

· 论 著 ·

血清 endostatin、AQP-4 对急性一氧化碳中毒后迟发性脑病的预测价值*

潘 婧¹, 钱海舟², 胡 威^{1△}

孝感市中心医院: 1. 急诊内科; 2. 神经内科, 湖北孝感 432003

摘要:目的 探讨内皮抑制素(endostatin)、水通道蛋白 4(AQP-4)对急性一氧化碳(CO)中毒后迟发性脑病的预测价值。方法 选取 2019 年 1 月至 2022 年 6 月于该院进行治疗的 90 例急性 CO 中毒患者作为研究组,根据疾病的严重程度将其分为轻度组($n=26$)、中度组($n=42$)、重度组($n=22$);根据是否发生迟发性脑病将其分为迟发性脑病组($n=26$)和非迟发性脑病组($n=64$);选取同期 90 例体检健康者作为对照组。观察比较各组血清 endostatin、AQP-4 水平,采用 Pearson 法分析急性 CO 中毒患者血清 endostatin 水平与 AQP-4 水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析急性 CO 中毒后发生迟发性脑病的影响因素。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 endostatin、AQP-4 水平对急性 CO 中毒后发生迟发性脑病的预测价值。结果 研究组患者血清 endostatin、AQP-4 水平显著高于对照组($P<0.05$),且二者均随着病情严重程度的增加逐渐升高($P<0.05$);迟发性脑病组血清 endostatin、AQP-4 表达水平显著高于非迟发性脑病组($P<0.05$)。急性 CO 中毒患者血清 endostatin 水平与 AQP-4 水平呈显著正相关($r=0.618, P<0.001$)。血清 endostatin、AQP-4、脑电图异常、头颅 MRI 异常、昏迷持续时间是急性 CO 中毒患者发生迟发性脑病的影响因素($P<0.05$)。血清 endostatin、AQP-4 二者联合预测急性 CO 中毒后发生迟发性脑病的曲线下面积(AUC)为 0.963,灵敏度为 88.46%,特异度为 98.42%,优于各自单独检测($P<0.05$)。结论 急性 CO 中毒患者血清 endostatin、AQP-4 表达上调,二者联合检测可较好地预测迟发性脑病的发生。

关键词:一氧化碳中毒; 内皮抑制素; 水通道蛋白 4; 迟发性脑病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.20.013

中图分类号:R595.1;R747.9

文章编号:1673-4130(2023)20-2498-05

文献标志码:A

Predictive value of serum endostatin and AQP-4 on delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning*

PAN Jing¹, QIAN Haizhou², HU Wei^{1△}

1. Department of Emergency Medicine; 2. Department of Neurology, Xiaogan Central Hospital, Xiaogan, Hubei 432003, China

Abstract: Objective To investigate the predictive value of endostatin and aquaporin 4 (AQP-4) on delayed encephalopathy after acute carbon monoxide (CO) poisoning. **Methods** Ninety patients with acute CO poisoning who were treated in this hospital from January 2019 to June 2022 were selected as research group, and grouped into mild group ($n=26$), moderate group ($n=42$) and severe group ($n=22$) according to the severity of the disease. Meanwhile, they were grouped into delayed encephalopathy group ($n=26$) and non delayed encephalopathy group ($n=64$) according to whether there was delayed encephalopathy. At the same time, 90 healthy subjects were regarded as control group. The levels of serum endostatin and AQP-4 in those groups were observed and compared; Pearson method was applied to analyze the correlation between serum endostatin level and AQP-4 level in patients with acute CO poisoning. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the influencing factors of delayed encephalopathy after acute CO poisoning. In addition, the predictive value of serum endostatin and AQP-4 levels on delayed encephalopathy after acute CO poisoning was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The levels of serum endostatin and AQP-4 in research group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The expression levels of serum endostatin and AQP-4 in patients with delayed encephalopathy group were obviously higher than those in patients with non delayed encephalopathy group ($P<0.05$). There was a obvious positive corre-

* 基金项目:湖北省孝感市科学技术局资助项目(XGKJ2020010005)。

作者简介:潘婧,女,主治医师,主要从事内外科急症方向研究。△ 通信作者, E-mail: leiiam87623@163.com。

lation between serum endostatin and AQP-4 levels in patients with acute CO poisoning ($r = 0.618, P = 0.001$). Serum endostatin, AQP-4, abnormal EEG, abnormal cranial MRI, and duration of coma were the influencing factors of delayed encephalopathy in patients with acute CO poisoning ($P < 0.05$). The AUC of serum endostatin combined with AQP-4 for predicting delayed encephalopathy after acute CO poisoning was 0.963, the sensitivity was 88.46%, and the specificity was 98.42%, which was superior to their separate detection ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of serum endostatin and AQP-4 is up-regulated in patients with acute CO poisoning, and the combined detection of the two could predict the occurrence of delayed encephalopathy.

Key words: acute carbon monoxide poisoning; endostatin; aquaporin 4; delayed encephalopathy; predictive value

急性一氧化碳(CO)中毒是由于吸入浓度过高的CO,其与血红蛋白结合形成碳氧血红蛋白,阻止了氧气的运输,以及细胞、组织对氧气的利用,从而导致局部缺氧^[1-2]。急性CO中毒是临床最常见的急症之一,大脑和心脏等高度依赖氧气和高代谢率的器官更容易受到CO毒性的影响,迟发性脑病是其最严重的并发症^[3]。迟发性脑病可能会导致神经系统功能障碍、记忆障碍、认知功能障碍、帕金森综合征等多种严重的临床症状,且死亡率高,给个人、家庭和社会带来巨大的经济负担^[4]。因此,准确预测急性CO中毒患者是否发生迟发性脑病,并积极采取有效措施,对患者的预后具有重要意义。endostatin是位于细胞外基质胶原XVII的羧基末端的相对分子质量为20 000的片段,可以被组织蛋白酶、基质金属蛋白酶、弹性蛋白酶等多种蛋白酶切割,具有抗血管生成、抗纤维化的功能^[5]。AQP-4属于AQP基因家族,由6个螺旋跨膜结构域和2个高度保守的天冬酰胺-脯氨酸-丙氨酸(Asn-Pro-Ala)基序组成,是中枢神经系统中最丰富的水通道蛋白,在神经退行性疾病、癌症、癫痫等多种疾病中发挥重要作用^[6]。然而,目前endostatin、AQP-4在急性CO中毒患者血清中的表达水平及与发生迟发性脑病的关系尚鲜见报道。因此,本研究通过检测血清endostatin、AQP-4的表达水平,分析二者联合检测对急性CO中毒后迟发性脑病发生的预测价值,以期改善患者预后提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年1月至2022年6月于本院治疗的96例急性CO中毒患者作为研究组,根据样本量估算公式排除6例不符合纳入标准的患者,选择其余90例作为研究组。纳入标准:(1)符合急性CO中毒相关诊断标准^[7];(2)年龄>18岁;(3)临床病史为患者本人或其家属提供并且临床资料完整。排除标准:(1)既往患有脑血管疾病患者;(2)既往有认知功能障碍、精神行为异常、癫痫、脑炎病史及颅内占位性疾病的患者;(3)伴有严重的心、肺、肝、肾功能不全患者;(4)合并感染性疾病、血液系统疾病、免疫功能障碍、恶性肿瘤患者。本研究过程遵循《世界医

学协会赫尔辛基宣言》相关伦理要求,所有研究对象对本研究内容知情同意,并自愿签署知情同意书。

根据急性CO中毒患者的严重程度^[8]进行分组:患者意识清楚为轻度组($n = 26$),有意识障碍及浅昏迷为中度组($n = 42$),中、重度昏迷为重度组($n = 22$)。对所有急性CO中毒患者进行3个月的随访。将急性CO中毒患者清醒一段时间后,再次出现精神及意识障碍、二便失禁、失明、失语、继发性癫痫等症状为主的神经功能障碍,且脑电图、肺部CT、CT或头颅磁共振成像(MRI)检查显示异常者判断为迟发性脑病^[9]。根据是否发生迟发性脑病将其分为迟发性脑病组($n = 26$)和非迟发性脑病组($n = 64$)。选取同期90例体检健康者作为对照组。收集各组年龄、性别、体重指数、高血压史、糖尿病史、脑电图、头颅MRI、肺部CT、昏迷持续时间等基本资料,以脑电图检查出现异常波形则为脑电图异常,新发肺部感染及出现肺水肿等影像学改变为肺部CT异常,基底节区出现水肿、坏死等,白质区域脱髓鞘影像学改变为头颅MRI异常。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 急性CO中毒患者入院2 h内、对照组体检当日静脉采血3~5 mL于干燥试管中,以3 500 r/min离心10 min(离心半径12 cm),分离血清后,分装于无菌EP管中,及时储存在4℃环境下备检。对于隔天再检测的样本,及时分装后冻存在-80℃冰箱中备检。

1.2.2 急性CO中毒患者血清endostatin、AQP-4水平的检测 采用Varioskan LUX多功能酶标仪(美国赛默飞公司)及对应试剂盒检测血清endostatin、AQP-4水平,endostatin酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(货号:ab100508)购自艾博抗上海贸易有限公司,AQP-4 ELISA试剂盒(货号:E-EL-H0490c)购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。检测过程严格按照试剂盒说明书进行标准品稀释、加样、温育、配液、洗涤、加酶、温育、洗涤、显色、终止、测定、计算等步骤。测定各样本的吸光度(A)值,绘制标准曲线,依据标准回归曲线计算患者血清endostatin、AQP-4水平。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS25.0 软件进行统计学分析,经正态性检验,计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较行 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或构成比表示,行 χ^2 检验;Pearson 法分析急性 CO 中毒患者血清 endostatin 水平与血清 AQP-4 水平之间的相关性;多因素 Logistic 回归分析急性 CO 中毒患者发生迟发性脑病的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 endostatin、AQP-4 水平对急性 CO 中毒患者发生迟发性脑病的预测价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组血清 endostatin、AQP-4 水平比较 与对照组相比,研究组患者血清 endostatin 和 AQP-4 水平显著升高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 endostatin、AQP-4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

时间	<i>n</i>	endostatin(ng/mL)	AQP-4(ng/mL)
对照组	90	4.82±1.36	62.54±12.93
研究组	90	9.71±4.25	98.41±33.82
<i>t</i>		10.396	9.386
<i>P</i>		0.001	<0.001

2.2 不同程度急性 CO 中毒患者血清 endostatin、AQP-4 水平比较 急性 CO 中毒轻度组患者血清 endostatin 和 AQP-4 水平显著低于中度组、重度组($P < 0.05$),中度组患者血清 endostatin 和 AQP-4 水平显著低于重度组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同程度急性 CO 中毒患者血清 endostatin、AQP-4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

严重程度	<i>n</i>	endostatin(ng/mL)	AQP-4(ng/mL)
轻度组	26	6.48±1.59	75.84±19.36
中度组	42	9.64±3.62 ^a	98.63±29.41 ^a
重度组	22	13.68±4.31 ^{ab}	124.66±36.87 ^{ab}
<i>F</i>		27.147	16.839
<i>P</i>		<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 急性 CO 中毒患者血清 endostatin 与 AQP-4 的相关性分析 Pearson 法分析显示,急性 CO 中毒患者血清 endostatin 水平与 AQP-4 水平呈显著正相关($r = 0.618, P < 0.001$)。

2.4 急性 CO 中毒后迟发性脑病组与非迟发性脑病组临床资料比较 急性 CO 中毒后迟发性脑病组与非迟发性脑病组脑电图异常、头颅 MRI 异常、昏迷持续时间、endostatin、AQP-4 比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者年龄、性别、体重指数,以及高血

压史、糖尿病史、肺部 CT 异常比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 急性 CO 中毒后迟发性脑病组与非迟发性脑病组临床资料比较[*n*(%)或 $\bar{x} \pm s$]

组别	非迟发性脑病组 (<i>n</i> =64)	迟发性脑病组 (<i>n</i> =26)	χ^2/t	<i>P</i>
年龄(岁)			0.004	0.950
<60	30(46.88)	12(46.15)		
≥60	34(53.12)	14(53.85)		
性别			0.634	0.426
男	31(48.44)	15(57.69)		
女	33(51.56)	11(42.31)		
体重指数(kg/m ²)	22.83±4.68	22.56±4.32	0.253	0.801
高血压史				
有	28(43.75)	13(50.00)	0.291	0.589
无	36(56.25)	13(50.00)		
糖尿病史			0.353	0.552
有	29(45.31)	10(38.46)		
无	35(54.69)	16(61.54)		
脑电图异常			34.123	<0.001
是	12(18.75)	22(84.62)		
否	52(81.25)	4(15.38)		
头颅 MRI 异常			22.465	<0.001
是	13(20.31)	19(73.08)		
否	51(79.69)	7(26.92)		
肺部 CT 异常			1.189	0.276
是	25(39.06)	7(26.92)		
否	39(60.94)	19(73.08)		
昏迷持续时间(h)	12.68±2.54	58.34±18.42	19.535	<0.001
endostatin(ng/mL)	8.74±1.24	12.06±2.38	8.672	<0.001
AQP-4(ng/mL)	84.64±26.53	132.31±35.49	6.983	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析急性 CO 中毒患者发生迟发性脑病的影响因素 以急性 CO 中毒患者是否发生迟发性脑病为因变量(赋值:是=1,否=0),以血清 endostatin(连续变量)、AQP-4(连续变量)、脑电图异常(赋值:是=1,否=0)、头颅 MRI 异常(赋值:是=1,否=0)、昏迷持续时间(连续变量)为自变量,将连续变量输入多元回归分析。采用逐步回归方法建立有显著意义的回归模型,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 endostatin、AQP-4、脑电图异常、头颅 MRI 异常、昏迷持续时间是急性 CO 中毒患者发生迟发性脑病的影响因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.6 血清 endostatin、AQP-4 对急性 CO 中毒患者发生迟发性脑病的预测价值 血清 endostatin 预测急性 CO 中毒患者发生迟发性脑病的曲线下面积

(AUC)为 0.874;血清 AQP-4 预测急性 CO 中毒患者发生迟发性脑病的 AUC 为 0.872;二者联合检测预测急性 CO 中毒患者发生迟发性脑病的 AUC 为

0.963,血清 endostatin、AQP-4 二者联合的预测价值优于单独预测($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 多因素 Logistic 回归分析急性 CO 中毒患者发生迟发性脑病的影响因素

影响因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
endostatin	1.149	0.326	12.415	<0.001	3.154	1.665~5.975
AQP-4	0.899	0.243	13.698	<0.001	2.458	1.527~3.958
脑电图异常	1.168	0.357	10.695	0.001	3.214	1.596~6.470
头颅 MRI 异常	0.506	0.169	8.972	0.002	1.659	1.191~2.310
昏迷持续时间	0.685	0.264	6.735	0.009	1.984	1.183~3.329

表 5 血清 endostatin、AQP-4 对急性 CO 中毒患者发生迟发性脑病的预测价值

变量	AUC	95%CI	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
endostatin	0.874	0.787~0.934	11.17 ng/mL	80.77	98.44	0.792
AQP-4	0.872	0.785~0.933	125.94 ng/mL	69.23	93.75	0.630
二者联合	0.963	0.900~0.991	—	88.46	98.42	0.869

注:—表示此项无数据。

3 讨论

CO 中毒是在封闭空间含碳产品的不完全燃烧产生的无色、无味、无刺激性的有毒气体被人体过量吸入后造成的中毒,是意外伤害的主要来源^[10]。急性 CO 中毒后造成大脑长时间缺氧,导致自由基大量生成,诱导脂质过氧化,从而致使迟发性脑病的发病率很高^[11]。目前,迟发性脑病临床治疗效果不佳,致残率和病死率居高不下^[12]。因此,迫切需要开发一种尽早评估急性 CO 中毒患者发生迟发性脑病的方法,以便及时调整临床治疗策略控制病情,这对 CO 中毒患者的治疗具有重大的现实意义。

endostatin 是一种天然存在的胶原蛋白片段,具有锌结合基序,在调节分子结构稳定性方面起着关键作用,其水平升高与心血管损伤、肿瘤、慢性炎症、动脉粥样硬化、慢性肾衰竭等多种疾病的发病机制密切相关^[13-14]。LAMATTINA 等^[15]研究发现,淋巴管平滑肌瘤病患者血清 endostatin 水平显著升高且与肺 CO 弥散能力和结节性硬化症密切相关。ZHAI 等^[16]研究发现,IgA 肾病患者的血清内皮抑素水平显著升高,且与疾病严重程度和预后不良相关。GRIF-FITHS 等^[17]研究发现,endostatin 在患有心肺疾病并发症肺动脉高压的新生儿血清中显著升高,为现有临床标准中较好的预测指标。本研究结果显示,急性 CO 中毒患者血清中的 endostatin 水平显著高于对照组,随着疾病严重程度的加重而升高,在发生迟发性脑病患者中的表达水平显著高于非迟发性脑病组,提示血清 endostatin 水平对于初步判断急性 CO 中毒患

者病情,评估严重程度及判断是否发生迟发性脑病具有一定的意义。

AQP 存在于各种器官中,参与调节水分运输,大脑中存在几种 AQP,其中最丰富的是 AQP-4,AQP-4 在血管周围星形胶质细胞中表达,对于血管周围脑脊液流动和蛋白质清除至关重要^[18]。ZHANG 等^[19]研究发现,敲除小鼠 AQP-4 基因可以减轻急性水中毒和缺血性中风引起的脑水肿,AQP-4 在调节穿过血脑屏障和脑-脑脊液界面的水交换中起着重要作用。ZHOU 等^[20]发现,血清 AQP-4 表达与视神经脊髓炎谱系障碍患者发作时神经功能损伤的严重程度之间存在相关,且高表达患者症状持续时间更长,病程更久,预后更差。

本研究结果显示,与对照组相比,研究组患者血清 AQP-4 水平显著升高,且 AQP-4 随着疾病严重程度的加重而升高,迟发性脑病组患者 AQP-4 水平显著高于非迟发性脑病组,提示 AQP-4 有望成为急性 CO 中毒患者预测和病情评估的潜在标志物;进一步研究显示,血清 endostatin 水平与 AQP-4 水平呈显著正相关,ROC 曲线分析结果显示,endostatin、AQP-4 二者联合预测急性 CO 中毒患者迟发性脑病的效能优于单独预测,表明二者联合对预测患者迟发性脑病发生具有较高的指导价值。有研究表明,脑电图异常、头颅 MRI 异常、昏迷持续时间是影响急性 CO 中毒患者发生迟发性脑病的影响因素^[21]。本研究通过多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 endostatin、AQP-4、脑电图异常、头颅 MRI 异常、昏迷持续时间

是急性 CO 中毒患者发生迟发性脑病的影响因素,提示应密切关注上述因素,以便及时对患者采取干预措施。

综上所述,血清 endostatin、AQP-4 水平可反映急性 CO 中毒患者病情变化,二者联合预测对急性 CO 中毒患者发生迟发性脑病有较好的参考价值。然而, endostatin、AQP-4 参与急性 CO 中毒的具体机制仍需进一步研究。本研究尚存在一些局限性,研究人群样本量相对较小,结果仍需多中心、大样本、前瞻性研究进一步证实。

参考文献

- [1] LIU Z, MENG H, HUANG J, et al. Acute carbon monoxide poisoning with low saturation of carboxyhaemoglobin: a forensic retrospective study in Shanghai, China[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1-12.
- [2] 彭雪, 芦琛璘, 卢滇楠. 氧气和一氧化碳在人血红蛋白迁移过程研究[J]. *化工学报*, 2020, 71(2): 724-735.
- [3] HUANG Y Q, PENG Z R, HUANG F L, et al. Mechanism of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(12): 2286-2295.
- [4] XIANG W, YANG Z, XUE H, et al. P2Y12 receptor-mediated microglia activation involved in delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(4): 6134-6143.
- [5] ZHANG Z, LIU X, SHEN Z, et al. Endostatin in fibrosis and as a potential candidate of anti-fibrotic therapy[J]. *Drug Deliv*, 2021, 28(1): 2051-2061.
- [6] PAN Q L, LIN F X, LIU N, et al. The role of aquaporin 4 (AQP4) in spinal cord injury[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 145(1): 1-7.
- [7] 急性一氧化碳中毒诊治专家共识组. 急性一氧化碳中毒诊治专家共识[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2022, 44(6): 481-486.
- [8] 张杨, 李翠红, 杜晓芹, 等. 高压氧治疗介入时机对中重度急性一氧化碳中毒患者预后的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(5): 523-527.
- [9] 张艳利, 王天红, 郭顺林, 等. 弥散峰度成像预测急性一氧化碳中毒迟发脑病[J]. *中国医学影像技术*, 2020, 36(2): 215-219.
- [10] ZHANG L, WU D, XU M, et al. Acute carbon monoxide poisoning in Shandong, China: an observational study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(13): 1539-1544.
- [11] HENRY T D, SATRAN D. Acute carbon monoxide poisoning and cardiac magnetic resonance: the future is now[J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2021, 14(9): 1771-1773.
- [12] JEON S B, SOHN C H, SEO D W, et al. Acute brain lesions on magnetic resonance imaging and delayed neurological sequelae in carbon monoxide poisoning[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(4): 436-443.
- [13] LI M, POPOVIC Z, CHU C, et al. Endostatin in renal and cardiovascular diseases[J]. *Kidney Dis (Basel)*, 2021, 7(6): 468-481.
- [14] ASIF S, RUGE T, LARSSON A, et al. Plasma endostatin correlates with hypoxia and mortality in COVID-19-associated acute respiratory failure[J]. *Biomark Med*, 2021, 15(16): 1509-1517.
- [15] LAMATTINA A M, POLI S, KIDAMBI P, et al. Serum endostatin levels are associated with diffusion capacity and with tuberous sclerosis-associated lymphangiomyomatosis[J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2019, 14(1): 1-5.
- [16] ZHAI Y, LONG X, GAO J, et al. Elevated endostatin expression is regulated by the piga immune complex and associated with disease severity of IgA nephropathy[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2021, 46(1): 31-40.
- [17] GRIFFITHS M, YANG J, EVERETT A D, et al. Endostatin and ST2 are predictors of pulmonary hypertension disease course in infants[J]. *J Perinatol*, 2020, 40(11): 1625-1633.
- [18] FILCHENKO I, BLOCHET C, BUSCEMI L, et al. Caveolin-1 regulates perivascular aquaporin-4 expression after cerebral ischemia[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8(1): 1-10.
- [19] ZHANG Y, XU K, LIU Y, et al. Increased cerebral vascularization and decreased water exchange across the blood-brain barrier in aquaporin-4 knockout mice[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6): 1-10.
- [20] ZHOU Y, XIE H, ZHAO Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission is an independent risk factor for the severity of neurological impairment at disease onset in patients with a first episode of neuromyelitis optica spectrum disorder[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 17(1): 1493-1503.
- [21] 朱琦, 杨越. 老年急性一氧化碳中毒迟发性脑病的临床特征及预后影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(19): 4676-4679.

(收稿日期: 2023-01-31 修回日期: 2023-05-21)