

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 04. 010

论著 · 临床

# 血清骨钙素及 SIRT6 在急性缺血性脑卒中的表达及预后价值分析

何德英 潘成德 郭富饶 江思德



基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目(2019MSXM077)

作者单位: 401320 重庆市巴南区人民医院检验科(何德英、郭富饶) 神经内科(潘成德、江思德)

通信作者: 郭富饶 ,E-mail: 123416781@qq.com

**【摘要】** 目的 分析急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清骨钙素、去乙酰化酶6(SIRT6)表达及其对临床预后的评估价值。方法 收集2019年2月—2021年2月重庆市巴南区人民医院神经内科诊治AIS患者90例为AIS组,以同期诊治的高血压或糖尿病患者90例为非AIS组,以同期体检的健康人90例为健康对照组。随访3个月,根据AIS患者预后分为预后不良亚组( $n=24$ )和预后良好亚组( $n=66$ )。利用酶联免疫吸附试验检测血清骨钙素及SIRT6水平。分析AIS患者预后影响因素及血清骨钙素、SIRT6对AIS患者预后评估价值。结果 与健康对照组比较,AIS组血清骨钙素、SIRT6水平显著降低( $t/P=25.013/ <0.001, 27.571/ <0.001$ ),与非AIS组比较,AIS组显著降低( $t/P=31.808/ <0.001, 36.440/ <0.001$ ),健康对照组及非AIS组比较差异无统计学意义( $t/P=2.559/0.152, 3.113/0.067$ );重症亚组、中症亚组及轻症亚组AIS患者血清骨钙素及SIRT6依次降低( $F/P=15.234/ <0.001, 30.388/ <0.001$ )。与预后良好亚组比较,预后不良亚组AIS患者梗死面积大、NIHSS评分较高,血清骨钙素及SIRT6较低( $\chi^2/t=8.511, 22.826, 3.592, 3.729$   $P$ 均 $<0.001$ );梗死面积大、NIHSS评分高是影响AIS患者不良预后的独立危险因素[ $OR(95\%CI)=1.397(1.141\sim1.709), 1.363(1.076\sim1.728)$ ],血清骨钙素及SIRT6高是影响AIS患者不良预后的独立保护因素[ $OR(95\%CI)=0.770(0.610\sim0.973), 0.709(0.549\sim0.915)$ ]。血清骨钙素、SIRT6及两项联合对AIS患者不良预后预测的AUC分别为0.782、0.796、0.886,两项联合的AUC大于各自单独预测效能( $Z=4.526, 4.209$   $P$ 均 $<0.001$ )。结论 AIS患者血清骨钙素、SIRT6降低,两者与AIS病情严重程度有关,可作为评估AIS患者预后的血清生物标志物。

**【关键词】** 急性缺血性脑卒中;骨钙素;去乙酰化酶6;预后

**【中图分类号】** R743.3

**【文献标识码】** A

**Analysis of the expression and prognostic value of serum osteocalcin and SIRT6 in acute ischemic stroke** He De-ying\*, Pan Chengde, Guo Furao, Jiang Side. \* Department of Laboratory, People's Hospital of Chongqing Banan District, Chongqing 401320, China

Funding program: Chongqing Science and Health Joint Medical Research Project (2019MSXM077)

Corresponding author: Guo Furao, E-mail: 123416781@qq.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the expression of serum osteocalcin and deacetylase 6 (SIRT6) in patients with acute ischemic stroke (AIS) and their evaluation value for clinical prognosis. **Methods** Ninety AIS patients (AIS group) who treated in the Department of Neurology of People's Hospital Banan District from February 2019 to February 2021 were collected, 90 patients with hypertension or diabetes treated at the same time were taken as the disease control group, and 90 healthy individuals were selected as the control group. Following up for 3 months, AIS patients were divided into a poor prognosis group ( $n=24$ ) and a good prognosis group ( $n=66$ ) based on their prognosis. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum osteocalcin and SIRT6 levels. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze factors affecting poor prognosis in AIS patients. The evaluation value of various indicators in evaluating the adverse prognosis of AIS patients through receiver operating curve analysis. **Results** Compared with the healthy control group, the serum levels of osteocalcin and SIRT6 decreased in the AIS group ( $t/P=25.013/ <0.001, 27.571/ <0.001$ ). Compared with the non AIS group, the AIS group showed a significant decrease ( $t/P=31.808/ <0.001, 36.440/ <0.001$ ), while there was no statistically significant difference between the healthy control group and the non AIS group ( $t/P=2.559/0.152, 3.113/0.067$ ). The serum os-

teocalcin and SIRT6 levels in AIS patients in the severe, moderate, and mild subgroups decreased sequentially ( $F/P = 15.234 / <0.001, 30.388 / <0.001$ ). Compared with the subgroup with good prognosis, AIS patients in the subgroup with poor prognosis have larger infarct size, higher NIHSS score, and lower serum osteocalcin and SIRT6 ( $\chi^2/t = 8.511, 22.826, 3.592, 3.729$ , all  $P < 0.001$ ). Large infarct size and high NIHSS score are independent risk factors for poor prognosis in AIS patients [ $OR(95\% CI) = 1.397(1.141 - 1.709), 1.363(1.076 - 1.728)$ ]. Low serum osteocalcin and SIRT6 are independent protective factors affecting the poor prognosis of AIS patients [ $OR(95\% CI) = 0.770(0.610 - 0.973), 0.709(0.549 - 0.915)$ ]. The AUC of serum osteocalcin, SIRT6, and their combination for adverse prognosis in AIS patients were 0.782, 0.796, and 0.886, respectively. The combined AUC of the two items was greater than their individual predictive efficacy ( $Z = 4.526, 4.209, P < 0.001$ ). **Conclusion** The decrease of serum osteocalcin and SIRT6 in AIS patients are related to the severity and prognosis of AIS, and the combination of the two can improve the predictive value of poor prognosis.

**【Key words】** Acute ischemic stroke; Osteocalcin; Deacetylase 6; Prognosis

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是脑卒中中最常见类型,近年来其患病率呈逐渐升高的趋势<sup>[1]</sup>。AIS 一旦发生,病情急剧发展,伴随较高的致残率和致死率<sup>[2]</sup>。寻找能评估 AIS 病情及预后的生物标志物,对于改善患者预后具有重要意义<sup>[3]</sup>。骨钙素是由 BGLAP 基因编码,由非增殖期成骨细胞特异性合成和分泌,参与骨形成、葡萄糖及脂肪代谢的调节<sup>[4]</sup>。近年来发现,血清骨钙素等骨代谢指标表达失常可增加脑卒中发生的风险,是潜在的 AIS 血清标志物<sup>[5]</sup>。去乙酰化酶 6(sirtuin 6, SIRT6)具有组蛋白赖氨酸残基的脱乙酰酶作用,参与氧化应激、炎症反应、自噬及衰老等多种生物学过程<sup>[6]</sup>。研究发现,在急性脑缺血小鼠模型中,SIRT6 表达下调能够促进神经细胞凋亡,增加动物病死率,是潜在的 AIS 血清标志物<sup>[7]</sup>。本研究通过检测 AIS 患者血清骨钙素、SIRT6 表达,探讨两者对 AIS 患者临床预后的预测价值,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 2019 年 2 月—2021 年 2 月重庆市巴南区人民医院神经内科诊治 AIS 患者 90 例为 AIS 组,男 44 例,女 46 例,年龄 31~83 ( $64.35 \pm 7.34$ ) 岁;体质指数(BMI) 19~27 ( $22.52 \pm 2.28$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ ,病程 1~24 ( $6.12 \pm 2.13$ ) h;吸烟史 33 例,饮酒史 40 例;既往史:高血压 46 例,糖尿病 18 例;头颅 MR 测量梗死面积: $\leq 4 \text{ cm}^2$  60 例、 $> 4 \text{ cm}^2$  30 例。以同期诊治的高血压或糖尿病患者 90 例为非 AIS 组,男 48 例,女 42 例,年龄 31~78 ( $62.97 \pm 7.81$ ) 岁;BMI 18~29 ( $22.53 \pm 2.41$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ ;高血压 60 例,糖尿病 30 例;吸烟史 30 例,饮酒史 38 例。以同期体检健康者 90 例为健康对照组,男 45 例,女 45 例,年龄 32~80 ( $63.82 \pm 8.01$ ) 岁;BMI 18~28 ( $22.49 \pm 2.31$ )  $\text{kg}/\text{m}^2$ 。3 组受试者性别、年龄、BMI、吸烟史及饮酒史比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(KY20198134075009),受试者或

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根据患者临床表现、头颅 MR 明确诊断为 AIS,同时诊断和治疗原则均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中的相关标准<sup>[8]</sup>;②初次发病;③患者发病到入院时间小于 24 h;④无意识障碍及抽搐史;⑤临床资料完整。(2) 排除标准:①既往有 AIS 病史;②入院予以静脉溶栓、血管内治疗者;③合并颅脑肿瘤、颅脑外伤、严重心律失常、心肌梗死等;④合并骨质疏松、强直性脊柱炎等疾病。

## 1.3 观察指标与方法

**1.3.1 临床资料收集:**包括性别、年龄、BMI、高血压、糖尿病等资料;检测血脂(总胆固醇、三酰甘油、高密度和低密度脂蛋白胆固醇)水平;头颅 MR 检查并计算脑梗死面积。AIS 患者入院时进行美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分<sup>[9]</sup>,评分范围 0~42 分,评分越高,神经功能缺损程度越重。根据 NIHSS 评分,分为轻症亚组(0~15 分,30 例),中症亚组(16~30 分,33 例)和重症亚组(31~42 分,27 例)。

**1.3.2 血清骨钙素、SIRT6 测定:**于患者入院次日清晨和健康对照组体检时采取肘静脉血 5 ml,室温静置 1 h,离心留取上层血清。以 ELx800 型酶标仪(Biotek 公司)检测血清骨钙素(酶联免疫吸附试剂盒购自上海抚生生物公司,货号 A102876)、SIRT6 水平(酶联免疫吸附试剂盒购自上海沪震生物科技有限公司,货号 HZ-2117)。

**1.3.3 随访:**患者出院第 3 个月时均接受门诊复查,应用改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评估其预后情况并进行分组<sup>[10]</sup>,预后不良亚组( $> 2$  分,  $n = 24$ ) 预后良好亚组( $\leq 2$  分,  $n = 66$ )。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 25.0 软件进行数据统计分析。正态分布计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,2 组比较采

用 Student *t* 检验,多组比较采用 *F* 检验,两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用卡方检验;多因素 Logistic 回归分析 AIS 预后的影响因素;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清骨钙素及 SIRT6 对 AIS 预后预测的效能。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组血清骨钙素、SIRT6 水平比较 与健康对照组比较,血清骨钙素、SIRT6 水平 AIS 组均降低( $t/P = 25.013 / < 0.001, 27.571 / < 0.001$ ),非 AIS 组比较差异无统计学意义( $t/P = 2.559 / 0.152, 3.113 / 0.067$ );与非 AIS 组比较,AIS 组 2 项指标均降低( $t/P = 31.808 / < 0.001, 36.440 / < 0.001$ ),见表 1。

表 1 3 组受试者血清骨钙素及 SIRT6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$   $\mu\text{g/L}$ )

Tab. 1 Comparison of serum osteocalcin and SIRT6 levels among three groups of subjects

组别	例数	骨钙素	SIRT6
健康对照组	90	50.13 ± 6.31	26.16 ± 4.23
非 AIS 组	90	48.26 ± 6.54	24.28 ± 4.15
AIS 组	90	29.98 ± 7.85	11.37 ± 3.06
<i>F</i> 值		232.061	393.501
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情严重程度 AIS 患者血清骨钙素、SIRT6 水平比较 血清骨钙素、SIRT6 水平重症亚组 < 中症亚组 < 轻症亚组( $t/P = 7.793 / < 0.001, 3.809 / < 0.001, 10.987 / < 0.001, 6.684 / < 0.001$ ),见表 2。

表 2 不同严重程度 AIS 患者血清骨钙素、SIRT6 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$   $\mu\text{g/L}$ )

Tab. 2 Comparison of osteocalcin and SIRT6 levels in AIS patients with different severity levels

组别	例数	骨钙素	SIRT6
轻症亚组	30	35.60 ± 7.72	14.15 ± 2.86
中症亚组	33	29.63 ± 7.91	11.64 ± 3.12
重症亚组	27	24.16 ± 7.84	7.95 ± 3.03
<i>F</i> 值		15.234	30.388
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 不同预后 AIS 患者临床指标比较 与预后良好亚组比较,预后不良亚组梗死面积大、NIHSS 评分较高,血清骨钙素及 SIRT6 均较低( $P$  均 < 0.01);其他资料 2 组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 3。

2.4 AIS 患者预后影响的多因素 Logistic 回归分析 以 AIS 患者预后为因变量(不良 = 1,良好 = 0),以血清骨钙素、SIRT6、梗死面积、NIHSS 评分为自变量进行

表 3 不同预后 AIS 患者临床指标比较

Tab. 3 Comparison of clinical indicators in AIS patients with different prognosis

资料	预后良好亚组 ( <i>n</i> = 66)	预后不良亚组 ( <i>n</i> = 24)	$\chi^2/t$ 值	<i>P</i> 值
男/女(例)	30/36	14/10	1.168	0.280
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	63.98 ± 7.26	65.37 ± 7.18	0.806	0.423
BMI( $\bar{x} \pm s$ $\text{kg/m}^2$ )	22.56 ± 2.30	22.41 ± 2.12	0.279	0.781
梗死面积( $\bar{x} \pm s$ $\text{cm}^2$ )	3.12 ± 1.08	5.43 ± 1.29	8.511	<0.001
高血压史[例(%)]	32(48.48)	14(58.33)	0.683	0.409
糖尿病史[例(%)]	11(16.67)	7(29.17)	1.719	0.190
总胆固醇( $\bar{x} \pm s$ $\text{mmol/L}$ )	5.16 ± 0.63	5.29 ± 0.51	0.908	0.367
三酰甘油( $\bar{x} \pm s$ $\text{mmol/L}$ )	1.62 ± 0.33	1.65 ± 0.29	0.393	0.695
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ $\text{mmol/L}$ )	3.37 ± 0.80	3.52 ± 0.78	0.792	0.631
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ $\text{mmol/L}$ )	1.76 ± 0.31	1.73 ± 0.29	0.413	0.681
NIHSS 评分( $\bar{x} \pm s$ , 分)	5.89 ± 1.78	18.24 ± 3.28	22.826	<0.001
骨钙素( $\bar{x} \pm s$ $\mu\text{g/L}$ )	31.91 ± 8.76	24.67 ± 7.53	3.592	0.001
SIRT6( $\bar{x} \pm s$ $\mu\text{g/L}$ )	12.17 ± 3.54	9.17 ± 2.86	3.729	<0.001

Logistic 回归分析 结果显示:梗死面积大、NIHSS 评分高是影响 AIS 患者预后的危险因素,血清骨钙素及 SIRT6 高是影响 AIS 患者预后的保护因素( $P < 0.01$ ),见表 4。

表 4 AIS 患者预后影响的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate Logistic regression analysis on the prognostic impact of AIS patients

因素	$\beta$ 值	<i>SE</i> 值	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
梗死面积大	0.334	0.103	10.515	<0.001	1.397	1.141 ~ 1.709
NIHSS 评分高	0.310	0.121	6.564	<0.001	1.363	1.076 ~ 1.728
骨钙素高	-0.261	0.119	4.810	<0.001	0.770	0.610 ~ 0.973
SIRT6 高	-0.344	0.130	7.002	<0.001	0.709	0.549 ~ 0.915

2.5 血清骨钙素、SIRT6 水平对 AIS 患者不良预后的评估价值 绘制血清骨钙素、SIRT6 水平对 AIS 患者不良预后的评估价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC) 结果显示:血清骨钙素、SIRT6 及两项联合对 AIS 患者不良预后的 AUC 分别为 0.782、0.796、0.886,两项联合的 AUC 大于各自单独预测效能( $Z = 4.526, 4.209$   $P$  均 < 0.001),见表 5、图 1。

表 5 血清骨钙素、SIRT6 水平对 AIS 患者不良预后的预测价值  
Tab. 5 The predictive value of serum osteocalcin and SIRT6 levels for poor prognosis in AIS patients

变量	截断值	AUC(95% <i>CI</i> )	敏感度	特异度	约登指数
骨钙素	<24.83 $\mu\text{g/L}$	0.782(0.741 ~ 0.836)	0.721	0.811	0.532
SIRT6	<9.32 $\mu\text{g/L}$	0.796(0.744 ~ 0.840)	0.707	0.812	0.519
两项联合		0.886(0.822 ~ 0.925)	0.893	0.757	0.650

注: SIRT6. 去乙酰化酶 6。

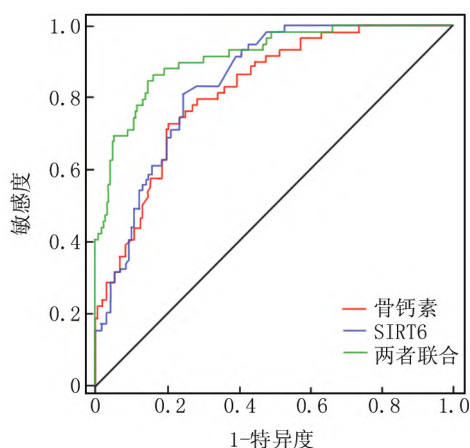


图 1 AIS 患者预后的受试者工作特征曲线分析

Fig. 1 Analysis of receiver operating characteristic curve for prognosis of AIS patients

### 3 讨论

AIS 是大脑供血不足导致脑组织损伤的急性疾病,疾病早期可出现神经功能恶化,导致肢体和语言残疾,严重时可导致死亡。目前影响 AIS 患者病情严重程度及预后的因素较多,如高龄、高血压及糖尿病等<sup>[11]</sup>,但目前尚无有效评估 AIS 患者预后的血清标志物。研究影响 AIS 患者预后的因素,有利于指导临床诊治。

骨钙素是由成熟成骨细胞合成分泌的特异性非胶原蛋白,是包含 49 个氨基酸的小分子肽,不仅参与骨形成、骨转换过程,其还能够作为一种内分泌激素,参与能量代谢及雄性生殖的过程<sup>[4]</sup>。研究发现,母体骨钙素可以穿过胎盘,促进胎儿大脑神经发生和发育,促进空间学习和记忆能力<sup>[12]</sup>。本研究中,AIS 患者血清骨钙素水平明显降低,提示骨钙素表达下调促进 AIS 的发生发展。骨钙素不仅表达于成骨细胞,也存在于血管平滑肌细胞中,有学者研究表明血清骨钙素降低能够导致葡萄糖和脂肪代谢紊乱,促进血管钙化、血管动脉粥样硬化、血管内膜增生等的发生,增加 AIS 等心血管疾病的发生风险<sup>[5]</sup>。研究表明,骨钙素表达下调增加血管内皮细胞不稳定性,促进动脉血管平滑肌钙化,增加 AIS 发生的风险<sup>[13]</sup>。本研究中,AIS 患者血清骨钙素与疾病严重程度有关,病情程度越重,血清骨钙素水平越低,提示血清骨钙素水平有助于反映 AIS 患者疾病严重程度。其原因可能是骨钙素能够促进脑神经细胞代谢重编程,在脑缺血时发挥保护作用。实验研究表明,骨钙素的表达下调能够激活脯氨酸羟化酶 1,促进缺氧诱导因子 1 $\alpha$  的表达及葡萄糖的有氧氧

化,加重脑缺血缺氧时神经元的损伤<sup>[14]</sup>。此外,骨钙素水平降低还能降低循环内皮祖细胞的水平,降低其增殖和分化为血管内皮细胞的能力,缺血区新生血管生成减少,加重 AIS 神经损伤的严重程度<sup>[13]</sup>。本研究结果表明,骨钙素高表达是影响 AIS 预后的保护因素。分析其原因,可能是骨钙素能够通过抑制 AIS 缺血半影区神经元的死亡,发挥神经保护作用。研究表明,骨钙素能够通过抑制缺血半影区神经元中半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 的活性及 Gasdermin D 的表达,进而抑制神经细胞焦亡的发生,减少神经细胞的死亡及患者神经功能障碍的发生<sup>[15]</sup>。

sirtuin 家族包括 SIRT1 ~ SIRT7 共 7 个成员,具有去乙酰酶和 ADP 核糖转移酶活性<sup>[16]</sup>。SIRT6 主要位于细胞核中,是一种多功能表观遗传酶。近年研究发现,SIRT6 表达降低能够诱导血管内皮细胞衰老,抑制内皮细胞增殖及血管舒张,参与动脉粥样硬化等的发生发展<sup>[17]</sup>。本研究结果表明,AIS 患者血清 SIRT6 水平明显降低,提示 SIRT6 表达下调促进 AIS 的疾病发生。有学者证实,在原代人脑微血管内皮细胞中,缺氧条件能显著抑制 SIRT6 的表达,并在大脑中动脉闭塞的小鼠脑组织中观察到 SIRT6 表达下调的现象<sup>[18]</sup>。有报道,内皮细胞 SIRT6 特异性敲除的 AIS 小鼠中,脑微血管内皮细胞凋亡显著增加,引起血脑屏障功能障碍,同时半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 的过度激活促进神经元凋亡,加重动物神经功能损伤,增加动物病死率<sup>[7]</sup>。细胞实验也证实,缺氧/复氧损伤降低了原代人脑微血管内皮细胞中 SIRT6 的表达水平,损害血管内皮细胞的屏障功能,半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 表达增加,神经元存活途径 Akt 通路受到抑制,加重 AIS 病情程度<sup>[7,19-20]</sup>。本研究中,血清 SIRT6 高表达是影响 AIS 患者不良预后的独立保护因素。有学者发现,脑神经元中 SIRT6 的过度表达能够上调核因子 E2 相关因子 2 的表达,增强机体抗氧化能力,减轻了缺血再灌注损伤时氧化应激诱导的脑组织损伤和神经功能缺损,而敲除核因子 E2 相关因子 2 的表达后,SIRT6 则失去神经保护作用<sup>[21]</sup>。尚有学者发现,SIRT6 能够促进海马中小胶质细胞由 M1 型向 M2 型极化,抑制神经元的氧化应激损伤,改善手术引起的认知功能障碍<sup>[22]</sup>。因此,AIS 中 SIRT6 的表达下调参与 AIS 疾病的发生发展,是评估 AIS 患者预后的血清标志物。

综上所述,AIS 患者血清骨钙素、SIRT6 表达降低,两者的表达与 AIS 患者病情严重程度有关,是影响 AIS 患者不良预后的独立因素。临床医师可根据 AIS 患者血清骨钙素及 SIRT6 水平,对不同预后 AIS 患者

进行风险分层,优化不良预后的 AIS 患者的临床治疗方案,以减轻患者神经功能损伤程度,改善患者临床预后。此外,针对骨钙素、SIRT6 的临床治疗药物能否有效治疗 AIS,改善 AIS 患者预后,值得今后进行深入研究。本研究为单中心研究,尚可能存在潜在影响血清骨钙素、SIRT6 水平的其他疾病,有待今后设计多中心大样本临床试验,排除可能的混杂因素进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

何德英、郭富饶:提出研究思路,设计研究方案,实施研究过程,分析试验数据,论文撰写;潘成德:实施研究过程,资料搜集整理,论文撰写;江思德:课题设计,进行统计学分析

参考文献

[1] Feske SK. Ischemic stroke [J]. *Am J Med* ,2021 ,134( 12) : 1457-1464. DOI: 10. 1016/j. amjmed. 2021. 07. 027.

[2] Ho JP. Acute ischemic stroke: Emergency department management after the 3-hour window [J]. *Emerg Med Pract* 2021 23( Suppl 6) : 1-33. DOI: 10. 1016/j. ncl. 2021. 02. 001.

[3] Mendelson SJ ,Prabhakaran S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: A review [J]. *JAMA* , 2021 325( 11) : 1088-1098. DOI: 10. 1001/jama. 2020. 26867.

[4] Berger JM ,Karsenty G. Osteocalcin and the physiology of danger [J]. *FEBS Lett* ,2022 ,596( 5) : 665-680. DOI: 10. 1002/1873-3468. 14259.

[5] Tan LM ,Wang L ,Chen JJ ,et al. Diagnostic performance of bone metabolic indexes for the detection of stroke [J]. *Saudi Med J* 2017 38( 1) : 30-35. DOI: 10. 15537/smj. 2017. 1. 15813.

[6] Korotkov A ,Seluanov A ,Gorunova V. Sirtuin 6: Linking longevity with genome and epigenome stability [J]. *Trends Cell Biol* 2021 31( 12) : 994-1006. DOI: 10. 1016/j. tcb. 2021. 06. 009.

[7] Liberale L ,Gaul DS ,Akhmedov A ,et al. Endothelial SIRT6 blunts stroke size and neurological deficit by preserving blood-brain barrier integrity: A translational study [J]. *Eur Heart J* ,2020 ,41( 16) : 1575-1587. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehz712.

[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) : 17-27. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1006-7876. 2018. 09. 004.

[9] Kwah LK ,Diong J. National institutes of health stroke scale ( NIH-SS) [J]. *J Physiother* 2014 60( 1) : 61-73. DOI: 10. 1016/j. jphys. 2013. 12. 012.

[10] Quinn TJ ,Dawson J ,Walters MR ,et al. Reliability of the modified Rankin Scale: A systematic review [J]. *Stroke* 2009 40( 10) : 3393-3395. DOI: 10. 1161/STROKEAHA. 109. 557256.

[11] 郭四平,杨丽慧,董万利. 急性缺血性脑卒中患者预后相关危险因素分析 [J]. *实用临床医药杂志* 2021 25( 7) : 4-10. DOI: 10. 7619/jemp. 20201527.

[12] Lattanzi W ,Parolisi R ,Barba M ,et al. Osteogenic and neurogenic stem cells in their own place: Unraveling differences and similarities between niches [J]. *Front Cell Neurosci* 2015 9( 5) : 455-463. DOI: 10. 3389/fncel. 2015. 00455.

[13] Roumeliotis S ,Roumeliotis A ,Dounousi E ,et al. Biomarkers of vascular calcification in serum [J]. *Adv Clin Chem* 2020 98( 8) : 91-147. DOI: 10. 1016/bs. acc. 2020. 02. 004.

[14] Wu J ,Dou Y ,Liu W ,et al. Osteocalcin improves outcome after acute ischemic stroke [J]. *Aging ( Albany NY)* ,2020 ,12( 1) : 387-396. DOI: 10. 18632/aging. 102629.

[15] Duan Y ,Li H ,Dong X ,et al. VEGF mitigates bisphosphonate-induced apoptosis and differentiation inhibition of MC3T3-E1 cells [J]. *Exp Ther Med* ,2022 ,23( 2) : 130-139. DOI: 10. 3892/etm. 2021. 11053.

[16] Zeng C ,Chen M. Progress in nonalcoholic fatty liver disease: SIRT family regulates mitochondrial biogenesis [J]. *Biomolecules* 2022 12( 8) : 1079-1085. DOI: 10. 3390/biom12081079.

[17] Grootaert M ,Finigan A ,Figg NL ,et al. SIRT6 protects smooth muscle cells from senescence and reduces atherosclerosis [J]. *Circ Res* , 2021 ,128( 4) : 474-491. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 120. 318353.

[18] Zhang W ,Wei R ,Zhang L ,et al. Sirtuin 6 protects the brain from cerebral ischemia/reperfusion injury through NRF2 activation [J]. *Neuroscience* ,2017 ,366( 9) : 95-104. DOI: 10. 1016/j. neuroscience. 2017. 09. 035.

[19] 左书浩,宋春旺,朱习会,等. Trevo 支架取栓对缺血性脑卒中患者血清 Vaspin、NSE、血液流变学及认知功能的影响 [J]. *疑难病杂志* 2019 ,18( 10) : 986-990. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 10. 004.

[20] 衣丽华,董岩,郑丽莎,等. 血清 MASP-3、MBL、SDMA 对老年急性缺血性脑卒中的诊断价值 [J]. *疑难病杂志* 2022 21( 5) : 456-460 474. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 05. 003.

[21] He Y ,Yang G ,Sun L ,et al. SIRT6 inhibits inflammatory response through regulation of NRF2 in vascular endothelial cells [J]. *Int Immunopharmacol* 2021 99( 8) : 1079-1086. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2021. 107926.

[22] Wang Y ,Cai Z ,Zhan G ,et al. Caffeic acid phenethyl ester suppresses oxidative stress and regulates M1/M2 microglia polarization via Sirt6/Nrf2 pathway to mitigate cognitive impairment in aged mice following anesthesia and surgery [J]. *Antioxidants ( Basel)* ,2023 ,12( 3) : 714-723. DOI: 10. 3390/antiox12030714.

( 收稿日期: 2023 - 11 - 01)