

血清 Tau 蛋白、巨噬细胞炎症蛋白-1 α 水平变化与重症高血压性脑出血患者临床结局的相关性分析

冯毅 蔡冰 王峰

【摘要】 目的 探讨血清 Tau 蛋白、巨噬细胞炎症蛋白-1 α (Macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)水平变化与重症高血压性脑出血(Hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)患者临床结局的相关性。**方法** 选取 2018 年 10 月-2020 年 10 月医院收治的重症 HICH 患者 82 例作为研究组,同期以性别、年龄等为匹配条件招募医院体检中心健康志愿者 46 例作为对照组;采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(Double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay, DAS-ELISA)检测所有受试者血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 水平;根据受试者工作特征曲线(Receiver operator characteristic curve, ROC)判定血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 的界限值;随访患者至 2021 年 4 月,采用 Kaplan-Meier 法及 COX 比例风险模型多因素分析血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 表达水平与重症 HICH 患者临床结局的关系。**结果** 研究组血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 水平均高于对照组($P<0.05$)。ROC 显示,患者血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 的最佳截断点分别为 216.438 pg/mL、84.561 ng/L,其曲线下面积(Area under curve, AUC)分别为 0.743 和 0.737;入院时 GCS 评分 ≥ 8 分、血肿未破入脑室、Tau 蛋白表达水平 <216.438 pg/mL、MIP-1 α 表达水平 <84.561 ng/L、出院时 GOS 评分 ≥ 3 分患者平均生存时间均高于入院时 GCS 评分 <8 分、血肿破入脑室、Tau 蛋白表达水平 ≥ 216.438 pg/mL、MIP-1 α 表达水平 ≥ 84.561 ng/L、出院时 GOS 评分 <3 分患者($P<0.05$);Kaplan-Meier 生存曲线显示,血清 Tau 蛋白表达水平 ≥ 216.438 pg/mL、MIP-1 α 表达水平 ≥ 84.561 ng/L 患者与 Tau 蛋白表达水平 <216.438 pg/mL、MIP-1 α 表达水平 <84.561 ng/L 患者的生存曲线有明显差异($P<0.05$)。COX 多因素分析显示,是否破入脑室、Tau 蛋白表达水平、MIP-1 α 表达水平均是影响 HICH 患者临床结局的相关因素($P<0.05$)。**结论** 重症 HICH 患者血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 较健康人呈高表达水平,与患者临床结局关系密切,可作为预测患者临床结局的有效指标。

【关键词】 脑出血 高血压病 Tau 蛋白 巨噬细胞炎症蛋白-1 α Kaplan-Meier 生存曲线

【中图分类号】 R743.34 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2022)01-0027-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.01.005

Correlation analysis of serum tau protein, macrophage inflammatory protein-1 α and clinical outcome of patients with severe hypertensive intracerebral hemorrhage Feng Yi*, Cai Bing, Wang Feng*. * Department of Neurosurgery, Weinan Central Hospital, Weinan Shanxi 714000

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum tau protein, macrophage inflammatory protein-1 α (MIP-1 α) and the clinical outcome of patients with severe hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH). **Methods** A total of 82 patients with severe HICH admitted to the hospital from October 2018 to October 2020 were selected as the research group. During the same period, 46 healthy volunteers from the hospital physical examination center were recruited as the control group based on gender and age as matching conditions. A double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (DAS-ELISA) was used to detect serum tau protein and MIP-1 α levels in all subjects. Determine the limit value of serum tau protein and MIP-1 α according to the receiver operating characteristic (ROC) curve. The patients were followed up to April 2021, and the relationship between serum tau protein and MIP-1 α expression levels and the clinical outcome of severe HICH patients was analyzed by Kaplan-Meier method and Cox proportional hazard model multivariate analysis. **Results** The levels of serum tau protein and MIP-1 α in the study group were higher than those in the con-

trol group ($P < 0.05$). The ROC curve showed that the best cut-off points of the patient's serum tau protein and MIP-1 α were 216.438 pg/mL and 84.561 ng/L, respectively, and the AUC were 0.743 and 0.737, respectively. Univariate analysis showed that GCS score ≥ 8 at admission, hematoma did not break into the ventricle, tau protein expression level < 216.438 pg/mL, MIP-1 α expression level < 84.561 ng/L, and GOS score ≥ 3 at discharge. The survival time was higher than that of patients with GCS score < 8 at admission, hematoma breaking into the ventricle, tau protein expression level ≥ 216.438 pg/mL, MIP-1 α expression level ≥ 84.561 ng/L, and GOS score at discharge < 3 points ($P < 0.05$). COX multivariate analysis showed that whether it broke into the brain ventricle, the expression level of tau protein, and the level of MIP-1 α expression were related factors affecting the clinical outcome of HICH patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum tau protein and MIP-1 α expression levels in severe HICH patients are higher than those in healthy people, which are closely related to the clinical outcome of patients and can be used as effective indicators to predict the clinical outcome of patients.

【Key words】 Cerebral hemorrhage Hypertension Tau protein Macrophage inflammatory protein-1 α Kaplan-Meier survival curve

高血压性脑出血 (Hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH) 是脑实质内的自发性出血, 可累及全身动脉, 发病率较高, 约占我国全部脑卒中的 21%~48%, 好发于 50~70 岁年龄段高血压病患者, 临床症状主要表现为突发性头痛、呕吐、不同程度的肢体及意识障碍等, 该病起病急、病情进展迅速, 对脑部动脉血管损伤较大, 患者预后较差, 具有较高的致残率和病死率^[1-2]。因此, 早发现、早诊断、早治疗对于改善 HICH 患者预后及延长患者生存期意义重大。随着分子生物学技术水平的不断发展进步, 预测脑出血预后的血清学指标成为近年来研究热点。有研究发现, Tau 蛋白作为由神经元分泌的微管相关蛋白之一, 具有促进微管形成和稳定微管结构的作用, 是神经元损伤的重要标志, 其异常表达与脑外伤、脑梗死等脑损伤性疾病的预后关系紧密^[3-4]。巨噬细胞炎症蛋白-1 α (Macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α) 为重要的单核细胞趋化炎症因子, 通常在机体发生缺氧、感染和免疫反应时会异常表达, 引发炎症细胞浸润^[5]。基于此, 本研究通过综合分析重症 HICH 患者血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 表达水平, 探讨其与患者临床结局的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 12 月 - 2020 年 12 月医院收治的重症 HICH 患者 82 例作为研究对象, 其中男 48 例, 女 34 例; 年龄 46~78 岁, 平均年龄 (62.45 ± 7.43) 岁。纳入标准: ①符合《中国脑出血诊治指南 (2014)》^[6] 中重症 HICH 相关诊断标

准; ②主要临床表现为局灶性神经功能缺损症状, 常伴有恶心、呕吐、头痛等颅内高压症状, 颅脑 CT 检查可见高密度血肿, 确诊为高血压性脑出血; ③均为初次发病, 且在 6 h 内确诊, 出血量 ≥ 30 mL, 并排除非血管性脑部病因。排除标准: ①合并凝血功能不全、肝肾功能障碍、精神病史者; ②诊断为继发性脑出血者; ③近期做过手术或使用过免疫抑制剂或激素治疗。同期以性别、年龄等为匹配条件招募医院体检中心健康志愿者 46 例作为对照组, 其中男 27 例, 女 19 例; 年龄 43~75 岁, 平均年龄 (60.16 ± 6.14) 岁。2 组上述一般资料均衡可比 ($P > 0.05$)。本研究随访第一终点为末次随访或死亡时间, 随访方式包括微信、电话、门诊复查等方式, 随访终止日期为 2021 年 4 月。

1.2 观察指标 ①入组后分别收集所有受试者静脉血 5 mL, 放入无菌的乙二胺四乙酸 (Ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 试管中, 1500 r/min 离心 10 min (离心半径 15 cm), 收集血清保存于 -80 °C 冰箱待用, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法 (Double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay, DAS-ELISA) 检测血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 水平, 所有操作均严格按照研究所用相关试剂盒使用说明书执行; ②收集患者入院时的临床资料包括一般情况 [性别、年龄、身体质量指数 (Body mass index, BMI)、既往病史、是否吸烟、饮酒]、入院时格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scale, GCS)、收缩压 (Systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (Diastolic blood pressure, DBP)、心率 (Heart rate, HR)、呼吸频率 (Respiratory rate, RR)、体温、头颅

CT 检查表现(血肿位置、直径、是否破入脑室);③入院当天实验室相关指标水平包括血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 、血红蛋白(Hemoglobin, HB)、血小板(Platelet, PLT)、甘油三酯(Triglyceride, TG)、总胆固醇(Total cholesterol, TC)以及出院时获取的格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale, GOS)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 26.0 统计软件。根据受试者工作特征曲线(Receiver operator characteristic curve, ROC)分析确定死亡 HICH 患者血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 表达水平界限值;符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$),采用 t 检验;计数资料以例数(n)或百分率(%)表示,采用 χ^2 检验;采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,通过 Log-rank 检验进行生存分析;采用 COX 比例风险模型进行多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 水平比较 研究组血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 水平均高于对照组($P < 0.05$)(表 1)。

表 1 2 组血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)			
组别	例数	tau 蛋白 (pg/mL)	MIP-1 α (ng/L)
研究组	82	233.69 \pm 26.87 *	97.26 \pm 9.39 *
对照组	46	115.28 \pm 17.18	35.12 \pm 3.64

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

2.2 死亡 HICH 患者血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 表达水平临界值 根据 ROC 显示,患者血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 诊断患者死亡的最佳截断点分别为 216.438 pg/mL、84.561 ng/L,其曲线下面积(AUC)分别为 0.743(95%CI = 0.698~0.769)和 0.737(95%CI = 0.687~0.758),灵敏度分别为 80.00%(16/20)、75.00%(15/20),特异度分别为 69.35%(43/62)、66.13%(41/62)(图 1)。

2.3 影响 HICH 患者临床结局的单因素分析 单因素分析显示,入院时 GCS 评分 ≥ 8 分、血肿未破入脑室、Tau 蛋白表达水平 < 216.438 pg/mL、MIP-1 α 表达水平 < 84.561 ng/L、出院时 GOS 评分 ≥ 3 分患者平均生存时间均高于入院时 GCS 评分 < 8 分、血肿破入脑室、Tau 蛋白表达水平 ≥ 216.438 pg/mL、MIP-1 α 表达水平 ≥ 84.561 ng/L、出院时 GOS 评分 < 3 分患者($P < 0.05$);性别、年龄、BMI、既往病史、是否吸烟、是否饮酒、SBP、DBP、HR、RR、体温、血

肿位置、血肿直径、HB、PLT、TG、TC 水平不同分级患者的平均生存时间均无明显差异($P > 0.05$)(表 2)。

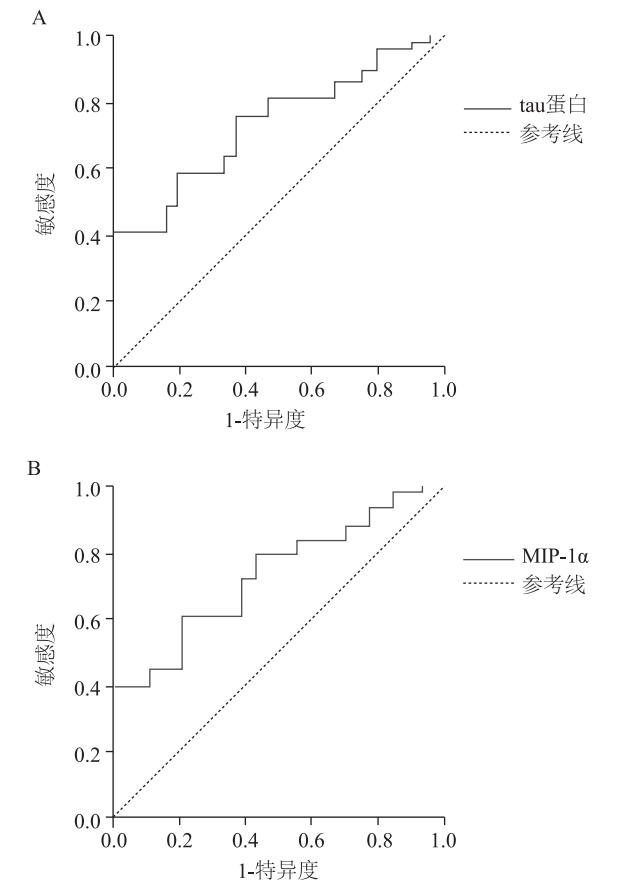


图 1 确定 HICH 患者血清 Tau 蛋白、MIP-1 α 表达水平临界值的 ROC 曲线 A 为患者血清 Tau 蛋白 ROC;B 为患者血清 MIP-1 α ROC

表 2 影响患者临床结局的单因素分析				
因素	例数 ($n = 82$)	平均生存时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	t/F	P
性别				
男	48	135.26 \pm 15.34	0.539	0.591
女	34	137.15 \pm 16.07		
年龄				
< 60 岁	37	136.77 \pm 15.96	0.388	0.699
≥ 60 岁	45	135.42 \pm 15.45		
BMI				
< 23 kg/m 2	27	138.21 \pm 17.69	0.855	0.395
≥ 23 kg/m 2	55	134.98 \pm 15.24		
既往病史				
是	18	134.38 \pm 14.67	0.480	0.632
否	64	136.52 \pm 17.21		
吸烟				
是	48	135.38 \pm 14.62	0.448	0.655
否	34	136.97 \pm 17.43		
饮酒				

续表 2 影响患者临床结局的单因素分析

因素	例数 (<i>n</i> = 82)	平均生存时间 ($\bar{x} \pm s, d$)	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
是	29	134.68 ± 15.72	0.576	0.566
否	53	136.81 ± 16.17		
入院时 GCS 评分				
<8 分	31	131.15 ± 14.67	2.138	0.036
≥8 分	51	139.42 ± 18.23		
SBP				
<140 mmHg	49	138.56 ± 18.17	1.669	0.099
≥140 mmHg	33	132.34 ± 13.76		
DBP				
<90 mmHg	30	138.87 ± 17.53	1.209	0.230
≥90 mmHg	52	134.39 ± 15.34		
HR				
<100 次/min	54	136.89 ± 15.27	0.716	0.476
≥100 次/min	28	134.46 ± 14.53		
RR				
<20 次/min	47	137.97 ± 14.68	1.356	0.179
≥20 次/min	35	133.46 ± 15.19		
体温				
<37℃	53	136.61 ± 15.34	0.396	0.693
≥37℃	29	135.23 ± 14.61		
血肿位置				
丘脑	29	137.06 ± 14.37	0.106	0.900
基底节	28	135.48 ± 15.28		
其他	25	135.57 ± 13.69		
血肿直径				
<3 cm	42	138.26 ± 14.64	1.363	0.177
≥3 cm	40	133.69 ± 15.72		
是否破入脑室				
是	37	131.64 ± 13.57	2.745	0.015
否	45	139.68 ± 15.46		
Tau 蛋白表达水平				
<216.438 pg/mL	60	138.86 ± 18.65	2.333	0.022
≥216.438 pg/mL	22	128.47 ± 15.46		
MIP-1α 表达水平				
<84.561 ng/L	58	139.34 ± 15.43	2.953	0.004
≥84.561 ng/L	24	128.12 ± 14.71		
HB				
<180 g/L	45	133.63 ± 13.29	1.685	0.096
≥180 g/L	37	138.98 ± 15.46		
PLT				
<200 × 10 ⁹ /L	50	133.48 ± 15.74	1.849	0.068
≥200 × 10 ⁹ /L	32	139.98 ± 15.18		
TG				
<1.8 mmol/L	29	139.87 ± 14.62	1.698	0.093
≥1.8 mmol/L	53	133.94 ± 15.38		
TC				
<5.92 mmol/L	27	139.85 ± 14.62	1.753	0.083
≥5.92 mmol/L	55	134.22 ± 13.18		
出院时 GOS 评分				
<3 分	21	127.62 ± 13.94	2.452	0.016
≥3 分	61	139.04 ± 19.67		

2.4 Kaplan-Meier 生存曲线分析 HICH 患者血清 Tau 蛋白、MIP-1α 表达水平与临床结局的相关性 血清 Tau 蛋白表达水平 ≥216.438 pg/mL、MIP-1α 表达水平 ≥84.561 ng/L 患者与 Tau 蛋白表达水平 <216.438 pg/mL、MIP-1α 表达水平 <84.561 ng/L 患者的生存曲线比较均有明显差异 (*P* 均 <0.05)(图 2)。

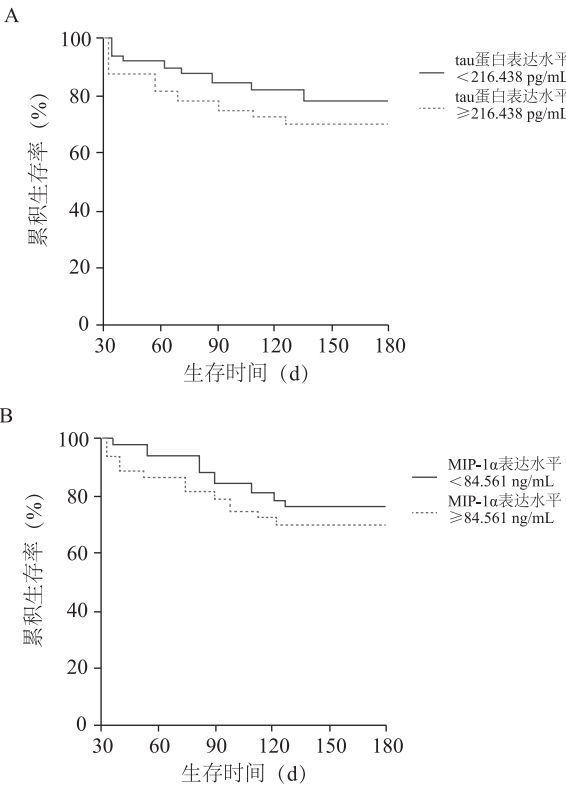


图 2 血清 Tau 蛋白、MIP-1α 表达水平与 HICH 患者临床结局的相关性 A 为患者血清 Tau 蛋白表达水平与临床结局的关系;B 为患者血清 MIP-1α 表达水平与临床结局的关系

2.5 影响 HICH 患者临床结局的 COX 多因素分析 将可能影响 HICH 患者临床结局的入院时 GCS 评分、是否破入脑室、Tau 蛋白表达水平、MIP-1α 表达水平及出院时 GOS 评分等相关因素作为自变量(X),发生死亡作为因变量(Y),发生死亡记为 1,未发生记为 0,进行赋值(表 3)。纳入 COX 比例风险模型进行多因素分析显示,破入脑室、Tau 蛋白表达水平、MIP-1α 表达水平均是影响 HICH 患者临床结局的相关因素(*P* <0.05)(表 4)。

3 讨论

HICH 的发病机制尚未完全明确,目前普遍认

表 3 回归分析法赋值

变量名称	变量	赋值说明
入院时 GCS 评分	X ₁	连续变量
是否破入脑室	X ₂	否 = 0, 是 = 1
Tau 蛋白表达水平	X ₃	连续变量
MIP-1α 表达水平	X ₄	连续变量
出院时 GOS 评分	X ₅	连续变量

为该病发生的主要原因是长期高血压刺激脑内小动脉,使其逐渐呈现出脂质透明样变性状态,导致血管内膜脂质与蛋白质沉积,影响血管平滑肌细胞,促使血管狭窄、血管壁强度降低,形成微小动脉瘤,血压突然升高,易引发病变的血管破裂、出血^[7]。HICH 的病理改变主要是血肿本身的压迫以及继发的一系列脑组织损伤,出血后形成的血肿直接压迫脑组织,引起局部脑循环和脑代谢障碍,导致神经功能缺损,而血肿分解导致的继发性炎症反应又会加重脑损伤^[8]。HICH 病死率位列非创伤性脑出血首位,且预后不良。因此,精准评估患者预后,从而积极采取个性化治疗方案对于改善患者临床结局具有非常重要的研究意义。

本研究结果显示,研究组血清 Tau 蛋白、MIP-1α 水平均高于对照组,提示二者在 HICH 患者中呈异常表达,均参与疾病的发生发展。Tau 蛋白是一种微管相关蛋白,主要分布在脑神经元的轴突和周围神经组织中,是维持细胞骨架结构的必备成分,可反映神经元和轴突变性情况^[9]。一般健康人 Tau 蛋白仅少量在神经系统、心脏和肾脏中表达,在脑脊液和血液中水平极低,脑损伤发生后微管分解,Tau 蛋白可以从神经轴突或胞体释放,在一系列磷酸酶的作用下被过度磷酸化,再经过修饰后发生聚集,由受损的神经元进入脑脊液或血液,导致其水平升高,在多种机制共同作用下对患者神经产生毒性作用^[10]。有研究表明,血清 Tau 蛋白水平的高低与神经元损伤严重程度关系密切,可以直接反映神经元损伤严重程度,且持续较高水平的 Tau 蛋白可能提示预后不良^[11-12]。例如班立芳等^[13]报道,患者颅脑损伤程度越严重,血清

Tau 蛋白水平越高,且预后良好组患者血清 Tau 蛋白水平低于预后不良组,证实血清 Tau 蛋白水平与患者病情严重程度及预后有关。

有研究资料显示,HICH 在发病过程会诱发更严重的炎症反应,而且大量的炎症因子会增加血脑屏障的通透性,使脑实质出现水分异常聚集而形成脑水肿,并导致一系列炎症反应综合征的出现,加速脑神经细胞坏死^[14-15]。MIP-1α 属趋化因子 CC 亚家族,是启动炎症反应的重要介质之一,可通过趋化中性粒细胞、单核巨噬细胞、淋巴细胞等炎症细胞聚集在靶向部位,引起炎症细胞浸润,导致局部炎症反应加强,更多趋化因子被诱导分泌出来,形成炎症反应循环,从而加重病情发展^[16-17]。王松林等^[18]报道显示,脑外伤患者血清 MIP-1α 水平与病情严重程度呈正相关,认为动态监测 MIP-1α 水平在判断患者病情严重程度及预后中起重要作用,可作为评价炎症状态的有效指标。

本研究根据 ROC 分析确定了 HICH 患者血清 Tau 蛋白和 MIP-1α 水平的界限值分别为 216.438 pg/mL、84.561 ng/L,Kaplan-Meier 生存曲线分析显示血清 Tau 蛋白表达水平≥216.438 pg/mL、MIP-1α 表达水平≥84.561 ng/L 患者累积生存率低于 Tau 蛋白表达水平<216.438 pg/mL、MIP-1α 表达水平<84.561 ng/L 患者,且 COX 多因素分析证实血清 Tau 蛋白和 MIP-1α 均是影响患者临床结局的相关因素,二者均可作为疾病诊断和病情监测的重要指标。本研究认为,Tau 蛋白发生超磷酸化或异常糖基化以及泛素蛋白化时极易形成双螺旋纤维丝,并与微管结合,抑制微管装配的活性,造成微管不稳定甚至解聚,失去对微管的稳定作用,进而导致神经纤维退化、功能丧失^[19]。MIP-1α 作为海马神经元调节剂参与了记忆和学习功能的突触可塑性机制,当大脑缺血缺氧时小胶质细胞中 MIP-1α 大量合成,损伤脑部神经元^[20]。

表 4 影响 HICH 患者临床结局的 COX 多因素分析

相关因素	β	SE	Wald	HR	95%CI		P
					上限	下限	
入院时 GCS 评分	0.175	0.072	5.908	1.191	1.327	1.055	0.876
是否破入脑室	0.449	0.089	25.451	1.567	2.079	1.054	<0.001
tau 蛋白表达水平	0.536	0.094	32.154	1.709	2.267	1.151	<0.001
MIP-1α 表达水平	0.673	0.105	41.082	1.960	2.562	1.358	<0.001
出院时 GOS 评分	0.164	0.061	7.228	1.178	1.318	1.038	0.064

综上所述,重症 HICH 患者血清 Tau 蛋白和 MIP-1 α 水平呈现异常表达,二者均与患者临床结局关系密切,是其相关影响因素,在评价患者预后中显示出重要作用。但本研究纳入样本量有限,可能存在些许差异,后续需扩大样本量进行更深入研究,为 HICH 患者的有效治疗提供指导作用。

参 考 文 献

- [1] Pallesen LP, Wagner J, Lambrou D, et al. Association of hypertensive intracerebral hemorrhage with left ventricular hypertrophy on transthoracic echocardiography[J]. J Clin Med, 2020, 9(7):2148.
- [2] Ding W, Gu ZW, Song DG, et al. Development and validation of the hypertensive intracerebral hemorrhage prognosis models [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(39): e12446.
- [3] Edwards G3, Zhao J, Dash PK, et al. Traumatic brain injury induces Tau aggregation and spreading[J]. J Neurotrauma, 2020, 37(1): 80-92.
- [4] Liang YB, Guo YQ, Song PP, et al. Memantine ameliorates tau protein deposition and secondary damage in the ipsilateral thalamus and sensory decline following focal cortical infarction in rats[J]. Neurosci Lett, 2020, 731(731): 135091.
- [5] Krzystek-Korpacka M, Kędzior K, Masłowski L, et al. Impact of chronic wounds of various etiology on systemic profiles of key inflammatory cytokines, chemokines and growth factors, and their interplay[J]. Adv Clin Exp Med, 2019, 28(10): 1301-1309.
- [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(2014)[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 435-444.
- [7] Zhao JL, Du ZY, Sun YR, et al. Intensive blood pressure control reduces the risk of progressive hemorrhage in patients with acute hypertensive intracerebral hemorrhage: A retrospective observational study [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2019, 180: 1-6.
- [8] Han M, Ding S, Zhang Y, et al. Serum Copper homeostasis in hypertensive intracerebral hemorrhage and its clinical significance[J]. Biol Trace Elem Res, 2018, 185(1): 56-62.
- [9] Lowe VJ, Wiste HJ, Senjem ML, et al. Widespread brain tau

and its association with ageing, Braak stage and Alzheimer's dementia[J]. Brain, 2018, 141(1): 271-287.

- [10] Hatsuta H, Takao M, Nogami A, et al. Tau and TDP-43 accumulation of the basal nucleus of Meynert in individuals with cerebral lobar infarcts or hemorrhage[J]. Acta Neuropathol Commun, 2019, 7(1): 49.
- [11] Onatsu J, Vanninen R, Jäkälä P, et al. Tau, S100B and NSE as blood biomarkers in acute cerebrovascular events[J]. In Vivo, 2020, 34(5): 2577-2586.
- [12] Castellani RJ, Perry G. Tau biology, tauopathy, traumatic brain injury, and diagnostic challenges[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 67(2):447-467.
- [13] 班立芳,徐媛,孔庆飞,等. 凝血功能及血清 C 反应蛋白、Tau 蛋白水平对颅脑损伤程度和预后评价的意义[J]. 检验医学, 2020, 35(12):1248-1251.
- [14] Iglesias-Rey R, Rodriguez-Yanez M, Arias S, et al. Inflammation, edema and poor outcome are associated with hyperthermia in hypertensive intracerebral hemorrhages[J]. European Journal of Neurology, 2018, 25(9): 1161-1168.
- [15] Randell A, Chokshi K, Kane B, et al. Alterations to the middle cerebral artery of the hypertensive-arthritic rat model potentiates intracerebral hemorrhage[J]. PeerJ, 2016, 4(4): e2608.
- [16] 王丽恒,夏曦,林家福,等. 流行性乙型脑炎患者脑脊液及血清中巨噬细胞炎症蛋白-1 α 含量变化及意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(6): 936-939.
- [17] Jia J, Wang J, Zhang J, et al. MiR-125b inhibits LPS-Induced inflammatory injury via targeting MIP-1 α in chondrogenic cell ATDC5[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(6): 2305-2316.
- [18] 王松林,金涛,李东波,等. 脑外伤后血清中巨噬细胞炎症蛋白-1 α 的动态变化及其意义[J]. 中国医药导报, 2016, 13(5): 148-151.
- [19] Ułamek-Kozioł M, Czuczwar SJ, Januszewski S, et al. Proteomic and genomic changes in tau protein, which are associated with Alzheimer's Disease after ischemia-reperfusion brain injury[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(3):892.
- [20] Ciechanowska A, Popielek-Barczyk K, Pawlik K, et al. Changes in macrophage inflammatory protein-1 (MIP-1) family members expression induced by traumatic brain injury in mice [J]. Immunobiology, 2020, 225(3): 151911.

(2021-05-27 收稿)

欢迎投稿 欢迎征订 欢迎垂询广告业务