

低频超声联合纳米微泡对老年脑血栓患者治疗效果评价及血清标志物相互作用的网络构建*

陈姗姗 周晓东**

西安国际医学中心医院超声诊疗科, 西安 710100

[摘要] **目的** 探究低频超声联合纳米微泡治疗对老年脑血栓患者神经、运动功能和血清学标志物水平的影响, 并基于血清学标志物构建蛋白-蛋白相互作用 (PPI) 网络。**方法** ①选取 2022 年 3 月—2023 年 9 月西安国际医学中心医院治疗的 136 例老年脑血栓患者作为研究对象, 采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组, 各 68 例。两组均予以静脉溶栓治疗, 观察组同时给予低频超声联合纳米微泡治疗。比较两组血清学标志物水平、凝血功能、神经和运动功能。②通过 String 数据库构建 PPI 网络。对 PPI 网络节点基因进行基因本体 (GO) 功能富集分析和京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。**结果** ①治疗后, 观察组的六分钟步行距离试验、Barthel 指数、上肢 Fugl-Meyer 评分 (FMA) 评分、下肢 FMA 评分均高于对照组 ($P < 0.05$), 观察组的美国国立卫生院卒中量表评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组的血清营养因子血管内皮生长因子 (VEGF)、神经生长因子 (NGF)、脑源性神经营养因子 (BDNF) 和神经营养蛋白 3 (NT-3) 水平均高于对照组 ($P < 0.05$), 血清 S100 钙结合蛋白 β (S100 β) 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组的血浆凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。②VEGF、NGF、BDNF、NT-3 和 S100 β 存在广泛的 PPI。PPI 网络节点基因显著富集在 Ras 信号通路、神经营养因子信号通路和 Rap1 信号通路等 KEGG 通路上, 显著富集在变性膜受体蛋白酪氨酸激酶信号通路、神经营养结合、轴突等 GO 功能项目上。**结论** 低频超声联合纳米微泡可以促进老年脑血栓患者神经功能恢复, 提高脑血栓老年患者神经营养因子水平, 降低脑损伤程度。其潜在机制可能包括 Ras 信号通路、神经营养因子信号通路和 Rap1 信号通路等。

[关键词] 脑血栓; 低频超声; 纳米微泡

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.02.013

Evaluation of the therapeutic effect of low-frequency ultrasound combined with nano-microbubbles on the treatment of elderly patients with cerebral thrombosis and the construction of serum marker interaction network

Chen Shanshan, Zhou Xiaodong**

Department of Ultrasound Diagnosis and Treatment, Xi'an International Medical Center Hospital, Xi'an 710100

** Corresponding author: Zhou Xiaodong, email: zhoux0506@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of low-frequency ultrasound combined with nano-microbubbles therapy on neurological, motor function and serological marker levels in elderly patients with cerebral thrombosis, and to construct a protein-protein interaction (PPI) network based on serological markers. **Methods** ①A total of 136 elderly patients with cerebral thrombosis treated in Xi'an International Medical Center Hospital from March 2022 to September 2023 were selected. The patients were divided into observation group and control group by random number table, each had 68 cases. Both groups were treated with intravenous thrombolysis, i. e. Patients in observation group were treated with low-frequency ultrasound combined with nano-microbubbles therapy. Serum marker levels, coagulation function, nerve and motor function were compared between the two groups. ②The PPI network was constructed using the String database. The gene ontology (GO) function enrichment analysis and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis were performed using R software. **Results** ①After treatment, 6 minute walking distance, Barthel index score, upper limb Fugl-Meyer assessment (FMA) score and lower limb FMA score in observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$), and National Institute of Health Stroke Scale in observation group was lower than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, the serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), S100 calcium binding protein B

收稿日期: 2024-07-19 修回日期: 2024-09-09 录用日期: 2024-09-13

* 陕西省重点研发计划项目 (2023-YBSF-121); 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2023-JC-QN-0912)

** 通信作者: 周晓东, 电子邮箱 zhoux0506@163.com

(S100 β), nerve growth factor (NGF), Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and neurotrophin 3 (NT-3) in observation group were higher than those in control group ($P < 0.05$). The serum S100 β level in observation group was lower than that in control group ($P < 0.05$). After treatment, there was no significant difference in prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time between the two groups ($P > 0.05$). ②VEGF, NGF, BDNF, NT-3 and S100 β have extensive protein-protein interactions. PPI network node genes were significantly enriched in KEGG pathways such as Ras signaling pathway, neurotrophic factor signaling pathway and Rap1 signaling pathway, and significantly enriched in GO functional items such as denating-membrane receptor protein tyrosine kinase signaling pathway, neurotrophic binding, and axons. **Conclusion** Low-frequency ultrasound combined with nano-microbubbles can promote the recovery of nerve function, increase the level of neurotrophic factor and reduce the degree of brain injury in elderly patients with cerebral thrombosis. The potential mechanisms may include the Ras signaling pathway, neurotrophic factor signaling pathway and Rap1 signaling pathway.

[**Key words**] Cerebral thrombosis; Low-frequency ultrasound; Nano-microbubbles

中国社会进入老龄化加速阶段, 脑血栓在老年患者中多发且预后不良。药物溶栓治疗是目前脑血栓治疗的主要方式^[1]。但因为需要严格的治疗时间窗且药物无法完全精准地作用脑部血栓处, 因此其疗效有限。超声溶栓、机械取栓、纳米机器人溶栓等新的治疗方式不断兴起。超声联合纳米微泡辅助溶栓的治疗方式安全无创, 可以精准地作用于脑内血栓。由于微泡易在患者血液中循环, 且具有很好的靶向性, 可增强低频超声溶栓的疗效。随着超声造影剂使用范围的扩大, 纳米级超声微泡已成为当前超声成像研究的热点, 在超声溶栓、给药、介导基因转移、超声高强度聚焦治疗等诸多方面的应用价值也不断提高^[2-3]。但是, 超声联合纳米微泡辅助溶栓的临床疗效需要进一步证实。因此, 本研究旨在探索低频超声联合纳米微泡对老年脑血栓患者的神经、运动功能和血清学标志物水平的影响, 并基于血清学标志物构建蛋白-蛋白相互作用 (Protein-protein interaction, PPI) 网络。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2022 年 3 月—2023 年 9 月西安国际医学中心医院治疗的老年脑血栓患者 136 例。纳入标准: ①年龄 ≥ 60 岁; ②参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[4] 确诊为急性脑梗死, 颅脑 CT 或 MRI 影像学证据支持; ③首次诊断; ④在发病 4.5 h 内就诊, 并行溶栓治疗。排除标准: ①既往患有凝血功能障碍; ②有脑部外伤史; ③合并脑部占位性病变; ④合并其他部位恶性肿瘤; ⑤长期服用抗凝药物; ⑥患神经、精神类疾病。采用随机数字表法将患者随机分为观察组和对照组, 各 68 例。观察组男 38 例, 女 30 例, 平均年龄 (67.48 ± 3.38) 岁, 平均身高 (169.52 ± 9.55) cm, 平均体质量 (66.45 ± 10.34) kg, 发病至溶栓平均时间 (3.93 ± 0.68) h。对照组男 40 例, 女 28 例, 平均年龄 (67.90 ± 4.13) 岁, 平均身高 (168.77 ± 9.89) cm, 平均体质量 (64.97 ± 9.09) kg, 发病至溶栓平均时间 (3.86 ± 0.73) h。两组临床基础资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。所有

受试者自愿签署知情同意书, 本研究经医院伦理委员会审批 (审批号 220224003)。

1.2 方法

观察组和对照组均予以 0.9 mg/kg 的阿替普酶 [Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (德国), 生产批号 401613] 静脉溶栓治疗。观察组在此基础上给予低频超声联合纳米微泡治疗。将 2 mL 超声造影剂纳米微泡溶于 5 mL 生理盐水, 静脉注射。用低频超声仪器 (飞依诺科技股份有限公司, vinno 70) 的超声探头辐照颅脑 10 min, 频率采用谐波 1.7 MHz / 3.3 MHz, 成像深度 3 cm, 超声输出机械指数为 1.0, 超声重复频率 1 Hz。

1.3 观察指标

在治疗前和治疗完成后 1 d, 通过 ELISA 法检测血清学标志物水平, 包括血管内皮生长因子 (Vascular endothelial growth factor, VEGF)、S100 钙结合蛋白 β (S100 calcium binding protein β , S100 β)、神经生长因子 (Nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子 (Brain derived neurotrophic factor, BDNF) 和神经营养蛋白 3 (Neurotrophin 3, NT-3)。在治疗完成前和治疗完成后 1 d, 检测血浆凝血酶原时间 (Prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (Activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间 (Thrombin time, TT)。在治疗前 1 d 和治疗后 3 个月, 通过六分钟步行距离试验 (6 minute walking distance, 6MWD)、Barthel 指数、美国国立卫生院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIH-SS) 评分、上肢和下肢 Fugl-Meyer 评分 (Fugl-Meyer assessment, FMA) 评估患者神经功能和运动功能恢复情况^[5-8]。

1.4 PPI 网络构建及富集分析

基于 String 数据库, 将组间差异有统计学意义的血清学标志物 (包括脑损伤标志物和神经营养因子) 构建 PPI 网络。对 PPI 网络中的节点基因进行基因本体 (Gene ontology, GO) 功能富集分析和京都基因和基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集分析。

1.5 统计学方法

采用SPSS26.0统计学软件进行数据分析。服从正态分布和方差齐性的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对 t 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 神经功能和运动功能比较

治疗前, 两组6MWD、Barthel指数、NIHSS

评分、上肢FMA评分、下肢FMA评分比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较, 治疗后两组6MWD、Barthel指数、上肢FMA评分、下肢FMA评分均升高($P<0.05$), NIHSS评分降低($P<0.05$)。治疗后, 观察组的6MWD、Barthel指数、上肢FMA评分、下肢FMA评分均高于对照组($P<0.05$), NIHSS评分低于对照组($P<0.05$), 见表1。

表1 两组神经功能和运动功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of neural function and motor function between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组(68例)	观察组(68例)	t 值	P 值
6MWD(m)				
治疗前	39.60 ± 3.92	39.53 ± 3.90	0.106	0.915
治疗后	65.37 ± 5.62 ^a	76.08 ± 5.22 ^a	11.511	<0.001
Barthel指数(分)				
治疗前	48.25 ± 5.20	48.19 ± 4.33	0.072	0.943
治疗后	57.46 ± 4.53 ^a	63.12 ± 4.94 ^a	6.968	<0.001
NIHSS评分(分)				
治疗前	13.49 ± 2.82	13.35 ± 2.76	0.276	0.783
治疗后	7.99 ± 1.35 ^a	6.00 ± 1.52 ^a	8.052	<0.001
上肢FMA评分(分)				
治疗前	16.36 ± 3.06	15.92 ± 2.88	0.868	0.387
治疗后	20.58 ± 2.55 ^a	25.36 ± 2.69 ^a	10.627	<0.001
下肢FMA评分(分)				
治疗前	16.11 ± 2.98	16.13 ± 3.00	0.048	0.962
治疗后	19.17 ± 1.63 ^a	22.30 ± 2.61 ^a	8.395	<0.001

注: 与治疗前比较^a $P<0.05$

2.2 血清营养因子和脑损伤标志物比较

治疗前, 两组血清VEGF、S100 β 、NGF、BDNF、NT-3水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较, 治疗后两组血清VEGF、NGF、BDNF、

NT-3水平均升高($P<0.05$), 血清S100 β 水平降低($P<0.05$)。治疗后, 观察组血清VEGF、NGF、BDNF、NT-3水平均高于对照组($P<0.05$), 血清S100 β 水平低于对照组($P<0.05$), 见表2。

表2 两组血清营养因子和脑损伤标志物比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum nutrient factors and brain injury markers between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

指标	对照组(68例)	观察组(68例)	t 值	P 值
VEGF(ng/L)				
治疗前	225.70 ± 43.89	223.63 ± 39.33	0.290	0.772
治疗后	243.20 ± 51.83 ^a	295.44 ± 53.85 ^a	5.763	<0.001
S100 β (μ g/L)				
治疗前	1.70 ± 0.20	1.67 ± 0.24	0.824	0.412
治疗后	1.18 ± 0.21 ^a	0.82 ± 0.21 ^a	10.179	<0.001
NGF(pg/mL)				
治疗前	161.21 ± 43.72	158.09 ± 45.33	0.409	0.683
治疗后	218.92 ± 36.73 ^a	266.66 ± 40.68 ^a	7.182	<0.001

续表2

指标	对照组(68 例)	观察组(68 例)	t 值	P 值
BDNF(pg/mL)				
治疗前	264.24 ± 42.61	256.84 ± 40.52	1.039	0.301
治疗后	321.66 ± 35.17 ^a	364.90 ± 39.62 ^a	6.731	<0.001
NT-3(pg/mL)				
治疗前	139.47 ± 36.34	135.60 ± 33.68	0.644	0.521
治疗后	357.25 ± 39.10 ^a	397.32 ± 34.43 ^a	6.342	<0.001

注：与治疗前比较^a*P*<0.05

2.3 凝血功能比较

治疗前，两组 PT、TT、APTT 比较，差异均无统计学意义 (*P*>0.05)。与治疗前比较，治疗后

两组 PT、TT、APTT 均延长 (*P*<0.05)，但组间差异均无统计学意义 (*P*>0.05)，见表 3。

表 3 两组凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s, s$)

Tab. 3 Comparison of coagulation function between the two groups ($\bar{x} \pm s, s$)

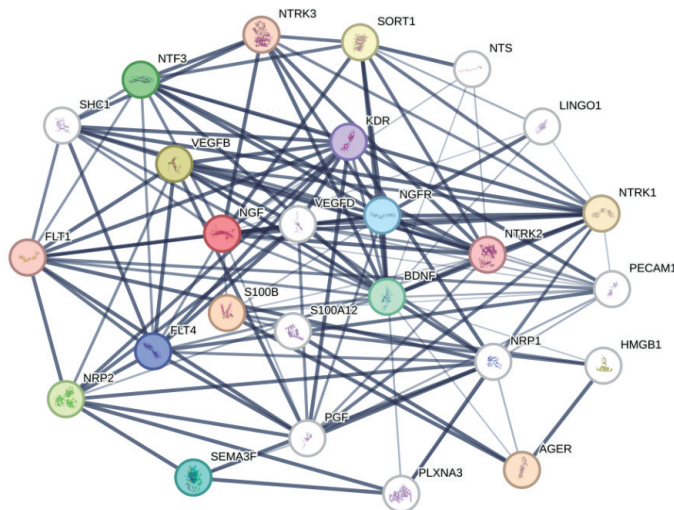
组别	例数	PT		TT		APTT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	68	10.00 ± 0.75	11.99 ± 1.72 ^a	13.10 ± 1.14	17.56 ± 2.03 ^a	23.91 ± 1.60	31.37 ± 3.63 ^a
观察组	68	10.01 ± 0.72	12.26 ± 1.90 ^a	13.23 ± 1.18	17.25 ± 2.02 ^a	23.84 ± 1.79	30.87 ± 3.33 ^a
t 值		0.093	0.872	0.647	0.897	0.263	0.841
P 值		0.926	0.385	0.519	0.371	0.793	0.402

注：与治疗前比较^a*P*<0.05

2.4 PPI 网络构建和功能富集分析

本研究利用 String 数据库，基于血清营养因子和脑损伤标志物构建的 PPI 网络，见图 1。VEGF、NGF、BDNF、NT-3 和 S100β 存在广泛的相互作用。PPI 网络节点基因名称见表 4。PPI 网络节点基因显著富集在 Ras 信号通路、MAPK 信号通路、

PI3K-Akt 信号通路、神经营养因子信号通路和 Rap1 信号通路等 KEGG 通路上，见表 5。PPI 网络节点基因显著富集在变性膜受体蛋白酪氨酸激酶信号通路、神经营养结合、轴突等 GO 功能项目上，见表 6。



注：线条越粗表明相关性越强

图 1 基于血清营养因子和脑损伤标志物构建的 PPI 网络

Fig. 1 PPI network based on serum nutrient factors and markers of brain injury

表 4 PPI 网络节点基因
Tab. 4 PPI network node genes

网络节点缩写	英文全称	中文全称
NTRK3	neurotrophic receptor tyrosine kinase 3	神经营养受体酪氨酸激酶 3
SORT1	sortilin 1	分拣蛋白基因
NTS	neurotensin	神经降压素
LINGO1	leucine rich repeat and Ig domain containing 1	富含亮氨酸重复序列和 IG 结构域 1
NTRK1	neurotrophic receptor tyrosine kinase 1	神经营养受体酪氨酸激酶 1
PECAM1	platelet and endothelial cell adhesion molecule 1	血小板与内皮细胞黏附分子
HMGB1	high mobility group box 1	高机动性组箱 1
AGER	advanced glycosylation end-product specific recepto	晚期糖基化终产物特异性受体
PLXNA3	plexin A3	神经丛蛋白 A3
SEMA3F	semaphorin 3F	导向蛋白 3F
NRP2	neuropilin 2	神经毡蛋白 2
FLT1	FMS related receptor tyrosine kinase 1	FMS 相关受体酪氨酸激酶 1
SHC1	SHC adaptor protein 1	SHC 接头蛋白
NTF3(NT3)	neurotrophin 3	神经营养蛋白 3
KDR	kinase insert domain receptor	激酶插入结构域受体
VEGFB	vascular endothelial growth factor B	血管内皮生长因子 B
FLT4	FMS related receptor tyrosine kinase 4	FMS 相关受体酪氨酸激酶 4
PGF	placental growth factor	胎盘生长因子
NRP1	neuropilin 1	神经营养蛋白 1
NTRK2	neurotrophic receptor tyrosine kinase 2	神经营养受体酪氨酸激酶 2
NGF	nerve growth factor	神经生长因子
NGFR	nerve growth factor receptor	神经生长因子受体
S100β	S100 calcium binding proteinβ	S100 钙结合蛋白 β
S100A12	S100 calcium binding protein A12	S100 钙结合蛋白 A12
BDNF	brain derived neurotrophic factor	脑源性神经营养因子
VEGFD	vascular endothelial growth factor D	血管内皮生长因子 D

表 5 PPI 网络节点基因 KEGG 富集分析

Tab. 5 KEGG enrichment analysis of node genes in PPI network

项目编号	通路名称	FDR
hsa04014	Ras 信号通路	<0. 001
hsa04010	MAPK 信号通路	<0. 001
hsa04151	PI3K-Akt 信号通路	<0. 001
hsa04722	神经营养因子信号通路	<0. 001
hsa04015	Rap1 信号通路	<0. 001
hsa04510	黏着斑	<0. 001
hsa04933	AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用	0. 014
hsa05200	癌症通路	0. 022
hsa04926	松弛素信号通路	0. 024
hsa05034	酗酒	0. 033
hsa05202	癌症中的转录失调	0. 046
hsa04360	轴突引导	0. 046

表 6 PPI 网络节点基因 GO 富集分析

Tab. 6 GO enrichment analysis of node genes in PPI network

分类	项目编号	项目名称	FDR
生物过程	GO:0007169	变性膜受体蛋白酪氨酸激酶信号通路	<0. 001
	GO:0071363	细胞对生长因子刺激的反应	<0. 001
	GO:0038084	血管内皮生长因子信号通路	<0. 001
	GO:0001934	蛋白磷酸化的正调节	<0. 001
分子功能	GO:0007166	细胞表面受体信号通路	<0. 001
	GO:0019838	生长因子结合	<0. 001
	GO:0004714	变性膜受体蛋白酪氨酸激酶活性	<0. 001
	GO:0005021	血管内皮生长因子受体活性	<0. 001

续表6

分类	项目编号	项目名称	FDR
细胞成分	GO:0043121	神经营养结合	<0.001
	GO:0005165	神经营养素受体结合	<0.001
	GO:0043235	受体复合体	<0.001
	GO:0030424	轴突	<0.001
	GO:0031410	细胞质液泡	<0.001
	GO:0005576	细胞外区域	<0.001
	GO:0005887	等离子膜的整体成分	<0.001

3 讨论

传统微泡受直径的限制,不能穿透血管内皮。纳米微泡直径约为 500 nm,可以通过患者血管内皮细胞的间隙进入斑块,从而发挥更加精准的溶栓效果。此外,由于纳米微泡的特殊性质,不易被网状内皮系统清除。因此,相对于传统超声微泡,纳米微泡在患者体内的滞留时间更长,靶向性更好。由于上述特点,纳米级超声微泡治疗已成为当前超声治疗研究的热点,在超声溶栓、给药、介导基因转移、超声高强度聚焦治疗等诸多方面的应用价值也不断提高。

本研究证实,超声联合纳米微泡治疗可以促进老年脑血栓患者神经功能恢复,提高脑血栓老年患者神经营养因子水平,降低脑损伤标志物血清水平。超声联合纳米微泡治疗对患者凝血功能无显著影响。在机制方面,本研究利用血清营养因子(VEGF、NGF、BDNF、NT-3)和脑损伤标志物(S100 β)构建的PPI网络,对PPI网络节点基因进行了KEGG通路和GO富集分析。KEGG通路富集分析和GO功能富集分析的结果揭示了潜在的与治疗相关的机制,为筛选治疗靶点提供了线索。Ras信号通路、MAPK信号通路、PI3K-Akt信号通路、神经营养因子信号通路均被认为与脑卒中进展相关^[9-11]。这也从侧面证实了超声联合纳米微泡治疗的有效性。

在本研究中,观察组和对照组在凝血功能方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),表明超声联合纳米微泡治疗对患者凝血功能没有明显影响,可以确定该疗法的安全性。Brown等^[12]研究认为,超声联合纳米微泡治疗可以辅助溶栓,降低溶栓药物的使用量,从而预防或降低溶栓后脑出血的发生率。组织纤溶酶原激活剂(Tissue plasminogen activator, tPA)是急性缺血性脑卒中的溶栓治疗标准药物,该激活剂常诱发脑出血的发生,后者是传统溶栓治疗的常见并发症。在体外实验中,无论是否使用tPA,纳米微泡应用均显著增加了超声诱导的血凝块减小。使用纳米微泡治疗的组别,大幅度降低tPA剂量仍然可以获得较好的溶栓效果^[12]。Brown等^[12]在体内试验发现,与对照

组比较,纳米微泡组和tPA组可以减小梗死面积且纳米微泡组脑出血发生率更低。

综上所述,低频超声联合纳米微泡治疗可以促进老年脑血栓患者神经功能恢复,提高脑血栓老年患者神经营养因子水平,降低脑损伤程度。

参考文献

- [1] Spadaro A, Scott K R, Koyfman A, et al. Cerebral venous thrombosis: diagnosis and management in the emergency department setting[J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 47:24-29.
- [2] Lu S, Zhao P, Deng Y, et al. Mechanistic insights and therapeutic delivery through micro/nanobubble-assisted ultrasound[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(3):480.
- [3] Bismuth M, Katz S, Mano T, et al. Low frequency nanobubble-enhanced ultrasound mechanotherapy for non-invasive cancer surgery[J]. *Nanoscale*, 2022, 14(37):13614-13627.
- [4] 钟迪, 张舒婷, 吴波. 《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2019, 19(11):897-901.
Zhong D, Zhang S T, Wu B. Interpretation of "Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018" [J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2019, 19(11):897-901.
- [5] Enright P L. The six-minute walk test[J]. *Respir Care*, 2003, 48(8):783-785.
- [6] Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation[J]. *J Clin Epidemiol*, 1989, 42(8):703-709.
- [7] Fischer U, Arnold M, Nedelchev K, et al. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36(10):2121-2125.
- [8] Gladstone D J, Danells C J, Black S E. The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2002, 16(3):232-240.
- [9] Zhao Y, Zhang X, Chen X, et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: from mechanisms to treatment (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49(2):15.
- [10] Qin C, Yang S, Chu Y H, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):215.
- [11] Maida C D, Norrito R L, Daidone M, et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6454.
- [12] Brown A T, Flores R, Hamilton E, et al. Microbubbles improve sonothrombolysis in vitro and decrease hemorrhage in vivo in a rabbit stroke model[J]. *Invest Radiol*, 2011, 46(3):202-207.