

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.23.009

创伤性颅脑损伤患者血清 Trx1、FGL2 水平与 GCS 评分及预后的关系研究 *

钟 琦¹ 刘建仁^{2Δ} 谭偲艺¹ 邹傲霜¹ 刘 芹¹

(1 广州中医药大学第一临床医学院 广东 广州 510405; 广州中医药大学第一附属医院颅脑科 广东 广州 510405)

摘要 目的:研究创伤性颅脑损伤(TBI)患者血清硫氧还蛋白 1(Trx1)、纤维蛋白原样蛋白 2(FGL2)水平与格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分及预后的关系。**方法:**将从 2017 年 2 月~2019 年 2 月广州中医药大学第一附属医院收治的 120 例 TBI 患者纳入研究。将其按照入院即刻 GCS 评分分成轻度组(13~15 分)46 例,中度组(9~12 分)38 例,重度组(3~8 分)36 例。另取同期于广州中医药大学第一附属医院进行体检的健康志愿者 40 例作为对照组。比较各组人员血清 Trx1 以及 FGL2 水平,并作相关性分析。此外,将重度组患者按照预后结果的不同分成死亡组以及存活组。比较两组血清 Trx1 以及 FGL2 水平,以受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Trx1 以及 FGL2 对重度 TBI 患者预后的预测价值。**结果:**轻度组、中度组及重度组患者的血清 Trx1 水平均低于对照组,且重度组低于中度组,中度组又低于轻度组($P<0.05$);轻度组、中度组及重度组患者的血清 FGL2 水平均高于对照组,且重度组高于中度组,中度组又高于轻度组($P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析可得:TBI 患者血清 Trx1 水平与 GCS 评分呈正相关关系($r/P=0.554/0.001$),而血清 FGL2 水平与 GCS 评分呈负相关关系($P<0.05$)。死亡组患者血清 Trx1 水平低于存活组($P<0.05$),而 FGL2 水平高于存活组($P<0.05$)。经 ROC 曲线分析发现:血清 Trx1 联合 FGL2 预测重度 TBI 患者预后的曲线下面积、敏感度以及特异度均高于上述两项指标单独检测。**结论:**Trx1 以及 FGL2 在 TBI 患者血清中存在明显的异常表达,且与 GCS 评分相关,可能作为临床 TBI 诊断、病情判断以及预后评估的辅助生物学标志物。

关键词:创伤性颅脑损伤;硫氧还蛋白 1;纤维蛋白原样蛋白 2;格拉斯哥昏迷指数;预后

中图分类号:R651.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)23-4441-04

Study on the Relationship between Serum Thioredoxin 1 and Fibrin As-is Protein 2 Levels and GCS Score and Prognosis in Patients with Traumatic Craniocerebral Injury*

ZHONG Qi¹, LIU Jian-ren^{2Δ}, TAN Cai-yi¹, ZOU Ao-shuang¹, LIU Qin¹

(1 The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510405, China; 2 Department of Craniocerebral, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong, 510405, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between serum thioredoxin 1 (Trx1) and fibrin original protein 2 (FGL2) levels, Glasgow coma index (GCS) score and prognosis in patients with traumatic brain injury (TBI). **Methods:** 120 TBI patients who were admitted to the The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine from February 2017 to February 2019 were included in the study. According to the GCS score immediately after admission, they were divided into mild group (13 ~ 15 points) with 46 cases, moderate group (9 ~ 12 points) with 38 cases, and severe group (3 ~ 8 points) with 36 cases. Another 40 healthy volunteers who underwent physical examination in the first affiliated hospital of Guangzhou university of traditional Chinese medicine at the same time were selected as the control group. The serum Trx1 and FGL2 levels in each group were compared and the correlation was analyzed. In addition, patients in the severe group were divided into the death group and the survival group according to the different prognosis. The serum Trx1 and FGL2 levels in the two groups were compared, and the predictive value of serum Trx1 and FGL2 in patients with severe TBI was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** The serum Trx1 level in the mild group, moderate group and severe group were lower than that in the control group, and the severe group was lower than that in the moderate group, while the moderate group was lower than that in the mild group ($P<0.05$). The serum FGL2 level of patients in the mild group, moderate group and severe group were higher than that in the control group, and the severe group was higher than that in the moderate group, while the moderate group was higher than that in the mild group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum Trx1 level in TBI patients was positively correlated with GCS score ($P<0.05$), while serum FGL2 level was negatively correlated with GCS

* 基金项目:广东省科技计划项目(2016A030303053)

作者简介:钟琦(1993-),男,硕士研究生,研究方向:颅脑外科疾病,E-mail: zhongqi0924@126.com

Δ 通讯作者:刘建仁(1972-),男,博士,主任医师,研究方向:颅脑外科疾病,E-mail: liujianren998899@163.com

(收稿日期:2020-05-29 接受日期:2020-06-23)

score ($P<0.05$). Serum Trx1 level of patients in the death group was lower than that of the survival group ($P<0.05$), while FGL2 level was higher than that of the survival group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve, the sensitivity and the specificity of serum Trx1 combined with FGL2 in predicting the prognosis of severe TBI patients were all higher than those measured separately. **Conclusion:** Trx1 and FGL2 have obvious abnormal expression in serum of TBI patients, which are related to GCS score, and may be used as an assistant biomarker for early diagnosis, disease diagnosis and prognosis assessment of clinical TBI.

Key words: Traumatic craniocerebral injury; Thioredoxin 1; Fibrin original protein 2; Glasgow coma index; Prognostic

Chinese Library Classification(CLC): R651.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)23-4441-04

前言

创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)属于临床上较为常见的一种高致残率、高致死率的疾病^[1],随着交通运输业的飞速发展,TBI的发病率正呈逐年升高趋势,严重威胁人类的生命健康安全^[2]。众所周知,准确评估TBI后患者脑损伤的严重程度并预测预后显得尤为重要。目前,临床上主要是通过格拉斯哥昏迷指数(Glasgow coma index, GCS)实现对TBI患者病情严重程度以及预后的评估,但该评估方式受多种因素的影响,其准确度并不十分理想^[3]。由此可见,寻找一种简便易行、准确可靠的指标对TBI患者病情以及预后进行评估具有极其重要的意义,亦是广大医务人员共同关注的热点。硫氧还蛋白1(thioredoxin 1, Trx1)属于抗氧化剂之一,参与了氧化应激反应过程,而氧化应激反应又在TBI发生、发展过程中起着至关重要的作用^[4]。纤维蛋白原样蛋白2(fibrinogen-like protein 2, FGL2)是近年来所发现的新型纤维蛋白原,在血栓形成过程中起着关键性作用,参与了微循环障碍的发生^[5]。鉴于此,本文通过研究TBI患者血清Trx1、FGL2水平与GCS评分及预后的关系,旨在为临床TBI患者的病情以及预后评估寻找一种行之有效的血清标志物,现作以下报道。

1 对象与方法

1.1 一般资料

将2017年2月~2019年2月广州中医药大学第一附属医院收治的120例TBI患者纳入研究。其中男72例、女48例;年龄23~77岁,平均年龄(44.22 ± 10.72)岁;致伤原因:车祸伤78例,高空坠落伤18例,摔倒伤14例,其他10例;受教育程度:初中或初中以下57例,高中或高中以上63例。纳入标准:(1)经CT影像学检查确诊,且患者表现为呕吐、意识丧失、头痛等症状;(2)受伤至入院时间 ≤ 6 h;(3)年龄 ≥ 18 周岁;(4)临床病历资料完整。排除标准:(1)入院时即死亡或主动放弃治疗者;(2)中途转院治疗者;(3)近期使用过抗凝药物治疗或既往存在凝血功能异常者;(4)心、肾等重要脏器发生严重病变者;(5)正参与其他研究者。另取同期于广州中医药大学第一附属医院进行体检的健康志愿者40例作为对照组。其中男25例、女15例,年龄24~74岁,平均年龄(43.37 ± 10.35)岁;受教育程度:初中或初中以下16例,高中或高中以上24例。两组年龄、性别及受教育程度比较无差异($P>0.05$),均衡可比。研究对象或其家属均在知情同意书上签字,并获批于医院医学伦理委员会。

1.2 研究方法

(1)血清Trx1以及FGL2水平检测:采集所有人员的静脉血5 mL,以6 cm作为离心半径,实施时长为10 min的3000 r/min离心处理,获取血清保存于 -80°C 冰箱中备用。检测方式为酶联免疫吸附法,具体操作遵循试剂盒说明书完成,相关试剂盒购自美国USBiological公司。(2)分组方式:①将所有TBI患者按照入院即刻GCS评分分成轻度组(13~15分)46例,中度组(9~12分)38例,重度组(3~8分)36例。②对所有重度组TBI患者进行28d的随访观察,将重度组患者按照预后结果的不同分成死亡组13例以及存活组23例。

1.3 GCS评分标准

主要内容涵盖言语反应1~5分、睁眼反应1~4分、肢体运动1~6分,总分15分,得分越高表示患者病情越轻微^[6]。

1.4 统计学处理

数据应用SPSS 22.0软件分析,计数及计量资料的表示通过%、 $(\bar{x}\pm s)$ 实现,且分别实施 χ^2 及t检验。多组间的计量资料比较采用方差分析,组间两两对比实施LSD-t检验。TBI患者血清Trx1以及FGL2水平与GCS评分的关系实施Pearson相关性分析。血清Trx1以及FGL2预测重度TBI患者预后的价值采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析。将 $P<0.05$ 记作差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清Trx1以及FGL2水平对比

轻度组、中度组及重度组患者的血清Trx1水平均低于对照组,且重度组低于中度组,中度组又低于轻度组($P<0.05$);轻度组、中度组及重度组患者的血清FGL2水平均高于对照组,且重度组高于中度组,中度组又高于轻度组($P<0.05$),见表1。

2.2 TBI患者血清Trx1以及FGL2表达水平与GCS评分的相关性分析

经Pearson相关性分析可得:TBI患者血清Trx1表达水平与GCS评分呈正相关关系($r=0.554, P=0.001$),而血清FGL2表达水平与GCS评分呈负相关关系($r=-0.602, P=0.000$)。

2.3 死亡组与存活组血清Trx1、FGL2表达水平对比

死亡组患者血清Trx1水平低于存活组,而FGL2水平高于存活组(均 $P<0.05$),见表2。

2.4 血清Trx1以及FGL2预测重度TBI患者预后的ROC曲线分析

经ROC曲线分析发现:血清Trx1联合FGL2预测重度TBI患者预后的曲线下面积、敏感度以及特异度均高于上述两项指标单独检测,见表3、图1。

表 1 各组血清 Trx1 以及 FGL2 水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 1 Comparison of serum Trx1 and FGL2 levels in each group($\bar{x}\pm s$)

Groups	Trx1($\mu\text{g/L}$)	FGL2(ng/mL)
Control group(n=40)	10.85 $\pm$ 2.33	87.47 $\pm$ 24.91
Mild group(n=46)	8.22 $\pm$ 1.95 [#]	154.27 $\pm$ 72.83 [#]
Moderate group(n=38)	7.02 $\pm$ 1.66 ^{#*}	204.28 $\pm$ 98.75 ^{#*}
Severe group(n=36)	4.95 $\pm$ 1.59 ^{#**}	281.54 $\pm$ 143.92 ^{#**}
F	13.651	34.982
P	0.000	0.000

Notes: Compared with the control group, [#] $P<0.05$; Compared with the mild group, ^{*} $P<0.05$; Compared with the moderate group, [¥] $P<0.05$.

表 2 死亡组与存活组血清 Trx1、FGL2 表达水平对比($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of serum Trx1 and FGL2 expression levels between death group and survival group($\bar{x}\pm s$)

Groups	Trx1($\mu\text{g/L}$)	FGL2(ng/mL)
Death group(n=13)	4.22 $\pm$ 1.32	356.77 $\pm$ 154.51
Survival group(n=23)	5.37 $\pm$ 1.63	239.02 $\pm$ 131.94
t	2.169	4.472
P	0.037	0.000

表 3 血清 Trx1 以及 FGL2 预测重度 TBI 患者预后的 ROC 曲线分析

Table 3 ROC curve analysis of serum Trx1 and FGL2 in predicting prognosis of patients with severe TBI

Indexes	AUC	95%CI	Sensitivity	Specificity	Yoden index
SerumTrx1	0.608	0.544~0.692	0.624	0.571	0.195
SerumFGL2	0.621	0.571~0.711	0.653	0.592	0.245
Combined detection	0.812	0.782~0.879	0.834	0.804	0.638

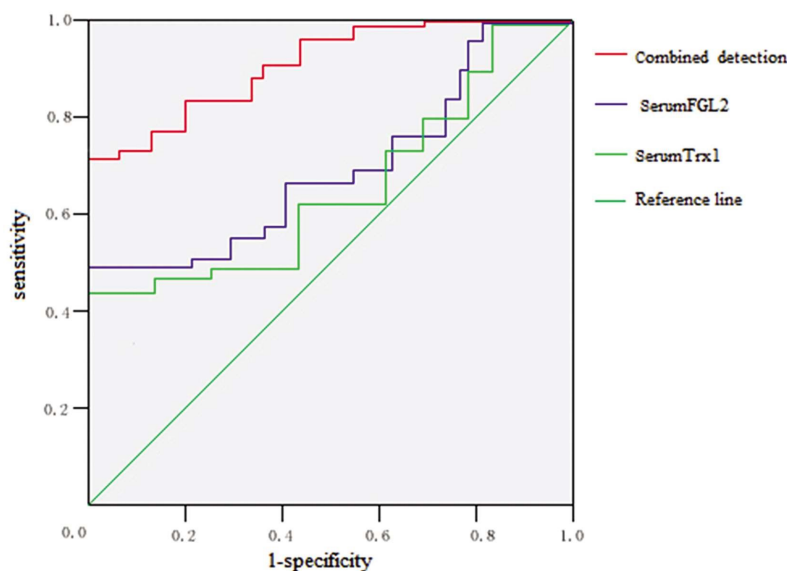


图 1 各指标预测重度 TBI 患者预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve for predicting prognosis of patients with severe TBI

3 讨论

TBI 作为外科常见严重损伤性疾病之一,且有不少患者伤后出现身体残疾或(和)心理损伤^[7]。由此可见,早期准确判断患者病情严重程度显得尤为重要,可为临床神经保护干预方案的

制定提供指导作用,继而改善患者预后,在最大程度上降低致残率以及死亡率,减少了不必要的医疗资源浪费^[8,9]。迄今为止,临床上尚无公认有效的 TBI 后早期评估病情以及预后的可靠指标,因此能评估 TBI 病情的指标已成为当前研究的热点之一。GCS 评分是临床常用于评估 TBI 预后的评分类指标,但由

于其评分判定存在一定的主观性,非常依赖评估者的经验,实际工作中患者也可能因 TBI 伴随的疼痛、头晕等症状而难以配合完成测试中的相关指令,因此可精准量化且并不依赖个人经验的血清学指标检测用以评估疾病预后成为当今研究的大热门^[10-12]。

近年来,已有研究报道指出:FGL2 对创伤患者病情进展以及预后具有一定的指导作用,且其检测方式简便,具有较高的潜在价值^[13,14]。Trx1 属于 Trx 亚型之一,在稳定细胞正常生理活性中起着至关重要的作用,且有研究报道发现,Trx1 作为一种抗氧化剂,与机体脑损伤存在密切相关^[15,16]。本文结果发现,血清 Trx1 以及 FGL2 在 TBI 患者中存在异常表达,且和患者的病情严重程度密切相关,分析原因,我们认为血清 Trx1 属于生长因子之一,具有调控细胞生长、凋亡以及抗氧化、抗炎等作用^[17,18],TBI 极易导致体内的细胞凋亡、氧化应激以及炎症反应等^[19,20],从而促使 Trx1 在血清中的表达降低,且随着患者病情的不断加剧,脑损伤程度越明显,Trx1 表达越低;而 FGL2 属于 II 型跨膜蛋白之一,亦是组成纤维蛋白原相关蛋白超家族的重要部分之一,具有促凝作用,可通过直接刺激凝血酶原转变成凝血酶,继而促进血栓的形成^[21-23]。同时,FGL2 具有一定的免疫调控作用,可通过调节 T 细胞增生以及抑制树突状细胞成熟等途径参与机体多种免疫反应^[24]。而在 TBI 发生后,机体内存在不同程度的血栓形成以及免疫反应^[25],继而导致 FGL2 水平的升高,且随着病情的不断加剧,上述相关反应越明显,最终导致 FGL2 水平升高越明显。由此可见,血清 Trx1 以及 FGL2 水平有望成为评估 TBI 患者病情严重程度的潜在指标。此外,本研究还发现血清 Trx1、FGL2 表达水平和重度 TBI 患者的预后密切相关,二者联合检测预测重度 TBI 患者预后的敏感度和特异度均达 0.8 以上,其预测价值较好,因此可能成为预测患者预后的有效指标。究其原因,我们认为在机体遭受重大创伤时,可促进大量的炎性介质释放,继而导致患者早期发生全身炎症反应综合征,最终对组织造成过度损伤,甚至引起患者死亡^[26,27],而血清 Trx1、FGL2 均是有效预示机体炎症反应严重程度的生物标志物,参与了 SIRS 的发生、发展过程^[28,29]。另外,韦梅等人的研究报道表明^[30],FGL2 可作为重型颅脑损伤患者预后的预测指标,这和本研究结果相似。然而,本研究样本量较少且因研究时间尚短未对轻、中度患者的预后进行分析,后续研究会持续收集更多病例,增设对不同病情患者的随访观察,以期获取更加全面精准的数据。

综上所述,Trx1 在 TBI 患者血清中存在明显低表达,而血清 FGL2 存在明显高表达,两者可能作为临床 TBI 早期诊断、病情判断的辅助生物学指标。

参考文献(References)

- [1] Ma MW, Wang J, Dhandapani KM, et al. NADPH Oxidase 2 Regulates NLRP3 Inflammasome Activation in the Brain after Traumatic Brain Injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017(39): 22-93
- [2] 刘郑和. 306 例创伤性颅脑损伤的流行病学研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(9): 73-74
- [3] Vella MA, Crandall ML, Patel MB. Acute Management of Traumatic Brain Injury[J]. *Surg Clin North Am*, 2017, 97(5): 1015-1030
- [4] Oberacker T, Bajorat J, Ziola S, et al. Enhanced expression of thioredoxin-interacting-protein regulates oxidative DNA damage and aging[J]. *FEBS Lett*, 2018, 592(13): 2297-2307
- [5] Patel R, Traylor JL, Latha K, et al. Fibrinogen-like protein 2: a potential molecular target for glioblastoma treatment [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2019, 23(8): 647-649
- [6] 贺海欧. 七氟醚对急性颅内出血患者血清炎性指标、GCS 评分及颅内压的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(17): 1915-1918
- [7] 杨甜, 岳康异, 马文科, 等. 颅脑损伤后创伤后应激障碍的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(5): 961-963
- [8] July J, Pranata R. Tranexamic acid is associated with reduced mortality, hemorrhagic expansion, and vascular occlusive events in traumatic brain injury- meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 119-120
- [9] 陈帅, 黄志卫, 陆湛, 等. 早期肠内营养对重型颅脑损伤机械通气患者终点事件的影响[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(3): 222-225
- [10] Arabi SM, Sedaghat A, Ehsaei MR, et al. Efficacy of high-dose versus low-dose vitamin D supplementation on serum levels of inflammatory factors and mortality rate in severe traumatic brain injury patients: study protocol for a randomized placebo-controlled trial[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 685
- [11] Shahim P, Politis A, van der Merwe A, et al. Neurofilament light as a biomarker in traumatic brain injury[J]. *Neurology*, 2020, 95(6): e610-e622
- [12] Bayhan I, Turtay MG, Ciftci O, et al. Comparison of immunological, histological and oxidative effects of felbamate and levetiracetam in traumatic brain injury[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(12): 7083-7091
- [13] Chen TJ, Ji MX, Tao ZQ, et al. The relationship between serum fibrinogen-like protein 2 concentrations and 30-day mortality of patients with traumatic brain injury [J]. *Clin Chim Acta*, 2019, 38 (489): 53-57
- [14] Fan C, Wang J, Mao C, et al. The FGL2 prothrombinase contributes to the pathological process of experimental pulmonary hypertension [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2019, 127(6): 1677-1687
- [15] Kekulandara DN, Nagi S, Seo H, et al. Redox-Inactive Peptide Disrupting Trx1-Ask1 Interaction for Selective Activation of Stress Signaling[J]. *Biochemistry*, 2018, 57(5): 772-780
- [16] Jin Y, Yang Q, Liang L, et al. Compound kushen injection suppresses human acute myeloid leukaemia by regulating the Prdxs/ROS/Trx1 signalling pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 277
- [17] Sofi MH, Wu Y, Schutt SD, et al. Thioredoxin-1 confines T cell alloresponse and pathogenicity in graft-versus-host disease [J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(7): 2760-2774
- [18] Wu HT, Chen SC, Fan KC, et al. Targeting fibrinogen-like protein 1 is a novel therapeutic strategy to combat obesity [J]. *FASEB J*, 2020, 34(2): 2958-2967
- [19] Stein DM, Feather CB, Napolitano LM. Traumatic Brain Injury Advances[J]. *Crit Care Clin*, 2017, 33(1): 1-13
- [20] Galgano M, Toshkezi G, Qiu X, et al. Traumatic Brain Injury: Current Treatment Strategies and Future Endeavors[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(7): 1118-1130

- BMP/Smad pathway in ankylosing spondylitis [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3): 3281-3286
- [16] 勾志静, 耿良. 补肾强脊颗粒联合塞来昔布对强直性脊柱炎成纤维细胞抗骨化作用及 BMP/Smad 信号通路的影响 [J]. *陕西中医*, 2018, 39(9): 1194-1197
- [17] Gaydukova IZ, Gamayunova KA, Dorogoykina KD, et al. Efficiency of different celecoxib regimens in patients with active axial spondyloarthritis: Results of the 4-week pilot open-label comparative single-center study 'AIM'[J]. *Ter Arkh*, 2017, 89(6): 78-83
- [18] Zheng Y, Gu M, Shi D, et al. Tomography-guided palisade sacroiliac joint radiofrequency neurotomy versus celecoxib for ankylosing spondylitis: a open-label, randomized, and controlled trial [J]. *Rheumatol Int*, 2014, 34(9): 1195-1202
- [19] 刘宇翔, 车小乔, 何德隆, 等. 中医三步疗法治疗腰椎间盘突出症的临床疗效[J]. *云南中医学院学报*, 2018, 41(4): 69-72
- [20] McCormack PL. Celecoxib: a review of its use for symptomatic relief in the treatment of osteoarthritis, rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis[J]. *Drugs*, 2011, 71(18): 2457-2489
- [21] Jansen JP, Gaugris S, Choy EH, et al. Cost effectiveness of etoricoxib versus celecoxib and non-selective NSAIDS in the treatment of ankylosing spondylitis[J]. *Pharmacoeconomics*, 2010, 28(4): 323-344
- [22] 陈民, 高彦平, 张晓, 等. 脊柱三扳法对早中期强直性脊柱炎胸腰椎活动的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2011, 17(11): 1056-1058
- [23] 田强, 钟侨霖, 郭汝松, 等. 两种腰椎脊柱推拿手法推扳力的研究 [J]. *广州中医药大学学报*, 2016, 33(3): 324-326
- [24] Terlemez R. Coccydynia in a Patient With Ankylosing Spondylitis: Enthesitis or Structural Disorder? [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2019, 98(8): e101
- [25] Ranganathan V, Gracey E, Brown MA, et al. Pathogenesis of ankylosing spondylitis - recent advances and future directions [J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2017, 13(6): 359
- [26] Atzeni F, Corda M, Sarzi-Puttini P, et al. From Old to New Cardiovascular Complications in Ankylosing Spondylitis [J]. *IMAJ*, 2017, 19(8): 506-509
- [27] 杜红根, 魏晖, 蒋忠, 等. 三种不同脊柱旋转手法治疗腰椎间盘突出症的病例对照研究[J]. *中国骨伤*, 2016, 29(5): 444-448
- [28] 陈红亮. 扳法结合易筋经锻炼治疗脊柱及相关疾病临床研究[J]. *中医学报*, 2016, 31(8): 1239-1241
- [29] MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I, et al. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT)[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(23): 1843-1850
- [30] Poddubnyy DA, Song IH, Sieper J. The safety of celecoxib in ankylosing spondylitis treatment [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2008, 7(4): 401-409

(上接第 4444 页)

- [21] Cho B, Choi I, Lee EM, et al. Up-regulation of fibrinogen-like protein 2 in porcine endothelial cells by xenogeneic CD40 signal[J]. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2018, 22(2): 92-99
- [22] 仇慧颖, 耿威, 陈岩, 等. Fgl2 基因对 H9C2 心肌细胞凋亡的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(3): 687-689
- [23] 曹淑, 唐铭, 张克勤, 等. FGL2 在肾透明细胞癌中的表达及其临床意义[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2017, 22(6): 410-415
- [24] Lin H, Chen R, Jiang X, et al. Elevated fibrinogen like protein 2 in TNBS induced colitis mice: Association with Th17 and regulatory T cells[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 3445-3454
- [25] July J, Pranata R. Tranexamic acid is associated with reduced mortality, hemorrhagic expansion, and vascular occlusive events in traumatic brain injury- meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *BMC Neurol*, 2020, 20(1): 119-120
- [26] McGinn MJ, Povlishock JT. Pathophysiology of Traumatic Brain Injury[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2016, 27(4): 397-407
- [27] Najem D, Rennie K, Ribocco-Lutkiewicz M, et al. Traumatic brain injury: classification, models, and markers [J]. *Biochem Cell Biol*, 2018, 96(4): 391-406
- [28] Wande Y, Jie L, Aikai Z, et al. Berberine alleviates pulmonary hypertension through Trx1 and β -catenin signaling pathways in pulmonary artery smooth muscle cells[J]. *Exp Cell Res*, 2020, 390(1): 111910
- [29] Zacchigna S, Martinelli V, Moimas S, et al. Paracrine effect of regulatory T cells promotes cardiomyocyte proliferation during pregnancy and after myocardial infarction [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2432
- [30] 韦梅, 董婷婷, 刘翠, 等. 纤维蛋白原样蛋白 2 及中性粒细胞 / 淋巴细胞比值在重型颅脑创伤患者的预后价值 [J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(8): 635-640