

• 慢病专题:心脑血管疾病 •

UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 与急性脑梗死患者
发生早期神经功能恶化的相关性研究*

张瑜,张慧慧,陈晓瑜,上官稳

(河南科技大学第二附属医院,河南 洛阳 471000)

[摘要] 目的 探讨泛素羧基末端水解酶 L1(UCH-L1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)与急性脑梗死(ACI)患者发生早期神经功能恶化(END)的相关性。方法 前瞻性纳入 2022 年 1 月至 2023 年 7 月该院急诊和神经内科病房收治的 ACI 患者 396 例,根据入院 72 h 内第 2 次美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分较入院时基线水平升高 ≥ 2 分定义为 END,将患者分为 END 组(76 例)及非 END 组(320 例)。收集患者入院时的一般临床资料,并检测所有受试者血清 UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 水平。采用多因素 logistic 回归分析 ACI 患者发生 END 的独立影响因素,采用受试者操作特征曲线(ROC 曲线)分析血清 UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 预测 END 的准确性。结果 END 组患者基线 NIHSS 评分及 UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 水平高于非 END 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 是 ACI 患者发生 END 的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 及 3 项指标联合预测 ACI 患者发生 END 的曲线下面积分别为 0.740[95% 可信区间(95% CI) 0.668~0.811]、0.766(95% CI 0.698~0.833)、0.800(95% CI 0.735~0.865)、0.919(95% CI 0.879~0.958)。结论 血清 UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 可作为 ACI 患者发生 END 的独立预测因子,3 项联合检测有利于评估患者的预后。

[关键词] 急性; 脑梗死; 早期; 神经功能恶化; 泛素羧基末端水解酶 L1; 基质金属蛋白酶-9; 细胞间黏附分子-1

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2026.04.005

中图法分类号:R741

文章编号:1009-5519(2026)04-0747-04

文献标识码:A

**Correlation between UCH-L1, MMP-9, ICAM-1 and early neurological
deterioration in patients with acute cerebral infarction***

ZHANG Yu, ZHANG Huihui, CHEN Xiaoyu, SHANGGUAN Wen

(The Second Affiliated Hospital of Henan University of Science and
Technology, Luoyang, Henan 471000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between ubiquitin C-terminal hydrolase-L1(UCH-L1), matrix metalloproteinase-9(MMP-9), intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1) and early neurological deterioration(END) in patients with acute cerebral infarction(ACI). **Methods** A total of 396 patients with ACI admitted to the emergency and neurology wards of our hospital from January 2022 to July 2023 were prospectively enrolled. According to the second National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS) score within 72 hours after admission, END was defined as 2 points higher than the baseline level at admission, and 76 patients were divided into END group and 320 patients were in non-END group. The basic clinical data of patients were collected, and the serum levels of UCH-L1, MMP-9 and ICAM-1 of all subjects were detected. Multivariate logistic regression analysis was used to study the independent influencing factors of END in ACI patients. Receiver operator characteristic curve(ROC curve) was used to analyze the accuracy of predicting END by serum UCH-L1, MMP-9 and ICAM-1. **Results** The NIHSS score, levels of UCH-L1, MMP-9 and ICAM-1 at baseline in END group were significantly higher than those in non-END group, the differences were statistically significant($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that UCH-L1, MMP-9 and

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20230841)。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20260128.1225.004\(2026-01-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20260128.1225.004(2026-01-28))

引用格式:张瑜,张慧慧,陈晓瑜,等. UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 与急性脑梗死患者发生早期神经功能恶化的相关性研究[J]. 现代医药卫生, 2026, 42(4): 747-750.

ICAM-1 were independent risk factors for the occurrence of END in ACI patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve value of UCH-L1, MMP-9, ICAM-1 and combination of the above three predicting the occurrence of END in ACI patients were 0.740 [95% confidence interval (95% CI) 0.668—0.811], 0.766 (95% CI 0.698—0.833), 0.800 (95% CI 0.735—0.865), 0.919 (95% CI 0.879—0.958) respectively. **Conclusion** Serum UCH-L1, MMP-9 and ICAM-1 can be used as independent predictors of the occurrence of END in ACI patients, and their combined detection is helpful for the assessment of patients' condition.

[Key words] Acute; Cerebral infarction; Early; Neurological deterioration; Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1; Matrix metalloproteinase-9; Intercellular adhesion molecule-1

急性脑梗死(ACI)患者在发病后 48~72 h 容易出现早期神经功能恶化(END),可增加其致死率和致残率,给社会和家庭带来沉重负担。因此,明确导致 ACI 患者发生 END 的危险因素具有重要的临床意义,同时筛选出简便易行的预测 END 发生的生物标志物也尤为重要。泛素羧基末端水解酶 L1(UCH-L1)是一种多功能蛋白,在脑和脊髓神经元中高浓度表达,在调节细胞游离泛素水平、氧化还原状态及选择蛋白质的降解中起重要作用^[1]。血清基质金属蛋白酶-9(MMP-9)是一种锌依赖性蛋白酶,主要作用是降解细胞外基质成分,破坏血脑屏障的通透性,在脑组织缺血、缺氧发生后加重脑水肿^[2]。细胞间黏附分子-1(ICAM-1)是介导细胞与细胞、细胞与外基质相互黏附的糖蛋白,其能介导炎性细胞的聚集和浸润,加重机体炎性损伤^[3]。基于此,本研究旨在探讨血清 UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 联合检测对 ACI 患者早期发生 END 的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究为前瞻性研究,选取 2022 年 1 月至 2023 年 7 月本院急诊和神经内科收治的 ACI 患者 396 例,其中男 248 例,女 148 例;年龄 25~90 岁,平均(66.43±11.60)岁。根据入院 72 h 内第 2 次美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分较入院时基线水平升高 ≥ 2 分定义为 END^[4],将患者分为 END 组(76 例)和非 END 组(320 例)。纳入标准:(1)符合中华医学会神经病学分会 2018 年制定的脑梗死诊断标准^[5];(2)首次发病,入院前未接受任何相关的治疗;(3)发病时间 ≤ 24 h;(4)患者或家属均签订知情同意书。排除标准:(1)颅内出血性疾病患者;(2)恶性肿瘤患者;(3)静脉溶栓或行血管内拉栓、取栓、支架植入治疗的患者;(4)病历资料不完善,无法进行统计分析者。本研究已通过本院伦理委员会的审批(20211213-005)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 记录患者的一般临床资料,主要包括性别、年龄、基线 NIHSS 评分、吸烟史、饮酒史及 TOAST 分型。同时记录 D-二聚体、空腹血糖(FBG)、同型半胱氨酸(Hcy)、总胆固醇(TC)、低密度

脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)、尿酸(UA)。

1.2.2 血清指标检测 研究对象均于入院后 48 h 内采集清晨空腹 12 h 以上静脉血 5~10 mL,在 4℃ 下以 3 000 r/min 的转速离心 10 min,然后采集上层血清,冻存于-80℃ 的冰箱中备用。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)方法检测研究对象血清中 UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 水平,UCH-L1 及 ICAM-1 试剂盒购于美国 R&D 公司,MMP-9 试剂盒购于北京奇松生物科技有限公司。

1.2.3 病因分型及神经功能评估 按照 TOAST 分型法^[6]分为 5 种类型:大动脉粥样硬化(LAA)、小动脉闭塞(SVO)、心源性栓塞(CE)、其他原因确定的脑梗死(SOE)、原因不明的脑梗死(SUE);并记录基线 NIHSS 评分评估 ACI 患者初始入院时的神经缺损程度。

1.3 统计学处理 应用 SPSS25.0 统计学软件处理数据。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布和非正态分布的计量资料分别以 $\bar{x} \pm s$ 和 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较分别采用 t 检验和 Mann-Whitney U 检验。对其中 $P < 0.05$ 的危险因素进行多因素 logistic 回归分析,并绘制受试者操作特征(ROC)曲线,计算检验变量曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基本临床资料比较 396 例患者中发生 END 76 例(19.19%)。END 组患者基线 NIHSS 评分及 UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 水平高于非 END 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组男性、年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、心房颤动、吸烟、饮酒、TOAST 分型、Hcy、TC、TG、HDL-C、LDL-C、UA、FBG 等因素比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 多因素 logistic 回归分析 以 ACI 患者于入院 72 h 内是否发生 END 为因变量,以 UCH-L1、MMP-9、ICAM-1、NIHSS 评分为自变量进行多因素 logistic 回归分析。结果显示,UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 是 ACI 患者发生 END 的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 2 组 ACI 患者临床资料比较

项目	END 组 (n=76)	非 END 组 (n=320)	$\chi^2/Z/t$	P
男 [n(%)]	49(64.5)	199(62.2)	0.137	0.711
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	67.57 ± 13.37	65.79 ± 10.84	1.105	0.270
高血压 [n(%)]	67(88.2)	262(81.9)	1.725	0.189
糖尿病 [n(%)]	35(46.1)	150(46.9)	0.017	0.897
高脂血症 [n(%)]	20(26.3)	77(24.1)	0.169	0.681
冠心病 [n(%)]	31(40.8)	121(37.8)	0.230	0.631
心房纤颤 [n(%)]	16(21.1)	48(15.0)	1.660	0.198
吸烟 [n(%)]	42(55.3)	160(50.0)	0.681	0.409
饮酒 [n(%)]	21(27.6)	81(25.3)	0.173	0.678
基线 NIHSS 评分 [M(P ₂₅ , P ₇₅), 分]	6(4, 10)	5(3, 8)	-2.466	0.014
TOAST 分型 [n(%)]			1.066	0.908
LAA	33(43.4)	153(47.8)		
SVO	28(36.8)	108(33.8)		
CE	12(15.8)	48(15.0)		
SOE	2(2.6)	8(2.5)		
SUE	1(1.3)	3(0.9)		
实验室指标				
Hcy ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mmol/L}$)	19.38 ± 10.30	20.09 ± 9.73	-0.388	0.699
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.64 ± 1.20	4.37 ± 1.04	1.305	0.195
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.66 ± 1.05	1.57 ± 1.05	0.478	0.633
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.15 ± 0.59	1.03 ± 0.30	1.602	0.113
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.81 ± 0.93	2.65 ± 0.89	0.967	0.335
UA ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mmol/L}$)	302.15 ± 126.47	321.35 ± 98.63	-1.269	0.206
FBG [M(P ₂₅ , P ₇₅), mmol/L]	5.90(5.00, 7.15)	5.70(4.90, 7.02)	-0.468	0.640
UCH-L1 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	14.02 ± 5.53	9.94 ± 4.02	-5.537	<0.001
MMP-9 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	115.19 ± 65.22	83.79 ± 26.92	-5.108	<0.001
ICAM-1 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	205.07 ± 65.06	146.00 ± 35.47	-7.518	<0.001

表 2 ACI 患者发生 END 的多因素 logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
NIHSS 评分	0.030	0.052	0.321	1.030(0.930~1.141)	0.571
UCH-L1	0.228	0.054	17.987	1.256(1.130~1.395)	<0.001
MMP-9	0.045	0.010	21.752	1.046(1.026~1.066)	<0.001
ICAM-1	0.029	0.006	25.435	1.030(1.018~1.042)	<0.001

注: β 表示标准化回归系数; SE 表示标准误; OR 表示比值比; 95%CI 表示 95%可信区间。

2.3 ROC 曲线分析 UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 及 3 项指标联合预测 ACI 患者发生 END 的 AUC 分别为 0.740 (95%CI 0.668~0.811)、0.766 (95%CI 0.698~0.833)、0.800 (95%CI 0.735~0.865)、0.919 (95%CI 0.879~0.958)。因此, 3 项指标联合检测对于 ACI 患者发生 END 的预测价值较单独检测的预测价值更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3、图 1。

表 3 UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 单独及联合预测 ACI 患者发生 END 的 ROC 曲线分析结果

指标	cut-off (ng/L)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI	P
UCH-L1	10.80	68.4	69.4	0.740	0.668~0.811	<0.001
MMP-9	81.85	90.8	50.5	0.766	0.698~0.833	<0.001
ICAM-1	159.40	77.6	65.8	0.800	0.735~0.865	<0.001
3 项联合	—	82.9	89.2	0.919	0.879~0.958	<0.001

注: —表示无此项。

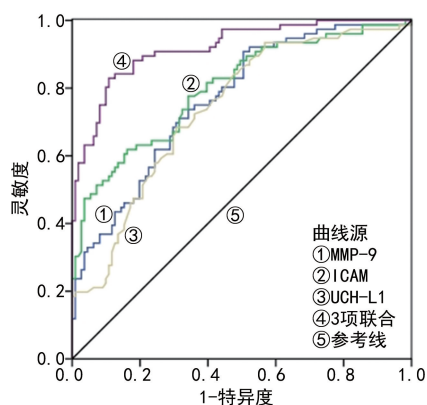


图 1 ROC 曲线分析

3 讨 论

END 已被证明与 ACI 患者的不良预后有关,因此寻找客观有效的预测 END 的生物标志物有助于识别高危人群,更好地指导临床治疗。

UCH-L1 是一种神经系统特异性蛋白,可通过泛素-蛋白酶体和自噬途径去除异常蛋白,在维持轴突稳定性和神经元的修复中发挥重要作用^[1,7]。HU 等^[8]研究表明急性卒中早期 UCH-L1 水平的升高与脑梗死的严重程度有一定的相关性。国内一项研究证实,ACI 患者血清中 UCH-L1 水平显著升高,与临床症状严重程度及预后有关^[9]。本研究中 END 组 UCH-L1 水平较非 END 组显著升高,且 UCH-L1 与脑梗死后 END 的发生相关,与以上结果一致。其机制可能为脑组织缺血、缺氧引起氧化应激反应,使 UCH-L1 表达增多,同时氧化应激产物使 UCH-L1 发生去折叠而产生毒性作用,最终加剧神经损伤^[1]。

据报道,在脑梗死的急性期,MMP-9 的循环水平与疾病的严重程度相关,也是临床预后不良的强预测因子^[10-11]。这与本研究结果一致,END 组 MMP-9 水平显著升高,logistic 回归分析显示血清 MMP-9 水平是发生 END 的独立影响因素。分析其原因可能是当脑组织缺血损伤后,细胞毒性物质释放增多,MMP-9 表达上调,导致脑组织水肿加重;且 MMP-9 溶解细胞外基质成分,降低动脉斑块的稳定性,更易导致血管狭窄和脑栓塞事件的发生^[12]。

ICAM-1 的功能类似于趋化因子,可以诱导白细胞聚集、浸润到炎症部位,增加内皮细胞的通透性,导致脑水肿和血脑屏障受损^[13]。本研究发现,END 组患者血清 ICAM-1 水平较非 END 组升高,且 ICAM-1 高表达为 ACI 患者出现 END 的独立危险因素($P < 0.05$)。WANG 等^[14]研究表明,随着 ACI 患者血清中 ICAM-1 水平的升高,预后不良的风险亦增加。2 项研究结果基本一致,考虑这与 ICAM-1 介导脑缺血后血管内皮损伤和慢性炎症过程有关。

本研究中 END 组基线 NIHSS 评分虽然较非 END 组增高,但利用 logistic 回归分析显示入院时的

基线 NIHSS 评分并不是 ACI 患者发生 END 的独立危险因素,这提示利用传统的 NIHSS 评分量表判断患者的早期临床转归效能欠佳。

ROC 曲线分析显示,血清 UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 预测 ACI 患者发生 END 的 AUC 分别为 0.740、0.766、0.800,提示三者可作为预测 END 的可靠生物学标志物。3 项联合检测的 AUC 为 0.919,灵敏度和特异度分别达 82.9%、89.2%,说明联合检测的预测效能更为优异。

目前,国内外研究关于 END 发生的生物标志物(如 IL-6、pNFL、GFAP、Lp-PLA2、LCN2 等^[15-17])没有统一的定论。相对其他指标,本研究将 UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 联合,涉及脑梗死进展加重的多个病理过程,且 3 种标志物之间无交互作用,并经研究证实三者联合预测的灵敏度和特异度较高。但本研究的局限为周期短且样本量偏少,在未来的工作中需通过大样本量的研究进一步验证。同时,虽然 ROC 曲线分析在理论层面提供了对指标预测能力的评估,但从现实应用的角度来看,可能还需深入探讨。

综上所述,血清 UCH-L1、MMP-9、ICAM-1 联合检测可作为预测 ACI 患者发生 END 的有效参考依据。在临床诊断和治疗中,应关注 ACI 患者入院后上述 3 种血清标志物水平的变化,这有利于早期识别和干预 END。

参考文献

- [1] LIU H, POVYSHEVA N, ROSE M E, et al. Role of UCHL1 in axonal injury and functional recovery after cerebral ischemia[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(10):4643-4650.
- [2] DEMIR R, ULVI H, ÖZEL L, et al. Relationship between plasma metalloproteinase-9 levels and volume and severity of infarct in patients with acute ischemic stroke[J]. Acta Neurol Belg, 2012, 112(4):351-356.
- [3] BUI T M, WIESOLEK H L, SUMAGIN R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis [J]. J Leukoc Biol, 2020, 108(3):787-799.
- [4] SIEGLER J E, BOEHME A K, KUMAR A D, et al. What change in the National Institutes of Health Stroke Scale should define neurologic deterioration in acute ischemic stroke? [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(5):675-682.
- [5] 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):1006-7876.
- [6] ADAMS H P J, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. Stroke, 1993, 24(1):35-41.

- Disturbed lipid metabolism in diabetic patients with manifest coronary artery disease is associated with enhanced inflammation[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(20):10892.
- [5] 彭芸云,胡燕,董海英. 经皮冠状动脉介入治疗患者他汀类药物使用情况及 LDL-C 达标率研究[J]. *中国处方药*, 2022, 20(7):7-10.
- [6] 郭惠娇,唐少东. PCSK9 抑制剂在冠心病患者中的短期治疗效果及预后分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2023, 16(1):44-47.
- [7] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 稳定性冠心病基层诊疗指南(2020 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(3):265-273.
- [8] RITT L E F, RIBEIRO R S, SOUZA I P M A D, et al. Low concordance between NYHA classification and cardiopulmonary exercise test variables in patients with heart failure and reduced ejection fraction[J]. *Arq Bras Cardiol*, 2022, 118(6):1118-1123.
- [9] WU L D, SHI Y, KONG C H, et al. Dietary inflammatory index and its association with the prevalence of coronary heart disease among 45 306 US adults[J]. *Nutrients*, 2022, 14(21):4553.
- [10] 赵鲜,宋朝功,麻京豫,等. 早发冠心病非传统危险因素的研究进展[J]. *黑龙江医学*, 2024, 48(4):509-512.
- [11] 南聪敏. 心脏彩超联合颈动脉超声应用于老年冠心病诊断与病情严重程度评估中的效果研究[J]. *影像研究与医学应用*, 2024, 8(15):131-133.
- [12] 陈榕. 老年冠心病患者 PCI 术后应用阿昔莫司联合瑞舒伐他汀对其主要心血管不良事件发生情况的影响[J]. *心血管病防治知识*, 2021, 11(29):18-20.
- [13] 李建军. 2019 年欧洲心脏病学会/欧洲动脉粥样硬化化学会血脂管理指南要点解读[J]. *中华心血管病杂志(网络版)*, 2020, 3(1):1-3.
- [14] 王瑞杰,王亮,徐丹,等. PCSK9 抑制剂对冠心病患者血脂及炎症因子的影响[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(4):409-417.
- [15] 杨玉敏,彭昭,张源波. 依洛尤单抗对冠心病心绞痛患者 PCSK9、sICAM-1 水平的影响[J]. *广西医科大学学报*, 2023, 40(8):1390-1396.
- [16] BARALE C, MELCHIONDA E, MOROTTI A, et al. PCSK9 biology and its role in atherothrombosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11):5880.
- [17] 孟宪磊,任建明,刘俊飞,等. 依洛尤单抗对急性冠脉综合征 PCI 病人血脂谱及主要不良心血管事件的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21(24):4591-4595.
- [18] 史周乾,陈雪斌,吕建华,等. 依洛尤单抗治疗超高危冠心病的有效性和安全性[J]. *中国实用医刊*, 2023, 50(16):97-100.
- [19] 刘少华,蒋王艳,阮晨,等. 基于 FAERS 的依洛尤单抗和阿利西尤单抗不良事件信号挖掘[J]. *医药导报*, 2023, 42(1):121-126.
- (收稿日期:2025-06-17 修回日期:2025-11-23)
- (上接第 750 页)
- [7] SHARMA A, LIU H D, TOBAR-TOSSE F, et al. Ubiquitin Carboxyl-Terminal hydrolases (UCHs): potential mediators for cancer and neurodegeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11):3910.
- [8] HU C, YANG X, MAO D, et al. Expression levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and serum glial fibrillary acidic protein and its clinical significance in patients with acute cerebral infarction[J]. *Med Sci*, 2017, 42(3):284-290.
- [9] 单海雷,焦光美,程曦,等. 急性脑梗死患者血清 UCH-L1、Fibulin-5 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2021, 61(7):32-36.
- [10] ZHONG T T, WANG G, WANG X Q, et al. Serum calcium, albumin, globulin and matrix metalloproteinase-9 levels in acute cerebral infarction patients[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(30):9070-9076.
- [11] ISLAM Y, KHALID A, PLUCHINO S, et al. Development of brain targeting peptide based MMP-9 inhibiting nanoparticles for the treatment of brain diseases with elevated MMP-9 activity[J]. *J Pharm Sci*, 2020, 109(10):3134-3144.
- [12] BARR T L, LATOUR L L, LEE K Y, et al. Blood-brain barrier disruption in humans is independently associated with increased matrix metalloproteinase-9 [J]. *Stroke*, 2010, 41(3):e123-e128.
- [13] AL-RUBIAIY H F, AL-KURAIISHY H M, AL-GAREEB A I. intercellular adhesive molecule 1 (ICAM-1) and acute ischaemic stroke; role of statins[J]. *J Pak Med Assoc*, 2021, 71(S12):S11-S16.
- [14] WANG L, CHEN Y, FENG D P, et al. Serum ICAM-1 as a predictor of prognosis in patients with acute ischemic stroke[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:5539304.
- [15] JI X T, TIAN L, YAO S M, et al. A systematic review of body fluids biomarkers associated with early neurological deterioration following acute ischemic stroke[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:918473.
- [16] XIE Y, ZHUO X F, XING K, et al. Circulating lipocalin-2 as a novel biomarker for early neurological deterioration and unfavorable prognosis after acute ischemic stroke[J]. *Brain Behav*, 2023, 13(5):e2979.
- [17] WANG Z, WANG S, LI Y, et al. Biomarker of early neurological deterioration in minor stroke and proximal large vessel occlusion: a pilot study[J]. *Front Neurol*, 2022, 13:1019530.
- (收稿日期:2025-10-28 修回日期:2025-12-23)