

• 论 著 •

血清 HDAC4 和 MYD88 水平与急性脑梗死 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的关系研究*

刘昌佳¹, 郝 洁², 刘敏肖¹, 李 银¹, 唐进松¹, 李 凡², 李 鑫^{3△}

河北北方学院附属第二医院: 1. 神经内科; 2. 检验科; 3. 针灸科, 河北张家口 075100

摘要: **目的** 探讨急性脑梗死 (ACI) 患者血清组蛋白去乙酰化酶 4 (HDAC4) 和髓样分化蛋白 88 (MYD88) 水平与重组组织型纤溶酶原激活剂 (rt-PA) 静脉溶栓后发生出血转化的关系。 **方法** 选取 2020 年 5 月至 2022 年 5 月在该院就诊并进行 rt-PA 静脉溶栓治疗的 169 例 ACI 患者作为研究对象, 并根据患者进行 rt-PA 静脉溶栓后是否发生出血转化将其分为转化组 (46 例) 和非转化组 (123 例), 另外选取同期在该院进行体检的 156 例体检健康者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验对各组血清 HDAC4、MYD88 水平进行检测, 并对转化组和非转化组的一般资料进行比较; 采用 Pearson 相关对 ACI 患者血清 HDAC4 和 MYD88 水平的相关性进行分析; 采用多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的相关因素; 进一步通过受试者工作特征 (ROC) 曲线评估 HDAC4、MYD88 水平及二者联合对 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的诊断价值。 **结果** ACI 组血清 HDAC4 水平低于对照组, 血清 MYD88 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 非转化组和转化组 ACI 患者的性别、年龄、体重指数、空腹血糖及高血脂、冠心病占比比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 而患者心房颤动占比、美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分、发病至溶栓时间比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 转化组较非转化组血清 HDAC4 水平降低, 血清 MYD88 水平升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); Pearson 相关分析结果显示, ACI 患者血清 HDAC4 水平与 MYD88 呈负相关 ($r = -0.401, P < 0.001$); 多因素 Logistic 回归分析显示, 心房颤动、发病至溶栓时间、NIHSS 评分、MYD88 水平是 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后发生出血转化的危险因素, HDAC4 水平是 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后发生出血转化的保护因素 ($P < 0.05$); 血清 HDAC4、MYD88 联合检测 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后发生出血转化的曲线下面积为 0.876, 灵敏度和特异度分别为 65.22% 和 98.37%, 优于 HDAC4 和 MYD88 单独诊断 ($Z_{二者联合-HDAC4} = 2.298, P = 0.022; Z_{二者联合-MYD88} = 2.545, P = 0.011$)。 **结论** ACI 患者血清 HDAC4 和 MYD88 水平与 rt-PA 静脉溶栓后发生出血转化密切相关。

关键词: 组蛋白去乙酰化酶 4; 髓样分化蛋白 88; 急性脑梗死; 静脉溶栓; 出血转化

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.11.007

中图法分类号: R743.3

文章编号: 1673-4130(2024)11-1313-05

文献标志码: A

Relationship between serum HDAC4 and MYD88 levels and hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA in acute cerebral infarction*

LIU Changjia¹, HAO Jie², LIU Minxiao¹, LI Yin¹, TANG Jinsong¹, LI Fan², LI Xin^{3△}

1. Department of Neurology; 2. Department of Clinical Laboratory;

3. Department of Acupuncture, the Second Affiliated Hospital of

Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075100, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum histone deacetylase 4 (HDAC4) and myeloid differentiation protein 88 (MYD88) levels and hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 169 patients with ACI who were treated with rt-PA intravenous thrombolysis in this hospital from May 2020 to May 2022 were selected as the research objects, and they were divided into transformation group (46 cases) and non-transformation group (123 cases) according to whether hemorrhagic transformation occurred after rt-PA intravenous thrombolysis. In addition, 156 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the serum levels of HDAC4 and MYD88 in each group, and the general data of transformation group and non-transformation group were compared. Pearson correlation was used

* 基金项目: 河北省中医药管理局科研计划项目 (2022424)。

作者简介: 刘昌佳, 男, 主治医师, 主要从事神经内科相关研究。 △ 通信作者, E-mail: cgwygen2@163.com。

to analyze the correlation between serum HDAC4 and MYD88 levels in ACI patients. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the related factors of hemorrhagic transformation in ACI patients after intravenous thrombolysis with rt-PA. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of HDAC4, MYD88 levels and their combination for hemorrhagic transformation in ACI patients after rt-PA intravenous thrombolysis. **Results** The serum level of HDAC4 in ACI group was significantly lower than that in control group, and the serum level of MYD88 in ACI group was significantly higher than that in control group ($P<0.05$). There were no significant differences in gender, age, body mass index, fasting blood glucose, hyperlipidemia, and coronary heart disease between the non-transformation group and the transformation group ($P>0.05$), while there were significant differences in atrial fibrillation, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score, and the time from onset to thrombolysis between the two groups ($P<0.05$). The level of serum HDAC4 in transformation group was lower than that in non-transformation group, and the level of serum MYD88 in transformation group was higher than that in non-transformation group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum HDAC4 level was negatively correlated with MYD88 in ACI patients ($r=-0.401, P<0.001$). Multivariate Logistic regression analysis showed that atrial fibrillation, time from onset to thrombolysis, NIHSS score and MYD88 level were the risk factors for hemorrhagic transformation in ACI patients after rt-PA intravenous thrombolysis, HDAC4 level was a protective factor for hemorrhagic transformation in ACI patients after intravenous thrombolysis with rt-PA ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of combined HDAC4 and MYD88 was 0.876, and the sensitivity and specificity were 65.22% and 98.37%, respectively, which was better than that of HDAC4 and MYD88 alone ($Z_{\text{combined-HDAC4}}=2.298, P=0.022; Z_{\text{combined-MYD88}}=2.545, P=0.011$). **Conclusion** The serum levels of HDAC4 and MYD88 in ACI patients are closely related to hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA.

Key words: histone deacetylase 4; myeloid differentiation protein 88; acute cerebral infarction; intravenous thrombolysis; hemorrhagic transformation

急性脑梗死(ACI)是由于脑部血液循环发生障碍而引起的一种脑血管疾病,具有起病急、致死率较高的特点,对人类的生命安全造成严重影响^[1]。临床上静脉溶栓治疗 ACI 的疗效显著,而静脉溶栓常用药物为重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)。rt-PA 给药方便,为抑制患者病情的发展发挥重要作用^[2]。但是 rt-PA 静脉溶栓也存在一定的风险,据报道 10%~43% 的 ACI 患者经过 rt-PA 静脉溶栓治疗后发生出血转化^[3]。出血转化是 ACI 常见的并发症,会导致患者神经功能恶化,预后不良^[4]。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)是一类可以使 DNA 紧密包裹的蛋白质分子,主要是通过组蛋白的 ϵ -N-乙酰赖氨酸氨基酸中脱乙酰基发挥功能,在维持生物体内组蛋白乙酰化常染色质和异染色质的稳态中起重要作用^[5]。根据其同源物的相似性,HDAC 被分为 4 类,其中 HDAC4 是 II 类 HDAC 的重要成员之一,其与心肌组织重构和心肌纤维化有关^[6-7]。HOU 等^[8]也发现 HDAC4 在大脑、心脏、骨骼肌等组织中呈现高表达。髓样分化蛋白 88(MYD88)属于 Toll/白细胞介素(IL)-1R 家族成员之一,是重要的信号传导分子,参与多种疾病的进展,其主要存在于肝、脾、肾、肌肉等组织和免疫细胞中,会通过机体防御蛋白和细胞因子的转录和表达产生影响,从而参与免疫炎症反应的调节^[9-10]。目前已经有研究表明,MYD88 高表达促进炎症反应^[11]。因此,本研究旨在探讨血清 HDAC4 和

MYD88 在 ACI 患者中的水平及其与 rt-PA 静脉溶栓后发生出血转化的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 5 月至 2022 年 5 月在本院就诊并进行 rt-PA 静脉溶栓治疗的 169 例 ACI 患者作为研究对象,其中男 101 例,女 68 例;年龄 46~75 岁,平均(66.27±7.13)岁。并根据患者进行 rt-PA 静脉溶栓治疗后是否发生出血转化将其分为转化组(46 例)和非转化组(123 例)。另外再选取同期在本院体检的 156 例体检健康者作为对照组,其中男 93 例,女 63 例;年龄 49~75 岁,平均(67.03±7.92)岁。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[12]中 ACI 相关诊断标准;(2)首次发病,并于发病 4.5 h 内到医院就诊;(3)近期未接受过非甾体类药物治; (4)临床资料完整。排除标准:(1)存在静脉溶栓禁忌证者;(2)存在颅内感染者;(3)凝血功能异常者;(4)存在自身免疫性疾病者。出血转化诊断标准^[13]:脑梗死入院后首次头颅 CT 没有发现出血,经 rt-PA 静脉溶栓治疗后复查头颅 CT 或磁共振成像时发现颅内出血。所有研究对象或家属知情同意,本研究经过本院伦理委员会审核批准。

1.2 资料收集 查阅病历,记录患者年龄、性别、体重指数、空腹血糖、是否存在高血脂、冠心病、心房颤动、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、既往史、服用药物情况、发病至接受溶栓治疗时间等

信息。

1.3 方法 在 ACI 患者入院次日清晨,采集 ACI 患者及体检健康者空腹肘静脉血 3~5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,收集血清,-20 ℃ 保存。采用酶联免疫吸附试验检测血清 HDAC4、MYD88 水平,酶联免疫吸附试验试剂盒分别购自武汉爱博泰克生物科技有限公司和南京万木春生物科技有限公司,按照试剂盒中说明书进行操作。精密度:将参考品溶液进行不同浓度的稀释,每个浓度重复检测 6 次,计算 CV 值为 6.32%。正确度:将参考品溶液进行不同浓度的稀释,每个浓度重复检测 8 次,计算回收率为 97.21%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件处理数据。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 ACI 患者血清 HDAC4 与 MYD88 水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归模型对 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的相关因素进行分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HDAC4、MYD88 水平对 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的诊断价值,并利用约登指数分析灵敏度及特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与 ACI 组血清 HDAC4、MYD88 水平比较 结果显示,ACI 组血清 HDAC4 水平低于对照组,血清 MYD88 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 对照组与 ACI 组血清 HDAC4、MYD88 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HDAC4(pg/mL)	MYD88(ng/mL)
对照组	156	46.23±6.17	1.89±0.51
ACI 组	169	36.51±5.00	2.78±0.64
<i>t</i>		15.655	13.791
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 转化组与非转化组一般资料比较 结果显示,非转化组、转化组 ACI 患者的性别、年龄、体重指数、空腹血糖及高血脂、冠心病占比比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),患者心房颤动占比、NIHSS 评分、发病至溶栓时间比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 转化组与非转化组血清 HDAC4、MYD88 水平比较 结果显示,转化组血清 HDAC4 水平低于非转化组,转化组血清 MYD88 水平高于非转化组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 ACI 患者血清 HDAC4 水平与 MYD88 的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示,ACI 患者血清 HDAC4 水平与 MYD88 呈负相关($r = -0.401, P <$

0.001)。见图 1。

表 2 转化组与非转化组一般资料比较[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$]

一般资料	<i>n</i>	非转化组 (<i>n</i> =123)	转化组 (<i>n</i> =46)	χ^2/t	<i>P</i>
性别					
男	101	72(71.29)	29(28.71)	0.283	0.550
女	68	51(75.00)	17(25.00)		
年龄(岁)					
>60	90	65(72.22)	25(27.78)	0.030	0.862
≤60	79	58(73.42)	21(26.58)		
高血脂					
有	93	69(74.19)	24(25.81)	0.208	0.648
无	76	54(71.05)	22(28.95)		
冠心病					
有	57	45(78.95)	12(21.05)	1.651	0.199
无	112	78(69.64)	34(30.36)		
心房颤动					
是	75	48(64.00)	27(36.00)	5.248	0.022
否	94	75(79.79)	19(20.21)		
NIHSS 评分(分)		12.87±3.27	15.91±2.97	5.511	<0.001
空腹血糖(mmol/L)		5.19±0.73	5.27±0.68	0.646	0.519
发病至溶栓时间(h)		3.31±0.37	3.56±0.43	3.737	<0.001
体重指数(kg/m ²)		22.67±4.63	23.91±5.18	1.500	0.136

表 3 转化组与非转化组血清 HDAC4、MYD88 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HDAC4(pg/mL)	MYD88(ng/mL)
非转化组	123	38.13±5.16	2.56±0.53
转化组	46	32.18±4.56	3.37±0.92
<i>t</i>		6.878	7.120
<i>P</i>		<0.001	<0.001

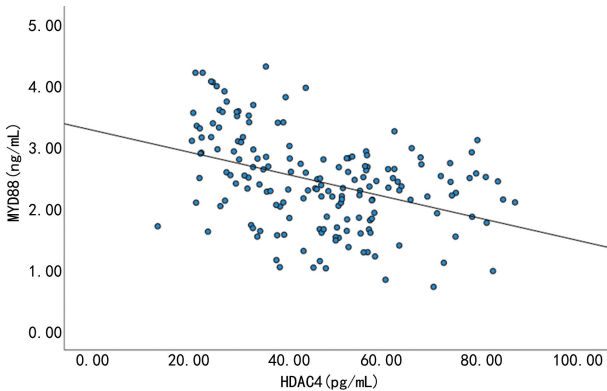


图 1 ACI 患者血清 HDAC4 水平与 MYD88 的相关性分析

2.5 多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的影响因素 以 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后是否发生出血转化为因变量(未转化组=0,转化组=1),以心房颤动(是=1,否=0)、发病至溶栓

时间(实测值)、NIHSS 评分(实测值)、血清 HDAC4 水平(实测值)、MYD88 水平(实测值)为自变量,行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,心房颤动、发病至溶栓时间、NIHSS 评分、MYD88 水平是 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的危险因素,HDAC4 水平是 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的保护因素($P<0.05$)。见表 4。

2.6 血清 HDAC4、MYD88 水平对 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的诊断价值 ROC 曲线结果显

示,血清 HDAC4 单独诊断的曲线下面积(AUC)为 0.799,截断值为 36.25 pg/mL,灵敏度和特异度分别为 78.26%和 69.11%,MYD88 单独诊断的 AUC 为 0.784,截断值为 3.17 ng/mL,灵敏度和特异度分别为 67.39%和 89.06%,而二者联合诊断时的 AUC 为 0.876,灵敏度和特异度分别为 65.22%和 98.37%,二者联合诊断优于血清 HDAC4、MYD88 单独诊断($Z_{\text{二者联合-HDAC4}}=2.298, P=0.022; Z_{\text{二者联合-MYD88}}=2.545, P=0.011$)。见表 5、图 2。

表 4 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的影响因素分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
心房颤动	0.923	0.358	6.642	0.010	2.516	1.247~5.075
发病至溶栓时间	0.482	0.237	4.133	0.042	1.619	1.017~2.576
NIHSS 评分	0.780	0.163	22.913	<0.001	2.182	1.585~3.003
HDAC4	-0.618	0.234	6.976	0.008	0.539	0.341~0.853
MYD88	0.681	0.329	4.285	0.038	1.976	1.037~3.766

表 5 血清 HDAC4、MYD88 水平对 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的诊断价值分析

变量	AUC	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	95%CI
HDAC4	0.799	36.25 pg/mL	78.26	69.11	0.474	0.731~0.857
MYD88	0.784	3.17 ng/mL	67.39	89.06	0.565	0.715~0.844
二者联合	0.876	—	65.22	98.37	0.636	0.816~0.921

注:—为此项无数据。

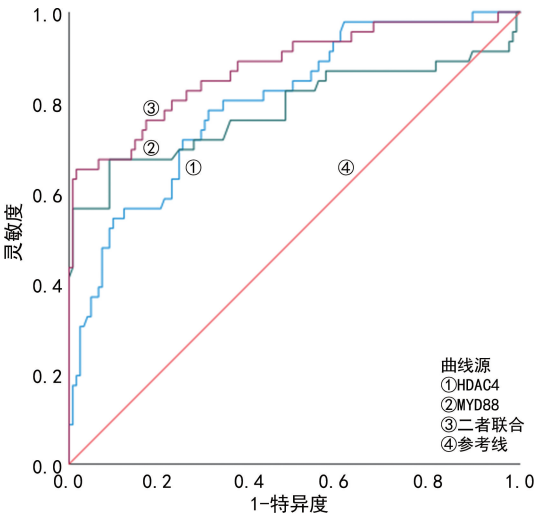


图 2 血清 HDAC4、MYD88 水平对 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的诊断价值的 ROC 曲线

3 讨 论

ACI 又被称为缺血性脑卒中,是一种常见的脑卒中类型,占脑卒中的 60%~70%^[14]。早期 rt-PA 静脉溶栓治疗是临床上主要的治疗方法,通过溶解血栓中的纤维蛋白来改善 ACI 患者脑循环,降低对神经的损伤^[15]。但出血转化作为 rt-PA 静脉溶栓后常见并发症,会影响 rt-PA 静脉溶栓的有效性。NIHSS 评分表示 ACI 患者脑梗死面积,评分越高,脑梗死面积越大,会使主干基膜损伤加重,导致血肿的形成^[16]。

HDAC4 是由一个保守的 C 端催化结构域和一个长的 N 端结构域组成的表观遗传修饰酶。以往研究证实,HDAC4 参与多种肿瘤的增殖、迁移侵袭和凋亡,也在血管性疾病中发挥重要作用。研究显示,组蛋白乙酰化会调控纤维连接蛋白的表达,HDAC4 在肺纤维化的早期反应中水平升高^[17]。HDAC4 也会参与肝星状细胞的活化和增殖^[18]。MYD88 存在于多种组织和细胞中,参与炎症反应的发生,且被认为与多种感染性疾病、血管类疾病和消化系统疾病的发生发展相关^[19-20]。研究发现,MYD88 在支原体重症肺炎患者的血清中呈高表达,表明其可能在支原体重症肺炎中具有重要作用^[21]。YAN 等^[22]研究发现,MYD88 在呼吸道感染的肺组织中呈高表达,可能会对炎症反应的进程造成影响。已有报道称,HDAC4 与 ACI 患者的病情严重程度及预后有关^[23],但未有 HDAC4 和 MYD88 与 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的相关报道。因此,本研究探讨 ACI 患者血清 HDAC4 和 MYD88 水平与 rt-PA 静脉溶栓后发生出血转化的关系,其具有一定的创新性。

在本研究中,对各组血清 HDAC4、MYD88 水平进行检测,结果显示,ACI 组血清 HDAC4 水平低于对照组,血清 MYD88 水平高于对照组,转化组血清 HDAC4 水平低于非转化组,转化组血清 MYD88 水平高于非转化组,且 ACI 患者血清 HDAC4 水平与

MYD88 呈负相关。研究结果提示,血清 HDAC4、MYD88 在 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的发生发展过程中具有重要作用。非转化组和转化组 ACI 患者心房颤动占比、NIHSS 评分、发病至溶栓时间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);且多因素 Logistic 回归分析显示,心房颤动、发病至溶栓时间、NIHSS 评分及 MYD88 水平是 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后发生出血转化的危险因素,HDAC4 水平是 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后发生出血转化的保护因素,表明血清 HDAC4、MYD88 水平与 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的形成密切相关。本研究进一步分析了血清 HDAC4 与 MYD88 水平单独诊断及二者联合对 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的诊断效能,结果表明血清 HDAC4 与 MYD88 水平对 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的诊断具有重要的作用,且二者联合对 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的诊断具有更高的临床价值。

综上所述,血清 HDAC4 和 MYD88 水平与 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后的出血转化密切相关,且对出血转化的发生具有诊断作用。二者有望成为评估 ACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后是否发生出血转化的有效指标。但是本研究样本量较少,病例来源较单一,可能会对结果造成一定的误差,后续会进行更加深入的研究,以验证研究结果的准确性。

参考文献

- [1] 胡瑞学,于丹丹,李慧敏,等.基于 2 种复杂网络分析方法探索活血化瘀类中药注射液治疗急性脑梗死的疗效[J]. 中国中药杂志,2021,46(14):3722-3731.
- [2] 李春芳,苗青,胡林壮,等.血尿酸水平与急性脑梗死脑白质病变的相关性研究[J]. 安徽医药,2020,24(1):42-47.
- [3] ARCA K N,DEMAERSCHALK B M,ALMADER-DO-UGLAS D, et al. Does high cerebral microbleed burden increase the risk of intracerebral hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. Neurologist,2019,24(1):40-43.
- [4] LIN Z J, QIU H Y, TONG X X, et al. Evaluation of efficacy and safety of reteplase and alteplase in the treatment of hyperacute cerebral infarction[J]. Biosci Rep,2018,38(1):BSR20170730.
- [5] ZHANG Q, WANG S, CHEN J, et al. Histone deacetylases (HDACs) guided novel therapies for T-cell lymphomas[J]. Int J Med Sci,2019,16(3):424-442.
- [6] LI M W, ZHENG Y, YUAN H H, et al. Effects of dynamic changes in histone acetylation and deacetylase activity on pulmonary fibrosis[J]. Int Immunopharmacol, 2017,52:272-280.
- [7] LUO L, MARTIN S C, PARKINGTON J, et al. HDAC4 controls muscle homeostasis through deacetylation of myosin heavy chain,PGC-1 α , and Hsc70[J]. Cell Rep,2019,29(3):749-763.
- [8] HOU F, WEI W, QIN X, et al. The posttranslational modification of HDAC4 in cell biology: mechanisms and potential targets[J]. J Cell Biochem,2019,121(2):930-937.
- [9] 唐瑾,谢旺,程婷婷,等. miR-155 反义寡核苷酸对内毒素诱导急性肺损伤小鼠的保护作用[J]. 中华危重病急救医学,2018,30(8):743-747.
- [10] 岑敏,秦人豪,王海风.肺炎支原体肺炎儿童血清 miR-16 的表达水平及其对肺炎支原体免疫的作用[J]. 东南大学学报(医学版),2022,41(3):345-351.
- [11] ZHANG H C, LIU M X, WANG E P, et al. Effect of simenonine on the expression of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes MyD88 and TRAF6 [J]. Genet Mol Res,2015,14(4):18923-18935.
- [12] 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.
- [13] 叶晨,韦琛琛,刘鸣.静脉溶栓后出血转化风险评估及处理[J]. 中国实用内科杂志,2018,38(8):693-698.
- [14] EMBERSON J, LEES K R, LYDEN P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomized trials [J]. Lancet, 2014, 384 (9958): 1929-1935.
- [15] 冯新春,高磊.急诊科应用瑞替普酶与阿替普酶治疗对脑梗死患者神经功能及凝血功能的影响研究[J]. 山西医药杂志,2021,50(11):1831-1834.
- [16] 俞燕.急性脑梗死患者静脉溶栓后出现出血转化的危险因素分析[J/CD]. 临床医药文献电子杂志,2018,5(97):26-27.
- [17] 李明玮,张永锋,霍静.博来霉素诱导的小鼠肺纤维化组织中组蛋白 3 和组蛋白 4 乙酰化变化[J]. 山西医科大学学报,2020,51(8):782-788.
- [18] HAN X R, HAO C Z, LI L Y, et al. HDAC4 stimulates MRTF-A expression and drives fibrogenesis in hepatic stellate cells by targeting miR-206[J]. Oncotarget,2017,8(29):47586-47594.
- [19] ZHANG X, LIU X, CHANG R, et al. miR-139-5p protects septic mice with acute lung injury by inhibiting Toll-like receptor 4/Myeloid differentiation factor 88/ Nuclear factor- κ B signaling pathway[J]. Clinics (Sao Paulo),2021,76:e2484.
- [20] 鲍璐璐,崔立红. TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2019,28(5):568-572.
- [21] 郭冰冰,路明,武怡.重症肺炎支原体肺炎患儿血清 Toll 样受体 4/髓样分化因子 88 及 D-二聚体水平检测的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2017,32(22):1709-1712.
- [22] YAN T, ZHANG F, SUN C, et al. miR-32-5p-mediated Dusp5 downregulation contributes to neuropathic pain[J]. Biochem Biophys Res Commun,2018,495(1):506-511.
- [23] WANG M, PANG X, LU H, et al. Clinical role of serum histone deacetylase 4 measurement in acute ischemic stroke: relation to disease risk, severity, and prognosis [J]. J Clin Lab Anal,2022,36(5):e24372.