

• 论 著 •

血清 HDAC4、JKAP、GFAP 水平与急性缺血性脑卒中患者病情变化及预后的关系

陈文婷¹, 李 帅¹, 陈水洁², 李建红³

1. 文昌市人民医院神经内科, 海南文昌 571300; 2. 海南省人民医院神经外科, 海南海口 570311; 3. 海南医学院第二附属医院神经内科, 海南海口 570216

摘要:目的 探讨组蛋白去乙酰化酶 4(HDAC4)、JNK 通路磷酸酶(JKAP)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)血清水平与急性缺血性脑卒中(AIS)患者病情变化及预后的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月文昌市人民医院收治的 136 例 AIS 患者作为观察组。另选择同一时期文昌市人民医院体检健康者 100 例作为对照组。比较各组血清 HDAC4、JKAP、GFAP 水平差异。出院 6 个月后, 根据改良 Rankin 评分量表(mRS)评分结果, 将 AIS 患者分为预后良好组、预后不良组, 并分析患者预后不良的影响因素。结果 观察组血清 HDAC4、JKAP、GFAP 水平与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 重度组血清 HDAC4、JKAP 水平低于中度组、轻度组, 中度组血清 HDAC4、JKAP 水平低于轻度组($P<0.05$); 重度组血清 GFAP 水平高于中度组、轻度组, 中度组血清 GFAP 水平高于轻度组($P<0.05$)。预后不良组血清 HDAC4、JKAP 水平低于预后良好组, 血清 GFAP 水平高于预后良好组($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线结果显示, 联合检测血清 HDAC4、JKAP、GFAP 预测 AIS 患者不良预后的曲线下面积(AUC)为 0.908(95%CI: 0.850~0.965, $P<0.001$), 灵敏度和特异度分别为 91.5%、65.5%。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 HDAC4 水平降低(95%CI: 0.287~0.854, $P=0.016$)、JKAP 水平降低(95%CI: 0.315~0.926, $P=0.001$)、GFAP 水平升高(95%CI: 1.520~3.771, $P=0.004$)是 AIS 患者预后不良的危险因素。结论 AIS 患者血清 HDAC4、JKAP 水平降低和 GFAP 水平升高, 血清 HDAC4、JKAP、GFAP 变化可反映患者病情严重程度, 并对判断患者临床预后有较高预测价值。

关键词:组蛋白去乙酰化酶 4; JNK 通路磷酸酶; 胶质纤维酸性蛋白; 急性缺血性脑卒中

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.08.020 中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2023)08-0998-05 文献标志码:A

Relationship of serum HDAC4, JKAP and GFAP levels with disease changes and prognosis in patients with acute ischemic stroke

CHEN Wenting¹, LI Shuai¹, CHEN Shuijie², LI Jianhong³

1. Department of Neurology, Wenchang People's Hospital, Wenchang, Hainan 571300, China; 2. Department of Neurosurgery, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan 570311, China; 3. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570216, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the serum levels of histone deacetylase 4 (HDAC4), JNK pathway phosphatase (JKAP) and glial fibrillary acidic protein (GFAP) with the changes and prognosis of patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 136 AIS patients admitted to Wenchang People's Hospital from January 2019 to December 2021 were selected as the observation group. Another 100 healthy people in Wenchang People's Hospital during this period of time were selected as the control group. The differences in serum HDAC4, JKAP and GFAP levels of each group were compared. Six months after discharge, AIS patients were divided into a good prognosis group and a poor prognosis group according to the mRS score, and the influencing factors of the poor prognosis of the patients were analyzed. **Results** The levels of serum HDAC4, JKAP and GFAP in the observation group were significantly different from those in the control group ($P<0.05$). Serum HDAC4 and JKAP levels in severe group were lower than those in moderate group and mild group, and serum HDAC4 and JKAP levels in moderate group were lower than those in mild group ($P<0.05$). Serum GFAP level in severe group was higher than that in moderate group and mild group, and serum GFAP level in moderate group was higher than that in mild group ($P<0.05$). The serum HDAC4 and JKAP levels in the poor prognosis group were lower than those in the good prognosis group, and

the serum GFAP level was higher than that in the good prognosis group($P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the area under the curve (AUC) of combined detection of serum HDAC4, JKAP and GFAP in predicting the poor prognosis of AIS patients was 0.908 (95%CI: 0.850–0.965, $P<0.001$), and the sensitivity and specificity were 91.5% and 65.5%. Multivariate Logistic regression analysis results showed that the decrease of serum HDAC4 level (95%CI: 0.287–0.854, $P=0.016$), the decrease of JKAP level (95%CI: 0.315–0.926, $P=0.001$), the increase of GFAP level (95%CI: 1.520–3.771, $P=0.004$) were independent risk factors affecting the poor prognosis of AIS patients ($P<0.05$). **Conclusion** The serum HDAC4 and JKAP levels decrease and GFAP levels increase in AIS patients. The changes of serum HDAC4, JKAP and GFAP could reflect the severity of the disease, and have a high predictive value for judging the clinical prognosis of the patient.

Key words: histone deacetylase 4; JNK pathway phosphatase; glial fibrillary acidic protein; acute ischemic stroke

急性缺血性脑卒中(AIS)是神经系统常见的临床急症,可导致患者在功能和认知方面的永久性残疾,严重影响患者的生存质量。近年来, AIS 治疗方法如神经保护治疗、抗凝治疗和静脉溶栓等方面都取得了很大进步,但 AIS 患者仍然存在较高的复发率和死亡率^[1-2]。早期了解患者病情,有助于临床采取科学的治疗方式,以改善患者的预后状况。组蛋白去乙酰化酶 4(HDAC4)是Ⅱa 类 HDAC 的一种,与细胞凋亡、细胞分化等有关。研究表明, HDAC4 可通过促进 HIF-VEGF 信号下游靶基因的表达,来上调 miRNA-9 以促进血管生成,从而抑制脑神经元死亡^[3]。JNK 通路磷酸酶(JKAP)是一种酪氨酸特异性蛋白,其是调节机体免疫反应及炎症反应的关键因素,并与多种神经系统疾病(如帕金森^[4]等)有关。胶质纤维酸性蛋白(GFAP)主要存在于中枢神经系统中,并在神经递质传递和谷氨酸代谢等过程中发挥重要作用。研究发现,血清 GFAP 水平与脑损伤受损程度有关,并对脑损伤诊断和预后评估有一定临床价值^[5]。因此,本研究通过检测 HDAC4、JKAP、GFAP 在 AIS 患者血清中的水平,以期分析血清 HDAC4、JKAP、GFAP 在患者病情变化及预后状况的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月文昌市人民医院收治的 136 例 AIS 患者作为观察组,其中男 84 例,女 52 例;年龄 32~78 岁,平均(57.86±9.11)岁;吸烟史 49 例;饮酒史 55 例。纳入标准:(1)经颅脑 CT 或 MRI 等检查确诊,且符合 AIS 的诊断标准^[6];(2)为首次 AIS 发病,且患者在发病 12 h 内入院;(3)知情同意。排除标准:(1)存在癫痫、颅内感染、脑外伤、脑出血等颅脑疾病患者;(2)合并甲状腺功能亢进症、风湿性疾病及血液病等患者;(3)恶性肿瘤患者;(4)近 6 个月使用过激素或免疫抑制剂患者;(5)近期存在自身急慢性感染病史患者;(6)合并严重心肝肾功能损伤者。另选取同一时期文昌市人民医院 100 例体检健康者作为对照组,其中男 56 例,女 44 例;年龄 30~75 岁,平均(55.92±8.30)岁;吸烟史 32 例;饮酒史 29 例。两组性别、年龄、吸烟和饮酒史比

较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 血清 HDAC4、JKAP、GFAP 检测 观察组及对照组分别于入院后或体检时空腹抽取静脉血 5 mL,静置 20 min,于 4℃下离心 10 min (3 500 r/min),并将离心后血清放入-70℃冰箱待检。采用酶联免疫吸附试验检测 HDAC4、JKAP、GFAP 水平,试剂盒分别购于上海莪试生物技术有限公司、厦门慧嘉生物科技有限公司、北京博沃尔斯生物科技有限公司。

1.2.2 病情程度及预后状况评估 AIS 患者入院时均采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分来评估病情严重程度,总分为 0~42 分,其中 NIHSS 评分<4 分为轻度组(35 例),4~15 分为中度组(58 例),>15 分为重度组(43 例)。同时, AIS 患者在入院后均采取 rt-PA 静脉溶栓、抗血小板、营养神经、降脂稳斑及功能锻炼等治疗。并于出院 6 个月后,根据改良 Rankin 评分量表(mRS)评分结果来判断 AIS 患者的预后状况,并将患者分为预后良好组(106 例, mRS≤2 分)和预后不良组(30 例, mRS>2 分)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或方差分析,方差分析两两比较采用 LSD- t 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 HDAC4、JKAP、GFAP 对 AIS 患者不良预后的诊断效能,采用 Logistic 回归分析患者预后不良的影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组血清 HDAC4、JKAP、GFAP 水平比较 观察组血清 HDAC4、JKAP 水平低于对照组,血清 GFAP 水平高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 观察组与对照组血清 HDAC4、JKAP、GFAP 水平比较($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	<i>n</i>	HDAC4	JKAP	GFAP
对照组	100	51.29±13.77	73.68±16.20	4.43±1.15
观察组	136	18.16±4.58	25.34±5.09	11.27±2.63
<i>t</i>		10.052	14.781	9.394
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 AIS 患者不同病情程度血清 HDAC4、JKAP、GFAP 水平比较 轻度组血清 HDAC4、JKAP 水平高于中度组、重度组,中度组血清 HDAC4、JKAP 水平高于重度组($P<0.05$);轻度组血清 GFAP 水平低于中度组、重度组,中度组血清 GFAP 水平低于重度组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 AIS 患者不同病情程度血清 HDAC4、JKAP、GFAP 水平比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)				
组别	<i>n</i>	HDAC4	JKAP	GFAP
轻度组	35	27.25±8.10	36.82±11.93	7.54±2.09
中度组	58	16.47±3.63 ^a	24.90±5.08 ^a	10.61±3.72 ^a
重度组	43	13.04±2.92 ^{ab}	16.59±4.27 ^{ab}	15.20±4.18 ^{ab}
<i>F</i>		59.710	70.284	36.159
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$,与中度组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 AIS 患者不同预后状态血清 HDAC4、JKAP、GFAP 水平比较 预后不良组血清 HDAC4、JKAP 水平低于预后良好组($P<0.05$),预后不良组血清 GFAP 水平高于预后良好组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 AIS 患者不同预后状态血清 HDAC4、JKAP、GFAP 比较($\bar{x}\pm s$, pg/mL)				
组别	<i>n</i>	HDAC4	JKAP	GFAP
预后良好组	106	19.74±5.12	27.28±5.36	9.56±2.40
预后不良组	30	12.58±3.06	18.49±4.51	17.31±3.62
<i>t</i>		7.485	9.163	6.291
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 HDAC4、JKAP、GFAP 对 AIS 患者预后不良的诊断效能 ROC 曲线结果显示,血清 HDAC4、JKAP、GFAP 及 3 项联合检测预测 AIS 患者不良预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.816(95%CI:0.732~0.901, $P<0.001$)、0.779(95%CI:0.673~0.881, $P<0.001$)、0.766(95%CI:0.655~0.876, $P<0.001$)、0.908(95%CI:0.850~0.965, $P<0.001$),灵敏度为 73.2%、77.5%、69.0%、91.5%,特异度为 75.9%、62.1%、72.4%、65.5%。见图 1。

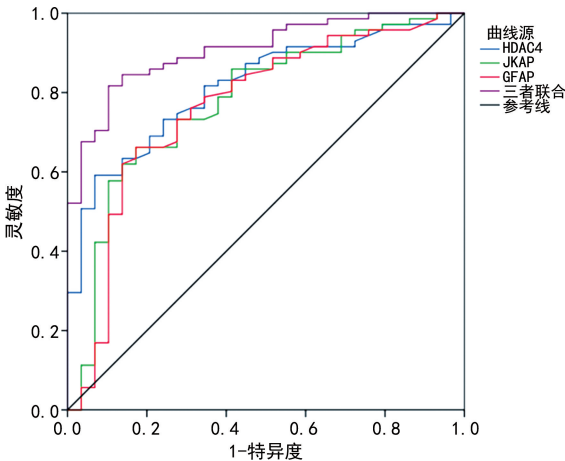


图 1 血清 HDAC4、JKAP、GFAP 对 AIS 患者预后不良的诊断效能

2.5 影响 AIS 患者临床预后的危险因素 多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 HDAC4 水平下降(95%CI:0.287~0.854, $P=0.016$)、JKAP 水平下降(95%CI:0.315~0.926, $P=0.001$)、GFAP 水平下降(95%CI:1.520~3.771, $P=0.004$)是 AIS 患者预后不良的独立危险因素。见表 4。

表 4 影响 AIS 患者临床预后的危险因素						
因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	<i>P</i>
HDAC4	-0.371	0.169	5.244	0.379	0.287~0.854	0.016
JKAP	-0.428	0.207	8.361	0.401	0.315~0.926	0.001
GFAP	0.350	0.134	7.059	2.006	1.520~3.771	0.004

3 讨 论

AIS 是由脑血管阻塞引起的局灶性神经功能缺损的急性发作,其发病迅速、致死率高和预后较差,严重影响着患者生命安全。据报道,我国脑卒中患者的新发病例可达每年 250 万人次,患者虽经溶栓、抗凝等积极治疗,仍约 70% 患者可遗留不同程度的残疾^[7]。而近年来,随人们生活节奏及习惯改变, AIS 患病率明显上升,若不能及时采取有效干预方法,将严重威胁患者的临床结局。NIHSS 评分是 AIS 患者神经功能损害评分的常用工具,但是其操作烦琐且受患者主观因素的影响,存在一定局限性^[8]。因此,临床迫切需要可靠的生物学标志物来评估患者病情及临床结局,并改善患者临床预后。

机体自身的血管动脉粥样硬化及炎症反应是 AIS 发生发展的重要危险因素。HDAC4 是一种至关重要的表观遗传修饰酶,由一个长的 N 端结构域和一个高度保守的 C 端催化结构域组成。HDAC4 通过调节内皮细胞凋亡,来参与动脉粥样硬化的进展;其还可通过血管平滑肌细胞的增殖和迁移来控制新生内膜增生,继而促进动脉内膜新生血管出现,致使粥样硬化病变的进一步发展,并诱发粥样斑块破裂和血栓形成,导致 AIS 发生。炎症反应始于血管和缺血性脑实质的局部闭塞和低灌注,HDAC4 通过调节 Runx2、MEF2、SRF、HP1、NF- κ B 活性来介导局部脑组织或血管的炎症反应和氧化应激,从而参与脑神经元的死亡^[9]。既往研究证实,HDAC4 可参与到 AIS 病理生理过程,其水平降低可促进患者病情进展^[10-11]。本研究表明,观察组血清 HDAC4 水平明显低于对照组,说明 HDAC4 水平降低可促进血管内皮细胞凋亡加速动脉粥样硬化发展,促使粥样斑块破裂,导致脑血管狭窄或闭塞,从而参与 AIS 的发病机制,与既往报道相一致^[12]。JKAP 是一种双特异性磷酸酶 22,其可在 T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞等多种细胞中表达,并通过 T 细胞传导调控机体的免疫炎症过程。丝裂原活化蛋白(MAP)激酶可参与调节机体免疫和炎症反应,促进细胞增殖、转化、分化及凋亡,引起平滑肌细胞的肥厚和增殖,从而促进动脉粥样硬化的进展。而 JKAP 可将 MAP 激酶去磷酸化,也可通过使

酪氨酸和丝氨酸/苏氨酸去磷酸化使 MAP 激酶失活,继而延缓动脉粥样硬化的进展。同时,JKAP 表达下调也可促使闭塞血管的新内膜增生,加速病变血管狭窄^[13]。有研究发现,阿尔兹海默症患者血清 JKAP 水平明显降低,并与患者认知功能障碍密切相关^[14]。ZHANG 等^[15]报道称,AIS 患者血清 JKAP 水平明显低于对照组,且与 NIHSS 评分呈负相关。本研究也发现,与对照组相比,观察组血清 JKAP 水平明显降低,说明 JKAP 水平降低可促使 MAP 激酶信号通路的激活,继而促进血管应激诱导的炎症反应,最终参与 AIS 的病变过程,与 ZHANG 等^[15]报道相似。星形胶质细胞具有多种生物学功能,如维持谷氨酸和离子的稳态,调节脑血流、血脑屏障完整性及神经炎症反应等。GFAP 作为一种细胞骨架蛋白,是中枢神经系统成熟星形胶质细胞中的主要细丝,其主要由星形胶质细胞产生,在正常生理条件下不会从细胞中释放入血。当机体的脑组织血供受阻时,可导致脑组织缺血缺氧,继而促使星形胶质细胞过度增生并分泌大量 GFAP 释放入血;而脑组织缺血可使星形胶质细胞长期增生,从而限制轴突的再生,减缓大脑的功能修复,增加神经元死亡并加剧脑组织退化,导致患者预后不良^[16]。冯爱萍等^[17]报道称,血清 GFAP 水平升高是重型颅脑损伤患者死亡的独立危险因素。有研究发现,与对照者相比,脑卒中患者血清 GFAP 水平明显上升,并随着患者神经功能缺损程度加重逐渐升高^[16,18],与本研究结果相似,提示血清 GFAP 水平变化与患者 AIS 发生和病情进展密切相关,血清 GFAP 水平越高,表明患者脑缺血缺氧越严重,神经功能损害越严重,患者的临床结局越差。

本次研究还发现,AIS 患者重度组血清 HDAC4、JKAP 水平低于中度组、轻度组,中度组血清 HDAC4、JKAP 水平低于轻度组,说明 HDAC4、JKAP 水平降低可促使脑血管动脉粥样硬化的进展,并通过加速血管内皮细胞凋亡,诱导粥样斑块破裂和促进血管狭窄或闭塞,从而加重脑组织缺血缺氧;其还可通过使 JNK 信号通路失活导致大量炎性细胞因子的释放,激活炎性细胞因子诱导机体免疫和炎症反应,从而加速脑神经元损伤,加重患者病情^[19]。WANG 等^[12]报道称,血清 HDAC4 水平变化与 AIS 患者神经功能缺损程度密切相关,并对预测 AIS 的发生有一定参考价值。有研究表明,血清 GFAP 水平升高与 AIS 患者不良预后有关,并对 AIS 患者生存预后具有较高预测价值^[20]。预后不良组血清 HDAC4、JKAP 水平低于预后良好组,血清 GFAP 水平高于预后良好组,且多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 HDAC4、JKAP 水平降低和 GFAP 水平升高是 AIS 患者不良预后的独立危险因素,提示对于入院时血清 HDAC4、JKAP 水平降低和血清 GFAP 水平升高的 AIS 患者,应尽早采用合理临床治疗措施,防止患者不良预后的发生。ROC 曲线结果显示,血清

HDAC4、JKAP、GFAP 及 3 项联合检测评估 AIS 患者预后不良的 AUC 为 0.816、0.779、0.766、0.908,说明联合检测血清 HDAC4、JKAP、GFAP 对临床早期判断患者的预后状况有较高临床价值。

综上所述,AIS 患者血清 HDAC4、JKAP 水平下降和 GFAP 水平升高,血清 HDAC4、JKAP、GFAP 水平变化有助于判断患者病情严重程度和临床预后,并对判断患者临床预后具有较高预测价值。但是,本研究为单中心数据,且研究的样本量较少,研究结果可能存在一定偏倚,今后尚需多中心、大样本的前瞻性数据来研究证实。

参考文献

- [1] RABINSTEIN A A. Update on treatment of acute ischemic stroke[J]. *Continuum*, 2020, 26(2): 268-286.
- [2] LI K H C, JESUTHASAN A, KUI C, et al. Acute ischemic stroke management: concepts and controversies. A narrative review[J]. *Expert Rev Neurother*, 2021, 21(1): 65-79.
- [3] 刘丹, 杨锡彤. 组蛋白去乙酰化酶 4 在缺血性卒中失调的研究进展[J]. *重庆医学*, 2021, 50(24): 4270-4274.
- [4] YANG Q, ZHUANG J, CAI P, et al. JKAP relates to disease risk, severity, and Th1 and Th17 differentiation in Parkinson's disease[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2021, 8(9): 1786-1795.
- [5] 刘岚. 脑损伤患者血清 GFAP 和 PGP9.5 含量变化情况及其临床意义[J]. *医学检验与临床*, 2021, 32(11): 23-26.
- [6] 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): 666-682.
- [7] 沈杰, 钟明, 罗永杰. 急性缺血性脑卒中患者血清基质金属蛋白酶-9、血管生成素 1 与神经功能缺损及近期预后的关系研究[J]. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(6): 95-99.
- [8] 陈新, 芦云, 陈晓虹. 急性脑梗死患者血清 HbA1c 水平及其与病情、神经功能和预后的相关性研究[J]. *解放军医药杂志*, 2017, 29(10): 68-71.
- [9] KONG Q, HAO Y, LI X, et al. HDAC4 in ischemic stroke: mechanisms and therapeutic potential[J]. *Clin Epigenetics*, 2018, 10(1): 117.
- [10] YANG D, XIAO C X, LONG F, et al. HDAC4 regulates vascular inflammation via activation of autophagy[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(7): 1016-1028.
- [11] YUAN H, DENTON K, LIU L, et al. Nuclear translocation of histone deacetylase 4 induces neuronal death in stroke[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 91: 182-193.
- [12] WANG M, PANG X, LU H, et al. Clinical role of serum histone deacetylase 4 measurement in acute ischemic stroke: Relation to disease risk, severity, and prognosis[J]. *J Clin Lab Anal*, 2022, 30: e24372.
- [13] SQUADRITO F, MINUTOLI L, ESPOSITO M, et al. Lipid peroxidation triggers both c-Jun N-terminal kinase (JNK) and extracellular-regulated kinase (ERK) activation and neointimal hyperplasia induced by cessation of blood flow in the mouse carotid artery[J]. *Atherosclerosis*, 2005, 178(2): 295-302.

dence for immunotherapy in dermatomyositis and polymyositis: a systematic review[J]. Clin Rheumatol, 2015, 34(12):2089-2095.

[5] 石凯丽,熊晖. 儿童皮肌炎研究进展[J/OL]. 中华临床医师杂志(电子版), 2017, 11(1):95-98.

[6] WANG K, ZHANG Z, MENG D, et al. Investigating genetic drivers of juvenile dermatomyositis pathogenesis using bioinformatics methods[J]. J Dermatol, 2021, 48(7): 1007-1020.

[7] 孙何花. 多肌炎/皮肌炎患者外周淋巴细胞亚群绝对数变化与联合小剂量 IL-2 的短期疗效及安全性评价[D]. 太原:山西医科大学, 2019.

[8] FUNES S C, RIOS M, ESCOBAR-VERA J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity[J]. Immunology, 2018, 154(2):186-195.

[9] LI D, LOU Y, ZHANG Y, et al. Sialylated immunoglobulin G: a promising diagnostic and therapeutic strategy for autoimmune diseases [J]. Theranostics, 2021, 11 (11): 5430-5446.

[10] MINAGA K, WATANABE T, CHUNG H, et al. Autoimmune hepatitis and IgG4-related disease[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(19):2308-2314.

[11] KONECZNY I. Update on IgG4-mediated autoimmune diseases: new insights and new family members[J]. Autoimm Rev, 2020, 19(10):102646.

[12] KUCUKSEZER U C, AKTAS CETIN E, ESEN F, et al. The role of natural killer cells in autoimmune diseases [J]. Front Immunol, 2021, 12:622306.

[13] GIANCHECCHI E, DELFINO D V, FIERABRACCI A. NK cells in autoimmune diseases: linking innate and adaptive immune responses [J]. Autoimm Rev, 2018, 17 (2):142-154.

[14] POGGI A, ZOCCHI M R. NK cell autoreactivity and autoimmune diseases[J]. Front Immunol, 2014, 5:27.

[15] LIU M, LIANG S, ZHANG C. NK cells in autoimmune diseases: protective or pathogenic? [J]. Front Immunol, 2021, 12:624687.

[16] MA L, LI Q, CAI S, et al. The role of NK cells in fighting the virus infection and sepsis[J]. Intern J Med Sci, 2021, 18(14):3236-3248.

[17] CHIOSSONE L, DUMAS P Y, VIENNE M, et al. Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(11):671-688.

[18] SIVORI S, PENDE D, QUATRINI L, et al. NK cells and ILCs in tumor immunotherapy [J]. Molec Asp Med, 2021, 80:100870.

[19] THROM A A, ALINGER J B, PINGEL J T, et al. Dysregulated NK cell PLCγ2 signaling and activity in juvenile dermatomyositis[J]. JCI Insight, 2018, 3(22):123236.

[20] KHOJAH A, MORGAN G, PACHMAN L M. Clues to disease activity in juvenile dermatomyositis: neopterin and other biomarkers [J]. Diagnostics (Basel, Switzerland), 2021, 12(1):8.

[21] NEELY J, HARTOULAROS G, BUNIS D, et al. Multimodal single-cell sequencing identifies cellular immunophenotypes associated with juvenile dermatomyositis disease activity[J]. Front Immunol, 2022, 13:902232.

[22] O'GORMAN M R G, BIANCHI L, ZAAS D, et al. Decreased levels of CD54 (ICAM-1)-positive lymphocytes in the peripheral blood in untreated patients with active juvenile dermatomyositis[J]. Clin Diagn Labor Immunol, 2000, 7(4):693-697.

[23] ERNSTE F C, CROWSON C S, DE PADILLA C L, et al. Longitudinal peripheral blood lymphocyte subsets correlate with decreased disease activity in juvenile dermatomyositis[J]. J Rheumatol, 2013, 40(7):1200-1211.

[24] PACHMAN L M, FEDCZYNA T O, LECHMAN T S, et al. Juvenile dermatomyositis: the association of the TNF alpha-308A allele and disease chronicity[J]. Curr Rheumatol Rep, 2001, 3(5):379-386.

(收稿日期:2022-06-11 修回日期:2022-11-29)

(上接第 1001 页)

[14] ZENG J, LIU J, QU Q, et al. JKAP, Th1 cells, and Th17 cells are dysregulated and inter-correlated, among them JKAP and Th17 cells relate to cognitive impairment progression in Alzheimer's disease patients[J]. Ir J Med Sci, 2022, 191(4):1855-1861.

[15] ZHANG J, YANG J, HU J, et al. Clinical value of serum JKAP in acute ischemic stroke patients[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(4):e24270.

[16] AMALIA L. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP): neuroinflammation biomarker in acute ischemic stroke [J]. J Inflamm Res, 2021, 14:7501-7506.

[17] 冯爱平, 王文, 杜陈. 重症颅脑损伤术后血清和肽素、胶质纤维酸性蛋白水平与患者预后的关系[J]. 实用医院临床杂志, 2022, 19(1):132-135.

[18] PUSPITASARI V, GUNAWAN P Y, WIRADARMA H D, et al. Glial fibrillary acidic protein serum level as a predictor of clinical outcome in ischemic stroke [J]. Open Access Maced J Med Sci, 2019, 7(9):1471-1474.

[19] ZHAO M, HUANG X. Downregulation of JKAP is correlated with elevated disease risk, advanced disease severity, higher inflammation, and poor survival in sepsis[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(7):e22945.

[20] LIU G, GENG J. Glial fibrillary acidic protein as a prognostic marker of acute ischemic stroke [J]. Hum Exp Toxicol, 2018, 37(10):1048-1053.

(收稿日期:2022-08-02 修回日期:2022-12-26)