

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.002

论著·临床

# 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平及与预后的关系

李长宝, 宋保新, 沈俊岩, 张云鹏

基金项目: 北京市科学技术委员会科研计划项目(D191100000412004)

作者单位: 101200 首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院神经外科

通信作者: 张云鹏, E-mail: 690307995@qq.com

**【摘要】** 目的 分析动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者血清小窝蛋白-1(Cav-1)、叉头框蛋白 O3a(FoxO3a)信使 RNA(mRNA)表达水平及与预后的关系。方法 选取2018年11月—2021年12月首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院收治的aSAH患者128例为aSAH组,另选取同期医院健康体检者95例为健康对照组。对aSAH患者出院后随访6个月,根据格拉斯哥预后评分(GOS)分为预后良好亚组87例(GOS评分>3分)和预后不良亚组41例(GOS评分≤3分)。比较aSAH组与健康对照组、不同预后患者血清Cav-1、FoxO3a mRNA表达水平,以及不同预后患者临床资料;多因素 Logistic 回归分析影响aSAH患者预后的危险因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清Cav-1、FoxO3a mRNA对aSAH患者预后的评估价值。**结果** 与健康对照组比较,aSAH组患者血清Cav-1表达水平显著降低,FoxO3a mRNA表达水平显著升高( $t/P=12.955/ <0.001$ 、 $34.392/ <0.001$ );预后不良亚组患者血清Cav-1水平显著低于预后良好亚组,FoxO3a mRNA表达水平高于预后良好亚组( $t/P=12.853/ <0.001$ 、 $20.488/ <0.001$ );预后不良亚组患者高血压史、糖尿病史、改良 Fisher 分级Ⅲ~Ⅳ级、Hung-Hess 分级Ⅲ~Ⅳ级、WFNS 分级Ⅳ~Ⅴ级、动脉瘤直径>10 mm 比例显著高于预后良好亚组( $\chi^2/P=4.748/0.029$ 、 $4.579/0.032$ 、 $18.361/ <0.001$ 、 $7.634/0.006$ 、 $8.388/0.004$ 、 $7.255/0.007$ );Logistic 回归分析结果显示,改良 Fisher 分级高、Hung-Hess 分级高、血清 FoxO3a mRNA 水平高是 aSAH 患者预后不良的危险因素[ $OR(95\% CI)=3.721(1.913 \sim 7.253)$ 、 $3.864(1.730 \sim 8.631)$ 、 $8.291(2.888 \sim 23.799)$ ],血清 Cav-1 水平高是其保护因素[ $OR(95\% CI)=0.496(0.340 \sim 0.723)$ ];血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 及二者联合评估 aSAH 患者预后的 ROC 曲线下面积分别为 0.855、0.832、0.902,二者联合评估效能高于单项预测( $Z/P=2.121/0.034$ 、 $2.623/0.009$ )。**结论** aSAH 患者血清 Cav-1 呈低表达、FoxO3a mRNA 呈高表达,是影响 aSAH 患者预后的因素,二者联合检测对 aSAH 患者的预后有一定的评估价值。

**【关键词】** 蛛网膜下腔出血,动脉瘤性;小窝蛋白-1;叉头框蛋白 O3a;预后**【中图分类号】** R743.34 **【文献标识码】** A

**Expression of serum Cav-1 and FoxO3a mRNA in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and its relationship with prognosis** Li Changbao, Song Baoxin, Shen Junyan, Zhang Yunpeng. Department of Neurosurgery, Pinggu Hospital of Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 101200, China

Corresponding author: Zhang Yunpeng, E-mail: 690307995@qq.com

Funding program: Scientific Research Program of Beijing Municipal Commission of Science and Technology (D191100000412004)

**【Abstract】 Objective** To analyze the expression levels of serum caveolin-1 (Cav-1) and forkhead box protein O3a (FoxO3a) messenger RNA (mRNA) in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH) and their relationship with prognosis. **Methods** One hundred and twenty eight patients with aSAH admitted to Pinggu Hospital of Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University from November 2018 to December 2021 were selected as the aSAH group, and 95 patients with physical examination in the same period were selected as the health control group. The patients with aSAH were followed up for 6 months after discharge. According to Glasgow Outcome Scale (GOS), they were divided into 87 patients with good prognosis (GOS score >3 points) and 41 patients with poor prognosis (GOS score ≤ 3 points). The expression levels of serum Cav-1, FoxO3a mRNA and clinical data of patients with different prognosis were compared between the aSAH group and the healthy control group; Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the risk factors affecting the prognosis of patients with aSAH; The prognostic value of serum Cav-1 and FoxO3a mRNA in patients

with aSAH was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Compared with the healthy control group, the serum Cav-1 expression level of patients in the aSAH group decreased significantly, and the FoxO3a mRNA expression level increased significantly ( $t/P=12.955/ <0.001, 34.392/ <0.001$ ). The serum Cav-1 level in patients with poor prognosis was significantly lower than that in patients with good prognosis, and the expression level of FoxO3a mRNA was higher than that in patients with good prognosis ( $t/P=12.853/ <0.001, 20.488/ <0.001$ ). The proportion of hypertension history, diabetes history, modified Fisher grade III - IV, Hung Hess grade III - IV, WFNS grade IV - V, aneurysm diameter  $>10$  mm in poor prognosis subgroup was significantly higher than that in good prognosis subgroup ( $\chi^2/P=4.748/0.029, 4.579/0.032, 18.361/ <0.001, 7.634/0.006, 8.388/0.004, 7.255/0.007$ ). Logistic regression analysis showed that high modified Fisher grade, high Hung Hess grade and high level of serum FoxO3a mRNA were risk factors for poor prognosis of patients with aSAH [ $OR (95\% CI)=3.721 (1.913 - 7.253), 3.864 (1.730 - 8.631), 8.291 (2.888 - 23.799)$ ]. High level of serum Cav-1 was a protective factor [ $OR (95\% CI)=0.496 (0.340 - 0.723)$ ]. The area under the ROC curve of serum Cav-1, FoxO3a mRNA and their combination to evaluate the prognosis of patients with aSAH were 0.855, 0.832 and 0.902 respectively, and their combined evaluation efficiency was higher than that of single prediction ( $Z/P=2.121/0.034, 2.623/0.009$ ). **Conclusion** The low expression of serum Cav-1 and high expression of FoxO3a mRNA in patients with aSAH are factors that affect the prognosis of patients with aSAH. The combined detection of the two has certain evaluation value for the prognosis of patients with aSAH.

**【Key words】** Subarachnoid hemorrhage; aneurysmal; Caveolin-1; Forkhead box O3a; Prognosis

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 是指因动脉瘤造成的脑部血管破裂, 使血液进入蛛网膜下腔而引起的临床综合征, 其病死率高达 40% ~ 50%<sup>[1-2]</sup>。因此寻找能准确评估患者预后效果的敏感生物标志物, 对合理制定治疗方案及改善预后意义重大。小窝蛋白 (caveolave) 是细胞质膜上直径为 50 ~ 100 nm 的瓶型内陷结构, 小窝蛋白-1 (caveolin-1, Cav-1) 是 caveolave 家族中主要功能蛋白, 主要发挥细胞信号转导、胞吞、细胞内脂质代谢等重要过程<sup>[3]</sup>。有研究表明, Cav-1 在恶性肿瘤和炎症疾病中异常表达<sup>[4-5]</sup>。叉头框蛋白 O3a (forkhead box O3a, FoxO3a) 是 FOX 基因亚家族的重要组成之一, 其在调控细胞增殖、凋亡、氧化应激、自噬等生理进程中发挥着重要作用<sup>[6]</sup>。有研究证实, 抑制 FoxO3a 磷酸化在一定程度上可改善帕金森模型大鼠的学习记忆能力<sup>[7]</sup>。目前 Cav-1、FoxO3a 主要集中在动物实验上, 临床中探究二者与 aSAH 患者的研究鲜少, 因此, 本研究探讨 aSAH 患者血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平及与预后的关系, 旨在为 aSAH 的诊治提供新思路, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 11 月—2021 年 12 月首都医科大学附属北京友谊医院平谷医院收治的 aSAH 患者 128 例为 aSAH 组, 男 74 例, 女 54 例, 年龄 28 ~ 75 ( $56.39 \pm 6.58$ ) 岁; 体质量指数 (BMI) 为 19.04 ~ 28.61 ( $24.13 \pm 3.42$ ) kg/m<sup>2</sup>。另选取同期医院健康体检者 95 例为健康对照组, 男 54 例, 女 41 例, 年龄 26 ~ 75 ( $55.47 \pm 6.46$ ) 岁; BMI 为 18.81 ~ 28.52 ( $24.02 \pm$

3.37) kg/m<sup>2</sup>。2 组受试者性别、年龄、BMI 等临床资料比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (LLSP2018 第 97 号), 受试者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ① aSAH 患者均符合“中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019”中的诊断标准<sup>[8]</sup>; ② aSAH 首次发病住院; ③ 从发病至住院时间不超过 48 h; ④ 发病前脑部无外伤。(2) 排除标准: ① 入院 24 h 内死亡; ② 患有传染性疾病者; ③ 合并心、肝、肾重要器官疾病及恶性肿瘤者; ④ 临床资料不完整及不积极配合治疗者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Cav-1 水平检测: 采集 aSAH 患者入院 24 h 内、体检健康者体检当日空腹静脉血 6 ml, 离心留取上清液于 EP 管中, 保存于 -80℃ 备用。采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测血清 Cav-1 水平, 严格按照人 Cav-1 ELISA 试剂盒 (武汉菲恩生物科技有限公司) 说明书进行操作。

1.3.2 血清 FoxO3a mRNA 表达水平检测: 上述血清样品中加入 Trizol 试剂 (武汉菲恩生物科技有限公司) 进行总 RNA 提取, 采用 RNA 逆转录试剂盒 (北京达科为生物技术有限公司) 将 RNA 反转录为 cDNA, 进一步行 qRT-PCR 试验, 严格按照 2xSYBR Green PCR Master Mix 试剂盒 (北京达科为生物技术有限公司) 说明书进行操作, FoxO3a mRNA 的内参为 GAPDH。FoxO3a mRNA 引物序列: 上游引物 5'-AAGCCAGC-TACCTTCTCTTCCA-3', 下游引物 5'-GTGGCTAAGT-GAGTCCGAAGTGA-3'; GAPDH: 上游引物 5'-ATTTG-

GTCGTATTGGGCGCCTGCTCACC-3', 下游引物 5'-GAAGATGGTGATGGGATTTTC-3', 引物由武汉菲恩生物科技有限公司合成。反应条件为:95 °C 预变性 30 s、95°C 5 s、60°C 35 s, 共计 40 个循环。FoxO3a mRNA 的相对表达水平采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算。

1.3.3 术后随访:对 aSAH 患者出院后行电话、微信或门诊的方式进行随访 6 个月,随访截止日期 2022 年 6 月 30 日。采用格拉斯哥预后评分(GOS)评估患者预后情况<sup>[9]</sup>,其标准为:患者死亡为 1 分,植物人状态为 2 分,重度残疾但有清楚的意识为 3 分,略微残疾但可以正常生活为 4 分,恢复正常生活为 5 分。GOS 评分 ≤3 分纳入预后不良亚组( $n = 41$ ),GOS 评分 >3 分则纳入预后良好亚组( $n = 87$ )。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件分析数据。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组间比较行独立样本  $t$  检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;多因素 Logistic 回归分析影响 aSAH 患者预后的危险因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 对 aSAH 患者预后的评估价值,采用  $Z$  检验比较曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平比较 与健康对照组比较,aSAH 组患者血清 Cav-1 表达水平显著降低,FoxO3a mRNA 表达水平显著升高( $P < 0.01$ ),见表 1。

表 1 健康对照组与 aSAH 组血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum Cav-1 and FoxO3a mRNA expression levels between healthy control group and aSAH group

组 别	例数	Cav-1 (μg/L)	FoxO3a mRNA
健康对照组	95	11.16 ± 2.31	1.07 ± 0.16
aSAH 组	128	7.54 ± 1.86	2.14 ± 0.27
$t$ 值		12.955	34.392
$P$ 值		<0.001	<0.001

2.2 不同预后亚组血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平比较 预后不良亚组患者血清 Cav-1 水平低于预后良好亚组,FoxO3a mRNA 表达水平高于预后良好亚组( $P < 0.01$ ),见表 2。

2.3 不同预后 aSAH 患者的临床资料比较 预后不良亚组患者高血压史、糖尿病史、改良 Fisher 分级 III ~ IV 级、Hung-Hess 分级 III ~ IV 级、WFNS 分级 IV ~ V 级、动脉瘤直径 > 10 mm 比例均高于预后良好亚组( $P <$

0.05),2 组其余资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

表 2 不同预后 aSAH 患者血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 表达水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of serum Cav-1 and FoxO3a mRNA expression levels in patients with aSAH of different prognosis

组 别	例数	Cav-1 (μg/L)	FoxO3a mRNA
预后良好亚组	87	9.04 ± 2.17	1.79 ± 0.22
预后不良亚组	41	4.37 ± 1.21	2.88 ± 0.38
$t$ 值		12.853	20.488
$P$ 值		<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析影响 aSAH 患者预后的危险因素 以上述结果中有统计学意义的量(高血压史、糖尿病史、改良 Fisher 分级、Hung-Hess 分级、WFNS 分级、动脉瘤直径、Cav-1、FoxO3a mRNA)为自变量,以 aSAH 患者是否发生预后不良为因变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,改良 Fisher 分级高、Hung-Hess 分级高、血清 FoxO3a mRNA 水平高是 aSAH 患者预后不良的危险因素,血清 Cav-1 水平高是其保护因素( $P < 0.01$ ),见表 4。

2.5 血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 评估 aSAH 患者预后的价值 绘制 ROC 曲线结果显示,血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 及二者联合评估 aSAH 患者预后的 AUC 分别为 0.855、0.832、0.902,二者联合评估 aSAH 患者预后的效能高于单项预测( $Z/P = 2.121/0.034、2.623/0.009$ ),见表 5、图 1。

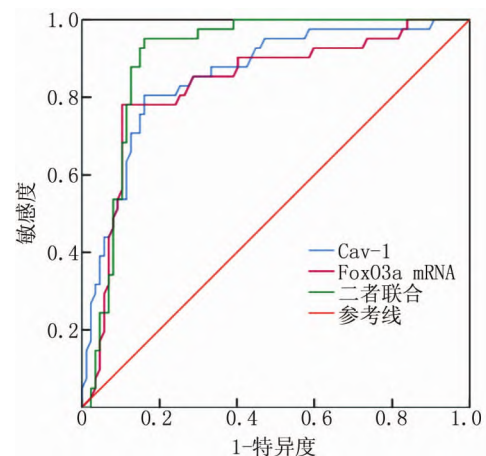


图 1 血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 对 aSAH 患者预后评估的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum Cav-1, FoxO3a mRNA for prognosis evaluation of patients with aSAH

表 3 预后良好亚组和预后不良亚组 aSAH 患者的临床资料比较

Tab. 3 Comparison of clinical data of patients with aSAH in the subgroup with good prognosis and the subgroup with poor prognosis

项 目		预后良好亚组 (n = 87)	预后不良亚组 (n = 41)	$\chi^2/t$ 值	P 值
男/女(例)		52/35	22/19	0.213	0.644
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		57.42 ± 6.63	55.93 ± 6.54	1.191	0.236
BMI( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )		23.83 ± 3.21	24.26 ± 3.44	0.691	0.491
吸烟史[例(%)]		36(41.38)	21(51.22)	0.730	0.393
饮酒史[例(%)]		28(32.18)	18(43.90)	1.192	0.275
冠心病史[例(%)]		16(18.39)	10(24.39)	0.304	0.581
高血压史[例(%)]		22(25.29)	19(46.34)	4.748	0.029
糖尿病史[例(%)]		26(29.89)	21(51.22)	4.579	0.032
改良 Fisher 分级[例(%)]	I ~ II 级	60(68.97)	11(26.83)	18.361	<0.001
	III ~ IV 级	27(31.03)	30(73.17)		
Hung-Hess 分级[例(%)]	I ~ II 级	58(66.67)	16(39.02)	7.634	0.006
	III ~ IV 级	29(33.33)	25(60.98)		
WFNS 分级[例(%)]	I ~ III 级	53(60.92)	13(31.71)	8.388	0.004
	IV ~ V 级	34(39.08)	28(68.29)		
动脉瘤位置[例(%)]	前循环	48(55.17)	29(70.73)	2.203	0.138
	后循环	39(44.83)	12(29.27)		
动脉瘤数量[例(%)]	单发	51(58.62)	17(41.46)	2.641	0.104
	多发	36(41.38)	24(58.54)		
动脉瘤直径[例(%)]	>10 mm	40(45.98)	30(73.17)	7.255	0.007
	≤10 mm	47(54.02)	11(26.83)		
手术方式[例(%)]	血管介入	47(54.02)	15(36.59)	2.730	0.098
	开颅夹闭	40(45.98)	26(63.41)		

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响 aSAH 患者预后的危险因素

Tab. 4 Multivariate Logistic Regression Analysis of Risk Factors Affecting the Prognosis of Patients with aSAH

项 目	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
高血压史	0.424	0.246	2.970	0.085	1.528	0.943 ~ 2.475
糖尿病史	0.392	0.278	1.989	0.158	1.480	0.858 ~ 2.552
改良 Fisher 分级高	1.314	0.340	14.960	<0.001	3.721	1.913 ~ 7.253
Hung-Hess 分级高	1.352	0.410	10.869	0.001	3.864	1.730 ~ 8.631
WFNS 分级高	0.729	0.394	3.423	0.064	2.073	0.958 ~ 4.487
动脉瘤直径大	0.539	0.309	3.047	0.081	1.715	0.936 ~ 3.143
血清 Cav-1 高	-0.701	0.192	13.337	<0.001	0.496	0.340 ~ 0.723
血清 FoxO3a mRNA 高	2.115	0.538	15.457	<0.001	8.291	2.888 ~ 23.799

表 5 血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 对 aSAH 患者的预后评估价值

Tab. 5 Prognostic evaluation value of serum Cav-1 and FoxO3a mRNA in patients with aSAH

项 目	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
血清 Cav-1	6.369 $\mu\text{g/L}$	0.855	0.785 ~ 0.926	0.805	0.839	0.644
血清 FoxO3a mRNA	2.332	0.832	0.752 ~ 0.912	0.780	0.897	0.677
二者联合	-	0.902	0.847 ~ 0.957	0.951	0.828	0.779

### 3 讨 论

aSAH 是严重危及生命安全的脑卒中类型,其发病率占脑血管疾病的 12% ~ 20%,具有极高的致死率,高达 10% ~ 25% 的患者在入院前死亡<sup>[10]</sup>。血管介入和开颅夹闭是临床上目前使用最多的手术方式,虽

然医疗技术有所提高,但患者的预后情况仍不容乐观<sup>[11-12]</sup>。目前,改良 Fisher 分级、Hung-Hess 分级是 aSAH 患者预后的主要评估指标,但该方法存在一定的主观弊端。因此,寻找敏锐有效的 aSAH 预后评估指标是当下研究的热点。目前,aSAH 的复杂机制尚未明晰,但有研究认为血脑屏障通透性增加、炎症反应、细胞凋亡和自噬是促进 aSAH 发生发展和预后不良的重要原因<sup>[13-15]</sup>。

caveolave 家族有 Cav-1、Cav-2、Cav-3 3 种蛋白亚型,Cav-1 是其中主要的蛋白成分,其基因位于第 7 号染色体的 D7S522 基因座上,在脑组织内主要于神经内皮细胞、神经胶质细胞及神经元上表达,具有调节神经炎症反应、氧化应激、血脑屏障完整性、自由基形成

等功能,促进神经元突触再生及髓鞘修复等功能<sup>[16]</sup>。Cav-1 水平低的急性缺血性脑卒中患者较 Cav-1 水平高的患者发生脑微出血的风险升高了 3 倍<sup>[17]</sup>。已有研究证实,Cav-1 在急性脑梗死、动脉粥样硬化等血管疾病中扮演重要角色<sup>[18-19]</sup>。本研究发现,aSAH 患者血清 Cav-1 表达水平较健康人降低,说明 Cav-1 参与 aSAH 病理过程。动物实验证实,在大鼠模型前脑室内注射微小 RNA-103-3p(miR-103-3p)抑制剂可增加 Cav-1 水平,血脑屏障通透性随之降低且神经功能也有所改善<sup>[20]</sup>。张高娇等<sup>[21]</sup>通过研究小鼠脑缺血再灌注损伤模型发现,Cav-1 siRNA 使小鼠脑组织中 Cav-1 蛋白表达下降,可以明显逆转人参皂苷 Rb1 的脑保护作用,说明 Cav-1 蛋白介导了人参皂苷 Rb1 对脑缺血再灌注损伤小鼠的脑保护作用。本结果显示,aSAH 预后不良患者血清 Cav-1 表达水平低于预后良好患者,Cav-1 水平高是 aSAH 患者预后的保护因素,说明 Cav-1 可能通过调控血管内皮细胞钙黏蛋白、抑制活性氮类释放及基质金属蛋白酶活性,使密封蛋白-5 重新分布,减少有害物质对血管内皮细胞的损伤,上调 Cav-1 水平,有助于维持血管内皮细胞间紧密连接完整性,减少血管内皮通透性,从而使血脑屏障破坏减轻,aSAH 患者预后情况也相应较好<sup>[22]</sup>。

FoxO3a 是叉头框转录因子家族的 FoxO 蛋白成员,广泛分布于人体,其可被磷酸化、乙酰化和泛素化,在调控基因表达和细胞生物学过程中发挥重要作用,包括抑制细胞增殖、促进细胞凋亡,在细胞自噬中也起着重要作用<sup>[23]</sup>。过度自噬和细胞凋亡可能是脑出血疾病的发展机制。FoxO3a 对自噬基因微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)、自噬相关蛋白 12(Atg12)等存在调控作用,其在自噬激活中有重要作用。以往研究证实,FoxO3a 高表达与脑出血发病有关,在脑出血动物模型中 FoxO3a 表达明显上升,通过靶向抑制 FoxO3a 能够对脑出血的神经功能起保护作用<sup>[24-25]</sup>。本研究发现,aSAH 患者血清 FoxO3a mRNA 表达水平较健康人升高,且预后不良患者血清 FoxO3a mRNA 表达水平较预后良好患者升高,提示 FoxO3a mRNA 在 aSAH 的发生和患者术后恢复过程中发挥重要作用。FoxO3a mRNA 在 aSAH 疾病中的可能机制为激活细胞自噬和促进细胞凋亡,从而加剧神经损伤。另有研究发现,抑制过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )/沉默信息调节因子 6(SIRT6)/FoxO3a 途径的激活可改善 SAH 大鼠的神经功能<sup>[26]</sup>。陆飞宇等<sup>[27]</sup>研究显示,通过在脑出血模型大鼠侧脑室注射 miR-132 模拟物后,大鼠神经功能有所改善,FoxO3a 表达减少,且表明 miR-132 在

脑出血模型大鼠中的保护机制可能是通过靶向 FoxO3a 并抑制自噬发生。本研究进一步分析发现,血清 FoxO3a mRNA 水平高是 aSAH 患者预后不良的危险因素,推测 FoxO3a 的表达增加,导致多种自噬基因表达增加,加重细胞自噬,从而加重神经损伤。本研究 ROC 曲线结果显示,血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 联合预测 aSAH 患者预后的 AUC 为 0.902,优于单一指标预测效能,说明监测血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 水平变化能够为临床 aSAH 患者预后评估提供参考。本研究多因素分析还发现,改良 Fisher 分级高、Hung-Hess 分级高是 aSAH 患者预后不良的危险因素,与张兰等<sup>[28]</sup>研究结果一致。提示对于改良 Fisher 分级与 Hung-Hess 分级较高者临床应建立高危预警机制,加强干预、重点关注以降低预后不良风险。

综上所述,aSAH 患者血清 Cav-1 呈低表达、FoxO3a mRNA 呈高表达,二者与 aSAH 患者的预后情况有密切的联系,二者联合检测能够用于预后评估,对 aSAH 疾病的诊治和预后有重大意义。但本研究仍存在一些不足,将扩大样本量研究,进一步动态检测血清 Cav-1、FoxO3a mRNA 的水平变化,为 aSAH 的诊治提供准确的参考依据。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

李长宝:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;宋保新:提出研究思路,分析试验数据,论文审核;沈俊岩:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张云鹏:进行统计学分析,课题设计

**参考文献**

- [1] Stauning AT, Eriksson F, Benndorf G, et al. Mortality among patients treated for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Eastern Denmark 2017–2019 [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2022, 164 (9): 2419–2430. DOI:10.1007/S00701-022-05303-W.
- [2] Yao H, Lv C, Luo F, et al. Plasma cellular prion protein concentrations correlate with severity and prognosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 523 (1): 114–119. DOI:10.1016/J.CCA.2021.09.010.
- [3] 谢倩, 马荣, 王建, 等. 小窝蛋白-1 调节脑缺血损伤神经血管单元的保护机制研究 [J]. *中国药理学杂志*, 2021, 56 (14): 1124–1130. DOI:10.11669/cpj.2021.14.003.  
Xie Q, Ma R, Wang J, et al. Protective mechanism of caveolin-1 regulating neurovascular unit in cerebral ischemia injury [J]. *Chinese Pharmaceutical Journal*, 2021, 56 (14): 1124–1130. DOI: 10.11669/cpj.2021.14.003.
- [4] 王彩薇, 王志宇, 王胜奇, 等. 小窝蛋白-1 在肿瘤发生发展中的作用 [J]. *医学综述*, 2020, 26 (24): 4851–4856. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2020.24.013.  
Wang CW, Wang ZY, Wang SQ, et al. Role of caveolin-1 in tumor initiation and progression [J]. *Medical Recapitulate*, 2020, 26 (24):

- 4851-4856. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2020.24.013.
- [5] Zhang X, Ramirez CM, Aryal B, et al. Cav-1 (Caveolin-1) deficiency increases autophagy in the endothelium and attenuates vascular inflammation and atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(6):1510-1522. DOI:10.1161/ATVBAHA.120.314291.
- [6] 解丽,陈晓琳,王佳昱,等. SIRT1/FoxO3a 通路在中枢神经系统疾病中的研究进展[J]. *卒中与神经疾病*, 2021, 28(4):482-485. DOI:10.3969/j.issn.1007-0478.2021.04.023.
- Xie L, Chen XL, Wang JY, et al. Research progress of SIRT1/FoxO3a pathway in central nervous system diseases [J]. *Stroke and Nervous Diseases*, 2021, 28(4):482-485. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.04.023.
- [7] 王思夷,肖瑶,李俊,等. 盐酸多奈哌齐对帕金森大鼠认知功能及大脑海马组织 Klotho, Akt 和 FoxO3a 表达的影响[J]. *毒理学杂志*, 2019, 33(3):178-182, 188. DOI:10.16421/j.cnki.1002-3127.2019.03.001.
- Wang SY, Xiao Y, Li J, et al. Effects of donepezil hydrochloride on cognitive function and expression of Klotho, Akt and Foxo3a in hippocampus of rats model of Parkinson disease [J]. *Journal of Toxicology*, 2019, 33(3):178-182, 188. DOI:10.16421/j.cnki.1002-3127.2019.03.001.
- [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,中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019 [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12):1006-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.004.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society, Neurovascular Intervention Group of Chinese Society of Neurology. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of subarachnoid hemorrhage 2019 [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2019, 52(12):1006-1021. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.004.
- [9] Waqas M, Malik N, Shamim MS, et al. Quality of life among patients undergoing decompressive craniectomy for traumatic brain injury using glasgow outcome scale extended and quality of life after brain injury scale [J]. *World Neurosurg*, 2018, 116(1):783-790. DOI:10.1016/j.wneu.2018.05.092.
- [10] 彭浩,陈健龙,刘朝晖,等. 血清和肽素、MMP-9 水平对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者手术治疗预后的预测价值[J]. *疑难病杂志*, 2020, 19(9):874-879. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.003.
- Peng H, Chen JL, Liu CH, et al. Predictive value of serum copeptin and MMP-9 levels on surgical treatment of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Chinese Journal of Difficult and Complicated Cases*, 2020, 19(9):874-879. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.003.
- [11] 苏飞,陈博文,李向男,刘佳琦,陈扬. 利多卡因对大鼠蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛的影响及脑保护作用机制研究[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(12):1252-1256, 1262. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.12.015.
- Su F, Chen BW, Li XN, et al. Effects of lidocaine on delayed cerebral vasospasm and cerebral protection in rats after subarachnoid hemorrhage [J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2021, 20(12):1252-1256, 1262. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.12.015.
- [12] 李斌本,王薇,汪惠,等. 右美托咪定在动脉瘤性蛛网膜下腔出血介入手术麻醉中的临床应用[J]. *中国临床医学*, 2019, 26(3):462-466. DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190144.
- Li BB, Wang W, Wang H, et al. Clinical application of dexmedetomidine in anesthesia for interventional surgery of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Chinese Journal of Clinical Medicine*, 2019, 26(3):462-466. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190144.
- [13] Kumar BM, Gupta D, Singh A. The impact of aneurysmal subarachnoid hemorrhage on blood brain barrier permeability: What We Learnt [J]. *Neurol India*, 2021, 69(3):753-754. DOI: 10.4103/0028-3886.319205.
- [14] Ignacio KHD, Diestro JDB, Enriquez CAG, et al. Predictive value of hematologic inflammatory markers in delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *World Neurosurg*, 2022, 160(1):296-306. DOI:10.1016/J.WNEU.2022.01.014.
- [15] 姬培培,伍艳春,张庆英,等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血手术治疗后患者的不良预后因素评估[J]. *中国医药*, 2021, 16(12):1813-1817. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2021.12.013.
- Ji PP, Wu YC, Zhang QY, et al. Evaluation of poor prognostic factors in patients after surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *China Medicine*, 2021, 16(12):1813-1817. DOI:10.3760/j.issn.1673-4777.2021.12.013.
- [16] Pakfetrat A, Delavarian Z, Mohtasham N, et al. Cathepsin-B and caveolin-1 gene expressions in oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(4):2945-2951. DOI: 10.1007/S11033-022-07115-8.
- [17] Zhang J, Zhu W, Xiao L, et al. Lower serum caveolin-1 is associated with cerebral microbleeds in patients with acute ischemic stroke [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 4(1):1-7. DOI: 10.1155/2016/9026787.
- [18] 李小琴,余广兰. 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[J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(4):118-122, 127. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.04.023.
- Li XQ, Yu GL. Expression levels of serum Cav-1 and GDF-15 and their prognostic value in patients with acute ischemic stroke [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(4):118-122, 127. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.04.023.
- [19] Asami M, Ototake Y, Takamura N, et al. Abnormal inflammatory traits and downregulated caveolin-1 expression in monocytes of psoriasis patients may be associated with psoriatic inflammation and atherosclerosis [J]. *J Dermatol Sci*, 2022, 107(2):65-74. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2022.07.003.
- [20] Wang L, Zhao Y, Gang S, et al. Inhibition of miR-103-3p preserves neurovascular integrity through caveolin-1 in experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Neuroscience*, 2021, 461(1):91-101. DOI: 10.1016/J.NEUROSCIENCE.2021.03.007.
- [21] 张高娇,王蕊蕊,周佳,等. 小窝蛋白 Cav-1 介导人叁皂苷 Rb1 对小鼠脑缺血再灌注损伤的脑保护作用[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2020, 25(3):265-270. DOI:10.12092/j.issn.1009-2501.2020.03.004.

(下转 1247 页)

- 1005-9202. 2020. 13. 047.
- [21] 林勇, 柴生颢. 抗骨质疏松治疗对骨质疏松症患者合并腰椎间盘突出症的防治作用[J]. 颈腰痛杂志, 2017, 38(2): 124-127. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7234.2017.02.004.
- Lin Y, Chai ST. Prevention and treatment of osteoporosis in patient osteoporosis and lumbar disc herniation[J]. J Cervicodynia Lumbodynia, 2017, 38(2): 124-127. DOI: 10.3969/j.issn.1005-7234.2017.02.004.
- [22] 宁尚勇, 常乃柏, 韩晓燕, 等. 北京市城区社区居住老年人贫血患病率及其影响因素分析[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(7): 909-914. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.07.020.
- Ning SY, Chang NB, Han XY, et al. Analysis of the prevalence of anemia and its influencing factors in the urban communities-dwelling elderly population in Beijing[J]. Chin J Geriatr, 2021, 40(7): 909-914. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.07.020.
- [23] 沈莺, 沈备, 徐朝阳, 等. 贫血对 50 岁以上 2 型糖尿病患者骨质疏松发生的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(1): 49-51. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2019.01.016.
- Shen Y, Shen B, Xu CY, et al. Effect of anemia on osteoporosis in type 2 diabetes patients over 50 years old[J]. Chin J Clinicians, 2019, 47(1): 49-51. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2019.01.016.
- [24] 修双玲, 孙丽娜, 穆志静, 等. 老年 2 型糖尿病患者血红蛋白与骨质疏松的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(1): 36-39. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2021.01.008.
- Xiu SL, Sun LN, Mu ZJ, et al. The study of the association between hemoglobin and osteoporosis in older patients with type 2 diabetes[J]. Chin J Osteoporosis, 2021, 27(1): 36-39. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7108.2021.01.008.
- [25] 董晓芬, 李香波, 吴震宇, 等. 绝经后 2 型糖尿病合并骨质疏松症患者外周血 NLR、PLR、Cys-C 水平与骨密度的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2022, 21(2): 174-177. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2022.02.016.
- Dong XF, Li XB, Wu ZY, et al. Correlation analysis of NLR, PLR, Cys-C and bone mineral density in peripheral blood of postmenopausal type 2 diabetes mellitus patients with osteoporosis[J]. J Clin & Exp Med, 2022, 21(2): 174-177. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2022.02.016.
- [26] 冯红红. 2 型糖尿病合并骨质疏松患者 NLR、SII、MLR、PLR 与骨密度相关性分析[D]. 太原: 山西医科大学, 2021.
- (收稿日期: 2022-08-06)

(上接 1235 页)

- Zhang GJ, Wang XX, Zhou J, et al. Ginsenoside Rb1 protects brain through Cav-1 for mice with cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 2020, 25(3): 265-270. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2020.03.004.
- [22] Gholami L, Jolar S, Fatahi Y, et al. Targeting caveolin-1 and claudin-5 with AY9944, improve blood - brain barrier permeability; Computational Simulation and Experimental Study[J]. Cellular and Molecular Neurobiology, 2020, 42(4): 1125-1139. DOI: 10.1007/s10571-020-01004-z.
- [23] Wang B, Li Y, Wang H, et al. FoxO3a is stabilized by USP18-mediated de-ISCylation and inhibits TGF- $\beta_1$ -induced fibronectin expression[J]. J Investig Med, 2020, 68(3): 786-791. DOI: 10.1136/jim-2019-001145.
- [24] 尉卫桥, 常守刚, 梁冲. 天麻素对蛛网膜下腔出血模型大鼠 Sirt6/FoxO3a 通路及神经功能损害的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(4): 415-420. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.04.008.
- Wei WQ, Chang SG, Liang C. Effects of gastrodin on Sirt6/FoxO3a pathway and neurological impairment in rats with subarachnoid hemorrhage[J]. Stroke and Nervous Diseases, 2021, 28(4): 415-420. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.04.008.
- [25] Zhao M, Gao J, Cui C, et al. Inhibition of PTEN ameliorates secondary hippocampal injury and cognitive deficits after intracerebral hemorrhage: Involvement of AKT/FoxO3a/ATG-mediated autophagy[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 5472605. DOI: 10.1155/2021/5472605.
- [26] Zuo Y, Huang L, Enkhjargal B, et al. Activation of retinoid X receptor by bexarotene attenuates neuroinflammation via PPAR $\gamma$ /SIRT6/FoxO3a pathway after subarachnoid hemorrhage in rats[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 47. DOI: 10.1186/s12974-019-1432-5.
- [27] 陆飞宇, 李剑侠, 黄先锋, 等. miR-132 靶向 FoxO3a 抑制细胞自噬在脑出血模型大鼠中的神经保护作用[J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(10): 629-634.
- Lu FY, Li JX, Huang XF, et al. Neuroprotective effect of miR-132 in rats with intracerebral hemorrhage by targeting FOXO3a and inhibiting autophagy[J]. Journal of Brain and Nervous Diseases, 2021, 29(10): 629-634.
- [28] 张兰, 库洪彬, 王敏, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血病人血清 sLOX-1、netrin-1 水平变化及其与病人预后的关系[J]. 中国临床神经外科杂志, 2020, 25(6): 377-380. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2020.06.013.
- Zhang L, Ku HB, Wang M, et al. Relationship between serum levels of sLOX-1 and netrin-1 and prognosis of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Chinese Journal of Clinical Neurosurgery, 2020, 25(6): 377-380. DOI: 10.13798/j.issn.1009-153X.2020.06.013.
- (收稿日期: 2022-09-22)