

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.01.004

神经系统疾病专题

# 血清轴突生长导向因子-1 联合 HAT 评分对急性脑梗死溶栓治疗后出血转化的预测价值

徐国栋,董晓莉,梁晓辉,马良



基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(GZ2024006)

作者单位:050000 石家庄,河北省人民医院神经介入科

通信作者:徐国栋,E-mail:xuguodong4568@126.com

**【摘要】目的** 探讨血清轴突生长导向因子-1(NTN-1)联合溶栓后出血(HAT)评分对急性脑梗死(ACI)溶栓治疗后出血转化的预测价值。**方法** 选取2021年2月—2024年6月河北省人民医院神经介入科接受静脉溶栓治疗的ACI患者312例,依据患者溶栓治疗后出血转化情况分为出血转化组41例和无出血转化组271例,另依据血清NTN-1的表达水平分为高表达组和低表达组各156例。收集所有ACI患者的一般资料并统计HAT评分,采用酶联免疫试验检测血清NTN-1水平。采用非条件Logistic回归方程分析ACI患者溶栓治疗后出血转化的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析HAT评分、血清NTN-1对ACI患者溶栓治疗后出血转化的预测价值。**结果** 出血转化组的基线NIHSS评分、糖尿病比例高于无出血转化组( $t/\chi^2/P=4.168/0.028$ );出血转化组HAT评分高于无出血转化组,血清NTN-1水平低于无出血转化组( $t=6.035/5.727$ , $P$ 均 $<0.001$ );血清NTN-1高表达组的出血转化率低于低表达组( $\chi^2/P=6.318/0.012$ );经Logistic回归方程分析显示,血清NTN-1水平升高是ACI患者溶栓治疗后出血转化的保护因素[ $OR(95\%CI)=0.773(0.629\sim0.949)$ ],而基线NIHSS评分升高、有糖尿病、HAT评分升高则均是危险因素[ $OR(95\%CI)=1.621(1.180\sim2.227)$ 、 $1.775(1.081\sim2.915)$ 、 $2.768(1.330\sim5.761)$ ];血清NTN-1、HAT评分及二者联合预测ACI患者溶栓治疗后出血转化的AUC分别为0.778、0.786、0.884,二者联合优于各自单独预测效能( $Z/P=2.063/0.037$ 、 $1.984/0.046$ )。**结论** 血清NTN-1水平与ACI患者溶栓治疗后出血转化的风险密切相关,血清NTN-1联合HAT评分对ACI患者溶栓治疗后出血转化的预测价值较高。

**【关键词】** 急性脑梗死;轴突生长导向因子-1;溶栓后出血评分;出血转化;预测价值**【中图分类号】** R743.33 **【文献标识码】** A

**Predictive value of serum Netrin-1 combined with HAT score for hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy for acute cerebral infarction** Xu Guodong, Dong Xiaoli, Liang Xiaohui, Ma Liang. Department of Neurointerventional, Hebei Provincial People's Hospital, Hebei, Shijiazhuang 050000, China

Funding program: Hebei Province Medical Applicable Technology Tracking Project (GZ2024006)

Corresponding author: Xu Guodong, E-mail: xuguodong4568@126.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the predictive value of serum Netrin-1 (NTN-1) combined with hemorrhage after thrombolysis (HAT) score for hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute cerebral infarction (ACI). **Methods** Three hundred and twelve ACI patients who received intravenous thrombolysis treatment in Neurointerventional Department of Hebei provincial people's hospital from February 2021 to June 2024 were selected. According to the hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy, the patients were divided into hemorrhagic transformation group and non-hemorrhagic transformation group. In addition, according to the expression level of serum NTN-1, the patients were divided into high expression group and low expression group. The general data of all ACI patients were collected and the HAT score was counted. The expression level of serum NTN-1 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** There was no significant difference in gender, age, smoking history, history of transient ischemic attack, hyperlipidemia, hypertension, body mass index, time from onset to admission, and TOAST classification between hemorrhagic transformation group and non-hemorrhagic transformation group ( $P>0.05$ ). The baseline NIHSS score and proportion of diabetes in hemorrhagic transformation group were higher than those in non-hemorrhagic transformation group ( $t/\chi^2=4.168, 4.837, P=<0.001, 0.028$ ). The HAT score of the hemorrhagic transformation group was higher than that of the non-hemorrhagic transformation

group, and the serum NTN-1 level was lower than that of the non-hemorrhagic transformation group ( $t = 6.035, 5.727$ , all  $P < 0.001$ ); the hemorrhagic transformation rate of the high expression group was lower than that of the low expression group ( $\chi^2/P = 6.318/0.012$ ). Logistic regression analysis showed that higher serum NTN-1 level was a protective factor for hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in ACI patients, while higher baseline NIHSS score, diabetes mellitus and higher HAT score were risk factors [OR(95% CI) = 0.773(0.629 - 0.949), 1.621(1.180 - 2.227), 1.775(1.081 - 2.915), 2.768(1.330 - 5.761)]; The AUC of serum NTN-1, HAT score and the combination of the two in predicting hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in ACI patients were 0.778, 0.786 and 0.884, respectively. The combination of the two was superior to their respective predictive efficacy (DeLong method was used to compare the differences) ( $Z = 2.063, 1.984, P = 0.037, 0.046$ ).

**Conclusion** The expression level of serum NTN-1 is closely related to the risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in ACI patients. Serum NTN-1 combined with HAT score has a high predictive value for hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in ACI patients.

**【Key words】** Acute cerebral infarction; Netrin-1; Hemorrhage after thrombolysis score; Hemorrhagic transformation; Predictive value

急性脑梗死 (acute cerebral infarction, ACI) 是一种因脑部血流供应受阻而引发的危急重症, 若未及时恢复脑部血供可导致脑组织出现不可逆的损伤<sup>[1-2]</sup>。静脉溶栓是发病时间窗在 4.5 h 内且符合适应证、不存在禁忌证的 ACI 患者常用的再灌注治疗手段, 但有少部分患者会出现出血转化等并发症<sup>[3-4]</sup>。出血转化的存在可导致 ACI 患者预后不良<sup>[5]</sup>, 在早期对 ACI 患者进行出血转化危险分层, 利于医务人员制定针对性的防范措施, 具有重要的临床意义。溶栓后出血 (hemorrhage after thrombolysis, HAT) 评分是临床常用的风险评估量表, 对溶栓治疗后出血转化有一定的预测价值, 但还存在一定的提升空间<sup>[6]</sup>。轴突生长导向因子-1 (Netrin-1, NTN-1) 具有多种生物学功能, 近年来研究发现, NTN-1 是一种脑缺血性损伤保护因子, 且其血清表达水平较低与 ACI 患者早期神经功能恶化有关<sup>[7-9]</sup>。本研究旨在探讨血清 NTN-1 联合 HAT 评分对 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的预测价值, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 2 月—2024 年 6 月河北省人民医院神经介入科接受静脉溶栓治疗的 ACI 患者 312 例, 依据 ACI 患者溶栓治疗后出血转化情况将其分为出血转化组 41 例和无出血转化组 271 例。以所有 ACI 患者血清 NTN-1 表达水平的中位数 (498.52 ng/L) 为界值, 将表达水平  $\geq$  中位数的纳入高表达组, 表达水平  $<$  中位数的纳入低表达组。本研究经医院伦理委员批准通过 (LS20210206), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①均依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[10]</sup> 诊断为 ACI, 且均采用标准剂量的阿替普酶 (0.9 mg/kg) 进行静脉溶

栓治疗; ②均为首次发病。(2) 排除标准: ①有颅内出血史者; ②合并凝血功能障碍、免疫功能障碍、精神疾病、恶性肿瘤、严重感染性疾病者; ③合并动静脉畸形或动脉瘤者; ④存在肝、肺、肾等重要脏器功能障碍者; ⑤近 6 个月有头部手术史者; ⑥接受过急诊血管内介入治疗者。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集所有 ACI 患者性别、年龄、基线美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、吸烟史、短暂脑缺血发作史、基础疾病 (高脂血症、高血压、糖尿病)、体质量指数、发病至入院时间、TOAST 分型等资料。

1.3.2 血清 NTN-1 水平检测: 在 ACI 患者入院后抽取肘静脉血 3 ml, 离心留取上层血清, 采用人 NTN-1 酶联免疫试剂盒 (武汉博士德生物有限公司) 检测血清 NTN-1, 检测仪器为美国 Biotek 公司 Elx800 型酶标仪。

1.3.3 出血转化评价及诊断: (1) 依据《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019》<sup>[11]</sup> 中的相关标准判断是否出现出血转化, 若 ACI 患者在首次头颅 CT/MR 未发现出血, 且在溶栓治疗后 36 h 内的头颅 CT/MR 检查时发现存在颅内出血, 则判定患者出现溶栓治疗后出血转化。(2) HAT 评分, 该项评分主要包括入院血糖  $> 200$  mg/dl (11.1 mmol/L) 或糖尿病史 (依据是否符合给予 0~1 分)、早期 CT 改变 (依据范围大小给予 0~2 分)、基线 NIHSS 评分 (依据分数高低给予 0~2 分), HAT 评分满分为 5 分, 分数越高则溶栓治疗后出血转化的风险越大<sup>[12]</sup>。在确诊出血转化后再次统计 NIHSS 评分, 若此时的 NIHSS 评分较基线值增加  $\geq 4$  分则为症状性颅内出血 (symptomatic intracerebral hemorrhage, SICH), 未达到上述标准则为无症状性颅

内出血<sup>[11]</sup>。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计学分析。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用非条件 Logistic 回归方程分析 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的危险因素,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析 HAT 评分、血清 NTN-1 对 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的预测价值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 出血转化组和无出血转化组临床资料比较 出血转化组和无出血转化组的性别、年龄、吸烟史、体质指数、短暂脑缺血发作史、高脂血症、高血压、发病至入院时间、TOAST 分型比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),出血转化组的基线 NIHSS 评分、糖尿病比例高于无出血转化组( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 出血转化组和无出血转化组 ACI 患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between hemorrhagic conversion group and non-hemorrhagic conversion group

项 目	无出血转化组 ( <i>n</i> = 271)	出血转化组 ( <i>n</i> = 41)	$t/\chi^2$ 值/ <i>P</i> 值
性别(男/女)	168/103	25/16	0.016/0.901
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	59.92 ± 9.31	62.21 ± 8.54	1.483/0.139
吸烟史[例(%)]	139(51.29)	22(53.66)	0.080/0.777
体质指数( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	22.38 ± 2.81	22.59 ± 2.36	0.455/0.650
短暂脑缺血发作史[例(%)]	41(15.13)	8(19.51)	0.517/0.472
高脂血症[例(%)]	106(39.11)	17(41.46)	0.082/0.774
高血压[例(%)]	151(55.72)	28(68.29)	2.302/0.129
糖尿病[例(%)]	85(31.37)	20(48.78)	4.837/0.028
发病至入院时间( $\bar{x} \pm s$ , h)	3.18 ± 1.03	3.42 ± 0.87	1.417/0.158
基线 NIHSS 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	16.31 ± 2.94	18.42 ± 3.52	4.168/ <0.001
TOAST 分型[例(%)]			2.096/0.718
大动脉粥样硬化型	142(52.40)	17(41.46)	
心源性栓塞型	39(14.39)	8(19.51)	
小动脉闭塞型	62(22.88)	10(24.39)	
其他	28(10.33)	6(14.63)	

2.2 出血转化组和无出血转化组 HAT 评分及血清 NTN-1 比较 出血转化组 HAT 评分高于无出血转化组,血清 NTN-1 水平低于无出血转化组( $P < 0.01$ ),见表 2。

2.3 不同 NTN-1 表达水平的 ACI 患者出血转化率比较 高表达组患者的出血转化率低于低表达组( $P < 0.05$ ),见表 3。

2.4 Logistic 回归方程分析 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的危险因素 以 ACI 患者溶栓治疗后是否发

生出血转化为因变量(赋值:是为“1”;否为“0”),以 上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:基线 NIHSS 评分升高、有糖尿病、HAT 评分升高均是 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的危险因素,而血清 NTN-1 水平升高则是 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的保护因素( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 2 出血转化组和无出血转化组 ACI 患者 HAT 评分及血清 NTN-1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of HAT scores and serum NTN-1 levels in ACI patients between the hemorrhagic transformation group and the non-hemorrhagic transformation group

组 别	例数	HAT 评分(分)	NTN-1 (ng/L)
无出血转化组	271	2.34 ± 0.67	512.38 ± 51.69
出血转化组	41	3.03 ± 0.76	463.26 ± 47.59
<i>t</i> 值		6.035	5.727
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 3 不同 NTN-1 表达水平的 ACI 患者出血转化率比较 [例(%)]

Tab. 3 Comparison of bleeding conversion rates in ACI patients with different levels of NTN-1 expression

组 别	例数	无症状性颅内出血	SICH	出血转化率
高表达组	156	9(5.77)	4(2.56)	13(8.33)
低表达组	156	18(11.54)	10(6.41)	28(17.95)
$\chi^2$ 值		3.284	2.692	6.318
<i>P</i> 值		0.070	0.101	0.012

表 4 Logistic 回归方程分析 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的危险因素

Tab. 4 Logistic regression equation analysis of risk factors for bleeding transformation in ACI patients after thrombolytic therapy

指 标	回归系数	标准误	Wald 值	<i>P</i> 值	OR(95% CI)
NIHSS 评分高	0.483	0.162	8.889	0.003	1.621(1.180 ~ 2.227)
糖尿病	0.574	0.253	5.147	0.023	1.775(1.081 ~ 2.915)
HAT 评分高	1.018	0.374	7.409	0.006	2.768(1.330 ~ 5.761)
NTN-1 高	-0.258	0.105	6.038	0.014	0.773(0.629 ~ 0.949)

2.5 血清 NTN-1 及 HAT 评分预测 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的价值比较 绘制血清 NTN-1 及 HAT 评分预测 ACI 患者溶栓治疗后出血转化价值的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 NTN-1、HAT 评分及二者联合预测 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的 AUC 分别为 0.778、0.786、0.884,二者联合优于各自单独预测效能( $Z/P = 2.063/0.037$ 、 $1.984/0.046$ ),见表 5、图 1。

表 5 血清 NTN-1 及 HAT 评分预测 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的价值比较

Tab. 5 Comparison of the value of serum NTN-1 and HAT scores in predicting bleeding transformation in ACI patients after thrombolytic therapy

变量	Cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
NTN-1	479.44 ng/L	0.778	0.701 ~ 0.855	0.878	0.576	0.454
HAT 评分	3 分	0.786	0.714 ~ 0.859	0.780	0.760	0.541
二者联合		0.884	0.813 ~ 0.954	0.829	0.878	0.708

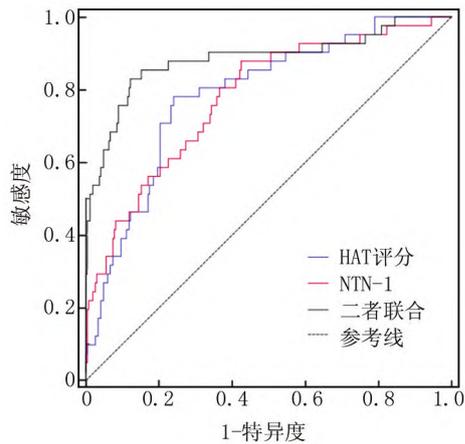


图 1 血清 NTN-1 及 HAT 评分预测 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of predicting bleeding transformation in ACI patients after thrombolytic therapy using serum NTN-1 and HAT scores

### 3 讨论

ACI 是全球常见的危急重症,我国 ACI 的终身发病风险位居世界第一,高达 39.9%,结合我国庞大的人口基数,导致 ACI 患者数量一直居高不下,给患者家庭及国家均带来了沉重的疾病负担,如何有效防治 ACI 已成为公共卫生领域的难题<sup>[13]</sup>。出血转化是静脉溶栓治疗 ACI 的一种严重并发症,发生率在 10% ~ 48%,而较为严重的 SICH 发生率在 2% ~ 7%,尽管无症状性颅内出血占比更多,但无论哪种出血转化均会加重 ACI 患者的脑损伤,对预后以及治疗难度产生明显的影响,因此临床非常重视对出血转化的防治<sup>[14]</sup>。目前关于 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的具体机制尚未完全阐明,可能与以下几个方面密切相关:(1)脑组织发生缺血后会激活氧化应激和炎症反应,大量释放的氧自由基和炎症因子会导致血脑屏障破坏,进而导致出血转化<sup>[15]</sup>;(2)静脉溶栓治疗易导致凝血功能紊乱,增加出血风险,且堵塞血管实现再通后会引发缺血再灌注损伤,进而损伤血管,导致通透性发生改变,

情况严重时将会发生出血事件<sup>[16]</sup>。

基线 NIHSS 评分能有效反映 ACI 在疾病早期的神经功能受损情况,其分数越高则代表患者神经功能受损越严重,这类患者通常后续的出血风险更大,Huang 等<sup>[17]</sup>的研究证实,基线 NIHSS 评分过高是 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的危险因素,与本研究结果一致。血糖一直都是 ACI 患者入院治疗时需重点监测的指标,高血糖可通过加重缺血再灌注损伤以及阻碍血管再通影响患者的治疗效果,且有大量研究显示<sup>[18-19]</sup>,存在糖尿病或入院高血糖均可导致 ACI 患者出血转化的风险增加。HAT 评分包含了基线 NIHSS 评分、高血糖这 2 项 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的危险因素,除此之外,还结合了 CT 影像学的改变情况,因此可较好地评估 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的风险<sup>[12]</sup>。

NTN-1 的结构与细胞层黏连蛋白类似,相对分子质量约 70 kDa,在发育成熟的神经系统中广泛表达,因其具有神经修复的作用,使得 NTN-1 与 ACI 的关系引起了较多关注。Guo 等<sup>[20]</sup>的研究显示,与健康对照者相比,ACI 患者血清 NTN-1 降低。动脉粥样硬化斑块的破裂是引发 ACI 的关键原因,相关研究显示<sup>[21]</sup>,血浆 NTN-1 水平与动脉壁炎性反应程度以及动脉粥样硬化斑块的负荷呈负相关,提示 NTN-1 可能通过影响动脉粥样硬化斑块参与 ACI 的发病过程。本研究结果提示血清 NTN-1 的表达水平与 ACI 患者溶栓治疗后出血转化风险密切相关,该指标可能主要通过以下几个方面影响出血转化的发生:(1)NTN-1 能通过激活 Kruppel 样因子 2/咬合蛋白信号通路来抑制脑微血管内皮细胞通透性的恶化,有效保护血脑屏障<sup>[22]</sup>;(2)NTN-1 具有一定的抗炎作用,可减轻脑缺血以及缺血再灌注时引起的血管内皮炎性损伤,进而降低出血转化的风险<sup>[23]</sup>。近年来血清生物标志物在疾病的诊断、预后及并发症风险评估等方面发挥着重要作用,本研究通过 ROC 分析发现,血清 NTN-1 对 ACI 患者溶栓治疗后出血转化有一定的预测价值,且其与 HAT 评分联合应用后预测价值得到了进一步的提升。

综上所述,ACI 患者溶栓治疗后出血转化的风险与血清 NTN-1 水平密切相关,血清 NTN-1 联合 HAT 评分对 ACI 患者溶栓治疗后出血转化的预测价值较高。本研究尚且存在不足之处,首先病例均为在笔者医院治疗的患者,未进行多中心研究;其次出血转化组的病例数较少,在后续的研究中将其加以完善。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

## 作者贡献声明

徐国栋:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;董晓莉:实施研究过程,资料搜集整理;梁晓辉:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;马良:进行文献调研与整理,论文修改

## 参考文献

- [1] Chen L, 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. DOI: 10. 1080/01616412. 2022. 2164456.
- [2] 凌雪辉, 许文杰, 秦勇, 等. 急性脑梗死患者血清 miR-22-3p、NLRP3 水平与炎症因子及预后不良的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 (1): 86-92. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 015.
- [3] Chen CH, Shoamanesh A, Colorado P, et al. Hemorrhagic transformation in noncardioembolic acute ischemic stroke; MRI analysis from PACIFIC-STROKE [J]. *Stroke*, 2024, 55 (6): 1477-1488. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 123. 045204.
- [4] Yakupoglu E, Mayda Domac F. Determination of hemorrhagic transformation risk in acute ischemic cerebrovascular disease; The relationship between ADC values and GRE hemo sequence microhemorrhage [J]. *Iddegyogy Sz*, 2024, 77 (7-8): 255-262. DOI: 10. 18071/isz. 77. 0255.
- [5] Heo J, Sohn B. Prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke; A never-ending endeavor [J]. *Eur Radiol*, 2024, 34 (8): 5305-5307. DOI: 10. 1007/s00330-024-10582-1.
- [6] 肖悠美, 孙晓静, 王爱丽. 血清肝细胞生长因子联合多中心卒中调查预测模型与栓后出血评分模型量表对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化风险的预测价值分析 [J]. *实用医院临床杂志*, 2022, 19 (5): 107-110. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-6170. 2022. 05. 029.
- [7] Cassier PA, Navaridas R, Bellina M, et al. Netrin-1 blockade inhibits tumour growth and EMT features in endometrial cancer [J]. *Nature*, 2023, 620 (7973): 409-416. DOI: 10. 1038/s41586-023-06367-z.
- [8] Luo Y, Liao S, Yu J. Netrin-1 in post-stroke neuroprotection; Beyond axon guidance cue [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2022, 20 (10): 1879-1887. DOI: 10. 2174/1570159X20666220302150723.
- [9] Chen Z, Cao T, Zhong X, et al. Association between serum netrin-1 levels and early neurological deterioration after acute ischemic stroke [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 953557. DOI: 10. 3389/fneur. 2022. 953557.
- [10] 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. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-7876. 2018. 09. 004.
- [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. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019 [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52 (4): 252-265. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-7876. 2019. 04. 003.
- [12] 刘琪, 张玉梅. 溶栓后出血评分的临床应用及进展 [J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14 (7): 727-732. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-5765. 2019. 07. 015.
- [13] Tu WJ, Zhao Z, Yin P, et al. Estimated burden of stroke in China in 2020 [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6 (3): e231455. DOI: 10. 1001/jamanetworkopen. 2023. 1455.
- [14] Prabhakaran S, Romano JG. Symptomatic hemorrhage risks in stroke thrombolysis; ADAPTING to real-world practice [J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81 (7): 689-691. DOI: 10. 1001/jamaneurol. 2024. 1104.
- [15] Arba F, Piccardi B, Palumbo V, et al. Blood-brain barrier leakage and hemorrhagic transformation; The Reperfusion Injury in Ischemic Stroke (RISK) study [J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28 (9): 3147-3154. DOI: 10. 1111/ene. 14985.
- [16] Honig A, Percy J, Sepehry AA, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke; A quantitative systematic review [J]. *J Clin Med*, 2022, 11 (5): 1162. DOI: 10. 3390/jcm11051162.
- [17] Huang P, Yi XY. Predictive role of admission serum glucose, baseline NIHSS score, and fibrinogen on hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with alteplase in acute ischemic stroke [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27 (20): 9710-9720. DOI: 10. 26355/eurrev\_202310\_34141.
- [18] Zhang K, Luan J, Li C, et al. Nomogram to predict hemorrhagic transformation for acute ischemic stroke in Western China; A retrospective analysis [J]. *BMC Neurol*, 2022, 22 (1): 156. DOI: 10. 1186/s12883-022-02678-2.
- [19] 谭淑静, 么娇子, 黄蕊, 等. 化痰补气活血方对 2 型糖尿病合并脑梗死患者炎症因子、凝血功能的影响及疗效分析 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21 (7): 721-725. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 07. 010.
- [20] Guo D, Qiao Y, Li Z, et al. Decreased serum netrin-1 is associated with ischemic stroke; A case-control study [J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020, 30 (12): 2328-2334. DOI: 10. 1016/j. numecd. 2020. 07. 034.
- [21] Bruikman CS, Vreeken D, Hoogveen RM, et al. Netrin-1 and the grade of atherosclerosis are inversely correlated in humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40 (2): 462-472. DOI: 10. 1161/ATVBAHA. 119. 313624.
- [22] Li Y, Liu C, Chen Z, et al. Netrin-1 protects blood-brain barrier (BBB) integrity after cerebral ischemia-reperfusion by activating the Kruppel-like factor 2 (KLF2)/occludin pathway [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38 (1): e23623. DOI: 10. 1002/jbt. 23623.
- [23] Li K, Wang J, Chen L, et al. Netrin-1 ameliorates postoperative delirium-like behavior in aged mice by suppressing neuroinflammation and restoring impaired blood-brain barrier permeability [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 14: 751570. DOI: 10. 3389/fnmol. 2021. 751570.

(收稿日期: 2024 - 09 - 12)