

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.10.019

血清 AGEs、sRAGE 水平与急性脑梗死后出血性转化的相关性 *

尹丽鹤¹ 刘娜² 方晓康¹ 史红刚¹ 牛媛¹ 刘秋武¹ 李莹超³

(1 西安交通大学第一附属医院神经内科 陕西 西安 710089; 2 空军军医大学附属第一医院神经内科 陕西 西安 710032;

3 第一临床医学院临床医学科 陕西 西安 710021)

摘要 目的:探讨血清晚期糖基化终末产物(AGEs)及可溶性晚期糖基化终末产物受体(sRAGE)与急性脑梗死后出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)的相关性。**方法:**将 2017 年 1 月至 2019 年 12 月于我院诊治的 131 例急性脑梗死患者纳入研究对象,根据患者是否出现出血性转化将其分为 HT 组及 NHT 组,比较两组患者 AGEs、sRAGE 等实验室指标,采用多因素 Logistic 回归模型对影响急性脑梗死出血性转化的因素进行分析,并采用 Pearson 相关模型对血清中 AGEs 水平与 sRAGE 水平的相关性进行分析。**结果:**HT 组患者合并糖尿病史、心房颤动病史比例、脑栓塞比例、梗死面积、采用抗凝治疗比例及血清中 IL-1 β 、TNF- α 、AGEs 水平明显高于 NHT 组(均 $P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析示大梗死面积、高 IL-1 β 、TNF- α 及 AGEs 水平是患者出现急性脑梗死后出血性转化的保护因素(OR=0.625, 0.832, 0.874, 0.708; 均 $P<0.05$),而无抗凝治疗、高 sRAGE 则是患者出现急性脑梗死后出血性转化的危险因素(OR=10.901, 1.004; 均 $P<0.05$);相关性分析示血清中 sRAGE 水平与 AGEs、IL-1 β 及 TNF- α 水平呈明显负相关($\rho=-0.852, -0.828, -0.826$; 均 $P<0.05$)。**结论:**血清 AGEs 是急性脑梗死患者出现出血性转化的危险因素,而 sRAGE 则是保护因素,sRAGE 可能通过抑制 RAGE 与 AGEs 结合,从而减少释放炎症介质,减轻血管损伤,降低 HT 发生风险。

关键词:晚期糖基化终末产物;可溶性晚期糖基化终末产物受体;急性脑梗死;出血性转化

中图分类号:R743;R446 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)10-1893-05

Correlation between Serum AGEs and sRAGE Levels and Hemorrhagic Transformation after Acute Cerebral Infarction*

YIN Li-he¹, LIU Na², FANG Xiao-kang¹, SHI Hong-gang¹, NIU Yuan¹, LIU Qiu-wu¹, LI Ying-bao³

(1 Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710089, China;

2 Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China;

3 Department of clinical medicine, first clinical medical college, Xi'an, Shaanxi, 710021, China)

ABSTRACT Objective: To explore the correlation between serum advanced glycosylation end products (AGEs) and soluble phase glycosylation end product receptors (sRAGE) and hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction. **Methods:** A total of 131 patients with acute cerebral infarction diagnosed and treated in our hospital from January 2017 to December 2019 were included in the study. They were divided into HT group and NHT group according to whether hemorrhagic transformation occurred. The AGEs, sRAGE and other related laboratory indicators, using multi-factor Logistic regression model to analyze the factors affecting hemorrhagic transformation of acute cerebral infarction, and Pearson correlation model to analyze the correlation between serum AGEs and sRAGE. **Results:** The proportion of patients with HT group combined with diabetes history, atrial fibrillation history, cerebral embolism ratio, infarct size, the proportion of anticoagulant therapy and serum levels of IL-1 β , TNF- α , and AGEs were significantly higher than those of NHT group (all $P<0.05$). There were no significant differences in age, gender and other general data of the two groups of patients and laboratory indicators such as PLT and TC (both $P>0.05$); multivariate logistic regression analysis showed large infarct size, high IL-1 β , TNF- α and AGEs Level is a protective factor for hemorrhagic conversion after acute cerebral infarction (OR=0.625, 0.832, 0.874, 0.708; all $P<0.05$), while no anticoagulation therapy and high sRAGE are hemorrhagic conversion after acute cerebral infarction Risk factors (OR=10.901, 1.004; all $P<0.05$); correlation analysis showed that serum sRAGE levels were significantly negatively correlated with AGEs, IL-1 β and TNF- α levels ($\rho=-0.852, -0.828, -0.826$; Both $P<0.05$). **Conclusion:** Serum AGEs is a risk factor for hemorrhagic conversion in patients with acute cerebral infarction, and sRAGE is a protective factor. sRAGE may inhibit the combination of RAGE and AGEs, thereby reducing the release of inflammatory mediators, vascular damage, and the risk of HT.

Key words: Advanced glycation end products; Soluble receptor for advanced glycation end products; Acute cerebral infarction; Hemorrhagic transformation

Chinese Library Classification(CLC): R743; R446 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)10-1893-05

* 基金项目:西安医学院 2016 青年科研基金项目(2016QN20)

作者简介:尹丽鹤(1976-),女,硕士研究生,副主任医师,电话:13319270525

(收稿日期:2020-08-09 接受日期:2020-08-30)

前言

出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)是急性脑梗塞患者常见并发症,多发于缺血/再灌注治疗后,主要因金属蛋白酶活化及严重内皮损伤以致破坏内皮完整性,增加出血风险,是导致患者早期死亡及残疾等预后不良的主要影响因素之一^[1-5]。晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)可通过促进氧化应激,诱导多种转录因子激活,并产生促炎及炎性介质^[6]。晚期糖基化终产物受体(Receptor for advanced glycation end products, RAGEs)可与 AGEs 等多种配体结合。可溶性期糖基化终末产物受体(Soluble phase glycosylation end product receptor, sRAGE)有结合 AGEs 的能力,因缺乏细胞内信号转导能力,可阻止 RAGE 激活,减少炎症损伤^[7]。现关于 HT 与 AGEs 及 sRAGE 水平相关性研究较少,故本试验基于此对急性脑梗死患者体内 AGEs 及 sRAGE 水平与 HT 的相关性进行分析,现将结果报道如下。

1 资料及方法

1.1 一般资料

将 2017 年 1 月至 2019 年 12 月于我院诊治的 131 例急性脑梗死患者纳入研究,诊断参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[8]。纳入标准:①经 CT/MRI 检查明确诊断为急性脑梗死;②发病≤72 h;③病情资料完整者。排除标准:①合并严重心、脑、肝肾功能损伤者;②近 3 月有手术史者;③合并凝血功能障碍者;④合并血液系统疾病、自身免疫性疾病及恶性肿瘤等;⑤合并严重感染者;⑥合并精神、意识障碍,不能配合者。所有患者均对本试验知情,并签署知情同意书。

1.2 方法

所有患者入院后均予常规抗板、他汀治疗及改善循环、营养神经等对症治疗,并未进行溶栓或机械性取栓治疗。在入院后 1 周复查头 CT 或 MRI,根据患者是否出现颅内出血将其分为出血性转化组(HT 组)及非出血性转化组(NHT 组),若患者出现临床症状加重时,随时复查影像学指标,比较两组患者的一般临床资料及相关实验室指标。CT 或 MRI 由 2 名高年资影像学医师独立阅片,当诊断结果不一致时由上级医师进行讨论、决定。

1.3 观察指标

1.3.1 一般资料 收集患者年龄、性别、身体质量指数(Body Mass Index, BMI);是否有吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动、冠心病及脑卒中或 TIA 病史;入院前是否使用抗凝治疗、抗血小板治疗及他汀药物治疗;根据 TOAST 标准^[9]将患者分为大动脉粥样硬化性脑梗死、小动脉闭塞性脑梗死及心源性脑栓塞等分型;并根据患者 CT 或 MRI 等影像学指标记录患者梗死部位,计算梗死面积及起病形式;采用美国国立卫生研究卒中量表(NHSS)对患者入院时的神经缺损进行评分;并记录患者入院时血压(收缩压、舒张压)。

1.3.2 实验室指标 所有患者均于入院时急诊抽取静脉血备用。

(1)血小板计数(PLT)采用全自动血液分析仪对患者体内 PLT 水平进行检测。试剂盒购自希森美康医用电子(上海)有限公司,希森美康 XIV-2800,批号:20160514。(2)血脂采用

全自动生化分析仪对患者体内总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)及低密度脂蛋白(LDL-C)水平进行检测。试剂盒购自中生北控生物科技股份有限公司,雅培 C16000,批号:92648048;(3)炎症因子指标采用酶联免疫吸附法对患者体内白介素-6(IL-6)、白介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及超敏 C-反应蛋白(Hs-CRP)水平进行检测。试剂盒购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,迈瑞 C3510,批号 20161019。(4)采用全自动凝血分析仪对患者体内纤维蛋白原(Fib)水平进行检测。试剂盒购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,迈瑞 BC30S,批号 20160907。(5)AGEs 及 sRAGE 采用酶联免疫吸附法对患者体内 AGEs 及 sRAGE 水平进行检测。试剂盒购自上海研生实业有限公司,美国 R&D 公司生产,批号 20160715。

1.4 数据分析

所有数据均采用 SPSS 22.0 软件(中文版)进行分析,计数资料采用 n(例)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布的数据组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的数据组间比较采用秩和检验;采用多因素 Logistic 回归模型对影响出血性转化的因素进行分析;采用 Pearson 相关分析对 AGEs 与 sRAGE 的相关性进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料和临床资料比较

对两组患者的年龄、性别等一般资料进行比较,结果显示 HT 组患者合并糖尿病史或/和心房颤动病史比例、脑栓塞比例、梗死面积及采用抗凝治疗比例明显高于 NHT 组患者(均 $P < 0.05$),而两组患者的年龄、性别、BMI 等指标间无明显差异(均 $P > 0.05$),见表 1。

2.2 两组患者实验室指标比较

HT 组患者的 IL-1 β 、TNF- α 及 AGEs 水平明显高于 NHT 组($t=3.206, 3.649, 5.393$; 均 $P < 0.05$),而 HT 组患者 sRAGE 水平明显低于 NHT 组患者($t=6.339$; $P=0.000$);而两组患者 PLT、TC 等实验室指标间无明显差异(均 $P > 0.05$),见表 2。

2.3 影响急性脑梗死后出血性转化的多因素 Logistic 分析

多因素 Logistic 回归分析示大梗死面积、高 IL-1 β 、TNF- α 及 AGEs 水平是患者出现急性脑梗死后出血性转换的有利因素($OR=0.625, 0.832, 0.874, 0.708$; 均 $P < 0.05$),而无抗凝治疗、高 sRAGE 则是患者出现急性脑梗死后出血性转换的不利因素($OR=10.901, 1.004$; 均 $P < 0.05$),见表 3。

2.4 sRAGE 水平与 AGEs、IL-1 β 及 TNF- α 水平的相关性分析

相关性分析示血清中 sRAGE 水平与 AGEs、IL-1 β 及 TNF- α 水平呈明显负相关($\rho=-0.852, -0.828, -0.826$; 均 $P < 0.05$),见图 1~3。

3 讨论

HT 为脑梗死的主要不良进展之一,为急性缺血性脑梗死患者自然演变或因溶栓、取栓等再灌注治疗引起的炎症并发症,可分为出血性脑梗死及实质性血肿,临床症状表现不一,轻度"出血性脑梗死"患者无症状,而严重的"实质性血肿"则

表 1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general information between the two groups

Information	HT group(n=42)	NHT group(n=89)	t/ χ^2	P
Age($\bar{x} \pm s$; years)	62.27 $\pm$ 7.36	61.89 $\pm$ 7.65	0.269	0.789
Bender(case)				
male	20	46	0.189	0.664
female	22	43		
BMI($\bar{x} \pm s$; kg·m ²)	22.49 $\pm$ 6.98	23.02 $\pm$ 7.11	0.401	0.689
Smoking history(case)	16	43	1.204	0.273
Drinking history(case)	12	31	0.507	0.476
History of hypertension(case)	28	50	1.303	0.254
History of diabetes(case)	28	35	8.544	0.003
History of hyperlipidemia(case)	11	12	3.183	0.074
History of atrial fibrillation(case)	10	9	4.317	0.038
History of CDA(case)	9	14	0.640	0.424
History of stroke or TIA(case)	5	9	0.096	0.757

续表 1 两组患者临床资料比较

Table 1(Continued) Comparison of clinical data between the two groups

Information	HT group(n=42)	NHT group(n=89)	χ^2	P
Onset form(case)				
Cerebral embolism	31	49	4.221	0.040
Cerebral thrombosis	11	40		
Infarct site(case)				
Cortex	32	55	0.167	0.683
Subcortical	17	34		
Infarct size($\bar{x} \pm s$; cm ³)	3.22 $\pm$ 1.96	1.98 $\pm$ 1.07	4.681	0.000
Types of cerebral infarction(case)				
Atherosclerosis	10	28	8.165	0.086
Small artery occlusion	16	38		
Cardiogenic cerebral embolism	14	12		
Other clear reasons	0	1		
Unclear reasons	2	10		
Anticoagulant therapy(case)	13	4	17.688	0.000
Antiplatelet therapy(case)	36	73	0.278	0.598
Statins(case)	4	10	0.088	0.767
NHIS score at admission($\bar{x} \pm s$; score)	9.61 $\pm$ 4.48	9.38 $\pm$ 3.45	0.323	0.747

表 2 两组患者实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of laboratory indicators between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Laboratory indicators	HT group(n=42)	NHT group(n=89)	t	P
PLT($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	178.86 $\pm$ 9.45	181.95 $\pm$ 8.77	1.836	0.069
TC(mmol·L ⁻¹)	4.32 $\pm$ 1.25	4.79 $\pm$ 1.39	1.864	0.065
TG(mmol·L ⁻¹)	3.12 $\pm$ 0.73	3.27 $\pm$ 0.74	1.087	0.279
HDL-C(mmol·L ⁻¹)	1.36 $\pm$ 0.07	1.39 $\pm$ 0.11	1.618	0.108
LDL-C(mmol·L ⁻¹)	2.89 $\pm$ 0.43	3.14 $\pm$ 0.97	1.595	0.113
FPG(mmol·L ⁻¹)	6.61 $\pm$ 1.19	6.59 $\pm$ 1.08	0.096	0.924
FIB(g·L ⁻¹)	4.23 $\pm$ 0.98	4.31 $\pm$ 1.17	0.384	0.702
IL-6(μ g·L ⁻¹)	12.49 $\pm$ 2.18	11.87 $\pm$ 2.39	1.424	0.157
IL-1 β (ng·L ⁻¹)	21.29 $\pm$ 3.18	19.43 $\pm$ 3.06	3.206	0.002
TNF- α (μ g·L ⁻¹)	54.01 $\pm$ 7.18	49.18 $\pm$ 7.02	3.649	0.000
Hs-CRP(mg·L ⁻¹)	15.25 $\pm$ 1.72	14.89 $\pm$ 1.61	1.168	0.245
AGEs(μ g·mL ⁻¹)	15.02 $\pm$ 3.48	11.75 $\pm$ 3.12	5.393	0.000
sRAGE(ng·L ⁻¹)	945.37 $\pm$ 256.25	1241.15 $\pm$ 245.90	6.339	0.000

表 3 影响急性脑梗死后出血性转化的多因素 Logistic 分析

Table 3 Logistic analysis of multi-factors affecting hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction

Influencing factors	β	Standard error	Wald	<i>P</i>	OR	95% CI	Confidence interval
History of diabetes	0.872	1.032	0.714	0.398	2.391	0.317	18.069
History of atrial fibrillation	-1.196	1.245	0.923	0.337	0.302	0.026	3.470
Onset form	-0.115	1.062	0.012	0.914	0.892	0.111	7.142
Infarct size	-0.469	0.232	4.097	0.043	0.625	0.397	0.985
Antiplatelet therapy	2.389	1.070	4.988	0.026	10.901	1.340	88.699
IL-1 β	-0.184	0.093	3.942	0.048	0.832	0.694	0.998
TNF- α	-0.134	0.046	8.491	0.004	0.874	0.799	0.957
AGEs	-0.345	0.090	14.653	0.000	0.708	0.593	0.845
sRAGE	0.004	0.001	9.600	0.002	1.004	1.001	1.006

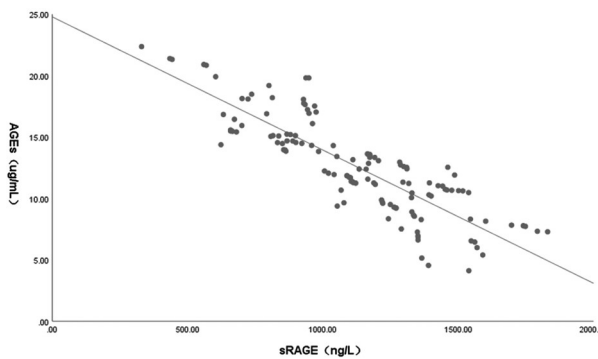


图 1 sRAGE 水平与 AGEs 水平的相关性分析

Fig.1 Correlation analysis between sRAGE level and AGEs level

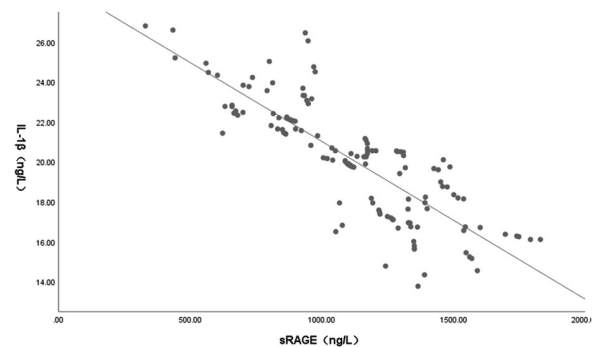


图 2 sRAGE 水平与 IL-1 β 水平的相关性分析

Fig. 2 Correlation analysis between sRAGE level and IL-1 β level

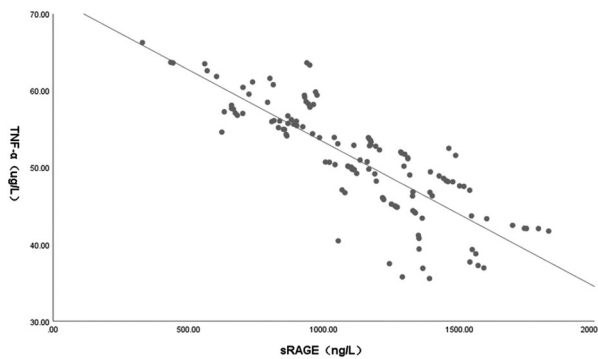


图 3 sRAGE 水平与 TNF- α 水平的相关性分析

Fig.3 Correlation analysis between sRAGE level and TNF- α level

可表现为神经功能缺损,甚至死亡,研究表明,急性缺血性脑卒中患者自发性 HT 的发病率为 10%~43%,严重影响患者预后^[10-12]。目前针对 HT 发生的病理机制尚未完全明确,现认为脑梗死患者微血管损伤,细胞连接减弱,使血脑屏障的稳定性遭到破坏,血细胞外渗所致;其次认为 HT 与脑梗死后的缺血再灌注损伤相关^[13]。而炎症使脑卒中后继发性脑损伤发生的主要影响因素,血脑屏障破坏是 HT 的潜在机制^[14,15]。

本研究通过对我院诊治的急性脑梗死患者进行分析研究,结果显示 HT 的发生率为 32.06%,与既往文献结果相一致^[16]。且通过多因素 Logistic 回归分析示大梗死面积、高 IL-1 β 、TNF- α 及 AGEs 水平是患者出现急性脑梗死后出血性转换的有利因素,而无抗凝治疗、高 sRAGE 则是患者出现急性脑梗死后出血性转换的不利因素。

当缺血或出血病变引起血流停滞时炎症级联反应迅速启动,从内皮和脑实质释放促炎介质,如 TNF- α 、IL-1、IL-6 等进一步加重组织损伤,而炎症的主要目标是破坏脑-血屏障 (BBB)或神经血管单位^[17]。IL-1 β 是缺血性脑损伤后最早出现的促炎性细胞因子,可激活单核/巨噬细胞及中性粒细胞,以增强其吞噬功能,并促进其释放炎性蛋白及炎症介质,且中性粒细胞局部浸润可加剧氧化应激反应及 BBB 损伤。此外,促炎介质可通过破裂的 BBB 或脑脊液引流系统进入全身循环,使系统性炎症反应增强,而 BBB 破裂与脑梗死后病理性脑水肿等许多并发症相关,且 BBB 分解也与 AIS 出血性转化的风险增高有关^[18-20]。

TNF- α 为重要的免疫调节因子,当脑组织因血管梗死受损后,星形胶质细胞产生的炎症翻译可刺激炎性细胞浸润,并释放大量的 TNF- α ,破坏血脑屏障,加重脑组织的炎症反应,使脑损伤加重。且过度合成、释放的 IL-1 β 及 TNF- α 可促进基质金属蛋白酶 9 合成,进一步促进炎症细胞因子迁移、释放,使梗死血管的损伤进一步加重。而炎症因子释放增加,可导致一系列连锁反应,使血管炎症反应加重,使梗死灶内的血管功能过度活化。此外,因脑梗死引起炎症反应所激活的炎症介质,可使缺血灶中心区及周围去的血管通透性增加,而过度释放的炎症细胞最终可导致血管破裂、出血^[21-23]。

AGEs 为免疫球蛋白超家族多配体受体,是由还原糖的碳基与核酸、蛋白质等游离氨基间发生非酶反应产生的稳定化合物,其来源于饮食,亦可在人体内部形成,广泛分布于血管、内

皮系统,在平滑肌细胞、单核细胞等细胞中广泛表达,可作为一种信号蛋白参与结构重建及清除衰老组织的过程,但在病理状态下,AGEs 可通过在细胞外基质沉积、免疫炎症及氧化应激等反应导致细胞结构及功能异常,损伤血管^[24,25]。AGEs 还可通过修饰 Tau 及 A β 蛋白,从而影响线粒体功能,造成氧化应激损伤,进而引发炎症,损伤血管内皮,影响血脑屏障通透性等^[26,27]。此外,AGEs 还可通过与相关受体结合,促进内皮素 1 表达,从而降低依前列醇的表达水平,破坏内皮细胞平衡,激活免疫炎症反应,进而诱发 HT^[28]。

RAGE 作为细胞表面免疫球蛋白超家族多配体受体,其细胞外域含有 3 个免疫球蛋白样区域,其中 V 结构可与 AGEs 等多种配体结合,目前 AGEs 与 RAGE 结合后的作用机制尚未完全明确,目前认为系通过激活核因子 κ B 途径发挥作用。AGEs 与 RAGE 结合后可诱导单核细胞趋化,并激活氧化应激反应,产生大量氧自由基,进而激活核因子 κ B 信号转导通路,释放 IL-1 β 、TNF- α 等多种细胞因子,以增强炎症反应及组织损伤^[29,30]。核因子 κ B 激活可使 RAGE 表达水平增加,而上调的 RAGE 水平会进一步激活核因子 κ B,形成恶性循环。

而 sRAGE 系由多种细胞合成并分泌,为一种剪接变体,可与 AGEs 结合,但不能传导信号,可与 RAGE 竞争性 AGEs 结合,减少或阻断 AGEs 及 RAGE 的结合,从而使炎症递质释放减少,减轻炎症反应及内皮细胞损伤^[31]。

本试验结果显示,出现 HT 患者的 AGEs 水平明显高于 NHT 患者,而 sRAGE 水平明显低于 NHT 患者,且相关性分析示,患者血清中 sRAGE 水平与 AGEs、IL-1 β 及 TNF- α 水平呈明显负相关,提示发生 HT 患者体内的 sRAGE 表达水平下降,而下降的 sRAGE 水平可能使 AGEs 与 RAGE 结合度增加,而 RAGE 与过度增殖的 AGEs 相结合后,可激活核因子 κ B 信号转导通路,从而使 IL-1 β 、TNF- α 等细胞因子的表达增加,使患者体内炎症反应加重,进一步损伤血脑屏障完整性,使其通透性增加,最终导致 HT。此外,大面积脑梗塞、抗板治疗亦是导致患者出现 HT 的独立影响因素,故在临床治疗时,应该根据患者病情进行综合分析,选择适合的治疗方案,并积极干预,防治 HT 出现,以改善患者预后。

综上,急性脑梗死患者大面积脑梗死、抗板治疗及体内高 AGEs 水平及低 sRAGE 水平是 HT 发生的独立危险因素,而 sRAGE 可能通过系通过与 RAGE 竞争性结合 AGEs,从而减少释放炎症介质,降低 HT 发生风险。但本试验纳入样本相对较小,研究指标相对局限,且限于实验技术并未对 RAGE 水平进行检测,故应进一步对急性脑梗死患者体内 AGEs、sRAGE 及 RAGE 水平与 HT 的相关性进行研究。此外,还应进一步分析脑梗死面积与 HT 发生的相关性进行分析,以便为临床干预提供相应靶点及理论依据。

参考文献(References)

- [1] Muscari A, Faccioli L, Lega MV, et al. Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes[J]. Brain Behav, 2020, 10(1): e01497
- [2] Salas-Perdomo A, Miró-Mur F, Gallizioli M, et al. Role of the S1P pathway and inhibition by fingolimod in preventing hemorrhagic transformation after stroke[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 8309
- [3] Kaesmacher J, Kaesmacher M, Maegerlein C, et al. Hemorrhagic Transformations after Thrombectomy: Risk Factors and Clinical Relevance[J]. Cerebrovasc Dis, 2017, 43(5-6): 294-304
- [4] Huang GQ, Zeng YY, Cheng QQ, et al. Low triiodothyronine syndrome is associated with hemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11 (16): 6385-6397
- [5] Correction to: 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2018, 49(3): e138
- [6] Perrone A, Giovino A, Benny J, et al. Advanced Glycation End Products (AGEs): Biochemistry, Signaling, Analytical Methods, and Epigenetic Effects[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 3818196
- [7] Wang X, Xu T, Mungun D, et al. The Relationship between Plasma Soluble Receptor for Advanced Glycation End Products and Coronary Artery Disease[J]. Dis Markers, 2019, 2019: 4528382
- [8] 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
- [9] Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study[J]. Stroke, 2001, 32(12): 2735-2740
- [10] 王海东, 张璐, 王洁, 等. C5.0 决策树与 RBF 神经网络模型用于急性缺血性脑卒中出血性转化的风险预测性能比较[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(2): 227-232
- [11] Mechtouff L, Bochaton T, Paccalet A, et al. Matrix Metalloproteinase-9 Relationship With Infarct Growth and Hemorrhagic Transformation in the Era of Thrombectomy[J]. Front Neurol, 2020, 11: 473
- [12] Inanc Y, Inanc Y. The effects of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios on prognosis in patients undergoing mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke [J]. Ann Ital Chir, 2018, 89: 367-373
- [13] 陈艳超, 雷春艳, 刘鸣. 急性脑梗死后出血转化与术前抗栓治疗的相关性研究[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, (4): 174-179
- [14] Qun S, Tang Y, Sun J, et al. Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio Predicts 3-Month Outcome of Acute Ischemic Stroke [J]. Neurotox Res, 2017, 31(3): 444-452
- [15] Pikija S, Sztrija LK, Killer-Oberpfalzer M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts intracranial hemorrhage after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke [J]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 319
- [16] 鲁文先, 苏毅鹏, 陈金波. 急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓的疗效及出血性转化影响因素分析 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25 (001): 29-33
- [17] Lattanzi S, Brigo F, Trinka E, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Acute Cerebral Hemorrhage: a System Review [J]. Transl Stroke Res, 2019, 10(2): 137-145
- [18] Song SY, Zhao XX, Rajah G, et al. Clinical Significance of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients With Ischemic Stroke or Hemorrhagic Stroke: An Updated Meta-Analysis [J]. Front Neurol, 2019, 10: 1032

- lar Metal-Enhanced Titanium Dental Implants: Interim Results from an International Proof-of-Principle Study[J]. Clin Implant Dent Relat Res, 2015, 17(S1): e308-320
- [18] Petite H, Viateau V, Bensaid W, et al. Tissue-engineered bone regeneration[J]. Nat Biotechnol, 2000, 18(9): 959-963
- [19] Dou X, Wei X, Liu G, et al. Effect of Porous Tantalum on Promoting the Osteogenic Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in vitro Through the MAPK/ERK Signal Pathway [J]. J Orthop Translat, 2019, 15(19): 81-93
- [20] Barrere F, van der Valk CM, Meijer G, et al. Osteointegration of biomimetic apatite coating applied onto dense and porous metal implants in femurs of goats [J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2003, 67(1): 655-665
- [21] Tas AC. The use of physiological solutions or media in calcium phosphate synthesis and processing [J]. Acta Biomater, 2014, 10 (5): 1771-1792
- [22] Hsu HC, Wu SC, Hsu SK, et al. Effect of different post-treatments on the bioactivity of alkali-treated Ti-5Si alloy [J]. Biomed Mater Eng, 2017, 28(5): 503-514
- [23] Kokubo T, Yamaguchi S. Novel bioactive materials developed by simulated body fluid evaluation: Surface-modified Ti metal and its alloys[J]. Acta Biomater, 2016, 15(44): 16-30
- [24] 李振宗,薛亚轲,高华.微弧氧化和碱处理技术在多孔钽修复兔颅骨缺损中的应用[J].中国实验动物学报, 2019, 27(3): 316-322
- [25] 董伟,刘洪臣.钽及多孔钽表面改性技术在组织工程学及口腔医学的研究进展[J].中华老年口腔医学杂志, 2017, 15(2): 113-116
- [26] Shimko DA, Shimko VF, Sander EA, et al. Effect of porosity on the fluid flow characteristics and mechanical properties of tantalum scaffolds[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2005, 73(2): 315-24
- [27] 丁孝权,刘兴旺,陈俊,等.多孔钽在骨组织工程中的研究进展[J].中国修复重建外科杂志, 2018, 32(6): 753-757
- [28] 李玮. 即刻种植后骨组织引导再生术对骨缺损骨再生的成骨能力研究[J]. 中国基层医药, 2020, 27(8): 961-965
- [29] 宋子鉴,郑欣,王进,等.成年兔桡骨骨缺损模型的骨缺损长度探讨[J].实验动物与比较医学, 2018, 38(3): 182-187
- [30] Garnavos C. Treatment of aseptic non-union after intramedullary nailing without removal of the nail[J]. Injury, 2017, 48(1): S76-S81
- (上接第 1897 页)
- [19] Merali Z, Huang K, Mikulis D, et al. Evolution of blood-brain-barrier permeability after acute ischemic stroke [J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171558
- [20] Jiang X, Andjelkovic AV, Zhu L, et al. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke [J]. Prog Neurobiol, 2018, 163-164: 144-171
- [21] Németh T, Mócsai A, Lowell CA. Neutrophils in animal models of autoimmune disease[J]. Semin Immunol, 2016, 28(2): 174-86
- [22] Lee JH, Wei ZZ, Cao W, et al. Regulation of therapeutic hypothermia on inflammatory cytokines, microglia polarization, migration and functional recovery after ischemic stroke in mice [J]. Neurobiol Dis, 2016, 96: 248-260
- [23] Chen X, Wang Y, Fu M, et al. Plasma Immunoproteasome Predicts Early Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(1): 49-56
- [24] Rabbani N, Thornalley PJ. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2018, 93(4): 803-813
- [25] 翟云,杨柳,任薇薇,等.脑梗死患者血浆晚期糖基化终产物、一氧化氮水平与颈动脉粥样硬化的关系研究 [J]. 临床误诊误治, 2020, 33(2): 90-95
- [26] Adams ML, Grandpre J. Dose-response gradients between a composite measure of six risk factors and cognitive decline and cardiovascular disease[J]. Prev Med, 2016, 91: 329-334
- [27] Hussain M, Bork K, Gnanapragassam VS, et al. Novel insights in the dysfunction of human blood-brain barrier after glycation [J]. Mech Ageing Dev, 2016, 155: 48-54
- [28] 刘青波,李虹伟.晚期糖基化终末产物与动脉粥样硬化[J].中国心血管杂志, 2018, 23(1): 87-91
- [29] Walker D, Lue LF, Paul G, et al. Receptor for advanced glycation endproduct modulators: a new therapeutic target in Alzheimer's disease[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2015, 24(3): 393-399
- [30] Cambria RA, Anderson RJ, Dikdan G, et al. Leukocyte activation in ischemia-reperfusion injury of skeletal muscle [J]. J Surg Res, 1991, 51(1): 13-17
- [31] 张婧,邹玉安,薛茜,等.缺血预处理对大鼠大脑皮质晚期糖基化终末产物受体和 Toll 样受体 4 的影响[J].中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(1): 83-88