doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.10.037

血清 UA、Hcy、LDL-C 联合监测对急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓治疗后脑出血性转化的预测价值 *

王春霞[1] 李 倩[1] 何 佳[1] 黄 鹂[2] 宋晓征[1△]

（1 西南医科大学附属成都三六三医院神经内科 四川 成都 610041；
2 中国人民解放军西部战区总医院神经内科 四川 成都 610041）

摘要 目的：探讨血清尿酸（UA）、同型半胱氨酸（Hcy）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）联合监测对急性脑梗死（ACI）患者阿替普酶静脉溶栓治疗后脑出血性转化（HT）的预测价值。**方法：**选取 2018 年 1 月～2020 年 12 月西南医科大学附属成都三六三医院收治的 173 例接受阿替普酶静脉溶栓治疗的 ACI 患者，根据静脉溶栓后是否发生 HT 分为 HT 组和非 HT 组。对比两组的临床资料和血清 UA、Hcy、LDL-C 水平，采用多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后发生 HT 的影响因素，采用受试者工作特征（ROC）曲线分析血清 UA、Hcy、LDL-C 联合监测对 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后发生 HT 的预测价值。**结果：**173 例患者中有 47 例发生 HT，发生率为 27.17%。与非 HT 组比较，HT 组年龄更大，收缩压、舒张压、美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分、溶栓前随机血糖以及 Hcy 水平更高，而 LDL-C 及 UA 水平更低（$P<0.05$）。多因素 Logistic 回归分析结果显示：收缩压、NIHSS 评分、溶栓前随机血糖以及 Hcy 水平为 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后发生 HT 的危险因素，而 UA、LDL-C 水平为保护因素。ROC 曲线分析结果显示：血清 UA、Hcy、LDL-C 单独与联合监测预测 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后 HT 的曲线下面积（AUC）分别为 0.764、0.794、0.674、0.888，联合监测时的 AUC 明显更高。**结论：**血清 UA、LDL-C 低水平和 Hcy 高水平是 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后 HT 的影响因素，联合监测能提高对 HT 发生的预测价值。

关键词：急性脑梗死；静脉溶栓；出血性转化；UA；Hcy；LDL-C；预测价值
中图分类号：R743 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2022)10-1974-06

Predictive Value of Combined Monitoring of Serum UA, Hcy, LDL-C on Intracerebral Hemorrhagic Transformation after Intravenous Thrombolytic Therapy with Alteplase in Patients with Acute Cerebral Infarction*

WANG Chun-xia[1], LI Qian[1], HE Jia[1], HUANG Yao[2], SONG Xiao-zheng[1△]

(1 Department of Internal Medicine-Neurology, Chengdu 363 Hospital Affiliated to Southwest Medical University, Chengdu, Sichuan, 610041, China; 2 Department of Internal Medicine-Neurology, Western Theater General Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Chengdu, Sichuan, 610041, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the predictive value of combined monitoring of serum uric acid (UA), homocysteine (Hcy) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) on intracerebral hemorrhagic transformation (HT) after intravenous thrombolytic therapy with alteplase in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods:** 173 patients with ACI who received intravenous thrombolysis with alteplase treated in Chengdu 363 Hospital Affiliated to Southwest Medical University from January 2018 to December 2020 were selected. They were divided into HT group and non HT group according to whether HT occurred after intravenous thrombolysis. The clinical data and serum UA, Hcy and LDL-C levels of the two groups were compared. The influencing factors of HT after intravenous thrombolytic therapy with alteplase in patients with ACI were analyzed by multivariate logistic regression. The predictive value of combined monitoring of serum UA, Hcy and LDL-C for HT after intravenous thrombolytic therapy with alteplase in patients with ACI was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** 47 of 173 patients developed HT, with an incidence of 27.17%. Compared with non HT group, HT group was older, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, national Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, random blood glucose before thrombolysis and Hcy level were higher, while LDL-C and UA levels were lower ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that systolic blood pressure, NIHSS score, random blood glucose before thrombolysis and Hcy level were the risk factors of HT after intravenous thrombolysis with alteplase in patients with ACI, while UA and LDL-C levels were protective factors. The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum UA, Hcy and LDL-C after intravenous thrombolytic therapy with alteplase in patients with ACI were 0.764, 0.794, 0.674 and 0.888 respectively,

* 基金项目：四川省卫生健康科研课题立项项目（20PJ229）
作者简介：王春霞（1986-），女，本科，主治医师，从事脑梗死方向的研究，E-mail: W19381212@163.com
△ 通讯作者：宋晓征（1978），女，本科，主任医师，从事脑血管病方向的研究，E-mail: 1206956864@qq.com
（收稿日期：2021-09-30 接受日期：2021-10-24）

and the AUC was significantly higher in combination monitoring. **Conclusion:** Low levels of serum UA, LDL-C and high levels of Hcy are the influencing factors of HT after intravenous thrombolytic therapy with alteplase in patients with ACI. Combined monitoring can improve the predictive value of HT.

Key words: Acute cerebral infarction; Intravenous thrombolysis; Hemorrhagic transformation; UA; Hcy; LDL-C; Predictive value
Chinese Library Classification(CLC): R743 Document code: A
Article ID: 1673-6273(2022)10-1974-06

前言

急性脑梗死(acute cerebral infarction,ACI)是指血液循环障碍导致脑血管堵塞或严重狭窄,进而导致相应脑血管供血区脑组织死亡,是我国成人致残、致死的首位病因[1]。阿替普酶静脉溶栓为早期 ACI 患者最有效的治疗方式，能及时挽救缺血半暗带,但静脉溶栓后常出现脑出血性转化(hemorrhagic transformation,HT),是导致 ACI 患者残疾和死亡的主要原因[2,3]。血脑屏障(blood brain barrier,BBB)破坏是 HT 发生的主要机制,与炎症反应和氧化应激等有关[4,5]。尿酸(uric acid,UA)为人体内嘌呤核苷酸的分解代谢产物,同时也是机体内生抗氧化物之一,已有研究证实,注射外源性尿酸能减轻脑卒中大鼠脑损伤程度[6,7]。同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)为蛋氨酸代谢过程中的中间产物,能诱导氧化应激和促进炎症进展,已有研究证实 Hcy 是 ACI 发生的重要危险因素[8,9]。低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C）升高为公认的 ACI 危险因素 [10]。但近期一项针对卒中事件的前瞻性队列研究显示,LDL-C 水平升高与脑出血风险下降有关[11]。同时研究显示,LDL-C 水平降低与 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后预后不良风险增加有关[12]。目前,关于血清 UA、Hcy、LDL-C 水平与 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后 HT 的关系较少研究报道,基于此本研究分析三者与 HT 的关系，并探讨血清 UA、Hcy、LDL-C 水平联合监测对 HT 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月～2020 年 12 月西南医科大学附属成都三六三医院收治的 173 例接受阿替普酶静脉溶栓治疗的 ACI 患者,其中男 116 例,女 57 例;年龄 39～86(64.90±11.31)岁;体质量指数 17～31(22.78±3.01)kg/m^2;梗死分布:前循环 57 例、后循环 116 例;TOAST 分型:大动脉粥样硬化型 114 例、小动脉闭塞型 36 例、心源性栓塞型 18 例、其他原因或不明原因 4 例。纳入标准:① 经头颅 CT/MRI 确诊,符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》[13]中 ACI 的诊断标准;② 发病至阿替普酶静脉溶栓时间＜4.5 h；③ 具备阿替普酶静脉溶栓适应症;④ 病历资料完整。排除标准:① 颅内出血者或既往颅内出血史;② 既往 ACI；③ 近两周内大外科手术史或近 3 个月头颅外伤史;④ 恶性肿瘤;⑤ 合并严重心肝肾功能损害;⑥ 高尿酸血症或痛风患者;⑦ H 型高血压患者;⑧ 合并造血和免疫系统损害。本研究患者及家属均知情研究,研究经西南医科大学附属成都三六三医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 阿替普酶静脉溶栓 所有患者入院后均接受注射用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG;国药准字 SJ20160055;规格:50 mg/ 支)静脉溶栓,剂量 0.9 mg/kg,最大 90 mg,先静脉推注 10%(1 min 内),再连续静滴剩余 90%(60 min 内)。

1.2.2 HT 定义及分组 参考《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019》[3]将静脉溶栓治疗前头颅 CT/MRI 未发现颅内出血(梗死区内或远隔部位),静脉溶栓后 48h 内复查发现颅内出血定义为 HT。根据是否发生 HT 将本次研究患者分为 HT 组和非 HT 组。

1.2.3 血清指标检测 采集所有患者入院时肘静脉血 5 mL,1000×g 离心 10 min，取上层血清采用贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪检测总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、LDL-C、UA 以及溶栓前随机血糖水平，采用赛默飞 Multiskan Sky 酶标仪以酶联免疫吸附法检测血清 Hcy 水平,试剂盒购自上海酶研生物科技有限公司。

1.2.4 临床资料收集 通过病历收集患者的人口统计学（性别、年龄、体质量指数)、血管危险因素(糖尿病、高血压、高脂血症、心房颤动、吸烟史、饮酒史)、梗死分布、TOAST 分型、发病至溶栓时间和基线收缩压、舒张压、美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale,NIHSS)[14]评分等资料。

1.3 统计学方法

选用 SPSS28.0 统计学软件。计数资料以[n(%)]表示,行 χ^2 检验;计量资料正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,偏态分布以 M(P_{25}, P_{75})表示,采用 U 检验;影响因素采用多因素 Logistic 回归分析；预测价值采用受试者工作特征（receiver operating characteristic,ROC)曲线分析。P＜0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HT 发生率

静脉溶栓后 48h 内复查发现 47 例患者发生 HT,发生率为 27.17%(47/173)。

2.2 HT 组与非 HT 组临床资料和血清 UA、Hcy、LDL-C 水平比较

HT 组年龄大于非 HT 组,收缩压、舒张压、NIHSS 评分、溶栓前随机血糖和 Hcy 水平高于非 HT 组,LDL-C 和 UA 水平低于非 HT 组(P＜0.05)。见表 1。

2.3 影响 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后发生 HT 的多因素 Logistic 回归分析

以年龄、收缩压、舒张压、NIHSS 评分、溶栓前随机血糖、UA、Hcy、LDL-C 水平为自变量,以是否发生 HT(是＝1,否＝0)为因变量,建立多因素 Logistic 回归模型。分析结果显示:收缩压、NIHSS 评分以及溶栓前随机血糖、Hcy 水平为 ACI 患者

静脉溶栓后 HT 发生率较高，因此静脉溶栓治疗前评估高危 HT 风险，对积极预防 HT 和改善患者预后具有重要意义。

表 1 HT 组与非 HT 组临床资料和血清 UA、Hcy、LDL-C 水平比较

Table 1 Comparison of clinical data and serum UA, Hcy and LDL-C levels between HT group and non HT group

Projects	HT group(n=7)	Non HT group(n=26)	χ^2/t/Z	*P*
Demographic				
Male/female(n)	32/15	84/42	0.031	0.860
Age(year, $\bar{x}\pm s$)	67.94±11.11	63.77±11.22	2.178	0.031
Body mass index(kg/m^2, $\bar{x}\pm s$)	22.30±3.39	22.59±2.84	1.379	0.170
Vascular risk factors[n(%)]				
Diabetes	11(23.40)	29(23.02)	0.003	0.957
Hypertension	30(63.83)	76(60.32)	0.178	0.673
Hyperlipidemia	15(31.91)	47(37.30)	0.432	0.511
Atrial fibrillation	9(21.95)	14(11.11)	1.919	0.166
Smoking history	23(48.94)	60(47.62)	0.024	0.877
Drinking history	10(21.28)	26(20.63)	0.009	0.926
Infarct distribution[n(%)]				
Anterior circulation	15(31.91)	42(33.33)	0.031	0.860
Posterior circulation	32(68.09)	84(66.67)		
TOAST typing[n(%)]				
Large atherosclerotic type	30(63.83)	84(66.67)	7.419	0.060
Arteriolar occlusion	7(14.89)	29(23.02)		
Cardioembolic type	9(19.15)	9(7.14)		
Other reasons or unknown reasons	0(0.00)	4(3.17)		
Time from onset to thrombolysis(min, $\bar{x}\pm s$)	192.68±45.74	181.68±73.35	1.162	0.247
Systolic pressure(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	158.87±17.77	146.56±22.69	3.354	0.001
Diastolic pressure(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	91.23±18.09	85.86±13.16	2.147	0.033
NIHSS score[score, $M(P_{25}, P_{75})$]	8.00(6.00,11.00)	5.00(3.00,8.00)	4.156	＜0.001
Laboratory examination				
Random blood glucose before thrombolysis [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	8.25(7.20,8.87)	7.11(5.32,8.40)	3.443	0.001
Total cholesterol(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.37±0.78	4.20±1.07	1.091	0.277
Triglyceride(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.52±0.25	1.47±0.35	0.973	0.332
HDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	0.96±0.30	1.06±0.35	1.740	0.084
LDL-C(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.34±0.56	2.74±0.68	3.626	＜0.001
UA(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	301.90±39.45	345.32±47.11	5.624	＜0.001
Hcy(μmol/L, $\bar{x}\pm s$)	18.78±4.29	14.11±3.29	6.762	＜0.001

阿替普酶静脉溶栓治疗后发生 HT 的危险因素，而 UA、LDL-C 水平为保护因素（$P<0.05$）。见表 2。

2.4 血清 UA、Hcy、LDL-C 联合监测对 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后 HT 的预测价值

ROC 曲线分析结果显示，血清 UA、Hcy、LDL-C 联合监测预测 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后 HT 的 AUC 大于各指标单独预测。见表 3 和图 1。

3 讨论

HT 是 ACI 后自然病程的一部分，指 ACI 后缺血区血管重新恢复血流灌注导致的出血，阿替普酶作为一种丝氨酸蛋白酶，不仅能与血栓内纤维蛋白结合溶解血栓，还能结合游离的纤维蛋白原导致纤维蛋白原降解，引起 HT，同时静脉溶栓还会紊乱细胞内钠离子平衡和上调中枢神经系统中金属基质蛋白酶 -9 表达，导致 BBB 破坏，引起 HT[15]。HT 是导致 ACI 患者静脉溶栓治疗后神经功能恶化和预后不良的重要原因，本研究中，ACI 患者静脉溶栓后 HT 发生率为 27.17%，说明 ACI 患者

表 2 影响 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后发生 HT 的多因素 Logistic 回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of HT after intravenous thrombolytic therapy with alteplase in patients with ACI

Factors	β	*SE*	*Wald* χ^2	*P*	*OR(95%CI)*
Age	0.043	0.025	2.946	0.086	1.043(0.994~1.095)
Systolic pressure	0.032	0.012	6.882	0.009	1.032(1.008~1.057)
Diastolic pressure	0.023	0.018	1.527	0.217	1.023(0.987~1.060)
NIHSS score	0.243	0.078	9.755	0.002	1.275(1.095~1.486)
Random blood glucose before thrombolysis	0.015	0.005	4.940	0.026	1.015(1.004~1.026)
LDL-C	-0.905	0.446	4.128	0.042	0.404(0.169~0.968)
UA	-0.024	0.006	14.614	＜0.001	0.976(0.964~0.988)
Hcy	0.328	0.071	21.308	＜0.001	1.388(1.208~1.596)
Constant	-7.602	3.842	3.916	0.048	-

表 3 血清 UA、Hcy、LDL-C 联合监测对 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后 HT 的预测价值

Table 3 Predictive value of combined monitoring of serum UA, Hcy and LDL-C on HT after intravenous thrombolytic therapy with alteplase in patients with ACI

Indexes	AUC(0.95CI)	Cut-off	Sensitivity(%)	Specificity(%)	Youden
UA	0.764(0.693~0.825)	318.26 μmol/L	70.21	75.40	0.456
Hcy	0.794(0.726~0.852)	19.80 μmol/L	46.81	97.62	0.444
LDL-C	0.674(0.599~0.744)	2.41 mmol/L	61.70	71.43	0.331
Three combinations	0.888(0.831~0.931)	-	80.85	84.92	0.658

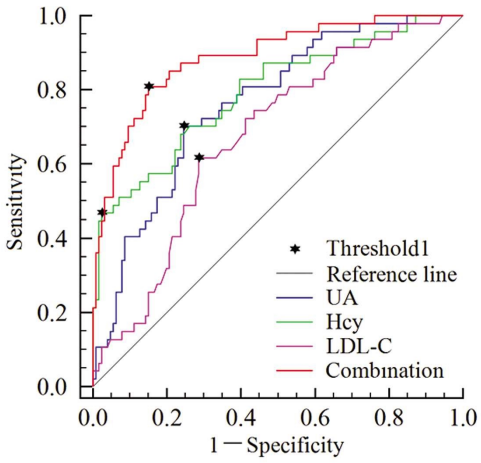


图 1 血清 UA、Hcy、LDL-C 联合监测预测 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后 HT 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum UA, Hcy and LDL-C combined monitoring to predict HT after intravenous thrombolytic therapy with alteplase in patients with ACI

目前研究认为，BBB 破坏是导致 ACI 患者静脉溶栓治疗后 HT 的最关键机制，ACI 后炎性反应、氧化应激和血管反应的激活可释放一系列炎性因子、氧自由基和细胞因子破坏 BBB，引起 HT[3]。UA 由体内嘌呤经肝脏氧化代谢而成，嘌呤代谢紊乱和 / 或尿酸排泄减少导致的高尿酸血症可引起代谢紊乱，是动脉硬化的促进因子和动脉粥样硬化性心血管疾病（atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）的危险因素，因此引起多学科的重视[16]。但近年来研究表明，UA 是体内丰富的内源性抗氧化物质，能清除羟自由基、氧自由基和单态氧等方式抑制血红蛋白和脂质过氧化反应，发挥强大的抗氧化能力[6]。近期一则纳入 21 项队列研究的 Meta 分析也显示，虽然高 UA 水平是脑卒中发生的独立危险因素（OR＝1.22，95％CI：1.15～1.30），但血清 UA 在 3.0 mg/dL～5.0 mg/dL（265.20 μmol/L～442.0 μmol/L）时脑卒中危险最低[17]。这些研究提示，UA 在不同水平上发挥不同作用。本研究结果显示，HT 组 UA 水平较非 HT 组明显更低，提示 UA 可能参与了 HT 的发生。进一步分析显示，UA 水平升高为 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后 HT 的保护因素，与 Chen 等[18]报道的较高 UA 水平与前循环 ACI 患者血管内血栓切除术后 HT 降低有关的结果一致。笔者推测可能与较低 UA 水平抗氧化能力低引起 BBB 破坏有关，UA 作为体内重要的抗氧化物质，能抑制 ACI 后氧化应激激活导致的 BBB 破坏，进而降低 HT 风险。近期一项动物实验研究也显示，高水平 UA 能通过上调 Krü ppel 样因子 2，降低血管内皮生长因子 A 信号传导，维持 BBB 完整性[19]。

Hcy 是人体必需氨基酸甲硫氨酸代谢形成的一种含硫氨基酸，当代谢途中反应条件不充分、酶反应活性改变和原料摄入不足时均可导致 Hcy 浓度升高[8]。Hcy 能干扰脂质代谢过程，刺激体内产生大量自由基，引起机体强烈的氧化应激反应，同时 Hcy 修饰的蛋白能作为新抗原触发和激活炎症反应，促进炎症反应发生和发展[20]。目前研究表明，Hcy 能通过氧化应激和炎症反应促进动脉粥样硬化发生和发展，是 ASCVD 的独立危险因子[21]。同时 Hcy 水平升高也是 ACI 患者侧支循环代偿不良和预后不良的独立危险因子[22]。然而关于 Hcy 与 ACI 患者 HT

的关系尚不明确。本研究结果显示，HT 组 Hcy 水平较非 HT 组明显更高，提示 Hcy 可能参与了 HT 的发生。进一步分析显示，Hcy 水平升高为 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后 HT 的危险因素，其机制可能与 Hcy 能通过氧化应激和严重反应破坏 BBB 完整性有关。Hcy 激活的氧化应激和炎症反应能介导 BBB 功能障碍的下游通路，包括基质金属蛋白酶、细胞骨架重组、紧密连接修饰等破坏 BBB 完整性[23,24]。

脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化发生发展和血栓形成的重要机制，也是 ASCVD 的重要危险因素，其中 LDL-C 在内皮下的蓄积是动脉粥样硬化发生的必备条件，因此国内外多个指南均建议加强血脂水平管理预防 ASCVD，并建议通过他汀类药物降低 LDL-C 水平预防 ACI，降脂治疗已成为预防 ACI 的二线预防措施[25,26]。然而 LDL-C 水平过低可能会增加缺血性与出血性卒中的风险，近期国内一项队列研究显示，LDL-C 水平≤ 40 mg/dL 较 LDL-C 水平 55 mg/dL～70 mg/dL 的受试者 ACI 风险（HR＝2.07，95％CI：1.53～2.80）和出血性脑卒中（HR＝2.70，95％CI：1.70～4.30）风险显著增加[27]。同时一项病例对照研究发现，ACI 后 LDL-C 每降低 1 mmol/L，患者不良结局风险将增加 46.2％[28]。上述研究说明，LDL-C 也可能具备一定的保护作用，对于较低 LDL-C 水平的 ACI 患者应做好密切观察，调整降脂策略。本研究结果显示，HT 组 LDL-C 水平较非 HT 组明显更低，提示 LDL-C 可能参与了 HT 的发生。进一步分析显示，LDL-C 水平升高为 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后 HT 的保护因素，说明 LDL-C 可能对 HT 发挥保护作用，但其机制尚不明确，可能与 LDL-C 水平降低会导致 BBB 功能障碍有关。研究表明，胆固醇是维持细胞膜流动性和完整性的重要因素，在维持血管完整性方面发挥重要作用，胆固醇水平降低可增加细胞膜脆性，降低血管对破裂的抵抗力，引起 BBB 破坏进而增加出血风险[29]。同时先前一项调查 BBB 通透性紊乱的研究表明，低 LDL-C 水平是 ACI 患者 BBB 通透性紊乱的独立危险因子[30]。

本研究多因素分析结果还显示，收缩压、NIHSS 评分和溶栓前随机血糖水平为 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后发生 HT 的危险因素，考虑是血压升高会增加梗死病灶内血管压力，进而导致血管破裂出血；而 NIHSS 评分越高反映患者脑组织损伤和神经缺损程度更严重，因此更易发生 HT；高血糖水平时炎症、氧化应激可损害血管内皮，酸中毒能增加毛细血管通透性，导致 BBB 损害引起 HT[3]。此外，本研究 ROC 曲线结果表明，监测血清 UA、Hcy、LDL-C 水平对 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后是否发生 HT 均具有一定预测效能，但其联合监测时预测价值明显升高。

综上所述，血清 UA、LDL-C 低水平和 Hcy 高水平是 ACI 患者阿替普酶静脉溶栓治疗后 HT 的影响因素，联合监测能提高对 HT 发生的预测价值。在本研究中我们选择的是 ACI 患者静脉溶栓前的血清 UA、Hcy、LDL-C 水平，虽然可能受到非空腹的影响，但更能反映 ACI 患者静脉溶栓前的病理生理变化，也具备更好的指导价值。但本研究为单中心小样本量研究，结果可能存在一定偏倚，同时 UA、Hcy、LDL-C 在 ACI 病理生理过程中的机制复杂，还需进一步探讨。

参 考 文 献（References）

[1]《中国卒中中心报告 2020》编写组.《中国卒中中心报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2021, 18(11): 737-743

[2] Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. Eur Stroke J, 2021, 6(1): 1-62

[3] 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. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(4): 252-265

[4] 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

[5] Figueroa EG, Gonzǵlez-Candia A, Caballero-Romǵn A, et al. Blood-brain barrier dysfunction in hemorrhagic transformation: a therapeutic opportunity for nanoparticles and melatonin [J]. J Neurophysiol, 2021, 125(6): 2025-2033

[6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 痛风及高尿酸血症基层诊疗指南（2019 年）[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(4): 293-303

[7] Aliena-Valero A, Baixauli-Martín J, Castelló-Ruiz M, et al. Effect of uric acid in animal models of ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2021, 41 (4): 707-722

[8] Smith AD, Refsum H. Homocysteine - from disease biomarker to disease prevention[J]. J Intern Med, 2021, 290(4): 826-854

[9] 李世芳, 王联军. 高同型半胱氨酸与急性缺血性卒中神经功能损伤和动脉硬化形成的关系[J]. 海南医学, 2021, 32(22): 2887-2890

[10] 中华医学会心血管病学分会高血压学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国高血压患者血压血脂综合管理的专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(6): 554-563

[11] Ma C, Gurol ME, Huang Z, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of intracerebral hemorrhage: A prospective study [J]. Neurology, 2019, 93(5): e445-e457

[12] Luo Y, Chen J, Yan XL, et al. Association of Non-Traditional Lipid Parameters with Hemorrhagic Transformation and Clinical Outcome After Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients [J]. Curr Neurovasc Res, 2020, 17(5): 736-744

[13] 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

[14] Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)[J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61

[15] 孟凯涛, 张建国, 刘崇, 等. Solitaire AB 支架机械取栓联合阿替普酶静脉溶栓对急性缺血性脑卒中患者的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(1): 131-135

[16] Borghi C, Domienik-Karłowicz J, Tykarski A, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update[J]. Cardiol J, 2021, 28(1): 1-14

[17] Arba F, Rinaldi C, Caimano D, et al. Blood-Brain Barrier Disruption and Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke: Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Front Neurol, 2021, 11(21): 594613

[18] Chen Z, Chen H, Zhang Y, et al. Lower uric acid level may be

associated with hemorrhagic transformation but not functional outcomes in patients with anterior circulation acute ischemic stroke undergoing endovascular thrombectomy [J]. Metab Brain Dis, 2020, 35(7): 1157-1164

[19] Vila E, Solé M, Masip N, et al. Uric acid treatment after stroke modulates the Krü ppel-like factor 2-VEGF-A axis to protect brain endothelial cell functions: Impact of hypertension [J]. Biochem Pharmacol, 2019, 164(10): 115-128

[20] Moretti R, Giuffré M, Caruso P, et al. Homocysteine in Neurology: A Possible Contributing Factor to Small Vessel Disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 2051

[21] Xiong J, Ma F, Ding N, et al. miR-195-3p alleviates homocysteine-mediated atherosclerosis by targeting IL-31 through its epigenetics modifications[J]. Aging Cell, 2021, 20(10): e13485

[22] 崔雪琼, 李梦檀, 丁娜娜. 缺血性脑卒中病人血清 Hcy 与 NSE、S100B 表达及侧支循环建立的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(6): 1033-1036

[23] Li W, Yuan W, Zhang D, et al. LCZ696 Possesses a Protective Effect Against Homocysteine (Hcy)-Induced Impairment of Blood-Brain Barrier (BBB) Integrity by Increasing Occludin, Mediated by the Inhibition of Egr-1[J]. Neurotox Res, 2021, 39(6): 1981-1990

[24] Tchantchou F, Goodfellow M, Li F, et al. Hyperhomocysteinemia-Induced Oxidative Stress Exacerbates Cortical Traumatic Brain Injury Outcomes in Rats[J]. Cell Mol Neurobiol, 2021, 41(3): 487-503

[25] 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中华心血管病杂志编辑委员会. 超高危动脉粥样硬化性心血管疾病患者血脂管理中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(4): 280-286

[26] Banach M, Burchardt P, Chlebus K, et al. PoLA/CFPiP/PCS/PSLD/PSD/PSH guidelines on diagnosis and therapy of lipid disorders in Poland 2021[J]. Arch Med Sci, 2021, 17(6): 1447-1547

[27] Wu Z, Huang Z, Lichtenstein AH, et al. The risk of ischemic stroke and hemorrhagic stroke in Chinese adults with low-density lipoprotein cholesterol concentrations <70 mg/dL[J]. BMC Med, 2021, 19(1): 142

[28] Lv G, Wang GQ, Xia ZX, et al. Influences of blood lipids on the occurrence and prognosis of hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction: a case-control study of 732 patients [J]. Mil Med Res, 2019, 6(1): 2

[29] Paukner K, Králová Lesná I, Poledne R. Cholesterol in the Cell Membrane-An Emerging Player in Atherogenesis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(1): 533

[30] Bang OY, Saver JL, Alger JR, et al. Patterns and predictors of blood-brain barrier permeability derangements in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2009, 40(2): 454-461

（上接第 1922 页）

[17] 朱炜,罗立,费春美. 沙库巴曲缬沙坦联合参附注射液对慢性充血性心力衰竭心室重塑和细胞因子的影响 [J]. 广东医学, 2021, 42(2): 229-233

[18] 赵婷,曹雅雯,刘宇,等. 参附注射液治疗急性心力衰竭的 Meta 分析及 GRADE 评价[J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(1): 68-77

[19] Chen RJ, Rui QL, Wang Q, et al. Shenfu injection attenuates lipopolysaccharide-induced myocardial inflammation and apoptosis in rats[J]. Chin J Nat Med, 2020, 18(3): 226-233

[20] 卢玺宇,田伟,吴爱玲,等. 参附注射液治疗急性重型脑外伤的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(8): 948-951

[21] Leonetti A, Sharma S, Minari R, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer [J]. Br J Cancer. 2019, 121(9): 725-737

[22] Wang L, Liu J, Liu J, et al. GLRX inhibition enhances the effects of geftinib in EGFR-TKI-resistant NSCLC cells through FoxM1 signaling pathway[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2019, 145(4): 861-872

[23] Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC[J]. N Engl J Med, 2020, 382(1): 41-50

[24] Garon EB, Hellmann MD, Rizvi NA, et al. Five-Year Overall Survival for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Treated With Pembrolizumab: Results From the Phase I KEYNOTE-001 Study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(28): 2518-2527

[25] Shu CA, Gainor JF, Awad MM, et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6): 786-795

[26] Wang ZY, Fu SZ, Xu L, et al. Impact of Shenfu injection on a composite of organ dysfunction development in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2020, 21(1): 738

[27] Wu H, Dai Z, Liu X, et al. Pharmacodynamic Evaluation of Shenfu Injection in Rats With Ischemic Heart Failure and Its Effect on Small Molecules Using Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization-Mass Spectrometry Imaging[J]. Front Pharmacol, 2019, 26(10): 1424

[28] Lu Y, Xue J, Deng T, et al. Safety and feasibility of CRISPR-edited T cells in patients with refractory non-small-cell lung cancer [J]. Nat Med, 2020, 26(5): 732-740

[29] Satouchi M, Nosaki K, Takahashi T, et al. First-line pembrolizumab vs chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer: KEYNOTE-024 Japan subset [J]. Cancer Sci, 2020, 111 (12): 4480-4489

[30] Bott MJ, Yang SC, Park BJ, et al. Initial results of pulmonary resection after neoadjuvant nivolumab in patients with resectable non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 158(1): 269-276