

• 论 著 •

Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 在急性脑出血患者血清中的蛋白表达水平及对预后的预测价值*

史华超, 汤 敏, 王庆丰[△]

溧阳市人民医院神经外科, 江苏溧阳 213300

摘 要:**目的** 探究血清轴突生长抑制因子 A(Nogo-A)、能量平衡相关蛋白(Adropin)、紧密连接蛋白 1(ZO-1)、血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)在急性脑出血患者中的蛋白表达水平及其对预后的预测效能。**方法** 选取 2020 年 4 月至 2022 年 5 月于该院接受治疗的 148 例急性脑出血患者作为研究组,另选取同时期来该院行一般体检的 150 例健康者作为对照组,进行回顾性分析,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)分别检测两组受试者血清 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 的蛋白表达水平并对比;采用 Spearman 相关系数分析血清 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 的蛋白表达水平与急性脑出血发生的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析以上 4 项指标联合检测对急性脑出血的诊断效能;另外对研究组患者进行为期 6 个月的随访,并按照预后情况分为良好组(91 例)与不良组(57 例),对比两组患者血清 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 的蛋白表达水平;采用 ROC 曲线验证联合检测对该类患者预后的预测效能。**结果** 相比于对照组,研究组血清 Nogo-A、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平明显升高,而 Adropin 蛋白表达水平明显降低(P 均 <0.05);经 Spearman 相关系数分析显示,血清 Nogo-A、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平与急性脑出血的发生率呈正相关($P<0.05$),而 Adropin 蛋白表达水平则与急性脑出血的发生率呈负相关(P 均 <0.05);ROC 曲线验证显示, Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平联合检测对评估急性脑出血具有较高的诊断效能,灵敏度、特异度分别为 92.57%、90.67%;相比于良好组,不良组血清 Nogo-A、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平明显升高,而 Adropin 蛋白表达水平明显降低(P 均 <0.05);ROC 曲线结果显示,相比于单一检测, Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平联合检测的曲线下面积更大($P<0.05$),灵敏度为 84.21%、特异度为 89.01%。**结论** Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白在急性脑出血患者中均异常表达,并且 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平均与急性脑出血的发生存在密切联系。联合 4 项指标检测不仅能够辅助临床准确判断是否存在急性脑出血,同时对预测患者预后也具有重要临床价值。

关键词:急性脑出血; 轴突生长抑制因子 A; 紧密连接蛋白 1; 血管生成素样蛋白 4
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.02.013 **中图法分类号:**R446.1
文章编号:1673-4130(2024)02-0188-06 **文献标志码:**A

Protein expression levels of Nogo-A, Adropin, ZO-1 and ANGPTL4 in serum of patients with acute cerebral hemorrhage and their predictive value for prognosis*

SHI Huachao, TANG Min, WANG Qingfeng[△]

Department of Neurosurgery, Liyang People's Hospital, Liyang, Jiangsu 213300, China

Abstract:**Objective** To explore the protein expression levels of serum neurite outgrowth inhibitor-A (Nogo-A), energy balance related protein (Adropin), zonula occludens-1 (ZO-1) and angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) in patients with acute cerebral hemorrhage and their predictive efficacy for prognosis.
Methods A total of 148 patients with acute cerebral hemorrhage treated in the hospital from April 2020 to May 2022 were selected as the study group, and another 150 healthy people who came to the hospital for general physical examination during the same period were selected as the control group, and a retrospective analysis was conducted. The protein expression levels of Nogo-A, Adropin, ZO-1 and ANGPTL4 in serum of the two groups were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and compared. Spearman correlation coefficient was used to analyze the correlation between serum Nogo-A, Adropin, ZO-1, ANGPTL4 protein

* 基金项目:江苏省卫生健康委员会科研课题(2021MSKT20)。
作者简介:史华超,男,主治医师,主要从事颅脑外伤、脑血管病、脑肿瘤方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: zrr8r3@sina.com。

expression levels and the occurrence of acute cerebral hemorrhage. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic efficacy of the combined detection of the above four indicators for acute cerebral hemorrhage. In addition, patients in the study group were followed up for 6 months, and were divided into good group (91 cases) and poor group (57 cases) according to the prognosis. Serum protein expression levels of Nogo-A, Adropin, ZO-1 and ANGPTL4 were compared between the two groups. ROC curve was used to verify the predictive efficacy of the combined detection for the prognosis of these patients. **Results** Compared with the control group, the protein expression levels of Nogo-A, ZO-1 and ANGPTL4 in the study group were significantly increased, while the protein expression level of Adropin was significantly decreased (all $P < 0.05$). Spearman correlation coefficient analysis showed that serum Nogo-A, ZO-1, ANGPTL4 protein expression levels were positively correlated with the incidence rate of acute cerebral hemorrhage, while Adropin protein expression level was negatively correlated with the incidence rate of acute cerebral hemorrhage (all $P < 0.05$). ROC curve verification showed that the combined detection of Nogo-A, Adropin, ZO-1 and ANGPTL4 protein expression levels had high diagnostic efficacy in the evaluation of acute cerebral hemorrhage, with the sensitivity and the specificity of 92.57% and 90.67%, respectively. Compared with good group, the protein expression levels of Nogo-A, ZO-1 and ANGPTL4 in poor group were significantly higher, while the protein expression level of Adropin was significantly decreased (all $P < 0.05$). ROC curve showed that compared to single detections, the area under the curve of the combined detection of protein expression levels of Nogo-A, Adropin, ZO-1 and ANGPTL4 was larger ($P < 0.05$), with the sensitivity of 84.21% and the specificity of 89.01%. **Conclusion** The protein expression levels of Nogo-A, Adropin, ZO-1 and ANGPTL4 are abnormal in patients with acute cerebral hemorrhage, and the protein expression levels of Nogo-A, Adropin, ZO-1 and ANGPTL4 are closely related to the development of acute cerebral hemorrhage. The combined detection of the four indicators could not only assist clinical accurate judgment of acute cerebral hemorrhage, but also have important clinical value in predicting the prognosis of patients.

Key words: acute cerebral hemorrhage; neurite outgrowth inhibitor-A; zonula occludens-1; angiopoietin-like protein 4

急性脑出血作为一种由脑内血管破裂引发的脑内出血,患者发病后在短时间内大量出血挤压脑组织,从而导致脑组织水肿甚至坏死,严重威胁着患者的生命安全^[1]。据临床研究调查显示,急性脑出血通常与脑血管的病理性变化具有密切联系,因此通过安全、有效的检测手段对急性脑出血诊断及预后预测具有重要意义^[2-3]。结合国内外研究显示,轴突生长抑制因子(Nogo-A)可在人体中通过抑制神经轴突的生长从而改善受损神经^[4];而能量平衡相关蛋白(Adropin)作为一种分泌型蛋白,已被证实可通过调节能量平衡基因从而参与多种心脑血管疾病的发病过程^[5];另外紧密连接蛋白 1(ZO-1)作为一项能够反映颅脑损伤的因子,主要参与维持血脑屏障结构完整^[6];而血管生成素样蛋白 4(ANGPTL4)同 Adropin 类似,均作为一种分泌型蛋白,可高度表达于人体肝脏、脂肪组织当中,并通过介导氧化应激、炎症反应等参与脑血管疾病的发展过程^[7]。但目前 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 在急性脑出血患者中的研究仍为少数,因此本研究通过探究以上 4 项指标在急性脑出血患者中的蛋白表达意义及对预后的预测价

值,为深入了解急性脑出血的相关机制并提供有效的预后指标奠定理论基础。

1 资料及方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 4 月至 2022 年 5 月在本院接受治疗的 148 例急性脑出血患者作为研究组,另选取同时期来本院行一般体检的 150 例健康者作为对照组,进行回顾性分析。研究组中,男 87 例,女 61 例;年龄 44~76 岁,平均(58.65±9.23)岁;体质指数 21.23~24.46 kg/m²,平均(23.18±1.34) kg/m²;71 例合并高血压;58 例合并糖尿病;62 例合并高血脂。对照组中,男 86 例,女 64 例;年龄 44~75 岁,平均(58.34±9.32)岁;体质指数 21.19~24.50 kg/m²,平均(23.21±1.31) kg/m²;68 例合并高血压;60 例合并糖尿病;63 例合并高血脂。两组患者基线资料差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有受试者均对本研究知情,并同意本研究使用其临床资料及一般信息,本研究经本院伦理委员会批准进行。

纳入标准:(1)结合临床症状并经影像学检查后,符合《中国脑出血诊治指南(2019)》^[8]中关于急性脑

出血的诊断标准;(2)发病时间在 24 h 内;(3)首次发病;(4)具有完整的影像学及临床生化资料。排除标准:(1)合并脑部肿瘤疾病者;(2)合并精神系统功能障碍者;(3)有既往脑出血病史者;(4)由脑外伤等外界因素导致的脑出血者。

1.2 方法

1.2.1 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白检测方法 采用蛋白免疫印迹法测定受试者血清 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平。采集受试者清晨空腹状态静脉血 5 mL,采用离心机(北京医用离心机厂)按照 3 500 r/min、半径 15 cm 参数离心 10 min,离心完毕后分离上层血清,并置入-20 ℃的环境下储存以备。加入 RIPA 裂解液并放入 95 ℃水中变性 5 min,蛋白样品采用 SDS-PAGE 分离后进行转膜,用脱脂奶粉(5%)固定 1 h,然后使膜与 GAPDH 一抗稀释液孵育,4 ℃下孵育至过夜。重复清洗膜并加入辣根过氧化物酶标记二抗稀释液,置于室温环境下持续孵育 2 h。添加 ECL 试剂进行显色,曝光后采用 Image J 软件对蛋白条带灰度值进行分析。

1.2.2 随访及预后评估方法 随访人员由 3 名具有 5 年以上资质的护士组成,对所有患者治疗后进行为期 6 个月的随访观察,最后 1 例随访截止时间为 2022 年 11 月;采用格拉斯哥预后(GOS)评分^[9]对所有患者的预后情况进行评估,其中随访期间死亡记为 1 分;随访期间一直处于植物状态记为 2 分;重度残疾记为 3 分;可在家人、护工的保护下独立生活的轻度残疾记为 4 分;恢复良好且能够正常生活记为 5 分。将 GOS 评分>4 分患者视为预后良好并纳入良好组,≤4 分患者视为预后不良并纳入不良组。经统计,截

止随访结束,研究组可分为良好组 91 例及不良组 57 例。

1.3 统计学处理 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线验证 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白联合检测对急性脑出血患者预后的预测效能;采用 Spearman 相关系数分析血清 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平与急性脑出血发生的相关性。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组血清 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平对比 相比于对照组,研究组血清 Nogo-A、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平升高(*P*<0.05),而 Adropin 蛋白表达水平降低(*P*<0.05),见表 1。

2.2 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平与急性脑出血发生的相关性 经 Spearman 相关系数分析显示,血清 Nogo-A、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平与急性脑出血的发生率呈正相关(*r*=0.618、0.701、0.682,均 *P*<0.001),而 Adropin 蛋白表达水平则与急性脑出血的发生率呈负相关(*r*=-0.667,*P*<0.001)。

2.3 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平单独及联合检测对急性脑出血的诊断价值 经 ROC 曲线验证显示,Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平单独及联合检测对评估急性脑出血具有较高的诊断效能,且灵敏度及特异度均较高,见表 2、图 1。

表 1 研究组与对照组血清 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Nogo-A 蛋白(ng/mL)	Adropin 蛋白(μg/mL)	ZO-1 蛋白(pg/mL)	ANGPTL4 蛋白(ng/mL)
研究组	148	167.67±15.63	1.43±0.45	311.23±62.34	13.75±2.11
对照组	150	105.81±13.57	3.67±0.51	146.43±55.52	8.39±0.98
<i>t</i>		36.497	-40.183	24.106	28.184
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平单独及联合检测对急性脑出血的诊断价值

项目	曲线下面积	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数
Nogo-A 蛋白	0.734	0.679~0.783	72.97	75.33	153.87 ng/mL	0.483
Adropin 蛋白	0.807	0.758~0.850	85.81	77.33	1.99 μg/mL	0.631
ZO-1 蛋白	0.776	0.725~0.822	81.08	76.67	198.97 pg/mL	0.578
ANGPTL4 蛋白	0.774	0.722~0.820	81.76	72.00	11.01 ng/mL	0.538
4 项联合	0.923	0.887~0.951	92.57	90.67	—	0.832

注:—表示无数据。

2.4 良好组与不良组血清 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平对比 相比于良好组,不良

组血清 Nogo-A、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平更高($P<0.05$),而 Adropin 蛋白表达水平降低($P<0.05$),见表 3。

2.5 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平单独及联合检测对急性脑出血预后的预测效

能 相比于单一检测,Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平联合检测的曲线下面积更大($P<0.05$),说明联合检测对预测急性脑出血患者预后具有更高效能,见表 4、图 2。

表 3 良好组与不良组血清 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Nogo-A 蛋白(ng/mL)	Adropin 蛋白(μg/mL)	ZO-1 蛋白(pg/mL)	ANGPTL4 蛋白(ng/mL)
良好组	91	121.23±13.28	3.11±1.63	178.52±51.24	9.78±1.02
不良组	57	157.79±14.34	1.67±0.48	294.33±58.34	12.19±1.87
<i>t</i>		-15.803	6.489	-12.679	-10.133
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平单独及联合检测对急性脑出血预后的预测效能

项目	曲线下面积	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数
Nogo-A 蛋白	0.758	0.681~0.825	80.70	65.93	130.54 ng/mL	0.466
Adropin 蛋白	0.644	0.561~0.721	78.95	54.95	2.09 μg/mL	0.339
ZO-1 蛋白	0.744	0.666~0.812	77.19	73.63	235.3 pg/mL	0.508
ANGPTL4 蛋白	0.682	0.600~0.756	75.44	64.84	10.22 ng/mL	0.403
4 项联合	0.842	0.774~0.897	84.21	89.01	—	0.732

注:—表示无数据。

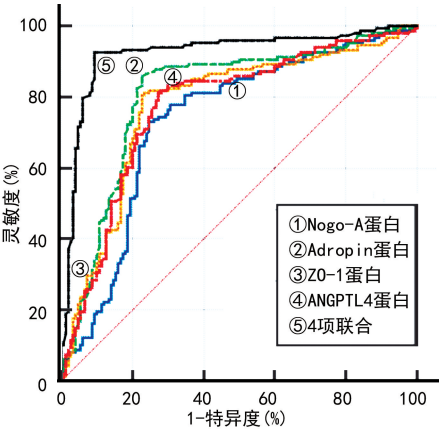


图 1 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平单独及联合检测诊断急性脑出血的 ROC 曲线图

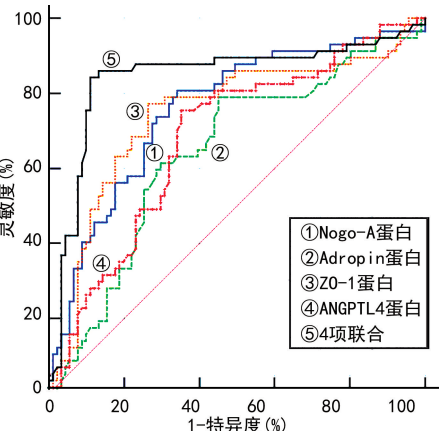


图 2 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白单独及联合检测预测急性脑出血预后的 ROC 曲线图

3 讨 论

急性脑出血作为临床中一种常见的严重脑血管疾病,在患者发病后常表现为颅内压急剧升高,同时伴有头痛、恶心、不同程度的意识障碍,严重的还会导致偏瘫、心率及呼吸的改变,造成患者死亡,据不完全统计显示,在急性脑出血发病后的 3 个月内,病死率在 2.5%~17.0%,且近 1/3 的患者会出现认知功能障碍,严重影响患者的生命质量及身心健康^[10]。另外根据临床调查结果显示,急性脑出血多是由高血脂、糖尿病、高血压等心脑血管疾病造成的血管病变,或因年龄增长导致的血管老化等所引发的一种病理性疾病,往往在情绪激动、过度劳累后发病^[11]。目前临床中对于急性脑出血患者的治疗主要通过手术清除血肿,对颅内占位进行有效清除,并进一步改善该类患者的预后^[12]。但在早期明确急性脑出血的发生并通过有效的检测手段对患者预后进行预测也极为重要。基于此,本研究通过纳入 148 例急性脑出血患者,观察血清 Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白在该类患者中的表达意义及对预测的预后价值,为有效预测急性脑出血患者预后情况并及时采取针对性干预措施提供依据。

本研究结果显示,相比于对照组,研究组血清 Nogo-A 蛋白表达水平明显升高,且 Nogo-A 蛋白表达水平与急性脑出血的发生率呈正相关($P<0.05$),主要是由于 Nogo-A 作为 Nogo 的亚型,属于髓鞘磷

脂蛋白,对神经轴突的生长起到抑制作用,从而阻碍神经细胞修复,由此能够进一步说明,因受颅内出血的影响,患者神经损伤程度加重,Nogo-A 随之大量释放参与氧化应激反应来保护神经元,因此表现为急性脑出血患者 Nogo-A 蛋白表达水平升高^[13]。另外,研究组血清 ZO-1 蛋白表达水平同样明显升高,且 ZO-1 蛋白表达水平与急性脑出血的发病率呈正相关($P<0.05$),KUO 等^[14]在研究中表示,ZO-1 作为表达于内皮细胞膜深层的紧密连接蛋白,其可参与构建血脑屏障并维持屏障的完整性,因此当患者发生急性脑出血时,大量的脑组织因缺血缺氧对血脑屏障造成破坏,导致大量的 ZO-1 随之释放入血,造成急性脑出血患者血清可检测到 ZO-1 蛋白表达水平上升。而研究组血清 ANGPTL4 蛋白表达水平同样明显高于对照组,且 ANGPTL4 蛋白表达水平与急性脑出血的发生率呈正相关($P<0.05$),相关研究结果显示,ANGPTL4 在机体内主要发挥介导氧化应激、炎症反应的作用,因此在急性脑出血患者中由于炎症反应的介导作用促使 ANGPTL4 蛋白表达水平急剧上升,表现为研究组的 ANGPTL4 蛋白表达水平明显增高^[15]。另外研究组 Adropin 蛋白表达水平明显低于对照组,且 Adropin 蛋白表达水平与急性脑出血的发生率呈负相关($P<0.05$),YANG 等^[16]在研究中表示,Adropin 作为一种分泌型蛋白,其可参与微血管样结构生成、血管内皮增殖等活动,因此当 Adropin 蛋白表达水平降低时,说明其无法对破损的脑血管结构进行有效修复。以上学者的研究结果均在本研究中得到了证实,且经 ROC 曲线验证显示,Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平联合检测能够有效诊断急性脑出血的发生,这与以上 4 项血清因子参与脑血管结构生成、修复具有密切联系。

另外对 148 例患者的预后进行分析显示,不良组血清 Nogo-A、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平明显高于良好组,而 Adropin 蛋白表达水平明显低于良好组(均 $P<0.05$)。其内在机制主要是由于受中枢神经系统损伤影响,Nogo-A 通过微管动力学阻碍轴突生长、轴突细胞增殖,从而减缓神经细胞自我修复能力,因此表现为不良组患者的 Nogo-A 蛋白表达水平更高^[17]。另外对于预后不良的患者来说,因其神经功能、神经细胞恢复不完全,导致结构不完整的血脑屏障不断释放内容物 ZO-1,因此表现为不良组患者血清 ZO-1 仍处于较高水平^[18]。而对于 ANGPTL4,在 SINGH 等^[19]的基础研究中指出,通过下调小鼠脂肪组织中的 ANGPTL4 蛋白表达,能够观察到炎症反应明显减轻,而过量的 ANGPTL4 会在脑血管系统中形成普遍或局部的淀粉样蛋白沉积,导致脑灌注减少,

减缓缺血性损伤的修复,因此不良组的 ANGPTL4 蛋白表达水平更高。但相对于良好组,不良组的 Adropin 蛋白表达水平明显降低,其主要是由于 Adropin 可减轻血管内皮功能损伤,从而对血脑屏障产生保护作用,而 Adropin 蛋白表达水平降低就无法有效促进血管内皮修复,从而导致预后不良^[20]。另外同样经本研究 ROC 曲线验证后显示,Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 蛋白表达水平联合检测对急性脑出血患者预后具有较高的预测效能,主要与以上指标参与脑血管修复过程具有重要关系。本研究的标本均收集于本院,缺乏其他医疗机构的病例标本,可能会造成研究数据偏差,导致研究具有一定的局限性,后续应在多个医疗机构收集标本进行大样本多中心研究。

综上所述,Nogo-A、Adropin、ZO-1、ANGPTL4 的蛋白表达水平在急性脑出血患者及预后不良的患者中均具有特异性表现,4 项指标联合检测不仅能够辅助诊断急性脑出血的发生,同时对预测该类患者的预后也具有较高的临床价值,值得在临床推广使用。

参考文献

[1] MINHAS J S,PANERAI R B,SWIENTON D,et al. Feasibility of improving cerebral autoregulation in acute intracerebral hemorrhage (BREATHE-ICH) study: results from an experimental interventional study [J]. Int J Stroke,2020,15(6):627-637.

[2] LONG B,GOTTLIEB M. Early decrease in blood pressure after acute intracerebral hemorrhage [J]. Acad Emerg Med,2022,29(5):671-673.

[3] SHIGA Y,AOKI S,TASAKA S,et al. Diffusion-weighted imaging hyperintensities in acute and subacute-phase intracerebral hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2022,31(8):106549.

[4] MEHROTRA S,PIERCE M L,CAO Z,et al. Antilattoxin-stimulated neurite outgrowth involves the brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-tropomyosin related kinase B (TrkB) signaling pathway[J]. J Nat Prod,2022,85(3): 562-571.

[5] LEE M J,ZHU J,AN J H,et al. A transcriptomic analysis of cerebral microvessels reveals the involvement of Notch1 signaling in endothelial mitochondrial-dysfunction-dependent BBB disruption[J]. Fluids Barriers CNS, 2022,19(1):64-72.

[6] ZENG X,HE G,YANG X,et al. Zebularine protects against blood-brain-barrier (BBB) disruption through increasing the expression of zona occludens-1 (ZO-1) and vascular endothelial (VE)-cadherin [J]. Bioengineered, 2022,13(2):4441-4454.

[7] QIU Z, YANG J, DENG G, et al. Angiopoietin-like 4 promotes angiogenesis and neurogenesis in a mouse model of acute ischemic stroke[J]. Brain Res Bull, 2021, 168(1): 156-164.

[8] 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. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 994-1005.

[9] 陈慧敏, 姚梦雅, 黄利民, 等. 红细胞分布宽度和血小板分布宽度联合格拉斯哥昏迷评分对重度创伤性颅脑损伤患者预后的评估价值[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(5): 493-497.

[10] 王旭生, 周祥, 郭言, 等. 急性高血压性脑出血术后患者抑郁及其危险因素分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2020, 28(7): 513-517.

[11] 王晓晨, 王思慧, 赵雪宁, 等. 急性脑出血“动态点征”区域 CT 灌注参数定量评估水肿扩大[J]. 中国医学影像技术, 2022, 38(8): 1134-1138.

[12] KASE C S, HANLEY D F. Intracerebral hemorrhage: advances in emergency care[J]. Neurol Clin, 2021, 39(2): 405-418.

[13] METZDORF K, FRICKE S, BALIA M T, et al. Nogo-a modulates the synaptic excitation of hippocampal neurons in a Ca^{2+} -dependent manner[J]. Cells, 2021, 10(9): 2299.

[14] KUO W T, ZUO L, ODENWALD M A, et al. The tight

junction protein ZO-1 is dispensable for barrier function but critical for effective mucosal repair[J]. Gastroenterology, 2021, 161(6): 1924-1939.

[15] 赵锦华, 杨霖崧, 吴亚欣, 等. 急性脑出血并发癫痫患者血清 ANGPTL4、VEGF-A 表达及与其认知功能的关系[J]. 医学临床研究, 2022, 39(3): 468-471.

[16] YANG C, LAVAYEN B P, LIU L, et al. Neurovascular protection by adropin in experimental ischemic stroke through an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism[J]. Redox Biol, 2021, 22(48): 102197.

[17] 杨洋, 刘梦兰, 孟仁亮, 等. 脑出血模型大鼠 PirB 和 NogoA 表达与神经功能缺损[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(20): 3202-3206.

[18] 张滨, 孟伟, 高维军, 等. 高血压脑出血患者血清 Adropin ZO-1 水平变化及临床意义[J]. 河北医学, 2021, 27(10): 1643-1647.

[19] SINGH A K, CHAUBE B, ZHANG X, et al. Hepatocyte-specific suppression of ANGPTL4 improves obesity-associated diabetes and mitigates atherosclerosis in mice[J]. J Clin Invest, 2021, 131(17): e140989.

[20] 刘晓倩, 陶臻臻, 赵晓秋, 等. 老年 OSAHS 患者 Periotin、Adropin 水平与睡眠呼吸参数、血管内皮功能、颈动脉 IMT 的关系[J]. 浙江医学, 2022, 44(8): 826-830.

(收稿日期: 2023-07-08 修回日期: 2023-10-29)

(上接第 187 页)

[14] PATEL U K, KODUMURI N, DAVE M, et al. Stroke-associated pneumonia: a retrospective study of risk factors and outcomes[J]. Neurologist, 2020, 25(3): 39-48.

[15] 任向利, 任向杰, 马雪静, 等. 血清血红蛋白清道夫受体可溶性 CD163 联合中性粒细胞与淋巴细胞比值预测卒中相关性肺炎患者预后的价值[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(2): 18-22.

[16] 张双双, 潘茜, 高原, 等. 眼针对脑缺血再灌注损伤(CIRI)大鼠脑组织趋化因子 CCR2/CCL2 表达的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(7): 1-3.

[17] 赵倩, 高霖, 王长谦, 等. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者外周血单核细胞亚群 CX3CR1 表达的变化及意义[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2021, 41(3): 328-333.

[18] 季丹, 何晓刚, 汪刚, 等. MCP-1/CCR2 信号途径介导酒精诱导的乳腺癌血管新生[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(6): 969-976.

[19] TSUTSUMI K U, INOUE T, FUTAKUCHI A, et al.

Decreased MCP-1/CCR2 axis-mediated chemotactic effect of conjunctival fibroblasts after transdifferentiation into myofibroblasts[J]. Exp Eye Res, 2018, 170(1): 76-80.

[20] WITHERS A S, GRIEVE A, LOVELAND J A. Correlation of white cell count and CRP in acute appendicitis in paediatric patients[J]. S Afr J Surg, 2019, 57(4): 40-41.

[21] 倪春燕, 王建军, 李美丽. HMGB1、GM-CSF、CRP、LDH 在难治性肺炎支原体肺炎患儿中的表达及相关性研究[J]. 实用预防医学, 2022, 29(7): 874-876.

[22] 何岱昆, 沈雪婷, 王丽娜, 等. 基线 CRP、NLR 和 LER 对急性脑梗死患者发生吸入性肺炎的预测价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(12): 1635-1641.

[23] 翁翠琦, 陈玉梅, 蒋蕾, 等. 小儿肺炎支原体肺炎血清 CRP、PCT、ESR 水平与病情严重程度的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(8): 1220-1223.

(收稿日期: 2023-06-02 修回日期: 2023-10-10)