

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.02.008

论著 · 临床

缺血性脑卒中致血管性痴呆患者血清 HOXA1 及 SMAD3 基因表达与认知功能和预后的关系

佟玲, 赵倩, 张淑艳, 孙蜀宁



基金项目: 辽宁省省直医院改革重点临床科室诊疗能力建设项目(LNCCC-D39-2015)

作者单位: 110000 沈阳, 辽宁省金秋医院神经内科

通信作者: 孙蜀宁, E-mail: Ssnlxx@126.com

【摘要】目的 探讨缺血性脑卒中致血管性痴呆(VD)患者血清同源异性盒基因 A1(HOXA1)、SMAD 家族成员 3(SMAD3)基因表达与认知功能和预后的关系研究。**方法** 选择 2021 年 1 月—2023 年 2 月辽宁省金秋医院神经内科收治的缺血性脑卒中患者 241 例为研究对象,根据 3 个月是否发生 VD 分为痴呆组($n=117$)和非痴呆组($n=124$)。根据痴呆组患者出院 3 个月后预后功能障碍分为 I 级亚组($n=48$)、II 级亚组($n=43$)、III 级亚组($n=26$)。Spearman 相关性分析缺血性脑卒中致 VD 患者血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达与简易精神状态量表(MMSE)评分的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达对缺血性脑卒中致 VD 患者预后功能障碍为 III 级的预测价值。**结果** 与非痴呆组比较,痴呆组血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达均明显升高($t=30.176, 16.855, P<0.001$);缺血性脑卒中致 VD 患者轻度亚组、中度亚组、重度亚组血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达依次升高,且差异均有统计学意义($F=308.625, 153.360, P<0.001$);与预后功能障碍 I ~ II 级亚组比较,III 级亚组患者血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达均明显升高($t=8.274, 9.396, P<0.01$);Spearman 相关性分析结果显示,缺血性脑卒中致 VD 患者血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达与 MMSE 评分均呈显著负相关($r=-0.564, -0.518, P<0.01$);血清 HOXA1、SMAD3 及二者联合预测缺血性脑卒中致 VD 患者 III 级预后功能障碍的 AUC 分别为 0.772、0.831、0.899,二者联合的 AUC 大于单项指标($Z/P=2.001/0.045, 2.116/0.034$)。**结论** HOXA1 和 SMAD3 基因表达与缺血性脑卒中所致 VD 患者认知功能和预后密切相关,且血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达在缺血性脑卒中所致 VD 患者预后功能障碍的预测中具有较高的应用价值。

【关键词】 缺血性脑卒中;血管性痴呆;认知功能;同源异性盒基因 A1;SMAD 家族成员 3**【中图分类号】** R743.3 **【文献标识码】** A

The relationship between serum HOXA1 and SMAD3 mRNA expression, cognitive function, and prognosis in patients with vascular dementia caused by ischemic stroke Tong Ling, Zhao Qian, Zhang Shuyan, Sun Shuning. Department of Neurology, Liaoning Jinqiu Hospital, Liaoning Province, Shenyang 110000, China

Corresponding author: Sun Shuning, E-mail: Ssnlxx@126.com

Funding program: Clinical Capacity Building Project of Key Clinical Departments of Liaoning Provincial Direct Hospital Reform (LNCCC-D39-2015)

【Abstract】 Objective To explore the relationship between serum homologous box gene A1 (HOXA1) and SMAD family member 3 (SMAD3) mRNA expression, cognitive function, and prognosis in patients with vascular dementia (VD) induced by ischemic stroke. **Methods** Two hundred and forty-one patients with ischemic stroke admitted to the Neurology Department of Jinqiu Hospital in Liaoning Province from January 2021 to February 2023 were selected as the research subjects. They were divided into dementia group ($n=117$) and non dementia group ($n=124$) based on whether VD occurred 3 months later. According to the prognosis of functional impairment three months after discharge, dementia patients were divided into grade I subgroup ($n=48$), grade II subgroup ($n=43$), and grade III subgroup ($n=26$). Spearman correlation analysis of the correlation between serum HOXA1 and SMAD3 mRNA expression in patients with ischemic stroke induced VD and the Mini Mental State Scale (MMSE) score; The predictive value of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of serum HOXA1 and SMAD3 mRNA expression for predicting grade III functional impairment in patients with ischemic stroke induced VD. **Results** Compared with the non dementia group, the serum mRNA expression of HOXA1 and SMAD3 in the dementia group were significantly increased ($t=30.176, 16.855, P<0.001$); The mRNA expression of serum HOXA1 and

SMAD3 in the mild, moderate, and severe subgroups increased sequentially, and the differences were statistically significant ($F=308.625, 153.360, P<0.001$); Compared with the subgroups of grade I to II with prognostic dysfunction, the serum mRNA expression of HOXA1 and SMAD3 in the grade III subgroup patients were significantly increased ($t=8.274, 9.396, P<0.01$); The Spearman correlation analysis results showed that the serum mRNA expression of HOXA1 and SMAD3 in patients with ischemic stroke induced VD were significantly negatively correlated with MMSE scores ($r=-0.564, -0.518, P<0.01$); The AUC of serum HOXA1, SMAD3, and their combined prediction of grade III prognostic dysfunction in patients with ischemic stroke induced VD were 0.772, 0.831, and 0.899, respectively. The combined AUC of the two was greater than the single indicator ($Z/P=2.001/0.045, 2.116/0.034$). **Conclusion** HOXA1 and SMAD3 are closely related to cognitive function and prognosis in VD patients caused by ischemic stroke, and serum mRNA expression of HOXA1 and SMAD3 have high application value in predicting prognostic dysfunction in VD patients caused by ischemic stroke.

【Key words】 Ischemic stroke; Vascular dementia; Cognitive function; Homologous box gene A1; SMAD family member 3

缺血性脑卒中是局限性脑组织缺血性坏死导致的脑部血液循环障碍,缺血性脑卒中后发生血管性痴呆(vascular dementia, VD)的概率为 30%左右^[1-2]。VD 表现为语言、记忆、意识、执行等高级认知功能严重受损,同时也会出现抑郁、表情淡漠、少语、激越等精神症状,对日常生活造成严重影响^[3-4]。VD 易发生不同程度认知功能障碍,且预后欠佳,寻找与 VD 有关的生物标志物对其治疗及预后的提高具有一定积极意义^[5]。同源异型盒基因 A1(homeobox A1, HOXA1)和 SMAD 家族成员 3(SMAD3)均与神经功能损伤有关,且二者存在正向调控的关系,然而目前尚无二者与缺血性脑卒中所致 VD 相关的报道^[6-7]。因此,本研究通过探讨 HOXA1 和 SMAD3 基因表达与患者认知功能和预后的关系,为缺血性脑卒中所致 VD 的临床治疗提供帮助,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2021 年 1 月—2023 年 2 月辽宁省金秋医院神经内科收治的缺血性脑卒中患者 241 例为研究对象,根据 3 个月是否发生 VD 分为痴呆组($n=117$)和非痴呆组($n=124$)。痴呆组中男 61 例、女 56 例,年龄 52~78(65.09 ± 10.52)岁。非痴呆组中男 59 例、女 65 例,年龄 51~76(63.24 ± 9.45)岁,2 组性别、年龄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(202011251904),患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均符合缺血性脑卒中的诊断标准^[8],且为首次发病;②经颅脑 MR 及 CT 检查证实;③年龄>50 岁;④临床资料完整;⑤均于治疗缺血性脑卒中后 3 个月复查,痴呆组患者于治疗 VD 出院 3 个月后再次复查。(2)排除标准:①肝肾功能严重异常;②凝血功能异常;③其他类型痴呆;④入

院前有痴呆史;⑤由其他原因导致的 VD;⑥脑出血史、脑外伤史;⑦既往认知功能障碍史。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达检测:2 组患者均于初次复查时(检查是否发生 VD 时)采集清晨空腹肘静脉血 3 ml,离心并收集血清。血清 SMAD3 水平检测参照 SMAD3 ELISA 试剂盒(货号:BJ-E3912,上海邦景实业有限公司)说明书进行。采用实时荧光定量 PCR(real-time fluorescence quantitative PCR, RT-qPCR)检测血清 HOXA1 水平。从血清中提取样品总 RNA,逆转录为 cDNA,以 cDNA 为模板进行扩增, Takara PrimeScript™ RT reagent Kit with gDNA Eraser 反转录试剂盒(货号:RR047A,北京百奥创新科技有限公司)。HOXA1 上游引物 5'-CGGCTTCCTGT-GCTAAGTCT-3',下游引物 5'-TTCATTGTGCCATC-CATCAC-3';GAPDH 上游引物 5'-AGCCACATCGCT-CAGACAC-3',下游引物 5'-GCCCAATACGAC-CAAATCC-3'。以 GAPDH 作为内参,2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算 HOXA1 相对表达水平,每个样品重复 3 次取平均值。

1.3.2 认知功能检测:痴呆组患者因 VD 入院后采用简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评价患者认知功能,总分 30 分,根据得分将 117 例患者分为轻度亚组(>20 分, $n=43$)、中度亚组(10~20 分, $n=46$)、重度亚组(<10 分, $n=28$)。

1.3.3 预后功能障碍分级:痴呆组患者出院 3 个月后进行复诊,采用日常生活活动能力(activity of daily living, ADL)量表(总分 100 分)评估预后并进行分组^[9], I 级亚组(>60 分, $n=48$)、II 级亚组(41~60 分, $n=43$)、III 级亚组(<41 分, $n=26$)。评分越高患者预后越好。

1.3.4 临床资料收集:收集痴呆组患者性别、年龄、体质量指数、文化程度、入院时 MMSE 评分、痴呆家族史

及合并基础性疾病情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。计数资料以频数或率 (%) 表示,比较行 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用 t/F 检验;Spearman 相关性分析缺血性脑卒中致 VD 患者血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达与 MMSE 评分的相关性;受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达对缺血性脑卒中致 VD 患者预后功能障碍为 III 级的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达比较 非痴呆组血清 HOXA1 为 $(1.04 \pm 0.18) \mu\text{g/L}$, SMAD3 为 $(34.58 \pm 6.83) \mu\text{g/L}$, 痴呆组血清 HOXA1 为 $(2.21 \pm 0.39) \mu\text{g/L}$, SMAD3 为 $(52.13 \pm 9.22) \mu\text{g/L}$, 痴呆组 2 项指标均高于非痴呆组,差异具有统计学意义 ($t = 30.176, 16.855, P < 0.001$)。

2.2 痴呆组不同认知功能障碍患者血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达比较 轻度亚组、中度亚组、重度亚组血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达依次升高,差异均有统计学意义 ($P < 0.01$),见表 1。

表 1 痴呆组不同认知功能障碍患者血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 1 Comparison of serum HOXA1 and SMAD3 mRNA expression in patients with different cognitive impairments

组别	例数	HOXA1	SMAD3
轻度亚组	43	1.34±0.27	37.64± 6.21
中度亚组	46	2.08±0.36 ^a	49.62± 8.89 ^a
重度亚组	28	3.78±0.61 ^{ab}	78.59±14.39 ^{ab}
F/P 值		308.625/<0.001	153.360/<0.001

注:与轻度亚组比较,^a $P < 0.01$;与中度亚组比较,^b $P < 0.01$ 。

2.3 痴呆组不同预后功能障碍分级患者血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达比较 预后功能障碍 I ~ II 级亚组血清 HOXA 为 $(2.05 \pm 0.37) \mu\text{g/L}$, SMAD3 为 $(47.83 \pm 8.71) \mu\text{g/L}$, III 级亚组患者血清 HOXA1 为 $(2.77 \pm 0.46) \mu\text{g/L}$, SMAD3 为 $(67.18 \pm 11.02) \mu\text{g/L}$, III 级亚组均明显高于 I ~ II 级亚组 ($t = 8.274, 9.396, P < 0.001$)。

2.4 痴呆组不同预后功能障碍分级患者临床资料比较 2 亚组患者的性别、年龄、体质量指数、文化程度、痴呆家族史和合并症比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), III 级亚组患者入院时 MMSE 评分 > 20 分占比明显低于 I ~ II 级亚组 ($\chi^2 = 6.566, P = 0.$

010),见表 2。

2.5 缺血性脑卒中致 VD 患者血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达与 MMSE 评分的相关性 Spearman 相关性分析结果显示,缺血性脑卒中致 VD 患者血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达与 MMSE 评分均呈显著负相关 ($r = -0.564, -0.518, P < 0.01$)。

表 2 痴呆组不同预后功能障碍分级患者临床资料比较

Tab. 2 Comparison of Clinical Data of Patients with Different Prognostic Dysfunction Grades

资料	I ~ II 级亚组 (n=91)	III 级亚组 (n=26)	t/χ^2 值	P 值
男[例(%)]	49(53.85)	12(46.15)	0.480	0.489
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.57±10.34	66.92±10.88	1.010	0.314
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.14± 2.36	23.57± 2.54	0.806	0.422
文化程度			1.344	0.246
[例(%)] 小学/初中	34(37.36)	13(50.00)		
[例(%)] 高中及以上	57(62.64)	13(50.00)		
入院 MMSE			6.566	0.010
评分[例(%)] > 20 分	39(42.86)	4(15.38)		
评分[例(%)] ≤ 20 分	52(57.14)	23(84.62)		
痴呆家族史[例(%)]	12(13.19)	4(15.38)	0.083	0.774
合并症[例(%)] 糖尿病	32(35.16)	10(38.46)	0.096	0.757
高血压	34(37.36)	11(42.31)	0.209	0.648
高血脂	29(31.87)	8(30.77)	0.011	0.915
抑郁	25(27.47)	10(38.46)	1.165	0.280

2.6 血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达预测缺血性脑卒中致 VD 患者预后功能障碍为 III 级的价值 绘制血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达预测缺血性脑卒中致 VD 患者预后功能障碍为 III 级的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (area under the curve, AUC),结果显示,血清 HOXA1、SMAD3 及二者联合预测缺血性脑卒中致 VD 患者 III 级预后功能障碍的 AUC 分别为 0.772、0.831、0.899,二者联合的 AUC 大于单项指标 ($Z/P = 2.001/0.045, 2.116/0.034$),见图 1、表 3。

3 讨论

据统计,VD 在我国 65% 以上人群中的发生率为 1.5%,是仅次于阿尔茨海默病的痴呆类型^[10]。缺血性脑卒中患者因脑组织缺氧缺血致使神经元受到一定程度损伤,导致认知功能出现异常,从而诱发 VD^[11]。探讨血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达与缺血性脑卒中致 VD 患者认知功能和预后的关系,或可为缺血性脑卒中致 VD 的防治提供帮助。

人类 HOXA1 基因位于 7 号染色体上,是一种 DNA 结合转录因子,是细胞分化、凋亡、增殖的关键调节基因,目前报道的关于 HOXA1 的研究多与癌症相关,与神经损伤、认知功能障碍相关的研究尚少^[12-13]。陈玉兰等^[6]研究发现,HOXA1 表达抑制后,细胞氧化

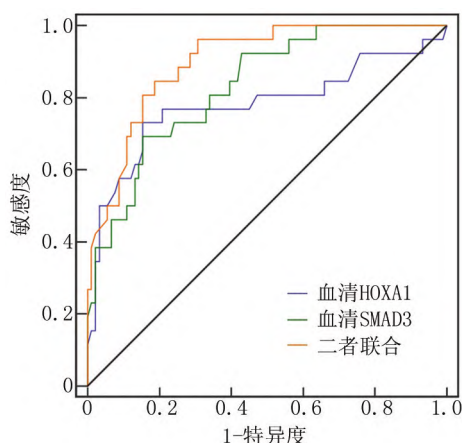


图 1 血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达预测缺血性脑卒中致 VD 患者Ⅲ级预后功能障碍的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum HOXA1 and SMAD3 mRNA expression predicting grade III prognostic dysfunction in patients with ischemic stroke induced VD

表 3 血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达对缺血性脑卒中致 VD 患者预后功能障碍为Ⅲ级的预测价值分析

Tab.3 Analysis of predictive value of serum HOXA1 and SMAD3 mRNA expression for grade III functional impairment in patients with ischemic stroke induced VD

变 量	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
HOXA1	>2.34	0.772	0.686~0.845	0.731	0.835	0.566
SMAD3	>58.52 μg/L	0.831	0.751~0.894	0.692	0.846	0.539
二者联合		0.899	0.830~0.947	0.846	0.813	0.659

应激损伤得到缓解,缺氧复氧诱导的神经元损伤得到改善;然而 Wei 等^[14]的研究表明,微小 RNA-150 通过上调 HOXA1 表达改善 VD 症状。本研究与陈玉兰等^[6]的研究结果一致,结合前人研究结果推测 HOXA1 可能通过介导神经元氧化应激和凋亡影响缺血性脑卒中后 VD 的发生。本研究结果还表明,HOXA1 可能与缺血性脑卒中致 VD 患者认知功能障碍严重程度和预后功能障碍分级有关。但由于目前尚无 HOXA1 在 VD 中的临床研究,因此本研究结果仍需后续验证。此外,本研究 Spearman 分析结果进一步表明 HOXA1 与患者认知功能障碍严重程度有关,ROC 曲线表明血清 HOXA1 基因表达对缺血性脑卒中致 VD 患者预后功能障碍分级具有一定预测价值。

SMAD3 基因定位于人 15 号染色体长臂区,由 9 个外显子和 8 个内含子组成,既往研究表明,SMAD3 是与神经功能、认知功能相关的重要基因^[15-16]。Xu 等^[17]进行的研究表明,抑制巨噬细胞中 SMAD3 表达后,阿尔茨海默病小鼠大脑中 β-淀粉样蛋白的外排得

到促进,从而减轻阿尔茨海默病小鼠认知功能障碍和相关病理特征。李雁翔等^[18]的研究也表明,急性缺血性脑卒中患者血清 SMAD3 基因表达显著高于健康人群,且与患者神经功能缺损程度密切相关,可能与 SMAD3 刺激促炎细胞因子白介素-23 的合成有关。本研究结果显示,痴呆组血清 SMAD3 水平较非痴呆组显著升高,推测 SMAD3 可能通过促进促炎细胞因子合成促进缺血性脑卒中致 VD 的发生^[19]。本研究结果还发现,血清 SMAD3 基因表达随患者认知功能障碍严重程度和预后功能障碍分级的升高而升高,血清 SMAD3 水平与 MMSE 评分呈负相关,这表明 SMAD3 可能通过影响炎症反应强度影响患者认知功能障碍严重程度和预后功能障碍^[20]。此外,ROC 曲线分析结果表明,血清 SMAD3 水平对缺血性脑卒中致 VD 患者Ⅲ级预后功能障碍具有较高的预测价值。Chen 等^[21]研究表明,HOXA1 通过与 SMAD3 启动子结合增强 SMAD3 转录,进而促进膀胱癌的增殖和转移。本研究进一步比较发现,血清 HOXA1 和 SMAD3 联合预测缺血性脑卒中致 VD 患者Ⅲ级预后功能障碍的价值优于二者分别单独预测,建议临床上联合预测,根据预测结果合理调整治疗方案,尽可能降低患者预后功能障碍程度。

综上所述,缺血性脑卒中所致 VD 患者血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达明显升高,二者与患者认知功能和预后密切相关,且血清 HOXA1 和 SMAD3 基因表达对缺血性脑卒中所致 VD 患者预后功能障碍具有较高的预测价值。然而,本研究尚未分析 HOXA1 与 SMAD3 之间的关系,二者影响缺血性脑卒中致 VD 患者认知功能障碍和预后功能障碍严重程度的具体机制有待后续深入研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

佟玲、孙蜀宁:设计研究方案,实施研究过程,资料搜集整理,论文撰写,论文修改;赵倩、张淑艳:分析试验数据,进行统计学分析,论文审核

参考文献

[1] Jolugbo P, Ariens RAS. Thrombus composition and efficacy of thrombolysis and thrombectomy in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2021, 52(3): 1131-1142. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.032810.

[2] Chen HS, Cui Y, Li XQ, et al. Effect of remote ischemic conditioning vs usual care on neurologic function in patients with acute moderate ischemic stroke; The RICAMIS Randomized Clinical Trial [J]. JAMA, 2022, 328(7): 627-636. DOI: 10.1001/jama.2022.13123.

[3] Wang XX, Zhang B, Xia R, et al. Inflammation, apoptosis and autophagy as critical players in vascular dementia[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(18): 9601-9614. DOI: 10.26355/eurrev-

- 202009-23048.
- [4] Custodero C, Ciavarella A, Panza F, et al. Role of inflammatory markers in the diagnosis of vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Geroscience*, 2022, 44 (3): 1373-1392. DOI: 10. 1007/s11357-022-00556-w.
- [5] Papanastasiou CA, Theochari CA, Zareifopoulos N, et al. Atrial fibrillation is associated with cognitive impairment, all-cause dementia, vascular dementia, and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Gen Intern Med*, 2021, 36 (10): 3122-3135. DOI: 10.1007/s11606-021-06954-8.
- [6] 陈玉兰, 陈萌, 朱正萍. CircOGDH 通过 miR-24-3p 介导的 HOXA1 上调对缺氧复氧诱导的神经元损伤的影响 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2023, 45 (6): 854-864. DOI: 10.11844/cjcb.2023.06.0004. Chen YL, Chen M, Zhu ZP. Effect of CircOGDH on hypoxia reoxygenation induced neuronal damage through miR-24-3p mediated HOXA1 upregulation [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2023, 45 (6): 854-864. DOI: 10.11844/cjcb.2023.06.0004.
- [7] 蔡静, 黄文静, 刘时喜, 等. 基于 TGF- β 1/Smad3 信号探讨红景天苷对缺血性脑卒中大鼠的神经保护作用机制 [J]. *中草药*, 2020, 51 (24): 6294-6301. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.24.019. Cai J, Huang WJ, Liu SX, et al. Study on neuroprotective mechanism of salidroside after ischemic stroke based on TGF- β 1/Smad3 signaling pathway [J]. *Chinese Herbal Medicine*, 2020, 51 (24): 6294-6301. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2020.24.019.
- [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 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (4): 246-257. DOI: 10.3760/cma. J. issn. 1006-7876. 2015.04.002. Chinese Society of Neurology, Cerebrovascular Group, Chinese Society of Neurology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014 [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2015, 48 (4): 246-257. DOI: 10.3760/cma. J. Issn. 1006-7876. 2015.04.002.
- [9] 郝美美, 李晨曦. 血清 Livin、IFN- γ 水平在血管性痴呆患者中的变化及其临床意义 [J]. *卒中与神经疾病*, 2018, 25 (6): 668-671, 680. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.06.010. Hao MM, Li CX. The changes and its clinical significance of serum Livin, IFN- γ in patients with vascular dementia [J]. *Stroke and Neurological Diseases*, 2018, 25 (6): 668-671, 680. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.06.010.
- [10] Cao Q, Tan CC, Xu W, et al. The prevalence of dementia: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73 (3): 1157-1166. DOI: 10.3233/JAD-191092.
- [11] 许超, 董武松, 刘锋. 血清 Klotho 蛋白水平与缺血性脑卒中致血管性痴呆的相关性分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20 (9): 913-916. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.09.005. Xu C, Dong WS, Liu F. Analysis of the correlation between serum Klotho protein level and vascular dementia induced by ischemic stroke [J]. *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2021, 20 (9): 913-916. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.09.005.
- [12] Chen L, Luo C, Xu Y, et al. Circ0058063 regulates the development of esophageal cancer through miR-377-3p/HOXA1 axis [J]. *Anticancer Drugs*, 2023, 34 (4): 495-506. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001454.
- [13] Liu LJ, Sun XY, Yang CX, et al. MiR-10a-5p restrains the aggressive phenotypes of ovarian cancer cells by inhibiting HOXA1 [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2021, 37 (4): 276-285. DOI: 10.1002/kjm2.12335.
- [14] Wei C, Xu X, Zhu H, et al. Promotive role of microRNA 150 in hippocampal neurons apoptosis in vascular dementia model rats [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23 (4): 257-269. DOI: 10.3892/mmr.2021.11896.
- [15] 王礼, 段春梅. 基于 TGF- β 1/Smad3 信号通路探讨参附注射液对缺血性脑卒中大鼠的神经保护作用 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20 (24): 4488-4495. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.24.012.
- [16] 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.
- [17] Xu L, Pan CL, Wu XH, et al. Inhibition of Smad3 in macrophages promotes A β efflux from the brain and thereby ameliorates Alzheimer's pathology [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 95 (1): 154-167. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.03.013.
- [18] 李雁翔, 常虹, 王延民, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 HDAC3 和 SMAD3 水平变化与神经功能缺损程度的相关性分析 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40 (5): 437-441. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2023.0102. Li YX, Chang H, Wang YM, et al. Correlation between serum HDAC3 and SMAD3 levels and the degree of neurological deficit in patients with acute ischemic stroke [J]. *Journal of Stroke and Neurological Disorders*, 2023, 40 (5): 437-441. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2023.0102.
- [19] 刘欣, 吉智, 李毓新, 等. 缺血性脑卒中后认知功能障碍患者血清 miR-132、miR-135 表达与认知功能的关系及其预测价值 [J]. *疑难病杂志*, 2020, 19 (9): 869-873, 879. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2020.09.002.
- [20] 赵万年, 焦胜先, 焦倩, 等. 中国人群卒中后认知障碍发生危险因素 Meta 分析 [J]. *疑难病杂志*, 2023, 22 (1): 82-89. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.015.
- [21] Chen S, Shu G, Wang G, et al. HOXA1 promotes proliferation and metastasis of bladder cancer by enhancing SMAD3 transcription [J]. *Pathol Res Pract*, 2022, 239 (1): 154141-154150. DOI: 10.1016/j.prp.2022.154141.

(收稿日期: 2023-08-22)