

• 论 著 •

血清 Occludin 水平与急性缺血性脑卒中严重程度、出血性转化和预后的关系*

石晨旭, 张 蒂, 韩鲜艳

南通大学附属如皋医院/如皋市人民医院神经内科, 江苏如皋 226500

摘要:目的 分析血清闭合蛋白(Occludin)作为血脑屏障损伤的重要标志物,在诊断急性缺血性脑卒中(AIS)、评估疾病严重程度、出血性转化以及预测患者短期预后中的临床价值。方法 回顾性分析 2019 年 2 月至 2021 年 2 月在该院首次确诊 AIS 患者共 118 例作为观察组,发病时间小于 72 h;选择同期健康体检者 90 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 Occludin 水平。结果 与对照组比较,观察组血清 Occludin 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.001$)。根据入院美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将观察组分为轻度 51 例($0\sim<7$ 分)、中度 45 例($7\sim<16$ 分)和重度 22 例(≥ 16 分),与轻度患者相比,中重度患者血清 Occludin 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.001$)。治疗后 22~36 h 经颅脑 CT 或者 MRI 检查确诊出血性转化 15 例和无出血 103 例。与无出血患者相比,出血患者血清 Occludin 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.001$)。根据治疗 90 d 改良 Rankin 量表(mRS)评分将患者分为预后良好组 89 例($0\sim<3$ 分)和预后不良组 29 例($3\sim 6$ 分),与预后良好组相比,预后不良组血清 Occludin 水平显著升高,差异有统计学意义($P<0.001$)。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,血清 Occludin 诊断 AIS 的曲线下面积(AUC)为 0.869,临界值为 2.88 ng/mL;诊断中重度 AIS 的 AUC 值为 0.801,临界值为 4.43 ng/mL;诊断出血性转化的 AUC 值为 0.779,临界值为 4.95 ng/mL;预测不良结局的 AUC 值为 0.732,临界值为 5.19 ng/mL。采用多因素 Logistic 回归分析发现,年龄 ≥ 65 岁、NIHSS 评分 ≥ 7 分、出血、血清 Occludin ≥ 4.0 ng/mL 是预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。结论 AIS 患者血清 Occludin 水平往往早期升高,与疾病诊断、严重程度、出血性转化以及患者短期预后密切相关,可作为指导临床应用的重要生化标志物。

关键词:急性缺血性脑卒中; 闭合蛋白; 出血性转化; 预后; 标志物

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.17.003 **中图法分类号:**R446.11;R743.3

文章编号:1673-4130(2022)17-2060-05 **文献标志码:**A

Relationships between serum occludin level and severity, hemorrhagic transformation and prognosis of acute ischemic stroke*

SHI Chenxu, ZHANG Fu, HAN Xianyan

Department of Neurology, Rugao Hospital Affiliated to Nantong University/
Rugao People's Hospital, Rugao, Jiangsu 226500, China

Abstract: **Objective** To analyze the clinical values of serum occludin, as an important marker of blood-brain barrier injury, in the diagnosis of acute ischemic stroke (AIS), assessment of disease severity, hemorrhagic transformation and prediction of short-term prognosis. **Methods** A total of 118 patients with AIS diagnosed for the first time in the hospital from February 2019 to February 2021, with an onset time of less than 72 hours, were taken as the observation group, and were retrospectively analyzed. At the same time, 90 healthy people were chosen as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the serum occludin level. **Results** Compared with the control group, the level of serum occludin in the observation group significantly increased, and the difference was statistically significant ($P<0.001$). According to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission, the observation group was divided into 51 patients of mild ($0\sim<7$ points), 45 patients of moderate ($7\sim<16$ points) and 22 patients of severe (≥ 16 points). Compared with mild patients, the serum occludin levels of moderate and severe patients were significantly higher, the difference was statistically significant ($P<0.001$). After 22~36 hours of treatment, 15 pa-

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81801221);第十五批“六大人才高峰”高层次人才选拔培养资助项目(WSN-005)。

作者简介:石晨旭,男,医师,主要从事脑血管病诊疗方面的研究。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220823.0847.002.html\(2022-08-23\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220823.0847.002.html(2022-08-23))

tients of hemorrhagic transformation and 103 patients of non-bleeding were confirmed by brain CT or MRI examination. Compared with the patients without bleeding, the serum occludin level of the patients with bleeding significantly increased ($P < 0.001$). According to the modified Rankin Scale (mRS) score after 90 days of treatment, the patients were divided into 89 patients with good prognosis ($0 \sim < 3$ points) and 29 patients with poor prognosis ($3 \sim 6$ points). Compared with the patients with good prognosis, the serum occludin level of the patients with poor prognosis was significantly higher, the difference was statistically significant ($P < 0.001$). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under curve (AUC) of serum occludin in diagnosis of AIS was 0.869, and the cut off value was 2.88 ng/mL. The AUC of serum occludin in the diagnosis of moderate to severe AIS was 0.801, and the cut off value was 4.43 ng/mL. The AUC of serum occludin in the diagnosis of hemorrhagic transformation was 0.779, and the cut off value was 4.95 ng/mL. The AUC for predicting poor prognosis was 0.732, and the cut off value was 5.19 ng/mL. Multivariate Logistic regression analysis showed that age ≥ 65 years old, NIHSS score ≥ 7 , bleeding and serum occludin ≥ 4.0 ng/mL were the independent risk factors for poor prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum occludin levels in AIS patients tend to rise early, and it closely relates to the disease diagnosis, severity, hemorrhagic transformation and short-term prognosis, and could be used as an important biochemical marker to guide clinical application.

Key words: acute ischemic stroke; occludin; hemorrhagic transformation; prognosis; marker

缺血性脑卒中目前仍然是全世界范围内引起死亡的主要脑血管疾病,即使存活患者仍会残留一定程度的神经功能缺失,患者的生活能力降低^[1]。临床诊断仍以症状体征联合颅脑 CT 或者 MRI 检查为主,但是以上方法不能反映疾病的发生内在机制,也不能作为评估疾病严重程度和判断患者预后的主要依据^[2]。研究发现,脑组织内外以及外周血液循环中异常表达的靶向生化标志物可能参与了急性缺血性脑卒中 (AIS) 的发生和发展过程^[3]。其中,血脑屏障的结构和功能损伤是 AIS 发生的主要病理机制^[4]。脑组织闭合蛋白 (Occludin) 在血脑屏障损伤过程中可大量表达并释放入脑脊液和血液循环中, Occludin 被证实与急性创伤性脑损伤的严重程度相一致^[5]。但是, Occludin 与 AIS 之间的关系尚不十分清楚。此外,既往多数研究仅单纯探讨血清生化标志物与 AIS 预后之间的关系,忽略了 AIS 与出血性转化之间的关系。出血性转化作为 AIS 急性期和亚急性期较常见的继发性病理改变,往往影响临床治疗效果以及患者生存预后^[6]。因此,本研究主要探讨血清 Occludin 作为血脑屏障损伤的重要标志物,在诊断 AIS、评估疾病严重程度、出血性转化以及预测患者短期预后的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 2 月至 2021 年 2 月在本院首次确诊为 AIS 的患者共 118 例作为观察组,其中男 68 例,女 50 例,年龄 48~79 岁,平均 (64.3 $\pm$ 9.6) 岁。纳入标准:(1)年龄大于 18 岁;(2)符合 AIS 的诊断标准,发病时间小于 72 h,入院 90 min 内完成 CT 或者 MRI 检查;(3)根据指南推荐进行综合治疗;(4)取得患者的知情同意权,符合医学伦理学要求,临床和随访资料完整。排除标准:(1)出血性脑卒中、脑肿瘤、脑外伤或者创伤、脑血管畸形;(2)严重心、肺、肝、肾等功能障碍,凝血功能异常,自身免疫性疾病;

(3)严重精神性疾病,如抑郁症;(4)外周血管性疾病,如下肢深静脉血栓形成。选择同期体检健康者 90 例作为对照组,其中男 47 例,女 43 例,年龄 45~76 岁,平均 (62.9 $\pm$ 8.5) 岁。两组性别和年龄比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 首先比较观察组与对照组血清 Occludin 水平,然后观察组患者根据入院美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分分为轻度 51 例 ($0 \sim < 7$ 分)、中度 45 例 ($7 \sim < 16$ 分) 和重度 22 例 (≥ 16 分),比较组间血清 Occludin 水平;观察组患者治疗后 22~36 h 经颅脑 CT 或者 MRI 检查确诊出血性转化 15 例和无出血 103 例,比较组间血清 Occludin 水平;观察组患者根据治疗 90 d 改良 Rankin 量表 (mRS) 评分分为预后良好 89 例 ($0 \sim < 3$ 分) 和预后不良 29 例 ($3 \sim 6$ 分),比较预后良好与预后不良患者间血清 Occludin 水平。然后利用受试者工作曲线 (ROC) 分析血清 Occludin 水平诊断 AIS、中重度 AIS、出血性转化以及不良预后的效能。最后,比较观察组预后良好与不良患者的临床资料和血生化指标,并利用多因素 Logistic 回归分析筛选不良预后的独立危险因素。

1.2.2 生化指标检测 采集入组者外周静脉血浆 5 mL 于抗凝管中,经室温静置和 3 000 r/min 离心处理 15 min,取上清液分装后于 -80°C 保存集中送检。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 Occludin 水平,试剂购自美国 Sigma 公司,严格按照说明书步骤进行,产品批号为 20182632,酶标仪检测 450 nm 波长的吸光度比值作为结果,重复检测 2 次并取平均值。德国罗氏诊断仪检测血常规,凝血功能仪 CLUSS 检测纤维蛋白原 (FIB)。

1.2.3 临床治疗 根据患者的发病时间、临床症状以及影像学检查综合评估疾病严重程度,结合指南^[7]

推荐进行恰当的干预,包括非再灌注治疗如抗血小板、他汀类药物、活血化瘀中药及对症治疗,再灌注治疗如静脉溶栓和血管内介入治疗。NIHSS 和 mRS 评分均由两名经验丰富的神经内科医师独立判断,结果取平均值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据处理。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,两组间比较采用方差分析,组间比较采用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Occludin 的诊断效能,以曲线下面积(AUC)表示;采用多因素 Logistic 回归分析筛选不良预后的危险因素,采用逐步后退法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 组间血清 Occludin 水平的比较 与对照组比较,观察组血清 Occludin 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.001$)。与轻度 AIS 患者相比,中重度 AIS 患者血清 Occludin 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.001$)。与无出血 AIS 患者相比,出血 AIS

患者血清 Occludin 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.001$)。与预后良好患者相比,预后不良患者血清 Occludin 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

2.2 血清 Occludin 的诊断效能 将观察组与对照组血清 Occludin 作为诊断指标,AIS 作为诊断结果,ROC 曲线分析结果显示,血清 Occludin 诊断 AIS 的 AUC 值为 0.869,临界值为 2.88 ng/mL。将观察组轻度与中重度患者血清 Occludin 作为诊断指标,中重度 AIS 作为诊断结果,ROC 曲线分析结果显示,血清 Occludin 诊断中重度 AIS 的 AUC 值为 0.801,临界值为 4.43 ng/mL。将观察组中出血转化与未出血患者血清 Occludin 作为诊断指标,出血性转化作为诊断结果,ROC 曲线分析显示,血清 Occludin 诊断出血性转化的 AUC 值为 0.779,临界值为 4.95 ng/mL。将观察组预后良好与不良患者血清 Occludin 作为诊断指标,预后不良作为诊断结果,ROC 曲线分析显示,血清 Occludin 预测不良结局的 AUC 值为 0.732,临界值为 5.19 ng/mL。见表 1 和图 1。

表 1 血清 Occludin 的诊断效能

诊断结果	AUC	95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)	临界值(ng/mL)
AIS	0.869	0.779~0.935	<0.001	75.8	70.9	2.88
中重度 AIS	0.801	0.701~0.897	0.001	69.8	63.5	4.43
出血性转化	0.779	0.689~0.834	0.001	66.2	60.4	4.95
预后不良	0.732	0.653~0.801	0.003	60.3	54.8	5.19

2.3 AIS 预后不良的危险因素 首先进行单因素分析发现,预后不良患者年龄 ≥ 65 分、NIHSS 评分 ≥ 7 分、出血、血清 Occludin ≥ 4.0 ng/mL、FIB ≥ 4.0 g/L、中性粒细胞百分比 $\geq 70.0\%$ 的比例明显高于预后良好患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。然后对差异具有统计学意义的临床因素进行多因素 Logistic 回归分析发现,年龄 ≥ 65 岁、NIHSS 评分 ≥ 7 分、有出血、血清 Occludin ≥ 4.0 ng/mL 是预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 AIS 预后不良的单因素分析(n)

因素	预后良好 (n=89)	预后不良 (n=29)	χ^2	P
性别(n)			0.095	0.758
男	52	16		
女	37	13		
年龄(岁)			5.050	0.025
<65	49	9		
≥ 65	40	20		
糖尿病(n)			0.316	0.574
无	69	21		
有	20	8		
高血压(n)			0.405	0.525

续表 2 AIS 预后不良的单因素分析(n)

因素	预后良好 (n=89)	预后不良 (n=29)	χ^2	P
无	58	17		
有	31	12		
NIHSS 评分(分)			4.071	0.044
<7	74	19		
≥ 7	15	10		
再灌注治疗(n)			0.092	0.761
无	64	20		
有	25	9		
出血性转化(n)			16.424	<0.001
无	84	19		
有	5	10		
FIB(g/L)			6.386	0.012
<4.0	68	15		
≥ 4.0	21	14		
中性粒细胞百分比(%)			5.259	0.022
<70.0	61	13		
≥ 70.0	28	16		
Occludin(ng/mL)			5.664	0.017
<4.0	59	12		
≥ 4.0	30	17		

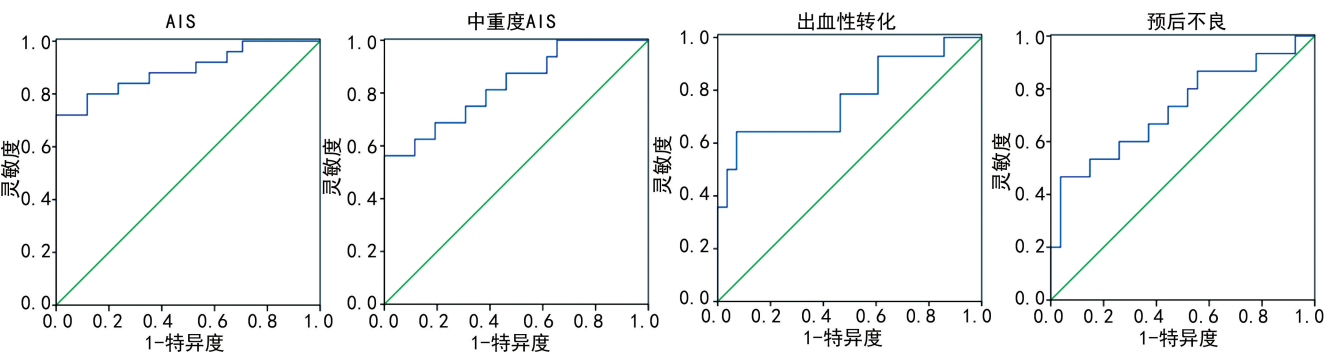


图 1 ROC 分析血清 Occludin 的诊断效能

表 3 AIS 预后不良的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	Wald	P	OR	95%CI
年龄(≥ 65 岁 vs. < 65 岁)	0.029	4.326	0.031	1.326	1.124~1.768
NIHSS 评分(≥ 7 分 vs. < 7 分)	0.049	5.968	0.016	1.489	1.235~1.968
出血性转化(有 vs. 无)	0.065	7.385	0.005	1.523	1.298~2.053
血清 Occludin(≥ 4.0 ng/mL vs. < 4.0 ng/mL)	0.033	5.023	0.024	1.398	1.201~1.659
FIB(≥ 4.0 g/L vs. < 4.0 g/L)	0.019	2.635	0.452	1.052	0.536~1.524
中性粒细胞百分比($\geq 70.0\%$ vs. $< 70.0\%$)	0.020	2.968	0.563	1.015	0.487~1.435

3 讨 论

本研究提出了血清 Occludin 表达升高与 AIS 的发生、严重程度、出血性转化以及不良预后直接相关，可作为血脑屏障损伤的重要标志物，对 AIS 的早期诊断以及预后评估具有重要的临床应用价值，有较好的创新性。目前，单纯依靠颅脑影像学表现诊断 AIS 往往具有一定的滞后性，而且相同的影像学表现可能产生差异较大的临床结局，提示 AIS 具有较大的临床异质性^[8]。因此，迫切需要一种客观、准确的检查方法辅助影像学检查用于诊断 AIS。

血液生物标志物往往可以反映不同疾病的发生内在机制或者规律，是临床诊断的重要工具。有研究发现，血液基质金属蛋白酶-9、细胞纤维连接蛋白、S100 钙结合蛋白 B、神经元特异性烯醇化酶等多种生化标志物与脑源性疾病的发生和发展有关^[9]。如果能找到仅在 AIS 发生过程中出现的特异性血清标志物，将大大改善 AIS 的诊断准确性。本研究结果显示，AIS 患者血清 Occludin 水平显著高于体检健康者，并且 AIS 中重度患者血清 Occludin 水平显著高于轻度患者，出血患者血清 Occludin 水平显著高于无出血患者，预后不良患者血清 Occludin 水平显著高于良好患者。充分证实了 AIS 患者血清 Occludin 水平升高与疾病发生、严重程度、出血转化以及预后结局密切相关。有文献证实，血脑屏障的破坏是 AIS 发生的主要病理特征之一，能够引发和加重脑组织缺血、神经损伤、脑水肿以及继发性出血的风险^[10]。而 Occludin 是血脑屏障紧密连接的重要组成部分，参与维持其结构和功能的完整性^[11]。动物模型和人体临床

研究均证实血清 Occludin 异常表达是血脑屏障损伤的主要生化标志物，参与了多种脑源性疾病如创伤性脑损伤、脑炎等的发生和发展^[12-14]。该研究同样提示血清 Occludin 表达升高与 AIS 的发生也有紧密联系。在脑缺血发作后，Occludin 可以从脑微血管中释放入血和脑脊液，在外周循环中可以检测到，在血液中浓度较稳定，不易被代谢；而且在疾病早期即可在血液中检测到 Occludin，有较好的灵敏度^[15-16]。

本研究进一步采用 ROC 曲线分析，发现血清 Occludin 诊断 AIS 的 AUC 值为 0.869，临界值为 2.88 ng/mL；诊断中重度 AIS 的 AUC 值为 0.801，临界值为 4.43 ng/mL；诊断出血性转化的 AUC 值为 0.779，临界值为 4.95 ng/mL；预测不良结局的 AUC 值为 0.732，临界值为 5.19 ng/mL。提示血清 Occludin 诊断 AIS 有较好的应用价值，灵敏度和特异度均较好，根据获得的临界值有助于指导临床医生更加方便、快捷地识别高危患者，提供恰当的临床治疗策略，进而改善临床预后。最后，本研究采用多因素 Logistic 回归分析发现，年龄 ≥ 65 岁、NIHSS 评分 ≥ 7 分、出血性转化、血清 Occludin ≥ 4.0 ng/mL 是预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。同样证实了血清 Occludin 升高与 AIS 患者短期预后不良直接相关。

本研究重点分析了 AIS 继发出血性转化的病理过程，出血性转化是 AIS 患者死亡风险增加的重要并发症之一。有研究表明，出血性转化的主要机制是血脑屏障的破坏，而再灌注治疗可增加血脑屏障的破坏，进而导致出血性转化的发生^[17]。本研究结果显示，出血性转化患者的血清 Occludin 水平显著高于无

出血患者,提示血清 Occludin 升高与出血性转化密切相关,有助于指导临床医生早期判断出血性转化的发生风险,血清 Occludin 升高可能早于颅脑影像学表现。血脑屏障受损是 AIS 后继发脑水肿的主要原因,进而引发炎症级联反应,加重神经功能缺失和预后不良^[18]。血清 Occludin 水平可以反映脑卒中患者血脑屏障的损伤程度,影响患者的临床预后^[19]。在 AIS 早期(发病后 24 h 内),血清 Occludin 水平反映了血脑屏障损伤的严重程度;24 h 后随着疾病的进展以及临床的干预,可能影响 Occludin 的表达,如机体的新陈代谢、血脑屏障的损伤修复^[20]。因此,需要动态监测血清 Occludin 水平变化规律,寻找最佳的检测时间点以服务于临床实践。

综上所述,AIS 患者血清 Occludin 水平往往在疾病早期升高,与疾病诊断、严重程度、出血性转化以及患者短期预后密切相关,可作为指导临床应用的重要生化标志物。当然,本研究也有一定的局限性:如样本量和观察时间有限,回顾性分析的临床干扰因素可能较多,因此,需要更大样本量的临床前瞻性对照研究进一步分析血清 Occludin 与 AIS 之间的内在联系和相关机制。

参考文献

[1] RADU R A,TERECOASĂ E O,BĂJENARU O A,et al. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2017, 159 (8): 93-106.

[2] HERPICH F,RINCON F. Management of acute ischemic stroke[J]. Crit Care Med, 2020, 48(11):1654-1663.

[3] AU A. Metabolomics and lipidomics of ischemic stroke [J]. Adv Clin Chem, 2018, 85(12): 31-69.

[4] JIANG X, ANDJELKOVIC A V, ZHU L, et al. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke[J]. Prog Neurobiol, 2018(163):144-171.

[5] HUTCHINSON M L, BESLOW L A. Hemorrhagic transformation of arterial ischemic and venous stroke in children[J]. Pediatr Neurol, 2019, 95(6): 26-33.

[6] SILVERMAN A, KODALI S, SHETH K N, et al. Hemodynamics and hemorrhagic transformation after endovascular therapy for ischemic stroke[J]. Front Neurol, 2020, 11(7):728.

[7] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke; a guideline for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association[J]. Stroke, 2018, 49(3):e46-e110.

[8] 耿颂,高素颖,徐丽华,等. 急性脑梗死患者出院结局的影响因素研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(9): 30-34.

[9] 周舰,段理成,刘驰. 急性缺血性脑卒中患者炎症因子水平、血压变异性与病情严重程度、预后的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(6): 51-56.

[10] ABDULLAHI W, TRIPATHI D, RONALDSON P T. Blood-brain barrier dysfunction in ischemic stroke: targeting tight junctions and transporters for vascular protection[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2018, 315(3): C343-C356.

[11] CHEN R, WU P, CAI Z, et al. Puerariae lobatae radix with chuanxiong rhizoma for treatment of cerebral ischemic stroke by remodeling gut microbiota to regulate the brain-gut barriers[J]. J Nutr Biochem, 2019, 65(3): 101-114.

[12] KIM K A, KIM D, KIM J H, et al. Autophagy-mediated occludin degradation contributes to blood-brain barrier disruption during ischemia in bEnd. 3 brain endothelial cells and rat ischemic stroke models[J]. Fluids Barriers CNS, 2020, 17(1): 21.

[13] YANG Y, KIMURA-OHBA S, THOMPSON J F, et al. Vascular tight junction disruption and angiogenesis in spontaneously hypertensive rat with neuroinflammatory white matter injury[J]. Neurobiol Dis, 2018, 114(6): 95-110.

[14] ZHONG X, LUO C, DENG M, et al. Scutellarin-treated exosomes increase claudin 5, occludin and ZO1 expression in rat brain microvascular endothelial cells[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 33-40.

[15] SHI S, QI Z, MA Q, et al. Normobaric hyperoxia reduces blood occludin fragments in rats and patients with acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2017, 48(10): 2848-2854.

[16] LI W, QI Z, KANG H, et al. Serum Occludin as a biomarker to predict the severity of acute ischemic stroke, hemorrhagic transformation, and patient prognosis[J]. Aging Dis, 2020, 11(6): 1395-1406.

[17] REINHOLD A K, RITTNER H L. Barrier function in the peripheral and central nervous system-a review[J]. Pflugers Arch, 2017, 469(1): 123-134.

[18] YANG C, HAWKINS K E, DORÉ S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2019, 316(2): C135-C153.

[19] LASEK-BAL A, KOKOT A, GENDOSZ DE CARRILLO D, et al. Plasma levels of occludin and claudin-5 in acute stroke are correlated with the type and location of stroke but not with the neurological state of patients-preliminary data[J]. Brain Sci, 2020, 10(11): 831.

[20] YUAN S, LIU K J, QI Z. Occludin regulation of blood-brain barrier and potential therapeutic target in ischemic stroke[J]. Brain Circ, 2020, 6(3): 152-162.