doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.08.043

慢性阻塞性肺疾病患者血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平与肺功能及认知功能障碍的关系研究 *

梁梅兰[1] 吴美景[1] 王 微[1] 陈菊梅[1] 王文佳[1] 丁秀秀[2]

（1 中南大学湘雅医学院附属海口医院呼吸与危重症医学科 海南 海口 570208；
2 海南省人民医院呼吸与危重症医学科 海南 海口 570311）

摘要 目的：探讨慢性阻塞性肺疾病（COPD）患者血清 8- 异前列腺素 F2α（8-iso-PGF2α）、低氧诱导因子（HIF-1α）、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（NGAL）、半胱氨酸天冬酶 -3（caspase-3）水平与肺功能及认知功能障碍的关系。**方法：**选取 2018 年 3 月至 2020 年 6 月期间我院收治的 62 例 COPD 合并认知功能障碍患者（认知功能障碍组），另选取 50 例 COPD 未合并认知功能障碍患者为对照组。比较两组血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平和肺功能、蒙特利尔认知评估量表（MoCA）评分，分析 COPD 合并认知功能障碍患者血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 与肺功能、MoCA 评分的相关性。**结果：**认知功能障碍组血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平高于对照组（$P<0.05$），认知功能障碍组第 1 秒用力呼气容积（FEV_1）、FEV_1 与用力肺活量比值（FEV_1/FVC）、FEV_1 占预计值百分数（FEV_1%pred）、MoCA 评分均低于对照组（$P<0.05$）。Pearson 相关分析结果显示 COPD 合并认知功能障碍患者血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平与 FEV_1、FEV_1/FVC、FEV_1%pred、MoCA 评分均呈负相关（$P<0.05$）。**结论：**COPD 合并认知功能障碍患者血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平较 COPD 未合并认知功能障碍患者明显升高，8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 升高与肺功能下降和认知功能受损均存在相关性，对 COPD 患者病情及认知功能障碍具有一定预测价值。

关键词：慢性阻塞性肺疾病；肺功能；认知功能；8-iso-PGF2α；HIF-1α；NGAL；caspase-3
中图分类号：R563 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2021)08-1593-04

Study on Relationship between Serum Levels of 8-iso-PGF2α, HIF-1α, NGAL, Caspase-3 and Lung Function and Cognitive Impairment in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

LIANG Mei-lan[1], WU Mei-jing[1], WANG Wei[1], CHEN Ju-mei[1], WANG Wen-jia[1], DING Xiu-xiu[2]

(1 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Haikou Hospital Affiliated to Xiangya Medical College of Central South University, Haikou, Hainan, 570208, China; 2 Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou, Hainan, 570311, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between serum level of 8-isoprostaglandin F2 (8-iso-PGF2α), hypoxia-inducing factor (HIF-1α), neutrophil gelatinase-associated lipid carrier protein (NGAL), and caspase-3 (caspase-3) and lung function and cognitive impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Methods:** 62 patients with COPD combined with cognitive impairment (cognitive impairment group) who were admitted to our hospital from March 2018 to June 2020 were selected, another 50 COPD patients without cognitive impairment were selected as control group. Serum levels of 8-iso-PGF2α, HIF-1α, NGAL, caspase-3 and lung function, Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score of the two groups were detected, and the correlation between 8-iso-PGF2α, HIF-1α, NGAL, caspase-3 and lung function, MoCA score,were analyzed. **Results:** The serum levels of 8-iso-PGF2α, HIF-1α, NGAL, caspase-3 in the cognitive impairment group were higher than those of the control group ($P<0.05$), and the first second forced expiratory volume (FEV_1), FEV_1 to forced vital capacity ratio (FEV_1/FVC) , FEV_1% of predicted value(FEV_1%pred), MoCA score in the cognitive impairment group were all lower than those of the control group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum levels of 8-iso-PGF2α, HIF-1α, NGAL, caspase-3 were negatively correlated with FEV_1, FEV_1/FVC, FEV_1% pred, MoCA score in COPD patients with cognitive impairment ($P<0.05$). **Conclusion:** Serum levels of 8-iso-PGF2α, HIF-1α, NGAL, caspase-3 in COPD patients with cognitive impairment are significantly higher than the patients without cognitive impairment, the increase of 8-iso-PGF2α, HIF-1α, NGAL, caspase-3 are correlated with the decline of lung function and cognitive impairment, which can provide reference for predictive value of COPD patients with state of an illness and cognitive impairment.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; Lung function; Cognitive function; 8 - iso - PGF2α; HIF - 1α; NGAL; caspase-3
Chinese Library Classification(CLC): R563 Document code: A
Article ID: 1673-6273(2021)08-1593-04

* 基金项目：海南省卫生计划行业科研项目（16A200018）
作者简介：梁梅兰（1975-），女，本科，主治医师，研究方向：呼吸系统疾病，E-mail: lml20200922@163.com
（收稿日期：2020-10-08 接受日期：2020-10-31）

前言

认知功能障碍是慢性阻塞性肺疾病(COPD)最常见的并发症之一,认知功能受损大大降低患者治疗依从性和日常活动能力,增加死亡风险[1]。COPD 认知功能障碍的发生机制尚不完全明确,与气流长期受限引起低氧血症和(或)高碳酸血症,进而导致体内氧化应激失衡有关[2,3]。8- 异前列腺素 F2α(8-iso-PGF2α)是一种通过脂质过氧化从花生四烯酸中提取的异前列腺素,被认为是测量氧化应激的金标准,COPD 患者 8-iso-PGF2α 水平明显增高,且随着病情的加重呈增高趋势[4]。低氧诱导因子(HIF-1α)是低氧状态下机体适应性反应的调节因子,参与慢性缺氧诱导的神经元凋亡,与缺氧所致认知功能障碍有关[5]。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是脂质转运蛋白,具有调节细胞凋亡、脂质代谢、免疫应答、炎症反应等作用,NGAL 在活性氧作用下产生,反映机体氧化程度[6]。半胱氨酸天冬酶 -3(caspase-3)是细胞凋亡执行过程中的关键酶,在正常神经发育、神经病理过程中发挥重要作用[7]。8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 是否参与 COPD 认知功能障碍发病过程尚不清楚,本研究拟通过检测 COPD 患者血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平,探讨其与 COPD 患者肺功能和认知功能障碍的相关性,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月至 2020 年 6 月期间我院收治的 62 例 COPD 合并认知功能障碍患者(认知功能障碍组),男 52 例,女 10 例,年龄 49～68 岁,平均年龄(58.07± 4.63)岁。COPD 病程 2～12 年,平均病程(5.64± 2.94)年。纳入标准:① 符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013 年修订版)》中的相关诊断标准[8],处于疾病稳定期;② 患者主诉认知功能减退,经神经心理学检查存在与受教育程度不符的认知功能损伤,蒙特利尔认知评估量表 (MoCA)评分＜26 分[9];③ 小学以上文化程度。排除标准:① 脑卒中、老年痴呆、外伤等其它原因引起的认知功能障碍;② MoCA 评分≥ 26 分;③ 文盲、失语、失聪、严重精神疾病影响量表评定者。另选取 50 例同期我院收治的 COPD 未合并认知功能障碍患者为对照组,均经神经心理学检查排除认知功能障碍,MoCA 评分≥ 26 分。男 50 例,女 12 例,年龄 49～69 岁,平均年龄(58.17± 4.64)岁。COPD 病程 2～11 年,平均病程(5.54± 2.84)年。两组性别、年龄、病程比较无统计学差异(P＞0.05),患者或其家属均签署同意书。本研究已经获得我院伦理委员会批准。

1.2 血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平检测

所有患者入院后 24 h 内均采集空腹静脉血 5 mL,取上清液置于 TGL-15M 台式微量高速冷冻离心机(湖南平凡科技有限公司),4℃ 环境下 3000 r/min 离心 15 min(离心半径 10 cm),取血清于 -30℃冰箱中保存待检,所有血样均于采血后 24 h 内完成检测,检测时快速解冻血清样品,采用 ALISEI 全自动酶标仪应用酶联免疫吸附试验检测血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平,试剂盒购自北京科美东雅生物技术有限公司。

1.3 肺功能检测

使用 Master Screen 肺功能仪(德国耶格公司)对患者入院后 3 d 内的肺功能进行评估,检测前吸入 200 μg 沙丁胺醇,15 min 后测量第 1 秒用力呼气容积(FEV1),对 FEV_1 与用力肺活量的比值(FEV_1/FVC)、FEV_1 占预计值百分数(FEV_1%pred)进行计算。

1.4 认知功能评价

使用 MoCA[9]对患者认知功能进行评判,计有 8 个领域,11 个条目(除却视空间执行领域 3 个条目以及语言领域 2 个条目外,其他领域各 1 个条目)。量表总分 30 分,得分小于 26 分则判为认知功能障碍。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析,计量资料以 ($\bar{x}$± s)表示,行 t 检验。计数资料以例数或百分比表示,行 x^2 检验。Pearson 相关分析 COPD 合并认知功能障碍患者血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 与肺功能和认知功能障碍之间相关性,检验水准 α=0.05。

2 结果

2.1 认知功能障碍组、对照组血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平比较

认知功能障碍组血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平高于对照组(P＜0.05),见表 1。

表 1 认知功能障碍组、对照组血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平比较($\bar{x}$± s)

Table 1 Comparison of serum 8-iso-PGF2α, HIF-1α, NGAL, caspase-3 levels between cognitive impairment group and control group($\bar{x}$± s)

Groups	n	8-iso-PGF2α(ng/L)	HIF-1α(pg/mL)	NGAL(μg/L)	caspase-3(ng/L)
Cognitive impairment group	62	14.24± 4.57	169.35± 32.45	10.34± 3.59	11.49± 3.05
Control group	50	8.46± 2.71	131.42± 24.71	3.27± 0.72	3.02± 0.45
t value		7.890	6.821	12.861	19.450
P value		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 认知功能障碍组、对照组肺功能、MoCA 评分比较

认知功能障碍组 FEV_1、FEV_1/FVC、FEV_1%pred,MoCA 评分较对照组更低(P＜0.05),见表 2。

2.3 血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平与肺功能和 MoCA 评分的相关性

COPD 合并认知功能障碍患者血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平与 FEV_1、FEV_1/FVC、FEV_1%pred、MoCA 评分均呈负相关(P＜0.05),见表 3。

表 2 认知功能障碍组、对照组患者肺功能、MoCA 评分比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of lung function, MoCA score between cognitive impairment group and control group($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	FEV_1(L)	FEV_1/FVC (%)	FEV_1%pred(%)	MoCA score(score)
Cognitive impairment group	62	2.22± 0.33	52.26± 5.33	50.42± 4.84	22.35± 3.12
Control group	50	3.05± 0.61	62.42± 7.68	61.42± 6.39	28.06± 1.03
t value		9.182	8.245	10.364	12.398
P value		0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平与肺功能和 MoCA 评分的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of serum 8-iso-PGF2α, HIF-1α, NGAL, caspase-3 levels with lung function and MoCA score

Indexes	8-iso-PGF2α		HIF-1α		NGAL		caspase-3	
	r	*P*	r	*P*	r	*P*	r	*P*
FEV_1	-0.602	0.000	-0.669	0.000	-0.523	0.006	-0.541	0.004
FEV_1/FVC	-0.639	0.000	-0.713	0.000	-0.595	0.002	-0.635	0.000
FEV_1%pred	-0.543	0.003	-0.593	0.002	-0.512	0.006	-0.591	0.003
MoCA score	-0.682	0.000	-0.713	0.000	-0.602	0.000	-0.632	0.000

3 讨论

COPD 是较为常见的呼吸系统疾病之一，以不完全可逆的气流受限和低氧血症为特征，多数 COPD 患者合并认知功能障碍，严重影响治疗效果，逐渐引起临床关注[10]。COPD 认知功能障碍的发生与年龄、退行性病变、疾病严重程度、环境和遗传等多种因素均存在密切关系[11-13]。COPD 合并认知功能障碍的机制尚不完全明确，低氧高碳酸血症介导的氧化应激反应导致脑组织慢性缺氧，自由基过度产生，继而引起的神经炎症反应和损伤、血流灌注降低是导致认知功能下降的主要原因[14,15]。

8-iso-PGF2α 是最近发现的细胞膜花生四烯酸在自由基和脂质过氧化作用下的特异性代谢产物，在心血管疾病、呼吸系统疾病、神经退行性疾病患者体内其水平明显升高，被认为是评价人体内自由基氧化程度的最理想生化指标[16,17]。HIF-1α 是细胞缺氧反应中最重要的转录因子，COPD 炎症诱导 EGFR/PI3K/AKT 通路激活可反馈性上调 HIF-1α 表达，加重 COPD 病理改变[18]。NGAL 是载脂蛋白家族成员，是急性肾损伤诊断的早期敏感生物标记物[19]，NGAL 还能促进支气管平滑肌细胞增殖和迁移，促使 COPD 气道重塑[20]。caspase-3 是 caspase 家族成员之一，在病原体和内源性介质作用下形成炎性小体复合物发挥致炎和诱导细胞凋亡作用[21]。本研究发现 COPD 合并认知功能障碍患者血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平均较 COPD 未合并认知功能障碍患者升高，且 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平与肺功能 FEV_1、FEV_1/FVC、FEV_1%pred 指标均呈负相关，提示 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 可能参与了 COPD 患者认知功能障碍的发生发展过程，且与 COPD 的病情进展存在一定关联，表明检测四者水平对评估 COPD 患者病情具有一定的帮助。

临床评估患者是否存在认知功能障碍通常借助于 MoCA，但该量表测试项目较多，进行评估时耗时较长，不利于迅速诊断病情，而血清学检测便捷快速，结果直观可靠，或有助于快速准确评估患者病情，以便于及时采取适当的救治措施。本研究发现 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 在认知功能障碍组明显增高，且相关性分析显示 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平与 MoCA 评分呈负相关，说明 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 与 COPD 患者认知功能障碍的发生存在密切关系，可用于临床认知功能障碍的评估和诊断。吕庆平等人[22]报道指出严重脑损伤者脑脊液 8-iso-PGF2α 的水平显著升高，高水平 8-iso-PGF2α 具有神经毒性，可选择性诱导神经血管内皮细胞死亡。8-iso-PGF2α 被认为是老年髋部骨折术后谵妄和认知功能障碍的独立预测因子。HIF-1α 与缺氧诱导的神经元凋亡密切相关，Wu 等人[23]指出在低氧胁迫下 HIF-1α 通过抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 表达启动神经元凋亡。HIF-1α 还通过调控凋亡神经元中 p53 和 BNIP3 参与脑损伤后的神经元凋亡过程[24]。Liu 等人[25]认为 HIF-1α 参与高碳酸血症介导的认知功能障碍过程，高碳酸血症可增强低氧血症时血脑屏障的通透性，高碳酸血症大鼠模型中 HIF-1α 表达上调，高碳酸血症通过促进低氧血症中 HIF-1α 上调破坏血脑屏障，诱导神经细胞凋亡，导致认知功能障碍发生。近年来 NGAL 作为神经炎症和相关行为障碍的标志物而受到关注，NGAL 被证实与神经炎症反应、术后认知功能障碍密切相关[26]。caspase-3 与神经细胞凋亡存在密切关系，氧化应激时活性氧激活 caspase-3 表达可导致神经元功能障碍，引发神经退行性疾病[27,28]。Ling 等人[29]研究证明 caspase-3 上调可能与婴儿接触七氟醚导致的长期认知功能损害有关。caspase-3 可能通过抑制 tau 蛋白水解和神经纤维缠结的形成而导致认知功能障碍[30]。

综上所述，COPD 合并认知功能障碍患者血清 8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 水平较 COPD 未合并认知功能障碍患者升高，上述指标均与 COPD 合并认知功能障碍患者肺功能下降和认知功能损伤具有相关性，8-iso-PGF2α、HIF-1α、NGAL、caspase-3 或可作为辅助评估 COPD 患者病情及认知功能障碍的指标。

参 考 文 献(References)

[1] Prinzi G, Santoro A, Lamonaca P, et al. Cognitive Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Possible Utility of Marine Bioactive Compounds[J]. Mar Drugs, 2018, 16(9): 313

[2] 徐卫卫, 卢春强, 居胜红. COPD 患者认知功能障碍和大脑灰质密度异常的磁共振研究 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2019, 30(2): 88-91, 97

[3] von Siemens SM, Perneczky R, Vogelmeier CF, et al. The association of cognitive functioning as measured by the DemTect with functional and clinical characteristics of COPD: results from the COSYCONET cohort[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 257

[4] 高云党, 建丽. 慢性阻塞性肺疾病患者血清脂联素、瘦素、IL-8 及 8-异前列腺素 F2α 水平与肺功能相关性的研究 [J]. 临床肺科杂志, 2018, 23(11): 2091-2096

[5] Chen X, Liu X, Li B, et al. Cold Inducible RNA Binding Protein Is Involved in Chronic Hypoxia Induced Neuron Apoptosis by Down-Regulating HIF-1α Expression and Regulated By microRNA-23a[J]. Int J Biol Sci, 2017, 13(4): 518-531

[6] Abella V, Scotece M, Conde J, et al. The potential of lipocalin-2/NGAL as biomarker for inflammatory and metabolic diseases[J]. Biomarkers, 2015, 20(8): 565-571

[7] 刘小敏, 李巧云, 陈灿斌, 等. PIG11、Caspase-3 蛋白在胃癌中的表达及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(4): 657-661

[8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2013 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2013, 36 (4): 255-264

[9] Carson N, Leach L, Murphy KJ. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores [J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2018, 33(2): 379-388

[10] Salami M, Alinaghipour A, Daneshvar R, et al. Adapted MMSE and TYM cognitive tests: how much powerful in screening for Alzheimer's disease in Iranian people [J]. Aging Ment Health, 2020, 24(6): 1010-1017

[11] 陈苏. MoCA 和 MMSE 评估量表对 COPD 患者轻度认知功能障碍筛查的临床价值[J]. 护理实践与研究, 2020, 17(7): 69-70

[12] Yin M, Wang H, Hu X, et al. Patterns of brain structural alteration in COPD with different levels of pulmonary function impairment and its association with cognitive deficits [J]. BMC Pulm Med, 2019, 19(1): 203

[13] Kakkera K, Padala KP, Kodali M, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease with mild cognitive impairment and dementia[J]. Curr Opin Pulm Med, 2018, 24(2): 173-178

[14] 臧福才, 姜秀秀, 王威. 伴低氧血症的慢性阻塞性肺疾病对认知功能障碍的影响 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(19): 2114-2117

[15] 胡先纬, 涂友慧, 祝清清, 等. 慢性阻塞性肺疾病病患的认知功能探讨[J]. 临床肺科杂志, 2020, 25(4): 505-509

[16] Tsai YL, Liu CW, Hsu CF, et al. Obeticholic acid ameliorates hepatorenal syndrome in ascitic cirrhotic rats by down-regulating the renal 8-iso-PGF2 α-activated COX-TXA2 pathway [J]. Clin Sci (Lond), 2020, 134(15): 2055-2073

[17] Pop B, Niculae AS, Pop TL, et al. Individuals with autism have higher 8-Iso-PGF2α levels than controls, but no correlation with quantitative assay of Paraoxonase 1 serum levels[J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(6): 1943-1950

[18] Zhang HX, Yang JJ, Zhang SA, et al. HIF-1α promotes inflammatory response of chronic obstructive pulmonary disease by activating EGFR/PI3K/AKT pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22 (18): 6077-6084

[19] Han M, Li Y, Wen D, et al. NGAL protects against endotoxin-induced renal tubular cell damage by suppressing apoptosis [J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 168

[20] Wang Y, Jia M, Yan X, et al. Increased neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) promotes airway remodelling in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131 (11): 1147-1159

[21] Van Opdenbosch N, Lamkanfi M. Caspases in Cell Death, Inflammation, and Disease[J]. Immunity, 2019, 50(6): 1352-1364

[22] 吕庆平, 金许洪, 陈怀, 等. 脑外伤后血清 Tau、8-iso-PGF2α 水平变化及临床意义[J]. 重庆医学, 2019, 48(23): 3982-3985, 3990

[23] Wu XY, Hao CP, Ling M, et al. Hypoxia-induced apoptosis is blocked by adrenomedullin via upregulation of Bcl-2 in human osteosarcoma cells[J]. Oncology reports, 2015, 34(2): 787-794

[24] Peng Y, Fang Z, Liu M, et al. Testosterone induces renal tubular epithelial cell death through the HIF-1α/BNIP3 pathway [J]. J Transl Med, 2019, 17(1): 62

[25] Liu X, Ding H, Li X, et al. Hypercapnia Exacerbates the Blood-Brain Barrier Disruption Via Promoting HIF-1a Nuclear Translocation in the Astrocytes of the Hippocampus: Implication in Further Cognitive Impairment in Hypoxemic Adult Rats [J]. Neurochem Res, 2020, 45 (7): 1674-1689

[26] 姜雯雯, 宋雅伟, 祁媚姣, 等. NGAL、炎症细胞因子在 2 型糖尿病肾脏疾病患者体内的变化[J]. 临床荟萃, 2020, 35(3): 238-241

[27] Lossi L, Castagna C, Merighi A. Caspase-3 Mediated Cell Death in the Normal Development of the Mammalian Cerebellum[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(12): 3999

[28] 苗玲, 王敏, 秦景云, 等. 血清同型半胱氨酸和半胱氨酸天冬酶 -3 水平与慢性阻塞性肺疾病患者认知障碍的关系研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2020, 28(2): 53-57

[29] Ling Y, Li X, Yu L, et al. Sevoflurane exposure in postnatal rats induced long-term cognitive impairment through upregulating caspase-3/cleaved-poly (ADP-ribose) polymerase pathway[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(4): 3824-3830

[30] Means JC, Gerdes BC, Kaja S, et al. Caspase-3-Dependent Proteolytic Cleavage of Tau Causes Neurofibrillary Tangles and Results in Cognitive Impairment During Normal Aging [J]. Neurochem Res, 2016, 41(9): 2278-2288