

缺血性脑卒中出血转化发生机制的研究进展

蔡月丽^{1*}, 李鑫宇², 王玲玲^{1#}

¹北华大学附属医院神经内科, 吉林 吉林

²吉林市化工医院神经内科, 吉林 吉林

收稿日期: 2024年11月12日; 录用日期: 2024年12月6日; 发布日期: 2024年12月13日

摘要

出血转化(Hemorrhagic transformation, HT)是缺血性脑卒中不良预后的严重并发症。本文将从炎症因子、基质金属蛋白酶、高迁移率族蛋白、细胞离子、氧化应激和血脑屏障, 进行阐述缺血性脑卒中出血性转化的相关发病机制, 并简述HT相关危险因素及逆转剂, 有助于临床医师了解出血性转化并降低其风险。

关键词

出血性转化, 缺血性脑卒中, 病理生理学

Research Progress on the Mechanism of Hemorrhage Transformation in Ischemic Stroke

Yueli Cai^{1*}, Xinyu Li², Lingling Wang^{1#}

¹Department of Neurology, Affiliated Hospital of Beihua University, Jilin Jilin

²Department of Neurology, Jilin Chemical Industry Hospital, Jilin Jilin

Received: Nov. 12th, 2024; accepted: Dec. 6th, 2024; published: Dec. 13th, 2024

Abstract

Hemorrhagic transformation (HT) is a serious complication of poor prognosis in ischemic stroke. In this paper, we will explain the pathogenesis of HT in ischemic stroke because of inflammatory factors, matrix metalloproteinases, high mobility group proteins, cell ions, oxidative stress and

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 蔡月丽, 李鑫宇, 王玲玲. 缺血性脑卒中出血转化发生机制的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1611-1618. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34231

blood-brain barrier, and briefly describe the risk factors of HT and reversal agents, so as to help clinicians understand hemorrhagic transformation and reduce its risk.

Keywords

Hemorrhagic Transformation, Ischemic Stroke, Pathophysiology

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

中国缺血性脑卒中的发病率持续上升, 占全球每年缺血性脑卒中病例的近四分之一[1]。相对于其他疾病来说, 它具有较高的致残率、病死率和复发率, 给患者家庭和社会带来了巨大的医疗负担。急性缺血性脑卒中患者可自发发生出血性转化(Hemorrhagic transformation, HT), 据报道发生率范围广泛为 10% 至 48%, 具体取决于各种危险因素[2]。缺血性脑卒中的治疗包括基础治疗、溶栓治疗(静脉溶栓与动脉溶栓)与血管内治疗(机械取栓术、支架术等)以及二级预防抗凝、抗血小板治疗[3]。无论缺血性脑卒中患者接受上述的何种治疗, 出血性转化(HT)均是其严重并发症, 也是其不良预后的主要原因[4]。Ciacciarelli 等研究发现血管内治疗后 HT 发生率为 44.7% [5]。临床医生需要了解并掌握缺血性脑卒中出血性转化的发病机制, 明确危险因素作用机理, 减少出血转化的发生, 进而降低患者的残疾率与死亡率。

2. HT 的定义与分类

出血性转化(HT)主要是指在血栓形成或栓塞后脑缺血区发生的出血性梗死, 可在梗死后自然发生, 也可以在采取治疗措施(药物或血管内治疗)后发生[6]。现对 HT 有以下四种分类方法, 即根据治疗情况、病理特点、影像特点(部位和形态)及有无临床症状加重分类。目前在临床研究中 HT 最常用分类方法是依照有无临床症状加重或影像特点(部位和形态)分类。

2.1. 有无临床症状加重分类

基于有无神经功能缺损加重可分为症状性颅内出血(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)和无症状性颅内出血[7]。目前 sICH 定义尚未统一, 其中使用较多的为 NINDS [8]、ECASS-II [9]和 SITS-MOST [10]研究的定义。

根据美国国家神经疾病和中风研究所(National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) [8], 标准是神经功能恶化患者 CT 上检测到脑内任何部位的血液均可定义为 sICH [8]。而欧洲合作急性卒中研究(European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS-II) [9], 标准要求 sICH 是在 CT 扫描上发现脑内出血并出现提示临床恶化不良事件(如嗜睡、偏瘫增加)或导致 NIHSS 评分增加 4 分以上[9]。根据卒中溶栓安全实施监测研究(Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-monitoring study, SITS-MOST)标准[10], sICH 为 CT 或 MRI 扫描上发现梗死区或远隔区出血, 并且 NIHSS 评分比入院或入院后 24 h 内最低水平增加 ≥ 4 分或颅内出血导致死亡[10]。

2.2. 按影像特点(部位和形态)分类

现阶段关于出血转化影像特点分型主要包括 ECASS 分型[11]及 Heidelberg 分型[12]。

ECASS 分型包括出血性梗塞 1 型和 2 型以及实质血肿型 1 型和 2 型[11] (见表 1)。

Table 1. ECASS classification of the imaging characteristics of bleeding transformation
表 1. 出血转化影像特点的 ECASS 分型

ECASS 分型
出血性梗塞 1 型是指沿梗死灶边缘小点状出血。
出血性梗塞 2 型是指梗死区内片状无占位效应出血或多个融合的点状出血。
实质血肿型 1 型是血肿 < 梗死面积的 30%并有轻微占位效应的出血。
实质血肿型 2 型是指血肿 > 梗死面积的 30%并有明显占位效应的出血或远离梗死灶的出血。

3. HT 的发生机制

HT 的机制复杂，涉及多种机制。由于 HT 的机制和靶点尚未完全清晰，目前还没有彻底有效的治疗药物来降低 HT 的发生率[13]。

3.1. 炎症因子

HT 中的神经炎症是一个复杂的病理过程，涉及外周炎症细胞、胶质细胞和炎性细胞因子等。脑卒中后炎症因子参与的相关信号通路和细胞靶点，尤其在溶栓治疗后，炎症因子也通过多样化和复杂化的过程加重 HT 的风险。

卒中发生后，在再灌注过程中炎症细胞募集、活化和浸润在 HT 中发挥着重要作用。在溶栓治疗中，重组组织型纤溶酶原激活剂(Recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) [14]以蛋白水解的方式激活中性粒细胞。中性粒细胞黏附在血管内皮细胞上，并通过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)迁移到大脑中。浸润性中性粒细胞释放 DNA 与组蛋白合成中性粒细胞外结构，增加肿瘤坏死因子- α (tumor necrotic factor- α , TNF- α)、白介素 1- β (Interleukin1- β , IL1- β)、基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)和其他炎症介质，导致 BBB 破坏并增加 HT 的风险[15]。淋巴细胞也释放各种促炎和抗炎细胞因子来调节 BBB。单核细胞与血管内皮细胞上的 C-C 趋化因子受体 2 结合，转移到大脑并分化为巨噬细胞[16]。巨噬细胞促进生长因子(SMAD、BDNF 和 VEGF)的表达，保护 BBB 并抑制 HT 的发生[17]。

小胶质细胞是中枢神经系统中必不可少的免疫细胞，是防御系统的主要反应者。中风后，脑组织中小胶质细胞活化并分化为 M1 表型小胶质细胞，该表型常分泌如 TNF- α 、IL-1 β 和 MMP 等细胞因子[18]。星形胶质细胞分泌 VEGF 以诱导内皮屏障破坏并释放诱导型一氧化氮合酶以破坏 BBB [19]。星形胶质细胞也与小胶质细胞相互作用促进 MMP-9 的分泌，增加了 HT 的风险。丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)家族主要由细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)、Jun N-末端激酶(Jun N-terminal kinase, JNK)和 p38 所组成，TNF- α 、IL-1、MMP-9 和黏附分子被脑卒中后激活的 MAPK 信号通路诱导表达[19]-[21]。血浆中的生长因子与细胞膜上的相应受体结合，然后通过 MAPK 磷酸化酶激活 ERK/MAPK 通路。应激因素选择性地激活 MAPK 磷酸化酶以加速 p38 和 JNK 的磷酸化。溶栓后，过氧亚硝酸盐的产生被迅速诱导，并激活脑源性血管重塑因子、JNK 和 ERK 信号通路[22]。血管重塑因子与晚期糖基化产物受体和 I 型跨膜蛋白结合，导致 p38、JNK 和中枢调节因子的激活以及 MMP-9 和其他细胞因子的增加。当信号通路被激活时，骨髓差异蛋白-88 激活中枢调节因子复合物，复合物分离及细胞核迁移，促进 IL-1、TNF- α 和 MMP-9 的转录[23]。MMP-9 和其他由不同途径产生的致炎细胞因子共同作用加剧 BBB 破坏和 HT [17]。

3.2. 基质金属蛋白酶

MMP 酶是一种锌依赖性与钙依赖性的内啡肽酶家族，能够完全水解脑细胞血管外膜基质中的几乎所

有活性成分,如层粘连蛋白、胶原以及纤连蛋白等。同时 rt-PA 的出血性并发症也主要是由于它对基底膜和血管外膜基质的双重损伤的作用,引起了 BBB 膜的损伤所致[24]。MMP 及其组织酶抑制物蛋白也在脑细胞血管外膜基质细胞的生理性功能维持恢复与细胞重组过程中发挥了其主要功能。在各种病理条件下,这种平衡的失调会导致 MMP 活性失控和血管外膜基质分解,进而破坏血脑屏障[25]。迄今为止,已鉴定出至少 23 种 MMP,其中 MMP-2 和 MMP-9 研究最广泛。特别是 MMP-9 不仅涉及中风后 BBB 分解和血管源性水肿形成的发病机制,而且还涉及溶栓治疗中的出血性转化[24]。此外,尽管 MMP-2 参与了早期屏障破坏,但抑制 MMP-2 并不能提供针对 BBB 破坏的保护[26]。Arkeliu 等研究结果表明,MMP-9 抑制可减轻 rt-PA 疗法治疗缺血性中风的负面影响,从而改善神经功能[27]。相比之下,抑制 MMP-9 能更有效地降低 BBB 通透性的变化,这说明 MMP-9 是缺血性中风后作用于 BBB 的主要蛋白酶[28]。

3.3. 高迁移率族蛋白

有文献报道,急性脑梗死患者血清中高迁移率族蛋白(high mobility group box, HMGB)的表达水平明显升高[29]。对高迁移率族蛋白的研究,主要集中在高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)。HMGB1 是脑缺血和缺血再灌注后神经炎症的关键因素, HMGB1 的氧化,特别是二硫化物 HMGB1 的形成,促进 HMGB1 的分泌和释放并激活神经炎症,加重脑损伤[30]。缺血性中风早期 HMGB1 由坏死细胞被动释放并主动分泌,包括直接分泌 HMGB1 到细胞外空间以及由免疫细胞、神经胶质细胞、血小板和内皮细胞将 HMGB1 包装到细胞内囊泡中[31]。HMGB1 的易位和释放会触发细胞因子释放并将白细胞募集到缺血半暗带,放大大多种炎症反应,增加梗死面积和 BBB 通透性[30]。一方面, HMGB1 通过促进神经炎症、直接损害血脑屏障的完整性以及通过与 rtPA 相互作用增强 MMP9 分泌来介导出血性转化。另一方面, HMGB1 显著促进后期的神经血管重塑和功能恢复。HMGB1 的多方面作用,使其可能成为未来诊治的重要的靶点和生物标记物。

3.4. 细胞离子

缺血性脑卒中发生后,大脑内血流量受损。作为大脑新陈代谢的两种基本物质,氧气和葡萄糖的输送受到影响。缺血脑组织中三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)水平降低,离子转运体 $\text{Na}^+\text{-K}^+$ 泵和 Ca^{2+} 泵效率降低,导致 Na^+ 在细胞内积聚从而驱动液体向内移动,导致细胞肿胀即细胞毒性水肿[32]。但此时血脑屏障基本完好,物质转运则通过不依赖于 ATP 的 Na-K-Cl 转运体和 Na-H 交换体。这一过程中摄取内皮细胞离子转运体中的 Na^+ 不能有效地被 Na^+ 分泌所抵消,从而导致内皮细胞内 Na^+ 含量升高,最终内皮细胞肿胀和 BBB 破坏即离子型水肿[33]。随着 BBB 损伤的发生,蛋白质等大分子离开脉管系统并进入脑细胞外空间,施加渗透梯度,脱水并产生血管源性水肿。脑组织水肿不断地对血管壁造成挤压进一步加大血管壁的通透性。待水肿消退后,更容易产生 HT 的风险。

3.5. 氧化应激

中风后,脑组织缺血缺氧,ATP 合成困难,失效的 Ca^{2+} 泵与具有细胞内大量 Na^+ 的细胞上功能性 $\text{Na}^+\text{-Ca}^{2+}$ 交换体相结合,促进了细胞内 Ca^{2+} 的增加。这种细胞内 Ca^{2+} 通过高浓度谷氨酸和多巴胺的毒性以及几种 Ca^{2+} 依赖性催化酶的活化来扰乱细胞机制并加速细胞死亡[34]。谷氨酸兴奋性毒性与细胞去极化相结合会过度刺激代谢型和离子型谷氨酸受体、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体等进一步破坏钙稳态,以至于 Ca^{2+} 诱导的线粒体功能障碍导致活性氧生成[35]。而活性氧中的自由基降低蛋白质功能、破坏 DNA 和过氧化脂质细胞导致细胞死亡,同时还激活 MMP 途径,导致基底膜胶原和层粘连蛋白降解,导致血脑屏障的破坏[36]。

3.6. 血脑屏障

血脑屏障(BBB)是一种动态生理结构,构成脉管系统和神经组织之间的界面并调节脑血流、血管生成等多种过程。它还充当物理和代谢屏障,以双向方式调节物质的运输并保护中枢神经系统,其中包括氨基酸、肽、糖、维生素、铁离子、烟碱型乙酰胆碱和低密度脂蛋白等[37]。BBB 通透性一方面引起 HT, 另一方面利于促进新生血管生成,并允许潜在的治疗性药物的输送[38]。BBB 的破坏对 HT 起着关键的调节和促进作用,炎症因子、细胞毒性、氧化应激、金属蛋白酶等均通过损伤 BBB,增加 HT 风险[39]。

不同治疗手段也对血脑屏障造成各种程度损伤,rt-PA 诱导的 HT 背后的机制包括溶栓和非溶栓作用。在静脉溶栓治疗后,HT 不仅是由再灌注引起的,还由于 rt-PA 对 MMP 活性的影响导致神经血管基质的细胞外蛋白水解失调所致。而在血管内治疗中,机械血栓切除术中使用的装置会导致内皮剥脱、内弹性层的破坏以及内膜和中间层水肿,也意味着直接的内皮损伤和潜在的破坏。同时取栓术有比静脉溶栓更迅速的血管再灌注,这也加大了对 BBB 的损伤[40]。

HT 通常可发生在中风后数小时甚至数周内。早期 HT 与早期 BBB 破坏相关,再灌注治疗后 36 小时内出现的 HT 与再灌注直接相关。而晚期 HT 的发生主要是由于脑水肿减少后 BBB 通透性和血流量增加[7][41]。基础治疗后发生的实质血肿一般出现在晚期 HT,而再灌注治疗后发生的实质血肿往往出现在早期 HT。在仅接受基础治疗的患者中,HT 大多数出现在梗死后的 4 天内而非发生在最初的 6 小时内。在接受过溶栓或取栓治疗的患者中,绝大多数有症状的 HT 发生在再灌注后 24 小时内,只有大约 10%~15%发生在此时间之后[42]。

4. HT 的危险因素与逆转剂

关于 HT 危险因素研究不仅出现在基础研究中,在临床上同样也有着许多因素加大急性缺血性脑卒中患者 HT 的风险,例如年龄大、男性、肥胖、发热、高血糖、高血压、严重卒中(NIHSS 评分 ≥ 22)、心房颤动等多种因素[6]。这些临床因素未在本综述详细阐述,但其大部分机制也是增加脑组织的再灌注损伤。缺血性脑卒中出血性转化的治疗也是我们研究的另一个重点。HT 的潜在逆转剂有:冷沉淀、血小板、磷酸氢钙、新鲜血浆、维生素 K、抗纤溶药物、重组凝血因子 VIIa 等,但逆转剂的使用增加了缺乏病原体灭活、输血相关肺损伤、过敏反应、容量超负荷和血栓并发症等风险[6],致使其临床的应用受到了一定限制。

5. 小结

缺血性脑卒中出血性转化发病机制复杂、多样,尚未完全阐明。基于目前研究,HT 机制可由以下两方面来解释:一是 BBB 的破坏,二是导致外周血细胞渗漏的再灌注损伤。从病理生理学的角度来看,炎症因子、金属蛋白酶、高迁移率族蛋白 1、氧化应激等均可直接或间接地导致 BBB 的破坏,同时无论是静脉溶栓还是血管内治疗,其所产生的血液再灌注会损伤 BBB。多种形式导致 BBB 损伤产生级联反应,进而加重 HT 的风险。为了平衡溶栓治疗的风险和益处,HT 的发生是一线临床医生针对急性缺血性脑卒中患者进行溶栓治疗时需要考虑的重要因素。尤其对于 HT 中存在较高致死率、致残率的实质血肿和 sICH,临床医师更应该提高警惕,避免其发生。因此,我们需要尽可能了解相关机制,危险因素及治疗措施并在未来的中风治疗中降低这种潜在的严重并发症发生率。

基金项目

吉林省发展和改革委员会基金项目(2021C018)。

参考文献

- [1] Liu, L.P., Li, Z.X., Zhou, H.Y., *et al.* (2023) Chinese Stroke Association Guidelines for Clinical Management of Ischaemic Cerebrovascular Diseases: Executive Summary and 2023 Update. *Stroke and Vascular Neurology*, **8**, e3.
- [2] Jiang, Y., Zhao, Q., Li, A., Wu, Z., Liu, L., Lin, F., *et al.* (2024) Advanced Machine Learning Models for Predicting Post-Thrombolysis Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **30**. <https://doi.org/10.1177/10760296241279800>
- [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] 刘鸣. 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.
- [5] Ciacciarelli, A., Tessitore, A., Fiume, G., Currò, C.T., Coglitore, A., Gardin, A., *et al.* (2023) Factors Associated with Hemorrhagic Transformation after Endovascular Treatment Despite Early Recanalization. *Journal of the Neurological Sciences*, **453**, Article ID: 120778. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.120778>
- [6] Hong, J.M., Kim, D.S. and Kim, M. (2021) Hemorrhagic Transformation after Ischemic Stroke: Mechanisms and Management. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 703258. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.703258>
- [7] 王亚东. 多模式CT在急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化中的预测价值研究[D]: [硕士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [8] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995) Tissue Plasminogen Activator for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*, **333**, 1581-1587.
- [9] Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., von Kummer, R., Davalos, A., Meier, D., *et al.* (1998) Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Thrombolytic Therapy with Intravenous Alteplase in Acute Ischaemic Stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *The Lancet*, **352**, 1245-1251. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(98\)08020-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(98)08020-9)
- [10] Wahlgren, N., Ahmed, N., Eriksson, N., Aichner, F., Bluhmki, E., Dávalos, A., *et al.* (2008) Multivariable Analysis of Outcome Predictors and Adjustment of Main Outcome Results to Baseline Data Profile in Randomized Controlled Trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST). *Stroke*, **39**, 3316-3322. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.107.510768>
- [11] Larrue, V., von Kummer, R., Müller, A. and Bluhmki, E. (2001) Risk Factors for Severe Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients Treated with Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Secondary Analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke*, **32**, 438-441. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.2.438>
- [12] Neuberger, U., Möhlenbruch, M.A., Herweh, C., Ulfert, C., Bendszus, M. and Pfaff, J. (2017) Classification of Bleeding Events: Comparison of ECASS III (European Cooperative Acute Stroke Study) and the New Heidelberg Bleeding Classification. *Stroke*, **48**, 1983-1985. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.016735>
- [13] Guo, Y., Yang, Y., Zhou, M. and He, L. (2018) Risk Factors of Haemorrhagic Transformation for Acute Ischaemic Stroke in Chinese Patients Receiving Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke and Vascular Neurology*, **3**, 203-208. <https://doi.org/10.1136/svn-2018-000141>
- [14] 卜瑶瑶. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓后发生出血转化的危险因素研究及预测模型的构建[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 河南大学, 2023.
- [15] Shi, K., Zou, M., Jia, D., Shi, S., Yang, X., Liu, Q., *et al.* (2021) TPA Mobilizes Immune Cells That Exacerbate Hemorrhagic Transformation in Stroke. *Circulation Research*, **128**, 62-75. <https://doi.org/10.1161/circresaha.120.317596>
- [16] Ma, G., Pan, Z., Kong, L. and Du, G. (2021) Neuroinflammation in Hemorrhagic Transformation after Tissue Plasminogen Activator Thrombolysis: Potential Mechanisms, Targets, Therapeutic Drugs and Biomarkers. *International Immunopharmacology*, **90**, Article ID: 107216. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107216>
- [17] Qiu, Y., Zhang, C., Chen, A., Wang, H., Zhou, Y., Li, Y., *et al.* (2021) Immune Cells in the BBB Disruption after Acute Ischemic Stroke: Targets for Immune Therapy? *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 678744. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.678744>
- [18] Devanney, N.A., Stewart, A.N. and Gensel, J.C. (2020) Microglia and Macrophage Metabolism in CNS Injury and Disease: The Role of Immunometabolism in Neurodegeneration and Neurotrauma. *Experimental Neurology*, **329**, Article ID: 113310. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113310>
- [19] Sanmarco, L.M., Polonio, C.M., Wheeler, M.A. and Quintana, F.J. (2021) Functional Immune Cell-Astrocyte Interactions. *Journal of Experimental Medicine*, **218**, e20202715. <https://doi.org/10.1084/jem.20202715>
- [20] 邓璐璐, 毛建文. 转化生长因子 β 介导腹膜粘连形成的分子机制研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(5): 786-789.
- [21] Yeung, Y.T., Aziz, F., Guerrero-Castilla, A. and Arguelles, S. (2018) Signaling Pathways in Inflammation and Anti-

- Inflammatory Therapies. *Current Pharmaceutical Design*, **24**, 1449-1484.
<https://doi.org/10.2174/1381612824666180327165604>
- [22] Armstead, W.M., Hekierski, H., Pastor, P., Yarovoi, S., Higazi, A.A. and Cines, D.B. (2018) RETRACTED ARTICLE: Release of IL-6 after Stroke Contributes to Impaired Cerebral Autoregulation and Hippocampal Neuronal Necrosis through NMDA Receptor Activation and Upregulation of ET-1 and JNK. *Translational Stroke Research*, **10**, 104-111.
<https://doi.org/10.1007/s12975-018-0617-z>
 - [23] Sivandzade, F., Prasad, S., Bhalerao, A. and Cucullo, L. (2019) NRF2 and NF- κ B Interplay in Cerebrovascular and Neurodegenerative Disorders: Molecular Mechanisms and Possible Therapeutic Approaches. *Redox Biology*, **21**, Article ID: 101059. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.11.017>
 - [24] Turner, R.J. and Sharp, F.R. (2016) Implications of MMP9 for Blood Brain Barrier Disruption and Hemorrhagic Transformation Following Ischemic Stroke. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **10**, Article 56.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00056>
 - [25] Dusanovic Pjevic, M., Jekic, B., Beslac Bumbasirevic, L., Vojvodic, L., Damjanovic, T., Grk, M., *et al.* (2021) TT Genotype of the MMP-9-1562C/T Polymorphism May Be a Risk Factor for Thrombolytic Therapy-Induced Hemorrhagic Complications after Acute Ischemic Stroke. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, **41**, 562-571. <https://doi.org/10.1002/phar.2532>
 - [26] Wang, Y., Shen, Y., Yu, X., Gu, J., Zhang, X., Zhou, B., *et al.* (2021) Role of NADPH Oxidase-Induced Hypoxia-Induced Factor- α Increase in Blood-Brain Barrier Disruption after 2-Hour Focal Ischemic Stroke in Rat. *Neural Plasticity*, **2021**, Article ID: 9928232. <https://doi.org/10.1155/2021/9928232>
 - [27] Arkelius, K., Wendt, T.S., Andersson, H., Arnou, A., Gottschalk, M., Gonzales, R.J., *et al.* (2024) LOX-1 and MMP-9 Inhibition Attenuates the Detrimental Effects of Delayed rt-PA Therapy and Improves Outcomes after Acute Ischemic Stroke. *Circulation Research*, **134**, 954-969. <https://doi.org/10.1161/circresaha.123.323371>
 - [28] 李士尊. 血清镁及基质金属蛋白酶-9 与急性脑梗死出血转化的相关性研究[D]: [硕士学位论文]. 芜湖: 皖南医学院, 2020.
 - [29] 李斌, 纪茹英, 陆艳卉, 等. 急性脑梗死患者血清中高迁移率蛋白、脂联素和氧化低密度脂蛋白的表达水平及其与颈动脉粥样硬化的相关性[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(14): 1468-1471.
 - [30] Chen, S., Pan, J., Gong, Z., Wu, M., Zhang, X., Chen, H., *et al.* (2024) Hypochlorous Acid Derived from Microglial Myeloperoxidase Could Mediate High-Mobility Group Box 1 Release from Neurons to Amplify Brain Damage in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. *Journal of Neuroinflammation*, **21**, Article No. 70.
<https://doi.org/10.1186/s12974-023-02991-8>
 - [31] Li, J., Wang, Z., Li, J., Zhao, H. and Ma, Q. (2024) HMGB1: A New Target for Ischemic Stroke and Hemorrhagic Transformation. *Translational Stroke Research*. <https://doi.org/10.1007/s12975-024-01258-5>
 - [32] Chen, S., Shao, L. and Ma, L. (2021) Cerebral Edema Formation after Stroke: Emphasis on Blood-Brain Barrier and the Lymphatic Drainage System of the Brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **15**, Article 716825.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2021.716825>
 - [33] Abdullahi, W., Tripathi, D. and Ronaldson, P.T. (2018) Blood-Brain Barrier Dysfunction in Ischemic Stroke: Targeting Tight Junctions and Transporters for Vascular Protection. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **315**, C343-C356. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00095.2018>
 - [34] Vazana, U., Veksler, R., Pell, G.S., Prager, O., Fassler, M., Chassidim, Y., *et al.* (2016) Glutamate-Mediated Blood-Brain Barrier Opening: Implications for Neuroprotection and Drug Delivery. *Journal of Neuroscience*, **36**, 7727-7739.
<https://doi.org/10.1523/jneurosci.0587-16.2016>
 - [35] Pokharel, S., Gliyazova, N., Dandepally, S., Williams, A. and Ibeanu, G. (2021) Neuroprotective Effects of an *in Vitro* BBB Permeable Phenoxythiophene Sulfonamide Small Molecule in Glutamate-induced Oxidative Injury. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **23**, Article No. 79. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.11002>
 - [36] Sun, M., Jin, H., Sun, X., Huang, S., Zhang, F., Guo, Z., *et al.* (2018) Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2018**, Article ID: 3804979. <https://doi.org/10.1155/2018/3804979>
 - [37] Pandit, R., Chen, L. and Götz, J. (2020) The Blood-Brain Barrier: Physiology and Strategies for Drug Delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **165**, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.11.009>
 - [38] Han, L. and Jiang, C. (2021) Evolution of Blood-Brain Barrier in Brain Diseases and Related Systemic Nanoscale Brain-Targeting Drug Delivery Strategies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **11**, 2306-2325.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.11.023>
 - [39] Bernardo-Castro, S., Sousa, J.A., Brás, A., Cecília, C., Rodrigues, B., Almendra, L., *et al.* (2020) Pathophysiology of Blood-Brain Barrier Permeability Throughout the Different Stages of Ischemic Stroke and Its Implication on Hemorrhagic

Transformation and Recovery. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 594672.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.594672>

- [40] Spitzer, D., Guérit, S., Puetz, T., Khel, M.I., Armbrust, M., Dunst, M., *et al.* (2022) Profiling the Neurovascular Unit Unveils Detrimental Effects of Osteopontin on the Blood-Brain Barrier in Acute Ischemic Stroke. *Acta Neuropathologica*, **144**, 305-337. <https://doi.org/10.1007/s00401-022-02452-1>
- [41] Pande, S.D., Win, M.M., Khine, A.A., Zaw, E.M., Manoharraj, N., Lolong, L., *et al.* (2020) Haemorrhagic Transformation Following Ischaemic Stroke: A Retrospective Study. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 5319. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62230-5>
- [42] Yaghi, S., Willey, J.Z., Cucchiara, B., 等. 急性缺血性卒中静脉阿替普酶溶栓后出血转化的治疗和结局:美国心脏协会/美国卒中协会科学声明[J]. 中国脑血管病杂志, 2018, 15(7): 386-392.