

• 论 著 •

Chemerin、VEGF 与缺血低灌注区面积间的
关系及对短期预后的预测价值*闫志荣¹, 王 帅¹, 王锦梅²

河北省唐山市开滦总医院: 1. 药剂科; 2. 康复科, 河北唐山 063000

摘要:目的 探讨 Chemerin、血管内皮生长因子(VEGF)与缺血低灌注区面积间的关系及对短期预后的预测价值。**方法** 将 2018 年 5 月至 2021 年 10 月于该院治疗的 87 例急性脑梗死(ACI)患者纳入研究作为观察组。另外,选取同期于该院体检的 87 例健康者作为对照组。比较两组基本资料及血清 Chemerin、VEGF 水平。采用 Logistic 回归分析 ACI 的影响因素, Pearson 相关分析 ACI 患者血清 Chemerin、VEGF 水平与缺血低灌注区面积的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Chemerin、VEGF 对 ACI 患者短期预后预测价值。**结果** 两组吸烟史、饮酒史、卒中家族史、高血压、糖尿病、高血脂比例及血清 Chemerin、VEGF 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$); Logistic 回归分析显示:在控制吸烟史、饮酒史、卒中家族史、高血压、糖尿病、高血脂等因素后,高水平 Chemerin、VEGF 为 ACI 独立危险因素($P < 0.05$);血清 Chemerin、VEGF 水平与缺血低灌注区面积均呈正相关($r = 0.810, 0.979, P < 0.05$); Logistic 回归分析显示,缺血低灌注区面积大及高水平 Chemerin、VEGF 为 ACI 独立危险因素($P < 0.05$); ROC 曲线分析显示:Chemerin、VEGF 联合预测 ACI 患者短期预后的曲线下面积(0.877)最大,灵敏度为 79.31%,特异度为 82.76%。**结论** ACI 患者血清 Chemerin、VEGF 水平与缺血低灌注区面积呈正相关,而且二者联合可有效预测患者短期预后情况,为临床干预提供依据。

关键词:急性脑梗死; Chemerin; 血管内皮生长因子; 缺血低灌注区面积; 短期预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.04.004

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2023)04-0401-06

文献标志码:A

The relationship between Chemerin, VEGF and ischemic hypoperfusion area and
their predictive values for short-term prognosis*YAN Zhirong¹, WANG Shuai¹, WANG Jinmei²1. Department of Pharmacy; 2. Department of Rehabilitation, Kailuan General
Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between Chemerin, vascular endothelial growth factor (VEGF) and ischemic hypoperfusion area and their predictive value for short-term prognosis. **Methods** A total of 87 patients with acute cerebral infarction (ACI) treated in the hospital from May 2018 to October 2021 were enrolled in the study as the observation group. In addition, 87 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were enrolled as the control group. The basic data and serum levels of Chemerin and VEGF were compared between the two groups. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of ACI, Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum Chemerin and VEGF levels and the area of ischemic hypoperfusion in ACI patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of serum Chemerin and VEGF for the short-term prognosis of ACI patients. **Results** There were significant differences in smoking history, drinking history, family history of stroke, proportion of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, and serum levels of Chemerin and VEGF between the two groups ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that after controlling for smoking history, drinking history, family history of stroke, hypertension, diabetes, and hyperlipidemia, high levels of Chemerin and VEGF were independent risk factors for ACI ($P < 0.05$). The serum levels of Chemerin and VEGF were positively correlated with the area of ischemic hypoperfusion ($r = 0.810, 0.979, P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that large area of ischemic hypoperfusion and high levels of Chemerin and VEGF were independent risk factors for ACI ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that

* 基金项目:河北省医学科学研究课题项目(20200160)。

作者简介:闫志荣,女,主管药师,主要从事脑梗死的相关研究。

the combination of Chemerin and VEGF had the highest area under curve (0.877) for predicting the short-term prognosis of ACI patients, with the sensitivity of 79.31% and specificity of 82.76%. **Conclusion** The serum levels of Chemerin and VEGF in ACI patients are positively correlated with the area of ischemic hypoperfusion, and the combination of the two can effectively predict the short-term prognosis of patients, which provides a basis for clinical intervention.

Key words: acute cerebral infarction; Chemerin; vascular endothelial growth factor; ischemic hypoperfusion area; short-term prognosis

急性脑梗死(ACI)具有高发病率、高致残率、高病死率及高复发率的特点,在全球人群致残原因中居首位^[1]。ACI的早期诊治是改善患者预后的关键环节^[2]。因此,快速识别高危患者,及时进行针对性治疗对拯救患者生命,改善预后至关重要。血管内皮生长因子(VEGF)是最有效的促血管形成因子,也是公认的神经营养因子,多项研究证实脑组织缺血缺氧后,VEGF表达上调^[3-4]。Chemerin是新型脂肪细胞因子,与脂质代谢及炎症密切相关,参与动脉粥样硬化(AS)发生与发展^[5-6]。脂肪因子 Chemerin 与 AS 关系的研究多在心血管疾病中进行,在脑血管疾病中进行的研究相对较少。基于此,本研究旨在探讨 Chemerin、VEGF 与 ACI 患者缺血低灌注区面积间的关系,以及上述指标对患者短期预后预测价值,以期临床 ACI 防治提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2018 年 5 月至 2021 年 10 月于本院治疗的 87 例 ACI 患者纳入研究作为观察组,纳入标准:符合 ACI 诊断标准^[7];为首次 ACI 发作并在发病 3 d 内就诊;存在相应神经系统症状和体征。另外,选取同期于本院进行体检的健康者 87 例作为对照组,纳入标准:全身体检结果正常;无脑血管疾病史。排除标准:有短暂性脑缺血发作(TIA);有卒中病史的后遗症;有 3 个月内的手术或外伤史;有恶性肿瘤;有严重心、肺、肝、肾疾病。本研究经本院伦理委员会批准。纳入研究者均对本研究知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法 (1)基本资料收集:自制《基本资料调查表》收集患者性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、卒中家族史、高血压、糖尿病、高血脂等资料。(2)缺血低灌注区面积测定:采用西门子 Somatom sensation 16 层螺旋 CT 机,以梗死区域行 CT 灌注成像(CTPI),测量缺血低灌注区面积。(3)血清 Chemerin、VEGF 测定:采集静脉血 3 mL,以 3 500 r/min 转速、8 cm 半径离心 5 min,分离血清,采用酶联免疫吸附法检测 Chemerin、VEGF 水平,试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司。(4)出院时采用 mRS 评分评估短期预后情况:mRS 评分 0~<3 分为预后良好;mRS 评分 3~6 分为预后不良。

1.3 观察指标 (1)两组基本资料及血清 Chemerin、VEGF 水平。(2)ACI 影响因素。(3)ACI 患者血清

Chemerin、VEGF 水平与缺血低灌注区面积的相关性。(4)不同预后 ACI 患者基本资料及血清 Chemerin、VEGF 水平。(5)ACI 患者短期预后的影响因素。(6)血清 Chemerin、VEGF 水平对 ACI 患者短期预后预测价值。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS22.0 进行数据处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。影响因素的分析采用多因素 Logistic 回归分析。血清 Chemerin、VEGF 水平与缺血低灌注区面积的相关性采用 Pearson 相关分析。预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线进行分析,获取曲线下面积(AUC)、95% 置信区间(CI)、灵敏度、特异度及截断值;对联合预测实施 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率 $\text{logit}(P)$ 作为独立检验变量。均采用双侧检验, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组基本资料及血清 Chemerin、VEGF 水平比较 两组吸烟史、饮酒史、卒中家族史、高血压、糖尿病、高血脂比例及血清 Chemerin、VEGF 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组基本资料及血清 Chemerin、VEGF 水平
[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]

指标	观察组 ($n=87$)	对照组 ($n=87$)	t/χ^2	P
性别			0.211	0.646
男	51(58.62)	48(55.17)		
女	36(41.38)	39(44.83)		
年龄(岁)	63.28 $\pm$ 8.51	62.65 $\pm$ 7.94	0.671	0.503
体质量指数(kg/m ²)	23.15 $\pm$ 2.27	22.96 $\pm$ 2.09	0.574	0.567
吸烟史			8.927	0.003
有	30(34.48)	13(14.94)		
无	57(65.52)	74(85.06)		
饮酒史			8.310	0.004
有	28(32.18)	12(13.79)		
无	59(67.82)	75(86.21)		
卒中家族史			9.473	0.002
有	19(21.84)	5(5.75)		
无	68(78.16)	82(94.25)		

续表 1 两组基本资料及血清 Chemerin、VEGF 水平
[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

指标	观察组 ($n=87$)	对照组 ($n=87$)	t/χ^2	P
高血压			10.316	<0.001
有	52(59.77)	24(27.59)		
无	35(40.23)	63(72.41)		
糖尿病			19.306	<0.001
有	34(39.08)	9(10.34)		
无	53(60.92)	78(89.66)		
高血脂			17.197	<0.001
有	43(49.43)	17(19.54)		
无	44(50.57)	70(80.46)		
Chemerin(ng/L)	94.15 $\pm$ 8.16	71.68 $\pm$ 3.57	23.531	<0.001
VEGF(pg/mL)	573.18 $\pm$ 64.29	441.59 $\pm$ 45.83	15.546	<0.001

2.2 ACI 影响因素 以 ACI 发生情况为因变量(否=0,是=1),以表 1 中差异有统计学意义的指标为自变量进行 Logistic 回归分析。结果显示:在控制吸烟史、饮酒史、卒中家族史、高血压、糖尿病、高血脂等因素后,血清 Chemerin、VEGF 高表达为 ACI 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

表 2 ACI 的影响因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
高水平 Chemerin	1.629	0.584	7.776	<0.001	5.096	3.186~8.152
高水平 VEGF	1.580	0.602	6.886	<0.001	4.854	2.963~7.951

2.3 ACI 患者血清 Chemerin、VEGF 水平与缺血低灌注区面积的相关性 血清 Chemerin、VEGF 水平与缺血低灌注区面积均呈正相关($r=0.810、0.979$,

$P<0.001$),见图 1、2。

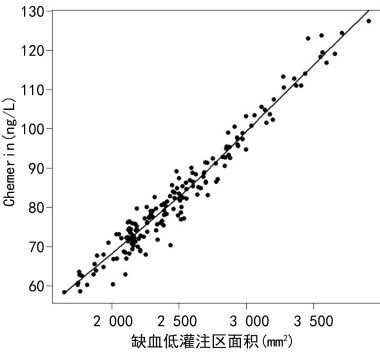


图 1 血清 Chemerin 水平与缺血低灌注区面积的相关性分析

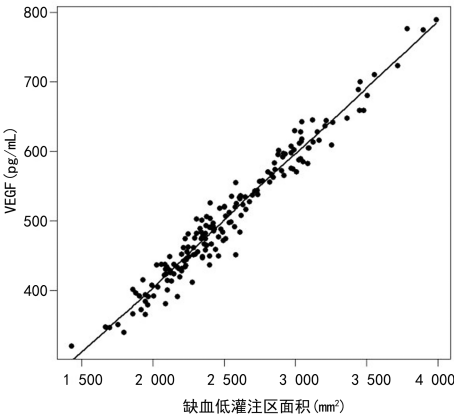


图 2 血清 VEGF 水平与缺血低灌注区面积的相关性分析

2.4 不同预后 ACI 患者基本资料及血清 Chemerin、VEGF 水平比较 预后良好 58 例,预后不良 29 例,预后不良患者缺血低灌注区面积及血清 Chemerin、VEGF 水平均大于或高于预后良好患者($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后 ACI 患者基本资料及血清 Chemerin、VEGF 水平比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

指标	预后良好($n=58$)	预后不良($n=29$)	t/χ^2	P
性别				
男	33(56.90)	18(62.07)	0.213	0.644
女	25(43.10)	11(37.93)		
年龄(岁)	62.83 $\pm$ 7.83	64.19 $\pm$ 8.84	0.731	0.467
体质量指数(kg/m ²)	23.04 $\pm$ 2.14	23.37 $\pm$ 2.36		
吸烟史				
有	18(31.03)	12(41.38)	0.916	0.339
无	40(68.97)	17(58.62)		
饮酒史				
有	16(27.59)	12(41.38)	1.685	0.194
无	42(72.41)	17(58.62)		
卒中家族史				
有	11(18.97)	8(27.59)	0.842	0.359
无	47(81.03)	21(72.41)		

续表 3 不同预后 ACI 患者基本资料及血清 Chemerin、VEGF 水平比较[*n*(%)或 $\bar{x}\pm s$]

指标	预后良好(<i>n</i> =58)	预后不良(<i>n</i> =29)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
高血压				
有	33(56.90)	19(65.52)	0.598	0.440
无	25(43.10)	10(34.48)		
糖尿病				
有	22(55.17)	12(41.38)	0.097	0.756
无	36(44.83)	17(58.62)		
高血脂				
有	27(46.55)	16(55.17)	0.575	0.448
无	31(53.45)	13(44.83)		
缺血低灌注区面积(mm ²)	3 156.55±572.95	3 549.85±674.53	2.843	0.006
Chemerin(ng/L)	88.98±14.62	104.49±18.75	4.236	<0.001
VEGF(pg/mL)	544.63±82.26	630.28±94.38	4.357	<0.001

2.5 ACI 患者短期预后影响因素 以短期预后为因变量(预后良好=1,预后不良=2),以表 4 中差异有统计学意义的指标为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示:缺血低灌注区面积大及高水平 Chemerin、VEGF 为 ACI 的独立危险因素(*P*<0.05)。见表 4。

2.6 血清 Chemerin、VEGF 对 ACI 患者短期预后预测价值 以预后不良为阳性,预后良好为阴性,绘制各指标预测短期预后的 ROC 曲线,结果显示:Chemerin、VEGF 用于预测短期预后的 AUC 分别为 0.765、0.815,两项指标联合使用的 AUC 最大,为 0.877。见图 3、表 5。

表 4 ACI 患者短期预后影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
缺血低灌注区面积大	1.745	0.619	7.948	<0.001	5.727	4.052~8.093
高水平 Chemerin	1.637	0.504	10.549	<0.001	5.140	3.524~7.496
高水平 VEGF	1.669	0.542	9.479	<0.001	5.305	3.713~7.581

表 5 血清 Chemerin、VEGF 对 ACI 患者短期预后预测价值

指标	AUC	95%CI	χ^2	<i>P</i>	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
Chemerin	0.765	0.656~0.874	14.114	<0.001	97.534 ng/L	72.41	72.41
VEGF	0.815	0.721~0.908	20.331	<0.001	583.196 pg/mL	79.31	74.14
联合	0.877	0.807~0.947	29.055	<0.001	—	79.31	82.76

注:—表示该项无数据。

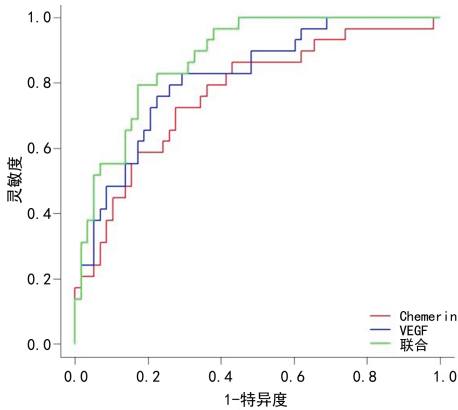


图 3 血清 Chemerin、VEGF 预测 ACI 患者短期预后的 ROC 曲线

3 讨 论

ACI 急性期神经损伤是涉及多环节、多机制的级

联过程,与炎症反应、兴奋性氨基酸毒性、离子失衡、氧自由基损伤等有关,急性期的有效治疗对患者预后至关重要^[8]。现阶段,经循证医学证实的,能有效治疗 ACI 的方法有限^[9]。为进一步改善 ACI 患者预后,学者们在努力研究神经损伤机制、探索新的治疗方案的同时,也在积极寻找可预测患者病情程度及转归的生化指标,以期为个体化治疗提供依据。

AS 是引起 ACI 的主要原因之一^[10]。目前,AS 发病机制仍未完全明确,脂肪细胞因子是 AS 及相关疾病研究的新兴靶点。其发挥作用的主要机制:改变血管内皮细胞屏障功能;参与血管平滑肌细胞增殖及凋亡;参与脂质紊乱;影响 AS 斑块稳定性等。Chemerin 是新型脂肪细胞因子,大量表达于白色脂肪组织中^[11-12]。越来越多研究证实,Chemerin 通过调控炎症反应及糖脂代谢等活动参与 AS 及其相关疾

病的发生^[13-14]。目前,脂肪因子 Chemerin 在心血管疾病中的研究较多,在脑血管疾病中的研究相对较少。本研究显示,血清 Chemerin 高表达为 ACI 独立危险因素,提示 Chemerin 可能参与 ACI 发生、发展过程,与徐品丽等^[15]研究一致。Chemerin 在炎症反应早期,通过作用于表达 Chemerin 受体(ChemR23)的免疫细胞,趋化免疫活性细胞(巨噬细胞等),上调细胞黏附分子表达,促进白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等炎症因子释放,并上调细胞黏附分子表达,发挥促炎作用^[16]。作为重要脂肪细胞因子,Chemerin 通过调节脂肪细胞分化、诱导胰岛素抵抗、促进成熟脂肪细胞脂解等作用,广泛参与糖、脂代谢过程^[17]。白细胞与血管内皮黏附是 AS 病理改变的前提,而黏附因子是介导白细胞与血管内皮细胞黏附的关键因素^[18]。Chemerin 参与机体免疫趋化反应,在招募单核细胞参与局部炎症的过程中发挥重要作用,可上调单核巨噬细胞表面黏附分子表达,介导单核巨噬细胞对血管内皮黏附,促进 AS 进展及 ACI 发生^[19]。另外,Chemerin 广泛参与糖脂代谢紊乱,而血脂异常、肥胖是 ACI 发生的重要危险因素^[20]。因此,推测 Chemerin 可能通过糖脂代谢而加速 ACI 发生及发展。ACI 患者缺血低灌注区面积可直接反映脑组织及神经功能损伤程度,与神经功能恢复情况密切相关。进一步分析发现,ACI 患者血清 Chemerin 水平与缺血低灌注区面积呈正相关,提示血清 Chemerin 可在一定程度反映患者病情严重程度,通过监测 Chemerin 水平,可为 ACI 治疗的有效性评价及疾病防控提供参考依据。

VEGF 是调节血管发生的关键因子,在炎症、AS、创伤愈合、肿瘤生成等与有关的诸多病理过程中发挥重要作用^[21]。有研究表明,VEGF 具有独立于血管生成的神经保护作用,参与神经重塑过程^[22]。VEGF 在 ACI 中可促进侧支循环建立、改善缺血区血供。本研究显示,高水平 VEGF 为 ACI 的独立危险因素,与缺血低灌注区面积有关,提示 VEGF 参与 ACI 发生及发展。研究证实,缺氧、缺血是 VEGF 及其受体表达上调的最强诱发因素^[23]。ACI 缺血、缺氧环境中,细胞内 VEGF mRNA 表达上调,进而引起血清 VEGF 水平升高,刺激内皮细胞分裂、增殖,促进毛细血管网形成和缺血再灌注,以挽救缺血脑组织,而且随着患者病情加重,机体刺激 VEGF 生成的作用增强,VEGF 水平进一步升高^[24]。

ACI 的临床实验中,神经功能评估量表较多,其中 mRS 被广泛用于评价神经功能恢复情况,即预后评估^[25]。本研究也采用 mRS 对 ACI 患者短期预后情况进行评价,并分析血清 Chemerin、VEGF 对短期预后的预测价值。ROC 曲线分析显示,血清 Chemerin、VEGF 在 ACI 短期预后预测方面均有一定价值,二者联合预测的 AUC 更高,可为 ACI 预后评估提供

更准确的方法。Chemerin、VEGF 在 ACI 发生中的作用机制不同,二者联合可为病情及预后评价提供更全面信息。

综上所述,ACI 患者血清 Chemerin、VEGF 水平与缺血低灌注区面积呈正相关,而且二者联合可有效预测患者短期预后情况,为临床干预治疗提供依据。Chemerin、VEGF 与 ACI 发生、发展的关系尚需进一步研究。

参考文献

- [1] LI Z, XIN Z. Expression and significance of S-100 β , CysC and NF- κ B in patients with acute cerebral infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(2):149.
- [2] TENG L, MENG R. Long non-coding RNA MALAT1 promotes acute cerebral infarction through miRNAs-mediated hs-CRP regulation[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 69(3):494-504.
- [3] 安宏娜, 陈玮, 吾红光, 等. 急性脑梗死患者血清 AQP1、AQP4、VEGF 表达与脑水肿严重程度的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2019, 27(11):956-959.
- [4] 陈亚男, 王雪丽, 刘忠伦, 等. 急性脑梗死病人外周血管内皮生长因子动态变化与病情严重程度及预后相关性研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2020, 45(11):1481-1485.
- [5] 谭小林, 杜东平, 余晓凤, 等. Chemerin 与动脉粥样硬化和脑梗死关系的研究进展[J]. *广东医学*, 2019, 40(23):3351-3353, 3360.
- [6] 李通, 王子军, 邓艳. 脑梗死病人血清 Vaspin、Apelin、Chemerin 与颈动脉斑块稳定性及预后的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(10):1626-1629.
- [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 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4):246-257.
- [8] CHOI J I, HA S K, LIM D J, et al. S100 β , matrix metalloproteinase-9, D-dimer, and heat shock protein 70 are serologic biomarkers of acute cerebral infarction in a mouse model of transient MCA occlusion[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2018, 61(5):548-558.
- [9] 陈鹏军, 林桂涵, 卢陈英, 等. 低剂量双源 CT 颅脑灌注成像在超急性期脑梗死中的诊断价值[J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54(2):112-118.
- [10] HERMIE L, DE GROOTE J, GEERTS B, et al. Unusual acute ischemic stroke of the ipsilateral middle and posterior cerebral artery territory[J]. *Acta Neurol Belg*, 2017, 117(1):305-307.
- [11] 赵媛媛, 丁振江, 田雅楠, 等. 外周循环血中血脂比值 Chemerin 水平与急性冠脉综合征患者冠状动脉病变程度的相关性分析[J]. *河北医学*, 2021, 27(7):1141-1147.
- [12] XIE Y, LIU L. Role of Chemerin/ChemR23 axis as an emerging therapeutic perspective on obesity-related vascular dysfunction[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):141.
- [13] 张福庄, 陶红, 陈波, 等. 肥胖合并动脉粥样硬化大鼠血管旁脂肪组织中趋化因子 chemerin 的表达变化[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(3):401-406. (下转第 411 页)

- [14] CHEN J, YU X, ZHANG X. Advances on biological functions of exosomal non-coding RNAs in osteoarthritis[J]. *Cell Biochem Funct*, 2022, 40(1): 49-59.
- [15] HAN Y, WU J, GONG Z, et al. Identification and development of a novel 5-gene diagnostic model based on immune infiltration analysis of osteoarthritis[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 522.
- [16] MEEHAN R T, REGAN E A, HOFFMAN E D, et al. Synovial fluid cytokines, chemokines and MMP levels in osteoarthritis patients with knee pain display a profile similar to many rheumatoid arthritis patients[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(21): 5027.
- [17] STONE A V, LOESER R F, VANDERMAN K S, et al. Pro-inflammatory stimulation of meniscus cells increases production of matrix metalloproteinases and additional catabolic factors involved in osteoarthritis pathogenesis[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(2): 264-274.
- [18] LYNCH T S, O'CONNOR M, MINKARA A A, et al. Biomarkers for femoroacetabular impingement and hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Sports Med*, 2019, 47(9): 2242-2250.
- [19] 于雅丽, 孔奕翼, 叶静, 等. 基于综合生物信息学筛选骨关节炎潜在生物标记物的研究[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2021, 23(1): 75-80.
- [20] XU Y, GU Y, JI W, et al. Activation of the extracellular-signal-regulated kinase (ERK)/c-Jun N-terminal kinase (JNK) signal pathway and osteogenic factors in subchondral bone of patients with knee osteoarthritis[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(8): 663.
- [21] WANG M, ZHOU Y, HUANG W, et al. Association between matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) protein level and the risk of rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a meta-analysis[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020, 54(2): e10366.
- [22] KASPIRIS A, KHALDI L, GRIVAS TB, et al. Subchondral cyst development and MMP-1 expression during progression of osteoarthritis: an immunohistochemical study[J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2013, 99(5): 523-529.
- [23] LIN L, WEN J, LIN B, et al. Phospholipase C Delta 3 inhibits apoptosis and promotes proliferation, migration, and invasion of thyroid cancer cells via Hippo pathway[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2021, 53(4): 481-491.
- [24] SONG A F, KANG L, WANG Y F, et al. MiR-34a-5p inhibits fibroblast-like synoviocytes proliferation via XBP1[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(22): 11675-11682.
- [25] ENDISHA H, DATTA P, SHARMA A, et al. MicroRNA-34a-5p promotes joint destruction during osteoarthritis[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2021, 73(3): 426-439.
- [26] DONG C, WANG X, LI N, et al. microRNA-mediated GAS1 downregulation promotes the proliferation of synovial fibroblasts by PI3K-Akt signaling in osteoarthritis[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(6): 4273-4286.
- [27] 赵丽珂, 周荣伟, 张春媚, 等. 血浆微 RNA 在骨关节炎患者中的表达谱特征及生物信息学分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2020, 24(3): 180-185.
- [28] ROSS A K, ALMEIDA R, RAMOS Y F M, et al. The miRNA-mRNA interactome of murine induced pluripotent stem cell-derived chondrocytes in response to inflammatory cytokines[J]. *FASEB J*, 2020, 34(9): 11546-11561.

(收稿日期: 2022-07-23 修回日期: 2022-11-18)

(上接第 405 页)

- [14] 刘艳宾, 杨树涵, 陈红伟, 等. 老年冠心病患者脂肪细胞因子与冠状动脉病变严重程度的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(11): 1799-1804.
- [15] 徐品丽, 李文宝, 冯大勇, 等. 不同梗死面积、神经功能缺损程度、预后的急性脑梗死患者血清 Chemerin 和 Omentin-1 水平对比观察[J]. *山东医药*, 2019, 59(9): 15-18.
- [16] 陈健佳, 郑宝娟, 赵强, 等. 血清 VaspIn, Apelin, Chemerin 水平与高血压患者发生 CAC 的相关性[J]. *心血管康复医学杂志*, 2021, 30(1): 10-14.
- [17] 吴明奇, 杨晴柔, 徐素美, 等. 血清趋化素 Chemerin 及相关炎症细胞因子在非酒精性脂肪性肝病中的作用[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(12): 60-63.
- [18] 王丽轩, 贾建普, 张乐国, 等. Chemerin 因子水平与缺血性脑血管疾病发展进程的相关性[J]. *现代仪器与医疗*, 2019, 25(4): 51-54.
- [19] 徐品丽, 李文宝, 冯大勇, 等. 急性脑梗死患者血清趋化素和网膜素-1 水平的变化及意义[J]. *广东医学*, 2019, 40(3): 427-431.
- [20] 李芳, 潘发光, 刘芳. 脑梗死患者血清 vaspIn, apelin, chemerin 与颈动脉斑块性质及预后的关系[J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(3): 346-349.
- [21] ZOU J, FEI Q, XIAO H, et al. VEGF-a promotes angiogenesis after acute myocardial infarction through increasing ROS production and enhancing ER stress-mediated autophagy[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 17690-17703.
- [22] 张锋岂, 张如坚, 林加璐, 等. 血清 MMP-9、VEGF、D-D 在急性脑梗死介入治疗前后的变化及与凝血功能和预后的关系[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(2): 105-109.
- [23] 王军芳, 白慧, 马献清. 急性脑梗死病人血清 VEGF、bFGF 及侧支循环评分与预后的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(22): 3979-3981.
- [24] KIM I D, CAVE J W, CHO S. Aflibercept, a VEGF (vascular endothelial growth factor)-trap, reduces vascular permeability and stroke-induced brain swelling in obese mice[J]. *Stroke*, 2021, 52(8): 2637-2648.
- [25] 刘啸, 张磊, 陶伟. 急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓治疗短期预后的影响因素及血清 Cys C 水平的预测价值[J]. *山东医药*, 2021, 61(25): 49-51.

(收稿日期: 2022-08-17 修回日期: 2022-11-23)