

• 论 著 •

血清 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值结合 MRA 与 脑梗死再发的关系研究^{*}

刘 娜¹, 彭爱妮¹, 吴 晶¹, 徐寿成¹, 于 明²

1. 镇江市第一人民医院神经内科, 江苏镇江 210031; 2. 江苏大学附属江滨医院神经内科, 江苏镇江 210031

摘 要:目的 探讨血清 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值结合磁共振血管造影(MRA)与脑梗死再发的相关性及预测作用。方法 选取镇江市第一人民医院 2021 年 1 月至 2022 年 2 月收治的急性脑梗死患者 153 例,测定患者 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值, MRA 评估血管狭窄评分、侧支循环充盈评分, 对患者进行 1 年随访, 其中 34 例脑梗死再发患者作为脑梗死再发组, 107 例脑梗死未再发患者作为脑梗死未再发组, 排除其他各种原因失访 12 例患者, 并绘制各指标用于预测患者脑梗死再发的受试者工作特征(ROC)曲线。结果 脑梗死再发组 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值明显高于脑梗死未再发组($P<0.05$); 脑梗死再发组血管狭窄评分、侧支循环充盈评分均低于脑梗死未再发组($P<0.05$)。患者脑梗死再发与 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧支循环充盈评分均有关($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧支循环充盈评分预测患者脑梗死再发的曲线下面积(AUC)分别为 0.975、0.889、0.935, 三者联合预测患者脑梗死再发的 AUC 为 0.994, 显著高于各指标单独预测患者脑梗死复发的 AUC。结论 血清 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值结合 MRA 血管狭窄评分、侧支循环充盈评分诊断脑梗死再发效能较高, 对脑梗死再发具有预测价值。

关键词: CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值; 磁共振血管造影; 血管狭窄评分; 侧支循环充盈评分; 脑梗死再发

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.02.015

中图法分类号: R743.33

文章编号: 1673-4130(2024)02-0199-05

文献标志码: A

Relationship between serum CD4⁺/CD8⁺T lymphocyte ratio combined with MRA and recurrence of cerebral infarction^{*}

LIU Na¹, PENG Aini¹, WU Jing¹, XU Shoucheng¹, YU Ming²

1. Department of Neurology, Zhenjiang First People's Hospital, Zhenjiang, Jiangsu 210031, China; 2. Department of Neurology, Jiangbin Hospital Affiliated to Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 210031, China

Abstract: Objective To investigate the correlation and predictive effect of serum CD4⁺/CD8⁺T lymphocyte ratio combined with magnetic resonance angiography (MRA) on recurrence of cerebral infarction. **Methods** A total of 153 patients with acute cerebral infarction admitted to the Zhenjiang First People's Hospital from January 2021 to February 2022 were selected. CD4⁺/CD8⁺T lymphocyte ratio of patients was determined, vascular stenosis score and collateral circulation filling score were evaluated by MRA. The patients were followed up for 1 year, including 34 patients with recurrent cerebral infarction as recurrent cerebral infarction group, 107 patients without recurrent cerebral infarction as the non-recurrent cerebral infarction group, 12 patients were excluded due to other causes of loss of follow-up, and the receiver operating characteristic (ROC) curve for using the indicators to predict the recurrent cerebral infarction was drawn. **Results** The CD4⁺/CD8⁺T lymphocyte ratio in recurrent cerebral infarction group was significantly higher than that in non-recurrent cerebral infarction group ($P<0.05$). Vascular stenosis score and collateral circulation filling score in recurrent cerebral infarction group were lower than those in non-recurrent cerebral infarction group

^{*} 基金项目: 江苏省卫生健康委科研项目(Z2021031); 江苏大学临床医学科技发展基金项目(JLY2021005); 镇江市第一人民医院院级科研基金(KFB2022002)。

作者简介: 刘娜, 女, 主任医师, 主要从事脑血管病研究。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231026.1436.004.html\(2023-10-26\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231026.1436.004.html(2023-10-26))

($P<0.05$). The recurrence of cerebral infarction was correlated with $CD4^+/CD8^+$ T lymphocyte ratio, vascular stenosis score and collateral circulation filling score ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of $CD4^+/CD8^+$ T lymphocyte ratio, vascular stenosis score, and collateral circulation filling score to predict recurrent cerebral infarction was 0.975, 0.889, and 0.935, respectively, and the AUC of recurrent cerebral infarction was 0.994 when combined with the three factors. The AUC of cerebral infarction recurrence was significantly higher than that of each index alone. **Conclusion** Serum $CD4^+/CD8^+$ T lymphocyte ratio combined with MRA vascular stenosis score and collateral circulation filling score have high efficacy in the diagnosis of recurrent cerebral infarction, which have predictive value for recurrent cerebral infarction.

Key words: $CD4^+/CD8^+$ T lymphocyte ratio; magnetic resonance angiography; vascular stenosis score; collateral circulation filling score; recurrence of cerebral infarction

脑梗死复发是指脑梗死后再次出现新的神经系统症状或原有症状加重,其致残率、病死率明显高于初次发病^[1],因此,脑卒中的二级预防越来越受到关注。脑卒中后免疫机制失衡,T淋巴细胞具有抑制炎症反应及维持免疫稳态作用^[2], $CD4^+/CD8^+$ T 淋巴细胞比值改变加重炎症细胞募集,导致微血管闭塞和小血管顺应性降低,这种现象出现迅速而且持续时间长,增加了脑梗死再发的概率。脑组织侧支循环是指颅内动脉严重狭窄或闭塞时,脑血流依赖于其他血管吻合形成旁路,从而实现缺血区的血流灌注补偿。大脑中动脉是大脑的主要供血动脉,有效评价大脑中动脉侧支循环可为评估病情提供参考。高分辨率磁共振血管造影(MRA)是能够活体检测颅内血管狭窄程度的无创成像技术,在临床上用于评估缺血半暗带周围血流灌注情况,判断血管狭窄程度和侧支循环的开放情况^[3]。缺血再灌注损伤后免疫失衡造成炎症细胞过活跃堆积,狭窄血管或侧支循环较差血管会出现血栓形成,再次发生脑梗死^[4]。目前关于淋巴细胞水平、血管狭窄及侧枝循环充盈情况与患者预后关系有一定研究,但鲜见其与脑梗死再发的关系报道,本研究探讨血清 $CD4^+/CD8^+$ T 淋巴细胞比值和血管狭窄程度、侧枝循环充盈情况与脑梗死再发之间的关系,旨在为患者脑梗死再发提供新的评估方向。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2022 年 2 月镇江市第一人民医院收治的急性脑梗死患者 153 例作为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》诊断标准^[5];(2)年龄>18 岁;(3)患者或家属能够配合随访;(4)无心、肝、肾等重要器官严重功能障碍。排除标准:(1)不能应用抗血小板聚集或抗凝药物进行脑梗死二级预防;(2)长期使用免疫抑制或其他存在影响 $CD4^+/CD8^+$ T 淋巴细胞比值的疾病;(3)存在颅内其他病变,如肿瘤、血管畸

形等。研究对象进行 1 年随访,其中脑梗死再发 34 例患者作为脑梗死再发组,脑梗死未再发 107 例患者作为脑梗死未再发组,排除其他各种原因失访的 12 例患者。再发性脑梗死评定符合文献[6]关于再发性脑梗死的诊断标准。本研究符合《医界医学协会赫尔辛基宣言》,经镇江市第一人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集两组患者的临床资料,包括患者年龄、性别、梗死部位、卒中类肝素药物治疗急性缺血性脑卒中试验(TOAST)分型、美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)评分,并比较两组患者临床资料情况。

1.2.2 外周血 $CD4^+/CD8^+$ T 淋巴细胞比值测定 于患者入院 24 h 内用抗凝管抽取空腹的静脉血 4 mL,离心半径 30 cm 转速 12 000 r/min,15 min 后取上清。采用荧光抗体对淋巴细胞进行标记,应用 FACS Calibur 流式细胞仪及 CellQuest 软件(BD 公司)测定和分析血样,得到 $CD4^+/CD8^+$ T 淋巴细胞比值。

1.2.3 MRA 评估血管狭窄、侧枝循环充盈情况 应用 Ingenia II 飞利浦磁共振采用 8 通道专用线圈行三维时间飞跃法进行 MRA 扫描定位,扫描范围为主动脉弓至颅顶。参数设置为重复时间 22 ms、回波时间 3.5 ms、激励次数 1 次、矩阵为 330 mm×220 mm、层厚 0.6 mm、层数 140。然后于动脉狭窄横轴位处行黑血技术高分辨率纵向弛豫时间加权像(T1WI)、横向弛豫时间加权像(T2WI)及液体衰减翻转恢复序列(FLAIR)序列扫描。扫描参数:(1)T1WI 序列重复时间 800 ms、回波时间 10 ms、激励次数 2 次、矩阵为 180 mm×144 mm、层厚 2 mm、层间距 0 mm;(2)T2WI 及 FLAIR 序列重复时间 4 000 ms、回波时间 50 ms、激励次数 1 次、矩阵为 180 mm×144 mm、层厚 2 mm、层间距 0 mm。

血管狭窄判定标准如下。(1)管腔狭窄程度:血

管狭窄率为血管最狭窄处与远端正常管径之比,血管正常,狭窄率为 0%,计 5 分,狭窄率<25%为轻度狭窄,计 4 分,25%≤狭窄率<50%为轻中度狭窄,计 3 分,狭窄率 50%≤狭窄率<75%为中重度狭窄,计 2 分,狭窄率 75%≤狭窄率<100%为重度狭窄,计 1 分,血管闭塞为 100%,计 0 分。(2)侧枝循环充盈情况:侧支完全充盈为 3 分;50%~<100%侧支充盈评分 2 分;侧支充盈率<50%但存在为 1 分;无侧支血供为 0 分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。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。采用多元线性回归分析 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧枝充盈评分与脑梗死再发的关系,绘制 T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧枝充盈评分预测脑梗死患者再发的受试者工作特征(ROC)曲线,以特异度、准确度、曲线下面积(AUC)评价诊断效能。AUC<0.5 为无诊断效能,AUC 在 0.5~<0.7 为诊断效能较低,AUC 在 0.7~0.9 为诊断效能较高,AUC>0.9 为诊断效能最高。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床资料比较 脑梗死再发组与脑梗死未再发组在性别、年龄、梗死部位占比、TOAST 分型占

比、NIHSS 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	脑梗死再发组 ($n=34$)	脑梗死未再发组 ($n=107$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	66.71±9.21	67.06±9.64	0.186	0.852
性别			0.011	0.916
男	21(61.8)	65(60.7)		
女	13(38.2)	42(39.3)		
梗死部位			0.008	0.927
前循环梗死	26(76.5)	81(75.7)		
后循环梗死	8(23.5)	26(24.3)		
TOAST 分型			0.083	0.959
大动脉粥样硬化型	21(61.8)	69(64.5)		
小动脉闭塞性	12(35.3)	35(32.7)		
心源性脑栓塞	1(2.9)	3(2.8)		
NIHSS 评分(分)	7.91±2.60	8.63±2.71	0.784	0.435

2.2 两组患者 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧枝循环充盈评分比较 脑梗死再发组 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值明显高于脑梗死未再发组($P<0.05$);脑梗死再发组血管狭窄评分、侧枝循环充盈评分均低于脑梗死未再发组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧枝循环充盈评分比较($\bar{x}\pm s$)

项目	脑梗死再发组($n=34$)	脑梗死未再发组($n=107$)	t	P
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 淋巴细胞比值	4.08±1.37	1.71±0.49	-9.915	<0.001
血管狭窄评分(分)	2.32±0.68	3.85±0.90	9.097	<0.001
侧枝循环充盈评分(分)	1.47±0.56	3.16±0.81	11.250	<0.001

2.3 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧枝循环充盈评分与脑梗死再发的关系 以脑梗死再发作为因变量(定义“是”=1,“否”=0),将两组患者的 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧枝循环充盈评分作为自变量,进行多元线性回归分析,结果显示,患者脑梗死再发与 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧枝循环充盈评分均有关($P<0.05$)。见表 3。

2.4 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧枝循环充盈评分及三者联合预测患者脑梗死再发的 ROC 曲线 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧枝循环充盈评分预测患者脑梗死再发的特异度分别为 92.52%、73.82%和 83.18%,三者联合

预测脑梗死再发的特异度为 97.27%。ROC 曲线分析显示,CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧枝循环充盈评分预测患者脑梗死再发的 AUC 分别为 0.975、0.889、0.935,三者联合预测患者脑梗死再发的 AUC 为 0.994,显著高于各指标单独预测患者脑梗死再发的 AUC,说明三者联合预测患者脑梗死再发的效能最高,见表 4、图 1。

表 3 CD4⁺/CD8⁺T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧枝循环充盈评分与脑梗死再发的关系

项目	SE	β	t	P
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 淋巴细胞比值	0.017	0.537	10.326	<0.01
血管狭窄评分	0.021	-0.176	-3.373	<0.01
侧枝循环充盈评分	0.022	-0.322	-6.099	<0.01

表 4 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧枝循环充盈评分及三者联合预测患者脑梗死再发的 ROC 曲线

项目	最佳截断值	特异度(%)	准确度(%)	95%CI	AUC
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ T 淋巴细胞比值	0.86	92.52	97.50	0.93~0.99	0.975
血管狭窄评分	0.71 分	73.82	88.90	0.83~0.94	0.889
侧枝循环充盈评分	0.83 分	83.18	93.50	0.88~0.97	0.935
三者联合	—	97.27	99.40	0.96~1.00	0.994

注：—表示无数据。

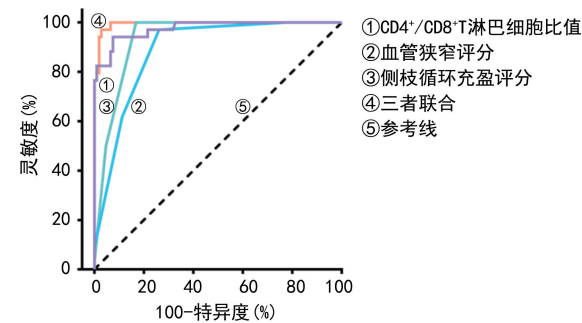


图 1 预测患者脑梗死再发的 ROC 曲线

3 讨 论

由于大部分脑细胞的不可再生性,脑梗死再发的危害性较为严重,给患者和家属造成了沉重的心理和生活负担,探讨患者脑梗死再发的危险因素,并对其关键靶点采取干预,进行早期预测和早期预防,具有重要意义。

缺血再灌注损伤是脑梗死的基本病理生理改变,主要机制是缺血后炎症细胞过度聚集导致血流再灌注后脑循环功能障碍和结构损伤^[7]。T 淋巴细胞能够通过分泌大量的细胞因子抑制炎症反应,诱导体液免疫细胞激活,CD8⁺ T 淋巴细胞可能起关键作用。有研究人员在动物模型中发现,脑梗死发生后的 24 h 内出现 CD4⁺ T 淋巴细胞,CD8⁺ T 淋巴细胞在缺血部位及半暗带区域聚集^[8],提示脑缺血后 T 淋巴细胞在炎症反应和再灌注损伤中起关键作用。应用流式细胞术检测发现脑缺血后,CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值和凋亡因子迅速发生改变,并且这种变化持续时间较长,提示机体免疫功能在脑梗死早期及远期均起作用^[9-10]。本研究结果显示,脑梗死再发组 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值明显高于脑梗死未再发组($P<0.05$),患者脑梗死再发与 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧枝循环充盈评分均有关($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值预测患者脑梗死再发的 AUC 为 0.975,说明 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值升高,患者脑梗死再发的可能性增加。这主要是因为脑梗死发生后 T 淋巴细胞亚群迅速改变导致出现应答紊乱,CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值失衡介导炎症因子非正常聚集,并且会引起动脉斑块稳定性减弱后再次出现血栓形成。这

是从免疫反应调控的角度出发,患者的其他因素如血管条件可能与脑梗死的再发存在影响。

血管除经动脉-毛细血管-静脉相通外,可借吻合支在动脉或静脉之间,甚至动脉与静脉之间通过吻合支形成相通,当脑血流量发生严重改变时,随着血液压力梯度变化,血液通过吻合支流入闭塞动脉区域,增加问题血管区域血流,避免反复缺血造成梗死面积扩大^[11]。良好的侧支循环不仅能够挽救缺血半暗带,同时能提高危险血管血流,减少血管闭塞可能,降低脑梗死再发率^[12]。MRA 目前被广泛应用于评估血管狭窄程度和侧枝循环灌注情况。本研究发现,脑梗死再发组血管狭窄评分、侧枝循环充盈评分均低于脑梗死未再发组($P<0.05$)。说明脑梗死再发组血管狭窄多见,并且脑梗死未再发组侧支循环充盈较好,这些提示良好的血管条件和侧支循环充盈是预防脑梗死再发的关键。通过多元线性回归分析结果显示,血管狭窄评分、侧枝循环充盈评分与脑梗死再发有关。不同患者的侧支循环存在个体差异,侧支循环代偿储备良好的患者不仅溶栓效果好且长期临床预后亦较好^[13]。

ROC 曲线分析显示,可以看出 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值、血管狭窄评分、侧枝循环充盈评分的 AUC 分别为 0.975、0.889、0.935,三者分别对脑梗死再发有一定的预测价值,三者联合预测患者脑梗死再发的 AUC 为 0.994,显著高于各指标单独预测患者脑梗死再发的 AUC。分析原因为脑梗死发生后伴随炎症反应及免疫功能失调,炎症细胞、内皮因子等过度聚集形成湍流或涡流等病理改变,导致狭窄血管受损程度增加,侧支循环能力减弱,血栓更容易再次形成,导致脑梗死再发。

患者脑梗死再发后神经功能损伤及智力障碍程度明显加重,越来越多的学者关注脑梗死再发的预测指标,本研究发现,患者血清 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比值结合 MRA 所示血管狭窄程度及侧支循环代偿情况对脑梗死再发有一定的预测价值,血清标志物联合 MRA 结果可成为患者脑梗死再发早期筛查的方向。

参考文献

[1] SHAHRIPOUR R B,AZARPAZHOOH M R,AKHUA-

NZADA H, et al. Transcranial Doppler to evaluate post-reperfusion therapy following acute ischemic stroke: a literature review[J]. J Neuroimaging, 2021, 31(5): 849-857.

[2] IADECOLA C, BUCKWETAL M S, ANRATHER J. Immuneresponses to stroke: mechanisms, modulation, and therapeutiapotential[J]. J Clin Invest, 2020, 130(6): 2777-2788.

[3] DEL BRUTTO O H, RECALDE B Y, MERA R M. Variants of the circle of willis as seen on magnetic resonance angiography and carotid siphon calcifications in community-dwelling older adults[J]. Neuroradiol J, 2022, 35(3): 300-305.

[4] YANG K L, ZENG L T, GE A Q, et al. A systematic review of the research progress of non-coding RNA in neuroinflammation and immune regulation in cerebral infarction/ischemia-reperfusion injury [J]. Front Immunol, 2022, 13(7): 171-182.

[5] 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, 彭斌, 等. 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.

[6] GUO J, WANG J, GUO Y X, et al. Association of aspirin resistance with 4-hydroxynonenal and its impact on recurrent cerebral infarction in patients with acute cerebral infarction[J]. Brain Behav, 2020, 10(3): e01562.

[7] YU L, ZHANG Y Y, CHEN Q Q, et al. Formononetin protects against inflammation associated with cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149(5): 112836-2843.

[8] ZHOU C, RAO W, ZHOU X H, et al. Alteration of circulating unconventional T cells in cerebral ischemia: an observational study[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 10078-10082.

[9] WEITBRECHT L, BERCHTOLD D, ZHANG T, et al. CD4⁺ T cells promote delayed B cell responses in the ischemic brain after experimental stroke[J]. Brain Behav Immun, 2021, 91(1): 601-614.

[10] SELVARAJ U M, UJAS T A, KONG X M, et al. Delayed diapedesis of CD8 T cells contributes to long-term pathology after ischemic stroke in male mice[J]. Brain Behav Immun, 2021, 95(6): 502-513.

[11] MEI Y M, GUAN D B, TONG X Y, et al. Association of cerebral infarction with vertebral arterial fenestration using non-Newtonian hemodynamic evaluation[J]. Math Biosci Eng, 2022, 19(7): 7076-7090.

[12] ARTEAGA D F, ULEP R, KUMAR K K, et al. Collateral status, hyperglycemia, and functional outcome after acute ischemic stroke[J]. BMC Neurol, 2022, 22(1): 408-415.

[13] AL-DASUQI K, PAYABVASH S, TORRES-FLORES G A, et al. Effects of collateral status on infarct distribution following endovascular therapy in large vessel occlusion stroke[J]. Stroke, 2020, 51(9): 193-202.

(收稿日期: 2023-07-03 修回日期: 2023-10-02)

(上接第 198 页)

[10] ACQUARONE E, MONACELLI F, BORGHI R, et al. Resistin: a reappraisal[J]. Mech Ageing Dev, 2019, 178: 46-63.

[11] LI Y, YANG Q, CAI D, et al. Resistin, a novel host defense peptide of innate immunity[J]. Front Immunol, 2021, 12: 699807.

[12] FENG C M, CHENG J Y, XU Z, et al. Associations of serum resistin with the severity and prognosis in patients with community-acquired pneumonia[J]. Front Immunol, 2021, 12: 703515.

[13] MAGALI CHAMORRO-MELO Y, CALIXTO O J, BELLLO-GUALTERO J M, et al. Evaluation of the adipokine profile (adiponectin, resistin, adipsin, vaspin, and leptin) in patients with early rheumatoid arthritis and its correlation with disease activity[J]. Reumatologia, 2022, 60(3): 192-199.

[14] ZHAO C W, GAO Y H, SONG W X, et al. An update on the emerging role of resistin on the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Mediators Inflamm, 2019, 2019: 1532164.

[15] WANG X X, ZHANG B, XIA R, JIA Q Y. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(18): 9601-9614.

[16] KHAN S, MENTRUP H L, NOVAK E A, et al. Cyclic GMP-AMP synthase contributes to epithelial homeostasis in intestinal inflammation via Beclin-1-mediated autophagy[J]. FASEB J, 2022, 36(5): e22282.

[17] WANG S, DENG Z, MA Y, et al. The role of autophagy and mitophagy in bone metabolic disorders[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(14): 2675-2691.

[18] SONG B, SONG H, WANG W, et al. Beclin 1 overexpression inhibits chondrocyte apoptosis and downregulates extracellular matrix metabolism in osteoarthritis[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(4): 3958-3964.

[19] SHI C S, SHENDEROV K, HUANG N N, et al. Activation of autophagy by inflammatory signals limits IL-1beta production by targeting ubiquitinated inflammasomes for destruction[J]. Nat Immunol, 2012, 13(3): 255-263.

(收稿日期: 2023-05-12 修回日期: 2023-09-12)