

# 静脉溶栓后序贯替罗非班联合胶体扩容治疗急性缺血性脑卒中的安全性及有效性

张莉<sup>1</sup>,傅新民<sup>2</sup>,智文虹<sup>2</sup>,刘志广<sup>2</sup>

**摘要 目的:**探讨急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后序贯替罗非班联合胶体扩容治疗的安全性及有效性。**方法:**选取2021年1月至2023年6月徐州市中心医院收治的急性缺血性脑卒中患者160例为研究对象,随机分为实验组和对照组,给予对照组(80例)阿替普酶溶栓治疗,实验组(80例)在对照组基础上序贯替罗非班联合胶体扩容治疗,疗程为48 h,之后2组均续以抗血小板聚集治疗。观察2组出血、血小板减少等不良事件发生情况以评价其安全性;采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分评价神经功能缺损程度,改良Rankin量表(mRS)评分评价神经功能恢复状况。**结果:**自溶栓至第10天,2组血小板减少的发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ );自溶栓至第3天,2组严重出血及轻微出血发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。溶栓治疗7、14、30 d后,实验组的NIHSS评分低于对照组( $P<0.05$ );治疗14、30 d后,实验组疗效优于对照组( $P<0.05$ );治疗14、30、90 d后,实验组mRS评分低于对照组( $P<0.05$ )。**结论:**急性缺血性脑卒中溶栓后序贯替罗非班联合胶体扩容治疗安全有效,能够改善患者神经功能结局,降低死亡率及致残率。

**关键词** 急性缺血性脑卒中;静脉溶栓;替罗非班;胶体扩容

**中图分类号** R741;R741.05;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230572

**本文引用格式:**张莉,傅新民,智文虹,刘志广.静脉溶栓后序贯替罗非班联合胶体扩容治疗急性缺血性脑卒中的安全性及有效性[J].神经损伤与功能重建,2024,19(2):77-80,108.

**Safety and Effectiveness of Tirofiban Treatment Combined with Colloid Expansion after Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke** ZHANG Li<sup>1</sup>, FU Xinmin<sup>2</sup>, ZHI Wenhong<sup>2</sup>, LIU Zhiguang<sup>2</sup>. 1. Bengbu Medical College, Anhui Bengbu 233030, China; 2. Xuzhou Central Hospital, Jiangsu Xuzhou 221000, China

**Abstract Objective:** To investigate the safety and efficacy of sequential tirofiban combined with colloid volume expansion therapy after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. **Methods:** A total of 160 patients with acute ischemic stroke admitted to Xuzhou Central Hospital from January 2021 to June 2023 were selected as the research subjects and were randomly divided into the experimental group and the control group. Cases in the control group (n=80) were given thrombolytic treatment with alteplase only, and cases in the experimental group (n=80) were treated with sequential tirofiban combined with colloid volume expansion therapy on top of the control group's treatment for a course of 48 hours. Subsequently, both groups were continued with antiplatelet aggregation therapy. The occurrence of adverse events such as bleeding and thrombocytopenia was observed to evaluate the safety in both groups; the degree of neurological deficit was assessed using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, and the recovery of neurological function was evaluated using the modified Rankin Scale (mRS) score. **Result:** From thrombolysis to day 10, there was no significant difference in the incidence of thrombocytopenia between the two groups ( $P>0.05$ ). From thrombolysis to day 3, there was no significant difference in the incidence of severe and minor bleeding between the two groups ( $P>0.05$ ). At 7, 14, and 30 days after thrombolytic therapy, the experimental group had lower NIHSS scores than the control group ( $P<0.05$ ); at 14 and 30 days after treatment, the experimental group showed better therapeutic effects than the control group ( $P<0.05$ ); at 14, 30, and 90 days after treatment, the experimental group had lower mRS scores than the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Sequential tirofiban combined with colloid volume expansion therapy following thrombolysis in acute ischemic stroke patients is safe and effective, improving neurological outcomes and reducing mortality and disability rates.

**Keywords** acute ischemic stroke; intravenous thrombolysis; tirofiban; colloid expansion

**作者单位**

1. 蚌埠医学院研究生院

安徽 蚌埠 233030  
2. 徐州市中心医院

江苏 徐州 221000

**基金项目**

徐州市科技项目  
(后循环大血管闭塞的急性卒中血管内治疗的安全性和有效性研究, No. KC21234)

**收稿日期**

2023-08-28

**通讯作者**

刘志广

187313950@qq.

com

《中国脑卒中防治报告2020》<sup>[1]</sup>显示,脑卒中是我国成人致死、致残的首要原因,且脑卒中发生率呈增长趋势。目前静脉溶栓治疗被认为是治疗急性缺血性脑卒中最有效的手段,而静脉溶栓后的24 h是神经功能

恶化、血管再闭塞和卒中进展的高峰期,脑组织缺血区及时再灌注能够改善患者的治疗效果<sup>[2]</sup>。

脑组织缺血由不可逆性的核心坏死区和可挽救的周围缺血半暗带组成。核心坏

死区已达到致死性缺血缺氧程度,脑细胞很快死亡;若短时间内迅速恢复缺血半暗带血供,通过恢复氧和葡萄糖的供应,阻断缺血级联反应,神经细胞可能存活并恢复功能<sup>[3,4]</sup>。替罗非班是一种低分子量的非肽类血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体抑制剂<sup>[5]</sup>,可选择性抑制血小板聚集和血栓形成,且亲和力高、血浆半衰期较短,为静脉溶栓后预防病情进展及提高疗效提供可能性。扩容强化灌注治疗是急性缺血性脑卒中常用的治疗手段,可提高并维持脑组织的有效血液循环,改善缺血半暗带的血液供应。鉴于以上基础理论,本研究探讨溶栓后序贯替罗非班联合胶体扩容治疗急性缺血性脑卒中的安全性及有效性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2021年1月~2023年6月徐州市中心医院收治的急性缺血性脑卒中患者160例为研究对象。入选标准:①年龄18~80岁;②符合《2018年中国急性缺血性脑卒中诊治指南》诊断标准;③符合静脉溶栓标准并阿替普酶静脉溶栓治疗;④患者或家属签署知情同意书;⑤静脉溶栓治疗24h后复查CT未见脑出血改变。排除标准:①合并房颤、心力衰竭等疾病;②影像学检查明确为颅内大血管病变;③肾功能障碍(血清肌酐>2 mg/dL或>177 μmol/L,肌酐清除率<30 mL/min);符合以上任何一条均排除入组。采用随机数字表法将患者分为实验组和对照组,各80例。2组人口学特征(包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史)、血管危险因素(包括高血压、糖尿病、高血脂)、既往卒中史、入院时美国国立卫生院脑卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分及发病至溶栓时间(onset-to-needle time, ONT)比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),有可比性,见表1。本研究经医院伦理委

员会批准,所有患者及家属签署知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 分组及给药 所有患者给予0.9 mg/kg阿替普酶(德国勃林格殷格翰有限公司,注册证号S20160054)进行静脉溶栓治疗。1 min内静脉推注10%,剩余90%持续1 h静脉泵入。溶栓结束后24 h,复查颅脑CT排除出血后,实验组予替罗非班(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20090328)0.4 μg/(kg·min)静脉推注,持续30 min(总剂量≤1 mg),后静脉泵入0.1 μg/(kg·min)维持48 h,同时联合胶体溶液[羟乙基淀粉(山东齐鲁药业有限公司,国药准字H20033772)500 mL/(次·d)或低分子右旋糖苷(江苏华阳制药有限公司,国药准字H320224445)500 mL/(次·d)]静脉滴注。2组均给予阿司匹林肠溶片(德国拜耳医药保健公司,国药准字HJ20160685)0.1 g/(次·d)+硫酸氢氯吡格雷片(杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司,国药准字H20171238)75 mg/(次·d),口服21 d后改为阿司匹林肠溶片0.1 g/(次·d)。随访90 d,实验组中2例退出研究,原因分别为胃肠道反应和急性心肌梗死。

1.2.2 观察指标及评价标准 自溶栓至第10天,监测血小板计数,至少有1次血小板计数低于溶栓后基线水平50%则记为发生血小板减少。自溶栓至第3天,观察严重出血(颅内出血、腹膜后出血、消化道出血等)、轻微出血(皮肤黏膜出血、牙龈出血等)事件及血小板减少发生情况以评价其安全性。

分别于治疗1、3、7、14、30 d后采用NIHSS评分[从0分(无卒中症状)至42分(严重卒中)]评价神经功能缺损程度。治疗14、30 d后,以入院时NIHSS评分为基线评价其疗效:NIHSS评分下降>90%为痊愈,下降46%~90%为显效,下降18%~45%为有效,下降<18%或升高为无效。分别于治疗14、30、90 d后采用改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)[从0分

表1 2组患者基线资料比较

项目	对照组(80例)	实验组(80例)	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$ )	69.04±10.91	67.56±11.93	0.810	0.419
男性/[例(%)]	51(63.75)	42(53.84)	1.600	0.206
吸烟/[例(%)]	20(25.00)	22(28.20)	0.208	0.648
饮酒/[例(%)]	24(20.00)	20(25.64)	0.373	0.541
高血压/[例(%)]	54(67.50)	48(61.54)	0.613	0.433
糖尿病/[例(%)]	29(36.25)	26(33.33)	0.148	0.700
高血脂/[例(%)]	33(41.25)	30(38.46)	0.128	0.720
既往卒中史/[例(%)]	26(32.50)	25(32.05)	0.004	0.952
ONT/(min, $\bar{x}\pm s$ )	154.19±63.39	151.24±55.85	0.309	0.757
入院NIHSS/(分, $\bar{x}\pm s$ )	5.96±4.04	6.27±5.39	0.405	0.686

(无症状)至6分(死亡)]评价神经功能的恢复程度:分值 $\leq 2$ 分表示良好功能结局,分值 $> 2$ 分表示不良功能结局。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 27.0软件处理数据。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验;不符合正态分布或方差不齐者,以中位数和四分位间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 $\chi^2$ 或校正卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2组血小板减少情况比较

实验组2例未完成研究,最终纳入78例。自溶栓至第10天,实验组和对照组分别出现血小板减少6例和4例,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表2。实验组应用替罗非班期间出现4例,因不能排除发热所致血小板减少可能,且患者无明显出血症状,血小板计数 $> 10 \times 10^9/L$ ,故未中断替罗非班使用。

### 2.2 2组出血情况比较

自溶栓至第3天,实验组出现轻微出血5例,包括牙龈出血4例,皮下瘀斑1例;对照组出现轻微出血3例,包括牙龈出血2例,出现皮下瘀斑1例;2组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。2组均无颅内出血、消化道出血等严重出血。

### 2.3 2组NIHSS评分及疗效比较

治疗1、3 d后,2组NIHSS评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗7、14、30 d后,实验组的NIHSS评分低于对照组( $P < 0.05$ ),见表3。治疗14、30 d后,实验组疗效优于对照组( $P < 0.05$ ),见表4、表5。

### 2.4 2组mRS评分比较

治疗14、30、90 d后,实验组mRS评分低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表6。

## 3 讨论

阿替普酶是目前唯一被监管机构批准的溶栓药

物<sup>[6,7]</sup>,溶栓后抗血小板治疗是防止病情恶化的关键。GP II b/III a受体作为纤维蛋白原和血小板之间的桥接配体,以封闭的构象与胞外域相互作用,在血小板和巨核细胞的细胞膜上特异性表达。GP II b/III a受体替罗非班使血小板不能与其配体(包括纤维蛋白原、纤维蛋白、vWF和玻连蛋白)结合,通过重新配置,既能抑制血小板血栓的形成,又能抑制纤维蛋白在已形成的血栓上沉积<sup>[5,8]</sup>。且其具有改善脑神经和血小板功能、提高免疫功能、降低炎症反应的优势<sup>[9,10]</sup>。本研究与既往研究<sup>[11,12]</sup>结果一致,均认为静脉溶栓后的急性缺血性脑卒中患者早期使用替罗非班可能改善神经功能且未增加出血事件风险。目前在关于国内关于静脉溶栓后使用替罗

表2 2组血小板减少情况比较[例(%)]

组别	例数	1 d ~ 3 d	3 d ~ 10 d	1 d ~ 10 d
对照组	80	2(2.50)	2(2.50)	4(5.00)
实验组	78	4(5.13)	2(2.56)	6(7.69)
$\chi^2$ 值		0.201	0.000	0.136
P值		0.654	1.000	0.713

表3 溶栓后2组NIHSS评分比较[分, M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

时间	对照组(80例)	实验组(78例)	U值	P值
1 d	3.0(1.00, 6.75)	3.0(1.00, 6.00)	3075.5	0.867
3 d	2.5(1.00, 6.75)	3.0(1.00, 4.00)	2902.0	0.445
7 d	2.0(1.00, 6.00)	1.0(0.00, 3.00)	2269.5	0.003
14 d	2.0(0.00, 5.00)	1.0(0.00, 1.25)	2098.5	<0.001
30 d	1.0(0.00, 3.00)	0.0(0.00, 1.00)	1947.5	<0.001

表4 2组治疗14天疗效比较[例(%)]

组别	例数	治愈	有效	显效	无效
对照组	80例	24(30.00)	28(35.00)	14(17.50)	14(17.50)
实验组	78例	37(47.44)	35(44.87)	2(2.56)	4(5.13)
$\chi^2$ 值		2184.0			
P值		<0.001			

表5 2组治疗30天疗效比较[例(%)]

分组	例数	治愈	有效	显效	无效
对照组	80例	32(40.00)	31(38.75)	8(10.00)	9(11.25)
实验组	78例	56(71.80)	21(26.92)	0(0.00)	1(1.28)
$\chi^2$ 值		1969.0			
P值		<0.001			

表6 2组mRS评分比较[例(%)]

组别	例数	14 d		30 d		90 d	
		$\leq 2$ 分	$> 2$ 分	$\leq 2$ 分	$> 2$ 分	$\leq 2$ 分	$> 2$ 分
对照组	80例	61(76.25)	19(23.75)	66(82.50)	14(17.50)	70(87.50)	10(12.50)
实验组	78例	69(88.46)	9(11.54)	73(93.59)	5(6.41)	76(97.44)	2(2.56)
$\chi^2$ 值		2739.0		2774.0		2810.0	
P值		0.045		0.033		0.019	

非班的最佳剂量正在进行RESET试验(NCT05188417)研究。此前,替罗非班在血栓切除术中的疗效已在RESCUE BT试验(ChiCTR-IOR-17014167)中进行过评估<sup>[13]</sup>。

急性缺血性脑卒中患者均可能出现血流动力学不稳定。相较晶体而言,胶体能更好地维持血压和血液循环<sup>[14]</sup>,原因是胶体溶液达到同样灌注效果所用的剂量更少,血管内的滞留时间更长,能更好地维持血流动力学的稳定性。羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch, HES)通过增加血浆胶体渗透压扩充血容量,减少缺血和再灌注损伤,维持脑组织血流动力学的稳定。HES还可以通过抑制肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 和核转录因子 $\kappa$ B(nuclear transcription factor, NF- $\kappa$ B),下调脑血管内皮细胞表面细胞间黏附因子-1 mRNA的转录来减轻炎性损伤<sup>[15]</sup>。脑卒中急性期易发生血脑屏障破坏的风险,这与神经功能结果密切相关<sup>[16]</sup>,动物实验表明<sup>[17]</sup>HES可以缓解大脑中动脉闭塞、严重的脑损伤等原因所导致血脑屏障的通透性增加。但需要注意的是,HES在使用过程中存在加重脑水肿、诱发心力衰竭及肾损伤的风险。本研究中羟乙基淀粉并非长期使用,在使用过程中需加强肾功能、心功能的监测。

低分子右旋糖苷又称右旋糖酐40葡萄糖注射液,由蔗糖经由肠膜状串珠发菌发酵而成,通过提高胶体渗透压将组织外液的水分引入血管内稀释血液而扩充血容量,促进血压稳定的基础上增加脑灌注,挽救神经元损伤。右旋糖苷表面带有负电子,在表面粗糙的血管进行有效填充,抑制红细胞在血管表面黏附,从而有效阻止红细胞和血小板聚集<sup>[18]</sup>。此外,右旋糖苷通过补充必需氨基酸,为受损细胞供能以及降低炎性因子水平等,加速受损神经细胞恢复<sup>[18]</sup>。有研究表明右旋糖苷能有效降低血清胆固醇而达到调脂作用<sup>[19]</sup>。在低分子右旋糖苷联合静脉溶栓治疗前循环缺血性脑卒中的研究中<sup>[20]</sup>,结果显示联合用药比单独溶栓治疗在改善神经功能及预后方面取得了更好的临床疗效。糖尿病患者应用时需加入胰岛素注射液以中和葡萄糖,并且动态监测血糖,防止血糖升高以及并发症的发生。

在本研究中,急性缺血性脑卒中溶栓后序贯替罗非班联合短期胶体扩容治疗较单静脉溶栓治疗更有效,且随访90天表明,随着时间的推移,实验组患者的神经功能恢复程度较对照组更明显,这种辅助治疗策略可能提高了静脉溶栓后再灌注的速度、完整性和耐久性。本研究也存在一定的局限性,一方面在治疗过

程中遇到血压过低过高时会使用药物干预血压,另一方面患者输入的液体量难免有不平衡,可能会影响个别患者的脑灌注,但这些影响因素的对预后的敏感性较低,对整体分析结果的影响甚微。

综上所述,急性缺血性脑卒中溶栓后序贯替罗非班联合短期胶体扩容治疗安全有效,能够改善患者预后,提高患者的生活质量。考虑到本研究为单中心,尚需具有高度严谨性、大样本量的多中心研究进一步的有效确定静脉溶栓后序贯替罗非班联合胶体扩容治疗急性缺血性脑卒中的疗效。

## 参考文献

- [1] 王陇德,彭斌,张鸿祺,等.《中国脑卒中防治报告2020》概要[J].中国脑血管病杂志,2022,19(2):136-144.
- [2] Faizy TD, Brooks G, Heit JJ, et al. Association Between Intravenous Thrombolysis and Clinical Outcomes Among Patients With Ischemic Stroke and Unsuccessful Mechanical Reperfusion[J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(5): e2310213.
- [3] Zheng X, Ren B, Gao Y. Tight junction proteins related to blood-brain barrier and their regulatory signaling pathways in ischemic stroke[J]. Biomed Pharmacother, 2023,165:115272.
- [4] Fisher M, Savitz SI. Pharmacological brain cytoprotection in acute ischaemic stroke-renewed hope in the reperfusion era[J]. Nat Rev Neurol, 2022, 18(4): 193-202.
- [5] Yang M, Huo X, Miao Z, et al. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa Receptor Inhibitor Tirofiban in Acute Ischemic Stroke[J]. Drugs, 2019, 79(5): 515-529.
- [6] Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. Eur Stroke J, 2021, 6(1): I-LXII.
- [7] Powers WJ, Rabinstein AA, 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): e344-e418.
- [8] 中国卒中学会,中国卒中学会神经介入分会,中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会.介入学组替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识[J].中国卒中杂志,2019,14(10):1034-1044.
- [9] 李永,刘彬,王荣.替罗非班对急性脑梗死患者炎性因子及免疫功能的影响研究[J].重庆医学,2021,50(4):630-633.
- [10] 马欢.替罗非班对急性脑梗死患者炎性因子及免疫功能的影响研究[J].中国实用医药,2022,17(10):115-118.
- [11] Zhang Y, Wang J, Ma Z, et al. Prospective pilot study of tirofiban in progressive stroke after intravenous thrombolysis[J]. Front Neurol, 2022, 13: 982684.
- [12] Wu C, Sun C, Wang L, et al. Low-Dose Tirofiban Treatment Improves Neurological Deterioration Outcome After Intravenous Thrombolysis[J]. Stroke, 2019, 50(12): 3481-3487.
- [13] Qiu Z, Li F, Sang H, et al. Effect of Intravenous Tirofiban vs Placebo Before Endovascular Thrombectomy on Functional Outcomes in Large Vessel Occlusion Stroke: The RESCUE BT Randomized Clinical Trial[J]. JAMA, 2022, 328(6): 543-553.
- [14] Reiterer C, Kabon B, Halvorson S, et al. Hemodynamic Responses to Crystalloid and Colloid Fluid Boluses during Noncardiac Surgery[J]. Anesthesiology, 2022, 136(1): 127-137.
- [15] Fujita A, Matsuzaka M, Metoki N, et al. Clinical Outcomes and Medical Costs of Hydration Therapy with Hydroxyethyl Starch (130/0.4) or Acute Single Infarction[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(5): 105705.

- [29] Lei J, Chen Z, Song S, et al. Insight Into the Role of Ferroptosis in Non-neoplastic Neurological Diseases[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020, 14: 231.
- [30] Rogers JT, Lahiri DK. Metal and inflammatory targets for Alzheimer's disease[J]. *Curr Drug Targets*, 2004, 5(6): 535-551.
- [31] Dare LR, Garcia A, Soares CB, et al. The Reversal of Memory Deficits in an Alzheimer's Disease Model Using Physical and Cognitive Exercise[J]. *Front Behav Neurosci*, 2020, 14: 152.
- [32] Hambright WS, Fonseca RS, Chen L, et al. Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration[J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 8-17.
- [33] Zhang L, Liu W, Liu F, et al. IMCA Induces Ferroptosis Mediated by SLC7A11 through the AMPK/mTOR Pathway in Colorectal Cancer[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 1675613.
- [34] Ryu JC, Zimmer ER, Rosa-Neto P, et al. Consequences of Metabolic Disruption in Alzheimer's Disease Pathology[J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(3): 600-610.
- [35] Butterfield DA, Boyd-Kimball D. Oxidative Stress, Amyloid-beta Peptide, and Altered Key Molecular Pathways in the Pathogenesis and Progression of Alzheimer's Disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(3): 1345-1367.
- [36] Han J, Park H, Maharana C, et al. Alzheimer's disease-causing presenilin-1 mutations have deleterious effects on mitochondrial function[J]. *Theranostics*, 2021, 11(18): 8855-8873.
- [37] Wang C, Cai X, Wang R, et al. Neuroprotective effects of verbasoside against Alzheimer's disease via the relief of endoplasmic reticulum stress in A $\beta$ -exposed U251 cells and APP/PS1 mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 309.
- [38] Kapralov AA, Yang Q, Dar HH, et al. Redox lipid reprogramming commands susceptibility of macrophages and microglia to ferroptotic death[J]. *Nat Chem Biol*, 2020, 16(3): 278-290.
- [39] Bok E, Leem E, Lee BR, et al. Role of the Lipid Membrane and Membrane Proteins in Tau Pathology[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 653815.
- [40] Kawarabayashi T, Shoji M, Younkin LH, et al. Dimeric amyloid beta protein rapidly accumulates in lipid rafts followed by apolipoprotein E and phosphorylated tau accumulation in the Tg2576 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2004, 24(15): 3801-3809.
- [41] King ME, Gamblin TC, Kuret J, et al. Differential assembly of human tau isoforms in the presence of arachidonic acid[J]. *J Neurochem*, 2000, 74(4): 1749-1757.
- [42] Zhang YH, Wang DW, Xu SF, et al. alpha-Lipoic acid improves abnormal behavior by mitigation of oxidative stress, inflammation, ferroptosis, and tauopathy in P301S Tau transgenic mice[J]. *Redox Biol*, 2018, 14: 535-548.
- [43] Ma S, Henson ES, Chen Y, et al. Ferroptosis is induced following siramesine and lapatinib treatment of breast cancer cells[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2307.
- [44] Basuli D, Tesfay L, Deng Z, et al. Iron addiction: a novel therapeutic target in ovarian cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(29): 4089-4099.
- [45] Hambright WS, Fonseca RS, Chen L, et al. Ablation of ferroptosis regulator glutathione peroxidase 4 in forebrain neurons promotes cognitive impairment and neurodegeneration[J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 8-17.
- [46] Speer RE, Karuppagounder SS, Basso M, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylases as targets for neuroprotection by "antioxidant" metal chelators: From ferroptosis to stroke[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62: 26-36.
- [47] 刘春艳, 滑蓉蓉, 邢岩. 载脂蛋白E与阿尔茨海默病的关系[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(4): 424-427.
- [48] Ayton S, Faux NG, Bush AI. Ferritin levels in the cerebrospinal fluid predict Alzheimer's disease outcomes and are regulated by APOE[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6760.
- [49] Goozee K, Chatterjee P, James I, et al. Elevated plasma ferritin in elderly individuals with high neocortical amyloid-beta load[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(8): 1807-1812.
- [50] Li X, Zhang J, Li D, et al. Astrocytic ApoE reprograms neuronal cholesterol metabolism and histone-acetylation-mediated memory[J]. *Neuron*, 2021, 109(6): 957-970.
- [51] Shi Y, Yamada K, Liddel SA, et al. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy[J]. *Nature*, 2017, 549(7673): 523-527.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第80页)

- [16] Candelario-Jalil E, Dijkhuizen R M, Magnus T. Neuroinflammation, Stroke, Blood-Brain Barrier Dysfunction, and Imaging Modalities[J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1473-1486.
- [17] Gerhartl A, Hahn K, Neuhoff A, et al. Hydroxyethylstarch (130/0.4) tightens the blood-brain barrier in vitro[J]. *Brain Res*, 2020, 1727: 146560.
- [18] 贾耀辉, 陈慧敏, 郭贤利, 等. 术前应用低分子右旋糖酐对老年缺血性脑血管病变颅内血管支架成形术凝血功能和炎性因子的影响[J]. *广东医学*, 2017, 38(8): 1264-1267.
- [19] Jawad I, Bin TH, Irfan M, et al. Dietary Supplementation of Microbial Dextran and Inulin Exerts Hypocholesterolemic Effects and Modulates Gut Microbiota in BALB/c Mice Models[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5314.
- [20] 潘生英, 王岩. 阿替普酶静脉溶栓联合右旋糖酐治疗前循环缺血性脑卒中的效果观察[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2017, 27(6): 522-525.

(本文编辑:唐颖馨)