

• 论 著 •

老年缺血性脑卒中患者血清 Egr-1、Neuregulin 1 表达水平对血管性痴呆的预测效能*

涂 艳¹, 王丽平^{2△}

华中科技大学同济医学院附属梨园医院: 1. 老年病科; 2. 神经内科, 湖北武汉 430000

摘要:目的 分析老年缺血性脑卒中患者血清早期生长反应因子 1(Egr-1)、神经调节蛋白 1(NRG1) 表达水平对血管性痴呆(VD)的预测效能。方法 将 2019 年 5 月至 2022 年 3 月该院收治的 122 例老年缺血性脑卒中患者作为研究对象, 随后根据治疗后 6 个月内是否发生血管性痴呆分为痴呆组($n=55$)、非痴呆组($n=67$), 根据简易精神状态评价量表(MMSE)评分将痴呆组患者分为轻度组、中度组、重度组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 Egr-1、NRG1 表达水平, 比较各组血清 Egr-1、NRG1 表达水平; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Egr-1、NRG1 对老年缺血性脑卒中患者血管性痴呆的预测效能, 采用多因素 Logistic 回归分析影响缺血性脑卒中患者发生血管性痴呆的危险因素。结果 痴呆组患者血清 Egr-1 表达水平明显高于非痴呆组, NRG1 表达水平明显低于非痴呆组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。血管性痴呆患者重度组血清 Egr-1 表达水平明显高于中度组, 中度组高于轻度组, 差异有统计学意义($P<0.05$), NRG1 表达水平明显低于中度组、轻度组, 中度组低于轻度组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线结果显示, 血清 Egr-1 联合 NRG1 预测老年缺血性脑卒中患者发生血管性痴呆的曲线下面积(AUC)为 0.925, 高于血清 Egr-1(AUC=0.874)、NRG1(AUC=0.785)单独预测。多因素 Logistic 回归分析显示, 血清 Egr-1 ≥ 1.63 pg/mL(OR=3.404, 95%CI: 1.906~6.081)、NRG1 < 12.66 pg/mL(OR=2.795, 95%CI: 1.709~4.572)为影响老年缺血性脑卒中患者血管性痴呆发生的危险因素($P<0.05$)。结论 血清 Egr-1 表达水平在老年缺血性脑卒中血管性痴呆患者中异常升高, 而血清 NRG1 异常降低, 且二者表达水平与患者血管性痴呆严重程度密切相关, 同时对缺血性脑卒中患者血管性痴呆的发生有良好的预测效能。

关键词: 缺血性脑卒中; 血管性痴呆; 早期生长反应因子 1; 神经调节蛋白 1

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.19.016

中图法分类号: R743.3; R749.1+3

文章编号: 1673-4130(2023)19-2385-05

文献标志码: A

Predictive effect of serum Egr-1 and Neuregulin 1 expression levels on vascular dementia in elderly patients with ischemic stroke*

TU Yan¹, WANG Liping^{2△}

1. Department of Geriatrics; 2. Department of Neurology, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430000, China

Abstract: **Objective** To explore the predictive effect of serum early growth response factor 1 (Egr-1) and Neuregulin 1 (NRG1) expression levels on vascular dementia (VD) in senile ischemic stroke. **Methods** A total of 122 elderly patients with ischemic stroke admitted to this hospital from May 2019 to March 2022 were selected as research objects, and divided into dementia group ($n=55$) and non-dementia group ($n=67$) according to whether VD occurred within 6 months after treatment. In addition, the dementia group was divided into mild group, moderate group and severe group according to the MMSE scores. The serum expression levels of Egr-1 and NRG1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and the levels were compared among the groups. The predictive efficacy of serum Egr-1 and NRG1 on VD in patients with ischemic stroke was analyzed by ROC, and the risk factors affecting VD in patients with ischemic stroke was analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** The serum Egr-1 level in dementia group was higher than that in non-dementia group, the level of NRG1 was lower than that in non-dementia group, with statistical sig-

* 基金项目: 2019 年国家社科基金后期资助项目(19FRKB002)。

作者简介: 涂艳, 女, 副主任医师, 主要从事老年认知障碍、脑血管病等研究。△ 通信作者, E-mail: 907952348@qq.com。

nificance ($P < 0.05$). The level of serum Egr-1 in the severe group was significantly higher than that in the moderate group, and the moderate group was higher than that in the mild group, with statistical significance ($P < 0.05$). The level of NRG1 was significantly lower than that in the moderate group and the mild group, and the moderate group was lower than that in the mild group, with statistical significance ($P < 0.05$). ROC curve results showed that the area under the curve (AUC) of serum Egr-1 combined with NRG1 in predicting VD in elderly patients with ischemic stroke was 0.925, which was higher than that of serum Egr-1 (AUC = 0.874) and NRG1 (AUC = 0.785) alone. Multivariate Logistic regression analysis showed that serum Egr-1 ≥ 1.63 pg/mL ($OR = 3.404, 95\%CI: 1.906-6.081$) and NRG1 < 12.66 pg/mL ($OR = 2.795, 95\%CI: 1.709-4.572$) were risk factors for VD in elderly patients with ischemic stroke ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum Egr-1 expression abnormally increases in elderly patients with VD after ischemic stroke, while serum NRG1 abnormally decreases. The expression levels of both are closely correlated with the severity of VD, and have a good predictive effect on the occurrence of VD in patients with ischemic stroke.

Key words: ischemic stroke; vascular dementia; early growth response factor 1; Neuregulin 1

血管性痴呆(VD)是一种因缺血性卒中等脑区低灌注的脑血管疾病所致的严重认知功能障碍临床综合征,可表现为语言、记忆、视空间技能、情感、人格等认知功能受损,已严重影响我国社会发展与家庭生活^[1-2]。因此,早期预测 VD 发生已成为目前临床治疗疾病的重要步骤。早期生长反应因子-1(Egr-1)作为一种锌指结构转录因子,目前与阿尔茨海默病发病密切相关^[3]。神经调节蛋白 1(NRG1)作为 NRG1 基因选择性剪切编码的一种类表皮生长因子,具有促进神经元和肌细胞等多种细胞的增殖、分化及存活功能^[4]。既往有研究显示,血清 NRG1 水平与难治性癫痫患者认知功能障碍的进程密切相关^[5],但目前血清 Egr-1、NRG1 与 VD 关系的研究较少。因此,本研究主要分析老年缺血性脑卒中患者血清 Egr-1、NRG1 表达水平对 VD 发生的预测效能,从而为临床预防提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2019 年 5 月至 2022 年 3 月本院收治的 122 例老年缺血性脑卒中患者作为研究对象,其中男 72 例,女 50 例,年龄 60~80 岁,平均(60.46 $\pm$ 3.26)岁。根据患者治疗后 6 个月内是否发生 VD 分为痴呆组($n=55$)、非痴呆组($n=67$),另外根据简易精神状态评价量表(MMSE)^[6]将痴呆组患者分为轻度组($n=18$, MMSE 评分 $>18\sim24$ 分)、中度组($n=25$, MMSE 评分 $>14\sim18$ 分)、重度组($n=12$, MMSE 评分 ≤ 14 分)。纳入标准:(1)缺血性脑卒中诊断标准参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[7],经影像学检查确诊;(2)VD 诊断标准参考合《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一):痴呆及其分类诊断标准》^[8];(3)发病 24 h 内入院治疗;(4)年龄 ≥ 60 岁。排除标准:(1)伴有重要脏器功能障碍者;(2)合并全身感染性疾病、自身免疫性疾病、内分泌代谢性疾病、血液性疾病及恶性肿瘤疾病者;(3)存在出

血性脑卒中者;(4)既往存在缺血性脑卒中发病及脑出血、脑外伤病史者;(5)入组前接受过抗血栓、抗凝治疗者;(6)既往有精神病史或存在干扰认知能力评定的疾病者;(7)中途退出或临床资料不完整者。所有患者已签署知情同意书,本研究已获得本院医学伦理委员会的批准。

1.2 方法 采用本研究自制问卷收集患者基本资料,包括年龄、性别、体重指数、吸烟史、饮酒史、糖尿病、高血压及白细胞计数、血小板计数、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、C 反应蛋白、同型半胱氨酸等。抽取患者入院后 24 h 内的外周静脉血 5 mL 送检,室温下以 3 000 r/min 离心 10 min 后取上清液,存放至 -80°C 冰箱内备用。在规定时间内采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 Egr-1、NRG1 表达水平,本研究所有试剂盒均由美国 RD 公司生产,具体步骤严格按照操作说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率或构成比表示,采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Egr-1、NRG1 对老年缺血性脑卒中患者 VD 发生的预测效能,同时采用多因素 Logistic 回归分析影响缺血性脑卒中患者发生 VD 的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 痴呆组、非痴呆组患者基本资料的比较 痴呆组、非痴呆组患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、糖尿病、高血压比例,以及白细胞计数、血小板计数、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);但痴呆组患者血清 C 反应蛋白、同型半胱氨酸水平明显高于非痴呆组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 痴呆组、非痴呆组患者血清 Egr-1、NRG1 表达

水平比较 痴呆组患者血清 Egr-1 表达水平明显高于非痴呆组, NRG1 表达水平明显低于非痴呆组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 痴呆组、非痴呆组患者基本资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 n/n 或 $n(\%)$]

指标	痴呆组($n=55$)	非痴呆组($n=67$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	60.46 $\pm$ 3.18	60.34 $\pm$ 3.15	0.208	0.835
性别(男/女)	32/23	40/27	0.029	0.865
体重指数(kg/m ²)	23.65 $\pm$ 2.10	23.41 $\pm$ 2.05	0.636	0.526
吸烟史	32(58.18)	38(56.72)	0.027	0.871
饮酒史	28(50.91)	33(49.25)	1.713	0.191
糖尿病	36(65.45)	42(62.69)	0.100	0.751
高血压	30(54.55)	35(52.24)	0.065	0.799
血小板计数($\times 10^9/L$)	230.11 $\pm$ 25.10	226.48 $\pm$ 24.47	0.806	0.422
白细胞计数($\times 10^9/L$)	10.25 $\pm$ 2.17	10.10 $\pm$ 2.14	0.383	0.703
高脂血症(mmol/L)	1.96 $\pm$ 0.33	1.92 $\pm$ 0.30	0.700	0.485
总胆固醇(mmol/L)	5.87 $\pm$ 1.14	5.72 $\pm$ 1.11	0.734	0.465
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.33 $\pm$ 0.15	1.29 $\pm$ 0.10	1.759	0.081
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.87 $\pm$ 0.47	2.74 $\pm$ 0.42	1.612	0.110
C 反应蛋白(mg/L)	101.06 $\pm$ 18.65	90.62 $\pm$ 17.64	3.170	0.002
同型半胱氨酸(mmol/L)	18.10 $\pm$ 6.49	15.34 $\pm$ 4.19	2.836	0.005

表 2 痴呆组、非痴呆组患者血清 Egr-1、NRG1 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Egr-1(pg/mL)	NRG1(pg/mL)
痴呆组	55	2.36 $\pm$ 0.64	8.49 $\pm$ 2.32
非痴呆组	67	0.55 $\pm$ 0.14	22.65 $\pm$ 4.44
t		22.521	-25.748
P		<0.001	<0.001

2.3 不同严重程度 VD 患者血清 Egr-1、NRG1 表达水平比较 重度组血清 Egr-1 表达水平明显高于中度组、轻度组, 中度组明显高于轻度组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); NRG1 表达水平明显低于中度组、轻度组, 中度组明显低于轻度组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同严重程度 VD 患者血清 Egr-1、NRG1 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Egr-1(pg/mL)	NRG1(pg/mL)
轻度组	18	1.11 $\pm$ 0.42	12.66 $\pm$ 3.36
中度组	25	2.50 $\pm$ 0.68 ^a	7.45 $\pm$ 2.29 ^a
重度组	12	3.94 $\pm$ 0.74 ^{ab}	4.40 $\pm$ 1.37 ^{ab}
F		22.214	32.174
P		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$,与中度组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 血清 Egr-1、NRG1 对老年缺血性脑卒中患者

VD 的预测效能 ROC 曲线结果显示, 血清 Egr-1、NRG1、二者联合预测老年缺血性脑卒中患者 VD 的曲线下面积(AUC)分别为 0.874、0.785、0.925。见表 4。

表 4 血清 Egr-1、NRG1 对老年缺血性脑卒中患者 VD 的预测效能

项目	AUC	95%CI	cut-off 值	灵敏度(%)	特异度(%)
Egr-1	0.874	0.826~0.922	1.63 pg/mL	92.73	65.67
NRG1	0.785	0.742~0.828	12.66 pg/mL	92.73	56.72
二者联合	0.925	0.884~0.966	—	85.45	86.57

注:—表示此项无数据。

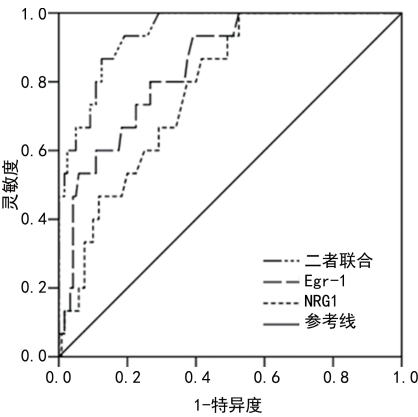


图 1 血清 Egr-1、NRG1 对老年缺血性脑卒中患者 VD 的预测 ROC 曲线

2.5 老年缺血性脑卒中患者 VD 的多因素 Logistic 回归分析 以老年缺血性脑卒中患者治疗后 6 个月内是否发生 VD 为应变量(否=0、是=1),以血清 Egr-1、NRG1、C 反应蛋白、同型半胱氨酸等为自变量(赋值:Egr-1<1.63 pg/mL=0、≥1.63 pg/mL=1, NRG1≥12.66 pg/mL=0、<12.66 pg/mL=1, C 反应蛋白<95.33 mg/L=0、≥95.33 mg/L=1, 同型半胱氨酸<16.58 mmol/L=0、≥16.58 mmol/L=1)进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 Egr-1、NRG1、C 反应蛋白、同型半胱氨酸均为影响老年缺血性脑卒中患者 VD 发生的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 4 老年缺血性脑卒中患者 VD 的多因素 Logistic 回归分析

自变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
同型半胱氨酸	0.669	0.154	18.872	0.001	1.952(1.444~2.640)
C 反应蛋白	0.984	0.222	19.646	<0.001	2.675(1.731~4.133)
Egr-1	1.225	0.296	17.127	<0.001	3.404(1.906~6.081)
NRG1	1.028	0.251	16.774	<0.001	2.795(1.709~4.572)

3 讨 论

缺血性脑卒中是临床常见的脑血管疾病,同时也是导致 VD 发生的危险因素之一^[9]。VD 作为缺血性脑卒中的常见并发症,发病后不仅累及视觉、运动等多系统,同时还可导致患者脑功能下降^[10]。流行病学研究表明,VD 的发病率随年龄升高而上升,55 岁以上人群 VD 患病率为 0.8%,65 岁以上老年人发病率为 1.2%~4.2%,且存活率低于普通人群和阿尔茨海默病患者^[11-12]。虽然目前针对该疾病尚无完全根治的方法,但是早期预测并给予干预可有效延缓,甚至阻止病情进展为 VD。

Egr-1 作为即刻早期基因产物和锌指结构转录因子,其功能主要表现在细胞内信号传递方面及参与多种基因的调控^[13],相关研究显示,动脉损伤等外界刺激可导致 Egr-1 被激活,其不仅发挥诱导血管平滑肌细胞分裂、增殖和内膜增生,同时还可以加重血管炎症,促进再狭窄形成^[14-15]。本研究结果显示,痴呆组患者血清 Egr-1 水平明显高于非痴呆组($P<0.05$),血清 Egr-1 水平由高到低依次为重度组、中度组、轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明血清 Egr-1 可能参与 VD 发生,并且与疾病严重程度密切相关。本研究 ROC 曲线结果显示,血清 Egr-1 预测老年缺血性脑卒中患者发生 VD 的 AUC 为 0.874, cut-off 值为 1.63 pg/mL,灵敏度、特异度分别为 92.73%、65.67%,说明血清 Egr-1 对老年缺血性脑卒中患者 VD 的发生有良好的预测效能。本研究进一步经多因素回归分析发现,血清 Egr-1≥1.63 pg/mL(OR =

3.404)是影响老年缺血性脑卒中患者 VD 发生的危险因素($P<0.05$),证实血清 Egr-1 可作为评估老年缺血性脑卒中患者 VD 发生的有效指标。既往研究显示,血管炎性反应与 VD 密切相关,而 Egr-1 作为一种锌指蛋白转录因子,对多种炎症因子有调控作用, Egr-1 可诱导多种炎症介质释放,也可促进血管内皮功能损伤^[16-17]。

NRG1 作为一类表皮生长因子家族的成员,与突触可塑性、神经元迁移、再生及修复等密切相关,既往已有研究发现,血清 NRG1 在首发精神分裂症疾病中表达水平降低^[18-19]。本研究发现,痴呆组患者血清 NRG1 表达水平明显低于非痴呆组($P<0.05$),血清 NRG1 水平由低到高依次为重度组、中度组、轻度组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明血清 NRG1 可能参与 VD 的发生、发展。本研究 ROC 曲线分析显示,血清 NRG1 预测老年缺血性脑卒中患者发生 VD 的 AUC 为 0.785, cut-off 值为 12.66 pg/mL,灵敏度、特异度分别为 92.73%、56.72%,说明血清 NRG1 有效预测老年缺血性脑卒中患者 VD 的发生。同时进一步分析发现,血清 NRG1<12.66 pg/mL(OR = 2.795)是影响老年缺血性脑卒中患者 VD 发生的危险因素($P<0.05$),证实血清 NRG1 与 VD 发生密切相关。NRG1 不仅在神经元及胶质细胞的生长发育及迁移等方面起着关键作用,同时具有刺激血管内皮细胞增殖及促进血管生成作用,且高 NRG1 表达可有效改善细胞缺血、缺氧而导致的损伤^[20]。因此本研究认为缺血性脑卒中患者血清 NRG1 表达水平降低会加重组织缺血、缺氧,进而引起 VD 发生。

本研究发现,血清 Egr-1 联合 NRG1 预测老年缺血性脑卒中患者发生 VD 的 AUC 为 0.925,灵敏度、特异度分别为 85.45%、86.57%,提示二者联合检测对老年缺血性脑卒中患者 VD 的发生具有更好的诊断效能,因此临床可通过检测血清 Egr-1、NRG1 表达水平的变化及时了解疾病发展情况,从而为临床采取积极有效的治疗干预措施提供指导。

综上所述,血清 Egr-1 表达水平在老年缺血性脑卒中 VD 患者中异常升高,而血清 NRG1 异常降低,且二者表达水平与患者 VD 严重程度密切相关,同时对缺血性脑卒中患者 VD 的发生有着良好的预测效能。当然,本研究样本为单中心研究,且仅进行了单个时间点的样品检测,后续可扩大样本来源范围,开展纵向研究,进一步探讨血清 Egr-1、NRG1 表达水平在老年缺血性脑卒中患者中的临床价值。

参考文献

- [1] 师千与,程全成,陈春花.缺血性脑卒中与血管性痴呆在发病机制上的联系[J].解剖学报,2021,52(5):834-838.

- [2] DENG C, CHEN H, MENG Z, et al. Gastrodin and vascular dementia; advances and current perspectives[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 2563934.
- [3] 凌浩聪, 巫昊洋, 冯茂蕾, 等. 早期生长反应因子 1 参与阿尔茨海默病发病的研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2022, 49(3): 97-101.
- [4] ZHANG C, MEI W, ZENG C. Oncogenic neuregulin 1 gene (NRG1) fusions in cancer; a potential new therapeutic opportunities[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2022, 1877(3): 188707.
- [5] 庄婵芝, 潘志雄, 何素丽, 等. 难治性癫痫患者神经调节蛋白 1、microRNA-221-3p 表达与认知功能的关系[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(22): 50-54.
- [6] 张彦红, 梁伟雄, 朱磊, 等. 蒙特利尔认知评估量表与简易精神状态量表用于筛查血管性认知障碍的比较[J]. *中国康复医学杂志*, 2012, 27(5): 431-436.
- [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] 中国痴呆与认知障碍指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(13): 965-970.
- [9] 秦伟, 胡红梅, 李譔婷, 等. 青年缺血性脑卒中患者脑小血管病发生情况及危险因素分析[J]. *山东医药*, 2021, 61(17): 20-24.
- [10] 宁庆, 尹浩军, 孙广锋, 等. 血清 Lp-P LA2、MMP-9 表达水平与缺血性脑卒中患者血管性痴呆的相关性[J]. *中南医学科学杂志*, 2020, 48(6): 572-575.
- [11] 汪东良, 王锦华, 韩威威, 等. 血清学标志物 A β 1-42、sI-CAM-1、VILIP-1 对脑梗死后血管性痴呆的预测价值[J]. *中华全科医学*, 2019, 17(2): 225-229.
- [12] 余文骁, 王延江. 亚洲血管性认知损害的流行病学现状和发展趋势[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(10): 1-8.
- [13] 曾伟兰, 汪艳. 早期生长反应蛋白 1 参与肝病发生主要病理机制研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(9): 702-712.
- [14] 吴岩. Egr-1 特异脱氧核酶下调 cyclin D1、TGF- β 1 和 MMPs 抑制大鼠血管平滑肌细胞增殖和迁移[D]. 北京: 中国医科大学, 2008.
- [15] RAJARAMAN B, RAMADAS N, KRISHNASAMY S, et al. Hyperglycaemia cause vascular inflammation through advanced glycation end products/early growth response-1 axis in gestational diabetes mellitus[J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 456(1/2): 179-190.
- [16] KHACHIGIAN L M. Early growth response-1, an integrative sensor in cardiovascular and inflammatory disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(22): e023539.
- [17] LI N, LIU S, ZHANG Y, et al. Transcriptional activation of matricellular protein Spondin2 (SPON2) by BRG1 in vascular endothelial cells promotes macrophage chemotaxis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 794.
- [18] ZHANG L, LU B, WANG W, et al. Alteration of serum neuregulin 4 and neuregulin 1 in gestational diabetes mellitus[J]. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 2021, 12: 20420188211049614.
- [19] 王金东, 周田田, 陈晓芹, 等. 首发精神分裂症血清神经调节蛋白-1、脑电图 γ 活动及认知功能相关研究[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(23): 57-61.
- [20] VRILLON A, MOUTON-LIGER F, MARTINET M, et al. Plasma neuregulin 1 as a synaptic biomarker in Alzheimer's disease; a discovery cohort study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 71.

(收稿日期: 2022-12-29 修回日期: 2023-04-26)

(上接第 2384 页)

- [18] LI J, CHEN H, ZHANG D, et al. The role of stromal cell-derived factor 1 on cartilage development and disease[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2021, 29(3): 313-322.
- [19] WEI L, YE H, LI G, et al. Cancer-associated fibroblasts promote progression and gemcitabine resistance via the SDF-1/SATB-1 pathway in pancreatic cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(11): 1065-1082.
- [20] WANG Y, LAN W, XU M, et al. Cancer-associated fibroblast-derived SDF-1 induces epithelial-mesenchymal transition of lung adenocarcinoma via CXCR4/ β -catenin/PPAR δ signalling[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(2): 214-215.
- [21] 张伟, 蔡振花, 郭明海, 等. 胃癌组织 SDF-1、MRP1 表达与临床病理参数的相关性分析[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2021, 26(3): 340-343.
- [22] ZHANG J, CHEN J, WO D, et al. LRP6 ectodomain prevents SDF-1/CXCR4-induced breast cancer metastasis to lung[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(15): 4832-4845.

(收稿日期: 2023-01-28 修回日期: 2023-04-11)