

· 论 著 ·

不同剂量瑞舒伐他汀对穿支动脉粥样硬化相关卒中患者 sdLDL-C 水平及复发的影响

杨凤刚¹, 张娜², 张振岭¹, 时兴华¹

1. 山东大学齐鲁医院德州医院 德州市人民医院神经内科, 山东 德州 253000;

2. 青岛大学附属医院健康管理中心, 山东 青岛 266000

摘要: **目的** 探讨不同剂量瑞舒伐他汀对穿支动脉粥样硬化相关卒中患者小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)水平及2年内卒中复发的影响。**方法** 选取2017年1月至2018年12月于德州市人民医院神经内科住院的穿支动脉粥样硬化相关卒中患者246例,随机分成瑞舒伐他汀常规剂量组(10 mg)和强化剂量组(20 mg),于治疗后3、6、12、18、24个月检测sdLDL-C水平并统计卒中复发情况,绘制ROC曲线计算sdLDL-C水平预测穿支动脉粥样硬化相关卒中复发的诊断价值。**结果** 强化剂量组在治疗后12、18、24个月的sdLDL-C水平和2年内脑卒中复发率显著低于常规剂量组($P<0.05$)。治疗后24个月时sdLDL-C水平对穿支动脉粥样硬化相关卒中复发的预测价值较高,AUC为0.865(95%CI:0.795~0.930)。Kaplan-Meier生存分析显示,低sdLDL-C患者2年复发率显著低于高sdLDL-C患者($P<0.05$)。**结论** 强化剂量瑞舒伐他汀(20 mg)可以显著降低穿支动脉硬化卒中患者sdLDL-C水平及2年内胆固醇复发率。sdLDL-C水平对于2年内卒中复发具有重要的提示价值。

关键词: 小而密低密度脂蛋白胆固醇; 穿支动脉硬化相关卒中; 瑞舒伐他汀; 复发

中图分类号: R743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)08-1046-05

Effect of different doses of rosuvastatin on small dense low-density lipoprotein cholesterol level and recurrence in patients with branch atheromatous stroke

YANG Feng-gang*, ZHANG Na, ZHANG Zhen-ling, SHI Xing-hua

* Department of Neurology, Qilu Hospital of Shandong University Dezhou Hospital, Dezhou People's Hospital, Dezhou, Shandong 253000, China

Corresponding author: SHI Xing-hua, E-mail: sdxj09@163.com

Abstract: Objective To explore the impacts of different dose rosuvastatin on the small dense low-density lipoprotein cholesterol (sdLDL-C) level and stroke recurrence within 2 years in patients with branch atheromatous stroke. **Methods**

A total of 246 patients with branch atheromatous stroke hospitalized in Dezhou People's Hospital from January 2017 to December 2018 were randomly divided into routine-dose (10 mg) group and intensive-dose (20 mg) group according to the dosage of rosuvastatin used. The sdLDL-C levels were detected at 3-, 6-, 12-, 18- and 24-month after treatment, and the recurrence of branch atheromatous stroke was observed. By drawing ROC curve, the diagnostic accuracy of sdLDL-C in predicting the recurrence of branch atheromatous stroke was evaluated. **Results** The levels of sdLDL-C at 12-, 18- and 24-month after treatment and the recurrence rates of stroke within two years in intensive-dose group were significantly lower than those in routine-dose group ($P<0.05$). At 24 months after treatment, the level of sdLDL-C had a high predictive value for the recurrence of branch atherosclerosis stroke, with AUC of 0.865 (95% CI: 0.795-0.930). Kaplan-Meier survival analysis showed that the 2-year recurrence rate of patients with low sdLDL-C level was significantly lower than that in patients with high sdLDL-C level ($P<0.05$). **Conclusions** High-dose rosuvastatin (20 mg) therapy can significantly reduce the sdLDL-C level and the stroke recurrence rate within 2 years in patients with branch atheromatous stroke. The sdLDL-C level has an important predictive value for stroke recurrence within 2 years.

Keywords: Small dense low-density lipoprotein cholesterol; Branch atheromatous stroke; Rosuvastatin; Recurrence

Fund program: Shandong Medical and Health Science and Technology Development Plan Project (2017WS818)

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.08.003

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS818)

通信作者: 时兴华, E-mail: sdxj09@163.com

出版日期: 2022-08-20

穿支动脉粥样硬化相关卒中是急性缺血性卒中常见的类型,约占所有缺血性卒中的10%~15%^[1]。穿支动脉粥样硬化相关卒中主要是由穿支动脉入口处动脉粥样硬化闭塞而导致的急性皮质下梗死,常累及的穿支动脉包括豆纹动脉(LSA)、脑桥旁正中动脉(PPA)、丘脑膝状体动脉、脉络膜前动脉、Heubner's动脉及丘脑穿通动脉等,临床症状主要为进行性运动功能缺失为主的早期神经功能恶化,病情进展快,预后较差^[2]。穿支动脉粥样硬化导致的血管病变(血栓形成、破裂及出血)难以被常规影像技术检测到,增加了早期诊断难度。因此,控制穿支动脉粥样硬化的危险因素对于降低穿支动脉粥样硬化相关卒中发病率及减轻其临床症状严重程度具有重要意义。

血浆低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平异常升高及LDL-C被氧化在动脉粥样硬化的形成中起重要作用。小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)作为LDL-C的重要亚型,易穿过血管内皮而具有较强的致动脉粥样硬化作用^[3]。瑞舒伐他汀作为新一代他汀类降脂药物,可以显著降低LDL-C及sdLDL-C水平,具有较高的安全性和耐受性^[4]。已有研究表明瑞舒伐他汀强化治疗可降低急性冠状动脉综合征患者冠脉介入术后血清sdLDL-C水平^[5],且sdLDL-C是预测冠状动脉疾病患者中心血管复发风险的最有效预测因子^[3]。本研究主要探讨不同剂量瑞舒伐他汀对穿支动脉粥样硬化相关卒中患者sdLDL-C水平及复发的影响,以及sdLDL-C能否成为预测穿支动脉粥样硬化复发风险的有效预测因子。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2017年1月至2018年12月德州市人民医院神经内科住院的穿支动脉粥样硬化相关卒中患者,初收集到291例。其中11例因资料不全,28例因无法联系或拒绝随访,6例因其他原因在2年内死亡而被剔除,最终纳入符合条件的穿支动脉粥样硬化相关卒中患者246例。所有入组患者随机分成瑞舒伐他汀10 mg的常规剂量组和20 mg的强化剂量组。其中常规剂量组122例,年龄(60.8±13.0)岁,强化剂量组124例,年龄(61.1±15.9)岁。本研究经德州市人民医院伦理委员会审批,所有受试者临床资料及血清学数据均获得书面知情同意。

1.2 入组与排除标准 入组标准为(1)符合穿支动脉粥样硬化疾病相关标准^[6]:①诊断考虑急性缺血性卒中;②磁共振DWI序列显示横断位上出现至少

3个层面的梗死灶,或梗死灶与脑桥腹侧相连,且不超过中线;③符合LSA或PPA供血区。(2)发病前2周无降脂药物服用史。(3)同意静脉采血。排除标准:(1)病灶的责任血管考虑为大血管,且其狭窄≥50%;(2)影像学提示大动脉存在不稳定斑块,如Willis环相关动脉、颈外动脉、椎动脉;(3)影像学提示存在非穿支动脉区域梗死;(4)其他原因诸如血管炎、心源性栓塞、脂肪栓塞、血液系统疾病引起的脑梗死等;(5)有严重的肝肾功能障碍;(6)对他汀类药物过敏或者无法使用他汀类药物。

1.3 治疗方法 所有患者均在入组后每日20点口服10 mg(低剂量组)或20 mg(高剂量组)瑞舒伐他汀钙(商路:可定,阿斯利康药业中国有限公司,国药准字J20170008),药物服用方法遵循药物说明书。

1.4 资料收集与随访 收集所有受试者的临床资料,包括性别、年龄、既往病史(糖尿病、高血压、高脂血症)、个人史(吸烟、饮酒)、神经功能学评分等资料。所有入组患者发病时和治疗后3、6、12、18、24个月行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评估神经功能。通过门诊或者电话随访,记录2年内卒中复发情况。随访终点事件为2年内出现脑卒中复发(经头颅CT或MRI证实有新的梗死灶或原有梗死灶面积扩大,或者出现新的神经功能学缺损症状)。研究起点为患者发病时,研究终止时间为发病后2年。

1.5 血清学sdLDL-C水平检测 在出院后3、6、12、18、24个月所有入组患者均空腹(禁食8 h以上)状态下采集外周静脉血5 ml,离心机离心,使用全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司,型号:AU5800)检测血清sdLDL-C水平。

1.6 统计学方法 采用SPSS 24.0软件进行资料分析。计量数据均通过正态性检验,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用成组 t 检验或校正 t' 检验。重复观测资料行重复测量方差分析及两两组间比较LSD- t 检验。计数资料以例(%)描述,组间比较为 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线计算sdLDL-C预测穿支动脉粥样硬化相关卒中复发的诊断价值。生存分析为Kaplan-Meier乘积限法,组间生存率比较为Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 两组患者发病时的年龄、性别、既往病史、个人史等差异无统计学意义($P>0.05$),低剂量组2年内复发30例,高剂量组复发16例,常规剂量

组复发率显著高于强化剂量组($P<0.05$)。见表1。

2.2 不同时间点 sdLDL-C 水平及 NIHSS 评分 两组患者不同时间点 sdLDL-C 水平及 NIHSS 评分整体比较,组间、组内差异均有统计学意义($P<0.05$)。常规剂量组患者 12、18、24 个月的 sdLDL-C 水平及 NIHSS 评分显著高于强化剂量组($P<0.05$)。两组患者从治疗后 12 个月起 sdLDL-C 水平及 NIHSS 评分明显低于发病时($P<0.05$)。见表2。

2.3 sdLDL-C 对穿支动脉粥样硬化相关卒中复发的预测价值 建立 ROC 曲线探讨治疗后 24 个月时的血清 sdLDL-C 水平对穿支动脉粥样硬化相关卒中复发的预测价值,以 2 年内复发患者为阳性样本(常规剂量组 30 例,强化剂量组 16 例,共 46 例),以 2 年内未复发患者为阴性样本(200 例)。结果显示, AUC (95%CI) 为 0.865 (0.795~0.930), 截断值 1.34 mmol/L, 灵敏度 0.870, 特异度 0.850, 约登指数 0.720, 准确度 0.854。见图1。

表1 两组患者临床特征 [例(%)]

Tab. 1 Clinical characteristics of two groups [case (%)]

临床特征	常规剂量组 (n=122)	强化剂量组 (n=124)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	60.8±13.0	61.1±15.9	0.162	0.871
女性	64(52.5)	66(53.2)	0.015	0.904
高血压史	52(42.6)	56(45.2)	0.161	0.688
糖尿病史	42(34.4)	48(39.3)	0.486	0.486
高脂血症	54(44.3)	50(40.3)	0.391	0.532
吸烟史	44(36.1)	38(30.7)	0.813	0.367
饮酒史	34(27.9)	32(24.2)	0.133	0.715
高同型半胱氨酸血症	25(20.5)	31(25.0)	0.711	0.399
高尿酸血症	12(9.8)	15(12.1)	0.322	0.571
心脏病史	39(32.0)	38(30.7)	0.107	0.744
脑卒中家族史	23(18.9)	27(21.8)	0.324	0.569
2年复发	30(24.6)	16(12.9)	5.525	0.019

表2 两组不同时间点 sdLDL-C 水平及 NIHSS 评分 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 2 sdLDL-C level and NIHSS score of two groups at different time points ($\bar{x}\pm s$)

时间	sdLDL-C (mmol/L)		NIHSS (分)	
	常规剂量组 (n=122)	强化剂量组 (n=124)	常规剂量组 (n=122)	强化剂量组 (n=124)
发病时	2.74±0.60	2.69±0.52	11.59±5.62	11.80±6.07
治疗后 3 月	2.44±0.49 ^b	2.32±0.59	10.68±4.80	10.50±5.50
治疗后 6 月	2.17±0.54 ^b	2.05±0.62 ^b	10.30±4.49	9.71±4.47 ^b
治疗后 12 月	1.73±0.48 ^b	1.45±0.53 ^{ab}	9.39±4.28 ^b	7.99±4.20 ^{ab}
治疗后 18 月	1.63±0.55 ^b	1.01±0.47 ^{ab}	9.11±4.38 ^b	7.60±4.18 ^{ab}
治疗后 24 月	1.54±0.61 ^b	0.89±0.47 ^{ab}	8.89±4.11 ^b	7.11±4.21 ^{ab}
F/P _{组间}	100.440/<0.001		11.767/0.001	
F/P _{组内}	322.038/<0.001		23.276/<0.001	
F/P _{交互}	15.291/<0.001		1.832/0.120	

注:与常规剂量组比较,^a $P<0.05$;与发病时比较,^b $P<0.01$ 。

2.4 不同 sdLDL-C 水平患者 2 年复发的生存率曲线

利用上述 ROC 分析所得 sdLDL-C 最佳截断值将所有患者分为高 sdLDL-C 组(sdLDL-C ≥ 1.34 mmol/L, 71 例)和低 sdLDL-C 组(sdLDL-C < 1.34 mmol/L, 175 例)。高 sdLDL-C 组患者复发 29 例,低 sdLDL-C 组患者复发 17 例;低 sdLDL-C 组患者 2 年复发率低于高 sdLDL-C 组患者($\chi^2 = 5.514, P = 0.019$)。见图2。

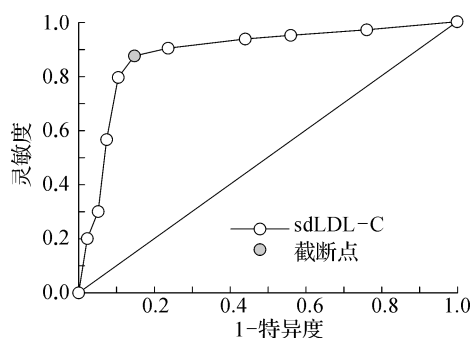


图1 血清 sdLDL-C 水平预测穿支动脉粥样硬化相关卒中 2 年复发的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum sdLDL-C level predicting 2-year recurrence of perforator atherosclerosis related stroke

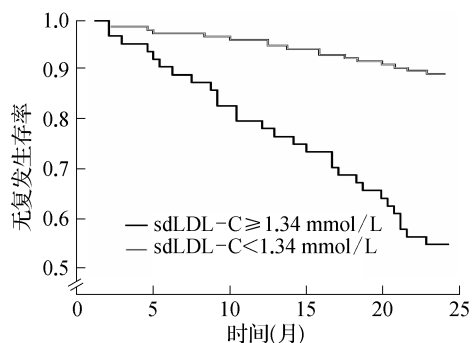


图2 不同 sdLDL-C 水平患者无复发生存率曲线

Fig. 2 No recurrence rate in patients with different levels of sdLDL-C

3 讨论

穿支动脉粥样硬化相关卒中是近年来发病率及致残率均较高的缺血性卒中,主要的发病机制为载体动脉或穿支动脉的粥样硬化斑块导致穿支动脉闭塞而引起的急性缺血性卒中。穿支动脉粥样硬化相关卒中极易出现临床症状的进展及恶化,研究认为其院内死亡率明显高于大动脉粥样硬化性脑梗死,短期转归较腔隙性脑梗死更差^[7]。因此,针对穿支动脉粥样硬化病因的治疗,如降脂稳定斑块等对于改善及阻止临床症状进展非常重要。

穿支动脉粥样硬化斑块多为不稳定性斑块,其扩大和破裂是穿支动脉粥样硬化相关卒中进展的重要原因^[8]。他汀类药物可以调节血脂,有效降低 LDL-C

的水平。瑞舒伐他汀作为新一代降脂药物,可以显著降低 LDL-C、血清黏附因子及炎性介质白细胞介素(IL)-1、IL-6的水平,从而减轻炎症反应^[5,9]。研究显示早期给予大剂量他汀类药物可使斑块变得更小更稳定,与他汀类药物改善血管内皮功能、抗炎等作用相关^[10]。瑞舒伐他汀治疗分为常规剂量及强化剂量,研究显示强化剂量瑞舒伐他汀对急性脑梗死的临床疗效显著优于常规剂量^[11],强化剂量瑞舒伐他汀钙治疗青年脑梗死的临床疗效确切,不良反应轻微^[12],且强化剂量的瑞舒伐他汀抗炎及抗氧化应激作用优于常规剂量,抗炎及抗氧化应激具有剂量依赖性^[13]。本研究显示,10 mg 和 20 mg 瑞舒伐他汀连续用药 12 月后穿支动脉粥样硬化相关卒中患者血清 sdLDL-C 水平较发病时显著降低,提示强化剂量的瑞舒伐他汀可以降低血清 sdLDL-C 水平。且强化剂量的瑞舒伐他汀可降低穿支动脉粥样硬化相关卒中 2 年复发风险,可能与强化剂量的他汀药物降低 sdLDL-C 水平,进而降低动脉粥样硬化斑块脱落风险相关。此外,强化剂量组患者治疗后 12、18 及 24 个月的 NIHSS 评分明显低于常规剂量组,表明强化剂量瑞舒伐他汀在改善穿支动脉粥样硬化相关卒中患者神经功能方面的疗效显著优于常规剂量。

动脉粥样硬化斑块形成是穿支动脉粥样硬化相关卒中病理机制的核心,而 LDL-C 在动脉粥样硬化斑块形成中起重要作用。研究显示,LDL-C 是穿支动脉粥样硬化病进展的独立危险因素^[14]。LDL-C 通常分成 sdLDL-C 和大而轻 LDL-C。sdLDL-C 因颗粒较小、表面极性分子少、血浆清除率低及易氧化等特点而更易穿过血管内皮形成泡沫细胞,而泡沫细胞进一步聚集将会形成动脉粥样硬化斑块^[15]。此外, sdLDL-C 还可通过打破前列环素 2 和血栓素 2 之间的平衡而诱导血小板聚集。有研究报道,血清 sdLDL-C 水平与急性缺血性脑卒中的预后及动脉粥样硬化斑块性颈动脉狭窄相关。然而, sdLDL-C 水平是否与穿支动脉粥样硬化相关卒中复发相关,其水平能否预测复发率尚无相关报道,研究较少。本研究通过 Kaplan-Meier 法生存分析曲线显示,低 sdLDL-C 组穿支动脉粥样硬化相关卒中 2 年复发率明显低于高 sdLDL-C 组,进一步提示 sdLDL-C 的水平与穿支动脉粥样硬化相关卒中的复发相关。这与之前的研究报道的降低 sdLDL-C 水平可改善急性缺血性卒中预后的结论一致^[16]。

血清 sdLDL-C 不仅与穿支动脉粥样硬化相关卒中的复发相关,且对其复发具有重要的预测价值。本

研究中 ROC 分析结果提示血清 sdLDL-C 水平对预测穿支动脉粥样硬化相关卒中 2 年复发具有较高的诊断价值(AUC>0.8)。当血清 sdLDL-C>1.34 mmol/L 时,诊断复发的灵敏度(86.96%)及特异度(85.50%)均较高。提示血清 sdLDL-C 可能是预测穿支动脉粥样硬化相关卒中复发的有价值的血清学标志物,控制并检测血清 sdLDL-C 水平可能成为预测穿支动脉粥样硬化相关卒中复发的有效指标。

综上所述,瑞舒伐他汀强化治疗可以降低血清 sdLDL 水平,改善神经功能缺损。血清 sdLDL-C 水平与穿支动脉粥样硬化相关卒中的复发密切相关,动态监测血清 sdLDL-C 水平对预测穿支动脉粥样硬化相关卒中复发具有重要价值,控制 sdLDL-C 水平可能成为预防穿支动脉粥样硬化相关卒中复发的有效措施。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 门雪娇,陈玮琪,许玉园,等.穿支动脉粥样硬化病中国专家共识[J].中国卒中杂志,2021,16(5):508-514.
Men XJ, Chen WQ, Xu YY, et al. Chinese experts consensus on branch atheromatous disease[J]. Chin J Stroke, 2021, 16(5): 508-514.
- [2] Men XJ, Wu AM, Zhang BJ, et al. Leukoaraiosis and NIHSS score help to differentiate subtypes of intracranial branch atheromatous disease in Southern Han Chinese patients with stroke[J]. Neurol Sci, 2013, 34(10): 1727-1733.
- [3] 张鲍虎,吴文锋,陈利,等.小而密低密度脂蛋白与心脑血管疾病的相关性[J].中国临床研究,2020,33(7):955-958.
Zhang BH, Wu WF, Chen L, et al. The correlation between small dense low-density lipoprotein and cardiovascular and cerebrovascular diseases[J]. Chin J Clin Res, 2020, 33(7): 955-958.
- [4] Thongtang N, Diffenderfer MR, Ooi EMM, et al. Metabolism and proteomics of large and small dense LDL in combined hyperlipidemia: effects of rosuvastatin[J]. J Lipid Res, 2017, 58(7): 1315-1324.
- [5] 王飞,边云飞,杨慧宇,等.瑞舒伐他汀强化治疗对急性冠状动脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后小而密低密度脂蛋白胆固醇水平及预后的影响[J].中国药物与临床,2015,15(6):836-839.
Wang F, Bian YF, Yang HY, et al. Effect of intensive rosuvastatin therapy on sdLDL-C level and prognosis in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary intervention [J]. Chin Remedies Clin, 2015, 15(6): 836-839.
- [6] Adachi T, Takagi M. The clinical differences between lacunar infarction and branch atheromatous disease[J]. Nihon Rinsho, 2006, 64(Suppl 8): 155-159.
- [7] Oyama H, Kito A, Maki H, et al. Atherothrombotic lesion of the middle cerebral artery: report of 21 cases with stenotic and obstruc-

- tive lesions[J]. Nagoya J Med Sci, 2013, 75(1/2): 41-46.
- [8] del Bene A, Palumbo V, Lamassa M, et al. Progressive lacunar stroke: review of mechanisms, prognostic features, and putative treatments[J]. Int J Stroke, 2012, 7(4): 321-329.
- [9] 宋艳, 胡晓丽. 瑞舒伐他汀对早期糖尿病肾病患者血清C反应蛋白和炎症细胞因子IL-1、IL-6表达的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2011, 5(13): 3716-3720.
- Song Y, Hu XL. The effects of rosuvastatin on the serum level of hsCRP, IL-1, IL-6 in the patients with the early-stage diabetic nephropathy[J]. Chin J Clin Electron Ed, 2011, 5(13): 3716-3720.
- [10] Ryoo S, Lee MJ, Cha J, et al. Differential vascular pathophysiologic types of intracranial atherosclerotic stroke: a high-resolution wall magnetic resonance imaging study[J]. Stroke, 2015, 46(10): 2815-2821.
- [11] 肖静, 潘永霞, 潘成德, 等. 负荷剂量瑞舒伐他汀对急性脑梗死的临床疗效及脑血流动力学的影响[J]. 局解手术学杂志, 2018, 27(2): 115-119.
- Xiao J, Pan YX, Pan CD, et al. Clinical effects of loading doses of rosuvastatin in treatment of acute cerebral infarction and influence on cerebral hemodynamics[J]. J Reg Anat Oper Surg, 2018, 27(2): 115-119.
- [12] 冯志霞, 许哲通, 吕志坤, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀钙治疗青年脑梗死合并高脂血症的疗效[J]. 热带医学杂志, 2016, 16(8): 1049-1051, 1055.
- Feng ZX, Xu ZT, Lü ZK, et al. Effect of different doses of rosuvastatin calcium on the treatment of dyslipidemic young patients with cerebral infarction [J]. J Trop Med, 2016, 16(8): 1049-1051, 1055.
- [13] 严俊, 王建生, 柯国秀, 等. 不同剂量瑞舒伐他汀在青年早期脑梗死患者中的抗炎及抗氧化作用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(19): 2096-2097.
- Yan J, Wang JS, Ke GX, et al. Anti inflammatory and antioxidant effects of different doses of rosuvastatin in young patients with early cerebral infarction [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med, 2013, 22(19): 2096-2097.
- [14] Nakase T, Yoshioka S, Sasaki M, et al. Clinical evaluation of lacunar infarction and branch atheromatous disease[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(4): 406-412.
- [15] Ai M, Otokozawa S, Asztalos BF, et al. Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring Study[J]. Clin Chem, 2010, 56(6): 967-976.
- [16] 褚玲, 谢军, 刘娟, 等. 血清sdLDL评估急性脑梗死老年患者短期预后的临床价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(22): 3416-3418.
- Chu L, Xie J, Liu J, et al. Clinical value of serum sdLDL in evaluating short-term prognosis of elderly patients with acute cerebral infarction [J]. Lab Med Clin, 2017, 14(22): 3416-3418.

收稿日期:2022-01-26 修回日期:2022-03-10 编辑:王娜娜

(上接第 1045 页)

- [10] 刘雨阳, 李建军. α -酮戊二酸在间充质干细胞成骨分化研究中的进展[J]. 中国临床研究, 2021, 34(6): 850-853.
- Liu YY, Li JJ. α -Progress of ketoglutarate in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. Chin J Clin Res, 2021, 34(6): 850-853.
- [11] 谢冰, 陈卓. Wnt/ β -catenin 信号通路对颌骨骨髓间充质干细胞成骨分化能力的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(11): 1153-1158.
- Xie B, Chen Z. Influence of Wnt/ β -catenin signaling pathway on the osteogenic differentiation of orofacial bone marrow mesenchymal stem cells [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2021, 35(11): 1153-1158.
- [12] 沈雷, 李永涛, 孙石柱, 等. CXCL-13 通过激活 PI3K-Akt 信号通路对人骨髓间充质干细胞迁移的影响[J]. 中国医药导报, 2020, 17(27): 4-7.
- Shen L, Li YT, Sun SZ, et al. Effect of CXCL-13 on human bone marrow mesenchymal mtem cell migration by activating PI3K-Akt signaling pathway[J]. China Med Her, 2020, 17(27): 4-7.
- [13] Zieba JT, Chen YT, Lee BH, et al. Notch signaling in skeletal development, homeostasis and pathogenesis[J]. Biomolecules, 2020, 10(2): 332.
- [14] Gomathi K, Akshaya N, Srinath N, et al. Regulation of RUNX2 by post-translational modifications in osteoblast differentiation[J]. Life Sci, 2020, 245: 117389.
- [15] Komori T. Molecular mechanism of RUNX2-dependent bone development[J]. Mol Cells, 2020, 43(2): 168-175.
- [16] Elango J, Robinson J, Zhang JY, et al. Collagen peptide upregulates osteoblastogenesis from bone marrow mesenchymal stem cells through MAPK-RUNX2[J]. Cells, 2019, 8(5): 446.
- [17] Majidinia M, Aghazadeh J, Jahanban-Esfahlani R, et al. The roles of Wnt/ β -catenin pathway in tissue development and regenerative medicine[J]. J Cell Physiol, 2018, 233(8): 5598-5612.
- [18] Liu D, Chen L, Zhao H, et al. Small molecules from natural products targeting the Wnt/ β -catenin pathway as a therapeutic strategy [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 117: 108990.
- [19] Yang Y, Zhou H, Zhang G, et al. Targeting the canonical Wnt/ β -catenin pathway in cancer radioresistance: updates on the molecular mechanisms [J]. J Cancer Res Ther, 2019, 15(2): 272-277.
- [20] Chatterjee S, Sil PC. Targeting the crosstalks of Wnt pathway with Hedgehog and Notch for cancer therapy[J]. Pharmacol Res, 2019, 142: 251-261.
- 收稿日期:2022-02-16 修回日期:2022-03-18 编辑:王海琴