

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.11.003

血清 TSP-1 联合 MMP-9 对高血压脑出血患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的预测价值*

孙 龙¹,董致邳²,吴彦青^{3△}1. 北京市怀柔区中医医院外科,北京 101499;2. 北京市怀柔区中医医院脑病科,北京 101499;
3. 首都医科大学附属北京中医医院重症医学科,北京 100069

摘要:目的 探讨血清血小板反应蛋白(TSP)-1联合基质金属蛋白酶(MMP)-9对高血压脑出血(HCH)患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的预测价值。方法 选取2020年1月至2023年6月北京市怀柔区中医医院和首都医科大学附属北京中医医院收治的126例HCH患者作为研究对象。所有患者均接受血肿清除手术治疗。观察所有患者术后迟发性脑水肿的发生情况,根据是否发生迟发性脑水肿分为发生组和未发生组。比较两组临床资料,采用多因素Logistic回归分析HCH患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的危险因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清TSP-1、MMP-9对HCH患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的预测价值。结果 126例HCH患者血肿清除术后有35例患者发生迟发性脑水肿,有91例患者未发生迟发性脑水肿。发生组血清TSP-1、MMP-9水平高于未发生组,血肿体积大于未发生组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示,血清TSP-1、MMP-9单独及2项指标联合预测HCH患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的曲线下面积分别为0.761、0.769、0.810。多因素Logistic回归分析结果显示,TSP-1 ≥ 75.440 ng/mL、MMP-9 ≥ 183.265 μ g/L、血肿体积 ≥ 50.50 mL是HCH患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的危险因素($P<0.05$)。结论 血清TSP-1、MMP-9联合预测HCH患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的效能较高,二者有望成为预测其发生的有效指标,可为后续临床诊疗提供指导。

关键词:高血压脑出血; 血肿清除术; 迟发性脑水肿; 血小板反应蛋白-1; 基质金属蛋白酶-9

中图法分类号:R743.2;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)11-1515-05

Predictive value of serum TSP-1 combined with MMP-9 in delayed cerebral edema after hematoma evacuation surgery in patients with hypertensive cerebral hemorrhage*

SUN Long¹, DONG Zhizhi², WU Yanqing^{3△}

1. Department of Surgery, Huairou District Traditional Chinese Medicine Hospital of Beijing City, Beijing 101499, China; 2. Department of Encephalopathy, Huairou District Traditional Chinese Medicine Hospital of Beijing City, Beijing 101499, China; 3. Department of Critical Care Medicine, Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100069, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of serum thrombocytoreactive protein (TSP)-1 combined with matrix metalloproteinase (MMP)-9 in delayed cerebral edema after hematoma evacuation surgery in patients with hypertensive cerebral hemorrhage (HCH). **Methods** A total of 126 patients with HCH admitted to Huairou District Traditional Chinese Medicine Hospital of Beijing City and Beijing Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Capital Medical University from January 2020 to June 2023 were selected as the study objects. All patients were treated with hematoma evacuation surgery. The occurrence of delayed cerebral edema was observed in all patients, and they were divided into occurrence group and non-occurrence group according to whether delayed cerebral edema occurred. The clinical data of the two groups were compared, and multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of delayed cerebral edema after hematoma evacuation surgery in patients with HCH. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the predictive value of serum TSP-1 and MMP-9 in delayed cerebral edema after hematoma evacuation surgery in patients with HCH. **Results** A total of the 126 patients with HCH after hematoma e-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81873114);北京市怀柔区卫生健康委员会基金项目(2023-C-002)。

作者简介:孙龙,男,副主任医师,主要从事脑出血、脑外伤等神经科疾病的中西医结合治疗方向的研究。△ 通信作者,E-mail:

vacuation surgery, 35 patients developed delayed cerebral edema, and 91 patients did not develop delayed cerebral edema. The levels of serum TSP-1 and MMP-9 in the occurrence group were higher than those in the non-occurrence group, and the volume of hematoma in the occurrence group was larger than that in the non-occurrence group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curves of serum TSP-1 and MMP-9 alone and combined with the two indexes in predicting delayed cerebral edema after hematoma evacuation surgery in HCH patients were 0.761, 0.769 and 0.810, respectively. Multivariate Logistic regression analysis results showed that $TSP-1 \geq 75.440$ ng/mL, $MMP-9 \geq 183.265$ μ g/L and hematoma volume ≥ 50.50 mL were risk factors for delayed cerebral edema after hematoma evacuation surgery in patients with HCH ($P < 0.05$). **Conclusion** The combination of serum TSP-1 and MMP-9 is effective in predicting the occurrence of delayed cerebral edema after hematoma evacuation surgery in patients with HCH, which is expected to be an effective means to predict its occurrence and provide guidance for subsequent clinical diagnosis and treatment.

Key words: hypertensive cerebral hemorrhage; hematoma evacuation surgery; delayed cerebral edema; thrombocytoreactive protein-1; matrix metalloproteinase-9

血肿清除术是可迅速降低高血压脑出血(HCH)患者颅内压、解除血肿占位效应的有效治疗手段,其治疗效果已得到临床广泛认可^[1]。但有研究指出,除了血肿对脑组织的直接破坏和占位效应引起的脑损伤外,血肿周围脑水肿的发生、发展可进一步加重脑损伤,导致患者神经功能进一步受损和恶化,病情加重,大幅度提高预后不良风险^[2]。因此,探讨早期预测 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的相关指标是临床重点研究的课题。相关研究指出,炎症反应、血脑屏障受损是脑水肿形成的重要病理基础^[3]。基质金属蛋白酶(MMP)-9 是 MMP 的亚型之一,具有降解 IV 型胶原蛋白、弹性蛋白的作用,可能参与炎症反应浸润、脑血管基底膜成分降解等病理过程,从而破坏血脑屏障, MMP-9 已被证实在脑水肿的发生、发展过程中发挥关键性作用^[4]。血小板反应蛋白(TSP)-1 是调节型基质糖蛋白家族的成员之一,可通过核因子- κ B(NF- κ B)信号通路促进促炎性细胞因子的产生,从而加重炎症反应^[5]。有研究指出, TSP-1 能调控 MMP-2、MMP-9 的表达^[6]。但目前,血清 TSP-1、MMP-9 与 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的相关研究较少,具体机制尚不明确。鉴于此,本研究探讨了血清 TSP-1 联合 MMP-9 对 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的预测价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2023 年 6 月北京市怀柔区中医医院和首都医科大学附属北京中医医院收治的 126 例 HCH 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国脑出血诊治指南(2019)》^[7]中 HCH 的诊断标准;(2)首次发病,发病至入院时间 < 24 h;(3)具有血肿清除的手术指征并进行手术治疗;(4)出血量为 30.00~100.00 mL;(5)住院时间 ≥ 2 周;(6)在院期间至少接受 3 次头颅 CT 检查。排除标准:(1)因颅内动脉瘤、颅内损伤及烟雾病等其他原因引起的

继发性脑出血;(2)脏器衰竭;(3)合并恶性肿瘤;(4)合并脑室出血或蛛网膜下腔出血;(5)合并自身免疫性疾病、凝血功能障碍;(6)病情加重,中途转院。本研究通过北京市怀柔区中医医院医学伦理委员会审批(LL2019-ZXKT001),且所有患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过北京市怀柔区中医医院和首都医科大学附属北京中医医院的电子病历管理系统,记录患者性别、年龄、体质量指数、基础疾病史、血压、血肿体积、出血部位、血肿形态、国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、住院时间。

1.2.2 指标检测 所有患者均在发病 24 h 内(入院当天或次日清晨)采集肘静脉血 8.00 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清送检。使用迈瑞医疗的 BS-800 型自动生物化学分析仪测定血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]。采用酶联免疫吸附试验检测血清 TSP-1、MMP-9 水平,试剂盒均购自武汉华美生物工程有限公司,操作流程严格按照说明书进行。

1.2.3 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的评估标准 参照文献[8-9]并结合专家意见制订迟发性脑水肿的评估标准:HCH 患者发病 1 周内病情趋于稳定,但在发病 7~14 d 病情突然加重,头颅 CT 检查结果显示血肿已被不同程度吸收,但血肿周围的水肿体积比入院时明显增加。根据是否发生迟发性脑水肿将患者分为发生组和未发生组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清

TSP-1、MMP-9 对 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 126 例 HCH 患者血肿清除术后有 35 例患者发生迟发性脑水肿(发生组),有

91 例患者未发生迟发性脑水肿(未发生组),HCH 患者血肿清除术后迟发性脑水肿的发生率为 27.78%。发生组血清 TSP-1、MMP-9 水平高于未发生组,血肿体积大于未发生组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

组别	n	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	血压(mmHg)	
		男	女			收缩压	舒张压
发生组	35	21(60.00)	14(40.00)	65.18±7.69	27.59±3.41	171.89±31.47	94.25±20.16
未发生组	91	47(51.65)	44(48.35)	65.43±8.02	28.13±3.75	172.61±34.82	94.78±21.39
χ^2/t		0.708		-0.159	-0.742	-0.107	-0.127
P		0.400		0.874	0.460	0.915	0.900

组别	n	血肿体积(mL)	基础疾病			出血部位		
			糖尿病	冠心病	高脂血症	大脑半球	小脑	脑干
发生组	35	51.43±6.05	5(14.29)	8(22.86)	6(17.14)	27(77.14)	7(20.00)	1(2.86)
未发生组	91	46.79±4.52	11(12.09)	15(16.48)	20(21.98)	59(64.84)	20(21.98)	12(13.19)
χ^2/t		4.675	0.850			3.221		
P		<0.001	0.654			0.220		

组别	n	血肿形态		NIHSS 评分(分)	住院时间(d)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
		规则	不规则				
发生组	35	20(57.14)	15(42.86)	8.43±1.24	19.52±5.71	4.49±0.21	1.42±0.23
未发生组	91	52(57.14)	39(42.86)	7.91±1.62	20.19±6.35	4.52±0.18	1.40±0.20
χ^2/t		<0.001		1.698	-0.545	-0.799	0.482
P		>0.999		0.092	0.587	0.426	0.631

组别	n	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	TSP-1(ng/mL)	MMP-9(μ g/L)
发生组	35	2.44±0.26	1.46±0.14	77.660±10.080	186.600±22.990
未发生组	91	2.36±0.21	1.45±0.12	66.890±10.080	167.470±21.360
χ^2/t		1.820	0.400	4.451	4.264
P		0.071	0.690	<0.001	<0.001

2.2 血清 TSP-1、MMP-9 对 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的预测价值 以发生迟发性脑水肿患者为阳性样本、未发生迟发性脑水肿患者为阴性样本,绘制 ROC 曲线分析结果显示,血清 TSP-1、

MMP-9 单独及 2 项指标联合预测 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的曲线下面积(AUC)分别为 0.761、0.769、0.810。见表 2、图 1。

表 2 血清 TSP-1、MMP-9 对 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的预测价值

项目	AUC(95%CI)	P	最佳截断值	特异度	灵敏度	约登指数
TSP-1	0.761(0.653~0.869)	<0.001	75.440 ng/mL	0.813	0.686	0.499
MMP-9	0.769(0.670~0.867)	<0.001	183.265 μ g/L	0.769	0.800	0.569
2 项联合	0.810(0.721~0.899)	<0.001	—	0.890	0.629	0.519

注:—表示无数据。

2.3 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的多因素 Logistic 回归分析 以是否发生迟发性脑水肿作为因变量(是=1,否=0),将 TSP-1(以 ROC 曲

线最佳截断值进行分层,<75.440 ng/mL=0,≥75.440 ng/mL=1)、MMP-9(以 ROC 曲线最佳截断值进行分层,<183.265 μ g/L=0,≥183.265 μ g/L=

1)、血肿体积(以所有患者的均值进行分层, <50.50 mL=0, ≥50.50 mL=1)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, TSP-1 ≥75.440 ng/mL、

MMP-9 ≥183.265 μg/L、血肿体积 ≥50.50 mL 是 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
TSP-1	0.055	0.027	4.292	0.038	1.057	1.003~1.114
MMP-9	0.032	0.015	4.442	0.035	1.033	1.002~1.064
血肿体积	0.185	0.052	12.525	<0.001	1.203	1.086~1.333
常量	-19.717	3.976	24.595	<0.001	-	-

注: - 表示无数据。

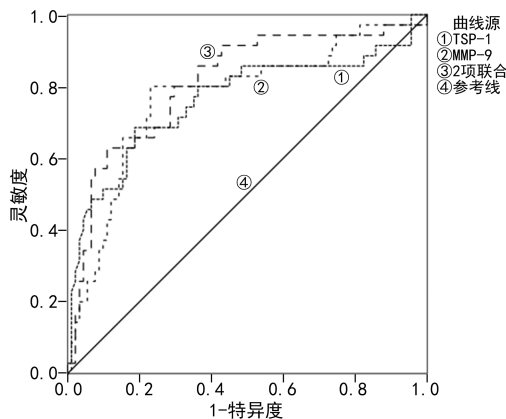


图 1 血清 TSP-1、MMP-9 预测 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的 ROC 曲线

3 讨论

脑水肿是脑出血患者的常见并发症,但迟发性脑水肿并未得到临床重点关注,其定义及其发生机制尚未得到完全阐明。迟发性脑水肿可导致患者颅内压升高,增加脑疝发生率,加重神经功能缺损程度,是脑出血致残、致死的重要原因。本研究发现,126 例 HCH 患者血肿清除术后迟发性脑水肿的发生率为 27.78%,与顾双双等^[10]研究结果基本一致,提示 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的防治形势严峻,早期明确易发病人群,对减少发生率、致残率和病死率均具有重要意义。

血肿吸收过程中,凝血酶、铁离子等激活炎症级联反应,促进各种细胞因子、趋化因子等合成与分泌,损伤血脑屏障,提高其通透性,还可影响细胞能量代谢,促进脑水肿进展^[11]。目前已有研究指出,血脑屏障降解及重塑的相关指标可能是预测迟发性脑水肿发生的潜在生物标志物^[12]。MMP 是一组锌依赖性蛋白酶,主要由内皮细胞、星形胶质细胞等分泌,而降解细胞外基质成分是 MMP 家族成员的主要作用^[13]。已有动物实验结果表明,MMP 家族在脑水肿进展中扮演重要角色。抑制脑出血大鼠的 MMP 表达,可能会改善脑水肿,是防治脑水肿的有效手段^[14]。而 TSP 是结构和功能高度相关的调节性基质糖蛋白家族成员,由激活的血小板、内皮细胞等多种细胞分泌。有研究指出 TSP-1 是调控 MMP 的上游分子,其作用

发挥与 MMP 表达密切相关^[15]。因此,笔者考虑针对 TSP-1、MMP-9 及脑水肿进行相关研究可能为 HCH 患者的诊断和预后评估提供新的思路。

本研究结果显示,发生组血清 TSP-1、MMP-9 水平高于未发生组,且血肿体积大于未发生组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。并且多因素 Logistic 回归分析结果显示, TSP-1 ≥75.440 ng/mL、MMP-9 ≥183.265 μg/L、血肿体积 ≥50.50 mL 是 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的危险因素($P < 0.05$)。这与樊宝华等^[16]研究结果基本一致,初步证实二者与迟发性脑水肿的发生、发展具有一定的关系,可能具有评估临床疗效和预后等作用。血清 MMP-9 能够激活纤溶酶、氧自由基等,进而降解脑血管基底膜,水解细胞外基质分子,直接破坏细胞之间的连接,提高血脑屏障的通透程度,导致大量液体经血脑屏障渗出,促使迟发性脑水肿的形成^[17]。并且, MMP-9 所致的血脑屏障受损可造成大量炎症因子外渗,加重脑组织毒性反应,促进血红蛋白的合成和释放,进一步加重脑组织损伤,诱发脑水肿形成^[18]。LI 等^[19]研究表明,血清 MMP-9 水平与脑出血患者迟发性脑水肿的发生、发展过程密切相关。而 TSP-1 作为细胞外基质糖蛋白,已被证实当其水平升高时,可促进 MMP-9 等诸多 MMP 家族成员的表达,破坏血脑屏障及血管通透性,促使脑水肿形成和加重^[20]。此外, TSP-1 通过激活 NF- κ B 信号通路、Toll 样受体 4/NF- κ B 途径促进肿瘤坏死因子- α 的产生,诱发并加重炎症反应,参与迟发性脑水肿的形成过程^[21]。

鉴于 TSP-1 是调控 MMP-9 的上游因子,本研究考虑在 MMP-9 水平出现异常前, TSP-1 水平已经发生变化,因此观察 TSP-1 水平变化可能更优于 MMP-9,能够更早期地预测迟发性脑水肿的发生,此为本研究创新点。本研究结果显示,血清 TSP-1、MMP-9 单独及 2 项指标联合预测 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的 AUC 均较高,且 MMP-9 比 TSP-1 的 AUC 稍高,表明了血清 MMP-9 对 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的预测价值可能比 TSP-1 高;但结果提示 2 项指标联合预测的 AUC 最高,未来

可考虑将二者联合应用,或可作为早期预测 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿的有效手段,更好地指导后续治疗决策,降低患者不良预后风险。

综上所述,血清 TSP-1、MMP-9 可为预测 HCH 患者血肿清除术后发生迟发性脑水肿提供一定的参考,以 2 项指标联合预测的效能最高,未来或可将二者作为辅助预测指标。本研究阐述了血清 TSP-1、MMP-9 参与迟发性脑水肿进展的部分作用机制,为后续临床研究提供参考依据。

参考文献

[1] HAWKES E A, BARRACLOUGH A, SEHN L H. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2022, 139(6):822-834.

[2] AHN S H, BURKETT A, PAZ A, et al. Systemic inflammatory markers of persistent cerebral edema after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):199.

[3] PANG D N, WU Y L, ALCAMO A M, et al. Early axonal injury and delayed cytotoxic cerebral edema are associated with microglial activation in a mouse model of sepsis[J]. *Shock*, 2020, 54(2):256-264.

[4] DATTA A, SARMAH D, KAUR H, et al. Post-stroke impairment of the blood-brain barrier and perifocal vasogenic edema is alleviated by endovascular mesenchymal stem cell administration, modulation of the PKC δ /MMP9/AQP4-mediated pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(5):2758-2775.

[5] MASLI S, AKPEK E K. Reduced tear thrombospondin-1/matrix metalloproteinase-9 ratio can aid in detecting sjögren's syndrome etiology in patients with dry eye[J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(8):1999-2009.

[6] 文丽, 杨小燕, 张桂丽, 等. 基质金属蛋白酶 9 和凝血酶敏感蛋白 1 在亚临床甲状腺功能减退症稽留流产病人绒毛和蜕膜组织中表达的意义[J]. *安徽医药*, 2020, 24(9):1760-1763.

[7] 朱遂强, 刘鸣, 崔丽英. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12):994-1005.

[8] KOFLER M, SCHIEFECKER A, FERGER B, et al. Cerebral taurine levels are associated with brain edema and delayed cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2015, 23(3):321-329.

[9] 宛丰, 黄梅, 吕衍文, 等. MMP-9 与脑出血后迟发性脑水肿的关系研究[J]. *卒中与神经疾病*, 2014, 21(2):110-

112.

[10] 顾双双, 沙杜鹃, 高凤娟, 等. 基质金属蛋白酶 9 和中性粒细胞/淋巴细胞比值预测自发性脑出血患者的迟发性血肿周围脑水肿[J]. *国际脑血管病杂志*, 2021, 29(2):114-119.

[11] CAO D Q, LIU F J, LIU Q D, et al. Correlation analysis between TSP2, MMP-9 and perihematoma edema, as well as the short-term prognosis of patients with hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(10):10930-10937.

[12] 王超. HIF-1 α 及其下游基因 VEGF-A 和 MMP-9 在血管源性脑水肿中的作用机制[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2021, 26(9):732-734.

[13] 黄育驰, 钟岸平, 王春梅, 等. 清震汤加减治疗高血压性脑出血微创术后脑水肿患者的疗效及对血清肿瘤坏死因子- α 、神经生长因子、基质金属蛋白酶-9 水平的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(2):306-310.

[14] ZHAO X Y, ZHANG X L. Establishment of composite experimental animal model of brain edema after cerebral hemorrhagic[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(1):362-371.

[15] 王威威, 尹相云, 邵一鸣, 等. 膝关节关节炎患者血清血小板反应蛋白-1 水平变化及临床意义[J]. *天津医药*, 2021, 49(4):419-423.

[16] 樊宝华, 王光宇, 张文川. 脑出血急性期血小板反应蛋白、基质金属蛋白酶与脑血肿及脑水肿的关系[J]. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(7):864-867.

[17] 郑岩. HICH 患者血清凝血酶、MMP-9 水平与脑水肿及神经功能缺损的关系[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(1):80-83.

[18] 唐兆华, 王文涛, 刘自力, 等. 阻断 ERK 信号通路降低大鼠脑创伤后 MMP-9 的表达及减轻脑水肿[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(7):1018-1022.

[19] LI M, MA R N, LI L H, et al. Astragaloside IV reduces cerebral edema post-ischemia/reperfusion correlating the suppression of MMP-9 and AQP4[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 715(1-3):189-195.

[20] 马雪, 周世辉. 脑苷肌肽联合甲氯芬酯治疗急性脑出血的疗效及对血清 MMP2/9、TSP1/2、神经相关因子的影响[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(4):507-512.

[21] 鲁刚, 吴中亚, 李浩. 颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血病人组织蛋白酶 S、血小板反应蛋白-1 水平与预后的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(21):3692-3696.

(收稿日期:2024-03-26 修回日期:2024-05-25)

(上接第 1514 页)

[20] LIU Y, ZHAO Q Z, YIN Y X, et al. Serum levels of IL-17 are elevated in patients with acute gouty arthritis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 497(3):897-902.

[21] RAMADAN D E, HARIYANI N, INDRAWATI R, et al. Cytokines and chemokines in periodontitis[J]. *Eur J Dent*, 2020, 14(3):483-495.

[22] CIBRIAN D, CASTILLO G R, FERNÁNDEZ G N, et al. Targeting LAT1-mediated amino acid transport in innate and adaptive T cells efficiently controls skin inflammation[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(1):199-214.

(收稿日期:2023-11-12 修回日期:2024-02-02)