2009.
- [34] Ercan M, Mungan S, Güzel I, *et al.* Serum asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in Turkish patients with acute ischemic stroke [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2019, 28(5): 693-698.
- [35] Nishiyama Y, Ueda M, Katsura K I, *et al.* Asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a possible risk marker for ischemic stroke [J]. *J Neurol Sci*, 2010, 290(1): 12-15.
- [36] Nishiyama Y, Ueda M, Otsuka T, *et al.* Statin treatment decreased serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in ischemic stroke patients [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2011, 18(2): 131-137.
- [37] Li S, Chen L, Zhou X, *et al.* miRNA-223-3p and let-7b-3p as potential blood biomarkers associated with the ischemic penumbra in rats [J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2019, 79(2): 205-216.
- [38] Pang X M, Zhou X, Su S Y, *et al.* Identification of serum biomarkers for ischemic penumbra by iTRAQ-based quantitative proteomics analysis [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2019, 13(5): e1900009.
- [39] 崔桂萍, 刘萍, 陆卉, 等. 缺血性脑卒中患者血清生物标志物GFAP、NDKA和PARK7的临床研究 [C]. 中华医学会全国临床检验实验室管理学术会议, 2011.
- [40] Laure A, Pierre L, Jennifer B, *et al.* ApoC-I and ApoC-III as potential plasmatic markers to distinguish between ischemic and hemorrhagic stroke [J]. *Proteomics*, 2004, 4(8): 2242-2251.
- [41] Zhou S, Bao J, Wang Y, *et al.* S100 β as a biomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke [J]. *Neurol Res*, 2016, 38(4): 327-332.
- [42] Bang O, Chung J, Cho Y, *et al.* Circulating DNAs, a marker of neutrophil extracellular traposis and cancer-related stroke [J]. *Stroke*, 2019, 50(10): 2944-2947.
- [43] Chen Y, Qin Q X, Qin C, *et al.* Specific biomarkers of prostate cancer-associated ischemic stroke: a case-control study [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 5536-5542.
- [44] Wang F, Hu X, Cui Z, *et al.* Clinical and imaging

- characteristics of malignant tumor concurrent with stroke [J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2019, 34(8): 504-510.
- [45] Tian Y, Wang S, Jiao F, *et al.* Telomere length: a potential biomarker for the risk and prognosis of stroke [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 624.
- [46] Zhu Z, Zhong C, Guo D, *et al.* Multiple biomarkers covering several pathways improve predictive ability for cognitive impairment among ischemic stroke patients with elevated blood pressure [J]. *Atherosclerosis*, 2019, 287: 30-37.
- [47] Fisher O, Benson R, Imray C. The clinical application of purine nucleosides as biomarkers of tissue Ischemia and hypoxia in humans [J]. *Biomark Med*, 2019, 13(11): 953-965.
- [48] Chen X, Cheng X, Zhang S, *et al.* ADAMTS13: an emerging target in stroke therapy [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 772.
- [49] Zhang L, Lv H, Zhang Q, *et al.* Association of SLCO1B1 and ABCB1 genetic variants with atorvastatin-induced myopathy in patients with acute ischemic stroke [J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(14): 1663-1670.
- [50] Rael L, Leonard J, Salottolo K, *et al.* Plasma oxidized albumin in acute ischemic stroke is associated with better outcomes [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 709.
- [51] Palma T S, Hurtado O, Pradillo J M, *et al.* Toll-like receptor 4 regulates subventricular zone proliferation and neuroblast migration after experimental stroke [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 573-582.
- [52] 董杰, 韩辉. MicroRNA-124 作为缺血性脑卒中标志物的研究进展 [J]. *医学综述*, 2017, 23(2): 244-248.
- [53] 王兴萍, 王鹏, 程度, 等. 血清 miR-155 及缺氧诱导因子 1 α 的表达对急性脑梗死的诊断价值 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(2): 124-131.
- [54] Liang H, He J, Tu X, *et al.* MicroRNA-140-5p: a novel circulating biomarker for early warning of late-onset post-stroke depression [J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 115: 129-141.
- [55] Wang J, Xu Z, Chen X, *et al.* MicroRNA-182-5p attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury by targeting Toll-like receptor 4 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 505(3): 677-684.
- [56] 贺文涛, 耿纪超. 缺血性脑卒中患者血浆 microRNA-23a/30a 水平变化及其临床意义 [J]. *卒中与神经疾病*, 2018, 25(3): 43-45, 60.
- [57] Marousi S, Theodorou G, Karakantza M, *et al.* Serum adiponectin acutely after an ischemic stroke: implications for a long-lasting, suppressed anti-inflammatory role [J]. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121(4): 277-284.
- [58] Marousi S G, Zampakis P, Papathanasopoulos P, *et al.* Acute post-stroke adiponectin in relation to stroke severity, progression and 6 month functional outcome [J]. *Neurol Res*, 2010, 32(8): 841-844.
- [59] Wang Z, Li B, Wang Y, *et al.* The association between serum adiponectin and 3-month outcome after ischemic stroke [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 105.
- [60] Nagasawa H, Yokota C, Toyoda K, *et al.* High level of plasma adiponectin in acute stroke patients is associated with stroke mortality [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 304(1/2): 102-106.
- [61] Pedersen A, Stanne T M, Nilsson S, *et al.* Circulating neurofilament light in ischemic stroke: temporal profile and outcome prediction [J]. *J Neurol*, 2019, 266(11): 2796-2806.
- [62] Onatsu J, Vanninen R, P J, *et al.* Serum neurofilament light chain concentration correlates with infarct volume but not prognosis in acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(8): 2242-2249.
- [63] Raman K, O'donnell M J, Czlonkowska A, *et al.* Peripheral blood MCEMP1 gene expression as a biomarker for stroke prognosis [J]. *Stroke*, 2016, 47(3): 115.
- [64] Park S Y, Kim M H, Kim O J, *et al.* Plasma heart-type fatty acid binding protein level in acute ischemic stroke: comparative analysis with plasma S100B level for diagnosis of stroke and prediction of long-term clinical outcome [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(4): 405-410.
- [65] Tu W J, Zeng X W, Deng A, *et al.* Circulating FABP4 (fatty acid-binding protein 4) is a novel prognostic biomarker in patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1531.
- [66] Zeng N, Wang A, Xu T, *et al.* Co-Effect of serum galectin-3 and high-density lipoprotein cholesterol on the

- prognosis of acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(7): 1879-1885.
- [67] Ganz P, Amarenco P, Goldstein L B, *et al.* Association of osteopontin, neopterin, and myeloperoxidase with stroke risk in patients with prior stroke or transient ischemic attacks: results of an analysis of 13 biomarkers from the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels trial [J]. *Stroke*, 2017, 48(12): 3223-3231.
- [68] Fullerton H J, Deveber G A, Hills N K, *et al.* Inflammatory biomarkers in childhood arterial ischemic stroke: correlates of stroke cause and recurrence [J]. *Stroke*, 2016, 47(9): 2221-2228.
- [69] Stefan G, Segal H C, Burgess A I, *et al.* Biomarkers and mortality after transient ischemic attack and minor ischemic stroke: population-based study [J]. *Stroke*, 2015, 46(3): 659-666.