

• 论 著 •

Fibulin-5、VEGF 联合 Livin 在预测脑卒中后认知障碍中的价值*

穆军山, 崔晓萍, 王魁花, 叶建新[△]

福建医科大学福总临床医学院(第九〇〇医院)神经内科, 福建福州 350025

摘要:目的 探讨衰老关键蛋白抗原-5(Fibulin-5)、血管内皮生长因子(VEGF)联合抗凋亡因子(Livin)预测脑卒中后认知障碍(PSCI)的价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2021 年 11 月该院收治的 54 例脑卒中患者,根据脑卒中后 6 个月内是否发生 PSCI 分为 PSCI 组(30 例)、无 PSCI 组(24 例),比较两组基线资料[年龄、体质量指数、性别、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、脑卒中类型、教育层次、合并疾病、治疗方法、脑白质病变、脑萎缩],就诊时、2 周后、4 周后 Fibulin-5、VEGF、Livin 水平,采用 Pearson 相关、多元线性回归分析血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 水平与简易智力状态检查量表(MMSE)评分的关系,受试者工作特征(ROC)曲线分析 Fibulin-5、VEGF、Livin 预测 PSCI 的价值。结果 PSCI 组脑白质病变、脑萎缩患者多于无 PSCI 组($P<0.05$);PSCI 组 2 周后、4 周后 Fibulin-5 水平高于无 PSCI 组,VEGF、Livin 水平低于无 PSCI 组($P<0.05$);血清 Fibulin-5 与 MMSE 评分呈负相关,血清 VEGF、Livin 与 MMSE 评分呈正相关(均 $P<0.05$);校正了脑白质病变、脑萎缩后,4 周后血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 仍是 MMSE 评分的影响因素($P<0.05$);4 周后血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 预测 PSCI 的曲线下面积(AUC)分别为 0.739、0.846、0.826,三者联合的 AUC 为 0.931。结论 Fibulin-5、VEGF、Livin 均与 PSCI 相关,并与患者认知损害程度有关,联合检测可作为预测 PSCI 的有效方案,为临床早期筛查 PSCI 高危人群、早期干预提供决策支持。

关键词:衰老关键蛋白抗原-5; 血管内皮生长因子; 抗凋亡因子; 脑卒中; 认知障碍

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.08.001

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2023)08-0897-06

文献标志码:A

Value of Fibulin-5 and VEGF combined with Livin in predicting cognitive impairment after stroke*

MU Junshan, CUI Xiaoping, WANG Kuihua, YE Jianxin[△]

Department of Neurology, Fuzong Clinical College of Fujian Medical University
(900th Hospital), Fuzhou, Fujian 350025, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of aging key protein antigen-5 (Fibulin-5), vascular endothelial growth factor (VEGF) combined with anti-apoptotic factor (Livin) in predicting post-stroke cognitive impairment (PSCI). **Methods** A total of 54 stroke patients from January 2020 to November 2021 were selected and divided into PSCI group (30 cases) and non-PSCI group (24 cases) according to whether PSCI occurred within 6 months after stroke. Baseline data [age, body mass index, gender, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, stroke type, education level, comorbidities, treatment methods, white matter lesions, cerebral atrophy], Fibulin-5, VEGF, Livin at presentation, in 2 weeks, 4 weeks between two group were compared. Pearson and multiple linear regression were used to analyze the relationship between serum Fibulin-5, VEGF, Livin and MMSE scores, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of Fibulin-5, VEGF, Livin in predicting PSCI. **Results** The patients with white matter lesions and brain atrophy in the PSCI group were more than those in the non-PSCI group ($P<0.05$). Fibulin-5 levels in the PSCI group were higher than those in the non-PSCI group in 2 weeks and 4 weeks, and VEGF and Livin levels were lower than those in the non-PSCI group ($P<0.05$). Serum Fibulin-5 was negatively correlated with MMSE score, and serum VEGF and Livin were positively correlated with MMSE score ($P<0.05$). After adjusting for white matter lesions and brain atrophy, serum Fibulin 5, VEGF, and Livin remained the influencing

* 基金项目:福建省自然科学基金项目(2022J011093)。

作者简介:穆军山,男,主任医师,主要从事脑血管病、认知障碍疾病的临床与基础方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail: 13959199189@

factors for MMSE scores after 4 weeks ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of serum Fibulin-5, VEGF, and Livin after 4 weeks for predicting PSCI were 0.739, 0.846, and 0.826, and the AUC of combined detection was 0.931. **Conclusion** Fibulin-5, VEGF and Livin are all related to PSCI and the degree of cognitive impairment of patients. Combined detection could be used as an effective scheme to predict PSCI, and provide decision support for early clinical screening of high-risk groups of PSCI and early intervention.

Key words: aging key protein antigen-5; vascular endothelial growth factor; anti-apoptotic factor; stroke; cognitive impairment

脑卒中后认知障碍(PSCI)发病率较高,在脑卒中患者中总体患病率为 19.3%~96.0%,可显著降低患者社会功能、自理能力,并增加病死率,故早期预测 PSCI 发生意义重大^[1]。目前,临床多通过认知筛查对 PSCI 进行诊断,但关于 PSCI 的有效预测手段有限,因此对此进行研究是必要的。衰老关键蛋白抗纤-5(Fibulin-5)水平在急性脑卒中患者中升高,给予对症治疗后可降低,并伴神经缺损改善,可作为评估患者病情变化的标志物^[2]。血管内皮生长因子(VEGF)可促血管新生,上调 VEGF 表达可促进脑卒中后的恢复^[3]。抗凋亡因子(Livin)水平在急性脑卒中治疗有效患者中高于无效患者,有利于减少神经功能缺损^[4]。Fibulin-5 的主要功能包括调节血脑屏障、血管内皮功能等,VEGF 主要调控血管新生与脑血流灌注情况,Livin 主要与神经细胞生存情况有关,三者能通过不同机制影响神经功能,因此推测将三者联合应用可有助于 PSCI 机制的分析,从而提高对 PSCI 的评估价值。基于此,本研究尝试探讨 Fibulin-5、VEGF 联合 Livin 预测 PSCI 的价值,旨在为临床早期筛查 PSCI 高危人群、精准防治 PSCI 等提供参考,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 11 月本院收治的 54 例脑卒中患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合脑梗死^[5]或脑出血^[6]诊断标准;(2)首次发生脑卒中;(3)发病前认知功能正常;(4)自愿签署知情同意书。排除标准:(1)有精神疾病或沟通交流障碍者;(2)不能配合研究者;(3)伴血液系统疾病、感染、癌症者;(4)出血类疾病者。剔除标准:(1)不能按时来复诊;(2)自己或家属要求退出本研究;(3)脱落、失访。本研究获医院伦理委员会审批,全部患者均知情,自愿加入。

以门诊方式随访 6 个月,根据脑卒中后 6 个月内是否发生 PSCI 分为 PSCI 组、无 PSCI 组。PSCI 的诊断标准^[7]:(1)脑卒中病史;(2)神经心理学证据证实存在 ≥ 1 个认知领域的功能损害,或基于基线的认知功能减退;(3)脑卒中后出现的认知功能损害。

1.2 仪器与试剂 Fibulin-5 试剂盒(上海麦克林生化科技股份有限公司),VEGF 试剂盒(上海化邦生物科技有限公司),Livin 试剂盒(上海心语生物科技有

限公司),酶标仪(美国 BIO-RAD-680 型酶标仪),磁共振扫描仪(美国 GE 公司 Signa 1.5T)。

1.3 方法

1.3.1 血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 检测 就诊时、2 周后、4 周后分别采集肘部静脉血 5 mL,采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验检测血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 水平。分别在标准孔、空白孔、待测样品孔中加入对应的标本,覆膜孵育,每孔中加入 100 μ L 生物素化抗体工作液、酶结合物工作液,完成孵育、洗板后,每孔加 90 μ L 显色剂(TMB),测量各孔 450 nm 的吸光度。

1.3.2 治疗方法 两组患者根据相关指南^[5-6],给予溶栓、支架介入、血肿穿刺引流、去骨瓣减压术等对症治疗。

1.3.3 磁共振检查 参考《中国卒中后认知障碍防治研究专家共识》^[7],于就诊时采用磁共振扫描仪行头颅磁共振检查,扫描序列包括 T2 加权成像、T1 加权成像、磁共振成像液体衰减反转恢复序列,对患者是否存在脑白质病变、脑萎缩进行判断,由两名副主任医师共同阅片,取两者一致意见作为最终结果;若二者意见不同,邀请主任医师协助判断,直至意见一致。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据处理及统计分析,计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检测,两组组间、不同时间点及交互作用下血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 采用重复测量方差分析,采用 Pearson 及多元线性回归分析血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 与简易智力状态检查量表(MMSE)关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)分析 Fibulin-5、VEGF、Livin 预测 PSCI 的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 随访 6 个月,无失访病例。脑卒中后 6 个月内 30 例发生 PSCI,24 例无 PSCI。PSCI 组年龄、体质量指数、性别、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、脑卒中类型、教育层次、合并疾病、治疗方法与无 PSCI 组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);PSCI 组脑白质病变、脑萎缩患者多于

无 PSCI 组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组基线资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]				
资料	PSCI 组 ($n=30$)	无 PSCI 组 ($n=24$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	64.05±7.22	62.91±8.35	0.538	0.593
体质量指数(kg/m ²)	23.86±0.67	23.92±0.78	0.304	0.762
性别			0.727	0.394
男	16(53.33)	10(41.67)		
女	14(46.67)	14(58.33)		
NIHSS 评分(分)	9.83±3.14	8.99±2.90	1.010	0.317
脑卒中类型			1.350	0.245
脑出血	12(40.00)	6(25.00)		
脑梗死	18(60.00)	18(75.00)		
教育层次			0.759	0.859
小学	6(20.00)	5(20.83)		
初中	13(43.33)	12(50.00)		
高中	8(26.67)	6(25.00)		
大专及以上	3(10.00)	1(4.17)		
糖尿病			0.969	0.325
无	19(63.33)	12(50.00)		
有	11(36.67)	12(50.00)		
高脂血症			2.148	0.143
无	8(26.67)	11(45.83)		
有	22(73.33)	13(54.17)		
高血压			1.433	0.231
无	21(70.00)	13(54.17)		
有	9(30.00)	11(45.83)		
冠心病			0.135	0.713
无	26(86.67)	19(79.17)		

续表 1 两组基线资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]				
资料	PSCI 组 ($n=30$)	无 PSCI 组 ($n=24$)	t/χ^2	P
有	4(13.33)	5(20.83)		
治疗方法			1.500	0.682
溶栓	14(46.67)	13(54.17)		
支架介入	4(13.33)	5(20.83)		
血肿穿刺引流	8(26.67)	4(16.67)		
去骨瓣减压术	4(13.33)	2(8.33)		
脑白质病变			23.936	<0.001
无	21(70.00)	23(95.83)		
有	9(30.00)	1(4.17)		
脑萎缩			32.052	<0.001
无	23(76.67)	24(100.00)		
有	7(23.33)	0(0.00)		

2.2 两组血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 水平比较
采用两因素重复测量方差分析法,判断两组随时间变化 Fibulin-5、VEGF、Livin 水平的改变显示,两组 Fibulin-5、VEGF、Livin 组间、时点间、组间·时点间的交互作用差异有统计学意义($P<0.05$);进一步的组内比较显示,无 PSCI 组 2 周后、4 周后 Fibulin-5 水平较就诊时降低,VEGF、Livin 水平较就诊时升高($P<0.05$);PSCI 组 2 周后、4 周后 Fibulin-5、VEGF、Livin 水平与就诊时比较,差异无统计学意义($P>0.05$);组间比较显示,PSCI 组 2 周后、4 周后 Fibulin-5 水平高于无 PSCI 组,VEGF、Livin 水平低于无 PSCI 组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 水平比较($\bar{x}\pm s$)							
组别	n	Fibulin-5(ng/mL)			VEGF(pg/mL)		
		就诊时	2 周后	4 周后	就诊时	2 周后	4 周后
PSCI 组	30	148.59±27.84	145.29±28.50	142.38±25.02	212.51±34.08	215.03±28.44	217.81±30.65
无 PSCI 组	24	150.65±30.11	113.64±25.39	91.70±27.66	208.46±29.75	246.86±25.70	259.71±28.43
组间		$F=22.158,P<0.001$			$F=27.374,P<0.001$		
时点间		$F=49.199,P<0.001$			$F=56.112,P<0.001$		
组间·时点间		$F=38.407,P<0.001$			$F=44.568,P<0.001$		
组别	n	Livin(nmol/mL)					
		就诊时	2 周后	4 周后			
PSCI 组	30	9.82±1.34	10.01±1.15	10.06±1.22			
无 PSCI 组	24	9.78±1.25	12.35±0.84	12.96±0.75			
组间		$F=18.044,P<0.001$					
时点间		$F=42.317,P<0.001$					
组间·时点间		$F=60.553,P<0.001$					

2.3 血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 与 MMSE 评分的

关系 相关性分析显示,血清 Fibulin-5 与 MMSE 评

分呈负相关,血清 VEGF、Livin 与 MMSE 评分呈正相关(均 $P<0.05$)。见表 3。

项目	Fibulin-5		VEGF		Livin	
	2 周后	4 周后	2 周后	4 周后	2 周后	4 周后
r	-0.750	-0.883	0.702	0.865	0.734	0.901
P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 多元线性回归分析 由于 4 周后血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 与 MMSE 评分相关性最强,故选取 4 周后血清各指标进行分析,结果显示,校正了脑白质病变、脑萎缩后,4 周后血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 仍是 MMSE 评分的影响因素($P<0.05$)。见表 4。

2.5 血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 预测 PSCI 的 ROC 曲线 将 4 周后血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 作为源数据,PSCI 为阳,无 PSCI 为阴,结果显示,4 周后血清 Fibulin-5、VEGF 联合 Livin 预测 PSCI 的 AUC 最大,见表 5、图 1。

表 4 多元线性回归分析					
影响因素	偏回归系数	标准误差	偏回归系数 (标准化)	t	P
常量	-7.599	—	—	—	—
Fibulin-5	-13.528	0.844	-12.004	16.028	<0.001
VEGF	11.634	0.819	10.819	14.205	<0.001
Livin	14.502	0.775	13.172	18.712	<0.001

注:—表示无数据。

表 5 血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 预测 PSCI 的 ROC 分析结果						
指标	AUC	95%CI	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	P
Fibulin-5	0.739	0.601~0.849	120.35 ng/mL	53.33	87.50	<0.001
VEGF	0.846	0.722~0.930	249.36 pg/mL	80.00	79.17	<0.001
Livin	0.826	0.699~0.916	12.56 nmol/mL	90.00	66.67	<0.001
联合	0.931	0.828~0.982	—	93.33	79.17	<0.001

注:—表示无数据。

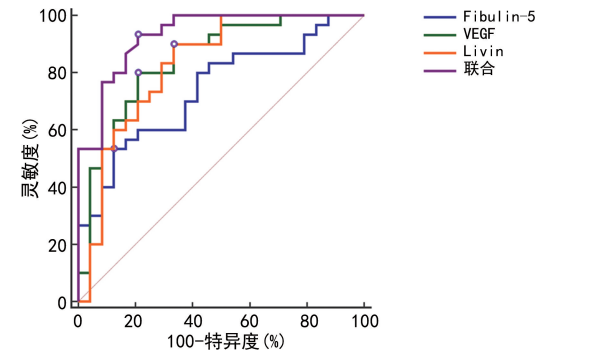


图 1 血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 预测 PSCI

3 讨 论

目前尚无普遍认同的 PSCI 相关血液学标志物,尽管既往学者进行了一些研究,但相关标志物未形成公认,且缺乏与发病机制或病情进展的关联性。相关指南建议,对 PSCI 标志物的探究,应将重点放在探寻与其发病机制息息相关的物质上^[8]。

大脑顺应性依赖于大脑储备与认知储备,可反映大脑抵抗损伤或从损伤中恢复的总体能力^[9]。有研究发现,PSCI 发病与大脑顺应性相关^[10]。Fibulin-5 是由血管平滑肌细胞、内皮细胞等分泌的一种糖蛋白,具有调控血管、血脑屏障等功能^[11]。本研究结果显示,无 PSCI 组 2 周后、4 周后 Fibulin-5 水平较就诊时降低,PSCI 组则无明显变化,且 PSCI 组 2 周后、4 周后 Fibulin-5 水平高于无 PSCI 组,提示 Fibulin-5 与

PSCI 发病有关,参与了患者认知功能损害。ZHANG 等^[12]的研究指出,Fibulin-5 水平升高对脑缺血/再灌注损伤大鼠起到神经保护作用。单海雷等^[13]发现,Fibulin-5 与脑梗死面积呈正相关,而脑梗死面积是 PSCI 独立相关危险因素,间接说明 Fibulin-5 参与 PSCI 发病。当前 Fibulin-5 作用机制尚不明确,结合文献分析,Fibulin-5 水平升高可增加血脑屏障通透性,降低大脑抵抗损伤能力,损害大脑顺应性;可引起脑水肿,影响大脑从损伤中的恢复能力,降低大脑顺应性;可导致氧化应激损伤,减弱大脑抵抗脑卒中损伤的能力;可造成血管内皮功能障碍,影响脑血管储备功能,从而降低大脑顺应性^[14]。但 WAGENSEIL 等^[15]研究显示,Fibulin-5 敲除小鼠的大动脉弹性纤维完整性受损,血管内皮功能出现严重障碍,说明 Fibulin-5 水平降低可导致血管储备功能下降,与本研究观点不同,其原因一方面可能与其研究实体为小鼠,而本研究是脑卒中患者有关,另一方面可能是 Fibulin-5 调控机制复杂,在健康小鼠模型与脑卒中患者中发挥了不同作用造成,下一步仍需进行多方面研究进行论证。

脑卒中后脑血流再灌注情况是 PSCI 发生的一个主要原因^[16]。现阶段普遍认同,侧支循环是优化脑血流灌注的一个重要途径,而 VEGF 具有促血管新生作用,与侧支循环建立密切相关,故推测 VEGF 可能与

PSCI 有关。本研究结果显示,与无 PSCI 患者相比,发生 PSCI 患者 2 周后、4 周后 VEGF 水平较低,提示 VEGF 与 PSCI 有关。病灶内植入水凝胶中 VEGF 的延长释放,有利于病灶周围区域的血管化,减少神经元凋亡,促进实验性缺血性卒中后病灶周围血管形成和神经功能恢复^[17]。一项针对脑梗死患者调查研究显示,低 VEGF 水平是老年脑梗死患者并发血管性痴呆的独立危险因素,本研究结论与之一致^[18]。脑卒中急性期高水平 VEGF 不仅能通过介导血管新生,减小脑梗死面积,挽救缺血半暗带神经细胞,减轻神经元细胞缺血缺氧损伤,还能通过优化血管内皮功能,为受损脑组织创造良好修复条件,形成脑保护效应。血清 VEGF 与 MMSE 评分呈正相关,且是 MMSE 评分的影响因素,说明血清 VEGF 与认知功能有关,具有作为 PSCI 生物标志物的潜质。

重要部位的神经元损伤是 PSCI 发生的直接病理原因,所以寻找与神经元损伤有关物质或可反映认知功能的改变。Livin 具有抗凋亡作用,在动物学模型中,其表达上调可减少皮质和海马区神经元凋亡,提高学习记忆能力^[19]。本研究结果显示,PSCI 组 2 周后、4 周后 Livin 水平低于无 PSCI 组,提示 Livin 与 PSCI 发病有关。LI 等^[20]报道,Livin 水平明显升高的血管性痴呆患者认知功能的改善高于 Livin 水平无明显变化或降低患者,提示 Livin 水平升高与认知功能改善有关,与本研究观点相似。高水平 Livin 能抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9 表达,减少神经细胞凋亡,且高水平 Livin 能增强缺血半暗带区神经细胞对缺氧的耐受性,提高其存活率,所以具有认知功能保护作用。血清 Livin 与 MMSE 评分呈正相关,在校正了混杂因素后,血清 Livin 仍是 MMSE 评分的影响因素,证实血清 Livin 在 PSCI 中起作用,故可作为预测 PSCI 的一个标志物。由于 4 周后血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 与 MMSE 评分相关性最强,故选取 4 周后血清各指标进行 ROC 曲线分析,结果表明,4 周后血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 预测 PSCI 的 AUC 分别为 0.739、0.846、0.826,提示单独应用时血清 Fibulin-5 的预测价值最低,VEGF、Livin 预测价值较高,且 VEGF 和 Livin 预测价值相似,但仍存在较大提升空间。进一步将血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 联合进行分析发现,三者联合的 AUC 为 0.931,提示联合检测三者预测 PSCI 的价值最高,故建议临床联合应用,从而为临床提供可靠参考。若通过检测血清 Fibulin-5、VEGF、Livin 发现患者并发 PSCI 风险较高,可酌情早期给予预防性干预,除了针对高脂血症、糖尿病等对症处理外,还应积极建立健康的生活方式,保持适

当运动,合理膳食,戒酒戒烟,并嘱患者加强随访,必要时给予营养神经、改善微循环等药物,以减少 PSCI 的发生。

综上所述,Fibulin-5、VEGF、Livin 均与 PSCI 相关,并与患者认知损害程度有关,联合检测可作为预测 PSCI 的有效方案,为临床早期筛查 PSCI 高危人群、早期干预提供决策支持。

参考文献

- [1] ZHANG X, BI X. Post-stroke cognitive impairment: a review focusing on molecular biomarkers[J]. J Mol Neurosci, 2020, 70(8): 1244-1254.
- [2] ZOU W, DENG Y, CHEN G, et al. Influence of butyphthalide combined with urinary kallikrein in ACI treatment on neuro-cytokines and vascular endothelial function and its clinical effect[J]. Int J Neurosci, 2021, 131(1): 25-30.
- [3] YU R, KIM N S, LI Y, et al. Vascular sema3E-Plexin-D1 signaling reactivation promotes post-stroke recovery through VEGF downregulation in mice[J]. Transl Stroke Res, 2022, 13(1): 142-159.
- [4] 杨云鹏, 郭刚, 张璐璐. 丹参川芎嗪联合尤瑞克林治疗对老年急性缺血性脑卒中患者脑血流动力学及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 海南医学, 2021, 32(1): 26-30.
- [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 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [6] 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. 中国脑出血诊治指南(2019)[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 994-1005.
- [7] 中国卒中学会卒中后认知障碍研究圆桌会议专家组. 中国卒中后认知障碍防治研究专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(2): 158-166.
- [8] QUINN T J, RICHARD E, TEUSCHL Y, et al. European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment[J]. Eur J Neurol, 2021, 28(12): 3883-3920.
- [9] ROST N S, BRODTMANN A, PASE M P, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia[J]. Circ Res, 2022, 130(8): 1252-1271.
- [10] HUANG Y Y, CHEN S D, LENG X Y, et al. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, risk factors, and management[J]. J Alzheimers Dis, 2022, 86(3): 983-999.
- [11] 余金彪, 韩升波, 郭亚. 急性心肌梗死患者血清 Fibulin-5、ESM-1 水平的动态变化及临床意义[J]. 西北国防医学杂志, 2020, 41(12): 741-744.
- [12] ZHANG W, WANG Y, BI G. Limb remote ischaemic post-conditioning-induced elevation of fibulin-5 confers neuroprotection to rats with cerebral ischaemia/reperfusion injury: Activation of the AKT pathway[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2017, 44(6): 656-663.

(下转第 907 页)

- 32(13):1030-1031.
- [11] HAVERKOS B M, PAN Z, GRU A A, et al. Extranodal NK/T Cell Lymphoma, Nasal Type (ENKTL-NT): an update on epidemiology, clinical presentation, and natural history in North American and European cases[J]. *Curr Hematol Malign Rep*, 2016, 11 (6): 514-527.
- [12] LIMA M. Aggressive mature natural killer cell neoplasms: from epidemiology to diagnosis[J]. *Orph J Rare Dis*, 2013, 8 (1): 95-98.
- [13] DEEPAK P, SIFUENTES H, SHERID M, et al. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: results of the REFURBISH study[J]. *American J Gastroenterol*, 2013, 108 (1): 99-105.
- [14] QUAIL D F, JOYCE J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. *Nature Medicine*, 2013, 19 (11): 1423-1437.
- [15] MA J, SUN L, LIU Y, et al. Alter between gut bacteria and blood metabolites and the anti-tumor effects of *Faecalibacterium prausnitzii* in breast cancer[J]. *BMC Microbiology*, 2020, 20(1): 82.
- [16] ENBLAD G. Immune-proteome profiling in classical hodgekin lymphoma tumor diagnostic tissue[J]. *Cancers*, 2021, 14(1): 9-14.
- [17] 蔡绮纯, 白冰, 高岩, 等. 肿瘤微环境中白细胞介素 6 的表达与 NK/T 细胞淋巴瘤预后的关系[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2017, 26(7): 396-399.
- [18] BAO C, ZHOU D, ZHU L, et al. Increased serum level of interleukin-6 correlates with negative prognostic factors in extranodal NK/T-cell lymphoma[J]. *Translat Cancer Res*, 2020, 9(4): 2378-2389.
- [19] ALEXEEV V, SALAS-ALANIS J C, PALISSON F, et al. Pro-inflammatory chemokines and cytokines dominate the blister fluid molecular signature in epidermolysis bullosa patients and affect leukocyte and stem cell migration[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137 (11): 2298-2308.
- [20] 李艳霞, 李尚文, 续天, 等. 结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者淋巴细胞绝对计数的预后价值[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30(10): 604-608.
- [21] 韩颖, 秦燕, 何小慧, 等. 炎性指标在晚期弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的预后分析[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(16): 1250-1255.
- [22] LEE J. Extranodal natural killer T-Cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4): 612-618.
- [23] 徐晓玮, 张红莉, 阿迪娜, 等. β_2 微球蛋白与乳酸脱氢酶在非霍奇金淋巴瘤诊断中的价值分析[J]. *新疆医学*, 2021, 51(9): 988-991.
- [24] PEDERSEN L M, KLAUSEN T W, DAVIDSEN U H, et al. Early changes in serum IL-6 and VEGF levels predict clinical outcome following first-line therapy in aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2005, 84 (8): 510-516.
- [25] EL FAR M, FOUDA M, YAHYA R, et al. Serum IL-10 and IL-6 levels at diagnosis as independent predictors of outcome in non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Physiol*, 2004, 60(4): 253-258.
- [26] 朱明, 徐吟亚. 血管内皮生长因子、 α -羟丁酸脱氢酶、 β_2 -微球蛋白和乳酸脱氢酶在非霍奇金淋巴瘤诊断及预后中的价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(10): 1639-1642.

(收稿日期: 2022-09-15 修回日期: 2023-02-10)

(上接第 901 页)

- [13] 单海雷, 焦光美, 程曦, 等. 急性脑梗死患者血清 UCH-L1、Fibulin-5 水平变化及意义[J]. *山东医药*, 2021, 61 (7): 32-36.
- [14] 付星光, 魏金峰, 李永义. 血栓通胶囊对急性脑梗死病人神经功能缺损及血清 Fibulin-5、IL-2、CRP、TNF- α 水平的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(18): 3225-3227.
- [15] WAGENSEIL J E. Reduced amount or integrity of arterial elastic fibers alters allometric scaling exponents for aortic diameter, but not cardiac function in maturing mice[J]. *J Biomech Eng*, 2019, 141(4): 0445041-0445044.
- [16] ESMAEL A, ELSHERIEF M, ELTOUKHY K. Prevalence of cognitive impairment in acute ischaemic stroke and use of Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS) for early prediction of post-stroke cognitive impairment[J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2021, 55(2): 179-185.
- [17] YANEV P, VAN TILBORG G A, VAN DER TOORN A, et al. Prolonged release of VEGF and Ang1 from intralesionally implanted hydrogel promotes perilesional vascularization and functional recovery after experimental ischemic stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42 (6): 1033-1048.
- [18] 薛延华, 李晶, 于奇晋, 等. 老年脑梗死患者继发血管性痴呆的危险因素分析[J]. *医学临床研究*, 2021, 38(3): 339-342.
- [19] 邵延莹, 李晶, 薛晴, 等. 葱白提取物对癫痫大鼠学习记忆及细胞凋亡的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(19): 4350-4353.
- [20] LI J, MENG X, LI F, et al. Huperzine A combined with hyperbaric oxygen on the effect on cognitive function and serum hypoxia-inducible factor-1 α level in elderly patients with vascular dementia[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13 (6): 6897-6904.

(收稿日期: 2022-06-02 修回日期: 2023-02-10)