

· 论 著 ·

血清 PGC-1 α 、Irisin 水平对急性缺血性脑卒中患者出血转化的预测价值*

平会坤¹, 刘 丽¹, 于彩敏¹, 余 兰^{2 Δ}

1. 定州市人民医院神经内科, 河北定州 073000; 2. 保定市第二医院神经内科, 河北保定 071051

摘 要:目的 探讨血清过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子-1 α (PGC-1 α)、鸢尾素(Irisin)水平对急性缺血性脑卒中(AIS)患者出血转化(HT)的预测价值。方法 选取 2018 年 8 月至 2020 年 6 月定州市人民医院收治的 AIS 患者 124 例为研究对象, 根据患者头颅 CT 复查结果将其分为 HT 组(53 例)和非 HT 组(71 例)。比较两组基线资料及血清学指标, 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 PGC-1 α 、Irisin 水平, 采用 Pearson 法分析 HT 组患者血清 PGC-1 α 、Irisin 水平的相关性, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 PGC-1 α 、Irisin 水平对 AIS 患者发生 HT 的预测价值, 采用多因素 Logistic 回归分析影响 AIS 患者发生 HT 的危险因素。结果 HT 组患者发病至溶栓时间、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、血小板计数均明显高于非 HT 组, 血清 PGC-1 α 、Irisin 水平均明显低于非 HT 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); Pearson 相关分析结果显示, HT 组患者血清 PGC-1 α 水平与 Irisin 水平呈正相关($r = 0.562, P < 0.05$); ROC 曲线分析结果显示, 血清 PGC-1 α 、Irisin 预测 AIS 患者发生 HT 的曲线下面积(AUC)分别为 0.886(95%CI: 0.817~0.936)、0.811(95%CI: 0.731~0.876), 对应的敏感度分别为 83.02%、67.92%, 特异度分别为 80.28%、81.69%; 二者联合预测的 AUC 为 0.934(95%CI: 0.874~0.970), 敏感度和特异度分别为 86.79%、85.92%; 多因素 Logistic 分析结果显示, 发病至静脉溶栓时间 ≥ 4 h、入院时 NIHSS 评分 > 13 分、PGC-1 $\alpha \leq 0.58$ ng/mL、Irisin ≤ 79.40 μ g/L 是影响 AIS 患者发生 HT 的危险因素($P < 0.05$)。结论 血清 PGC-1 α 、Irisin 水平在 AIS 合并 HT 患者中低表达, 是患者发生 HT 的危险因素, 提示 PGC-1 α 、Irisin 可能作为预测 AIS 患者发生 HT 的血清标志物。

关键词:过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子-1 α ; 鸢尾素; 急性缺血性脑卒中; 出血转化; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.13.010

中图法分类号:R743.3

文章编号:1673-4130(2021)13-1575-05

文献标志码:A

Predictive value of levels of serum PGC-1 α and Irisin for hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke*

PING Huikun¹, LIU Li¹, YU Caimin¹, YU Lan^{2 Δ}

1. Department of Neurology, Dingzhou People's Hospital, Dingzhou, Hebei 073000, China;

2. Department of Neurology, Second Hospital of Baoding City, Baoding, Hebei 071051, China

Abstract:Objective To investigate the predictive value of levels of serum peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α (PGC-1 α) and Irisin in predicting hemorrhagic transformation (HT) in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 124 AIS patients admitted to Dingzhou People's Hospital from August 2018 to June 2020 were selected and divided into HT group (53 cases) and non HT group (71 cases) according to the results of head CT reexamination. The baseline data and serological indexes were compared between the two groups. The levels of serum PGC-1 α and Irisin were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Pearson method was used to analyze the correlation between levels of serum PGC-1 α and Irisin in HT group, receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of levels of serum PGC-1 α and Irisin for HT in AIS patients, while multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of HT in AIS patients. **Results** The time from onset to thrombolysis, National Institute of Health stroke scale (NIHSS) score at admission, platelet count of AIS patients in

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20191809)。

作者简介:平会坤,女,副主任医师,主要从事脑血管疾病的诊疗及研究。 Δ 通信作者, E-mail:747465840@qq.com。

本文引用格式:平会坤,刘丽,于彩敏,等.血清 PGC-1 α 、Irisin 水平对急性缺血性脑卒中患者出血转化的预测价值[J].国际检验医学杂志, 2021, 42(13):1575-1579.

HT group were significantly higher than those in non HT group ($P < 0.05$), and levels of serum PGC-1 α and Irisin were significantly lower than those in non HT group ($P < 0.05$). Pearson correction analysis results showed that levels of serum PGC-1 α and Irisin were positively correlated in HT group ($r = 0.562, P < 0.05$). ROC analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum PGC-1 α and Irisin in predicting HT in AIS patients were 0.886 (95%CI: 0.817–0.936) and 0.811 (95%CI: 0.731–0.876), the corresponding sensitivity were 83.02% and 67.92%, and the specificity were 80.28% and 81.69%, respectively. In addition, the AUC of the combined diagnosis was 0.934 (95%CI: 0.874–0.970), and the sensitivity and specificity were 86.79% and 85.92%, respectively. Multivariate Logistic analysis showed that time from onset to intravenous thrombolysis ≥ 4 h, NIHSS score > 13 , PGC-1 $\alpha \leq 0.58$ ng/mL, Irisin ≤ 79.40 g/L were risk factors for HT in AIS patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum PGC-1 α and Irisin are low in AIS patients with HT, which are risk factors for HT, and it is suggested that PGC-1 α and Irisin may be used as serum markers to predict HT in AIS patients.

Key words: peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 α ; Irisin; acute ischemic stroke; hemorrhagic transformation; predictive value

急性缺血性脑卒中(AIS)为脑卒中的一种,占有脑卒中的 80%,是由局部脑组织因血流循环障碍导致缺血缺氧,引起脑组织软化、坏死的一种中枢神经系统疾病,病死率和致残率较高^[1-2]。出血转化(HT)是缺血性脑卒中的严重并发症之一,在缺血性脑卒中梗死区发生继发性出血,导致患者病情加重、预后不良。因此,早期评估 AIS 患者是否发生 HT 对改善患者预后具有重要意义^[3]。血清过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助激活因子-1 α (PGC-1 α)是增加线粒体抗氧化酶能力的必需因子。最新研究发现,PGC-1 α 基因的抑制导致部分线粒体功能失效,通过 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)/沉默信息调节因子 1(SIRT1)-PGC-1 α 途径抑制 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3(CTRP3)在缺血性脑卒中海马神经元凋亡中的保护作用^[4]。然而,PGC-1 α 在 AIS 患者 HT 中的生理作用尚不清楚。鸢尾素(Irisin)是一种含有 III 型结构域的跨膜蛋白,有研究发现,Irisin 可通过抑制 Toll 样受体 4(TLR4)/髓样分化因子 88(MyD88)途径保护脑缺血/再灌注损伤^[5-6]。目前,关于 AIS 发生 HT 患者血清 PGC-1 α 与 Irisin 水平的关系,以及二者与 AIS 预后关系的研究较少,因此,本研究分析 AIS 患者血清 PGC-1 α 、Irisin 水平对 HT 的预测价值,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 8 月至 2020 年 6 月定州市人民医院收治的 AIS 患者 124 例作为研究对象。根据患者头颅 CT 复查结果将其分为 HT 组(53 例)和非 HT 组(71 例)。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[7]中相关 AIS 诊断标准;(2)经头颅 CT 或核磁共振成像证实为缺血性脑卒中;(3)行静脉溶栓治疗;(4)均为首次治疗且出现症状 12 h 内就诊;(5)入院时 CT 检查未发现脑部出血。排除标准:(1)合并脑出血、短暂性脑缺血;(2)合并严重心、肝、肾功能不全;(3)合并恶性肿瘤;(4)合并感

染性疾病或血液系统疾病;(5)可能引起血清指标变化的其他颅脑损伤(如脑震荡、颅脑外伤等);(6)精神障碍,不能配合完成检查。HT 组男 36 例,女 17 例,年龄 39~84 岁,平均(67.36 $\pm$ 4.13)岁;非 HT 组男 39 例,女 32 例,年龄 35~79 岁,平均(66.41 $\pm$ 3.76)岁。两组患者年龄、性别差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经定州市人民医院伦理委员会批准,入选患者及其家属签订知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 于患者入院时收集并记录一般资料,包括年龄、性别、体质指数(BMI)、既往史(高血压、糖尿病、高血脂、吸烟史、饮酒史),以及发病至静脉溶栓时间、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、血糖水平、血钠水平、血小板计数、血脂水平、入院收缩压及舒张压等。NIHSS 评分越高提示患者神经功能缺损越严重。

1.2.2 血清学检测 收集患者入院次日清晨空腹静脉血 5 mL,2 000 r/min 离心 10 min 后取上层清液于干净 EP 管,−80 ℃ 冰箱保存,待测。利用 7600-020 型全自动生化分析仪(日本日立公司)检测血糖、血脂水平[包括血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平]。利用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 PGC-1 α 、Irisin 水平,试剂盒购自上海江莱生物科技有限公司,批号分别为 LD-10237、LD-50493,操作步骤均按照说明书方法进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据的录入和分析,计数资料以率或构成比表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。采用 Pearson 相关分析 AIS 合并 HT 患者血清 PGC-1 α 与 Irisin 水平的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 PGC-1 α 、Irisin 水平对 AIS 患者发生 HT 的预测价值,采用多因素 Logistic 回归分析影响 AIS 患者发生 HT 的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计

学意义。

2 结 果

2.1 HT 组和非 HT 组患者基线资料比较 HT 组和非 HT 组患者年龄、性别、BMI, 高血压史、糖尿病史、高血脂史、吸烟史、饮酒史人数占比, 血糖、血钠、TC、TG、HDL-C、LDL-C 水平, 以及入院收缩压和舒张压比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); HT 组患者发病至溶栓时间、入院时 NIHSS 评分、血小板计数均明显高于非 HT 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 HT 组和非 HT 组患者基线资料比较[($\bar{x}\pm s$)/n(%)]

项目	HT 组 (n=53)	非 HT 组 (n=71)	t/ χ^2	P
年龄(岁)	67.36±4.13	66.41±3.76	1.360	0.176
性别(男)	36(67.92)	39(54.93)	2.144	0.143
BMI(kg/m ²)	23.46±1.42	23.09±1.27	1.526	0.130
高血压史	43(81.13)	48(67.61)	2.843	0.092
糖尿病史	14(26.42)	20(28.17)	0.047	0.829
高血脂史	13(24.53)	19(26.76)	0.079	0.779
吸烟史	18(33.96)	29(40.84)	0.611	0.434
饮酒史	23(43.40)	37(52.11)	0.701	0.403
发病至溶栓时间(h)	4.18±1.52	3.56±1.27	2.471	0.015
入院时 NIHSS 评分(分)	13.52±2.10	11.62±2.13	7.573	<0.001
血糖(mmol/L)	12.64±2.03	12.34±1.62	0.915	0.362
血钠(mmol/L)	142.26±10.08	139.84±9.82	1.342	0.182
血小板计数($\times 10^9/L$)	442.51±63.74	410.29±61.07	2.853	0.005
TC(mmol/L)	3.97±0.94	4.26±1.04	1.600	0.112
TG(mmol/L)	1.82±0.63	1.64±0.51	1.757	0.081
HDL-C(mmol/L)	1.43±0.76	1.23±0.71	1.506	0.135
LDL-C(mmol/L)	2.71±0.89	2.54±0.73	1.168	0.245
入院收缩压(mm Hg)	138.43±12.06	136.19±13.27	0.966	0.336
入院舒张压(mm Hg)	86.47±12.69	83.79±11.42	1.233	0.220

2.2 HT 组和非 HT 组血清 PGC-1 α 、Irisin 水平比较 与非 HT 组相比, HT 组患者血清 PGC-1 α 、Irisin 水平均较低, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 HT 组和非 HT 组血清 PGC-1 α 、Irisin 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PGC-1 α (ng/mL)	Irisin(μ g/L)
HT 组	53	0.43±0.19	74.64±14.21
非 HT 组	71	0.72±0.24	93.71±16.37
t		7.259	6.784
P		<0.001	<0.001

2.3 AIS 合并 HT 患者血清 PGC-1 α 水平与 Irisin 的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, HT 组

AIS 患者血清 PGC-1 α 水平与 Irisin 呈正相关($r=0.562, P<0.001$)。见图 1。

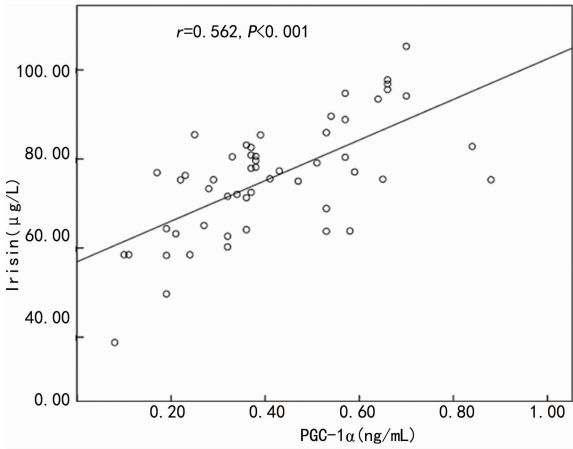


图 1 AIS 合并 HT 患者血清 PGC-1 α 、Irisin 水平相关性分析

2.4 血清 PGC-1 α 、Irisin 水平对 AIS 患者发生 HT 的预测价值 ROC 曲线分析结果显示, 血清 PGC-1 α 、Irisin 水平预测 AIS 患者发生 HT 的曲线下面积(AUC)分别为 0.886(95%CI: 0.817~0.936)、0.811(95%CI: 0.731~0.876), 对应的敏感度分别为 83.02%、67.92%, 特异度分别为 80.28%、81.69%; 当 PGC-1 $\alpha\leq 0.58$ ng/mL、Irisin ≤ 79.40 μ g/L 时, 发生 HT 的概率升高。二者联合预测 AIS 患者发生 HT 的 AUC 为 0.934(95%CI: 0.874~0.970), 敏感度和特异度分别为 86.79%、85.92%。见图 2。

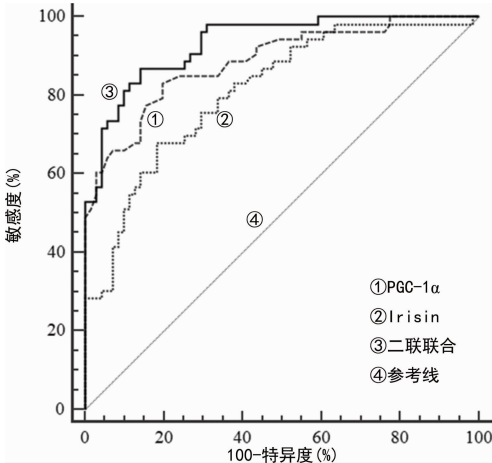


图 2 血清 PGC-1 α 、Irisin 水平预测 AIS 患者发生 HT 的 ROC 曲线

2.5 AIS 患者发生 HT 的危险因素分析 以 AIS 患者是否发生 HT 为因变量(1=是, 0=否), 以发病至静脉溶栓时间 ≥ 4 h(中位数, 1=是, 0=否), 入院时 NIHSS 评分 >13 分(中位数, 1=是, 0=否), 血小板计数 $>443\times 10^9/L$ (中位数, 1=是, 0=否), PGC-1 $\alpha\leq 0.58$ ng/mL(1=是, 0=否), Irisin ≤ 79.40 μ g/L(1=是, 0=否)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 发病至静脉溶栓时间 ≥ 4 h、入院时 NIHSS 评分 >13 分、PGC-1 $\alpha\leq 0.58$ ng/mL、Irisin $\leq$

79.40 $\mu\text{g/L}$ 是 AIS 患者发生 HT 的危险因素 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 多因素 Logistic 分析影响 AIS 患者发生 HT 的危险因素

影响因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
发病至静脉溶栓时间 ≥ 4 h	0.613	0.247	6.160	0.013	1.846	1.138~2.995
入院时 NIHSS 评分 >13 分	0.746	0.197	14.348	<0.001	2.109	1.433~3.103
血小板计数 $>443\times 10^9/\text{L}$	0.283	0.192	2.171	0.140	1.327	0.911~1.933
PGC-1 $\alpha\leq 0.58$ ng/mL	0.383	0.142	7.283	0.007	1.467	1.110~1.938
Irisin ≤ 79.40 $\mu\text{g/L}$	0.600	0.219	7.518	0.006	1.823	1.187~2.800

3 讨 论

PGC-1 广泛存在于线粒体代谢的多条途径中, 其共有 3 个亚型, 分别为 PGC-1 α 、PGC-1 β 和 PGC-1 相关共激活剂 (PRC)^[8]。近年研究发现, PGC-1 α 不仅参与调控线粒体生物合成, 在诱导细胞凋亡、炎症反应、心肌梗死等心血管事件中亦发挥重要作用^[9-10]。PGC-1 α 多表达于脑、心肌、骨骼肌等能量代谢活跃组织, 有研究认为低氧、寒冷、饥饿等刺激可促进 PGC-1 α 表达上调, 促进线粒体产生更多能量供给机体^[11]。KALLIORA 等^[12]研究了在野生型和糖尿病模型小鼠中 PGC-1 α 激动剂对心脏的毒性作用, 结果显示激活 PGC-1 α 会导致与 PGC-1 α 抑制相关的心脏功能障碍, 而且在各种脂肪酸代谢基因中 PGC-1 α 表达下调幅度最大。本研究结果显示, AIS 患者 HT 组血清 PGC-1 α 水平明显低于非 HT 组 ($P < 0.05$)。氧自由基大量堆积造成的氧化应激反应及抗氧化系统失衡, 这可能是缺血性脑卒中氧化应激受损的关键。有研究证明, 发生氧化应激时神经细胞中 PGC-1 α 活性升高可减轻自由基损伤、增强细胞活性, 在脑缺血-再灌注损伤中起保护作用^[13]。根据本研究结果, 笔者推测血清 PGC-1 α 水平降低, 提示 AIS 患者抵抗氧化应激能力较弱, 细胞受损严重, 可能是发生出血转化的原因之一。

Irisin 是最近研究发现的一种可将白色脂肪转化为棕色脂肪的肌肉因子, 由Ⅲ型纤连蛋白结构域包含蛋白 5 (FNDC5) 经剪切、修饰而成的多肽片段, 广泛存在于血液、脑脊液、唾液等体液中, 可经血液到达机体各个组织器官, 现已证实其具有抗凋亡、抗氧化应激、促进线粒体代谢等生物功能^[14-16]。FNDC5 是一种膜整合前体蛋白, 受心肌细胞中的 PGC-1 α 调控。有研究发现, 运动诱导的 FNDC5/Irisin 水平升高与心血管保护、修复及神经元功能改善有关^[17-19]。徐瑄培等^[20]通过动物实验发现, Irisin 可以有效减轻新生大鼠缺氧、缺血性脑损伤, 高剂量组大鼠脑损伤明显较轻, 并认为其保护机制可能与减少细胞凋亡有关。本研究结果显示, HT 组 AIS 患者血清 Irisin 与非 HT 组相比呈低表达, 表明病情较重的 AIS 患者血清 Irisin 水平较低, 提示 Irisin 差异性表达与 AIS 患者

预后有关, Irisin 水平降低与 AIS 患者发生 HT 有关, 但具体作用机制尚不明了。本研究中, ROC 曲线分析发现, 血清 PGC-1 α 、Irisin 水平预测 AIS 患者发生 HT 的 AUC 分别为 0.886、0.811, 当 PGC-1 $\alpha\leq 0.58$ ng/mL、Irisin ≤ 79.40 $\mu\text{g/L}$ 时, AIS 患者发生 HT 的概率增高, 二者联合预测 AIS 患者发生 HT 的 AUC 为 0.934, 敏感度和特异度均有所提高, 提示血清 PGC-1 α 、Irisin 对 AIS 患者发生 HT 均有一定预测价值, 且二者联合对 AIS 患者发生 HT 的预测效能更好。本研究还发现, AIS 合并 HT 患者血清 PGC-1 α 水平与 Irisin 水平呈正相关, 且发病至静脉溶栓时间 ≥ 4 h、入院时 NIHSS 评分 >13 分、PGC-1 α 水平 ≤ 0.58 ng/mL、Irisin 水平 ≤ 79.40 $\mu\text{g/L}$ 是 AIS 患者发生 HT 的危险因素, 提示二者可能共同作用影响 AIS 患者病情发展, 与患者发生 HT 密切相关。本研究还存在一些不足, 今后仍需更大样本量、多中心研究对本结果进行验证, 二者的具体作用机制有待进一步研究。

综上所述, 血清 PGC-1 α 、Irisin 水平在 AIS 合并 HT 患者中低表达, 二者可能共同作用参与 HT 的发生、发展, 是患者发生 HT 的危险因素, 提示血清 PGC-1 α 、Irisin 可作为预测 AIS 患者发生 HT 的血清标志物。

参考文献

[1] HEIT J J, SUSSMAN E S, WINTERMARK M. Perfusion computed tomography in acute ischemic stroke[J]. Radiol Clin North Am, 2019, 57(6):1109-1116.

[2] WU J, NIZHAMUDING D, LIU P, et al. QT interval prolongation in patients with acute ischemic stroke; a report in northwest China[J]. J Int Med Res, 2019, 47(12): 5986-5995.

[3] GUO Y, YANG Y, ZHOU M, et al. Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous recombinant tissue plasminogen activator; a systematic review and meta-analysis[J]. Stroke Vasc Neurol, 2018, 3(4):203-208.

[4] GAO J, QIAN T, WANG W. CTRP3 activates the AMPK/SIRT1-PGC-1 α pathway to protect mitochondrial biogenesis and functions in cerebral ischemic stroke

- [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(12):3045-3058.
- [5] TU W J, QIU H C, CAO J L, et al. Decreased concentration of irisin is associated with poor functional outcome in ischemic stroke[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(4):1158-1167.
- [6] YU Q, LI G, DING Q, et al. Irisin protects brain against ischemia/reperfusion injury through suppressing TLR4/MyD88 pathway[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2020, 49(4):346-354.
- [7] 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.
- [8] 周峥嵘, 唐伟红, 鞠小丽, 等. PGC-1 α 研究进展[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2018, 28(4):362-366.
- [9] LÉVEILLÉ M, BESSE-PATIN A, JOUVET N, et al. PGC-1 α isoforms coordinate to balance hepatic metabolism and apoptosis in inflammatory environments[J]. *Mol Metab*, 2020, 34(1):72-84.
- [10] 沈繁华, 邱惠, 梁思文, 等. 脂联素对急性心肌梗死患者 PGC-1 α 和 Tfam 的影响[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(5):565-568.
- [11] 张子怡, 舒田, 薄海, 等. 低氧和低氧复合运动通过 ERS-miR-208b-PGC-1 α 途径调控骨骼肌线粒体生物合成[J]. *中国运动医学杂志*, 2020, 39(5):368-373.
- [12] KALLIORA C, KYRIAZIS I D, OKA S I, et al. Dual peroxisome-proliferator-activated-receptor- α/γ activation inhibits SIRT1-PGC1 α axis and causes cardiac dysfunction[J]. *JCI Insight*, 2019, 5(17):1-12.
- [13] 李琛, 张兵. 过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子 1 α 对缺血性卒中脑保护作用的研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2018, 15(6):319-321.
- [14] LI H, ZHANG Y, WANG F, et al. Effects of irisin on the differentiation and browning of human visceral white adipocytes[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(12):7410-7421.
- [15] 胡杰, 冯淑芝. III 型纤连蛋白组件包含蛋白 5/ 鸢尾素遗传机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(9):1698-1703.
- [16] ZHANG X, HU C, KONG C Y, et al. FNDC5 alleviates oxidative stress and cardiomyocyte apoptosis in doxorubicin-induced cardiotoxicity via activating AKT [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(2):540-555.
- [17] ZHOU X, XU M, BRYANT J L, et al. Exercise-induced myokine FNDC5/irisin functions in cardiovascular protection and intracerebral retrieval of synaptic plasticity[J]. *Cell Biosci*, 2019, 9(1):32-36.
- [18] RABIEE F, LACHINANI L, GHAEDI S, et al. New insights into the cellular activities of Fndc5/Irisin and its signaling pathways[J]. *Cell Biosci*, 2020, 10(5):154-167.
- [19] TU T, PENG J, JIANG Y. FNDC5/Irisin: a new protagonist in acute brain injury[J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(9):533-543.
- [20] 徐瑄培, 黄凌依, 赵凤艳, 等. 鸢尾素对新生大鼠缺氧缺血性脑损伤的作用及机制[J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22(1):58-64.

(收稿日期:2020-10-31 修回日期:2021-05-17)

(上接第 1574 页)

- [9] 孟倩, 徐珊, 肖林林, 等. 血尿酸和脑钠肽水平评估进展性缺血性脑卒中的价值分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2019, 40(2):196-198.
- [10] AHMED A M, MOHAMED N A E, ABDELHAMID E M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker for differentiating cardiac and pulmonary disease in term neonates with respiratory distress[J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2020, 32(1):65-70.
- [11] STOICA A, SORODOC V, LIONTE C, et al. Acute cardiac dyspnea in the emergency department: diagnostic value of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide and galectin-3[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(1):159-172.
- [12] WOLSK E, CLAGGETT B, PFEFFER M A, et al. Role of B-type matriuretic peptide and N-terminal prohormone BNP as predictors of cardiovascular morbidity and mortality in patients with a recent coronary event and type 2 diabetes mellitus[J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6):e004743.
- [13] KUWAHARA K, NAKAGAWA Y, NISHIKIMI T. Cutting edge of brain natriuretic peptide (BNP) research-the diversity of BNP immunoreactivity and its clinical relevance[J]. *Cir J*, 2018, 82(10):2455-2461.
- [14] DEBSKA-KOZŁOWSKA A, KSIAZCZYK M, WARCHOL I, et al. Clinical usefulness of N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide and high sensitivity troponin T in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(14):1671-1678.
- [15] ANDRIJEVIC I, MILUTINOV S, CRENKOVICZ L, et al. N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a diagnostics biomarker of left ventricular systolic dysfunction in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD)[J]. *Lung*, 2018, 196(5):583-590.
- [16] PARULEKAR P, HARRIS T, JARMAN R. The use of lung ultrasound in acute medicine[J]. *Acute Med*, 2019, 18(4):239-246.
- [17] AGRICOLA E, BOVE T, OPPIZZI M, et al. Ultrasound comet-tail images: a marker of pulmonary edema, a comparative study with wedge pressure and extravascular lung water[J]. *Chest*, 2005, 127(5):1690-1695.
- [18] ZECHNER P M, AICHINGER G, RIGAUD M, et al. Prehospital lung ultrasound in the distinction between pulmonary edema and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Am J Emerg Med*, 2010, 28(3):389.

(收稿日期:2020-09-02 修回日期:2021-03-17)