

# 急性缺血性脑卒中患者的血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$ 水平变化及其临床意义

唐燕娇 吴京展 张永全 古婧芳

**【摘要】 目的** 探讨急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)患者血清解偶联蛋白 2(Uncoupling protein 2, UCP2)、缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )水平变化及其临床意义。**方法** 选取 123 例 AIS 患者为研究对象(AIS 组),以同期 61 例体检健康的人群为对照组;采用酶联免疫吸附法检测血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平;分析血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平与梗死面积、美国国立卫生研究院卒中量表(National institutes of health stroke scale, NIHSS)评分的关系;多因素 Logistic 回归分析影响 AIS 患者预后的因素;受试者工作曲线(Receiver operating curve, ROC)分析血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平单独及联合检测对 AIS 预后的预测价值。**结果** AIS 组血清 UCP2 水平明显低于对照组( $P<0.05$ );AIS 组血清 HIF-1 $\alpha$  水平明显高于对照组( $P<0.05$ );不同梗死面积、NIHSS 评分 AIS 患者血清 UCP2、HIF-1 $\alpha$  水平有明显差异( $P<0.05$ );梗死面积、NIHSS 评分、血清 HIF-1 $\alpha$  水平是影响 AIS 患者预后不良的独立危险因素,而血清 UCP2 水平是保护因素( $P<0.05$ );血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平单独及联合检测对预测 AIS 患者预后不良的曲线下面积(Area of the under curve, AUC)分别为 0.797、0.786、0.876,联合检测预测 AIS 患者预后不良的 AUC 明显大于血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平单独检测( $P<0.05$ )。**结论** AIS 患者血清 UCP2 水平降低, HIF-1 $\alpha$  水平升高,两者与 AIS 的病情严重程度和预后有关,联合检测二者水平能提升预后不良的预测价值。

**【关键词】** 急性缺血性脑卒中 解偶联蛋白 2 缺氧诱导因子 1 $\alpha$  预后

**【中图分类号】** R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2023)01-0059-05

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.01.010

急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)是中老年人常见的中枢神经系统疾病。我国脑卒中发病率约为 1.4%, AIS 是最常见的脑卒中的类型, 占有所有类型的 60%<sup>[1]</sup>。AIS 具有发病快、疾病进展迅速、致死致残率较高等特点。因此, 早期准确评估 AIS 患者病情严重程度及预后, 有助于 AIS 的早期诊治并改善 AIS 患者临床预后<sup>[2]</sup>。解偶联蛋白 2(Uncoupling protein 2, UCP2)是一种质子转运蛋白通道, 位于线粒体内膜上, 负责机体产生热量。近年来发现 UCP2 在心脑血管疾病中发挥重要的保护作用<sup>[3]</sup>。有研究报道, 心肌缺血性损伤中的 UCP2 表达缺失加重线粒体损伤, 增加活性氧的产生, 进而导致血管内皮细胞的凋亡, 导致疾病进

展<sup>[4]</sup>。缺氧诱导因子-1 $\alpha$ (Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )是由  $\alpha$  和  $\beta$  亚基组成的异二聚体, 其作为缺氧反应的主要调节因子, 参与能量代谢、血管生成、细胞凋亡的调控<sup>[5]</sup>。近年来发现, HIF-1 $\alpha$  在缺血性疾病中发挥重要功能, 其能够通过激活 NL-RP3, 诱导缺血再灌注损伤过程中细胞的铁死亡, 加重疾病进展<sup>[6]</sup>。本研究通过检测 AIS 患者血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  表达水平, 分析两者与 AIS 患者病情严重程度及预后的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2020 年 1 月 - 2021 年 12 月收治的 123 例 AIS 患者(AIS 组)。纳入标准: 1) 结合头部电子计算机断层扫描(Computed tomography, CT)或核磁共振检查, 根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中 AIS 诊断标准<sup>[7]</sup>明确诊断; 2) 第 1 次发病, 发病时间  $<72$  h; 3) 临床及实验室检查资料完整, 患者或其家属对本研究知情同意并签字。排除标准: 1) 伴有颅脑肿瘤或颅脑外伤等; 2) 伴有凝血功能障

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20211480); 广西壮族自治区中医药管理局自筹经费科研课题(GZZC2020110)

作者单位: 530001 南宁, 广西中医药大学研究生院(唐燕娇); 广西医科大学第二附属医院[吴京展(通信作者) 古婧芳(广西中医药大学研究生院)]; 广西中医药大学附属瑞康医院(张永全)

碍性疾病;3)合并严重肝肾功能衰竭。其中男 73 例,女 50 例;年龄 33~81 岁,平均年龄(62.17 ± 7.34)岁;体质量指数 19~28 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.47 ± 2.38)kg/m<sup>2</sup>;有高血压病史 50 例,有糖尿病史 28 例;梗死面积≤4 cm<sup>2</sup> 80 例,>4 cm<sup>2</sup> 43 例。以同期 61 例体检的健康人群为对照组,其中男 35 例,女 26 例;年龄 34~83 岁,平均年龄(61.85 ± 8.04)岁;体质量指数 18~27 kg/m<sup>2</sup>,平均(22.47 ± 2.30) kg/m<sup>2</sup>。2 组性别、年龄及体质量指数无明显差异( $P>0.05$ )。本研究符合赫尔辛基宣言原则,经本院伦理委员会批准通过。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集所有研究对象临床资料包括性别、年龄、体质量指数、梗死面积、高血压病史、糖尿病史、血总胆固醇(Total cholesterol, TC)、甘油三酯(Triglycerides, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。根据美国国立卫生研究院卒中量表(National institute of health stroke scale, NIHSS)<sup>[8]</sup>对 AIS 患者病情严重程度进行评估,共 11 个项目,评分介于 0~42 分,评分越高则神经功能缺损越严重。

1.2.2 血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平测定 采集 AIS 组入院时和对照组健康查体时外周静脉血,4℃条件下 3000 r/min 离心 10 min,离心半径 10 cm,取上清待测;采用酶联免疫吸附法测定血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平,试剂盒购自上海茁彩生物公司,货号为 ZC-54291, ZC-55690。

1.2.3 随访 对所有 AIS 患者出院后随访 3 个月,以门诊或电话方式进行;利用改良 Rankin 量表(Modified Rankin scale, mRS)<sup>[9]</sup>评估所有 AIS 患者预后情况,评分分值介于 0~5 分,得分越高预后越差。评分>2 分为预后不良,即预后不良组,共 26 例;评分≤2 分为预后良好,即预后良好组,共 97 例。

1.2.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计学软件;计数资料以例( $n$ )或率(%)表示,组间比较采用卡方检验;经正态性检验符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析;多因素 Logistics 回归分析影响 AIS 患者预后不良的因素;受试者工作曲线(Receiver operating curve, ROC)分析血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平单独及联合检测对 AIS 患者预后不良的预测价值。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平比较

AIS 组血清 UCP2 水平低于对照组,而血清 HIF-1 $\alpha$  水平高于对照组( $P<0.05$ )(表 1)。

表 1 AIS 组和对照组血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	UCP2(ng/mL)	HIF-1 $\alpha$ ( $\mu$ g/mL)
AIS 组	123	217.58 ± 24.15 *	230.17 ± 26.36 *
对照组	61	442.24 ± 29.30	120.66 ± 30.24

注:与对照组比较, \*  $P<0.05$

2.2 AIS 患者血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平与梗死面积及 NIHSS 评分的关系

不同梗死面积、NIHSS 评分 AIS 患者血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平有明显差异( $P<0.05$ )。Pearson 相关分析显示, AIS 组血清 UCP2 水平与梗死面积、NIHSS 评分呈显著负相关( $r = -0.417$ 、 $-0.420$ ,  $P = 0.000$ 、 $0.000$ ),而 HIF-1 $\alpha$  水平与梗死面积、NIHSS 评分呈显著正相关( $r = 0.510$ 、 $0.489$ ,  $P = 0.000$ 、 $0.000$ )(表 2)。

2.3 影响 AIS 患者预后的单因素分析

对 123 例 AIS 患者随访 3 个月,根据预后情况分为预后良好组(97 例)和预后不良组(26 例)。预后不良组年龄、梗死面积、高血压病史、NIHSS 评分、HIF-1 $\alpha$  水平明显高于预后良好组,而 UCP2 水平明显低于预后良好组( $P<0.05$ )(表 3)。

表 2 AIS 患者血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平与临床特征的关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

参数	例数	UCP2 (ng/mL)	$t/F$	$P$	HIF-1 $\alpha$ ( $\mu$ g/mL)	$t/F$	$P$
梗死面积	≤4 cm <sup>2</sup>	80	222.56 ± 22.13	3.296	211.98 ± 22.34	11.219	0.000
	<4 cm <sup>2</sup>	43	208.32 ± 24.15		264.01 ± 28.18		
NIHSS 评分	≤5 分	39	234.44 ± 23.17	17.410	202.22 ± 28.25	47.461	0.000
	6~16 分	43	216.67 ± 24.20		227.18 ± 25.20		
	≥17 分	41	202.50 ± 25.23		259.89 ± 26.36		

表 3 影响 AIS 患者预后的单因素分析

因素	预后不良组 (n=26)	预后良好组 (n=97)	$\chi^2/t$	P
性别(男/女,n)	15/11	57/40	0.010	0.921
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	65.41 $\pm$ 7.25	61.95 $\pm$ 7.30	2.149	0.034
体质量指数( $\bar{x} \pm s$ ,kg/m <sup>2</sup> )	22.83 $\pm$ 2.12	22.35 $\pm$ 2.22	0.988	0.325
梗死面积( $\bar{x} \pm s$ ,cm <sup>2</sup> )	5.44 $\pm$ 1.32	3.03 $\pm$ 1.09	2.527	0.013
高血压病史(有/无,n)	16/10	34/63	5.962	0.015
糖尿病史(有/无,n)	8/18	20/77	1.202	0.273
TC( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	5.30 $\pm$ 0.48	5.17 $\pm$ 0.62	0.991	0.323
TG( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	1.66 $\pm$ 0.37	1.63 $\pm$ 0.42	0.331	0.741
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	3.55 $\pm$ 0.82	3.34 $\pm$ 0.87	1.106	0.271
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	1.74 $\pm$ 0.32	1.77 $\pm$ 0.36	0.386	0.700
NIHSS 评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)	18.14 $\pm$ 4.30	5.78 $\pm$ 1.82	22.040	0.000
UCP2( $\bar{x} \pm s$ ,ng/mL)	170.57 $\pm$ 20.26	230.18 $\pm$ 29.33	9.744	0.000
HIF-1 $\alpha$ ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ g/mL)	220.23 $\pm$ 23.75	267.25 $\pm$ 28.68	8.568	0.000

2.4 影响 AIS 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

以 AIS 患者预后为因变量(不良 = 1,良好 = 0),将单因素分析中有显著性差异的因素:年龄(赋值为 1 =  $\geq 60$  岁,0 =  $< 60$  岁)、梗死面积(赋值为 1 =  $\geq 4$  cm<sup>2</sup>,0 =  $< 4$  cm<sup>2</sup>)、高血压病史(赋值为 1 = 有,0 = 无)、NIHSS 评分(赋值为 1 =  $\geq 16$  分,0 =  $\leq 16$  分)、UCP2(赋值为 1 = 高表达,0 = 低表达)、HIF-1 $\alpha$ (赋值为 1 = 高表达,0 = 低表达)为自变量,行 Logistic 回归分析显示果梗死面积、NIHSS 评分、HIF-1 $\alpha$ 水平是影响 AIS 患者预后不良的独立危险因素,UCP2 是保护因素( $P < 0.05$ )(表 4)。

表 4 影响 AIS 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
年龄	0.112	0.071	2.448	0.137	1.118	0.973~1.286
梗死面积	0.142	0.038	13.964	0.000	1.153	1.070~1.242
高血压病史	0.355	0.258	1.893	0.299	1.426	0.860~2.364
NIHSS 评分	0.183	0.064	9.063	0.000	1.327	1.104~1.596
UCP2 水平	-0.258	0.119	4.700	0.001	0.772	0.612~0.976
HIF-1 $\alpha$ 水平	0.347	0.131	7.016	0.000	1.415	1.094~1.829

2.5 血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平对 AIS 患者预后不良的预测价值

血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平单独及联合检测对预测 AIS 患者预后不良的 AUC 分别为 0.797(0.761~0.836), 0.786(0.734~0.830), 0.876(0.812~0.915)。血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平联合检测预测 AIS 患者预后不良的预测价值明显大于血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平单独检测( $Z = 3.528, 3.509, P = 0.000, 0.000$ )(表 5、图 1)。

表 5 血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平对 AIS 患者预后不良的预测价值

指标 A	UC(95%CI)	约登指数	截断值	敏感度	特异度
UCP2 水平	0.797(0.761~0.836)	0.402	220.19 ng/ml	0.581	0.821
HIF-1 $\alpha$ 水平	0.786(0.734~0.830)	0.341	225.17 $\mu$ g/ml	0.517	0.824
联合检测	0.876(0.812~0.915)	0.605	-	0.803	0.802

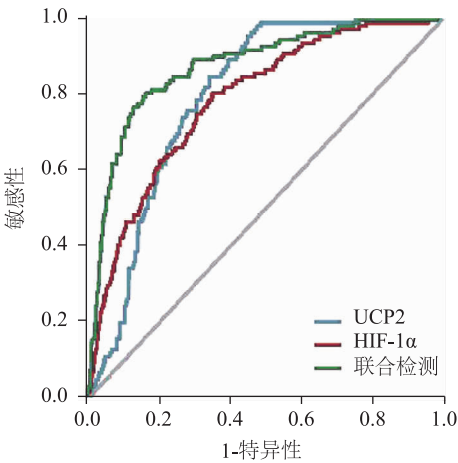


图 1 ROC 分析血清 UCP2, HIF-1 $\alpha$  水平对 AIS 患者预后不良的预测价值

3 讨论

脑卒中是常见的急性脑血管疾病,包括 AIS 和出血性脑卒中。AIS 是脑部血管突然阻塞导致脑组织缺血的脑血管疾病,是继心脏疾病和恶性肿瘤后的第三大死亡原因,并且具有较高的致残率<sup>[10]</sup>。近年来随着社会老龄化,AIS 的发病率及疾病负担有逐渐升高的趋势,严重威胁我国人民身体健康<sup>[11]</sup>。由于 AIS 的病理生理过程在多数情况下难以逆转,深入研究 AIS 疾病发生发展的机制,寻找能够反映 AIS 疾病严重程度及预后的血清标志物,有助于 AIS 的早期诊治,改善 AIS 患者的临床预后。

线粒体是细胞内能量代谢中心,在脑缺血状态下脑血流量和微循环血红蛋白氧合减少,导致大脑供氧减少,线粒体钠-钾三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate,ATP)酶功能障碍,ATP 合成障碍,胞外钾离子和细胞内钙离子增加,脑组织自发电活动减少和缺血去极化,继而发生神经缺氧损伤<sup>[12]</sup>。UCP2 作为线粒体解偶联蛋白,是线粒体阴离子载体蛋白家族的成员,其能够将氧化磷酸化与 ATP 合成解偶联,将 ATP 以热量的形式释放,又称为线粒体质子泄漏。近年来发现,UCP2 可通过调节能

量代谢,减少活性氧产生,进而抑制内质网应激的发生,减少炎症小体 NOD 样受体热蛋白结构域 3 的激活,改善血管内皮细胞功能障碍,在冠心病等心脑血管疾病中发挥保护性作用<sup>[13]</sup>。本研究中 AIS 患者血清 UCP2 水平明显降低,并且 AIS 患者血清 UCP2 水平与脑梗死面积及 NIHSS 评分有关,提示 UCP2 的表达水平降低与参与 AIS 的发生发展,与 AIS 病情严重程度有关。AIS 中 UCP2 表达水平降低的机制可能与 AIS 发生时转录调控异常有关。有研究表明,脑组织低灌注时海马中过氧化物酶体增殖物激活受体共激活物-1 $\alpha$  表达水平下调,导致线粒体抗氧化物超氧化物歧化酶 2 及解偶联蛋白 UCP2 表达水平降低,进而导致过量活性氧产生及神经系统炎症发生,加重认知功能损伤<sup>[14]</sup>。尚有研究表明,UCP2 表达水平升高能够激活丝裂原活化蛋白激酶 (Mitogen activated protein kinase, MAPK)/过氧化物酶体增殖物激活受体,保护缺氧的神经细胞,而在临床中发现部分脑卒中患者存在 UCP2 基因的胚系突变,导致 UCP2 的表达水平降低,加重 AIS 时线粒体能量代谢障碍,促进神经细胞死亡<sup>[15]</sup>。此外,本研究发现,UCP2 低水平是影响 AIS 患者预后不良的独立危险因素,提示检测 AIS 患者血清 UCP2 水平有助于判断患者预后情况。临床医师可根据 AIS 后患者血清 UCP2 表达水平对患者临床预后进行评估,指导临床诊治。

HIF-1 $\alpha$  编码基因位于 14q 23.2,其作为缺氧的稳态反应的主要调节因子,能够激活血管内皮生长因子的表达,增加组织氧气输送或促进对缺氧的代谢适应<sup>[16]</sup>。近年来发现,HIF-1 $\alpha$  在冠心病<sup>[17]</sup>、脑血管痉挛<sup>[18]</sup>等心脑血管疾病中表达水平升高,与疾病的严重程度有关,是新的血清标志物。本研究中 AIS 患者血清 HIF-1 $\alpha$  表达水平升高,表明 HIF-1 $\alpha$  表达参与 AIS 的发生过程。AIS 中 HIF-1 $\alpha$  表达水平升高的机制与转录调控异常有关。有研究发现,正常脑组织中 HIF-1 $\alpha$  的表达水平受到染色质沉默信号调节因子 3 (Silent information regulator 3, SIRT3) 的抑制,但在脑组织缺血缺氧时 SIRT3 表达水平降低导致 HIF-1 $\alpha$  转录水平异常升高,HIF-1 $\alpha$  促进下游血管内皮生长因子的表达,增加血脑屏障通透性,加重脑组织损伤<sup>[19]</sup>。此外,血清 HIF-1 $\alpha$  表达水平与梗死面积及 NIHSS 评分有关,提示 HIF-1 $\alpha$  的表达水平升高提示 AIS 病情程度较重。分析其原因,为组织缺氧性损伤后组织中巨噬细胞

线粒体代谢紊乱,HIF-1 $\alpha$  异常表达水平升高促进巨噬细胞释放大量白介素 6 及肿瘤坏死因子  $\alpha$  等促炎细胞因子,加重组织细胞的炎症损伤<sup>[20]</sup>。本研究中 HIF-1 $\alpha$  高水平是影响 AIS 患者预后不良的独立危险因素,提示检测血清 HIF-1 $\alpha$  水平有助于 AIS 患者的预后预测,值得临床关注。本研究进一步利用 ROC 分析发现,UCP2 和 HIF-1 $\alpha$  水平联合检测对 AIS 的预后不良具有较高的预测价值,且联合检测具有较高的诊断特异性和敏感性,提示 UCP2 和 HIF-1 $\alpha$  水平联合检测有助于 AIS 的预后不良评估,值得临床关注。

综上所述,AIS 患者血清 UCP2 表达水平降低,HIF-1 $\alpha$  表达水平升高,两者的表达水平与病情严重程度和不良预后有关,联合检测能提升预后不良的预测价值。但本研究样本量有限,并且对于 AIS 中 UCP2, HIF-1 $\alpha$  的相互作用关系尚不明确,有待今后进行深入研究。

## 参 考 文 献

- [1] 戴璟,张雪,何云渝,等. 基于 CHNS 2015 的中国脑卒中发病率及危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(24): 5183-5186.
- [2] Herpich F, Rincon F. Management of acute ischemic stroke [J]. Crit Care Med, 2020, 48(11): 1654-1663.
- [3] Diaz-Maroto CI, Fernández-Díaz E, García-García J, et al. The UCP2-866G/A polymorphism could be considered as a genetic marker of different functional prognosis in ischemic stroke after recanalization[J]. Neuromolecular Med, 2017, 19(4): 571-578.
- [4] Huang W, Mao L, Xie W, et al. Impact of UCP2 depletion on heat stroke-induced mitochondrial function in human umbilical vein endothelial cells[J]. Int J Hyperthermia, 2022, 39(1): 287-296.
- [5] Jiao X, Zhang Y, Li W, et al. HIF-1 $\alpha$  inhibition attenuates severity of Achilles tendinopathy by blocking NF- $\kappa$ B and MAPK pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 106(7): 108543.
- [6] Jiang Q, Geng X, Warren J, et al. Hypoxia inducible factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) mediates NLRP3 Inflammasome-Dependent-Py-roptotic and apoptotic cell death following ischemic stroke[J]. Neuroscience, 2020, 448(7): 126-139.
- [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] Kwah LK, Diong J. National institutes of health stroke scale (NIHSS) [J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61.
- [9] 张磊,刘建民. 改良 Rankin 量表[J]. 中华神经外科杂志, 2012, 28(5): 512.
- [10] Mayevsky A, Kutai-Asis H, Tolmasov M. Mitochondrial function and brain Metabolic Score (BMS) in ischemic Stroke: Evaluation of "neuroprotectants" safety and efficacy[J]. Mitochondrion, 2020, 50(6): 170-194.

Atrial Fibrillation, Cardiovascular Risk Factors, and ApoE Genotype in Promoting Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease: A Prospective Cohort Study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(2): 713-725.

[30] 苗海军,张雷,倪幼诗,等.老年心房颤动患者认知功能障碍的相关基因研究[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(11): 1343-1347.

[31] Akar JG, Jeske W, Wilber DJ. Acute onset human atrial fibrillation is associated with local cardiac platelet activation and endothelial dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51(18): 1790-1793.

[32] Wu T, Chen L, Zhou L, et al. Platelets transport  $\beta$ -amyloid

from the peripheral blood into the brain by destroying the blood-brain barrier to accelerate the process of Alzheimer's disease in mouse models[J]. *Aging*, 2021, 13(5): 7644-7659.

[33] Inyushin M, Zayas-Santiago A, Rojas L, et al. Platelet-generated amyloid beta peptides in Alzheimer's disease and glaucoma[J]. *Histol Histopathol*, 2019, 34(8): 843-856.

[34] Stellos K, Panagiota V, Kögel A, et al. Predictive value of platelet activation for the rate of cognitive decline in Alzheimer's disease patients[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(11): 1817-1820.

(2022-06-01 收稿)

(上接第 62 页)

[11] Tiedt S, Brandmaier S, Kollmeier H, et al. Circulating metabolites differentiate acute ischemic stroke from stroke mimics[J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(4): 736-746.

[12] Hong J, Park E, Lee J, et al. Exercise training mitigates ER stress and UCP2 deficiency-associated coronary vascular dysfunction in atherosclerosis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15449.

[13] Han B, Jiang W, Liu H, et al. Upregulation of neuronal PGC-1 $\alpha$  ameliorates cognitive impairment induced by chronic cerebral hypoperfusion[J]. *Theranostics*, 2020, 10(6): 2832-2848.

[14] Stanzione R, Forte M, Cotugno M, et al. Uncoupling protein 2 as a pathogenic determinant and therapeutic target in cardiovascular and metabolic diseases[J]. *Curr Neuroparmacol*, 2022, 20(4): 662-674.

[15] Zheng J, Chen P, Zhong J, et al. HIF-1 $\alpha$  in myocardial ische-

mia-reperfusion injury (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(5): 352.

[16] 张国英. 血清 HIF-1 $\alpha$  和 VEGF 与冠心病严重程度相关性[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(5): 879-880.

[17] 徐建盟,王涛,隋英英. 血清 HIF-1 $\alpha$ 、ET-1 及 MMP-9 表达与颅内动脉瘤破裂出血术后脑血管痉挛的关系[J]. *中华保健医学杂志*, 2021, 23(3): 262-265.

[18] Yang X, Zhang Y, Geng K, et al. Sirt3 protects against ischemic stroke injury by regulating HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling and Blood-Brain barrier integrity[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(6): 1203-1215.

[19] Deberge M, Lantz C, Dehn S, et al. Hypoxia-inducible factors individually facilitate inflammatory myeloid metabolism and inefficient cardiac repair[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(9): e20200667.

(2022-05-25 收稿)

(上接第 70 页)

[12] 廖雪燕,许凯华,谢鉴津,等. CT 灌注成像, Lp-PLA2, Hcy 与老年缺血性卒中动脉粥样硬化及预后的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(6): 1308-1312.

[13] 郭娜,马英,王琳莹,等. 脑卒中患者血清 Hcy 及 NSE 水平与癫痫发作的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(1): 177-181.

[14] 黄述春,赵延文,胡定菊,等. 老年急性大血管闭塞性脑卒中患者机械取栓治疗效果不佳的影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(3): 530-533.

[15] Zq S, Dou SS, Zhu JG, et al. Apelin-13 inhibits apoptosis and excessive autophagy in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(6): 1044-1051.

[16] Yf W, Yin P, Liu L, et al. Effects of APELIN-13 on the expression of IL-6, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  in rats with experimental autoimmune neuritis[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2019, 33(5): 1369-1376.

[17] Shen X, Yuan G, Li B, et al. Apelin-13 attenuates early brain injury through inhibiting inflammation and apoptosis in rats after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(3): 2107-2118.

[18] 张海增,全慧,单晓琼,等. Apelin-13 通过 PI3K/Akt 信号通路抑制尼古丁诱导的 H9c2 细胞凋亡[J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(8): 1352-1358.

[19] Duan JL, Jia C, Yang ZF, et al. Neuroprotective effect of Apelin 13 on ischemic stroke by activating AMPK/GSK-3 $\beta$ /Nrf2 signaling[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 24.

[20] 黄天志,蔡真,黄骥. 急性脑卒中病人血浆组织蛋白酶 S 和血小板反应蛋白-1 水平变化及其与预后的关系[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(6): 1106-1109.

[21] 李昭霞,路屹,骆嵩. 血清糖化血红蛋白水平与急性小动脉闭塞型脑卒中患者神经功能缺损程度及预后的相关性[J]. *山东医药*, 2022, 62(3): 76-78.

(2022-05-13 收稿)