

急性脑梗死患者血清 CTRP3,CTRP9 水平与颈总动脉内膜中层厚度的相关性分析

张翔 陈薪旭 冯晓丽

【摘要】 目的 探讨急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)患者血清中补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3/9(Complement-C1q/tumor necrosis factor-related protein 3/9,CTRP3/9)的水平变化及其与颈总动脉内膜中层厚度(Carotid intima-media thickness,CIMT)的相关性。**方法** 选取 2015 年 12 月 - 2019 年 1 月本院收治的 102 例 ACI 患者进行研究(ACI 组),并选取同时间段内 98 例体检健康者进行对照分析研究(对照组);分析比较 2 组受试者一般资料;采用酶联免疫吸附法(Enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)检测 2 组受试者血清 CTRP3,CTRP9 水平;利用彩色多普勒超声仪检测 2 组受试者 CIMT;Pearson 法分析 ACI 患者血清 CTRP3,CTRP9 水平与 CIMT 以及 CTRP3 与 CTRP9 水平的关系;采用 Logistic 回归分析法 ACI 患者 CIMT 的影响因素。**结果** ACI 组血清低密度脂蛋白-胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglyceride, TG)水平均高于对照组($P < 0.05$),血清 CTRP3,CTRP9、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)水平明显均明显低于对照组($P < 0.05$),CIMT 较对照组增加($P < 0.05$);ACI 患者血清 CTRP3 与 CTRP9 水平呈正相关($r = 0.490, P < 0.05$),血清 CTRP3,CTRP9 水平与 CIMT 均呈负相关($r = -0.461, -0.482, P < 0.05$);TG, TC, LDL-C 水平为 ACI 患者 CIMT 增加的危险因素($P < 0.05$),HDL-C,CTRP3,CTRP9 水平为 ACI 患者 CIMT 增加的保护因素($P < 0.05$)。**结论** ACI 患者血清 CTRP3,CTRP9 水平均明显降低,两者可能与 CIMT 相互影响,共同影响 ACI 发生发展。

【关键词】 急性脑梗死 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3/9 颈总动脉内膜中层厚度

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2021)02-0162-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.02.006

The correlation between serum CTRP3 and CTRP9 levels and carotid intima-media thickness in patients with acute cerebral infarction Zhang Xiang, Chen Xingxu, Feng Xiaoli. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102

【Abstract】 Objective To investigate the complement C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 (CTRP3) and complement C1q/tumor necrosis factor-related protein-9 (CTRP9) level changes in serum of patients with acute cerebral infarction(ACI) and their correlation with carotid intima-media thickness (CIMT). **Methods** A total of 102 patients with ACI admitted to our hospital from February 2016 to January 2019 were selected for the study (ACI group), and 98 healthy persons in the same period were selected for the control analysis study (control group). The general data of the two groups were analyzed and compared, the serum CTRP3 and CTRP9 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), the CIMT was detected by color Doppler ultrasound. Pearson method was used to analyze the relationships between serum CTRP3, CTRP9 levels and CIMT, and the relationship between CTRP3 and CTRP9 levels, and Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of CIMT in ACI patients. **Results** The low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) levels in ACI group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$), the CTRP3, CTRP9 and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels in serum were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$), and CIMT was thicker than that in control group ($P < 0.05$), the serum CTRP3 level of ACI patients was positively correlated with CTRP9 level ($r = 0.490, P < 0.05$), and the serum CTRP3 and CTRP9 levels were negatively correlated with CIMT ($r = -0.461, -0.482, P < 0.05$). TG, TC and LDL-C levels were risk factors of CIMT thickening in ACI patients ($P < 0.05$), while HDL-C, CTRP3 and CTRP9 levels were protective factors

of CIMT thickening in ACI patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum CTRP3 and CTRP9 levels in patients with ACI were significantly reduced. They might interact with CIMT, and jointly affect the development of ACI.

【Key words】 Acute cerebral infarction Complement C1q/tumor necrosis factor-related protein 3/9 Carotid intima-media thickness

急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)是神经内科较为常见的脑部疾病,具有起病急、发展快、危险性高的特点,严重威胁患者生命健康^[1]。目前,ACI发病机制尚未完全明确,但学者认为其发病与动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)、炎症因子、氧化应激、高脂血症、高血压病、自噬、血管钙化等有关^[2-3]。补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3(Complement-C1q/tumor necrosis factor-related protein 3, CTRP3)在调节脂代谢、抑制炎症反应及维持内皮功能中有重要作用,CTRP3 有望成为治疗 AS 的靶标^[4]。补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 9(Complement-C1q/tumor necrosis factor-related protein 9, CTRP9)可通过影响单磷酸腺苷激活的蛋白激酶/雷帕霉素靶蛋白信号通路诱导的自噬及下调促炎细胞因子表达,从而发挥抗 AS 作用^[5]。但 CTRP3,CTRP9 在 ACI 患者中与颈总动脉内膜-中层厚度(Carotid intima-media thickness, CIMT)的相关性鲜有研究。基于此,本研究通过检测 ACI 患者血清 CTRP3,CTRP9 水平,分析两者与 CIMT 的关系,以期有效诊治 ACI 提供一定依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 12 月 - 2019 年 1 月本院诊治的 ACI 患者 102 例进行研究,称 ACI 组,其中男 57 例,女 45 例;年龄 43 ~ 77 岁,平均年龄 (64.04 ± 9.86) 岁;按照急性缺血性脑卒中试验分型确定 ACI 患者亚型:大动脉粥样硬化性脑卒中 27 例、心源性脑栓塞 15 例、小动脉闭塞性脑卒中或间隙性脑卒中 32 例、其他原因所致的缺血性脑卒中 7 例、不明原因的缺血性脑卒中 21 例。并选取同期体检健康者 98 例进行对照研究,称对照组,其中男 54 例,女 44 例;年龄 44 ~ 78 岁,平均年龄 (63.87 ± 9.82) 岁。ACI 组、对照组性别比例、年龄比较无明显差异($P > 0.05$),具有可比性。另外,收集 2 组身体质量指数(Body mass index, BMI)、高密度脂蛋白-胆固醇(High density lipoproteincholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(Low density lipoproteincho-

lesterol, LDL-C)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triacylglycerol, TG)等资料。

诊断标准:根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》有关 ACI 判定标准进行诊断^[6]。纳入标准:(1)患者均符合 ACI 诊断标准;(2)患者经头颅磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)/计算机 X 线断层扫描(Computed tomography, CT)影像学检查证实;(3)患者发病至入院时间 ≤ 24 h,均为首次发病。排除标准:(1)合并心、肝、肾等脏器疾病者;(2)合并凝血功能障碍、慢性感染、痛风、自身免疫性疾病者;(3)合并精神障碍、恶性肿瘤者。

所有受试者或其家属签署知情同意书,且所用研究方法符合相关伦理学要求,获得本院伦理委员会审核批准。

1.2 试剂与仪器

人 CTRP3 酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(货号为 580200-1)购买于艾美捷科技有限公司,人 CTRP9 ELISA 试剂盒(货号为 RD191180200R)购买于西宝生物科技(上海)股份有限公司。酶标仪(型号为 Q3000)购买于北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司,彩色多普勒超声诊断仪(型号为 DW-T6)购买于大为医疗(江苏)有限公司。

1.3 方法

1.3.1 样本收集

收集患者入院后、治疗前及体检健康者体检当日清晨空腹外周血 3 ~ 4 mL,室温下自然凝集,4 200 r/min 离心 6 min,收集上层血清,于 -20°C 冰箱中保存,待检。

1.3.2 ELISA 法检测血清 CTRP3/9 水平

将人 CTRP3,CTRP9 ELISA 试剂盒所携带的标准品配制一系列浓度的标准样品,利用酶标仪检测不同浓度标准品在 450 nm 处的吸光度,绘制标准品回归曲线。将血清样本解冻,测定样本在 450 nm 处的吸光度值,根据标准回归曲线计算血清 CTRP3,CTRP9 水平。

1.3.3 检测 2 组 CIMT

利用彩色多普勒超声诊断仪检测斑块情况,两

位经验丰富的超声医生同时作超声诊断。受试者取仰卧位,头向后略仰,向检查对侧偏45°,检查受试者左、右颈总动脉,探头频率为7.5 MHz,以颈总动脉窦下缘约1.5 cm处为取样部分,测量前、后及侧壁内膜中膜厚度,取平均值为 CIMT 值。

1.3.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验;计数资料以例数(n)或百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 法分析脑梗死患者血清 CTRP3,CTRP9 水平与 CIMT 的关系;采用 Logistic 回归分析 ACI 患者 CIMT 的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组一般资料比较

与对照组比较,ACI 组 HDL-C 水平明显降低($P < 0.05$),TG,TC 及 LDL-C 水平均明显升高($P < 0.05$)(表 1)。

表 1 2组一般资料比较

临床指标	对照组($n=98$)	ACI 组($n=102$)	t/χ^2	P
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	63.87±9.82	64.04±9.86	0.122	0.903
男/女(例)	54/44	57/45	0.012	0.912
BMI($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	22.64±2.38	22.72±2.41	0.236	0.814
HDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.38±0.39	0.96±0.30	8.556	<0.001
LDL-C($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	2.57±0.78	3.53±1.04	7.362	<0.001
TC($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	5.03±1.05	5.69±1.28	3.978	<0.001
TG($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.37±0.56	1.85±0.67	5.486	<0.001

2.2 2组血清 CTRP3/9 水平、CIMT 比较

与对照组比较,ACI 组 CIMT 增加($P < 0.05$),血清 CTRP3/9 水平均明显降低($P < 0.05$)(表 2)。

表 2 2组血清 CTRP3/9 水平及 CIMT 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CTRP3(ng/mL)	CTRP9(ng/mL)	CIMT(mm)
对照组	98	380.64±73.24	253.36±84.52	0.79±0.18
ACI 组	102	245.38±61.06*	142.75±50.93*	1.38±0.33*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 ACI 患者血清 CTRP3 与 CTRP9 水平的关系

Pearson 法分析显示,ACI 患者血清 CTRP3 与 CTRP9 水平呈正相关($r = 0.490, P < 0.05$)(图 1)。

2.4 ACI 患者血清 CTRP3,CTRP9 水平与 CIMT 的相关性

Pearson 法分析显示,ACI 患者血清 CTRP3,CTRP9 水平与 CIMT 均呈负相关($r = -0.461, -0.482, P < 0.05$)(图 2~3)。

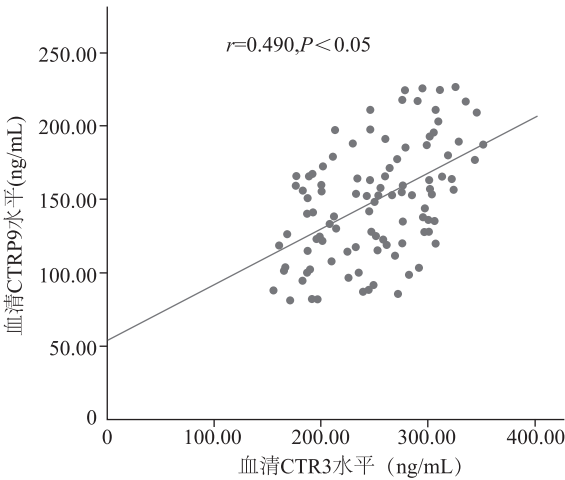


图 1 ACI 患者血清 CTRP3 与 CTRP9 水平的相关性

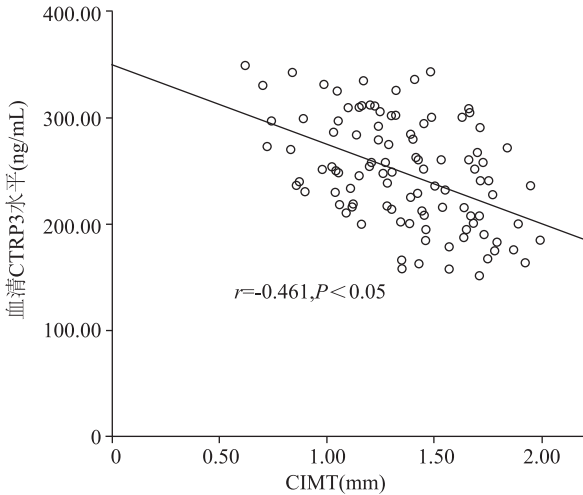


图 2 ACI 患者血清 CTRP3 水平与 CIMT 的关系

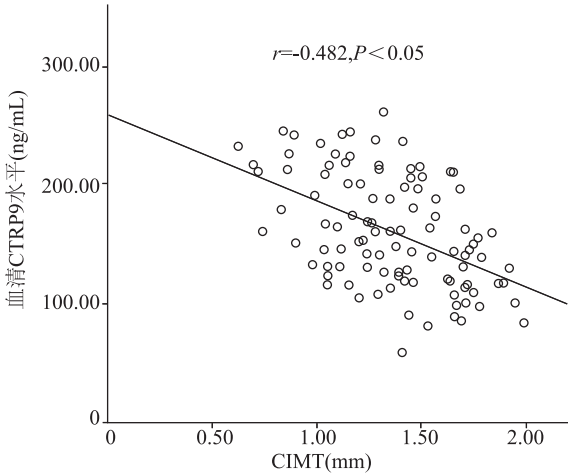


图 3 ACI 患者血清 CTRP9 水平与 CIMT 的关系

2.5 影响 ACI 患者 CIMT 的 Logistic 回归分析

依据 TG(均值 1.85 mmol/L)、TC(均值 5.69 mmol/L)、LDL-C(均值 3.53 mmol/L)、HDL-C(均

值0.96 mmol/L)、CIMT(均值1.38 mm)均值分为高水平(\geq 均值定义为1)、低水平($<$ 均值定义为0)。以TG,TC,LDL-C,HDL-C,CTRP3,CTRP9水平为自变量,并以ACI患者CIMT为因变量,行Logistic回归分析显示TG,TC,LDL-C水平为ACI患者CIMT增加的危险因素($P<0.05$),HDL-C,CTRP3,CTRP9水平为ACI患者CIMT增加的保护因素($P<0.05$)(表3)。

表3 Logistic回归分析 ACI 患者 CIMT 的影响因素						
指标	B	SE	wald	P	OR	95%CI
TG	0.212	0.212	6.628	0.010	1.726	1.139~2.615
TC	0.629	0.223	7.946	0.005	1.875	1.211~2.903
LDL-C	0.529	0.205	6.670	0.010	1.698	1.136~2.538
HDL-C	-0.472	0.105	20.173	<0.001	0.624	0.508~0.767
CTRP3	-0.523	0.102	26.247	<0.001	0.593	0.486~0.724
CTRP9	-0.108	0.108	12.849	<0.001	0.679	0.549~0.839

3 讨 论

ACI是由各种因素引发脑部供血不足,引起脑组织缺血缺氧,促使脑组织坏死的脑血管疾病,其病残率及致死率均较高,对患者生存质量构成较大威胁^[7-8]。因此,寻找ACI发病的相关指标,及时检测并干预,对提高患者生存及生活质量有一定积极意义。

CTRP是脂肪因子超家族,其可通过使脂质摄取、糖原合成增加、胰岛素敏感性增强、脂肪酸氧化加速,从而影响心血管系统,调节糖脂代谢^[9-10]。CTRP3是CTRP家族成员之一,可促进内皮细胞及血管新生,调节糖脂代谢,抑制炎症反应,其在高血压病合并糖尿病患者中呈低水平,CTRP3是高血压病合并糖尿病发生AS的影响因素,参与发生AS过程^[11]。近期研究显示,在心力衰竭患者中CTRP3水平降低,与疾病程度、发病率、病死率相关,其抗炎、抗缺血、维持能量稳态的作用受到抑制,进而参与心力衰竭的病理发展^[12]。以上研究表明,异常水平的CTRP3与AS类血管疾病密切相关。此外,Chen等^[4]研究发现CTRP3可通过激活磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B/内皮型一氧化氮合酶信号通路来缓解氧化型低密度脂蛋白诱导的炎症反应及内皮功能障碍,CTRP3可能在AS中起重要作用。本研究ACI组血清CTRP3水平明显低于对照组,提示CTRP3可能参与并影响ACI发病过程,推测CTRP3水平降低能影响血管平滑肌增殖、迁移,促使内膜增生,导致缺血缺氧,促进ACI发生发展^[13],或其抗炎、调节血脂的作用受到抑制,从而影响ACI发展。

有关研究显示,CTRP9也属于CTRP家族,具有抗炎、调节能量代谢等作用,其可通过单磷酸腺苷活化蛋白激酶/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(Nod-like Receptor Protein3,NLRP3)炎性体途径来抑制炎症反应,调节内皮及平滑肌细胞功能,从而在AS中起重要作用^[14-15]。另有报道显示,在冠心病患者中CTRP9水平明显下调,其可能参与冠心病发病进程,CTRP9可作为评估冠状动脉病变严重程度的指标^[16]。以上研究证实,CTRP9与血管病变类疾病进展有关。此外,Yang等^[17]认为CTRP9可抑制血小板活化、病理性血管重塑,稳定AS斑块,保护脑组织、降低脑部病变的严重性,其可能是治疗缺血性脑卒中的生物学靶标。本研究ACI组患者血清CTRP9水平显著下降,提示CTRP9可能与ACI疾病进展关系密切,究其原因,CTRP9水平降低能促进炎症反应及血小板活化,破坏内皮和平滑肌细胞功能,损害血管,促进ACI发展。

CIMT增加是全身AS的早期征象,可作为早期诊断心脑血管粥样硬化的指标,其在ACI患者中厚度增加有助于诊断ACI^[18]。本研究ACI组患者CIMT明显增加,提示CIMT增加可能与ACI发生发展有关,其可辅助判定ACI,推测ACI是以AS病变为基础,而AS发展过程是全身动脉内膜脂质及炎性细胞不断累积的过程,此过程引起的慢性炎症可引发CIMT增加^[18]。本研究结果显示,ACI患者血清CTRP3与CTRP9水平呈正相关,提示CTRP3可能与CTRP9相互影响,进而协同影响ACI发生发展,具体影响机制有待深入探究。进一步研究显示,ACI患者血清CTRP3,CTRP9水平与CIMT均呈负相关,提示CTRP3,CTRP9可能与CIMT相互作用,共同影响ACI发生发展,但具体机制需进一步研究。

本研究结果显示,TG,TC,LDL-C水平为ACI患者CIMT增加的危险因素,HDL-C,CTRP3,CTRP9水平为ACI患者CIMT增加的保护因素,提示TG,TC,LDL-C水平升高,HDL-C,CTRP3,CTRP9水平降低均可能会增加CIMT,促进ACI发生,及时监控TG,TC,LDL-C,HDL-C,CTRP3、CTRP9水平及CIMT有助于及早防治ACI。

综上所述,在ACI患者血清中CTRP3,CTRP9水平下调,两者均可能与血脂水平、CIMT相互作用,进而在ACI发展中起作用。但CTRP3,CTRP9与CIMT在调控机制上的关系有待深入研究。

参 考 文 献

- [1] Zheng M, Wang X, Yang J, et al. Changes of complement and oxidative stress parameters in patients with acute cerebral infarction or cerebral hemorrhage and the clinical significance[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(1): 703-709.
- [2] Dewdney B, Trollope A, Moxon J, et al. Circulating MicroRNAs as biomarkers for acute ischemic stroke: a systematic review[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2018, 27(3): 522-530.
- [3] Zhang T, Xiang L. Elevated plasma haptoglobin level as a potential marker for poor prognosis in acute cerebral infarction[J]. *Eur Neurol*, 2018, 79(3/4): 154-160.
- [4] Chen L, Qin L, Liu X, et al. CTRP3 alleviates Ox-LDL-Induced inflammatory response and endothelial dysfunction in mouse aortic endothelial cells by activating the PI3K/Akt/eNOS pathway[J]. *Inflammation*, 2019, 42(4): 1350-1359.
- [5] Huang C, Zhang P, Li T, et al. Overexpression of CTRP9 attenuates the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 455(1/2): 99-108.
- [6] 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.
- [7] Zhang W, Cheng JL, Zhang Y, et al. Analysis of CT and MRI combined examination for the diagnosis of acute cerebral infarction[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(9): 898-899.
- [8] Liang Y, Wu J, Liu J, et al. The clinical implications of thrombelastography in the diagnosis of acute cerebral infarction[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(1): 147-152.
- [9] 张诗晗, 杜芸辉, 于海存, 等. 补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白家族对心血管代谢紊乱及相关危险因素调控的研究进展[J]. *生理学报*, 2018, 70(3): 310-318.
- [10] Kashner MM, Xu S, Glesby MJ, et al. C1q/TNF-Related proteins, HIV and HIV-Associated factors, and cardiometabolic phenotypes in Middle-Aged women[J]. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2019, 35(11/12): 1054-1064.
- [11] 张德龙, 殷莉, 姜芳, 等. 血浆肾素活性、补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 3 与高血压合并糖尿病患者颈动脉粥样硬化的相关性[J]. *中华高血压杂志*, 2019, 27(4): 368-371.
- [12] Gao C, Zhao SS, Lian K, et al. C1q/TNF-related protein 3 (CTRP3) and 9 (CTRP9) concentrations are decreased in patients with heart failure and are associated with increased morbidity and mortality[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2019, 19(1): 139.
- [13] 杨铠榕, 周静, 宋延彬. CTRP3 在冠心病相关疾病中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2018, 39(1): 109-112.
- [14] Yu XH, Zhang DW, Zheng XL, et al. C1q tumor necrosis factor-related protein 9 in atherosclerosis: Mechanistic insights and therapeutic potential[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 276(9): 109-116.
- [15] Zhang H, Gong XY, Ni SM, et al. C1q/TNF-related protein-9 attenuates atherosclerosis through AMPK-NLRP3 inflammatory singling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 77(12): 105934.
- [16] 陈云玲, 吕风华, 陈玉磊, 等. 血清脂联素、C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 9 与冠状动脉病变程度的关系[J]. *新乡医学院学报*, 2019, 36(10): 967-970, 974.
- [17] Yang C, Fan F, Sawmiller D, et al. C1q/TNF-related protein 9: A novel therapeutic target in ischemic stroke? [J]. *J Neurosci Res*, 2019, 97(2): 128-136.
- [18] 田金英, 李卫. 脑梗死患者血浆 lncRNA-MALAT1 水平与颈总动脉内膜中层厚度的相关性研究[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(11): 1932-1936.

(2020-08-04 收稿)

(上接第 161 页)

- [6] 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.
- [7] 袁俊亮, 张晓丹, 李海英, 等. smRSq 量表在部分中国脑卒中人群中信度和效度的初步研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(3): 161-163.
- [8] 王允, 代大伟, 范宇威, 等. 急性脑梗死溶栓治疗的临床进展[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(26): 5194-5196, 5047.
- [9] 周秉博, 王晓宏, 杨军. 急性脑梗死患者重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓后出血性转化的危险因素分析[J]. *中国医科大学学报*, 2017, 46(12): 1101-1104, 1110.
- [10] Lu G, He QW, Shen Y, et al. Potential biomarkers for predicting hemorrhagic transformation of ischemic stroke[J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128(1): 79-89.
- [11] Wang R, Li J, Duan Y, et al. Effects of erythropoietin on gliogenesis during cerebral ischemic/reperfusion recovery in adult mice[J]. *Aging Dis*, 2017, 8(4): 410-419.
- [12] 陈婉莹, 吴海琴, 樊嘉欣, 等. 急性脑梗死患者血 EPO 和血液流变学的相关性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(6): 493-495.
- [13] Von KR, Meister-Langraf RE, Schmid JP, et al. Low self-rated health is related to blood hypercoagulability in patients admitted with acute myocardial infarction[J]. *Thromb Haemost*, 2018, 118(1): 54-62.
- [14] Zhong C, Yang J, Xu T, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 levels and prognosis of acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2017, 89(8): 805-812.
- [15] Duellman T, Chen X, Wakamiya R, et al. Nucleic acid-induced potentiation of matrix metalloproteinase-9 enzymatic activity[J]. *Biochem J*, 2018, 475(9): 1597-1610.
- [16] 孙成铭. 急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸、基质金属蛋白酶-9、血管内皮生长因子水平变化及意义[J]. *中国临床医生杂志*, 2018, 46(6): 686-688.
- [17] Opstad TB, Seljelot I, Bohmer E, et al. MMP-9 and its regulators TIMP-1 and EMMPRIN in patients with acute ST-Elevation myocardial infarction: a NORDISTEMI substudy[J]. *Cardiology*, 2018, 139(1): 17-24.
- [18] Sheikhatvan M, Boroumand MA, Behmanesh M, et al. Association of R279Q and C1562T polymorphisms of matrix metalloproteinase 9 gene and increased risk for myocardial infarction in patients with premature coronary artery disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(1): e22218.
- [19] 钱新宇, 吕金峰, Bilal M, 等. 急性脑梗死静脉溶栓后早期神经功能恶化与血清白蛋白水平的关系研究[J]. *中国医师进修杂志*, 2019, 42(4): 318-324.
- [20] Paar M, Rossmann C, Nussold C, et al. Anticoagulant action of low, physiologic, and high albumin levels in whole blood[J]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0182997.

(2020-08-18 收稿)