

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.09.005

论著 · 临床

血清 ORM、MFG-E8 在动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者中的表达及与病情程度的相关性

刘旭, 蒋博一, 李芳, 关富仁, 何瑞锋

基金项目: 广东省自然科学基金(2024A151010730)

作者单位: 519000 广东珠海, 南方医科大学附属珠海医院/珠海市中西医结合医院急诊内科(刘旭、蒋博一、关富仁、何瑞锋), 老年医学科(李芳)

通信作者: 蒋博一, E-mail: 121688508@qq.com



【摘要】目的 探讨血清类黏蛋白(ORM)、乳脂球表皮生长因子 8(MFG-E8)在动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aSAH)患者中的表达及与病情程度的相关性。方法 按照对等原则选取 2022 年 1 月—2024 年 8 月珠海市中西医结合医院急诊内科收治的轻度、中度、重度 aSAH 患者各 50 例,共 150 例为 aSAH 组,另选取同期健康体检志愿者 150 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 ORM、MFG-E8 水平;Spearman 秩相关分析 aSAH 患者血清 ORM、MFG-E8 水平与 Hunt-Hess 分级的相关性;多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者病情程度加重的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ORM、MFG-E8 水平对中重度 aSAH 患者的评估效能。结果 与健康对照组比较,aSAH 组血清 ORM 水平升高,MFG-E8 水平降低($t/P=40.777/<0.001, 177.515/<0.001$);轻度亚组、中度亚组、重度亚组 aSAH 患者血清 ORM 水平依次升高,MFG-E8 水平依次降低($F/P=81.031/<0.001, 96.356/<0.001$);aSAH 患者 Hunt-Hess 分级与血清 ORM 水平呈正相关($r_s/P=0.647/<0.001$),与 MFG-E8 水平呈负相关($r_s/P=-0.655/<0.001$);ORM 高为 aSAH 患者病情程度加重的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.007(1.002\sim 1.012)$],MFG-E8 高为独立保护因素[$OR(95\%CI)=0.291(0.110\sim 0.773)$];血清 ORM、MFG-E8 水平及二者联合评估中重度 aSAH 患者的曲线下面积(AUC)分别为 0.806、0.820、0.897,二者联合的 AUC 大于单独评估($Z/P=1.928/0.004, 1.659/0.006$)。结论 aSAH 患者血清 ORM 水平升高,MFG-E8 水平降低,与病情程度加重密切相关,二者联合对 aSAH 患者病情程度具有较高的评估价值。

【关键词】 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;类黏蛋白;乳脂球表皮生长因子 8;病情程度

【中图分类号】 R743.35

【文献标识码】 A

Serum ORM and MFG-E8 as novel biomarkers for severity stratification in aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Liu Xu*, Jiang Boyi, Li Fang, Guan Furen, He Rui Feng.* Department of Emergency Medicine, Zhuhai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Guangdong, Zhuhai 519000, China

Funding program: Guangdong Natural Science Foundation (2024A151010730)

Corresponding author: Jiang Boyi, E-mail: 121688508@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate serum orosomucoid (ORM) and milk fat globule-EGF-8 (MFG-E8) in aSAH severity assessment. Methods According to 1 : 1, 50 patients with mild, moderate and severe aSAH (aSAH group) were selected from the Emergency Internal Medicine of Zhuhai Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from January 2022 to August 2024, and 150 healthy volunteers were selected as healthy control group. Serum ORM and MFG-E8 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay; Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between serum ORM, MFG-E8 levels and Hunt-Hess grade in patients with aSAH; The relationship between serum ORM, MFG-E8 levels and the severity of aSAH patients was analyzed by ordinal multivariate Logistic regression analysis; ROC curve was used to analyze the energy efficiency of serum ORM and MFG-E8 levels in evaluating the severity of aSAH patients. Results Compared with the healthy control group, the serum ORM level in the aSAH group increased and the MFG-E8 level decreased ($t/P=40.777/<0.001, 177.515/<0.001$). The serum ORM levels in the mild subgroup, the moderate subgroup and the severe subgroup increased in turn, and the MFG-E8 levels decreased in turn ($F/P=81.031/<0.001, 96.356/<0.001$); the Hunt-Hess grade of aSAH patients was positively correlated with serum ORM level and negatively correlated with MFG-E8 level ($r_s/P=0.647/<0.001, 0.655/<0.001$); high ORM was an independent risk factor for aggravation of

aSAH, and high MFG-E8 was an independent protective factor [$OR(95\% CI)=1.007(1.002-1.012), 0.291(0.110-0.773)$]; the area under the curve of serum ORM, MFG-E8 levels and the combination of the two in evaluating the severity of aSAH patients were 0.806, 0.820 and 0.897, respectively. The AUC of the combination of the two was greater than that of serum ORM and MFG-E8 levels alone ($Z/P=1.928/0.004, 1.659/0.006$). **Conclusion** ORM/MFG-E8 are promising biomarkers for aSAH triage and monitoring.

【Key words】 Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; Orosomucoid; Milk fat globule-EGF-8; Disease severity

蛛网膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage, SAH) 是多种原因引起脑表面或脑底部血管破裂后, 血液进入蛛网膜下腔而导致的脑血管疾病, 2021 年全球 SAH 发病率和病死率分别为 697.49/10 万、352.81/10 万, 中国是 SAH 负担最严重的国家, 发病人数约 14.5 万, 死亡人数超过 9 万, 另有大量患者遗留不同程度的功能障碍^[1-2]。动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 是 SAH 最常见类型 (>85%), 约占所有脑卒中的 8%, 其病死率与病情程度直接相关, 因此快速评估 aSAH 患者病情程度至关重要^[3]。炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和血脑屏障破坏参与 SAH 的发生发展^[4]。类黏蛋白 (orosomucoid, ORM) 是一种急性期蛋白, 具有抗炎、抗氧化和维持血管屏障等功能, 既往研究显示血清 ORM 水平升高与 aSAH 后迟发性脑缺血有关^[5-6]。乳脂球表皮生长因子 8 (milk fat globule-epidermal growth factor 8, MFG-E8) 是一种桥接蛋白, 可通过调节相关信号通路和免疫细胞功能发挥抗炎、抗凋亡作用, 有研究表明血清 MFG-E8 水平降低与 aSAH 后迟发性脑缺血有关^[7-8]。然而 ORM、MFG-E8 与 aSAH 患者病情程度的相关性鲜见报道, 基于此本研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 按照对等原则选取 2022 年 1 月—2024 年 8 月珠海市中西医结合医院急诊内科收治的轻度、中度、重度 aSAH 患者各 50 例, 共 150 例为 aSAH 组, 男 58 例、女 92 例; 年龄 38~89 (60.77±9.27) 岁; 脑出血家族史者 10 例; 吸烟史 38 例, 饮酒史 29 例, 高血压 72 例, 高脂血症 30 例, 糖尿病 27 例, 冠心病 19 例。另选取同期健康体检志愿者 150 例为健康对照组, 男 60 例、女 90 例, 年龄 24~76 (60.25±7.11) 岁。2 组性别和年龄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 (2021120602), 入选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年龄>18 岁; ②初次经头颅 CT/CT 血管造影/磁共振/数字减影血管

造影等影像学确诊为 aSAH, 符合《中国蛛网膜下腔出血诊治指南 2019》^[9] 诊断标准; ③aSAH 病情程度通过 Hunt-Hess 分级 (0~V 级, 分级越高越严重) 评估, I 级为轻度、II 级为中度、≥III 级为重度^[10]; ④电子病历信息完整。(2) 排除标准: ①近 1 个月内使用免疫制剂或自身免疫性疾病患者; ②发病至入院时间>24 h; ③其他脑卒中类型或颅内肿瘤、结缔组织病、血管炎、硬脑膜动静脉瘘、脑动静脉畸形、非动脉瘤性中脑周围出血、凝血障碍性疾病、血液病等其他原因引起的 SAH; ④创伤性脑损伤史; ⑤精神病患者; ⑥急慢性感染; ⑦恶性肿瘤患者; ⑧合并严重心、肝、肾等功能损害; ⑨哺乳期、妊娠期妇女。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集 aSAH 患者性别、年龄、动脉瘤直径、脑出血家族史、吸烟史、饮酒史、基础疾病、动脉瘤部位、血红蛋白 (Hb)、白细胞计数 (WBC)、血小板计数 (PLT)、中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 等。

1.3.2 血清 ORM、MFG-E8 水平检测: 采集 aSAH 组入院时和健康对照组体检时空腹肘静脉血 4 ml, 离心留取上清, 采用酶联免疫吸附法检测 ORM (上海岑特生物科技有限公司试剂盒, 货号: QY-SE0340)、MFG-E8 (上海晶抗生物工程有限公司试剂盒, 货号: JK-ELISA-07954) 水平。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件分析处理数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验或趋势方差检验, 进行两两比较采用 LSD 检验; 计数资料以频数/构成比 (%) 表示, 比较行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法; Spearman 秩相关分析 aSAH 患者血清 ORM、MFG-E8 水平与 Hunt-Hess 分级的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者病情程度加重的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 ORM、MFG-E8 水平对 aSAH 患者病情程度的评估效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 ORM、MFG-E8 水平比较 与健康对照组比较, aSAH 组血清 ORM 水平升高, MFG-E8 水平降低 ($P<0.01$), 见表 1。

表 1 健康对照组与 aSAH 组血清 ORM、MFG-E8 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum ORM and MFG-E8 levels between healthy control group and aSAH group

组 别	例数	ORM(g/L)	MFG-E8(μg/L)
健康对照组	150	0.82±0.20	14.28±4.99
aSAH 组	150	1.34±0.40	7.14±2.42
t 值		14.200	15.768
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情程度 aSAH 患者临床资料比较 动脉瘤直径、PLT、ORM 水平比较,重度亚组>中度亚组>轻度亚组;MFG-E8 水平比较,重度亚组<中度亚组<轻度亚组($P<0.01$),见表 2。

2.3 aSAH 患者血清 ORM、MFG-E8 水平与 Hunt-Hess 分级的相关性 Spearman 等级相关显示,aSAH 患者 Hunt-Hess 分级与血清 ORM 水平呈正相关($r_s/P=0.647/<0.001$),与 MFG-E8 水平呈负相关($r_s/P=-0.655/<0.001$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 aSAH 患者病情程度加重的影响因素 以 aSAH 患者病情程度加重为因变量,以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素

Logistic 回归分析,结果显示:ORM 高为 aSAH 患者病情程度加重的独立危险因素,MFG-E8 高为独立保护因素($P<0.05$),见表 3。

表 3 Logistic 回归分析 aSAH 患者病情程度加重的危险因素
Tab.3 Logistic regression analysis of risk factors for aggravated disease severity in aSAH patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
动脉瘤直径大	0.178	0.101	3.098	0.078	1.195	0.980~1.458
PLT 低	-0.017	0.015	1.246	0.264	0.983	0.954~1.013
ORM 高	0.007	0.003	6.300	0.012	1.007	1.002~1.012
MFG-E8 高	-1.234	0.498	6.147	0.013	0.291	0.110~0.773

2.5 血清 ORM、MFG-E8 水平对中重度 aSAH 患者的评估效能 绘制血清 ORM、MFG-E8 水平评估中重度 aSAH 患者的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 ORM、MFG-E8 水平及二者联合评估中重度 aSAH 患者的 AUC 分别为 0.806、0.820、0.897,二者联合的 AUC 大于血清 ORM、MFG-E8 水平单独评估的 AUC($Z/P=1.928/0.004$ 、 $1.659/0.006$),见表 4、图 1。

表 2 不同病情程度 aSAH 患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical data of aSAH patients with different severity of disease

项 目		轻度亚组(n=50)	中度亚组(n=50)	重度亚组(n=50)	χ ² /F 值	P 值
性别[例(%)]	男	21(42.00)	20(40.00)	17(34.00)	0.731	0.694
	女	29(58.00)	30(60.00)	33(66.00)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		59.82±10.15	60.08±7.22	62.40±10.11	1.941	0.166
动脉瘤直径($\bar{x}\pm s$,mm)		4.38±1.64	5.24±1.78	5.92±1.89 ^{ab}	9.474	<0.001
脑出血家族史[例(%)]		3(6.00)	3(6.00)	4(8.00)	-	0.689*
吸烟史[例(%)]		11(22.00)	13(26.00)	14(28.00)	0.493	0.781
饮酒史[例(%)]		9(18.00)	9(18.00)	11(22.00)	0.342	0.843
基础疾病[例(%)]	高血压	22(44.00)	25(50.00)	25(50.00)	0.481	0.786
	高脂血症	10(20.00)	9(18.00)	11(22.00)	0.250	0.882
	糖尿病	7(14.00)	10(20.00)	10(20.00)	0.813	0.666
	冠心病	6(12.00)	5(10.00)	8(16.00)	0.844	0.656
动脉瘤部位[例(%)]	椎动脉	11(22.00)	9(18.00)	8(16.00)	2.624	0.956
	颈内动脉	11(22.00)	8(16.00)	12(24.00)		
	大脑中动脉	10(20.00)	13(26.00)	13(26.00)		
	大脑前动脉	16(32.00)	18(36.00)	14(28.00)		
	其他	2(4.00)	2(4.00)	3(6.00)		
Hb($\bar{x}\pm s$,g/L)		144.78±22.06	140.96±15.35	137.64±16.76	3.812	0.053
WBC($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)		10.71±3.67	11.04±3.15	11.79±3.03	2.687	0.103
NLR($\bar{x}\pm s$)		11.10±4.82	12.61±6.28	12.91±6.44	1.355	0.261
PLT($\bar{x}\pm s$,×10 ⁹ /L)		209.01±52.19	227.42±57.06	234.37±62.32 ^a	4.893	0.029
ORM($\bar{x}\pm s$,g/L)		1.05±0.34	1.33±0.32 ^a	1.64±0.32 ^{ab}	40.777	<0.001
MFG-E8($\bar{x}\pm s$,μg/L)		10.07±1.78	7.20±1.51 ^a	4.16±1.39 ^{ab}	177.515	<0.001

注:与轻度亚组比较,^a $P<0.05$;与中度亚组比较,^b $P<0.05$; * 采用 Fisher 确切概率法。

表 4 血清 ORM、MFG-E8 水平对中重度 aSAH 患者的评估效能

Tab.4 Evaluation efficacy of serum ORM and MFG-E8 levels on the severity of aSAH patients' condition

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
ORM	1.28 g/L	0.806	0.734~0.866	0.670	0.820	0.490
MFG-E8	8.39 μ g/L	0.820	0.749~0.878	0.900	0.600	0.500
二者联合		0.897	0.837~0.941	0.740	0.940	0.680

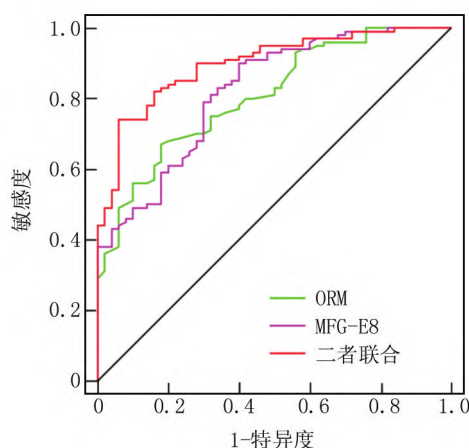


图 1 血清 ORM、MFG-E8 水平评估中重度 aSAH 患者的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum ORM and MFG-E8 levels for assessing the severity of aSAH patients' condition

3 讨论

aSAH 是一种由颅内动脉瘤破裂导致的急性脑血管疾病,血液进入蛛网膜下腔后可引起脑组织、脑膜和脑血管强烈刺激,从而引发突发性剧烈头痛、恶心、呕吐和意识障碍、偏瘫、癫痫发作等神经功能损伤表现,其病情进展快,致残率和病死率高^[11]。及时评估 aSAH 患者病情程度,有助于指导临床治疗,并帮助评估继发血管痉挛、再出血、迟发性脑缺血、脑积水等并发症风险,对优化治疗效果和改善预后意义重大^[12]。目前临床主要通过 Hunt-Hess 分级和世界联合会神经外科分级来评估 aSAH 患者病情程度,但其主观性较强,高度依赖于临床经验^[3]。血液指标的优势在于快速、简便、低创伤性,适用于 aSAH 这类病情进展快而需要在发病后连续评估病情的疾病,因此有必要进行深入研究。

炎症反应、氧化应激和血脑屏障破坏在 SAH 中发挥至关重要的作用,血液进入蛛网膜下腔后,血液及其分解产物刺激脑膜和脑血管能激活炎症反应,导致神经炎症反应、细胞凋亡和脑组织损伤;同时大量红细胞

涌入蛛网膜下腔后,血红蛋白及铁离子可激活氧化应激,进一步损伤脑细胞;炎症反应和氧化应激均能破坏内皮细胞紧密连接蛋白,增强血脑屏障通透性,从而加重神经损伤^[13]。ORM 是一种急性期反应蛋白,又称 α 1-酸性糖蛋白,在炎症反应、感染、外伤等应激状态被大量合成和分泌,能通过抑制促炎因子释放、调节免疫细胞活性、清除活性氧、增强紧密连接蛋白表达等,发挥重要的抗炎、抗氧化和维持血脑屏障功能等作用^[14]。ORM 在大脑中动脉闭塞性脑卒中小鼠脑组织中显著上调,能抑制白介素-1 β 、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等促炎因子和上调丙二醛、超氧化物歧化酶等抗氧化因子来改善神经炎症反应、氧化应激,并通过上调紧密连接蛋白表达维持血脑屏障的完整性^[15]。另一项实验也显示,ORM 在小鼠脑缺血后被核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路激活而诱导表达,抑制 NF- κ B 信号通路激活可降低 ORM 表达,从而加剧脑卒中后血脑屏障破坏^[16]。ORM 在脂多糖建立的神经炎症反应细胞模型中大量表达,但 ORM 敲低可促进海马中促炎细胞因子基因表达和小胶质细胞激活,而重组 ORM 能调节小胶质细胞活化来抑制神经炎症反应^[17]。这些实验表明 ORM 与神经炎症反应、氧化应激和血脑屏障破坏密切相关。但尚不清楚血清 ORM 水平与 aSAH 患者病情程度的关系。本研究结果显示,aSAH 患者血清 ORM 水平升高,且与病情程度加重独立相关,其原因可能与血清 ORM 水平升高是一种保护性机制有关。ORM 作为重要的保护因子,能通过抑制促炎因子释放、调节免疫细胞活性、清除活性氧、增强紧密连接蛋白表达等来发挥抗炎、抗氧化和保护血脑屏障的作用,aSAH 发生后在炎症反应、损伤等应激状态下 ORM 大量合成,以减轻炎症反应、抗氧化应激并保护血脑屏障,因此血清 ORM 水平升高可能间接地反映 aSAH 患者病情更严重,需要分泌更多的 ORM 来应对组织损伤^[18]。Zavori 等^[6]研究也指出,血清 ORM 水平升高与 aSAH 患者迟发性脑缺血及 3 个月功能结局不佳独立相关。

MFG-E8 是一种多功能糖蛋白,广泛参与炎症反应调控、组织修复和免疫稳态,能与整合素结合来介导细胞—细胞间的信号传递,在炎症反应中 MFG-E8 能调节多条信号通路和免疫细胞功能发挥抗炎、抗细胞凋亡的作用^[19]。MFG-E8 在小鼠坐骨神经损伤中低表达,脊髓内注射重组人 MFG-E8 能通过整合素 β 3/细胞信号转导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)/信号转导和转录激活因子 3 (signal transduction and transcriptional activator 3,

STAT3) 通路促进小胶质细胞向 M2 (抗炎型) 极化, 从而改善神经炎症反应和神经损伤^[20]。上调 MFG-E8 表达能通过 STAT3 信号传导增强小胶质细胞 M2 极化, 抑制糖氧剥夺小鼠神经炎症反应和神经元细胞凋亡^[21]。在鼠脑缺血中, MFG-E8 也能通过 STAT3 信号促进 M1 型小胶质细胞 M2 极化, 从而恢复神经功能^[22]。这些实验表明 MFG-E8 具有重要神经保护作用。但尚不清楚血清 MFG-E8 水平与 aSAH 患者病情程度的关系。本研究结果显示, aSAH 患者血清 MFG-E8 水平降低, 且与病情程度加重独立相关。其机制可能是, MFG-E8 水平升高能结合整合素激活 STAT3 信号通路, 促进小胶质细胞由 M1 型向 M2 型极化, 减少促炎细胞因子表达, 减轻神经炎症反应和抑制神经元细胞凋亡, 从而改善 aSAH 患者病情程度^[23]。Gao 等^[24]实验也报道, 上调 MFG-E8 能通过整合素 3/SOCS3/STAT3 信号通路增强小胶质细胞 M2 极化, 从而减轻 SAH 小鼠神经炎症反应和神经元凋亡, 改善神经功能。Chen 等^[8]也报道, 血清 MFG-E8 水平更高的 aSAH 患者发生迟发性脑缺血的风险更低。

本研究 ROC 曲线显示, 血清 ORM、MFG-E8 二者联合评估中重度 aSAH 患者的 AUC 大于血清 ORM、MFG-E8 水平单独评估的 AUC。说明血清 ORM、MFG-E8 水平有助于评估 aSAH 患者病情程度, 且联合检测血清 ORM、MFG-E8 水平的评估效能更高。

4 结 论

综上所述, 血清 ORM 水平升高和 MFG-E8 水平降低与 aSAH 患者病情程度加重有关, 二者联合评估 aSAH 患者病情程度的效能较高。但本研究样本量较小, 仅限于单一地区医院, 未来还需多中心、大样本量病例以验证研究结论; 同时本研究仅分析血清 ORM、MFG-E8 水平与 aSAH 患者病情程度的关系, 未深入探讨二者参与的具体作用机制, 未来还需结合细胞和动物实验深入探索相关机制, 以完善其在病情评估中的临床应用价值。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

刘旭: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写, 论文修改; 蒋博一: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核; 李芳: 实施研究过程, 资料搜集整理; 关富仁: 进行统计学分析; 何瑞峰: 资料搜集整理, 论文撰写

参考文献

[1] GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2021: A systematic analysis for the global burden of disease study 2021[J]. Lancet Neurol, 2024, 23 (10): 973-1003. DOI: 10.1016/S1474-4422 (24)

00369-7.

- [2] Lv B, Lan JX, Si YF, et al. Epidemiological trends of subarachnoid hemorrhage at global, regional, and national level: A trend analysis study from 1990 to 2021[J]. Mil Med Res, 2024, 11 (1): 46. DOI: 10.1186/s40779-024-00551-6.
- [3] 中国医师协会神经外科医师分会神经重症专家委员会, 中华医学会神经外科学分会脑血管病学组, 中国医师协会神经介入专业委员会, 等. 重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识 (2023) [J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20 (2): 126-144. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2023.02.009.
- [4] Sanicola HW, Stewart CE, Luther P, et al. Pathophysiology, management, and therapeutics in subarachnoid hemorrhage and delayed cerebral ischemia: An overview[J]. Pathophysiology, 2023, 30 (3): 420-442. DOI: 10.3390/pathophysiology30030032.
- [5] 钱瑞琪, 杨陵懿, 沈续瑞, 等. α 1 酸性糖蛋白在肺部疾病及不同系统疾病中的作用及新进展[J]. 中国综合临床, 2024, 40 (1): 73-76. DOI: 10.3760/cma.j.cn101721-20230814-00021.
- [6] Zavori L, Varnai R, Molnar T, et al. Acute phase protein orosomucoid (alpha-1-acid glycoprotein) predicts delayed cerebral ischemia and 3-month unfavorable outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24 (20): 15267. DOI: 10.3390/ijms242015267.
- [7] 夏超睿, 李景东. 乳脂球表皮生长因子 8 在心血管系统疾病中的作用研究进展[J]. 生理科学进展, 2022, 53 (2): 111-114. DOI: 10.3969/j.issn.0559-7765.2022.02.006.
- [8] Chen X, Jiang Y, Liu J, et al. DCI after aneurysmal subarachnoid hemorrhage is related to the expression of MFG-E8[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 6568477. DOI: 10.1155/2021/6568477.
- [9] 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.
- [10] 徐跃蛟, 王宁, 胡锦, 等. 重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识 (2015) [J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12 (4): 215-225. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2015.04.011.
- [11] 李长宝, 宋保新, 沈俊岩, 等. 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[J]. 疑难病杂志, 2022, 21 (12): 1230-1235, 1247. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.002.
- [12] 崔云霞, 娄宏君, 张玲, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者血清小窝蛋白-1、血栓素 A2 的表达意义及对预后的评估效能研究[J]. 现代生物医学进展, 2024, 24 (16): 3138-3142. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.16.027.
- [13] 申英杰, 薛国强. 神经炎症与氧化应激机制在蛛网膜下腔出血中的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25 (9): 1130-1135. DOI: 10.12083/SYSJ.220867.
- [14] Ruiz M. Into the labyrinth of the lipocalin α 1-acid glycoprotein[J]. Front Physiol, 2021, 12: 686251. DOI: 10.3389/fphys.2021.686251.
- [15] Wan JJ, Wang PY, Zhang Y, et al. Role of acute-phase protein ORM in a mice model of ischemic stroke[J]. J Cell Physiol, 2019, 234 (11): 20533-20545. DOI: 10.1002/jcp.28653.

(下转 1055 页)

- by modulating NF- κ B and MAPK pathways[J].Front Pharmacol, 2024, 15:1321095.DOI: 10.3389/fphar.2024.1321095.
- [13] Salehi M, Amiri S, Ilghari D, et al.The remarkable roles of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and its soluble isoforms in COVID-19: The importance of RAGE pathway in the lung injuries[J].Indian J Clin Biochem, 2023, 38(2): 159-171. DOI: 10.1007/s12291-022-01081-5.
- [14] Chen X, Shen J, Jiang X, et al.Characterization of dipyridamole as a novel ferroptosis inhibitor and its therapeutic potential in acute respiratory distress syndrome management[J].Theranostics, 2024, 14(18):6947-6968.DOI: 10.7150/thno.102318.
- [15] Cao S, Li H, Xin J, et al.Identification of genetic profile and biomarkers involved in acute respiratory distress syndrome[J].Intensive Care Med, 2024, 50(1): 46-55. DOI: 10.1007/s00134-023-07248-9.
- [16] Jiang W, Liu J, Cui J, et al.Ferroptosis plays a crucial role in lung cell damage caused by ventilation stretch[J].Free Radic Biol Med, 2023, 209(Pt 1):84-95. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.10.381.
- [17] Lim MJ, Zinter MS, Chen L, et al.Beyond the alveolar epithelium; Plasma soluble receptor for advanced glycation end products is associated with oxygenation impairment, mortality, and extrapulmonary organ failure in children with acute respiratory distress syndrome[J].Crit Care Med, 2022, 50(5): 837-847. DOI: 10.1152/ajplung.00350.2023.
- [18] Wick KD, Siegel L, Oldmixon C, et al.Longitudinal importance of the soluble receptor for advanced glycation end-products in nonintubated hospitalized patients with COVID-19 pneumonia[J].Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2024, 327(5):L607-L614.DOI: 10.1152/ajplung.00350.2023.
- [19] Jones TK, Reilly JP, Anderson BJ, et al.Acute respiratory distress syndrome mediates the association between early plasma soluble receptor for advanced glycation end products concentrations and mortality in sepsis[J].Am J Respir Crit Care Med, 2023, 208(5): 628-630.DOI: 10.1164/rccm.202302-0314LE.
- [20] Dahmer MK, Yang G, Zhang M, et al.Identification of phenotypes in paediatric patients with acute respiratory distress syndrome: A latent class analysis[J].Lancet Respir Med, 2022, 10(3): 289-297. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00382-9.
- [21] Dixon A, Kenny JE, Buzzard L, et al.Acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury, and mortality after trauma are associated with increased circulation of syndecan-1, soluble thrombomodulin, and receptor for advanced glycation end products[J].J Trauma Acute Care Surg, 2024, 96(2): 319-325. DOI: 10.1097/TA.0000000000004096.
- [22] 王维,向泊羽,张千江,等.脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者血清 SIRT1, ESM-1, FGF21 表达水平与治疗结局的相关性分析[J].实用临床医药杂志, 2025, 29(3):46-50.DOI: 10.7619/jcmp.20244802.
- [23] Dumas G, Kapandji N, Azoulay E, et al.Reply to: High circulating plasma soluble receptor for advanced glycation end-products in early cards - pathophysiological significance[J].Respir Crit Care Med, 2022, 205(2):256-257.DOI: 10.1164/rccm.202108-1969LE.
- [24] 范昊,邵韩,徐猛,等.脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征患者血清 Lac、D-D、sTM、ESM-1 的表达及其临床意义[J].现代生物医学进展, 2023, 23(4):749-754.DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2023.04.029.
- [25] 李振翻,魏长青,甄国栋,等.脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者血清 S1P、Wnt5a 变化及其临床意义[J/OL].中华危重症医学杂志;电子版, 2024(4). DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2024.04.004.
- [26] 徐宁,贾娟,李莉,等.血清 miRNA-125b 联合 miRNA-133a 早期诊断脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征的价值[J].中国临床研究, 2023, 36(4):537-541.DOI:10.13429/j.cnki.ejcr.2023.04.011.
- [27] 许青青,林瑶瑶,刘海林,等.血清人附睾分泌蛋白 4、应激诱导蛋白 2 水平与脓毒症相关 ARDS 患者病情严重程度、预后的关系研究[J].实用心脑血管病杂志, 2024, 32(8):53-57.DOI:10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.188.

(收稿日期:2025-04-06)

(上接 1049 页)

- [16] Wu L, Jiang Y, Zhu J, et al. Orosomucoid1: Involved in vascular endothelial growth factor-induced blood-brain barrier leakage after ischemic stroke in mouse[J]. Brain Res Bull, 2014, 109:88-98. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2014.09.007.
- [17] Jo M, Kim JH, Song GJ, et al. Astrocytic orosomucoid-2 modulates microglial activation and neuro inflammation[J]. J Neurosci, 2017, 37(11):2878-2894. DOI:10.1523/JNEUROSCI.2534-16.2017.
- [18] 向科发,万静静,张慧敏,等. α 1-酸性糖蛋白基本特征及代谢调节作用的研究进展[J].药学实践杂志, 2022, 40(1):6-11. DOI: 10.12206/j.issn.1006-0111.202105032.
- [19] 李鹏程,张春梅,张赞.乳脂球表皮生长因子 8 (MFG-E8) 在疾病中的功能和作用机制研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志, 2021, 37(5):474-478.
- [20] Zhang L, Dai X, Li D, et al. MFG-E8 ameliorates nerve injury-induced neuropathic pain by regulating microglial polarization and neuroinflammation via integrin β 3/SOCS3/STAT3 pathway in mice[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2024, 20(1):3. DOI:10.1007/s11481-024-10166-2.
- [21] Fang YY, Zhang JH. MFG-E8 alleviates oxygen-glucose deprivation-induced neuronal cell apoptosis by STAT3 regulating the selective polarization of microglia[J]. Int J Neurosci, 2021, 131(1):15-24. DOI:10.1080/00207454.2020.1732971.
- [22] 方莹莹,张靖慧.乳脂球-表皮生长因子 8 对脑缺血后小胶质细胞极化的调控作用机制研究[J].中华物理医学与康复杂志, 2021, 43(7):588-594. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.07.003.
- [23] 董颖,苏刚,高娟,等.MFG-E8 调节小胶质细胞功能的研究进展[J].中国免疫学杂志, 2024, 40(10):2214-2218. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2024.10.033.
- [24] Gao YY, Tao T, Wu D, et al. MFG-E8 attenuates inflammation in subarachnoid hemorrhage by driving microglial M2 polarization[J]. Exp Neurol, 2021, 336:113532. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113532.

(收稿日期:2025-03-18)