

易行、快捷、准确可靠的临床常规检测试剂盒而且价格便宜,可以在临床实验室中得到广泛的使用,尤其适用于心血管疾病患者的预防、诊断和治疗监测。

### 参考文献

- 1 Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(6): 5126-5134
- 2 Seyedian SM, Ahmadi F, Dabagh R, *et al*. Relationship between high-sensitivity C-reactive protein serum levels and the severity of coronary artery stenosis in patients with coronary artery disease[J]. *ARYA Atheroscler*, 2016, 12(5): 231-237
- 3 Anderson JL, Adams CD, Antman EM, *et al*. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(23): 179-347
- 4 CLSI. EP05-A3 Evaluation of precision of quantitative measurement procedures, 3rd Edition[S]. Wayne, PA: CLSI, 2014
- 5 CLSI. EP17-A2 Evaluation of detection capability for clinical laboratory measurement procedures, 2nd Edition[S]. Wayne, PA: CLSI, 2012
- 6 CLSI. EP6-A Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures: A statistical approach; Approved Guideline[S]. Wayne,

PA: CLSI, 2003

- 7 Vashist SK, Venkatesh AG, Schneider M, *et al*. Bioanalytical advances in assays for C-reactive protein[J]. *Biotechnol Adv*, 2016, 34(3): 272-290
- 8 王建军,叶云,高红艳,等. 急性冠脉综合征患者 LPA hs-CRP 和 HCY 水平的临床研究[J]. *中国急救医学*, 2012, 32(10): 877-880
- 9 Huang XY, Wang AX, Liu XX, *et al*. Association between high-sensitivity C-reactive protein and prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis[J]. *Atherosclerosis*, 2016, 246(2016): 44-49
- 10 Ridker PM. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(6): 712-723
- 11 Seven E, Husemoen LL, Sehested TS, *et al*. Adipocytokines, C-reactive protein, and cardiovascular disease: a population-based prospective study[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e128987:1-14
- 12 Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, *et al*. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(5): 397-408
- 13 徐丽萍. C 反应蛋白试剂性能验证的实验研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(22): 3061-3062
- 14 CLSI. EP09-A3 Measurement procedure comparison and bias estimation using patient samples, 3rd Edition[S]. Wayne, PA: CLSI, 2013

(收稿日期:2017-06-20)

(修回日期:2017-07-01)

## 急性缺血性脑卒中发病早期血清脑红蛋白和 HIF-1 $\alpha$ 水平变化及意义

蒋瑞冲 王琦伟 徐 救 许春立 许文杰

**摘 要** **目的** 检测急性缺血性脑卒中患者早期血清 NGB 和 HIF-1 水平,并评估两者与患者神经损伤程度及预后的关系。**方法** 研究纳入 2011 年 6 月~2015 年 6 月期间的 60 例急性缺血性脑卒中患者及 60 例健康对照组志愿者。于发病后 24、48、72、96h 血清 NGB 及 HIF-1 $\alpha$  水平进行检测,与健康对照组志愿者进行比较。同时分析急性缺血性脑卒中患者血清 NGB 及 HIF-1 $\alpha$  水平峰值与脑梗死体积、NIHSS 评分及预后的关系。**结果** AIS 患者发病后 24h 可见血清 NGB 水平( $16.43 \pm 1.09 \mu\text{g/ml}$ )和 HIF-1 $\alpha$  水平( $233.90 \pm 26.30 \mu\text{g/ml}$ )显著高于对照组(NGB: $10.18 \pm 1.01 \mu\text{g/ml}$ , HIF-1 $\alpha$ : $121.00 \pm 35.5 \mu\text{g/ml}$ ),之后持续升高,NGB 水平于发病后 72h 达峰( $20.50 \pm 1.83 \mu\text{g/ml}$ ),HIF-1 $\alpha$  水平于发病后 48h 达峰( $411.67 \pm 50.46 \mu\text{g/ml}$ )。AIS 患者血清 NGB 及 HIF-1 $\alpha$  峰值与脑梗死体积及 NIHSS 评分均呈正相关。预后良好组血清 NGB 峰值及 HIF-1 $\alpha$  峰值(NGB: $23.68 \pm 1.51 \mu\text{g/ml}$ , HIF-1 $\alpha$ : $387.63 \pm 38.23 \mu\text{g/ml}$ )均显著低于预后不良组(NGB: $26.29 \pm 1.09 \mu\text{g/ml}$ , HIF-1 $\alpha$ : $463.55 \pm 30.64 \mu\text{g/ml}$ )。ROC 曲线分析显示,血清 NGB 和 HIF-1 $\alpha$  峰值均可较好的预测预后不良事件。**结论** NGB 和 HIF-1 $\alpha$  血清水平平均与 AIS 患者梗死体积和神经损伤程度呈正相关,且可较好的预测 AIS 患者预后情况。提示 NGB 和 HIF-1 $\alpha$  血清水平具有作为分子标志物,评价缺血性脑卒中患者神经功能损伤严重程度及预后的潜在可能性。

**关键词** 急性缺血性脑卒中 脑红蛋白 缺氧诱导因子 1

**中图分类号** R734

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.04.031

**Changes and Clinical Significance in Serum Neuroglobin and HIF-1 $\alpha$  during the Early-phase of Acute Ischemic Stroke** Jiang Ruichong, Wang Qiwei, Xu Mi, et al. Department of Neurology, The Seventh People's Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China

**Abstract Objective** To investigate the level of serum neuroglobin and HIF-1 $\alpha$  during the early-phase of acute ischemic stroke, and evaluate their relationship to stroke severity and prognosis. **Methods** The study included 60 AIS patients and 60 healthy controls during June, 2011 to June 2015 in our hospital. The serum NGB and HIF-1 $\alpha$  levels of AIS patients were examined at 24, 48, 72, 96 hours after stroke and compared with healthy controls. The relationship of serum NGB and HIF-1 $\alpha$  peak level to infarct size, NIHSS score and prognosis were analyzed. **Results** The level of serum NGB ( $16.43 \pm 1.09 \mu\text{g/ml}$ ) and HIF-1 $\alpha$  ( $233.90 \pm 26.30 \mu\text{g/ml}$ ) 24 hours after stroke were significantly higher than those of healthy controls (NGB:  $10.18 \pm 1.01 \mu\text{g/ml}$ , HIF-1 $\alpha$ :  $121.00 \pm 35.5 \mu\text{g/ml}$ ). Serum NGB ( $20.50 \pm 1.83 \mu\text{g/ml}$ ) and HIF-1 $\alpha$  ( $411.67 \pm 50.46 \mu\text{g/ml}$ ) reached the peak concentrations at 72 hours and 48 hours after stroke, respectively. Peak concentration of NGB and HIF-1 $\alpha$  were positively correlated with infarct size and NIHSS score. Peak concentration of NGB and HIF-1 $\alpha$  of good prognosis group (NGB:  $23.68 \pm 1.51 \mu\text{g/ml}$ , HIF-1 $\alpha$ :  $387.63 \pm 38.23 \mu\text{g/ml}$ ) were significantly lower than those of poor prognosis group (NGB:  $26.29 \pm 1.09 \mu\text{g/ml}$ , HIF-1 $\alpha$ :  $463.55 \pm 30.64 \mu\text{g/ml}$ ). ROC curve analysis suggested that the serum NGB and HIF-1 $\alpha$  had significantly predictive power for poor outcome. **Conclusion** Serum NGB and HIF-1 $\alpha$  concentration had positive correlations with the nerve injury severity and good predictive power for poor outcome in AIS patients, which indicated that serum NGB and HIF-1 $\alpha$  concentration may be used as molecular markers to evaluate the nerve injury severity and prognosis in AIS patients.

**Key words** Acute ischemic stroke; Neuroglobin; HIF-1

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是一种突发性的缺血性神经损伤,可能造成局灶性脑缺血并伴有永久性脑梗死,占全部脑卒中的 60% ~ 80%。急性缺血性脑卒中患者常在发病早期出现神经功能缺损症状。因此对急性缺血性脑卒中患者早期神经功能及相关机制尤为重要。

脑红蛋白 (neuroglobin, NGB) 是球蛋白家族成员,在脑神经元中有较高表达<sup>[1]</sup>。之前研究证明, NGB 在体外培养神经元中具有神经保护作用,可保护神经元不受低氧和缺血损伤<sup>[2,3]</sup>。另外也有研究显示 NGB 基因多态性也与大动脉粥样硬化型及小动脉闭塞性脑卒中的发病相关<sup>[4]</sup>。缺氧诱导因子 1 (hypoxia-inducible factor 1, HIF-1) 由 HIF-1 $\alpha$  和 HIF-2 $\beta$  蛋白亚基组成<sup>[5]</sup>。在缺血脑组织中 HIF-1 可见大量表达,并在葡萄糖代谢、血管生成、红细胞生成和缺血性脑卒中后的细胞活性等生物过程中起到重要的调节作用<sup>[6,7]</sup>。尽管之前有研究对缺血性脑卒中患者血清 NGB 水平进行研究,但尚未有研究探讨急性缺血性脑卒中患者早期血清 NGB 和 HIF-1 水平及两者相关性。因此,本研究拟检测急性缺血性脑卒中患者早期血清 NGB 和 HIF-1 水平,并评估两者与患者神经损伤程度及预后的关系,为临床实践提供资料。

### 对象与方法

1. 研究对象:研究选取 2011 年 6 月 ~ 2015 年 6 月期间于笔者医院确诊的 AIS 患者共 60 例进行研

究。所有患者均行 CT 或 MRI 检查,并进行神经功能检查。同时收集试验期间于笔者医院进行普通体检的正常健康受试者 60 例作为对照组进行研究。所有受试人群均签署知情同意书。AIS 患者入组标准如下:①均符合《中国脑血管病防治指南》关于脑出血的诊断标准;②入院后均经头颅 CT 或 MRI 证实为自发性脑出血;③发病 24h 内入院;④均为首次发病;⑤年龄  $\geq 18$  周岁;⑥住院 7 天以上。AIS 患者及健康受试者入组排除标准如下:①曾有缺血性或出血性脑卒中或严重脑外伤病史;②存在严重的认知损伤;③有出血性疾病病史或近 1 个月内服用影响红细胞生成类药物、激素类药物或抗凝药物;④存在严重系统疾病,如肝硬化、慢性肾衰竭等;⑤入院 1 周内死亡或无法获得血样的 AIS 患者。

2. 样本采集及 NGB/HIF-1 $\alpha$  检测: AIS 患者于发生脑卒中后 24、48、72 和 96h 分别采集血样,健康对照组受试者采集 1 次血样。每次采集约 10ml 静脉血置于避光血样管中,置于冰上,1h 内于 4℃、3000g 条件下离心 10min,收集血清, -70℃ 保存,避免反复冻融。采用 ELISA 试剂盒检测 NGB 及 HIF-1 $\alpha$  水平, ELISA 试剂盒购于武汉巴菲尔生物技术有限公司。

3. 临床评估:神经功能损伤程度采用 NIHSS 评分进行评估。脑梗死体积采用 CT 或 MRI 进行评估,按照以下公式进行计算:脑梗死体积 = 最大长度  $\times$  最大横向垂直直径  $\times$  扫描梗死层面数 (10mm)/2。根

据梗死体积,分为小梗死( $<5.0\text{cm}^3$ )、中梗死( $5.0\sim 10.0\text{cm}^3$ )和大梗死组( $>10.0\text{cm}^3$ )。脑卒中 90 天后进行随访,采用改良 Rankin 量表进行评估,0~2 分为预后良好,3~6 分为预后不良。

4. 统计学方法:本研究采用 SPSS 21.0 统计学软件进行统计分析。连续变量采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。PD 患者组与健康受试者之间采用独立样本  $t$  检验或 MannWhitney  $U$  检验比较。采用 ROC 曲

线分析变量的预测价值。定性资料使用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 人口学资料:本研究共纳入 120 例受试者,其中 60 例为健康受试者,60 例为 AIS 患者。健康受试者和 AIS 患者人口学资料及相关病史见表 1,两组之间年龄、性别比、烟酒史等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1 受试者一般资料及临床特征

| 项目                    | 健康受试者( $n=60$ ) | AIS 患者( $n=60$ ) | 统计值   | $P$   |
|-----------------------|-----------------|------------------|-------|-------|
| 年龄(岁)                 | $58.9\pm 11.8$  | $59.2\pm 12.9$   | 0.147 | 0.883 |
| 性别(男性/女性)             | 41/19           | 38/22            | 0.333 | 0.701 |
| 入院时间(h)               | —               | $5.3\pm 1.8$     | —     | —     |
| 舒张压(mmHg)             | $127.2\pm 6.7$  | $130.6\pm 12.0$  | 1.942 | 0.055 |
| 收缩压(mmHg)             | $88.5\pm 7.0$   | $90.6\pm 9.2$    | 1.401 | 0.164 |
| 吸烟史                   | 24              | 21               | 0.320 | 0.706 |
| 饮酒史                   | 21              | 27               | 1.250 | 0.352 |
| NIHSS 评分              | —               | $9.6\pm 3.9$     | —     | —     |
| 梗死体积( $\text{cm}^3$ ) | —               | $6.8\pm 2.8$     | —     | —     |

2. AIS 患者血清 NGB 及 HIF-1 $\alpha$  水平变化:AIS 患者发病后,24~72h 间可见 NGB 水平有持续升高趋势,至 96h 有所回落。AIS 患者脑卒中后 24h( $16.43\pm 1.09\mu\text{g/ml}$ ,  $t=-32.167$ ,  $P=0.000$ )、48h( $20.45\pm 1.47\mu\text{g/ml}$ ,  $t=16.831$ ,  $P=0.000$ )、72h( $20.50\pm 1.83\mu\text{g/ml}$ ,  $t=29.024$ ,  $P=0.000$ )和 96h( $20.68\pm 2.21\mu\text{g/ml}$ ,  $t=13.200$ ,  $P=0.000$ )时间点 NGB 水平均显著高于健康对照组水平( $10.18\pm 1.01\mu\text{g/ml}$ )(图 1A)。AIS 患者发病后,24~48h 间可见 HIF-1 $\alpha$  水平有持续升高趋势,72~96h 间有所回落。AIS 患者脑卒中后 24h( $233.90\pm 26.30\mu\text{g/ml}$ ,  $t=-19.792$ ,  $P=0.000$ )、48h( $411.67\pm 50.46\mu\text{g/ml}$ ,  $t=-36.493$ ,  $P=0.000$ )、72h( $360.52\pm 58.18\mu\text{g/ml}$ ,  $t=-27.22$ ,  $P=0.000$ )和 96h( $342.99\pm 58.60\mu\text{g/ml}$ ,  $t=-25.069$ ,  $P=0.000$ )时间点 HIF-1 $\alpha$  水平均显著高于健康对照组水平( $121.00\pm 35.5\mu\text{g/ml}$ ,图 1B)。

3. AIS 患者脑梗体积、NIHSS 评分及血清 NGB、HIF-1 $\alpha$  水平关系:将 AIS 患者按照脑梗体积分为小梗死( $<5.0\text{cm}^3$ )、中梗死( $5.0\sim 10.0\text{cm}^3$ )和大梗死组( $>10.0\text{cm}^3$ )。比较 3 组患者血清 NGB 及 HIF-1 $\alpha$  峰值水平,结果发现 3 组患者 NGB 水平比较差异有统计学意义 [ $F_{(2,57)}=19.339$ ,  $P=0.000$ ],3 组之间两两比较差异均有统计学意义(图 2A)。AIS 患者

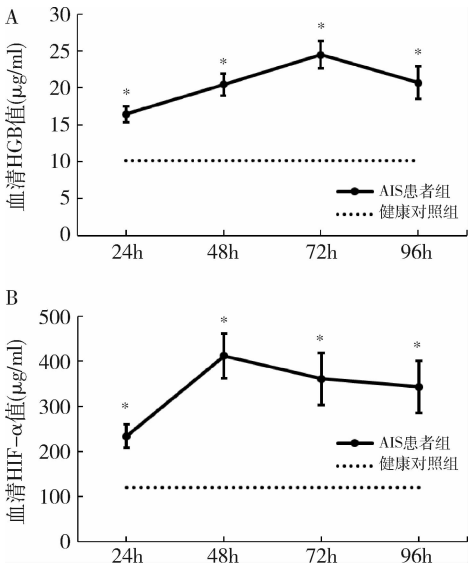


图 1 AIS 患者血清各时间点 NGB 及 HIF-1 $\alpha$  水平

A. 血清 NGB 值;B. 血清 HIF-1 $\alpha$  值

A. AIS 患者血清 NGB 值在发病后 24~96h 均显著高于健康对照组 ( $*P<0.05$ ),其中 72h 时间点 NGB 值最高,之后开始回落;B. AIS 患者血清 HIF-1 $\alpha$  值在发病后 24~96h 均显著高于正常对照组 ( $*P<0.05$ ),其中 48h 时间点 HIF-1 $\alpha$  值最高,之后开始缓慢回落

血清 NGB 峰值(图 2B,  $R^2=0.563$ ,  $P=0.000$ )与脑梗死体积及 NIHSS 评分(图 2C,  $R^2=0.557$ ,  $P=0.000$ )均呈正相关。同样,3 组患者 HIF-1 $\alpha$  水平差异有统计学意义 ( $F_{(2,57)}=6.349$ ,  $P=0.003$ ),3 组之间两两

比较差异均有统计学意义(图3A)。AIS患者血清HIF-1 $\alpha$ 峰值(图3B,  $R^2 = 0.201$ ,  $P = 0.000$ )与脑梗

死体积及NIHSS评分(图3C,  $R^2 = 0.210$ ,  $P = 0.000$ )均呈正相关。

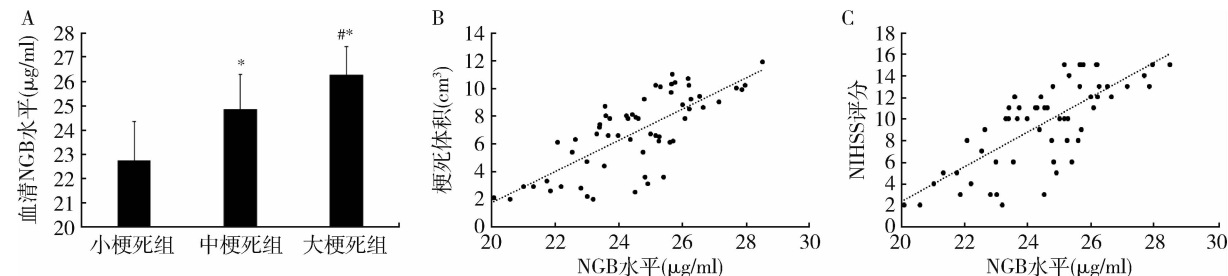


图2 AIS患者血清NGB水平与脑梗死体积、NIHSS评分相关性

A. 不同梗死面积组患者血清NGB水平比较,与小梗死组患者相比,中梗死组和大梗死组患者NGB水平显著升高(\* $P = 0.000$ ),与中梗死组患者比较,大梗死组患者NGB水平显著升高(# $P < 0.05$ );B. 梗死面积与NGB水平相关性分析;C. NIHSS面积与NGB水平相关性分析

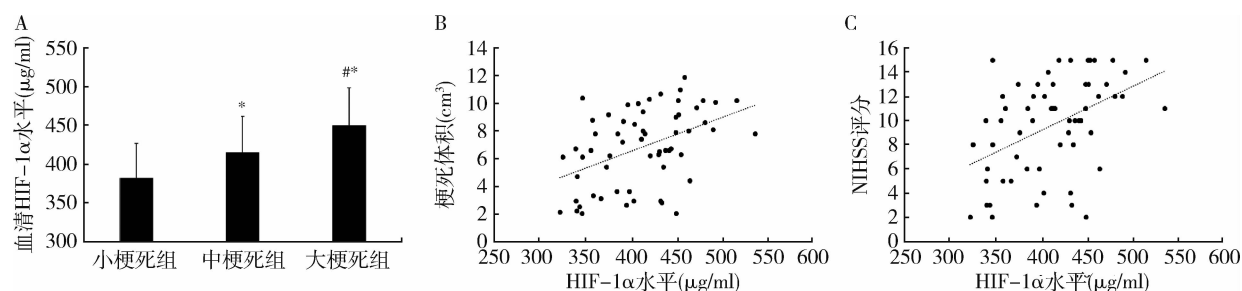


图3 AIS患者血清HIF-1 $\alpha$ 水平与脑梗死体积、NIHSS评分相关性

A. 不同梗死面积组患者血清HIF-1 $\alpha$ 水平比较,与小梗死组患者比较,中梗死组和大梗死组患者HIF-1 $\alpha$ 水平显著升高(\* $P < 0.05$ ),与中梗死组患者比较,大梗死组患者HIF-1 $\alpha$ 水平显著升高(# $P < 0.05$ );B. 梗死面积与HIF-1 $\alpha$ 水平相关性分析;C. NIHSS面积与HIF-1 $\alpha$ 水平相关性分析

4. AIS患者预后与血清NGB、HIF-1 $\alpha$ 关系:将AIS患者按照脑卒中发病后90天改良Rankin量表评分分为两组,0~2分为预后良好组,3~6分为预后不良组。比较两组血清NGB及HIF-1 $\alpha$ 峰值,结果可见,预后良好组血清NGB峰值及HIF-1 $\alpha$ 峰值(NGB:  $23.68 \pm 1.51 \mu\text{g/ml}$ ,  $t = -6.712$ ,  $P = 0.000$ ; HIF-1 $\alpha$ :  $387.63 \pm 38.23 \mu\text{g/ml}$ ,  $t = -7.590$ ,  $P = 0.000$ )均显著低于预后不良组(NGB:  $26.29 \pm$

$1.09 \mu\text{g/ml}$ ; HIF-1 $\alpha$ :  $463.55 \pm 30.64 \mu\text{g/ml}$ ,图4A、B)。ROC曲线分析显示(图4C),NGB峰值预测预后不良事件的AUC为0.932(95%CI: 0.871~0.993),最佳分界值为NGB=25.16,在此分界值下敏感度为0.947,特异性为0.854;HIF-1 $\alpha$ 峰值预测预后不良事件的AUC为0.940(95%CI: 0.886~0.995),最佳分界值为HIF-1 $\alpha$ =425.6,在此分界值下敏感度为0.947,特异性为0.805。

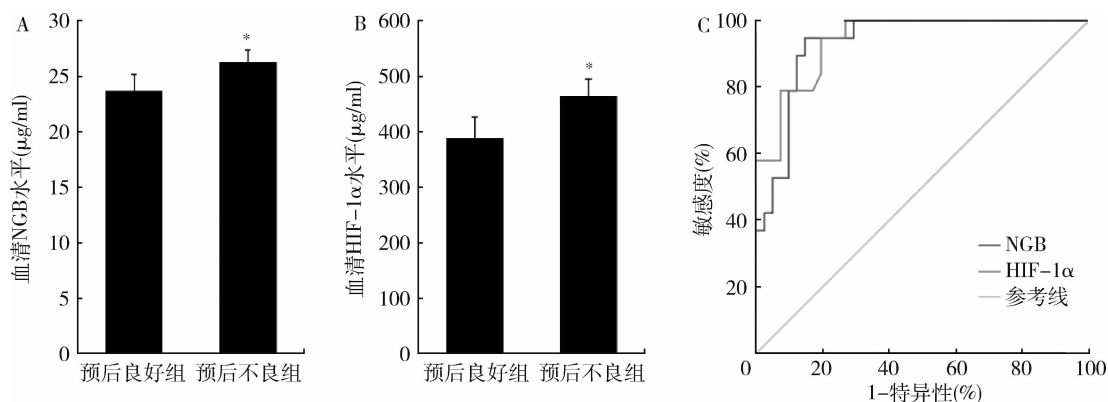


图4 AIS患者预后与血清NGB、HIF-1 $\alpha$ 相关性

A. 血清NGB水平;B. 血清HIF-1 $\alpha$ 水平;C. ROC曲线;与预后良好组比较,\* $P < 0.05$

## 讨 论

本研究主要针对 ISA 患者发病后早期血清 NGB 及 HIF-1 $\alpha$  水平变化情况及二者与患者病情严重程度及短期预后关系进行了研究。研究发现, ISA 患者发病后早期 NGB 及 HIF-1 $\alpha$  血清水平均有所上升, 分别在发病 72 和 48h 达到最高峰, 之后部分下降。ISA 患者血清 NGB 及 HIF-1 $\alpha$  峰值水平与病情严重程度呈正相关, 且可作为预后不良的诊断依据。

NGB 是一类具有神经保护作用的蛋白, 以往体外细胞水平研究及动物体内模型均证实, 在急性缺血缺氧情况下, NGB 水平会出现显著上升<sup>[8,9]</sup>。而在动物体内过表达 NGB 可在缺血再灌注损伤中起到神经保护作用<sup>[10-12]</sup>。本研究中 AIS 患者血清 NGB 水平在发病 24 小时后显著上升, 在 72h 达到峰值, 与以往研究相同<sup>[13]</sup>。

有研究表明, HIF-1 $\alpha$  在脑卒中发生后 1h 即开始升高, 并且 HIF-1 $\alpha$  水平可能会促进 NGB 水平升高<sup>[14]</sup>。但在正常状态下, 过度激活 HIF-1 $\alpha$  并不起到神经保护作用<sup>[15]</sup>。Yeh 等<sup>[16]</sup>发现在体外和体内脑缺血模型中, HIF-1 $\alpha$  分别在缺血 1~12h 和 48h 后表达上升, 并且其在缺血早期表达可促进细胞凋亡, 在晚期表达可促进细胞存活。并且敲除 HIF-1 $\alpha$  小鼠在急性神经损伤中受损较少, 提示抑制 HIF-1 $\alpha$  通路可能在脑卒中中起到神经保护作用<sup>[17,18]</sup>。本研究中, 血清 HIF-1 $\alpha$  水平在脑卒中发生后 24h 即可见升高, 之后持续维持在较高状态。且血清 HIF-1 $\alpha$  水平与梗死体积呈正相关, 提示 HIF-1 $\alpha$  可能在脑卒中后的早期神经功能损伤中起到一定作用。

目前, 已有很多分子标志物, 可作为 AIS 患者诊断及预后的评价标准。例如 GFAP、S-100B 可作为星形胶质细胞损伤的标志物, 神经特异性烯醇可作为神经元损伤的特异性标志物<sup>[19]</sup>。但大多数分子标志物存在于脑脊液中, 采集脑脊液对于 AIS 患者来说较为不便, 且具有一定风险。以往研究表明 NGB 可作为分子标志物评价脑外伤严重程度, 并对预后有一定的预测作用<sup>[20]</sup>。本研究对于 NGB 和 HIF-1 $\alpha$  血清水平与脑卒中严重程度和预后关系进行研究, 发现 NGB 和 HIF-1 $\alpha$  血清水平均与 AIS 患者梗死体积和神经损伤程度呈正相关, 且可较好的预测 AIS 患者预后情况。提示 NGB 和 HIF-1 $\alpha$  血清水平具有作为分子标志物、评价缺血性脑卒中患者神经功能损伤严重程度及预后的潜在可能性。

本研究也存在一些不足, 本研究为单中心研究, 且仅检测了 AIS 发病早期患者 NGB 和 HIF-1 $\alpha$  血清水平, 后续研究可延长观察时间, 以更好地研究 NGB 和 HIF-1 $\alpha$  血清水平在脑卒中发生后的一系列改变, 并且进一步深入研究 NGB 和 HIF-1 $\alpha$  血清水平作为评价缺血性脑卒中患者神经功能损伤严重程度及预后的分子标志物的可靠性和敏感度。同时, 本研究仅对 AIS 患者短期预后进行了评估, 后续应针对 AIS 患者长期预后与 NGB 及 HIF-1 $\alpha$  血清水平关系进行研究, 以提供更多的临床资料。

## 参考文献

- Simon R. Neuroglobin: neuroprotection and neurogenesis[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 549: 1-2
- Yu Z, Fan X, Lo H, *et al.* Neuroprotective roles and mechanisms of neuroglobin[J]. *Neurol Res*, 2009, 31(2): 122-127
- Wang YJ, Peng QY, Deng SY, *et al.* Hemin protects against oxygen-glucose deprivation-induced apoptosis activation via neuroglobin in SH-SY5Y cells[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(8): 2208-2217
- Lin Y, Fang L, Xue XH, *et al.* Association between Ngb polymorphisms and ischemic stroke in the Southern Chinese Han population[J]. *BMC Med Genet*, 2008, 9: 110
- Wang XJ, Si LB. Advances on hypoxia inducible factor-1[J]. *Chin Med J Engl*, 2013, 126(18): 3567-3571
- Li L, Saliba P, Reischl S, *et al.* Neuronal deficiency of HIF prolyl 4-hydroxylase 2 in mice improves ischemic stroke recovery in an HIF dependent manner[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 91: 221-235
- Lu J, Jiang L, Zhu H, *et al.* Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and erythropoietin expression in the hippocampus of neonatal rats following hypoxia-ischemia[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2014, 14(8): 5614-5619
- Sun Y, Jin K, Mao XO, *et al.* Neuroglobin is up-regulated by and protects neurons from hypoxic-ischemic injury[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(26): 15306-15311
- Sun Y, Jin K, Peel A, *et al.* Neuroglobin protects the brain from experimental stroke in vivo[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(6): 3497-3500
- Liu Y, Li B, Li Q, *et al.* Neuroglobin up-regulation after ischaemic pre-conditioning in a rat model of middle cerebral artery occlusion[J]. *Brain Inj*, 2015, 29(5): 651-657
- Raida Z, Hundahl CA, Nyengaard JR, *et al.* Neuroglobin over-expressing mice; expression pattern and effect on brain ischemic infarct size[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76565
- Shang A, Yang Y, Wang H, *et al.* Upregulation of neuroglobin expression and changes in serum redox indices in a rat model of middle cerebral artery occlusion[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(2): 1693-1698
- Xue L, Chen H, Lu K, *et al.* Clinical significance of changes in serum neuroglobin and HIF-1 $\alpha$  concentrations during the early-phase of acute ischemic stroke[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 375: 52-57

(下转第 133 页)

生长与血浆内毒素、TLR2、TLR4 表达水平关系的研究报道不多。Kapil 等<sup>[14]</sup>发现 NASH 相关肝硬化患者中 SIBO 发生率较高,且合并 SIBO 的患者内毒素水平、TLR4 表达显著升高。杨少奇等<sup>[15]</sup>发现乙型肝炎肝硬化患者外周血 PBMC 表面 TLR4 的表达明显高于正常人,并且内毒素浓度与 TLR 4 的表达呈正相关。Manigold 等<sup>[16]</sup>也证实了肝硬化患者体内高水平的内毒素及 IL-6 可引起 TLR4 表达上调。该研究发现肝硬化伴小肠细菌过度生长患者血浆内毒素、TLR2、TLR4 水平均高于不伴小肠细菌过度生长患者。这可能是由于肝硬化合并小肠细菌过度生长患者、尤其是合并门脉高压性胃肠病,肠道内毒素产生及吸收增多,而肝脏清除功能减退等因素,导致肝硬化患者血浆内毒素水平升高;而高内毒素血症又可加重肝损害,使肝脏再生能力减退,加剧肝硬化的进程。且大量的内毒素进入血液,与单个核细胞接触,引起单个核细胞对内毒素的应激和敏感度增加,导致 TLR 表达的升高,TLR 识别内毒素,启动炎症信号的跨膜转导,激活转导途径,诱导细胞产生大量的炎症细胞因子;炎症因子又可引发机体免疫系统紊乱,进一步加重肝硬化,从而形成恶性循环。

肝硬化患者 SIBO 发生率高,SIBO 使血内毒素、TLR2、TLR4 升高。内毒素及内毒素受体协同作用介导机体炎症,可能参与肝硬化病情的进展。重视肝硬化 SIBO 的诊断与治疗,将有可能减少并发症,改善或延缓疾病的进程。

#### 参考文献

- 1 Goel A, Gupta M, Aggarwal R. Gut microbiota and liver disease[J]. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2014, 29(6):1139-1148
- 2 Arrieta MC, Stiersma LT, Amenogbe N, *et al.* The intestinal microbiome in early life: health and disease[J]. *Front Immunol*, 2014, 5(9):1-18
- 14 Baranova O, Miranda LF, Pichiale P, *et al.* Neuron-specific inactivation of the hypoxia inducible factor 1 alpha increases brain injury in a mouse model of transient focal cerebral ischemia[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(23): 6320-6332
- 15 Jones SM, Novak AE, Elliott JP. The role of HIF in cobalt-induced ischemic tolerance[J]. *Neuroscience*, 2013, 252: 420-430
- 16 Yeh SH, Ou LC, Gean PW, *et al.* Selective inhibition of early- but not late-expressed HIF-1alpha is neuroprotective in rats after focal ischemic brain damage[J]. *Brain Pathol*, 2011, 21(3): 249-262
- 17 Chen RL, Ogunshola OO, Yeoh KK, *et al.* HIF prolyl hydroxylase inhibition prior to transient focal cerebral ischaemia is neuroprotective in mice[J]. *J Neurochem*, 2014, 131(2): 177-189

- 3 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 最新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12): 888-905
- 4 Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: Its role in health and disease[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(2):151-167
- 5 周红宇, 周国华, 冷明芳, 等. 肝硬化小肠细菌过度生长情况分析[J]. *疑难病杂志*, 2011, 10(3):185-186
- 6 Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease[J]. *Aliment Pharmacol Therapeut*, 2009, 29(12):1273-1281
- 7 王为, 刘峰, 周国华, 等. 小肠细菌过度生长与肝硬化并发自发性腹膜炎[J]. *临床消化病杂志*, 2012, 24(3):143-145
- 8 Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, *et al.* Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 302(1): 168-175
- 9 曹曙光, 吴昊, 徐昌隆, 等. 肝硬化患者小肠细菌过度生长在肠道气体产生中的作用[J]. *中华肝脏病杂志*, 2010, 18(11):864-865
- 10 李山林, 刘学进, 周洪涛. 肝硬化与小肠细菌过度生长的关系[J]. *中国当代医药*, 2014, 21(35):58-60
- 11 Paoletta G, Mandato C, Pierri L, *et al.* Gut-liver axis and probiotics: their role in non-alcoholic fatty liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(42):15518-15531
- 12 李丽燕. Toll 样受体的研究进展[J]. *临床医学工程*, 2011, 18(3):467-469
- 13 Mencin A, Kluwe J, Schwabe RF. Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases[J]. *Gut*, 2009, 58(5):704-720
- 14 Kapil S, Duseja A, Sharma BK, *et al.* Small intestinal bacterial overgrowth and toll-like receptor signaling in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(1):213-221
- 15 杨少奇, 王莉, 黄睿, 等. 肝硬化患者外周血 TLR、CD14 表达及其与内毒素血症的关系[J]. *宁夏医科大学学报*, 2010, 32(1):63-65
- 16 Manigold T, Böcker U, Hanck C, *et al.* Differential expression of toll-like receptors 2 and 4 in patients with liver cirrhosis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2003, 15(3):275-282

(收稿日期:2017-06-28)

(修回日期:2017-07-14)

(上接第 129 页)

- 14 Baranova O, Miranda LF, Pichiale P, *et al.* Neuron-specific inactivation of the hypoxia inducible factor 1 alpha increases brain injury in a mouse model of transient focal cerebral ischemia[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(23): 6320-6332
- 15 Jones SM, Novak AE, Elliott JP. The role of HIF in cobalt-induced ischemic tolerance[J]. *Neuroscience*, 2013, 252: 420-430
- 16 Yeh SH, Ou LC, Gean PW, *et al.* Selective inhibition of early- but not late-expressed HIF-1alpha is neuroprotective in rats after focal ischemic brain damage[J]. *Brain Pathol*, 2011, 21(3): 249-262
- 17 Chen RL, Ogunshola OO, Yeoh KK, *et al.* HIF prolyl hydroxylase inhibition prior to transient focal cerebral ischaemia is neuroprotective in mice[J]. *J Neurochem*, 2014, 131(2): 177-189

- 18 Bartczek P, Li L, Ernst AS, *et al.* Neuronal HIF-1alpha and HIF-2alpha deficiency improves neuronal survival and sensorimotor function in the early acute phase after ischemic stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(1): 291-306
- 19 Stanca DM, Marginean IC, Soritau O, *et al.* Plasmatic markers for early diagnostic and treatment decisions in ischemic stroke[J]. *J Med Life*, 2015, 8: 21-25
- 20 Chen H, Cao HL, Chen SW, *et al.* Neuroglobin and Nogo-a as biomarkers for the severity and prognosis of traumatic brain injury[J]. *Biomarkers*, 2015, 20(6-7): 495-501

(收稿日期:2017-06-15)

(修回日期:2017-08-21)