

文章编号 1006-8147(2021)06-0632-05

论著

十二指肠乳头结石嵌顿并发急性胆石性胰腺炎的危险因素:病例对照研究

王奥¹, 李宁^{2,3}, 王震宇^{2,3}, 张莉³, 赵卫川³ 12315

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.天津市南开医院肝胆胰外三科,天津 300100;3.天津市南开医院内镜中心,天津 300100)

摘要 目的:探讨十二指肠乳头结石嵌顿并发急性胆石性胰腺炎(AGP)的危险因素。方法:回顾性分析天津市南开医院2009年1月—2018年12月收治的249例经内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)诊治的十二指肠乳头结石嵌顿患者的临床资料,根据ERCP术前是否并发AGP分为胰腺炎组(146例)、非胰腺炎组(103例)。观察指标包括:(1)临床因素:黄疸、血清肝酶学、急性胆管炎、血脂(血清甘油三酯、总胆固醇)和诊治前住院时间。(2)病理因素:十二指肠乳头张力状态、乳头开口类型、结石嵌顿部位、嵌顿结石大小、胆总管直径和胆总管近端结石。比较上述指标的组间差异,并采用Logistic回归分析法行单因素、多因素分析。结果:与非胰腺炎组比较,胰腺炎组合并黄疸($\chi^2=8.850, P=0.004$)、急性胆管炎($\chi^2=9.348, P=0.002$)、高脂血症($\chi^2=7.757, P=0.006$)更多,且高张力乳头占比($\chi^2=4.017, P=0.047$)、点圆状乳头开口占比($\chi^2=8.231, P=0.005$)和乳头远端结石嵌顿占比($\chi^2=5.796, P=0.019$)更高。多因素二分类Logistic回归分析显示,黄疸($OR=2.171, 95\%CI: 1.063\sim4.427$)、急性胆管炎($OR=2.101, 95\%CI: 1.214\sim3.638$)、高脂血症($OR=2.267, 95\%CI: 1.273\sim4.036$)和点圆状乳头开口($OR=2.197, 95\%CI: 1.126\sim4.289$)是并发AGP的危险因素。结论:在十二指肠乳头结石嵌顿的患者中,黄疸、急性胆管炎、高脂血症和点圆状乳头开口是并发AGP的危险因素。

关键词 急性胆石性胰腺炎;结石嵌顿;危险因素

中图分类号 R657.4+R657.5

文献标志码 A

Risk factors of duodenal papillary impacted stones with acute gallstone pancreatitis: case-control designs

WANG Ao¹, LI Ning^{2,3}, WANG Zhen-yu^{2,3}, ZHANG Li³, ZHAO Wei-chuan³

(1. Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Department of Hepatobiliary Surgery, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China; 3. Department of Endoscopy Center, Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

Abstract Objective: To investigate the risk factors of acute gallstone pancreatitis (AGP) with duodenal papilla impacted stones. **Methods:** A total of 249 patients with stones impacted in the primitive duodenal papilla diagnosed and treated by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in Tianjin Nankai Hospital from January 2009 to December 2018 were included in this research. The patients were divided into pancreatitis group (146 cases) and non-pancreatitis group (103 cases) according to the complication of AGP before ERCP. Observation indexes included (1) clinical factors: jaundice, serum hepatology, acute cholangitis, blood lipids (serum total cholesterol, serum triglyceride) and length of hospital stay before ERCP; (2) pathological factors: tension state of duodenal papilla, type of papilla opening, location of stone impaction, size of impacted stone, diameter of common bile duct and proximal common bile duct stone. The differences of the above indexes were compared. Univariate and multivariate analyses were performed on the observed indexes by Logistic regression analysis. **Results:** Compared with the non-pancreatitis group, pancreatitis group had more jaundice ($\chi^2=8.850, P=0.004$), more acute cholangitis ($\chi^2=9.348, P=0.002$), more hyperlipidemia ($\chi^2=7.757, P=0.006$), more high-tension papilla ($\chi^2=4.017, P=0.047$), more punctate round papillary openings ($\chi^2=8.231, P=0.002$) and more proximal papillary stone incarceration ($\chi^2=5.796, P=0.019$). Multivariate binary Logistic regression analysis showed that jaundice ($OR=2.171, 95\%CI: 1.063\sim4.427$), acute cholangitis ($OR=2.101, 95\%CI: 1.214\sim3.638$), hyperlipidemia ($OR=2.267, 95\%CI: 1.273\sim4.036$) and punctate round papillary opening ($OR=2.197, 95\%CI: 1.126\sim4.289$) were risk factors of concurrent AGP. **Conclusion:** Jaundice, acute cholangitis, hyperlipidemia and punctate round papilla opening are risk factors for AGP in patients with impacted duodenal papilla stones.

Key words acute gallstone pancreatitis; impacted stones; risk factors

急性胆石性胰腺炎(AGP)是外科常见急腹症之一,是我国急性胰腺炎的主要病因^[1-3]。结石嵌顿导致

胆胰管通道梗阻是其主要病因^[4-5]。笔者回顾了天津市南开医院内镜中心收治的249例十二指肠乳头结石嵌顿病例,以探究十二指肠乳头结石嵌顿并发AGP的相关危险因素。

作者简介 王奥(1994-),男,医师,硕士在读,研究方向:肝胆胰疾病微创治疗研究;通信作者:李宁, E-mail: ningli851023@sina.com。

1 对象与方法

1.1 研究对象 采用回顾性病例对照研究方法,收集 2009 年 1 月—2018 年 12 月在天津市南开医院经内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)诊治的胆总管结石嵌顿在十二指肠乳头患者的临床资料。共纳入 249 例患者,男 145 例,女 104 例;年龄 [66.0(54.5,77.0)]岁。ERCP 前确诊并发 AGP 者为胰腺炎组(146例),无 AGP 者为非胰腺炎组(103例)。

纳入标准:十二指肠乳头部结石嵌顿;既往未行内镜下乳头括约肌切开术(EST)。排除标准:围手术期病历资料、影像资料不全者;胰石嵌顿者。

1.2 十二指肠镜检查和治疗 患者取左侧俯卧位,给予清醒镇静或全身麻醉,十二指肠镜进至十二指肠降段后观察十二指肠乳头张力和乳头开口类型。依据胆总管结石嵌顿于十二指肠乳头部位及内镜操作医生的能力,选择常规弓形切开刀行 EST 和(或)针状切开刀括约肌切开(NKS),明确结石嵌顿诊断及结石嵌顿部位。切开后移除嵌顿结石,用操作附件上的标尺测量结石大小(弓形切开刀前端第一标记和针状切开刀前端标记均为 5 mm),完成胆道造影并测量胆总管直径,诊断胆总管近端有无结石。经导丝放置鼻胆管引流(ENBD),必要时放置胰管内支架(ERPD)。

1.3 观察指标及诊断标准

1.3.1 观察指标 (1)临床因素:黄疸、血清肝酶学[碱性磷酸酶(ALP)、谷丙转氨酶(ALT)、谷氨酰转氨酶(GGT)]、血脂(血清甘油三酯、总胆固醇)、是否合并急性胆管炎和 ERCP 诊治前住院时间。(2)病理因素:十二指肠乳头张力状态、乳头开口类型、结石嵌顿部位、嵌顿结石大小、胆总管直径和是否存在胆总管近端结石。

1.3.2 诊断标准 (1)AGP 的诊断依据 2012 年修订的亚特兰大急性胰腺炎国际共识及中国急性胰腺炎诊治指南(2019 年,沈阳)^[6-7]。(2)黄疸、肝功能异常及急性胆管炎的诊断根据东京指南 2018^[8]。(3)高脂血症为血清甘油三酯 ≥ 2.3 mmol/L 和(或)血清总胆固醇 ≥ 6.2 mmol/L^[9]。(4)镜下诊断均依据内

镜操作记录以及 2 名内镜专家对所有病例图像及(或)录像资料的进一步盲法回顾评定。评定指标包括:①乳头开口形态,参考《ERCP 基本技术与临床应用》^[10]分为点圆状(包括绒毛型、颗粒型和硬化单孔型)或纵裂状开口(包括裂口型和纵口型)。②十二指肠乳头张力状态(高张力为十二指肠乳头整体隆起于肠壁外且乳头局部水肿、增宽)。③结石嵌顿乳头近端或远端(远端为乳头开口处可见结石)。④嵌顿结石大小的诊断。(5)胆总管直径(≥ 1 cm、 <1 cm)、合并胆总管近端结石的诊断数据来源于 ERCP 操作记录。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 24.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较行独立 t 检验或 Mann-Whitney U 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析结果有意义($P < 0.1$)的变量筛选赋值后行多因素二分类 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 两组患者性别、年龄、体重指数、基础疾病(高血压、糖尿病)、合并胆囊结石、影像学诊断胆总管结石之间比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

2.2 观察指标 胰腺炎组和非胰腺炎组黄疸、急性胆管炎和高脂血症者比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),肝功能异常者比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。两组高张力乳头、点圆状乳头开口和乳头远端结石嵌顿者比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),嵌顿结石大小、胆总管直径和合并胆总管近端结石者比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

2.3 Logistic 回归分析 单因素 Logistic 分析结果见表 4,多因素二分类 Logistic 回归显示黄疸、急性胆管炎、高脂血症和点圆状乳头开口是胆总管结石嵌顿在原始十二指肠乳头患者中并发 AGP 的危险因素(均 $P < 0.05$),见表 5。

表 1 胰腺炎组与非胰腺炎组一般资料比较($\bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)$)

Tab 1 Comparison of general data of AGP group and non-AGP group($\bar{x} \pm s, M(Q_1, Q_3)$)

组别	例数	性别		年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	基础疾病(例)		合并胆囊结石(例)		胆总管结石 ^a (例)		ERCP 前住院时间(d)
		男	女			有	无	有	无	有	无	
胰腺炎组	146	88	58	65.6 \pm 15.4	24.4(22.5,26.3)	58	88	65	81	119	27	1(0,2)
非胰腺炎组	103	57	46	63.2 \pm 16.7	24.5(22.1,26.8)	40	63	28	75	92	11	2(0,4)
统计值		0.605		1.194	7 432.000	0.020		0.602		2.851		5 537.500
P		0.437		0.234	0.876	0.887		0.438		0.091		0.000

注:^a为内镜逆行胰胆管造影术;BMI:体重指数;AGP:急性胆石性胰腺炎;ERCP:内镜逆行胰胆管造影术

表 2 胰腺炎组与非胰腺炎组临床因素比较

Tab 2 Comparison of clinical factors of AGP group and non-AGP group

组别	例数	黄疸		肝功能异常		急性胆管炎		高脂血症	
		有	无	有	无	有	无	有	无
胰腺炎组	146	128	18	145	1	84	62	65	81
非胰腺炎组	103	75	28	100	3	39	64	28	75
统计值		8.850		0.749		9.348		7.757	
P		0.003		0.169		0.002		0.005	

注:AGP: 急性胆石性胰腺炎

表 3 胰腺炎组和非胰腺炎组病理因素比较

Tab 3 Comparison of pathological factors of AGP group and non-AGP group

组别	例数	乳头张力状态		乳头开口形状		结石嵌顿部位		嵌顿结石大小(cm)			胆总管直径(cm)		胆总管近端结石*	
		高张力	非高张	点圆状	纵裂状	远端	近端	≤0.5	>0.5 且 ≤1	>1	≥1	<1	有	无
胰腺炎组	146	124	22	123	23	134	12	65	59	22	124	22	58	88
非胰腺炎组	103	77	26	71	32	84	19	41	42	20	82	21	38	65
统计值		4.017		8.231		5.796		0.955			1.196		0.205	
P		0.045		0.004		0.016		0.608			0.274		0.651	

注:* 为内镜逆行胰胆管造影术中诊断;AGP: 急性胆石性胰腺炎

表 4 观察指标二分类单因素 Logistic 回归

Tab 4 Univariate binary Logistic regression of observation indexes

观察指标	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
黄疸	0.976	0.335	8.480	0.004	2.655	1.376~5.122
急性胆管炎	0.799	0.263	9.212	0.002	2.223	1.327~3.725
影像学胆管下段结石	-0.641	0.384	2.788	0.095	0.527	0.248~1.118
高脂血症	0.765	0.277	7.627	0.006	2.149	1.249~3.700
高张力乳头	0.644	0.324	3.945	0.047	1.903	1.009~3.591
点圆状开口	0.880	0.311	7.984	0.005	2.410	1.309~4.437
开口近端嵌顿	0.927	0.394	5.527	0.019	2.526	1.167~5.469

表 5 观察指标二分类多因素 Logistic 回归

Tab 5 Multivariate binary Logistic regression of observation indexes

观察指标	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
黄疸	0.775	0.364	4.533	0.033	2.170	1.063~4.427
急性胆管炎	0.742	0.280	7.027	0.008	2.101	1.214~3.638
影像学胆管下段结石	-0.586	0.410	2.040	0.153	0.557	0.249~1.244
高脂血症	0.818	0.294	7.733	0.005	2.267	1.273~4.036
高张力乳头	0.220	0.387	0.324	0.569	1.247	0.583~2.663
点圆状开口	0.787	0.341	5.324	0.021	2.197	1.126~4.289
开口近端嵌顿	0.338	0.472	0.514	0.473	1.402	0.556~3.535
常量	-1.502	0.652	5.316	0.021	0.223	—

3 讨论

研究显示,AGP 的病理过程大致可以归结于胆结石移行至胆总管远端造成十二指肠乳头暂时性或持续性梗阻,进而导致胰液排空受阻^[11-13]。当胆总管内结石下移嵌顿在胆总管壁内段或胆胰管共同通道时,理论上都会认为结石对胰液流出道机械性、持续性的打击应该立即解除,否则会引发 AGP,这种状况也是急诊 ERCP 的绝对适应证,但在临床

上经内镜医生证实的结石嵌顿病例并未全部导致临床医生所担心的结果。为了进一步明确嵌顿结石与 AGP 的关系,寻找是否存在其他危险因素,笔者对 249 例患者临床表现、嵌顿结石特征及乳头局部解剖等因素进行了多元回归分析,旨在为临床医生在面对 AGP 高风险人群时能够更加稳妥、合理、有效地选择干预措施。

十二指肠乳头结石嵌顿患者临床上往往先表

现为肝功能异常和梗阻性黄疸。本研究显示,98.4%(245/249)的患者存在肝功能异常,81.5%(203/249)存在梗阻性黄疸。胆总管内结石在下移直至嵌顿在十二指肠乳头的过程中,结石越大、胆总管直径越细、十二指肠乳头越小的患者越容易在结石嵌顿早期出现肝功能异常和梗阻性黄疸。随着胆管梗阻的持续加重,胆道压力的上升,急性胆管炎也就随之出现。本研究提示,急性胆管炎是结石嵌顿并发 AGP 的危险因素($P<0.05$)。指南建议乳头部结石嵌顿且有急性胆管炎的 AGP 患者在入院 24 h 内行 ERCP^[6]。如何确定没有急性胆管炎的结石嵌顿患者并发 AGP 的风险,并针对高危患者尽早实施 ERCP+EST 是临床医生关注的问题。本研究提示,结石嵌顿患者早期出现的肝功能异常对预测 AGP 的发生及进一步指导 ERCP 诊疗没有意义,而合并梗阻性黄疸是 AGP 发生的危险因素($P<0.05$),临床中对合并黄疸的患者也应给予同样重视,可考虑入院 24 h 内行 ERCP。

近年来,我国高甘油三酯血症引起的急性胰腺炎明显增多,在这些胰腺炎患者中,高脂血症是否会导致十二指肠乳头发生相关的病理改变目前还没有相关研究,但血清甘油三酯水平过高会加重 AGP 严重程度、摄入饱和脂肪及胆固醇过多增加罹患 AGP 风险等方面的研究已有文献报道^[14-15]。Zeng 等^[16]进行了 Logistic 回归分析,结果指出血清甘油三酯水平升高是 AGP 预后的独立预测因素。高脂血症是本研究中结石嵌顿并发 AGP 的一项危险因素($P<0.05$)。笔者认为,即使本研究发现高脂血症是 AGP 发生的独立危险因素,但由于结石嵌顿患者在入院时可能存在循环血容量不足,当血清红细胞压积超过正常值上限时,可能会影响 AGP 合并高脂血症的诊断。因此,高脂血症与结石嵌顿并发 AGP 之间存在因果关系的结论尚存在局限性,但临床上仍需对发生十二指肠乳头结石嵌顿的高脂血症患者予以充分重视。

本研究提示 AGP 与乳头开口的形状具有相关性,点圆状开口是 AGP 的危险因素($P<0.05$)。本研究中,结石直径 ≤ 5 mm 者在胰腺炎组最多,起初笔者怀疑内镜资料的可靠性,但在分析乳头开口因素后以上疑虑被解除。当结石嵌顿在点圆状开口近端时,即使 ≤ 5 mm 的结石也会造成胆汁、胰液排出的共同受阻,在胆管和胰管互相交通状态下,共同通道与胰管间的压力差可以导致类似于胰管梗阻情况下的胰液排空障碍,随着胆管内压力不断升高,感染性胆汁可返流进胰管,进一步阻碍胰液排空。

因此,十二指肠乳头结石嵌顿并发 AGP 的病因并非全部是胰管开口的机械性阻塞,也存在胰管开口功能性梗阻的可能^[17]。

有研究指出十二指肠乳头梗阻时间与 AGP 严重程度呈正相关,梗阻在 24 h 内解除者胰腺病变大多数是可逆的^[18-19]。结石嵌顿造成胰管梗阻可能是持久性、进行性的,为阻断胰腺损伤的进展,早期解除结石嵌顿性 AGP 患者胰腺导管阻塞是外科的治疗原则^[17]。因此,结石嵌顿时间是决定 ERCP 紧迫性的关键因素。本回顾性研究显示,AGP 组在入院后 1(0,2)d 实施了 ERCP+EST,该处理原则与中国急性胰腺炎诊治指南(2019 年,沈阳)一致,而且无论是否合并急性胆管炎均在入院 24 h 便解除了胆道梗阻并实施了胆道引流。除乳头解剖因素和结石始动因素外,结石嵌顿时间是否与 AGP 发病相关也是笔者探讨的问题。在一些国外荟萃分析中将入院时间定义为梗阻时间,以此为标准笔者比较了两组患者入院后解除乳头梗阻时间。结果显示,AGP 组 ERCP 时间早于非 AGP 组($P<0.05$),说明非 AGP 组患者入院后结石嵌顿时间更长 2(0,4)d,从而初步认为结石嵌顿早期(48 h 内)与 AGP 相关性不大。但鉴于无法明确定义结石嵌顿的初始时间,以上结论与国外相关研究一样,有待进行进一步评估以提高证据强度。尽管结石嵌顿早期可能与 AGP 发病无关,但笔者仍赞同 Acostad 等^[20]的观点,无论是否存在急性胆管炎或 AGP 证据,十二指肠乳头持续梗阻均需症状出现后 48 h 内解除,原因在于 ERCP 插管成功率更高及并发 AGP 可能性更小。

综上,对于十二指肠乳头结石嵌顿患者,黄疸、急性胆管炎、高脂血症和点圆状乳头开口是其并发 AGP 的危险因素。虽然早期 ERCP+EST 治疗乳头部结石嵌顿导致的 AGP 适应证已经确定,但笔者认为临床上诊断合并黄疸、急性胆管炎、高脂血症的乳头部结石嵌顿患者可能也需在入院 24 h 内实施内镜干预,对不具备内镜治疗条件的医院建议患者转诊。

参考文献:

- [1] CAVESTRO G M, LEANDRO G, DI LEO M, et al. A single-centre prospective, cohort study of the natural history of acute pancreatitis[J]. Dig Liver Dis, 2015, 47(3): 205
- [2] BAI Y, LIU Y, JIA L, et al. Severe acute pancreatitis in China: etiology and mortality in 1976 patients[J]. Pancreas, 2007, 35(3): 232
- [3] 殷涛, 吴河水. 急性胆源性胰腺炎的诊断和治疗[J]. 临床急诊杂志, 2021, 22(3): 157
- [4] 李兆申. 胆源性胰腺炎内镜治疗现状和发展趋势[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(11): 1234
- [5] WANG J, GAO C F, WEI D, et al. Acute pancreatitis: etiology and

- common pathogenesis[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(12): 1427
- [6] 杜奕奇, 陈其奎, 李宏宇, 等. 中国急性胰腺炎诊治指南(2019, 沈阳)[J]. *中华胰腺病杂志*, 2019(5): 321
- [7] BANKS P A, BOLLEN T L, DERVENIS C, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. *Gut*, 2013, 62(1): 102
- [8] KIRIYAMA S, KOZAKA K, TAKADA T, et al. Tokyo guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos)[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(1): 17
- [9] 诸骏仁, 高润霖, 赵水平, 等. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10): 833
- [10] 李兆申, 许国铭. ERCP 基本技术与临床应用[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001: 22
- [11] LERCH M M, SALUJA A K, RUNZI M, et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in the opossum[J]. *Gastroenterology*, 1993, 104(3): 853
- [12] NEOPTOLEMOS J P. The theory of 'persisting' common bile duct stones in severe gallstone pancreatitis[J]. *Ann R Coll Surg Engl*, 1989, 71(5): 326
- [13] ZHU Y, PAN X, ZENG H, et al. A Study on the etiology, severity, and mortality of 3260 patients with acute pancreatitis according to the revised Atlanta classification in Jiangxi, China over an 8-Year Period[J]. *Pancreas*, 2017, 46(4): 504
- [14] CAVDAR F, YILDAR M, TELLIOGLU G, et al. Controversial issues in biliary pancreatitis: when should we perform MRCP and ERCP?[J]. *Pancreatol*, 2014, 14(5): 411
- [15] FROSSARD J L, HADENGUE A, AMOYAL G, et al. Cholelithiasis: a prospective study of spontaneous common bile duct stone migration[J]. *Gastrointest Endosc*, 2000, 51(2): 175
- [16] ZENG Y, ZHANG W, LU Y, et al. Impact of hypertriglyceridemia on the outcome of acute biliary pancreatitis[J]. *Am J Med Sci*, 2014, 348(5): 399
- [17] SHAH A P, MOURAD M M, BRAMHALL S R. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management[J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11: 77
- [18] TSE F, YUAN Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(5): D9779.
- [19] 谢飞, 张洁, 牟廷刚, 等. 早期内镜介入干预对急性胆源性胰腺炎的价值[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2012(10): 762
- [20] ACOSTA J M, KATKHOUDA N, DEBIAN K A, et al. Early ductal decompression versus conservative management for gallstone pancreatitis with ampullary obstruction: a prospective randomized clinical trial[J]. *Ann Surg*, 2006, 243(1): 33

(2021-05-06 收稿)

(上接第 631 页)

- and survival from massive pulmonary embolism during general anesthesia after administration of alteplase: a case report[J]. *P R Health Sci J*, 2020, 39(1): 62
- [13] DAS S, MONDAL G P, BHATTACHARYA R, et al. Predictors of postthrombolysis outcome and symptomatic postthrombolysis hemorrhage following intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2020, 11(2): 315
- [14] SYAFRITA Y, AMIR D, SUSANTI R, et al. Relationship of brain-derived neurotrophic factor, malondialdehyde, and 8-Hydroxy 2-Deoxyguanosine with post-ischemic stroke depression[J]. *Dement Neuropsychol*, 2020, 14(1): 41
- [15] MILANLIOGLU A, ASLAN M, OZKOL H, et al. Serum antioxidant enzymes activities and oxidative stress levels in patients with acute ischemic stroke: influence on neurological status and outcome[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2016, 128(5/6): 169
- [16] JIANG F, XU X R, LI W M, et al. Monotropein alleviates H₂O₂ induced inflammation, oxidative stress and apoptosis via NF- κ B/AP-1 signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(6): 4828
- [17] WU L, FENG Q, AI M L, et al. The dynamic change of serum S100B levels from day 1 to day 3 is more associated with sepsis-associated encephalopathy[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7718
- [18] LI C H, CHEN Y, ZHANG C H, et al. Observation of clinical efficacy of rt-PA intravenous thrombolytic treatment for patients combined with grade 0-1 diabetic foot by Wagner classification and acute ischemic stroke[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(24): 5168

(2021-04-06 收稿)