

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.23.016

血清 MANF、sTWEAK 水平与重症高血压性脑出血患者预后的关系*

倪安琪¹, 黄珉珉¹, 褚一鸣¹, 巩绪勇^{2△}

江苏省南通市海门区人民医院:1. 重症监护室;2. 骨科, 江苏南通 226100

摘要:目的 探讨血清脑星形胶质细胞源性神经营养因子(MANF)和可溶性肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子(sTWEAK)水平与重症高血压性脑出血(HICH)患者预后的关系。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月在南通市海门区人民医院确诊的 82 例重症 HICH 患者作为重症 HICH 组,治疗结束后对所有患者进行 6 个月的随访,依据格拉斯哥预后量表(GOS)评分将重症 HICH 患者分为预后良好组和预后不良组;另选取同期在南通市海门区人民医院体检且健康的 80 例志愿者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有受试者血清 MANF、sTWEAK 水平。采用多因素 Logistic 回归分析重症 HICH 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 MANF、sTWEAK 对重症 HICH 患者预后不良的预测效能。结果 重症 HICH 组患者血清 MANF、sTWEAK 水平显著高于对照组($P<0.05$)。随访结果显示,预后良好组 45 例,预后不良组 37 例;预后不良组血清 MANF、sTWEAK 水平显著高于预后良好组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 MANF、sTWEAK 水平升高均是重症 HICH 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 MANF、sTWEAK 单独及联合预测重症 HICH 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.868、0.847、0.931,二者联合预测重症 HICH 患者预后不良的灵敏度为 83.78%,特异度为 95.56%,二者联合预测重症 HICH 患者预后不良的 AUC 明显优于血清 MANF、sTWEAK 单独预测($Z=2.261, P=0.024; Z=2.276, P=0.023$)。结论 重症 HICH 患者血清 MANF、sTWEAK 水平显著升高,且二者联合预测患者预后不良的临床效能较高。

关键词:高血压性脑出血; 重症; 脑星形胶质细胞源性神经营养因子; 可溶性肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子; 预后

中图法分类号:R651.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)23-3510-05

Relationship of serum MANF, sTWEAK levels with prognosis in patients with severe hypertensive intracerebral hemorrhage*

NI Anqi¹, HUANG Minmin¹, CHU Yiming¹, GONG Xuyong^{2△}

1. Intensive Care Unit; 2. Department of Orthopedics, Nantong Haimen People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226100, China

Abstract: Objective To investigate the relationship of serum mesencephalic astrocyte derived neurotrophic factor (MANF), soluble tumor necrosis factor like weak apoptotic inducer (sTWEAK) levels with the prognosis in patients with severe hypertensive intracerebral hemorrhage (HICH). **Methods** A total of 82 patients with severe HICH diagnosed in Nantong Haimen People's Hospital from January 2020 to December 2022 were selected as severe HICH group, which were followed up for 6 months after treatment, and subdivided into good prognosis group and poor prognosis group according to the Glasgow Outcome Scale (GOS) scores; meanwhile another 80 healthy volunteers who underwent physical examinations in Nantong Haimen People's Hospital were collected as the control group. Serum MANF, sTWEAK levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); Multivariate Logistic regression was applied to analyze the factors that affected the poor prognosis of severe HICH patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive efficacy of serum MANF and sTWEAK levels on the poor prognosis of severe HICH patients. **Results** The serum MANF and sTWEAK levels in the severe HICH group were obviously higher than those in the control group ($P<0.05$). Follow-up results showed that there were 45 cases in the good prognosis group and 37 cases in the poor prognosis group; serum MANF and sTWEAK levels in the

* 基金项目:江苏省南通市卫生健康委员会科研课题项目(QNZ2023099)。

作者简介:倪安琪,女,住院医师,主要从事重症方向的研究。△ 通信作者, E-mail: 1263193550@qq.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20241101.1015.004.html>(2024-11-01)

poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group of patients with severe HICH ($P < 0.05$). The multivariate Logistic regression results showed that elevated levels of serum MANF and sTWEAK levels were independent risk factors for poor prognosis in severe HICH patients ($P < 0.05$). The results of ROC curves showed that the area under the curve (AUC) for serum MANF, sTWEAK, alone and in combination, for predicting poor prognosis in severe HICH patients was 0.868, 0.847 and 0.931, respectively, and the AUC of the two indicators in combination for predicting poor prognosis in patients with severe HICH was significantly better than that of serum MANF and sTWEAK alone ($Z = 2.261, P = 0.024; Z = 2.276, P = 0.023$), with a sensitivity of 83.78% and a specificity of 95.56%. **Conclusion** The levels of serum MANF and sTWEAK in severe HICH patients are obviously increased, and the combination of the two indicators has a high clinical efficacy in predicting poor prognosis.

Key words: hypertensive intracerebral hemorrhage; severe; mesencephalic astrocyte derived neurotrophic factor; soluble tumor necrosis factor like weak apoptotic inducer; prognosis

高血压性脑出血(HICH)的发病率随着人口老龄化而增加^[1],作为一种常见的脑血管疾病,HICH 占全世界自发性脑出血的 50%~70%,致残率和病死率高,极大影响了患者的生活质量和日常生活能力^[2]。因此,寻找特异性指标预测 HICH 患者预后在临床上的意义重大。内质网应激是脑出血后继发性脑损伤的重要机制^[3],在内质网压力下,脑星形胶质细胞源性神经营养因子(MANF)水平会显著上调^[4],有研究表明,MANF 可以通过抑制神经炎症、神经细胞凋亡、改善血脑屏障破坏,从而对急性创伤性、缺血性和出血性脑损伤起到明显改善作用^[5-6]。可溶性肿瘤坏死因子样凋亡弱诱导因子(sTWEAK)是一种可溶性细胞因子,可以释放促炎症因子^[7],在许多中枢神经系统炎症和退行性疾病中都有呈现高表达^[8]。但目前 MANF 和 sTWEAK 与 HICH 的关联性尚不明确。因此,本研究通过检测重症 HICH 患者血清 MANF 和 sTWEAK 水平,以期探讨二者与重症 HICH 患者预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2022 年 12 月在本院确诊的 82 例重症 HICH 患者作为重症 HICH 组,其中男 42 例、女 40 例,平均年龄(58.37 ± 8.16)岁。诊断标准:参考中华医学会神经病学分会发布的《中国脑出血诊治指南(2014)》^[9]中关于重症 HICH 的相关诊断标准。纳入标准:(1)首次发病,符合上述诊断标准,且在发病 6 h 内确诊;(2)出血量 ≥ 30 mL;(3)临床资料信息齐全;(4)能配合参加研究。排除标准:(1)凝血功能不全;(2)有精神病史;(3)经诊断为继发性脑出血;(4)由血管性脑部病因导致的 HICH;(5)伴严重肝肾功能不全。另选取同期在本院进行体检且健康的志愿者 80 例作为对照组,其中男 42 例、女 38 例,平均年龄(57.29 ± 7.85)岁。对照组和重症 HICH 组患者的年龄、性别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有受试者或其家属均知情同意本研究,且本研究经过本院医学伦理委员会批准(2019-1120)。

1.2 仪器与试剂 MANF 酶联免疫吸附试验(ELISA)测定试剂盒(货号:orb1198802)和 sTWEAK ELISA 试剂盒(货号:orb782673)均购于武汉博欧特生物科技有限公司;酶标仪(型号:SpectraMax i3x)购买于美谷分子仪器(上海)有限公司。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集 收集重症 HICH 患者入院时的体质量指数(BMI)、血肿直径、血肿位置、血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇等资料;同时利用格拉斯哥昏迷评分(GCS)对重症 HICH 患者进行评分,总分越低说明患者的意识障碍越重,损伤程度越大^[10]。

1.3.2 血液标本采集 采集重症 HICH 患者入院时和对照组体检当日空腹静脉血 3~5 mL,血液静置 0.5 h 后以 2 000 r/min 离心 15 min 后获得血清,并置于 -20°C 环境下保存备用。

1.3.3 血清 MANF、sTWEAK 水平检测 严格按照 MANF 和 sTWEAK 试剂盒的操作步骤检测血清 MANF、sTWEAK 水平。

1.4 随访与分组 治疗结束后对所有重症 HICH 患者进行 6 个月的随访,随访结束后依据格拉斯哥预后量表(GOS)评分^[11]将重症 HICH 患者分为预后良好组(GOS 评分 > 3 分)和预后不良组(GOS 评分 ≤ 3 分)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件对数据进行处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,两组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响重症 HICH 患者预后不良的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 MANF、sTWEAK 对重症 HICH 患者预后不良的预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重症 HICH 组与对照组血清 MANF、sTWEAK 水平比较 重症 HICH 组患者血清 MANF、sTWEAK 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 不同预后重症 HICH 患者临床资料比较 随访

结果显示,预后良好组有 45 例患者,预后不良组有 37 例患者。预后良好组和预后不良组的性别、BMI、年龄、血肿直径、血肿位置、手术方式,有吸烟史、既往病史和饮酒史比例,以及舒张压、收缩压、血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);两组入院时 GCS 评分和破入脑室比例比较,差异有统计学意义($P<0.05$);预后不良组血清 MANF、sTWEAK 水平显著高于预后良好组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析重症 HICH 患者预后不良的影响因素 以重症 HICH 患者的预后情况为因变量(预后不良=1,预后良好=0),以血清 MANF

及 sTWEAK 水平(均为实测值)为自变量,构建多因素 Logistic 回归模型。结果显示,血清 MANF 及 sTWEAK 水平升高均是导致重症 HICH 患者发生预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 1 两组血清 MANF、sTWEAK 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	MANF(ng/mL)	sTWEAK(pg/mL)
重症 HICH 组	82	10.06±2.24	333.29±66.27
对照组	80	2.18±0.52	136.82±24.29
<i>t</i>		30.667	24.932
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 不同预后重症 HICH 患者临床资料比较[<i>n</i> (%)或 $\bar{x}\pm s$]											
组别	<i>n</i>	性别		BMI(kg/m ²)		年龄(岁)		吸烟史		既往病史	
		男	女	<24	≥24	<60	≥60	有	无	有	无
预后良好组	45	22(48.89)	23(51.11)	18(40.00)	27(60.00)	24(53.33)	21(46.67)	12(26.67)	33(73.33)	22(48.89)	23(51.11)
预后不良组	37	20(54.05)	17(45.95)	17(45.95)	20(54.05)	13(35.14)	24(64.86)	15(40.54)	22(59.46)	22(59.46)	15(40.54)
χ^2/t		0.217		0.293		2.716		1.770		0.912	
<i>P</i>		0.641		0.588		0.099		0.183		0.339	

组别	<i>n</i>	饮酒史		入院时 GCS 评分(分)		舒张压(mmHg)		收缩压(mmHg)		血肿直径(cm)	
		有	无	<8	≥8	<90	≥90	<140	≥140	<3	≥3
预后良好组	45	15(33.33)	30(66.67)	14(31.11)	31(68.89)	27(60.00)	18(40.00)	21(46.67)	24(53.33)	26(57.78)	19(42.22)
预后不良组	37	19(51.35)	18(48.65)	25(67.57)	12(32.43)	18(48.65)	19(51.35)	22(59.46)	15(40.54)	14(37.84)	23(62.16)
χ^2/t		2.716		10.820		1.057		1.332		3.231	
<i>P</i>		0.099		0.001		0.304		0.248		0.072	

组别	<i>n</i>	血肿位置			是否破入脑室		手术方式			血红蛋白(g/L)	
		丘脑	基底节	其他	是	否	开颅血肿清除术	血肿腔穿刺引流术	神经内镜下血肿清除术	<180	≥180
预后良好组	45	17(37.78)	13(28.89)	15(33.33)	19(42.22)	26(57.78)	20(51.28)	11(57.89)	14(58.33)	24(53.33)	21(46.61)
预后不良组	37	11(29.73)	14(37.84)	12(32.43)	27(72.97)	10(27.03)	19(48.72)	8(42.11)	10(41.67)	15(40.54)	22(59.46)
χ^2/t		0.884			7.796		0.389			1.332	
<i>P</i>		0.643			0.005		0.823			0.248	

组别	<i>n</i>	甘油三酯(mmol/L)		总胆固醇(mmol/L)		MANF(ng/mL)	sTWEAK(pg/mL)
		<1.8	≥1.8	<5.92	≥5.92		
预后良好组	45	25(55.56)	20(44.44)	28(62.22)	17(37.78)	8.43±1.86	278.16±62.29
预后不良组	37	16(43.24)	21(56.76)	17(45.95)	20(54.05)	12.05±2.71	400.35±71.11
χ^2/t		1.231		2.172		—7.148	—8.292
<i>P</i>		0.267		0.141		<0.005	<0.005

表 3 多因素 Logistic 回归分析重症 HICH 患者预后不良的影响因素						
因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>
MANF	0.692	0.202	11.724	0.001	1.997	1.344~2.967
sTWEAK	0.572	0.196	8.503	0.004	1.771	1.206~2.601

2.4 血清 MANF、sTWEAK 单独及联合预测重症

HICH 患者预后不良的临床价值分析 以重症 HICH 患者的预后情况作为状态变量(预后不良=1,预后良好=0),血清 MANF、sTWEAK 水平为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 MANF、sTWEAK 单独和联合预测重症 HICH 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.868、0.847、0.931,二者联合预测重症 HICH 患者预后不良的灵敏度为

83.78%，特异度为 95.56%，二者联合预测重症 HICH 患者预后不良的 AUC 明显优于血清 MANF、sTWEAK 单独预测（ $Z = 2.261, P = 0.024; Z = 2.276, P = 0.023$ ）。见表 4、图 1。

表 4 血清 MANF、sTWEAK 单独及联合预测重症 HICH 患者预后的临床价值

指标	最佳截断值	AUC	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
MANF	9.79 ng/mL	0.868	0.775~0.932	78.38	82.22	0.606	<0.05
sTWEAK	300.44 pg/mL	0.847	0.750~0.917	89.19	66.67	0.559	<0.05
二者联合	—	0.931	0.853~0.975	83.78	95.56	0.793	<0.05

注：—表示无数据。

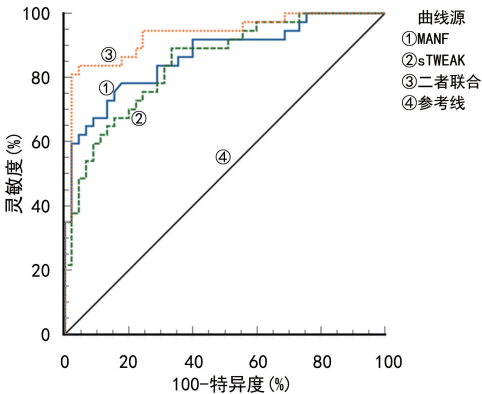


图 1 血清 MANF、sTWEAK 单独及联合预测重症 HICH 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

自发性脑出血是最具危害性的中风类型，其 30 d 内病死率高达 40%，只有 1/5 的幸存者可以在发病后 6 个月独立生活^[12]，HICH 是最常见的脑出血类型，占有脑出血的 50%~70%^[2]。HICH 也是高血压病发展过程中最严重的并发症，有很高的致残率和病死率，对患者的生活质量和日常生活能力有很大影响^[13-14]。近年来，随着高血压发病率的升高和人口老龄化的加剧，HICH 的发病率也逐渐升高^[1]，患 HICH 后引起的急性水肿和继发性脑水肿可导致颅内压急剧升高，引起功能障碍，甚至脑瘫^[2]。因此，早期预测重症 HICH 患者预后情况并及时采取治疗干预方案，对改善患者生活质量意义重大。

MANF 属于神经营养因子家族，主要定位于内质网腔，并在内质网应激时迅速从细胞分泌^[15]。有研究表明，内源性 MANF 具有神经保护作用，MANF 主要是通过抑制神经炎症、抗氧化、抑制神经细胞凋亡、改善血脑屏障破坏而明显减轻急性创伤性、缺血性和出血性脑损伤^[5-6]。此外，MANF 可以通过抗氧化作用进一步抑制未折叠的蛋白质发生聚集，而未折叠蛋白质聚集会在一定程度上促进细胞凋亡和神经退行性变，以及引起神经元功能障碍，因此 MANF 通过靶向抑制未折叠蛋白质聚集对神经修复和保护起到了一定作用^[16]。ZHANG 等^[17]的研究结果表明脑出血患者血清 MANF 水平显著高于健康对照组，且 MANF 可以作为预测脑出血患者预后不良的有效指标。本研究结果显示，重症 HICH 组患者血清

MANF 水平显著高于对照组，预后不良组患者血清 MANF 水平显著高于预后良好组，与上述结果一致，提示 MANF 参与了 HICH 的发生和发展过程，推测 HICH 引发的内质网应激促进了 MANF 的分泌，而 MANF 通过抗炎症、抑制凋亡等反应发挥了神经保护功能。另外，本研究发现血清 MANF 水平升高是导致重症 HICH 患者预后不良的独立危险因素，进一步通过绘制 ROC 曲线发现血清 MANF 对重症 HICH 患者预后不良具有一定的预测价值，提示血清 MANF 具有预测重症 HICH 患者预后不良的潜力，当 $MANF > 9.79 \text{ ng/mL}$ 时，临床需密切关注 HICH 患者病情发展，及时调整治疗方案，改善患者预后。

sTWEAK 是一种可溶性细胞因子，由单核细胞、内皮细胞和肿瘤细胞表达，并与 Fn14 受体结合刺激信号通路、释放促炎症分子、破坏血脑屏障^[18]。在机体受到血管炎症反应、过氧化损伤等病理过程时 sTWEAK 水平会显著上调^[19]，并且在许多中枢神经系统炎症和退行性疾病中都有 sTWEAK 表达异常^[8,20]。有研究发现，缺血性中风患者血清中 sTWEAK 水平升高^[21]，这表明血清 sTWEAK 作为一种能够检测缺血性中风和治疗干预反应的血液生物标志物具有潜在的应用价值。也有报道表明，sTWEAK/Fn14 通路与神经细胞死亡和水肿的进展有关^[8]。此外，sTWEAK 在脑出血动物模型中有助于脑内皮细胞功能障碍和脑水肿的进展^[22]。本研究结果显示，重症 HICH 组患者血清 sTWEAK 水平显著高于对照组，预后不良组患者血清 sTWEAK 水平显著高于预后良好组，提示 sTWEAK 与 HICH 的发生及病情发展密切相关，推测 sTWEAK 可激活内皮细胞中的 Fn14 受体，引发多种促炎性细胞因子、基质金属蛋白酶和白细胞黏附的释放，这些机制可增加患者出血量，进而加重 HICH 患者病情。本研究通过多因素 Logistic 回归分析发现血清 sTWEAK 水平升高是重症 HICH 患者预后不良的独立危险因素，且 ROC 曲线结果显示，血清 sTWEAK 水平对重症 HICH 患者预后不良具有一定的预测价值，提示血清 sTWEAK 可作为重症 HICH 患者预后不良的潜在预测指标，临床监控 HICH 患者血清 sTWEAK $> 300.44 \text{ pg/mL}$ 时，需密切关注患者状况，及时调整治

疗方案,改善患者预后。另外,本研究发现,血清 MANF 和 sTWEAK 联合预测重症 HICH 患者预后不良的 AUC 高于二者单独预测,进一步提示临床上密切关注血清 MANF 和 sTWEAK 水平变化对于改善重症 HICH 患者预后不良的意义重大。

综上所述,重症 HICH 患者血清 MANF 和 sTWEAK 水平异常高表达,二者水平与患者预后不良相关,且临床上联合二者预测患者预后不良具有较高的应用价值。后续研究中可加大样本量探讨血清 MANF 和 sTWEAK 对重症 HICH 的具体作用机制。

参考文献

[1] XU X, CHEN X, LI F, et al. Effectiveness of endoscopic surgery for supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage: a comparison with craniotomy[J]. J Neurosurg, 2018, 128(2): 553-559.

[2] SUN S W, LI Y P, ZHANG H Z, et al. The effect of mannitol in the early stage of supratentorial hypertensive intracerebral hemorrhage: a systematic review and Meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2018(18): 1878-8750.

[3] MOHAMMED THANGAMEERAN S I, TSAI S T, HUNG H Y, et al. A role for endoplasmic reticulum stress in intracerebral hemorrhage[J]. Cells, 2020, 9(3): 750.

[4] 柳胤, 卢祖能. 新型神经营养因子 CDNF/MANF 家族与神经系统疾病[J]. 医学综述, 2018, 24(11): 2124-2128.

[5] LI T, XU W, GAO L, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor affords neuroprotection to early brain injury induced by subarachnoid hemorrhage via activating akt-dependent prosurvival pathway and defending blood-brain barrier integrity[J]. FASEB J, 2019, 33(2): 1727-1741.

[6] LI Q X, SHEN Y X, AHMAD A, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor prevents traumatic brain injury in rats by inhibiting inflammatory activation and protecting the blood-brain barrier[J]. World Neurosurg, 2018, 117: e117-e129.

[7] 庞杰, 张宗芳, 李艳霞, 等. 神经精神性狼疮患者血清 IL-6、sTWEAK 水平及临床意义[J]. 中国医药导报, 2022, 19(14): 125-129.

[8] DA SILVA-CANDAL A, LÓPEZ-DEQUIDT I, RODRIGUEZ-YAÑEZ M, et al. sTWEAK is a marker of early haematoma growth and leukoaraiosis in intracerebral haemorrhage[J]. Stroke Vasc Neurol, 2021, 6(4): 528-535.

[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. 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 435-444.

[10] 罗全芳, 王超英, 林江川, 等. 入院时 GCS 评分结合脉压差列线图对高血压脑出血患者预后的预测作用[J]. 心血管病防治知识, 2022, 12(32): 37-40.

[11] 张维, 李少泉, 彭文龙, 等. 血清 IL-6、TNF- α 、MMP-9、CRP 水平与高血压脑出血患者预后的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(3): 105-108.

[12] XU X H, ZHANG J S, YANG K, et al. Prognostic prediction of hypertensive intracerebral hemorrhage using CT radiomics and machine learning[J]. Brain Behav, 2021, 11(5): e02085.

[13] WOLF A, COROS A, BIERER J, et al. Quantitative evaluation of vision-related and health-related quality of Life after endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma[J]. J Neurosurg, 2017, 127(2): 409-416.

[14] LIAO R F, LIU L M, SONG B, et al. 3D-slicer software-assisted neuroendoscopic surgery in the treatment of hypertensive cerebral hemorrhage[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 7156598.

[15] LIU Y Y, HUO D, ZENG L T, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor (MANF): structure, functions and therapeutic potential[J]. Ageing Res Rev, 2022, 82: 101763.

[16] 唐小露, 邓聪聪, 汪佩, 等. 中脑星形胶质细胞源性神经营养因子在人、大鼠及小鼠脑中的表达分布[J]. 解剖学报, 2022, 53(5): 551-556.

[17] ZHANG C L, FANG L L, WANG C L, et al. Prognostic potential of serum mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor in acute intracerebral hemorrhage: a prospective observational study[J]. BMC Neurol, 2023, 23(1): 213.

[18] DAI J X, CAI J Y, SUN J, et al. Serum soluble tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis is a potential biomarker for outcome prediction of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Clin Chim Acta, 2020, 510: 354-359.

[19] 栗向军, 张鹏远, 李来华, 等. 血清可溶性肿瘤坏死因子样凋亡微弱诱导因子与动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者长期预后的关系[J]. 河南医学研究, 2022, 31(8): 1426-1430.

[20] BOULAMERY A, DESPLAT-JÉGO S. Regulation of neuroinflammation: what role for the tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis/Fn14 pathway[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1534.

[21] AUGELLO C J, NOLL J M, DISTEL T J, et al. Identification of novel blood biomarker panels to detect ischemic stroke in patients and their responsiveness to therapeutic intervention[J]. Brain Res, 2018, 1698: 161-169.

[22] ZHANG J, DONG B H, HAO J H, et al. LncRNA Snhg3 contributes to dysfunction of cerebral microvascular cells in intracerebral hemorrhage rats by activating the TWEAK/Fn14/STAT3 pathway[J]. Life Sci, 2019, 237: 116929.