

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.09.017

溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素预测急性脑梗死患者静脉溶栓应答的临床价值研究^{*}

王亮亮,任占云,吴恺迪,史路遥[△]

江苏大学附属宜兴医院神经内科,江苏宜兴 214200

摘要:目的 研究溶栓前血清 Toll 样受体 4 (TLR4)、自噬相关蛋白 Beclin-1、趋化素预测急性脑梗死 (ACI) 患者静脉溶栓应答的临床价值。方法 选取该院 2021 年 9 月至 2023 年 6 月收治的 133 例 ACI 患者作为建模集进行前瞻性研究,根据静脉溶栓应答情况分为不良组、良好组。比较 2 组溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素水平,采用多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者静脉溶栓应答不良的影响因素,绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素单项及 3 项联合预测 ACI 患者静脉溶栓应答不良的价值。另选该院 2023 年 7 月至 2024 年 6 月收治的采用静脉溶栓治疗的 68 例患者作为外部验证集。采用 Kappa 一致性检验分析 3 项联合预测静脉溶栓应答与临床实际的一致性,以对 3 项联合预测的价值进行外部验证。结果 建模集不良组溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素水平均高于良好组 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素水平升高均是 ACI 患者静脉溶栓应答不良的独立危险因素 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素单项及 3 项联合预测 ACI 患者静脉溶栓应答不良的 AUC 分别为 0.786、0.750、0.754、0.922,3 项联合预测的 AUC 大于血清 TLR4、Beclin-1、趋化素单项预测的 AUC ($Z = 2.220, 2.962, 3.324, P = 0.026, 0.003, 0.001$)。Kappa 一致性检验结果显示,3 项联合预测静脉溶栓应答的结果与临床实际的一致性为 91.18%, Kappa = 0.744 ($P < 0.001$)。结论 溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素与 ACI 患者静脉溶栓应答有关,可作为预测 ACI 患者静脉溶栓应答的候选因子,3 项联合时预测价值进一步提升,为临床早期预测患者溶栓应答以及制订治疗决策提供客观的参考。

关键词:急性脑梗死; Toll 样受体 4; Beclin-1; 趋化素; 静脉溶栓应答; 预测价值

中图法分类号:R446.11;R743.33

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)09-1241-05

Study on clinical value of serum TLR4, Beclin-1 and chemerin in predicting intravenous thrombolysis response before thrombolysis in patients with acute cerebral infarction^{*}

WANG Liangliang, REN Zhanyun, WU Kaidi, SHI Luyao[△]

Department of Neurology, Affiliated Yixing Hospital, Jiangsu University,
Yixing, Jiangsu 214200, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of serum Toll-like receptor 4 (TLR4), autophagy-related protein Beclin-1 and chemerin in predicting the intravenous thrombolysis response before thrombolysis in the patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 133 ACI patients admitted and treated in this hospital from September 2021 to June 2023 were selected as the modeling set for conducting the prospective study and divided into the poor group and good group according to the intravenous thrombolytic response. The serum TLR4, Beclin-1 and chemerin levels before thrombolysis were compared between the two groups. The multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor response to intravenous thrombolysis in ACI patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the value of individual and combined prediction of serum TLR4, Beclin-1 and chemerin before thrombolysis for poor response to intravenous thrombolysis in ACI patients. The other 68 patients with intravenous thrombolysis admitted and treated in this hospital from July 2023 to June 2024 were selected as the external validation set. The Kappa consistency test was used to analyze the consistency between the three items for predicting the intravenous thrombolysis response and the clinical reality in order to conduct the external validation on the 3-item combination prediction. **Results** The serum TLR4, Beclin-1 and chemerin levels before thrombolysis in the poor group of the modeling set were higher than those in the good group ($P < 0.05$). The multivariate Logistic regression analysis results showed that the increased levels of serum TLR4, Beclin-1 and

^{*} 基金项目:江苏省优势学科建设工程项目(YSHL2101-1031)。

作者简介:王亮亮,男,副主任医师,主要从事脑血管病及运动障碍疾病诊治方向的研究。[△] 通信作者,E-mail:staff1942@yxph.com。

chemerin before thrombolysis were the independent risk factors for poor response to intravenous thrombolysis in ACI patients ($P<0.05$). The results of the ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of serum TLR4, Beclin-1 and chemerin alone and combination before thrombolysis for predicting the poor response to intravenous thrombolysis in ACI patients were 0.786, 0.750, 0.754 and 0.922, respectively. AUC of the 3-item combined prediction was greater than that of serum TLR4, Beclin-1 and chemerin alone for prediction ($Z=2.220, 2.962, 3.324, P=0.026, 0.003, 0.001$). The Kappa consistency test showed that the consistency between the combined prediction of the three items for the response to intravenous thrombolysis and the clinical reality was 91.18%, and Kappa=0.744 ($P<0.001$). **Conclusion** Serum TLR4, Beclin-1 and chemerin before thrombolysis are related to the intravenous thrombolysis response in ACI patients, which could serve as the candidate factors for judging the intravenous thrombolysis response in ACI. When the three combination, the predictive value is further elevated, providing an objective reference for the early clinical prediction of thrombolysis response and treatment decisions in the patients.

Key words: acute cerebral infarction; Toll-like receptor 4; Beclin-1; chemerin; response to intravenous thrombolysis; predictive value

随着人民健康意识和医学知识提升,越来越多的急性脑梗死(ACI)患者在溶栓时间窗内就诊^[1]。当前静脉溶栓仍然是满足相关医学指征的 ACI 的首选治疗策略,但部分患者静脉溶栓应答不良,不仅会贻误病情,还可能增加潜在出血事件的风险,影响患者预后,因此早期预测患者静脉溶栓应答意义重大^[2-3]。目前临床尚缺乏溶栓前预测 ACI 患者治疗应答的有效手段,故对此进行研究是必要的。Toll 样受体 4 (TLR4)是一种新型的炎症物质,基于基因表达综合数据库的主成分分析法研究表明,TLR4 是与 ACI 缺氧相关的关键基因,且抑制 TLR4 表达可促进脑卒中后神经损伤的修复^[4-6]。自噬功能异常与 ACI 后病情进展密切相关^[7]。自噬相关蛋白 Beclin-1 是调节自噬活动的一种核心物质,ACI 患者治疗前 Beclin-1 水平明显升高,治疗后则显著降低,并伴有神经缺损的改善^[8]。趋化素可介导动脉粥样硬化,与颈动脉狭窄程度呈正相关,新近研究发现,静脉溶栓可降低趋化素水平,改善患者神经缺损症状^[9-10]。本研究探讨溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素预测 ACI 患者静脉溶栓应答的临床价值,为临床早期预测静脉溶栓应答、制订治疗决策等提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究设计为前瞻性研究,获得本院医学伦理委员会审批(202100712)。选取本院 2021 年 9 月至 2023 年 6 月收治的 133 例 ACI 患者作为建模集。纳入标准:满足 ACI 的诊断^[11];发病至入院时间<4.5 h;初次发病;无颅内出血;>18 岁。排除标准:近期有出血史;存在心、肝、肾衰竭;存在主动脉夹层;有溶栓药物过敏史;近期有不易压迫止血的血管穿刺史、大型手术史;有颅内肿瘤;存在其他静脉溶栓禁忌证。另选取本院 2023 年 7 月至 2024 年 6 月收治的采用静脉溶栓治疗的 68 例患者作为外部验证集。

1.2 方法

1.2.1 静脉溶栓治疗 所有患者均予以阿替普酶(生产厂家:德国 Boehringer Ingelheim Pharma Gm-

bH & Co. KG;生产批号:国药准字 SJ20160054;规格:20 mg/支)0.9 mg/kg,总剂量的 10%先从静脉推入,剩余剂量在随后 1 h 持续静脉滴注,总剂量不超过 90 mg。溶栓后 24 h 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评估溶栓应答,溶栓 24 h 后 NIHSS 评分较基线 NIHSS 评分减少 ≥ 4 分或 24 h NIHSS 评分 ≤ 1 分为溶栓应答良好,否则为溶栓应答不良^[12]。根据静脉溶栓应答情况分为不良组、良好组。

1.2.2 临床资料收集 采用问卷收集所有患者一般人口学资料、病史、既往史、梗死位置、病因、发病至入院时间、入院时 NIHSS 评分。

1.2.3 血清 TLR4、Beclin-1、趋化素水平检测 采集所有患者溶栓前 5 mL 静脉血,离心(离心半径 10 cm,3 000 r/min 离心 10 min)获取血清。首先加样,给酶标板覆膜,37℃ 孵育 1.5 h 后弃去孔内液体,甩干,加入生物素化抗体工作液,37℃ 孵育 60 min。弃液,洗板,加酶结合物工作液、显色剂(TMB)、终止液,即刻用酶联免疫吸附试验(ELISA)和酶标仪(FLEX-STATION 3 型,美国 MD 公司)测量 450 nm 的 A 值,自标准曲线获取血清 TLR4、Beclin-1、趋化素水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 软件进行数据处理。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者静脉溶栓应答不良的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素单项及联合预测 ACI 患者静脉溶栓应答不良的价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 DeLong 检验;采用 Kappa 一致性检验分析外部验证集中 3 项联合预测静脉溶栓应答结果与临床实际的一致性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 建模集与外部验证集临床资料比较 建模集与外部验证集患者的临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 建模集与外部验证集临床资料比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	建模集 ($n=133$)	外部验证集 ($n=68$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	65.25±9.64	63.99±8.17	0.900	0.369
性别			1.134	0.287
男	77(57.89)	34(50.00)		
女	56(42.11)	34(50.00)		
体质量指数(kg/m ²)	24.11±0.67	24.08±0.74	0.280	0.779
基础疾病				
糖尿病	34(25.56)	13(19.12)	1.044	0.307
高血压	34(25.56)	20(29.41)	0.339	0.560
冠心病	26(19.55)	9(13.24)	1.247	0.264
高脂血症	118(88.72)	55(80.88)	2.306	0.129
有吸烟史	25(18.80)	17(25.00)	1.047	0.306
有饮酒史	15(11.28)	3(4.41)	2.602	0.107
梗死位置			0.885	0.347
前循环	65(48.87)	38(55.88)		
后循环	68(51.13)	30(44.12)		
病因			1.696	0.193
大动脉粥样硬化型	115(86.47)	63(92.65)		
非大动脉粥样硬化型	18(13.53)	5(7.35)		
发病至入院时间(h)	1.95±0.41	2.01±0.53	−0.852	0.395
入院时 NIHSS 评分(分)	8.36±2.82	7.99±2.64	0.875	0.383

2.2 建模集不良组和良好组临床资料比较 建模集 133 例 ACI 患者中 35 例溶栓应答不良(不良组),98 例溶栓应答良好(良好组)。不良组患者的年龄、性别、体质量指数、糖尿病比例、高血压比例、冠心病比例、高脂血症比例、有吸烟史比例、有饮酒史比例、梗死位置、病因、发病至入院时间、入院时 NIHSS 评分与良好组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 建模集不良组和良好组临床资料比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	不良组 ($n=35$)	良好组 ($n=98$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	66.10±7.19	64.95±9.01	0.681	0.497
性别			0.254	0.614
男	19(54.29)	58(59.18)		
女	16(45.71)	40(40.82)		
体质量指数(kg/m ²)	24.00±0.53	24.15±0.60	−1.307	0.193
基础疾病				
糖尿病	10(28.57)	24(24.49)	0.226	0.635
高血压	8(22.86)	26(26.53)	0.183	0.669
冠心病	6(17.14)	20(20.41)	0.175	0.676
高脂血症	30(85.71)	88(89.80)	0.118	0.731
有吸烟史	8(22.86)	17(17.35)	0.513	0.474
有饮酒史	5(14.29)	10(10.20)	0.118	0.731
梗死位置			0.124	0.724
前循环	18(51.43)	47(47.96)		
后循环	17(48.57)	51(52.04)		

续表 2 建模集不良组和良好组临床资料比较 [$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	不良组 ($n=35$)	良好组 ($n=98$)	t/χ^2	P
病因			0.193	0.660
大动脉粥样硬化型	29(82.86)	86(87.76)		
非大动脉粥样硬化型	6(17.14)	12(12.24)		
发病至入院时间(h)	2.05±0.30	1.92±0.35	1.955	0.053
入院时 NIHSS 评分(分)	8.55±2.70	8.29±2.51	0.516	0.607

2.3 建模集不良组和良好组溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素水平比较 建模集不良组溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素水平均高于良好组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 建模集不良组和良好组溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)				
组别	n	TLR4	Beclin-1	趋化素
不良组	35	4.86±1.60	3.40±1.12	132.00±16.59
良好组	98	3.42±1.14	2.19±0.73	112.57±19.34
t		5.734	7.241	5.286
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者静脉溶栓应答不良的影响因素 以静脉溶栓应答情况为因变量(良好=0,不良=1),以溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素为自变量(均为原值输入),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素水平升高均是 ACI 患者静脉溶栓应答不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者静脉溶栓应答不良的影响因素							
因素	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI		P
					下限	上限	
TLR4	0.226	0.087	6.764	1.254	1.151	1.366	<0.001
Beclin-1	0.160	0.054	8.724	1.173	1.064	1.293	<0.001
趋化素	0.228	0.091	6.273	1.256	1.107	1.425	<0.001

2.5 建模集溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素单项及联合预测 ACI 患者静脉溶栓应答不良的价值 以建模集 ACI 患者静脉溶栓应答情况为状态变量(不良=1,良好=0),以溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素为检验变量,绘制 ROC 曲线。根据前面多因素 Logistic 回归分析结果构建 3 项联合预测的模型:Logit(P) = −2.854 + 0.226 X_{TLR4} + 0.160 $X_{Beclin-1}$ + 0.228 $X_{趋化素}$ 。结果显示:溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素单项及 3 项联合预测静脉溶栓应答不良的 AUC 分别为 0.786、0.750、0.754、0.922,3 项联合预测静脉溶栓应答不良的 AUC 大于血清 TLR4、Beclin-1、趋化素单项预测的 AUC($Z=2.220、2.962、$

3.324, $P=0.026, 0.003, 0.001$)。3 项联合预测的最佳临界值为 0.126, >0.126 提示患者静脉溶栓应答不良, ≤ 0.126 提示患者静脉溶栓应答良好。见表 5。

2.6 血清 TLR4、Beclin-1、趋化素 3 项联合预测 ACI 患者静脉溶栓应答的外部验证 外部验证集随访结果为静脉溶栓应答不良 16 例, 良好 52 例。在外部验

证集中, 血清 TLR4、Beclin-1、趋化素 3 项联合预测 ACI 患者静脉溶栓应答不良 14 例, 良好 54 例。Kappa 一致性检验分析结果显示, 3 项联合预测 ACI 患者静脉溶栓应答结果与临床实际的一致性为 91.18%, $Kappa=0.744(95\%CI: 0.507\sim 0.981, \chi^2=33.661, P<0.001)$ 。见表 6。

表 5 建模集溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素单项及 3 项联合预测 ACI 患者静脉溶栓应答不良的效能分析							
指标	AUC	AUC 的 95%CI	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
TLR4	0.786	0.706~0.852	4.52 ng/mL	60.00	88.78	0.488	<0.001
Beclin-1	0.750	0.667~0.821	2.85 ng/mL	74.29	67.35	0.416	<0.001
趋化素	0.754	0.671~0.824	120.72 ng/mL	77.14	66.33	0.435	<0.001
3 项联合	0.922	0.862~0.961	0.126	88.57	86.73	0.753	<0.001

表 6 外部验证血清 TLR4、Beclin-1、趋化素 3 项联合预测 ACI 患者静脉溶栓应答结果与临床实际的比较(n)			
TLR4、Beclin-1、 趋化素 3 项联合预测	临床实际		合计
	不良	良好	
不良	12	2	14
良好	4	50	54
合计	16	52	68

3 讨 论

不同 ACI 患者对静脉溶栓呈现出不同的应答, 若能在静脉溶栓前准确预测患者治疗应答, 则对临床选取合适的治疗方案、降低潜在的出血风险、促进病情良好转归等具有积极意义。

TLR4 与脂质炎症反应、动脉粥样硬化等均有关^[13]。刘梦等^[14]报道, ACI 发生后, TLR4 表达明显增加, 采用基因靶向技术, 抑制 TLR4 表达对 ACI 具有保护作用。ACI 可诱导明显的神经炎症反应, 造成神经元凋亡, 抑制 TLR4 则能逆转神经炎症和神经元的凋亡^[15]。本研究发现, 建模集不良组溶栓前血清 TLR4 水平高于良好组, 溶栓前血清 TLR4 水平升高是 ACI 患者静脉溶栓应答不良的独立危险因素, 提示 TLR4 与 ACI 患者静脉溶栓应答有关。郑莹莹等^[16]报道, TLR4 水平与 ACI 患者 NIHSS 评分呈正相关, 有助于预后的评估。分析发现, TLR4 作为 ACI 后炎症反应的起始因子, 能通过放大炎症反应途径, 扩大脑梗死病灶, 且还能识别脑缺血再灌注损伤释放出的内源性配体, 激活核因子- κ B 通路, 刺激黏附分子、炎症因子的过度表达, 介导再灌注损伤, 从而影响静脉溶栓治疗效果。

自噬调控在 ACI 神经修复中扮演举足轻重的作用^[17]。Beclin-1 是自噬的调节蛋白, ACI 脑缺血损伤后, Beclin-1 水平随脑缺血进程的发展在核心梗死区与缺血半暗带区呈现出持续升高趋势^[18]。抑制 Beclin-1 可减少脑卒中后海马神经元炎性坏死, 保护神经组织^[19]。且 Beclin-1 对自噬的调节, 可改善 ACI 脑

缺血再灌注损伤^[20]。本研究将静脉溶栓应答作为研究的终点事件, 结果发现, 建模集不良组 Beclin-1 水平高于良好组, 可能与静脉溶栓应答有关, 后续的多因素 Logistic 回归分析证实, Beclin-1 水平升高是 ACI 患者静脉溶栓应答不良的独立危险因素, 表明溶栓前 Beclin-1 在预测 ACI 患者溶栓应答方面具有潜在的应用前景。张磊等^[21]根据 ACI 患者病情严重程度将患者分为 3 组, 发现重度患者 Beclin-1 水平高于轻度和中度患者, 可作为评估病情的一项标志物。Beclin-1 主要通过结合胞内磷脂酰肌醇激酶, 持续趋化自噬相关蛋白, 激活自噬, 介导神经细胞自噬损伤, 增加脑水肿、梗死面积、神经元凋亡等, 进而加重病情, 影响静脉溶栓应答^[22]。

趋化素具有调节脂肪细胞分化、脂质代谢、动脉粥样硬化、炎症反应等多个生理功能, 是近年来心脑血管疾病领域的一个研究热点^[23-24]。闫志荣等^[25]报道, 趋化素与缺血低灌注区的面积呈正相关。但关于趋化素与 ACI 静脉溶栓应答关系的研究较少, 本研究对此进行探讨发现, 建模集不良组趋化素水平高于良好组, 趋化素水平升高是 ACI 患者静脉溶栓应答不良的独立危险因素, 具有作为 ACI 静脉溶栓应答标志物的潜质。趋化素影响静脉溶栓应答的机制: 首先趋化素能募集单核源性巨噬细胞至炎症损伤部位, 对局部血管造成直接炎症损伤; 其次趋化素对巨噬细胞的活化作用, 可导致白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等炎症因子的释放, 同时趋化素可促进胆固醇蓄积和巨噬细胞向泡沫细胞转化, 使稳定型斑块转化为不稳定型斑块, 造成梗死部位狭窄、阻塞, 或引起微血管阻塞, 从而导致静脉溶栓应答不良。

本研究进行了 ROC 曲线分析, 建模集溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素预测 ACI 患者静脉溶栓应答不良的 AUC 分别为 0.786、0.750、0.754, 均在 0.7 以上, 可作为 ACI 静脉溶栓应答的候选因子。当这 3 项指标联合应用时, AUC 提高至 0.922, 3 项联合预测的 AUC 大于 TLR4、Beclin-1、趋化素单项预测的

AUC,能进一步提高预测的可靠性。同时外部验证结果表明,3 项联合预测 ACI 患者静脉溶栓应答与临床实际的一致性较高,采用联合方案预测 ACI 患者静脉溶栓应答具有一定的普适性,或能为临床治疗决策提供参考。若通过联合预测发现,ACI 患者对静脉溶栓应答良好,可在完善相关检查后给予静脉溶栓治疗,使患者得到适合的、经济性高、无创的治疗;若通过联合预测发现,个体对静脉溶栓应答不良,可综合考虑患者病情,酌情调整治疗方案为介入治疗等,从而使患者在最短时间内开通血管,确保疗效,并避免不必要的出血事件,最大化患者获益。

综上所述,溶栓前血清 TLR4、Beclin-1、趋化素与 ACI 患者静脉溶栓应答均有关,可作为 ACI 静脉溶栓应答不良的候选因子,3 项联合预测 ACI 患者静脉溶栓应答不良的效能进一步提升,为临床早期预测患者溶栓应答以及制订治疗决策提供客观的依据。

参考文献

- [1] KIM J, OLAIYA M T, DE SILVA D A, et al. Global stroke statistics 2023: availability of reperfusion services around the world[J]. *Int J Stroke*, 2024, 19(3): 253-270.
- [2] WARDLAW J M, CHABRIAT H, DE LEEUW F E, et al. European stroke organisation (ESO) guideline on cerebral small vessel disease, part 2, lacunar ischaemic stroke [J]. *Eur Stroke J*, 2024, 9(1): 5-68.
- [3] 李光硕,赵性泉.《中国急性缺血性卒中诊治指南 2023》解读[J]. *中国卒中杂志*, 2024, 19(8): 956-961.
- [4] 苏允琦,蒋兴伟,马骏,等.基于基因表达综合数据库的缺血性卒中缺氧相关差异基因表达分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2023, 20(12): 825-836.
- [5] YANG W C, LI T T, WAN Q, et al. Molecular hydrogen mediates neurorestorative effects after stroke in diabetic rats; the TLR4/NF- κ B inflammatory pathway[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2023, 18(1/2): 90-99.
- [6] SUN Y, ZHANG L, CAO Y, et al. Stroke-induced hexokinase 2 in circulating monocytes exacerbates vascular inflammation and atheroprogession[J]. *J Thromb Haemost*, 2023, 21(6): 1650-1665.
- [7] BECCARI S, SIERRA-TORRE V, VALERO J, et al. Microglial phagocytosis dysfunction in stroke is driven by energy depletion and induction of autophagy[J]. *Autophagy*, 2023, 19(7): 1952-1981.
- [8] 周围,胡立丹,孔凡盛,等.芪归通络方联合针刺改善卒中后偏瘫的临床观察及对内质网应激-自噬的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(7): 89-93.
- [9] 王丽轩,贾建普,洪震,等.缺血性脑卒中颈动脉狭窄患者血清 Chemerin, Hcy 的表达水平变化及其与颈动脉狭窄程度的关系[J]. *卒中与神经疾病*, 2023, 30(1): 63-66.
- [10] 陈璐菡,陈伟良.尼麦角林联合阿替普酶治疗对急性缺血性脑卒中患者 Chemerin, miR-128b 表达的影响[J]. *广东医学*, 2022, 43(5): 613-617.
- [11] 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.

- [12] 刘雪云,方琪,吴小三,等.脑白质高信号与急性缺血性脑卒中静脉溶栓后早期神经功能恶化的相关性研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2022, 21(3): 257-262.
- [13] LIU J, MU D, XU J, et al. Inhibition of TLR4 Signaling by isorhapontigenin targeting of the AHR alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(36): 13270-13283.
- [14] 刘梦,刘成志,方敬献. miR-146a 通过 TL4/NF- κ B 通路调节小胶质细胞/巨噬细胞极化对缺血性脑卒中的保护作用[J]. *卒中与神经疾病*, 2022, 29(6): 511-518.
- [15] LUO Y, CHENG J, FU Y, et al. D-allose inhibits TLR4/PI3K/AKT signaling to attenuate neuroinflammation and neuronal apoptosis by inhibiting Gal-3 following ischemic stroke[J]. *Biol Proced Online*, 2023, 25(1): 30.
- [16] 郑莹莹,刘占军,马利军,等.急性脑梗死患者 PBMC 中 TRAM, TLR4, IRF-3 mRNA 水平与 NIHSS 评分关系及预测预后的价值[J]. *医学分子生物学杂志*, 2022, 19(2): 145-150.
- [17] 周平,徐伟杰,臧瑞,等.自噬调控在大鼠缺血性脑卒中亚急性期神经修复中的机制研究[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(22): 20-24.
- [18] LI J, NING Z, ZHONG X, et al. Dynamic changes in Beclin-1, LC3B, and p62 in aldose reductase-knockout mice at different time points after ischemic stroke[J]. *Heliyon*, 2024, 10(19): e38068.
- [19] 武莉华,高静,王孟雨,等.“智三针”通过自噬途径抑制卒中后抑郁大鼠海马神经元炎性坏死的机制研究[J]. *海南医学院学报*, 2024, 30(13): 961-969.
- [20] MA Z, WU Y, XU J, et al. Sodium tanshinone II A sulfonate ameliorates oxygen-glucose deprivation/reoxygenation-induced neuronal injury via protection of mitochondria and promotion of autophagy[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(11): 3378-3390.
- [21] 张磊,赵腾跃,李彬.急性脑梗死患者血清 Beclin-1, 3-MST, TSP-1 表达水平及与病情和预后的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(6): 124-128.
- [22] 唐红,吕倩忆,汪红娟,等.针刺激活Ⅲ型 PI3K/Beclin-1 通路调控脑缺血再灌注损伤大鼠缺血侧海马区细胞自噬[J]. *针刺研究*, 2023, 48(5): 423-430.
- [23] CHEN D, ZHANG Y, YIDILISI A, et al. Causal associations between circulating adipokines and cardiovascular disease: a mendelian randomization study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2022, 107(6): e2572-e2580.
- [24] TANG C, CHEN G, WU F, et al. Endothelial CCRL2 induced by disturbed flow promotes atherosclerosis via chemerin-dependent β 2 integrin activation in monocytes[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(9): 1811-1824.
- [25] 闫志荣,王帅,王锦梅. Chemerin、VEGF 与缺血低灌注区面积间的关系及对短期预后的预测价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(4): 401-405.