



血清神经丝蛋白轻链对卒中后认知障碍的临床意义

吴纪霞, 温振东, 梁友宝, 张珍, 董雪

引用本文:

吴纪霞, 温振东, 梁友宝, 等. 血清神经丝蛋白轻链对卒中后认知障碍的临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(9): 1187-1191.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.09.009>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

缺血性脑卒中病人日常生活活动能力的影响因素分析

Analysis of the influencing factors of activity of daily living in patients with ischemic stroke

蚌埠医学院学报. 2021, 46(5): 669-672 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.028>

老年腔隙性脑梗死病人尿液AD7c-NTP及血清C反应蛋白与血管性轻度认知功能障碍的相关性

Correlation between the levels of urinary AD7C-NTP and serum C-reactive protein and vascular mild cognitive dysfunction in elderly patients with lacunar cerebral infarction

蚌埠医学院学报. 2021, 46(7): 866-869 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.07.007>

配偶参与式注意力训练与言语听觉反馈训练用于急性脑卒中病人认知功能康复的临床研究

A clinical study of spouse participatory attention training and speech auditory feedback training in cognitive rehabilitation of acute cerebral apoplexy patients

蚌埠医学院学报. 2020, 45(8): 1118-1122 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.08.034>

急性脑梗死病人外周血血管内皮生长因子动态变化与病情严重程度及预后相关性研究

Study on the relationship between the dynamic changes of vascular endothelial growth factor and severity, prognosis of patients with acute cerebral infarction

蚌埠医学院学报. 2020, 45(11): 1481-1485 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.11.008>

新型抗凝药物对老年阵发性心房颤动病人卒中及认知障碍的预防效果

Prophylactic effects of novel anticoagulants on stroke and cognitive impairment in elderly patients with paroxysmal atrial fibrillation

蚌埠医学院学报. 2020, 45(10): 1399-1402 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.10.022>

血清神经丝蛋白轻链对卒中后认知障碍的临床意义

吴纪霞¹, 温振东², 梁友宝³, 张 珍³, 董 雪⁴

[摘要] **目的:**探讨血清神经丝轻链蛋白(NfL)与卒中后认知障碍(PSCI)的相关性及其临床意义。**方法:**选取正常健康体检者 60 名(HC 组),急性缺血性脑卒中(AIS)病人 60 例(AIS 组),利用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行评定为 PSCI 病人 60 例(PSCI 组),采用电化学发光免疫法检测 NfL 含量,并进行美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)、MoCA、日常生活活动力量量表(Barthel index, BI)、改良 Rankin 量表(mRS)神经心理评估和生化指标的检测。**结果:**血清 NfL 在 HC 组、AIS 组和 PSCI 组的含量有显著差异,神经系统损伤越重 NIHSS 评分越高,NfL 含量越高($r = 0.724, P < 0.01$);生活自理能力越差,BI 分数越低,NfL 含量越高($r = -0.670, P < 0.01$);认知功能越差,MoCA 评分越低,NfL 含量越高($r = -0.707, P < 0.01$);不同认知障碍 NfL 含量不同,轻度认知障碍 NfL 含量低于中重度($P < 0.05$);血清 NfL 含量与 mRS 呈正相关关系($r = 0.501, P < 0.01$),血清 NfL 含量越高,神经恢复功能越差。高脂血症、高血压史、糖尿病、卒中史差异有统计学意义($P < 0.01$),生化指标中高同型半胱氨酸差异有统计学意义($P < 0.01$);PSCI 的 NfL 含量 ROC 曲线下面积为 0.810($P < 0.01$)。**结论:**NfL 可作为早期诊断 PSCI 发生的生物标志物和预测 PSCI 严重性的新兴标志物,对 PSCI 的早发现、早防治具有积极的临床意义。

[关键词] 急性缺血性脑卒中;卒中后认知障碍;血清神经丝轻链蛋白

[中图法分类号] R 743 [文献标志码] A DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.09.009

Clinical significance of serum neurofilament light chain on post-stroke cognitive impairment

WU Ji-xia¹, WEN Zhen-dong², LIANG You-bao³, ZHANG Zhen³, DONG Xue⁴

(1. Department of Neurology, 2. Department of Neurosurgery, 3. Department of Laboratory, The First

People's Hospital of Bengbu, Bengbu Anhui 233000; 4. School of Nursing, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the correlation between serum neurofilament light chain (NfL) and post-stroke cognitive impairment (PSCI) and its clinical significance. **Methods:** Sixty health-examination people, 60 patients with acute ischemic stroke (AIS) and 60 patients with PSCI by Montreal cognitive assessment scale (MoCA) were selected. Electrochemiluminescence was used to detect the NfL content in peripheral blood for health control (HC) group, AIS group, and PSCI group. National Institutes of Health stroke scale (NIHSS), MoCA, Barthel index (BI) and biochemical indexes, and modified rankin scale (mRS) were measured in the three groups. **Results:** There were significant differences in the levels of serum NfL in HC group, AIS group, and PSCI group. The NfL content increased with the increase of nervous system damage and NIHSS score ($r = 0.724, P < 0.01$), increased with with the decrease of self-care ability and BI score ($r = -0.670, P < 0.01$), and increased with the decrease of cognitive function and MoCA score ($r = -0.707, P < 0.01$). The NfL content of mild cognitive impairment was lower than that of moderate and severe cognitive impairment. There was also a positive correlation between serum NfL and mRS ($r = 0.501, P < 0.01$), The NfL content increased with the decrease of nerve recovery function. In three groups, there were significant differences in hyperlipidemia, hypertension history, diabetes, and stroke history ($P < 0.01$), and the difference of biochemical indicator homocysteine was statistically significant ($P < 0.01$). The area under receiver operating characteristic curve of NfL in PSCI was 0.810 ($P < 0.01$). **Conclusions:** NfL content can be used as a biomarker for early diagnosis of PSCI and a novel predictor of the severity of PSCI, which has positive clinical significance for early detection and prevention of PSCI.

[Key words] acute ischemic stroke; post-stroke cognitive impairment; serum neurofilament light chain

卒中后认知障碍 (post-stroke cognitive impairment, PSCI) 特指卒中后发生的认知功能下降,严重影响病人的生活质量及生存时间^[1],是卒

中常见并发症,患病率持续增加^[2-3],意味着 PSCI 在我国将变得更加普遍,特别是人口日益老龄化的今天,卒中和痴呆的风险随着年龄的增长呈指数级增长^[4],给社会和家庭带来沉重的负担,已成为社会关注的焦点。但是 PSCI 的形成机制尚不清晰,临床缺乏明确的评估和治疗手段,探索 PSCI 的血液生物标志物是当前的重要研究方向。PSCI 不同于其他神经系统退行性疾病所致的认知障碍,有特征性

[收稿日期] 2020-07-03 [修回日期] 2021-05-18

[基金项目] 蚌埠医学院自然科学研究资助项目(BYKY2019295ZD)

[作者单位] 安徽省蚌埠市第一人民医院 1. 神经内科, 2. 神经外科, 3. 化验室, 233000; 4. 蚌埠医学院 护理学院, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 吴纪霞(1974-),女,博士,主治医师。

的病理改变,其在卒中病灶稳定后,尚未检测到持续性损伤的病理性物质,因此,血液标志物需反映病程进展动态变化的过程,血清神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain, NfL)能反映早期神经元的损伤和认知障碍的进展变化,为PSCI的早期预测及早期干预有重要的临床意义。本研究通过分析健康对照(healthy control, HC)、急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)和PSCI病人血清NfL含量,了解脑血管和神经退行性进程,探讨血清NfL含量在PSCI早期诊断及预后严重程度判断中的应用。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2018-2019年我院神经内科住院病人,包括60例ASI病人(ASI组),和与之年龄、性别相匹配的60例PSCI病人(PSCI组),同时选取社区体检中心的60名健康体检者(健康对照组,HC组)。本研究经过我院伦理委员会批准,所有病人签订知情同意书。纳入标准:ASI病人,年龄 ≥ 55 岁;ASI发病时间在3d之内;头颅MRI和(或)CT显示脑缺血性病灶。PSCI病人,首先按照美国《精神障碍与统计手册IV》(DSM-IV)痴呆诊断标准入选;头颅MRI和(或)CT显示脑内皮质或皮质下缺血性梗死;有急性或亚急性起病的神经系统症状和体征;曾有脑卒中发病史 ≥ 3 个月;病程呈波动性,阶梯性进展;哈金斯基缺血指数量表(Hachinski ischemic scale, HIS)得分 > 7 分;可同时伴有糖尿病、高血脂、高血压、冠心病。排除标准:PSCI病人,意识障碍不能配合者;精神疾病引起的认知障碍(如抑郁症);有可能影响认知功能的中枢神经系统病史(如肿瘤、脑积水等);器官衰竭病人;其他疾病所致的痴呆,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD);失语、偏瘫、听力障碍不能配合完成神经心理学评估的病人;排除大面积脑梗死、出血性梗死、分水岭梗死。

1.2 方法 所有病人均行头颅CT扫描或头颅MRI检查,3d内完成心脏超声、颈动脉及椎动脉彩超检查、心电图检查,了解颅内外血管病变情况,以排除其他原因引起的认知障碍。

1.2.1 神经心理学评估 认知评估采用MoCA,总分30分, ≥ 26 分为正常,如果受教育年限 ≤ 12 年则加1分。根据MoCA将PSCI病人又分为轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI),中重度认知障碍即卒中后痴呆(post-stroke dementia, PDS)。HIS总分18分, ≤ 4 分为AD, > 7 分为血管性痴呆,

$> 4 \sim 7$ 分为混合性痴呆;临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)用于评估痴呆的程度,总分3分,入选的病人分数为0.5~2分。日常自理力量表(Barthel index, BI)是指独立性的日常生活能力评估,总分为100分,其中100分表示正常生活自理; > 60 分为基本可以自理; $60 \sim < 40$ 分为生活需要帮助; $40 \sim < 20$ 分为生活需要很大的帮助; 20 分为生活完全依赖别人。美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)用于评估神经损伤程度。改良Rankin量表(mRS)用于卒中后神经功能恢复的评估,0级,完全无症状;1级,尽管有症状,但无明显功能障碍,能完成所有日常工作;2级,轻度残疾,不能完成病前所有活动,但不需要帮助能照料自己的日常事务;3级,中度残疾,需要部分帮助,但能独立行走;4级,中重度残疾,不能独立行走,日常生活需要帮助;5级,重度残疾,卧床,二便失禁,日常生活完全依赖别人。

1.2.2 实验室检查 所有病人入院后采集空腹静脉血2mL置于抗凝管中,进行血液生化指标检测。血清NfL样品收集、检测: AIS病人和PSCI病人入院后第2天采集空腹静脉血2mL置于抗凝管,然后离心取出血清,所有样品的等分样品在 -80°C 下储存待测。健康体检者血清NfL样品收集采用相同方法。使用美国MSD专利标记的电化学发光技术(ECL)检测血清NfL浓度,由上海尤宁维生物科技股份有限公司检测。

1.3 统计学方法 采用 t 检验、方差分析、 q 检验、相关分析和ROC曲线分析。

2 结果

2.1 3组一般资料比较 3组性别差异无统计学意义($P > 0.05$),年龄在HC和AIS组差异亦无统计学意义($P > 0.05$),PSCI组年龄明显高于HC组和AIS组($P < 0.01$) (见表1)。3组高血压、糖尿病、卒中史、高血脂、同型半胱氨酸(Hcy)及NIHSS评分、BI评分、mRS、MoCA及NfL差异均有统计学意义($P < 0.01$),胱抑素(Cys)差异无统计学意义($P > 0.05$) (见表2)。

2.2 血清NfL含量与神经心理评估量表相关性分析 血清NfL与MoCA呈明显负相关关系($r = -0.707, P < 0.01$),与NIHSS呈明显正相关关系($r = 0.724, P < 0.01$),与BI呈明显负相关关系($r = -0.67, P < 0.01$),与mRS呈明显正相关关系($r = 0.501, P < 0.01$)。

表 1 3 组一般资料[n;百分率(%)]

项目	HC 组 (n=60)	ASI 组 (n=60)	PSCI 组 (n=60)	χ^2	P
年龄/岁	67.26 ± 11.02	68.17 ± 9.12	73 ± 8.38 ^{**}	6.23 [△]	>0.05
女性	24 (40.0)	19 (31.6)	22 (38.3)	0.92	>0.05
高血脂	3 (5.0)	18 (30.0)	18 (30.0)	14.73	<0.01
糖尿病	3 (5.0)	22 (36.7)	36 (60.0)	40.82	<0.01
卒中心	4 (7.8)	28 (46.7)	60 (100.0)	105.30	<0.01
高血压史	6 (10.0)	40 (66.7)	60 (100.0)	102.62	<0.01

△示 F 值。q 检验:与 HC 组比较 *P<0.05;与 AIS 组比较#P<0.05

表 2 3 组生化指标及神经心理评估($\bar{x} \pm s$)

项目	HC 组 (n=60)	AIS 组 (n=60)	PSCI 组 (n=60)	F	P	MS _{组内}
Hcy	10.25 ± 7.79	18.32 ± 5.68 [*]	17.82 ± 5.48 [*]	29.93	<0.01	40.992
Cys	3.87 ± 15.64	4.88 ± 6.65	5.65 ± 23.09	0.17	>0.05	273.993
NfL	105.80 ± 45.68	325.35 ± 586.88 ^{**}	195.67 ± 68.38 [#]	6.24	<0.01	117 063.540
NIHSS	1.00 ± 2.67	4.21 ± 3.47 [*]	3.07 ± 1.68 ^{**#}	21.67	<0.01	7.331
mRS	1.00 ± 0.50	2.38 ± 1.35	2.89 ± 0.83	109.8	<0.01	0.750
MoCA	23.10 ± 4.23	20.52 ± 6.21 [*]	16.43 ± 4.83 ^{**#}	25.52	<0.01	26.595
BI	99.00 ± 1.00	70.52 ± 27.88	73.04 ± 17.78	29.03	<0.01	319.700

q 检验:与 HC 组比较 *P<0.05;与 AIS 组比较#P<0.05

2.3 轻、中重度卒中后认知障碍病人血清 NfL 含量分析 根据 MoCA 量表将认知障碍分成轻和中重度,不同程度的认知障碍,血清 NfL 含量不同,认知障碍越重 NfL 含量越高,不同程度间差异有统计学意义(P<0.01)(如表 3)。

表 3 轻、中重度卒中后认知障碍病人血清 NfL 含量比较($\bar{x} \pm s$)

分组	60	MoCA/分	NfL/pg
MCI	35	22.0 ± 1.5	176.6 ± 125.2
PSD	25	13.9 ± 2.7	225.0 ± 53.0
t	—	14.83	1.78
P	—	<0.01	<0.05

2.4 血清 NfL 在 PSCI 的诊断应用 以 PSCI 为正值,检验结果变量的值越大,越有可能为病人,1 是 PSCI,0 是正常人,状态变量的值是 1,ROC 曲线下面积为 0.81(95%CI 0.780~0.890),临界值切点是 175.61,敏感性是 65.5%,特异性是 93.8%,ROC 曲线显示血清 NfL 在 PSCI 的诊断中特异性较高。

3 讨论

血清 NfL 是组成神经细胞骨架的关键成分,并与神经细胞塑形至关重要的多个蛋白靶点相关,在维持神经细胞形态及促进有髓鞘的轴突再生中起关

键性作用,与多种运动神经元性疾病密切相关^[5]。有研究^[6]表明,神经炎症和神经退行性疾病脑脊液中 NfL 的水平升高,例如各种类型的痴呆,特别是 AD^[7]、帕金森病^[8]和肌萎缩侧索硬化(ALS)^[9]。近期的研究^[10]显示,AD 病人血浆中的 NfL 水平很高,其水平与疾病进展相关,可在 AD 临床症状出现之前准确预测和检测疾病进展。然而,PSCI 中的血浆 NfL 水平尚不清楚,能否预测和检测 PSCI 的疾病进展尚无报道。脑卒中后的神经元损伤导致神经蛋白释放至脑脊液中,之后进入血液^[11-12]。因此,在脑卒中过程中,监测 NfL 水平可提示脑损伤程度^[13]。

在正常情况下,NfL 在轴突内高度稳定,其周转率较低。许多导致轴突损伤的病理过程会释放 NfL 在细胞外液、脑脊液和外周血,视损伤程度而定。因此,不管什么原因和临床诊断引起的高水平神经丝蛋白都是轴索损伤的一般指标,以及用于监测和预测各种急慢性神经疾病的进展和评估治疗的有效性或毒性^[14]。第三代免疫技术 ECL 是一种在电极表面由电化学引发的特异性化学发光反应,电化学和化学发光两个过程的完美结合。具有高灵敏度、低背景、多靶点检测,宽线性范围(为 ELAS 的 6 个数量级线性范围),5~25 μL 微量样本检测,用时短,仅需要 4.5 h 就可以完成整个实验。并且,血清 NfL 检测作为一种非侵入性操作、价格优惠的生物标志物引起了许多学者的关注。该技术为血清 NfL 水平与神经元的损伤和变性病变研究提供了良好方法。

本研究结果显示,AIS 和 PSCI 病人的 NfL 水平均明显高于 HC 组,AIS 病人又明显高于 PSCI 组,解释了从 AIS 至 PSCI 的脑损伤过程的是一个动态病理过程。从最初的急性事件到 PSCI 仍然是血管和神经退行性病变导致认知下降的原因^[15]。急性期时,脑组织、神经元、胶质细胞和内皮细胞损伤严重,NfL 会向外周血释放,所以本研究发现在急性缺血期是明显升高,并且根据神经损伤严重程度可以出现相当高的水平。随着时间的推移,3~6 个月后 PSCI 形成期 NfL 水平有所降低,有报道^[16]称,血清 NfL 随时间推移逐渐增加,在第 3 周达到高峰,3~5 个月后逐渐恢复到正常,血清 NfL 水平在卒中发作后的最初几天内升高,在 3 个月的随访评估中仍然升高。神经丝动力学的类似发现在其他研究中也报道^[17-19]。本研究也显示,损伤严重的病人 3 个月后 NfL 水平仍远远高于 HC 组。PSCI 是指急性脑卒中后 3~6 个月后发生的认知功能障碍^[20],但是

PSCI 血清 NfL 水平仍高于正常,考虑有以下原因:

(1) PSCI 包含神经退行性或神经炎性病变。急性神经元损伤后 NfL 向血液中的长时间释放可能是由持续的血脑屏障破坏引起的,但持续的缺血后免疫或炎症过程也可以解释这一现象。(2) PSCI 在第一个症状逐渐出现之前或急性事件(如 AIS)之后都有一个无症状期,临床上无症状的脑血管病在老年人中普遍存在,无症状脑损伤病人事实上 NfL 已经向血清中释放。一项研究^[16]对脑卒中后 3 个月和 15 个月 NfL 的时间动态的评估显示,在随访期间, MRI 发现与小血管疾病相关的新的无临床症状脑损伤病人中 NfL 水平特别高,表明小血管病变活跃,无症状脑损伤病人已经向血液释放 NfL。(3) PSCI 也类似于神经炎性疾病,表现出其缓慢损伤形式,神经损伤持续存在,特别是运动和认知相结合的表现形式^[20]。(4) 在老年病人中, PSCI 很少是“纯”的,更多的是与其它型痴呆包括 AD、额颞叶痴呆(FTD)病变结合在一起混合型痴呆^[21]。几项研究证实了脑脊液(CSF)和血清 NfL 水平与 FTD^[22-23] 诊断密切相关。在散发性 AD 中,血清 NfL 浓度在轻度认知损害阶段已经升高,并且与疾病的认知、生化和影像学特征相关^[24]。在家族性 AD 中,血 NfL 浓度比预期值早 10 年左右开始升高^[25]。这些研究进一步说明了 NfL 在 PSCI 中仍持续升高的合理性。PSCI 的病因是多方面的,脑血管病理学方面如白质病变、脑萎缩也是其中的原因,研究^[26]发现 CSF NfL 水平升高和白质病变有关,另有研究^[27]证明 CSF NfL 水平升高与海马萎缩有关。然而,这些生物标志物是如何从受损组织转移到血清中的却鲜为人知。一些可能是通过常规的脑脊液引流途径,或直接从组织到血液。不同的途径可能涉及不同的动力学。

本研究发现,血清 NfL 水平与 MoCA 呈明显负相关关系,血清 NfL 水平越高,认知功能越差;血清 NfL 水平越高,NIHSS 分数越高,也就是说血清 NfL 水平越高神经损伤越重;并且血清 NfL 水平与 BI 呈明显负相关关系,血清 NfL 水平越高病人的日常生活能力越差,与 NIHSS 评分与认知功能是一致的,认知功能越差,日常生活能力也就越差。并且血清 NfL 水平越高 mRS 分数越高, mRS 分数越高说明神经功能恢复越差,可以通过血清 NfL 的水平预测病情的严重程度及评估预后。另外,我们发现轻度认知障碍 NfL 含量低于中度以上认知障碍,也可以证明, NfL 含量是可以预测病情严重程度的,与有关研究^[13]一致。本研究进一步利用 NIHSS 评分评估神

经损伤的严重程度,应用改良 Rankin 量表评估神经损伤后恢复情况,证明了血清 NfL 水平可以作为预后指标。

综上,血清 NfL 水平对 PSCI 诊断价值较高,特异性也较高。因此,血清 NfL 水平可以作为 PSCI 诊断的生物标志物。本研究也存在一些不足之处,样本量比较小,有必要进一步大样本研究 NfL 水平与 PSCI 的关系,为 PSCI 早期诊断提供科学依据。

[参 考 文 献]

- [1] 中国卒中学会. 中国卒中后认知障碍防治研究专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(2): 158.
- [2] 王陇德, 王金环, 彭斌, 等. 中国卒中中防治报告 2016 概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2017, 14(4): 217.
- [3] 中国卒中学会. 卒中后认知障碍管理专家委员会[J]. 中国卒中杂志, 2017, 12(6): 519.
- [4] DOUIRI A, RUDD AG, WOLFE, CD. Prevalence of poststroke cognitive impairment; South London stroke register 1995 - 2010 [J]. Stroke, 2013, 44(1): 138.
- [5] 喻才元, 何艳婷, 周宇. 神经丝轻链多肽与疾病的关系研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(11): 1959.
- [6] ZETTERBERG H, SKILLEÄCK T, MATTSSON N, et al. Association of cerebrospinal fluid neurofilament light concentration with alzheimer disease progression [J]. JAMA Neurol, 2016, 73(1): 60.
- [7] SKILLEÄCK T, FARAHMAND B, BARTLETT JW, et al. CSF neurofilament light differs in neurodegenerative diseases and predicts severity and survival [J]. Neurology, 2014, 83(21): 1945.
- [8] SKILLEÄCK T, MATTSSON N, BLENNOWIK, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light concentration in motor neuron disease and frontotemporal dementia predicts survival [J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2017, 18(5/6): 397.
- [9] ROSENGREN LE, KARLSSON JE, KARLSSON JO, et al. Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF [J]. J Neurochem, 1996, 65(5): 2013.
- [10] PREISCHE O, SCHULTZ SA, APEL A, et al. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease [J]. J Nat Med, 2019, 25(2): 277.
- [11] HJALMARSSON C, BJERKE M, ANDERSSON B, et al. Neuronal and glia-related biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with acute ischemic stroke [J]. J Cent Nerv Syst Dis, 2014, 6: 51.
- [12] PETZOLD A, MICHEL P, STOCK M, et al. Glial and axonal body fluid biomarkers are related to infarct volume, severity, and outcome [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2008, 17(4): 196.
- [13] PUJOL-CALDER NF, PORTELIUS E, ZETTERBERG H, et al. Neurofilament changes in serum and cerebrospinal fluid after acute ischemic stroke [J]. Neurosci Lett, 2019, 698: 58.
- [14] KALARIA RN, AKINYEMI R, IHARA M. Stroke injury, cognitive

- impairment and vascular dementia[J]. *Biochimica Et Biophysica Acta*,2016,1862(5):915.
- [15] SHIM H. Vascular cognitive impairment and post-stroke cognitive deficits[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*,2014,14(1):418.
- [16] GATTRINGER T, PIRPAMER L, HOFER E, *et al.* Serum neurofilament light is sensitive to active cerebral small vessel disease[J]. *Neurology*,2017,89(20):2108.
- [17] TRAENKA C, DISANTO G, SEIFFGE DJ, *et al.* Serum neurofilament light chain levels are associated with clinical characteristics and outcome in patients with cervical artery dissection[J]. *Cerebrovasc Dis*,2015(5/6):40:222.
- [18] BERGMAN J, DRING A, ZETTERBERG H. *et al.* Neurofilament light in CSF and serum is a sensitive marker for axonal white matter injury in MS[J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2016,3(5):e271.
- [19] KUHLE J, GAIOTTINO J, LEPPERT D, *et al.* Serum neurofilament light chain is a biomarker of human spinal cord injury severity and outcome[J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015,86(3):273.
- [20] BORDET R, IHL R, KORCZYN AD. Towards the concept of disease-modifier in post-stroke or vascular cognitive impairment; a consensus report[J]. *BMC Med*,2017,15(1):2.
- [21] LEYS D, HENON H, MACKOWIA-CORDOLIANI MA, *et al.* Poststroke dementia [J]. *Lancet Neurol*,2005,4(11):752.
- [22] MEETER LH, DOPPER EG, JISKOOT LC, *et al.* Neurofilament light chain; a biomarker for genetic frontotemporal dementia[J]. *Ann Clin Transl Neurol*,2016,3(8):623.
- [23] PIJNENBURG YA, VERWEY NA, VAN DER FLIER WM, *et al.* Discriminative and prognostic potential of cerebrospinal fluid phosphoTau/tau ratio and neurofilaments for frontotemporal dementia subtypes [J]. *Alzheimers Dement (Amst.)*, 2015, 1(4):505.
- [24] MATTSSON N, ANDREASSON U, ZETTERBERG H, *et al.* Association of plasma neurofilament light with neurodegeneration in patients with Alzheimer disease [J]. *JAMA Neurol*,2017,74(5):557.
- [25] WESTON PSJ, POOLE T, RYAN NS, *et al.* Serum neurofilament light in familial Alzheimer disease; a marker of early neurodegeneration[J]. *Neurology*,2017,89(21):2167.
- [26] SJOGREN M, BLOMBERG M, JONSSON M, *et al.* Neurofilament protein in cerebrospinal fluid; a marker of white matter changes [J]. *J Neurosci Res*,2001,66(3):510.
- [27] IDLAND AV, SALA-LLOCH R, BORZA T, *et al.* CSF neurofilament light levels predict hippocampal atrophy in cognitively healthy older adults[J]. *Neurobiol Aging*,2017,49:138.

(本文编辑 赵素容)

(上接第 1186 页)

- [2] LIU CH, LI ZD, BAI CQ, *et al.* Video-assisted thoracoscopic surgery and thoracotomy during lobectomy for clinical stage I non-small-cell lung cancer have equivalent oncological outcomes; a single-center experience of 212 consecutive resections[J]. *Oncol Lett*,2015,9(3):1364.
- [3] 张志东,李标. 早期非小细胞肺癌电视胸腔镜微创手术与常规手术淋巴结清扫的效果比较[J]. *现代肿瘤医学*,2019,27(16):2860.
- [4] 任晓. 胸腔镜下肺癌根治术与开胸肺叶切除术+纵隔淋巴结清扫治疗老年 I~II 期非小细胞肺癌对比观察[J]. *中国临床医生杂志*,2019,47(6):677.
- [5] 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组,中国肺癌防治联盟专家组. 肺部结节诊治中国专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2015,38(4):249.
- [6] FAN J, YAO J, WANG Q, *et al.* Safety and feasibility of uniportal video-assisted thoracoscopic surgery for locally advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Dis*,2016,8(12):3543.
- [7] 金澄宇,杨勇伟. 非小细胞肺癌患者胸腔镜与开胸手术前后血清肿瘤标志物及血浆 miR 相关指标和创伤应激指标变化比较[J]. *生物医学工程与临床*,2018,22(3):327.
- [8] DZIEDZIC R, MARJANSKI T, BINCZYK F, *et al.* Favourable outcomes in patients with early-stage non-small-cell lung cancer operated on by video-assisted thoracoscopic surgery: a propensity score-matched analysis [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*,2018,54(3):547.
- [9] 陈若,毛文君,郑明峰,等. CT 引导下 Hook-wire 定位对早期肺癌术后复发率的影响[J]. *临床肺科杂志*,2017,22(2):211.
- [10] QI H, WAN C, ZHANG L, *et al.* Early effective treatment of small pulmonary nodules with video-assisted thoracoscopic surgery combined with CT-guided dual-barbed hookwire localization[J]. *Oncotarget*,2017,8(24):38793.
- [11] 黄明江,吴旭辉,叶芑,等. 术前 CT 引导下 HOOK-WIRE 定位在肺小结节胸腔镜术中的应用[J]. *浙江临床医学*,2020,22(5):687.
- [12] 郭晶,石建光,李晨蔚,等. 术前 CT 引导下 Hook-wire 定位肺磨玻璃样结节在胸腔镜肺切除术中的临床研究[J]. *浙江临床医学*,2017,19(4):646.
- [13] HUANG HZ, WANG GZ, XU LC, *et al.* CT-guided Hookwire localization before video-assisted thoracoscopic surgery for solitary ground-glass opacity dominant pulmonary nodules: radiologic-pathologic analysis [J]. *Oncotarget*,2017,8(64):108118.

(本文编辑 卢玉清)