

血清骨硬化蛋白及 Dickkopf-1 蛋白表达与特发性股骨头坏死进展的相关性*

陆万里 张坡 周宇 周海洋 王睿

(南京中医药大学附属南京市中西医结合医院骨科, 江苏 南京 210014)

【摘要】 目的 探讨血清骨硬化蛋白(SOST)、Dickkopf-1(Dkk-1)蛋白与特发性股骨头坏死进展的相关性及临床意义。方法 纳入 2017 年 1 月~2020 年 6 月于我院住院的特发性股骨头坏死患者 76 例作为观察组。同期选择 76 例性别、年龄(±1 岁)、BMI(±1 kg/m²)与观察组配对的健康体检者作为对照组。检测两组血清 SOST 及 Dkk-1 蛋白水平并分析。结果 股骨头坏死患者血清 SOST、Dkk-1 蛋白水平显著高于对照组($P<0.05$)。股骨头坏死患者血清 Dkk-1 蛋白表达与股骨头坏死 ARCO 分期呈正相关($r=0.341, P=0.003$)。血清 SOST 与 Dkk-1 蛋白水平呈正相关($P<0.05$)。ROC 曲线分析示,血清 SOST 诊断股骨头坏死敏感性为 51.30%,特异性为 70.05%;血清 Dkk-1 诊断股骨头坏死敏感性为 80.30%,特异性为 63.90%($P<0.05$)。结论 血清 SOST、Dkk-1 水平与病程进展密切相关,可作为预测股骨头坏死发生发展的重要指标及潜在的药物治疗靶点。

【关键词】 特发性股骨头坏死;骨硬化蛋白; Dickkopf-1;经典 Wnt 信号通路

【中图分类号】 R604;R681.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 08. 011

Study on the correlation between serum Sclerostin, Dickkopf-1 and the progress of idiopathic osteonecrosis of the femoral head

LU Wanli, ZHANG Po, ZHOU Yu, ZHOU Haiyang, WANG Rui

(Department of Orthopedics, Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, The Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210014, China)

【Abstract】 Objective To explore the correlation and clinical significance of the serum Sclerostin(SOST)and Dickkopf-1(Dkk-1)in the progression of idiopathic osteonecrosis of the femoral head(IONFH). **Methods** 76 patients with idiopathic ONFH admitted to the Nanjing Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine from January 2017 to June 2020 were included as the experimental group. Mean-time, healthy people with sex, age (±1 year) and BMI (±1 kg/m²) matched with the experimental group were selected as the control group (n=76). Blood samples were collected from fasting vein to detect and analyze the serum SOST and Dkk-1 levels. **Results** The serum SOST concentration of patients with ONFH was 1.75 (1.09-2.36) ng/mL, which was significantly higher than the control group 1.42 (0.66-1.87) ng/mL, P = 0.001. The serum Dkk-1 concentration of patients with ONFH was 2.87 (2.03-3.64) ng/mL, significantly higher than the control group 1.86 (1.17-2.41) ng/mL, P= 0.000, the difference was statistically significant. The expression of serum Dkk-1 in patients with ONFH was positively correlated with the ARCO stage of ONFH ($r=0.341, P=0.003$). The expression of serum SOST and Dkk-1 was positively correlated ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the sensitivity of serum SOST in the diagnosis of ONFH was 51.30%, and the specificity was 70.05%. The sensitivity of serum Dkk-1 in the diagnosis of ONFH was 80.30%, and the specificity was 63.90% ($P<0.05$). **Conclusion** The serum SOST and Dkk-1 play an important role in the occurrence and development of ONFH, and are closely related to the progression of the disease. They might be an important

基金项目:南京市科技发展计划项目(201605057)

通信作者:王睿,E-mail:wangrui_217@hotmail.com

引用本文:陆万里,张坡,周宇,等.血清骨硬化蛋白及 Dickkopf-1 蛋白表达与特发性股骨头坏死进展的相关性[J].西部医学,2022,34(8):1152-

1156. DOI:10. 3969/j. issn. 1672-3511. 2022. 08. 011

indicators for predicting the occurrence and development of ONFH and potential targets for the treatment of ONFH.

【Key words】 Idiopathic osteonecrosis of the femoral head; Sclerostin; Dickkopf-1; Canonical Wnt signaling

股骨头坏死多发于中青年人群,是骨科常见难治性疾病,随着病情进展,80%患者将发生股骨头塌陷,严重影响患者运动功能^[1-4]。股骨头坏死具体发病机制仍然不明,其中15%~40%的股骨头坏死患者无明确诱因,称为特发性股骨头坏死^[5-7]。经典 Wnt 信号通路是促进成骨细胞增殖、分化、活性表达、凋亡,抑制破骨细胞分化的关键信号通路^[8-9]。血清骨硬化蛋白(Sclerostin, SOST)、Dkk-1(Dickkopf-1)通过与 Wnt 共受体——低密度脂蛋白相关蛋白 5/6(LRP5/6)位点结合可阻断 Wnt 信号通路,进而抑制骨形成,在骨稳态调节中起到关键性作用^[10-11]。然而,在股骨头坏死方面尚缺乏相关研究,故本文主要探索血清 SOST、Dkk-1 表达情况与特发性股骨头坏死进展的相关性及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2017 年 1 月~2020 年 6 月于我院住院的特发性股骨头坏死患者 76 例作为观察组。同期选择门诊健康体检者 76 名作为对照组。本研究入组者均签署知情同意书,并通过南京中医药大学附属南京市中西医结合医院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准与排除标准 纳入标准:①无股骨颈骨折病史、无长期饮酒、无服用激素类药物等病史,无其他严重合并伤的患者。②无糖尿病,无严重的系统性并发症,如心、肺、肝、肾等明显的实质性病变。③无细菌、病毒感染等病史。④无恶性肿瘤、无神经系统、免疫系统等病史者。排除标准:①近 1 月内有手术史及创伤史者。②卧床时间大于 1 周者。

1.3 两组相关血清指标检测 清晨空腹采集入组者肘部静脉血约 3 mL,静置后 4℃条件下 3500 r/min 离心 10 min,血清分装后存于-80℃冰箱待测。患者血清 SOST、Dkk-1 蛋白、甲状旁腺激素(PTH)检测采用免疫磁珠流式液相芯片技术(Luminex),试剂购自美国 EMD Millipore 公司,操作按说明书进行。检测数值通过 FlexMAP-3D 系统获取并用百分数表示,采用 Xponent 4.0 软件、五参数逻辑回归分析计算最后数值。所分析样品的数值单位均为 ng/mL。另采血样送至我院检验科利用全自动生化分析仪(Hitachi 7600-20, Hitachi, Tokyo, Japan)检验血钙、血磷指标,数值单位为 mmol/L。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 22.0 软件进行统计学

分析,正态分布计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用独立样本 *t* 检验或配对 *t* 检验;非正态分布计量资料采用 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,配对样本采用 Wilcoxon 符号秩和检验、独立样本采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验。相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 观察组男性 35 例,女性 41 例,年龄 34~91 岁,平均 (62.1 ± 12.1) 岁,BMI 为 (25.2 ± 4.3) kg/m²。按股骨头坏死 ARCO 分期,Ⅱ期 15 例,Ⅲ期 28 例,Ⅳ期 33 例;对照组男性 35 例,女性 41 例,年龄为 35~90 岁,平均 (61.6 ± 11.7) 岁,BMI 为 (25.1 ± 4.0) kg/m²。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组相关血清指标比较 与对照组相比,股骨头坏死患者血清 SOST 及 Dkk-1 蛋白水平均显著增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组血清钙、磷、甲状旁腺激素比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。观察组患者随着股骨头坏死病情进展,血清 SOST 及 Dkk-1 值均呈现先升高后降低的趋势,其中 ARCO 分期Ⅲ期患者血清 SOST 及 Dkk-1 蛋白水平均较高(表 2,图 1)。在相关性分析中,血清 SOST 蛋白表达与股骨头坏死 ARCO 分期无相关性($r = -0.063, P = 0.591$),血清 Dkk-1 蛋白表达与股骨头坏死 ARCO 分期呈正相关($r = 0.341, P = 0.003$)。观察组血清 SOST 及 Dkk-1 蛋白表达呈正相关($r = 0.278, P = 0.015$);对照组血清 SOST 及 Dkk-1 蛋白表达亦呈正相关($r = 0.236, P = 0.04$)。观察组血清 SOST 及 Dkk-1 蛋白表达未发现性别差异,见表 3。

表 1 两组相关血清指标比较 $[(\bar{x} \pm s), M(P_{25}, P_{75})]$

Table 1 Comparison of the related serum indexes between observation group and control group

指标	观察组	对照组	<i>t</i> / <i>Z</i>	<i>P</i>
血钙(mmol/L)	2.45±0.12	2.42±0.12	1.359 ^①	0.178
血磷(mmol/L)	1.21±0.13	1.18±0.12	1.701 ^①	0.093
PTH(ng/mL)	0.049(0.03,0.08)	0.035(0.022,0.076)	-1.527	0.127
SOST(ng/mL)	1.75(1.09,2.36)	1.42(0.66,1.87)	-3.352	0.001
Dkk-1(ng/mL)	2.87(2.03,3.64)	1.86(1.17,2.41)	-5.009	<0.001

注:①为配对 *t* 检验计算所得 *t* 值,余为 Wilcoxon 符号秩和检验计算所得 *Z* 值

表 2 观察组各分期患者血清 SOST 蛋白水平与对照组对比情况 $[(\bar{x} \pm s), M(P_{25}, P_{75}), \text{ng/mL}]$

Table 2 Comparison of the serum SOST levels at each stage between the experimental group and the control group

组别	SOST			Dkk-1		
	II 期	III 期	IV 期	II 期	III 期	IV 期
观察组	1.77(1.28~2.06)	2.06±0.12	1.43(0.86~2.39)	1.72±0.67	3.23±1.01	2.93(2.3~3.82)
对照组	1.54(1.26~1.98)	1.45±0.74	0.97(0.25~1.73)	0.98±0.55	2.05±0.7	2.02(1.48~2.86)
T/Z	0.966	2.222 ^①	-2.957	2.576 ^①	5.665 ^①	-2.528
P	0.334	0.035	0.003	0.022	<0.05	0.011

注:观察组不同 ARCO 分期在性别、年龄(±1 岁)、BMI(±1 kg/m²)与对照组配对;①为配对 t 检验计算所得 t 值,余为 Wilcoxon 符号秩和检验计算所得 Z

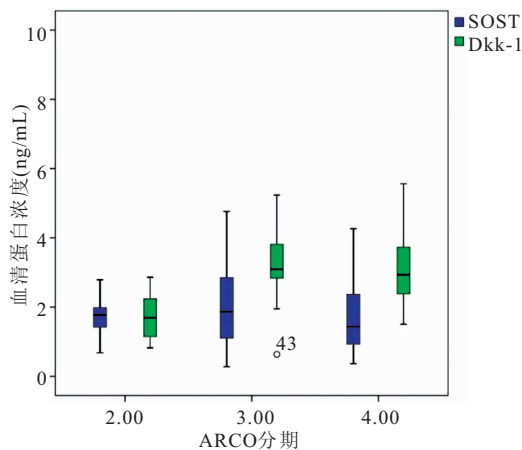


图 1 ARCO 各分期特发性股骨头坏死患者血清 SOST、Dkk-1 蛋白浓度表达情况

Figure 1 Expression of the serum SOST and Dkk-1 in patients with osteonecrosis of the femoral head at different stages of the ARCO

表 3 观察组血清 SOST、Dkk-1 蛋白在不同性别体内表达情况 $[(\bar{x} \pm s), M(P_{25}, P_{75}), \text{ng/mL}]$

Table 3 The expression of serum SOST and Dkk-1 in different genders of the observation group

血清蛋白	观察组		t/Z	P
	男性	女性		
SOST 蛋白	1.89±1.07	1.83±0.98	0.221 ^①	0.826
Dkk-1 蛋白	2.98(2.02~3.41)	2.67(2.01~3.81)	-0.38	0.704

注:①为配对 t 检验计算所得 T 值,余为 Wilcoxon 符号秩和检验计算所得 Z 值

2.3 血清 SOST 及 Dkk-1 蛋白浓度诊断特发性股骨头坏死的敏感性 & 特异性 采用 ROC 曲线分析血清 SOST 蛋白浓度诊断股骨头坏死,结果显示曲线下面积为 0.641 ($P < 0.05$),敏感性为 51.30% (95% CI: 0.553~0.728),特异性为 70.05%,cut-off 值为 1.73 ng/mL,见图 2。ROC 曲线分析血清 Dkk-1 蛋白浓度诊断股骨头坏死,结果显示曲线下面积为 0.739 ($P < 0.05$),敏感性为 80.30% (95% CI: 0.660~0.818),特异性为 63.90%,cut-off 值为 1.92 ng/mL,见图 3。

3 讨论

股骨头坏死是多因素导致的病理进程,具体发病机制尚未完全清楚,相关研究表明 SOST 及 Dkk-1 在

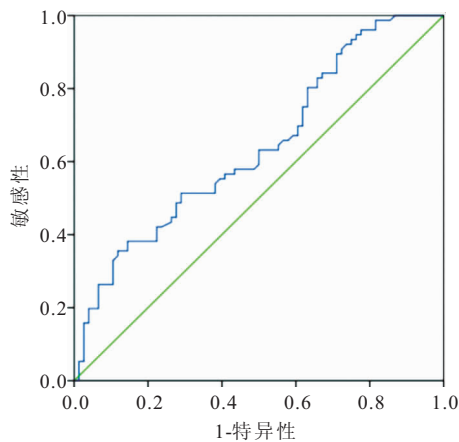


图 2 血清 SOST 浓度诊断特发性股骨头坏死的 ROC 曲线

Figure 2 ROC curve of serum SOST concentration in diagnosis of the ONFH

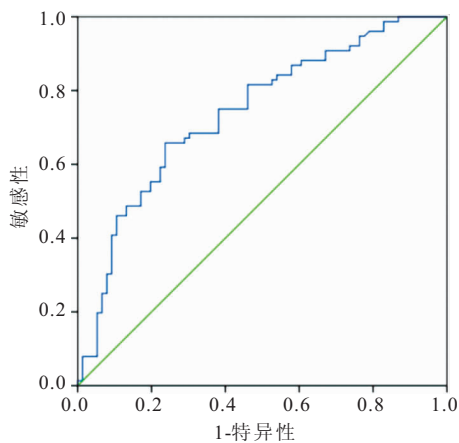


图 3 血清 Dkk-1 浓度诊断特发性股骨头坏死的 ROC 曲线

Figure 3 ROC curve of serum Dkk-1 concentration in diagnosis of the ONFH

骨代谢中发挥重要的作用^[12]。而 SOST、Dkk-1 在股骨头坏死发生发展中的作用仍缺乏相关研究,故本研究主要探讨人体血清 SOST、Dkk-1 蛋白水平与股骨头坏死发生发展的相关机制及其临床意义。

成人体内 SOST 蛋白主要由骨细胞分泌^[13]。SOST 基因缺失的患者表现为骨量增加^[14]。Florio 等^[15]研究表明,利用骨硬化蛋白抗体治疗可以增加实验动物骨量。在绝经后骨质疏松女性接受骨硬化蛋

白抗体治疗后骨密度明显改善^[16]。Coulson 等^[17]研究发现,骨硬化蛋白在老年患者中与骨密度呈正相关,且老年男性骨硬化蛋白水平明显高于年青女性。而在绝经后妇女人群中,骨硬化蛋白水平与椎体、股骨颈、髌关节等处骨密度呈正相关^[18]。Moriwaki 等^[19]研究发现,在中老年人中,男性血清骨硬化蛋白较女性高表达,且有随年龄增长而增加的趋势。而本研究发现在股骨头坏死患者中血清 SOST 及 Dkk-1 蛋白表达未发现性别差异。Arasu 等^[20]研究发现在 65 岁以上白人女性中,血清骨硬化蛋白水平每增加一个标准差,股骨颈骨折风险增加 50%。孙景春等^[21]研究发现骨碎补总黄酮可通过抑制骨细胞合成 SOST 进而促进骨形成。

Dkk-1 蛋白主要由骨细胞,成骨细胞,内皮细胞等组织表达及合成^[22-23]。Li 等^[24]利用小鼠及大鼠研究发现,Dkk-1 抗体可增加实验动物骨形成及骨密度。在欧洲五国多中心骨质疏松研究表明,血清 Dkk-1 蛋白与人体骨密度呈显著正相关^[17]。Tian 等^[25]在 350 名绝经伴骨质疏松的中国妇女中研究发现,血清 Dkk-1 蛋白水平与脊柱骨密度呈显著负相关。Hajialilo 等^[26]研究报道,骨质疏松女性血清 Dkk-1 蛋白水平较对照组显著增高,且股骨颈区域骨密度与血清 Dkk-1 水平呈负相关。雷长喜^[27]在激素性骨质疏松患者中发现血清 Dkk-1 水平较对照组显著增高。

本人前期研究发现,股骨颈骨折患者术前血清 SOST 及 Dkk-1 蛋白表达较正常对照组显著降低,表明 SOST、Dkk-1 对成骨细胞的抑制降低,成骨作用的加强;术后第 1、3、5 天血清 SOST、Dkk-1 呈先升高后下降的趋势,因手术中损伤骨组织,造成骨细胞损伤,进而释放入血的 SOST、Dkk-1 蛋白增高^[22]。本研究发现,股骨头坏死患者血清 SOST、Dkk-1 蛋白表达水平较对照组显著增高,随着股骨头坏死病情进展,坏死区域逐渐加大,发生坏死的骨细胞、成骨细胞释放较多 SOST、Dkk-1 蛋白所致。而内环境中 SOST、Dkk-1 蛋白水平增高可进一步抑制成骨细胞功能,促进成骨细胞凋亡,造成股骨头坏死区域成骨能力下降,骨愈合能力减弱,最终导致股骨头坏死进一步加重,发生股骨头塌陷。本研究还发现,血清 Dkk-1 蛋白表达与股骨头坏死 ARCO 分期呈正相关,血清 SOST 及 Dkk-1 蛋白表达呈正相关,故血清 SOST、Dkk-1 蛋白增高可能加速股骨头坏死及塌陷;而利用血清 SOST、Dkk-1 蛋白抗体可能减缓,甚至逆转股骨头坏死的病理生理进程。且本研究发现血清 SOST 及 Dkk-1 蛋白水平升高在早期诊断股骨头坏死方面具有一定的敏感性及特异性,其中 cut-off 值在预测股

骨头坏死进展方面也可能成为一项重要的指标。

4 结论与启示

SOST 及 Dkk-1 作为成骨作用的负性调节因子,且与病程进展密切相关,再考虑到 SOST、Dkk-1 单克隆抗体可以促进骨愈合过程,故血清 SOST、Dkk-1 蛋白可作为预测股骨头坏死发生发展的重要指标及潜在的药物治疗靶点。

【参考文献】

- [1] MONT M A, JONES L C, HUNGERFORD D S. Nontraumatic osteonecrosis of the femoral head: ten years later[J]. J Bone Joint Surg Am, 2006, 88(5): 1117-132.
- [2] CHEN L, HONG G, FANG B, *et al.* Predicting the collapse of the femoral head due to osteonecrosis: From basic methods to application prospects[J]. J Orthop Translat, 2017, 11(1): 62-72.
- [3] COHEN-ROSENBLUM A, CUI Q. Osteonecrosis of the Femoral Head[J]. Orthop Clin North Am, 2019, 50(2): 139-149.
- [4] 赵桥,肖东琴,杨飞,等. 早期股骨头坏死的组织工程学治疗研究进展[J]. 西部医学, 31(4): 643-648.
- [5] SAKAMOTO Y, YAMAMOTO T, SUGANO N, *et al.* Genome-wide Association Study of Idiopathic Osteonecrosis of the Femoral Head[J]. Scientific reports, 2017, 7(1): 15035.
- [6] YE Y, PENG Y, HE P, *et al.* Urinary miRNAs as biomarkers for idiopathic osteonecrosis of femoral head: A multicentre study[J]. Journal of Orthopaedic Translation, 2021, 26: 54-59.
- [7] 杨璐希,吴少平,黄雨,等. 造模早期兔激素性股骨头坏死骨质结构动态变化影像学观察[J]. 西部医学, 2021, 33(4): 506-510.
- [8] ZHU Z, GUO D, ZHONG C, *et al.* Serum Dkk-1(Dickkopf-1) Is a Potential Biomarker in the Prediction of Clinical Outcomes Among Patients With Acute Ischemic Stroke[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(2): 285-293.
- [9] 黄勤勤,季峰,钟佰强,等. 高脂饮食通过抑制 Wnt/ β -catenin 信号介导对骨质疏松大鼠骨密度和骨修复的负面影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2020, 26(12): 69-73.
- [10] STAVRINO E, SARAFIDIS P A, KOUMARAS C, *et al.* Increased Sclerostin, but Not Dickkopf-1 Protein, Is Associated with Elevated Pulse Wave Velocity in Hemodialysis Subjects[J]. Kidney Blood Press Res, 2019, 44(4): 679-689.
- [11] 张韬,伍林招,刘岩,等. 基因沉默 Dickkopf-1 和 Sclerostin 表达对强直性脊柱炎小鼠骨代谢调节蛋白的影响[J]. 福建医药杂志, 2019, 41(2): 134-137.
- [12] FASSIO A, ADAMI G, BENINI C, *et al.* Changes in Dkk-1, sclerostin, and RANKL serum levels following discontinuation of long-term denosumab treatment in postmenopausal women[J]. Bone, 2019, 123: 191-195.
- [13] VAN LIEROP A H, MOESTER M J, HAMDY N A, *et al.* Serum Dickkopf 1 levels in sclerostin deficiency[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99(2): E252-E256.
- [14] VAN LIEROP A H, HAMDY N A, VAN EGMOND M E, *et al.* Van Buchem disease: clinical, biochemical, and densitomet-

- ric features of patients and disease carriers[J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(4): 848-854.
- [15] FLORIO M, GUNASEKARAN K, STOLINA M, *et al*. A bis-specific antibody targeting sclerostin and DKK-1 promotes bone mass accrual and fracture repair[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11505.
- [16] RECKER R R, BENSON C T, MATSUMOTO T, *et al*. A randomized, double-blind phase 2 clinical trial of blosuzumab, a sclerostin antibody, in postmenopausal women with low bone mineral density[J]. *J Bone Miner Res*, 2015, 30(2): 216-224.
- [17] COULSON J, BAGLEY L, BARNOUIN Y, *et al*. Circulating levels of dickkopf-1, osteoprotegerin and sclerostin are higher in old compared with young men and women and positively associated with whole-body bone mineral density in older adults[J]. *Osteoporos Int*, 2017, 28(9): 2683-2689.
- [18] LIM Y, KIM C H, LEE S Y, *et al*. Decreased Plasma Levels of Sclerostin But Not Dickkopf-1 are Associated with an Increased Prevalence of Osteoporotic Fracture and Lower Bone Mineral Density in Postmenopausal Korean Women[J]. *Calcified Tissue International*, 2016, 99(4): 350-359.
- [19] MORIWAKI K, MATSUMOTO H, TANISHIMA S, *et al*. Association of serum bone- and muscle-derived factors with age, sex, body composition, and physical function in community-dwelling middle-aged and elderly adults: a cross-sectional study[J]. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2019, 20(1): 276.
- [20] ARASU A, CAWTHON P M, LUI L Y, *et al*. Serum Sclerostin and Risk of Hip Fracture in Older Caucasian Women[J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97(6): 2027-2032.
- [21] 孙景春, 金辉, 杨雯棋, 等. 骨碎补总黄酮对骨质疏松大鼠骨组织中硬化蛋白表达的影响及其作用机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2020, 46(5): 911-916.
- [22] 陆万里, 周盛, 滕华建, 等. 股骨颈骨折患者围术期血清骨硬化蛋白及 Dickkopf-1 蛋白水平变化规律及意义[J]. *中国医药导报*, 2016, (15): 89-92.
- [23] 丁婷婷, 江超, 李季青, 等. 骨关节炎合并骨质疏松患者血清 β -catenin, DKK-1 和 MMP-9 的水平变化及其与临床指标的相关性[J]. *山西医科大学学报*, 2018, 49(3): 289-293.
- [24] LI X, GRISANTI M, FAN W, *et al*. Dickkopf-1 regulates bone formation in young growing rodents and upon traumatic injury[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011, 26(11): 2610-2621.
- [25] TIAN J, XU X J, SHEN L, *et al*. Association of serum Dkk-1 levels with β -catenin in patients with postmenopausal osteoporosis[J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*, 2015, 35(2): 212-218.
- [26] HAJIALILO M, RAMESHKANIA V, GHORBANIHAGHJO A, *et al*. Dickkopf-1 levels and serum Osteoprotegerin in women with Osteoporosis[J]. *J Anal Res Clin Med*, 2013, 1(2): 68-74.
- [27] 雷长喜, 金虎, 万坚波. TAZ, DKK-1 在激素性骨质疏松患者血清中的表达及意义[J]. *广东医学*, 2020, 41(19): 89-92.

(收稿日期:2021-05-11;修回日期:2022-06-01;编辑:黎仕娟)

(上接第 1151 页)

- [13] SILVA F P, SCHMIDT A P, VALENTIN L S, *et al*. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery: A prospective observational study[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2016, 33(9):681-689.
- [14] ITO M, BOLATI K, KINJO T, *et al*. Electroconvulsive stimulation transiently enhances the permeability of the rat blood-brain barrier and induces astrocytic changes[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 128:92-97.
- [15] KAWATA K, RUBIN L H, TAKAHAGI M, *et al*. Subconcussive Impact-Dependent Increase in Plasma S100 β Levels in Collegiate Football Players [J]. *Neurotrauma*, 2017, 34(14): 2254-2260.
- [16] ZHU Y, YAO R, LI Y, *et al*. Protective Effect of Celecoxib on Early Postoperative Cognitive Dysfunction in Geriatric Patients [J]. *Front Neurol*, 2018, 7(9):633.
- [17] WANG W Z, LI M W, CHEN Y, *et al*. 3 \times Tg-AD Mice Over-expressing Phospholipid Transfer Protein Improves Cognition Through Decreasing Amyloid- β Production and Tau Hyperphosphorylation[J]. *J Alzheimers Dis*, 2021:28.
- [18] SPERLING R A, MORMINO E C, SCHULTZ A P, *et al*. The impact of amyloid-beta and tau on prospective cognitive decline in older individuals[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(2):181-193.
- [19] WIBERG S, HOLMGAARD F, ZETTERBERG H, *et al*. Biomarkers of Cerebral Injury for Prediction of Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, 36(1):125-132.
- [20] ZHANG N, LIANG M, ZHANG D D, *et al*. Effect of goal-directed fluid therapy on early cognitive function in elderly patients with spinal stenosis: A Case-Control Study [J]. *Int J Surg*, 2018, 54(Pt A):201-205.

(收稿日期:2022-02-18;修回日期:2022-06-21;编辑:黎仕娟)