急性缺血性脑卒中患者血清 Cav-1 和 GDF-15 表达水平及对预后的评估价值研究

李小琴，余广兰（宜宾市第一人民医院神经内科，四川宜宾 644000）

摘 要：目的 探讨血清陷窝蛋白 -1(Caveolin-1, Cav-1) 及生长分化因子 -15(growth differentiation factor-15, GDF-15) 水平在急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 中的表达及对预后的预测价值。**方法** 选取 2019 年 2 月～ 2021 年 6 月宜宾市第一人民医院神经内科收治的 156 例 AIS 患者作为观察组，根据美国国立卫生研究院卒中量表 (the National Institutes of Health Stroke Scale，NIHSS) 评分结果将其分为轻、中、重度组；根据脑梗死面积将其分为腔隙性、中等面积、大面积脑梗死组；根据出院 3 个月改良 Rankin 量表 (mRS) 评分结果将其分为预后良好组和预后不良组。另选取同期进行体检的 60 例健康者为对照组。比较各组血清 Cav-1 和 GDF-15 水平；采用受试者工作特征曲线 (ROC) 评估血清 Cav-1 和 GDF-15 水平对患者预后的预测价值。**结果** 观察组血清 Cav-1(22.78±4.54 ng/ml) 和 GDF-15 (790.90±76.75 pg/ml) 水平均高于对照组（8.51±2.52 ng/ml，410.51±37.58 pg/ml），差异有统计学意义 (t=22.997，36.699，均 P ＜ 0.05)。重度组、中度组和轻度组血清 Cav-1 (26.95±5.08 ng/ml，23.22±2.79 ng/ml 和 18.97±3.29ng/ml) 和 GDF-15 (839.82±96.62pg/ml，806.82±52.01pg/ml 和 728.45±54.70pg/ml) 表达水平依次降低，差异均有统计学意义 (F=50.667，33.847，均 P ＜ 0.05)。大面积梗死组、中等面积梗死组和腔隙性梗死组血清 Cav-1 (26.91±4.67ng/ml，22.66±2.98 ng/ml 和 18.95±3.15ng/ml) 和 GDF-15(847.38±84.92pg/ml，800.64±46.49pg/ml 和 717.99±54.56 pg/ml) 表达水平依次降低，差异均有统计学意义 (F=51.550，48.155，均 P ＜ 0.05)。预后不良组血清 Cav-1(25.88±3.69 ng/ml) 和 GDF-15 (828.52±74.32 pg/ml) 水平均高于对照组（20.62±3.77 ng/ml，764.74±67.25pg/ml），差异有统计学意义 (t=8.658，5.579，均 P ＜ 0.05)。Pearson 相关分析显示，AIS 患者血清 Cav-1 和 GDF-15 水平与 NIHSS 评分、脑梗死面积和 mRS 评分呈正相关 (r=0.496 ～ 0.715，均 P ＜ 0.05)；ROC 曲线表明，血清 Cav-1，GDF-15 和血清 Cav-1+GDF-15 预测 AIS 患者预后的曲线下面积 (AUC) 为 0.847，0.785 和 0.910，血清 Cav-1+GDF-15 的 AUC 高于血清 Cav-1 和 GDF-15(Z=5.396，7.853，均 P ＜ 0.05)，血清 Cav-1+GDF-15 预测 AIS 预后的敏感度和特异度分别为 87.6% 和 80.1%。**结论** AIS 患者血清 Cav-1 和 GDF-15 水平升高，并与病情严重程度及预后密切相关，两者联合检测可作为评估病情及预测预后的重要指标。

关键词：急性缺血性脑卒中；陷窝蛋白 -1；生长分化因子 -15
中图分类号：R743.3；R392.11 **文献标识码：**A **文章编号**:1671-7414（2022）04-118-06
doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2022.04.023

Expression Levels of Serum Cav-1 and GDF-15 and Their Prognostic Value in Patients with Acute Ischemic Stroke

LI Xiao-qin,YU Guang-lan

(Department of Neurology, the First People's Hospital of Yibin, Sichuan Yibin 644000*, China)*

Abstract: Objective To investigate the expression of serum Caveolin-1(Cav-1) and growth differentiation factor-15 (GDF-15) in acute ischemic stroke (AIS) and its prognostic value. **Methods** 156 patients with AIS in the First People's Hospital of Yibin were selected as the observation group.According to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), they were divided into mild, moderate and severe groups. According to the area of cerebral infarction, they were divided into lacunar, medium and large area cerebral infarction groups. According to the modified Rankin Scale (MRS) score of three months after discharge, they were divided into good prognosis group and poor prognosis group. Another 60 healthy persons who underwent physical examination at the same time were selected as the control group. The levels of serum Cav-1 and GDF-15 were compared. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the prognostic value of serum Cav-1 and GDF-15 levels. **Results** The levels of serum Cav-1 (22.78 ± 4.54 ng/ml) and GDF-15 (790.90 ± 76.75 pg/ml) in the observation group were higher than those in the control group（8.51 ± 2.52 ng/ml，410.51 ± 37.58 pg/ml）, the differences were statistically significant(t=22.997，36.699, all P ＜ 0.05).There were significant differences in serum Cav-1 (26.95 ± 5.08 ng/ml，23.22 ± 2.79

基金项目：宜兵市卫生健康委员会科研项目（2019352-25）。
作者简介：李小琴 (1987–)，女，硕士研究生，主治医师，研究方向：缺血性脑血管疾病，E-mail:wjljt11@163.com。
通讯作者：余广兰，副主任医师，E-mail:mingyangwsj8853@sina.com。

ng/ml, 18.97 ± 3.29ng/ml) and GDF-15 (839.82 ± 96.62pg/ml, 806.82 ± 52.01pg/ml, 728.45 ± 54.70pg/ml) decreased successively between severe group, moderate group and mild group the difference were statistically significant(F=50.667, 33.847, all $P < 0.05$). There were significant differences in serum Cav-1(26.91 ± 4.67ng/ml, 22.66 ± 2.98 ng/ml, 18.95 ± 3.15ng/ml) and GDF-15(847.38 ± 84.92pg/ml, 800.64 ± 46.49pg/ml, 717.99 ± 54.56 pg/ml) decreased successively between large area infarction group, medium area infarction group and lacunar infarction group, the differences were statistically significant(F=51.550, 48.155, all $P < 0.05$).The levels of serum Cav-1(25.88 ± 3.69 ng/ml) and GDF-15 (828.52 ± 74.32 pg/ml) in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group(20.62 ± 3.77 ng/ml, 764.74 ± 67.25pg/ml), the differences were statistically significant(t=8.658 ,5.579, all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the levels of serum Cav-1 and GDF-15 in patients with AIS were positively correlated with NIHSS score, cerebral infarction area and mRS score (r=0.496 ~ 0.715, all $P < 0.05$). The ROC curve showed that the area under the curve (AUC) of serum Cav-1, GDF-15 and serum Cav-1+GDF-15 in predicting the prognosis of AIS patients were 0.847, 0.785 and 0.910. The AUC of serum Cav-1+GDF-15 was higher than that of serum Cav-1 and GDF-15 (z=5.396, 7.853, all $P < 0.05$). The sensitivity and specificity of serum Cav-1 + GDF-15 were 87.6% and 80.1%, respectively. **Conclusion** The levels of serum Cav-1 and GDF-15 in patients with AIs are increased, which were closely related to the severity and prognosis. The combined detection of them can be used as an important index to evaluate the condition and predict the prognosis.

Keywords: acute ischemic stroke; caveolin-1; growth differentiation factor-15

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是一种常见脑血管疾病，具有发病急、进展快及预后差等特点，对患者生命健康造成严重威胁 [1-2]。目前 AIS 的相关医疗技术已经获得较大发展，但患者经治疗后发生预后不良情况的比例仍较高 [3]。因此，寻找良好的早期评估 AIS 患者预后的生物标志物并指导临床治疗，对改善预后具有重要临床意义。陷窝蛋白 -1(caveolin-1, Cav-1) 是一种参与构成陷窝的重要膜蛋白，其在炎性介质释放、动脉粥样硬化斑块的稳定性、血脑屏障的完整性及神经保护功能等脑血管病的病理生理学过程中发挥着重要作用 [4-5]。生长分化因子 -15(growth differentiation factor-15, GDF-15) 是一种应激反应蛋白，具有抗炎、促凋亡作用，还可参与缺血再灌注过程，在神经缺损功能评价中具有重要临床价值 [6]。影响 AIS 发生发展的因素较多，联合多个生物学指标对其预后进行评估可能具有更好的效果。本研究探讨血清 Cav-1，GDF-15 水平与 AIS 患者预后的关系，为 AIS 早期预后评估提供指导。

1 材料和方法

1.1 *研究对象* 选择 2019 年 2 月 ~ 2021 年 6 月宜宾市第一人民医院神经内科收治的 156 例 AIS 患者作为研究对象。纳入标准：年龄≥ 18 岁；均符合 AIS 诊断标准 [7]；均经头颅 CT 或 MRI 证实；均是首次脑卒中发作；发病 24h 内入院。排除标准：①既往有脑卒中史；②并发脑外伤者；③头颅恶性肿瘤或其他部位恶性肿瘤脑转移者；④存在出血性倾向者；⑤存在心、肝、肾等重要脏器功能不全者；⑥入组前接受过抗凝、抗血栓治疗者；⑦资料不完整者。156 例 AIS 患者中男性 86 例，女性 70 例，平均年龄 58.42 ± 8.75 岁；另选取同期医院体检健康者 60 例作为对照组，男性 35 例，女性 25 例，平均年龄 58.42 ± 8.75 岁。两组一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。根据美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分结果分组：NIHSS < 5 分者纳入轻度组，共 46 例；NIHSS 5 ~ 15 分者纳入中度组，共 76 例；NIHSS > 15 分纳入重度组，共 34 例。根据入院时脑梗死面积分组：梗死最大直径 <1.5cm 者纳入腔隙性梗死组（n=41），梗死最大直径 1.5 ~ 5cm 者纳入中等面积脑梗死组（n=75），梗死最大直径 >5cm 者纳入大面积脑梗死组（n=40）。根据出院 3 个月随访改良 Rankin 量表 (modified Rankin Scale, mRS) 评分分组：mRS ≤ 2 分者纳入预后良好组，共 92 例；mRS > 2 分者纳入预后不良组，共 64 例。本研究经医院道德伦理委员会批准通过，所有样品采集均取得患者及家属知情同意并签字。

1.2 *仪器与试剂* Cav-1，GDF-15 检测试剂盒购自美国 MyBioSource 公司。

1.3 *方法* 患者入组后清晨空腹抽取外周肘静脉血约 5 ml，3 000r/min 离心 10min，取上层血清于 –80℃ 冻存待用。采用酶联免疫吸附法检查血清 Cav-1 和 GDF-15 水平，操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 *统计学分析* 应用 SPSS22.0 统计软件进行统计学分析，计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 进行描述，两组比较采用 t 检验，多组间比较采用方差分析，进一步两两比较用 LSD-t 检验；采用 Pearson 相关分析 AIS 患者血清 Cav-1，GDF-15 水平与 NIHSS 评分、脑梗死面积、mRS 评分的相关性；采用 MedCalc v9.2.0.1 软件绘制血清 Cav-1，GDF-15 水平的受试者工作特征曲线 (receiver

operating characteristic curve, ROC)，比较曲线下面积 (area under curve, AUC)，评估其对预后的预测价值。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组和对照组血清 Cav-1，GDF-15 水平比较 观察组血清 Cav-1（22.78 ± 4.54 ng/ml），GDF-15（790.90 ± 76.75 pg/ml）水平高于对照组（8.51 ± 2.52 ng/ml, 410.51 ± 37.58 pg/ml），差异均有统计学意义 (t =22.997, 36.699，均 P < 0.05)。

2.2 不同神经缺损程度 AIS 患者血清 Cav-1，GDF-15 水平比较 见表 1。重度组患者血清 Cav-1，GDF-15 水平高于轻、中度组 (t=8.512，6.632，4.958，2.798, 均 P < 0.05)；中度组患者血清 Cav-1，GDF-15 水平高于轻度组 (t=7.529，7.855, 均 P < 0.05)，差异有统计学意义。

表 1 不同神经缺损程度 AIS 患者血清 Cav-1，GDF-15 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	重度组 (n=34)	中度组 (n=76)	轻度组 (n=46)	F	P
Cav-1(ng/ml)	26.95 ± 5.08	23.22 ± 2.79	18.97 ± 3.29	50.667	0.000
GDF-15(pg/ml)	839.82 ± 96.62	806.82 ± 52.01	728.45 ± 54.70	33.847	0.000

2.3 不同梗死面积 AIS 患者血清 Cav-1，GDF-15 水平比较 见表 2。大面积梗死组患者血清 Cav-1，GDF-15 水平高于中等面积梗死组和腔隙性梗死组 (t=5.936，3.820，9.011，8.179, 均 P < 0.05)；中等面积梗死组患者血清 Cav-1，GDF-15 水平高于腔隙性梗死组 (t=6.821，8.602, 均 P < 0.05)。

表 2 不同梗死面积 AIS 患者血清 Cav-1，GDF-15 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	大面积梗死组 (n=40)	中等面积梗死组 (n=75)	腔隙性梗死组 (n=41)	F	P
Cav-1(ng/ml)	26.91 ± 4.67	22.66 ± 2.98	18.95 ± 3.15	51.550	0.000
GDF-15(pg/ml)	847.38 ± 84.92	800.64 ± 46.49	717.99 ± 54.56	48.155	0.000

2.4 不同预后 AIS 患者血清 Cav-1，GDF-15 水平比较 预后不良组血清 Cav-1（25.88 ± 3.69 ng/ml），GDF-15（828.52 ± 74.32 pg/ml）水平高于预后良好组 (20.62 ± 3.77 ng/ml,764.74 ± 67.25 pg/ml), 差异均有统计学意义 (t=8.658, 5.579, 均 P < 0.05)。

2.5 AIS 患者血清 Cav-1，GDF-15 水平与 NIHSS 评分、脑梗死面积、mRS 评分的相关性分析 Pearson 相关分析显示，AIS 患者血清 Cav-1，GDF-15 水平与 NIHSS 评分、脑梗死面积、mRS 评分呈正相关 ($r_{Cav\text{-}1}$ =0.715，0.628，0.583；$r_{GDF\text{-}15}$ =0.593，0.496，0.629，均 P < 0.05)。

2.6 血清 Cav-1，GDF-15 水平对 AIS 患者预后的预测价值分析 见表 3。血清 Cav-1，GDF-15 水平 AIS 患者预后预测的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.847(95%CI=0.783~0.912) 和 0.785 (95%CI =0.708~0.861)。运用最佳阈值计算的敏感度分别为 82.8% 和 78.1%，特异度分别为 84.8% 和 78.3%。血清 Cav-1 与 GDF-15 联合检测对 AIS 患者预后预测的 AUC 为 0.910(95%CI=0.864~0.956)，敏感度和特异度分别为 87.6% 和 80.1%。血清 Cav-1+GDF-15 的 AUC 显著高于血清 Cav-1，GDF-15 (Z=5.396，7.853; P=0.002，0.000)。

表 3 血清 Cav-1，GDF-15 水平对 AIS 患者预后的预测价值

类别	AUC(95%CI)	Cut-off	敏感度（%）	特异度（%）
血清 Cav-1	0.847(0.783 ~ 0.912)	24.03mg/ml	82.8	84.8
血清 GDF-15	0.785(0.708 ~ 0.861)	802.14pg/ml	78.1	78.3
血清 Cav-1+GDF-15	0.910(0.864 ~ 0.956)		87.6	80.1

3 讨论

急性缺血性脑卒中（AIS）是由于脑的供血动脉狭窄或闭塞、脑供血不足导致的脑组织坏死，具有高致残率、高复发率及高病死率等特点，对人类健康造成严重影响 [8]。研究报道，AIS 患者经治疗后致残率仍有 50% 左右，病死率仍有 10% 左右 [9]。对 AIS 患者预后进行有效地评估并制定针对性治疗方案，可有效改善预后。研究报道，炎症反应在 AIS 的发生发展中扮演着重要角色，可对 AIS 患者的预后产生影响 [10]。因此，早期通过检测 AIS 患者血清相关细胞因子水平可对患者病情及预后进行有效评估。

Cav-1 是细胞陷窝的主要组成部分，在脑组织内主要在神经胶质细胞、神经内皮细胞及神经元上表达，在中枢神经系统内参与调控氧化应激反应、自由基形成、炎症反应及血脑屏障渗出，还能促进神经元突触再生及髓鞘修复 [11-12]。研究报道，在缺血 / 再灌注小鼠模型中，敲除 Cav-1 蛋白的小鼠的基质金属蛋白的表达高于未敲除的小鼠，紧密连接蛋白的表达低于未敲除的小鼠，敲除 Cav-1 蛋白的

小鼠再表达 Cav-1 蛋白后基质金属蛋白表达下降，紧密连接蛋白表达升高，表明了 Cav-1 蛋白可通过对紧密连接蛋白及基质金属蛋白的调控，从而起到保护血脑屏障的作用 [14]。研究报道，Cav-1 可通过调控 VEGF/bFGF/CD34 通路促进血管内皮细胞增殖及迁移，促进微血管形成 [15]。王晋雁等 [16] 研究报道，AIS 患者血清 Cav-1 高表达，且与梗死体积呈正相关。本研究结果显示，观察组血清 Cav-1 水平高于对照组 ($P < 0.05$)；不同神经缺损程度 AIS 患者血清 Cav-1 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；不同梗死面积 AIS 患者血清 Cav-1 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；Pearson 相关分析显示，AIS 患者血清 Cav-1 水平与 NIHSS 评分、脑梗死面积呈正相关 ($P < 0.05$)。结果表明，血清 Cav-1 水平与 AIS 密切相关，其水平可反映疾病严重程度。AIS 属于脑部血管性病变疾病，当脑梗死程度或面积更大，神经细胞因缺血缺氧造成损伤或坏死情况越严重，脑部炎症反应、血管病变程度越严重，血脑屏障内皮组织上的 Cav-1 表达上升，对血脑屏障发挥保护作用。

GDF-15 是转化生长因子 β - 超家族的成员之一，是一种应激反应蛋白 [17]。GDF-15 具有调控炎症反应、免疫应答和细胞凋亡、修复及生长等多种生物学功能 [18]。在正常生理条件下，GDF-15 仅在胎盘和前列腺中高表达，而在其他脏器及组织中低表达，但当肝、心脏及神经系统等脏器受炎症和缺氧等应激后，GDF-15 表达明显上升。研究报道，GDF-15 与动脉僵硬、动脉粥样硬化、内皮功能障碍等心脑血管疾病密切相关 [19]。王小雯等 [20] 研究报道，血清 GDF-15 水平随 AIS 患者病情程度的变化而上升，可作为 AIS 患者病情严重程度及预后评估的生物学标志物。张茜等 [21] 研究报道，AIS 患者血清 GDF-15 水平显著高于健康对照组，且与 NIHSS 评分呈正相关，血清 GDF-15 水平越高患者预后越差。本研究结果显示，观察组血清 GDF-15 水平高于对照组 ($P < 0.05$)；不同神经缺损程度 AIS 患者血清 GDF-15 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；不同梗死面积 AIS 患者血清 GDF-15 水平比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；Pearson 相关分析显示，AIS 患者血清 GDF-15 水平与 NIHSS 评分、脑梗死面积呈正相关 ($P < 0.05$)。结果表明，血清 GDF-15 水平与 AIS 的发生发展密切相关。

AIS 发生过程中会造成血脑屏障破坏，产生炎症反应会进一步损伤脑组织。研究报道，炎症细胞因子的表达水平与 AIS 患者预后密切相关，且 AIS 的预后与多个炎性细胞因子相关 [22]。尹克金等 [23] 研究报道，AIS 患者预后不良组血清 Cav-1 水平显著高于预后良好组。周静等 [24] 研究报道，AIS 患者预后不良组血清 GDF-15 水平显著高于预后良好组。本研究结果显示，预后不良组血清 Cav-1，GDF-15 水平高于预后良好组 ($P < 0.05$)；Pearson 相关分析显示，AIS 患者血清 Cav-1，GDF-15 水平与 mRS 评分呈正相关 ($P < 0.05$)。结果提示，血清 Cav-1，GDF-15 水平与 AIS 患者预后密切相关。本研究通过 ROC 曲线分析血清 Cav-1，GDF-15 水平对 AIS 患者预后的预测价值，结果显示，血清 Cav-1，GDF-15 水平及两者联合检测对 AIS 患者预后预测的 AUC 分别为 0.847，0.785 和 0.910，联合检测预测预后的 AUC 显著高于血清 Cav-1 和 GDF-15 单独检测，且敏感度和特异度均较高。结果表明，血清 Cav-1 和 GDF-15 检测对 AIS 患者预后具有较高的预测价值，两者联合检测对 AIS 患者预后的预测效能更高。因此，血清 Cav-1 和 GDF-15 水平较高的 AIS 患者需予以针对性的治疗，最大限度地避免不良预后的发生。

综上所述，AIS 患者急性期血清 Cav-1 和 GDF-15 水平显著升高，且与病情严重程度及预后密切相关，早期联合检测可作为临床评估病情及判断预后的重要生化标志物。

参考文献：

[1] 喻长莉 , 李建军 . 急性缺血性脑卒中患者血清 TIGAR mRNA 水平及其与预后的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志 , 2020, 28(7):589-593.
YU Changli, LI Jianjun. Serum TIGAR mRNA level in patients with acute ischemic stroke and its relationship with prognosis [J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2020,28(7):589-593.

[2] 韩光 . 外周血血小板参数对评估急性脑梗死患者生活能力改善的临床价值 [J]. 现代检验医学杂志 , 2020, 35(2): 119-123.
HAN Guang. Clinical value of platelet parameters in evaluating the improvement of life ability in patients with acute cerebral infarction [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35(2):119-123.

[3] 黄一伟 . 血清 irisin 在急性缺血性脑卒中患者预后评估中的临床价值 [J]. 中国全科医学 , 2019, 22(S1):85-88.
HUANG Yiwei. Clinical prognostic value of serum irisin in patients with acute ischemic stroke [J]. Chinese General Practice,2019,22(S1):85-88.

[4] 钟义良 , 张融融 , 黄思源 , 等 . 急性脑梗死患者血清陷窝蛋白 1 水平与早期神经功能恶化的关系 [J]. 上海交通大学学报 (医学版), 2017, 37(12): 1678-1681.
ZHONG Yiliang, ZHANG Rongrong, HUANG Siyuan, et al. Relationship between serum level of caveolin-1 and early neurological deterioration in patients with acute cerebral infarction [J]. Journal of Shanghai Jiaotong University(Medical Science), 2017,37(12):1678-1681.

[5] 许丽丽 , 曹辉 , 张尧 , 等 . 陷窝蛋白 -1 参与白蛋白改善蛛网膜下腔出血后血脑屏障通透性 [J]. 国际脑血管病杂志 , 2018, 26(3): 195-200.
XU Lili, CAO Hui, ZHANG Rao, et al. Caveolin-1 involvement of albumin in improving blood-brain barrier permeability after subarachnoid hemorrhage [J]. International Journal of Cerebrovascular Diseases, 2018,26(3):195-200.

[6] 岳海楠 , 董晓宇 , 仙剑非 . 生长分化因子 -15 与急性脑梗死关系的研究进展 [J]. 卒中与神经疾病 , 2017, 24(3): 258-261.
YUE Hainan, DONG Xiaoyu, XIAN Jianfei. Research progress on the relationship between growth differentiation factor-15 and acute cerebral infarction[J]. Stroke and Nervous Diseases, 2017, 24(3): 258-261.

[7] 国家卫生健康委员会急诊医学质控中心 , 中国医师协会急诊医师分会 , 世界中医药学会联合会急症专业委员会 . 中国急性缺血性脑卒中急诊诊治专家共识 [J]. 中国急救医学 , 2018, 38（4）: 281-287.
National Health Commission Emergency Medical Quality Control Center, Chinese Medical Doctor Association Emergency Medical Branch, World Federation of Chinese Medicine Societies Emergency Professional Committee. Expert consensus on emergency diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China [J].Chinese Journal of Critical Care Medicine, 2018, 38(4): 281-287.

[8] 张丽冉 , 李艳华 , 夏瑞雪 , 等 . 急性脑梗死患者血清 OPN, NLRP3 水平与神经损伤和预后的关系 [J]. 脑与神经疾病杂志 , 2021, 29(8): 502-506.
ZHANG Liran, LIYanhua, XIA Ruixue, et al. Relationship between serum OPN and NLRP3 levels and nerve injury and prognosis in patients with acute cerebral infarction [J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2021,29(8):502-506.

[9] XIE Dewei, XIANG Weiwei, WENG Yiyun, et al. Platelet volume indices for the prognosis of acute ischemic stroke patients with intravenous thrombolysis [J].International Journal of Neuroscience, 2019, 129(4): 344-349.

[10] 张勇 , 田仲兰 , 何改平 . 血清 CXCL12 和 IL-33 在急性缺血性脑卒中预后评估中的价值 [J]. 中国免疫学杂志 , 2017, 33(10):1540-1543.
ZHANG Yong, TIAN Zhonglan, HE Gaiping. Prognostic value of serum CXCL12 and IL-33 levels in patients with acute ischemic stroke [J]. Chinese Journal of Immunology,2017,33(10):1540-1543.

[11] KUO A, LEE M Y, YANG K, et al. Caveolin-1 regulates lipid droplet metabolism in endothelial cells via autocrine prostacyclin-stimulated, cAMP-mediated lipolysis[J]. J Biol Chem, 2018, 293(3):973-983.

[12] MIERKE J, CHRISTOPH M, AUGSTEIN A, et al. Influence of Caveolin-1 and endothelial nitric oxide synthase on adventitial inflammation in aortic transplantsitle[J]. Kardiologia polska, 2019, 78(2):124-130.

[13] 杜开先 , 李曼曼 , 张华玲 , 等 . 细菌性脑膜炎及病毒性脑炎患儿脑脊液陷窝蛋白 -1、基质金属蛋白酶 -9 及白细胞介素 -1β 的变化 [J] . 中华实用儿科临床杂志 ,2019,34 (10): 749-752.
DU Kaixian, LI Manman, ZHANG Hualing, et al. Changes of Caveolin-1, matrix metalloproteinase-9 and interleukin-1β in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis or viral encephalitis [J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2019,34(10):749-752.

[14] ZHAO Yun , PANG Qiongyi , LIU Meixia , et al. Treadmill exercise promotes neurogenesis in ischemic rat brains via caveolin-1/VEGF signaling pathways[J]. Neurochemical Research, 2017, 42(2):389-397.

[15] 黄素芬 , 易健 , 刘柏炎 . 陷窝蛋白 -1 与脑缺血后炎性反应 [J]. 国际脑血管病杂志 , 2016,24(3) :259-262.
HUANG Sufen, YI Jian, LIU Baiyan. Caveolin-1 and inflammation after cerebral ischemia [J]. International Journal of Cerebrovascular Diseases, 2016,24(3) :259-262.

[16] 王晋雁 , 焦丽萍 , 郝丽莎 , 等 . 血清 Cav-1,YKL-40 在急性脑梗死中的表达及其联合检测对预后的评估价值 [J]. 中国医师杂志 , 2021, 23(2): 231-235.
WANG Jinyan, JIAO Liping, HAO Lisha, et al. Expression of serum Cav-1 and YKL-40 in acute cerebral infarction and the value of combined detection in prognosis evaluation [J]. Journal of Chinese Physician, 2021,23(2) :231-235.

[17] HIJAZI Z, OLDGREN J, ANDERSSON U, et al. Growth-differentiation factor 15 and risk of major bleeding in atrial fibrillation: Insights from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) trial[J]. The American Heart Journal, 2017, 190(1): 94-103.

[18] 刘冬冬 , 梅岩艾 . 生长分化因子 -15 在神经系统、心血管疾病以及癌症进程中的作用 [J]. 生理学报 , 2017, 69(1):109-121.
LIU Dongdong, MEI Yanai. Effects of growth differentiation factor-15(GDF-15) on neurological systems, cardiovascular diseases, and cancer progression [J]. Acta Physiologica Sinica, 2017,69(1):109-121.

[19] 杨纪粉 , 卢婷婷 , 纪向虹 , 等 . 生长分化因子 15 的临床应用研究进展 [J]. 医学综述 , 2018, 24(23):4625-4629.
YANG Jifen, LU Tingting, JI Xianghong, et al. Research progress in clinical application of growth differentiation factor-15 [J]. Medical Recapitulate, 2018,24(23):4625-4629.

[20] 王小雯 . 血清骨桥蛋白、神经胶质纤维酸性蛋白及生长分化因子 15 水平在急性脑梗死患者神经损伤及预后评估中的应用价值 [J]. 新乡医学院学报 ,2019,36(5):479-482.
WANG Xiaowen. Application value of serum osteopontin, neurofibrillar acidic protein and growth differentiation factor 15 in the assessment of nerve injury and prognosis in patients with acute cerebral infarction [J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2019,36(5):479-482.

[21] 张茜 , 张波 , 朱武 . 老年急性脑梗死患者血清脂蛋白 a、生长分化因子 15 及 D- 二聚体水平变化及其诊断价值研究 [J]. 实用心脑肺血管病杂志 ,2019,27(8):56-61,67. （下转第 127 页）

on myeloid cells-1 level for predicting coronary plaque progression [J]. International Journal of Cardiovascular Disease,2016,43(5):303-306.

[8] 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 2018[J]. 中华神经科杂志 , 2018, 51(9): 666-682.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society, Chinese Medical Associations. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chinese Journal of Neurology,2018,51(9):666-682.

[9] WANG Wenzhi, JIANG Bin, SUN Haixin, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide Population-Based survey of 480 687 adults[J]. Circulation, 2017, 135(8): 759-771.

[10] 赵曼 , 赵雅 , 王禹 , 等 . 血清 HCY, Cys C 和 NT-proBNP 检测在急性脑梗死诊断及预后中的应用研究 [J]. 现代检验医学杂志 , 2019, 34(3): 70-73.
ZHAO Man,ZHAO Ya,WANG Yu,et al. Clinical application of serum HCY,Cys C and NT-proBNP joint detection in diagnosis and prognosis of acute cerebral infarction [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2019,34(3):70-73.

[11] KAMTCHUM-TATUENE J, JICKLING G C. Blood biomarkers for stroke diagnosis and management[J]. Neuromolecular Medicine, 2019, 21(4): 344-368.

[12] SHAN Yisi, NI Yaohui, GAO Zhiwei. Pannexin-1 channel regulates ATP release in epilepsy[J]. Neurochemical Research, 2020, 45(5): 965-971.

[13] GOOD M E, EUCKER S A, LI Jun, et al. Endothelial cell Pannexin1 modulates severity of ischemic stroke by regulating cerebral inflammation and myogenic tone[J]. JCI Insight, 2018, 3(6): 96272.

[14] WEI Ruili, BAO Wangxiao, HE Fangping, et al. Pannexin1 channel inhibitor (10panx) protects against transient focal cerebral ischemic injury by inhibiting RIP3 expression and inflammatory response in rats[J]. Neuroscience, 2020, 437: 23-33.

[15] 刘小曼 , 臧福才 , 郎明非 , 等. Pannexin-1 在急性缺血性脑卒中中的研究进展 [J]. 卒中与神经疾病 , 2020, 27(4): 542-545.
LIU Xiaoman, ZANG Fucai, LANG Mingfei, et al.Research progress of pannexin-1 in acute ischemic stroke[J]. Stroke and Nervous Diseases,2020,27(4):542-545.

[16] 刘美霞 , 周龙 . 缺血性脑卒中患者血清 Pannexin1 水平及其临床意义 [J]. 中国现代医学杂志 , 2020, 30(8): 110-113.
LIU Meixia, ZHOU Long. Serum Pannexin1 level in patients with ischemic stroke and its clinical significance [J]. China Journal of Modern Medicine,2020,30(8):110-113.

[17] PATOULIAS D, KALOGIROU M S, PATOULIAS I. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) and its soluble in the plasma form (sTREM-1) as a diagnostic biomarker in neonatal sepsis[J]. Folia Medica Cracoviensia, 2018, 58(2): 15-19.

[18] LIANG Yubin, SONG Pingping, ZHU Yunhui, et al. TREM-1-targeting LP17 attenuates cerebral ischemia-induced neuronal injury by inhibiting oxidative stress and pyroptosis[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020, 529(3): 554-561.

[19] XU Pengfei, ZHANG Xiaohan, LIU Qian, et al. Microglial TREM-1 receptor mediates neuroinflammatory injury via interaction with SYK in experimental ischemic stroke[J]. Cell Death & Disease, 2019, 10(8): 555.

[20] GUERRERO W R, GOLUBCZYK D, WALCZAK P. Thrombus imaging in acute stroke[J]. Stroke, 2019, 50(8): 1948-1949.

[21] WANG H M, GAO J H, LU J L. Pravastatin improves atherosclerosis in mice with hyperlipidemia by inhibiting TREM-1/DAP12[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2018, 22(15): 4995-5003.

[22] SOLANKI A, BHATT L K, Johnston TP. Evolving targets for the treatment of atherosclerosis[J].Pharmacol Ther,2018 ,187:1-12.

收稿日期 : 2021-07-22
修回日期 : 2021-11-13

（上接第 122 页）

ZHANG Qian, ZHANG Bo, ZHU Wu. Changes of serum levels of Lp(a),GDF-15 and D-dimer and their diagnostic value in elderly patients with acute cerebral infarction [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27(8):56-61,67.

[22] 崔伟 , 李爱华 , 孟宪举 , 等 . 中老年多发性脑梗死合并肺炎患者血小板参数及炎症指标分析 [J]. 中华医院感染学杂志 ,2019,29(14):2121-2124.
CUI Wei, LI Aihua, MENG Xianju, et al. Value of platelet parameters and inflammatory factors in diagnosis of pneumonia in middle-aged and elderly patients with multiple cerebral infarction [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2019,29(14):2121-2124.

[23] 尹克金 , 栾丽芹 , 王文斌 , 等 . 低血清陷窝蛋白 -1 预测急性缺血性卒中患者的转归不良 [J]. 国际脑血管病杂志 ,2016,24(8):699-703.
YIN Kejin, LUAN Liqin, WANG Wenbin, et al. Low caveolin-1 predicts the poor outcome in patients with acute ischemic stroke [J].International Journal of Cerebrovascular Diseases,2016,24(8):699-703.

[24] 周静 , 罗勇 , 姚珊 , 等 . 急性缺血性脑卒中患者血清 HCY, GDF-15, GFAP 水平与神经功能及预后的关系 [J]. 山东医药 ,2017,57(18):46-48.
ZHOU Jing,LUO Yong,YAO Shan,et al.Relationship between serum Hcy,GDF-15,GFAP levels and neurological function and prognosis in patients with acute ischemic stroke[J].Shandong Medical Journal, 2017, 57(18): 46-48.

收稿日期 :2021-08-21
修回日期 :2021-10-14