

除修复(BER)的限速酶。而 BER 作为 DNA 烷化剂及辐射损伤后的主要修复方式,其能力的强弱与肿瘤细胞的放化疗耐受相关。因此研究者推断,APE1 的阳性表达可能导致肿瘤细胞放化疗耐受的形,进而影响患者预后。另外,除 AP 内切酶活性,APE1 还具有激活多种转录因子的能力。APE1 的 N 端区域为氧化还原结构域,通过氧化还原可以激活 NF - kappaB、ATF、myb、Pax、HIF - α 等。有研究证实 APE1 的氧化还原功能对维持和促进卵巢癌细胞的增殖具有重要作用,运用 APE1 的低分子抑制剂 E3330 可以明显抑制卵巢癌细胞的增殖。因此笔者推测,除了参与 DNA 修复诱导放化疗耐受,APE1 的氧化还原活性同样对促进乳腺浸润性导管癌细胞增殖具有重要意义,这可能也是 APE1 阳性表达患者预后不佳的原因之一。

笔者发现 APE1 在乳腺浸润性导管癌组织中的阳性率显著高于癌旁正常组织。癌组织 APE1 表达情况和雌孕激素受体的表达、Her2 的表达及分子分型相关,提示 APE1 可能与这些受体及相应信号通路间存在一定的交互作用。笔者同时还发现 APE1 阳性表达的乳腺浸润性导管癌患者的预后比阴性表达者差,推测其可能与 APE1 诱导的治疗耐受相关,这些现象的内在机制仍有待于进一步研究探索,可考虑进一步扩大样本量来验证 APE1 对预后价值。

参考文献

- 1 Yang S, Meyskens FL. Apurinic/aprimidinic endonuclease/redox effector factor - 1 (APE/Ref - 1): a unique target for the prevention and treatment of human melanoma[J]. *Antioxid Redox Signal*,2009, 11(3):639 - 650
- 2 Król M, Pawłowski KM, Majchrzak K, et al. Why chemotherapy can fail[J]. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, 2010,13(2):399 - 406
- 3 Tell G,Quadrioglio F,Tiribelli C, et al. The many functions of APE1/Ref - 1: not only a DNA repair enzyme[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009, 11(3):601 - 620
- 4 Luo M, He H, Kelley MR, et al. Redox regulation of DNA repair: implications for human health and cancer therapeutic development [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010,12(11):1247 - 1269
- 5 Yang S, Irani K, Heffron SE, et al. Alterations in the expression of the apurinic/aprimidinic endonuclease - 1/redox factor - 1 (APE/Ref - 1) in human melanoma and identification of the therapeutic potential of resveratrol as an APE/Ref - 1 inhibitor[J]. *Mol Cancer Ther*, 2005,4(12):1923 - 1935
- 6 Sheng Q, Zhang Y, Wang R, et al. Prognostic significance of APE1 cytoplasmic localization in human epithelial ovarian cancer[J]. *Medical Oncology*,2012,29(2):1265 - 1271
- 7 Kim JS, Kim JM, Liang ZL, et al. Prognostic significance of human apurinic/aprimidinic endonuclease (APE/Ref - 1) expression in rectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,2012,82(1):130 - 137
- 9 Burrell RA, McGranahan N, Bartek J, et al. The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution [J]. *Nature*, 2013,501(7467):338 - 345 (收稿日期:2015 - 01 - 15)
(修回日期:2015 - 03 - 16)

新疆维吾尔族急性缺血性脑卒中短期预后与 5 - 脂氧合酶激活蛋白 SG13S32 位点及危险因素的相关性研究

刘 梦 殷立新 马建华 张小宁

摘 要 **目的** 探讨新疆维吾尔族人群急性缺血性脑卒中短期预后与 5 - 脂氧合酶激活蛋白(5 - lipoxygenase - activating, ALOX5AP)基因 SG13S32 位点、年龄、性别、就诊时间等危险因素的相关性。**方法** 选取 194 例新疆地区急性缺血性脑卒中经相同药物治疗后的维吾尔族患者,应用聚合酶链反应 - 限制性片段长度多态性技术检测 ALOX5AP 基因 SG13S32 位点多态性,采用队列研究的统计分析方法比较不同基因型人群的短期预后改善情况,并经 Logistic 逐步回归分析,得出预后相关独立因素。**结果** 5 - 脂氧合酶激活蛋白基因 SG13S32 位点不同基因型间维吾尔族急性缺血性脑卒中短期预后改善差异无统计学意义

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81060097)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院神经内科

通讯作者:马建华,电子信箱:mjh9191@163.com

($\chi^2 = 0.336, P = 0.562$)。经 Logistic 逐步回归分析,年龄、就诊时间及纤维蛋白原为影响维吾尔族急性缺血性脑卒中患者短期预后的独立因素。**结论** 5-脂氧合酶激活蛋白基因 SG13S32 位点不同基因型之间急性缺血性脑卒中短期预后改善没有明显差异,且不是影响维吾尔族急性缺血性脑卒中短期预后的独立危险因素。年龄、就诊时间及纤维蛋白原可影响急性缺血性脑卒中短期预后改善。

关键词 5-脂氧合酶激活蛋白基因 缺血性脑卒中 维吾尔族 短期预后

中图分类号 R74 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.10.033

Xinjiang Uygur Short-term Prognosis of Acute Cerebral Ischemic Stroke and 5-lipoxygenase-activating Gene SG13S32 Locus Polymorphisms, Risk Factors of the Correlation Research. Liu Meng, Yin Lixin, MA Jianhua, et al. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Xinjiang 830054, China

Abstract Objective To investigate the relationship between the short-term prognosis of ischemic stroke in Uygur Xinjiang and SG13S32 locus of 5-lipoxygenase-activating (ALOX5AP) gene, age, gender, visiting time and so on. **Methods** One hundred and ninety-four Uygur patients who got acute ischemic stroke have the same drug therapy in Xinjiang. The SG13S32 locus polymorphisms of ALOX5AP gene was determined by using PCR-restriction fragment length polymorphism technique. Cohort study is used to analyze the short-term prognosis of different genotypes. The independent prognostic factors was obtained by the Logistic analysis. **Results** There were no statistical differences in the short-term prognosis of acute ischemic stroke among different genotypes of ALOX5AP gene SG13S32 ($\chi^2 = 0.336, P = 0.562$). The Logistics regression analysis by which we can get that age, visiting time and fibrinogen are independent prognostic factors in acute ischemic stroke in Uygur. **Conclusion** The short-term prognosis of acute ischemic stroke in Uygur whose independent risk factors is not the ALOX5AP gene SG13S32 but the age, visiting time and fibrinogen were independent risk factors.

Key words 5-lipoxygenase-activating gene; Stroke; Uygur; Short-term prognosis

缺血性脑卒中是目前导致人类死亡的三大主要疾病之一^[1,2]。引起急性缺血性脑卒中的病因,目前研究较多,分别指出年龄、性别、体重指数、家族史、血脂、血压、血糖等与其发生均有关^[3-6]。另外还提出某些遗传基因也与其发生率有相关性,特别是2004年冰岛科学家发现5-脂氧合酶激活蛋白(ALOX5AP)与缺血性脑卒中的发生具有相关性,可增加人群缺血性脑卒中的发生率^[7,8]。

目前国内急性缺血性脑卒中治疗大部分遵循《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》。但仍发现在相同治疗下部分急性缺血性脑卒中患者的短期预后存在一定差异性。针对此情况,国内外对影响缺血性脑卒中预后因素进行相关研究,发现大部分病因与预后相关,为其独立危险因素^[9-12]。但针对遗传基因与预后关系研究相对较少,故本研究选择新疆维吾尔族人群开展队列研究,主要了解在维吾尔族人群中该疾病的发展趋势和预后,探讨及评定5-脂氧合酶激活蛋白基因以及某些危险因素与急性缺血性脑卒中预后的相关性。帮助临床医师调整完善治疗决策,促进治疗水平的提高,并通过采取相应对策干预疾病向良性转归。

对象与方法

1. 研究对象:选择新疆第一附属医院、阿克苏地区医院、和田地区医院神经内科2011年10月~2012年10月期间确

诊为急性缺血性脑卒中的维吾尔族住院患者为研究对象。

2. 纳入标准:(1)均符合1996年国际神经系关联病及卒中协会的缺血性脑卒中诊断标准,由神经内科专科医师经严格的神经系统查体,具有阳性体征;并结合头部CT和(或)MRI检查等确诊的首次急性缺血性脑卒中患者194例。(2)排除大动脉炎、外伤、血液病、药物、恶性肿瘤、血管畸形等引起的继发性缺血性脑卒中,且经头部CT检查,排除脑出血,排除无症状及体征的静止性脑梗死,排除短暂性脑缺血发作,排除既往有神经功能缺损、心房颤动、急性心肌梗死、冠心病、支气管哮喘病史的患者。(3)脑血管事件发生及就诊时间均在急性期内,均未给予溶栓治疗,且住院接受治疗天数 ≥ 2 周。(4)入院后给予抗血小板聚集,降脂稳斑,改善脑循环及营养神经等药物,积极改善和恢复缺血区的血液供应,促进脑微循环,预防和治疗缺血性脑水肿,并给予相应并发症及危险因素对症治疗处理。控制致病因素,加强护理,防治并发症。积极进行早期功能康复、针灸治疗,降低致残率。

3. 研究方法:(1)本研究为队列研究,比较194例维吾尔族缺血性脑卒中不同基因型患者经治疗后症状改善情况,以及影响其预后的危险因素。获得新疆医科大学伦理委员会的批准,入选者均签署知情同意书。(2)所有研究对象均提供了完整真实的临床资料,包括性别、年龄、体重、身高、吸烟饮酒史、家族史、既往疾病史、血压、血脂、血糖等血液检查指标,头部CT和(或)MRI等影像学检查资料。(3)在患者就诊入院时及住院治疗2周后均由神经内科专业医生采用美国国立研究院脑卒中评定表(NIH stroke Seale, NIHSS)进行评分,并根据《美国成人卒中康复治疗指南(2007)》及相关文献建议:以

2 周后 NIHSS < 6 为预后良好, NIHSS ≥ 6 为预后不良进行分组^[13]。(4)在每位研究对象知情同意后,抽取受检者清晨空腹静脉血 4ml, EDTA 抗凝, -80℃ 保存, 用北京百泰克中量全血基因组 DNA 提取试剂盒提取基因组 DNA。应用限制性片段长度多态性-聚合酶链式反应(RFLP-PCR)方法进行检测, 根据国外研究资料并结合数据库(NCBI database)查出位点的 RS 号, 由上海生工生物工程技术有限公司合成, 上游引物序列 5'-GGC TTT ATG GTT AAA TGC AAG G-3', 下游引物序列 5'-GAG AGT AGG ATG AAG GGC TGA A-3'。该序列所扩增产物为 431bp, 其包含一个对应于内切酶 Taq^α I 酶切位点。PCR 反应体系: 总体积为 20μl, 包含上下游引物各 0.5μl, 基因组 DNA 1μl, Mix 10μl (含有 3mmol/L MgCl₂、0.4mmol/L dNTP 和 2 × PCR 缓冲液), 去离子水 8μl。PCR 扩增参数: 95℃ 预变性 3min; 反应循环: 95℃ 变性 30s; 59℃ 退火 1min, 27 个循环后; 最后 72℃ 继续延伸 5min 后降至 4℃ 终止。检测 PCR 扩增产物后, 取 PCR 产物 10μl, 10 × Buffer 2μl, Taq^α I 酶 0.5μl, 灭菌去离子水补充体积至 20μl, 置于 65℃ 水浴箱消化 15min 后, 经 5% 琼脂糖凝胶电泳, 110V 电压, 经 30min 电泳分离后。EB 染色并于紫外灯下观察, 凝胶成像系统(Univitec, BTS-20M)照相、分型。并结合酶切结果, 取部分 PCR 产物, 送至上海生工进行 DNA 测序。(5)所有患者临床资料统一整理后录入数据库, 并多次核对无误。

4. 统计学方法: 所获数据采用 SPSS 17.0 软件包进行处理。先行正态性和方差齐性检验, 正态分布的计量资料采用 *t* 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 多因素分析采用二分类 Logistic 逐步回归分析。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料: 194 例急性缺血性脑卒中患者, 男女性别比例为 115: 79, 患者年龄 18 ~ 91 岁, 患者平均年龄 60.90 ± 11.98 岁。

2. ALOX5AP 基因 SG13S32 位点多态性检测: ALOX5AP 基因 SG13S32 位点以 Taq^α I 酶切 PCR 产物时, 共有两种基因型, 即不能被切开, 仅可见一 431bp 片段, 与 PCR 扩增产物大小相同的突变纯合子: AA 基因型, 共 8 例; 被切割为 431bp 片段、241bp 及

190bp 3 个片段的突变杂合子, AC 基因型, 共 186 例。

3. 维吾尔族缺血性脑卒中 ALOX5AP 基因 SG13S32 位点不同基因型患者 2 周后 NIHSS 评分比较。194 例维吾尔族缺血性脑卒中患者入院及治疗 2 周后 NIHSS 比较, 差异有统计学意义(*t* = 9.885, *P* = 0.000), 认为入院时 NIHSS 评分数值较高, 说明缺血性脑卒中经治疗后 NIHSS 评分降低, 治疗有效。为影响预后相关危险因素研究提供前提条件。以两周后 NIHSS < 6 为预后良好组, NIHSS ≥ 6 为预后不良组, 经统计学分析后发现, 不同基因型间缺血性脑卒中短期预后改善差异无统计学意义(χ^2 = 0.336, *P* = 0.562, 表 1)。

表 1 ALOX5AP 基因 SG13S32 位点不同基因型间患者 2 周后 NIHSS 比较		
基因型	预后良好	预后不良
AA	6	2
AC	121	65

4. 短期预后多因素分析: 以两周后 NIHSS < 6 为预后良好组, NIHSS ≥ 6 预后不良组, 以性别(*X*₁)、年龄(*X*₂)、基因型(*X*₃)、BMI(*X*₄)、高血压病史(*X*₅)、高脂血症史(*X*₆)、糖尿病史(*X*₇)、卒中家族史(*X*₈)、就诊时间(*X*₉)、空腹血糖(*X*₁₀)、总胆固醇 TG(*X*₁₁)、高密度脂蛋白 HDL(*X*₁₂)、纤维蛋白原(*X*₁₃)、TOAST 分型(*X*₁₄)作为自变量进行 Logistic 回归分析。年龄、就诊时间及纤维蛋白原为影响急性缺血性脑卒中患者独立的预后因素, 建立的回归方程: $\text{logit}P = 1.092 - 0.03X_2 - 0.006X_9 + 0.895X_{13}$, 性别、基因型、BMI、高血压病史、高脂血症史、糖尿病史、卒中家族史、空腹血糖、总胆固醇(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、TOAST 分型未进入回归方程(表 2)。

表 2 影响急性缺血性脑卒中患者独立的预后因素

变量	含义	β	S. E.	Wald	df	Sig.	Exp(β)
<i>X</i> ₂	年龄	-0.030	0.014	4.586	1	0.032	0.97
<i>X</i> ₈	就诊时间	-0.006	0.003	5.479	1	0.019	0.994
<i>X</i> ₁₂	纤维蛋白原	0.895	0.308	8.425	1	0.004	2.447
常数	1.092	2.478	0.195	1	0.659	2.980	

因变量及赋值. 2 周后 NIHSS 评分, 以 NIHSS < 6 赋值为 0, NIHSS ≥ 6 赋值为 1; 自变量赋值. 纤维蛋白原(g/L), 2 ~ 4 = 0, > 4 = 1, < 2 = 2

讨 论

急性缺血性脑卒中 50% ~ 70% 患者在运动、感

觉和语言表达等遗留有不同程度功能障碍, 严重影响了患者的身体健康和生活质量, 给社会和家庭带来沉

重负担。缺血性脑卒中临床上通常分为急性期、恢复期及后遗症期,而急性期(一般指发病后两周内)为整个治疗过程中的最佳时期,能有效改善和恢复缺血区的血液供应,促进脑微循环,挽救缺血半暗带,减少脑细胞死亡数目^[14]。对于急性缺血性脑卒中患者病情进行正确评估,有助于指导医护人员制定合理有效的治疗方案,以使患者收到最好的疗效,降低致残率及死亡危险性。

美国国立研究院脑卒中评定表是 1989 年由 Thmos 等为了急性脑卒中治疗,研究设计的一份由 15 个项目组成的神经功能检查量表,国内外均认为其内容全面,对脑卒中患者的意识水平及视觉、运动、感觉小脑功能缺损程度进行综合性评价,可信度高,适用于各种脑卒中类型。且国内外大多数文献表明 NIH-SS 评分与急性脑卒中患者病情预后严重程度关系,即评分 ≥ 6 分者病情较危重,死亡的风险较高, < 6 分者则预后较好^[15]。

本研究中急性缺血性脑卒中患者在入院时及治疗 2 周后均由神经科专科医师对其进行神经功能缺损评价。经统计学分析结果发现在治疗前及治疗后的 NIHSS 评分的差异具有统计学意义,治疗后 NIHSS 评分低于治疗前 NIHSS 评分,说明经治疗后急性缺血性脑卒中患者病情得到改善。在患者接受治疗有效的前提下,鉴于维吾尔族患者的民族差异性,考虑 5-脂氧合酶激活蛋白基因 SG13S32 位点不同基因型间急性脑卒中患者短期预后是否具有差异性。以住院治疗 2 周后的 NIHSS 评分 < 6 为预后良好,NIHSS ≥ 6 为预后不良分组比较,5-脂氧合酶激活蛋白基因 SG13S32 位点不同基因型间维吾尔族急性缺血性脑卒中患者短期预后改善差异无统计学意义,即不同基因型间维吾尔族急性缺血性脑卒中患者短期预后改善无明显差异。提示此基因型之间经过有效治疗后在预后改善方面差异无统计学意义。但因其中 AA 基因型仅出现 8 例,群体代表性欠佳,可能造成一定误差。故仍需在以后实验中进一步扩大样本量,验证目前实验结论。

关于影响急性缺血性脑卒中预后的因素研究较多。研究表明,患者发病年龄、文化程度、脑梗死面积、部位及并发症均是影响急性脑梗死预后的主要因素^[16,17]。而杨翠英等^[18]也指出代谢综合征、TOAST 分型、感染等是影响急性缺血性脑卒中预后的独立危险因素。本研究通过对 194 例维吾尔族缺血性脑卒中患者进行了短期预后多因素 Logistic 回归分析发现,5-脂氧合酶激活蛋白基因 SG13S32 位点基因型并

未进入回归方程,提示其并不是维吾尔族急性脑卒中患者短期预后的独立危险因素。而 TOAST 分型亦未进入回归方程,与杜敢琴等^[15]研究发现一致,均认为 TOAST 分型不是影响急性缺血性脑卒中预后的独立危险因素。但本研究中因需排除对 5-脂氧合酶激活蛋白基因具有干扰性的疾病,TOAST 分型中的心源性栓塞型(CE)及其他明确病因型(SDE)均未纳入研究,故目前结论仅适用于其余 3 种分型。

本研究发现,新疆地区急性脑卒中维吾尔族患者的短期预后的独立影响因素主要为发病年龄、就诊时间、纤维蛋白原。此研究发现与 Hankey 等结论相同,均发现年龄是预测脑卒中病死率重要的独立危险因素,指出急性缺血性脑卒中患者年龄与预后不良呈正比,即年龄越大,其不良预后发生率越高,伤残率及病死率均有提高。而单慧勇通过分析比较 100 例急性缺血性脑卒中患者发现,急性缺血性脑卒中患者的早期治疗能明显降低病死率和致残率。认为缩短就诊时间为可明显提高急性缺血性脑卒中预后改善。另外目前大量研究还证明,高纤维蛋白原水平对疾病预后的影响等同甚至已超过高胆固醇血症、高血压等一些已公认的危险因素。本研究发现纤维蛋白原是维吾尔族急性缺血性脑卒中患者的短期预后的独立影响因素,考虑与其致病机制有关。纤维蛋白原是由肝脏合成、分泌的一种蛋白,对血液流变学、血小板聚集和血管内皮细胞功能有重要影响,参与动脉粥样硬化形成,可导致血管粥样斑块巨噬细胞帽的渗透性改变和斑块帽变薄,能增加红色血栓的形成,易引发缺血性脑卒中。若持续保持高纤维蛋白原水平,则可能继续导致血栓形成及引起抗血小板聚集治疗效果欠佳,对狭窄、闭塞血管再通造成困难。故考虑临床治疗中积极降低纤维蛋白原,理论上可改善急性缺血性脑卒中患者预后情况。

本研究从基因水平考虑维吾尔族急性缺血性脑卒中患者短期预后相关危险因素,但未明确发现 5-脂氧合酶激活蛋白基因 SG13S32 位点不同基因型间急性缺血性脑卒中患者短期预后改善有差别,亦未发现是新疆维吾尔族急性缺血性脑卒中患者短期预后相关危险因素。但由于目前样本量偏少,存在实验误差,故仍不能排除此基因型与缺血性脑卒中预后改善无关联,可于将来扩大样本量,继续进行此方面研究。另外还需缩短就诊时间,积极使用降纤药物,降低纤维蛋白原,提高纤溶活性,做好脑血管疾病的二级预防工作,减少急性缺血性脑卒中发生,有效降低病死率及致残率。

(下转第 185 页)

- 3358

- 2 Inzitari D, Giusti B, Nencini P, *et al.* MMP-9 variation after thrombolysis is associated with hemorrhagic transformation of lesion and death[J]. *Stroke*, 2013, 44(10):2901-2903
- 3 Murata Y. Extension of the thrombolytic time window with minocycline in experimental stroke[J]. *Stroke*, 2008, 39(12):3372-3377
- 4 Fan X, Lo EH. Effects of minocycline plus tissue plasminogen activator combination therapy after focal embolic stroke in type 1 diabetic rats[J]. *Stroke*, 2013, 44(3):745-752
- 5 Fagan SC. Minocycline to improve neurologic outcome in stroke (MINOS): a dose-finding study[J]. *Stroke*, 2010, 41(10):2283-2287
- 6 Switzer JA. Matrix metalloproteinase-9 in an exploratory trial of intravenous minocycline for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42(9):2633-2635
- 7 Zhang L. Multitargeted effects of statin-enhanced thrombolytic therapy for stroke with recombinant human tissue-type plasminogen activator in the rat[J]. *Circulation*, 2005, 112(22):3486-3494
- 8 Zhang L, Chopp M. Atorvastatin extends the therapeutic window for tPA to 6 h after the onset of embolic stroke in rats[J]. *J Cereb Blood F Met.* 2009, 29(11):1816-1824
- 9 Alvarez-Sabin J. Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator[J]. *Stroke*, 2007, 38(3):1076-1078
- 10 Miedema I. Statin use and functional outcome after tissue plasminogen activator treatment in acute ischaemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(3):263-267
- 11 Cappellari M. Does statin in the acute phase of ischemic stroke improve outcome after intravenous thrombolysis?. A retrospective study[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 308(1-2):128-134
- 12 Zhang L. Treatment of embolic stroke in rats with bortezomib and re-

- combinant human tissue plasminogen activator[J]. *Thromb Haemost*, 2006, 95(1):166-173
- 13 Zhang L. Combination treatment with VELCADE and low-dose tissue plasminogen activator provides potent neuroprotection in aged rats after embolic focal ischemia[J]. *Stroke*, 2010, 41(5):1001-1007
- 14 Zhang L, Chopp M. Combination therapy with VELCADE and tPA is neuroprotective in aged rats after stroke and targets miRNA-146a and the toll-like receptor signaling pathway[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2012, 32(8):1856-1864
- 15 Yamashita T. Dissociation and protection of the neurovascular unit after thrombolysis and reperfusion in ischemic rat brain[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(4):715-725
- 16 Isahaya K, Yamada K, Yamatoku M, *et al.* Effects of edaravone, a free radical scavenger, on serum levels of inflammatory biomarkers in acute brain infarction[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(2):102-107
- 17 Kimura K. Administration of edaravone, a free radical scavenger, during t-PA infusion can enhance early recanalization in acute stroke patients - a preliminary study[J]. *J Neurol Sci*, 2011, 313(1-2):132-136
- 18 Wang Y. An activated protein C analog with reduced anticoagulant activity extends the therapeutic window of tPA for ischemic stroke in rodents[J]. *Stroke*, 2012, 43(9):2444-2449
- 19 Wang X. Lipoprotein receptor-mediated induction of matrix metalloproteinase by tissue plasminogen activator[J]. *Nat Med*, 2003, 9(10):1313-1317
- 20 Su EJ. Activation of PDGF-CC by tissue plasminogen activator impairs blood-brain barrier integrity during ischemic stroke. *Nat Med*, 2008, 14(7):731-737

(收稿日期:2015-01-24)

(修回日期:2015-02-25)

(上接第 120 页)

参考文献

- 1 王维治. 神经病学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2001:130-131
- 2 Wardlaw JM. Diagnosis of stroke on neuroimaging[J]. *BMJ*, 2004, 328:655-656
- 3 Elkind MS. Epidemiology and risk factors[J]. *Stroke Prevention*, 2011, 17:1213-1232
- 4 徐建辉, 元小冬, 张楠楠, 等. 血浆纤维蛋白原 B β 链 4 个基因多态性位点单体型与其功能表达和脑梗死的关联性分析[J]. 血栓与止血学. 2011, 3:105-111
- 5 陈国军, 于永娜, 张燕柳, 等. 青年缺血性脑卒中 55 例危险因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 1:45-46
- 6 李波, 徐世成, 汪毅宏, 等. 尿酸水平与缺血性脑卒中的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 5:3-5
- 7 Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Reynisdottir ST, *et al.* The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke. *Nat Genet*, 2003, 35(2):131-138
- 8 Helgadottir A, Manolescu A, Thorleifsson G, *et al.* The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke[J]. *Nat Genet*, 2004, 36(3):233-239
- 9 Baird TA, Parsons MW, Phan T, *et al.* Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome[J]. *Stroke*, 2003, 34:2208-2214

- 10 孙新芳, 冯琳, 肖桂荣. 不同时期血压控制对脑梗死预后的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 2:176-178
- 11 朱以诚, 崔丽英. 临床特征、影像和血管病变分型对脑梗死预后的预测[J]. 中华神经科杂志, 2006, 1:16-21
- 12 邓晓玲, 赵斌, 汪健, 等. C 反应蛋白、白细胞计数与脑梗死体积及近期预后的关系[J]. 现代生物医学进展, 2012, 3:591-593
- 13 Liu XD, Lv YL, Wang B, *et al.* Prediction of functional outcome of ischemic stroke patients in northwest China. *Clinical[J]. Neurology and Neurosurgery*, 2007, 109(4):571-577
- 14 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(2):146-153
- 15 杜敢琴, 黄丽娜, 富奇志, 等. 脑卒中预后的影响因素[J]. 中华神经医学, 2005, 1(4):57-59
- 16 李富康, 郭毅, 付学军, 等. 脑梗死急性期预后因素分析[J]. 中国医药, 2006, 1(1):27-28
- 17 刘学东, 吕亚丽, 王波, 等. 老年缺血性脑卒中患者预后及其影响因素的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(4):240-243
- 18 杨翠英, 郑华光, 王立英, 等. 代谢综合征对急性脑梗死早期预后的影响[J]. 中国卒中杂志, 2007, 2(7):581-585

(收稿日期:2015-01-24)

(修回日期:2015-02-26)