

血清 Occludin 与基底核区脑出血严重程度和认知功能障碍的关系

高明明 崔 潘 王 瑜 贾文志 郝 亮 姚志刚

摘 要 **目的** 分析血清 Occludin 与基底核区脑出血量、严重程度以及认知功能障碍的关系。**方法** 回顾性收集 2019 年 2 月 ~ 2021 年 2 月于笔者医院首次确诊基底核区脑出血 118 例患者作为观察组,同期选择健康体检者 90 例作为对照组。酶联免疫吸附实验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 Occludin。**结果** 与对照组比较,观察组血清 Occludin 显著升高($4.56 \pm 1.03 \text{ ng/ml}$ vs $1.96 \pm 0.42 \text{ ng/ml}$, $P < 0.001$)。根据出血量将观察组分为 $< 20 \text{ ml}$ 组和 $20 \sim 40 \text{ ml}$ 组, $20 \sim 40 \text{ ml}$ 组血清 Occludin 显著高于 $< 20 \text{ ml}$ 组($6.12 \pm 1.34 \text{ ng/ml}$ vs $3.81 \pm 1.22 \text{ ng/ml}$, $P < 0.001$)。根据美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分标准将观察组分为轻度 51 例($0 \sim 6$ 分)、中度 45 例($7 \sim 15$ 分)和重度 22 例(≥ 16 分),与轻度患者($3.76 \pm 1.02 \text{ ng/ml}$)比较,重度($6.03 \pm 0.89 \text{ ng/ml}$)和中度($5.86 \pm 1.1 \text{ ng/ml}$)患者血清 Occludin 显著升高($P < 0.001$)。治疗 90 天后应用蒙特利尔认知评估表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)和简易精神状态评价量表(minimental state assessment scale, MMSE)进行认知功能评估,认知功能障碍患者($n = 48$)比无认知功能障碍患者($n = 70$)血清 Occludin 显著升高($6.35 \pm 1.64 \text{ ng/ml}$ vs $3.55 \pm 1.19 \text{ ng/ml}$, $P < 0.001$)。受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线显示,血清 Occludin 评估认知功能障碍的曲线下面积(area under curve, AUC)为 0.779,临界值为 4.95 ng/ml ,敏感度为 77.5%,特异性为 70.9%。多因素 Logistic 回归分析发现,年龄 ≥ 65 岁、NIHSS 评分 ≥ 7 分、出血量 $\geq 20 \text{ ml}$ 、血清 Occludin $\geq 5.0 \text{ ng/ml}$ 是认知功能障碍的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 基底核区脑出血患者血清 Occludin 水平升高与出血量、严重程度以及认知功能障碍密切相关,可作为临床重要生化标志物。

关键词 基底核区脑出血 Occludin 认知功能障碍 受试者工作特征曲线

中图分类号 R743

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.12.024

Relationships between Serum Occludin and Disease Severity, Cognitive Impairment in Patients with Basal Ganglia Intracerebral Hemorrhage.

GAO Mingming, CUI Pan, WANG Yu, et al. Neurosurgery, Shijiazhuang Third Hospital, Hebei 050000, China

Abstract **Objective** To analyze the relationships between serum occludin and bleeding volume, disease severity degree, cognitive impairment in patients with basal ganglia intracerebral hemorrhage. **Methods** A total of 118 patients with basal ganglia intracerebral hemorrhage diagnosis for the first time from February 2019 to February 2021 were retrospectively summarized as the observation group. At the same time, 90 healthy people were chosen as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum occludin. **Results** Compared with the control group, serum occludin in observation group was significantly increasing ($4.56 \pm 1.03 \text{ ng/ml}$ vs $1.96 \pm 0.42 \text{ ng/ml}$, $P < 0.001$). Compared with patients of bleeding volume $< 20 \text{ ml}$, serum occludin in patients of bleeding volume $20 \sim 40 \text{ ml}$ was significantly higher in observation group ($6.12 \pm 1.34 \text{ ng/ml}$ vs $3.81 \pm 1.22 \text{ ng/ml}$, $P < 0.001$). According to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, the observation group was divided into 51 patients of mild ($0 \sim 6$ points), 45 patients of moderate ($7 \sim 15$ points) and 22 patients of severe (≥ 16 points). Compared with mild patients, serum occludin of moderate and severe patients was significantly higher ($6.03 \pm 0.89 \text{ ng/ml}$, $5.86 \pm 1.1 \text{ ng/ml}$ vs $3.76 \pm 1.02 \text{ ng/ml}$, $P < 0.001$). According to Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and mini mental state assessment scale (MMSE) after 90 days of treatment, serum occludin of patients with cognitive impairment ($n = 48$) was significantly higher than patients without cognitive impairment ($n = 70$) ($6.35 \pm 1.64 \text{ ng/ml}$ vs $3.55 \pm 1.19 \text{ ng/ml}$, $P < 0.001$). Receiver operating characteristic (ROC) curve showed that the area under curve (AUC) of serum occludin for cognitive impairment diagnosis was 0.779, and cut-off value was 4.95 ng/ml , sensitivity was 77.5% and specificity was 70.9%. Multivariate Logistic regression showed that age ≥ 65 years, NIHSS score ≥ 7 , bleeding volume $\geq 20 \text{ ml}$ and serum occludin $\geq 5.0 \text{ ng/ml}$ were the independent risk factors to cognitive impairment ($P < 0.05$). **Conclusion** Higher serum occludin in patients with basal ganglia

基金项目:河北省石家庄市科学技术研究与发展计划项目(191200823)

作者单位:050000 石家庄市第三医院神经外科

通信作者:姚志刚,电子邮箱:mdjsn410@sina.com

intracerebral hemorrhage is closely related to bleeding volume, disease severity degree and cognitive impairment, which can be used as an important biochemical marker.

Key words Ganglia intracerebral hemorrhage; Occludin; Cognitive impairment; Receiver operating characteristic curve

缺血性和出血性脑卒中目前仍然是全世界范围内引起死亡的主要脑血管疾病,患者即使存活也仍会残留一定程度的神经功能缺失,降低患者的生活能力。临床诊断仍以症状体征联合颅脑 CT 或者 MRI 检查为主,但是不能反映疾病的内在机制^[1]。研究发现,脑组织内外以及外周血液循环中异常表达的生化标志物可能参与了急性缺血性和出血性脑卒中的发生过程^[2]。其中,血-脑脊液屏障的结构和功能损伤是脑卒中发生的主要病理机制。脑组织 Occludin 在血-脑脊液屏障损伤过程中可大量释放入脑脊液和血液循环, Occludin 被证实与急性创伤性脑损伤的严重程度相一致^[3]。但是, Occludin 与基底核区脑出血之间的关系尚不十分清楚。此外,认知功能障碍作为脑卒中急性期和亚急性期较常见的继发性病理改变,往往影响临床治疗效果以及患者生存预后^[4,5]。该研究主要探讨血清 Occludin 作为血-脑脊液屏障损伤的重要标志物,与基底核区脑出血量、严重程度以及认知功能障碍的关系。

对象与方法

1. 对象资料:回顾性收集 2019 年 2 月~2021 年 2 月于笔者医院首次确诊基底核区脑出血的 118 例患者作为观察组。纳入标准:①年龄 18~80 岁;②符合基底核区脑出血的诊断标准,发病时间小于 72h,入院 90min 内完成 CT 或者 MRI 检查;③根据指南推荐进行综合治疗;④获得患者的知情同意,临床和随访资料完整。排除标准:①缺血性脑卒中、脑肿瘤、脑外伤或者创伤、脑血管畸形者;②存在严重心脏、肺、肝脏、肾脏等功能障碍,凝血功能异常,自身免疫性疾病者;③患严重精神性疾病(如抑郁)者。本研究经笔者医院医学伦理学委员会审批通过。

2. 研究项目:首先比较观察组与对照组血清 Occludin 水平,然后观察组患者根据出血量分为 <20ml 组 58 例和 20~40ml 组 50 例,比较组间血清 Occludin 水平;根据入院美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分分为轻度 51 例(0~6 分)、中度 45 例(7~15 分)和重度 22 例(≥ 16 分),比较组间血清 Occludin 水平;观察组患者治疗 90 天后应用蒙特利尔认知评估表(Montreal Cognitive Assessment Scale, MoCA)和简易

精神状态评价量表(mini mental state assessment scale, MMSE)进行认知功能评估,认知功能障碍 48 例和无认知功能障碍 70 例,比较组间血清 Occludin 水平。然后利用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清 Occludin 预测认知功能障碍的效能。最后,比较观察组认知功能障碍与无认知功能障碍患者的临床资料和血生化指标,多因素 Logistic 回归分析筛选认知功能障碍的独立危险因素。

3. 血生化检测:采集入组者外周静脉血 10ml 于抗凝管中,经室温静置和 2000r/min 离心处理 15min,取上清液-80℃保存集中送检。酶联免疫吸附实验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 Occludin,试剂购自美国 Sigma 公司,严格按照说明书步骤进行。日立 3700 型全自动生化分析仪及配套试剂检测血常规和纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)。

4. 临床治疗:根据发病时间、临床症状以及影像学检查综合评估出血量和严重程度,结合指南推荐进行恰当的干预,包括甘露醇降颅压、微创钻孔或者手术开颅清创止血和引流、促苏醒、控制血压和体温以及对症治疗等。NIHSS、MoCA 和 MMSE 评分均由两名经验丰富的神经科医生独立判断,结果取平均值。

5. 统计学方法:应用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,3 组间比较采用方差分析,计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,比较用 χ^2 检验;ROC 计算血清 Occludin 预测认知功能障碍的曲线下面积(area under curve, AUC)值;多因素 Logistic 回归分析筛选认知功能障碍的危险因素,采用逐步后退法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:观察组男性 68 例,女性 50 例,患者年龄 48~79 岁,平均年龄 64.3 ± 9.6 岁。同期选择健康体检者 90 例作为对照组,男性 47 例,女性 43 例,年龄 45~76 岁,平均年龄 62.9 ± 8.5 岁。两组性别和年龄具有可比性($P > 0.05$)。

2. 组间血清 Occludin 水平的比较:与对照组比较,观察组血清 Occludin 显著升高(4.56 ± 1.03 ng/ml

vs $1.96 \pm 0.42\text{ng/ml}$, $P < 0.001$)。与出血量 $< 20\text{ml}$ 患者比较,出血量 $20 \sim 40\text{ml}$ 患者血清 Occludin 水平显著升高 ($6.12 \pm 1.34\text{ng/ml}$ vs $3.81 \pm 1.22\text{ng/ml}$, $P < 0.001$)。与轻度患者 ($3.76 \pm 1.02\text{ng/ml}$) 比较,重度 ($6.03 \pm 0.89\text{ng/ml}$) 和中度 ($5.86 \pm 1.1\text{ng/ml}$) 患者血清 Occludin 显著升高 ($F = 11.235$, $P < 0.001$)。与无认知功能障碍患者比较,认知功能障碍患者血清 Occludin 显著升高 ($6.35 \pm 1.64\text{ng/ml}$ vs $3.55 \pm 1.19\text{ng/ml}$, $t = 8.649$, $P < 0.001$)。

3. 血清 Occludin 的诊断效能:将观察组认知功能障碍与无认知功能障碍患者的血清 Occludin 水平作为诊断指标,认知功能障碍作为诊断结果,ROC 显示,血清 Occludin 诊断认知功能障碍的 AUC 值为 0.779 , 95% CI: $0.698 \sim 0.853$, $P < 0.01$, 临界值为 4.95ng/ml , 敏感度为 77.5% , 特异性为 70.9% (图 1)。

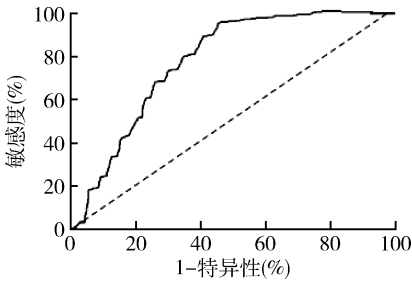


图 1 血清 Occludin 预测认知功能障碍的 ROC 分析

4. 认知功能障碍的危险因素分析:首先,认知功能障碍患者年龄、NIHSS 评分、出血量、血清 Occludin、FIB、中性粒细胞百分比明显增加,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。然后对差异有统计学意义的临床因素进行多因素 Logistic 回归分析,年龄 ≥ 65 岁、NIHSS 评分 ≥ 7 分、出血量 $\geq 20\text{ml}$ 、血清 Occludin $\geq 5.0\text{ng/ml}$ 是认知功能障碍的独立危险因素 ($P < 0.05$, 表 2)。

讨 论

该研究提出了血清 Occludin 表达升高与基底核区脑出血量、严重程度以及认知功能障碍相关,作为血-脑脊液屏障损伤的重要标志物,对基底核区脑出血的预后评估具有重要的临床价值,有较好的创新性。相同的影像学表现可能产生差异较大的临床结局,提示基底核区脑出血具有较大的临床异质性^[6]。因此,迫切需要一种客观、准确的检查方法辅助影像学诊断用于基底核区脑出血的临床工作。

既往研究提示,血液基质金属蛋白酶-9、细胞纤维连接蛋白、S100 钙结合蛋白 B、神经元特异性烯醇

表 1 认知功能障碍的单因素比较				
项目	无认知功能障碍 (n = 70)	认知功能障碍 (n = 48)	χ^2	P
性别			0.397	0.529
男性	42	26		
女性	28	22		
年龄 (岁)			13.424	<0.001
<65	50	18		
≥ 65	20	30		
糖尿病			0.990	0.320
无	53	40		
有	17	8		
高血压			0.151	0.697
无	39	25		
有	31	23		
NIHSS 评分 (分)			7.205	0.007
<7	60	31		
≥ 7	10	17		
出血量 (ml)			8.441	0.004
<20	48	20		
$20 \sim 40$	22	28		
FIB (g/L)			4.828	0.028
<4.0	49	24		
≥ 4.0	21	24		
中性粒细胞 (%)			5.325	0.021
<70.0	47	22		
≥ 70.0	23	26		
血清 Occludin (ng/ml)			4.872	0.027
<5.0	45	21		
≥ 5.0	25	27		

化酶等多种生化标志物与脑源性疾病的发生相关^[7]。基底核区脑出血患者血清 Occludin 显著高于健康体检者,并且中度和重度患者血清 Occludin 显著高于轻度患者,出血量 $20 \sim 40\text{ml}$ 患者血清 Occludin 显著高于出血量 $< 20\text{ml}$ 患者,认知功能障碍患者血清 Occludin 显著高于无认知功能障碍患者,这充分证实了基底核区脑出血患者血清 Occludin 水平升高与疾病发生、严重程度以及认知功能障碍密切相关。研究证实,血-脑脊液屏障的破坏是脑卒中发生的主要病理特征之一,能够引发和加重脑组织缺血、神经损伤、脑水肿以及继发性出血^[8]。而 Occludin 是血-脑脊液屏障紧密连接的重要组成部分,参与维持其结构和功能的完整性^[9]。动物模型和临床研究均证实,血清 Occludin 异常表达是血-脑脊液屏障损伤的主要生化标志物,参与了多种脑源性疾病如创伤性脑损伤、脑炎等发生^[10,11]。该研究同样提示血清 Occludin 表达升高与基底核区脑出血有紧密联系。在脑出血发生后,血清 Occludin 可以从脑微血管中释放入血和脑脊液,在外周循环中检测到,在血液中浓度

表 2 认知功能障碍的多因素回归分析

项目	β	Wald	P	OR (95% CI)
年龄(≥ 65 岁 vs < 65 岁)	0.029	4.326	0.031	1.326 (1.124 ~ 1.768)
NIHSS 评分(≥ 7 分 vs < 7 分)	0.049	5.968	0.016	1.489 (1.235 ~ 1.968)
出血量 (20 ~ 40ml vs < 20 ml)	0.065	7.385	0.005	1.523 (1.298 ~ 2.053)
血清 Occludin(≥ 5.0 ng/ml vs < 5.0 ng/ml)	0.033	5.023	0.024	1.398 (1.201 ~ 1.659)
FIB(≥ 4.0 g/L vs < 4.0 g/L)	0.019	2.635	0.452	1.052 (0.536 ~ 1.524)
中性粒细胞($\geq 70.0\%$ vs $< 70.0\%$)	0.020	2.968	0.563	1.015 (0.487 ~ 1.435)

较稳定,不易被代谢;而且在疾病早期即可在血液中检测到 Occludin,有较好的敏感度,不易受到基础疾病如高血压和糖尿病以及患者体重指数的影响^[12,13]。

ROC 结果显示,血清 Occludin 预测认知功能障碍的 AUC 值为 0.779,临界值为 4.95ng/ml,根据获得的临界值有助于指导临床医生更加方便、快捷地识别认知功能障碍高危患者,提供恰当的治疗策略,进而改善预后。多因素 Logistic 回归发现,年龄 ≥ 65 岁、NIHSS 评分 ≥ 7 分、出血量 ≥ 20 ml、血清 Occludin ≥ 5.0 ng/ml 是认知功能障碍的独立危险因素 ($P < 0.05$)。同样证实了血清 Occludin 升高与基底核区脑出血患者认知功能障碍直接相关。

该研究重点分析了基底核区脑出血患者短期认知功能障碍的发生率为 40.7% (48/118),认知功能障碍是脑卒中患者预后不良、住院时间延长以及死亡风险增加的重要并发症之一^[14]。研究表明,认知功能障碍的主要机制是血-脑脊液屏障的破坏,同时基底核区脑出血可能影响海马区神经元的功能,海马区通常被认为是认知功能维持的重要功能部位^[15]。认知功能障碍患者的血清 Occludin 显著高于无认知功能障碍患者,提示血清 Occludin 升高与认知功能障碍密切相关,有助于指导临床医生早期判断认知功能障碍的发生风险,可能早于临床症状、颅脑影像学表现以及认知功能筛查量表^[16]。

尽管目前临床诊断认知功能障碍仍以认知功能筛查量表为准,但是缺点也很明显,主观性强,客观性差。血-脑脊液屏障受损是基底核区脑出血患者短期认知功能障碍发生的重要原因,引发炎症级联样反应,加重神经功能缺失和预后不良^[17,18]。血清 Occludin 可以反映脑卒中患者血-脑脊液屏障的损伤程度,影响患者预后。在脑卒中早期(发病后 24h 内),血清 Occludin 水平反映了血-脑脊液屏障损伤的严重程度;24h 后随着疾病的进展以及临床的干预,可能影响 Occludin 的释放和表达,如机体的新陈

代谢、血-脑脊液屏障的损伤修复^[19,20]。因此,需要动态监测血清 Occludin 水平变化规律,寻找最佳的检测时间点以服务于临床实践。

综上所述,基底核区脑出血患者血清 Occludin 水平往往早期升高,与出血量、疾病严重程度以及认知功能障碍的发生密切相关,可作为指导临床应用的重要生化标志物。当然,该研究也有一定的局限性,如样本量和观察时间有限,回顾性分析的临床干扰因素可能较多,因此,需要开展更大样本量的临床前瞻性对照研究,进一步分析血清 Occludin 与脑卒中之间的内在联系和相关机制。

参考文献

- 1 Hextrum S, Minhas JS, Liotta EM, *et al.* Hypocapnia, ischemic lesions, and outcomes after intracerebral hemorrhage[J]. J Neurol Sci, 2020, 418(11): 117139
- 2 孙瑞, 于德水. 抑制 miR-429 促进 ZO-1、Occludin 和 Claudin-5 蛋白表达改善血脊髓屏障通透性的体外实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志, 2020, 34(9): 1163-1169
- 3 Li W, Qi Z, Kang H, *et al.* Serum occludin as a biomarker to predict the severity of acute ischemic stroke, hemorrhagic transformation, and patient prognosis[J]. Aging Dis, 2020, 11(6): 1395-1406
- 4 王俊. 中国卒中后认知障碍防治研究专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(2): 158-166
- 5 刘若茜, 陶带花, 韦艳秋, 等. 脑出血认知功能障碍研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(2): 127-131
- 6 苟文辉, 蒋世恒. 基底核区高血压脑出血 CT 分级与预后的关系研究[J]. 国外医学: 医学地理分册, 2018, 39(3): 234-236
- 7 刘安祥, 张骏. 缺血性卒中患者血清生物标志物的应用现状[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(4): 222-225
- 8 Reinhold AK, Rittner HL. Barrier function in the peripheral and central nervous system - a review[J]. Pflugers Arch, 2017, 469(1): 123-134
- 9 李花, 胡康丽, 刘旺华, 等. 健脾益气利水方对脑缺血大鼠脑水肿及其脑组织 Occludin、Claudin-1、ZO-1 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(11): 5424-5428
- 10 江珊, 俞晓飞, 栗春梅. 生地大黄汤通过干预紧密连接蛋白 Claudin-5、Occludin、Zo-1 对自发性高血压大鼠脑出血模型脑水肿的改善作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(6): 743-745

- 11 唐冰谔, 李花, 刘旺华, 等. 加味四君子汤对脑缺血大鼠脑组织 Occludin, ZO-1, Claudin-1 蛋白及其 mRNA 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 57-63
- 12 袁有才, 张效科, 问莉娜, 等. 新葛根芩连汤对糖尿病脑病大鼠血-脑脊液屏障通透性及 occludin/Claudins-5 蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(9): 2108-2111
- 13 邢晓辉, 李力仙, 郭天林, 等. Occludin 蛋白与细胞间紧密连接关系及其临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(8): 1553-1555, 1405
- 14 陈威, 仇文进, 陈益民. 对基底核区脑出血后发生认知功能障碍的研究进展[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(22): 25-26
- 15 Xiong L, Reijmer YD, Charidimou A, *et al.* Intracerebral hemorrhage and cognitive impairment[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862(5): 939-944
- 16 Yuan S, Liu KJ, Qi Z. Occludin regulation of blood-brain barrier and potential therapeutic target in ischemic stroke[J]. Brain Circ, 2020, 6(3): 152-162

- 17 Yang Y, Kimura-Ohba S, Thompson JF, *et al.* Vascular tight junction disruption and angiogenesis in spontaneously hypertensive rat with neuroinflammatory white matter injury[J]. Neurobiol Dis, 2018, 114(6): 95-110
- 18 Kazim SF, Ogulnick JV, Robinson MB, *et al.* Cognitive impairment after intracerebral hemorrhage: a systematic review and Meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2021, 148(4): 141-162
- 19 Zhong X, Luo C, Deng M, *et al.* Scutellarin-treated exosomes increase claudin 5, occluding and ZO1 expression in rat brain microvascular endothelial cells[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 33-40
- 20 Lasek-Bal A, Kokot A, Gendosz de Carrillo D, *et al.* Plasma levels of occluding and claudin-5 in acute stroke are correlated with the type and location of stroke but not with the neurological state of patients-preliminary data[J]. Brain Sci, 2020, 10(11): 831

(收稿日期: 2022-04-27)

(修回日期: 2022-05-19)

(上接第 114 页)

参考文献

- 1 Seyedoshohadaei F, Tangestani L, Zandvakili F, *et al.* Comparison of the effect of clomiphene-estradiol valerate vs letrozole on endometrial thickness, abortion and pregnancy rate in infertile women with polycystic ovarian syndrome[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(8): Qc10-13
- 2 段华, 夏恩兰. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(12): 881-887
- 3 Hetz C, Zhang K, Kaufman RJ. Mechanisms, regulation and functions of the unfolded protein response[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2020, 21(8): 421-438
- 4 Gong J, Wang XZ, Wang T, *et al.* Molecular signal networks and regulating mechanisms of the unfolded protein response[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2017, 18(1): 1-14
- 5 Rosas C, Oróstica L, Poblete C, *et al.* Hyperandrogenism decreases GRP78 protein level and glucose uptake in human endometrial stromal cells[J]. Reprod Sci, 2016, 23(6): 761-770
- 6 徐倩, 段华, 汪沙, 等. 机械损伤建立大鼠宫腔粘连模型的实验研究[J]. 医学研究生学报, 2016, 29(10): 1026-1030
- 7 陈醒, 毛乐乐, 刁嵩, 等. 大鼠子宫腔粘连模型的构建与改进[J]. 解剖学报, 2019, 50(1): 123-127
- 8 Zhou Q, Wu X, Dai X, *et al.* The different dosages of estrogen affect endometrial fibrosis and receptivity, but not SDF-1/CXCR4 axis in the treatment of intrauterine adhesions[J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(1): 49-55
- 9 王显, 何援利, 蔡慧华, 等. 不同剂量戊酸雌二醇防治大鼠宫腔粘连的作用研究[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(4): 378-382
- 10 Johary J, Xue M, Zhu X, *et al.* Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions: systematic review[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2014, 21(1): 44-54
- 11 Zhu SP, Wang ZG, Zhao YZ, *et al.* Gelatin nanostructured lipid carriers incorporating nerve growth factor inhibit endoplasmic reticulum

stress-induced apoptosis and improve recovery in spinal cord injury[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(7): 4375-4386

- 12 Pan L, Hong Z, Yu L, *et al.* Shear stress induces human aortic endothelial cell apoptosis via interleukin1 receptor-associated kinase 2-induced endoplasmic reticulum stress[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 7205-7212
- 13 王慧娟, 徐玲, 田原, 等. 内质网应激在乙型重型肝炎(肝衰竭)中的作用研究[J]. 中华肝病杂志, 2019, 27(4): 244-249
- 14 阳光, 宋建宁. PI₃K/Akt 信号通路及内质网应激在肝纤维化大鼠肝细胞凋亡中的作用[J]. 基础医学与临床, 2017, 37(5): 614-618
- 15 Li C, Wang L. TFEB-dependent autophagy is involved in scavenger receptor OLR1/LOX-1-mediated tumor progression[J]. Autophagy, 2022, 18(2): 462-464
- 16 Matsumura S, Ohta T, Yamanouchi K, *et al.* Activation of estrogen receptor α by estradiol and cisplatin induces platinum-resistance in ovarian cancer cells[J]. Cancer Biol Ther, 2017, 18(9): 730-739
- 17 邹梦林, 胡星星, 张铭杨, 等. ERK1/2 信号通过钙蛋白酶调控结缔组织生长因子参与肺纤维化的形成[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2020, 41(5): 720-724
- 18 Rodriguez R, Alburquerque R, Sauer T, *et al.* The safety and efficacy of two-site phacotrabeculectomy with mitomycin c under retrobulbar and topical anesthesia[J]. J Curr Glaucoma Pract, 2016, 10(1): 7-12
- 19 Wang T, Wang J, Zhang T, *et al.* The Antagonistic effect of glutamine on zearalenone-induced apoptosis via PI₃K/Akt signaling pathway in IPEC-J2 cells[J]. Toxins: Basel, 2021, 13(12): 891
- 20 Pratap UP, Patil A, Sharma HR, *et al.* Estrogen-induced neuroprotective and anti-inflammatory effects are dependent on the brain areas of middle-aged female rats[J]. Brain Res Bull, 2016, 124: 238-253

(收稿日期: 2021-12-26)

(修回日期: 2022-02-24)