

外周血 S-100 β 水平鉴别大动脉粥样硬化型脑梗死的价值分析及对神经功能预后的影响

贺婵婵 邓路路 路昭颖 郝瑛子 段雪蒙 张能 吴敬恒 李珊

【摘要】 目的 探讨外周血 S-100 β 水平在急性卒中治疗试验(Treatment of acute stroke in acute stage, TOAST)分型及神经功能预后中的应用价值。**方法** 收集 2021 年 1 月 - 2022 年 9 月在延安大学咸阳医院住院的 200 例急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACD)患者的一般及临床资料;采用酶联免疫吸附法检测患者不同时间点血清 S-100 β 水平;利用改良 Rankin 量表评估患者术后第 90 d 神经功能恢复情况,分为预后良好组和不良组,并比较分析。**结果** 外周血 S-100 β 水平在时间和 TOAST 分型上存在交互效应($P < 0.05$),入院时、入院后第 24、72 h 大动脉粥样硬化型(Large artery atherosclerosis, LAA)S-100 β 水平高于其余四种分型,且第 24 h S-100 β 水平达到峰值(1.19 ± 0.21) ng/mL。受试者操作特性曲线(Receiver Operating Characteristic Curve, ROC)分析显示术前 S-100 β 水平鉴别 LAA、小动脉闭塞型(Small artery atherosclerosis, SAA)、心源性脑栓塞型(Cardio-genic cerebral embolism, CE)、不明原因型(Stroke of unknown embolism, SUE)及其他原因所致型(Stroke of other embolism, SOE)的 ROC 曲线下面积(Area under curve, AUC)分别为 0.735、0.561、0.677、0.519、0.526;进一步 Logistic 回归分析显示在 TOAST 分型中 S-100 β 水平升高对 LAA 风险高于其余四种分型($OR = 9.718, 95\%CI = 2.589 \sim 36.469$)。另外,预后不良组患者入院前、入院后第 24 h 的 S-100 β 水平均明显高于预后良好组($P < 0.05$)。**结论** S-100 β 水平可能对 LAA 具有较高的鉴别价值;入院后 24 h 内低水平 S-100 β 可能有利于降低 LAA 预后不良风险。

【关键词】 S-100 β 脑梗死 大动脉粥样硬化型 外周血 预后

【中图分类号】 R743.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2024)06-0551-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.06.008

急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)是由脑部血流灌注异常所致的缺血缺氧损伤病变,发病率、致残率和致死率均较高,据统计我国住院 ACI 患者发病后 1 个月内病死率为 2.3%~3.2%,3 个月病死率为 9%~9.6%,致残率为 34.5%~37.1%,严重危害患者生命健康^[1-2],因此 ACI 病因的快速诊断对于 ACI 治疗及预后具有十分重要的意义。急性卒中治疗试验(Treatment of acute stroke in acute stage, TOAST)分型是目前临床常用的 ACI 病因分型,包括大动脉粥样硬化型(large artery atherosclerosis, LAA)、小动脉闭塞型(Small artery atherosclerosis, SAA)、心源性脑栓塞型(Cardio-genic cerebral embolism, CE)、不明原因型(Stroke of unknown embolism, SUE)以及其他原因所致型(Stroke of other embolism, SOE),其中 LAA 约占所有脑卒中的 28%,且预后不良发生率

相对较高^[3]。目前 TOAST 分型主要依赖于影像学评估,但由于时间的影响可能错过抢救佳机。因此,快速准确地判断 TOAST 分型对于 ACI 抢救治疗具有十分重要的意义。S-100 β 是 S100 家族成员,与 ACI 严重程度及神经功能缺损程度密切相关,有望成为 ACI 诊断和预后预测的重要指标^[4-5]。但目前关于 S-100 β 在 ACI 中的应用研究仅局限于研究对象的整体性,缺乏对 TOAST 分型的鉴别诊断研究。因此,本研究拟通过检测不同 TOAST 分型患者中外周血 S-100 β 表达水平情况,探讨术前 S-100 β 水平对 TOAST 分型及神经功能预后的影响,为 ACI 病因学的快速诊断及预后不良的早期评估提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月 - 2022 年 9 月在本院住院的急性脑梗死患者为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国脑卒中防治指导规范(2021 年版)》^[6]中 ACI 诊断标准,并经头颅计算机断层扫描(Computed

作者单位:712000 陕西省咸阳市延安大学咸阳医院神经内科

[贺婵婵 邓路路 路昭颖 郝瑛子 段雪蒙 张能 吴敬恒 李珊(通信作者)]

tomography,CT)或磁共振成像(Magnetic resonance imaging,MRI)检查确诊;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)美国国立卫生研究院卒中量表(National institute of health stroke scale,NIHSS)评分^[7] ≤ 30 分,符合血管溶栓术指征并接受溶栓术治疗;(4)发病时间 < 6 h;(5)临床资料完整。排除标准:(1)入院前2周内已口服抗凝药物患者;(2)合并恶性肿瘤、自身免疫性疾病及其他严重器质性疾病者;(3)合并精神病史、近2周有较大外科手术史;(4)出血性脑梗死。最终纳入患者200例,其中男105例,女95例;年龄30~85岁,平均年龄(60.80 ± 12.66)岁;ACI史107例;合并高血压病125例;合并糖尿病61例,合并缺血性心脏病20例;吸烟者75例;饮酒者122例。TOAST分型:LAA 89例,SAA 56例,CE 35例,SUE 16例,SOE 4例。本研究所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗 患者均采用重组组织型纤溶酶原激活剂(Recombinant tissue plasminogen activator,r-tPA)静脉溶栓治疗,严格按照0.9 mg/kg的体重标准计算r-tPA用量(总量 < 90 mg)。首先给予静脉推注10%,60 min后采用静脉泵滴入剩余90% r-tPA;溶栓24 h后复查头颅CT,同时常规给予抗血小板聚集治疗、卒中二级预防等及相关对症治疗;患者出院后遵医嘱行适当锻炼、按时服药,并于发病90 d后来院复查。

1.2.2 临床资料收集 收集患者性别、年龄、ACI史、吸烟、饮酒、合并症(高血压病、糖尿病、缺血性心脏病)以及入院时实验室指标水平包括白细胞计数(White blood cell count,WBC)、中性粒细胞计数(Neutrophil count,NEUT#)、淋巴细胞计数(Lymphocyte count,LYM#)、中性粒细胞计数/淋巴细胞计数(Neutrophil count/Lymphocyte count,NLR)以及总胆固醇(Total cholesterol,TC)、高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、甘油三酯(Triglyceride,TG)、同型半胱氨酸(Homocysteine,HCY)。

1.2.3 外周血S-100 β 水平测定 分别于入院时、入院后第24、72 h采集患者静脉血5 mL,室温下静置30 min,3000 r/min离心5 min,收集血清于微量离心(Eppendorf,EP)管中;按照酶联免疫吸附法

(Enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)试剂盒(西安金磁纳米生物技术有限公司)说明书检测患者血清中S-100 β 水平。

1.2.4 神经功能评定 采用改良Rankin量表(Modified Rankin scale,mRS)评估患者术后第90 d的神经功能恢复情况;该量表包括6个条目,评分0~5分,其中0~2分视为预后良好,3~5分为预后不良^[8]。

1.2.5 统计学处理 采用统计学软件spss 26.0。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2组比较采用独立样本 t 检验;多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用LSD- t 检验;计数资料以例数、频数(n)或百分率(%)表示,组间比较采用卡方检验;采用重复测量分析时间和组间效应关系;采用ROC曲线分析术前S-100 β 水平对TOAST分型鉴别预测价值,并采用Logistic回归分析LAA的风险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同TOAST分型患者不同时间点S-100 β 水平变化

重复测量显示S-100 β 水平在TOAST分型组间和时点间均存在明显差异,且二者存在交互效应($P < 0.05$);5组患者入院时、入院后第24 h、入院后第72 h S-100 β 水平均有明显差异($P < 0.05$),其中入院时LAA组S-100 β 水平显著高于SAA,CE,SUE和SOE($P < 0.05$),且后4组比较无明显差异($P > 0.05$);入院第24、72 h LAA组S-100 β 水平明显高于其余4组($P < 0.05$),且SAA组高于CE,SUE和SOE组,而后3组比较无明显差异($P > 0.05$)(表1)。

表1 不同TOAST分型不同时间点患者血清S-100 β 水平($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	入院时	入院后第24 h	入院后第72 h
LAA组($n = 89$)	1.08 ± 0.16	1.19 ± 0.21	0.97 ± 0.12
SAA组($n = 56$)	0.96 ± 0.14	1.05 ± 0.11	0.90 ± 0.14
CE组($n = 35$)	0.96 ± 0.15	0.86 ± 0.28	0.60 ± 0.10
SUE组($n = 16$)	0.98 ± 0.13	0.90 ± 0.21	0.66 ± 0.18
SOE组($n = 4$)	0.98 ± 0.12	0.89 ± 0.18	0.70 ± 0.11

注:组间比较, $F = 106.319, P = 0.000$;时点间比较, $F = 67.006, P = 0.000$;组间 \times 时点间比较, $F = 4.975, P = 0.001$

2.2 入院时S-100 β 水平对LAA/SAA/CE/SUE/SOE五种分型的鉴别分析

ROC分析显示,术前血清S-100 β 水平在五种

TOAS 分型中可以较好地鉴别诊断 LAA($AUC = 0.735, P < 0.001$),对 CE 的鉴别价值一般($AUC = 0.677, P < 0.05$),对 SAA/SUE/SOE 无明显鉴别诊断价值(图 1、表 2)。

2.3 LAA 的多因素 Logistic 回归分析

以是否为 LAA 为因变量(是 = 1,否 = 0),以年龄、性别、ACI 史、吸烟、饮酒、高血压病、糖尿病、缺血性心脏病、WBC,NEUT #,LYM #,NLR 以及 TC,HDL-C,LDL-C,TG,HCY 为自变量进行 Logistic 回归分析显示,HCY 和 S-100 β 水平是 LAA 的主要风险因素($P < 0.05$),其中 S-100 水平的风险值($OR = 9.718, 95\% CI = 2.589 \sim 36.469$)高于 HCY($OR = 1.066, 95\% CI = 1.021 \sim 1.114$)(表 3)。

2.4 S-100 β 水平对 LAA 神经功能预后的影响

术后第 3 个月 LAA 患者神经功能恢复不良率为 22.47%(20/89)。重复测量显示,组间和时点间

存在交互效应($P < 0.05$),且预后不良组患者入院前、入院后第 24 h 的 S-100 β 水平均明显高于预后良好组($P < 0.05$)(表 4)。

3 讨论

TOAST 分型是临床根据脑梗死症状及影像学检查表现以发病原因/责任血管为根据进行的分型,是临床常用的脑梗死分类方法。在治疗上不同 TOAST 可能因危险因素、病灶位置及病情严重程度等治疗方案选择上存在些许差异,但静脉溶栓治疗依然是国内外强烈推荐的方法,这主要是因为静脉溶栓治疗能够最大程度地挽救缺血半暗带,最大可能地恢复患者缺损的神经功能,明显改善患者的预后^[9]。专家指出 LAA 型 ACI 患者静脉溶栓效果最好,推荐急性期治疗时间窗内(发病时间 $< 6 h$)的 CE 患者使用溶栓治疗,SAA/SOE/SUE 型 ACI 患者在经过筛查符合溶栓条件的也可接受溶栓治

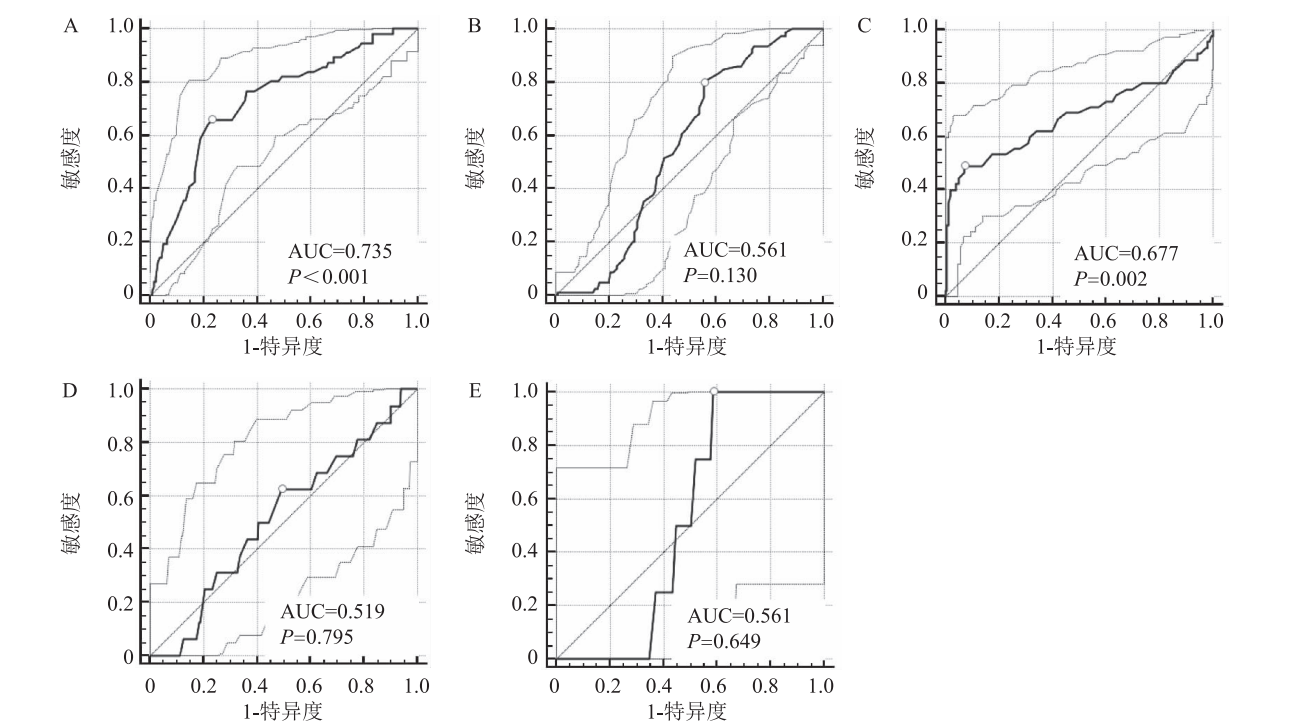


图 1 术前 S-100 β 水平诊断 TOAST 分型的 ROC A 为 LAA;B 为 SAA;C 为 CE;D 为 SUE;E 为 SOE

表 2 术前 S-100 β 水平鉴别诊断 TOAST 分型的 ROC 分析

TOAST 类型	AUC	95%CI	尤登指数	最佳截断值	P	特异度	敏感度
LAA	0.735	0.668~0.795	0.432	1.07	<0.001	77.08	66.07
SAA	0.561	0.489~0.631	0.244	1.07	0.130	44.63	79.75
CE	0.677	0.607~0.741	0.418	0.78	0.002	92.90	48.89
SUE	0.519	0.447~0.590	0.130	0.99	0.795	50.54	62.50
SOE	0.526	0.455~0.597	0.413	1.03	0.649	41.33	100.00

表 3 LAA 的多因素 Logistic 回归分析

因素	B	S. E.	Walds	P	OR	OR 的 95%CI	
						下限	上限
年龄	0. 02	0. 014	2. 134	0. 144	1. 021	0. 993	1. 049
性别(男 vs 女)	0. 172	0. 347	0. 247	0. 619	1. 188	0. 602	2. 346
ACI 史(是 vs 否)	0. 075	0. 342	0. 048	0. 826	1. 078	0. 551	2. 109
吸烟史(是 vs 否)	-0. 195	0. 352	0. 308	0. 579	0. 823	0. 412	1. 64
饮酒史(是 vs 否)	0. 331	0. 357	0. 858	0. 354	1. 392	0. 692	2. 801
高血压病(是 vs 否)	0. 398	0. 374	1. 132	0. 287	1. 489	0. 715	3. 1
糖尿病(是 vs 否)	-0. 431	0. 381	1. 277	0. 258	0. 65	0. 308	1. 372
缺血性心脏病(是 vs 否)	0. 102	0. 581	0. 031	0. 861	1. 107	0. 355	3. 456
NEUT#	0. 254	0. 227	1. 247	0. 264	1. 289	0. 826	2. 011
LYM#	-0. 163	0. 268	0. 368	0. 544	0. 85	0. 502	1. 438
NLR	0. 083	0. 098	0. 714	0. 398	1. 087	0. 896	1. 318
TC	-0. 034	0. 142	0. 056	0. 813	0. 967	0. 732	1. 278
HDL-C	-0. 641	0. 497	1. 663	0. 197	0. 527	0. 199	1. 395
LDL-C	0. 255	0. 375	0. 463	0. 496	1. 291	0. 619	2. 694
TG	0. 163	0. 304	0. 286	0. 593	1. 177	0. 648	2. 136
HCY	0. 064	0. 022	8. 25	0. 004	1. 066	1. 021	1. 114
S-100β	2. 274	0. 675	11. 356	0. 001	9. 718	2. 589	36. 469
常量	-6. 793	2. 152	9. 962	0. 002	0. 001	-	-

表 4 S-100β 水平对 LAA 患者神经功预后的影响($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

项目	时间	预后良好组	预后不良组	t	P
LAA	术前	1. 04 ± 0. 14	1. 28 ± 0. 08	5. 188	0. 000
	术后第 24 h	1. 17 ± 0. 18	1. 32 ± 0. 28	2. 148	0. 036
	术后第 72 h	0. 95 ± 0. 11	1. 02 ± 0. 12	1. 916	0. 061

注:组间比较, $F = 56. 304, P = 0. 000$; 时点间比较, $F = 4. 016, P = 0. 001$; 组间×时点间比较, $F = 1. 975, P = 0. 011$

疗^[10]。另外,我国及欧美国家更新的 ACI 诊疗指南中对于溶栓治疗做了新的调整,绝对禁忌症明显减少,相对禁忌症范围扩大,促使更多的 ACI 患者在治疗时间窗内从静脉溶栓中获益,优化神经功能结局^[6,11]。这也是本研究选择治疗方案为溶栓治疗的原因之一;另一方面,避免了由于不同治疗方案对于治疗效果和预后的误差,保障了试验的严谨性和可靠性,因此本研究选取均接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的 ACI 患者来探讨外周血 S-100β 水平在 TOAST 分型及神经功能预后中的应用价值。

S-100β 水平被认为是 ACI 发生的重要因素之一。正常情况下 S-100β 主要存在于脑组织中,在外周血中表达水平极低,但在 ACI 患者外周血中表达水平明显升高,可能在症状发生后 2~3 d 达到高峰,也可能发病 1 d 便可达到高峰^[12]。这可能是因为 ACI 发生后脑组织出现缺氧缺血损伤,血脑屏障通透性改变,脑组织中的 S-100β 通过受损血脑屏障逐渐进入外周血液循环,以致外周血 S-100β 蛋白水平随着时间的延长而明显升高,而治疗干预则缓解

阻止了 S-100β 进入外周血,因此外周血 S-100β 水平峰值可能因干预效果不同而存在差异^[13-15]。有研究认为亚洲人群血清 S-100β 水平升高与 ACI 风险增加和认知功能损伤程度相关^[16],其动态变化可以作为评估 ACI 治疗效果的有效指标,对 ACI 预后不良的预测具有较高的参考价值^[17-18],72 h 内的 S-100β 水平与相应的 NIHSS 评分($r = 0. 74, P < 0. 001$)和术后第 90 d mRs 评分($r = 0. 71, P < 0. 001$)对术后第 90 d 的不良结局具有较高的诊断价值^[19];也有研究表明血清 S-100β 水平在 ACI 患者中升高,且与病情严重程度相关^[20],对发病 6 h 内的 ACI 具有较好的鉴别诊断能力($AUC = 0. 809$)^[21]。临床实践发现不同 TOAST 分型的 ACI 患者血清各指标水平变化有一定的差异,如 D-二聚体、超敏 C 反应蛋白(Hypersensitive C-reactive protein,hs-CRP)及 S-100β 等^[22],但关于这些指标在不同 TOAST 分型中作用研究相对较少。以上本研究提到血清 S-100β 在 ACI 中表达水平异常,对 ACI 病情及预后均有一定的预测价值,但在不同 TOAST 分型中是否有差异,目前尚不消除。因此,本研究分析不同 ACI 患者的 S-100β 水平的动态变化,结果显示入院时、入院后第 24、72 h 不同分型患者的血清 S-100β 水平均存在统计学差异,LAA 和 SAA 均随时间呈先增加后降低趋势,峰值均集中于术后第 24 h,这与现有研究^[12]结论基本一致,而 CE,SUE 及 SOE 术前 S-100β 水平最高。这

可能与各分型的发生、进展机制及围术期影响因素相关,但具体原因目前尚不十分清楚。为进一步明确 S-100 β 水平对 TOAST 分型的早期鉴别诊断价值,本研究对术前 S-100 β 水平的 ROC 分析显示术前血清 S-100 β 水平鉴别 LAA 的价值最高(AUC = 0.733),其次为 CE(AUC = 0.677),对 SAA, SUE 和 SOE 不具鉴别诊断价值。多因素回归分析进一步验证 S-100 β 水平升高对 LAA 的风险远高于其余四种分型($OR = 9.718, 95\%CI = 2.589 \sim 36.469$)。值得注意的是 HCY($OR = 1.066, 95\%CI = 1.021 \sim 1.114$)也是 LAA 风险增高的重要因素,但对 LAA 的影响 $< S-100\beta$ 水平。提示 S-100 β 水平在 TOAST 分型中能很好地鉴别 LAA,但临床诊断中应结合 HCY 水平综合评估。

ACI 神经功能恢复不良是目前脑卒中领域的重点关注的问题。近期有研究显示血清 S-100 β 水平可能对心肺复苏患者第 28 d 神经预后不良具有预测价值^[23];既往也有大量的研究证明 S-100 β 水平在一定程度上与 ACI 预后密切相关^[24-26]。但目前对不同病因学引起的 ACI 预后的影响分析尚无明确报道。基于以上证实的 S-100 β 水平对 LAA 具有很好的鉴别诊断价值,猜想可能对 LAA 神经功能恢复也有一定的影响,因此本研究分析不同时间点 S-100 β 水平在不同预后中的差异性,结果显示 LAA 患者预后情况受 S-100 β 水平和时间的交互影响,不同预后患者间入院时、入院后第 24 h S-100 β 水平差异显著($P < 0.05$),而入院后第 72 h 无明显差异($P > 0.05$)。这可能是因为 LAA 入院 24 h 内神经功能缺损进展风险较高所致^[27]。提示检测入院 24 h 内外周血 S-100 β 水平对 LAA 患者神经功能的评估具有一定的指导意义,但本部分研究属于初步探讨,样本量小,还需进一步扩大样本量,增加观测时间密度进行深入研究。

综上所述,本研究认为在 TOAST 分型中 S-100 β 水平可能对 LAA 具有较高的鉴别价值,与 LAA 的神经功能恢复有关,且具有时间效应。该研究为临床 ACI 的病因学快速诊断和及时制定临床决策方案提供了一定的参考。

参 考 文 献

- [1] Shen XZ, Gong C, Liu MQ, et al. Effect of sacubitril/valsartan on brain natriuretic peptide level and prognosis of acute cerebral infarction[J]. PLoS One, 2023, 18(9): e0291754.
- [2] 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.
- [3] Hui C, Tadi P, Patti L. Ischemic stroke[M]. Treasure island (FL), StatPearls publishing, 2023.
- [4] Li Z XZE, significance of S-100 β , CysC and NF- κ B in patients with acute cerebral infarction[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(2): 149-154.
- [5] 郭晖, 徐文君, 宋仁兴, 等. 支架取栓术后亚低温对急性大血管闭塞性缺血性脑卒中患者血清 S100 β 蛋白水平的影响[J]. 中华脑血管病杂志: 电子版, 2020, 14(05): 275-280.
- [6] 王陇德. 中国脑卒中防治指导规范(2021 年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [7] Fu BB, Meng SQ, Gao GS. A combination of tetramethylpyrazine hydrochloride and butylphthalide on serum S100B, CRP, Hcy levels and NIHSS score in patients with acute cerebral infarction: a retrospective study[J]. Pak J Pharm Sci, 2022, 35(3(Special)): 945-951.
- [8] Haggag H, Hodgson C. Clinimetrics; modified rankin scale (mRS)[J]. J Physiother, 2022, 68(4): 281.
- [9] Shibata K, Hashimoto T, Miyazaki T, et al. Thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: past and future[J]. Curr Pharm Des, 2019, 25(3): 242-250.
- [10] 季一飞, 余静梅. 不同 TOAST 分型急性缺血性脑卒中诊疗指南及专家共识解读[J]. 2022, 34(11): 1565-1570.
- [11] 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): I-LXII.
- [12] Dagonnier M, Donnan GA, Davis SM, et al. Acute stroke biomarkers: are we there yet? [J]. Front Neurol, 2021, 12: 619721.
- [13] He YL, Cai ZY, Chen YM. Role of S-100 β in stroke[J]. Int J Neurosci, 2018, 128(12): 1180-1187.
- [14] 王子溪, 钱凯, 王勋, 等. S100B 蛋白与脑梗死研究进展[J]. 医学综述, 2019, 25(23): 4626-4630.
- [15] 秦琳, 周其达, 华键, 等. 高龄恶性大脑中动脉梗死患者的临床特点分析[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(12): 10-13.
- [16] Chen LY, Liu F, Tian X, et al. Impact of cerebral microbleeds on cognitive functions and its risk factors in acute cerebral infarction patients[J]. Neurol Res, 2023, 45(6): 564-571.
- [17] 赵俊伟, 王芳芳, 汪宏伟. 血清 S100 β 蛋白浓度和脑电双频指数对急性脑梗死治疗效果的评估价值[J]. 临床医学, 2018, 38(10): 51-54.
- [18] 冯颀, 顾正华. 血清 S100 β 、NSE、BDNF、Hcy 水平联合检测对 ACI 预后不良的预测价值[J]. 心血管康复医学杂志, 2022, 31(5): 556-561.
- [19] Sakdejyont S, Pruphetkaew N, Chongphattarot P, et al. Serum S100 β as a predictor of severity and outcomes for mixed subtype acute ischaemic stroke[J]. Singapore Med J, 2020, 61(4): 206-211.
- [20] 孙文霞, 彭丹, 伍树芝. 急性脑梗死病人 S100B 蛋白、NSE、Hcy 和 D-二聚体水平变化及其临床意义[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(17): 2773-2776.
- [21] 黄洪琳, 伍树芝. S100- β 、Hcy 和 hs-CRP 在急性缺血性脑卒中诊断中的应用价值[J]. 中国医师杂志, 2018, 20(6): 832-835.
- [22] 赵雅, 陈会生, 郑伟. 缺血性脑卒中患者外周血 D-二聚体、hs-CRP 及血小板参数在不同 TOAST 分型中的差异研究[J]. 现

代检验医学杂志,2019,34(2):60-63.

[23] Wang L, Li RF, Guan XL, et al. Predictive value of soluble CD59 for poor 28-day neurological prognosis and all-cause mortality in patients after cardiopulmonary resuscitation: a prospective observatory study[J]. Journal of Intensive Care,2023, 11(1):3.

[24] 曲明卫,王立敏,朱兰,等. 血清NSE、MMP-10、s100β与急性脑梗死患者神经功能缺损程度的关系研究[J]. 神经损伤与功能重建,2020,15(7):408-409.

[25] 宋宏中,饶俊平,罗凌云. 急性脑梗死患者静脉溶栓后血清

S100β蛋白与预后的关系[J]. 吉林医学,2022,43(3):589-593.

[26] Arrais AC,Melo LHMF,Norrara B,et al. S100B protein: general characteristics and pathophysiological implications in the central nervous system[J]. Int J Neurosci,2022,132(3):313-321.

[27] Flora GD,Nayak MK. A brief review of cardiovascular diseases, associated risk factors and current treatment regimes[J]. Curr Pharm Des,2019,25(38):4063-4084.

(2024-05-07 收稿)

(上接第 546 页)

[12] Chen LY,Liu F,Tian X, et al. Impact of cerebral microbleeds on cognitive functions and its risk factors in acute cerebral infarction patients[J]. Neurol Res,2023,45(6):564-571.

[13] Yang T,Deng Q, Jiang S, et al. Cognitive impairment in two subtypes of a single subcortical infarction[J]. Chin Med J (Engl),2021,134(24):2992-2998.

[14] Wei WP,Ma DL, Li L, et al. Cognitive impairment in cerebral small vessel disease induced by hypertension[J]. Neural Regen Res,2024,19(7):1454-1462.

[15] 王韵娴,林榕,颜缘娇,等. 糖尿病合并轻度认知功能障碍患者亚群分类研究[J]. 护理学杂志,2024,39(4):45-48.

[16] 付泉水,张体江. FLAIR 血管高信号-DWI 不匹配在急性卒中中血管再通治疗后预后的预测价值[J]. 临床放射学杂志,

2020,39(5):860-864.

[17] Jiang L,Peng MY,Geng W, et al. FLAIR hyperintensities-DWI mismatch in acute stroke: associations with DWI volume and functional outcome[J]. Brain Imaging Behav, 2020, 14(4): 1230-1237.

[18] Jing LN, Sui BB, Shen M, et al. Comparison of three FLAIR vascular hyperintensities methodologies in patients with acute ischemic stroke[J]. Acta radiol,2021,62(6):766-775.

[19] Tao ZH, Zhou F, Zhang HJ, et al. Value of MRI T₂ FLAIR vascular hyperintensities combined with DWI ASPECTS in predicting the prognosis of acute cerebral infarction with endovascular treatment[J]. Curr Med Imaging,2023,19(11):1273-1278.

(2024-05-15 收稿)

(上接第 550 页)

[3] 王军,程鹏飞,沈文飏. 方兴未艾的氙气生物学[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2023,39(7):905-910.

[4] De Deken JL, Rex S, Monbaliu D, et al. The efficacy of noble gases in the attenuation of ischemia reperfusion injury: a systematic review and meta-analyses[J]. Crit Care Med,2016,44(9):e886-e896.

[5] Nowrangi DS, Tang JP, Zhang JH. Argon gas: a potential neuroprotectant and promising medical therapy[J]. Med Gas Res, 2014,4(1):3.

[6] He J,Xue K, Liu J, et al. Timely and appropriate administration of inhaled argon provides better outcomes for tMCAO mice;a controlled, randomized, and Double-Blind animal study [J]. Neurocrit Care,2022,37(1):91-101.

[7] Edge CJ, Dickinson R. Argon: a noble, but not inert, treatment for brain trauma? [J]. Br J Anaesth, 2021, 126(1): 41-43.

[8] Kremer B,Coburn M, Weinandy A, et al. Argon treatment after experimental subarachnoid hemorrhage: evaluation of microglial activation and neuronal survival as a subanalysis of a randomized controlled animal trial[J]. Med Gas Res, 2020, 10

(3):103-109.

[9] Srinivasula SM,Ulbrich F,Kaufmann K, et al. Argon mediates anti-apoptotic signaling and neuroprotection via inhibition of toll-like receptor 2 and 4 [J]. Plos One, 2015, 10(12): e0143887.

[10] Xu XM, Zhu LQ, Xue K, et al. Ultrastructural studies of the neurovascular unit reveal enhanced endothelial transcytosis in hyperglycemia-enhanced hemorrhagic transformation after stroke[J]. CNS Neurosci Ther,2021,27(1):123-133.

[11] Zhou M, Shi SX, Liu N, et al. Caveolae-mediated endothelial transcytosis across the blood-brain barrier in acute ischemic stroke[J]. J Clin Med,2021,10(17):3795.

[12] Andreone BJ, Chow BW, Tata A, et al. Blood-brain barrier permeability is regulated by lipid transport-dependent suppression of caveolae-mediated transcytosis [J]. Neuron, 2017, 94(3): 581-594. e5.

[13] Lapchak PA, Zhang JH, Noble-Haesslein LJ. RIGOR guidelines: escalating STAIR and STEPS for effective translational research[J]. Transl Stroke Res,2013,4(3):279-285.

(2024-04-09 收稿)