

外周血 Periostin 表达水平与股骨头坏死塌陷进程的相关性研究

苏敬阳, 曹 斌, 张耀杰, 郝学伟, 王 寅, 于海泉 (石家庄市人民医院骨科三病区, 石家庄 050000)

摘要: **目的** 研究外周血 Periostin 表达与股骨头坏死塌陷进程的关系。**方法** 选取 2016 年 8 月~2019 年 5 月石家庄市人民医院收治的 110 例股骨头坏死患者作为研究组。另纳入同期进行体检的 110 例非股骨头坏死受试者作为对照组。测定受试者外周血中 Periostin 水平。比较研究组和对照组 Periostin 水平的差异; 比较研究组患者不同病因及不同分期的 Periostin 水平差异; 比较研究组股骨头坏死塌陷前后的 Periostin 水平差异; 分析研究组患者外周血中 Periostin 水平与病因及分期的相关性; 采用 ROC 曲线分析外周血中 Periostin 在股骨头坏死塌陷的诊断效能。**结果** 研究组受试者外周血中 Periostin 水平 (0.65 ± 0.10) 显著高于对照组 (0.65 ± 0.10), 差异有统计学意义 ($t=11.167$, $P<0.05$)。研究组患者中国际骨循环研究会 (ARCO) 不同分期组间比较差异具有统计学意义 ($F=15.567$, $P<0.05$), 且Ⅲ期和Ⅳ期患者外周血中 Periostin 水平 (0.82 ± 0.14 , 0.87 ± 0.15) 显著高于Ⅱ期患者 (0.69 ± 0.12), 组间比较差异均具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。病因为酒精性、激素性、特发性及创伤性患者外周血中 Periostin 水平比较差异无统计学意义 ($F=0.563$, $P>0.05$)。研究组患者股骨头坏死塌陷后 (0.92 ± 0.23) 与塌陷前 (0.67 ± 0.11) 相比外周血中 Periostin 水平显著升高, 差异有统计学意义 ($t=6.465$, $P<0.05$)。研究组 Periostin 水平与 ARCO 分期呈正相关 ($r=0.563$, $P<0.05$)。股骨头坏死塌陷患者外周血中 Periostin 的 AUC 及 95%CI 分别为 0.841 (95%CI, 0.786~0.895, $P<0.001$), 提示外周血中 Periostin 对股骨头坏死塌陷诊断效能较高。**结论** 外周血中 Periostin 表达与股骨头坏死塌陷有密切关系, 股骨头坏死塌陷后外周血中 Periostin 水平显著升高, 对股骨头坏死塌陷具有一定的诊断价值。

关键词: Periostin; 股骨头坏死; 塌陷

中图分类号: R681.8; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 01-190-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.039

Study on the Correlation between the Expression Level of Periostin in Peripheral Blood and the Collapse Process of Femoral Head Necrosis

SU Jing-yang, CAO Bin, ZHANG Yao-jie, HAO Xue-wei, WANG Yin, YU Hai-quan

(Department of Orthopedics, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China)

Abstract: Objective To study the relationship between the expression of Periostin in peripheral blood and the collapse process of femoral head necrosis. **Methods** Selected 110 patients with femoral head necrosis admitted to Shijiazhuang People's Hospital from August 2016 to May 2019 as the research group. In addition, 110 subjects with non-femoral head necrosis admitted to the hospital for physical examination at the same time were included as the control group. The Periostin protein level in the peripheral blood of the subjects was determined. Compared the difference of Periostin levels between the study group and the control group. Compared the differences in the levels of Periostin in the study group with different causes and different stages, and compared the difference of Periostin levels before and after the collapse of femoral head necrosis in the study group. Analyzed the correlation between the level of Periostin in the peripheral blood of the study group and the etiology and stage, and analyzed the diagnostic efficacy of Periostin in peripheral blood for femoral head necrosis collapse. **Results** The level of Periostin in the peripheral blood of the subjects in the study group (0.65 ± 0.10) was significantly higher than that in the control group (0.65 ± 0.10), the difference was statistically significant ($t=11.167$, $P<0.05$). The difference between the ARCO stages of the study group was statistically significant ($P<0.05$), and the level of Periostin in the peripheral blood of patients with stage III and IV (0.82 ± 0.14 , 0.87 ± 0.15) was significantly higher than that of patients with stage II (0.69 ± 0.12), and the differences between the groups were statistically significant ($P<0.05$). The cause of the cause was that there was no statistically significant difference in the levels of Periostin in the peripheral blood of alcoholic, hormonal, idiopathic and trauma patients ($P>0.05$). After the femoral head necrosis of the study group collapsed, the level of Periostin in the peripheral blood (0.92 ± 0.23) was significantly higher than that before the collapse (0.67 ± 0.11), the difference was statistically significant ($t=6.465$, $P<0.05$). The level of Periostin in the study group

基金项目: 河北省卫生健康委员会医学科学研究课题计划项目 (编号: 20170970)。

作者简介: 苏敬阳 (1971-), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 股骨头坏死。

was positively correlated with ARCO staging ($r=0.563$, $P<0.05$). The AUC and 95% CI of Periostin in peripheral blood of patients with femoral head necrosis collapse were 0.841 (95% CI, 0.786–0.895, $P<0.001$), and it suggesting that Periostin in peripheral blood had a higher diagnostic efficiency for femoral head necrosis collapse. **Conclusion** The expression of Periostin in peripheral blood was closely related to the collapse of femoral head necrosis. After the collapse of femoral head necrosis, the level of Periostin in peripheral blood increases significantly, which has certain diagnostic value for femoral head necrosis collapse.

Keywords: Periostin; femoral head necrosis; collapse

股骨头坏死是指由多种原因导致的股骨头血供中断或受损,进而引起骨髓成分和骨细胞因缺血缺氧而凋亡或坏死,诱发股骨头结构发生变化甚至塌陷的一系列病理改变和临床表现^[1-2]。目前认为股骨头坏死的发病机制主要包括脂质代谢紊乱学说、骨细胞凋亡学说、骨内压增高学说、血管内凝血与血管损伤学说、基因控制学说等^[3-4]。Periostin 最早是从小鼠成骨细胞系中克隆出来的一种黏附分子,对骨细胞的分化具有调节作用,在骨骼生长的不同阶段会有不同程度的表达^[5],但是其与股骨头坏死塌陷进程的关系尚未有报道,因此本研究主要考察外周血 Periostin 表达与股骨头坏死塌陷进程的关系,以期股骨头坏死塌陷进程的临床诊断提供参考指标。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2016年8月~2019年5月石家庄市人民医院收治的110例股骨头坏死患者作为研究组。男性73例,女性37例;平均年龄 42.30 ± 8.47 岁,国际骨循环研究会(Association Research Circulation osseous, ARCO)分期为Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ期的分别有33例,41例和36例;病因为酒精、激素、特发、创伤的分别有37例,41例,16例和16例;塌陷前70例,塌陷后40例。纳入标准:所有患者年龄均在18~65岁范围内;所有患者均符合股骨头坏死临床诊疗规范的诊断标准^[6](2012年,中华医学会骨科学分会关节外科组);所有患者均符合ARCO分期Ⅱ,Ⅲ,Ⅳ期。另纳入我院同期进行体检的110例非股骨头坏死受试者作为对照组,男性70例,女性40例;平均年龄 42.14 ± 9.20 岁。研究组和对照组研究对象均无糖尿病、高血压、冠心病及HIV等疾病史;近半年内均未服用过降脂类药物、激素或对骨代谢有影响的药物。两组研究对象的性别及年龄等基本资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得本院伦理委员会审核批准,研究严格遵照赫尔辛基宣言,所有患者均知情且已自愿签订知情同意书。

1.2 仪器与试剂 仪器:离心机、高精度加样器及枪头(5~1 000 μl)(Eppendorf公司),多功能酶标仪(Molecular Devices公司),恒温箱(上海精宏实验设备有限公司),冰箱(海尔公司)。试剂:

Periostin标准品(南京赛泓瑞),缓冲液、亲和素-HRP试剂(北京百奥莱博科技有限公司),TMB底物(基因有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 样本采集:所有受试者均禁食8 h以上,于清晨抽取受试者肘静脉血,放入到加有柠檬酸钠抗凝的试剂管中,1 000 g离心15 min,用移液器将上层血浆移至另一干净的试剂管中,编号,放置于 -20°C 冰箱中备用。对患者定期进行随访,并在随访中确诊为塌陷后的第二日按上述方法采集血浆样本。

1.3.2 实验准备:使用样本稀释液将样本(血浆)稀释至所需浓度。使用样本稀释液配制梯度浓度的Periostin标准品。取100 μl 1 \times 缓冲液加入生物素化的抗体试剂瓶中配制生物素化抗体浓缩液,混匀后,用1 \times 缓冲液将其稀释80倍备用。摇晃装有亲和素-过氧化物酶试剂的试剂瓶使其混合均匀,用1 \times 缓冲液稀释100倍备用。

取100 μl 梯度浓度的标准品和实验样本分别放入微孔酶标板标准品孔和样板孔内,用封板膜封住板孔,并在室温培育2.5 h。倒掉微孔酶标板内的液体并冲洗,然后将微孔酶标板倒置放于干净的纸巾上。于每一个板孔中加入100 μl 的生物素化抗体试剂,室温培育1 h,然后倒掉液体,冲洗,然后加入100 μl 亲和素-过氧化物酶试剂,室温培育45 min,倒掉液体,冲洗,加入100 μl TMB底物,避光室温培育30 min,然后加入50 μl 终止液,停止反应30 min内使用多功能酶标仪(Molecular Devices公司)进行微孔酶标板的测量读数,并计算各样品的Periostin蛋白浓度。

1.4 统计学分析 采用SPSS22.0软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间两样本比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料用百分数形式表示,采用 χ^2 检验;相关性分析采用Pearson分析;建立受试者工作特征(ROC)曲线评价诊断效能。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组受试者Periostin水平比较 受试者外周血中Periostin水平(0.86 ± 0.17)显著高于对照组(0.65 ± 0.10),差异有统计学意义

($t=11.167$, $P<0.05$)。

2.2 研究组不同病因及分期受试者 Periostin 水平比较 见表1。研究组患者中 ARCO 不同分期组间比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)，且Ⅲ期和Ⅳ期患者外周血中 Periostin 水平显著高于Ⅱ期患者，组间比较差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。病因为酒精性、激素性、特发性及创伤性患者外周血中 Periostin 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表1 研究组不同病因及分期受试者 Periostin 水平比较

| 项目 | | <i>n</i> | Periostin 浓度 | <i>F</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|------|-----|----------|--------------|------------|------------|
| ARCO | Ⅱ期 | 33 | 0.69 ± 0.12 | 15.567 | <0.001 |
| | Ⅲ期 | 41 | 0.82 ± 0.14 | | |
| | Ⅳ期 | 36 | 0.87 ± 0.15 | | |
| 病因 | 酒精性 | 37 | 0.80 ± 0.11 | 0.685 | 0.563 |
| | 激素性 | 41 | 0.82 ± 0.12 | | |
| | 特发性 | 16 | 0.84 ± 0.14 | | |
| | 创伤性 | 16 | 0.79 ± 0.10 | | |

2.3 研究组塌陷前后 Periostin 水平比较 随访期间，共有 40 例患者发生塌陷。发生塌陷患者股骨头坏死塌陷后外周血中 Periostin 浓度 (0.92 ± 0.23) 比塌陷前 (0.67 ± 0.11) 显著升高，差异有统计学意义 ($t=6.465$, $P<0.05$)。

2.4 研究组 Periostin 水平与 ARCO 分期的相关性分析 研究组 Periostin 水平与 ARCO 分期呈正相关 ($r=0.563$, $P<0.05$)。

2.5 Periostin 在股骨头坏死塌陷的诊断效能分析 见图1。采用 ROC 曲线评估外周血中 Periostin 水平对股骨头坏死塌陷的诊断效能，结果显示，股骨头坏死塌陷患者外周血中 Periostin 的 AUC 及 95%CI 为 0.841 (95%CI, 0.786~0.895, $P<0.001$)，提示外周血中 Periostin 对股骨头坏死塌陷诊断效能较高。

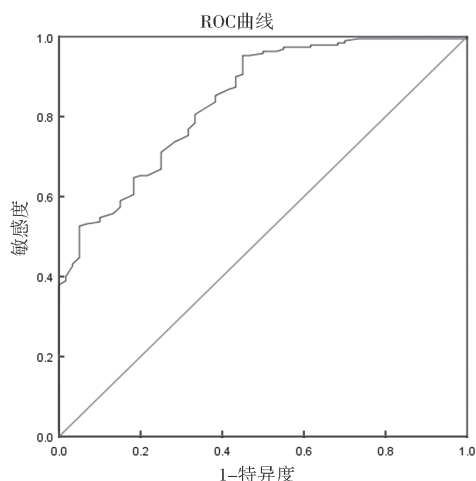


图1 外周血中 Periostin 在股骨头坏死塌陷的诊断效能

3 讨论

股骨头坏死是临床上骨科常见的一种难治性的骨关节病，股骨头血供受损是目前公认的股骨头坏死的始动因素，股骨头坏死后自身修复不充分会导致股骨头的局部结构发生变化，致使软骨被破坏或股骨头局部塌陷等，最终引起严重的功能障碍疾病^[7-9]。目前国内外专家公认的股骨头坏死的发病机制的学说主要包括：脂质代谢紊乱及骨内压增高学说、血管内凝血与血管损伤学说、骨细胞凋亡学说、基因控制学说等^[10-11]。

Periostin 最初被称为骨细胞特异性因子-2，后来陆续发现于牙周韧带及骨膜，改名为 Periostin。Periostin 蛋白含有 835 个编码氨基酸，拥有自己的信号结构，主要表达并分泌在心肌纤维细胞^[12]。有专家发现 Periostin 蛋白对机体成骨细胞的分化具有一定的调节作用，进而在机体的生长和发育过程中发挥作用^[13]。Periostin 蛋白主要通过两种方式进行信号的传导：①非整合素受体介导的 Periostin 蛋白信号的传导：Periostin 可以通过与 Notch 1 结合使 Bcl-cl 基因的表达式上调，进而促进成骨细胞的分化作用，抑制机体细胞死亡，促进骨骼的改建和塑性^[14]。②整合素受体介导的 Periostin 蛋白信号的传导：Periostin 蛋白可与整合素受体 $\alpha v \beta 3$ 结合，进而对机体中硬骨素的表达起到抑制作用，而硬骨素主要通过调节 BMP 和 wnt 信号传导抑制骨细胞的形成，因此 Periostin 蛋白可以促进骨细胞的形成^[15-16]。研究证实 Periostin 蛋白与牙、骨等矿化组织的形成和再生有密切关系，其在骨骼生长的不同阶段会有不同程度的表达，通过调节骨细胞的增殖和分化影响骨骼的形成^[17-18]。研究显示骨骼生长过程中 Periostin 蛋白的表达水平显著高于成年后骨骼中的表达水平，且破坏骨骼的纤维结构后，Periostin 蛋白的表达水平会增加^[19-20]。通过对大鼠的研究显示成年大鼠肌肉或骨骼受损后，Periostin 蛋白的表达水平会显著增加；体外培养小鼠中已经敲除 Periostin 蛋白表达的调控基因后的成骨细胞，结果显示这些细胞的增殖和分化能力显著降低^[18-20]。表明 Periostin 蛋白是骨代谢中重要的蛋白，在骨骼的生长发育过程中具有重要作用^[21]。

本研究结果显示，研究组受试者外周血中 Periostin 水平显著高于对照组。研究组患者中 ARCO Ⅲ期和Ⅳ期患者外周血中 Periostin 水平显著高于Ⅱ期患者，且 Periostin 水平与 ARCO 分期呈正相关。研究组患者股骨头坏死塌陷后与塌陷前相比外周血中 Periostin 水平显著升高。且外周血中 Periostin 对股骨头坏死塌陷诊断效能较高。提示外周血中 Periostin 对股骨头坏死患者的股骨头塌陷进程的判断具有一

定的指导意义,可为股骨头坏死塌陷的临床诊断提供一定的参考价值。

综上,外周血中 Periostin 表达与股骨头坏死塌陷有密切关系,股骨头坏死塌陷后外周血中 Periostin 水平显著升高,对股骨头坏死患者的股骨头塌陷程度的判断具有一定的指导意义,可为股骨头坏死后塌陷的临床诊断提供一定的参考价值。

参考文献:

- [1] 代志鹏,王东辉,焦竞博,等.微小RNA-219a-5p通过靶向卷曲蛋白4抑制激素性股骨头坏死中骨髓间充质干细胞的增殖和成骨分化[J].中华实验外科杂志,2021,38(2):305-308.
- DAI Zhipeng WANG Donghui, JIAO Jingbo, et al. MicroRNA-219a-5p inhibits proliferation and osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in steroid-induced osteonecrosis of femoral head by targeting Frizzled-4[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2021, 38(2):305-308.
- [2] 陈长军,赵鑫,罗月,等.股骨头坏死保头治疗现状及预后影响因素的研究进展[J].中华骨科杂志,2021,41(1):49-57.
- CHEN Changjun, ZHAO Xin, LUO Yue, et al. Research progress on current status of head-preserving treatment for osteonecrosis of the femoral head and its prognostic factors[J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2021, 41(1):49-57.
- [3] 王义生,李劲峰.股骨头坏死发病机制的研究现状与展望[J].中华实验外科杂志,2020,37(6):1001-1010.
- WANG Yisheng, LI Jinfeng. Research status and prospect of the pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2020, 37(6):1001-1010.
- [4] 刘一飞,李盛华,周明旺,等.基于“络病理论”探讨股骨头坏死的病因机制[J].时珍国医国药,2019,30(8):1939-1941.
- LIU Yifei, LI Shenghua, ZHOU Mingwang, et al. Exploration of the etiology and mechanism of femoral head necrosis based on “collateral disease theory” [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2019,30(8): 1939-1941.
- [5] LI Doudou, ZHOU Weiwei, CAO Meng. Periostin-modified bone marrow mesenchymal stem cells from osteoporotic rats promote alveolar bone regeneration[J]. Journal of Molecular Histology, 2019, 50(6): 493-502.
- [6] 中华医学会骨科分会显微修复学组.中国修复重建外科专业委员会骨缺损及骨坏死学组.成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012年版)[J].中华骨科杂志,2012,32(6):606-610.

- Chinese Medical Association Orthopaedic Branch of Microscopic Repair Group, Bone Defect and Osteonecrosis Group, Chinese Committee of Repair and Reconstructive Surgery. Expert consensus on diagnosis and treatment standards of adult femoral head necrosis (2012 edition)[J]. Chinese Journal of Orthopaedics, 2012, 32(6): 606-610.
- [7] 于冬冬,杨关林,侯德才.骨头缺血性坏死的病因及分期辨证论治[J].辽宁中医杂志,2019,46(11):2338-2340.
- YU Dongdong, YANG Guanlin, HOU Decai. Etiology and staged syndrome differentiation and treatment of avascular necrosis of femoral head [J]. Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine, 2019, 46(11): 2338-2340.
- [8] 陈森,聂志刚,邓爽,等.骨软骨前体细胞在激素性股骨头坏死发生机制中的研究[J].中华实验外科杂志,2020,37(8):1501.
- CHEN Sen, NIE Zhigang, DENG Shuang, et al. Significance of Gremlin1+ stem cells in steroid-induced osteonecrosis of the femoral head: a preliminary study [J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2020, 37(8):1501.
- [9] 朱超,姜彦峰.股骨头坏死患者血清miRNA-210,miRNA-23b检测的应用价值[J].现代检验医学杂志,2017,32(4):57-59,151.
- ZHU Chao,JIANG Yanfeng. Application value of detecting serum microRNA-210, miRNA-23b in the patients with the femoral head necrosis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2017, 32(4): 57-59,151.
- [10] 姜钰,黄鑫,朱颖波,等.成人股骨转子间骨折术后股骨头坏死研究进展[J].中国修复重建外科杂志,2020,34(11):1458-1461.
- JIANG Yu, HUANG Xin, ZHU Yingbo, et al. Research progress in osteonecrosis of femoral head following femoral intertrochanteric fractures in adults [J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery, 2020, 34(11): 1458-1461.
- [11] 何伟,刘予豪,周驰,等.非手术保髋治疗非创伤性股骨头坏死的临床研究[J].中国中西医结合杂志,2020,40(2):176-181.
- HE Wei, LIU Yuhao, ZHOU Chi, et al. Non-surgical therapeutic outcomes of nontraumatic osteonecrosis of femoral head [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2020, 40(2): 176-181.
- [12] SONONGBUA J, SIRITUNGYONG S, THONGCHOT S, et al. Periostin induces epithelial-to-mesenchymal transition via the integrin $\alpha 5 \beta 1$ /TWIST-2 axis in cholangiocarcinoma[J]. Oncology Reports, 2020, 43(4):

- 1147-1158.
- [13] ATTUR M, DUAN Xin, CAI Lei, et al. Periostin loss-of-function protects mice from post-traumatic and age-related osteoarthritis[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2021, 23(1): 104.
- [14] KIM I S, SONG Wenqun, ARAKAWA H. The role of Low-Level sodium fluoride in periodontal inflammation[J]. *Journal of Hard Tissue Biology*, 2019, 28(2): 159-164.
- [15] SCHMIDT J R, VOGEL S, MOELLER S, et al. Sulfated hyaluronic acid and dexamethasone possess a synergistic potential in the differentiation of osteoblasts from human bone marrow stromal cells[J]. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2018, 120(5): 8706-8722.
- [16] FARROKHI M, ARJAKI D, PEYKANPOUR F. Circulating Periostin levels increase in association with bone density loss and healing progression during the early phase of hip fracture in Chinese older women[J]. *Osteoporosis International*, 2020, 31(10): 2061.
- [17] GAO Bo, DENG Ruoxian, CHAI Yu, et al. Macrophage-lineage TRAP+ cells recruit periosteum-derived cells for periosteal osteogenesis and regeneration[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2019, 129(6): 2578-2594.
- [18] 丁瑞霞, 王慧明. Periostin 在牙周膜作用的研究进展[J]. *口腔医学研究*, 2019, 35(7):635-638.
- DING Ruixia, WANG Huiming. Research of Periostin in the function of periodontal ligament [J]. *Journal of Oral Science Research*, 2019, 35(7):635-638.
- [19] 尹孝亮, 陈世远, 郎德海, 等. 细胞基质蛋白 Periostin 对血管内皮祖细胞迁移的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(4):782.
- YIN Xiaoliang, CHEN Shiyuan, LANG Dehai, et al. The effect of Periostin on the migration of vascular endothelial progenitor cells [J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2019, 36(4):782.
- [20] 赵雪, 郝军, 戎赞华, 等. 敲低 periostin 对 PDGF 引起的系膜细胞增殖和细胞外基质表达的影响[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(11): 1608-1612.
- ZHAO Xue, HAO Jun, RONG Zanhua, et al. Role of Periostin in PDGF-induced proliferation and extracellular matrix accumulation of mouse mesangial cells [J]. *Chinese Pharmacological Bulletin*, 2019, 35(11): 1608-1612.
- [21] 卢永超, 王伟, 吕翱, 等. 炎症微环境下骨髓间充质干细胞骨向分化中 Periostin 基因表达研究[J]. *口腔医学研究*, 2020, 36(12): 1148-1152.
- LU Yongchao, WANG Wei, LU Ao, et al. Expression of Periostin gene in osteogenic differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells in inflammatory microenvironment [J]. *Journal of Oral Science Research*, 2020, 36(12): 1148-1152.

收稿日期: 2021-05-08

修回日期: 2021-06-08

(上接第185页)

- FAN Lingling, LI Yajun, MA Shan, et al. A study on the correlation between disease progression and expression levels of endothelial dysfunction-related factors in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Journal of International Neurology and Neurosurgery*, 2019, 46(5):532-535.
- [13] 陈建媚, 张旭, 茅新蕾. 脑小血管病患者轻度认知功能障碍与血浆同型半胱氨酸、hs-CRP 水平的相关性研究[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(2):203-205.
- CHEN Jianmei, ZHANG Xu, MAO Xinlei. The correlation of mild cognitive impairment and plasma homocysteine, hs-CRP levels in patients with cerebral small vessel disease[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2016, 14(2):203-205.
- [14] 陈洪娜, 李军, 王福文. Diplocone 通过抑制氧化应激作用及 NF- κ B 信号通路活性降低 Hcy 诱导的血管内皮细胞损伤[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(10):999-1005.
- CHEN Hongna, LI Jun, WANG Fuwen. Diplocone reduces homocysteine-induced vascular endothelial cell injury by inhibiting oxidative stress and NF- κ B signaling pathway[J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2018, 26(10):999-1005.
- [15] 利定建, 孟丽琴, 傅应昌, 等. 高血压合并高脂血症患者炎症反应及血管内皮功能指标的表达式[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(1): 23-26.
- LI Dingjian, MENG Liqin, FU Yingchang, et al. The expression of inflammatory response in patients with hypertension and hyperlipidemia[J]. *Laboratory Medicine and Clinic*, 2019, 16(1): 23-26.
- [16] 张天耀, 许韬. 腔隙性脑梗死患者认知障碍与血浆 MIF, Hcy 及 hs-CRP 水平的相关性研究[J]. *空军医学杂志*, 2018, 34(1):57-60.
- ZHANG Tianyao, XU Tao. Investigation on the correlation between cognitive impairment and plasma MIF, Hcy and hs-CRP Levels in patients with lacunar infarction[J]. *Medical Journal of Air Force*, 2018, 34(1):57-60.

收稿日期: 2021-02-19

修回日期: 2021-06-15