doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.12.014

肌萎缩侧索硬化患者血清 SOD、GSH-Px、MIP-1α、VEGF 水平与肌电图特征及病程的关系研究 *

邢效如 袁富玲 郝雅男 孙 志 赵新春

（中国人民解放军联勤保障部队第 983 医院神经内科 天津 300142）

摘要 目的:研究肌萎缩侧索硬化(ALS)患者血清超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、巨噬细胞炎性蛋白 -1α(MIP-1α)、血管内皮生长因子(VEGF)水平与肌电图特征及病程的关系。**方法:**将从 2018 年 12 月起直至 2020 年 12 月,我院收治的 ALS 患者 86 例纳入研究,记作病变组。另取同期 90 例于我院进行体检的健康人员作为对照组。检测并比较两组血清 SOD、GSH-Px、MIP-1α、VEGF 水平及肌电图特征。将所有病变组患者根据病程的差异分为病程较长组 42 例以及病程较短组 44 例,比较两组血清 SOD、GSH-Px、MIP-1α、VEGF 水平以及肌萎缩侧索硬化症功能评分量表(ALSFRS-r)评分。采用 Pearson 相关性分析 ALS 患者血清 SOD、GSH-Px、MIP-1α、VEGF 水平与肌电图特征及病程的关系。**结果:**病变组血清 SOD、GSH-Px 水平均低于对照组,而 MIP-1α、VEGF 水平均高于对照组(均 $P<0.05$)。病变组各项肌电图参数水平均低于对照组(均 $P<0.05$)。病程较长组血清 SOD、GSH-Px 水平以及 ALSFRS-r 评分均低于病程较短组,而 MIP-1α、VEGF 水平均高于病程较短组(均 $P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析可得:ALS 患者血清 SOD、GSH-Px 水平与肌电图各神经符合肌肉动作电位（CMAP)、ALSFRS-r 评分均呈正相关,与病程呈负相关(均 $P<0.05$);MIP-1α、VEGF 水平则与肌电图各神经 CMAP、ALSFRS-r 评分均呈负相关,与病程呈正相关(均 $P<0.05$)。**结论:**ALS 患者血清 SOD、GSH-Px 水平较低,MIP-1α、VEGF 水平较高,且和肌电图特征以及病程密切相关,值得临床关注。

关键词:肌萎缩侧索硬化;超氧化物歧化酶;谷胱甘肽过氧化物酶;巨噬细胞炎性蛋白 -1α;血管内皮生长因子

中图分类号:R746.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)12-2263-04

Relationship Study between Serum SOD, GSH-PX, MIP-1α and VEGF Levels and Electromyogram Characteristics and Disease Course in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis*

XING Xiao-ru, YUAN Fu-ling, HAO Ya-nan, SUN Zhi, ZHAO Xin-chun

(Department of Neurology, 983 Hospital of Joint Service Support Force of Chinese People's Liberation Army, Tianjin, 300142, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between serum superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), macrophage inflammatory protein-1α (MIP-1α), vascular endothelial growth factor (VEGF) levels and electromyogram characteristics and disease course in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). **Methods:** From December 2018 to December 2020, 86 patients with ALS admitted to our hospital were included in the study, and were labeled as the pathological group. In addition, 90 healthy people who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the control group. Serum SOD, GSH-Px, MIP-1α, VEGF levels and electromyogram characteristics were measured and compared between the two groups. In addition, according to the difference in disease course, all patients in the pathological group were divided into 42 patients in the longer course group and 44 patients in the lower course group. Serum SOD, GSH-Px, MIP-1α, VEGF levels and amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale revised (ALSFRS-r) score were compared between the two groups. Pearson correlation analysis was used to determine the relationship between serum SOD, GSH-Px, MIP-1α and VEGF levels and electromyogram characteristics and disease course in patients with ALS. **Results:** Serum SOD and GSH-Px levels in the pathological group were lower than those in the control group, while the MIP-1α and VEGF levels were higher than those in the control group (all $P<0.05$). All electromyogram parameters in the pathological group were lower than those in the control group (all $P<0.05$). The serum SOD, GSH-Px levels and ALFRS-r in the longer course group were lower than those in the lower course group, and the MIP-1α and VEGF levels were higher than those in the lower course group (all $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum SOD and GSH-PX levels of patients with ALS were positively correlated with each nerve consistent with muscle action potential (CMAP) of electromyogram and ALFRS-r score, and negatively correlated with the disease course (all $P<0.05$). The MIP-1α and VEGF levels were negatively correlated with each nerve CMAP of electromyogram, and positively

* 基金项目:天津市卫生计生委科技基金项目(2016KZ1228)

作者简介:邢效如(1965-),男,硕士,副主任医师,研究方向:脑神经病学,E-mail: yizhetianxiaru@163.com

（收稿日期:2021-01-07 接受日期:2021-01-31）

correlated with the disease course (all P<0.05). **Conclusion:** Serum SOD and GSH-Px of patients with ALS are lower, while MIP-1α and VEGF are higher, which are closely related to electromyogram characteristics and disease course, and it worthy of clinical attention.

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis; Superoxide dismutase; Glutathione peroxidase; Macrophage inflammatory protein-1; Vascular endothelial growth factor

Chinese Library Classification(CLC): R746.4 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2021)12-2263-04

前言

肌萎缩侧索硬化(ALS)是临床上较为常见的主要表现特征为运动神经元选择性损害的一类进行性神经系统变性疾病，主要会对脊髓前角和皮质锥体细胞、锥体束以及脑干后组的运动神经元产生损害[1-3]。该病的发病较为隐匿，且病情进展快速，患者往往会因出现多个部位肌肉无力萎缩，继而出现呼吸肌受累而死亡[4,5]。相关流行病学调查数据表明，ALS 患者的存活周期在 3～5 年[6]。因此，如何有效改善 ALS 患者的存活周期显得尤为重要，亦是目前神经科医师广泛关注的热点。随着近年来相关研究的不断深入，越来越多的学者发现氧化应激在 ALS 的发生、发展过程中起着至关重要的作用[7-9]，而超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)均是氧化应激相关蛋白，可能在 ALS 患者中存在异常表达。另有研究报道指出[10]：巨噬细胞炎性蛋白 -1α(MIP-1α)属于炎症趋化因子，参与了多种神经系统反应过程，血管内皮生长因子(VEGF)亦可发挥神经营养因子的作用。鉴于此，本文通过研究 ALS 患者血清 SOD、GSH-Px、MIP-1α、VEGF 水平与肌电图特征及病程的关系并予以分析，旨在为临床 ALS 的预测以及病情评估提供参考依据，现作以下报道。

1 对象与方法

1.1 一般资料

将从 2018 年 12 月起直至 2020 年 12 月，我院收治的 ALS 患者 86 例纳入研究，记作病变组。其中男女分别有 46 例、40 例；年龄范围 35～78 岁，平均年龄(47.52± 7.30)岁；病程 5 个月～6 年，平均病程(20.01± 3.45)个月；文化程度：初中及初中以下 43 例，高中或中专 31 例，大专及以上 12 例。另取同期 90 例于我院进行体检的健康人员作为对照组。其中男女分别有 48 例、42 例；年龄范围 34～79 岁，平均年龄(47.61± 7.34)岁；文化程度：初中及初中以下 47 例，高中或中专 35 例，大专及以上 8 例。两组一般资料方面比较无明显差异(P>0.05)，可比性佳。入选标准：(1)所有病变组患者均和中华医学会神经病学分会肌电图和临床神经电生理学组所制定的 ALS 诊断标准相符[11]；(2) 所有病变组人员均经肌电图以及脑脊液检查确诊；(3)年龄＞20 岁。剔除标准：(1)伴有脊髓压迫和(或)多灶性运动神经病者；(2)既往有脑肿瘤或脑外伤病史者；(3)因各种原因无法完成相关调查者。所有受试者均知情并签同意书，由医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

(1)分组方式：将所有病变组患者根据病程的差异分为病程较长组(病程≥ 24 个月)42 例以及病程较短组(病程＜24 个月)44 例。(2)血清学指标检测：选择受试者清晨空腹状态下采集静脉血 5 mL，以 6 cm 为离心半径，完成时长为 10 min 的 3000 r/min 离心处理，获取血清以黄嘌呤氧化酶法检测 SOD 水平，以二硫代二硝基苯甲酸法检测 GSH-Px 水平，通过酶联免疫吸附法检测 MIP-1α、VEGF 水平。(3)肌电图检测：使用仪器为 NDI-092 型肌电图诱发电位仪(购自上海海神医疗电子仪器有限公司)，完成双侧正中神经、尺神经、腓总神经以及胫神经的符合肌肉动作电位(CMAP)。(4)神经功能：采用肌萎缩侧索硬化症功能评分量表(ALSFRS-r)评分[12]评价患者的神经功能，主要内容涵盖语言，吞咽，唾液分泌，穿衣及卫生智力，行走，呼吸等 12 个项目，每个项目按照功能 " 严重受损～正常 " 计分 0～4 分，总分 0～48 分，得分越高预示神经功能越佳。

1.3 统计学处理

以 SPSS 22.0 软件完成数据的分析，计量资料采用($\bar{x}\pm s$)描述，采用独立样本 t 检验；计数资料采用%表示，采用 x^2 检验。采用 Pearson 相关性分析 ALS 患者血清 SOD、GSH-Px、MIP-1α、VEGF 水平与肌电图特征及病程的关系。P<0.05 即差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 SOD、GSH-Px、MIP-1α、VEGF 水平评价

病变组血清 SOD、GSH-Px 水平均低于对照组，而 MIP-1α、VEGF 水平均高于对照组(均 P＜0.05)，见表 1。

表 1 两组血清 SOD、GSH-Px、MIP-1α、VEGF 水平评价($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Evaluation of serum SOD, GSH-Px, MIP-1α and VEGF levels in two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	SOD(U/mL)	GSH-Px(nmol/L)	MIP-1α(pg/mL)	VEGF(pg/mL)
Pathological group	86	58.43± 8.24	40.75± 7.82	318.16± 43.25	930.86± 104.83
Control group	90	83.22± 12.05	63.39± 9.25	196.22± 31.03	754.81± 87.24
t	-	8.484	8.804	11.255	6.194
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 两组肌电图相关参数评价

病变组肌电图各神经 CMAP 水平均低于对照组(均 P＜0.05)，见表 2。

表 2 两组肌电图相关参数评价(mV，$\bar{x}\pm s$)

Table 2 Evaluation of electromyogram parameters in two groups(mV, $\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Median nerve CMAP	Ulnar nerve CMAP	Nervus peroneus communis CMAP	Tibial nerve CMAP
Pathological group	86	3.06± 0.57	3.90± 0.75	3.40± 0.68	6.84± 0.79
Control group	90	8.14± 1.12	8.82± 1.14	6.12± 0.79	14.31± 2.23
t		19.951	17.677	12.687	15.687
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 病变组不同病程患者的血清 SOD、GSH-Px、MIP-1α、VEGF 水平以及 ALSFRS-r 评分对比

病程较长组血清 SOD、GSH-Px 水平以及 ALSFRS-r 评分均低于病程较短组，而 MIP-1α、VEGF 水平均高于病程较短组（均 $P<0.05$），见表 3。

表 3 不同病程患者的血清 SOD、GSH-Px、MIP-1α、VEGF 水平以及 ALSFRS-r 评分对比($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Comparison of serum SOD, GSH-Px, MIP-1α, VEGF levels and ALSFRS-r score in patients with different disease course($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	SOD(U/mL)	GSH-Px(nmol/L)	MIP-1α(pg/mL)	VEGF(pg/mL)	ALSFRS-r score (score)
Lower course group	44	73.44± 9.38	50.03± 8.57	248.35± 40.19	831.49± 101.05	40.39± 4.10
Longer course group	42	41.38± 4.95	30.21± 6.45	397.48± 55.17	1043.79± 125.48	32.14± 3.85
t	-	14.356	8.858	12.119	6.421	7.082
P	-	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 ALS 患者血清 SOD、GSH-Px、MIP-1α、VEGF 水平与肌电图特征及病程、ALSFRS-r 评分的相关性分析

经 Pearson 相关性分析可得：ALS 患者血清 SOD、GSH-Px 水平与肌电图各神经 CMAP、ALSFRS-r 评分均呈正相关，与病程呈负相关（均 $P<0.05$）；MIP-1α、VEGF 水平则与肌电图各神经 CMAP、ALSFRS-r 评分均呈负相关，与病程呈正相关（均 $P<0.05$），见表 4。

表 4 ALS 患者血清 SOD、GSH-Px、MIP-1α、VEGF 水平与肌电图特征及病程、ALSFRS-r 评分的相关性分析

Table 4 Correlation analysis of serum SOD, GSH-Px, MIP-1α and VEGF levels with electromyogram characteristics, disease course and ALSFRS-r score in patients with ALS

Indexes	SOD		GSH-Px		MIP-1α		VEGF	
	r	*P*	r	*P*	r	*P*	r	*P*
Median nerve CMAP	0.523	0.000	0.583	0.000	-0.485	0.007	-0.537	0.000
Ulnar nerve CMAP	0.534	0.000	0.571	0.000	-0.492	0.006	-0.514	0.000
Nervus peroneus communis CMAP	0.510	0.001	0.542	0.000	-0.535	0.000	-0.529	0.000
Tibial nerve CMAP	0.487	0.007	0.519	0.000	-0.578	0.000	-0.565	0.000
Disease course	-0.562	0.000	-0.546	0.000	0.578	0.000	0.524	0.000
ALSFRS-r score	0.552	0.000	0.604	0.000	-0.675	0.000	-0.654	0.000

3 讨论

ALS 主要的临床表现特征为上、下运动神经元同时损害，且病情呈进行性加重，迄今为止关于该病的具体发病机制尚未完全明确，因此临床上尚无针对该病的特异性治疗手段，患者的生存周期相对较短[13-15]。其中氧化应激是近年来所发现的可能和多种神经退行性疾病密切相关的病理环节，大量研究报道均证实了在阿尔茨海默病以及帕金森患者的体内存在过度激活的氧化应激反应[16-18]。氧化应激反应的过度激活会大量合成、释放具备强氧化作用的氧自由基以及氮自由基，后者可直接作用在神经元的核酸以及蛋白质中，从而导致相应物质失去正常结构，进一步对神经元功能产生影响，逐步引发损害、变性以及坏死[19-21]。于差异性神经退行性疾病中，氧化应激累及的部位亦存在明显不同，如阿尔茨海默病患者的表现以大脑皮质记忆神经元受损为主；帕金森患者的表现以中脑黑质多巴胺能神经受损为主；ALS 患者则以同时累及上、下运动神经元和锥体束为主。一项关于 ALS 患者的氧化应激反应研究指出[22]：ALS 患者的血循环中存在多种氧化产物的生成增多，且具备抗氧化功能

的代谢酶显著减少，充分提示了氧化应激反应可能在 ALS 的发生、发展过程中起着至关重要的作用。

本文结果显示，病变组血清 SOD、GSH-Px 水平均低于对照组，而 MIP-1α、VEGF 水平均高于对照组，提示了氧化应激反应可能参与了 ALS 的发生、发展过程。分析原因，SOD、GSH-Px 均是催化还原反应的抗氧化酶，具有清除自由基以及减轻氧化应激程度的作用。而 MIP-1α 属于趋化因子之一，主要作用是通过受体作用趋化白细胞抵达炎症部位，在部分炎症因子的合成、释放过程中起着至关重要的作用，间接参与了机体的氧化应激反应[23-25]。VEGF 具有一定的神经营养作用，可有效刺激轴突生长以及刺激神经，进一步调节神经细胞迁移，发挥保护神经作用，因此，当机体发生 ALS 时，其表达水平会出现反应性升高。此外，病变组各项肌电图参数水平均低于对照组。其中肌电图是临床上用以评估运动神经元损害的重要手段，主要表现为支配肌肉 CMAP 水平的降低[26-28]。且经 Pearson 相关性分析可得：ALS 患者血清 SOD、GSH-Px 水平与肌电图各神经 CMAP、ALSFRS-r 评分均呈正相关关系，MIP-1α、VEGF 水平则与肌电图各神经 CMAP、ALSFRS-r 评分均呈负相关关系，进一步证实了氧化应激反应的过度激活可能加剧 ALS 患者运动神经元的损害。另外，病程较长组血清 SOD、GSH-Px 水平以及 ALSFRS-r 评分均低于病程较短组，且 MIP-1α、VEGF 水平均高于病程较短组。同时，经 Pearson 相关性分析可得：ALS 患者血清 SOD、GSH-Px 水平与病程呈负相关；MIP-1α、VEGF 水平则与病程呈正相关。考虑原因可能在于：SOD、GSH-Px、MIP-1α 均是评估机体抗氧化能力状态的重要指标，两者表达水平的降低反映了机体抗氧化能力的下降，从而无法有效清除自由基等过氧化物，引起细胞保护以及抗氧化损伤机制的不足。而随着病程的不断延长，患者病情日益加剧，从而使得上述指标水平下降程度越明显，最终引起运动神经细胞的变性坏死。且有相关研究报道指出[29]：血清 SOD、GSH-Px 水平越低，MIP-1α 水平越高反映了运动神经细胞抵御氧化损伤的能力相对较差，病情越严重，而随着病程的延长，机体内的抗氧化酶消耗日益增多，从而引起上述指标水平的变化。而 ALSFRS-r 评分是临床上广泛用以评估患者神经功能缺损状态的指标，随着 ALSFRS-r 评分的降低，患者病情越严重[30]。

综上所述，ALS 患者血清 SOD、GSH-Px 水平异常降低，MIP-1α、VEGF 水平异常升高，且和肌电图特征以及病程密切相关，可能参与了 ALS 的发生、发展过程。

参 考 文 献（References）

[1] Zhang H, Chang BC, Andrews J, et al. A robotic neck brace to characterize head-neck motion and muscle electromyography in subjects with amyotrophic lateral sclerosis[J].Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6 (9): 1671-1680

[2] Zheng C, Zhu Y, Shao M, et al. Split-hand phenomenon quantified by the motor unit number index for distinguishing cervical spondylotic amyotrophy from amyotrophic lateralsclerosis[J]. Neurophysiol Clin, 2019, 49(5): 391-404

[3] Takeda T, Iijima M, Shimizu Y, et al. p.N345K mutation in TARDBP in a patient with familial amyotrophic lateralsclerosis: An autopsy case[J]. Neuropathology, 2019, 39(4): 286-293

[4] Diamanti L, Alfonsi E, Ferraro OE, et al. A pilot study assessing T1-weighted muscle MRI in amyotrophic lateralsclerosis (ALS)[J]. Skeletal Radiol, 2019, 48(4): 569-575

[5] Kristensen RS, Bostock H, Tan SV, et al. MScanFit motor unit number estimation (MScan) and muscle velocity recovery cycle recordings in amyotrophic lateral sclerosis patients [J]. Clin Neurophysiol, 2019, 130(8): 1280-1288

[6] 崔博, 崔丽英. 肌萎缩侧索硬化流行病学研究现状 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 542-544

[7] Kook MG, Choi SW, Seo Y, et al. KCHO-1, a novel herbal anti-inflammatory compound, attenuates oxidativestress in an animal model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Vet Sci, 2017, 18(4): 487-497

[8] Wang H, Guo W, Mitra J, et al. Mutant FUS causes DNA ligation defects to inhibit oxidative damage repair in Amyotrophic Lateral Sclerosis[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3683-3684

[9] Islam BU, Jabir NR, Tabrez S. The role of mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer's disease[J]. J Drug Target, 2019, 27(9): 932-942

[10] Cai M, Yang EJ. Hochu-Ekki-To Improves Motor Function in an Amyotrophic Lateral SclerosisAnimal Model [J]. Nutrients, 2019, 11 (11): 2644-2645

[11] 中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组, 中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组. 中国肌萎缩侧索硬化诊断和治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 531-533

[12] 仲玲玲, 陈俊, 徐俊, 等. 肌萎缩侧索硬化症患者 ALSFRS-R 评分与生存时间相关性分析 [J]. 南京医科大学学报（自然科学版), 2011, 31(2): 244-247

[13] Riancho J, Gonzalo I, Ruiz-Soto M, et al. Why do motor neurons degenerate? Actualization in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Neurologia, 2019, 34(1): 27-37

[14] Alrafiah AR. From Mouse Models to Human Disease: An Approach for Amyotrophic LateralSclerosis[J]. In Vivo, 2018, 32(5): 983-998

[15] 贾红娟, 崔志堂, 闫俊杰, 等. 3 例以延髓麻痹为首发表现的肌萎缩侧索硬化的病例报告 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(21): 4102-4104

[16] Nagase M, Yamamoto Y, Miyazaki Y, et al. Increased oxidative stress in patients with amyotrophic lateral sclerosis and the effect of edaravone administration[J]. Redox Rep, 2016, 21(3): 104-112

[17] Moreau C, Danel V, Devedjian JC, et al. Could Conservative Iron Chelation Lead to Neuroprotection in Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 29(8): 742-748

[18] Teixeira JP, de Castro AA, Soares FV, et al. Future Therapeutic Perspectives into the Alzheimer's Disease Targeting the Oxidative Stress Hypothesis[J]. Molecules, 2019, 24(23): 4410

[19] 郭永强, 李森, 张海鸿, 等. 肌萎缩侧索硬化发病机制的研究进展 [J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(6): 685-689

[20] 潘治斌, 唐春燕, 徐仁佃. C9orf72 在肌萎缩侧索硬化发病机制中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(18): 4677-4680

[21] Chico L, Ienco EC, Bisordi C, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Oxidative Stress: A Double-Blind Therapeutic Trial After Curcumin Supplementation [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2018, 17(10): 767-779

[22] Ohta Y, Nomura E, Shang J, et al. Enhanced oxidative stress and the treatment by edaravone in mice model of amyotrophic lateral sclerosis [J]. J Neurosci Res, 2019, 97(5): 607-619

（下转第 2234 页）

tracranial Aneurysm Progression by Promoting Collagen Biosynthesis and Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(17): e015731

[10] 彭浩, 赵建农, 陈健龙, 等. miRNA-29b 在颅内动脉瘤组织中的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2017, 57(5): 29-32

[11] Liao B, Zhou MX, Zhou FK, et al. Exosome-Derived MiRNAs as Biomarkers of the Development and Progression of Intracranial Aneurysms[J]. J Atheroscler Thromb, 2020, 27(6): 545-610

[12] Ge L, Cai Y, Ying F, et al. miR-181c-5p Exacerbates Hypoxia/Reoxygenation-Induced Cardiomyocyte Apoptosis via Targeting PTPN4 [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 19(17): 1957920

[13] Cao DW, Liu MM, Duan R, et al. The lncRNA Malat1 functions as a ceRNA to contribute to berberine-mediated inhibition of HMGB1 by sponging miR-181c-5p in poststroke inflammation [J]. Acta Pharmacol Sin, 2020, 41(1): 22-33

[14] Xiao X, He QH, Yu LY, et al. Structure-based optimization of salt-bridge network across the complex interface of PTPN4 PDZ domain with its peptide ligands in neuroglioma [J]. Comput Biol Chem, 2017, 66(2): 63-68

[15] Zopfs D, Lennartz S, Pennig L, et al. Virtual monoenergetic images and post-processing algorithms effectively reduce CT artifacts from intracranial aneurysm treatment[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 6629

[16] Acar T, Karakas AB, Ozer MA, et al. Building Three-Dimensional Intracranial Aneurysm Models from 3D-TOF MRA: a Validation Study[J]. J Digit Imaging, 2019, 32(6): 963-970

[17] Kim S, Chung J, Cha J, et al. Usefulness of high-resolution three-dimensional proton density-weighted turbo spin-echo MRI in distinguishing a junctional dilatation from an intracranial aneurysm of the posterior communicating artery: a pilot study [J]. J Neurointerv Surg, 2020, 12(3): 315-319

[18] Li MH, Chen SW, Li YD, et al. Prevalence of unruptured cerebral aneurysms in Chinese adults aged 35 to 75 years: a cross-sectional study[J]. Ann Intern Med, 2013, 159(8): 514-521

[19] 黄波, 刘耀华, 潘磊, 等. 颅内动脉瘤夹闭术、血管内栓塞术治疗颅内动脉瘤的疗效及安全性研究[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(9): 1788-1792

[20] 黄春波, 杨瑞生, 李庆安, 等. 血管内栓塞与开颅夹闭术治疗颅内破裂动脉瘤[J]. 中国临床神经外科杂志, 2018, 23(3): 184-186

[21] 左乔, 唐海双, 张小曦, 等. 骨形成蛋白 2 通过上调磷酸化 Smad1/5 促进大鼠颅内动脉瘤血管平滑肌细胞凋亡[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36(5): 509-515

[22] 郭予大, 林晓风, 邹朝霞, 等. 颅内动脉瘤组织超微结构及 MMP-9 表达相关调控机制的研究 [J]. 中华神经外科杂志, 2008, 24(7): 521-524

[23] 吴明星, 张东, 张岩, 等. 颅内动脉瘤壁细胞凋亡观察[J]. 山东医药, 2009, 49(10): 24-25

[24] Supriya M, Christopher R, Indira Devi B, et al. Circulating MicroRNAs as Potential Molecular Biomarkers for Intracranial Aneurysmal Rupture[J]. Mol Diagn Ther, 2020, 24(3): 351-364

[25] Chen CZ, Li L, Lodish HF, et al. MicroRNAs modulate hematopoietic lineage differentiation[J]. Science, 2004, 303(5654): 83-86

[26] Ma J, Lin X, Chen C, et al. Circulating miR-181c-5p and miR-497-5p Are Potential Biomarkers for Prognosis and Diagnosis of Osteoporosis[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(5): dgz300

[27] Siedlecki-Wullich D, Català-Solsona J, Fábregas C, et al. Altered microRNAs related to synaptic function as potential plasma biomarkers for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Res Ther, 2019, 11(1): 46

[28] Huang Q, Huang QY, Sun Y, et al. High-Throughput Data Reveals Novel Circular RNAs via Competitive Endogenous RNA Networks Associated with Human Intracranial Aneurysms [J]. Med Sci Monit, 2019, 25(29): 4819-4830

[29] Liu A, Sun Y, Yu B. MicroRNA-208a Correlates Apoptosis and Oxidative Stress Induced by H2O2 through Protein Tyrosine Kinase/Phosphatase Balance in Cardiomyocytes[J]. Int Heart J, 2018, 59 (4): 829-836

[30] Prehaud C, Wolff N, Terrien E, et al. Attenuation of rabies virulence: takeover by the cytoplasmic domain of its envelope protein [J]. Sci Signal, 2010, 3(105): ra5

（上接第 2266 页）

[23] Wang Z, Bai Z, Qin X, et al. Aberrations in Oxidative Stress Markers in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 34 (9):1712323-1712324

[24] Chico L, Modena M, Lo Gerfo A, et al. Cross-talk between pathogenic mechanisms in neurodegeneration: the role of oxidative stress in Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. Arch Ital Biol, 2017, 155 (4): 131-141

[25] Kihira T, Okamoto K, Sakurai I, et al. Lifestyle Changes and Oxidative Stress in a High-incidence Area of Amyotrophic Lateral Sclerosis in the Southwestern Kii Peninsula, Japan [J]. Intern Med, 2017, 56 (12): 1497-1506

[26] Duarte ML, Iared W, Oliveira ASB, et al. Ultrasound versus electromyography for the detection of fasciculation in amyotrophic lateral sclerosis: systematic review and meta-analysis [J]. Radiol Bras, 2020, 53(2): 116-121

[27] Cengiz B, Kuruoğlu R. A new parameter to discriminate amyotrophic lateral sclerosis patients from healthy participants by motor cortical excitability changes[J]. Muscle Nerve, 2020, 61(3): 354-362

[28] de la Rubia JE, Drehmer E, Platero JL, et al. Efficacy and tolerability of EH301 for amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled human pilot study[J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2019, 20(1-2): 115-122

[29] 周光宁, 林铃芳, 陈霞, 等. 肌萎缩侧索硬化患者血清氧化应激标志物与神经功能、肌电图特征、脑脊液神经标志物的相关性[J]. 疑难病杂志, 2019, 18(7): 670-673

[30] 秦星, 靳娇婷, 胡芳芳, 等. 肌萎缩侧索硬化症 CMAP 波幅与 ALSFRS-r 评分的相关性分析 [J]. 西安交通大学学报（医学版）, 2018, 39(5): 634-638