

## 炎症反应与急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化的研究进展

吴月 殷梅

650101 昆明医科大学第二附属医院神经内科

通信作者: 殷梅, Email: yinmeisl@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.12.010

**【摘要】** 急性缺血性脑卒中是卒中最常见的形式之一,目前其主要的治疗方式是再灌注治疗,包括静脉溶栓治疗和血管内治疗。急性缺血性卒中发病时间6 h内给予静脉溶栓可改善预后,然而静脉溶栓同时也存在出血转化的风险,可能对患者早期神经功能改善和远期预后产生不利影响。目前的研究认为,炎症反应主要参与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化的生理病理机制。现对炎症反应与静脉溶栓后出血转化的相关性风险预测因素进行综述,旨在为溶栓后出血转化的早期识别和预防提供依据。

**【关键词】** 急性缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 出血转化; 炎症因子; 预测

### Advances in the study of inflammatory reaction and hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke

Wu Yue, Yin Mei

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, China

Corresponding author: Yin Mei, Email: yinmeisl@sina.com

**【Abstract】** As one of the most common forms of stroke, acute ischemic stroke is currently treated by reperfusion, including intravenous thrombolytic therapy and intravascular therapy. Intravenous thrombolysis within 6 hours after the onset of acute ischemic stroke can improve the prognosis. However, intravenous thrombolysis also has the risk of hemorrhagic transformation, which may adversely affect the early improvement of neurological function and long-term prognosis of patients. Current studies suggest that inflammatory reaction is mainly involved in the physiological and pathological mechanism of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. In this paper, the risk predictors of the correlation between inflammatory response and hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis are reviewed in order to provide evidence for the early identification and prevention of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis.

**【Key words】** Acute ischemic cerebral stroke; Intravenous thrombolysis; Hemorrhagic transformation; Inflammatory factor; Forecast

出血转化(hemorrhagic transformation, HT)是指急性缺血性脑卒中后缺血区血管重新恢复血流灌注所导致的点状出血或弥漫性血肿,包括自发性HT和继发性HT(如使用抗凝、静脉溶栓、血管内治疗等),其中静脉溶栓治疗包括重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rt-PA)或尿激酶。溶栓后HT是指急性缺血性脑卒中患者溶栓前头颅CT/MRI未发现出血,溶栓后复查头颅CT/MRI检查发现颅内出血,可根据传统的影像学分型分为出血性梗死(梗死区内的出血)和实质

性血肿(边界清晰的血肿伴或不伴有占位效应)<sup>[1]</sup>,其发生率可达10%~48%。根据有无神经功能缺损症状的加重可分为症状性出血转化(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)和无症状性出血转化,其中sICH可能导致病情进一步加重,影响患者预后,甚至严重威胁患者生命,造成死亡,其发生率为2%~7%<sup>[2]</sup>,这严重影响了静脉溶栓在临床中的应用。目前的研究发现<sup>[3-4]</sup>,溶栓后HT的危险因素主要包括高龄、入院时NIHSS评分高、早期CT/MRI大面积脑梗死,入院时随机血糖高、入院时高血压,既

往卒中史、糖尿病史、高血压史、心房颤动史,抗凝药物使用史、抗血小板药物使用史、凝血功能异常、高脂血症、脑白质疏松、脑微出血等。

急性缺血性脑卒中后引起机体炎症反应的激活,静脉溶栓再灌注治疗后免疫炎症反应被进一步激活。研究发现,炎症反应是脑卒中发作后修复脑损伤所必要的过程,其不仅能对神经修复起到一定的作用,同时也参与了脑组织的继发性损伤,导致神经功能恶化、脑水肿和HT<sup>[5]</sup>。当前,神经炎症反应在静脉溶栓后发生HT中的病理生理机制的研究越来越多,炎症细胞因子在介导溶栓后HT的一系列生物活性中起着重要作用。本文从炎症反应与溶栓后HT的相关性进行综述,旨在为溶栓后HT的早期预防和识别提供依据。

### 一、溶栓后HT的发生机制

溶栓后HT的病理生理机制非常复杂,目前尚不完全清楚。目前的研究认为,在急性缺血早期,缺血区域脑组织严重缺血、缺氧,局灶性大脑功能迅速丧失,刺激机体产生炎症反应,使血管内皮细胞损伤和基底膜降解,导致血-脑脊液屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏,发生HT<sup>[2,6]</sup>。rt-PA溶栓可促进激活纤维蛋白酶原形成纤维蛋白酶,也可降低纤维蛋白原水平,导致凝血功能障碍,延长凝血酶原时间和部分凝血活酶时间,从而发生HT<sup>[7]</sup>;同时降解血栓恢复缺血区域的血流灌注,再灌注过程中机体内氧化应激反应、炎症反应和血管反应被进一步激活,并释放大量炎症细胞因子、氧自由基,引发一系列的级联免疫炎症反应,激活基质金属蛋白酶降解细胞外基质,破坏血管内皮细胞之间的紧密连接,导致血管过度活化, BBB进一步破坏,最终致溶栓后HT的发生<sup>[8]</sup>。

炎症反应主要与BBB破坏相关,是急性缺血性脑卒中静脉溶栓后HT发生的重要组成部分。其中,基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase, MMP-9)是参与脑缺血和再灌注后破坏BBB的主要生物学标志物。MMP-9属于蛋白酶类,可以介导BBB的破坏、组织损伤、水肿形成和炎症,其与HT的相关性已经成为目前广泛研究的热点。急性脑缺血期,在各种炎症细胞及炎症因子的作用下MMP-9大量释放,在6 h开始升高,24 h达到峰值,参与破坏BBB的炎症反应,增加血管通透性,静脉溶栓还可以直接刺激中性粒细胞释放MMP-9,导致HT的发生,其神经功能缺损程度和梗死面积相关<sup>[9]</sup>。同时有研究表明<sup>[10]</sup>,接受rt-PA治疗后促进机体产生促炎因子,如

白介素(IL-1 $\beta$ )、IL-6和肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 等,其参与介导神经炎症反应能显著上调并激活MMP-9,导致rt-PA相关的颅内出血。另有研究表明<sup>[11]</sup>,rt-PA治疗可以增加MMP-9的水平,在急性缺血早期,给予rt-PA治疗的同时联合使用MMP抑制剂,可分别降低机体内炎症和MMP-9水平,并能有效减轻HT和脑损伤。因此,高水平MMP-9可以独立预测接受静脉溶栓患者HT的风险和死亡率。

### 二、参与溶栓后HT的炎症反应细胞

1. 白细胞、中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR): 白细胞在脑缺血性神经炎症和继发性损伤中起关键作用。在急性缺血发作后4~6 h内,外周循环中大量白细胞被激活、募集在缺血损伤区域,白细胞浸润增强刺激释放促炎因子,加重血管内皮细胞的损伤,从而使BBB的结构受到破坏。Xing等<sup>[12]</sup>的研究表明,白细胞增加是溶栓后HT的独立预测因素,发生HT的患者白细胞计数显著高于未发生HT的患者。

中性粒细胞浸润是最早促进缺血性脑卒中的炎症反应,已被证明是MMP-9的重要来源<sup>[13]</sup>。有研究表明,在急性缺血性脑卒中患者中,中性粒细胞增加可以预测rt-PA治疗相关的sICH和死亡风险<sup>[14]</sup>。实验性大脑中动脉闭塞大鼠模型显示,大量中性粒细胞被释放聚集到受损组织周围,刺激MMP-9的产生,中性粒细胞数量增多和MMP-9水平增加可以诱导rt-PA溶栓后出血风险的增加。其中,rt-PA可通过与蛋白酶激活受体-1和脂蛋白受体相关蛋白结合并促进中性粒细胞激活而增加MMP-9,从而损害BBB的完整性,最终导致溶栓后HT的产生。淋巴细胞具有抗炎和保护内皮的作用,缺血损伤可导致淋巴细胞的相对减少,使皮质醇诱导的氧化应激反应和交感神经兴奋的激活,增加促炎因子的产生,进一步加重脑损伤<sup>[15]</sup>。目前的研究已证实NLR是临床中的一种简单可靠的炎症相关标志物。Maestrini等<sup>[16]</sup>的研究发现,NLR可以反映中性粒细胞和淋巴细胞之间的平衡以及免疫炎症反应,较高的NLR是自发性脑内出血发生的高危因素。近年来国内也有研究发现,较高的NLR与静脉溶栓后患者HT的发生和3个月死亡率可能独立相关,可以作为溶栓后HT的预测指标<sup>[17-18]</sup>。但仍有一项研究发现<sup>[19]</sup>,NLR与rt-PA治疗相关的HT并无关联。

2. 星形胶质细胞和小胶质细胞: 星形胶质细胞和小胶质细胞均是BBB的重要组成部分,在急性脑缺血期及再灌注期共同参与MMP-9的表达与释放,

导致BBB的破坏。星形胶质细胞是大脑中最丰富的神经胶质细胞,在缺血损伤早期,缺血神经元能使活化的星形胶质细胞产生许多活性因子,如血管内皮生长因子、转化生长因子- $\beta$ 及神经胶质衍生的神经营养因子,能诱导内皮细胞损伤从而引发炎症反应,导致缺血性BBB的破坏<sup>[20]</sup>。小胶质细胞是中枢神经系统的具有免疫功能的巨噬细胞,具有吞噬能力,能够在缺血损伤后清除细胞碎片和凋亡细胞,并清除中枢神经系统中的毒素和异物。急性缺血性脑卒中后,小胶质细胞被激活,迁移到受损区域并释放促炎因子,如IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 以及其他潜在的细胞毒性分子,包括NO、活性氧(ROS)和前列腺素(PG)<sup>[21]</sup>。Ekdahl等<sup>[22]</sup>的研究发现,在大脑中动脉闭塞小鼠模型中2 h到16周内小胶质细胞被激活的数量明显增加。rt-PA可以介导兴奋毒性作用,损伤神经元并小胶质细胞的激活,显著上调小胶质细胞/巨噬细胞和星形胶质细胞,促炎细胞因子生成增加,如IL-1 $\beta$ 和IL-6,加重炎症反应使BBB渗透性增加,最终导致HT的发生<sup>[23]</sup>。但del Zoppo等<sup>[24]</sup>的研究发现,HT和脑水肿与小胶质细胞和星形胶质细胞共同参与表达的MMP-9的相互作用有关,而与单独的星形胶质细胞无关。

### 三、炎症标志物与溶栓后HT

1. 超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP): hs-CRP是机体炎症反应最敏感的指标,主要受IL-6刺激下在肝脏中产生,目前已被广泛应用于各种炎症性疾病的临床检测,且已被证明可以作为急性心源性脑梗死患者的预后指标,其可能的机制如下<sup>[25]</sup>。在急性缺血性脑卒中早期,各种炎症因子聚集在血管内皮损伤部位,其中IL-6明显增加,可导致机体内生成大量的hs-CRP。hs-CRP能够促进血管内皮细胞的生物活性,加重其损伤,同时激活凝血系统,增强血浆凝血酶活化抑制因子的表达,导致急性缺血性脑卒中患者凝血功能紊乱,诱导HT的发生<sup>[26]</sup>。另外,有研究表明,hs-CRP水平、IL-6水平和缺血再灌注与急性缺血区域直径呈正相关,病变直径越大,上述病理生理过程越明显<sup>[27]</sup>。最近的研究表明,远程缺血调节与静脉溶栓联合治疗急性缺血性脑卒中较单纯静脉溶栓患者hs-CRP水平显著降低,进一步证明了远程缺血调节联合静脉溶栓治疗的神经保护作用 and 抗炎作用<sup>[28]</sup>。但目前国内外对于hs-CRP与静脉溶栓后引发HT的相关性研究甚少,仍待进一步探讨。

2. IL: IL是目前研究最广泛的炎症因子,在急性缺血性脑卒中患者中可以表现为神经保护作用以及继发性损伤。IL-1 $\beta$ 在炎症级联反应中发挥着重要作用,可对白细胞产生吸引力,促进炎症反应加重,增加BBB的通透性,发生HT<sup>[29]</sup>。动物实验表明,大鼠脑缺血后的15~30 min内IL-1 $\beta$  mRNA水平升高,数小时后IL-1 $\beta$ 蛋白表达明显增加<sup>[30]</sup>。IL-6被认为是促炎症细胞因子,急性脑缺血后循环中IL-1 $\beta$ 水平的增加可进一步刺激IL-6水平升高,其最早可在急性脑缺血性卒中发作后3 h被检测到,并在24 h后达到峰值<sup>[31]</sup>。IL-6可以通过一系列炎症信号途径促进MMP-9的分泌, MMP-9可以加速细胞外基质的溶解,进一步破坏血管内皮,促使炎症细胞及炎症因子外渗,发生更严重的炎症反应,加重BBB的损伤,从而导致溶栓后HT的发生<sup>[29]</sup>。另外, Gori等<sup>[32]</sup>在对327例接受rt-PA治疗的患者溶栓前后的各种炎症因子水平变化的研究中发现,仅有IL-10水平在溶栓前后的变化与HT有显著且独立的相关性。因此,IL在导致溶栓后HT的发生,加剧神经炎症和缺血性脑卒中后脑损伤中起重要作用。

3. TNF- $\alpha$ : TNF- $\alpha$ 也是急性缺血性脑卒中患者炎症反应中研究较为广泛的炎症因子。TNF- $\alpha$  mRNA在缺血后3 h增加,蛋白质水平从在急性缺血性脑卒中发作后的6 h~5 d显著增加<sup>[33]</sup>。急性脑缺血发作后,在受损的脑组织产生炎症反应,刺激TNF- $\alpha$ 的生成,从而诱导缺血性脑损伤后MMP-9释放,进一步加重炎症反应,促进BBB的破坏<sup>[34]</sup>。使用rt-PA治疗经大脑中动脉闭塞(MCAO)处理后的小鼠中, TNF- $\alpha$ 显著增加并被激活释放,进而导致中性粒细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞等产生MMP-9,增加BBB破坏,导致HT的发生<sup>[35]</sup>。但也有研究表明<sup>[36]</sup>,缺血后产生的小胶质源性而非白细胞源性的TNF- $\alpha$ 也可产生神经修复的作用,在预处理缺乏TNF- $\alpha$ 的小鼠中,其缺血性损伤更加明显。因此,需要更多的研究进一步探讨TNF- $\alpha$ 急性缺血性脑卒中患者溶栓后HT发生的相关性。

4. 其他相关炎症因子:在急性缺血性脑卒中患者缺血早期及再灌注时期均会促进大量炎症因子的产生和聚集,参与炎症反应,介导生成MMP-9的信号传导通路,释放更多的炎症因子,如IL、TNF等,触发细胞凋亡机制,促进内皮细胞损伤,破坏BBB发生HT。血管内皮细胞间黏附分子也可以促进炎症因子释放以及MMP-9合成,诱导炎症反应损伤血管内皮,进一步导致发生HT,为急性缺血性脑卒中

患者发生HT较为密切的危险因素<sup>[37]</sup>。Tsai等<sup>[38]</sup>的研究表明,急性缺血性脑卒中患者溶栓后血清中血管内皮细胞间黏附分子水平明显升高,提示其与溶栓后HT也存在相关性,并且可以作为溶栓后HT的预测指标。

#### 四、小结

急性缺血性脑卒中目前仍然是全球范围内死亡和致残的主要疾病之一,尽管接受再灌注治疗,但并非所有患者都能获得良好的临床效果。HT作为其严重并发症之一,早期防治对神经功能结局和临床预后都至关重要。控制缺血性脑组织病变部位的炎症是潜在的治疗目标,最近的研究指出<sup>[39-40]</sup>,他汀类药物具有减少氧化应激和炎症的能力,其抗炎机制与降低小胶质细胞活化和减少炎症介质(如IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ )释放等密切相关,并且表明他汀类药物可以降低急性缺血性脑卒中患者溶栓后HT的风险。目前,国内外越来越重视炎症反应在急性心脑血管疾病中的影响,预防性抗炎治疗能否减轻急性心脑血管疾病的残余风险已成为目前研究的热点,但其能否降低急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后HT的发生仍有待进一步的研究。

综上所述,溶栓前较高的NLR及高水平的MMP-9已被证实是溶栓后HT的独立危险因素,可以有效预测其发生。但单个因素对于急性缺血性脑卒中患者发生溶栓后HT的预测价值有限。近年来,国内外各临床中心研究出多个涉及多因素的溶栓后HT预测模型,但尚无预测模型纳入相关炎症因子,且临床指南也尚未推荐合适的、能够简便快捷地应用于临床工作中的预测模型,未来仍需对此进行更加深入的研究,为脑血管疾病的诊治提供参考。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 文献整理、综述撰写为吴月,文章审校为殷梅

#### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2017, 48(12): e343-e361. DOI: 10.1161/str.000000000000152.
- [3] Wen L, Zhang S, Wan K, et al. Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous thrombolysis: A meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(7): e18995. DOI: 10.1097/md.00000000000018995.
- [4] Rost NS, Cougo P, Lorenzano S, et al. Diffuse microvascular dysfunction and loss of white matter integrity predict poor outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38(1): 75-86. DOI: 10.1177/0271678x17706449.
- [5] Rayasam A, Hsu M, Kijak JA, et al. Immune responses in stroke: how the immune system contributes to damage and healing after stroke and how this knowledge could be translated to better cures?[J]. Immunology, 2018, 154(3): 363-376. DOI: 10.1111/imm.12918.
- [6] Kanazawa M, Takahashi T, Nishizawa M, et al. Therapeutic Strategies to Attenuate Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Treatment for Acute Ischemic Stroke[J]. J Atheroscler Thromb, 2017, 24(3): 240-253. DOI: 10.5551/jat.RV16006.
- [7] Vandelli L, Marietta M, Gambini M, et al. Fibrinogen decrease after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients is a risk factor for intracerebral hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(2): 394-400. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.005.
- [8] Wu L, Ye Z, Pan Y, et al. Vascular endothelial growth factor aggravates cerebral ischemia and reperfusion-induced blood-brain-barrier disruption through regulating LOC102640519/HOXC13/ZO-1 signaling[J]. Exp Cell Res, 2018, 369(2): 275-283. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.05.029.
- [9] Singh S, Houg AK, Reed GL. Matrix Metalloproteinase-9 Mediates the Deleterious Effects of  $\alpha$ 2-Antiplasmin on Blood-Brain Barrier Breakdown and Ischemic Brain Injury in Experimental Stroke[J]. Neuroscience, 2018, 376: 40-47. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.12.021.
- [10] Modrego PJ. The Risk of Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Thrombolysis for Acute Stroke: Current Concepts and Perspectives[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2019, 22(3): 336-340. DOI: 10.4103/aian.AIAN\_323\_18.
- [11] Li Y, Zhong W, Jiang Z, et al. New progress in the approaches for blood-brain barrier protection in acute ischemic stroke[J]. Brain Res Bull, 2019, 144: 46-57. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.11.006.
- [12] Xing Y, Guo ZN, Yan S, et al. Increased globulin and its association with hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis therapy[J]. Neurosci Bull, 2014, 30(3): 469-476. DOI: 10.1007/s12264-013-1440-x.
- [13] Jickling GC, Liu D, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(2): 185-199. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.203.
- [14] Gautier S, Ouk T, Tagzirt M, et al. Impact of the neutrophil response to granulocyte colony-stimulating factor on the risk of hemorrhage when used in combination with tissue plasminogen activator during the acute phase of experimental stroke[J]. J Neuroinflammation, 2014, 11: 96. DOI: 10.1186/1742-2094-11-96.
- [15] Zhang WB, Zeng YY, Wang F, et al. A high neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation of large atherosclerotic infarction in patients with acute ischemic stroke[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(3): 2428-2439. DOI: 10.18632/aging.102752.

- [ 16 ] Maestrini I, Strbian D, Gautier S, et al. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes[ J ]. *Neurology*, 2015, 85(16): 1408-1416. DOI: 10.1212/wnl.0000000000002029.
- [ 17 ] Zhang R, Wu X, Hu W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: A meta-analysis[ J ]. *Brain Behav*, 2019, 9(9): e01382. DOI: 10.1002/brb3.1382.
- [ 18 ] Guo Z, Yu S, Xiao L, et al. Dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio and hemorrhagic transformation after thrombolysis in stroke[ J ]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 199. DOI: 10.1186/s12974-016-0680-x.
- [ 19 ] Malhotra K, Goyal N, Chang JJ, et al. Differential leukocyte counts on admission predict outcomes in patients with acute ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis[ J ]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(12): 1417-1424. DOI: 10.1111/ene.13741.
- [ 20 ] Li YN, Pan R, Qin XJ, et al. Ischemic neurons activate astrocytes to disrupt endothelial barrier via increasing VEGF expression[ J ]. *J Neurochem*, 2014, 129(1): 120-129. DOI: 10.1111/jnc.12611.
- [ 21 ] Liu LR, Liu JC, Bao JS, et al. Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit[ J ]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1024. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01024.
- [ 22 ] Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Brain inflammation and adult neurogenesis: the dual role of microglia[ J ]. *Neuroscience*, 2009, 158(3): 1021-1029. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2008.06.052.
- [ 23 ] Khatri R, McKinney AM, Swenson B, et al. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[ J ]. *Neurology*, 2012, 79(13 Suppl 1): S52-S57. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182697e70.
- [ 24 ] del Zoppo GJ, Frankowski H, Gu YH, et al. Microglial cell activation is a source of metalloproteinase generation during hemorrhagic transformation[ J ]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32(5): 919-932. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.11.
- [ 25 ] Fluri F, Grünstein D, Cam E, et al. Fullerenols and glucosamine fullerenes reduce infarct volume and cerebral inflammation after ischemic stroke in normotensive and hypertensive rats[ J ]. *Exp Neurol*, 2015, 265: 142-151. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.01.005.
- [ 26 ] Min LJ, Mogi M, Tsukuda K, et al. Direct stimulation of angiotensin II type 2 receptor initiated after stroke ameliorates ischemic brain damage[ J ]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(8): 1036-1044. DOI: 10.1093/ajh/hpu015.
- [ 27 ] Zhang J, Wu Y, Gao Z. Correlations of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), and insulin resistance with cerebral infarction in hypertensive patients[ J ]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 1506-1511. DOI: 10.12659/msm.912898.
- [ 28 ] He YD, Guo ZN, Qin C, et al. Remote ischemic conditioning combined with intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke[ J ]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(6): 972-979. DOI: 10.1002/acn3.51063.
- [ 29 ] Chen X, Wang Y, Fu M, et al. Plasma immunoproteasome predicts early hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients[ J ]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(1): 49-56. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.027.
- [ 30 ] Caso JR, Moro MA, Lorenzo P, et al. Involvement of IL-1beta in acute stress-induced worsening of cerebral ischaemia in rats[ J ]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2007, 17(9): 600-607. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2007.02.009.
- [ 31 ] Block F, Peters M, Nolden-Koch M. Expression of IL-6 in the ischemic penumbra[ J ]. *Neuroreport*, 2000, 11(5): 963-967. DOI: 10.1097/00001756-200004070-00013.
- [ 32 ] Gori AM, Giusti B, Piccardi B, et al. Inflammatory and metalloproteinases profiles predict three-month poor outcomes in ischemic stroke treated with thrombolysis[ J ]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(9): 3253-3261. DOI: 10.1177/0271678x17695572.
- [ 33 ] Liu T, Clark RK, McDonnell PC, et al. Tumor necrosis factor-alpha expression in ischemic neurons[ J ]. *Stroke*, 1994, 25(7): 1481-1488. DOI: 10.1161/01.str.25.7.1481.
- [ 34 ] Takata F, Dohgu S, Matsumoto J, et al. Brain pericytes among cells constituting the blood-brain barrier are highly sensitive to tumor necrosis factor- $\alpha$ , releasing matrix metalloproteinase-9 and migrating in vitro[ J ]. *J Neuroinflammation*, 2011, 8: 106. DOI: 10.1186/1742-2094-8-106.
- [ 35 ] Ansar S, Chatzikonstantinou E, Thiagarajah R, et al. Pro-inflammatory mediators and apoptosis correlate to rt-PA response in a novel mouse model of thromboembolic stroke[ J ]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e85849. DOI: 10.1371/journal.pone.0085849.
- [ 36 ] Ginis I, Jaiswal R, Klimanis D, et al. TNF-alpha-induced tolerance to ischemic injury involves differential control of NF-kappa B transactivation: the role of NF-kappaB association with p300 adaptor[ J ]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2002, 22(2): 142-152. DOI: 10.1097/00004647-200202000-00002.
- [ 37 ] 王继升, 姜宇, 徐建红, 等. 血清炎症因子与急性脑梗死出血性转化的相关性研究[ J ]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(2): 277-279. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.02.033.
- [ 38 ] Tsai YT, Hsiao YJ, Tsai LK, et al. Idarucizumab-facilitated intravenous thrombolysis in acute stroke with dabigatran: two cases with hemorrhagic transformation[ J ]. *J Neurol Sci*, 2018, 388: 155-157. DOI: 10.1016/j.jns.2018.03.021.
- [ 39 ] 万芳超, 谭莉, 李晓辉, 等. 他汀类药物对ICAM-1、ET-1、MMP-9的影响及其与阿替普酶溶栓后出血转化的相关性[ J ]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(8): 481-485.
- Wan FC, Tan L, Li XH, et al. Effects of statins on ICAM-1、ET-1 and MMP-9 and their correlation with hemorrhage transformation after thrombolysis with alteplase[ J ]. *J Brain Nerv Dis*, 2020, 28(8): 481-485.
- [ 40 ] McFarland AJ, Davey AK, Anoopkumar-Dukie S. Statins reduce lipopolysaccharide-induced cytokine and inflammatory mediator release in an in vitro model of microglial-like cells[ J ]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 2582745. DOI: 10.1155/2017/2582745.

(收稿日期: 2020-10-29)

(本文编辑: 祁海文)