

• 论 著 •

缺血性脑卒中患者外周血抗磷脂抗体、miR-125a-3p 的检测及临床意义*

崔 佳, 赵海利, 仇 鹏, 贾 敏, 默海霞

河北省人民医院检验科, 河北石家庄 050051

摘 要:目的 探究缺血性脑卒中(CIS)患者外周血抗磷脂抗体(aPLs)、miR-125a-3p 的检测及临床意义。
方法 选取 2018 年 1 月至 2021 年 12 月该院 297 例 CIS 患者为观察组,再选取同期 200 例健康体检者为对照组。比较两组 miR-125a-3p 水平及 aPLs 阳性率,并比较不同神经功能缺损程度患者 miR-125a-3p 水平及 aPLs 阳性率,比较不同预后患者一般资料及 miR-125a-3p 水平、aPLs 阳性率,分析预后不良的危险因素,以及 miR-125a-3p、aPLs 对 CIS 患者预后不良的预测价值。**结果** 观察组血清 miR-125a-3p 水平、aPLs 阳性率较对照组高($P < 0.05$);随着神经功能缺损程度增加,miR-125a-3p 水平、aPLs 阳性率逐渐增加($P < 0.05$);预后不良患者总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、miR-125a-3p、aPLs 阳性率较预后良好患者高($P < 0.05$);miR-125a-3p 水平高和 aPLs 阳性均为预后不良的危险因素($P < 0.05$);受试者工作特征(ROC)曲线显示,miR-125a-3p、aPLs 联合预测 CIS 患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.859,高于单独预测($P < 0.05$)。**结论** CIS 患者 miR-125a-3p 水平、aPLs 阳性率明显升高,且与神经功能缺损程度密切相关,且 miR-125a-3p、aPLs 在预后评估方面具有较好价值。

关键词:缺血性脑卒中; 抗磷脂抗体; miR-125a-3p; 预后; 神经功能**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2023.10.014 **中图法分类号:**R743.3**文章编号:**1673-4130(2023)10-1219-05**文献标志码:**A**Detection and clinical significance of antiphospholipid antibodies and miR-125a-3p
in peripheral blood of patients with ischemic stroke***

CUI Jia, ZHAO Haili, QIU Peng, JIA Min, MO Haixia

Department of Clinical Laboratory, Hebei Provincial People's Hospital,
Shijiazhuang, Hebei 050051, China

Abstract: **Objective** To investigate the detection and clinical significance of peripheral blood antiphospholipid antibodies (aPLs) and miR-125a-3p in patients with ischemic stroke (CIS). **Methods** A total of 297 CIS patients in our hospital from January 2018 to December 2021 were selected as the observation group, and 200 healthy subjects during the same period were selected as the control group. The level of miR-125a-3p and the positive rate of aPLs in the two groups were compared, and the levels of miR-125a-3p and the positive rate of aPLs in patients with different degrees of neurological deficit were compared. Meanwhile, the general data of patients with different prognosis and the positive rate of miR-125a-3p and aPLs were compared. The risk factors for poor prognosis were analyzed, as well as the predictive value of miR-125a-3p and aPLs for poor prognosis in CIS patients. **Results** The level of serum miR-125a-3p and the positive rate of aPLs in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$); the level of miR-125a-3p and the positive rate of aPLs gradually increased with the degree of neurological deficit ($P < 0.05$). The TC, TG, NIHSS scores, miR-125a-3p and positive rates of aPLs in patients with poor prognosis were higher than those in patients with good prognosis ($P < 0.05$). The high level of miR-125a-3p and the positive aPLs were risk factors for poor prognosis ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the AUC of miR-125a-3p and aPLs combined to predict the poor prognosis of CIS patients was 0.859, which was higher than that of single prediction ($P < 0.05$). **Conclusion** The level of miR-125a-3p and the positive rate of aPLs in CIS patients are significantly increased, and are closely related to the degree of neurological deficits. The miR-125a-3p and aPLs has a good value in prognostic evaluation.

Key words: ischemic stroke; antiphospholipid antibody; miR-125a-3p; prognosis; neurological

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20210778)。

作者简介:崔佳,女,主管技师,主要从事临床检验研究。

function

急性缺血性卒中(CIS)是由脑供血不足使脑组织局部缺血缺氧引发的一系列神经功能障碍症状,为神经内科常见病,致残、致死率较高,近年来随人口老龄化加剧其发生率逐渐增加,已成为中老年人群残疾的主要原因,给家庭及社会带来沉重负担^[1-2]。早期及时准确评估 CIS 病情,予以针对性治疗措施减轻脑损伤,对提高疗效、改善预后至关重要。近年研究指出,血生化指标在诊断、评估病情、预测预后中具有重要作用,通过检测相关血清指标变化不仅能评估病情,还可对预后进行预测^[3]。微小 RNA(miRNA)为一类非编码小分子核糖核酸,可通过调控基因表达参与 CIS 的发生发展,miR-125a-3p 被指出可参与颈动脉粥样硬化斑块形成,并与斑块性质有关,可作为心脑血管疾病的预警指标^[4]。抗磷脂抗体(aPLs)属于异质性抗体,近年来发现其与 CIS 有一定关系,有望作为 CIS 不良预后的预测因子^[5]。但临床关于 miR-125a-3p、aPLs 与 CIS 神经功能缺损程度及预后的相关性研究较少。基于此,本课题组研究了 miR-125a-3p、aPLs 与 CIS 神经功能缺损程度的相关性,并分析各指标评估患者预后的临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经本院医学伦理委员会审核通过。选取 2018 年 1 月至 2021 年 12 月本院收治的 297 例 CIS 患者为观察组,同期 200 例体检健康者为对照组。观察组男 187 例,女 110 例;年龄 48~77 岁,平均(62.41±5.98)岁;体重指数 18.4~27.9 kg/m²,平均(23.54±1.52)kg/m²。对照组男 119 例,女 81 例;年龄 45~73 岁,平均(60.29±5.27)岁;体重指数 18.4~27.9 kg/m²,平均(23.54±1.52)kg/m²。两组性别、年龄、体重指数比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。纳入标准:观察组均符合 CIS 诊断标准^[6];均为首次患病。排除标准:既往脑部创伤史、手术史;合并代谢性疾病、自身免疫性疾病;存在精神异常、认知障碍;存在重要脏器功能障碍;存在血液系统疾病;严重感染性疾病;伴恶性肿瘤。所有受试者及家属知晓本研究,已签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者入院时一般资料,包括年龄、性别、吸烟史、体重指数、饮酒史、基础疾病(糖尿病、高血压、冠心病)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、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)。SBP、DBP 采用标准水银柱血压测量仪测定,TC、TG、LDL-C、HDL-C 采用全自动生化分析仪(贝克曼库尔特,

IMMAGE800)测定。

1.2.2 外周血 aPLs、miR-125a-3p 检测 观察组在入院时(治疗前)、对照组在体检时收集外周静脉血约 6 mL,离心(转速 3 000 r/min、时间 10 min、离心半径 10 cm),分离血清,均分为 2 份,其中一份血清采用酶联免疫吸附试验测定抗心磷脂抗体(IgG-aCL)、抗磷脂酰丝氨酸抗体(IgG-aPS)、抗 β_2 糖蛋白-1 抗体(IgG- β)水平,试剂盒购自上海酶联生物公司,若 IgG-aCL ≥ 11 GPS 或 IgG-aCL > 20 GPL 或 IgG- $\beta > 20$ SGU 则判定 aPLs 为阳性;另一份血清采用 RNA 提取试剂盒(北京索莱宝公司)提取总 RNA,以逆转录试剂盒(美国 Promega 公司)实施逆转录,以实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)测定血清 miR-125a-3p 水平,PCR 试剂盒购自德国 Qiagen 公司。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算 miR-125a-3p 的相对表达水平。miR-125a-3p 的正向引物为 5'-ATCTGACACAGGTGAGGTTCTTG-3',反向引物为 5'-TATGGTTTGTGACTGTGTGAT-3',内参 U6 的正向引物为 5'-ATTGGAACGATACAGAGAAGATT-3',反向引物为 5'-TATGGTTTGTGACTGTGTGAT-3'。

1.2.3 观察组病情评估、治疗及预后评估 神经功能缺损程度以 NIHSS 评分^[7]评估,总分 0~42 分,轻度为 <4 分,中度为 4~15 分,重度为 >15 分;治疗参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[6]予以静脉溶栓、吸氧、营养神经、维持水电解质平衡等对症治疗。观察组治疗后随访 3 个月,以 Rankin 修订量表评分(mRS)^[8]评估预后情况,mRS ≤ 2 分为预后良好, >2 分为预后不良。

1.3 观察指标 (1)比较两组 miR-125a-3p 水平及 aPLs 阳性率。(2)比较不同神经功能缺损程度患者 miR-125a-3p 水平及 aPLs 阳性率。(3)比较不同预后患者一般资料、miR-125a-3p 水平、aPLs 阳性率。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS22.0 处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两组间比较采用 SNK- q 检验,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或率表示,采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析 CIS 患者预后不良的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-125a-3p、aPLs 对 CIS 患者不良预后的预测价值,联合预测采用 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率 Logit(P),将其作为独立检验变量。采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 miR-125a-3p 水平及 aPLs 阳性率 观察

组血清 miR-125a-3p 水平、aPLs 阳性率较对照组高 ($P<0.05$), 见表 1。

2.2 不同神经功能缺损程度患者 miR-125a-3p 水平及 aPLs 阳性率 结果显示, 随着神经功能缺损程度增加, miR-125a-3p 水平、aPLs 阳性率逐渐增加 ($P<0.05$), 见表 2。

表 1 两组 miR-125a-3p 水平及 aPLs 阳性率比较
[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	miR-125a-3p	aPLs 阳性率
观察组	297	12.25±4.06	81(27.27)
对照组	200	3.36±0.94	13(6.50)
<i>t</i> / χ^2		30.413	33.628
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 不同预后患者一般资料及 miR-125a-3p 水平、aPLs 阳性率 不同预后患者年龄、性别、体重指数、吸烟史、饮酒史、基础疾病、LDL-C、HDL-C、SBP、

DBP 比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 预后不良患者 TC、TG、NIHSS 评分、miR-125a-3p、aPLs 阳性率较预后良好患者高 ($P<0.05$), 见表 3。

表 2 不同神经功能缺损程度患者 miR-125a-3p 水平及 aPLs 阳性率 [$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

神经功能缺损程度	<i>n</i>	miR-125a-3p	aPLs 阳性率
轻度	99	6.97±1.68	8(8.08)
中度	124	12.14±4.53	31(25.00)
重度	74	19.50±3.87	42(56.76)
<i>F</i> / χ^2		251.082	51.139
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.4 CIS 患者预后不良危险因素的 Logistic 回归分析 以单因素分析中有差异的变量作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 将 TC、TG、NIHSS 评分控制后, miR-125a-3p 水平高、aPLs 阳性为预后不良的危险因素 ($P<0.05$), 见表 4。

表 3 不同预后患者一般资料及 miR-125a-3p 水平、aPLs 阳性率 [$\bar{x}\pm s$ 或 n/n 或 $n(\%)$]

指标	预后不良($n=101$)	预后良好($n=196$)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	61.38±6.34	62.64±5.75	1.727	0.085
性别(男/女)	67/34	120/76	0.747	0.387
体重指数(kg/m ²)	23.28±1.48	23.47±1.56	1.012	0.313
吸烟史	59(58.42)	109(55.61)	0.213	0.644
饮酒史	50(49.50)	91(46.43)	0.253	0.615
基础疾病				
高血压	62(61.39)	113(57.65)	0.384	0.536
糖尿病	36(35.64)	61(31.12)	0.620	0.431
冠心病	15(14.85)	22(11.22)	0.804	0.370
LDL-C(mmol/L)	3.61±0.97	3.49±0.86	1.090	0.277
HDL-C(mmol/L)	1.76±0.61	1.81±0.72	0.596	0.552
TC(mmol/L)	6.25±1.53	5.02±1.11	7.919	<0.001
TG(mmol/L)	3.21±0.96	1.89±0.67	13.808	<0.001
SBP(mmHg)	148.05±11.52	146.67±10.08	1.064	0.288
DBP(mmHg)	89.35±7.66	88.92±8.11	0.441	0.660
NIHSS 评分(分)	18.02±3.26	11.42±2.94	17.654	<0.001
miR-125a-3p	14.86±4.65	10.91±3.91	7.723	<0.001
aPLs 阳性率	59(58.42)	22(11.22)	74.838	<0.001

表 4 CIS 患者预后不良危险因素的 Logistic 回归分析

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
miR-125a-3p	3.251	1.421	7.559	<0.001	3.047	1.976~4.638
aPLs	2.975	1.038	6.447	<0.001	2.474	1.356~3.587

注: 因变量赋值, 预后不良=1, 预后良好=0; 自变量赋值, miR-125a-3p 为实际值, aPLs 阳性=1, aPLs 阴性=0。

2.5 miR-125a-3p、aPLs 对 CIS 患者不良预后的预测价值 绘制 miR-125a-3p、aPLs 预测 CIS 患者不良

预后的 ROC 曲线,结果显示,miR-125a-3p、aPLs 预测不良预后的 AUC 分别为 0.781、0.736,应用 SPSS 软件的联合应用 ROC 曲线理论模式,构建各指标联

合预测的 ROC 曲线模型,结果显示,联合预测 AUC 最大,为 0.859。见表 5、图 1。

表 5 miR-125a-3p、aPLs 单独及联合对 CIS 患者不良预后的预测价值

指标	AUC	95%CI	Z	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
miR-125a-3p	0.781	0.726~0.836	59.697	<0.001	11.485	61.73	86.14
aPLs	0.736	0.683~0.789	72.477	<0.001	—	88.78	58.42
联合	0.859	0.814~0.905	78.839	<0.001	—	70.92	84.16

注:—表示此项无数据。

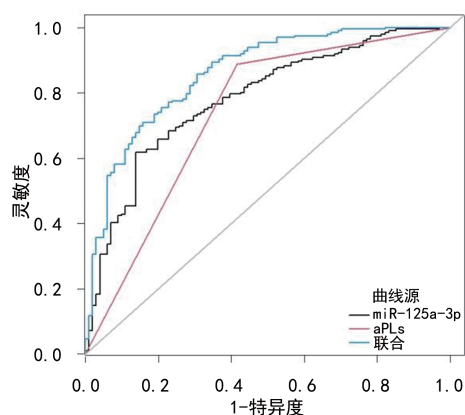


图 1 miR-125a-3p、aPLs 单独及联合预测 CIS 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

CIS 为我国致死、致残的主要原因,其发生呈逐年递增趋势,调查指出我国每年新发患者超过两百万,给社会及家庭带来严重疾病负担^[9]。因此,如何预防 CIS 发生、提高治疗效果、改善预后为当前医学面临的重大挑战。

研究指出,CIS 发病机制较为复杂,内皮功能紊乱、炎症反应、动脉粥样硬化在其病理生理过程中具有重要作用^[10]。miRNA 为由核苷酸组成的一类内源性单链非编码 RNA 分子,可影响靶基因表达,参与 CIS 复杂病理生理过程启动,并参与 CIS 的发展^[11]。GORUR 等^[12]学者指出,miRNA 可参与斑块内细胞凋亡、影响动脉粥样硬化斑块形成及破裂,并在神经元破坏、局部炎症等方面具有重要作用。XU 等^[13]同样指出,miRNA 可能参与内皮细胞功能紊乱、炎性介质释放,促使动脉粥样硬化斑块形成、破裂,参与脑卒中的发展。以上研究均表明 miRNA 在脑卒中的发生发展中具有重要作用。此外,WU 等^[14]学者指出,miRNA 表达与脑卒中患者神经功能具有一定关系,能作为评估其神经缺陷程度生物学指标。miR-125a-3p 定位在染色体 19q13,戴海龙等^[15]学者指出,miR-125a-3p 在冠心病患者中高表达,可能参与了动脉粥样硬化过程。为此,推测其在脑卒中的发病中同样有一定作用。基于此,本研究通过测定 CIS 患者及健康

体检者 miR-125a-3p 水平发现,CIS 患者 miR-125a-3p 水平明显升高,可见 miR-125a-3p 表达提高可能加重动脉粥样硬化,促进病情进展,参与 CIS 的发生。究其原因在于 CIS 属于一种慢性炎症,巨噬细胞在动脉粥样硬化的形成、发展中具有重要作用,其通过在斑块部位聚集,释放相关细胞因子溶解粥样斑块纤维帽,从而使斑块破裂,从而参与 CIS 的发生,而 miR-125a-3p 在 M1 型巨噬细胞中呈高表达状态,有学者指出 miR-125a-3p 可能作用于 M1 型巨噬细胞,使其在斑块中发挥作用,从而加剧斑块不稳定性^[16-17]。可见 miR-125a-3p 与 CIS 病情进展密切相关,检测其水平有助于临床评估患者在治疗过程中的病情,临床应密切关注 miR-125a-3p 水平的变化。

近年来,aPLs 与 CIS 的关系逐渐受到人们广泛关注,有研究发现 aPLs 与 CIS 密切相关^[18]。研究指出,调整其他传统危险因素后 aPLs 阳性者发生 CIS 风险较 aPLs 阴性者明显上升^[19]。一项基础研究指出,aPLs 可损伤血脑屏障进入大脑,产生神经毒性,加重神经功能损伤,aPLs 的情况可反映临床治疗过程中患者病情的变化,aPLs 阳性者可能预后效果更差^[20]。本研究发现,CIS 患者 aPLs 阳性率明显升高,表明 aPLs 可能与 CIS 的发生有关,且神经损伤越重,阳性表达率越高。结合既往研究分析原因如下:(1)aPLs 可加重血管内皮细胞损伤,导致前列环素与血栓素间平衡被破坏,导致血管收缩及血栓形成,同时 aPLs 还可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统,促使小动脉收缩,血管外周阻力增加,导致脑血流量降低,从而引发 CIS;(2)aPLs 可引起脂代谢紊乱,导致动脉粥样硬化,诱发血栓形成;(3)aPLs 还可通过影响抗凝-纤溶系统促使血栓形成,参与 CIS 的发生^[21-22]。可见 aPLs 可从多方面参与 CIS 的发生及进展,临床应密切关注 aPLs 阳性的患者。

CIS 患者在经规范治疗后仍可能遗留不同程度的神经缺损症状,影响患者生活质量,因此,找寻能预测 CIS 患者预后情况的相关指标,及时对其情况进行评估并采取针对性干预措施,对 CIS 患者预后改善有一

定帮助。本研究经多因素 Logistic 回归分析发现, miR-125a-3p 水平高、aPLs 阳性为预后不良的危险因素,可见 miR-125a-3p、aPLs 对 CIS 患者预后不良具有一定预测价值。为此,本研究采用 ROC 曲线评价 miR-125a-3p、aPLs 对 CIS 患者预后不良的预测价值,结果显示,miR-125a-3p、aPLs 单独预测的 AUC 分别为 0.781、0.736,表明上述指标均具有一定预测价值,将二者联合预测 AUC 达 0.859,可有效提高预测价值,为临床预后评估提供参考。因此,对于 aPLs 为阳性且 miR-125a-3p 呈高表达 CIS 患者,临床需高度重视,密切关注病情变化情况,从而降低不良预后风险。

综上所述,CIS 患者 miR-125a-3p 水平、aPLs 阳性率明显升高,且与神经功能缺损程度密切相关,miR-125a-3p、aPLs 在 CIS 患者预后评估方面具有较好价值,可为临床预后评估提供参考。

参考文献

- [1] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2019, 50(12):344-418.
- [2] ZHAO Y, ZHANG X, CHEN X, et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: from mechanisms to treatment (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(2):15.
- [3] 王蒙蒙, 王怡, 林平, 等. miR-122 与急性缺血性脑卒中的相关性 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(5):1053-1055.
- [4] HU W, CHANG G, ZHANG M, et al. MicroRNA-125a-3p affects smooth muscle cell function in vascular stenosis [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2019, 136(1):85-94.
- [5] 陶洪群, 李小龙, 王慧燕, 等. 不同亚型抗磷脂抗体、同型半胱氨酸与缺血性脑卒中的相关性研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(3):297-299.
- [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.
- [7] AMALIA L, DALIMONTHE N Z. Clinical significance of platelet-to-white blood cell ratio (PWR) and national institute of health stroke scale (NIHSS) in acute ischemic stroke [J]. *Heliyon*, 2020, 6(10):e05033.
- [8] 李芸芸. 应用丁苯酞改善后循环脑梗死患者 NIHSS 评分、mRS 评分、Barthel 指数 [J]. *养生保健指南*, 2018, (35):286.
- [9] 曹晨, 岳伟. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓治疗的研究进展 [J]. *世界临床药物*, 2021, 42(7):532-535.
- [10] 申青仙, 张赛, 涂悦, 等. 急性缺血性脑卒中中的临床治疗研究进展 [J]. *中国医药*, 2020, 15(4):633-636.
- [11] DEWDNEY B, TROLLOPE A, MOXON J, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for acute ischemic stroke: a systematic review [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(3):522-530.
- [12] GORUR A, CELIK A, YILDIRIM D D, et al. Investigation of possible effects of microRNAs involved in regulation of lipid metabolism in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Mol Biol Rep*, 2019, 46(1):909-920.
- [13] XU W, GAO L, ZHENG J, et al. The roles of microRNAs in stroke: possible therapeutic targets [J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12):1778-1788.
- [14] WU J, FAN C L, MA L J, et al. Distinctive expression signatures of serum microRNAs in ischaemic stroke and transient ischaemic attack patients [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(5):992-1001.
- [15] 戴海龙, 肖娟, 潘云, 等. 冠心病患者外周血单核细胞中 miR-125a-3p 的表达研究 [J]. *中国心血管病研究*, 2020, 18(3):203-205.
- [16] 肖娟. 冠心病患者外周血单核细胞中 miR-125a-3p、miR-193b-3p 的表达研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2015.
- [17] WANG Y, TAN J, WANG L, et al. MiR-125 family in cardiovascular and cerebrovascular diseases [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9(1):799049.
- [18] 李玲玉, 朱雨岚. 抗心磷脂抗体与缺血性脑卒中关系的研究进展 [J]. *心血管康复医学杂志*, 2019, 28(2):244-246.
- [19] GAŠPERŠIĆ N, ZALETEL M, KOBAL J, et al. Stroke and antiphospholipid syndrome-antiphospholipid antibodies are a risk factor for an ischemic cerebrovascular event [J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(2):379-384.
- [20] WANG G, ZHOU Y, BU X, et al. Antiphospholipid antibodies predict post-stroke depression after acute ischemic stroke [J]. *J Affect Disord*, 2019, 257(1):160-165.
- [21] YOO J S, KIM Y S, KIM H Y, et al. Comparison of patients with transient and sustained increments of antiphospholipid antibodies after acute ischemic stroke [J]. *J Neurol*, 2021, 268(7):2541-2549.
- [22] KIM Y, KIM S Y. Antiphospholipid antibody and recurrent ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2020, 51(12):3728-3732.

(收稿日期:2022-07-04 修回日期:2023-01-02)