

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.24.043

不同病情急性缺血性脑卒中患者血清过氧化还原蛋白 1、钙调蛋白、触珠蛋白水平与预后的关系分析 *

张俊湖¹ 张国荣¹ 胡 铭¹ 庞月玖² 宋 进¹ 张立攀¹

(1 济宁医学院附属医院神经内科 山东 济宁 272029; 2 山东省立医院神经内科 山东 济南 250021)

摘要 目的:探讨不同病情急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清过氧化还原蛋白 1(PRX1)、钙调蛋白(CAM)、触珠蛋白(HPT)水平与预后的关系。方法:收集 2018 年 4 月~2019 年 4 月期间本院收治的 127 例 AIS 患者为研究对象,根据患者的病情分为轻度组(39 例)、中度组(48 例)、重度组(40 例),根据患者的改良 Rankin 量表(mRS)评分将患者分为预后良好组(73 例)和预后不良组(54 例),另选同期在我院进行健康检查的健康受试者 50 例为对照组。对比所有受试者 PRDX1、CAM、HPT 水平。对比不同预后患者的一般资料、PRDX1、CAM、HPT 水平。分析 PRDX1、CAM、HPT 与 NIHSS 评分、mRS 评分的关系。以多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者预后的影响因素。结果:轻度组、中度组、重度组的 PRDX1、CAM、HPT 水平均高于对照组,且随着患者的病情加重,PRDX1、CAM、HPT 水平依次升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组患者的年龄、PRDX1、CAM、HPT 均高于预后良好组($P<0.05$)。经 Pearson 检验,AIS 患者的 PRDX1、CAM、HPT 与 NIHSS、mRS 评分均呈正相关($P<0.05$)。经多因素 Logistic 回归分析可得,年龄较高、PRDX1 水平升高、CAM 水平升高、HPT 水平升高是 AIS 患者预后不良的危险因素 ($P<0.05$)。结论:AIS 患者的 PRDX1、CAM、HPT 水平异常升高,且与其病情及预后呈现明显的相关性,年龄、PRDX1、CAM、HPT 是患者预后的影响因素,对于病情的评估、预后的判断有一定的临床指导价值。

关键词:急性缺血性脑卒中;不同病情;血清过氧化还原蛋白 1;钙调蛋白;触珠蛋白;预后;相关性;影响因素

中图分类号:R743 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)24-4789-04

Analysis of the Relationship between the Levels of Serum Peroxisome Reduction Protein 1, Calmodulin and Haptoglobin and Prognosis in Patients with Acute Ischemic Stroke*

ZHANG Jun-hu¹, ZHANG Guo-rong¹, HU Ming¹, PANG Yue-jin², SONG Jin¹, ZHANG Li-pan¹

(1 Department of Internal Medicine-Neurology, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining, Shandong, 272029, China;

2 Department of Internal Medicine-Neurology, Shandong Provincial Hospital, Jinan, Shandong, 250021, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between the levels of serum peroxisome reduction protein 1 (PRDX1), calmodulin (CAM) and haptoglobin (HPT) and the prognosis of patients with acute ischemic stroke. **Methods:** 127 patients with acute ischemic stroke who were admitted to our hospital from April 2018 to April 2019 were selected as the research objects. According to their conditions, they were divided into mild group (39 cases), moderate group (48 cases), severe group (40 cases). Patients were divided into a group with good prognosis group (73 cases) and bad prognosis group (54 cases) according to modified Rankin Scale (mRS) score. Another 50 healthy subjects who were examined in our hospital at the same time were selected as the control group. The levels of PRDX1, CAM and HPT of all subjects were compared. The general data, the levels of PRDX1, CAM and HPT of patients with different prognosis were compared, the relationship between PRDX1, CAM, HPT and NIHSS score and mRS score were analyzed. The prognostic factors of patients with AIS were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results:** The levels of PRDX1, CAM and HPT in the mild group, moderate group and severe group were all higher than those in the control group, and the levels of PRDX1, CAM and HPT increased successively with the aggravation of the disease of the patients, with statistically significant differences ($P<0.05$). The age, PRDX1, CAM and HPT of patients in bad prognosis group were all higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$). Pearson test showed that PRDX1, CAM, HPT, NIHSS and mRS scores of patients with AIS were positively correlated ($P<0.05$). Multiple Logistic regression analysis showed that higher age, higher PRDX1 level, higher CAM level, and higher HPT level were risk factors for poor prognosis of patients with AIS ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of PRDX1, CAM and HPT in patients with AIS are abnormally elevated, and they are significantly correlated with their condition and prognosis. Age, PRDX1, CAM and HPT were the influencing factors for the prognosis of patients, which had certain clinical guiding value for the evaluation of the condition and prognosis.

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS140)

作者简介:张俊湖(1981-),男,硕士,副主任医师,研究方向:缺血性脑血管病诊治,E-mail: zjunhu8110@163.com

(收稿日期:2020-06-30 接受日期:2020-07-26)

Key words: Acute ischemic stroke; Different conditions; Serum peroxisome reduction protein 1; Calmodulin; Haptoglobin; Prognosis; Correlation; Influencing factors

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

Article ID: 1673-6273(2020)24-4789-04

前言

急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)是脑血管疾病中的常见类型^[1],其发病是由于患者脑内供血大动脉管腔的狭窄或闭塞而导致的脑部供血不足出现的脑组织缺血坏死,是一种常见的脑血管意外,对患者生命健康和生活质量的影响较大,具有较高的复发率、致残率和死亡率^[2,3]。近些年随着我国人口老龄化进程的加快,AIS的发病率在逐年升高,给患者家庭、社会等带来严重的经济负担,其已成为受到广泛关注的社会性公共卫生问题^[4]。目前,对于AIS的诊断、病情评估、治疗、预后判断等方面的研究也在不断的深入进行^[5,6]。由于AIS发病急促、症状表现复杂多变,因此既往通过患者的临床表现评价AIS患者的病情严重程度和预后情况具有一定难度,不利于患者诊疗活动的开展^[7]。因此,探寻一种有效评估AIS患者病情程度和预后的方法有着重要意义。随着分子生物学研究的不断深入,研究发现在AIS发生和病情进展过程中伴随着多种生物标志物水平的改变,氧化应激损伤与AIS有密切关联^[8,9]。血清过氧化物还原蛋白1(Serum peroxisome reduction protein 1, PRDX1)、触珠蛋白(Haptoglobin, HPT)均为调节机体氧化应激反应的重要蛋白,钙调蛋白(calmodulin, CAM)也可调节机体的钙离子信号通路,参与到各种机体细胞的损伤过程^[10-12]。目前,关于PRDX1、CAM、HPT与AIS的病情变化、预后的相关性研究较少。鉴于此,本研究着手开展AIS患者PRDX1、CAM、HPT水平检测,并探讨以上指标水平与患者病情程度及预后的关系。旨在为临床上评估AIS患者病情严重程度和预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2018年4月~2019年4月期间本院收治的127例AIS患者为研究对象,其中男性69例、女性58例,年龄42~78岁,平均年龄(59.19±12.09)岁;体质指数(Body mass index, BMI)19~25 kg/m²,平均BMI(22.43±2.49)kg/m²,基础病史:高血压55例、高血脂61例、糖尿病46例、吸烟史24例、饮酒史42例。纳入标准:①患者经CT、磁共振、动脉血管造影等诊断确诊为AIS,符合中华医学会神经病学分会制定的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[13]中的诊断标准;②患者发病至入院时间≤12 h;③患者基础资料、临床检测资料完整无缺项;④患者家属知情本研究并签署书面协议书。排除标准:①颅脑外伤患者;②颅脑恶性肿瘤患者;③并发全身性感染疾病的患者;④妊娠哺乳期妇女、精神状态异常患者。根据患者入院时的美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分^[14]对患者按不同病情进行分组,NIHSS评分范围0~42分,分值越高表明患者的卒中症状越严重,根据患者的NIHSS评分分为轻度组(NIHSS评分≤5分,39例)、中度组(NIHSS评分5~15分,48例)、重度组(NIHSS评分

16~42分,40例)。根据患者出院后随访3个月的改良Rankin量表(Modified Rankin scale, mRS)评分^[15]对患者按不同预后进行分组,mRS评分范围0~5分,分值越高表明患者的预后越差,根据mRS评分将患者分为预后良好组(mRS评分≤2分,73例)和预后不良组(mRS评分3~5分,54例),另选同期在我院进行健康检查的健康受试者50例为对照组,男性27例、女性23例,年龄41~76岁,平均年龄(60.18±10.97)岁;BMI19~26 kg/m²,平均BMI(22.62±2.51)kg/m²。AIS患者与健康受试者性别、年龄、BMI对比无明显差异($P>0.05$),临床资料均衡可比。本研究方案经我院医学伦理学委员会审查通过。

1.2 检测方法

所有受试者入院后采集晨起空腹静脉血约3 mL,以KH-20R型高速台式冷冻离心机(湖南凯达科学仪器有限公司)进行离心分离,转速3000 r/min、离心半径8 cm、离心10 min后分离得到血清样本。以酶联免疫吸附试验法检测血清样本中的PRDX1、CAM、HPT水平,检测仪器为FT-SY96型多功能酶标仪(北京普朗医疗科技有限公司),检测试剂盒购自上海捷诺生物科技有限公司,操作步骤严格按仪器操作规程和试剂盒说明书要求进行。

1.3 随访

随访方式为门诊复查,随访时间为3个月,随访期间无失访病例。

1.4 统计学分析

以SPSS 23.0软件处理数据。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,三组间比较采用单因素方差分析+LSD-t检验,两组间比较采用独立样本t检验。计数资料以例数或比表示,采用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson检验。AIS患者预后的影响因素采用多因素Logistic回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 所有受试者PRDX1、CAM、HPT水平对比

轻度组、中度组、重度组患者的PRDX1、CAM、HPT水平均高于对照组,且随着患者的病情加重,PRDX1、CAM、HPT水平依次升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.2 不同预后患者一般资料、PRDX1、CAM、HPT水平对比

预后不良组、预后良好组患者的性别、BMI、吸烟史、饮酒史、基础病史等对比无显著差异($P>0.05$),预后不良组患者的年龄、PRDX1、CAM、HPT均高于预后良好组($P<0.05$),见表2。

2.3 相关性分析

经Pearson检验显示,AIS患者的PRDX1、CAM、HPT与NIHSS、mRS评分呈正相关($P<0.05$),见表3。

2.4 多因素Logistic回归分析

以AIS患者预后为因变量(赋值1=预后不良、0=预后良好),以表2中差异有统计学意义的资料为自变量(年龄、PRDX1、CAM、HPT均为连续性变量,为原值输入)建立多因素

Logistic 回归分析模型。经多因素 Logistic 回归分析可得,年龄 患者预后不良的危险因素($P<0.05$),见表 4。
较高、PRDX1 水平升高、CAM 水平升高、HPT 水平升高是 AIS

表 1 所有受试者 PRDX1、CAM、HPT 水平对比($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of Prdx1, cam and HPT levels in all subjects($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	PRDX1 (ng/L)	CAM (ng/L)	HPT (mg/L)
Mild group	39	8.34± 2.97	142.75± 28.78	9.98± 3.17
Moderate group	48	13.09± 4.12 ^c	227.41± 31.09 ^c	15.87± 4.19 ^c
Severe group	40	17.23± 4.76 ^{bc}	289.23± 34.17 ^{bc}	21.67± 4.87 ^{bc}
Control group	40	4.10± 1.74 ^{abc}	87.12± 12.09 ^{abc}	5.17± 1.89 ^{abc}
F	-	19.548	29.394	17.852
P	-	0.000	0.000	0.000

Notes: compared with severe group, ^a $P<0.05$; compared with moderate group, ^b $P<0.05$; compared with mild group, ^c $P<0.05$.

表 2 不同预后患者一般资料、PRDX1、CAM、HPT 水平对比
Table 2 Comparison of general data, Prdx1, cam and HPT levels in patients with different prognosis

Groups	Gender		Age s (years)	BMI (kg/m ²)	hyperten- sion	hyperlipi- demia	diabetes mellitus	Smoking history	Drinking history	PRDX1 (ng/L)	CAM (ng/L)	HPT (mg/L)
	male	female										
Poor prognosis group (n=54)	29	25	67.28± 9.23	22.69± 2.87	26	28	21	10	19	15.27± 6.72	265.27± 56.11	20.98± 5.35
Good prognosis group (n=73)	40	33	53.21± 8.20	22.25± 2.81	29	33	25	14	23	11.22± 4.92	188.05± 48.90	12.12± 4.10
t/ χ^2	0.015	9.060		0.864	0.897	0.549	0.290	0.028	0.190	3.922	8.261	10.568
P	0.903	0.000		0.389	0.344	0.459	0.591	0.867	0.663	0.000	0.000	0.000

表 3 Pearson 相关性分析
Table 3 Pearson correlation analysis

Indexes	NIHSS scores		mRS scores	
	r	P	r	P
PRDX1	0.492	0.007	0.512	0.000
CAM	0.510	0.000	0.489	0.009
HPT	0.497	0.005	0.492	0.007

表 4 多因素 Logistic 回归分析
Table 4 Multivariate logistic regression analysis

Variables	β	SE	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
Older	0.309	0.287	3.892	1.309(1.113~1.562)	0.002
PRDX1	0.391	0.276	2.997	1.193(1.003~1.417)	0.008
CAM	0.403	0.296	3.341	1.416(1.218~1.649)	0.005
HPT	0.412	0.613	3.116	1.205(1.112~1.617)	0.006

3 讨论

AIS 的发病多指脑动脉栓塞、动脉粥样硬化等原因导致的脑内组织血管的缺血缺氧,进而导致患者脑内的氨基酸类物质的释放增加、钙离子负荷超载以及氧化应激反应的增强,自由

基和相关炎症因子大量释放等引起的神经细胞坏死、凋亡,最终导致患者出现运动功能障碍、意识障碍等^[16-18]。对于 AIS 的病情评估、预后判断是疾病治疗的重要步骤,对于患者的早期诊断并评估患者病情,并根据患者不同的病情制定针对性治疗方案可有效改善患者预后。既往临床上主要采用的是病史、临床

表现及影像学检查等手段综合判断患者的病情,但存在准确性差、指导价值不足等问题^[19,20],因此寻找一种新的评估手段对于 AIS 病情的评估和预后判断有重要价值。在 AIS 的发病过程中,炎症因子、氧化应激损伤、钙离子稳态失衡对动脉粥样硬化斑块的形成、脑血管病变的形成起到至关重要的作用,在此过程中也会伴随相关的生物标志物水平的改变^[21]。

本研究对比不同病情 ASI 患者及健康受试者 PRDX1、CAM、HPT 水平,结果显示轻度组、中度组、重度组患者的 PRDX1、CAM、HPT 水平均高于对照组,且随着患者的病情加重,PRDX1、CAM、HPT 水平依次升高。表明在 AIS 患者中随着患者病情的加重,PRDX1、CAM、HPT 水平均呈现规律性的上升,以上指标均参与了 AIS 的发生、发展过程。PRDX1 是机体细胞内过氧化酶家族中的重要成员,能够清除机体的氧化自由基,维持机体的正常氧化应激状态^[22];当患者发生 AIS 时,脑组织缺血引起的脑损伤,机体的氧化应激反应水平上调,患者的病情随之加重,PRDX1 水平也逐渐上升^[23,24]。CAM 是一个多肽组成的钙受体蛋白,可参与机体的多种信号通路和病理生理过程,既往研究表明动脉粥样硬化等均与细胞内钙超载有关,在 AIS 患者中神经元细胞内的钙离子超载,脑组织细胞中的 CAM 活性和含量也随之升高,表明在 AIS 患者中钙离子超载会引起 CAM 水平的上调^[25,26]。HPT 是一种结合型蛋白,主要是从血浆中清除游离的血红蛋白,可抑制游离的血红蛋白诱导的机体氧化损伤反应,可发挥抗氧化应激反应,因此在 AIS 患者人群中呈现高表达^[27]。另外,HPT 还可调节脂蛋白的结构功能,抑制高密度脂蛋白对胆固醇的转运能力导致其功能失调,引发脂质代谢功能紊乱,进而加重患者的病情^[28]。患者按不同预后分组后进行各项指标的对比,结果显示不同预后患者的基础资料基本一致,而预后不良组患者的年龄、PRDX1、CAM、HPT 均高于预后良好组,提示 PRDX1、CAM、HPT 水平也能反映 AIS 患者的预后情况。NIHSS、mRS 评分是反映脑卒中病情和评估预后的常用评分^[29,30],其分数越高,病情越严重,预后越差。在相关性分析中,脑卒中患者的 PRDX1、CAM、HPT 与 NIHSS、mRS 评分呈正相关,进一步表明了 PRDX1、CAM、HPT 与患者的病情进展、预后有明显的相关性,因此可用 PRDX1、CAM、HPT 的检测结果评估患者的病情程度及对患者的预后做出预测。在 AIS 患者预后影响因素分析中,通过建立多因素 Logistic 回归分析模型可得年龄较高、PRDX1 水平升高、CAM 水平升高、HPT 水平升高是 AIS 患者预后不良的危险因素,可为 AIS 患者的预后判断提供参考依据。

综上所述,AIS 患者的 PRDX1、CAM、HPT 水平异常升高与其病情及预后呈现明显的相关性,且年龄、PRDX1、CAM、HPT 水平是患者预后的影响因素。因此,上述指标的检测对于 AIS 患者的病情评估、预后判断有一定的临床指导价值。

参考文献(References)

- [1] Lavine S, Meyers PM, Ramee S, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke[J]. Int J Stroke, 2018, 13(6): 612-632
- [2] Li F, Chen QX, Peng B, et al. Microalbuminuria in patients with acute ischemic stroke[J]. Neurol Res, 2019, 41(6): 498-503
- [3] Warner JJ, Harrington RA, Sacco RL, et al. Guidelines for the Early

- Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke[J]. Stroke, 2019, 50(12): 3331-3332
- [4] 陈金花, 马雅英, 金静芬, 等. 浙江省 58 所医院急性缺血性脑卒中溶栓流程现状调查与分析 [J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(3): 329-332
- [5] 赖娅莉. 血清 GFAP、UCH-L1 水平与急性脑梗死患者病情严重程度及预后的关系[J]. 安徽医药, 2020, 23(11): 281-284
- [6] Che R, Zhao W, Ma Q, et al. rt-PA with remote ischemic postconditioning for acute ischemic stroke[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(2): 364-372
- [7] Froehler MT, Saver JL, Zaidat OO, et al. Interhospital Transfer Before Thrombectomy Is Associated With Delayed Treatment and Worse Outcome in the STRATIS Registry (Systematic Evaluation of Patients Treated With Neurothrombectomy Devices for Acute Ischemic Stroke)[J]. Circulation, 2017, 136(24): 2311-2321
- [8] 程启慧, 余升, 杨国帅, 等. H 型高血压合并急性缺血性脑卒中患者血清可溶性凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体-1、网膜素-1 水平变化及意义[J]. 实用医学杂志, 2019, 29(12): 281-285
- [9] Reiche EMV, Gelinksi JR, Alfieri DF, et al. Immune-inflammatory, oxidative stress and biochemical biomarkers predict short-term acute ischemic stroke death[J]. Metab Brain Dis, 2019, 34(3): 789-804
- [10] Min Y, Kim MJ, Lee S, et al. Inhibition of TRAF6 ubiquitin-ligase activity by PRDX1 leads to inhibition of NFkB activation and autophagy activation[J]. Autophagy, 2018, 14(8): 1347-1358
- [11] Grobman M, Outi H, Rindt H, et al. Serum Thymidine Kinase 1, Canine-C-Reactive Protein, Haptoglobin, and Vitamin D Concentrations in Dogs with Immune-Mediated Hemolytic Anemia, Thrombocytopenia, and Polyarthropathy[J]. J Vet Intern Med, 2017, 31(5): 1430-1440
- [12] Dürvanger Z, Harmat V. Structural Diversity in Calmodulin - Peptide Interactions[J]. Curr Protein Pept Sci, 2019, 20(11): 1102-1111
- [13] 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257
- [14] Eskioglu E, Huchmandzadeh Millotte M, Amiguet M, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Zero Strokes [J]. Stroke, 2018, 49(12): 3057-3059
- [15] 范玉华, 姬晓晔, 蓝琳芳, 等. 国内脑卒中临床试验疗效判断方法中改良 Rankin 评分的应用现状[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(7): 412-415
- [16] Knight-Greenfield A, Nario JJQ, Gupta A. Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach[J]. Radiol Clin North Am, 2019, 57(6): 1093-1108
- [17] 祝日荣, 任小巧, 毛萌, 等. 神经血管单元和 Notch 信号通路在缺血性卒中中的作用[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(10): 1986-1989
- [18] Jensen M, Thomalla G. Causes and Secondary Prevention of Acute Ischemic Stroke in Adults[J]. H amostaseologie, 2020, 40(1): 22-30
- [19] Demeestere J, Scheldeman L, Cornelissen SA, et al. Alberta Stroke Program Early CT Score Versus Computed Tomographic Perfusion to Predict Functional Outcome After Successful Reperfusion in Acute Ischemic Stroke[J]. Stroke, 2018, 49(10): 2361-2367
- [20] Wiegers EJA, Mulder MJHL, Jansen IGH, et al. Clinical and Imaging Determinants of Collateral Status in Patients With Acute Ischemic Stroke in MR CLEAN Trial and Registry [J]. Stroke, 2020, 51(5): 881-886

Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(19): 4431-4436

- [18] 杨凤翔, 谢瑾, 郭宏宏, 等. 大株红景天注射液联合长春西汀治疗脑梗死的临床观察[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(1): 68-70, 86
- [19] Liu Y, Yin Y, Lu QL, et al. Vinpocetine in the treatment of poststroke cognitive dysfunction: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(6): e13685
- [20] 彭皓均, 涂淮, 王文静, 等. 中风急性期中医临床路径应用前后情况回顾性分析[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(6): 805-809
- [21] 高磊, 陈龙霏, 厉建爱, 等. 芪参通络汤治疗缺血性中风的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(6): 736-738, 739
- [22] 汪宁, 张保朝, 温昌明, 等. 芪龙通络胶囊联合常规西医治疗对脑梗死患者血管内皮功能的影响[J]. 吉林中医药, 2019, 39(1): 44-47
- [23] Liu J, Xiao H, Hu Z. Percheron Infarction: Is It Just a Rare Cerebrovascular Variant or a Forewarning of Severe Multiple Posterior Circulation Infarcts[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28(4): e27-e29
- [24] Ahmed HI, Abdel-Sattar SA, Zaky HS. Vinpocetine halts ketamine-induced schizophrenia-like deficits in rats: impact on BDNF and GSK-3 β / β -catenin pathway [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2018, 391(12): 1327-1338
- [25] Garza-Morales S, Briceño-González E, Ceja-Moreno H, et al. Extended-release vinpocetine: a possible adjuvant treatment for focal onset epileptic seizures [J]. Bol Med Hosp Infant Mex, 2019, 76(5): 215-224
- [26] 牛丰收, 张会凯, 李强, 等. 芪龙通络胶囊对急性脑梗死病人血管内皮功能的影响 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(4): 478-481
- [27] 岳雯. 自拟芪龙通络汤在输卵管阻塞性不孕症中的应用研究[J]. 中医药导报, 2012, 18(9): 39-41
- [28] 秦艳, 胡筱娟, 李婷, 等. 芪龙通络汤治疗糖尿病周围神经病变 214 例[J]. 陕西中医, 2015, 36(10): 1362-1363
- [29] Shahzad M, Shabbir A, Wojcikowski K, et al. The Antioxidant Effects of Radix Astragali (Astragalus membranaceus and Related Species) in Protecting Tissues from Injury and Disease [J]. Curr Drug Targets, 2016, 17(12): 1331-1340
- [30] 祝慧凤, 万东, 陈怡, 等. 熟地黄水提物含药血清对 HUVECs-1 细胞增殖及 EPO 表达的影响 [J]. 中国中药杂志, 2008, 33(13): 1579-1582

(上接第 4792 页)

- [21] Ercan M, Mungan S, Güzel I, et al. Serum asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in Turkish patients with acute ischemic stroke[J]. Adv Clin Exp Med, 2019, 28(5): 693-698
- [22] Ahmed W, Lingner J. PRDX1 and MTH1 cooperate to prevent ROS-mediated inhibition of telomerase [J]. Genes Dev, 2018, 32(9-10): 658-669
- [23] Jeong SJ, Kim S, Park JG, et al. Prdx1 (peroxiredoxin 1) deficiency reduces cholesterol efflux via impaired macrophage lipophagic flux [J]. Autophagy, 2018, 14(1): 120-133
- [24] 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
- [25] 杨萍, 崔星钢, 李波, 等. 1,25-(OH)₂D₃ 通过 Ca²⁺/CaM 信号调控内皮细胞自噬抑制动脉粥样硬化钙化 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(11): 1091-1098
- [26] Saddouk FZ, Ginnan R, Singer HA. Ca(2+)/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II in Vascular Smooth Muscle [J]. Adv Pharmacol, 2017, 78: 171-202
- [27] 魏婉, 缪卫琴, 蒋敏海. 血清淀粉样蛋白 A、触珠蛋白水平与急性脑梗死患者预后的相关性[J]. 浙江医学, 2018, 40(6): 631-634
- [28] Andersen CBF, Stødkilde K, Sæderup KL, et al. Haptoglobin [J]. Antioxid Redox Signal, 2017, 26(14): 814-831
- [29] Chen L, Geng L, Chen J, et al. Effects of Urinary Kallidinogenase on NIHSS score, mRS score, and fasting glucose levels in acute ischemic stroke patients with abnormal glucose metabolism: A prospective cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(35): e17008
- [30] Ben Hassen W, Raynaud N, Bricout N, et al. MT-DRAGON score for outcome prediction in acute ischemic stroke treated by mechanical thrombectomy within 8 hours [J]. J Neurointerv Surg, 2020, 12(3): 246-251