

# 慢性咳嗽变异性哮喘患者外周血单个核细胞中 STAT1, IRF1 蛋白水平与临床急性发作的相关性分析

李娜, 黄友军, 李志超, 魏旺丽, 张林 (郴州市第一人民医院检验科, 湖南郴州 423000)

**摘要:** 目的 探讨慢性咳嗽变异性哮喘患者外周血单个核细胞信号转导子和转录激活子-1 (signal transducer and activator of transcription-1, STAT1) 和干扰素调节因子-1 (interferon regulatory factor 1, IRF1) 蛋白水平与临床急性发作的相关性。方法 收集2018年8月~2020年3月郴州市第一人民医院收治的52例慢性咳嗽变异性哮喘急性发作患者纳入观察组。同期慢性咳嗽变异性哮喘非急性发作患者52例纳入对照组。采用蛋白质免疫印迹 (western Blot, WB) 法检测 STAT1 和 IRF1 蛋白表达, 分析其与慢性咳嗽变异性哮喘急性发作的关系。结果 观察组 STAT1 ( $1.28 \pm 0.37$ ), IRF1 ( $1.17 \pm 0.35$ ) 均高于对照组 ( $1.05 \pm 0.27$ ,  $0.81 \pm 0.25$ ), 差异有统计学意义 ( $t=3.321$ ,  $6.036$ , 均  $P < 0.05$ ); 经双变量 Pearson 直线相关检验, 慢性咳嗽变异性哮喘患者 STAT1 与 IRF1 蛋白表达呈正相关 ( $r=0.322$ ,  $P < 0.001$ ); 经 Logistic 回归分析, STAT1 和 IRF1 蛋白过表达可能是诱发性慢性咳嗽变异性哮喘急性发作的影响因素 ( $OR > 1$ ,  $P < 0.001$ ); 绘制 ROC 曲线发现, STAT1, IRF1 蛋白表达及两指标联合评估慢性咳嗽变异性哮喘急性发作的 AUC 均  $> 0.85$ , 具有一定预测价值, 其中联合检测预测价值最高。结论 慢性咳嗽变异性哮喘急性发作患者 STAT1 和 IRF1 呈高表达, 其水平越高则患者急性发作风险越高, 可作为以急性发作预测的有效指标。

**关键词:** 慢性咳嗽变异性哮喘; 信号转导子和转录激活子-1; 干扰素调节因子-1

中图分类号: R562.25; R446.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2022) 02-110-05

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.023

## Analysis on Correlation between STAT1, IRF1 Protein Levels in Peripheral Blood Mononuclear Cells and Clinical Acute Attack in Patients with Chronic Cough Variant Asthma

LI Na, HUANG You-jun, LI Zhi-chao, WEI Wang-li, ZHANG Lin

(Department of Clinical Laboratory Medicine, the First People's Hospital of Chenzhou, Hunan Chenzhou 423000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation between the levels of signal transducer and activator of transcription-1 (STAT1), interferon regulatory factor-1 (IRF1) protein in peripheral blood mononuclear cells and clinical acute attacks in patients with chronic cough variant asthma. **Methods** 52 patients with acute attacks of chronic cough variant asthma treated in the First People's Hospital of Chenzhou from August 2018 to March 2020 were collected and included in the observation group. 52 patients with non-acute attacks of chronic cough variant asthma during the same period were included in the control group. Western blot (WB) was used to detect the expression of STAT1 and IRF1 protein, and the relationship between them and acute attacks of chronic cough variant asthma was analyzed. **Results** STAT1 ( $1.28 \pm 0.37$ ), IRF1 ( $1.17 \pm 0.35$ ) of the observation group were higher than the control group ( $1.05 \pm 0.27$ ,  $0.81 \pm 0.25$ ), the differences were statistically significant ( $t=3.321$ ,  $6.036$ , all  $P < 0.05$ ). The bivariate Pearson linear correlation test showed that the expression of STAT1 and IRF1 protein of patients with chronic cough variant asthma was positively correlated ( $r=0.322$ ,  $P < 0.001$ ). The results of Logistic regression analysis showed that the overexpression of STAT1 and IRF1 protein might be the influencing factor for the acute attacks of chronic cough variant asthma ( $OR > 1$ ,  $P < 0.001$ ). The ROC curve was drawn and found that the AUC of STAT1, IRF1 protein expression and the combination of the two indexes in predicting the acute attacks of chronic cough variant asthma were 0.861, 0.854, both  $> 0.85$ , which had certain predictive value, of which the combined predictive value was the highest. **Conclusion** STAT1 and IRF1 in patients with acute attacks of chronic cough variant asthma are overexpressed, the higher the level of them, the higher the risk of acute attacks in patients, which can be used as an effective index to predict acute attack.

**Keywords:** chronic cough variant asthma; signal transducer and activator of transcription-1; interferon regulatory factor-1

慢性咳嗽变异性哮喘具体发病机制尚不明确, 但认为机制及病理特征与哮喘较为相似, 主要为气

作者简介: 李娜 (1986-), 女, 硕士, 主管检验师, 研究方向: 检验医学。E-mail: chengshiys023@sina.com。

通讯作者: 张林 (1985-), 女, 硕士, 主管检验师, 研究方向: 基础医学。

道慢性炎症、气道高反应性及不可逆气道重塑3个基本病理及生理过程<sup>[1]</sup>。相关研究指出哮喘气道重塑的发生是多种细胞及因子共同作用的结果<sup>[2-3]</sup>。信号转导子和转录激活子-1 (signal transducer and activator of transcription-1, STAT1) 作为一种重要的信号传导蛋白,可促进细胞黏附因子表达,导致淋巴细胞聚集,加重炎症反应<sup>[4-5]</sup>。干扰素调节因子-1 (recombinant interferon regulatory factor 1, IRF1) 作为转录因子的重要一员,在机体细胞免疫、细胞因子生产及分化过程中发挥重要作用,而细胞免疫在哮喘中扮演着重要角色<sup>[6-7]</sup>。上述机制均提示STAT1和IRF1可能参与慢性咳嗽变异性哮喘的急性发作。本研究拟采用蛋白质免疫印迹 (Western blot, WB) 法检测STAT1和IRF1水平,分析其与慢性咳嗽变异性哮喘急性发作的关系。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 收集2018年8月~2020年3月郴州市第一人民医院收治的慢性咳嗽变异性哮喘急性发作患者52例纳入观察组,其中男性21例,女性31例;年龄18~65岁,平均年龄 $34.25 \pm 10.24$ 岁;慢性咳嗽变异性哮喘病程3~25个月,平均病程 $14.59 \pm 7.58$ 个月。另采集同期慢性咳嗽变异性哮喘非急性发作患者52例纳入对照组。其中男性25例,女性27例;年龄18~64岁,平均年龄 $34.19 \pm 10.21$ 岁;慢性咳嗽变异性哮喘病程3~23个月,平均病程 $14.45 \pm 7.52$ 个月。两组患者性别、年龄、病程比较,差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$ )。入组标准: ①均符合《咳嗽的诊断与治疗指南 (2015)》<sup>[8]</sup>中变异性哮喘相关诊断标准; ②急性发作组急性发作咳嗽2个月以上,多呈急性发作; ③病历资料完整。排除条件: ①并发急性慢性咽炎、外感发热及肺部感染的患者; ②并发慢性阻塞性肺疾病、肺结核及肺癌等其他肺系疾病的患者; ③伴有上气道咳嗽综合征、嗜酸性粒细胞增多症及胃食管反流诱发的慢性咳嗽的患者; ④并发严重心、肝、肾等重要脏器病变或相关疾病患者; ⑤入院前4周内应用过激素及免疫抑制剂等药物的患者; ⑥并发血液系统疾病的患者。

1.2 仪器与试剂 STAT1, IRF1单克隆抗体 (美国Santan Cruz公司); Tanon 4600上海天能全自动化学发光图像分析仪系统 (蛋白表达水平实施半定量分析)。

## 1.3 方法

1.3.1 血清标本采集: 抽取患者入院次日清晨空腹静脉血5ml, 置入乙二胺四乙酸抗凝管内, 采用Ficoll-Hypaque密度梯度离心法提取外周血单个核细胞。将分离单个核细胞加入200  $\mu$ l蛋白裂解液后, 置于-70℃冰箱中保存待用。

1.3.2 观察指标 (STAT1和IRF1蛋白检测): 采用蛋白质免疫印迹 (Western blot, WB) 法检测STAT1和IRF1蛋白表达 (采用STAT1和IRF1单克隆抗体), 检测过程中严格按照试剂盒说明要求进行。

1.4 统计学分析 采用SPSS 23.0统计分析软件, 全部计量资料均经正态性检验, 符合正态分布以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用独立样本 $t$ 检验; 相关性分析采用双变量Pearson检验, 危险因素分析采用Logistic回归分析; 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 评估STAT1和IRF1表达在慢性咳嗽变异性哮喘急性发作预测中的价值, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 STAT1和IRF1蛋白相对表达比较 观察组STAT1 ( $1.28 \pm 0.37$ ), IRF1 ( $1.17 \pm 0.35$ ) 蛋白相对表达高于对照组 ( $1.05 \pm 0.27$ ,  $0.81 \pm 0.25$ ), 差异均有统计学意义 ( $t=3.621$ ,  $6.036$ , 均 $P < 0.001$ )。

2.2 STAT1与IRF1蛋白表达的相关性分析 见图1。经双变量Pearson直线相关检验, 慢性咳嗽变异性哮喘急性发作患者STAT1与IRF1蛋白表达呈正相关 ( $r=0.322$ ,  $P < 0.001$ )。

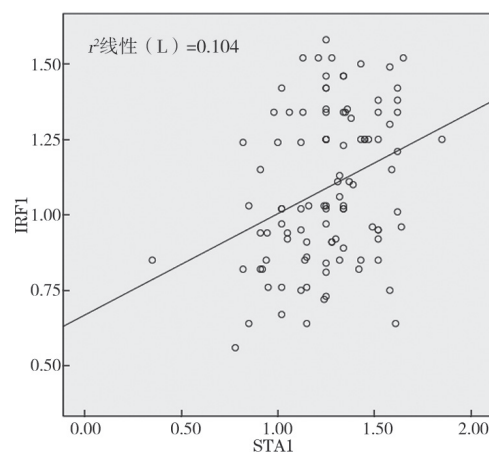


图1 STAT1与IRF1蛋白表达的相关性散点图

2.3 STAT1, IRF1蛋白表达对慢性咳嗽变异性哮喘急性发作的影响分析 见表1。将STAT1, IRF1蛋白分别作为协变量, 慢性咳嗽变异性哮喘急性发作作为因变量 (0=非急性发作, 1=急性发作), 经Logistic回归分析结果显示, STAT1和IRF1蛋白过表达可能是诱发慢性咳嗽变异性哮喘急性发作的影响因素 ( $OR > 1$ ,  $P < 0.001$ )。

2.4 STAT1和IRF1表达在慢性咳嗽变异性哮喘急性发作预测中的价值分析 见表2。将慢性咳嗽变异性哮喘急性发作作为状态变量 (0=非急性发作, 1=急性发作), 将STAT1和IRF1作为检验变量, 绘制ROC曲线 (见图2), 结果显示, STAT1和

IRF1 蛋白表达及两指标联合评估慢性咳嗽变异性哮喘急性发作的 AUC 均  $> 0.85$ , 具有一定预测价值,

其中联合检测预测价值最高, 当达到最佳阈值时, 可获得最佳预测价值。

表 1 STAT1, IRF1 蛋白对慢性咳嗽变异性哮喘急性发作的影响分析

项目	B	S.E	Wals	P	OR	95%CI
常量	-18.510	3.645	25.781	$< 0.001$	-	-
STAT1	8.418	2.039	17.044	$< 0.001$	4 526.475	83.216~246 217.037
IRF1	7.218	1.677	18.517	$< 0.001$	1 364.004	50.932~36 529.575

表 2 STAT1, IRF1 表达在慢性咳嗽变异性哮喘急性发作预测中的价值分析

项目	AUC	95%CI	最佳阈值	敏感度	特异度	约登指数
STAT1	0.861	0.791 ~ 0.932	1.125	0.923	0.865	0.788
IRF1	0.854	0.781 ~ 0.926	0.965	0.904	0.827	0.731
联合	0.936	0.889 ~ 0.983	-	0.981	0.788	0.769

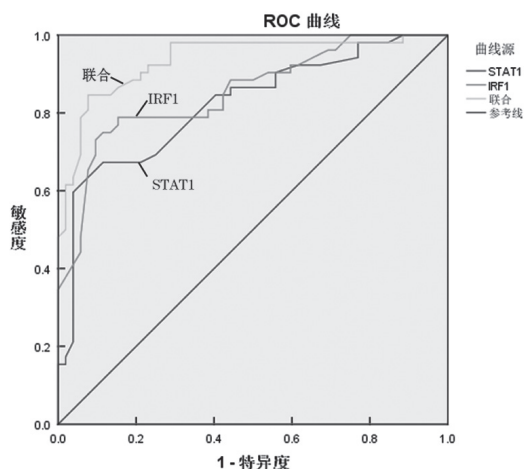


图 2 STAT1, IRF1 表达在慢性咳嗽变异性哮喘急性发作预测中的价值 ROC 曲线图

### 3 讨论

目前临床普遍认为慢性咳嗽变异性哮喘的急性发作的本质是气道慢性变应性炎症, 是由多种细胞因子、炎症细胞及炎症介质参与的炎性过程, 如嗜酸性粒细胞、肥大细胞及淋巴细胞等<sup>[9]</sup>。随着现在分子生物学及免疫学的不断发展, 越来越多的研究指出, 免疫功能失衡在哮喘的发病中起到重要作用。因此在慢性咳嗽变异性哮喘急性发作过程中, 免疫与炎症反应均扮演重要角色<sup>[10]</sup>。可能与气道长期处于炎症状态、气道高反应性明显加重, 在一定程度上加重呼吸道症状, 而机体免疫调节失衡, 促使免疫细胞释放大量促炎因子, 加重气道炎症反应, 促进慢性咳嗽变异性哮喘患者病情进展, 导致急性发作<sup>[11]</sup>。STAT1 是信号转导子和转录激活子蛋白家族中的一员, 广泛存在于组织及细胞中, 在炎症性疾病及免疫性疾病中均发挥重要作用<sup>[12]</sup>。IRF1 是 IRF 家族中的一员, 属于核转录因子, 在机体细胞免疫及分化的生理及病理过程中扮演重要角色<sup>[13]</sup>。推测 STAT1 及 IRF1 可能参与慢性咳嗽变异性哮喘急性发作过程的炎症反应及免疫调节过程。

STAT1 是链接多种细胞膜受体与选择性效应器之间信号传导的主要蛋白质, 细胞因子可通过 JAK/STAT 途径激活 STAT 活性, 继而诱导目的基因的表达, 而 STAT 可被白细胞家族、 $\gamma$ -干扰素、 $\alpha$ -干扰素等细胞因子激活<sup>[14]</sup>。而 STAT1 的异常激活会促进细胞黏附异常表达, 继而促进机体内淋巴细胞的聚集, 加重炎症反应<sup>[15]</sup>。此外, STAT1 还可激活一氧化氮, 一氧化氮主要在一氧化氮合成酶催化作用下在 L-瓜氨酸及 L-精氨酸过程中产生, 诱导型一氧化氮合成酶由巨噬细胞、内皮细胞及平滑肌细胞产生大量一氧化氮, 继而诱发一系列病理性损伤<sup>[12]</sup>。本研究结果显示, 观察组 STAT1 蛋白表达高于对照组。提示慢性咳嗽变异性哮喘急性发作过程中 STAT1 蛋白水平升高, 可能参与慢性咳嗽变异性哮喘急性发作。分析其原因为: 支气管上皮细胞是趋化因子及细胞因子的重要来源, 其能够合成和分泌诸多细胞及生产因子。文献报道<sup>[16]</sup>, 哮喘患者气道上皮细胞存在 STAT1 异常活化, 活化时, 可介导诱导型一氧化氮合成酶基因于上皮细胞中表达, 则相应的一氧化氮水平随之增加, 损伤气道上皮细胞, 参与上皮细胞炎症反应, 增加平滑肌痉挛, 诱发变异性咳嗽哮喘急性发作风险。

IRF1 是 IR 诸多因子中的一种, 属于核转录因子, 多存在于细胞核内, 可经干扰素信号通路参与多种基因表达过程。IRF1 是 T 辅助细胞 1 型免疫反应的重要作用因子, 而 T 辅助细胞是 T 细胞的一个重要亚群, 可分泌多种细胞因子, 参与机体的免疫应答, 而 Th1 细胞主要分泌白细胞介素-2,  $\gamma$ -干扰素及肿瘤坏死因子, 因此当机体内 IRF1 呈高表达, 则促进一系列炎症因子的释放, 参与机体免疫应答及炎症反应<sup>[17-18]</sup>。此外  $\gamma$ -干扰素的释放, 可激活 STAT1 信号通路, 继而增加炎症反应, 加重气道炎症损伤及高反应性, 促进病情进展, 增加急性发作风险<sup>[19]</sup>。本研究结果显示, 观察组 IRF1 蛋



白表达高于对照组。提示慢性咳嗽变异性哮喘急性发作过程中 IRF1 蛋白水平升高,可能参与慢性咳嗽变异性哮喘急性发作。

本研究结合 STAT1 和 IRF1 蛋白表达与慢性咳嗽变异性哮喘急性发作的关系,进一步分析两者之间关系,结果显示,STAT1 与 IRF1 之间呈正相关,推测 STAT1 之间存在协同作用,共同参与并推动了慢性咳嗽变异性哮喘的急性发作。但目前临床尚无较多询证理论支持,两者之间关系仍需进一步增加大量研究样本加以证实。此外,本研究作回归分析检验各指标与急性发作的关系,结果显示 STAT1 和 IRF1 蛋白过表达是慢性咳嗽变异性哮喘急性发作的影响因素,说明 STAT1 和 IRF1 参与慢性咳嗽变异性哮喘急性发作。且进一步经 ROC 曲线检验结果显示,STAT1 和 IRF1 蛋白高表达在急性发作预测中具有一定价值。但本研究尚存在不足,如样本量较少,且未对患者日常药物治疗情况进行统计分析,在一定程度上影响研究的真实性及可靠性,尚需进一步增加研究样本量,做进一步研究分析。

综上所述,慢性咳嗽变异性哮喘急性发作患者 STAT1 和 IRF1 普遍呈高表达,这种指标水平的过表达可能参与了慢性咳嗽变异性哮喘的急性发作,临床可考虑通过检测慢性咳嗽变异性哮喘患者 STAT1 和 IRF1 蛋白表达水平,以预测患者急性发作风险,为早期防治提供科学依据。

#### 参考文献:

- [1] 龚琳婧,余君,朱蕾.白三烯在咳嗽变异性哮喘发病机制中的作用[J].中华结核和呼吸杂志,2019,42(3):219-222.
- [2] 丁珊,方声,叶秀霞.呼吸道病毒感染对哮喘患儿气道重塑与炎症反应的影响[J].中华医院感染学杂志,2019,29(4):625-627,640.
- [3] 王萍,张熊.血清  $\beta$  2-AR mRNA 和 NGF mRNA 水平检测在儿童支气管哮喘气道重塑中的应用价值[J].现代检验医学杂志,2017,32(5):69-73.
- [4] KOHANBASH G, CARRERA D A, SHRIVASTAV S, et al. Isocitrate dehydrogenase mutations suppress STAT1 and CD8+ T cell accumulation in gliomas [J]. The Journal of Clinical Investigation, 2017, 127(4): 1425-1437.
- [5] CHEN Zhihong, SU Xiaoqiong, PAN Jue, et al. Preventative administration of IL-27 improves airway inflammation of ovalbumin - induced asthma mice model via both STAT1 and GADD45 gamma/p38MAPK pathways[J]. European Respiratory Journal, 2016, 48 (s60):PA1097.
- [6] 陈凯鹏,林惠玲,张超,等.信号转导子和转录激活因子-1、干扰素调节因子-1及干扰素- $\gamma$ 在支气管哮喘儿童中的表达及其临床意义[J].中国小儿急救医学,2018,25(11):834-838.
- [7] DENG Songyun, ZHANG Lemeng, AI Yuhang, et al. Role of interferon regulatory factor-1 in lipopolysaccharide-induced mitochondrial damage and oxidative stress responses in macrophages[J]. Int J Mol Med, 40(4):1261-1269.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J].中华结核和呼吸杂志,2016,39(5):323-354.
- [9] 赵淑萍.穴位敷贴联合宣肺平嗽汤治疗小儿咳嗽变异性哮喘风邪犯肺证的效果及对患者炎症因子、免疫功能的影响[J].陕西中医,2019,40(7):954-956.
- [10] 王晟,陈乐.咳嗽变异性哮喘患儿布地奈德吸入剂与孟鲁斯特钠联合治疗对血清 IL-6, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  和 IgE 水平影响及作用机制研究[J].现代检验医学杂志,2019,34(1):137-141.
- [11] 孙婧怡,马礼兵.咳嗽变异性哮喘的发病机制及研究进展[J].实用医学杂志,2018,34(16):2803-2806.
- [12] BALLEGGER M, VAN LOOVEREN K, TIMMERMANS S, et al. Glucocorticoid receptor dimers control intestinal STAT1 and TNF-induced inflammation in mice[J]. the Journal of Clinical Investigation, 2018, 128(8):3265-3279.
- [13] LI Xiaquan, LI Xiaoning, LIANG Jingjing, et al. IRF1 up-regulates isg15 gene expression in dsRNA stimulation or CSFV infection by targeting nucleotides -487 to -325 in the 5' flanking region [J]. Mol Immunol,

- 2018, 94:153-165.
- [14] PIRAULT J, POLYZOS K A, PETRI M H, et al. The inflammatory cytokine interferon-gamma inhibits sortilin-1 expression in hepatocytes via the JAK/STAT pathway[J]. *European Journal of Immunology*, 2017, 47(11): 1918-1924.
- [15] 徐瑞敏, 陈志康, 甘惠玲, 等. 过表达 STAT1 与 CD74CD44 促进结肠癌细胞粘附和迁移的相关性[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(7):1094-1098.
- XU Ruimin, CHEN Zhikang, GAN Huiling, et al. Overexpression of STAT1 and CD74CD44 to promote adhesion and migration of colon cancer cells[J]. *J Pract Canc*, 2017, 32(7): 1094-1098.
- [16] 王玲, 黄佳. 五味子乙素调控 JAK2/STAT3 信号通路抑制心肌细胞氧化应激损伤[J]. *西部中医药*, 2020, 33(2):11-14.
- WANG Ling, HUANG Jia. Schisandrin B regulating JAK2/STAT3 signaling pathway in the inhibition of oxidative stress damage of myocardial cells [J]. *West Chin Med*, 2020, 33(2): 11-14.
- [17] KARWACZ K, MIRALDI E R, POKROVSKII M, et al. Critical role of IRF1 and BATF in forming chromatin landscape during type 1 regulatory cell differentiation[J]. *Nature Immunology*, 2017, 18(4): 412-421.
- [18] RUAN Baiye, CHEN Shannan, HOU Jing, et al. Two type II IFN members, IFN- $\gamma$  and IFN- $\gamma$  related (rel), regulate differentially IRF1 and IRF11 in zebrafish[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2017, 65:103-110.
- [19] 曹朝晖, 胡聪, 吴颢, 等. LIGHT 协同 IFN- $\gamma$  通过激活 STAT1 诱导 MIN6 细胞凋亡[J]. *免疫学杂志*, 2018, 34(10):843-849.
- CAO Zhaohui, HU Cong, WU Zhuan, et al. The combination of LIGHT and IFN- $\gamma$  induces MIN6 cells apoptosis via activating STAT1[J]. *Immun J*, 2018, 34(10): 843-849.
- 收稿日期: 2021-01-21  
修回日期: 2021-07-30

#### (上接第79页)

- [7] 李晨光, 阙嘉丽, 刘可嘉, 等. Netrin-1 对大鼠实验性脑梗死后同侧丘脑血脑屏障保护作用[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2017, 43(3):141-146.
- LI Chenguang, QUE Jiali, LIU Kejia, et al. Netrin-1 protects blood-brain barrier function in the ipsilateral thalamus following focal cerebral infarction in hypertensive rats [J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2017, 43(3):141-146.
- [8] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3)[J]. *the Journal of the American Medical Association*, 2016, 315(8): 801-810.
- [9] 葛许华, 缪红军. 脓毒症相关性脑病的预后与康复[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35(6):419-421.
- GE Xuhua, MIAO Hongjun. Prognosis and rehabilitation of sepsis-associated encephalopathy [J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2020, 35(6):419-421.
- [10] EHLE J, PETZOLD A, WITTSTOCK M, et al. The prognostic value of neurofilament levels in patients with sepsis-associated encephalopathy - A prospective, pilot observational study[J]. *PLoS One*, 2019, 14(1): 1-17.
- [11] 赵唱, 迟立君, 鞠婷. Netrin-1 在神经炎症中的作用[J]. *医学综述*, 2020, 26(23):4593-4598.
- ZHAO Chang, CHI Lijun, JU Ting. Roles of Netrin-1 in neuroinflammation [J]. *Medical Recapitulate*, 2020, 26(23):4593-4598.
- [12] CHEN Jianhao, DU Houwei, ZHANG Yixian, et al. Netrin-1 prevents rat primary cortical neurons from apoptosis via the DCC/ERK pathway[J]. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2017, 11(1): 387.
- [13] YANG Xiaosheng, LI Shiting, LI Bin, et al. Netrin-1 overexpression improves neurobehavioral outcomes and reduces infarct size via inhibition of the Notch1 pathway following experimental stroke[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2017, 95(9): 1850-1857.
- [14] XING Ying, LAI Jingbo, LIU Xiangyang, et al. Netrin-1 restores cell injury and impaired angiogenesis in vascular endothelial cells upon high glucose by PI3K/AKT-eNOS[J]. *Journal of Molecular Endocrinology*, 2017, 58(4): 167-177.
- [15] GUO Daoxia, ZHU Zhengbao, ZHONG Chongke, et al. Increased serum Netrin-1 is associated with improved prognosis of ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(4): 845-852.
- [16] CHEN Junhui, XUAN Yong, CHEN Yan, et al. Netrin-1 alleviates subarachnoid haemorrhage-induced brain injury via the PPAR  $\gamma$  /NF-KB signalling pathway[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, 23(3): 2256-2262.
- [17] 朱丹丹, 于健, 陆莹莹. 脓毒症相关性脑病的发病机制和潜在脑损伤标志物[J]. *实用休克杂志(中英文)*, 2019, 3(3):171-175.
- ZHU Dandan, YU Jian, LU Yingying. The pathogenesis and potential brain damage markers of sepsis associated encephalopathy [J]. *Journal of Practical Shock*, 2019, 3(3):171-175.
- [18] 冯清, 吴龙, 艾宇航, 等. 神经元特异性烯醇化酶、中枢神经特异蛋白与白细胞介素-6 在脓毒症相关性脑病中的诊断价值[J]. *中华内科杂志*, 2017, 56(10):747-751.
- FENG Qing, WU Long, AI Yuhang, et al. The diagnostic value of neuron-specific enolase, central nervous system specific protein and interleukin-6 in sepsis-associated encephalopathy[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2017, 56(10):747-751.
- [19] YAO Bo, ZHANG Lina, AI Yuhang, et al. Serum S100  $\beta$  is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: a prospective and observational study[J]. *Neurochemical Research*, 2014, 39(7): 1263-1269.
- [20] EHLE J, SALLER T, WITTSTOCK M, et al. Diagnostic value of NT-proCNP compared to NSE and S100B in cerebrospinal fluid and plasma of patients with sepsis-associated encephalopathy[J]. *Neuroscience Letters*, 2019, 692(1): 167-173.
- 收稿日期: 2021-05-07  
修回日期: 2021-06-23