

• 论 著 •

急性脑出血患者血清 GDF-15、SMAD3 水平与神经功能损伤、预后的关系

邓琳缙¹, 周珍贵^{1△}, 彭昌敏¹, 冯 雨²

1. 公安县人民医院神经外科, 湖北荆州 434300; 2. 武汉大学中南医院神经外科, 湖北武汉 430000

摘要:目的 探究急性脑出血患者血清生长分化因子 15(GDF-15)和信号转导分子 3(SMAD3)水平与神经功能损伤及预后的关系。方法 以 2018 年 6 月至 2023 年 6 月在公安县人民医院就诊的 109 例急性脑出血患者为研究组。利用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分评估患者的神经功能损伤程度,将患者分为轻度损伤组($n=44$)、中度损伤组($n=37$)及重度损伤组($n=28$),采用改良 Rankin 量表评估患者预后,将患者分为预后良好组($n=78$)及预后不良组($n=31$)。另选取同期 80 例体检健康者作为对照组。检测并比较各组血清 GDF-15、SMAD3 水平。采用 Spearman 法分析血清 GDF-15、SMAD3 水平与神经功能损伤程度的相关性,Logistic 回归分析影响患者预后的因素,受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 GDF-15、SMAD3 水平对患者预后不良的预测效能。结果 相比于对照组,研究组血清 GDF-15、SMAD3 水平均明显升高($P<0.05$);随着急性脑出血患者神经功能损伤严重程度加重,血清 GDF-15、SMAD3 水平进一步升高($P<0.05$)。Spearman 法分析结果显示,血清 GDF-15、SMAD3 水平与神经功能损伤严重程度呈正相关($P<0.05$);预后不良组血清 GDF-15、SMAD3 水平显著高于预后良好组($P<0.05$),预后不良组患者脑出血体积、NIHSS 评分、高血压比例及饮酒史比例均高于预后良好组($P<0.05$);Logistic 回归分析显示,脑出血体积、NIHSS 评分、血清 GDF-15 及 SMAD3 水平升高是影响患者预后不良的危险因素($P<0.05$);ROC 曲线分析结果表明,血清 GDF-15、SMAD3 水平可预测患者预后不良的发生,二者联合检测能够提高临床预测效能。结论 血清 GDF-15、SMAD3 水平与急性脑出血患者神经功能损伤及预后密切相关,二者联合对急性脑出血患者预后有较高的预测价值。

关键词:急性脑出血; 神经功能损伤; 生长分化因子 15; 信号转导分子 3; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.22.014 **中图法分类号:**R446.1;R743.3

文章编号:1673-4130(2025)22-2764-05 **文献标志码:**A

Relationship between serum GDF-15, SMAD3 levels and neurological dysfunction and prognosis in patients with acute cerebral hemorrhage

DENG Lintao¹, ZHOU Zhengui^{1△}, PENG Changmin¹, FENG Yu²

1. Department of Neurosurgery, Gong'an County People's Hospital, Jingzhou, Hubei 434300, China; 2. Department of Neurosurgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the expression levels of growth differentiation factor 15 (GDF-15) and signal transduction molecule 3 (SMAD3) in the serum of patients with acute cerebral hemorrhage and neurological dysfunction as well as prognosis. **Methods** A total of 109 patients with acute cerebral hemorrhage who were treated at the Gong'an County People's Hospital from June 2018 to June 2023 were selected as the research group. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was used to assess the degree of neurological impairment in patients who were grouped into mild injury group ($n=44$), moderate injury group ($n=37$), and severe injury group ($n=28$). The modified Rankin scale was used to evaluate the prognosis of the patients, and they were divided into the good prognosis group ($n=78$) and the poor prognosis group ($n=31$). Another 80 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. The serum GDF-15 and SMAD3 levels of each group were detected and compared. The Spearman method was used to analyze the correlation between the levels of serum GDF-15 and SMAD3 and the degree of neurological function impairment. Logistic regression was used to analyze the factors influencing the prognosis of patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive efficacy of serum GDF-15 and SMAD3 levels for poor prognosis. **Results** Compared with the control group, the levels of serum GDF-15 and SMAD3 in the research group were significantly increased ($P<0.05$). With the aggravation of the severity of neurological function impairment in patients

with acute cerebral hemorrhage, the levels of serum GDF-15 and SMAD3 further increased ($P < 0.05$). The analysis results of the Spearman method showed that the levels of serum GDF-15 and SMAD3 were positively correlated with the severity of neurological function impairment ($P < 0.05$). The levels of serum GDF-15 and SMAD3 in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). The cerebral hemorrhage volume, NIHSS score, proportion of hypertension and proportion of alcohol consumption history in the poor prognosis group were all higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that elevated cerebral hemorrhage volume, NIHSS score, serum GDF-15 and SMAD3 levels were risk factors affecting the poor prognosis of patients ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results indicated that the levels of serum GDF-15 and SMAD3 could predict the occurrence of poor prognosis in patients, and the combined detection of the two could improve the clinical predictive efficacy. **Conclusion** The levels of serum GDF-15 and SMAD3 are closely related to neurological dysfunction and prognosis in patients with acute cerebral hemorrhage. The combination of the two has a high predictive value for the prognosis of patients with acute cerebral hemorrhage.

Key words: acute cerebral hemorrhage; neurological dysfunction; growth differentiation factor 15; signal transduction molecule 3; prognosis

急性脑出血是一种自发性的脑部组织出血,在我国发病率约占脑卒中的 37.1%^[1]。急性脑出血发病急,可影响患者的脑组织,引起神经功能损害,导致患者预后不良^[2]。目前临床上对于急性脑出血患者神经损伤严重程度、预后的评估多通过不同类型的卒中量表进行,但其通常受评定员主观意志的影响,结果可能存在误差^[3]。已有研究证明,一些血液炎症指标如白细胞介素、C 反应蛋白等的异常表达能够对急性脑出血患者的神经损伤程度及预后结果进行一定预测,但存在特异性较差的缺点^[4]。因此,寻找特异性的生物标志物,客观且准确判断急性脑出血患者的神经功能损伤程度及预后,对于临床医疗方案的制订及患者的生命结局和生活质量改善具有重要意义。

生长分化因子 15(GDF-15)是神经胶质细胞源性神经营养因子家族的一种细胞因子,在人体多个组织器官中均有表达^[5],有研究发现,其可参与细胞生长分化和组织修复,并可作为诊断心血管疾病及预后的特异性标志物^[6]。信号转导分子 3(SMAD3)是 Smads lipocalin 家族的重要成员之一,能够促进炎症因子的释放,影响免疫细胞的增殖分化^[7-8]。有研究显示 SMAD3 可参与血管类疾病的发生发展^[9]。目前针对 GDF-15 和 SMAD3 的研究已较为广泛,但二者在急性脑出血患者血清中的表达及其与患者并发神经功能损伤和预后的关系的分析鲜见报道。因此,本研究探讨急性脑出血患者血清中 GDF-15 及 SMAD3 水平及其与神经功能损伤程度和预后的相关性,分析影响患者预后的因素,探讨 GDF-15 及 SMAD3 水平对患者预后的预测价值,以期为客观评估急性脑出血患者的神经功能损伤程度及预测预后提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 以 2018 年 6 月至 2023 年 6 月于公安县人民医院(以下简称本院)诊治的 109 例急性脑出血患者为研究组,男 61 例,女 48 例,年龄 24~70

岁,平均(44.25±6.89)岁。另选取本院 80 例体检健康者作为对照组,男 45 例,女 35 例,年龄 22~70 岁,平均(42.77±6.63)岁。研究组和对照组在年龄和性别比例上比较,差异无统计学意义($P = 0.140$ 、 0.969)。本研究通过本院伦理委员会审核批准,所有参与者知晓研究内容并签署知情同意书。纳入标准:(1)符合《中国脑出血诊治指南(2019)》中相关诊断标准^[10],且经过影像学检查确诊;(2)首次发病且在 12 h 内入院治疗。排除标准:(1)外伤引起的非自发性脑出血;(2)其他重要器官严重损伤;(3)神经系统疾病病史;(4)临床资料不全。

1.2 仪器与试剂 人 GDF-15 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(货号:YLK-E0155)购自优利科(上海)生命科学有限公司,人 SMAD3 ELISA 试剂盒(货号:HZ-E1147H)购自上海沪震实业有限公司,酶标仪(货号:AS-19100-00)购自杭州奥盛仪器有限公司。

1.3 方法

1.3.1 分组方法 依据美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)^[11]对患者进行神经损伤程度评估,其中轻度 44 例(NIHSS 评分≤16 分),中度 37 例(16 分<NIHSS 评分≤20 分),重度 28 例(20 分<NIHSS 评分≤42 分),分别纳入轻度组、中度组及重度组。

1.3.2 检测方法 分别于患者入院次日及健康者体检当天采集空腹静脉血 3~5 mL。所采血液标本室温静置 1 h 后 3 500 r/min 离心 10 min,收集上清于无菌管中,置于-80℃冰箱中冻存待检。采用 ELISA 检测血清 GDF-15、SMAD3 水平。检测当日溶解适量血清,严格按照人 GDF-15 ELISA 试剂盒和人 SMAD3 ELISA 试剂盒说明书进行操作,酶标仪检测各样本吸光度,计算血清 GDF-15、SMAD3 水平。

1.3.3 随访 术后对所有患者进行为期 6 个月的随访,依据改良 Rankin 量表(mRS)^[12]对患者的预后进行评估,其中预后良好 78 例(mRS 评分≤2 分),预后不良 31 例(mRS 评分>2 分)分别纳入预后良好组及

预后不良组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS27.0 进行数据统计分析。计量资料如年龄、血清 GDF-15、SMAD3 水平以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验及单因素方差分析进行组间比较;计数资料如性别、病史以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验进行组间比较。采用 Spearman 法分析血清 GDF-15、SMAD3 水平与患者神经功能损伤程度的相关性,Logistic 回归分析急性脑出血患者发生预后不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线获取曲线下面积(AUC)评价血清 GDF-15、SMAD3 水平对急性脑出血患者预后不良的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组和对照组血清 GDF-15、SMAD 水平比较 与对照组相比,研究组和对照组血清 GDF-15、SMAD3 水平均明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 研究组和对照组血清 GDF-15、SMAD3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	GDF-15(ng/L)	SMAD3(ng/mL)
对照组	80	405.26±60.78	30.17±5.24
研究组	109	799.73±89.45	44.12±5.97
<i>t</i>		34.082	16.703
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同神经功能损伤程度患者血清 GDF-15、SMAD3 水平比较 急性脑出血患者随着患者神经损伤严重程度加重,血清 GDF-15 及 SMAD3 水平逐步增加($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同神经损伤程度患者血清 GDF-15、SMAD3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	GDF-15(ng/L)	SMAD3(ng/mL)
轻度组	44	716.48±85.23	32.81±5.44
中度组	37	808.29±101.14 ^a	45.64±6.29 ^a
重度组	28	919.23±118.45 ^{ab}	59.90±8.17 ^{ab}
<i>F</i>		35.394	149.445
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度损伤组比较,^a $P < 0.05$;与中度损伤组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 血清 GDF-15、SMAD3 水平与患者神经损伤程度的关系 Spearman 法分析结果显示,急性脑出血患者血清中的 GDF-15 和 SMAD3 表达水平均与神经损伤程度呈正相关($r = 0.629, 0.845$, 均 $P < 0.001$)。

2.4 不同预后患者血清 GDF-15、SMAD3 水平比较 预后不良组血清 GDF-15、SMAD3 水平均显著高于预后良好组($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 预后良好与预后不良患者临床资料比较 预后良好组和预后不良组性别、年龄、体重指数(BMI)、脑出血部位、发病至手术时间、收缩压、舒张压、高血脂、冠心病、糖尿病、吸烟史患者比例比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),预后不良组脑出血体积、入院时 NIHSS 评分、高血压及饮酒史患者占比均高于预后良好组($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 不同预后患者血清 GDF-15、SMAD3 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	GDF-15(ng/L)	SMAD3(ng/mL)
预后良好组	78	756.12±90.32	40.58±6.15
预后不良组	31	909.46±110.11	53.02±8.03
<i>t</i>		7.501	8.706
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.6 Logistic 回归分析影响急性脑出血患者预后不良的因素 以急性脑出血患者是否发生预后不良为因变量(0 = 否, 1 = 是),以预后良好组和预后不良组间差异有统计学意义的因素,包括高血压、饮酒史、脑出血体积、NIHSS 评分、血清 GDF-15 及 SMAD3 水平为因变量,建立多因素 Logistic 回归模型,分析影响急性脑出血患者预后的因素。Logistic 回归分析回归结果显示,脑出血体积、NIHSS 评分、血清 GDF-15 及 SMAD3 水平升高均是影响急性脑出血患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。见表 5。

2.7 血清 GDF-15、SMAD3 水平对急性脑出血患者预后的预测价值 血清 GDF-15、SMAD3 联合检测预测脑出血患者预后不良的 AUC 为 0.950,明显优于血清 GDF-15 及 SMAD3 单独检测($Z = 2.451, 2.017, P = 0.014, 0.044$)。见表 6、图 1。

表 4 预后良好组与预后不良组患者一般资料比较[*n*/*n* 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	预后良好组(<i>n</i> = 78)	预后不良组(<i>n</i> = 31)	χ^2/t	<i>P</i>
性别	42/36	19/12	0.499	0.480
年龄(岁)	43.77±6.28	45.46±6.97	1.228	0.222
BMI(kg/m ²)	22.51±2.31	23.06±2.54	1.090	0.278
脑出血体积(mL)	24.45±4.16	37.17±5.22	13.365	<0.001
脑出血部位			0.244	0.970
脑干	18(23.08)	7(22.58)		
小脑	11(14.10)	6(19.35)		

续表 4 预后良好组与预后不良组患者一般资料比较[*n*/*n* 或 $\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%)]

项目	预后良好组(<i>n</i> =78)	预后不良组(<i>n</i> =31)	χ^2/t	<i>P</i>
脑叶	6(7.69)	3(9.68)		
脑深部	43(55.13)	15(48.39)		
发病至手术时间	6.22±1.58	6.49±1.63	0.798	0.427
入院时 NIHSS 评分(分)	14.28±2.25	22.41±3.17	15.065	<0.001
收缩压(mmHg)	154.63±21.19	159.02±22.27	0.962	0.338
舒张压(mmHg)	86.84±15.26	91.29±16.88	1.332	0.186
高血压	43(55.13)	24(77.42)	4.564	0.031
高血脂	41(52.56)	20(64.52)	1.286	0.257
冠心病	37(47.44)	15(48.39)	0.008	0.929
糖尿病病	24(30.77)	9(29.03)	0.032	0.859
吸烟史	30(38.46)	17(54.84)	2.426	0.119
饮酒史	29(37.18)	18(58.06)	3.945	0.047

表 5 Logistic 回归分析急性脑出血患者发生预后不良的影响因素

项目	赋值	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
高血压	无=0,有=1	0.235	0.204	1.328	0.249	1.265	0.848~1.887
饮酒史	无=0,有=1	0.632	0.356	3.150	0.076	1.881	0.936~3.779
脑出血体积	定量	0.803	0.289	7.727	0.005	2.233	1.267~3.934
NIHSS 评分	定量	0.612	0.196	9.765	0.002	1.845	1.256~2.709
GDF-15	定量	1.002	0.279	12.910	<0.001	2.725	1.577~4.708
SMAD3	定量	0.771	0.205	14.163	<0.001	2.163	1.447~3.233

表 6 血清 GDF-15、SMAD3 水平对急性脑出血患者预后不良的预测价值

项目	AUC	cut-off 值	95% <i>CI</i>	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
GDF-15	0.859	831.51 ng/L	0.779~0.918	77.42	83.33	0.6075
SMAD3	0.881	48.11 ng/mL	0.805~0.935	70.97	93.59	0.6456
二者联合	0.950	—	0.890~0.982	96.77	82.05	0.7883

注：—表示无数据。

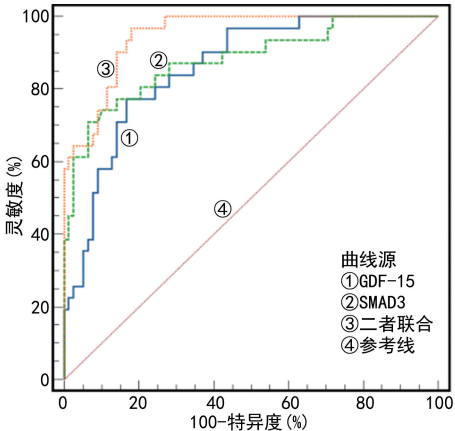


图 1 血清 GDF-15、SMAD3 水平预测急性脑出血患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

急性脑出血是一种由于患者颅内血压异常升高及血管破裂导致的脑血管疾病,发病率高、致残率高、致死率高,严重威胁患者生命健康^[13-14]。目前多通过手术清除血肿的手段进行治疗,但仍有一部分患者出现预后不良甚至死亡^[15]。因此寻找出能够准确反映

急性脑出血患者神经功能损伤程度及预后的生物标志物,对提高患者生存状况有积极意义。

GDF-15 被证实与血管的生成有关,在机体内发挥抗炎、保护心脑血管的功能^[16]。有研究表明,GDF-15 在正常机体内呈低水平状态,当机体受到应激刺激或恶性病变时其水平会表现出代偿性增高的趋势^[17]。RABKIN 等^[18]研究证实,当出现心血管事件时,脑组织中 GDF-15 表达显著升高,发挥保护神经元的作用。熊涛^[19]通过实验研究发现,脑梗死大鼠脑组织 GDF-15 蛋白和 mRNA 均处于高表达,推测 GDF-15 参与脑损伤的发生发展。本研究中,在急性脑出血患者血清中检测到 GDF-15 水平高于健康者,同时 GDF-15 水平与患者神经功能损伤严重程度相关,提示 GDF-15 可能参与患者急性脑出血及神经功能损伤的发展。

SMAD3 是转化生长因子(TGF)- β 1 下游作用靶点,有研究发现,抑制 SMAD3 的表达可增加脑血流量、减少梗死体积和水肿,同时能够缓解大鼠神经功能损伤^[20-21]。LI 等^[7]研究发现,脑梗死患者血清 SMAD3 水平显著升高,且其水平与患者脑梗死面积

呈正相关。李雁翔等^[22]研究结果显示,急性缺血性脑卒中患者血清中 SMAD3 水平异常升高,且其与患者神经功能缺损程度有关。本研究分析了急性脑出血患者血清 SMAD3 水平,得出了类似的结论。与健康者相比,急性脑出血患者血清中 SMAD3 水平明显升高,且其与患者神经功能损伤程度呈正相关,这一发现提示血清 SMAD3 可能加剧患者的神经功能损伤。

本研究进一步对比了不同预后患者血清 GDF-15 和 SMAD3 水平,结果发现预后不良患者血清 GDF-15 和 SMAD3 水平均明显升高。Logistic 回归分析结果显示,脑出血体积、NIHSS 评分、血清 GDF-15 及 SMAD3 均是影响患者预后不良的独立危险因素。同时,本研究通过 ROC 曲线分析发现,血清 GDF-15、SMAD3 水平联合检测对急性脑出血患者预后不良具有一定预测价值。

综上所述,急性脑出血患者血清 GDF-15 和 SMAD3 水平明显升高,其水平与患者的神经功能损伤程度及预后密切相关,检测 GDF-15 和 SMAD3 水平可在一定程度上用于评估患者神经损害程度及预后的预测。但本研究为单中心分析且纳入病例数较少,结果可能存在一定的偏倚性,后续尚需要扩大样本量、开展多中心研究,进一步验证本研究结论。另外,未来可以开展动物实验对 GDF-15 和 SMAD3 参与急性脑出血的发生机制进行深入探究。

参考文献

[1] YU Z,TAO C,XIAO A,et al. Chinese multidisciplinary guideline for management of hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. Chin Med J,2022,135(19):2269-2271.

[2] 高玉广,钟洁,黄德庆,等. 急性脑出血患者血清 MIP-1α、CCR5、MMP-9 水平动态变化及其与神经功能缺损程度和预后的相关性[J]. 山东医药,2022,62(21):10-13.

[3] ZHANG K,ZHU Z,CHE B,et al. Validation and comparison of prognostic scales in Chinese patients with ischemic stroke:a prospective study from CATIS[J]. Neurol Res,2022,44(2):97-103.

[4] BERNSTEIN J E,BROWNE J D,SAVLA P,et al. Inflammatory markers in severity of intracerebral hemorrhage II : a follow up study[J]. Cureus,2021,13(1):e12605.

[5] MAY B M,PIMENTEL M,ZIMERMAN L I,et al. GDF-15 as a biomarker in cardiovascular disease[J]. Arq Bras Cardiol,2021,116(3):494-500.

[6] MO Q,ZHUO L,LIAO Z,et al. Serum GDF-15 predicts in-hospital mortality and arrhythmic risks in patients with acute myocardial infarction[J]. Clin Appl Thromb Hemost,2022,28:10760296211063875.

[7] 尤华彦,钱小莉,王如兴,等. 血清果蝇母性 DPP 同源物 2、3 与冠状动脉粥样硬化性心脏病患者心脏猝死的相关性[J]. 岭南心血管病杂志,2023,29(6):590-594.

[8] 王文涛. 右美托咪定对胸腔镜肺叶切除术患者肺组织 TGF-β1、Smad2、Smad3、IL-6 和 TNF-α 水平的影响[J].

北方药学,2023,20(12):39-40.

[9] LI X J,YU S,LIU J,et al. Correlation of serum levels of HIF-1α,SMAD3,and HDAC3 with the disease severity in stroke patients[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2023,27(24):11840-11846.

[10] 邓里娜,吴波.《中国脑出血诊治指南 2019》更新要点及解读[J]. 心脑血管病防治,2021,21(1):13-17.

[11] KWAH L K,DIONG J. National institutes of health stroke scale (NIHSS)[J]. J Physiother,2014,60(1):61.

[12] 张磊,刘建民. 改良 Rankin 量表[J]. 中华神经外科杂志,2012,28(5):512.

[13] DEREX L,RHEIMS S,PETER-DEREX L. Seizures and epilepsy after intracerebral hemorrhage: an update[J]. J Neurol,2021,268(7):2605-2615.

[14] BILLOT L,SONG L,HU X,et al. Statistical analysis plan for the INTensive care bundle with blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial;a stepped-wedge cluster randomized controlled trial[J]. Cerebrovasc Dis,2023,52(3):251-254.

[15] SVEDUNG WETTERVIK T,HÅNELL A,RONNE-ENGSTRÖM E,et al. Temperature changes in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to injury pattern, intracranial pressure dynamics, cerebral energy metabolism, and clinical outcome[J]. Neurocrit Care,2023,39(1):145-154.

[16] NEGISHI K,HOSHIDE S,SHIMPO M,et al. Growth differentiation factor-15 predicts death and stroke event in outpatients with cardiovascular risk factors;the J-HOP study[J]. J Am Heart Assoc,2021,10(24):e022601.

[17] THILLAINADESAN J,YUMOL M F,SUEN M,et al. Enhanced recovery after surgery in older adults undergoing colorectal surgery:a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Dis Colon Rectum,2021,64(8):1020-1028.

[18] RABKIN S W,TANG J K K. The utility of growth differentiation factor-15,galectin-3,and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review [J]. Heart Fail Rev,2021,26(4):799-812.

[19] 熊涛. 脑组织 GDF-15 水平与脑梗死大鼠血管新生以及 Th1/Th2 免疫平衡轴的关系[J]. 湖北医药学院学报,2024,43(2):119-124.

[20] 郑建君,杨霄敏,毛玲群. 基于 TGF-β1/Smad3 信号通路探讨金合欢素对急性脑梗死大鼠神经功能的保护作用[J]. 中国药师,2020,23(7):1350-1354.

[21] 刘文博,高星,曹丽娟. circ_0018289 通过 miR-1294/SMAD3 轴调控宫颈癌细胞的增殖、凋亡、迁移和侵袭[J]. 中国老年学杂志,2023,43(23):5838-5842.

[22] 李雁翔,常虹,王延民,等. 急性缺血性脑卒中患者血清 HDAC3 和 SMAD3 水平变化与神经功能缺损程度的相关性分析[J]. 中风与神经疾病杂志,2023,40(5):437-441.