

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.10.004

溃疡性结肠炎患者血清趋化因子配体 19、干扰素调节因子 4 水平及临床意义*

孔令甲¹, 赵维波^{1△}, 周宪伟²

山东省聊城市第二人民医院:1. 消化内科;2. 检验科, 山东聊城 252600

摘要:目的 探讨溃疡性结肠炎(UC)患者血清趋化因子配体 19(CCL19)、干扰素调节因子 4(IRF4)水平及临床意义。方法 选择 2020 年 6 月至 2022 年 5 月在该院住院治疗的 105 例 UC 患者为 UC 组,另选取 83 例健康体检者为对照组。根据 Mayo 评分将 UC 患者分为缓解期组($n=35$)和活动期组($n=70$)。根据活动期病情严重程度,将活动期 UC 患者分为轻度组($n=19$)、中度组($n=23$)和重度组($n=28$)。根据患者预后情况分为预后良好组和预后不良组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 CCL19、IRF4 水平;采用 Pearson 相关分析血清 CCL19、IRF4 水平与 Mayo 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响 UC 患者预后的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CCL19、IRF4 水平对 UC 患者预后不良的预测价值。结果 UC 组血清 CCL19、IRF4 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。缓解期组血清 CCL19、IRF4 水平低于活动期组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。重度组血清 CCL19、IRF4 水平明显高于轻度组和中度组,且中度组明显高于轻度组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。预后良好组 CCL19、IRF4、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)水平明显低于预后不良组,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关分析结果显示,UC 患者血清 CCL19、IRF4 水平均与 Mayo 评分呈正相关($r=0.426, 0.471, P<0.05$)。血清 CCL19、IRF4 水平升高是 UC 患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 CCL19、IRF4 水平单独及联合预测 UC 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.798、0.752、0.845。结论 UC 患者血清 CCL19、IRF4 水平均升高,且与患者病情和临床预后关系密切,可作为 UC 临床预后评估的潜在指标。

关键词: 溃疡性结肠炎; 趋化因子配体 19; 干扰素调节因子 4; 病情严重程度; 活动期

中图法分类号:R574.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)10-1360-05

Levels and clinical significance of serum CXC-chemokine ligand 19 and interferon regulatory factor 4 in patients with ulcerative colitis*

KONG Lingjia¹, ZHAO Weibo^{1△}, ZHOU Xianwei²

1. Department of Gastroenterology; 2. Department of Clinical Laboratory, Liaocheng Second People's Hospital, Liaocheng, Shandong 252600, China

Abstract: Objective To investigate the serum levels of CXC-chemokine ligand 19 (CCL19) and interferon regulatory factor 4 (IRF4) in patients with ulcerative colitis (UC) and their clinical significance. **Methods** From June 2020 to May 2022, a total of 105 UC patients who were hospitalized in Liaocheng Second People's Hospital were collected as the UC group, and another 83 healthy subjects were selected as the control group. UC patients were grouped into remission group ($n=35$) and active group ($n=70$) based on the Mayo score. According to the severity of the condition during the active period, the active period UC patients was separated into mild group ($n=19$), moderate group ($n=23$) and severe group ($n=28$). According to the prognosis, they were grouped into good prognosis group and poor prognosis group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the levels of CCL19 and IRF4 in serum. Pearson correlation was used to analyze the correlation between serum levels of CCL19, IRF4 and Mayo score. Multivariate Logistic regression was applied to analyze the factors that affected the poor prognosis of UC patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of serum CCL19 and IRF4 levels for prognosis of UC patients. **Results** Compared with the control group, the serum levels of CCL19 and IRF4 in the UC group increased, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum levels of CCL19 and IRF4 in the

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2018WS437)。

作者简介:孔令甲,男,副主任医师,主要从事消化内科疾病的诊疗研究。△ 通信作者, E-mail: zhaoweibo2022@163.com。

remission stage group were lower than those in the active stage group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The severe group had significantly higher serum levels of CCL19 and IRF4 than the mild group and moderate group, and the moderate group had significantly higher serum levels of CCL19 and IRF4 than the mild group ($P<0.05$). The levels of CCL19, IRF4, C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR) in the good prognosis group were significantly lower than those in the poor prognosis group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The results of correlation analysis showed that the serum levels of CCL19 and IRF4 in UC patients correlated positively with Mayo score ($r=0.426, 0.471, P<0.05$). Increased serum CCL19 and IRF4 levels were risk factors for poor prognosis in UC patients ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum CCL19 and IRF4 levels alone and in combination to predict the prognosis of UC patients were 0.798, 0.752 and 0.845 respectively.

Conclusion The serum levels of CCL19 and IRF4 in UC patients both elevated, which relate to the severity of disease and clinical prognosis, and can serve as potential indicators for evaluating the clinical prognosis of UC.

Key words: ulcerative colitis; CXC-chemokine ligand 19; interferon regulatory factor 4; severity of disease; active period

溃疡性结肠炎(UC)是一种常见的炎症性肠病,常发生在大肠黏膜和黏膜下层,其临床特征为腹痛、腹泻、血便等^[1-2]。炎症反应对肠黏膜造成损伤是 UC 发病的主要原因,且患者易出现反复发作^[3]。相关研究表明,趋化因子配体 19(CCL19)是趋化因子 CC 家族的成员之一,可与 B 细胞表面上的趋化因子受体 7 (CCR7)结合,参与免疫反应和炎症反应,并与结肠癌患者预后不良有关^[4-5]。相关研究表明,抑制 CCL19 表达可减轻肾脏炎症^[6]。血清干扰素调节因子 4 (IRF4)水平与 UC 有关^[7],IRF4 是干扰素调节因子 (IRF)家族中的转录因子,其可作为致癌因子参与多种癌症和自身免疫性疾病的进程^[8-10]。研究报道,IRF4 在 UC 患者炎症黏膜中高表达,抑制 IRF4 可减轻活动性 UC 病情^[11]。然而,CCL19 与 UC 相关的研究少见报道,因此,本研究拟探讨 CCL19、IRF4 在 UC 患者中的表达及临床意义,旨在为该疾病的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2020 年 6 月至 2022 年 5 月在本院诊疗的 105 例 UC 患者为 UC 组,其中男 56 例、女 49 例,年龄 30~45 岁、平均(38.20±2.46)岁;选择同期 83 例健康者为对照组,其中男 44 例、女 39 例,年龄 30~47 岁、平均(39.45±2.55)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(1)纳入标准:①符合《溃疡性结肠炎诊疗指南》^[12]中诊断标准,且经结肠镜、钡灌肠和黏膜组织病理学检查确诊为 UC;②所有 UC 患者均为首次诊断;③临床资料完整。(2)排除标准:①有严重并发症,如肠梗阻、肠穿孔等;②妊娠期或备孕女性;③既往有 UC 病史;④合并肝肾功能不全及自身免疫性疾病。根据 Mayo 评分^[13]将 UC 患者分为缓解期组(0~2 分, $n=35$)和活动期组(>2 分, $n=70$),其中 70 例活动期患者进一步分为轻度组(19 例)、中度组(23 例)、重度组(28 例)。所有研究对象均自愿参与本研究并签署知情同意书。

本研究得到本院医学伦理委员会批准(伦理审批号: 2020-32)。

1.2 方法

1.2.1 血清 CCL19、IRF4 水平检测 UC 患者入院后次日及对照组体检当日采集空腹静脉血 3 mL,于 4℃、3 000 r/min 条件下离心 20 min,取血清。使用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 CCL19、IRF4 水平,严格按照试剂盒说明书进行操作,试剂盒均购自北京百奥创新科技有限公司。

1.2.2 预后判断标准 对 UC 患者随访 6 个月,观察其预后情况,如复发则判断为预后不良,未复发则判断为预后良好。符合以下临床症状或肠镜检查复发判定标准中任意 1 项,即可判定为复发:腹痛、腹胀、腹泻、黏液脓血便、里急后重等症状减轻或缓解后突然再次加重或出现;肠镜下发现连续、弥漫的黏膜下血管纹理模糊、浅溃疡形成,或结肠黏膜充血糜烂加重,或原有溃疡扩大加深,或出现炎症增生样息肉。

1.2.3 资料收集 收集预后良好组与预后不良组病变范围、肠外表现及各项实验室检测指标水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理及统计分析。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,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 法;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 Pearson 相关分析血清 CCL19、IRF4 水平与 Mayo 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响 UC 患者预后的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CCL19、IRF4 对患者预后的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与 UC 组血清 CCL19、IRF4 水平比较 UC 组 CCL19、IRF4 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同活动程度 UC 患者血清 CCL19、IRF4 水平比较 缓解期组 CCL19、IRF4 水平明显低于活动期组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 对照组与 UC 组血清 CCL19、IRF4 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	CCL19(ng/L)	IRF4(ng/mL)
对照组	83	283.78±12.76	197.56±10.33
UC 组	105	325.28±20.51	224.37±14.62
<i>t</i>		-16.127	-14.144
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 不同活动程度 UC 患者血清 CCL19、IRF4 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	CCL19(ng/L)	IRF4(ng/mL)
活动期组	70	339.23±21.21	234.43±15.17
缓解期组	35	297.38±13.06	204.24±10.40
<i>t</i>		10.689	10.583
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 活动期组不同严重程度 UC 患者血清 CCL19、IRF4 水平比较 重度组血清 CCL19、IRF4 水平明显高于轻度组和中度组,且中度组明显高于轻度组,差

异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 活动期组不同严重程度 UC 患者血清 CCL19、IRF4 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	CCL19(ng/L)	IRF4(ng/mL)
轻度组	19	318.16±12.34	210.45±10.24
中度组	23	334.44±15.63 [*]	230.12±13.68 [*]
重度组	28	357.46±17.16 ^{*#}	254.24±15.39 ^{*#}
<i>F</i>		38.091	60.359
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^{*} $P<0.05$;与中度组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.4 血清 CCL19、IRF4 水平与 Mayo 评分的相关性 Pearson 相关分析结果显示,UC 患者血清 CCL19、IRF4 水平均与 Mayo 评分呈正相关($r=0.426、0.471,P<0.05$)。

2.5 预后良好组和预后不良组基础资料比较 预后良好组与预后不良组分别为 63、42 例。预后良好组与预后不良组性别、年龄、病变范围、肠外表现比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。预后良好组 CCL19、IRF4、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)水平明显低于预后不良组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 4 预后良好组和预后不良组基础资料比较[<i>n</i> (%)或 $\bar{x}\pm s$]							
组别	<i>n</i>	性别		年龄(岁)	病变范围		
		男	女		直肠	结直肠	全结肠
预后良好组	63	33(52.38)	30(47.62)	37.92±3.15	24(38.10)	23(36.51)	16(25.40)
预后不良组	42	23(54.76)	19(45.24)	38.62±3.62	17(40.48)	11(26.19)	14(33.33)
<i>t/χ²</i>		0.057		-1.051	1.421		
<i>P</i>		0.811		0.296	0.492		
组别	<i>n</i>	肠外表现		CRP (mg/L)	ESR (mm/h)	CCL19 (ng/L)	IRF4 (ng/mL)
		无	有				
预后良好组	63	38(60.32)	25(39.68)	2.78±0.48	12.15±2.33	314.75±36.22	219.61±21.17
预后不良组	42	25(59.52)	17(40.48)	3.74±0.83	15.23±4.07	341.08±49.94	231.51±34.52
<i>t/χ²</i>		0.007		-7.500	-4.924	-3.131	-2.190
<i>P</i>		0.935		<0.001	<0.001	0.002	0.031

2.6 影响 UC 患者预后因素的多因素 Logistic 回归分析 以预后是否良好(良好=0,不良=1)为因变量,表 4 中 $P<0.05$ 的指标(CCL19、IRF4、CRP、ESR)为自变量(连续变量原值输入),进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,CCL19、IRF4 水平升高是 UC 患者预后不良的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

2.7 血清 CCL19、IRF4 水平预测 UC 预后的 ROC 曲线分析 以 UC 预后良好患者为对照,绘制血清 CCL19、IRF4 水平单独及联合预测 UC 患者预后不良的 ROC 曲线,结果显示曲线下面积(AUC)分别为 0.798(95%CI:0.696~0.900)、0.752(95%CI:

0.656~0.848)、0.845(95%CI:0.758~0.931),灵敏度分别为 67.86%、96.43%、67.86%,特异度分别为 80.52%、46.75%、90.91%。见图 1。

表 5 UC 患者预后不良影响因素的多因素 Logistic 回归分析						
变量	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	<i>P</i>
CCL19	0.840	0.325	6.685	2.316	1.225~4.381	0.010
IRF4	0.974	0.417	5.453	2.649	1.169~5.996	0.020
CRP	0.361	0.368	0.963	1.435	0.698~2.952	0.326
ESR	0.171	0.115	2.222	1.186	0.947~1.487	0.136

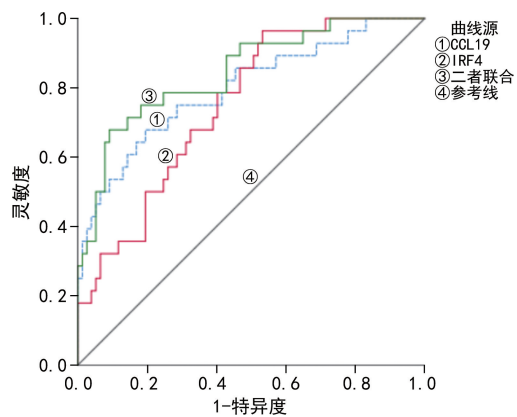


图 1 血清 CCL19、IRF4 水平预测 UC 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

UC 是一种慢性炎症性肠病,其病因不明,发病机制涉及上皮屏障缺陷、免疫失调等^[14]。近年来,UC 发病率呈上升趋势,且病情易反复,影响患者身心健康^[15-16]。因此,探寻与 UC 相关的指标对临床诊疗意义重大。

研究报道,趋化因子在 UC 患者血清中高表达,加剧了 UC 患者的全身炎症^[17]。CCL19 是 CC 类趋化因子,可诱导免疫炎症反应、细胞活性。对 UC 模型血浆炎症蛋白丰度进行的两个独立实验发现,Etrasimod 可降低 CCL19 蛋白表达,缓解 UC 病情^[18];系统性红斑狼疮患者血清 CCL19 水平升高,且 CCL19 水平与该疾病活动度呈正相关,并影响系统性红斑狼疮活动指数 2000 评分^[19]。然而,目前关于 CCL19 与 UC 的关系偶有动物实验报道,但少见 CCL19 在临床上的研究报道。本研究首先比较了对照组和 UC 组血清 CCL19 水平,结果显示,UC 组血清 CCL19 水平高于对照组。此外,本研究还发现:活动期组 CCL19 水平明显高于缓解期组;在活动期组中,重度组中 CCL19 水平明显高于中度组与轻度组;UC 患者血清 CCL19 水平与 Mayo 评分呈正相关。以上数据均说明,CCL19 水平与 UC 的病情关系密切,CCL19 可能成为 UC 治疗的潜在靶点。

IRF4 是 IRF 家族成员,主要在 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、树突状细胞和巨噬细胞中表达。在先天性和适应性免疫系统中 IRF4 被激活,并参与慢性炎症疾病的发生,如结肠炎、关节炎等^[20]。相关研究表明,IRF4 可正向调控 Th17 细胞介导的结肠炎,而 IRF4 的缺失导致 T 淋巴细胞依赖性结肠炎延迟发作^[21-22]。本研究结果显示,UC 患者血清 IRF4 水平升高,且与患者严重程度及预后有关。推测 IRF4 水平升高可能使 Th17 水平升高,而 Th17 分泌的细胞因子会促进细胞黏附因子和炎症因子水平升高,引起炎症的恶性循环,增加 UC 的活动性,加重 UC 病情进展^[21]。另外,IRF4 过表达可引起肠道微生态失衡、内毒素增加和致病菌过度增殖,导致肠道黏膜免疫失调,引起肠

黏膜屏障损伤,诱发炎症反应和免疫功能异常亢进,导致病情进展^[23]。

本研究中,预后良好组 CCL19、IRF4 水平明显低于预后不良组,且多因素 Logistic 回归分析结果显示,CCL19、IRF4 水平升高是 UC 患者预后不良的危险因素($P<0.05$),可见高水平 CCL19、IRF4 与患者临床预后不良有关,二者可作为 UC 患者预后评估的重要参考指标。同时,ROC 曲线分析结果显示,血清 CCL19、IRF4 水平预测 UC 患者预后不良的 AUC 分别为 0.798、0.752,二者联合预测的 AUC 为 0.845,表明血清 CCL19、IRF4 水平在预测 UC 预后方面有一定价值,且二者联合可提高对 UC 患者预后的预测效能。因此,CCL19、IRF4 水平可作为评估 UC 患者病情和预后的重要指标。

综上所述,UC 患者血清 CCL19、IRF4 水平均升高,二者与 UC 病情和临床预后关系密切,可作为 UC 病情评估的潜在标志物。然而,本研究缺乏对 UC 患者血清 CCL19、IRF4 水平动态变化的观察,且所选取样本量较少,可能影响结果的普遍性,因此,后续将扩大样本量进行深入研究。

参考文献

[1] LI C,WANG J,MA R,et al. Natural-derived alkaloids exhibit great potential in the treatment of ulcerative colitis [J]. Pharmacol Res,2022,175(1):105972-105982.

[2] 王梅叶,冯彩团,符春梅. 溃疡性结肠炎患者血清 I-FABP、miR-223、IRF5 的表达水平及意义[J]. 临床和实验医学杂志,2022,21(7):719-722.

[3] 羊丹,徐菁,陈保银,等. 溃疡性结肠炎患者血清 MUC1、sTREM-1 水平与病情严重程度及临床结局的关系[J]. 山东医药,2021,61(28):38-41.

[4] YANG X,YAN J,JIANG Y,et al. An immune-related model based on INHBA,JAG2 and CCL19 to predict the prognoses of colon cancer patients[J]. Cancer Cell Int, 2021,21(1):299-310.

[5] VINCENT F B,NIM H T,LEE J P W,et al. Effect of storage duration on cytokine stability in human serum and plasma[J]. Cytokine,2019,113(1):453-457.

[6] SUN J,WANG J,LU W,et al. miR-325-3p inhibits renal inflammation and fibrosis by targeting CCL19 in diabetic nephropathy[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2020, 47 (11):1850-1860.

[7] SHOHAN M,SABZEVARY-GHAHFAROKHI M,BAGHERI N,et al. Intensified Th9 response is associated with the immunopathogenesis of active ulcerative colitis[J]. Immunol Invest,2018,47(7):700-711.

[8] WONG R W J,ONG J Z L,THEARDY M S,et al. IRF4 as an oncogenic master transcription factor[J]. Cancers (Basel), 2022,14(17):4314-4325.

[9] KANG M,LEE H S,CHOI J K,et al. Deletion of Irf4 in t cells suppressed autoimmune uveitis and dysregulated

transcriptional programs linked to CD4⁺ T cell differentiation and metabolism[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2775-2786.

[10] 黄丽奋,黄俊彬,陈纯. 调控调节性 T 细胞转录因子的研究新进展[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2020, 43(2): 129-133.

[11] SHOHAN M, SABZEVARY-GHAHFAROKHI M, BAGHERI N, et al. Intensified Th9 response is associated with the immunopathogenesis of active ulcerative colitis[J]. *Immunol Invest*, 2018, 47(7): 700-711.

[12] 中华中医药学会. 溃疡性结肠炎诊疗指南[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2011, 9(10): 126-128.

[13] 张玉洁,梁洁,吴开春. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018 年,北京)溃疡性结肠炎部分解读[J]. *中华消化杂志*, 2018, 38(5): 312-314.

[14] 金铭,蒋灿灿. 黏蛋白 MUC2 的糖基单一化对 Escherichia 侵袭力及代谢功能影响及其参与溃疡性结肠炎发病机制研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(2): 28-34.

[15] 彭昊,董筠. 中西医结合治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. *河南中医*, 2021, 41(3): 448-453.

[16] KUCHARZIK T, KOLETZKO S, KANNENGIESSER K, et al. Ulcerative colitis-diagnostic and therapeutic algorithms[J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2020, 117(33/34): 564-574.

[17] BERGEMALM D, ANDERSSON E, HULTDIN J, et al. Systemic inflammation in preclinical ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1526-1539.

[18] SANDBORN W J, VERMEIRE S, PEYRIN-BIROULET L, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies[J]. *Lancet*, 2023, 401(10383): 1159-1171.

[19] 矫淑媛,郝铁. 系统性红斑狼疮患者血清 miR-23b、CCL19 水平与疾病活动度及补体水平的相关分析[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(9): 1549-1555.

[20] 栾格,王明,王成硕,等. 干扰素调节因子 4(IRF4)在慢性炎性疾病中作用的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2022, 42(7): 1119-1123.

[21] BUCHELE V, KONEIN P, VOGLER T, et al. Th17 cell-mediated colitis is positively regulated by interferon regulatory factor 4 in a t cell- extrinsic manner[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(1): 590893.

[22] POOL L, RIVOLLIER A, AGACE W W. Deletion of IRF4 in dendritic cells leads to delayed onset of t cell-dependent colitis[J]. *J Immunol*, 2020, 204(4): 1047-1055.

[23] 王建云,江海燕,刘果,等. 解毒活血方灌肠对溃疡性结肠炎小鼠 TLR4 相关通路蛋白及炎症因子表达的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(8): 944-950.

(收稿日期:2023-09-10 修回日期:2024-02-03)

(上接第 1359 页)

dysfunction by suppressing inflammatory response and oxidative stress via has-miR-106a-5p/SIRT3[J]. *Neuroreport*, 2023, 34(6): 357-367.

[19] TANG J, YAN B, TANG Y, et al. Baicalein ameliorates oxidative stress and brain injury after intracerebral hemorrhage by activating the Nrf2/ARE pathway via miR-106a-5p/PHLPP2 axis[J]. *Int J Neurosci*, 2023, 133(12): 1380-1393.

[20] 金雪红,裴少芳,张红,等. 急性缺血性脑卒中血栓负荷的影响因素及其与临床转归的相关性[J/CD]. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2021, 15(5): 308-313.

[21] 吴玉佳,高健美,龚其海. 过氧化物酶体增殖物激活受体 PPAR 在缺血性脑卒中作用的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(5): 655-659.

[22] HUANG R, HU Z, FENG Y, et al. The transcription factor IRF6 co-represses PPAR γ -mediated cytoprotection in ischemic cerebrovascular endothelial cells[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2150.

[23] JEON S, KIM T K, JEONG S J, et al. Anti-inflammatory actions of soluble Ninjurin-1 ameliorate atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2020, 142(18): 1736-1751.

[24] POLLOCK N M, FERNANDES J P, WOODFIELD J, et al. Gasdermin D activation in oligodendrocytes and microglia drives inflammatory demyelination in progressive multiple sclerosis[J]. *Brain Behav Immun*, 2024, 115(1): 374-393.

[25] LEE H K, LEE H, LUO L, et al. Induction of nerve injury-induced protein 1 (Ninjurin 1) in myeloid cells in rat brain after transient focal cerebral ischemia[J]. *Exp Neurol*, 2016, 25(2): 64-74.

[26] DONG N, WU X, HONG T, et al. Elevated serum Ninjurin-1 is associated with a high risk of large artery atherosclerotic acute ischemic stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2023, 14(4): 465-471.

[27] HUANG J, ZHU Y, LIU Y, et al. The cold-inducible RNA-binding protein-Thioredoxin 1 pathway ameliorates mitochondrial dysfunction and mitochondrial dynamin-related protein 1 level in the hippocampus of aged mice with perioperative neurocognitive dysfunction[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 8(29): 14433.

[28] LIU M, LI Y, GAO S, et al. A novel target to reduce microglial inflammation and neuronal damage after deep hypothermic circulatory arrest[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 159(6): 2431-2444.

[29] FERNANDES J P, BRANTON W G, COHEN E A, et al. Caspase cleavage of gasdermin E causes neuronal pyroptosis in HIV-associated neurocognitive disorder[J]. *Brain*, 2023, 11(1): awad375.

(收稿日期:2023-12-06 修回日期:2024-03-05)