

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.24.019

血清 HO-1、GSK-3 β 水平与脑梗死患者病情严重程度和预后的关系

周 婕,王 瑶,谭 鑫

四川省成都市第三人民医院神经内科,四川成都 610000

摘 要:目的 探讨血清血红素氧合酶 1(HO-1)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)与脑梗死(CI)患者病情严重程度及预后的关系。方法 选择 2022 年 1 月至 2024 年 4 月该院收治的 185 例 CI 患者纳入 CI 组,根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,将患者分为轻度组(59 例)、中度组(84 例)、重度组(42 例),根据患者预后症状,将 CI 患者分为预后良好组、预后不良组。另选取同期 185 例体检健康者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 HO-1、GSK-3 β 水平;采用多因素 Logistic 回归分析 CI 患者预后不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HO-1、GSK-3 β 对 CI 患者预后不良的预测效能。结果 与对照组相比,CI 组血清 HO-1 水平降低($P<0.05$),GSK-3 β 水平升高($P<0.05$)。轻度组、中度组、重度组 CI 患者血清 HO-1 水平依次降低,血清 GSK-3 β 水平依次升高,任意 2 组间比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。与预后良好组比较,预后不良组梗死灶最大径、血清 GSK-3 β 水平显著升高($P<0.05$),血清清蛋白、HO-1 水平显著降低($P<0.05$);HO-1 水平升高是 CI 患者预后不良的独立保护因素($P<0.05$),GSK-3 β 水平升高是 CI 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。血清 HO-1、GSK-3 β 单独预测 CI 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.841、0.793,而二者联合预测的 AUC 为 0.912,预测效能更优($Z_{\text{HO-1-二者联合}}=3.235$ 、 $Z_{\text{GSK-3}\beta\text{-二者联合}}=3.154$,均 $P<0.05$)。结论 CI 患者血清 HO-1 水平降低,GSK-3 β 水平升高,二者与 CI 患者病情严重程度密切相关,且联合检测对 CI 患者预后有较高的预测效能。

关键词: 血红素氧合酶 1; 糖原合成酶激酶-3 β ; 脑梗死; 预后; 严重程度

中图法分类号:R743.3;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)24-3416-06

Association of serum HO-1 and GSK-3 β levels with disease severity and prognosis in patients with cerebral infarction

ZHOU Jie, WANG Yao, TAN Xin

Department of Neurology, the Third People's Hospital of Chengdu, Sichuan, Chengdu 610000, China

Abstract: **Objective** To investigate the association of serum heme oxygenase-1 (HO-1) and glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) levels with disease severity and prognosis in patients with cerebral infarction (CI). **Methods** A total of 185 patients with CI admitted to this hospital from January 2022 to April 2024 were selected as the CI group. Based on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, the patients were divided into mild group (59 cases), moderate group (84 cases) and severe group (42 cases). According to the prognosis symptoms of the patients, the CI patients were divided into good prognosis group and poor prognosis group. In addition, 185 healthy individuals who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum HO-1 and GSK-3 β levels; multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of CI; receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive efficacy of serum HO-1 and GSK-3 β for the prognosis of CI. **Results** Compared with the control group, serum HO-1 level was significantly lower ($P<0.05$), and GSK-3 β level was significantly higher ($P<0.05$) in the CI group. Serum HO-1 level was decreased sequentially in the mild, moderate and severe groups of CI patients, while serum GSK-3 β level was increased sequentially, with statistically significant differences between any two groups ($P<0.05$). The maximum diameter of infarct lesions and serum GSK-3 β level were significantly increased in

作者简介:周婕,女,主治医师,主要从事卒中后情感障碍、精神障碍的识别与神经干预方向的研究。

引用格式:周婕,王瑶,谭鑫.血清 HO-1、GSK-3 β 水平与脑梗死患者病情严重程度和预后的关系[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(24): 3416-

the poor prognosis group compared with those in the good prognosis group ($P<0.05$), while serum albumin (Alb) and HO-1 levels were significantly decreased ($P<0.05$). Elevated HO-1 level was identified as an independent protective factor for poor prognosis in CI patients ($P<0.05$), whereas elevated GSK-3 β level was an independent risk factor ($P<0.05$). The areas under the curve (AUC) for serum HO-1 and GSK-3 β alone in predicting CI prognosis were 0.841 and 0.793 respectively. The combined prediction of both markers yielded an AUC of 0.912, indicating superior predictive efficacy ($Z_{\text{HO-1 vs. combination}}=3.235, Z_{\text{GSK-3}\beta \text{ vs. combination}}=3.154$, both $P<0.05$). **Conclusion** Serum HO-1 level is decreased while GSK-3 β level is elevated in patients with CI. Both biomarkers are closely associated with the severity of the condition, and their combined detection demonstrates high predictive value for the prognosis of CI.

Key words: heme oxygenase-1; glycogen synthase kinase-3 β ; cerebral infarction; prognosis; severity

脑梗死(CI)约占急性脑血管疾病的 70%,以高发病率、高复发率、高致残率和高病死率构成重大公共卫生挑战^[1]。大动脉粥样硬化、心源性栓塞和小动脉闭塞是 CI 最主要的 3 种病因,CI 多为突发起病,常见意识、肢体、言语及精神障碍^[2]。临床在急性期依据病因学分型制订治疗方案,包括药物治疗、介入治疗、手术治疗等,随着医疗手段和康复技术的不断进步,CI 病死率以每年 0.5% 的速度缓慢下降^[3]。然而,CI 尚无法彻底治愈,复发率为 14.0%~17.0%,占我国每年新增 CI 患者的 30.0%^[4]。CI 预后与神经功能缺损的严重程度有关,因此,早期诊断 CI 患者病情、预测预后,对改进 CI 患者治疗方案、降低致残率有重要意义。血红素氧合酶 1(HO-1)是一种相对分子质量为 32×10^3 的热激蛋白,由 HMOX1 基因编码,几乎在所有细胞中表达,可以通过直接和间接的机制参与细胞内氧化应激、自噬、炎症反应和细胞周期的调节,在 CI 的缺血-再灌注(IR)损伤中发挥重要作用^[5]。糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)是一种保守的丝氨酸/苏氨酸激酶,作为关键调控因子,广泛参与细胞增殖、周期调控、信号转导及代谢等核心生理过程^[6]。GSK-3 β 与炎症、神经退行性疾病、糖尿病、癌症等有关,在 IR 损伤中起关键作用^[7]。关于血清 HO-1、GSK-3 β 水平与 CI 患者病情严重程度及预后的关系尚不明确,本研究以此为出发点,以期为 CI 患者病情诊断和预后评估提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 1 月至 2024 年 4 月本院收治的 185 例 CI 患者纳入 CI 组,其中男 114 例、女 71 例,年龄 45~78 岁、平均 (58.70 ± 6.84) 岁。根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,将患者分为轻度组(59 例,NIHSS 评分 <5 分)、中度组(84 例,NIHSS 评分 5~15 分)、重度组(42 例,NIHSS 评分 >15 分)^[8]。纳入标准:(1)符合 CI 相关诊断标准^[9];(2)首次发病,既往无 CI 史;(3)临床及随访资

料完整。排除标准:(1)合并颅内感染、头颅外伤或非动脉粥样硬化性血管病(如动脉夹层、血管炎)等其他脑血管疾病患者;(2)有认知功能障碍、精神疾病史者;(3)合并心、肝、肺等脏器严重功能不全患者;(4)合并严重的免疫系统疾病、血液系统性疾病患者。另选取同期 185 例体检健康者作为对照组,其中男 109 例、女 76 例,年龄 44~80 岁、平均 (57.83 ± 6.57) 岁。对照组和 CI 组性别($\chi^2=0.282, P=0.595$)、年龄($t=1.248, P=0.213$)比较,差异均无统计学意义,具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会通过(审批号:2021102),研究对象或家属均知情并签署同意书。

1.2 方法 分别采集 CI 组发病入院后、对照组体检当日清晨空腹静脉血 5 mL,将血液标本分装于 2 种试管:一部分使用全自动血液分析仪(Sysmex, XE-2100)测定白细胞计数(WBC);另一部分离心取上清液,于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱分装冻存。采用全自动生化分析仪(Roche, Cobas c501)检测血清清蛋白(Alb)、血脂四项[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]水平;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)及人 HO-1(江莱生物有限公司,货号:JL10932-96T)、人 GSK-3 β (Abcam 公司,货号:ab315067)ELISA 试剂盒,按照操作说明配制工作液,30 min 内完成加样,所有标本及标准品均设立 3 个重复;加生物素化抗体,37 $^{\circ}\text{C}$ 温育 1 h;洗板,加酶结合物,37 $^{\circ}\text{C}$ 温育 30 min;洗板,加四甲基联苯胺底物,37 $^{\circ}\text{C}$ 避光温育 15 min;加终止液,在 450 nm 波长处测定吸光度值,计算血清 HO-1、GSK-3 β 水平。

1.3 预后随访 收集 CI 组体质量指数、收缩压、舒张压、吸烟史等基线资料。CI 患者治疗后通过门诊复查或电话访谈的方式进行为期 3 个月的随访,随访截至 2024 年 7 月,采用改良 Rankin 量表对患者进行评估^[10],根据患者预后症状,分为 0~5 级,并将 0~2 级者纳入预后良好组,3~5 级者纳入预后不良组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行处理和分析。符合正态分布且方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验,2 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,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 CI 患者预后不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HO-1、GSK-3 β 对 CI 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 对照组和 CI 组血清 HO-1、GSK-3 β 水平比较 与对照组相比,CI 组血清 HO-1 水平降低($P < 0.05$),GSK-3 β 水平升高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 对照组和 CI 组血清 HO-1、GSK-3 β 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)			
组别	<i>n</i>	HO-1	GSK-3 β
对照组	185	12.54 $\pm$ 2.61	8.35 $\pm$ 1.83
CI 组	185	7.25 $\pm$ 1.37	14.15 $\pm$ 3.12
<i>t</i>		24.409	-21.810
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同严重程度 CI 患者血清 HO-1、GSK-3 β 水平比较 轻度组、中度组、重度组 CI 患者血清 HO-1 水平依次降低,血清 GSK-3 β 水平依次升高,任意 2 组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同预后 CI 患者基线资料及血清 HO-1、GSK-3 β 水平比较 根据 CI 患者随访结果,预后良好组 125 例,预后不良组 60 例。与预后良好组比较,预后不良组梗死灶最大径显著增大,血清 GSK-3 β 水平显著升高,Alb、血清 HO-1 水平显著降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组其他资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 不同严重程度 CI 患者血清 HO-1、GSK-3 β 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)			
组别	<i>n</i>	HO-1	GSK-3 β
轻度组	59	9.05 $\pm$ 2.45	12.69 $\pm$ 3.22
中度组	84	7.01 $\pm$ 1.54 ^a	14.15 $\pm$ 3.29 ^a
重度组	42	5.21 $\pm$ 1.23 ^{ab}	16.21 $\pm$ 3.47 ^{ab}
<i>F</i>		55.586	13.877
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P < 0.05$;与中度组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 3 不同预后 CI 患者基线资料及血清 HO-1、GSK-3 β 水平比较[<i>n</i> (%)或 $\bar{x} \pm s$]									
组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	吸烟史	
		男	女					是	否
预后良好组	125	72(57.60)	53(42.40)	58.24 $\pm$ 6.83	22.59 $\pm$ 4.05	105.74 $\pm$ 12.05	74.36 $\pm$ 8.07	54(43.20)	71(56.80)
预后不良组	60	42(70.00)	18(30.00)	59.67 $\pm$ 7.04	23.44 $\pm$ 2.91	106.16 $\pm$ 11.37	76.02 $\pm$ 8.26	32(53.33)	28(46.67)
χ^2/t		2.636		-1.320	-1.455	-0.226	-1.300	1.673	
<i>P</i>		0.104		0.189	0.148	0.821	0.195	0.196	

组别	<i>n</i>	饮酒史		HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
		是	否				
预后良好组	125	47(37.60)	78(62.40)	3.26 $\pm$ 0.95	1.33 $\pm$ 0.34	4.73 $\pm$ 0.97	2.52 $\pm$ 0.65
预后不良组	60	21(35.00)	39(65.00)	3.55 $\pm$ 1.03	1.42 $\pm$ 0.43	5.02 $\pm$ 1.23	2.71 $\pm$ 0.72
χ^2/t		0.118		-1.891	-1.543	-1.741	-1.797
<i>P</i>		0.731		0.060	0.125	0.083	0.074

组别	<i>n</i>	梗死灶最大径(cm)	Alb(g/L)	WBC($\times 10^9$ /L)	HO-1(ng/mL)	GSK-3 β (ng/mL)
预后良好组	125	3.78 $\pm$ 0.65	35.67 $\pm$ 4.05	9.91 $\pm$ 2.14	8.03 $\pm$ 2.25	13.25 $\pm$ 2.57
预后不良组	60	4.53 $\pm$ 0.81	33.81 $\pm$ 3.84	10.23 $\pm$ 2.57	5.64 $\pm$ 1.35	16.01 $\pm$ 3.67
χ^2/t		-6.768	2.973	-0.891	7.592	-5.918
<i>P</i>		<0.001	0.003	0.374	<0.001	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 CI 患者预后不良的影响因素 将 CI 患者是否预后不良(是=1,否=0)作为因变量,梗死灶最大径、Alb、HO-1、GSK-3 β 作为自变量(连续变量,均原值录入),进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,HO-1 水平升高是 CI 患者预后

不良的独立保护因素($P < 0.05$),GSK-3 β 水平升高是 CI 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 HO-1、GSK-3 β 对 CI 患者预后不良的预测价值 将 HO-1、GSK-3 β 作为检验变量,CI 患者是否

预后不良(是=1,否=0)作为状态变量,进行 ROC 曲线分析。结果显示,二者单独预测 CI 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.841、0.793,二者联合

预测的 AUC 为 0.912,大于二者单独预测的 AUC ($Z_{HO-1-二者联合}=3.235$ 、 $Z_{GSK-3\beta-二者联合}=3.154$,均 $P<0.05$)。见表 5、图 1。

表 4 多因素 Logistic 回归分析 CI 患者预后不良的影响因素

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
梗死灶最大径	0.634	0.361	3.084	1.885	0.929~3.825	0.079
Alb	-0.361	0.214	2.845	0.697	0.458~1.060	0.092
HO-1	-0.280	0.107	6.834	0.756	0.613~0.932	0.009
GSK-3 β	1.042	0.309	11.365	2.834	1.547~5.193	0.001

表 5 血清 HO-1、GSK-3 β 对 CI 患者预后不良的预测价值

指标	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	AUC 的 95%CI	P
HO-1	7.32 ng/mL	81.67	80.00	0.617	0.841	0.780~0.891	<0.001
GSK-3 β	15.13 ng/mL	73.33	89.60	0.629	0.793	0.727~0.849	<0.001
二者联合	—	98.33	79.20	0.775	0.912	0.862~0.949	<0.001

注:—表示无数据。

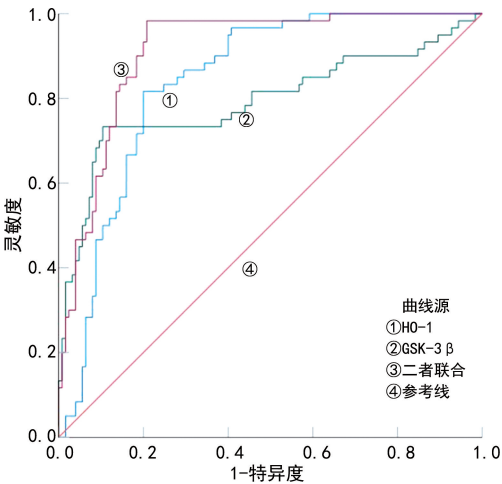


图 1 血清 HO-1、GSK-3 β 预测 CI 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

CI 是威胁人类健康最严重的神经系统疾病,会导致脑组织缺氧坏死和不可逆损伤,尽管诊疗技术不断进步,CI 仍是导致中国成年人致残和致死的主要原因之一^[11]。CI 患者经过有效治疗后,轻症患者可基本康复,重症患者多会伴有后遗症。因此,对于 CI 患者,应遵循早发现、早治疗的原则,达到改善患者预后的目的。CI 病因复杂,其机制涉及炎症反应、氧化应激、兴奋性氨基酸毒性、细胞凋亡等^[2]。本研究对患者基线资料进行分析发现,预后不良和预后良好患者梗死灶最大径、Alb 水平存在差异,与李红叶等^[12]、兰翠霞等^[13]研究结果一致。目前,血清学指标具有客观、有效、简便、可重复性等特点,被广泛应用于各种疾病的诊断和预测中,本研究重点探讨血清 HO-1、

GSK-3 β 对 CI 病情诊断及预后的预测价值。

HO-1 是一种重要的抗氧化酶,其功能是催化促氧化的血红素分解,生成亚铁、一氧化碳和胆绿素,从而减轻氧化应激损伤^[14]。既往研究发现,HO-1 水平可经各种条件刺激而升高,在各种缺血、缺氧、炎症和辐射等细胞应激反应中显著升高,在中枢神经系统中扮演着双重角色,既可能发挥神经保护作用,也可能在特定情况下参与损伤过程^[15]。基础研究表明,HO-1 对脑血管疾病具有保护作用,HO-1 表达上调可改善心、脑、肝、肾等主要器官的 IR 损伤,患者 HO-1 缺乏可诱导全身炎症反应增强^[16-17]。LI 等^[5]研究发现,去乙酰化酶 5(SIRT5)通过负向调控核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)/HO-1 轴加剧铁死亡与脑缺血损伤,靶向抑制 SIRT5 可通过激活 Nrf2/HO-1 通路抑制铁死亡,可成为 CI 的潜在治疗策略。该研究推测 HO-1 表达上调可抑制 CI 发生、发展。本研究发现,CI 患者 HO-1 水平低于健康对照者,且随着病情程度加重而降低。YANG 等^[14]研究发现,HO-1 在间充质干细胞(MSCs)中的过表达可能在协同免疫治疗中发挥作用,发现 MSCs 中 HO-1 过表达对小鼠脑卒中后的高炎症反应相关损伤具有显著的治疗作用,可以促进 CI 预后的恢复。以上结果提示,HO-1 可能在 CI 预后恢复中作为神经保护靶点。此外,本研究还显示,预后良好患者 HO-1 水平高于预后不良患者,HO-1 水平升高是预后不良的独立保护因素。WANG 等^[18]探讨了急性 CI 患者血清 HO-1 水平与不良预后的相关性发现,较高的血清 HO-1 水平与急性 CI 患者发生不良预后的风险独立相关,血清 HO-1 水平与 3 个月后

的不良预后呈负相关,说明血清 HO-1 可以预测 CI 患者预后。本研究 ROC 曲线分析结果显示,HO-1 预测 CI 预后不良的 AUC 为 0.841,当 HO-1<7.32 ng/mL 时,CI 患者预后不良的风险较高,提示 HO-1 有作为诊断 CI 病情及预测预后生物标志物的潜力。

糖原合成酶激酶 3(GSK-3)是一种在生理、病理条件下整合和调节多种信号通路的蛋白激酶,以 GSK-3 α 和 GSK-3 β 2 种高度同源的亚型形式存在,对神经元稳态维持至关重要^[19]。GSK-3 β 是一种重要的炎症调节剂,在神经元变性、神经炎症和神经退行性疾病的调控中发挥重要作用^[20]。GSK-3 β 的磷酸化可以调节代谢、凋亡、细胞转运、细胞信号转导、细胞内通讯和细胞增殖等多种生物过程。MEHTA 等^[21]研究发现,GSK-3 β 是 Tau 蛋白的关键磷酸化激酶,是 α -突触核蛋白介导的脑卒中后脑损伤的关键因素,用 GSK-3 β 抑制剂治疗可抑制缺血后的 Tau 蛋白磷酸化,而抑制 GSK-3 β 与 α -突触核蛋白间的相互作用,对于限制缺血后继发性脑损伤至关重要。JOSHI 等^[22]研究发现,GSK-3 β 在 IR 损伤后被激活,并通过诱导炎症和细胞凋亡而加重脑卒中损伤,而泰地希普通过抑制 GSK-3 β 活性,减轻细胞凋亡和神经炎症,对 IR 损伤具有预防作用。研究表明,GSK-3 β 的抑制剂具有神经保护作用,已证明抑制 GSK-3 β 可降低促炎性细胞因子水平,升高抗炎细胞因子水平^[22]。推测 GSK-3 β 表达上调,会导致 CI 病情加重,GSK-3 β 可能影响 CI 患者预后,而抑制 GSK-3 β 会改善 CI 患者预后。本研究发现,GSK-3 β 水平不仅随 CI 病情加重而升高,在预后不良患者中亦水平更高,多因素 Logistic 回归分析确认,其水平升高是预后不良的独立危险因素。陈志等^[23]探讨 GSK-3 β 对急性 CI 患者病情严重程度、预后的预测价值发现,急性 CI 患者血清 GSK-3 β 水平均高于健康对照者,GSK-3 β 对急性 CI 患者病情严重程度及预后有一定的预测价值。本研究 ROC 曲线分析结果显示,GSK-3 β 预测 CI 预后不良的 AUC 为 0.793,特异度为 89.60%,具有较好的预测价值。LIN 等^[24]研究发现,齐墩果酸可以抑制 GSK-3 β 的激活,上调 HO-1 在梗死组织中的表达,通过调节 GSK-3 β /HO-1 信号通路诱导的抗氧化作用,显著抵消脑缺血介导的损伤,是一种有前景的 CI 神经保护药物。本研究发现,GSK-3 β 、HO-1 联合预测 CI 预后不良的 AUC 为 0.912,灵敏度为 98.33%,提示 HO-1、GSK-3 β 能作为临床评估 CI 病情及预后的生物学指标。

综上所述,CI 患者血清 HO-1 水平降低,GSK-3 β 水平升高,二者与 CI 病情严重程度密切相关,且联合检测对 CI 患者的预后具有较高的预测效能。监测患者

血清 HO-1、GSK-3 β 水平变化,可以为临床诊断 CI 病情严重程度及预测预后提供参考依据。然而,本研究为单中心研究,未能深入探讨 HO-1 与 GSK-3 β 在 CI 中的具体调节机制,后续将加大样本量,丰富研究内容,对 HO-1、GSK-3 β 参与 CI 的机制进行详细研究。

参考文献

- [1] LIU X, BAI M, FAN L, et al. Serum 4-hydroxynonenal associates with the recurrence of patients with primary cerebral infarction[J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 998512-998520.
- [2] WANG S M, MIAO X, ZHANG G H, et al. Observation of the effect of nursing BPR on thrombolytic efficacy and prognosis of patients with cerebral infarction based on CT images[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022: 3106904.
- [3] 符雨思,赵振强.急性冠状动脉综合征和急性缺血性脑卒中院内连续发生的机制及治疗研究新进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2024, 26(4): 478-480.
- [4] HUANG Z X, GU H Q, YANG X, et al. Risk factors for in-hospital mortality among acute ischemic stroke patients in China: a nationwide prospective study[J]. *Neurol Res*, 2021, 43(5): 387-395.
- [5] LI J, WEI G, SONG Z M, et al. SIRT5 regulates ferroptosis through the Nrf2/HO-1 signaling axis to participate in ischemia-reperfusion injury in ischemic stroke[J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(4): 998-1007.
- [6] LIN J T, SONG T, LI C, et al. GSK-3 β in DNA repair, apoptosis, and resistance of chemotherapy, radiotherapy of cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2020, 1867(5): 118659.
- [7] GENG W J, CAI L B, HAN K Y, et al. Electroacupuncture pretreatment alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by increasing GSK-3 β phosphorylation level via adenosine A1 receptor[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 6848450.
- [8] 付子娟,李茜,鲁琳,等.血清 ANGPTL3、NFATc1 水平与脑梗死患者病情严重程度、预后的关系[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(10): 1407-1411.
- [9] 高长玉,吴成翰,赵建国,等.中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. *中国中西医结合杂志*, 2018, 38(2): 136-144.
- [10] HAGGAG H, HODGSON C. Clinimetrics: modified rankin scale (mRS)[J]. *J Physiother*, 2022, 68(4): 281.
- [11] HAN L, HOU Z Y, MA M W, et al. Impact of glycosylated hemoglobin on early neurological deterioration in acute mild ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1073267.
- [12] 李红叶,郭月萍.外周血微小 RNA-221 与急性脑梗死病情严重程度的相关性以及对 90 d 预后的预测价值[J]. *临床*

神经病学杂志,2022,35(5):370-374.

[13] 兰翠霞,王健,王江凤,等. 血清 Lp-PLA2、RDW-CV、NLR 值变化与急性脑梗死患者早期神经功能恶化及预后的关系[J]. 中国现代医学杂志,2023,33(10):12-17.

[14] YANG Y,LIU Q,DENG S,et al. Human umbilical cord derived mesenchymal stem cells overexpressing HO-1 attenuate neural injury and enhance functional recovery by inhibiting inflammation in stroke mice[J]. CNS Neurosci Ther,2024,30(2):e14412-e14431.

[15] LEE T K,LEE J C,KIM D W,et al. Ischemia-reperfusion under hyperthermia increases heme oxygenase-1 in pyramidal neurons and astrocytes with accelerating neuronal loss in gerbil hippocampus[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (8):3963-3981.

[16] WANG R K,LIANG Z,XUE X Y,et al. Microglial FoxO3a deficiency ameliorates ferroptosis-induced brain injury of intracerebral haemorrhage via regulating autophagy and heme oxygenase-1[J]. J Cell Mol Med,2024,28(1):e18007.

[17] 范鸿儒,王栋,张帆,等. 葱白提取物通过 PPAR γ /HO-1 途径对动脉粥样硬化大鼠血脂异常和炎症反应的调节作用[J]. 检验医学与临床,2024,21(9):1208-1213

[18] WANG H,CUI T,CHEN Y,et al. Serum heme oxygenase-1 level predicts clinical outcome after acute ischemic stroke[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30 (3): e14701-e14709.

[19] RIPPIN I,ELDAR-FINKELMAN H. Mechanisms and therapeutic implications of GSK-3 in treating neurodegeneration[J]. Cells,2021,10(2):262.

[20] LI Y,HUANG J L,WANG J,et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation supplemented with curcumin improves the outcomes of ischemic stroke via AKT/GSK-3 β / β -TrCP/Nrf2 axis[J]. J Neuroinflammation,2023,20(1):49.

[21] MEHTA S L,KIM T H,CHELLUBOINA B,et al. Tau and GSK-3 β are critical contributors to α -synuclein-mediated post-stroke brain damage[J]. Neuromolecular Med, 2023,25(1):94-101.

[22] JOSHI B,SINGH D,WASAN H,et al. Tideglusib ameliorates ischemia/reperfusion damage by inhibiting GSK-3 β and apoptosis in rat model of ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2022,31(4):106349.

[23] 陈志,马含晖,常明则,等. 急性脑梗死患者 PTX3、Cav-1、GSK-3 β 水平变化与神经损伤程度、预后关系[J]. 临床和实验医学杂志,2022,21(8):792-796.

[24] LIN K,ZHANG Z,ZHANG Z,et al. Oleanolic acid alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury via regulation of the GSK-3 β /HO-1 signaling pathway[J]. Pharmaceuticals (Basel),2021,15(1):1-12.

(收稿日期:2025-03-13 修回日期:2025-08-06)

(上接第 3415 页)

et al. Inaccurate doses of Rh immune globulin after Rh-incompatible fetomaternal hemorrhage-survey of laboratory practice[J]. Arch Pathol Lab Med,2009,133(12):1910-1911.

[16] STANIC Z,STANISIC L,FUREŠ R,et al. Fetomaternal hemorrhage: can we use hemoglobin electrophoresis as a diagnostic tool[J]. Z Geburtshilfe Neonatol, 2020, 224 (3):150-152.

[17] LI X Y,LI M Y,DUAN S B,et al. A novel enzyme-linked immunostaining technique based on silk membrane for the prenatal detection of fetomaternal haemorrhage[J]. Front Bioeng Biotechnol,2023,11:1175345.

[18] SUKHANOVA M,MITHAL L B,OTERO S,et al. Maternal vs fetal origin of placental intervillous thrombi[J]. Am J Clin Pathol,2022,157(3):365-373.

[19] 张源秦,王美茹,徐璐,等. 毛细管超速离心技术体内外预测大量胎母输血综合征的研究[J]. 临床输血与检验, 2021,23(3):301-305.

[20] REDLINE R W. Classification of placental lesions[J]. Am J Obstet Gynecol,2015,213(4 Suppl):S21-S28.

[21] WENTWORTH P. A placental lesion to account for foetal haemorrhage into the maternal circulation[J]. J Obstet Gynaecol Br Commonw,1964,71:379-387.

[22] NARANG S,BHARGAVA M,KUMAR S. Studies on fetomaternal haemorrhage (FMH): the role of placental pathology in fetomaternal haemorrhage[J]. Indian J Med Res,1974,62(4):552-556.

[23] MARI G,NORTON M E,STONE J,et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline 8: the fetus at risk for anemia diagnosis and management. [J]. Am J Obstet Gynecol,2015,212(6):697-710.

[24] RUBOD C,HOUFFLIN V,BELOT F,et al. Successful in utero treatment of chronic and massive fetomaternal hemorrhage with fetal hydrops[J]. Fetal Diagn Ther, 2006,21(5):410-413.

[25] STEFANOVIC V. Fetomaternal hemorrhage complicated pregnancy: risks, identification, and management[J]. Curr Opin Obstet Gynecol,2016,28(2):86-94.

[26] 熊洁,李俊男. 胎动减少的危险因素评估及处理[J/CD]. 中国产前诊断杂志(电子版),2018,10(1):47-50.

[27] HEAZELL A E P,WARLAND J,STACEY T,et al. Stillbirth is associated with perceived alterations in fetal activity - findings from an international case control study[J]. BMC Pregnancy Childbirth,2017,17(1):369.

[28] HARUNA Y,SUZUKI S. Cardiotocography findings of early-stage chronic fetomaternal hemorrhage after the presentation of reduced fetal movement[J]. Clin Case Rep,2019,7(3):564-567.

(收稿日期:2025-03-05 修回日期:2025-08-16)