

• 论 著 •

血清 OX40L、Occludin 与急性缺血性脑卒中患者病情程度及预后的相关性*

贾建普,张乐国,王丽轩,姬春雪,夏瑞雪,张俊玲[△]
沧州市中心医院神经内科,河北沧州 061000

摘要:**目的** 探讨急性缺血性脑卒中患者血清 OX40 配体(OX40L)、闭合蛋白(Occludin)的水平,分析其与患者病情严重程度及预后的关系。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2020 年 1 月在该院接受治疗的 135 例急性缺血性脑卒中患者为观察组。另选取同期该院体检健康者 100 例为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 OX40L、Occludin 水平差异。患者出院后 6 个月采用改良 Rankin 量表(mRS)评估预后状况,并分为预后良好组 93 例(mRS 评分≤2 分)和预后不良组 42 例(mRS 评分>2 分)。采用多因素 Logistic 回归分析影响急性缺血性脑卒中患者预后不良的危险因素。**结果** 观察组血清 OX40L、Occludin 水平与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。急性缺血性脑卒中重度组血清 OX40L、Occludin 水平高于中度组、轻度组,中度组血清 OX40L、Occludin 水平高于轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组血清 OX40L、Occludin 水平明显高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及血清 OX40L、Occludin 水平升高是影响急性缺血性脑卒中患者不良预后的独立危险因素($P<0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线结果示,血清 OX40L、Occludin 及二者联合检测预测急性缺血性脑卒中患者不良预后的 AUC 分别为 0.834、0.800、0.912。**结论** 急性缺血性脑卒中患者血清 OX40L、Occludin 水平明显升高,与患者神经功能缺损程度及预后情况密切相关,联合检测血清 OX40L、Occludin 可作为急性缺血性脑卒中患者预后状况辅助生物学指标。

关键词:OX40 配体; 闭合蛋白; 急性缺血性脑卒中
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.05.017 **中图法分类号:**R392;R743.3
文章编号:1673-4130(2022)05-0596-05 **文献标志码:**A

Correlation between serum OX40L, Occludin and the severity and prognosis of patients with acute ischemic stroke*

JIA Jianpu, ZHANG Leguo, WANG Lixuan, JI Chunxue, XIA Ruixue, ZHANG Junling[△]
Department of Neurology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, Hebei 061000, China

Abstract:**Objective** To investigate the serum OX40 ligand (OX40L) and occludin (Occludin) levels in patients with acute ischemic stroke, and analyze their relationship with the severity and prognosis of patients. **Methods** A total of 135 cases of acute ischemic stroke treated in Department of Neurology of Cangzhou Central Hospital from January 2016 to January 2020 were selected as the observation group. During the same period, another 100 healthy volunteers for physical examination in our hospital were selected as the control group. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the difference in serum OX40L and Occludin levels. Six months after discharge, the patients were assessed with the mRS scale for prognosis and were divided into a good prognosis group of 93 cases (mRS score ≤ 2 points) and a poor prognosis group of 42 cases (mRS score > 2 points). Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors affecting the poor prognosis of patients with acute ischemic stroke. **Results** Compared with the control group, the serum OX40L and Occludin levels in the observation group were significantly different ($P<0.05$). The levels of serum OX40L and Occludin in the severe acute ischemic stroke group were higher than those in the moderate group and the

* 基金项目:沧州市科技计划项目(131312052)。
作者简介:贾建普,男,主治医师,主要从事脑血管病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: cznbzx@126.com。
本文引用格式:贾建普,张乐国,王丽轩,等. 血清 OX40L、Occludin 与急性缺血性脑卒中患者病情程度及预后的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(5): 596-600.

mild group, and the levels of serum OX40L and Occludin in the moderate group were higher than those in the mild group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of serum OX40L and Occludin in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of multivariate analysis showed that NIHSS score and increased serum OX40L and Occludin levels were independent risk factors affecting the poor prognosis of patients with acute ischemic stroke ($P < 0.05$). ROC curve results showed that the AUC of serum OX40L, Occludin and their combined detection to predict the poor prognosis of patients with acute ischemic stroke were 0.834, 0.800, 0.912, respectively. **Conclusion** The levels of serum OX40L and Occludin in patients with acute ischemic stroke are significantly increased, which are closely related to the degree of neurological impairment and prognosis. Combined detection of serum OX40L and Occludin could be used as auxiliary biological indicators for the prognosis of patients with acute ischemic stroke.

Key words: OX40 ligand; occludin; acute ischemic stroke

急性缺血性脑卒中是脑卒中的最常见类型之一, 约占全部脑血管疾病的 70%, 其由各种原因导致的脑组织血液供应障碍, 从而产生缺血缺氧性坏死, 进而引起神经功能障碍的临床综合征^[1]。近年来, 随着人民生活方式改变和人口老龄化的加速, 急性缺血性脑卒中的发病率逐年升高, 且呈现出年轻化趋势。OX40 配体(OX40L)是肿瘤坏死因子超家族成员之一, 主要在抗原呈递细胞的表面表达, 如活化的树突状细胞、巨噬细胞、内皮细胞等^[2]。动脉粥样硬化、炎症反应等因素与急性缺血性脑卒中的发病密切相关。研究发现, OX40L 是促进动脉粥样硬化形成的炎症因子, T 淋巴细胞表面的 OX40/OX40L 相互作用可增加动脉粥样硬化斑块形成和血栓栓塞的发生风险^[3]。闭合蛋白(Occludin)是脑微血管内皮细胞紧密连接蛋白中的特异性蛋白, 与血脑屏障的通透性及脑水肿形成密切相关^[4]。目前, 关于血清 OX40L、Occludin 与急性缺血性脑卒中病情变化及预后的关系报道较少。因此, 本研究通过检测急性缺血性脑卒中患者的血清 OX40L、Occludin 表达水平, 分析其与患者病情变化及预后的关系, 为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2020 年 1 月在本院接受治疗的 135 例急性缺血性脑卒中作为观察组, 其中男 82 例, 女 53 例; 年龄 36~75 岁, 平均 (61.29 ± 10.17) 岁; 平均体质指数(BMI) $(24.76 \pm 2.13) \text{ kg/m}^2$; 吸烟史 71 例、饮酒史 65 例。纳入标准: (1)符合急性缺血性脑卒中的诊断标准^[5], 经 CT 或 MRI 检查确诊; (2)均在发病时间 24 h 内入院; (3)首次发病; (4)年龄 > 18 岁; (5)均行重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗; (6)患者家属均签署知情同意书。排除标准: (1)恶性肿瘤患者; (2)严重的肝肾等功能障碍患者; (3)近 6 个月内发生脑外伤

或出血性脑卒中患者; (4)自身免疫性疾病患者; (5)妊娠及哺乳期妇女; (6)严重感染或慢性炎症患者; (7)严重精神疾病, 不能配合者。另选取同期本院的体检健康者 100 例作为对照组, 其中男 50 例, 女 50 例; 年龄 30~78 岁, 平均 (60.15 ± 9.64) 岁; 平均 BMI $(23.81 \pm 1.65) \text{ kg/m}^2$; 吸烟史 56 例、饮酒史 39 例。两组受试者的年龄、性别、BMI、吸烟史和饮酒史比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究已通过本院医学伦理委员会审核。

1.2 方法 受试者入院 24 h 内或体检时空腹抽取外周静脉血 3 mL, 室温静置 30 min, $3\,500 \text{ r/min}$ 离心 10 min, 离心半径为 10 cm, 分离上层血清, 置于 -80°C 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 OX40L、Occludin 水平, 血清 OX40L 试剂盒由美国 R&D 公司提供, 血清 Occludin 试剂盒由上海仁捷生物科技有限公司提供。所有操作均严格参照仪器及试剂盒说明书操作。

1.3 神经功能缺损程度及预后评估 患者入院后 24 h 内采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[6]评估神经功能缺损程度, 包括意识水平、指令配合度、眼球活动、视野缺损、面部表情瘫痪程度等 11 项, 总分 42 分, 评分越高提示神经功能缺损越重。并根据 NIHSS 评分分为轻度组 32 例(NIHSS 评分 < 5 分)、中度组 56 例(NIHSS 评分 5~15 分)、重度组 47 例(NIHSS 评分 > 15 分)。出院后 6 个月门诊随访, 根据改良 Rankin 量表(mRS)评估患者的预后状况, 评分越高提示预后越差^[7]。根据 mRS 评分, 将患者分为预后良好组(mRS 评分 ≤ 2 分, 93 例)和预后不良组(mRS 评分 > 2 分, 42 例)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计学软件进行分析, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验或方差分析, 方差分析的两两比较采用

LSD-*t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性采用 Pearson 相关性分析。采用多因素 Logistic 回归分析影响患者预后的危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清 OX40L、Occludin 对患者不良预后的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与对照组血清 OX40L、Occludin 水平比较 观察组血清 OX40L、Occludin 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 观察组与对照组血清 OX40L、Occludin 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	OX40L	Occludin
对照组	100	10.04±2.51	0.83±0.51
观察组	135	21.67±5.98	4.19±1.32
<i>t</i>		10.319	7.650
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 血清 OX40L、Occludin 与急性缺血性脑卒中患者病情严重程度的关系 急性缺血性脑卒中患者重度组血清 OX40L、Occludin 水平高于中度组、轻度组,中度组血清 OX40L、Occludin 水平高于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。Pearson 相关性分析结果显示,血清 OX40L、Occludin 分别与 NIHSS 评分呈正相关($r=0.479、0.358$,均 $P<0.05$)。

表 2 血清 OX40L、Occludin 与急性缺血性脑卒中患者病情严重程度的关系($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	OX40L	Occludin
轻度组	32	14.75±4.12	1.61±0.83
中度组	56	21.18±5.50 ^a	3.57±1.14 ^a
重度组	47	26.95±7.03 ^{ab}	6.69±1.91 ^{ab}
<i>F</i>		37.251	24.112
<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 急性缺血性脑卒中患者不同预后血清 OX40L、Occludin 水平比较 急性缺血性脑卒中患者预后不良组血清 OX40L、Occludin 水平高于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 影响急性缺血性脑卒中患者不良预后的危险因素分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示,NIHSS 评分及血清 OX40L、Occludin 升高是影响急性缺血性脑卒中患者不良预后的独立危险因素($P<0.05$),见表 4。

2.5 血清 OX40L、Occludin 对急性缺血性脑卒中患

者不良预后的预测价值 ROC 曲线结果显示,血清 OX40L、Occludin 及二者联合检测预测急性缺血性脑卒中患者不良预后的 AUC 分别为 0.834、0.800、0.912,见表 5、图 1。

表 3 急性缺血性脑卒中患者不同预后血清 OX40L、Occludin 水平比较($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	OX40L	Occludin
预后良好组	93	17.92±5.13	2.81±1.05
预后不良组	42	29.87±6.64	7.24±2.19
<i>t</i>		16.505	9.483
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 4 影响急性缺血性脑卒中患者不良预后的危险因素分析

项目	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
年龄	0.256	0.131	1.914	1.571	1.081~2.446	0.112
性别	0.173	0.064	0.871	1.012	0.790~1.635	0.408
BMI	0.384	0.152	3.165	2.134	1.561~4.078	0.093
NIHSS 评分	0.591	0.220	9.030	1.858	1.374~5.153	0.001
OX40L	0.610	0.189	10.242	1.791	1.252~4.891	<0.001
Occludin	0.322	0.076	8.910	1.351	1.013~3.925	0.002

表 5 血清 OX40L、Occludin 对急性缺血性脑卒中患者不良预后的预测价值

指标	最佳截断值(ng/mL)	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)
OX40L	27.51	0.834	79.70	72.20
Occludin	6.89	0.800	68.80	75.90
二者联合	—	0.912	70.30	91.40

注:—表示无数据。

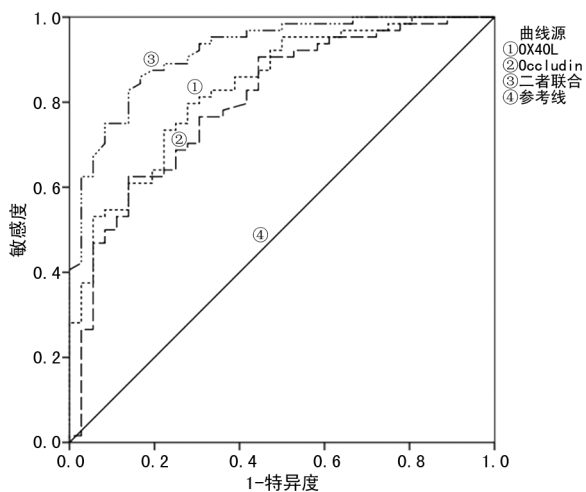


图 1 血清 OX40L、Occludin 预测急性缺血性脑卒中患者不良预后的 ROC 曲线分析

3 讨 论

急性缺血性脑卒中是一种常见临床急症,其发病

机制复杂,病情进展速度快,若不能及时采取有效救治措施可造成偏瘫、昏迷甚至死亡,给患者家庭及社会带来沉重负担。急性缺血性脑卒中患者具有起病急、病情变化快、致残率高、死亡率高和复发率高等特点,严重威胁着人们的生命安全及生活质量。据报道,急性缺血性脑卒中患者救治后致残率高达 62.4%~78.3%,死亡率为 10.0%~15.0%^[8]。因此,准确地评估急性缺血性脑卒中患者病情及预后状态,并及时调整治疗方案,对改善患者预后结局有重要临床意义。

OX40L 是一种 2 型跨膜蛋白,相对分子质量为 34×10^3 ,可与 T 淋巴细胞表面 OX40 相结合,提供 T 淋巴细胞活化的信号通路,从而促进 T 淋巴细胞活化,并迁移至炎症病灶处^[9]。而 OX40 与 OX40L 之间的协同刺激可通过介导的生化因子(如细胞因子、趋化因子等)表达来破坏内皮细胞的功能;血管壁中活化的内皮细胞可通过诱导黏附分子的分泌上调,来促进循环系统内动脉粥样硬化的形成过程。同时,OX40/OX40L 信号通路也可促进树突细胞的分化成熟,而活化的树突细胞可激活 T 淋巴细胞,使血管内皮细胞受到损伤,并促使炎症细胞因子产生,加重机体炎症反应^[10]。WANG 等^[11]报道,OX40L 与心脑血管疾病的动脉粥样硬化形成密切相关。研究表明,急性脑梗死患者 OX40 表达明显升高,OX40 表达上调可使 CD4 效应 T 淋巴细胞向 Treg 细胞的分化受阻,导致 Treg 细胞数量减少和免疫调节功能受损,从而加重缺血脑组织的炎症反应^[12]。MAO 等^[13]研究发现,血清 OX40L 与超敏 C-反应蛋白明显相关,是脑梗死患者的炎症生物学标志,且其血清水平变化与脑梗死患者的病情严重程度和死亡率密切相关。Occludin 是一种紧密连接蛋白,是血脑屏障的关键结构成分,并在促进皮肤伤口愈合、诱导肝细胞微绒毛形成和血管生成等方面发挥重要作用^[14]。同时, Occludin 在维持细胞屏障功能方面也起着重要作用,可参与调控肌动蛋白、维持细胞极性和调控各种信号传导途径转录^[15]。在脑缺血过程中 Occludin 的改变或减少可导致血脑屏障通透性增加,而保护血脑屏障可降低血清 Occludin 水平并减少神经功能缺损^[16]。既往报道发现,在缺血性脑卒中的早期,血清 Occludin 水平与血脑屏障损害密切相关,血清 Occludin 水平可能是评估缺血性脑卒中患者 tPA 溶栓后症状性颅内出血风险的潜在生物标志物^[17]。

本研究结果显示,观察组血清 OX40L、Occludin 水平明显高于对照组,急性缺血性脑卒中患者重度组血清 OX40L、Occludin 水平高于中度组、轻度组,中

度组血清 OX40L、Occludin 水平高于轻度组,提示 OX40L、Occludin 可能参与急性缺血性脑卒中的发生、发展。相关性分析结果显示,血清 OX40L、Occludin 分别与 NIHSS 评分呈正相关,提示血清 OX40L、Occludin 的表达情况与急性缺血性脑卒中患者的神经功能缺损程度有关。LI 等^[18]报道,急性缺血性脑卒中患者血清 Occludin 水平明显升高,并随着患者神经功能缺损加重逐渐升高,血清 Occludin 升高是急性缺血性脑卒中患者预后不良的独立预测因子。急性缺血性脑卒中患者预后不良组血清 OX40L、Occludin 水平高于预后良好组,表明血清 OX40L、Occludin 水平变化与急性缺血性脑卒中患者的预后转归密切相关。多因素 Logistic 回归分析示,NIHSS 评分及血清 OX40L、Occludin 升高是急性缺血性脑卒中患者预后不良的重要危险因素,提示血清 OX40L、Occludin 水平越高,患者神经功能受损程度越重,进而应警惕患者致残或致死的发生风险,导致患者预后不良。ROC 曲线结果显示,联合检测血清 OX40L、Occludin 预测急性缺血性脑卒中患者不良预后的 AUC 为 0.912,均高于单项检测,提示二者联合检测对预测急性缺血性脑卒中患者的预后不良有较高评估价值,从而有助于制订合理的治疗方案,来改善预后状况,与既往报道^[13,18]相似。

综上所述,急性缺血性脑卒中患者血清 OX40L、Occludin 水平升高,且与患者神经功能缺损程度及预后情况有关,血清 OX40L、Occludin 可作为急性缺血性脑卒中患者预后评估的参考指标,为其临床治疗提供指导。但是,本研究的局限之处在于样本数较少,可导致结果存在一定偏倚,今后尚需多中心、大样本数据进一步研究论证。

参考文献

- [1] 张玉敏,韩素桂,刘启为,等.急性缺血性脑卒中患者血清 miR-9 的表达及其与炎症的相关性[J].中国免疫学杂志,2020,36(15):1864-1867.
- [2] MA S L,ZHANG L. Elevated serum OX40L is a biomarker for identifying corticosteroid resistance in pediatric asthmatic patients[J]. BMC Pulm Med,2019,19(1):66.
- [3] 毛伦林,陈文亚,马爱金,等.血清 OX40L 对急性大面积脑梗死患者预后的预测价值[J].山东医药,2018,58(36):82-84.
- [4] 王蔚,钟霞,杜渊,等.蛭龙活血通瘀胶囊对模型大鼠脑出血后脑组织水肿及 ZO-1、Occludin 的影响[J].中国中医急症,2020,29(12):2084-2086.
- [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.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J].

中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.

[6] 王洁, 于蕾, 郭淮莲. 颈动脉硬化斑块内新生血管的超声造影评价及其与脑梗死患者病情严重程度及预后的关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2019, 26(8): 676-680.

[7] 喻长莉, 李建军. 急性缺血性脑卒中患者血清 TIGAR mRNA 水平及其与预后的关系[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 7(28): 589-593.

[8] DEWDNEY B, TMLLOPE A, MOXON L, et al. Circulating microRNAs as biomarkers for acute ischemic stroke: a systematic review[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(3): 522-530.

[9] 林媛媛, 黄雪梅, 邹欣婷, 等. 正性共刺激分子 ICOS/ICOSL/OX40/OX40L 对老年 2 型糖尿病免疫炎症的调节作用[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(11): 2280-2283.

[10] 雷伟, 王佳佳, 王昌国, 等. OX40/OX40L 共刺激信号分子在支气管哮喘中的应用前景[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2016, 15(3): 309-13.

[11] WANG X, LUAN Y, ZHANG C. A meta-analysis on correlations of OX40L variants with atherosclerotic disorders[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6): 9624-9630.

[12] 张陆陆, 刘翠平, 方琪, 等. 共刺激分子 OX40 在急性脑梗死患者外周血调节性 T 细胞上的表达及其临床意义[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(1): 23-28.

[13] MAO L L, CHEN W Y, MA A J, et al. High serum OX40 ligand correlates with severity and mortality in patients with massive cerebral infarction[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(29): e20883.

[14] 孔令婷, 曹薇, 张宇声, 等. Occludin 在非小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 16(28): 2795-2799.

[15] 白璐, 王涛, 张喆, 等. Occludin 蛋白在乳腺浸润性导管癌中的表达及其与患者临床病理指标的相关性[J]. 中国医药指南, 2020, 7(18): 1-2.

[16] KIM K A, KIM D, KIM J H, et al. Autophagy-mediated occludin degradation contributes to blood-brain barrier disruption during ischemia in bEnd. 3 brain endothelial cells and rat ischemic stroke models[J]. Fluids Barriers CNS, 2020, 17(1): 21.

[17] PAN R, YU K, WEATHERWAX T, et al. Blood occludin level as a potential biomarker for early blood brain barrier damage following ischemic stroke[J]. Sci Rep, 2017, 7: 40331.

[18] LI W L, QZ F I, KANG H N, et al. Serum occludin as a biomarker to predict the severity of acute ischemic stroke, hemorrhagic transformation, and patient prognosis [J]. Aging Dis, 2020, 11(6): 1395-1406.

(收稿日期: 2021-09-11 修回日期: 2021-11-20)

(上接第 595 页)

stimulating hormone (TSH) synthesis even at reference levels[J]. Med Hypotheses, 2019, 128(1): 58-63.

[15] 李世峰, 李逸平. SOX 转录因子家族在生殖细胞命运决定中的调控作用[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(5): 183-188.

[16] VAND-RAJABPOUR F, NOORMOHAMMADPOUR P, AHMADIFARD M R, et al. Upregulation of SNAI2 and SOX9 mRNA versus downregulation of eight other EMT/stemness related genes in basal cell carcinoma [J]. Br J Dermatol, 2019, 181(5): 1065-1066.

[17] MOKABBER H, NAJAFZADEH N, VARDIN M M. miR-124 promotes neural differentiation in mouse bulge stem cells by repressing Ptbp1 and Sox9[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(6): 8941-8950.

[18] 谢军, 韩造木, 尹琬凌. 微 RNA27a 介导 3T3L1 脂肪细胞胰岛素抵抗的作用机制[J]. 安徽医药, 2019, 23(12): 2378-2381.

[19] ZHANG Y, WANG Y, LI X, et al. WSF-7 inhibits obesity-mediated PPAR γ phosphorylation and improves insulin sensitivity in 3T3-L1 adipocytes[J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(3): 526-532.

[20] 吴慧, 李晓华, 沈春燕. PPAR- γ 与胰岛素抵抗的关系[J]. 医学综述, 2019, 25(18): 3584-3589.

[21] CHEN Y, QIAN B, SUN X, et al. Sox9/INHBB axis-mediated crosstalk between the hepatoma and hepatic stellate cells promotes the metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2021, 499(1): 243-254.

[22] 朱磊, 路瑛丽, 冯连世. 低氧训练诱导 miR-27/PPAR- γ 调控肥胖大鼠肝脏脂肪酸代谢变化的研究[J]. 中国体育科技, 2018, 54(1): 115-122.

(收稿日期: 2021-08-23 修回日期: 2021-11-20)