

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.19.027

血清 PRDX1、FGF4、Hepc25 水平与急性缺血性脑卒中患者病情及预后的关系研究 *

王 珊¹ 吴黎黎¹ 章宝芝¹ 邵璇璇¹ 鲍颖松^{1Δ} 汪青松²

(1 中国人民解放军联勤保障部队第 901 医院检验科 安徽 合肥 230031;

2 中国人民解放军联勤保障部队第 901 医院神经内科 安徽 合肥 230031)

摘要 目的:探讨血清过氧化还原蛋白 1(PRDX1)、成纤维细胞生长因子 4(FGF4)、铁调素 25(Hepc25)与急性缺血性脑卒中(AIS)患者病情严重程度和预后的关系。**方法:**选择 2018 年 1 月到 2020 年 1 月我院收治的 73 例 AIS 患者(AIS 组)和同期于我院进行体检的 56 例健康者(对照组),根据入院当日美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将 AIS 组进一步分为轻度组(NIHSS 评分<6 分,21 例)、中度组(6 分≤ NIHSS 评分<13 分,38 例)、重度组(NIHSS 评分≥ 13 分,14 例)。根据患者出院后改良 Rankin 量表(mRS)评分将其分为预后不良组(≥ 3 分,18 例)和预后良好组(0~2 分,55 例)。检测所有受试者血清 PRDX1、FGF4、Hepc25 水平,分析 PRDX1、FGF4、Hepc25 与 NIHSS、mRS 评分相关性,分析 AIS 患者预后的影响因素。**结果:**AIS 组血清 PRDX1、FGF4、Hepc25 水平均高于对照组($P<0.05$),重度组血清 PRDX1、FGF4、Hepc25 水平高于中度组和轻度组($P<0.05$),且中度组血清 PRDX1、FGF4、Hepc25 水平高于轻度组($P<0.05$),预后不良组血清 PRDX1、FGF4、Hepc25 水平高于预后良好组($P<0.05$)。AIS 患者血清 PRDX1、FGF4、Hepc25 水平均与 NIHSS 评分、mRS 评分呈正相关($r=0.636、0.794、0.682;0.619、0.705、0.713,P<0.05$)。单因素分析结果显示年龄、高血压、糖尿病、入院时 NIHSS 评分与 AIS 患者预后有关($P<0.05$),多因素 Logistic 回归分析结果显示入院时高 NIHSS 评分,高血清 PRDX1、FGF4、Hepc25 水平是 AIS 患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。**结论:**AIS 患者血清 PRDX1、FGF4、Hepc25 水平明显升高,高水平 PRDX1、FGF4、Hepc25 与 AIS 患者严重神经缺损和预后不良密切相关,可以作为 AIS 预后评估的辅助生物学指标。

关键词:过氧化还原蛋白 1;病情;成纤维细胞生长因子 4;铁调素 25;急性缺血性脑卒中;预后

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)19-3733-05

Study on the Relationship between Serum PRDX1, FGF4, Hepc25 Levels and the Condition and Prognosis of Patients with Acute Ischemic Stroke*

WANG Shan¹, WU Li-li¹, ZHANG Bao-zhi¹, SHAO Xuan-xuan¹, BAO Ying-song^{1Δ}, WANG Qing-song²

(1 Department of Clinical Laboratory, 901 Hospital of Joint Service Support Force of Chinese People's Liberation Army,

Hefei, Anhui, 230031, China; 2 Department of Internal Medicine-Neurology, 901 Hospital of Joint Service Support Force of Chinese

People's Liberation Army, Hefei, Anhui, 230031, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum peroxiredoxin 1 (PRDX1), fibroblast growth factor 4 (FGF4), and hepcidin25 (Hepc25) and the severity of illness and prognosis of patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods:** 73 patients with AIS (AIS group) who were admitted to our hospital from January 2018 to January 2020 and 56 healthy patients (control group) who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected. According to the national institutes of health stroke scale (NIHSS) scores, AIS group were divided into mild group (NIHSS score < 6 scores, 21 cases), moderate group (6 scores ≤ NIHSS score < 13 scores, 38 cases) and severe group (NIHSS score ≥ 13 scores, 14 cases). According to the modified Rankin scale (mRS), the patients was divided into good prognosis group (0 ~ 2 scores, 55 cases) and poor prognosis group (≥ 3 scores, 18 cases). Serum PRDX1, FGF4 and Hepc25 levels in all subjects were detected, the correlation between PRDX1, FGF4, Hepc25 and NIHSS and mRS scores were analyzed, the clinical data of patients with different prognosis were compared, the prognostic factors of AIS patients were analyzed. **Results:** The serum PRDX1, FGF4, Hepc25 levels in AIS group were higher than those in control group ($P<0.05$), serum PRDX1, FGF4, Hepc25 levels in severe group were higher than those in moderate group and mild group ($P<0.05$), the serum PRDX1, FGF4, Hepc25 levels in moderate group were higher than those in the mild group ($P<0.05$), and serum PRDX1, FGF4, Hepc25 levels in poor prognosis group were higher than those in good prognosis group ($P<0.05$). Serum PRDX1, FGF4 and Hepc25 levels of patients with AIS were positively correlated with NIHSS score and mRS score ($r=0.636, 0.794, 0.682; 0.619, 0.705, 0.713, P<0.05$). Univariate analysis showed

* 基金项目:安徽省自然科学基金项目(1708085QH204)

作者简介:王珊(1986-),女,本科,检验师,研究方向:分子免疫学与临床诊断,E-mail:wangshan171128@163.com

Δ 通讯作者:鲍颖松(1987-),女,硕士,检验师,研究方向:分子免疫学与临床诊断,E-mail:wzx00998@163.com

(收稿日期:2021-03-28 接受日期:2021-04-22)

that age, hypertension, diabetes, NIHSS score on admission were related to prognosis ($P<0.05$). Regression analysis showed that high NIHSS score at admission, high serum PRDX1, FGF4 and Hcpc25 levels were risk factors for poor prognosis of patients with AIS ($P<0.05$). **Conclusion:** The serum RDX1, FGF4 and Hcpc25 levels in patients with AIS are significantly increased. High level of RDX1, FGF4 and Hcpc25 are closely related to severe nerve defects and poor prognosis in patients with AIS, and which can be used as biological indicators for the prognosis assessment of AIS.

Key words: Peroxiredoxin 1; State of an illness; Fibroblast growth factor 4; Hcpcidin25; Acute ischemic stroke; Prognosis

Chinese Library Classification(CLC): R743 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)19-3733-05

前言

急性缺血性脑卒中(AIS)是严重危害人类健康的致死、致残性脑血管疾病,约75% AIS患者可遗留不同程度残疾^[1,2],评估患者预后及病情严重程度有利于指导临床治疗。过氧化还原蛋白1(PRDX1)是一种抗氧化蛋白,可清除过氧化物,维持氧化还原平衡,同时 PRDX1 还具有促炎作用,可激活神经炎症反应,参与脑组织损伤过程^[3,4]。成纤维细胞生长因子4(FGF4)是一种促使血管发生的分泌性蛋白,通过与受体结合参与细胞生长分化、迁移、胚胎发育、细胞增殖、血管生成和肿瘤发生等过程,在缺血性心脏疾病中有重要作用^[5,6]。铁调素25(Hcpc25)是体内调节铁代谢的关键激素,在铁动态平衡中发挥重要作用, Hcpc25 表达异常可导致铁超负荷或缺乏^[7,8],铁代谢障碍与 AIS 发病密切相关,铁过度蓄积可导致神经细胞损伤^[9]。本研究通过探讨血清 PRDX1、FGF4、Hcpc25 水平与 AIS 患者病情和预后的关系,以期临床 AIS 诊治、预后及病情评估提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

将我院于2018年1月到2020年1月收治的73例 AIS 患者(AIS组)纳入研究,纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[10]中相关诊断标准,经头颅CT或MRI证实存在脑缺血灶;②单侧肢体感觉、运动障碍;③年龄51~75岁。排除标准:①有 AIS 或脑出血病史;②CT或MRI提示出血性病灶;③合并其它部位恶性肿瘤或自身免疫性疾病;④颅脑外伤史或手术史。其中男47例(64.38%),女26例(35.62%),年龄55~75岁,平均(63.43±3.59)岁;吸烟史34例(46.58%),饮酒史41例(56.16%);合并高血压37例(50.68%),合并糖尿病41例(56.16%),合并高脂血症40例(54.79%);梗死部位位于皮质区26例(35.62%),皮质下24例(32.88%),脑干23例(31.51%);梗死病因:大动脉硬化43例(58.90%),小血管闭塞16例(21.92%),心源性栓塞11例(15.07%),其它3例(4.11%)。另选择同期于我院进行体检的56例健康者为对照组,其中男39例(69.64%),女17例(30.36%),年龄51~72岁,平均(62.87±3.17)岁。两组年龄、性别比较无明显差异($P>0.05$),具有可比性。患者或其直系家属签署同意书,本研究经医院伦理委员会批准,严格遵守伦理学准则,保证患者隐私和诊疗安全。

1.2 方法

AIS 患者入院当日(健康者体检当日)采集静脉血3 mL,经离心处理后取血清于-80℃条件下保存。采用酶联免疫吸附试

验检测血清 PRDX1、FGF4、Hcpc25 水平,仪器为 Elx800 酶标仪(美国 BioTek 公司),试剂盒购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司。

1.3 病情和预后评估

AIS 患者入院当日采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)(语言、凝视、视野、感觉、共济失调、上下肢运动、面瘫、构音障碍、意识)评估其神经缺损程度^[11],依据 NIHSS 评分分组:轻症组(NIHSS 评分<6分,21例)、中症组(6分≤ NIHSS 评分<13分,38例)、重症组(NIHSS 评分≥13分,14例)。

患者出院后每月门诊复查或上门随访一次,采用改良 Rankin 量表(mRS)^[12]评估患者出院90d后预后:6分死亡;5分重度残疾;4分中度残疾;3分中度残疾;2分轻度残疾,但生活能自理;1分有症状,无明显功能障碍;0分无功能受限和遗留症状。0~2分为预后良好组,共55例,3分及以上为预后不良组,共18例。收集并整理两组的临床资料,包括年龄、高血压患者比例、入院时 NIHSS 评分等。

1.4 统计学方法

以 SPSS 25.00 软件分析数据。血清 PRDX1、FGF4、Hcpc25 水平等计量资料采用均数±标准差表示,比较采用单因素方差分析+LSD-t 检验或独立样本 t 检验。性别、烟酒史、基础疾病等计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验。Pearson 检验分析 AIS 患者血清 PRDX1、FGF4、Hcpc25 水平与 NIHSS、mRS 评分的相关性。单因素及多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者预后的影响因素。检验水准 $\alpha=0.05$ 。所有数据由2位统计学专业人员双核对双录入。

2 结果

2.1 AIS 组和对组血清 PRDX1、FGF4、Hcpc25 水平比较

AIS 组血清 PRDX1、FGF4、Hcpc25 水平均高于对照组($P<0.05$),见表1。

2.2 不同神经缺损程度 AIS 患者血清 PRDX1、FGF4、Hcpc25 水平比较

重症组血清 PRDX1、FGF4、Hcpc25 水平高于中症组和轻症组($P<0.05$),中症组血清 PRDX1、FGF4、Hcpc25 水平高于轻症组($P<0.05$)。见表2。

2.3 不同预后 AIS 患者血清 Hcpc25、FGF4、PRDX1 水平比较

预后不良组血清 Hcpc25、FGF4、PRDX1 水平高于预后良好组($P<0.05$),见表3。

2.4 AIS 患者血清 PRDX1、FGF4、Hcpc25 水平与神经缺损程度和预后的相关性分析

Pearson 相关性分析结果显示 AIS 患者血清 PRDX1、

FGF4、Hepc25 水平均与 NHSS 评分、mRS 评分呈正相关($r=0.636, 0.794, 0.682; 0.619, 0.705, 0.713, P<0.05$)。

表 1 AIS 组和对照组血清 PRDX1、FGF4、Hepc25 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum levels of PRDX1, FGF4 and Hepc25 between AIS group and control group ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	PRDX1(ng/mL)	FGF4(pg/mL)	Hepc25(ng/mL)
AIS group	73	8.91±2.35	256.35±39.48	38.65±9.46
Control group	56	3.05±0.72	141.24±18.09	21.41±6.08
t		18.009	20.236	11.879
P		0.000	0.000	0.000

表 2 不同神经缺损程度 AIS 患者血清 PRDX1、FGF4、Hepc25 水平差异($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Differences in serum levels of PRDX1, FGF4 and Hepc25 in AIS patients with different degree of nerve defect ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	PRDX1(ng/mL)	FGF4(pg/mL)	Hepc25(ng/mL)
Mild group	21	7.33±0.71	231.52±15.49	33.15±2.69
Moderate group	38	9.06±2.06 [°]	261.43±23.35 [°]	39.42±4.65 [°]
Severe group	14	10.87±0.32 [°]	279.81±16.05 [°]	44.84±3.56 [°]
F		20.351	16.352	15.043
P		0.000	0.000	0.000

Note: compared with mild group, [°] $P<0.05$; compared with moderate group, [°] $P<0.05$.

表 3 不同预后 AIS 患者血清 Hepc25、FGF4、PRDX1 水平差异($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Differences of serum Hepc25, FGF4 and PRDX1 levels in AIS patients with different prognosis ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Hepc25(ng/mL)	FGF4(pg/mL)	PRDX1(ng/mL)
Good prognosis group	55	36.12±3.57	248.56±14.49	8.29±0.85
Poor prognosis group	18	46.38±4.29	280.15±15.37	10.80±0.35
t		10.062	7.911	12.149
P		0.000	0.000	0.000

2.5 AIS 患者预后影响因素的单因素分析

预后不良组年龄、高血压患者比例、糖尿病患者比例、入院时 NIHSS 评分均高于预后良好组($P<0.05$),两组性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高脂血症、梗死部位、梗死病因比较均无差异($P>0.05$),见表 4。

2.6 AIS 患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

以 AIS 患者预后为因变量(预后良好=0,预后不良=1),高血压、糖尿病、年龄、入院时 NIHSS 评分、PRDX1、FGF4、Hepc25 为自变量(年龄、入院时 NIHSS 评分、PRDX1、FGF4、Hepc25 为连续性变量,以原值输入;无高血压=0、有高血压=1;无糖尿病=0、有糖尿病=1),建立多因素 Logistic 回归分析模型,校正性别、年龄混杂因素,最终高 NIHSS 评分,高血清 PRDX1、FGF4、Hepc25 水平是 AIS 预后不良的危险因素($P<0.05$),见表 5。

3 讨论

AIS 是导致患者死亡和永久性残疾的主要病因,由各种原因导致的脑血管痉挛、闭塞引起。AIS 发病机制复杂,涉及动脉粥样硬化、炎症反应、细胞外基质重建等^[13],促炎和抗炎反应之间的动态平衡破坏,导致神经组织损伤,脑代谢异常与 AIS 的发病密切相关^[14]。尽管目前血管介入治疗技术不断改进和完

善,脑卒中绿色通道开通和普及,但是受致病因素、脑缺血时间、溶栓时间窗和梗死面积等因素影响,患者救治效果不同,预后也不尽相同。因此有必要探寻 AIS 相关的分子生物学标志物,以期临床 AIS 治疗提供新的方向。

PRDX1 是硫醇过氧化物酶中普遍存在的过氧化物酶家族成员,PRDX1 可感知、传导氧化还原信号,调控细胞增殖、分化和凋亡等多种生理过程,参与氧化还原平衡维持,在氧化应激、缺血缺氧性脑病中发挥重要作用^[15,16]。本研究 AIS 组血清 PRDX1 水平高于对照组,Brea D 等人^[17]的研究也得到了相同的结果,佐证了本研究结论。PRDX1 水平升高与 AIS 患者脑组织血流供应中断,脑组织缺血缺氧,氧自由基和氧化脂质大量产生诱导机体氧化应激反应有关。本研究血清 PRDX1 水平随着神经缺损程度增加而升高,且预后不良组血清 PRDX1 水平高于预后良好组,这可能是因为大量 PRDX1 从细胞游离,丧失氧化还原平衡作用,过度氧化应激作用刺激炎症因子释放,加剧脑组织损伤^[18]。PRDX1 还可激活 toll 样受体 4(TLR4)和炎性介质,促进缺血后神经炎症和脑损伤^[3],PRDX1/TLR4/NF- κ B 途径在神经炎症损伤中发挥重要作用^[19]。本研究结果显示高 PRDX1 水平是 AIS 患者预后不良的危险因素,也证实 PRDX1 过度释放对神经组织的损伤作用。

FGF4 是成纤维细胞生长因子家族成员之一,在胚胎发育、

表 4 AIS 患者预后影响因素的单因素分析
Table 4 Univariate analysis of prognostic factors in AIS patients

Clinical datas	Poor prognosis group(n=18)	Good prognosis group(n=55)	χ^2/t	<i>P</i>
Age(years)	67.42±4.35	62.13±2.73	6.100	0.000
Male[n(%)]	12(66.67%)	35(63.64%)	0.054	0.816
BMI(kg/m2)	25.02±3.04	25.91±3.42	0.983	0.329
Smoking history[n(%)]	11(61.11%)	23(41.82%)	2.029	0.154
Drinking history[n(%)]	13(72.22%)	28(50.91%)	2.502	0.114
Hypertension[n(%)]	14(77.78%)	23(41.82%)	7.016	0.008
Diabetes[n(%)]	15(83.33%)	26(47.27%)	7.163	0.007
Hyperlipidemia[n(%)]	12(66.67%)	28(50.91%)	1.359	0.244
Infarction area[n(%)]				
Cortical	6(33.33%)	20(36.36%)	0.403	0.817
Subcortical	7(38.89%)	17(30.91%)		
The brain stem or cerebellum	5(27.78%)	18(32.73%)		
Infarction etiology[n(%)]				
Arteriosclerosis	8(44.44%)	35(63.64%)	6.732	0.081
Small blood vessels occluded	5(27.78%)	11(20.00%)		
Cardiogenic embolism	4(22.22%)	7(12.73%)		
Other	1(5.56%)	2(3.64%)		
NIHSS score on admission (score)	18.79±8.43	13.49±7.65	7.959	0.000

表 5 AIS 患者预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析
Table 5 Multivariate Logistic regression analysis of prognostic factors in AIS patients

Variables	β	SE	Wals	OR(95%CI)	<i>P</i>
Age	-0.176	0.165	1.138	0.839(0.632~0.985)	0.419
Hypertension	0.267	0.172	2.410	1.306(0.924~1.384)	0.253
Diabetes	0.221	0.125	3.126	1.247(0.895~1.315)	0.165
High NIHSS score	0.696	0.231	9.078	2.006(1.956~2.208)	0.000
High PRDX1 level	0.486	0.167	8.469	1.626(1.534~1.749)	0.003
High FGF4 level	0.682	0.192	12.617	1.978(1.835~2.074)	0.000
High Hpc25 level	0.603	0.142	18.033	1.828(1.738~1.984)	0.000

早期肢体发育过程中高表达,在恶性肿瘤、神经系统、肠道等相关疾病中也出现异常表达^[20]。FGF4 不仅能参与胚胎发育、细胞增殖,还具有稳定血管,抗血管损伤和渗漏作用,在缺血性血管疾病中发挥重要作用^[21]。FGF4 受体在神经组织中广泛表达,FGF4 通过与受体结合激活 PI3K/ Akt/ p21 信号通路诱导神经细胞生长分化以及神经受损后星形细胞去分化过程^[21,22]。给予 FGF4 联合内皮生长因子 A 的基因治疗可提高血流速度,改善缺血区血流动力学,促使血管新生,增加血管密度,进而减轻缺血组织损伤^[21]。本研究发现 FGF4 在 AIS 患者中表达升高,且其水平与神经缺损程度和患者预后密切相关,魏依兰等人^[23]报

道同样显示 AIS 患者血清 FGF4 水平与病情严重程度和预后存在正相关关系。FGF4 参与 AIS 的机制尚不清楚,推测可能为 AIS 脑组织缺血缺氧应激下 FGF4 表达增高,发挥促神经细胞分化,神经修复作用,神经损伤程度越重 FGF4 表达越高,过度表达的 FGF4 生物利用度下降,神经修复减弱,导致不良预后的发生。

铁代谢与 AIS 的发生密切相关,血清中自由铁增多可加速脑缺血时氧自由基生成、脂质过氧化和神经细胞凋亡^[24,25],Hpc25 是铁代谢重要调节蛋白,通过诱导膜转运蛋白 1 降解减少细胞内铁流出,Hpc25 过度表达可导致细胞内铁蓄积,引

起细胞损伤和凋亡^[26]。本研究结果表明 Hcpc25 在 AIS 发病时升高,与 NIHSS 评分、mRS 评分均呈正相关,说明 Hcpc25 过度表达可能导致 AIS 患者神经组织损伤和不良预后的发生。孔德燕等人^[27]亦发现 AIS 患者血清中 Hcpc25 处于高水平状态,且 Hcpc25 水平与 AIS 病情和预后相关。田琴等人^[28]认为 Hcpc25 通过 Keap1-Nrf2/ARE 通路参与 AIS 患者神经损伤和氧化应激反应过程。推测 Hcpc25 参与 AIS 发病和病情进展的作用机制为:缺氧条件下缺氧诱导因子 1 α 激活,启动 Hcpc 信号通路,诱导 Hcpc25 表达增加;AIS 患者局部缺血缺氧,大量炎性介质释放,炎症反应刺激下 Hcpc25 表达增高;Hcpc25 过高表达通过催化自由基产生、参与脂质过氧化损伤神经细胞,Hcpc25 还可通过增加炎性因子释放、脂质累积、氧化应激等诱发动脉粥样硬化斑块脱落和不稳定,导致不良临床结局的发生^[29,30]。

本研究多因素 Logistic 回归分析结果显示除了 RDX1、FGF4、Hcpc25 外,高 NIHSS 评分与 AIS 患者神经预后也存在密切关系,提示 AIS 神经受损程度越重,患者预后越差,NIHSS 评分可作为 AIS 预后评估提供一定参考。临床对于 RDX1、FGF4、Hcpc25 水平升高、高 NIHSS 评分患者应警惕遗留残疾和死亡的风险,加强临床干预,改善患者预后。

综上,AIS 患者血清 RDX1、FGF4、Hcpc25 水平均升高,RDX1、FGF4、Hcpc25 与 AIS 患者神经缺损程度和预后密切相关,可以作为 AIS 预后评估的辅助生物学指标。鉴于 RDX1、FGF4、Hcpc25 在 AIS 发病中的重要作用,推测其有望为 AIS 治疗提供新的方向和靶点。

参考文献(References)

- [1] 王骏,孙燕,张红智,等.加味星萎承气汤对急性缺血性脑卒中患者神经功能及血脂、血液流变学的影响[J].现代生物医学进展,2020,20(5): 992-995
- [2] 王清,沈小芳.急性缺血性脑卒中超早期活动方案的设计与效果评价 [C].//中华医学会第十八次全国神经病学学术会议,2015: 1065-1065
- [3] Zhao LX, Du JR, Zhou HJ, et al. Differences in Proinflammatory Property of Six Subtypes of Peroxiredoxins and Anti-Inflammatory Effect of Ligustilide in Macrophages [J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0164586
- [4] 杨国强,黄嘉诚,袁俊杰,等.过氧化物还原酶 1 在脑出血后的表达变化及作用[J].第三军医大学学报,2020,42(3): 300-306
- [5] Zimna A, Wiernicki B, Kolanowski T, et al. Influence of hypoxia prevailing in post-infarction heart on proangiogenic gene expression and biological features of human myoblast cells applied as a pro-regenerative therapeutic tool [J]. J Physiol Pharmacol, 2018, 69(6): 10
- [6] Flynn A, O'Brien T. Alferminogene tadenovec, an angiogenic FGF4 gene therapy for coronary artery disease [J]. IDrugs, 2008, 11(4): 283-293
- [7] Ueda N, Takasawa K. Role of Hcpcidin-25 in Chronic Kidney Disease: Anemia and Beyond[J]. Curr Med Chem, 2017, 24(14): 1417-1452
- [8] 张晓,孙园,于瑾.老年急性脑梗死患者血清 Hcpc25、PF、TRF 水平动态变化及其在早期病情和预后评估中的应用 [J]. 山东医药, 2016, 56(27): 8-11
- [9] Gill D, Monori G, Tzoulaki I, et al. Iron Status and Risk of Stroke[J]. Stroke, 2018, 49(12): 2815-2821
- [10] 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
- [11] Kwah LK, Diong J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)[J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61
- [12] Quinn TJ, Dawson J, Walters MR, et al. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review[J]. Stroke, 2009, 40(10): 3393-3395
- [13] 陈萍,侯仕荣.急性缺血性脑卒中患者血清血栓调节蛋白、凝血酶激活纤溶抑制物及相关炎性因子水平的变化及其临床意义[J].实用医院临床杂志,2020,17(3): 30-32
- [14] McColl BW, Allan SM, Rothwell NJ. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke [J]. Neuroscience, 2009, 158(3): 1049-1061
- [15] Mao XN, Zhou HJ, Yang XJ, et al. Neuroprotective effect of a novel gastrodin derivative against ischemic brain injury: involvement of peroxiredoxin and TLR4 signaling inhibition [J]. Oncotarget, 2017, 8(53): 90979-90995
- [16] Liu Q, Zhang Y. PRDX1 enhances cerebral ischemia-reperfusion injury through activation of TLR4-regulated inflammation and apoptosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 519(3): 453-461
- [17] Brea D, Rodríguez-González R, Sobrino T, et al. Proteomic analysis shows differential protein expression in endothelial progenitor cells between healthy subjects and ischemic stroke patients[J]. Neurol Res, 2011, 33(10): 1057-1063
- [18] Shichita T, Hasegawa E, Kimura A, et al. Peroxiredoxin family proteins are key initiators of post-ischemic inflammation in the brain [J]. Nat Med, 2012, 18(6): 911-917
- [19] Liu DL, Zhao LX, Zhang S, et al. Peroxiredoxin 1-mediated activation of TLR4/NF- κ B pathway contributes to neuroinflammatory injury in intracerebral hemorrhage [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 41(12): 82-89
- [20] 李江超,袁俏冰,陈卉,等.FGF4 在肺癌细胞体内和体外中表达差异的研究[J].基因组学与应用生物学,2014,33(3): 501-504
- [21] Jazwa A, Tomczyk M, Taha HM, et al. Arteriogenic therapy based on simultaneous delivery of VEGF-A and FGF4 genes improves the recovery from acute limb ischemia[J]. Vasc Cell, 2013, 5(1): 13
- [22] Feng GD, He BR, Lu F, et al. Fibroblast growth factor 4 is required but not sufficient for the astrocyte dedifferentiation [J]. Mol Neurobiol, 2014, 50(3): 997-1012
- [23] 魏依兰,申晓平,杜录,等.急性缺血性脑卒中患者血清成纤维细胞生长因子 4 水平变化及其与病情严重程度和预后的关系[J].山东医药,2020,60(9): 60-62
- [24] Song Y, Lee S, Jho EH. Enhancement of neuronal differentiation by using small molecules modulating Nodal/ Smad, Wnt/ β -catenin, and FGF signaling [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(1): 352-358
- [25] Tuo QZ, Lei P, Jackman KA, et al. Tau-mediated iron export prevents ferroptotic damage after ischemic stroke[J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(11): 1520-1530
- [26] Słomka A, Ś witońska M, Ż ekanowska E. Hcpcidin Levels Are Increased in Patients with Acute Ischemic Stroke: Preliminary Report [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(7): 1570-1576

- 97(26): e11261
- [8] 翟春丽, 唐小娜, 王丙礼. 超声引导下罗哌卡因腹横肌平面阻滞对胃癌患者术后疼痛及认知功能的影响[J]. 海南医学, 2020, 31(12): 1504-1506
- [9] Qin Z, Xiang C, Li H, et al. The impact of dexmedetomidine added to ropivacaine for transversus abdominis plane block on stress response in laparoscopic surgery: a randomized controlled trial [J]. BMC Anesthesiol, 2019, 19(1): 181
- [10] Suematsu H, Kunisaki C, Miyamoto H, et al. Laparoscopic Total Gastrectomy for Gastric Cancer in Elderly Patients[J]. In Vivo, 2020, 34(5): 2933-2939
- [11] 白日虹, 贾志勇, 张晓婷, 等. 腹腔镜胃癌 D2 根治术中右美托咪定麻醉效果及对术后血流动力学、疼痛视觉模拟评分及 Ramsay 镇静评分的影响[J]. 肿瘤研究与临床, 2019, 31(10): 666-669
- [12] 高浪丽, 冯冬梅, 王荣海, 等. 意识模糊评估法简短量表的汉化及用于老年谵妄的信度和效度研究 [J]. 实用老年医学, 2019, 33(2): 133-136
- [13] 支小飞, 华如衡, 于鹏飞, 等. 腹腔镜与开腹胃癌根治术治疗胃癌患者的疗效及对免疫功能和炎性因子的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(23): 4443-4446
- [14] Hu Y, Huang C, Sun Y, et al. Morbidity and Mortality of Laparoscopic Versus Open D2 Distal Gastrectomy for Advanced Gastric Cancer: A Randomized Controlled Trial [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(12): 1350-1357
- [15] Liu M, Xing J, Arslan A, et al. Safety and efficacy of laparoscopic gastrectomy in obese patients with gastric cancer [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(47): e17991
- [16] Booka E, Kaihara M, Mihara K, et al. Laparoscopic total gastrectomy for remnant gastric cancer: A single-institution experience[J]. Asian J Endosc Surg, 2019, 12(1): 58-63
- [17] Chen QY, Lin GT, Zhong Q, et al. Laparoscopic total gastrectomy for upper-middle advanced gastric cancer: analysis based on lymph node noncompliance[J]. Gastric Cancer, 2020, 23(1): 184-194
- [18] Li X, Xu ZZ, Li XY, et al. The analgesic efficacy of ultrasound-guided transversus abdominis plane block for retroperitoneoscopic renal surgery: a randomized controlled study [J]. BMC Anesthesiol, 2019, 19(1): 186
- [19] Clary Z, Nazir N, Butterworth J. Transversus Abdominis Plane Block With Liposomal Bupivacaine Versus Thoracic Epidural for Postoperative Analgesia After Deep Inferior Epigastric Artery Perforator Flap-Based Breast Reconstruction [J]. Ann Plast Surg, 2020, 85(6): e24-e26
- [20] 王有财, 任莹坤, 王松涛, 等. 经彩超引导下腹横肌平面阻滞技术联合罗哌卡因切口局部麻醉用于胃癌手术后的镇痛效果[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(5): 858-859
- [21] 马燕, 李仲然, 马开喜, 等. 右美托咪定复合罗哌卡因腹横肌平面阻滞对老年患者结直肠癌根治术后早期恢复质量的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2020, 36(2): 148-151
- [22] Sun N, Wang S, Ma P, et al. Postoperative Analgesia by a Transversus Abdominis Plane Block Using Different Concentrations of Ropivacaine for Abdominal Surgery: A Meta-Analysis [J]. Clin J Pain, 2017, 33(9): 853-863
- [23] Xu L, Hu Z, Shen J, et al. Efficacy of US-guided transversus abdominis plane block and rectus sheath block with ropivacaine and dexmedetomidine in elderly high-risk patients[J]. Minerva Anesthesiol, 2018, 84(1): 18-24
- [24] Wang K, Wu M, Xu J, et al. Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis[J]. Br J Anaesth, 2019, 123(6): 777-794
- [25] Aksu R, Patmano G, Biçer C, et al. Efficiency of bupivacaine and association with dexmedetomidine in transversus abdominis plane block ultrasound guided in postoperative pain of abdominal surgery [J]. Rev Bras Anesthesiol, 2018, 68(1): 49-56
- [26] Luan H, Zhang X, Feng J, et al. Effect of dexmedetomidine added to ropivacaine on ultrasound-guided transversus abdominis plane block for postoperative analgesia after abdominal hysterectomy surgery: a prospective randomized controlled trial[J]. Minerva Anesthesiol, 2016, 82(9): 981-988
- [27] Sun Q, Liu S, Wu H, et al. Dexmedetomidine as an Adjuvant to Local Anesthetics in Transversus Abdominis Plane Block: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Clin J Pain, 2019, 35(4): 375-384
- [28] 罗琦琰, 余红梅, 李娜, 等. 小剂量右美托咪定对腹腔镜远端胃癌根治术患者术后应激反应和谵妄的影响 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2017, 9(6): 87-90
- [29] 余析桐, 居霞, 王胜斌, 等. 右美托咪定复合利多卡因术中静脉输注对胃癌根治术联合腹腔热灌注化疗患者白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的影响 [J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2020, 41(6): 574-578
- [30] Sottas CE, Anderson BJ. Dexmedetomidine: the new all-in-one drug in paediatric anaesthesia? [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2017, 30(4): 441-451

(上接第 3737 页)

- [27] 孔德燕, 黄振华, 王凯华. 急性缺血性脑卒中患者血清铁调素 25 及铁代谢指标变化及临床意义 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(5): 455-458
- [28] 田琴, 田文芳, 柳春霞. 缺血性脑卒中患者外周血中 Keap1-Nrf2/ARE 通路功能的变化及临床意义 [J]. 海南医学院学报, 2018, 24(3): 421-424
- [29] Park UJ, Lee YA, Won SM, et al. Blood-derived iron mediates free

radical production and neuronal death in the hippocampal CA1 area following transient forebrain ischemia in rat [J]. Acta Neuropathol, 2011, 121(4): 459-473

- [30] Chakarborty B, Vishnoi G, Goswami B, et al. Lipoprotein(a), ferritin and albumin in acute phase reaction predicts severity and mortality of acute ischemic stroke in North Indian Patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(7): e159-e167