

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.01.007

论著 • 临床

白蛋白校正阴离子间隙对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化结局的预测价值

黄维 彭祥旺 王彩萍 陈智超 杨月



基金项目: 江苏省卫生健康委员会科研项目(LKM2023039)

作者单位: 210019 南京 南京医科大学附属明基医院急诊科(黄维、彭祥旺) 麻醉手术科(王彩萍) 神经外科(陈智超、杨月)

通信作者: 王彩萍 E-mail: wcp_1985@ 126.com

【摘要】目的 探讨白蛋白校正阴离子间隙(ACAG) 对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化结局(HT) 的预测价值。方法 选取 2021 年 9 月—2024 年 9 月于南京医科大学附属明基医院行静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者 184 例, 依据溶栓治疗后 48 h 是否出现 HT 分为 HT 组($n=39$) 和非 HT 组($n=145$) ,入院第 1 天采集患者基线资料及相关实验室指标, 采用多因素 Logistic 回归分析患者发生 HT 的影响因素, 绘制受试者工作特征(ROC) 曲线分析 ACAG 对缺血性脑卒中患者静脉溶栓后发生 HT 的预测价值。结果 HT 组血氯(Cl^-)、碳酸氢根(HCO_3^-)、白蛋白(Alb) 水平均低于非 HT 组($t/P=4.532/<0.001$ 、 $5.017/<0.001$ 、 $8.543/<0.001$) ,HT 组 C 反应蛋白(CRP)、阴离子间隙(AG)、ACAG 水平均高于非 HT 组($t/P=11.351/<0.001$ 、 $7.024/<0.001$ 、 $11.205/<0.001$) ;多因素 Logistic 回归分析结果显示, ACAG 高($OR=14.145$,95% CI 3.092~64.853)、AG 高($OR=2.983$,95% CI 1.866~4.771)、CRP 高($OR=2.428$,95% CI 1.104~12.127)、入院时 NIHSS 评分高($OR=3.147$,95% CI 1.912~5.179) 均为脑卒中患者静脉溶栓后发生 HT 的危险因素($P<0.01$) ;ROC 曲线分析结果显示, ACAG、AG、CRP 及入院时 NIHSS 评分预测卒中患者发生 HT 的 AUC 分别为 0.872、0.766、0.733、0.803 ,4 项指标联合检测的 AUC 为 0.915 ,显著高于各指标单独检测($Z/P=2.340/0.019$ 、 $2.248/0.024$ 、 $2.058/0.030$ 、 $2.003/0.033$) 。结论 ACAG 在预测急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后 HT 方面具有较高的效能, 优于其他传统指标。

【关键词】急性缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 出血转化; 白蛋白校正阴离子间隙; 预测价值

【中图分类号】 R743.33

【文献标识码】 A

Predictive value of albumin-corrected anion gap in the outcome of hemorrhage transformation after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients Huang Wei^{*} , Peng Xiangwang , Wang Caiping , Chen Zhichao , Yang Yue.^{*} Emergency Department , Mingji Hospital Affiliated to Nanjing Medical University , Jiangsu , Nanjing 210019 , China

Funding program: Jiangsu Provincial Health Commission Research Project (LKM2023039)

Corresponding author: Wang Caiping , E-mail: wcp_1985@ 126.com

【Abstract】 **Objective** To investigate the predictive value of albumin-corrected anion gap (ACAG) in hemorrhagic transformation (HT) after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. **Methods** A total of 184 patients with acute ischemic stroke who received intravenous thrombolytic therapy in Mingji Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from September 2021 to September 2024 were selected. They were divided into an HT group ($n=39$) and a non-HT group ($n=145$) based on whether HT occurred within 48 hours after thrombolytic therapy. Baseline data and relevant laboratory indicators on the first day of admission were collected. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of HT occurrence in patients, and ROC curve analysis was employed to assess the predictive value of ACAG for HT occurrence in stroke patients. **Results** The levels of CRP, Cl^- , HCO_3^- , and Alb in the HT group were lower than those in the non-HT group ($P<0.05$), while the levels of AG and ACAG in the HT group were higher than those in the non-HT group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that ACAG [$OR=14.145$, 95% CI : 3.078–64.645], AG [$OR=2.983$, 95% CI : 1.859–4.758], CRP [$OR=2.428$, 95% CI : 1.101–12.082], and NIHSS score at admission [$OR=3.147$, 95% CI : 1.906–5.168] were all influencing factors for HT in stroke patients ($P<0.05$). ROC curve analysis results showed that ACAG had higher predictive efficiency than other indicators, with an AUC of 0.872 (95% CI : 0.767–0.972), sensitivity of 0.725, specificity of 0.973, Youden index of 0.698, and an optimal cutoff value of 18.010 mmol/L ($P<0.001$). **Conclusion** ACAG has

high efficacy in predicting HT after intravenous thrombolysis in stroke patients, outperforming other traditional indicators. A specific ACAG threshold (18.010 mmol/L) can be used clinically to effectively identify patients at high risk of hemorrhagic transformation.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Intravenous thrombolysis; Hemorrhagic transformation; Albumin-corrected anion gap; Prognostic value

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是一种由于脑部血液供应突然中断或显著减少,导致脑组织缺氧和能量供应不足,从而引发神经功能损害的临床综合征,具有很高的发病率和病死率,是导致成人残疾的主要原因之一^[1]。根据世界卫生组织的数据,全球每年约有 1 500 万例脑卒中患者,其中约 1/3 患者死亡,另有 1/3 患者会留下不同程度的残疾^[2]。静脉溶栓治疗目前已广泛应用于脑卒中急救管理中,可显著改善患者的预后。然而,静脉溶栓治疗亦存在一定的出血风险,其中静脉溶栓后出血转化(hemorrhagic transformation, HT)的发生率可高达 10%~20%^[3]。因此,寻找预测 HT 结局的有效指标成为了临床研究的热点之一。白蛋白校正阴离子间隙(albumin-corrected anion gap, ACAG)是由 Hatherill 等^[4]提出,主要应用于代谢性酸中毒的诊断。近年研究发现^[5],低白蛋白血症与多种临床不良事件相关,包括心血管疾病和肿瘤预后等,ACAG 不但能够反映患者的酸碱平衡及电解质状态,其变化还可能与脑卒中患者的出血风险相关。本研究旨在通过分析急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后的临床资料,评估 ACAG 对 HT 结局的预测价值,以为临床提供新的参考依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 9 月—2024 年 9 月于南京医科大学附属明基医院行静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者 184 例,依据溶栓治疗后 48 h 是否出现 HT 分为 HT 组($n=39$)和非 HT 组($n=145$)。HT 组:男 23 例,女 16 例,平均年龄(60.32 ± 3.53)岁;吸烟史 14 例,饮酒史 16 例;梗死部位:大脑中动脉供血区 24 例,大脑前动脉供血区 8 例,脑干 3 例,多发性脑梗死 4 例;发病至溶栓时间(3.33 ± 0.17)h;合并基础疾病:高血压 22 例,糖尿病 17 例;入院时 NIHSS 评分(11.51 ± 2.79)分。非 HT 组:男 84 例,女 61 例,平均年龄(60.43 ± 3.47)岁;吸烟史 43 例,饮酒史 57 例;梗死部位:大脑中动脉供血区 67 例,大脑前动脉供血区 29 例,脑干 24 例,多发性脑梗死 25 例;发病至溶栓时间(3.36 ± 0.24)h;合并基础疾病:高血压 80 例,糖尿病 65 例;入院时 NIHSS 评分(7.74 ± 1.28)分。2 组患者性别、年龄、吸烟史、饮酒史、发病至溶栓时间、梗死部位、

基础疾病等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。HT 组 NIHSS 评分高于非 HT 组($t=2.155$, $P=0.029$)。本研究已获取医院伦理委员会批准(LLS20220952),全部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:急性缺血性脑卒中符合相关标准^[6];符合静脉溶栓指征,且首次行静脉溶栓^[7]。(2)排除标准:严重的合并症如肾功能不全(肾小球滤过率 <30 ml/min)、肝功能严重损害、心力衰竭、恶性肿瘤等;既往脑出血病史或近期脑外伤史;入院前 24 h 内接受过抗凝治疗或抗血小板治疗;存在感染性疾病如严重肺炎、尿路感染等;接受静脉溶栓治疗期间出现严重的过敏反应或其他不良事件。

1.3 检测指标与方法

1.3.1 临床资料收集:采集患者基线资料及入院第 1 天检查时相关指标,包括性别、年龄、吸烟饮酒史、基础疾病史、梗死部位、发病至溶栓时间、入院时 NIHSS 评分等。

1.3.2 实验室检查指标测定:于患者入院第 1 天清晨空腹(8~12 h)、静脉溶栓治疗前,经肘前正中静脉穿刺采血,按检测需求分别注入 EDTA- K_2 抗凝管(血常规 2 ml)、3.2%枸橼酸钠抗凝管(凝血功能 2 ml)及促凝剂+分离胶管(生化指标 5 ml)。应用贝克曼库尔特 LH 750 血细胞分析仪、西门子 CA 7000 凝血分析仪和希森美康 XPT-800 生化分析仪分别检测白细胞(WBC)、血小板(PLT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、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)及 C-反应蛋白(CRP)等。

1.3.3 ACAG 测定:采集清晨空腹静脉血 5 ml 注入促凝剂+分离胶管,3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,2~8℃保存并于 2 h 内完成检测。采用希森美康 XPT-800 生化分析仪检测血清指标:Na⁺、K⁺用离子选择电极法,Cl⁻用硫氰酸汞比色法,HCO₃⁻用酶法,白蛋白(Alb)用溴甲酚绿法,均使用仪器配套试剂进行操作。参考 Hatherill 等^[4]报道的方法,按公式计算:阴离子间隙(AG)=(Na⁺+K⁺)-(Cl⁻+HCO₃⁻),ACAG=AG+[44-Alb(g/L)] $\times 0.25$ (44 g/L 为成人白蛋白正常参考值下

限) ,所有计算由迈瑞 LIS 6.0 系统自动完成。

1.3.4 溶栓方法及 HT 判定^[8]: 入院后行头颅 CT 检查 ,排除溶栓禁忌证后 ,予以 rt-PA 静脉溶栓治疗 ,爱通立 0.9 mg/kg + 0.9% 氯化钠注射液 50 ml ,2 min 内注射 10% 剂量 ,其余在 1 h 内静脉滴注完。溶栓治疗结束后 48 h 密切观察患者情况 ,若存在恶心、呕吐、头痛等症状 ,立即行头颅 CT 检查 ,如果溶栓前无出血 ,溶栓后 48 h 显示病灶内边界模糊或不同高密度或低密度病灶 ,或者可见边界清晰的高密度病灶等可判定为 HT。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 27.0 软件行统计学分析。正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示 ,比较用 t 检验; 计数资料用频数或构成比(%) 表示 ,比较用 χ^2 检验 ,多因素 Logistic 回归分析患者发生 HT 的影响因素; 绘制受试者工作特征(ROC) 曲线分析 ACAG 对脑卒中患者发生 HT 的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HT 组与非 HT 组实验室检测指标比较 2 组患者 WBC、PLT、TT、PT、TC、LDL-C、HDL-C、TG 等比较差异无统计学意义 ,HT 组 CRP 高于非 HT 组($P < 0.01$) ,见表 1。

2.2 HT 组与非 HT 组 ACAG 及相关指标比较 HT 组 Cl^- 、 HCO_3^- 、Alb 水平低于非 HT 组 ,而 AG、ACAG 水平高于非 HT 组 ,差异均有统计学意义($P < 0.01$) ,见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析脑卒中患者发生 HT 的

影响因素 以患者是否发生 HT 作为因变量(0 = “非 HT” ,1 = “HT”) ,以 ACAG、AG、CRP、入院时 NIHSS 评分作为自变量(原始数据录入) ,进行多因素 Logistic 回归分析 ,结果显示 ,ACAG 高、AG、CRP 高、入院时 NIHSS 评分高均为卒中患者发生 HT 的危险因素($P < 0.01$) ,见表 3。

表 3 多因素 Logistic 回归分析急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后发生 HT 的影响因素

Tab.3 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of HT occurrence in patients with AIS after intravenous thrombolysis

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
ACAG 高	2.651	0.781	11.647	0.001	14.145	3.092~64.853
AG 高	1.093	0.242	20.719	<0.001	2.983	1.866~4.771
CRP 高	6.512	1.493	19.119	<0.001	2.428	1.104~12.127
入院 NIHSS 高	1.147	0.256	20.261	<0.001	3.147	1.912~5.179

2.4 ACAG、AG、CRP 及入院 NIHSS 评分预测脑卒中患者发生 HT 的效能 以 ACAG、AG、CRP 及入院时 NIHSS 评分作为检验变量 ,以患者是否发生 HT 作为状态变量进行 ROC 曲线分析 ,结果显示各指标对脑卒中患者发生 HT 均具有一定预测价值(P 均 < 0.01) 。AUC 分别为 0.872、0.766、0.733、0.803。4 项指标联合检测时预测效能进一步提升 ,AUC 达 0.915(95%CI 0.809~1.000 , $P < 0.001$) ,显著高于各指标单独检测($Z/P = 2.340/0.019$ 、 $2.248/0.024$ 、 $2.058/0.030$ 、 $2.003/0.033$) ,见表 4、图 1。

表 1 HT 组与非 HT 组急性缺血性脑卒中患者实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of laboratory indicators between HT group and non-HT group of patients with AIS

组 别	例数	WBC ($\times 10^9$ /L)	PLT ($\times 10^9$ /L)	TT (s)	PT (s)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	TG (mmol/L)	CRP (mg/L)
非 HT 组	145	8.80 \pm 1.23	197.78 \pm 10.08	18.89 \pm 1.88	13.67 \pm 1.18	4.49 \pm 0.24	2.85 \pm 0.19	1.23 \pm 0.15	1.25 \pm 0.10	9.16 \pm 0.34
HT 组	39	9.24 \pm 1.15	195.72 \pm 9.85	19.17 \pm 2.17	13.90 \pm 1.14	4.57 \pm 0.29	2.93 \pm 0.17	1.18 \pm 0.12	1.26 \pm 0.12	10.14 \pm 0.47
t 值		1.562	0.896	0.624	0.842	1.443	1.948	1.496	0.447	11.351
P 值		0.120	0.372	0.534	0.402	0.153	0.054	0.138	0.656	<0.001

表 2 HT 组与非 HT 组急性缺血性脑卒中患者 ACAG 及相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of ACAG and related indicators between HT group and non-HT group of patients with AIS

组 别	例数	Na^+ (mmol/L)	K^+ (mmol/L)	Cl^- (mmol/L)	HCO_3^- (mmol/L)	AG (mmol/L)	Alb (g/L)	ACAG
非 HT 组	145	139.14 \pm 1.89	4.31 \pm 0.28	101.28 \pm 1.97	24.52 \pm 1.28	14.35 \pm 1.52	42.18 \pm 1.95	15.23 \pm 1.74
HT 组	39	138.52 \pm 2.17	4.23 \pm 0.31	99.45 \pm 2.32	23.15 \pm 1.42	16.82 \pm 1.85	38.25 \pm 2.31	20.29 \pm 2.13
t 值		1.486	1.215	4.532	5.017	7.024	8.543	11.205
P 值		0.140	0.226	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 ACAG、AG、CRP、入院 NIHSS 评分预测卒中患者静脉溶栓后发生 HT 的效能

Tab.4 The efficacy of ACAG ,AG ,CRP ,and the NIHSS score in predicting the occurrence of HT in patients with AIS who received intra-venous thrombolysis

项 目	cut-off 值	AUC	P 值	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
ACAG 高	18.01 mmol/L	0.872	<0.001	0.769~0.974	0.725	0.973	0.698
AG 高	14.86 mmol/L	0.766	<0.001	0.609~0.923	0.836	0.704	0.540
CRP 高	9.55 mg/L	0.733	0.002	0.550~0.916	0.669	0.877	0.546
入院 NIHSS 高	9.85 分	0.803	<0.001	0.662~0.944	0.613	0.954	0.567
四项联合		0.915	<0.001	0.809~1.000	0.833	0.990	0.823

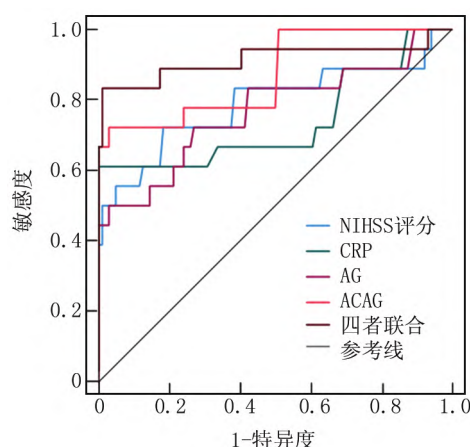


图 1 各项指标预测卒中患者静脉溶栓后发生 HT 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting the occurrence of HT in patients with AIS after intravenous thrombolysis based on various indicators

3 讨论

急性缺血性脑卒中是导致成人残疾和死亡的主要脑血管病,rt-PA 静脉溶栓是发病 4.5 h 内患者的一线再灌注方案,但溶栓后 HT 发生率高,严重抵消治疗获益,是临床应用中的关键隐患^[9-10]。目前常用的影像学与基础临床指标在预测 HT 时存在敏感度不足、时效性差等局限,因此需探索更精准的生化标志物。本研究对 184 例 AIS 溶栓患者进行分析,结果显示 ACAG 升高、AG 升高、CRP 升高及入院 NIHSS 评分升高均为 HT 的独立危险因素,其中 ACAG 关联性最强;ROC 分析中,ACAG 预测 HT 的 AUC 高于 AG、CRP 及 NIHSS 评分,4 项指标联合检测 AUC 达 0.915。此结果为 AIS 溶栓后 HT 风险评估提供新标志物,也为临床识别高危患者、制定干预策略提供支撑。

AG 的增加通常反映体内存在代谢性酸中毒,这可能与卒中后脑组织缺血性损伤加剧有关。缺血性脑损伤会导致细胞代谢紊乱,产生过多的酸性代谢产物,这不仅可能损害血脑屏障的完整性,还可能通过诱发

氧化应激和炎症反应,增加脑微血管的脆弱性,进而提高出血性转化的风险^[11-12]。同时,调节后的 ACAG 纳入了 Alb 水平,提供了一个更准确的代谢状态指标。Alb 在脑卒中病理生理过程中扮演重要角色,其水平下降可能加重毛细血管渗漏,增加出血性并发症的发生率^[13-14]。此外较高的 ACAG 值不仅可能代表更明显的代谢失衡,还可能反映出更严重的全身炎症反应,炎症因子释放会进一步损伤血管内皮细胞,削弱其屏障功能,使血液成分更容易进入脑实质,诱发 HT^[15-16]。在急性缺血性脑卒中的早期治疗中,尤其是溶栓治疗期间,机体的代谢和炎症状态极为重要,ACAG 和 AG 的升高提示患者处于代谢和炎症失衡的高风险状态,需要更为谨慎的临床观察和干预措施。此外由于 ACAG 和 AG 均为可通过简单生化检验获得的参数,临床应用性强,为预测和预防 HT 提供了可能的定量指标。

本研究结果显示,CRP、入院时 NIHSS 评分高均为卒中患者发生 HT 的危险因素($P<0.05$)。CRP 作为一种急性期反应蛋白,反映了体内炎症反应状态。脑卒中发病后,机体会释放大量的炎症介质,导致血脑屏障的通透性增加,从而更容易导致 HT 的发生^[17-18]。此外炎症反应还可能通过氧化应激和补体系统激活等途径,损伤血管内皮细胞,加剧脑血管的脆弱性^[19-20]。CRP 水平的增加,提示了更剧烈的炎症反应,进而提高 HT 的风险。另一方面,入院时的 NIHSS 评分常用于评估卒中的严重程度,分数越高通常意味着脑组织损伤范围更大,神经功能缺损更严重。此类患者脑血管可能已经存在较为显著的损伤,更容易因再灌注后血流的冲击导致血管破裂。较高的 NIHSS 评分可能也提示更为复杂的血管病变状态,如大血管闭塞,而这类患者进行溶栓后,由于再通后血流动力学的急剧变化,更容易引发 HT。从发病机制上看,CRP 水平和 NIHSS 评分分别通过促进炎症反应和反映卒中严重程度,影响脑血管的脆弱性和再灌注损伤的风险,因此成为 HT 的独立影响因素^[21-24]。

本研究 ROC 曲线分析结果表明,ACAG (≥ 18.01 mmol/L) 预测患者静脉溶栓后发生 HT 的效能较高。高水平的 ACAG 可能反映了患者体内代谢或炎症反应状态的改变,而这些改变可能会影响血管壁的完整性或导致血液凝固机制异常,进而增加 HT 的风险^[25]。代谢产物如氨基酸、乳酸和某些炎性介质,在脑卒中后的组织恢复过程中可能具有细胞毒性作用,其中高浓度的氨基葡萄糖可能加重溶栓治疗后的脑组织损伤^[26]。此外,ACAG 的升高可能也与患者基础健康状况较差相关,如合并糖尿病或慢性炎症反应等,这些因素可能本身就会提高 HT 的风险^[27]。因此,ACAG 作为一种生物标志物,能够在一定程度上反映患者对溶栓治疗的反应性和风险。

4 结 论

综上所述,ACAG 在预测脑卒中患者静脉溶栓后 HT 方面具有较高的效能,优于其他传统指标,特定的 ACAG 阈值(18.01 mmol/L) 可用于临床中高效识别出血转化风险较高的患者。但本研究也存在局限性,首先,样本量较小,可能限制结果的广泛适用性和统计学显著性。更大规模的多中心研究可能更能验证 ACAG 作为预测指标的可靠性和普适性。其次,本研究是回顾性单中心研究设计,这可能导致选择偏倚和信息偏倚,从而影响结果的真实性和准确性。为了提高研究的科学性,未来的研究应考虑采用前瞻性、多中心的研究设计。此外,本研究仅考虑了入院时的 ACAG 水平,对长期 ACAG 变化的动态监测及其与 HT 发展的关系未做深入探索。同时,未能纳入其他可能影响 HT 发生的生物标志物和临床因素,如基因多态性、其他代谢指标等,这可能导致对 HT 预测的片面性。虽然 ACAG 预测效能较高,但其具体在临床实践中的应用价值和可操作性仍需进一步的实践研究来评估。应加强对 ACAG 与其他潜在预测指标联合应用的可能性探讨,以期提高 HT 的预测准确性和临床应用价值。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

黄维: 设计研究方案, 临床资料采集, 统计学分析及文章撰写; 彭祥旺、陈智超、杨月: 试验数据收集整理; 王彩萍: 研究方案设计与论证, 论文终审

参考文献

- [1] 韩荣坤, 许月光, 刘景峰, 等. 血清细胞间黏附分子 1、脂蛋白相关磷脂酶 A2 与急性缺血性脑卒中患者认知功能障碍相关性研究[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(6): 609-611. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.06.15.
- [2] DiBella EVR, Sharma A, Richards L, et al. Beyond diffusion tensor mri methods for improved characterization of the brain after ischemic

- stroke: A review [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2022, 43(5): 661-669. DOI: 10.3174/ajnr.A7414.
- [3] 鲁庆波, 王静静, 于慧娟, 等. 阿替普酶静脉溶栓治疗对缺血性脑卒中患者炎症因子水平影响研究[J]. 临床军医杂志, 2021, 49(6): 645-647, 650. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.06.14.
- [4] Hatherill M, Waggie Z, Purves L, et al. Correction of the anion gap for albumin in order to detect occult tissue anions in shock [J]. Arch Dis Child, 2002, 87(6): 526-529.
- [5] Choi JW, Park JS, Lee CH. Genetically determined hypoalbuminemia as a risk factor for hypertension: instrumental variable analysis [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 11290. DOI: 10.1038/s41598-021-89886-x.
- [6] 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.
- [7] Ko SB, Park HK, Kim BM, et al. 2019 update of the Korean clinical practice guidelines of stroke for endovascular recanalization therapy in patients with acute ischemic stroke [J]. JStroke, 2019, 21(2): 231-240. DOI: 10.5853/jos.2019.00024.
- [8] Van Kranendonk KR, Treurniet KM, Boers AMM, et al. Hemorrhagic transformation is associated with poor functional outcome in patients with acute ischemic stroke due to a large vessel occlusion [J]. J Neurointerv Surg, 2019, 11(5): 464-468. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014141.
- [9] Arkelius K, Wendt TS, Andersson H, et al. LOX-1 and MMP-9 inhibition attenuates the detrimental effects of delayed rt-PA therapy and improves outcomes after acute ischemic stroke [J]. Circ Res, 2024, 134(8): 954-969. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.123.323371.
- [10] Wu J, Wu J, Wang L, et al. Urinary kallikreinogenase plus rt-PA intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 1500669. DOI: 10.1155/2022/1500669.
- [11] Spronk E, Sykes G, Falcione S, et al. Hemorrhagic transformation in ischemic stroke and the role of inflammation [J]. Front Neurol, 2021, 12: 661955. DOI: 10.3389/fneur.2021.661955.
- [12] Krishnamoorthy S, Sylaja PN, Sreedharan SE, et al. Biomarkers predict hemorrhagic transformation and stroke severity after acute ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2023, 32(1): 106875. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106875.
- [13] Prodan CI, Stoner JA, Dale GL. Acute hemorrhagic complications are associated with lower coated-platelet levels in non-lacunar brain infarction [J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(12): 2233-2239. DOI: 10.1111/jth.13160.
- [14] Thuemmler RJ, Pana TA, Carter B, et al. Serum albumin and post-stroke outcomes: Analysis of UK regional registry data, systematic review, and Meta-analysis [J]. Nutrients, 2024, 16(10): 1486. DOI: 10.3390/nu16101486.
- [15] Chen Y, You MY, Chu L. Association of albumin-corrected anion gap with severe consciousness disorders and outcomes in ischemic stroke: A retrospective MIMIC analysis [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 26006. DOI: 10.1038/s41598-024-76324-x.

(下转 53 页)

- [20] Zhao X , Gu C , Wang Y. PAD4 selective inhibitor TDFA protects lipopolysaccharide-induced acute lung injury by modulating nuclear p65 localization in epithelial cells[J]. *Int Immunopharmacol* ,2023 , 125(Pt B) : 111185. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111185.
- [21] Wu Q , Chen Y , Zhu B , et al. Bletilla striata polysaccharides alleviate ARDS by inhibiting NETs-induced pyroptosis in pulmonary alveolar macrophage through the PAD4 pathway [J]. *Int J Biol Macromol* ,2025 ,305(Pt 1) : 141026. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.141026.
- [22] Adriana Gutierrez-Perez I ,Perez-Rubio G ,Rafael Villafan-Bernal J , et al. Circulating levels of PADs and citrullinated histone H3 in SARS-CoV-2 infection: Influence of genetic polymorphisms [J]. *Clin Chim Acta* , 2025 , 569: 120180. DOI: 10.1016/j.cca.2025.120180.
- [23] Shergold AL , Devlin RM , Young AL , et al. Chemotaxis: Dendritic cells as trendsetters of the immune response[J]. *Curr Biol* ,2023 ,33(18) : R957-R959. DOI: 10.1016/j.cub.2023.08.009.
- [24] 徐震林,李奕鑫,赵国平,等. 利奈唑胺联合美罗培南对重症肺炎患者血气指标及血清膜联蛋白 A1 水平的影响[J]. *疑难病杂志* ,2025 ,24(3) : 318-322. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450.2025.03.012.
- [25] Su CM , Wang L , Yoo D. Activation of NF- κ B and induction of proinflammatory cytokine expressions mediated by ORF7a protein of SARS-CoV-2[J]. *Sci Rep* ,2021 ,11(1) : 13464. DOI: 10.1038/s41598-021-92941-2.
- [26] Chen H , Li S , Pan B , et al. Qing-Kai-Ling oral liquid alleviated pneumonia via regulation of intestinal flora and metabolites in rats [J]. *Front Microbiol* ,2023 ,14: 1194401. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1194401.
- [27] Tveita A , Murphy SL , Holter JC , et al. High circulating levels of the homeostatic chemokines CCL19 and CCL21 predict mortality and disease severity in COVID-19 [J]. *J Infect Dis* ,2022 ,226(12) : 2150-2160. DOI: 10.1093/infdis/jiac313.
- [28] 王丽阳,王艺璵,刘欢,等.血清 RAGE、PBEF 水平对重症肺炎患儿继发性呼吸窘迫综合征的预测价值[J]. *疑难病杂志* ,2024 ,23(9) : 1085-1089 ,1099. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450.2024.09.012..
- [29] 马爱佳,魏灿征,董美玲,等.气道压力释放通气通过调控 ITGB4 相关通路减轻 ARDS 肺部炎症的机制研究[J]. *中国临床新医学* ,2024 ,17(2) : 128-137. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-3806.2024.02.02.
- [30] 刘苙,徐伟华,刘杨,等.肺复张干预联合高侧卧位对重症肺炎合并 ARDS 机械通气患者康复效果与并发症的影响[J]. *河北医药* ,2024 ,46(21) : 3272-3275 ,3279. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-7386.2024.21.015.
- [31] Cruz T , Albacar N , Ruiz E , et al. Persistence of dysfunctional immune response 12 months after SARS-CoV-2 infection and their relationship with pulmonary sequelae and long COVID[J]. *Respir Res* , 2025 ,26(1) : 152. DOI: 10.1186/s12931-025-03200-1.

(收稿日期: 2025-05-28)

(上接 41 页)

- [16] Yang Y , Han Y , Sun W , et al. Increased systemic immune-inflammation index predicts hemorrhagic transformation in anterior circulation acute ischemic stroke due to large-artery atherosclerotic [J]. *Int J Neurosci* ,2023 ,133(6) : 629-635. DOI: 10.1080/00207454.2021.1953021.
- [17] Li S , Jing J , Li J , et al. Elevated hs-CRP and symptomatic intracranial/extracranial artery stenosis predict stroke recurrence after acute ischemic stroke or TIA [J]. *J Atheroscler Thromb* ,2023 ,30(6) : 601-610. DOI: 10.5551/jat.63512.
- [18] Liu F , Yang P , Wang Y , et al. HS-CRP modifies the prognostic value of platelet count for clinical outcomes after ischemic stroke[J]. *J Am Heart Assoc* ,2023 ,12(14) : e030007. DOI: 10.1161/JAHA.123.030007.
- [19] Yuan JN , Hong Y , Ma ZL , et al. MiR-302a limits vascular inflammation by suppressing nuclear factor- κ B pathway in endothelial cells[J]. *Front Cell Dev Biol* ,2021 ,9: 682574. DOI: 10.3389/fcell.2021.682574.
- [20] Chaturvedi S , De Marchis GM. Inflammatory biomarkers and stroke subtype: An important new frontier[J]. *Neurology* ,2024 ,102(2) : e208098. DOI: 10.1212/WNL.0000000000208098.
- [21] 陈慧昱,郭盈,任鲜卉,等.急性缺血性脑卒中患者血清 TSG-6、ABCA1 预测溶栓后出血转化的价值及与短期预后的关系[J]. *疑难病杂志* ,2024 ,23(9) : 1037-1042. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450.2024.09.003.
- [22] 汪文兵,陈后勤,徐钧,等.血清 AQP4、GFAP 联合检测对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血性转化的预测价值[J]. *临床误诊误治* ,2022 ,35(5) : 102-105. DOI: 10.3969/j. issn. 1002-3429.2022.05.031.
- [23] 凌芳,谢菊生,雷勇前,等.经阿替普酶静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中合并心房颤动患者出血转化及预后的影响因素研究[J]. *实用心脑血管病杂志* ,2021 ,29(4) : 45-51. DOI: 10.12114/j. issn. 1008-5971.2021.00.078.
- [24] 穆晓春,靳洪文,余碧霞.急性缺血性脑卒中患者血清 CBLL1、MMP3 水平与静脉溶栓后出血转化及预后的关联性研究[J]. *中国临床新医学* ,2024 ,17(10) : 1136-1140. DOI: 10.3969/j. issn. 1674-3806.2024.10.12.
- [25] Wang R , Rong J , Xu J , et al. A prognostic model incorporating the albumin-corrected anion gap in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Front Neurol* ,2024 ,15: 1361888. DOI: 10.3389/fneur.2024.1361888.
- [26] 薛芳,李岸,徐国卫.远隔缺血适应对静脉溶栓后急性缺血性脑卒中患者神经功能、脑损伤标志物及血管炎症介质的影响[J]. *新乡医学院学报* ,2024 ,41(6) : 575-580. DOI: 10.7683/xyxyxb.2024.06.014.
- [27] 邹荣成,王静,张力.急性缺血性脑卒中病人静脉溶栓后血清白蛋白水平与出血性转化的关系探讨[J]. *中西医结合心脑血管病杂志* ,2019 ,17(20) : 3108-3111. DOI: 10.12102/j. issn. 1672-1349.2019.20.008.

(收稿日期: 2025-05-14)