

脑血管病患者血清 PTGS2, CHI3L1 表达水平及与认知功能障碍的相关研究

曹娜, 辜蕊, 赵晓玲, 刘艳

(西南交通大学附属医院 / 成都市第三人民医院神经内科, 成都 610031)

摘要: 目的 研究血清前列腺素内过氧化物合酶 2 (prostaglandin-endoperoxide synthase 2, PTGS2) 和几丁质酶-3 样蛋白 1 (chitinase-3-like protein 1, CHI3L1) 水平与脑血管病所致认知功能障碍的相关性。方法 选取 2020 年 10 月~2022 年 10 月成都市第三人民医院收治的 96 例脑血管病住院患者为研究对象。记录患者基本临床资料, 酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 PTGS2 和 CHI3L1 水平, 患者依据有无认知功能障碍分为正常组 ($n=60$) 和障碍组 ($n=36$); 血清 PTGS2 和 CHI3L1 水平与空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 的相关性采用 Pearson 法分析; Logistic 回归模型判断血清 PTGS2 和 CHI3L1 是否可作为预测认知功能障碍的独立危险因素; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 根据曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分析血清 PTGS2 和 CHI3L1 表达水平对脑血管病患者认知功能障碍的预测价值。结果 与正常组比较, 障碍组血清 PTGS2 (29.30 ± 9.46 pg/ml vs 17.86 ± 5.40 pg/ml), CHI3L1 (13.04 ± 4.06 pg/ml vs 7.51 ± 2.66 pg/ml) 水平均升高, 差异有统计学意义 ($t=7.553, 8.065$, 均 $P < 0.05$); 多因素 Logistic 回归分析结果显示, FBG (OR=3.612, 95%CI: 2.324 ~ 5.614), Hcy (OR=2.584, 95%CI: 1.351 ~ 4.944), PTGS2 (OR=1.964, 95%CI: 1.194 ~ 3.231) 和 CHI3L1 (OR=1.556, 95%CI: 1.023 ~ 2.367) 是认知功能障碍的独立危险因素 (均 $P < 0.05$); PTGS2 与 FBG, Hcy 呈正相关 ($r=0.368, 0.551$, 均 $P < 0.05$), CHI3L1 与 FBG, Hcy 呈正相关 ($r=0.510, 0.376$, 均 $P < 0.05$)。ROC 曲线显示, PTGS2 预测认知功能障碍的 AUC 为 0.819, CHI3L1 预测认知功能障碍的 AUC 为 0.829, 二者联合预测认知功能障碍的 AUC 为 0.902, 高于二者单独预测 ($Z=2.089, 2.293$; $P=0.037, 0.021$), 其敏感度和特异度分别为 77.78%, 98.33%。结论 PTGS2 和 CHI3L1 在脑血管病认知功能障碍患者血清中高表达, 二者均与脑血管病患者认知功能障碍有关。

关键词: 脑血管病; 认知功能障碍; 前列腺素内过氧化物合酶 2; 几丁质酶-3 样蛋白 1

中图分类号: R743; R392.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 01-112-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.01.020

Expression Levels of Serum PTGS2 and CHI3L1 in Patients with Cerebrovascular Disease and Their Correlation with Cognitive Impairment

CAO Na, GU Rui, ZHAO Xiaoling, LIU Yan (Department of Neurology, the Third People's Hospital of Chengdu / Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum levels of prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (PTGS2), chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1) and cognitive impairment caused by cerebrovascular disease. **Methods** From October 2020 to October 2022, 96 inpatients with cerebrovascular diseases admitted to the Third People's Hospital of Chengdu were regarded as the study subjects. The basic clinical data of the patients were recorded, the serum levels of PTGS2 and CHI3L1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and these patients were grouped into normal group ($n=60$) and impaired group ($n=36$) based on the presence or absence of cognitive impairment. The correlation between serum PTGS2 and CHI3L1 levels and fasting blood glucose (FBG) and homocysteine (Hcy) was analyzed by Pearson method. Logistic regression model was used to determine whether serum PTGS2 and CHI3L1 were independent risk factors for predicting cognitive impairment. Receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the predictive value of CHI3L1 and serum PTGS2 expression level in cognitive impairment in patients with cerebrovascular disease was analyzed according to the area under the curve (AUC). **Results** Compared with the normal group, the levels of serum PTGS2 (29.30 ± 9.46 pg/ml vs 17.86 ± 5.40 pg/ml) and CHI3L1 (13.04 ± 4.06 pg/ml vs 7.51 ± 2.66 pg/ml) in the disorder group were increased, and the differences were statistically

基金项目: 成都市科技项目 (2019-YF09-00120-SN): 基于信息技术的老年痴呆全方位健康管理研究及应用示范; 四川省卫生健康委员会科研课题 (19PJ169): 非心源性缺血性脑血管病患者急性期的血压管理与卒中后认知功能障碍相关性的中长期随访研究。

作者简介: 曹娜 (1990-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 认知障碍, 脑血管病, E-mail: 550473658@qq.com。

通讯作者: 刘艳 (1967-), 女, 硕士, 主任医师, 研究方向: 认知障碍, E-mail: 408521577@qq.com。

significant ($t=7.553$, 8.065 , all $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that FBG (OR=3.612, 95%CI:2.324 ~ 5.614), Hcy (OR=2.584, 95%CI:1.351 ~ 4.944), PTGS2 (OR=1.964, 95%CI:1.194 ~ 3.231) and CHI3L1 (OR=1.556, 95%CI:1.023 ~ 2.367) were independent risk factors of cognitive impairment (all $P<0.05$). PTGS2 was positively correlated with FBG and Hcy ($r=0.368$, 0.551 , all $P<0.05$), and CHI3L1 was positively correlated with FBG and Hcy ($r=0.510$, 0.376 , all $P<0.05$). The ROC curve showed that the area under curve (AUC) of PTGS2 and CHI3L1 in predicting cognitive impairment was 0.819 and 0.829, respectively. The AUC of the combined prediction of cognitive impairment was 0.902, which was obviously higher than that of the independent prediction of the two ($Z=2.089$, 2.293 ; $P=0.037$, 0.021), with sensitivity and specificity of 77.78% and 98.33%, respectively. **Conclusion** PTGS2 and CHI3L1 were highly expressed in the serum of patients with cognitive impairment of cerebrovascular disease, indicating that both were related to cognitive impairment of patients with cerebrovascular disease.

Keywords: cerebrovascular disease; cognitive impairment; prostaglandin-endoperoxide synthase 2; chitinase-3-like protein 1

血管性认知障碍是指脑血管疾病导致智力下降的情况,可引起认知功能障碍。在血管性认知障碍涉及的多种机制中,脑小血管疾病可以说是导致认知功能障碍的最常见机制,且与中风无关^[1]。脑小血管疾病的特征是影响大脑小血管结构和功能异常,可造成认知能力下降^[2]。认知功能的下降会严重影响患者日常生活。因此寻找与认知功能障碍有关的指标十分重要。前列腺素内过氧化物合酶2 (prostaglandin-endoperoxide synthase2, PTGS2),也称为环氧化酶2 (cyclooxygenase 2, COX-2),是前列腺素 (prostaglandins, PGs) 产生的限速酶^[3]。COX-2 基因主要位于细胞的核膜中,因此PGs产物可以进入细胞核,调节靶基因的转录^[4]。与多种脑血管疾病,如阿尔兹海默症相关^[5]。大鼠甲壳质酶蛋白40(YKL-40),也称为几丁质酶-3样蛋白1 (chitinase 3-like protein1, CHI3L1),是一种分泌型糖蛋白,与多种神经系统疾病有关,如阿尔兹海默病 (Alzheimer's disease, AD)、多发性硬化及额颞叶痴呆等^[6]。目前尚无血清PTGS2, CHI3L1水平与脑血管病所致认知功能障碍关系的相关研究,本研究通过检测脑血管病患者血清PTGS2和CHI3L1水平,并分析二者与认知功能障碍的关系,旨在预防认知功能障碍的发生。总结如下:

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2020年10月~2022年10月成都市第三人民医院收治的96例脑血管病住院患者为研究对象,其中男性50例,女性46例,平均年龄 63.72 ± 12.66 岁,平均BMI $22.69 \pm 2.87\text{kg/m}^2$ 。纳入标准:①符合《中国脑小血管病诊治专家共识2021》^[7]标准,并结合头颅磁共振确诊;②发病前无认知功能障碍;③患者及家属知情同意。排除标准:①其他原因致认知功能障碍;②急性脑血管病(病程 ≤ 4 周);③有直径 $>1.5\text{cm}$ 的非腔隙性脑梗死;④其他脑部病变;⑤恶性肿瘤;⑥严重精神疾病或视听障碍;⑦无法配合研究或临床资料缺失。本研究获医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 离心机(赛默飞世尔科技有限公司),西门子全自动生化分析仪ADVIA2400, PTGS2和CHI3L1酶联免疫吸附法试剂盒(上海酶联生物)。

1.3 方法

1.3.1 脑血管病诊断:腔隙性脑梗死(lacunar infarction, LIs)、脑白质高信号(white matter hyperintensities, WMHs)、脑微出血(cerebral microbleeds, CMBs)、血管周围间隙扩大(virchow-robin spaces, VRS)诊断标准参照《中国脑小血管病诊治专家共识2021》,影像结果由2名5年以上工作经验的专业医师盲法分析,意见分歧时讨论共同决定。

1.3.2 临床资料收集:记录患者基本临床资料,包括年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、既往史[糖尿病、高血压、腔隙性梗死或短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)及房颤等],检测患者血压(收缩压、舒张压),全自动生化分析仪检测三酰甘油(triacylglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿酸和同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)。

1.3.3 血清PTGS2, CHI3L1水平检测:患者入组翌日清晨抽取空腹静脉血6ml, 4°C , 3 000r/min的速度离心10min去除杂质,取上层血清,置于 -80°C 保存。取2ml以酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清PTGS2和CHI3L1水平,操作步骤遵守试剂盒说明书。

1.3.4 认知功能障碍评估:脑血管病所致认知功能障碍判断标准:符合《脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南2019》^[8],并结合简易神经状态量表(mini-mental state examination, MMSE), MMSE评分 <27 分为正常组($n=60$), MMSE评分 ≥ 27

分为障碍组 ($n=36$)。

1.3.5 Logistic 回归分析: 将 PTGS2, CHI3L1 作为变量进行多因素 Logistic 回归分析, 判断二者是否可作为预测认知功能障碍的独立危险因素。

1.3.6 绘制 ROC 曲线: 根据测量所得 PTGS2, CHI3L1 表达水平绘制受试者工作特征 (receiver operator characteristic curves, ROC) 曲线, 并计算曲线下面积 (area under the curve, AUC)、诊断阈值、敏感度和特异度, 进而来判断 PTGS2, CHI3L1 表达水平对认知功能障碍的预测价值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 软件包进行数据处理, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 采用 χ^2 检验。服

从正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两两比较采用独立样本 t 检验。相关性分析用 Pearson 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 正常组与障碍组一般资料对比 见表 1。正常组与障碍组糖尿病、高血压、腔隙性梗死或 TIA 史、房颤、收缩压、舒张压、TC, TG, LDL-C, HDL-C, Scr 及尿酸之间差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$) ; 障碍组 FBG, Hcy, PTGS2 和 CHI3L1 水平均显著高于正常组, 差异有统计学意义 (均 $P<0.05$) 。

表 1 正常组与障碍组一般资料对比 [($\bar{x} \pm s$) , $n(\%)$]				
项目	正常组 ($n=60$)	障碍组 ($n=36$)	t/χ^2	P
糖尿病 (有 / 无)	7/53	9/27	2.880	0.090
高血压 (有 / 无)	9/51	11/25	3.301	0.069
腔隙性梗死或 TIA 史 (有 / 无)	17/43	15/21	1.800	0.180
房颤 (有 / 无)	5/55	7/29	2.540	0.111
收缩压 (mmHg)	137.25 \pm 47.86	138.56 \pm 53.69	0.124	0.902
舒张压 (mmHg)	80.17 \pm 15.34	81.72 \pm 16.54	0.465	0.643
TC (mmol/L)	5.11 \pm 0.34	5.08 \pm 0.42	0.383	0.703
TG (mmol/L)	1.97 \pm 0.25	1.95 \pm 0.23	0.391	0.697
LDL-C (mmol/L)	2.03 \pm 0.31	2.06 \pm 0.41	0.406	0.686
HDL-C (mmol/L)	1.61 \pm 0.63	1.54 \pm 0.53	0.558	0.578
FBG (mmol/L)	5.86 \pm 0.34	7.86 \pm 0.56	21.803	< 0.001
Scr (μ mol/L)	71.34 \pm 13.64	73.26 \pm 18.15	0.589	0.558
尿酸 (μ mol/L)	308.24 \pm 72.51	309.62 \pm 85.67	0.084	0.933
Hcy (μ mol/L)	17.28 \pm 3.75	25.16 \pm 5.67	8.196	< 0.001
PTGS2 (pg/ml)	17.86 \pm 5.40	29.30 \pm 9.46	7.553	< 0.001
CHI3L1 (pg/ml)	7.51 \pm 2.66	13.04 \pm 4.06	8.065	< 0.001

2.2 多因素 Logistic 回归分析脑血管病患者认知功能障碍的影响因素 见表 2。以脑血管病患者是否有认知功能障碍为因变量 (正常 =0, 障碍 =1) , 以 FBG, Hcy, PTGS2, CHI3L1 为自变量 (连续变量)

进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, FBG, Hcy, PTGS2 和 CHI3L1 是认知功能障碍的独立危险因素 (均 $P < 0.05$) 。

表 2 多因素 Logistic 回归分析脑血管病患者认知功能障碍的影响因素						
因素	回归系数	标准误	Wald	P 值	OR	95%CI
FBG	1.284	0.225	32.579	< 0.001	3.612	2.324 ~ 5.614
Hcy	0.949	0.331	8.226	0.004	2.584	1.351 ~ 4.944
PTGS2	0.675	0.254	7.062	0.008	1.964	1.194 ~ 3.231
CHI3L1	0.442	0.214	4.268	0.039	1.556	1.023 ~ 2.367

2.3 脑血管病患者血清 PTGS2, CHI3L1 与 FBG, Hcy 相关性分析 PTGS2 与 FBG, Hcy 呈正相关 ($r=0.368, 0.551$, 均 $P<0.05$) , CHI3L1 与 FBG,

Hcy 呈正相关 ($r=0.510, 0.376$, 均 $P<0.05$) 。

2.4 血清 PTGS2, CHI3L1 及二者联合预测脑血管病患者认知功能障碍的价值 见表 3, 图 1。ROC

曲线显示, PTGS2 预测认知功能障碍的 AUC 为 0.819, 截断值为 23.27 pg/ml, 其敏感度、特异度分别为 77.78%, 80.00%; CHI3L1 预测认知功能障碍的 AUC 为 0.829, 截断值为 10.88 pg/ml, 其敏感

度、特异度分别为 72.22%, 85.00%; 二者联合预测认知功能障碍的 AUC 为 0.902, 高于二者单独预测 ($Z=2.089, 2.293; P=0.037, 0.021$), 其敏感度、特异度分别为 77.78%, 98.33%。

表 3 血清 PTGS2, CHI3L1 及二者联合对脑血管病患者认知功能障碍的预测价值

项目	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	截断值
PTGS2	0.819	0.728 ~ 0.891	77.78	80.00	0.578	23.27 pg/ml
CHI3L1	0.829	0.739 ~ 0.899	72.22	85.00	0.572	10.88 pg/ml
联合	0.902	0.824 ~ 0.953	77.78	98.33	0.761	-

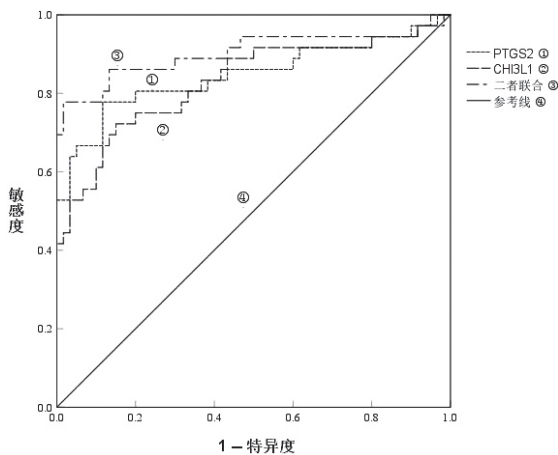


图 1 血清 PTGS2, CHI3L1 及二者联合预测脑血管病患者认知功能障碍的 ROC 曲线

3 讨论

脑小血管疾病是造成认知功能障碍的常见原因, 认知功能障碍早期症状隐匿、易被忽视, 通常以逐步渐进的模式出现, 进展缓慢, 并影响大脑处理速度、复杂注意力和额叶执行功能^[9], 一旦确诊通常已发展为不可逆转的痴呆, 常对患者的日常生活造成负面影响。随着医学技术的发展, 血清因子生物标志物在临床上的研究及应用越来越普遍, 血清因子常因其高特异度用于疾病的诊断。与脑小血管病有关的血清因子近年来研究也越来越多, 如黄刚等^[10]发现血清皮质醇与老年脑小血管负担呈正相关, 可能是认知功能损害的潜在因素, 赵振华等^[11]表明机体维生素 D 的减少与脑小血管严重程度有关, 但关于评估认知功能障碍发生方面的血清因子的研究较少, 因此寻找可能用于评估脑小血管疾病认知功能障碍发生情况的生物标志物对于病情的早期发现十分重要。

环氧化酶 (COX) 是一种氧化还原酶, 是多种脑小血管病相关炎症因子, 是具有氧化酶和过氧化氢酶活性的双功能酶^[12]。也是前列腺素 (PGs)、血栓烷 A2 (thromboxane A2, TXA2) 和花生四烯酸代谢的关键酶。前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 参与炎症, TXA2 参与血小板聚集和血管收缩^[13]。目前在人体中有两种形式的 COX: COX-1

和 COX-2, COX-2 是诱导型, 可被细胞因子、生长因子和激素高度诱导, 如癌基因、细胞因子、生长因子、内毒素、致癌物、催化 PGE2, 它仅在细胞参与炎症或肿瘤的生理和病理过程时高表达, 介导炎症反应^[14]。认知能力下降常由相互作用的神经退行性和血管通路驱动, 其中脑小血管疾病起了重要作用。COX-2 的激活被认为是大脑中神经炎症的促发因素, 已知大脑中的神经炎症过程会导致神经元损伤, 可能因此导致认知能力下降^[15], ZHU 等^[16]发现, 癫痫小鼠模型表现出 COX-2 及其主要产物 PGE2 水平的增加, 以及海马中的神经炎症和神经元损伤, 对 COX-2 的药理学抑制显著减少了海马神经炎症和神经元损伤, 并减轻小鼠的认知功能障碍。本研究首先分析前列腺素内过氧化物合酶 2 (PTGS2) 在脑血管病患者中的表达情况, 发现血清 PTGS2 在障碍组血清中表达水平高于正常组, 提示 PTGS2 可能与脑血管病患者认知功能障碍的发生有关, 继而进行了多因素分析, 结果发现 PTGS2 是脑血管病患者出现认知功能障碍的影响因素, 进一步说明了 PTGS2 可能参与了脑血管病患者认知功能障碍的发生过程, 推测与 COX-2/PGE2 信号通路介导神经炎症和神经元损伤认知功能障碍有关^[16]。为探究 PTGS2 应用于脑血管病患者的实际临床价值, 采用了 ROC 曲线分析, 结果显示, PTGS2 预测认知功能障碍的 AUC 为 0.819, 具有一定价值, 但敏感度特异度均不高, 因此需结合其他指标共同预测。

数据表明, 较高水平的神经炎症和脑血管生物标志物与认知能力下降有关^[17]。大鼠甲壳质酶蛋白 40 (YKL-40) 又称几丁质酶-3 样蛋白 1 (CHI3L1), 是一种分泌型糖蛋白, 在中枢神经系统中由小胶质细胞和星形胶质细胞表达, 并且被认为是阿尔茨海默病 (AD) 中最有希望的神经炎症生物标志物之一, 较高的 CHI3L1 参与神经炎症和神经变性之间的联系^[18], 研究表明, CHI3L1 在多种以神经炎症为特征的神经退行性疾病中上升, 是诊断神经退行性疾病、基于血液的临床可靠生物标志物^[19]。在本研究

中, 障碍组血清 CHI3L1 水平显著高于正常组, 且多因素分析结果表明, CHI3L1 亦是认知功能障碍的影响因素, 提示 CHI3L1 可能也参与了脑血管病患者认知功能障碍的发生过程, 分析原因, 在脑血管疾病患者中, 反应性星形胶质细胞亚群在血液中释放脑源性 CHI3L1, 增加神经炎症, 加剧神经病变, 导致认知功能障碍的发生^[20]。

田婧等^[21]研究表明, Hcy 水平升高是脑血管疾病患者出现认知功能障碍的危险因素, 与本研究结果相似, 可能是高水平的 Hcy 抑制一氧化碳的合成、释放, 造成血管内皮细胞损伤及功能障碍, 使血脑屏障和脑部血流异常, 本研究中, 障碍组血清 PTGS2, CHI3L1 与 Hcy 正相关, 提示 PTGS2, CHI3L1 均可能与 Hcy 共同调节脑血管病患者的脑部血流异常状况, 并与认知功能障碍的发生密切相关。ROC 曲线显示, 血清 PTGS2, CHI3L1 联合对认知功能障碍预测的 AUC 为 0.902, 提示血清 PTGS2, CHI3L1 联合预测脑血管病患者认知功能障碍的价值较高, 具有一定的临床应用价值。

综上所述, PTGS2, CHI3L1 在脑血管病认知功能障碍患者血清中高表达, 二者均与脑血管病患者认知功能障碍有关, 且二者联合对脑血管病发生认知功能障碍具有一定的预测价值。

参考文献:

- [1] 秦琪, 唐毅, 曲怡达, 等. 利用弥散张量成像技术观察小血管病所致非痴呆型血管性认知障碍患者白质结构损害与认知下降的关系 [J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(3): 373-384.
- [2] QIN Qi, TANG Yi, QU Yida, et al. Study on the association between white matter connectivity changes and cognitive deficits in vascular cognitive impairment no dementia using diffusion tensor imaging [J]. Journal of Capital Medical University, 2021, 42(3): 373-384.
- [3] 张泽阳, 王倩, 陈卓友. 脑小血管病影像学特征及其总体负荷与血管性认知障碍关系的研究进展 [J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19(9): 642-647.
- [4] ZHANG Zeyang, WANG Qian, CHEN Zhuoyou. Research progress on the relationship between imaging characteristics and overall burden of cerebral small vessel disease and vascular cognitive impairment [J]. Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases, 2022, 19(9): 642-647.
- [5] ANAMTHATHMAKULA P, WINUTHAYANON W. Prostaglandin-endoperoxide synthase 2(PTGS2) in the oviduct: roles in fertilization and early embryo development [J]. Endocrinology, 2021, 162(4): 1-14.
- [6] LÓPEZ D E, BALLAZ S J. The role of brain cyclooxygenase-2 (COX-2) beyond neuroinflammation: neuronal homeostasis in memory and anxiety [J]. Molecular Neurobiology, 2020, 57(12): 5167-5176.
- [7] TYAGI A, KAMAL M A, PODDAR N K. Integrated pathways of COX-2 and mTOR: roles in cell sensing and Alzheimer's disease [J]. Frontiers in Neuroscience, 2020, 14: 693.
- [8] LANANNA B V, MCKEE C A, KING M W, et al. Chi3l1/YKL-40 is controlled by the astrocyte circadian clock and regulates neuroinflammation and Alzheimer's disease pathogenesis [J]. Science Translational Medicine, 2020, 12(574): eaax3519.
- [9] 中国研究型医院学会脑小血管病专业委员会《中国脑小血管病诊治专家共识》编写组. 中国脑小血管病诊治专家共识 2021 [J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(7): 716-726.
- [10] Cerebral Small Vessel Disease Professional Committee Consensus Writing Group, Chinese Research Hospital Association. Chinese consensus on diagnosis and therapy of cerebral small vessel disease 2021 [J]. Chinese Journal of Stroke, 2021, 16(7): 716-726.
- [11] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 脑小血管病认知功能障碍诊疗指南中国撰写专家组, 彭丹涛. 脑小血管病相关认知功能障碍中国诊疗指南 (2019) [J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(4): 345-354.
- [12] Geriatric Neurology Group, Chinese Society of Geriatrics, Clinical Practice Guideline for Cognitive Impairment of Cerebral Small Vessel Disease Writing Group. Clinical practice guideline for cognitive impairment of cerebral small vessel disease of China (2019) [J]. Chinese Journal of Geriatrics, 2019, 38(4): 345-354.
- [13] 张春丽, 张颖, 李璐, 等. 脑小血管病患者血清 CTRP1 和同型半胱氨酸水平对血管性轻度认知障碍预测价值的研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1): 182-185, 194.
- [14] ZHANG Chunli, ZHANG Ying, LI Lu, et al. Study on the predictive value of serum CTRP1 and homocysteine levels in patients with cerebral small vessel diseases in vascular mild cognitive impairment [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1): 182-185, 194.
- [15] 黄刚, 王倩, 杨寻, 等. 血清皮质醇对老年脑小血管病患者认知功能损害的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(2): 273-276.
- [16] HUANG Gang, WANG Qian, YANG Xun, et al. Effects of serum cortisol on cognitive impairment in elderly patients with small cerebral vascular disease [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2023, 43(2): 273-276.
- [17] 赵振华, 潘楚维, 程琼. 血清 25 羟基维生素 D 与脑小血管病的相关性分析 [J]. 福建医科大学学报, 2022, 56(6): 504-509, 515.
- [18] ZHAO Zhenhua, PAN Chuzhui, CHENG Qiong. Correlation analysis between serum 25 hydroxyvitamin D and cerebral small vascular disease [J]. Journal of Fujian Medical University, 2022, 56(6): 504-509, 515.
- [19] CHAUHAN G, ROY K, KUMAR G, et al. Distinct influence of COX-1 and COX-2 on neuroinflammatory response and associated cognitive deficits during high altitude hypoxia [J]. Neuropharmacology, 2019, 146: 138-148.
- [20] ZHU Liyuan, ZHANG Yuze, GUO Ziyi, et al. Cardiovascular biology of prostanoids and drug

- discovery[J]. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2020, 40(6): 1454-1463.
- [14] ZHAO Lei, FANG Jinghuan, ZHOU Muke, et al. Interaction between COX-1 and COX-2 increases susceptibility to ischemic stroke in a Chinese population[J]. *BMC Neurology*, 2019, 19(1): 291.
- [15] WANG Y B, CHEN Z, LI J, et al. Parecoxib improves the cognitive function of POCD rats via attenuating COX-2[J]. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 2019, 23(11): 4971-4979.
- [16] ZHU Xinjian, YAO Yuanyuan, YANG Jiurong, et al. COX-2-PGE2 signaling pathway contributes to hippocampal neuronal injury and cognitive impairment in PTZ-kindled epilepsy mice [J]. *International Immunopharmacology*, 2020, 87: 106801.
- [17] IADECOLA C, GOTTESMAN R F. Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension[J]. *Circulation Research*, 2019, 124(7): 1025-1044.
- [18] MAVROUDIS I, CHOWDHURY R, PETRIDIS F, et al. YKL-40 as a potential biomarker for the differential diagnosis of alzheimer's disease[J]. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 2021, 58(1): 60.
- [19] NORDENG K, KIRSEBOM B E, HENJUM K, et al. Glial activation and inflammation along the Alzheimer's disease continuum[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 46.
- [20] VILLAR-PIQUÉ A, SCHMITZ M, HERMANN P, et al. Plasma YKL-40 in the spectrum of neurodegenerative dementia[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 145.
- [21] 田婧, 白永杰, 尤爱民. 血清 Hcy, SAA 和 MCP-1 在脑梗死后血管性认知功能障碍患者血清中的表达及意义 [J]. *广东医学*, 2021, 42(7): 810-813.
- TIAN Jing, BAI Yongjie, YOU Aimin. The expression and clinical value of serum Hcy, SAA and MCP-1 in vascular cognitive dysfunction after cerebral infarction [J]. *Guangdong Medical Journal*, 2021, 42(7): 810-813.
- 收稿日期: 2023-02-03
修回日期: 2023-09-20

(上接第94页)

- [8] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症 / 脓毒性休克急诊治疗指南 (2018)[J]. *感染·炎症·修复*, 2019, 20(1): 3-22.
- CAO Yu, CHAI Yanfen, DENG Ying, et al. Emergency treatment guidelines for sepsis/septic shock in China (2018)[J]. *Infection Inflammation Repair*, 2019, 20(1): 3-22.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症 / 脓毒性休克治疗指南 (2014)[J]. *中华危重病急救医学*, 2015(6): 401-426.
- Critical Care Medicine Society of the Chinese Medical Association. Treatment guidelines for severe sepsis/septic shock in China(2014)[J]. *Chinese Critical Care Medicine*, 2015(6): 401-426.
- [10] GBD 2019 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2022, 400(10369): 2221-2248.
- [11] SPINNEN J, FRÖHLICH K, SINER N, et al. Therapies with CCL25 require controlled release via microparticles to avoid strong inflammatory reactions[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 83.
- [12] WANG Yuming, JI Ran, CHEN Weiwei, et al. Paclitaxel alleviated sepsis-induced acute lung injury by activating MUC1 and suppressing TLR-4/NF- κ B pathway[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2019, 13: 3391-3404.
- [13] KORBECKI J, KOJDER K, BARCZAK K, et al. Hypoxia alters the expression of CC chemokines and CC chemokine receptors in a Tumor-A literature review[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(16): 5647.
- [14] XIA Demeng, WANG Sheng, LIU Anwei, et al. CCL25 inhibition alleviates sepsis-induced acute lung injury and inflammation[J]. *Infection and Drug Resistance*, 2022, 15: 3309-3321.
- [15] LÓPEZ-PACHECO C, SOLDEVILA G, DU PONT G, et al. CCR9 is a key regulator of early phases of allergic airway inflammation[J]. *Mediators of Inflammation*, 2016, 2016: 3635809.
- [16] YANG Jin, WANG Ying, LIU Hui, et al. C2-ceramide influences alveolar epithelial barrier function by downregulating Zo-1, occludin and claudin-4 expression[J]. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 2017, 27(4): 293-297.
- [17] LIND-HOLM MOGENSEN F, SCAFIDI A, POLI A, et al. PARK7/DJ-1 in microglia: implications in Parkinson's disease and relevance as a therapeutic target[J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 95.
- [18] AMATULLAH H, SHAN Yuexin, BEAUCHAMP B L, et al. DJ-1/PARK7 impairs bacterial clearance in sepsis[J]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2017, 195(7): 889-905.
- [19] GUPTA S, AMATULLAH H, TSOPORIS J N, et al. DJ-1 binds to Rubicon to impair LC-3 associated phagocytosis[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2022, 29(10): 2024-2033.
- [20] LIU Xiaowei, MA Tao, CAI Quan, et al. Elevation of serum PARK7 and IL-8 levels is associated with acute lung injury in patients with severe sepsis/septic shock[J]. *Journal of Intensive Care Medicine*, 2019, 34(8): 662-668.
- 收稿日期: 2023-08-02
修回日期: 2023-09-11