

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.03.004

血清 FABP4、GRP78 及 FOXO1 与急性脑梗死患者预后的相关性*

任晓飞¹, 刘娜², 耿颖³, 甄运钰¹, 芮淑红⁴

河北中医药大学第二附属医院:1. 急诊科;2. 神经内一科;3. 医务科;

4. 重症医学科, 河北保定 073000

摘要:目的 探讨脂肪酸结合蛋白 4(FABP4)、葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)、叉头框转录因子 O 亚族 1(FOXO1)与急性脑梗死(ACI)患者预后的相关性。方法 选取 2021 年 6 月至 2023 年 1 月该院收治的 148 例 ACI 患者(ACI 组)作为研究对象,另选取 148 例同期于该院进行体检的健康体检者作为对照组。根据 ACI 患者出院后 3 个月的预后情况将其分为预后良好组和预后不良组;比较各组血清 FABP4、GRP78、FOXO1 水平;采用多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FABP4、GRP78、FOXO1 单独及联合检测对 ACI 患者预后不良的预测价值。结果 ACI 组血清 FABP4、GRP78 水平均高于对照组,FOXO1 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。预后良好组纳入 92 例,预后不良组纳入 56 例。预后不良组年龄、梗死灶面积均大于预后良好组,FABP4、GRP78 水平均高于预后良好组,FOXO1 水平低于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,FABP4、GRP78、FOXO1、年龄、梗死灶面积是 ACI 患者预后不良的影响因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 FABP4、GRP78、FOXO1 单独及联合预测 ACI 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.795、0.819、0.784、0.927;血清 FABP4、GRP78、FOXO1 3 项联合预测 ACI 患者预后不良的 AUC 优于各自单独预测的 AUC($Z_{\text{联合检测-FABP4}} = 3.909, Z_{\text{联合检测-GRP78}} = 3.171, Z_{\text{联合检测-FOXO1}} = 4.494, P < 0.05$)。结论 ACI 患者血清 FABP4、GRP78 水平均升高,FOXO1 水平降低,3 项联合检测对 ACI 患者预后有较高的预测价值。

关键词:脂肪酸结合蛋白 4; 葡萄糖调节蛋白 78; 叉头框转录因子 O 亚族 1; 急性脑梗死; 预后

中图分类号:R743.33;R749.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)03-0304-05

Correlation of serum FABP4, GRP78 and FOXO1 with prognosis in patients with acute cerebral infarction*

REN Xiaofei¹, LIU Na², GENG Ying³, ZHEN Yunyu¹, RUI Shuhong⁴

1. Department of Emergency; 2. The First Department of Neurology; 3. Department of Medicine;

4. Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Hebei

University of Chinese Medicine, Baoding, Hebei 073000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of fatty acid binding protein 4 (FABP4), glucose regulated protein 78 (GRP78) and forkhead box transcription factor O subfamily 1 (FOXO1) with the prognosis of patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 148 ACI patients (ACI group) admitted to the hospital from June 2021 to January 2023 were selected as the research objects, and 148 healthy people who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. According to the prognosis of ACI patients at 3 months after discharge, they were divided into good prognosis group and poor prognosis group. The serum levels of FABP4, GRP78 and FOXO1 in each group were compared. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in ACI patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum FABP4, GRP78, FOXO1 alone and combined detection for poor prognosis in ACI patients. **Results** The serum levels of FABP4 and GRP78 in the ACI group were higher than those in the control group, and the level of FOXO1 was lower than that in the control group, and the differences were statistically

* 基金项目:河北省医学科学研究课题(20190779)。

作者简介:任晓飞,男,主治医师,主要从事急性脑梗死方面的研究。

significant ($P < 0.05$). There were 92 patients in the good prognosis group and 56 patients in the poor prognosis group. The age and infarct size of ACI patients in the poor prognosis group were larger than those in the good prognosis group, the levels of FABP4 and GRP78 were higher than those in the good prognosis group, and the level of FOXO1 was lower than that in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that FABP4, GRP78, FOXO1, age and infarct size were the influencing factors of poor prognosis in ACI patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum FABP4, GRP78, FOXO1 alone and in combination for predicting the poor prognosis of ACI patients was 0.795, 0.819, 0.784, 0.927 respectively. The AUC of the combination of the three in predicting the poor prognosis of ACI patients was better than that of serum FABP4, GRP78 and FOXO1 alone ($Z_{\text{combined detection-FABP4}} = 3.909$, $Z_{\text{combined detection-GRP78}} = 3.171$, $Z_{\text{combined detection-FOXO1}} = 4.494$, $P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum FABP4 and GRP78 in ACI patients are increased, and the level of FOXO1 is decreased. The combined detection of the three has a high predictive value for the prognosis of ACI patients.

Key words: fatty acid binding protein 4; glucose regulated protein 78; forkhead box transcription factor o subfamily 1; acute cerebral infarction; prognosis

急性脑梗死(ACI)是由于脑细胞供血突然减少或中断,导致局部组织缺氧、能量耗竭、细胞失去活性并发生组织坏死,进而引起神经功能丧失,是世界上最常见的急性脑血管疾病^[1]。氧化应激和神经炎症是缺血性卒中后级联反应的 2 个关键因素,小胶质细胞在脑缺血后迅速聚集并被激活,随后免疫细胞穿过受损的血脑屏障并释放促炎性细胞因子,促进炎症反应和组织损伤^[2]。既往研究表明 ACI 可导致严重后遗症,ACI 引起的高残疾率和病死率对公共卫生造成了沉重的负担^[3]。因此,寻找有效的预后标志物,有助于改善 ACI 患者预后,提高生活质量。脂肪酸结合蛋白 4(FABP4)是一种内分泌激素,是脂肪细胞中最丰富的蛋白质之一,在维持脂肪细胞稳态、调节脂肪分解和脂肪生成方面发挥重要作用,此外,其还参与维持葡萄糖稳态、炎症反应等过程,与多种疾病的发病机制密切相关^[4]。葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)是一种热休克蛋白,是未折叠的蛋白质反应的关键介质,可以通过促进蛋白质折叠恢复内质网的完整性,是内质网应激反应的标志物,参与多种疾病的进展^[5]。叉头框转录因子 O 亚族 1(FOXO1)是一种转录因子,参与细胞周期进程、代谢、氧化应激反应、细胞抗性、细胞凋亡、自噬、免疫调节等多种生理学进程^[6]。然而,目前血清 FABP4、GRP78 及 FOXO1 与 ACI 患者预后的相关性的研究较少见。因此,本研究通过检测 FABP4、GRP78、FOXO1 水平,分析三者联合检测对 ACI 患者预后的评估价值,以期改善 ACI 患者的预后提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 6 月至 2023 年 1 月本院收治的 148 例 ACI 患者(ACI 组)作为研究对象,其

中男 85 例,女 63 例;平均年龄为(60.34 ± 3.28)岁。纳入标准:(1)符合 ACI 诊断标准^[7];(2)经影像学检查进一步确认为 ACI;(3)首次发作。排除标准:(1)脑部手术史患者;(2)颅脑外伤、脑出血等严重神经系统疾病史患者;(3)心、肝、肾等重要器官功能不全患者;(4)心源性脑血栓及其他疾病导致的 ACI。另选取 148 例同期于本院进行体检的健康体检者作为对照组,其中男 78 例,女 70 例;平均年龄为(59.75 ± 6.39)岁。2 组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象及其亲属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准(201807)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集所有 ACI 患者体质量指数(BMI)、糖尿病、冠心病、高血压、梗死灶面积等基本资料。分别采集对照组于体检当日清晨、ACI 患者于入院后次日清晨空腹外周血 5 mL,6 000 r/min 离心后,取上清液,置于 -70 °C 冰箱中保存待检。

1.2.2 检测血清 FABP4、GRP78、FOXO1 水平 使用 FABP4 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(货号:ml064257,上海酶联生物科技有限公司),GRP78、FOXO1 ELISA 试剂盒(货号:CB11153-Hu、CB14998-Hu,上海科艾博生物技术有限公司),配置反应体系,在多功能酶标仪 450 nm 处,检测所有研究对象血清 FABP4、GRP78、FOXO1 水平。

1.2.3 随访 所有 ACI 患者出院后均进行 3 个月的随访,采用改良 Rankin 量表(mRS)评分^[8]评估患者的预后情况,<3 分者纳入预后良好组,≥3 分者纳入预后不良组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数

据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 FABP4、GRP78、FOXO1 单独及联合检测对 ACI 患者预后不良的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组与 ACI 组血清 FABP4、GRP78、FOXO1 水平比较 ACI 组血清 FABP4、GRP78 水平均高于对照组,FOXO1 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 预后良好组和预后不良组临床资料比较 预后良好组纳入 92 例,预后不良组纳入 56 例。预后不良组年龄、梗死灶面积均大于预后良好组,FABP4、GRP78 水平均高于预后良好组,FOXO1 水平低于预后良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者预后不良的影响因素 以 ACI 患者预后为因变量(预后不良=1,预后良好=0),以年龄、梗死灶面积、FABP4、GRP78、

FOXO1(均为连续变量,原值输入)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,FABP4、GRP78、FOXO1、年龄、梗死灶面积是 ACI 患者预后不良的影响因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 1 对照组与 ACI 组血清 FABP4、GRP78、FOXO1 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	FABP4	GRP78	FOXO1
对照组	148	14.62±3.84	62.18±10.35	19.46±3.65
ACI 组	148	24.57±4.25	94.76±11.68	15.29±3.48
<i>t</i>		-21.133	-25.398	10.059
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 FABP4、GRP78、FOXO1 单独及联合检测对 ACI 患者预后不良的预测价值 以预后良好组为阴性样本,以预后不良组为阳性样本绘制 ROC 曲线,结果显示,血清 FABP4、GRP78、FOXO1 单独及联合预测 ACI 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.795、0.819、0.784、0.927;3 项联合预测 ACI 患者预后不良的 AUC 优于血清 FABP4、GRP78、FOXO1 各自单独预测($Z_{\text{联合检测-FABP4}} = 3.909, Z_{\text{联合检测-GRP78}} = 3.171, Z_{\text{联合检测-FOXO1}} = 4.494, P < 0.05$)。见表 4。

表 2 预后良好组和预后不良组临床资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别		BMI (kg/m ²)	糖尿病		冠心病	
			男	女		有	无	有	无
预后良好组	92	58.74±6.13	53(57.61)	39(42.39)	22.74±3.24	24(26.09)	68(73.91)	19(20.65)	73(79.35)
预后不良组	56	62.96±6.54	32(57.14)	24(42.86)	22.89±3.26	19(33.93)	37(66.07)	16(28.57)	40(71.43)
<i>t</i> / χ^2		-3.960	0.003		-0.273	1.038		1.209	
<i>P</i>		<0.001	0.957		0.786	0.308		0.272	

组别	<i>n</i>	高血压		梗死灶面积 (cm ²)	FABP4 (ng/mL)	GRP78 (ng/mL)	FOXO1 (ng/mL)
		有	无				
预后良好组	92	29(31.52)	63(68.48)	1.81±0.46	22.42±3.97	88.76±11.28	16.85±3.42
预后不良组	56	21(37.50)	35(62.50)	2.13±0.48	28.10±4.72	104.62±12.54	12.74±3.27
<i>t</i> / χ^2		0.556		-4.037	-7.852	-7.950	7.208
<i>P</i>		0.456		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者预后不良的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
年龄	0.701	0.256	7.490	0.006	2.016	1.220~3.328
梗死灶面积	0.387	0.159	5.913	0.015	1.473	1.078~2.010
FABP4	1.150	0.336	11.707	0.001	3.158	1.634~6.099
GRP78	1.057	0.315	11.269	0.001	2.878	1.553~5.338
FOXO1	-0.362	0.112	10.470	0.001	0.696	0.558~0.867

表 4 血清 FABP4、GRP78、FOXO1 单独及联合检测对 ACI 患者预后不良的预测价值

项目	AUC	AUC 的 95%CI	最佳截断值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	P
FABP4	0.795	0.721~0.857	23.38 ng/mL	80.36	65.22	0.456	<0.001
GRP78	0.819	0.747~0.877	102.23 ng/mL	76.79	80.43	0.572	<0.001
FOXO1	0.784	0.709~0.847	14.45 ng/mL	78.57	64.13	0.427	<0.001
3 项联合	0.927	0.872~0.963	—	73.21	95.65	0.689	<0.001

注：—表示无数据。

3 讨 论

ACI 是最常见的脑卒中类型, 占所有脑卒中的 60.00%~80.00%, 是全球成人发病和死亡的主要原因^[9]。尽管我国在疾病防治方面做出了巨大努力, 但 ACI 的发病率仍然很高, 国内脑卒中流行病学调查结果显示, 脑卒中的发病率、致残率和病死率分别为 0.25%、1.11% 和 0.12%。ACI 表现为缺血和缺氧引起的脑组织坏死, 治疗后的病死率或致残率仍然很高, 严重危害人类健康^[10]。因此, 迫切需要寻找与 ACI 预后相关的生物标志物, 预测 ACI 患者预后不良的风险, 提高 ACI 患者生存率。

FABP4 是一种典型的细胞内脂质伴侣, 主要表达于分化的脂肪细胞和巨噬细胞中, 广泛分布于多种器官和组织中, 是脂质代谢和炎症反应的关键递质^[11]。RODRÍGUEZ-CALVO 等^[12]发现, 2 型糖尿病合并心力衰竭患者血清 FABP4 水平明显升高, 在 2 型糖尿病代谢中, 心肌细胞产生代谢能量的底物, 从葡萄糖切换为脂肪酸, 导致活性氧产生, 心肌细胞的氧化应激增强, 进而导致心脏收缩性降低和心脏反应适应不良, FABP4 可以通过氧化应激调节直接影响疾病, 可作为 2 型糖尿病合并心力衰竭患者死亡的独立预测因子。ZHU 等^[13]发现, 心脏纤维化模型小鼠心室组织 FABP4 信使核糖核酸和蛋白质表达水平均明显升高, 采用 FABP4 抑制剂治疗 4 周后小鼠心脏结构和功能具有明显改善, FABP4 抑制剂通过抑制小鼠心脏和全身炎症反应, 减少胶原蛋白沉积, 抑制脑室组织炎症因子的表达, 减轻心脏纤维化, 可以作为治疗心脏纤维化的靶标和心脏纤维化的诊断生物标志物。YANG 等^[14]发现, FABP4 作为一种脂肪细胞脂肪酸结合蛋白可通过促进神经炎症反应, 加剧血脑屏障破坏而介导脑缺血或再灌注损伤。本研究结果显示, 与对照组比较, ACI 组血清 FABP4 水平升高, 预后不良组 FABP4 水平高于预后良好组, 提示 FABP4 可能会促进神经炎症反应、氧化应激、心脏纤维化等过程, 与 ACI 的发生和 ACI 患者预后不良相关。

GRP78 通过靶向错误折叠蛋白质并促进蛋白质组装帮助蛋白质正确折叠, 在应激条件下, GRP78 被转移到细胞表面, 与各种配体结合并触发不同的细胞

内途径, 参与多种生理和病理进程^[15]。ZHAO 等^[16]发现, 心力衰竭患者血清 GRP78 水平明显高于健康对照者, 且随患者病情的严重程度加重而升高, 内质网应激导致流入内质网的蛋白质减少。GRP78 基因表达增加, 可以减轻未折叠蛋白负荷增加的影响, GRP78 可以作为心力衰竭患者的血清生物标志物, 以确定疾病的严重程度和患者预后。XU 等^[17]发现, 系统性红斑狼疮患者脑脊液 GRP78 水平明显升高, GRP78 可以通过下游信号通路激活小胶质细胞, 产生更多的促炎性细胞因子, 促进小胶质细胞的迁移和吞噬, 且抑制 GRP78 的表达可以减轻神经炎症和认知障碍, GRP78 通过干扰神经元-小胶质细胞间的交互作用在神经精神疾病中发挥致病作用。WU 等^[18]发现, 香叶醇能有效降低 GRP78 在内的多种内质网应激相关蛋白的表达, 减轻脑缺血再灌注损伤后脑梗死及病理性损伤。本研究结果显示, 与对照组比较, GRP78 水平在 ACI 组中升高, 预后不良组 GRP78 水平高于预后良好组, 提示 GRP78 可能通过调控内质网应激促进神经炎症因子的释放, 与 ACI 的疾病进展和 ACI 患者预后不良相关。

FOXO1 在维持体内平衡和适应环境变化方面发挥着关键作用, 通过影响免疫细胞的发育和功能, 在抑制炎症反应、控制细胞因子产生、保护造血干细胞免受氧化应激、调节角质形成细胞功能、修复上皮功能屏障等多个方面发挥重要作用^[19]。ZHU 等^[20]发现, 提高 FOXO1 的表达可以抑制心脏缺血或再灌注损伤中的氧化应激, 并增强自噬, 对动脉粥样硬化疾病发挥保护作用。罗强等^[21]发现, ACI 静脉溶栓治疗后预后不良患者 FOXO1 水平明显降低, 其水平对预测患者治疗后预后不良具有较高的预测价值。本研究结果显示, 与对照组比较, FOXO1 水平在 ACI 组中降低, 预后不良组血清 FOXO1 水平低于预后良好组, 提示 FOXO1 可能通过抑制炎症反应、氧化应激、增强自噬等过程, 对 ACI 具有保护作用。本研究 ROC 曲线分析结果显示, 血清 FABP4、GRP78、FOXO1 联合预测 ACI 患者预后不良的效能优于单独预测, 提示可采取 3 项联合检测提高对 ACI 患者预后不良的诊断效能。有研究表明, 年龄、梗死灶面积与 ACI 的发生、病情和预后相关^[22]。本研究多因素

Logistic 回归分析结果显示,年龄、梗死灶面积、FABP4、GRP78、FOXO1 是 ACI 患者预后不良的影响因素,提示临床医生应密切关注患者年龄、梗死灶面积、FABP4、GRP78、FOXO1 等因素,及时采取干预措施,改善 ACI 患者预后。

综上所述,ACI 患者血清 FABP4、GRP78 水平升高,FOXO1 水平降低;3 项联合检测对 ACI 患者预后不良具有较高的预测价值,FABP4、GRP78、FOXO1 可作为预测 ACI 患者预后不良的血清生物学标志物。但 FABP4、GRP78、FOXO1 参与 ACI 疾病进展的具体机制仍需进一步探究。

参考文献

- [1] MO Z H, TANG C G, LI H Q, et al. Eicosapentaenoic acid prevents inflammation induced by acute cerebral infarction through inhibition of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Life Sci*, 2020, 242: 117133.
- [2] SHAO Y J, ZHANG Y, WU R R, et al. Network pharmacology approach to investigate the multitarget mechanisms of Zhishi rhubarb soup on acute cerebral infarction [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 1394-1406.
- [3] PU Y T, LI S Y, WANG L X, et al. Association between high-sensitivity C-reactive protein and prognosis of patients with acute cerebral infarction[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18: 1771-1778.
- [4] PRENTICE K J, SAKSI J, HOTAMISLIGIL G S. Adipokine FABP4 integrates energy stores and counterregulatory metabolic responses[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(4): 734-740.
- [5] AL ZAIDI M, MARGGRAF V, REPGES E, et al. Relevance of serum levels of the endoplasmic reticulum stress protein GRP78 (glucose-regulated protein 78 kDa) as biomarker in pulmonary diseases [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2023, 28(3): 333-341.
- [6] ADIGUZEL D, CELIK-OZENCI C. FoxO1 is a cell-specific core transcription factor for endometrial remodeling and homeostasis during menstrual cycle and early pregnancy[J]. *Hum Reprod Update*, 2021, 27(3): 570-583.
- [7] 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 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [8] 刘志薇, 张振香, 梅永霞, 等. 脑卒中患者配偶照顾者抑郁症状潜在类别分析及影响因素[J]. *军事护理*, 2023, 40(4): 56-59.
- [9] LIU L Y, BEN X Y, LI C, et al. The clinical characteristics of acute cerebral infarction patients with thalassemia in a tropic area in China[J]. *Transl Neurosci*, 2023, 14(1): 20220290.
- [10] YANG P X, RONG A N, WANG T, et al. Effect of cluster nursing on recovery effect and hospitalization time of

patients with acute cerebral infarction after thrombectomy[J]. *J Multidiscip Healthc*, 2022, 15: 2503-2510.

- [11] LIU S J, WU D, FAN Z Y, et al. FABP4 in obesity-associated carcinogenesis: novel insights into mechanisms and therapeutic implications[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 973955.
- [12] RODRÍGUEZ-CALVO R, GRANADO-CASAS M, PÉREZ-ZMONTES DE OCA A, et al. Fatty acid binding proteins 3 and 4 predict both all-cause and cardiovascular mortality in subjects with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(3): 645.
- [13] ZHU X, ZHANG X G, CONG X P, et al. Inhibition of FABP4 attenuates cardiac fibrosis through inhibition of NLRP3 inflammasome activation[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2022, 25(10): 1260-1266.
- [14] YANG S L, XU D K, ZHANG D H, et al. Levofloxacin alleviates blood-brain barrier disruption following cerebral ischemia and reperfusion via directly inhibiting A-FABP [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 963: 176275.
- [15] HERNANDEZ I, COHEN M. Linking cell-surface GRP78 to cancer: from basic research to clinical value of GRP78 antibodies[J]. *Cancer Lett*, 2022, 524: 1-14.
- [16] ZHAO X C, ZHANG D Q, SONG R J, et al. The clinical significance of circulating glucose-regulated protein 78, caspase-3, and C/EBP homologous protein levels in patients with heart failure[J]. *Heliyon*, 2023, 9(2): e13436.
- [17] XU J Y, YANG C S, ZENG S Y, et al. Disturbance of neuron-microglia crosstalk mediated by GRP78 in Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 150.
- [18] WU Y, FAN X M, CHEN S, et al. Geraniol-Mediated suppression of endoplasmic reticulum stress protects against cerebral ischemia-reperfusion injury via the PERK-ATF4-CHOP pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 544.
- [19] GRAVES D T, MILOVANOVA T N. Mucosal immunity and the FOXO1 transcription factors[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2530.
- [20] ZHU Z S, LI J Y, ZHANG X R. Salidroside protects against ox-LDL-induced endothelial injury by enhancing autophagy mediated by SIRT1-FoxO1 pathway[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 111.
- [21] 罗强, 付晴, 胡梅霞. 血清 miR-15a-5p、FOXO1 表达与急性脑梗死静脉溶栓治疗后预后的相关性分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(9): 1050-1053.
- [22] 吴璇, 张新江, 段作伟. 急性脑梗死患者合并颅内未破裂动脉瘤的危险因素及早期预后分析[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(4): 288-297.