

缺血性脑卒中患者血浆1-磷酸鞘氨醇表达水平及风险列线图构建

金保云*, 刘源, 郝江杰, 李贝贝, 关红军#

牡丹江医学院公共卫生学院, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2024年4月16日; 录用日期: 2024年5月9日; 发布日期: 2024年5月16日

摘要

目的: 探索缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)患者血浆1-磷酸鞘氨醇(Sphingosine 1-phosphate, S1P)的水平变化并构建风险列线图模型。方法: 选择2022年9月至2023年9月牡丹江红旗医院神经内科收治的113例IS患者为病例组。选取同期本院健康体检者146例为健康对照组。采用液相色谱联用质谱检测两组血浆S1P水平并绘ROC曲线, 进行Logistic回归分析, 并构建列线图风险模型。H-L拟合优度检验及校准曲线评价该列线图模型的预测效能。结果: IS组血浆S1P水平明显低于健康对照组为120.02 (97.90, 153.40) ng/mL比193.2 (158.77, 281.31) ng/mL, $P < 0.001$ 。血浆S1P水平诊断IS的截断值为150.82 ng/mL, 曲线下面积为0.8441, 灵敏度为78.8%, 特异度为74.3%。二元Logistic回归分析表明, 性别、BMI、血糖和高血压是IS发生的危险因素($P < 0.05$)。模型ROC曲线下面积为0.974, 95%CI为0.959~0.989; H-L拟合优度检验 $\chi^2 = 4.529$, $P = 0.873$; 模型预测IS患者发生的观测值和模型预测值基本一致, 该模型具有较好的预测效能。结论: IS患者血浆S1P水平显著下降, S1P可能作为IS诊断的潜在生物标志物, 为脑卒中诊治提供新的策略且构建的关于IS发生风险的列线图结果表明模型可以较好地预测IS发生的风险, 用于指导临床实践。

关键词

缺血性脑卒中, 生物标志物, 风险列线图

Construction of Plasma Sphingosine 1-Phosphate Expression Level and Risk Nomogram in Patients with Ischemic Stroke

Baoyun Jin*, Yuan Liu, Jiangjie Hao, Beibei Li, Hongjun Guan#

School of Public Health, Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 金保云, 刘源, 郝江杰, 李贝贝, 关红军. 缺血性脑卒中患者血浆 1-磷酸鞘氨醇表达水平及风险列线图构建[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 901-910. DOI: 10.12677/acm.2024.1451505

Abstract

Objective: To explore the changes in plasma sphingosine 1-phosphate (S1P) levels of Ischemic stroke patients and to construct a risk nomogram model for ischemic stroke patients. **Methods:** 113 IS patients admitted to the Department of Neurology of Mudanjiang Red Flag Hospital from September 2022 to September 2023 were selected as the case group. A total of 146 healthy subjects were selected as the control group. The plasma S1P level of the two groups was detected by liquid chromatography combined with mass spectrometry and an ROC curve was drawn, Logistic regression analysis was performed, and the risk model of the nomogram was constructed. H-L goodness of fit test and calibration curve were used to evaluate the prediction efficiency of the nomogram. **Results:** Plasma S1P level in the IS group was significantly lower than that in the healthy control group (120.02 (97.90, 153.40) ng/mL vs. 193.2 (158.77, 281.31) ng/mL, $P < 0.001$). ROC curve showed that the cutoff value of plasma S1P level for the diagnosis of IS was 150.82 ng/mL, the area under the curve was 0.8441, the sensitivity was 78.8%, and the specificity was 74.3%. Multivariate Logistic regression analysis showed that gender, BMI, blood glucose, and hypertension were risk factors for the development of IS ($P < 0.05$). The area under the ROC curve predicted by the model was 0.974, and the 95%CI was 0.959~0.989. H-L goodness of fit test $\chi^2 = 4.529$, $P = 0.873$; the overall trend of the correction curve predicted by the model was consistent with the ideal curve, indicating that the model had good goodness of fit and good prediction efficiency. **Conclusion:** Plasma S1P levels are significantly decreased in patients with IS. S1P may be used as a potential biomarker for the diagnosis of IS, providing a new strategy for the diagnosis and treatment of stroke. The results of the constructed nomogram on the risk of IS development indicate that the model can better predict the risk of IS development, and can be used to guide clinical practice.

Keywords

Ischemic Stroke, Biomarkers, Risk Nomogram

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着人口增长和老龄化, 神经系统疾病的负担正在成为全球性的问题, 而脑卒中表现尤为显著。根据 2019 年脑卒中负担研究显示, 脑卒中不仅是全球范围内的第二大死亡原因, 也是造成残疾的最常见原因之一, 占高收入国家医疗保健费用的 3% 至 7% [1] [2]。其中缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)作为最常见的卒中类型, 研究表明 2019 年缺血性卒中占所有卒中事件的 62.4% [3] [4], 其发病急且后果严重, 所以及时识别卒中极其重要。目前缺血性卒中中主要依据临床诊断及辅助检查, 由于治疗时间窗的狭窄、技术要求的限制以及一些禁忌症问题[5], 卒中的预后效果较差, 缺乏对危险因素的掌握和亟待发现其生物标记物用于 IS 的早期辅助诊断及预后指导。

1-磷酸鞘氨醇(Sphingosine 1-phosphate, S1P)是一种具有生物活性的多效鞘磷脂[6]。实验证明, S1P 通过与细胞表面五种已知的 G 蛋白偶联的 1-磷酸鞘氨醇受体(S1P1-5)结合, 许多细胞活动过程受自分泌和旁分泌方法的调节, 如细胞增殖、细胞存活、细胞侵袭、血管成熟和血管生成[7]等。研究表明, S1P1

受体对于发育过程中的血管成熟至关重要,并促进内皮细胞迁移、血管生成和屏障功能[8]。Nitzsche 等[9]研究发现在缺血的大脑中,S1P 信号在维持缺血半暗区灌注和微血管通畅方面发挥着关键作用,利用血脑屏障穿透的 S1P1 激动剂可以作为一种保护神经的治疗策略,从而增强血管生成、维持血管通透性,促进血流灌注和微循环通畅,保护神经组织免受缺血损伤。血浆 S1P 来源于多种细胞来源,与高密度脂蛋白和白蛋白相关[10]。高密度脂蛋白诱导的血管舒张以及内皮上的屏障促进作用都归因于 S1P 信号传导[11],高密度脂蛋白的许多内皮保护作用可能是由于 S1P 对内皮 S1P 受体的作用。芬戈莫德通过调节 S1P 受体介导的作用表明,其治疗活性可能是由于调节特定淋巴细胞亚群向中枢神经系统的迁移,并直接作用于神经细胞[12]。Zhu [13]等采用大鼠脑缺血模型的研究发现,芬戈莫德可以显著降低缺血大鼠的梗死面积,促进神经功能恢复,降低血脑屏障通透性,通过抑制白细胞的转移和活化,从而减少炎症反应和血管损伤。目前已有研究表明,对于急性和前脑循环闭塞性卒中患者,芬戈莫德可以在开始治疗后 72 小时内安全服用,它可以降低微血管通透性,减少神经功能障碍,并有助于改善预后[14]。既往研究还表明,冠状动脉疾病患者的 S1P 水平降低,提示 S1P 可能与动脉粥样硬化性疾病的发病机制有关[15]。本研究旨在探讨 S1P 在 IS 诊断中的预测价值,为 IS 的诊断提供新的治疗思路,同时探索发生 IS 的相关危险因素,构建预测风险列线图,为脑卒中病情进展评估及精准化治疗提供新的策略。

2. 研究与方法

2.1. 研究对象、资料和样本采集

选择牡丹江医学院附属红旗医院神经内科收治的 2022 年 9 月至 2023 年 9 月的 113 例 IS 患者为病例组(IS 组)。纳入标准如下:① 年龄 ≥ 18 岁,② 病例组需经 CT 或 MRI 扫描确诊为 IS,病例的临床症状和体征需符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》[16]。采用年龄、性别与病例组相匹配的方式,选取同期在本院体检中心进行体检的 146 例健康者作为对照组。排除标准如下:① 神经系统异常表现的患者。② 意识不清或依从性差的患者。③ 临床资料缺失者。收集两组患者的一般情况和临床生化指标,采集每个研究对象的晨起空腹外周静脉血 5 mL 经离心 10 分钟 $1000\times g$ 处理后取上清并置于 -80°C 超低温冰箱保存用于检测。

2.2. 血浆 S1P 检测

采用液相色谱串联质谱法测定人血浆中 S1P 的含量,前处理采用甲醇蛋白沉淀法,于 Avanti Polar Lipids 公司选购化合物 S1P 和内标 C17-S1P 的标准品,纯度达 99% 以上;于 Fisher 公司选购色谱纯甲酸和乙腈;于上海阿拉丁生化科技股份有限公司购买二甲基亚砜(DMSO)。

2.3. 统计学分析

SPSS26.0 软件用于处理和分析数据。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用独立样本 t 检验进行两组间的比较;不符合正态分布的定量资料采用 $M(QR)$ 表示,使用 Mann-Whitney U 检验进行分析。定性资料采用 $(n, \%)$ 表示,使用 χ^2 检验进行两组间比较。通过 ROC 曲线计算 S1P 诊断 IS 的截断值。采用单因素 Logistic 分析 IS 相关影响因素,建立二元 Logistic 回归模型。通过 Rstudio 4.2.1 软件绘制列线图并评估模型有效性,指导临床医务人员及患者的二级预防。

3. 结果

3.1. 一般状况比较

本研究共纳入 113 例 IS 患者和 146 例健康对照者。如表 1 所示,两组间球蛋白、总胆固醇水平、甘

油三酯水平、血清低密度脂蛋白水平、糖尿病、冠心病、吸烟、饮酒和饮茶比较, 差异无统计学意义; 两组间性别、年龄、BMI、总蛋白水平、白蛋白、血糖、血清高密度脂蛋白水平、高血压、体育锻炼和S1P水平比较, 组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

Table 1. Comparison of baseline data between the ischemic stroke group and healthy control group

表 1. 缺血性脑卒中组和健康对照组基线资料比较

Item	IS group (n = 113)	Control group (n = 146)	t value	P value
Sex/n (%)			22.305	<0.001
Male	76 (67.3)	55 (37.7)		
Female	37 (32.7)	91 (62.3)		
Age/year	64 (16)	48 (41.57)	8.91	<0.001
BMI/(kg/m ²)	24.45 ± 1.35	22.45 ± 2.20	-8.501	<0.001
TP (g/L)	68.80 ± 5.43	75.88 ± 4.59	11.356	<0.001
ALB (g/L)	38.32 ± 3.54	44.48 ± 3.12	14.865	<0.001
GLOB (g/L)	30.39 ± 4.65	31.38 ± 3.74	1.899	0.059
GLU (mmol·L ⁻¹)	5.92 (2.81)	5.28 (0.78)	4.96	<0.001
CHOL (mmol·L ⁻¹)	4.54 ± 1.24	4.72 ± 0.63	1.465	0.144
TG (mmol·L ⁻¹)	1.20 (0.81)	1.12 (0.74)	1.32	0.186
HDL-C (mmol·L ⁻¹)	0.95 (0.33)	1.24 (0.25)	-7.315	<0.001
LDL-C (mmol·L ⁻¹)	4.02 ± 16.82	2.52 ± 0.45	-1.075	0.283
Hypertension/n (%)	70 (61.9)	56 (38.4)	14.19	<0.001
Diabetes/n (%)	46 (40.7)	64 (43.2)	0.156	0.693
CHD/n (%)	61 (54)	66 (45.2)	1.963	0.161
Smoke/n (%)	54 (47.8)	57 (39)	1.990	0.158
Drink/n (%)	47 (41.6)	59 (40.4)	0.037	0.848
Drink tea/n (%)	53 (46.9)	68 (46.6)	0.003	0.958
Exercise/n (%)	52 (46)	90 (61.6)	6.280	0.012
NIHSS score	3 (2, 5)	/	15.248	/
S1P (ng/mL)	120.02 (55.5)	193.2 (122.54)	-9.495	<0.001

注: BMI 为体重指数, TP 为总蛋白; ALB 为白蛋白; GLOB 为球蛋白; GLU 为空腹血糖; CHOL 为总胆固醇; TG 为甘油三酯; HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇; CHD 为冠状动脉粥样硬化性心脏病; S1P 为 1-磷酸鞘胺醇。

3.2. 两组 S1P 水平比较

如图 1 所示, IS 组血浆 S1P 水平明显低于健康对照组为 120.02 (97.90, 153.40) ng/mL 比 193.2 (158.77, 281.31) ng/mL, $P < 0.001$ 。

3.3. 血浆 S1P 水平诊断 IS 的 ROC 曲线

纳入 113 例 IS 患者与 146 例健康对照者的血浆 S1P 表达水平(图 2), 曲线下面积为 0.8441, 其 95%CI

为 0.7984~0.8898 ($P < 0.001$), 截断值为 150.82 ng/mL, 灵敏度为 78.8%, 特异度为 74.3%。

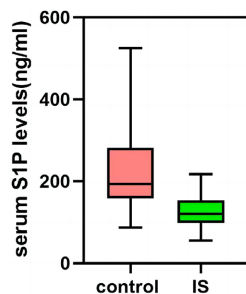


Figure 1. Comparison of plasma S1P levels between 2 groups

图 1. 2 组血浆 S1P 水平比较

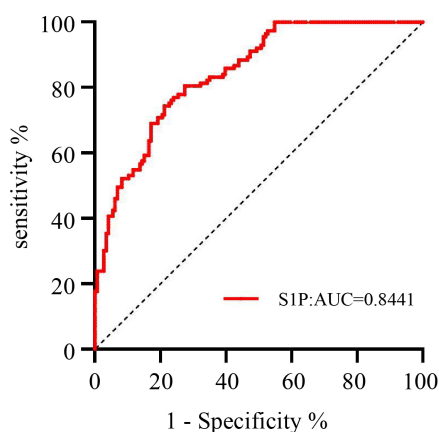


Figure 2. Plasma S1P level predicted the ROC curve of IS

图 2. 血浆 S1P 水平预测 IS 的 ROC 曲线

3.4. 回归分析

以是否发生缺血性脑卒中作为因变量, 单因素分析结果中具有统计学意义的(性别、年龄、BMI 等)作为自变量, 进行二元 Logistic 回归分析, 以确定它们对脑卒中发病的影响。具体赋值记录见表 2。表 3 结果所示: 男性发生缺血性卒中的风险稍高于女性($OR = 3.339$, 95%CI 1.07~10.422, $P = 0.038$); BMI 越高卒中风险越高, 差异具有统计学意义($OR = 1.713$, 95%CI 0.798~1.037, $P = 0.001$); 较高的血糖水平将会增加缺血性脑卒中发生的风险, 差异具有统计学意义($OR = 1.354$, 95%CI 0.038~1.306, $P = 0.024$); 高血压可使缺血性脑卒中发生的风险增加, 差异具有统计学意义($OR = 4.0781$, 95%CI 0.214~1.706, $P = 0.013$); 白蛋白和 S1P 水平的降低可能是 IS 的危险因素。

Table 2. Variable assignment table

表 2. 变量赋值表

变量	赋值
性别(1)	女 = 0; 男 = 1
年龄	实测值
BMI	实测值

续表

总蛋白	实测值
白蛋白	实测值
血糖	实测值
HDL-C	实测值
高血压(1)	无 = 0; 有 = 1
体育锻炼(1)	无 = 0; 有 = 1
S1P	实测值

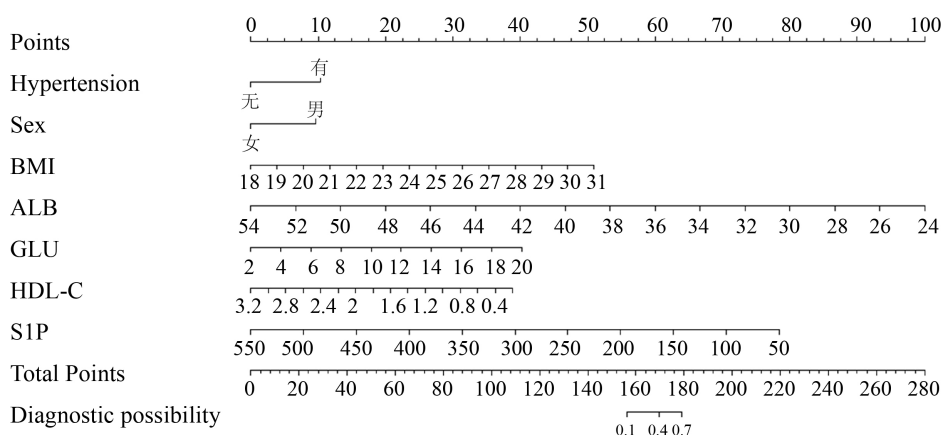
Table 3. Logistic regression analysis of influencing factors of IS incidence

表 3. IS 发病影响因素的 Logistic 回归分析

变量	β 值	标准误	Wald χ^2	P 值	OR	95%CI
性别(1)	1.206	0.581	4.309	0.038	3.339	(1.07~10.422)
年龄	0.025	0.021	1.386	0.239	1.026	(0.983~1.07)
BMI	0.538	0.155	12.109	0.001	1.713	(0.798~1.037)
总蛋白	-0.095	0.067	2.002	0.157	0.91	(0.58~0.894)
白蛋白	-0.328	0.11	8.889	0.003	0.72	(1.041~1.76)
血糖	0.303	0.134	5.11	0.024	1.354	(0.038~1.306)
HDL-C	-1.503	0.903	2.771	0.096	0.222	(1.344~12.372)
高血压(1)	1.406	0.566	6.163	0.013	4.078	(0.214~1.706)
体育锻炼(1)	-0.503	0.529	0.904	0.342	0.604	(0.969~0.991)
S1P	-0.02	0.006	12.5	0.001	0.98	(1.265~2.319)

3.5. 列线图模型构建及验证

依据多因素分析结果，纳入性别、BMI、白蛋白、血糖、高血压和 S1P，同时结合临床实际情况 HDL-C 亦纳入预测模型构建发生缺血性脑卒中风险预测的列线图模型(见图 3)。



注：Hypertension 为高血压；Sex 为性别；BMI 为体重指数；ALB 为白蛋白；GLU 为空腹血糖；HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇；S1P 为 1-磷酸鞘氨醇。

Figure 3. The histogram of the stroke risk prediction model

图 3. 脑卒中风险预测模型的列线图

C 统计量结果显示,该列线图模型预测缺血性脑卒中风险的曲线下面积为 0.974, (95%CI 0.959~0.989) (见图 4), 特异度为 91.1%, 敏感度为 98.9%。经 H-L 检验结果显示 $\chi^2 = 4.529$, $P = 0.873$; 结果表明模型在预测缺血性脑卒中患者发生风险方面具有较好的校准度(见图 5)。模型的预测值与实际观测值之间的一致性较高, 对于临床预后评估具有积极意义。

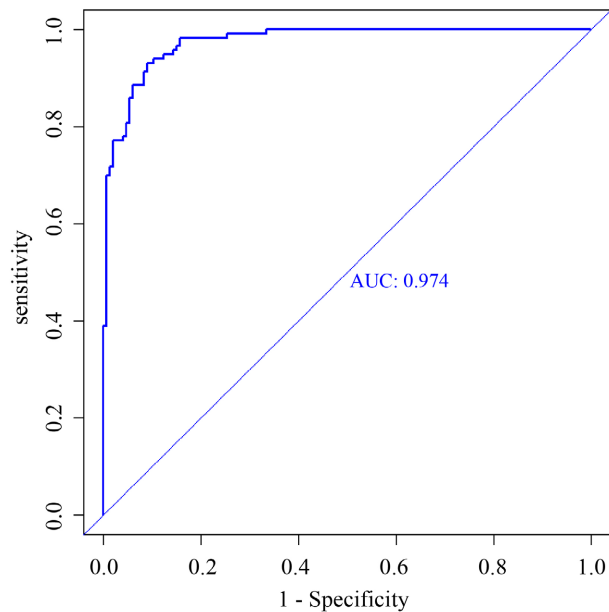


Figure 4. ROC curve of stroke risk prediction model

图 4. 脑卒中风险预测模型的 ROC 曲线

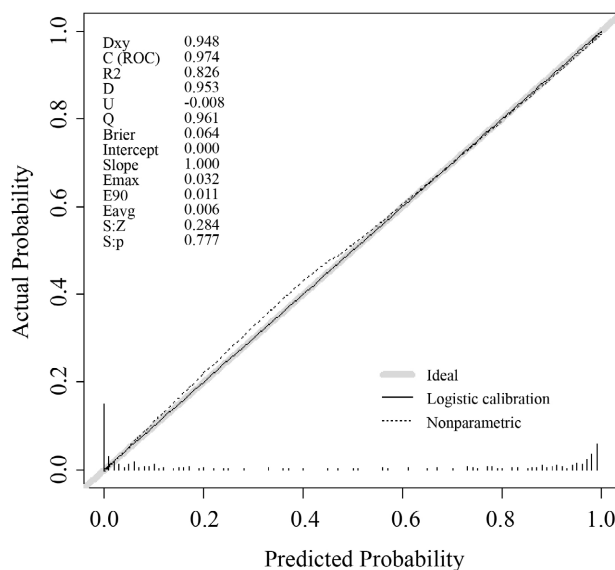


Figure 5. Calibration curve of stroke risk prediction model

图 5. 脑卒中风险预测模型的校准曲线

4. 讨论

目前脑卒中的高发病率, 后遗症的高负担仍然十分显著, 寻找脑卒中的生物标记物和建立最佳的预

测模型对脑卒中预防具有重要的临床意义。本课题拟在前期工作基础上,通过检测血液中 S1P 水平,结合常见危险因素,建立并验证该模型,为临床上脑卒中的发病风险评估提供一种较为精确的方法。

白蛋白水平降低是导致卒中的重要因素。研究表明,卒中的风险随着白蛋白水平的降低而增加。动物实验证实了血清白蛋白对局灶性缺血的神经保护作用,一些研究表明,缺血性脑卒中患者在发病后白蛋白水平降低可能与预后不佳相关[17][18]。低白蛋白血症可能反映了患者的营养状况、炎症反应和全身代谢状态,这些因素都可能影响脑卒中患者的康复和预后。Dzidzic 等人[19]对 759 例脑卒中患者的研究表明,脑卒中患者血清白蛋白水平越高其预后不良的风险越低[20],血清白蛋白水平与脑卒中风险呈反比。

S1P 受体激动剂已被用于治疗多种疾病,特别是在自身免疫性疾病和癌症治疗中显示出潜力[21][22]。在脑卒中领域,S1P 及其受体也成为研究的热点。一些研究表明,S1P 在脑卒中后的神经保护和修复中发挥着重要作用。在心血管疾病中,血清 S1P 已被报道与人类冠状动脉疾病(CAD)的发病和严重程度密切相关,与动脉粥样硬化性疾病成负相关[23]。有研究表明,S1P 水平的降低可能与缺血性脑卒中的发展有关。S1P 通过调节血管生成、炎症反应、神经元保护等途径,参与了脑卒中的发病过程。因此,S1P 水平的降低可能会影响这些生物学过程,进而影响脑卒中的发展和预后。血浆 S1P 水平的降低可能是早期缺血性脑卒中的潜在生物标志物,可能提示疾病严重程度[24]。目前,我们越来越关注到高血压是脑卒中干预最常见的危险因素,这可能是由于高血压和内皮功能障碍引起的剪切力增加,从而加速了脑卒中的发生发展。高血压还以多种方式导致脑小血管疾病,包括灌注过低、长期的高血压会导致动脉壁的损伤和硬化,使得动脉变窄,增加了血栓形成的风险。血栓形成后,可能导致脑血管阻塞,从而引发缺血性脑卒中[25]。对于高血压管理对脑卒中风险的影响是明确的,有接受更强化治疗意愿的患者中,风险降低幅度更大[26]。当前,人口老龄化、糖尿病、高血压和高脂血症等危险因素患病率的不断增加,中国脑卒中负担也在增加[27]。值得注意的是,我国不同地区高血压的流行病学分布存在显著差异,其中以东北和华北地区最高[28],这一现象可能与东北地区喜食腌渍食品等饮食习惯有关。庞艳敏等[29]对辽宁省农村地区脑卒中复发现状及其危险因素的研究表明男性、超重或肥胖、缺乏锻炼、高血压、糖尿病等是脑卒中患病的主要危险因素,脑卒中的复发率较高,卒中的患病风险较重。国外 Baker 等人[30]的研究招募了急性缺血性卒中患者以研究血压以及预后的关系,在 150 毫米汞柱以上,血压每升高 10 毫米汞柱,缺血性脑卒中复发风险增加 4.2%。肥胖作为年轻人发生缺血性脑卒中的危险因素也是一个重要发现。肥胖可能通过多种途径增加患者患缺血性脑卒中的风险,包括影响血脂代谢、炎症反应、血管功能等。并提示这种关联可能部分通过高血压、糖尿病和/或其他与这些疾病相关的变量介导[31]。这与我们的研究有类似之处。BMI 对于脑卒中的发生也有显著的影响,这可能与东北地区的饮食习惯及严寒天气有关,高盐高糖的饮食加之严寒天气外出减少,缺乏体育锻炼,导致超重和肥胖的发生。鉴于如此大的疾病负担,在脑卒中的预防中,提高对脑卒中危险因素的认知至关重要。以及了解个人的脑卒中风险因素认知并采取相应的干预措施。优化血压控制,定期进行体重筛查和适当管理,以及通过立法、财政和其他公共措施减少脑卒中家庭的疾病负担。应强调适合大多数有卒中和心血管疾病风险人群的策略,对于东北地区和社会经济地位较低的人群需要更多的努力和更有效的干预措施。从生活干预入手,注意饮食习惯,加强健康教育、促进健康生活方式。

近几年,该模型已被用于预测脑出血、再灌注治疗后脑水肿和青年脑卒中患者的复发风险[32]。这种方法可以较好地反映每个危险因素对疾病的作用,并能直观地显示结果。本文我们构建的列线图对 IS 发生的风险有良好的性能,但本研究存在其不足,纳入的患者相对较少,且预测模型纳入的因素稍显单一,因此需要进一步增加样本量以使预测模型更加完善。其次,本研究只涉及一个医院的样本,而且地区比较局限单一,这会降低研究成果的代表性。同时,我们只测定了 1 个时点的 S1P 浓度,未对 S1P 的动态变化进行深入研究。尽管 S1P 在治疗方面显示出潜力,但其作用机制和安全性仍需要进一步深入研究。

综上所述,本研究发现 IS 患者血浆 S1P 水平显著降低,血浆 S1P 可作为脑缺血早期诊断的重要指标。血浆 S1P 与影像学指标联合应用有望为缺血性脑卒中的诊断和早期干预提供依据。本研究也构建了关于 IS 发生风险的列线图,结果表明模型可以较好地预测 IS 发生的风险,用于指导临床实践。

基金项目

黑龙江省基本科研业务费项目(自然科学类攀登计划)(2021-KYYWF-0464)。

参考文献

- [1] Feigin, V.L., Nichols, E., Alam, T., *et al.* (2019) Global, Regional, and National Burden of Neurological Disorders, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, **18**, 459-480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
- [2] Feigin, V.L., Roth, G.A., Naghavi, M., *et al.* (2016) Global Burden of Stroke and Risk Factors in 188 Countries, during 1990-2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet Neurology*, **15**, 913-924. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30073-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30073-4)
- [3] Capirossi, C., Laiso, A., Renieri, L., *et al.* (2023) Epidemiology, Organization, Diagnosis and Treatment of Acute Ischemic Stroke. *European Journal of Radiology Open*, **11**, Article ID: 100527. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2023.100527>
- [4] Feigin, V.L., Stark, B.A., Johnson, C.O., *et al.* (2021) Global, Regional, and National Burden of Stroke and Its Risk Factors, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet Neurology*, **20**, 795-820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- [5] 王淑娜, 缪朝玉. 脑卒中干细胞治疗机制及临床研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(2): 81-92.
- [6] Cartier, A. and Hla, T. (2019) Sphingosine 1-Phosphate: Lipid Signaling in Pathology and Therapy. *Science*, **366**, eaar5551. <https://doi.org/10.1126/science.aar5551>
- [7] Aarathi, J.J., Darendeliler, M.A. and Pushparaj, P.N. (2011) Dissecting the Role of the S1P/S1PR Axis in Health and Disease. *Journal of Dental Research*, **90**, 841-854. <https://doi.org/10.1177/0022034510389178>
- [8] Christoffersen, C., Obinata, H., Kumaraswamy, S.B., *et al.* (2011) Endothelium-Protective Sphingosine-1-Phosphate Provided by HDL-Associated Apolipoprotein M. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 9613-9618. <https://doi.org/10.1073/pnas.1103187108>
- [9] Nitzsche, A., Poittevin, M., Benarab, A., *et al.* (2021) Endothelial S1P(1) Signaling Counteracts Infarct Expansion in Ischemic Stroke. *Circulation Research*, **128**, 363-382. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316711>
- [10] Venkataraman, K., Lee, Y.M., Michaud, J., *et al.* (2008) Vascular Endothelium as a Contributor of Plasma Sphingosine 1-Phosphate. *Circulation Research*, **102**, 669-676. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.165845>
- [11] Argraves, K.M., Gazzolo, P.J., Groh, E.M., *et al.* (2008) High Density Lipoprotein-Associated Sphingosine 1-Phosphate Promotes Endothelial Barrier Function. *Journal of Biological Chemistry*, **283**, 25074-25081. <https://doi.org/10.1074/jbc.M801214200>
- [12] Brinkmann, V., Billich, A., Baumruker, T., *et al.* (2010) Fingolimod (FTY720): Discovery and Development of an Oral Drug to Treat Multiple Sclerosis. *Nature Reviews Drug Discovery*, **9**, 883-897. <https://doi.org/10.1038/nrd3248>
- [13] Zhu, X.Y., Ma, T.T., Li, Y., *et al.* (2023) Fingolimod Protects against Neurovascular Unit Injury in a Rat Model of Focal Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury. *Neural Regeneration Research*, **18**, 869-874. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.353500>
- [14] Fu, Y., Zhang, N., Ren, L., *et al.* (2014) Impact of an Immune Modulator Fingolimod on Acute Ischemic Stroke. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **111**, 18315-18320. <https://doi.org/10.1073/pnas.1416166111>
- [15] Kurano, M. and Yatomi, Y. (2018) Sphingosine 1-Phosphate and Atherosclerosis. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **25**, 16-26. <https://doi.org/10.5551/jat.RV17010>
- [16] 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.
- [17] Babu, M.S., Kaul, S., Dadheech, S., *et al.* (2013) Serum Albumin Levels in Ischemic Stroke and Its Subtypes: Correlation with Clinical Outcome. *Nutrition*, **29**, 872-875. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.12.015>
- [18] Bielewicz, J., Kurzepa, J., Czekajaska-Chehab, E., *et al.* (2016) Worse Neurological State during Acute Ischemic Stroke Is Associated with a Decrease in Serum Albumin Levels. *Journal of Molecular Neuroscience*, **58**, 493-496. <https://doi.org/10.1007/s12031-015-0705-4>

- [19] Dziedzic, T., Slowik, A. and Szczudlik, A. (2004) Serum Albumin Level as a Predictor of Ischemic Stroke Outcome. *Stroke*, **35**, E156-E158. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000126609.18735.be>
- [20] Chen, J., Fredrickson, V., Ding, Y., *et al.* (2013) Enhanced Neuroprotection by Local Intra-Arterial Infusion of Human Albumin Solution and Local Hypothermia. *Stroke*, **44**, 260-262. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.675462>
- [21] Chen, H., Wang, J., Zhang, C., *et al.* (2022) Sphingosine 1-Phosphate Receptor, a New Therapeutic Direction in Different Diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **153**, Article ID: 113341. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113341>
- [22] McGinley, M.P. and Cohen, J.A. (2021). Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators in Multiple Sclerosis and Other Conditions. *The Lancet (London, England)*, **398**, 1184-1194. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00244-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00244-0)
- [23] Soltau, I., Mudersbach, E., Geissen, M., *et al.* (2016) Serum-Sphingosine-1-Phosphate Concentrations Are Inversely Associated with Atherosclerotic Diseases in Humans. *PLOS ONE*, **11**, e0168302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168302>
- [24] Liu, J., Sugimoto, K., Cao, Y., *et al.* (2020) Serum Sphingosine 1-Phosphate (S1P): A Novel Diagnostic Biomarker in Early Acute Ischemic Stroke. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article No. 985. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00985>
- [25] Cipolla, M.J., Liebeskind, D.S. and Chan, S.L. (2018) The Importance of Comorbidities in Ischemic Stroke: Impact of Hypertension on the Cerebral Circulation. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **38**, 2129-2149. <https://doi.org/10.1177/0271678X18800589>
- [26] Benjamin, E.J., Virani, S.S., Callaway, C.W., *et al.* (2021) Heart Disease and Stroke Statistics—2018 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, **137**, e493. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000573>
- [27] Tu, W.J., Wang, L.D. and Special Writing Group of China Stroke Surveillance Report (2023) China Stroke Surveillance Report 2021. *Military Medical Research*, **10**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00463-x>
- [28] Wang, Z., Chen, Z., Zhang, L., *et al.* (2018) Status of Hypertension in China: Results from the China Hypertension Survey, 2012-2015. *Circulation*, **137**, 2344-2356.
- [29] 庞艳敏, 田园梦, 井丽, 等. 辽宁省农村地区 40 岁及以上居民脑卒中复发现况及其相关危险因素分析[J]. 中国公共卫生, 2020, 36(3): 341-345.
- [30] Baker, W.L., Marrs, J.C., Davis, L.E., *et al.* (2013) Key Articles and Guidelines in the Acute Management and Secondary Prevention of Ischemic Stroke. *Pharmacotherapy*, **33**, E115-E142. <https://doi.org/10.1002/phar.1252>
- [31] Mitchell, A.B., Cole, J.W., McArdle, P.F., *et al.* (2015) Obesity Increases Risk of Ischemic Stroke in Young Adults. *Stroke*, **46**, 1690-1692. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008940>
- [32] 臧艳静, 郑宏伟, 崔泽岩. 基于血清学指标的脑梗死患者预后列线图预测模型的建立与评估[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(3): 277-280.