

# 急性脑梗死患者血清 YKL-40 与脑梗死分型的相关性研究

黄帆, 马红玲, 徐雪\*  
(中山大学附属第一医院神经科, 广东广州 510080)

**摘要:**【目的】探讨血清炎性蛋白 YKL-40 与脑梗死临床分型和病因分型的关系,以指导临床诊治。【方法】应用 ELISA 方法检测 91 例急性脑梗死患者(发病 48 h 内)和 34 例健康对照者血清 YKL-40 的表达量,并对脑梗死患者进行 CT 分型、牛津郡社区卒中项目(OCSP)分型和治疗急性卒中实验(TOAST)分型,然后分析 YKL-40 表达量与各分型间的关系。【结果】急性脑梗死患者血清 YKL-40 表达量较健康对照组明显升高 ( $P < 0.001$ ); 脑梗死患者 CT 分型、OCSP 分型及 TOAST 分型各亚型 YKL-40 表达量不同 ( $P < 0.001$ ), 其中大面积梗死组、TACI 组及 CE 组血清 YKL-40 含量明显高于其它亚组。【结论】急性脑梗死患者血清 YKL-40 表达量明显升高,并且与病灶大小及病因有相关性, YKL-40 可能对评估急性脑梗死患者的病情程度和临床预后具有提示作用,并对脑梗死的病因治疗具有指导作用。

**关键词:** 脑梗死; YKL-40; 分型; 相关分析

中图分类号: R743

文献标志码: A

文章编号: 1672-3554(2012)01-0089-05

## Association between Serum YKL-40 in Patients with Acute Cerebral Infarction and Cerebral Infarction Classification

HUANG Fan, MA Hong-ling, XU Xue\*

(Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** 【Objective】 To determine and compare the level of serum YKL-40 at acute stage of cerebral infarction and to investigate the relationship among the levels of serum YKL-40 and different classification of acute ischemic stroke. 【Methods】 Serum YKL-40 levels were measured by enzyme immunoassay in 91 patients with cerebral infarction (within 48 h on admission) and 34 healthy controls. The relationship among the YKL-40 and clinical classification and the etiologic subtype of stroke were investigated. 【Results】 The levels of serum YKL-40 were significantly increased in patients with cerebral infarction than the normal control subjects ( $P < 0.001$ ). The levels of serum YKL-40 in large infarct group and TACI group and CE group were significantly higher than those in other groups according to different classification criteria. 【Conclusions】 Serum YKL-40 level elevated after ischemic stroke and was related to infarct size and the etiology. The serum YKL-40 might be a new biological marker to predict the severity and prognosis of ischemic stroke.

**Key words:** cerebral infarction; YKL-40; classification; correlation analysis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(1): 89-93]

脑缺血可以在基因组、分子及细胞水平启动一系列复杂的级联反应,其中无论在中枢神经系统还是在外周系统,炎性反应都在此级联反应中发挥重要作用。在炎性反应过程中,细胞因子在脑缺血诱导的免疫/炎性反应中发挥重要调节作用。Tuttolomondo等<sup>[1]</sup>通过对大量临床研究的总结发现脑梗死后可以导致细胞因子、趋化因子及黏附因子的表达上调,其中 TNF- $\alpha$  及 IL-6 对脑梗死分

型、病情程度和临床预后具有提示作用。YKL-40 是一种分子质量为 40 ku 可以与肝素及几丁质结合的炎性糖蛋白,属于包括几丁质酶的糖基水解酶家族 18 成员,但其不具有酶的活性,可以由活化的巨噬细胞、中性粒细胞、血管平滑肌细胞、肿瘤细胞及关节炎软骨细胞分泌<sup>[2]</sup>。有相关学者研究发现脑外伤患者脑脊液 YKL-40 表达量升高,且与病情程度相关<sup>[3]</sup>。但是,目前尚未见 YKL-40 在

收稿日期: 2011-09-09

基金项目: 广东省自然科学基金(2007B030704001)

作者简介: 黄帆,医学博士,副教授,研究方向:主要从事脑血管病的基础和临床研究, E-mail: huangfan@126.com; \* 通信作者: 徐雪, E-mail: xu.xue.xx@gmail.com

急性脑梗死中的临床研究。我们通过检测 91 例急性脑梗死患者血清 YKL-40 的含量,然后分析其与梗死面积分型、牛津郡社区卒中项目(Oxfordshire Community Stroke Project, OCSP)临床分型及治疗急性卒中实验(the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment, TOAST)病因分型的关系,进一步探讨急性脑梗死患者血清 YKL-40 表达量变化的临床意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2010 年 6 月至 2011 年 6 月就诊于中山大学附属第一医院神经科急诊的发病 48 h 内的急性脑梗死患者 91 例(符合知情同意原则)。其中男 56 例,女 35 例,年龄平均 69( $S = 11$ )岁。其中 66 例有高血压病史,27 例有糖尿病病史,12 例有高脂血症病史,25 例有既往卒中或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)病史。脑梗死的诊断符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准<sup>[4]</sup>,并经 CT 和(或)MRI 证实。同时排除合并急慢性感染性疾病、恶性肿瘤、严重心肝肾功能不全、免疫缺陷病及自身免疫性疾病的患者。正常对照组选取本院体检中心健康体检者 34 例,其中男 22 例,女 12 例,年龄平均 62( $S = 9$ )岁。

### 1.2 病例分组

1.2.1 CT 分型 急性脑梗死按解剖部位分为大脑梗死、小脑梗死和脑干梗死。其中大脑梗死又可分为:①大梗死:超过一个脑叶,5 cm 以上;②中梗死:小于一个脑叶,3.1 ~ 5.0 cm;③小梗死:1.6 ~ 3.0 cm;④腔隙梗死:1.5 cm 以下;⑤多发性梗死:多个中、小及腔隙梗死<sup>[5]</sup>。本研究共包括大脑梗死 77 例,脑干梗死 14 例,其中大梗死 22 例,中梗死 14 例,小梗死 11 例,腔隙梗死 19 例,多发性梗死 11 例。

1.2.2 OCSP 分型 患者就诊时根据临床症状和体征进行 OCSP 分型<sup>[6]</sup>:完全前循环梗死(total anterior circulation infarct, TACI)18 例,部分前循环梗死(partial anterior circulation infarct, PACI)27 例,后循环梗死(posterior circulation infarct, POCI)13 例,腔隙梗死(lacunar infarct, LACI)33 例。

1.2.3 TOAST 分型 根据心脏病史、心电图、心脏彩超、磁共振血管成像及颈部血管彩超等结果,参照 TOAST 分型<sup>[7]</sup>:大动脉粥样硬化性卒中(large-artery atherosclerosis, LAA)34 例,心源性脑栓塞

(cardioembolism, CE)15 例,小动脉闭塞性卒中或腔隙性卒中(small-vessel occlusion, SAA)38 例,其他原因所致的缺血性卒中(stroke of other determined etiology, SOE)2 例,不明原因的缺血性卒中(stroke of undetermined etiology, SUE)2 例。

### 1.3 标本采集与检测

入组患者均于就诊时(发病 48 h 内)采肘静脉血 3 mL 于干燥管中,对照组取空腹静脉血 1 次,所取血样均于 3 h 内处理,3 000 r/min( $r = 15$  cm),5 min,分离血清置于-80 °C 冰箱保存待检测。所有血清标本均冻融 1 次<sup>[8]</sup>。标本采用酶联免疫吸附双抗夹心法检测,试剂盒购自美国 Quidel 公司,操作步骤按照试剂盒说明。

### 1.4 统计分析

计量资料以平均数  $\pm$  标准差表示,非正态分布计量资料以中位数及四分位间距(Interquartile Range, IR)表示。采用 SPSS 13.0 统计软件,符合正态分布的计量资料进行两个独立样本的  $t$  检验,多个独立样本的 one-way ANOVA;不符合正态分布的计量资料进行两个独立样本的 Mann-Whitney U 检验,多样本的 Kruskal-Wallis H 秩和检验。以  $P < 0.05$  为差异显著性检验界限。

## 2 结果

### 2.1 急性脑梗死组血清 YKL-40 表达量与正常对照组的比较

急性脑梗死患者血清 YKL-40 表达量(ng/mL)为 123.61(IR:187.41),正常对照组血清 YKL-40 表达量为 47.87(IR:36.43),两组 YKL-40 表达水平的比较采用 Mann-Whitney U 检验,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。

### 2.2 YKL-40 与脑梗死 CT 分型的关系

急性脑梗死患者不同 CT 分型之间,YKL-40 的表达水平不同(大梗死组>中梗死组>多发性梗死组>脑干梗死组>小梗死组>腔隙性梗死组)。各组之间 YKL-40 表达量的比较采用 one-way ANOVA,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。梗死面积越大,YKL-40 表达水平越高(表 1)。

### 2.3 脑梗死 OCSP 各亚型 YKL-40 的表达量

急性脑梗死患者不同 OCSP 亚组之间,血清 YKL-40 表达水平不同(TACI > PACI > POCI > LACI)。各组之间 YKL-40 表达量的比较采用 one-

表 1 脑梗死患者 CT 分型临床特征及检测指标的对比

Table 1 Demographic and clinical characteristics in relation to ischemic stroke CT subtype

Variables	Large infarct	Middle infarct	Small infarct	Lacunar infarct	Multiple infarct	Brainstem infarct	P
Number	22	14	11	19	11	14	
Age/years <sup>1)</sup>	76.4 ± 9.9	68.0 ± 6.1	62.9 ± 13.3	63.8 ± 12.5	69.1 ± 8.9	68.3 ± 11.2	0.014
Sex (M/F)	11/11	5/9	9/2	14/5	6/5	11/3	0.069
Hypertension <sup>2)</sup>	14(63.6)	9(64.3)	6(54.5)	16(84.2)	9(81.8)	12(85.7)	0.293
Hypercholesterolemia <sup>2)</sup>	3(13.6)	0	1(9.1)	5(26.3)	2(18.2)	1(7.1)	0.322
Diabetes mellitus <sup>2)</sup>	8(36.4)	6(42.9)	2(18.2)	6(31.6)	1(9.1)	4(28.6)	0.465
Previous TIA/stroke <sup>2)</sup>	8(36.4)	3(21.4)	1(9.1)	4(21.1)	4(36.4)	5(35.7)	0.507
Coronary artery disease <sup>2)</sup>	13(59.1)	1(7.1)	2(18.2)	7(36.8)	1(9.1)	2(14.3)	0.003
Glucose blood levels <sup>3)4)</sup> (n = 76)	6.25(2.5)	6.1(2.9)	5.0(1.7)	5.5(2.6)	5.05(0.9)	5.1(2.5)	0.196
HbA1c <sup>3)</sup> (%)(n = 55)	5.9(1.1)	6.15(2.1)	5.9(0.8)	6.2(1.6)	6.1(0.7)	5.75(1.0)	0.774
Total cholesterol blood levels <sup>3)4)</sup> (n = 71)	4.60(1.20)	5.45(2.40)	5.00(1.13)	4.75(2.10)	5.80(1.55)	5.15(1.18)	0.111
Triglycerides blood levels <sup>3)4)</sup> (n = 71)	0.96(0.80)	1.26(0.73)	1.57(0.85)	1.34(0.69)	1.55(0.97)	1.12(0.40)	0.104
HDL-cholesterol <sup>3)4)</sup> (n = 71)	1.11(0.38)	1.30(0.47)	1.06(0.21)	1.07(0.19)	0.98(0.38)	1.09(0.44)	0.585
LDL-cholesterol <sup>3)4)</sup> (n = 71)	3.00(1.07)	3.47(2.10)	3.47(0.73)	2.97(1.67)	3.94(1.75)	3.44(0.87)	0.230
White blood cells <sup>3)</sup> (10 <sup>9</sup> /L)(n = 77)	8.20(4.31)	7.72(3.58)	6.34(1.73)	6.72(3.44)	7.79(2.79)	7.09(4.88)	0.407
HCT <sup>3)</sup> (%)(n = 76)	0.392(0.060)	0.372(0.087)	0.408(0.078)	0.419(0.080)	0.403(0.089)	0.402(0.054)	0.520
Plate count <sup>3)</sup> (10 <sup>9</sup> /L)(n = 76)	187.5(67)	224(53)	216(94)	223(66)	228(101)	219.5(91)	0.641
YKL-40 <sup>3)</sup> (ng/mL)(n = 91)	298 ± 135	212 ± 76 <sup>5)</sup>	114 ± 49 <sup>5)</sup>	55 ± 22 <sup>5)</sup>	166 ± 107 <sup>5)</sup>	150 ± 124 <sup>5)</sup>	<0.001

1) Values are  $\bar{x} \pm s$ ; 2) values are  $n(\%)$ ; 3) Values are Median (IR); 4) measurement unit; mmol/L; 5) compared with large infarct group,  $P < 0.05$ .

way ANOVA, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。各亚组 YKL-40 表达量均较正常对照组升高, 其中 TACI 组表达量显著高于其他 4 组(表 2)。

#### 2.4 YKL-40 与病因分型的关系

急性脑梗死患者不同 TOAST 分型之间, 血清 YKL-40 表达量不同(CE > LAA > SAA)。各亚组之间 YKL-40 表达量的比较采用 one-way ANOVA, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。TOAST 分型各亚组 YKL-40 含量较正常对照组均有升高, 其中以 CE 组患者升高最显著(表 3)。

### 3 讨论

YKL-40 又称人软骨糖蛋白-39 (human cartilage glycoprotein-39; Hc-gp39), 可以由活化的及晚期分化阶段的巨噬细胞、中性粒细胞、血管平滑肌细胞、软骨细胞及肿瘤细胞分泌, 关于 YKL-40 的生物学作用目前还未完全阐明, 已进行的研究发现 YKL-40 在细胞分化增殖、炎症反应及抗凋亡方面发挥重要作用<sup>[9]</sup>。脑缺血后再灌注可以诱导微循环的炎症反应, 导致星形胶质细胞、小胶质细胞、巨噬细胞及血管内皮细胞的活化, 分泌一系

列的炎症因子, 从而导致神经元的坏死及神经功能的缺损<sup>[10]</sup>。Bonneh-Barkay 等<sup>[11]</sup>通过原位杂交方法发现, 脑梗死后急性期活化的星形胶质细胞 YKL-40 表达量升高, 在恢复期逐渐降至基线水平。但是, 目前尚未有关于 YKL-40 在急性脑梗死临床研究的报道。本研究检测了 91 例脑梗死患者发病 48 h 内的血清 YKL-40 的含量, 发现比正常对照组明显升高( $P < 0.001$ ), 并且与病灶大小、临床分型及病因分型有相关性。

本研究发现, 急性脑梗死不同 CT 分型之间, YKL-40 表达量不同(大梗死组 > 中梗死组 > 多发性梗死组 > 脑干梗死组 > 小梗死组 > 腔隙性梗死组,  $P < 0.001$ )。CT 分型各亚组 YKL-40 表达量均较正常对照组升高, 但是腔隙性梗死组与正常对照组比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。较大面积及多发性梗死多与大血管的动脉粥样硬化相关, 腔隙性梗死多为微血管的闭塞所致, 有研究报道, YKL-40 在动脉粥样硬化发生发展的过程中发挥重要作用, 临床研究亦证实动脉粥样硬化患者血清 YKL-40 表达水平升高<sup>[12]</sup>。梗死面积越大, 梗死后局部炎症反应及血脑屏障破坏程度越大。说明 YKL-40 在一定程度上可以反应急性脑梗死患者颅内病灶的大小。

表 2 脑梗死患者 OCSF 分型临床特征及检测指标的对比

Table 2 Demographic and clinical characteristics in relation to ischemic stroke OCSF subtype

Variables	TACI	PACI	POCI	LACI	P
Number	18	27	13	33	
Age/years <sup>1)</sup>	75.2 ± 9.8	71.2 ± 8.0	68.7 ± 11.7	63.4 ± 12.5	0.010
Sex (M/F)	9/9	12/15	10/3	25/8	0.037
Hypertension <sup>2)</sup>	12(66.7)	18(66.7)	11(84.6)	24(72.7)	0.651
Hypercholesterolemia <sup>2)</sup>	2(11.1)	3(11.1)	0	7(21.2)	0.474
Diabetes mellitus <sup>2)</sup>	6(33.3)	10(37.0)	3(23.1)	8(24.2)	0.670
Previous TIA/stroke <sup>2)</sup>	6(33.3)	6(22.2)	5(38.5)	8(24.2)	0.649
Coronary artery disease <sup>2)</sup>	10(55.6)	5(18.5)	2(15.4)	9(27.3)	0.031
Glucose blood levels <sup>3)4)</sup> (n = 76)	6.7(2.5)	5.6(2.1)	5.3(2.4)	5.15(2.0)	0.174
HbA1c <sup>3)</sup> (%) (n = 55)	5.9(0.6)	6.1(1.8)	5.9(1.7)	6.2(1.0)	0.687
Total cholesterol blood levels <sup>3)4)</sup> (n = 71)	4.60(1.20)	5.30(1.85)	5.30(1.45)	5.15(1.50)	0.625
Triglycerides blood levels <sup>3)4)</sup> (n = 71)	0.93(0.25)	1.30(0.74)	1.14(0.60)	1.37(0.72)	0.074
HDL-cholesterol <sup>3)4)</sup> (n = 71)	1.06(0.41)	1.11(0.45)	1.12(0.50)	1.07(0.22)	0.982
LDL-cholesterol <sup>3)4)</sup> (n = 71)	3.01(0.85)	3.39(1.47)	3.39(1.28)	3.51(1.48)	0.634
White blood cells <sup>3)</sup> (10 <sup>6</sup> /L)(n = 77)	8.26(4.13)	7.90(3.12)	6.99(5.56)	6.63(2.48)	0.081
HCT <sup>3)</sup> (%)(n = 76)	0.390(0.095)	0.395(0.066)	0.397(0.056)	0.414(0.074)	0.224
Plate count <sup>3)</sup> (10 <sup>9</sup> /L)(n = 76)	188(101)	197(81)	247(101)	219.5(62)	0.337
YKL-40 <sup>1)</sup> (ng/mL)(n = 91)	323 ± 133	198 ± 86 <sup>5)</sup>	177 ± 124 <sup>5)</sup>	70 ± 36 <sup>5)</sup>	<0.001

1) Values are  $\bar{x} \pm s$ ; 2) values are  $n(\%)$ ; 3) Values are Median (IR); 4) measurement unit; mmol/L; 5) compared with TACI group,  $P < 0.01$ .

表 3 脑梗死患者 TOAST 分型临床特征及检测指标的对比

Table 3 Demographic and clinical characteristics in relation to ischemic stroke TOAST subtype

Variables	LAA	CE	SAA	P
Number	34	15	38	
Age/years <sup>1)</sup>	71±11	76 ± 10	63±11	0.020
Sex (M/F)	21/13	4/11	27/11	0.012
Hypertension <sup>2)</sup>	23(67.6)	11(73.3)	29(76.3)	0.711
Hypercholesterolemia <sup>2)</sup>	4(11.8)	1(6.7)	7(18.4)	0.486
Diabetes mellitus <sup>2)</sup>	13(38.2)	2(13.3)	11(28.9)	0.211
Previous TIA/stroke <sup>2)</sup>	9(26.5)	3(20.0)	12(31.6)	0.685
Coronary artery disease <sup>2)</sup>	7(20.6)	11(73.3)	7(18.4)	0.000
Glucose blood levels <sup>3)4)</sup> (n = 72)	5.8(1.9)	6.05(2.5)	5.2(1.9)	0.264
HbA1c <sup>3)</sup> (%) (n = 51)	5.8(1.4)	5.95(0.6)	6.15(1.2)	0.958
Total cholesterol blood levels <sup>3)4)</sup> (n = 67)	5.05(1.28)	4.70(1.78)	5.40(1.40)	0.184
Triglycerides blood levels <sup>3)4)</sup> (n = 67)	1.27(0.54)	0.97(0.61)	1.31(0.85)	0.242
HDL-cholesterol <sup>3)4)</sup> (n = 67)	1.01(0.31)	1.19(0.61)	1.08(0.35)	0.124
LDL-cholesterol <sup>3)4)</sup> (n = 67)	3.37(1.42)	3.25(1.42)	3.62(1.04)	0.199
White blood cells <sup>3)</sup> (10 <sup>6</sup> /L)(n = 73)	8.00(3.43)	9.37(4.91)	6.63(2.34)	0.002
HCT <sup>3)</sup> (%)(n = 72)	0.391(0.086)	0.412(0.053)	0.395(0.066)	0.336
Plate count <sup>3)</sup> (10 <sup>9</sup> /L)(n = 72)	193(90)	199.5(101)	225.5(68)	0.242
YKL-40 <sup>1)</sup> (ng/ml)(n = 87)	232 ± 124	264 ± 135	91 ± 63 <sup>5)</sup>	<0.001

1) Values are  $\bar{x} \pm s$ ; 2) values are  $n(\%)$ ; 3) Values are Median (IR); 4) measurement unit; mmol/L; 5) compared with CE group,  $P < 0.05$ .

本研究发现,脑梗死后 OCSF 各型均有 YKL-40 表达水平升高,升高幅度为 TACI>PACI>POCI>LACI,TACI 梗死面积大,微循环受损及局部炎症反应较严重,所以进入外周循环的 YKL-40 较多,而 LACI 多为小动脉的梗死,血脑屏障损害及局部炎症反应较轻,所以外周循环中 YKL-40 表达量较低。Pittock 等<sup>[13]</sup>通过研究发现,OCSF 分型与患者临床预后相关,TACI 型患者较其他类型具有高的死亡率、致残率、呼吸道感染或癫痫等并发症及较长的住院时间,并且 POCI 型患者发病 6 个月后有较高的复发率。在本研究中,TACI 型患者血清 YKL-40 表达水平显著升高,因此,YKL-40 可能对急性脑梗死患者的病情程度及临床预后具有提示作用。

本研究发现,不同病因分型脑梗死患者血清 YKL-40 表达水平不同(CE>LAA>SAA, $P < 0.001$ )。研究发现,YKL-40 可以由动脉粥样硬化斑块内的巨噬细胞亚群分泌,并且临床研究证实颈动脉粥样硬化患者血清 YKL-40 含量较健康对照组升高,其中症状性动脉粥样硬化患者升高更明显<sup>[12]</sup>。但是,本研究通过对脑梗死患者进行 TOAST 分型的结果显示,心源性脑栓塞患者 YKL-40 升高幅度最明显。有学者证实,心血管疾病患者有 YKL-40 表达水平的升高<sup>[14]</sup>。Qiu 等<sup>[15]</sup>通过临床研究发现脑梗死患者 OCSF 分型与 TOAST 分型之间具有一定的相关性,61.5%的 TACI 型患者病因分型为心源性栓塞。我们推测 CE 组患者 YKL-40 增高的原因有两个方面:①可能与心血管疾病导致的患者体内较高水平的炎症反应相关;②CE 组患者可能多为完全前循环梗死,梗死面积较大,炎症反应及血脑屏障破坏程度较严重。因此,对于 YKL-40 表达水平显著升高的急性脑梗死患者,可能提示患者存在的心脏病变导致的脑梗死。

综上所述,急性脑梗死患者血清 YKL-40 表达水平升高,并且在一定程度上可以反应病灶大小、病情程度及脑梗死病因,从而可能对脑梗死患者的对因治疗及临床预后具有指导作用。

#### 参考文献:

[1] Tuttolomondo A, Di Raimondo D, di Sciacca R, et al. Inflammatory cytokines in acute ischemic stroke [J]. *Curr Pharm Des*, 2008, 14(33): 3574-3589.  
[2] Rathcke CN, Vestergaard H. YKL-40: an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2009, 8(1): 61-67.

[3] Bonne-Barkay D, Zagadailov P, Zou H, et al. YKL-40 expression in traumatic brain injury: an initial analysis. [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(7): 1215-1223.  
[4] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-380.  
[5] 黄如训, 郭玉璞. 2000 年广州全国脑血管病专题研讨会脑卒中的分型分期治疗: 建议草案 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2001, 27(1): 73-75.  
[6] Bamford J, Sandercock P, Dennis M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction [J]. *Lancet*, 1991, 337(8756): 1521-1526.  
[7] Adams HJ, Bendixen BH, Kappelle LJ, 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.  
[8] Roslind A, Johansen J S. YKL-40: a novel marker shared by chronic inflammation and oncogenic transformation [J]. *Methods Mol Biol*, 2009, 511(18): 159-184.  
[9] Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibrosis and cancer [J]. *Dan Med Bull*, 2006, 53(2): 172-209.  
[10] Rodriguez-Yanez M, Castillo J. Role of inflammatory markers in brain ischemia [J]. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21(3): 353-357.  
[11] Bonne-Barkay D, Wang G, Starkey A, et al. In vivo CHI3L1 (YKL-40) expression in astrocytes in acute and chronic neurological diseases [J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7(1): 34-37.  
[12] Michelsen AE, Rathcke CN, Skjelland M, et al. Increased YKL-40 expression in patients with carotid atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 211(2): 589-595.  
[13] Pittock SJ, Meldrum D, Hardiman O, et al. The Oxfordshire Community Stroke Project classification: correlation with imaging, associated complications, and prediction of outcome in acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2003, 12(1): 1-7.  
[14] Kastrup J. Can YKL-40 be a new inflammatory biomarker in cardiovascular disease? [J]. *Immunobiology*, 2011, 21(2): 213-216.  
[15] Qiu F, Qi XK, Liu JG, et al. Relationship between subtypes of MRI-confirmed acute ischemic stroke based on OCSF and TOAST classifications [J]. *中国神经再生研究: 英文版*, 2008(7): 798-801.