DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250092

·专题报道·

超早期纤维蛋白原对大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中的鉴别作用

陈　蕾[1△]，张敏敏[1△]，呼延梅华[1]，黄　琪[1]，邓本强[1]，张　萍[2*]，刘建民[1]
1. 海军军医大学（第二军医大学）第一附属医院脑血管病中心，上海 200433
2. 海军军医大学（第二军医大学）海军特色医学中心，上海 200052

［摘要］ **目的**　比较不同病因急性缺血性脑卒中患者的纤维蛋白原水平，评价纤维蛋白原与大动脉粥样硬化（LAA）型脑卒中的相关性。**方法**　回顾性分析 2018 年 10 月至 2021 年 7 月于海军军医大学第一附属医院脑血管病中心就诊的急性缺血性脑卒中患者的临床资料及超早期（发病 4.5 h 内）凝血功能指标。依据急性脑卒中治疗 Org 10172 试验病因分型明确分型诊断，分析 LAA、小动脉闭塞（SAO）、心源性栓塞（CE）患者临床特征和凝血功能指标的差异。采用多因素 logistic 回归模型分析 LAA 的独立预测因素。**结果**　共纳入 221 例急性缺血性脑卒中患者，其中 LAA 患者 58 例（26.2%），SAO 患者 110 例（49.8%），CE 患者 53 例（24.0%）。3 组患者凝血酶原时间、纤维蛋白原、D-二聚体水平差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。调整混杂因素（年龄、糖尿病、高胆固醇血症、吸烟）后，多因素 logistic 回归分析显示纤维蛋白原是 LAA 的独立预测因素（与 CE 对比 $OR=3.199$，95%CI 1.562～6.553，$P=0.001$；与 SAO 对比 $OR=1.610$，95%CI 1.072～2.418，$P=0.022$）。**结论**　超早期纤维蛋白原水平与 LAA 型急性缺血性脑卒中相关，或可作为急性缺血性脑卒中超早期病因分型诊断的依据。

［关键词］ 纤维蛋白原；缺血性脑卒中；病因分型；大动脉粥样硬化；早期诊断
［引用本文］ 陈蕾，张敏敏，呼延梅华，等. 超早期纤维蛋白原对大动脉粥样硬化型急性缺血性脑卒中的鉴别作用[J]. 海军军医大学学报，2025，46（12）：1547-1552. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250092.

Diagnostic value of fibrinogen for acute ischemic stroke due to large artery atherosclerosis in ultra-acute phase

CHEN Lei[1△], ZHANG Minmin[1△], HUYAN Meihua[1], HUANG Qi[1], DENG Benqiang[1], ZHANG Ping[2*], LIU Jianmin[1]
1. Neurovascular Center, The First Affliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China
2. Naval Medical Center, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200052, China

［**Abstract**］ **Objective**　To compare the fibrinogen level among patients with acute ischemic stroke of different etiologies and to evaluate the correlation between fibrinogen and large artery atherosclerosis (LAA) stroke. **Methods**　Clinical data and coagulation indexes in ultra-acute phase (within 4.5 h of symptom onset) were retrospectively analyzed in patients with acute ischemic stroke treated at the Neurovascular Center of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University from Oct. 2018 to Jul. 2021. Based on the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, the etiological diagnosis was made. The clinical characteristics and coagulation indexes were compared between LAA, small artery occlusion (SAO) and cardioembolism (CE) groups. Multivariate logistic regression model was used to analyze the independent predictive factors of LAA. **Results**　A total of 221 patients with acute ischemic stroke were enrolled, including 58 (26.2%) cases of LAA, 110 (49.8%) SAO, and 53 (24.0%) CE. There were significant differences in prothrombin time, fibrinogen and D-dimer levels among the 3 groups (all $P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that fibrinogen was an independent predictor of LAA when compared with CE (odds ratio [OR] =3.199, 95% confidence interval [CI] 1.562-6.553, $P=0.001$) and with SAO ($OR=1.610$, 95%CI 1.072-2.418, $P=0.022$) after adjusting for confounding factors (age, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and smoking). **Conclusion**　Fibrinogen is associated with acute ischemic stroke due to LAA, and it can be beneficial for etiological diagnosis of acute ischemic stroke in ultra-acute phase.

［**Key words**］ fibrinogen; ischemic stroke; etiological classification; large artery atherosclerosis; early diagnosis
［**Citation**］ CHEN L, ZHANG M, HUYAN M, et al. Diagnostic value of fibrinogen for acute ischemic stroke due to large artery atherosclerosis in ultra-acute phase[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(12): 1547-1552. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20250092.

［收稿日期］ 2025-02-19　［接受日期］ 2025-08-25
［作者简介］ 陈　蕾，博士，讲师、主治医师. E-mail: gloria_leilei@163.com；张敏敏，博士，主治医师. E-mail: drzhmm@163.com
△共同第一作者（Co-first authors）.
*通信作者（Corresponding author）. E-mail: pingzhang1121@163.com

国家疾病筛查和预防项目数据显示，中国的脑卒中患病率呈上升态势，40 岁以上成年人脑卒中标准化患病率从 2012 年的 1.89% 上升至 2019 年的 2.58%[1]。2021 年美国心脏协会 / 美国卒中协会发布的《预防缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作指南》建议依据卒中病因确定治疗靶点和方案[2]。由此可见，分型诊断对于缺血性脑卒中患者的治疗至关重要。然而，即便经过全面细致的检查与评估，仍有多达 1/3 的缺血性脑卒中病因不明，这类脑卒中被归类为隐源性卒中[3]。目前，卒中分型不明依然是选择合适治疗方案的限制因素，因此，急需更有效且快速的卒中分型标志物以辅助急性脑卒中的准确分型，助力临床医师迅速确定治疗方案。

已有研究表明，凝血标志物可用于直接评估不明原因卒中的潜在病因[4-5]。凝血系统在急性脑卒中早期即被激活，且缺血性脑卒中的严重程度、病因及预后可能与凝血因子的激活程度相关[4-6]。在众多凝血标志物中，纤维蛋白原临床检测便捷，应用较为广泛，其不仅是参与纤维蛋白形成的重要蛋白，还与炎症过程密切相关，在动脉粥样硬化的进展中发挥关键作用[7-8]。临床实践发现，不同病因的脑卒中患者其纤维蛋白原水平存在明显差异，推测纤维蛋白原可能与大动脉粥样硬化（large artery atherosclerosis，LAA）型脑卒中有关。本研究旨在对比不同急性缺血性脑卒中亚型的纤维蛋白原水平，以评估其是否有助于识别 LAA 型脑卒中。

1　资料和方法

1.1　研究对象　对于在海军军医大学第一附属医院脑血管病中心就诊的急性缺血性脑卒中患者，若符合美国心脏协会 / 美国卒中协会指南的静脉溶栓纳入标准，则将其纳入卒中登记研究，详细方案见文献[9-10]。本研究从该注册登记数据中回顾性选取了 2018 年 10 月至 2021 年 7 月就诊的、有脑卒中超早期凝血功能指标数据的急性缺血性脑卒中患者，且患者在症状出现 4.5 h 内接受全剂量（0.9 mg/kg）重组组织型纤溶酶原激活剂治疗，入院后接受进一步的病因学检查以明确脑卒中病因。若患者存在可能影响凝血系统的临床状况，如正在接受抗凝治疗或患有血液系统疾病、恶性肿瘤、静脉血栓形成、严重肝肾功能障碍等，则被排除在本研究之外。本研究经海军军医大学第一附属医院伦理委员会审查批准（CHEC2018-003）。

1.2　资料收集　在初步评估时，由经验丰富的高年资神经科主治医师诊断并记录临床数据，包括人口统计学信息、卒中危险因素，以及入院时美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health stroke scale，NIHSS）评分。对于症状出现 4.5 h 内到达急诊的患者，在开始治疗（包括溶栓）前首先分析凝血功能，以避免药物对凝血参数产生干扰。凝血功能指标包括活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、凝血酶时间（thrombin time，TT）、D- 二聚体、纤维蛋白原。

1.3　病因分型诊断　所有患者依据急性脑卒中治疗 Org 10172 试验（Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment，TOAST）病因分型[11]进行分型诊断，若患者同时存在 2 种可能病因或因评估不全面而未能明确病因，则将其纳入不明原因型卒中（stroke of undetermined etiology，SUE）。

1.4　统计学处理　应用 SPSS 27.0 软件进行统计学分析。连续型变量根据其分布特征以 $\bar{x}\pm s$ 或 M（Q_1，Q_3）表示，多组间差异分析采用单因素方差分析或 Kruskal-Wallis H 检验，两两比较采用最小显著性差异法。分类变量以例数和百分数表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用 logistic 回归模型评估凝血功能指标与卒中病因之间的关系。检验水准（α）为 0.05。

2　结　果

2.1　不同病因患者的基线特征及临床表现　在登记的 335 例患者中，27 例数据缺失，11 例患有可影响凝血功能指标的相关疾病，故不纳入分析。68 例为 SUE 或其他原因型卒中（stroke of other determined etiology，SOE），由于这些患者病因不一致，凝血参数与病因的相关性难以统一，亦不纳入分析。另外，8 例因诊断为假卒中而被剔除。最终，共纳入 221 例明确病因的急性缺血性脑卒中患者，其病因分别为 LAA（58 例，26.2%）、心源性栓塞（cardioembolism，CE；53 例，24.0%）及小动脉闭塞（small artery occlusion，SAO；110 例，49.8%）。

221 例患者的年龄为（65.6±11.1）岁，其中男 145 例（65.6%）。入院时 NIHSS 评分为 1～27 分，126 例（57.0%）患者为轻度卒中（NIHSS 评分≤

4 分），95 例（43.0%）为中至重度卒中（NIHSS 评分＞4 分）。不同病因亚型患者之间年龄（P＝0.009）、糖尿病（P＝0.039）、高胆固醇血症（P＝0.012）、心房颤动（P＜0.001）、卵圆孔未闭（P＜0.001）、吸烟（P＝0.040）及入院时 NIHSS 评分（P＝0.018）差异均有统计学意义（表 1）。

表 1　3 组急性缺血性脑卒中患者临床资料比较

Tab 1　Clinical data of 3 groups of patients with acute ischemic stroke

Characteristic	Total N＝221	LAA N＝58	SAO N＝110	CE N＝53	P value
Demographics					
Age/year, $\bar{x}\pm s$	65.6±11.1	68.2±8.6	63.4±10.4	67.6±13.8	0.009
Male, n (%)	145 (65.6)	36 (62.1)	78 (70.9)	31 (58.5)	0.237
Risk factor, n (%)					
Hypertension	166 (75.1)	46 (79.3)	83 (75.5)	37 (69.8)	0.509
Diabetes mellitus	87 (39.4)	29 (50.0)	44 (40.0)	14 (26.4)	0.039
Hypercholesterolemia	45 (20.4)	13 (22.4)	28 (25.5)	4 (7.5)	0.012
Prior stroke/TIA	39 (17.6)	10 (17.2)	20 (18.2)	9 (17.0)	0.978
Atrial fibrillation	39 (17.6)	1 (1.7)	1 (0.9)	37 (69.8)	＜0.001
CHD	23 (10.4)	6 (10.3)	8 (7.3)	9 (17.0)	0.164
PFO	15 (6.8)	0	2 (1.8)	13 (24.5)	＜0.001
Current smoking	76 (34.4)	20 (34.5)	45 (40.9)	11 (20.8)	0.040
Clinical variable					
Admission NIHSS score, M (Q_1, Q_3)	4.0 (3.0, 7.0)	4.5 (3.0, 8.0)	4.0 (2.0, 5.0)	4.0 (3.0, 9.5)	0.018
Time from onset to blood sampling/min, $\bar{x}\pm s$	143.4±59.2	151.6±64.6	142.9±59.7	135.9±51.5	0.391
Blood glucose/(mmol•L^{-1}), M (Q_1, Q_3)	7.4 (6.0, 10.2)	8.3 (6.1, 11.9)	7.5 (6.0, 10.4)	6.6 (6.2, 8.6)	0.180
Coagulation parameter within 4.5 h, M (Q_1, Q_3)					
APTT/s	35.3 (32.5, 37.5)	35.6 (32.2, 37.5)	35.4 (33.3, 37.5)	34.6 (31.7, 38.0)	0.679
PT/s	13.2 (12.6, 13.8)	13.2 (12.6, 13.6)	13.1 (12.5, 13.7)	13.5 (13.0, 14.2)	0.004
TT/s	16.0 (15.3, 16.5)	16.0 (15.2, 16.4)	16.0 (15.3, 16.5)	16.2 (15.6, 16.9)	0.063
Fibrinogen/(g•L^{-1})	3.6 (3.0, 4.0)	3.7 (3.3, 4.8)	3.5 (3.0, 4.0)	3.2 (2.8, 3.9)	＜0.001
D-dimer/(mg•L^{-1})	0.3 (0.2, 0.6)	0.4 (0.3, 0.6)	0.3 (0.2, 0.4)	0.5 (0.3, 0.9)	＜0.001

LAA: Large artery atherosclerosis; SAO: Small artery occlusion; CE: Cardioembolism; TIA: Transient ischemic attack; CHD: Coronary heart disease; PFO: Patent foramen ovale; NIHSS: National Institutes of Health stroke scale; APTT: Activated partial thromboplastin time; PT: Prothrombin time; TT: Thrombin time.

2.2　*不同病因患者的凝血功能指标比较*　221 例患者从发病到采血的时间为（143.4±59.2）min。LAA、SAO、CE 亚型患者的 PT、纤维蛋白原、D-二聚体差异有统计学意义（均 P＜0.05，表 1）。两两比较结果显示，CE 组 PT 长于 SAO 组和 LAA 组（P＝0.004、0.034）；LAA 组纤维蛋白原水平高于 CE 组和 SAO 组（P＜0.001、P＝0.023）；SAO 组 D-二聚体水平低于 LAA 组和 CE 组（P＝0.007、P＜0.001）。

2.3　*凝血功能指标与急性缺血性脑卒中病因分型的 logistic 回归分析*　对前文提及的 3 个存在差异的凝血参数（PT、纤维蛋白原、D-二聚体）分别进行单因素 logistic 回归分析，随后针对混杂因素进行调整并实施多因素 logistic 回归分析。鉴于 CE 型脑卒中的诊断通常直接源于心房颤动和卵圆孔未闭，且心房颤动和卵圆孔未闭不大可能作为 CE 的混杂因变量，故而在混杂因素中纳入除心房颤动和卵圆孔未闭之外其他所有组间差异有统计学意义的因素（年龄、糖尿病、高胆固醇血症、吸烟）。

在比较 LAA 与 CE 时，多因素 logistic 回归分析结果显示，较高的纤维蛋白原水平（OR＝2.398，95%CI 1.451～3.965，P＝0.001）及较低的 PT（OR＝0.491，95%CI 0.304～0.793，P＝0.004）与 LAA 相关；经过混杂因素校正后，较高的纤维蛋白原水平与 LAA 的相关性依然显著（OR＝3.199，95%CI 1.562～6.553，P＝0.001），而 PT 与 LAA 的相关性不再显著（P＝0.075）。在比较 LAA 与 SAO 时，多因素 logistic 回归分析结果显示，较高的纤维蛋白原水平与 LAA 相关（OR＝1.903，95%CI 1.295～2.796，P＝0.001）；经过混杂因素校正后，较高的纤维蛋白原水平依旧与 LAA 相关（OR＝1.610，95%CI 1.072～2.418，P＝0.022）。由此可见，

纤维蛋白原或许是 LAA 的独立预测因素。

3　讨　论

本研究结果显示，纤维蛋白原水平在不同病因的急性缺血性脑卒中患者之间均存在显著差异，较高的纤维蛋白原水平与 LAA 型急性缺血性脑卒中相关。据此推断，急性缺血性脑卒中患者超早期的血浆纤维蛋白原水平或许对快速分型诊断具有一定帮助。然而，在不同病因所致的急性缺血性脑卒中中，纤维蛋白原的确切作用机制尚不明确，结合本研究结果以及现有文献资料，推测这种差异可能主要源于各种病因的卒中致病机制及血栓形成过程不同。

在多数情况下，由心脏病理因素引发的血栓是因低剪切条件下的血流动力学因素所致，常为富含纤维蛋白的血栓。而 LAA 引起的血栓则含有更多的血小板，血小板聚集、黏附和活化后吸引红细胞、白细胞及纤维蛋白聚集从而导致血栓形成[12-13]。纤维蛋白原是一种由肝脏产生的糖蛋白，在血液中循环。该蛋白质不仅在凝血过程中发挥关键作用，还具有重要的非止血功能，它是炎症反应的关键因子，可刺激平滑肌细胞增殖和迁移，参与动脉粥样硬化进程；还能够通过诱导白细胞和血小板黏附于血管壁促进斑块生长，加速动脉粥样硬化的发展[14-16]。有研究报道，血浆纤维蛋白原水平与颈动脉狭窄程度相关[17]。因此，纤维蛋白原在动脉粥样硬化的发生与发展过程中起着重要作用。Harshfield 等[18]的研究表明，纤维蛋白原基因与 LAA 型缺血性脑卒中显著相关。另一项研究表明，纤维蛋白原基因的表达水平可能与 LAA 型缺血性脑卒中发病呈正相关，而与 CE 呈负相关[19]。这 2 项研究结果均提示，高纤维蛋白原是 LAA 型缺血性脑卒中发病的预测因素。此外，高血浆纤维蛋白原水平也被报道与更高的缺血性脑卒中发生率及复发风险相关[1,20-22]，但鲜有证据表明其可用于病因分型。一项小样本研究发现，SUE 和 LAA 型脑卒中患者的纤维蛋白原水平显著高于 SOE[23]。本研究结果显示，脑卒中发作后数小时内，LAA 型缺血性脑卒中患者的纤维蛋白原水平高于 CE 和 SAO 患者，且在校正混杂因素后这种差异依然显著。

文献报道，血栓形成和溶解过程在 LAA 和 CE 两种类型卒中的发病中均起着关键作用，而在 SAO 型脑卒中的发病中是否发挥作用尚不明确[18,24]。血栓形成和溶解标志物的变化可能提示了不同病因亚型缺血性脑卒中的发病机制。因此，这些标志物的水平可能因卒中亚型而异，尤其是在 CE 和 LAA 之间。然而，通过凝血功能指标直接反映卒中急性期原发性血栓形成－血栓溶解的真实过程并非易事，因为这一过程常受到卒中发病时多种影响凝血因素的干扰，这些因素包括深静脉血栓形成、肺栓塞和感染等并发症以及抗凝和静脉溶栓治疗等。既往研究大多存在样本采集时间不集中、不一致的问题，且未对卒中的各种病因进行全面比较。为获取相对统一的数据，本研究从卒中登记研究中选取了接受静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者，且患者均在数小时内抵达医院，亦有发病 4.5 h 内的凝血功能指标检测数据。同时，本研究纳入患者采用的血样均为开始任何治疗之前的血样，所有在发病 24 h 内接受抗凝治疗或患有可能影响凝血功能病变的患者均被排除，确保研究数据尽可能真实地反映急性缺血性脑卒中的特征。或许正因如此，本研究结果与以往部分研究不同，如有研究中 D- 二聚体被明确认定为预测 CE 型缺血性脑卒中的生物标志物[25-27]，但本研究多因素 logistic 回归分析结果提示 D- 二聚体与急性缺血性脑卒中的病因分型无关。

纤维蛋白原和 D- 二聚体反映了血栓形成和血栓溶解之间的平衡，在 CE 中尤为明显。心脏来源的栓子形成富含纤维蛋白的血栓，当促血栓形成的级联反应被激活时，纤维蛋白原大量消耗，随后的纤溶过程中会产生大量 D- 二聚体[28]。这种纤溶机制可能具有两面性。一方面，纤溶早期纤维蛋白降解的病理过程会大量消耗血液循环中的纤维蛋白原，这是导致溶栓后脑出血的原因之一[29-30]。另一方面，CE 型缺血性脑卒中患者纤维蛋白原消耗增加也与自身内源性纤溶激活有关，这可能是后循环 CE 型缺血性脑卒中患者取栓后预后优于 LAA 患者的原因之一[31]。本研究结果显示，CE 型缺血性脑卒中患者超早期纤维蛋白原水平更低，这可能提示内源性纤溶更为活跃，有可能会获得更好的脑微循环再灌注。然而，这一假设尚需更多设计严谨、合理的研究予以证实。

本研究存在一些局限性。首先，这是一项单中心回顾性横断面研究。本研究参与者限定为症状出现 4.5 h 内接受全剂量阿替普酶治疗的急性缺血性

脑卒中患者，且排除了 SUE 和 SOE 患者，研究结果能否适用于所有脑卒中患者还需进一步评估。其次，本研究仅分析了 LAA、SAO、CE 3 种类型卒中超早期纤维蛋白原水平的差异，未分析该指标在卒中形成、治疗及随访过程中的动态变化。纤维蛋白原水平升高究竟是与动脉粥样硬化或卒中的形成机制相关，还是因卒中超早期血栓形成和纤溶机制不同导致如此结果，这仍有待进一步研究探索。再次，本研究仅针对中国人群，其结果能否适用于其他种族尚不明确，还需开展多种族、多中心的前瞻性研究加以确认。最后，尽管本研究使用多因素 logistic 回归模型分析并调整了混杂因素，但来自未测量混杂因素的偏倚可能并未完全消除，仍需设计完善的前瞻性研究以证实纤维蛋白原对急性缺血性脑卒中病因分型的预测价值。

综上所述，本研究证明了纤维蛋白原与 LAA 型急性缺血性脑卒中之间的关联。在急性缺血性脑卒中的病因分型诊断中，血浆纤维蛋白原或许可作为一种简单有效的方法快速识别 LAA，以指导诊断和及时准确地实施病因治疗。未来，需要更大样本量、更严谨的前瞻性研究，以深入探索纤维蛋白原在卒中分型诊断中的潜力。

[参 考 文 献]

[1] 《中国脑卒中防治报告》编写组.《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. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2022.02.011.

[2] KLEINDORFER D O, TOWFIGHI A, CHATURVEDI S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2021, 52(7): e364-e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.

[3] MCMAHON N E, BANGEE M, BENEDETTO V, et al. Etiologic workup in cases of cryptogenic stroke: a systematic review of international clinical practice guidelines[J]. Stroke, 2020, 51(5): 1419-1427. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027123.

[4] NAHAB F, SHARASHIDZE V, LIU M, et al. Markers of coagulation and hemostatic activation aid in identifying causes of cryptogenic stroke[J]. Neurology, 2020, 94(18): e1892-e1899. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009365.

[5] BARBER M, LANGHORNE P, RUMLEY A, et al. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression[J]. Stroke, 2004, 35(6): 1421-1425. DOI: 10.1161/01.STR.0000126890.63512.41.

[6] ROMOLI M, VANDELLI L, BIGLIARDI G, et al. Fibrinogen depletion coagulopathy predicts major bleeding after thrombolysis for ischemic stroke: a multicenter study[J]. Stroke, 2022, 53(12): 3671-3678. DOI: 10.1161/strokeaha.122.039652.

[7] ARBUSTINI E, NARULA N, D'ARMINI A M. Fibrinogen: a circulating factor in search of its genetic architecture[J]. Circulation, 2013, 128(12): 1276-1280. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005125.

[8] POWERS W J, RABINSTEIN A A, 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. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.

[9] ZHU X, WANG N, LIN H, et al. Safety and efficacy of intravenous thrombolytic therapy in patients with acute posterior circulation stroke: a single-center study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(2): 104537. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104537.

[10] MARNANE M, DUGGAN C A, SHEEHAN O C, et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin population stroke study[J]. Stroke, 2010, 41(8): 1579-1586. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.575373.

[11] SUGIMOTO M A, RIBEIRO A L C, COSTA B R C, et al. Plasmin and plasminogen induce macrophage reprogramming and regulate key steps of inflammation resolution via annexin A1[J]. Blood, 2017, 129(21): 2896-2907. DOI: 10.1182/blood-2016-09-742825.

[12] SPORNS P B, HANNING U, SCHWINDT W, et al. Ischemic stroke: what does the histological composition tell us about the origin of the thrombus?[J]. Stroke, 2017, 48(8): 2206-2210. DOI: 10.1161/strokeaha.117.016590.

[13] HASHIMOTO T, HAYAKAWA M, FUNATSU N, et al. Histopathologic analysis of retrieved thrombi associated with successful reperfusion after acute stroke thrombectomy[J]. Stroke, 2016, 47(12): 3035-3037. DOI: 10.1161/strokeaha.116.015228.

[14] BARAKZIE A, GERARD JANSEN A J, TEN CATE H, et al. Coagulation biomarkers for ischemic stroke[J]. Res Pract Thromb Haemost, 2023, 7(4): 100160. DOI: 10.1016/j.rpth.2023.100160.

[15] JAAKKOLA S, KIVINIEMI T O, NUOTIO I, et al.

Usefulness of the CHA_2DS_2-VASc and HAS-BLED scores in predicting the risk of stroke versus intracranial bleeding in patients with atrial fibrillation (from the FibStroke study)[J]. Am J Cardiol, 2018, 121(10): 1182-1186. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.01.038.

[16] ZĄBCZYK M, NATORSKA J, UNDAS A. Fibrin clot properties in atherosclerotic vascular disease: from pathophysiology to clinical outcomes[J]. J Clin Med, 2021, 10(13): 2999. DOI: 10.3390/jcm10132999.

[17] BADEA R, TERECOASA E, RIBIGAN A, et al. Factors associated with severe carotid artery stenosis in a population with one of the highest incidences of ischemic stroke in Europe—single national center analysis[J]. Maedica, 2020, 15(3): 339-347. DOI: 10.26574/maedica.2020.15.3.339.

[18] HARSHFIELD E L, SIMS M C, TRAYLOR M, et al. The role of haematological traits in risk of ischaemic stroke and its subtypes[J]. Brain, 2020, 143(1): 210-221. DOI: 10.1093/brain/awz362.

[19] MANERS J, GILL D, PANKRATZ N, et al. A Mendelian randomization of γ' and total fibrinogen levels in relation to venous thromboembolism and ischemic stroke[J]. Blood, 2020, 136(26): 3062-3069. DOI: 10.1182/blood.2019004781.

[20] MCCABE J J, WALSH C, GOREY S, et al. Plasma fibrinogen and risk of vascular recurrence after ischaemic stroke: an individual participant and summary-level data meta-analysis of 11 prospective studies[J]. Eur Stroke J, 2024, 9(3): 704-713. DOI: 10.1177/23969873241246489.

[21] PRASAD M K, MARANDI S, MISHRA B, et al. Association of fibrinogen with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Cureus, 2023, 15(1): e34335. DOI: 10.7759/cureus.34335

[22] WANG Y, BAI L, LI X, et al. Fibrinogen-to-albumin ratio and clinical outcomes in patients with large artery atherosclerosis stroke[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(24): e030837. DOI: 10.1161/JAHA.123.030837.

[23] PEYCHEVA M, DENEVA T, ZAHARIEV Z. The role of fibrinogen in acute ischaemic stroke[J]. Neurol Neurochir Pol, 2021, 55(1): 74-80. DOI: 10.5603/PJNNS.a2020.0094.

[24] LAVALLÉE P C, LABREUCHE J, FAILLE D, et al. Circulating markers of endothelial dysfunction and platelet activation in patients with severe symptomatic cerebral small vessel disease[J]. Cerebrovasc Dis, 2013, 36(2): 131-138. DOI: 10.1159/000353671.

[25] FOLSOM A R, GOTTESMAN R F, APPIAH D, et al. Plasma D-dimer and incident ischemic stroke and coronary heart disease: the atherosclerosis risk in communities study[J]. Stroke, 2016, 47(1): 18-23. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011035.

[26] MONTANER J, PEREA-GAINZA M, DELGADO P, et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers[J]. Stroke, 2008, 39(8): 2280-2287. DOI: 10.1161/strokeaha.107.505354.

[27] LIU L B, LI M, ZHUO W Y, et al. The role of hs-CRP, D-dimer and fibrinogen in differentiating etiological subtypes of ischemic stroke[J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0118301. DOI: 10.1371/journal.pone.0118301.

[28] JOUNDI R A, MENON B K. Thrombus composition, imaging, and outcome prediction in acute ischemic stroke[J]. Neurology, 2021, 97(20 Suppl 2): S68-S78. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012796.

[29] MATOSEVIC B, KNOFLACH M, WERNER P, et al. Fibrinogen degradation coagulopathy and bleeding complications after stroke thrombolysis[J]. Neurology, 2013, 80(13): 1216-1224. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182897015.

[30] SUN X, BERTHILLER J, TROUILLAS P, et al. Early fibrinogen degradation coagulopathy: a predictive factor of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis[J]. J Neurol Sci, 2015, 351(1/2): 109-114. DOI: 10.1016/j.jns.2015.02.048.

[31] PIRSON F A V A, BOODT N, BROUWER J, et al. Etiology of large vessel occlusion posterior circulation stroke: results of the MR CLEAN registry[J]. Stroke, 2022, 53(8): 2468-2477. DOI: 10.1161/strokeaha.121.038054.

［本文编辑］　杨亚红