



电子、语音版

·论著·

急性脑梗死患者血浆高迁移率族蛋白B1/Toll样受体4变化及其与脑梗死体积、神经功能缺损及预后的关系

黄红丽, 陈建, 王化强, 林炜

河南科技大学附属许昌市中心医院重症医学科, 河南 许昌 461000

摘要:目的 观察急性脑梗死(ACI)患者血浆高迁移率族蛋白B1(HMGB1)/Toll样受体4(TLR4)变化及其与脑梗死体积、神经功能缺损及预后的关系。方法 选取2018年1月至2020年7月该院收治的186例ACI患者(研究组)和45例健康人员(对照组)。研究组患者依据脑梗死体积、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及预后情况进行分组。对比各组血浆HMGB1、TLR4水平; Pearson相关性分析其与脑梗死体积、神经功能缺损间的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线评估其在预后预测中的价值。结果 研究组血浆HMGB1、TLR4水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。大、中、小梗死组血浆HMGB1、TLR4水平依次递减,差异有统计学意义($P<0.05$)。重、中、轻度损伤组血浆HMGB1、TLR4水平依次递减,差异有统计学意义($P<0.05$)。预后良好组血浆HMGB1、TLR4水平明显低于预后不良组($P<0.05$)。ACI患者的血浆HMGB1、TLR4水平与脑梗死体积、NIHSS评分均呈正相关($P<0.05$)。ROC结果显示, HMGB1、TLR4用于ACI患者预后的AUC值分别为0.892、0.870。结论 ACI患者血浆HMGB1、TLR4水平与脑梗死体积、神经功能缺损相关;可用于预测ACI患者的预后。 [国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(2): 15-19.]
关键词:急性脑梗死;高迁移率族蛋白B1;Toll样受体4;脑梗死体积;神经功能缺损;预后

中图分类号:R743.3

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.02.004

Changes in plasma high-mobility group box 1/Toll-like receptor 4 and their correlation with cerebral infarction volume, neurological deficits, and prognosis in patients with acute cerebral infarction

HUANG Hong-Li, CHEN Jian, WANG Hua-Qiang, LIN Wei

Department of Critical Care Medicine, Xuchang Central Hospital Affiliated To Henan University of Science and Technology, Xuchang, Henan 461000, China

Corresponding author: HUANG Hong-Li, Email: hhllovebanana@126.com

Abstract: **Objective** To investigate the changes in plasma high-mobility group box1 (HMGB1)/Toll-like receptor 4 (TLR4) and their correlation with cerebral infarction volume, neurological deficits, and prognosis in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 186 patients with ACI who were admitted to our hospital from January 2018 to July 2020 were enrolled as study group, and 45 healthy individuals were enrolled as control group. The patients in the study group were further divided into groups according to cerebral infarction volume, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, and prognosis. The plasma levels of HMGB1 and TLR4 were compared between groups, and the Pearson correlation analysis was used to investigate their correlation with cerebral infarction volume and neurological deficits; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to investigate their value in predicting prognosis. **Results** The study group had significantly higher plasma levels of HMGB1 and TLR4 than the control group ($P<0.05$). The large infarction group had the highest plasma levels of HMGB1 and TLR4, followed by the medium infarction group and the small infarction group ($P<0.05$). The severe injury group had the highest plasma levels of HMGB1 and TLR4, followed by the moderate in-

收稿日期:2021-05-11;修回日期:2022-02-21

作者简介:黄红丽(1987—),男,硕士研究生,主治医师,研究方向:重症医学方向。Email:hhllovebanana@126.com。

jury group and the mild injury group ($P<0.05$). The good prognosis group had significantly lower plasma levels of HMGB1 and TLR4 than the poor prognosis group ($P<0.05$). The plasma levels of HMGB1 and TLR4 were positively correlated with cerebral infarction volume and NIHSS score in ACI patients ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that HMGB1 and TLR4 had an area under the ROC curve of 0.892 and 0.870, respectively, in predicting the prognosis of ACI patients. **Conclusions** The plasma levels of HMGB1 and TLR4 are correlated with cerebral infarction volume and neurological deficits in ACI patients and can thus be used to predict the prognosis of ACI patients.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(2): 15–19.]

Keywords: acute cerebral infarction; high mobility group box1; Toll-like receptor 4; cerebral infarction volume; neurological deficit; prognosis

急性脑梗死(acute cerebral infarct, ACI)的致死、致残、发病率较高^[1]。如未及时治疗则明显影响预后^[2],因此早期诊治至关重要。CT、MRI等影像学检查手段在早期诊断中发挥了重要作用^[3-4]。但在病情评估及预后预测中常受到一定限制。近年来,有学者研究通过检测相关生物标志物辅助评估ACI患者病情及预后。高迁移率蛋白B1(high mobility group box 1, HMGB1)是多种疾病的晚期炎症递质,可使免疫活性细胞过表达,促进多种致炎因子释放,加重机体炎症反应,与免疫性疾病、脓毒症等疾病的发生密切相关。近年来, HMGB1被发现与ACI的发展可能也存在一定关联^[5-6]。Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)是Toll样受体家族(toll-like receptors, TLRs)重要成员之一,最初其被认为介导细菌内毒素诱导的炎症反应,但随着近些年研究的进展, TLR4被发现可参与脑缺血再灌注炎症损伤^[7-8]。然而,有关血浆HMGB1、TLR4与脑梗死体积、神经功能缺损及预后的关系尚需要进一步的研究。基于此,本研究观察了ACI患者血浆HMGB1、TLR4水平变化,并对HMGB1、TLR4水平变化与脑梗死体积、神经功能缺损及预后之间的关系进行分析,以期血浆HMGB1、TLR4水平在ACI的潜在应用价值提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年1月至2020年7月本院收治的186例ACI患者为研究组。其中男115例,女71例;年龄37~78岁,平均年龄(57.96 ± 10.23)岁;合并疾病:高血压91例,糖尿病19例。另选取45例同期来本院健康体检的健康人员为对照组,其中男26例,女19例;年龄36~76岁,平均(56.16 ± 10.15)岁。两组的性别、年龄资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),均衡可比。

纳入标准:①均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[9]中相关诊断标准;②均为首次发病,且发病至入院时间不超过48 h;③年龄18~80周岁;④近半年内无重大手术史;⑤既往有心绞痛、心肌梗死史;⑥配合度高,自愿配合检测相关指标及随访。

排除标准:①合并颅内肿瘤、脑出血等其他颅内器质性疾病;②近1个月内有脑外伤、感染;③短暂性脑缺血发作;④合并神经退行性疾病等其他可影响TLR4水平的疾病;⑤合并严重心、肝、肾疾病、恶性肿瘤、免疫性疾病、血液系统疾病等;⑥妊娠或哺乳期女性;⑦伴精神疾病;⑧近1个月内使用免疫抑制剂或激素者;⑨配合度差或难以完成随访者。

本研究通过了许昌市中心医院医学伦理委员会审核。所有患者均知情并同意参与。

1.2 研究方法

1.2.1 血浆HMGB1、TLR4水平检测 研究组患者于发病第3天采集晨起空腹外周静脉血5~8 mL;对照组于体检当日采集空腹外周静脉血5~8 mL。所有样本均在30 min内,以3 000 r/min离心10 min,提取血浆分管后放置于-80℃冷冻保存待测。HMGB1、TLR4水平均采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测。试剂盒均购自武汉优尔生科技股份有限公司,实验操作严格遵循试剂盒说明书进行。

1.2.2 亚组分组方法 研究组患者于发病第3天行头颅CT扫描,由两名影像科医师进行双盲评估计算脑梗死体积,取平均值。脑梗死体积计算参考Pullicino公式:脑梗死体积(cm^3)= $\pi/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{CT扫描阳性层数}$ ^[10]。根据脑梗死体积将研究组患者分为3个亚组:①大梗死组(脑梗死体积 $>15 \text{ cm}^3$, 29例);②中梗死组(脑梗死体积 $5\sim 15 \text{ cm}^3$, 62例);③小梗死组(脑梗死体积 $<5 \text{ cm}^3$, 95例)^[11]。

研究组患者于发病第3天,采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)^[12]评估患者神经功能缺损程度,该量表共有15个项目,总分0~45分。根据NIHSS评分将研究组患者分为3个亚组:①重度损伤组(NIHSS评分 >20 分, 21例);②中度损伤组(NIHSS评分 $5\sim 20$ 分, 71例);③轻度损伤组(NIHSS评分 <5 分, 94例)^[13]。

研究组患者均自出院后随访3个月,随访方式为定期门诊复查。采用改良Rankin量表(modified Rankin scale, mRS)^[14]评分评估患者预后情况,该量表总分0~6分,分值越低提示神经功能恢复情况越好。根据mRS评分将研

究组患者分为预后良好组(mRS评分≤2分,131例)和预后不良组(mRS评分>2分,55例)。

1.3 统计学方法

采用SPSS 22.0软件分析数据。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。采用Pearson相关性分析血浆HMGB1、TLR4与ACI患者脑梗死体积、神经功能缺损之间的相关性。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估血浆HMGB1、TLR4水平在ACI患者预后预测中的应用价值。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组血浆HMGB1、TLR4水平对比

研究组患者血浆HMGB1、TLR4水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 研究组和对照组入院时血浆HMGB1、TLR4水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HMGB1/($\mu\text{g/L}$)	TLR4/(ng/mL)
研究组	186	6.20±2.87	0.63±0.23
对照组	45	1.97±0.31	0.12±0.02
t 值		19.761	29.977
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同脑梗死体积ACI患者血浆HMGB1、TLR4水平对比

3组间HMGB1、TLR4水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。大梗死组患者血浆HMGB1、TLR4水平高于中梗死组、小梗死组,差异有统计学意义($P<0.05$);中梗死组患者血浆HMGB1、TLR4水平高于小梗死组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 不同脑梗死体积ACI患者血浆HMGB1、TLR4水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	脑梗死体积/ cm^3	HMGB1/($\mu\text{g/L}$)	TLR4/(ng/mL)
大梗死组	29	20.82±2.68	10.69±0.98	1.00±0.11
中梗死组	62	10.66±2.34 ^a	7.87±1.21 ^a	0.74±0.11 ^a
小梗死组	95	3.20±0.52 ^{ab}	3.74±0.90 ^{ab}	0.44±0.09 ^{ab}
F 值		1201.207	633.872	405.583
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:a为与大梗死比较, $P<0.05$;b为与中梗死比较, $P<0.05$ 。

2.3 不同神经功能缺损程度ACI患者血浆HMGB1、TLR4水平对比

3组间HMGB1、TLR4水平比较,差异有统计学意义

($P<0.05$)。重度损伤组患者血浆HMGB1、TLR4水平明显高于中度损伤组、轻度损伤组,差异有统计学意义($P<0.05$);中度损伤组患者血浆HMGB1、TLR4水平高于轻度损伤组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 不同神经功能缺损程度ACI患者血浆HMGB1、TLR4水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NIHSS评分/分	HMGB1/($\mu\text{g/L}$)	TLR4/(ng/mL)
重度损伤组	21	27.10±3.45	10.75±0.96	0.98±0.10
中度损伤组	71	12.66±3.28 ^a	8.14±1.49 ^a	0.77±0.15 ^a
轻度损伤组	94	2.71±0.56 ^{ab}	3.73±0.89 ^{ab}	0.44±0.09 ^{ab}
F 值		1034.645	471.520	266.207
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:a为与重度损伤比较, $P<0.05$;b为与中度损伤比较, $P<0.05$ 。

2.4 不同预后情况ACI患者血浆HMGB1、TLR4水平对比

预后良好组患者血浆HMGB1、TLR4水平均低于预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 不同预后情况ACI患者血浆HMGB1、TLR4水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HMGB1/($\mu\text{g/L}$)	TLR4/(ng/mL)
预后良好组	131	5.01±2.25	0.54±0.18
预后不良组	55	9.05±2.04	0.85±0.20
t 值		11.952	9.928
P 值		<0.001	<0.001

2.5 血浆HMGB1、TLR4水平与ACI患者脑梗死体积、神经功能缺损的关系

ACI患者的血浆HMGB1、TLR4水平与脑梗死体积、NIHSS评分均呈正相关,相关系数有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 血浆HMGB1、TLR4水平与ACI患者脑梗死体积、NIHSS评分的相关性

指标	脑梗死体积		NIHSS评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
HMGB1	0.793	<0.001	0.774	<0.001
TLR4	0.733	<0.001	0.711	<0.001

2.6 血浆HMGB1、TLR4对ACI患者预后的预测价值

血浆HMGB1、TLR4指标用于预测ACI患者预后的AUC分别为0.892、0.870。见图1和表6。

表6 血浆HMGB1、TLR4指标对ACI患者预后的评估价值

指标	最佳临界值	灵敏度/%	特异性/%	AUC	S_b 值	95%CI
HMGB1/($\mu\text{g/L}$)	5.16	100.00	67.94	0.892	0.023	0.838~0.933
TLR4/(ng/mL)	0.56	92.73	65.65	0.870	0.024	0.813~0.915

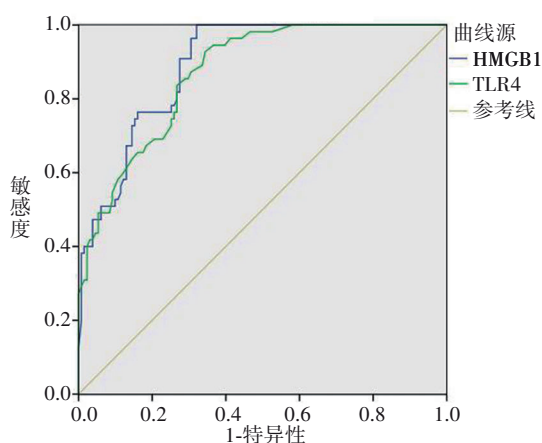


图1 血浆HMGB1、TLR4指标预测ACI患者预后的ROC曲线

3 讨论

ACI是临床较为常见的脑卒中类型,由于局灶性的血运减少,周围的神经元细胞、神经胶质细胞均会受到损伤,易导致ACI患者神经功能的损害,迅速诱发患者出现一侧肢体的感觉及运动异常,甚至是意识障碍,危及患者生命^[15-16]。

随着对ACI发生机制研究的持续深入,有学者发现,脑梗死发生后缺血、坏死区域可因急性缺血而诱发炎症瀑布反应,造成过度的炎症损伤,导致不可逆转缺血区神经元死亡,患者神经功能受损,且炎症细胞因子水平与ACI的病情严重程度密切相关^[17]。其中,HMGB1和TLR4作为相关炎症标志物被证实与ACI的发展可能存在一定关联。HMGB1是一种非组蛋白染色体结合蛋白,在正常神经细胞中广泛存在^[18]。Chen等^[19]的一项大鼠模型实验显示,在脑梗死发生的2 h后,HMGB1就能从神经细胞的细胞核迁移至细胞质中;在脑梗死发生的3 h后,大鼠的血清HMGB1水平就呈升高趋势,可作为缺血缺氧性脑损伤的早期敏感标志物。TLR4属于TLRs成员之一,主要表达于单核细胞、巨噬细胞、小胶质细胞等的细胞膜上,在细胞信号传导过程中能作为HMGB1的受体^[20]。ACI发生后,受损的少突胶质细胞及神经元细胞,可以主动或被动地分泌大量HMGB1至细胞外,且HMGB1可与受体细胞的各种受体(如TLR4等)结合,作为一种损伤信号,触发一系列的炎症反应,破坏血脑屏障,造成脑损伤^[5,21]。本研究发现ACI患者中血浆HMGB1、TLR4水平呈明显增高趋势,这与国内外学者研究一致。

目前,有关ACI患者血浆HMGB1、TLR4水平与其脑梗死体积的相关性研究尚不多见。本研究结果显示,ACI患者的脑梗死体积越大,其血浆HMGB1、TLR4水平越高,且ACI患者的脑梗死体积与上述2种炎症因子的表达水平呈正相关,提示HMGB1/TLR4与脑梗死体积关系密切。同时,本研究还发现血浆HMGB1、TLR4水平随ACI

患者神经功能缺损程度的加重而升高,提示HMGB1/TLR4水平升高可能是导致神经功能缺损加重的危险因素。动物模型研究显示,HMGB1能够和中性粒细胞、巨噬细胞上的TLR4受体结合,活化MyD88并激活NF- κ B通路,释放IFN- β 、TNF- α 、IL-6等多种炎症因子,最终形成正反馈效应,引发炎症反应的发生和发展^[21]。我们推测,HMGB1作为晚期炎症因子,与TLR4等受体结合后可介导炎症反应,其不仅可以使得糖基化终产物的表达增强,还能破坏血脑屏障,增加神经功能损伤,因而神经功能缺损更严重的患者其HMGB1及TLR4水平更高。

沈丽萍等^[22]报道,ACI发生后患者血清HMGB1水平呈明显升高,与病情严重程度相关,并对患者预后具有一定的预测价值。本研究进一步采用ROC来分析血浆HMGB1用于ACI患者预后预测的价值,结果显示,其AUC高达0.892,具有较高的预测价值。根据既往研究结论来看,目前,有关TLR4水平与ACI患者预后的关系还在探讨中,本研究结果显示,TLR4用于ACI患者预后预测的AUC则为0.870,提示血浆TLR4水平的监测亦可用于ACI的短期预后判断。有研究显示,对动脉闭塞大鼠应用HMGB1抗体能够发挥一定的保护血脑屏障作用,改善大鼠预后;将小鼠TLR4敲出后,其脑梗死面积、脑水肿面积及神经功能缺损评分均显著降低,提示TLR4缺陷降低了脑梗死损伤^[23-24]。可以推测其作用机制可能是通过降低炎症因子水平,进而减轻炎症反应来发挥减轻脑组织损伤的作用,HMGB1/TLR4的表达及功能状态和患者体内的炎症损伤程度关系密切,若能在合适的时间窗内通过降低HMGB1/TLR4水平来阻断其下游的炎症瀑布反应,或许有助于改善ACI患者预后情况。

本研究结果提示,ACI患者的血浆HMGB1、TLR4水平较健康人高,与脑梗死体积、神经功能缺损相关,对预测ACI预后具有一定参考价值。

参 考 文 献

- [1] SUN Z, XU Q, GAO G, et al. Clinical observation in edaravone treatment for acute cerebral infarction[J]. Niger J Clin Pract, 2019, 22(10): 1324-1327.
- [2] ZHANG XX, LI YZ, LIANG Y, et al. Distinguishing intracerebral hemorrhage from acute cerebral infarction through metabolomics[J]. Rev Invest Clin, 2017, 69(6): 319-328.
- [3] YANG D, LIU Y, HAN Y, et al. Signal of carotid intraplaque hemorrhage on MR T1-weighted imaging: association with acute cerebral infarct[J]. Am J Neuroradiol, 2020, 41(5): 836-843.
- [4] LIANG Y, WU J, LIU JA, et al. The clinical implications of thrombelastography in the diagnosis of acute cerebral infarction[J]. Clin Lab, 2018, 64(1): 147-152.
- [5] KIM ID, LEE H, KIM SW, et al. Alarmin HMGB1 induces systemic and brain inflammatory exacerbation in post-stroke infection rat model[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(4): 426.

- [6] TIAN XD, LIU CL, SHU Z, et al. Review: therapeutic targeting of HMGB1 in stroke[J]. *Curr Drug Deliv*, 2017, 14(6): 785-790.
- [7] ABDUL Y, ABDELSAID M, LI WG, et al. Inhibition of toll-like receptor-4 (TLR-4) improves neurobehavioral outcomes after acute ischemic stroke in diabetic rats: possible role of vascular endothelial TLR-4[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3): 1607-1617.
- [8] FAMAKIN BM, TSYMBALYUK O, TSYMBALYUK N, et al. HMGB1 is a potential mediator of astrocytic TLR4 signaling activation following acute and chronic focal cerebral ischemia[J]. *Neurol Res Int*, 2020, 2020: 3929438.
- [9] 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 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.
- [10] 郭云飞. 依达拉奉注射液联合 Rho 激酶抑制剂对急性脑梗死患者神经功能及血清 ENA-78、HMGB1 水平的影响[J]. *中国实用医刊*, 2019, 46(2): 111-115.
- [11] 成利霞, 王俭英, 郭芳. 尤瑞克林联合依达拉奉治疗急性脑梗死的效果及对患者神经功能、脑血管储备能力的影响[J]. *中国实用医刊*, 2020, 47(10): 100-104.
- [12] 蔡业峰, 贾真, 张新春, 等. 美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)中文版多中心测评研究——附 537 例缺血性中风多中心多时点临床测评研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2008, 31(7): 494-498.
- [13] 赵露, 韩冬, 冯娟, 等. 急性脑梗死血清神经元特异性烯醇化酶质量浓度与病情及预后关系研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2014, 34(5): 484-487.
- [14] SULTER G, STEEN C, DE KEYSER J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials[J]. *Stroke*, 1999, 30(8): 1538-1541.
- [15] TENG LL, MENG RF. Long non-coding RNA MALAT1 promotes acute cerebral infarction through miRNAs-mediated hs-CRP regulation[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 69(3): 494-504.
- [16] ONO H, NISHIJIMA Y, OHTA S, et al. Hydrogen gas inhalation treatment in acute cerebral infarction: a randomized controlled clinical study on safety and neuroprotection[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(11): 2587-2594.
- [17] ANRATHER J, IADECOLA C. Inflammation and stroke: an overview[J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4): 661-670.
- [18] TSUKAGAWA T, KATSUMATA R, FUJITA M, et al. Elevated serum high-mobility group box-1 protein level is associated with poor functional outcome in ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(10): 2404-2411.
- [19] CHEN XD, ZHANG JY, KIM B, et al. High-mobility group box-1 translocation and release after hypoxic ischemic brain injury in neonatal rats[J]. *Exp Neurol*, 2019, 311: 1-14.
- [20] ZHOU H, YANG WS, LI Y, et al. Oleylethanolamide attenuates apoptosis by inhibiting the TLR4/NF- κ B and ERK1/2 signaling pathways in mice with acute ischemic stroke[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2017, 390(1): 77-84.
- [21] 任毅, 高小平, 梁辉. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死后发生卒中后抑郁的影响因素分析[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2018, 45(3): 277-280.
- [22] 沈丽萍, 杨江胜, 刘东柏, 等. 高迁移率族蛋白 B1 水平与急性脑梗死病情严重程度及预后的关联研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(11): 1131-1135.
- [23] ZHU SL, TANG SY, SU F. Dioscin inhibits ischemic stroke-induced inflammation through inhibition of the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in a rat model[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 660-666.
- [24] 李晓娜. 下调硫氧还蛋白相互作用蛋白表达对急性脑梗死大鼠脑保护作用[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2019, 46(1): 65-69.

责任编辑: 龚学民