

## • 综 述 •

## 急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化的研究进展

朱健行 张蓓 李亚军

【中图分类号】 R743.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2019)05-0638-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.05.034

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)最有效的药物治疗是超早期使用重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓,但在恢复缺血脑组织血流灌注的同时也增加了出血转化(hemorrhagic transformation, HT)的风险,有可能对神经功能恢复产生不利影响,甚至增加患者的病死率。现阶段国内诸多医疗机构尚未建立有效的静脉溶栓体系,且溶栓后再出血的风险限制了溶栓的应用。本研究通过对 AIS 静脉溶栓后 HT 的发病机制、危险因素、生物学指标及基因表达的研究现状进行综述,帮助临床医师对溶栓的效果及预后进行准确预测。

1995 年 NINDS<sup>[1]</sup>研究率先证明 AIS 发病 3 h 内使用 rt-PA 静脉溶栓可使患者受益,2008 年 ECASS III<sup>[2]</sup>将 AIS 静脉溶栓时间窗延迟到 4.5 h,如今静脉溶栓更是成为国内外指南推荐治疗 AIS 的有效手段之一,其广泛应用也推动了临床上对 HT 的研究。严重 HT 因伴有临床症状的恶化被称为症状性脑出血(symptomatic intracranial hemorrhage, SICH),是静脉溶栓最危险的并发症,往往预后不良。有研究表明,AIS 静脉溶栓后 24~36 h 发生 SICH 的比例可高达 6.4%<sup>[3]</sup>,故有必要深入研究 HT 及 SICH 以提高溶栓的安全性。

## 1 rt-PA 静脉溶栓治疗后 HT 的发生机制

### 1.1 基质蛋白降解

基质蛋白降解与 HT 的关系已成共识,其中基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)起主要作用。有研究表明,MMP-9 在脑组织缺血再灌注后过度表达,通过降解基质蛋白而致 HT,而中性粒细胞在 MMP-9 的产生和基质蛋白降解过程中均起重要作用<sup>[4]</sup>。Jickling<sup>[5]</sup>认为,MMP-9、MMP-3、MMP-2 均参与 HT 的发生,早期 HT 主要由 MMP-2 和 MMP-9 介导,晚期 HT 由三者共同参与所致。亦有观点认为,高血糖通过增加缺血性脑卒中后 MMP-3 的活性,参与基质蛋白降解致 HT, MMP-3 抑制剂则既可预防 HT,又可改善脑卒中的预后<sup>[6]</sup>。

### 1.2 纤维蛋白原降解

rt-PA 在抗栓的同时会降解循环血液中的纤维蛋白原,

纤维蛋白原降解产物大部分具有抗凝和抑制血小板聚集的功能,对于部分敏感人群来说体内纤维蛋白原及其降解产物的失衡导致凝血功能紊乱,严重者可诱发 HT<sup>[7-8]</sup>。

### 1.3 氧化应激反应

静脉溶栓再灌注后机体会产生大量活性氧类(Reactive oxygen species, ROS)并通过氧化应激损伤脑小动脉的平滑肌细胞和血管内皮细胞,介导血脑屏障的破坏和 HT 的发生。还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶是缺血再灌注后 ROS 的重要来源之一。动物试验表明,NADPH 氧化酶 2 和 NADPH 氧化酶 4 与 HT 相关,而 NADPH 氧化酶抑制剂 VAS2870 通过抑制缺血脑组织的氧化应激来降低 HT 的发生<sup>[9]</sup>。另有研究报道,老年小鼠血液中和侵入脑内的中性粒细胞较年轻小鼠增加,相对于单核细胞来说侵入脑内的中性粒细胞吞噬功能较弱,但可以产生更高水平的 ROS 和髓过氧化物酶通过增强氧化应激而致 HT<sup>[10]</sup>。最新研究表明,颅内小血管周围的一氧化氮、过氧化物、超氧化物在参与氧化应激的同时可激活 MMP<sup>[11]</sup>。综上所述,氧化应激反应与 HT 密切相关。

### 1.4 血管重构

血管重构是一把双刃剑,AIS 早期血管重构会增加血脑屏障通透性导致 HT,而在恢复期则可以改善缺血脑组织的血供,血管重构因子主要有血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和血管生成素 1(angiopoietin-1, Ang-1),其中 VEGF 通过增加血管通透性和介导级联反应激活 MMP-9 而致 HT<sup>[12]</sup>。动物实验表明,VEGF 亦可通过抑制紧密连接蛋白 ZO-1、Occludin 和 Claudin-5 的效应而强化基因 LOC102640519 和 HOXC13 的表达,该作用与血脑屏障的破坏相关<sup>[13]</sup>。Ang-1 参与了内皮细胞的生长、血管的重塑、成熟和稳定。最新研究显示,Ang-1 可以通过增加 Cav-1、occludin、Akt 和 ERK1/2 等蛋白的表达来降低血脑屏障的破坏和血管源性脑水肿,亦证明 Ang-1 是一种有效的抗通透性因子<sup>[14]</sup>。

### 1.5 神经炎症反应

近年来神经炎症反应在 HT 的发生过程中所起作用逐渐成为研究热点。既往研究表明,活化的小胶质细胞和浸润的炎性细胞可分泌各种促炎介质和效应分子来增强炎症反应,其中包括蛋白酶、前列腺素和活性氧等,这直接损伤了细胞或细胞外基质,故和 HT 有关<sup>[15]</sup>。Jickling<sup>[5]</sup>认为,AIS 溶栓后免疫系统被强烈激活,其中白细胞的浸润和迁移通过一

系列级联反应参与血脑屏障的破坏和 HT 的发生<sup>[5]</sup>。动物试验表明,炎症反应可导致脑白质区域血液灌注增加、血脑屏障破坏和血管源性脑水肿,且细菌脂多糖能诱导白质周围血管免疫球蛋白介导的免疫反应<sup>[16]</sup>。最新研究发现,脂肪间充质干细胞不仅通过抑制炎症因子 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的表达来保护血脑屏障,也可抑制内质网中促凋亡因子的表达来保护脑细胞<sup>[17]</sup>。

## 2 临床危险因素

### 2.1 缺血性脑卒中严重程度及部位

有研究显示大范围缺血性脑卒中中可以独立预测 HT<sup>[18]</sup>。事实上大面积缺血性脑卒中往往会加重水肿对梗死灶附近血管的压迫,使血管通透性增加,缺血部位恢复再灌注时血管易破裂。部分学者认为,前循环供血区缺血性脑卒中的患者溶栓后易并发 SICH<sup>[19]</sup>,可能因为大脑前循环起源于颈内动脉系统,提供了大脑半球大部分血流,所以易在溶栓后产生再灌注损伤。

### 2.2 血压和血糖

高血压病患者因脑血管壁长期承受过高压力,使得血管壁通透性增强,动脉壁硬化、动脉瘤形成,静脉溶栓后易并发 HT。最新研究表明,AIS 溶栓后收缩压变异及高血压可能是 HT 的危险因素<sup>[20-21]</sup>,可能的机制如下:溶栓后虽血管再通,但大脑调节功能尚未完全恢复,血压波动会损伤内皮细胞,破坏血脑屏障,进而导致 HT;此外,若侧支循环未完全开放,脑组织持续灌注不良,缺血部位受再灌注损伤的风险增加,微小的血压波动会引发严重的后果。故缺血性脑卒中急性期降压时可酌情选用起效快的降压药,避免血压波动所致不良预后。

Hu<sup>[22]</sup>通过实验发现高血糖可以作为 AIS 溶栓后 HT 的单独预测因子。高血糖诱发 HT 的机制可能如下:缺血性脑卒中急性期高血糖加重缺氧脑组织糖酵解,产生大量酸性代谢产物积聚,致血管扩张及内皮细胞的损伤,加重脑水肿;另一方面,酸性代谢产物可提高 MMP-3 和 MMP-9 的活性,破坏血脑屏障,促使 HT 的发生<sup>[6,23]</sup>。也有学者认为,缺血性脑卒中后急性期稍高血糖有利于脑组织代谢,预防 HT,但目前溶栓时血糖精细化的控制缺乏指南指导。

### 2.3 心房颤动及抗凝药物的使用

有研究显示,心房颤动与 AIS 后 HT 关<sup>[24]</sup>,然而相关指南未明确指出心房颤动是 AIS 静脉溶栓的绝对禁忌症,临床医生应全面分析患者的病情,确定治疗方案。部分学者认为,服用华法林的患者缺血性脑卒中后 HT 的风险增高,甚至某些无症状出血也会产生严重后果<sup>[25]</sup>。最新一项三盲实验以 Wistar 大鼠作为实验对象并分组,用华法林、新型抗凝药达比加群及生理盐水分别处理 7 d 后,对大鼠行短暂大脑中动脉闭塞,最后比较大鼠缺血性脑卒中后各组 HT 的发生率,结果显示华法林组 HT 发生率远高于其他组,这可能与华法林易影响 INR 值有关<sup>[26]</sup>,故华法林使用者溶栓需谨慎。

### 2.4 脑白质疏松

脑白质疏松在影像学上表现为白质信号减低,其与小血管病变有关。一项荟萃分析显示,脑白质疏松的进展与 HT

密切相关,尤其是 SICH<sup>[27]</sup>,机制可能如下:广泛小血管病变引起血管周围间隙增大,血脑屏障功能损伤,使得大分子物质穿过血脑屏障进入脑实质,损伤神经及神经纤维,导致缺血性脑卒中患者预后不佳<sup>[28]</sup>。若合并溶栓治疗,rt-PA 加重血脑屏障损伤,血液中更多的有害物质进入脑实质,进一步加重神经功能缺损。

### 2.5 其他危险因素

一项荟萃分析显示,除上述因素外另有年龄、血脂、心力衰竭、肾功能损害、缺血性心脏病、抗血小板聚集药物及他汀类药物的使用等与静脉溶栓后 HT 有关,但结果显示吸烟可降低 HT 的发生<sup>[29]</sup>,另人费解。

## 3 生物学预测指标

### 3.1 球蛋白和白蛋白水平

既往研究表明,溶栓后高水平球蛋白是 HT 的危险因素之一,可能与缺血性脑卒中急性期肝脏产生炎症细胞因子、合成阳性急性期反应产物等有关<sup>[30]</sup>。此外,血清白蛋白具有抗氧化作用,能抑制内皮细胞凋亡和减轻氧化应激反应。最新一项研究表明,血清白蛋白水平下降可以独立预测溶栓后 HT 的发生<sup>[31]</sup>。故循环中球蛋白水平过高和白蛋白水平过低均是溶栓后 HT 的危险因素。

### 3.2 转化生长因子- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)

现有观点认为,TGF- $\beta$ 1 具有保护血脑屏障的功能<sup>[32]</sup>。最新一项动物实验表明,TGF- $\beta$ 1 可以抑制 rt-PA 介导的 MMP-2 和 MMP-9 的表达,提示 TGF- $\beta$ 1 可以减少 rt-PA 诱导的基底膜降解、血脑屏障破坏和 HT<sup>[33]</sup>。事实上 TGF- $\beta$ 1、TGF- $\beta$ 2 和 TGF- $\beta$ 3 的氨基酸序列具有很高的同源性,但目前缺乏证据证明 TGF- $\beta$ 2 和 TGF- $\beta$ 3 有抑制 HT 的作用。

### 3.3 其他指标

除上述预测指标外,其余被证实的生物学指标有细胞间纤维粘连蛋白、活化蛋白 C、血管粘附蛋白-1、纤溶酶原激活剂抑制物-1、铁蛋白、S100 钙结合蛋白等<sup>[34-35]</sup>。考虑到部分指标临床难以测定,故实际应用较少。

## 4 基因表达

既往有一项研究认为,亚洲缺血性脑卒中人群经 rt-PA 治疗后继发 SICH 率较高,且这一因素不受缺血性脑卒中严重程度及血压的影响,具体机制不详<sup>[36]</sup>。Jickling<sup>[37]</sup>认为,缺血性脑卒中后 HT 发生者与未发生者有将近 30 个基因表达存在差异,包括血管内皮细胞生长抑制因子、多重凝血因子缺乏致病蛋白 2 等,这些因子可能通过调节免疫反应和凝血功能而致 HT。Mallolas 等<sup>[38]</sup>研究发现,凋亡抑制蛋白 Survivin 在缺血性脑卒中后表达增加,其中 Survivin 基因启动子区的-241C/T 的多态性会降低脑卒中后 HT 的发生率,其机制可能是通过抑制和激活不同的促血管生成因子和抑制血管生成过程中的细胞凋亡来实现对血脑屏障功能的保护。另研究表明,MMP-9 基因-1562C/T 的多态性与缺血性脑卒中后 HT 相关,其中 T 等位基因可能是缺血性脑卒

中后 HT 的保护因子<sup>[39]</sup>。一项前瞻性队列研究显示,解耦联蛋白 2(uncoupling protein 2, UCP2) 基因启动子中的-866G/A 的多态性与 AIS 患者早期血管再通后的功能恢复有关,经 logistic 回归分析发现 UCP2-866 的 A/A 基因型是调整次要变量(年龄、性别、血糖水平、基线 NIHSS 评分、血管完全再通和早期神经功能恢复)后预后良好的独立标志物<sup>[40]</sup>。对 SIRT5 基因敲除(SIRT5<sup>-/-</sup>)小鼠和野生型小鼠实行短暂性大脑中动脉闭塞后再灌注治疗,经观察发现 SIRT5<sup>-/-</sup>组小鼠神经功能恢复较好且全身炎症反应较轻,免疫组化分析显示 SIRT5<sup>-/-</sup>小鼠紧密连接蛋白 occludin 降解和血脑屏障的渗漏均弱于野生型小鼠,证明 SIRT5 基因通过降低 occludin 表达来增加血脑屏障通透性,诱发 HT<sup>[41]</sup>。另一项动物试验表明,周细胞内 PlexinB1 基因可结合脑信号蛋白 4D,进而参与血脑屏障的破坏并诱发炎症反应,提示 PlexinB1 的过度表达可能诱发 HT<sup>[42]</sup>。转录因子 NURR1 被证实是 rt-PA 在缺血缺氧过程中的 1 个作用靶点,有研究发现抑制 NURR1 可减少促炎介质(核因子  $\kappa$ B2、白介素 1 $\alpha$ 、细胞间粘附分子 1 和集落刺激因子 2)的表达、保护血管内皮功能并降低 HT<sup>[43]</sup>。另有报道称颗粒蛋白前体(progranulin, PGRN)可以抑制急性脑缺血的多种脑损伤机制,经静脉注射重组 PGRN 可显著减轻脑水肿、抑制 HT 和改善预后。此外,PGRN 基因的突变与额颞叶变性有关,故 PGRN 基因可能作为 1 个新的治疗靶点提供脑保护,但目前缺乏进一步研究证实<sup>[44]</sup>。最新研究表明,部分 microRNA 可靶向作用于 NADPH 氧化酶 2 和 NADPH 氧化酶 4 来减少 AIS 患者 HT 的发生率,其中包括 microRNA-29a、microRNA-29c、microRNA-126a、microRNA-132、microRNA-136、microRNA-138、microRNA-139、microRNA-153、microRNA-337 和 microRNA-376a,上述 microRNA 亦或可作为新的治疗靶点预防 HT<sup>[45]</sup>。

## 5 小 结

本研究就 AIS 溶栓后 HT 的发病机制、危险因素、生物学预测指标和基因表达进行了探讨。HT 的发病机制是一个复杂的过程,涵盖了基质蛋白降解、纤维蛋白原降解、氧化应激反应、血管重塑、神经炎症反应等,然而对其病理生理学发生机制的研究仍存在很大盲区。缺血性脑卒中后 HT 的新型危险因素和预测指标被不断挖掘,有助于临床医师迅速准确预测 HT、减少 HT 的发生以及早期预防治疗。目前,基因表达与 HT 的关系及其具体机制不甚清楚,对既往有缺血性脑卒中病史、一级亲属有缺血性脑卒中病史者进行高危基因的检测,对于 HT 的预防有一定价值。

## 参 考 文 献

- [1] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 1995, 333(24): 1581-1587.
- [2] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4[J]. 5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J

- Med, 2008, 359(13): 1317-1329.
- [3] Gao Y, Churilov L, Teo S, et al. Remote intracerebral haemorrhage post intravenous thrombolysis: Experience from an Australian stroke centre [J]. Journal of Clinical Neuroscience, 2015, 22(2): 352-356.
- [4] Turner RJ, Sharp FR. Implications of MMP9 for blood brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke[J]. Front Cell Neurosci, 2016, 10: 56.
- [5] Jickling GC, Liu DZ, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans[J]. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2014, 34(2): 185-199.
- [6] Hafez S, Abdelsaid M, El-Shafey S, et al. Matrix metalloproteinase 3 exacerbates hemorrhagic transformation and worsens functional outcomes in hyperglycemic stroke[J]. Stroke, 2016, 47(3): 843-851.
- [7] Vandelli L, Marietta M, Gambini MA, et al. Fibrinogen decrease after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients is a risk factor for intracerebral hemorrhage[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2015, 24(2): 394-400.
- [8] Sun XH, Berthiller J, Trouillas P, et al. Early fibrinogen degradation coagulopathy: A predictive factor of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis[J]. J Neurol Sci, 2015, 351(1/2): 109-114.
- [9] Tuo YH, Liu Z, Chen JW, et al. NADPH oxidase inhibitor improves outcome of mechanical reperfusion by suppressing hemorrhagic transformation[J]. J Neurointerv Surg, 2016, 9(5): 492-498.
- [10] Ritzel RM, Lai YJ, Crapser JD, et al. Aging alters the immunological response to ischemic stroke [J]. Acta Neuropathol, 2018, 136(1): 89-110.
- [11] Da SA, Argibay B, Iglesias-Rey R, et al. Vectorized nanodelivery systems for ischemic stroke: A concept and a need[J]. J Nanobiotechnology, 2017, 15(1): 30.
- [12] Kanazawa M, Takahashi T, Nishizawa MA. Therapeutic strategies to attenuate hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator treatment for acute ischemic stroke[J]. J Atheroscler Thromb, 2017, 24(3): 240-253.
- [13] Wu L, Ye Z, Pan Y, et al. Vascular endothelial growth factor aggravates cerebral ischemia and reperfusion-induced blood-brain-barrier disruption through regulating LOC102640519/HOXC13/ZO-1 signaling[J]. Exp Cell Res, 2018, 369(2): 275-283.
- [14] Nag S, Manias JL, Kapadia A, et al. Molecular changes associated with the protective effects of angiopoietin-1 during Blood-Brain barrier breakdown Post-Injury[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(6): 4232-4242.
- [15] Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation[J]. Nat Med, 2011, 17(7): 796-808.
- [16] Dhaya I, Griton M, Raffard G, et al. Bacterial lipopolysaccharide-induced systemic inflammation alters perfusion of white matter-rich regions without altering flow in brain-irrigating arteries: Relationship to blood-brain barrier breakdown? [J]. J Neuroimmunol, 2018, 314: 67-80.
- [17] Chi LM, Huang YJ, Mao Y, et al. Tail vein infusion of Adipose-Derived mesenchymal stem cell alleviated inflammatory response and improved blood brain barrier condition by sup-

- pressing endoplasmic reticulum stress in a middle cerebral artery occlusion rat model[J]. *Medical Science Monitor*, 2018, 24:3946-3957.
- [18] Paciaroni M, Agnelli G, Falocci N, et al. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study[J]. *Stroke*, 2015, 46(8):2175-2182.
- [19] Tisserand M, Turc G, Charron S, et al. Does diffusion lesion volume above 70 mL preclude favorable outcome despite Post-Thrombolysis recanalization? [J]. *Stroke*, 2016, 47(4):1005-1011.
- [20] Acampa M, Camarri S, Lazzarini PE, et al. Increased arterial stiffness is an Independent risk factor for hemorrhagic transformation in ischemic stroke undergoing thrombolysis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 243:466-470.
- [21] Liu KQ, Yan SQ, Zhang S, et al. Systolic blood pressure variability is associated with severe hemorrhagic transformation in the early stage after thrombolysis[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(3):186-191.
- [22] Hu Q, Manaenko A, Bian H, et al. Hyperbaric Oxygen reduces infarction volume and hemorrhagic transformation through ATP/NAD(+) /Sirt1 pathway in hyperglycemic middle cerebral artery occlusion rats[J]. *Stroke*, 2017, 48(6):1655-1664.
- [23] Snarska KK, Bachórzewska-Gajewska H, Kapica-Topczewska K, et al. Hyperglycemia and diabetes have different impacts on outcome of ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *Arch Med Sci*, 2017, 13(1):100-108.
- [24] Chen GJ, Wang AX, Zhao XQ, et al. Frequency and risk factors of spontaneous hemorrhagic transformation following ischemic stroke on the initial brain CT or MRI: data from the China National Stroke Registry (CNSR) [J]. *Neurol Res*, 2016, 38(6, SI):538-544.
- [25] Marsh EB, Llinas RH, Schneider AL, et al. Predicting hemorrhagic transformation of acute ischemic stroke prospective validation of the HeRS score[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(2):e2430.
- [26] Kwon I, An S, Kim J, et al. Hemorrhagic transformation after large cerebral infarction in rats pretreated with dabigatran or warfarin[J]. *Stroke*, 2017, 48(10):2865-2871.
- [27] Lin Q, Li Z, Wei R, et al. Increased risk of Post-Thrombolysis intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients with leukoaraiosis: a Meta-Analysis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(4):e0153486.
- [28] Dey AK, Stamenova V, Turner G, et al. Pathoconnectomics of cognitive impairment in small vessel disease: A systematic review[J]. *Alzheimers & Dementia*, 2016, 12(7):831-845.
- [29] Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies[J]. *Stroke*, 2012, 43(11):2904-2909.
- [30] Yingqi, Xing, Zhen ZN, et al. Increased globulin and its association with hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis therapy[J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(3):469-476.
- [31] Che RW, Huang XQ, Zhao WB, et al. Low serum albumin level as a predictor of hemorrhage transformation after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):7776.
- [32] Seo JH, Maki T, Maeda M, et al. Oligodendrocyte precursor cells support blood-brain barrier integrity via TGF- $\beta$  signaling[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7):e103174.
- [33] Cai YY, Liu XF, Chen WX, et al. TGF-beta 1 prevents blood-brain barrier damage and hemorrhagic transformation after thrombolysis in rats[J]. *Exp Neurol*, 2015, 266:120-126.
- [34] Álvarez-Sabin J, Maisterra O, Santamarina E, et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(7):689-705.
- [35] Karaszewski B, Houlden H, Smith EE, et al. What causes intracerebral bleeding after thrombolysis for acute ischaemic stroke? Recent insights into mechanisms and potential biomarkers[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(10):1127-1136.
- [36] Mallolas J, Rodríguez R, Gubern C, et al. A polymorphism in the promoter region of the survivin gene is related to hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke[J]. *Neuromolecular Med*, 2014, 16(4):856-861.
- [37] Zhang XM, Cao XH, Xu XY, et al. Correlation between the 1562C/T polymorphism in the matrix metalloproteinase-9 gene and hemorrhagic transformation of ischemic stroke[J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(3):1043-1047.
- [38] Jickling GC, Ander BP, Stamova B, et al. RNA in blood is altered prior to hemorrhagic transformation in ischemic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(2):232-240.
- [39] Mehta RH, Cox M, Smith EE, et al. Race/ethnic differences in the risk of hemorrhagic complications among patients with ischemic stroke receiving thrombolytic therapy[J]. *Stroke*, 2014, 45(8):2263-2269.
- [40] Díaz-Maroto C, Fernández-Díaz E, García-García J, et al. The UCP2-866G/A polymorphism could be considered as a genetic marker of different functional prognosis in ischemic stroke after recanalization[J]. *Neuromolecular Med*, 2017, 19(4):571-578.
- [41] Diaz-Canestro C, Merlini M, Bonetti NR, et al. Sirtuin 5 as a novel target to blunt blood-brain barrier damage induced by cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Int J Cardiol*, 2018, 260:148-155.
- [42] Zhou YF, Li YN, Jin HJ, et al. Sema4D/PlexinB1 inhibition ameliorates blood-brain barrier damage and improves outcome after stroke in rats[J]. *FASEB Journal*, 2018, 32(4):2181-2196.
- [43] Merino-Zamorano C, Hernández-Guillamon M, Jullienne A, et al. NURR1 involvement in recombinant tissue-type plasminogen activator treatment complications after ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2015, 46(2):477-484.
- [44] Kanazawa M, Kawamura K, Takahashi T, et al. Progranulin. *Nihon Rinsho*, 2016, 74(4):579-582.
- [45] Liu Z, Tuo YH, Chen JW, et al. NADPH oxidase inhibitor regulates microRNAs with improved outcome after mechanical reperfusion[J]. *J Neurointerv Surg*, 2017, 9(7):702-706.