

• 论著 •

血清 IL-33 和 netrin-1 对动脉瘤性蛛网膜下腔出血手术治疗患者短期预后的临床价值*

曹兵¹ 丁奇² 刘熙鹏¹ 刘春江¹ 高继英¹ 张秀峰¹ 甄诚¹ 王鹏飞¹

(河北北方学院附属第一医院 1. 神经外科; 2. 药学部, 河北 张家口 075000)

【摘要】目的 探讨血清白介素-33(IL-33)和神经轴突导向因子-1(netrin-1)对动脉瘤蛛网膜下腔出血(aSAH)手术治疗患者短期预后的临床价值。**方法** 选取河北北方学院附属第一医院神经外科收治的 aSAH 患者 226 例作为研究对象,根据其治疗 90 d 死亡情况分为生存组(175 例)和死亡组(51 例)。比较两组 IL-33 和 netrin-1 水平,分析 IL-33 和 netrin-1 与 aSAH 病情严重程度相关性;Logistics 回归分析 aSAH 手术治疗患者短期预后的影响因素,ROC 曲线分析 IL-33 和 netrin-1 对 aSAH 手术治疗患者短期预后的临床价值。**结果** 生存组血清 IL-33 水平低于死亡组($P < 0.05$),而 netrin-1 水平高于死亡组($P < 0.05$)。血清 IL-33 水平与 Hunt-Hess 分级和 Fisher 分级呈正相关($P < 0.01$);netrin-1 水平与 Hunt-Hess 分级和 Fisher 分级呈负相关($P < 0.01$)。经多因素 Logistics 回归分析显示,动脉瘤直径 ≥ 5 mm、Hunt-Hess 分级(IV~V 级)、Fisher 分级(3~4 级)、IL-33 水平升高和 netrin-1 水平降低是 aSAH 手术治疗患者短期预后的影响因素。血清 IL-33 和 netrin-1 预测 aSAH 手术治疗患者短期预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.739、0.885,当截断值为 659.46 pg/mL、223.62 pg/mL 时,灵敏度分别为 72.73%、82.61%,特异度为 71.20%、81.82%;两者联合预测 aSAH 患者短期预后的 AUC 为 0.897,灵敏度为 83.15%,特异度为 85.45%。**结论** 血清 IL-33 和 netrin-1 与 aSAH 手术治疗患者短期预后密切相关,可作为 aSAH 手术治疗患者短期预后的标志物,且两者联合的预测价值优于单独应用。

【关键词】 白介素-33;神经轴突导向因子-1;动脉瘤;蛛网膜下腔出血;预后

【中图分类号】 R743.35 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2022.06.018

The predictive value of serum IL-33 and netrin-1 on surgical treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage

CAO Bing¹, DING Qi², LIU Xipeng¹, LIU Chunjiang¹, GAO Jiying¹, ZHANG Xiufeng¹, ZHEN Cheng¹, WANG Pengfei¹

(1. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China;

2. Pharmacy Department, The First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China)

【Abstract】Objective To explore the predictive value of serum IL-33 and netrin-1 on surgical treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods** 226 patients with aSAH were selected as the research objects. According to the 90 day death situation, they were divided into survival group (175 cases) and death group (55 cases). The levels of IL-33 and netrin-1 were compared between the two groups, and the correlation between IL-33 and netrin-1 and the severity of aSAH were analyzed. The clinical value of IL-33 and netrin-1 on the short-term prognosis of patients with aSAH was analyzed by ROC curve, and the influencing factors of short-term prognosis of patients with aSAH were analyzed by logistic regression analysis. **Results** The level of IL-33 in survival group was lower than that of the death group ($P < 0.05$), while that of netrin-1 was higher than that of the death group ($P < 0.05$). Serum IL-33 level were positively correlated with Hunt-Hess grades and Fisher grades ($P < 0.01$), while netrin-1 level were negatively correlated with Hunt-Hess grades and Fisher grades ($P < 0.01$). The logistic regression analysis showed that aneurysm diameter ≥ 5 mm, Hunt-Hess grades(IV~V), Fisher grades (3~4), elevated serum levels of IL-33 and decreased serum

基金项目:河北省张家口市 2019 年度市级科技计划(1921045D);河北省医学科学研究重点课题计划(20170770)

引用本文:曹兵,丁奇,刘熙鹏,等.血清 IL-33 和 netrin-1 对动脉瘤性蛛网膜下腔出血手术治疗患者短期预后的临床价值[J].西部医学,2022,34(6):866-870. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.06.018

levels of netrin-1 were influence factors for short-term prognosis of aSAH patients. The area under the curve (AUC) of serum IL-33 and netrin-1 in predicting short-term prognosis of aSAH patients were 0.739 and 0.885 respectively. When the cutoff value were 659.46 pg/mL and 223.62pg/mL, the sensitivity were 72.73%, 82.61%, and the specificity were 71.20%, 81.82%. The AUC of combination of the two indexes was 0.897, the sensitivity was 83.15%, and the specificity was 85.45%. **Conclusion** Serum IL-33 and netrin-1 are closely related to the short-term prognosis of patients with aSAH, and could be used as markers of short-term prognosis of patients with aSAH, but the predictive value of combination of them is better than that of single application.

【Key words】 Interleukin-33; netrin-1; Aneurysm; Subarachnoid hemorrhage; Prognosis

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)是一种严重危及生命的急性脑血管疾病,严重损害患者中枢神经系统,同时对身体多个器官产生病理生理影响,且死亡率和发病率较高^[1-2]。据报道^[3-4],aSAH患者死亡率约为33%,至少20%的幸存者无法恢复功能独立性;另外aSAH患者3个月死亡率高达47%~49%,而且大部分幸存者仍有严重的后遗症,严重影响患者的生存质量。因此需要寻找可以预测aSAH患者预后的标志物,以期尽在干预改善预后。研究发现^[5-6],炎症反应在aSAH患者出血初期和继发性损失过程中发挥重要的作用,其导致继发性损失发展为神经功能障碍。白介素-33(IL-33)属于IL-1超家族成员,是一种促进炎症反应的细胞因子,参与机体的炎症反应;神经轴突导向因子-1(netrin-1)是一种层粘连蛋白,调节轴突导向和血管生成,具有调节炎症反应的作用,两者用于缺血性脑卒中等脑血管疾病预后评价^[7-8]。但目前关于IL-33和netrin-1水平对aSAH手术治疗患者短期预后的临床研究尚少。本研究探讨aSAH患者IL-33、netrin-1水平变化情况及对短期预后的临床价值及短期预后的影响因素,以期临床诊治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河北北方学院附属第一医院神经外科2016年1月~2019年10月收治的242例aSAH患者作为研究对象,其中失访16例,最终纳入226例。根据治疗90d后研究对象的死亡情况分为生存组(175例)和死亡组(51例)。纳入标准:①aSAH患者均符合《中国蛛网膜下腔出血诊治指南2015》^[9]中的诊断标准。②发病3d内接受动脉瘤手术治疗。③首次发病。④症状发生至入院时间<24h。排除标准:①入院3d内死亡者。②伴有急慢性感染或免疫力低下者。③伴有严重肝肾器官功能障碍者。④伴有血液性疾病或癌症者。⑤临床资料不完整或失访者。本研究经本院伦理委员会批准同意,且研究对象或家属均签署知情同意书。

1.2 方法 研究对象入组后,收集临床资料,包括年龄、性别、BMI、疾病史、格拉斯哥-列日昏迷(GLS)评

分、手术方式、动脉瘤部位、Hunt-Hess分级和Fisher分级等,并于入院时采集空腹静脉血3~5mL,分离血清,采用酶联免疫吸附试验(Elisa)法检测血清IL-33和netrin-1水平。

1.3 统计学分析 采用SPSS 22.0和Graphpad prism 7.0软件对数据进行统计分析,服从正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验进行组间比较;非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验进行组间比较。计数资料采用率(%)表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。采用Pearson和Spearman相关分析血清IL-33和netrin-1水平与Hunt-Hess分级和Fisher分级相关性应用ROC曲线评价血清IL-33和netrin-1水平对aSAH手术治疗患者短期预后的临床价值;多因素Logistics回归分析aSAH手术治疗患者短期预后的影响因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较 两组性别、BMI、高血压史、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、手术方式、动脉瘤部位等基本资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。死亡组年龄、Hunt-Hess分级中IV-V级所占比例和Fisher分级中3~4级所占比例高于生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而死亡组GLS评分低于生存组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者血清IL-33和netrin-1水平比较 两组患者血清IL-33和netrin-1水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。生存组IL-33水平低于死亡组($P < 0.05$),而netrin-1水平高于死亡组($P < 0.05$)。见表2。

2.3 血清IL-33和netrin-1水平与aSAH病情严重程度相关性 经Pearson和Spearman相关分析显示,血清IL-33水平与Hunt-Hess分级和Fisher分级呈正相关($r = 0.516, 0.508, P < 0.01$);netrin-1水平与Hunt-Hess分级和Fisher分级呈负相关($r = -0.498, -0.527, P < 0.01$)。

表 1 两组基本资料比较 $[(\bar{x} \pm s), n(\times 10^{-2})]$

Table 1 Basic data of the research object

组别	年龄(岁)	性别(男/女)	BMI(kg/m ²)	高血压史	糖尿病史	吸烟史	饮酒史	GLS 评分(分)
生存组(n=175)	56.78±10.88	91/84	23.53±2.15	48(27.43)	69(39.43)	52(29.71)	23(13.14)	11.00(10.00~13.00)
死亡组(n=51)	60.40±12.63	26/25	23.93±2.43	16(31.37)	14(27.45)	15(29.41)	8(15.69)	8.00(7.00~10.00)
t/χ ² /Z	2.002	0.016	1.119	0.303	2.438	0.002	0.215	6.191
P	0.047	0.898	0.264	0.528	0.118	0.967	0.642	<0.001

组别	动脉瘤直径		手术方式		动脉瘤部位			Hunt-Hess 分级		Fisher 分级	
	<5 mm	≥5 mm	手术夹闭	血管内栓塞	大脑前-前交通	大脑中	颈内-后交通	I~III	IV~V	1~2	3~4
生存组(n=175)	106(60.57)	69(39.43)	111(63.43)	64(36.57)	50(28.57)	46(26.29)	79(45.14)	135(77.14)	40(22.86)	120(68.57)	55(31.43)
死亡组(n=51)	20(39.22)	31(60.78)	34(66.67)	17(33.33)	11(21.57)	15(29.41)	25(49.02)	22(43.14)	29(56.86)	21(41.18)	30(58.82)
χ ²	7.301		0.180		0.989			21.531		12.630	
P	0.007		0.671		0.610			<0.001		0.001	

表 2 生存组组和死亡组血清 IL-33 和 netrin-1 水平比较

Table 2 Comparison of serum IL-33 and netrin-1 levels between survival group and death group

组别	n	IL-33(pg/mL)	netrin-1(pg/mL)
生存组	175	660.67(450.31,863.24)	280.51±67.84
死亡组	51	955.78(729.45,1102.02)	178.19±48.76
Z/t		5.114	11.907
P		<0.001	<0.001

2.4 血清 IL-33 和 netrin-1 对 aSAH 患者短期预后中的应用价值 经 ROC 曲线分析血清 IL-33 和 netrin-1 在 aSAH 患者短期预后中的价值,结果显示:当 IL-33 和 netrin-1 截断值为 659.46 和 223.62 pg/mL 时,具有较高的特异度和灵敏度,而且两者联合时具有较高的预测价值,见表 3、图 1。

表 3 血清 IL-33 和 netrin-1 对 aSAH 患者短期预后的预测价值

Table 3 Predictive value of serum IL-33 and netrin-1 on short-term prognosis in patients with aSAH

指标	截断值	ACU (95%CI)	灵敏度(×10 ⁻²)	特异度(×10 ⁻²)	P
IL-33(pg/mL)	659.46	0.739(0.668~0.811)	72.73	71.20	<0.001
netrin-1(pg/mL)	223.62	0.885(0.840~0.930)	82.61	81.82	<0.001
联合	—	0.897(0.856~0.939)	83.15	85.45	<0.001

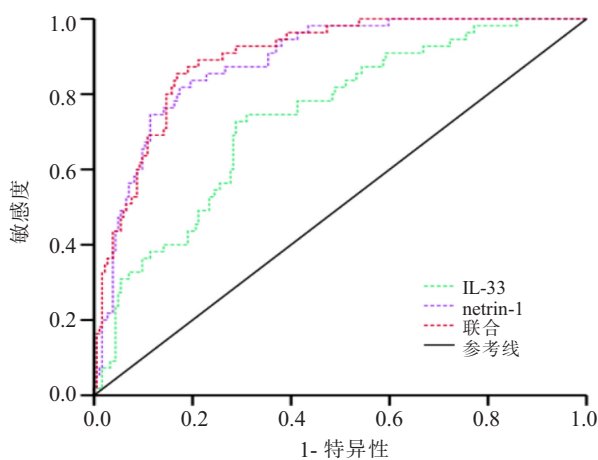


图 1 血清 IL-33 和 netrin-1 对 aSAH 患者短期预后的 ROC 曲线

Figure 1 ROC curve of serum IL-33 and netrin-1 on short-term prognosis in patients with aSAH

根据 aSAH 患者 90 d 是否死亡作为因变量,将年龄、GLS 评分、Hunt-Hess 分级、Fisher 分级、IL-33、netrin-1 为自变量,经 Logistics 回归分析显示,动脉瘤直径≥5 mm、Hunt-Hess 分级(IV-V 级)、Fisher 分级(3~4 级)、IL-33 水平升高和 netrin-1 水平降低是 aSAH 手术治疗患者短期预后的影响因素,见图 2。

3 讨论

动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)是一种严重脑血管疾病,尽管患者接受了手术治疗和药物治疗,但其很难完全康复甚至存活,而且大多数存活的患者伴有不同程度的失语、偏瘫和耳聋等后遗症,严重影响其生活质量^[10-11]。因此尽早预测 aSAH 患者的预后,提前制定干预措施,可有效改善患者的预后。

白细胞介素-33(IL-33)是一种相对分子量为 30 kDa 的细胞因子,是上皮细胞对危险信号做出反应而产生的一种预警素,主要由上皮细胞和内皮细胞产

2.5 aSAH 手术治疗患者短期预后的影响因素分析

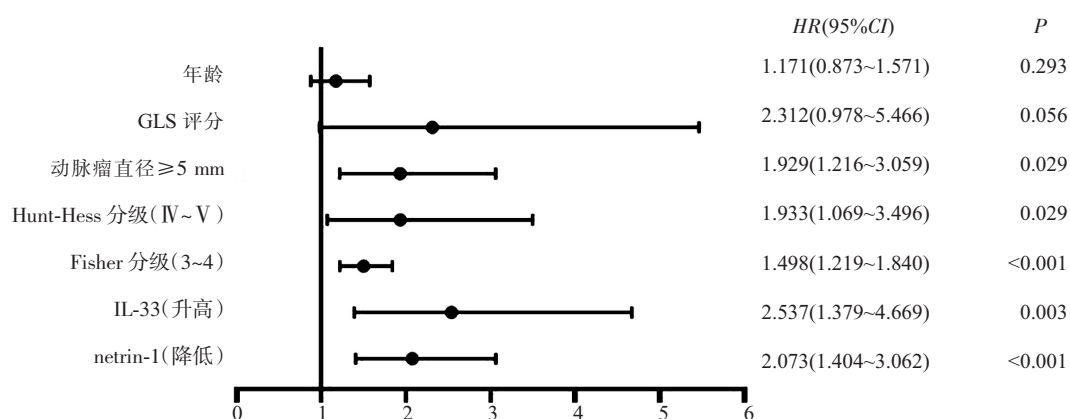


图 2 aSAH 手术治疗患者短期预后的影响因素分析

Figure 2 Analysis of influencing factors of short-term prognosis in patients with aSAH

生;当细胞受损、坏死或者凋亡时,细胞释放 IL-33,从而促使机体 IL-33 水平上升^[12-13]。研究^[14-15]发现,脑组织失血性损伤或缺血性损伤后,IL-33 的表明明显增强,而且 IL-33 与缺血性脑卒中患者梗死体积显著相关。本研究发现,生存组血清 IL-33 水平低于死亡组,与 Gong 等^[16]研究结果类似,与 Hunt-Hess 分级和 Fisher 分级呈正相关,提示血清 IL-33 参与 aSAH 病理生理过程,与病情和短期预后密切相关。可能是由于患者发病后,血清 IL-33 水平明显上升,激活 ST2L,然后募集白介素 1 受体辅助蛋白(IL-1RAcP)与 IL-33 受体跨膜型肿瘤发生抑制蛋白 2(ST2L)结合形成异二聚体复合物,引起下游因子髓样初级反应蛋白 88(MyD88)、核因子 κ B (NF- κ B)表达明显增强,使得 IL-1 β 和 NF- κ B 水平升高,进一步加重机体炎症反应,同时引起神经元的死亡,加重脑损伤,从而造成 aSAH 患者预后不良^[17]。

netrin-1 是一种分子量为 60-80kd 的层粘连蛋白相关蛋白,在促进神经元再生和血管灌注、减轻缺血再灌注损伤和神经元凋亡等方面发挥重要作用,而且 netrin-1 还可以调节血脑屏障,保护中枢神经系统免受炎症的影响^[18]。研究^[19]发现 netrin-1 过度表达可以减少梗死的面积,改善运动功能,而低水平 netrin-1 会增加缺血性脑卒中等脑血管疾病预后不良的风险。本研究发现,生存组血清 netrin-1 水平高于死亡组,与 Chen 等^[20]研究结果类似,与 Hunt-Hess 分级和 Fisher 分级呈负相关,说明血清 netrin-1 水平与 aSAH 患者病情和短期预后密切相关。可能是由于动脉瘤蛛网膜下腔出血发生后,小胶质细胞中 Notch-1 表达明显增加,而 Notch-1 信号通路参与小胶质细胞活化及神经炎症反应的过程,促进 IL- β 、IL-6 和 TNF- α 等炎症因子的合成分泌,加重血脑屏障的破坏及神经元的凋亡;而 netrin-1 的表达上调能够抑制

Notch-1 信号通路,减少炎症因子的释放,从而改善动脉瘤蛛网膜下腔出血患者的预后^[21-22]。另外 netrin-1 能够通过抑制颅内炎症反应,降低氧自由基,来改善脑组织和神经元损伤的程度;而且 netrin-1 能够刺激血管内皮细胞和平滑肌细胞的增值和迁移,来改善微血管密度,促进侧支循环建立和局部血氧的供应^[23-24]。

经 *Logistics* 回归分析进一步证实 IL-33 和 netrin-1 与 aSAH 手术治疗患者短期预后密切相关。本研究经 ROC 曲线分析显示,血清 IL-33 和 netrin-1 临界值为 659.46 pg/mL 和 223.62 pg/mL 时,对 aSAH 手术治疗患者短期预后具有较高的灵敏度和特异度,但是两者联合时的预测价值优于单独应用。本研究存在一定的局限性,尚需加大样本量,延长随访时间,进行多中心研究,探讨血清 IL-33 和 netrin-1 在 aSAH 手术治疗患者预后中的应用价值。

4 结论

血清 IL-33 和 netrin-1 与 aSAH 手术治疗患者短期预后密切相关,对预后具有较好的预测价值,且两者联合时预测价值优于单独应用。

【参考文献】

- [1] VIRANI S S, ALONSO A, BENJAMIN E J, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the american heart association[J]. *Circulation*, 2020,141(9):139-596.
- [2] LAI X, ZHANG W, YE M, *et al.* Development and validation of a predictive model for the prognosis in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(12): e23542.
- [3] ZHANG P, LI Y P, ZHANG H Z, *et al.* Prognostic value of the systemic inflammation response index in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and a Nomogram model construction[J]. *Br J Neurosurg*, 2020,12:1-7.
- [4] SHI L, WANG Z Z, LIU X J, *et al.* Bax inhibitor-1 is required for resisting the early brain injury induced by subarachnoid hem-

- orrhage through regulating IRE1-JNK pathway[J]. *Neurol Res*, 2018,40(3):189-196.
- [5] DUNDAR T T, ABDALLAH A, YURTSEVER I, *et al.* Serum SUR1 and TRPM4 in patients with subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurosurg Rev*, 2020,43(6):1595-1603.
- [6] 卢子明,蔡涛.炎症反应在动脉瘤性蛛网膜下腔出血早期脑损伤的作用及治疗进展[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2020,25(02):91-93.
- [7] 张勇,田仲兰,何改平.血清 CXCL12 和 IL-33 在急性缺血性脑卒中预后评估中的价值[J]. *中国免疫学杂志*, 2017,33(10):1539-1542.
- [8] GUO D X, ZHU Z B, ZHONG C K, *et al.* Increased serum netrin-1 is associated with improved prognosis of ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2019,50(4):845-852.
- [9] 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.中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2015[J]. *中华神经科杂志*, 2016,49(3):182-191.
- [10] HU K Q, ZHOU D Q, AO X S, *et al.* Correlation of MMP-9 gene polymorphisms with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and its prognosis[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020,13(5):1169-1175.
- [11] 严澎,杨斌,郭军红,等.血浆 PTX3 对动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的预测价值[J]. *卒中与神经疾病*, 2021,28(4):421-424.
- [12] LIU S, LIU X Q, CHEN S Y, *et al.* Neutrophil-lymphocyte ratio predicts the outcome of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019,98(26):16211.
- [13] 李智伟,沙桐,蔺志强,等.IL-33 和 ST2 在急慢性布鲁氏菌病中的变迁[J]. *新疆医科大学学报*, 2020,43(03):291-294.
- [14] 李桂波,张仁生,刘晶瑶.参芎葡萄糖注射液对急性脑梗死患者外周血 IL-33、葡萄糖代谢的影响研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021,38(4):319-321.
- [15] 詹程鹏,戴伟民,严欣江,等.重型颅脑损伤患者血清白介素-33 浓度的检测及临床价值[J]. *浙江创伤外科*, 2020,25(5):896-898.
- [16] ZHANG Z Y, LI J, YE Q, *et al.* Usefulness of serum interleukin-33 as a prognostic marker of severe traumatic brain injury[J]. *Clin Chim Acta*, 2019,497:6-12.
- [17] GONG J B, ZHU Y, YU J B, *et al.* Increased serum interleukin-33 concentrations predict worse prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Clin Chim Acta*, 2018,486:214-218.
- [18] GUO D X, QIAO Y, LI Z H, *et al.* Decreased serum netrin-1 is associated with ischemic stroke: A case-control study[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2020,30(12):2328-2334.
- [19] CHEN Z, CAO T L, ZHONG X J, *et al.* Decreased serum netrin-1 as a predictor for post-stroke depression in chinese patients with acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020,29(10):105149.
- [20] CHEN J L, YUAN D H, YANG S J, *et al.* Serum netrin-1 serves as a prognostic biomarker of aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. *Clin Chim Acta*, 2019,495:294-300.
- [21] LIU W C, LI R, YIN J, *et al.* Mesenchymal stem cells alleviate the early brain injury of subarachnoid hemorrhage partly by suppression of Notch1-dependent neuroinflammation: involvement of Botch[J]. *J Neuroinflammation*, 2019,16(1):8.
- [22] YANG X S, LI S T, LI B, *et al.* Netrin-1 overexpression improves neurobehavioral outcomes and reduces infarct size via inhibition of the notch1 pathway following experimental stroke[J]. *J Neurosci Res*, 2017,95(9):1850-1857.
- [23] 黄文静,吴远华,蔡静,等. Netrin-1 蛋白在老年急性缺血性脑卒中患者中的表达水平和临床价值[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021,23(3):265-268.
- [24] 张馨予,杜小正,王金海,等. Netrin-1 对脑梗死损伤的保护和修复作用研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2021,27(3):316-319.

(收稿日期:2021-08-23;修回日期:2021-10-25;编辑:王小菊)

(上接第 865 页)

- [19] HSIEH M J, CHEN Y J, TANG S C, *et al.* 2020 Guideline for Prehospital Management, Emergency Evaluation and Treatment of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the Taiwan Society of Emergency Medicine and Taiwan Stroke Society[J]. *J Acute Med*, 2021,11(1):12-17.
- [20] NARDAI S, LANZER P, ABELSON M, *et al.* Interdisciplinary management of acute ischaemic stroke: Current evidence training requirements for endovascular stroke treatment: Position Paper from the ESC Council on Stroke and the European Association for Percutaneous Cardiovascular Int[J]. *Eur Heart J*, 2021,42(4):298-307.
- [21] 鲍月红,潘君君.配偶参与式注意力训练与言语听觉反馈训练用于急性脑卒中病人认知功能康复的临床研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2020,45(8):1118-1122.
- [22] 姜祿婷.早期认知康复训练对脑卒中患者认知功能、运动功能和日常生活活动能力的影响[J]. *心血管外科杂志(电子版)*, 2019,8(1):35.
- [23] ESCHWEILER M, BOHR L, KESSLER J, *et al.* Combined cognitive and motor training improves the outcome in the early phase after stroke and prevents a decline of executive functions: A pilot study[J]. *NeuroRehabilitation*, 2021,48(1):97-108.
- [24] 姜虹,赵青华,杨水利,等.多学科团队协作的延续性干预对急性脑卒中患者焦虑抑郁情绪及康复的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021,24(5):442-448.
- [25] MEI Y, LIN B, LI Y, *et al.* Effects of modified 8-week reminiscence therapy on the older spouse caregivers of stroke survivors in Chinese communities: A randomized controlled trial[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018,33(4):633-641.

(收稿日期:2021-06-18;修回日期:2021-12-18;编辑:王小菊)