doi:10.11659/jjssx.02E025127

·临床研究·

急性分水岭脑梗死血清KLF4、OLFM-2水平及其与血管内支架植入术后再狭窄的关系

李 阔[1],王丽轩[1],张传锁[2],王晓璇[1],王汝月[3] (1.沧州市中心医院脑血管病二科,河北 沧州 061000;2.沧州市中心医院放射介入科,河北 沧州 061000;3.沧州市中心医院科研处,河北 沧州 061000)

[摘 要] **目的** 探讨急性分水岭脑梗死(ACWI)患者血清锌指样转录因子4(KLF4)、嗅素蛋白-2(OLFM-2)水平及其与血管内支架植入术后支架内再狭窄(ISR)的关系。**方法** 选取2023年1月至2024年1月本院收治的187例ACWI患者作为研究对象(ACWI组),其中根据ISR发作情况将患者分为ISR组(75例)、非ISR组(112例)。另随机选取同期在本院体检中心检查的150例健康体检者作为对照组。比较ACWI组患者与对照组受试者、ISR组与非ISR组患者的临床资料及血清KLF4、OLFM-2水平。多因素*Logistic*回归分析影响ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的相关因素。受试者工作特征(*ROC*)曲线分析血清KLF4、OLFM-2对ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的预测价值。**结果** ACWI组患者血清KLF4水平低于对照组($P<0.05$),OLFM-2水平高于对照组($P<0.05$)。ISR组患者血清KLF4水平低于非ISR组,OLFM-2水平、术前NIHSS评分、LDL-C水平高于非ISR组($P<0.05$)。多因素*Logistic*回归分析显示,校正术前NIHSS评分后,KLF4是ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的保护因素($P<0.05$),OLFM-2是ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的危险因素($P<0.05$)。血清KLF4、OLFM-2单独及联合预测ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的曲线下面积(*AUC*)分别为0.827、0.786、0.893,二者联合预测的*AUC*优于KLF4、OLFM-2单独预测($Z_{KLF4}=3.236$、$Z_{OLFM-2}=3.713$,$P<0.05$)。**结论** ACWI患者血管内支架植入术后血清KLF4水平降低,OLFM-2水平升高,与术后ISR发生相关。

[关键词]急性分水岭脑梗死;锌指样转录因子4;嗅素蛋白-2;支架内再狭窄;血管内支架植入术
[中图分类号]R743 [文献标志码]A [收稿日期]2025-02-25

Serum KLF4 and OLFM-2 levels in acute cerebral watershed infarction and their relationship with in-stent restenosis after endovascular stent implantation

LI Kuo[1], WANG Li-xuan[1], ZHANG Chuan-suo[2], WANG Xiao-xuan[1], WANG Ru-yue[3] (1.Second Department of Cerebrovascular Disease, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou Hebei 061000, China; 2. Department of Interventional Radiology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou Hebei 061000, China; 3.Office of Scientific Research, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou Hebei 061000, China)

Abstract: Objective To investigate the serum levels of kruppel-like factor 4 (KLF4) and olfactomedin-like 2 (OLFM-2) in patients with acute cerebral watershed infarction (ACWI) and their relationship with in-stent restenosis (ISR) after endovascular stent implantation. **Methods** A total of 187 ACWI patients admitted to our hospital from January 2023 to January 2024 were selected as the study subjects (the ACWI group). Among them, the patients were divided into the ISR group (75 cases) and the non-ISR group (112 cases) according to the occurrence of ISR. Another 150 healthy individuals who underwent physical examinations at the physical examination center of our hospital during the same period were randomly selected as the control group. The clinical data and serum KLF4 and OLFM-2 levels between the ACWI group and the control group, and between the ISR group and the non-ISR group. Multivariate *Logistic* regression was used to analyze the related factors affecting the occurrence of ISR after endovascular stent implantation in ACWI patients. *Receiver operating characteristic* (*ROC*) curve was used to analyze the predictive value of serum KLF4 and OLFM-2 for the occurrence of ISR after endovascular stent implantation in ACWI patients. **Results** The serum KLF4 level of patients in the ACWI group was lower than that in the control group ($P<0.05$), and the OLFM-2 level was higher than that in the control group ($P<0.05$). The serum KLF4 level of patients in the ISR group was lower than that in the non-ISR group, while the OLFM-2 level, preoperative NIHSS score, and LDL-C level were higher than those in the non-ISR group ($P<0.05$). Multivariate *Logistic* regression analysis showed that after adjusting for preoperative NIHSS score, KLF4 was a protective factor for the occurrence of ISR after endovascular stent implantation in ACWI patients ($P<0.05$), while OLFM-2 was a risk factor for the occurrence of ISR after endovascular stent implantation in ACWI patients ($P<0.05$). The *areas under the curve* (*AUC*) of serum KLF4 and OLFM-2 alone and in combination for predicting ISR after endovascular stent implantation in ACWI patients were 0.827, 0.786,

[基金项目]河北省2025年度医学科学研究课题计划项目(20251557)
[通信作者]李 阔,E-mail:pxxxhb@163.com

and 0.893, respectively. The *AUC* predicted by the combination of the two was better than that predicted by KLF4 and OLFM-2 alone (Z_{KLF4}=3.236, Z_{OLFM-2}=3.713, P<0.05). **Conclusion** The serum KLF4 levels decrease and OLFM-2 levels increase after endovascular stent implantation in ACWI patients, which is associated with the occurrence of postoperative ISR.

Keywords: acute cerebral watershed infarction; kruppel-like factor 4; olfactomedin-like 2; in-stent restenosis; endovascular stent implantation

急性分水岭脑梗死(acute cerebral watershed infarction,ACWI)是脑梗死的一种特殊亚型,常由血流动力学障碍、微栓塞引发。若错过黄金治疗时段,ACWI病情会急转直下进展为大面积脑梗死,严重影响患者的身体健康和生活质量[1-2]。血管内支架植入术具有创伤小、安全性高、并发症少的优点,但部分患者仍可能发生术后支架内再狭窄(in-stent restenosis,ISR)[3-4]。因此,探索与ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR相关的血清因子,并据此展开针对性治疗,对临床有效控制ISR的发生风险具有指导意义。锌指样转录因子4(kruppel-like factor 4,KLF4)是一种转录因子,在ISR患者血清中呈下调趋势,通过介导血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell,VSMC)中miR-92a表达水平抑制VSMC增殖、迁移[5]。嗅素蛋白-2(olfactomedin-like 2,OLFM-2)是一种多效性蛋白,参与血管重塑与VSMC分化。有研究发现,下肢动脉硬化闭塞症行血管内支架植入术后发生ISR的患者血清中OLFM-2水平明显升高,对预测术后ISR发生具有较高的临床价值[6]。然而,目前对于KLF4、OLFM-2与ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的关系尚不明确。因此,本研究分析ACWI患者血清KLF4、OLFM-2变化与血管内支架植入术后发生ISR的关系,以期为临床ACWI的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2023年1月至2024年1月本院接诊的187例ACWI患者的临床资料并纳入ACWI组,另随机选取同期在本院体检中心检查的150例健康体检者作为对照组。纳入标准:①符合ACWI指南的诊断标准[7];②经计算机断层扫描血管成像或核磁共振血管成像检查确诊;③发病时间<48 h;④首次发病;⑤发病前无精神、智力障碍。排除标准:①入院前1个月内存在严重感染或外科手术史;②合并脑出血;③伴血液系统、免疫系统疾病;④非动脉粥样硬化性血管病变引起的分水岭脑梗死;⑤合并恶性肿瘤。本研究经本院伦理委员会批准[批准号:2022-104-07(z)],患者对本研究内容知情并同意。

1.2 临床资料收集及血清KLF4、OLFM-2水平测定

收集患者的性别、年龄、体质量指数(body mass index,BMI)、美国国立卫生院卒中量表(national institute of health stroke scale,NIHSS)评分[8]、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、手术时间、甘油三酯(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)等临床资料。于ACWI组患者入院次日、对照组体检当日清晨采集空腹外周血,以2 000 r/min离心15 min(离心半径10 cm),收集血清,于-20 ℃保存,以备后续检测。应用酶联免疫吸附法测定血清KLF4、OLFM-2水平。

1.3 预后评价

术后随访6个月,根据头颅计算机断层扫描血管成像、核磁共振血管成像、数字减影血管造影检查结果,将ACWI组患者分为ISR组(原狭窄部位的再狭窄≥50%,75例)和非ISR组(原狭窄部位的再狭窄<50%,112例)[9]。

1.4 观察指标

比较ACWI组患者与对照组受试者的临床资料及血清KLF4、OLFM-2水平;比较ISR组与非ISR组患者的临床资料及血清KLF4、OLFM-2水平;评估血清KLF4、OLFM-2水平对ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的预测价值。

1.5 统计学分析

采用SPSS 26.0统计学软件处理数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验;偏态分布的计量资料以四分位间距[$M(Q_1,Q_3)$]表示,采用U检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用χ^2检验。单因素及多因素*Logistic*回归分析影响ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的相关因素,借助受试者工作特征(*receiver operating characteristic*,*ROC*)曲线分析血清KLF4、OLFM-2水平对ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的预测价值。P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACWI组与对照组临床资料及血清KLF4、OLFM-2水平比较

2组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史等临床资料比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。与对照组相

比，ACWI组患者血清KLF4水平下降（$P<0.05$），OLFM-2水平上升（$P<0.05$），见表1。

表1 ACWI组与对照组临床资料及血清KLF4、OLFM-2水平比较

临床指标		对照组（n=150）	ACWI组（n=187）	t/χ^2	P
年龄（岁）		61.45±9.62	62.84±10.15	1.279	0.202
性别[例(%)]	男	85(56.67)	102(54.55)	0.152	0.697
	女	65(43.33)	85(45.45)		
BMI（kg/m^2）		21.15±2.94	21.38±3.83	0.606	0.545
吸烟史[例(%)]		21(14.00)	33(17.65)	0.823	0.364
饮酒史[例(%)]		32(21.33)	30(16.04)	1.552	0.213
KLF4（pg/mL）		3.62±0.54	2.17±0.45	26.884	0.000
OLFM-2（ng/mL）		14.28±3.49	20.93±4.76	14.301	0.000

2.2 ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的单因素分析

与非ISR组相比，ISR组患者血清OLFM-2水平、术前NIHSS评分、LDL-C水平升高（$P<0.05$），血清KLF4水平下降（$P<0.05$）；2组患者年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、糖尿病、高血压、抗凝药物、TC、TG、HDL-C、心房颤动、脑梗死、手术时间、术后发生症状性颅内出血等临床资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），见表2。

表2 ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的单因素分析

临床指标		非ISR组（n=112）	ISR组（n=75）	$t/\chi^2/Z$	P
年龄（岁）		62.17±8.63	63.84±8.95	1.278	0.203
性别[例(%)]	男	59(52.68)	43(57.33)	0.393	0.531
	女	53(47.32)	32(42.67)		
BMI（kg/m^2）		21.24±3.36	21.59±3.52	0.685	0.494
吸烟史[例(%)]		16(14.29)	17(22.67)	2.171	0.141
饮酒史[例(%)]		14(12.50)	16(21.33)	2.602	0.107
糖尿病[例(%)]		18(16.07)	20(26.67)	3.114	0.078
高血压[例(%)]		23(20.54)	22(29.33)	1.903	0.168
抗凝药物[例(%)]	阿司匹林	71(63.39)	47(62.67)	0.045	0.978
	氯吡格雷	34(30.36)	23(30.67)		
	未用药	7(6.25)	5(6.67)		
术前NIHSS评分（分）		4(3,4)	6(5,6)	11.183	0.000
TC（mmol/L）		4.69±0.63	4.82±0.68	1.339	0.182
TG（mmol/L）		1.38±0.17	1.42±0.23	1.366	0.174
HDL-C（mmol/L）		1.12±0.16	1.08±0.15	1.718	0.088
LDL-C（mmol/L）		2.82±0.37	2.95±0.42	2.230	0.027
心房颤动[例(%)]		1(0.89)	4(5.33)	1.911	0.167
脑梗死[例(%)]		11(9.82)	13(17.33)	2.266	0.132
手术时间（min）		88.32±12.25	91.21±13.42	1.521	0.130
术后发生症状性颅内出血[例(%)]		2(1.79)	3(3.90)	0.182	0.669
KLF4（pg/mL）		2.32±0.31	1.95±0.27	8.416	0.000
OLFM-2（ng/mL）		19.65±2.68	22.84±2.95	7.660	0.000

2.3 ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的多因素*Logistic*回归分析

以ACWI患者血管内支架植入术后ISR发生情况为因变量（ISR=1，非ISR=0），以术前NIHSS评分、LDL-C、KLF4、OLFM-2为自变量，行多因素*Logistic*回归分析，结果显示，KLF4是ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的保护因素，术前NIHSS评分、OLFM-2是ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的危险因素（$P<0.05$），见表3。在校正术前NIHSS评分后，KLF4仍是ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的保护因素，OLFM-2仍是ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的危险因素（$P<0.05$），见表4。

表3 ISR发生的多因素*Logistic*回归分析（校正术前NIHSS评分前）

影响因素	B	SE	Waldχ^2	OR	95%CI	P
术前NIHSS评分	1.112	0.432	6.628	3.041	1.304~7.092	0.010
LDL-C	0.604	0.375	2.592	1.829	0.877~3.814	0.107
KLF4	−0.989	0.301	10.793	0.372	0.206~0.671	0.001
OLFM-2	1.205	0.427	7.961	3.336	1.445~7.704	0.005

表4 ISR发生的多因素*Logistic*回归分析（校正术前NIHSS评分后）

影响因素	B	SE	Waldχ^2	OR	95%CI	P
术前NIHSS评分	0.919	0.547	2.826	2.508	0.858~7.327	0.093
KLF4	−0.983	0.306	10.330	0.374	0.205~0.681	0.001
OLFM-2	1.198	0.430	7.768	3.315	1.427~7.700	0.005

2.4 血清KLF4、OLFM-2对ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的预测价值

以ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR为状态变量（ISR=1，非ISR=0），以血清KLF4、OLFM-2水平为检验变量，*ROC*曲线结果显示，血清KLF4、OLFM-2二者联合预测的曲线下面积（*area under the curve*，*AUC*）高于KLF4、OLFM-2单独预测（Z_{KLF4}=3.236，Z_{OLFM-2}=3.713，$P<0.05$），见表5、图1。

表5 血清KLF4、OLFM-2对ISR发生的预测价值

指标	*AUC*	截断值	敏感度	特异度	95%CI	约登指数
KLF4	0.827	2.07 pg/mL	0.787	0.759	0.765~0.878	0.546
OLFM-2	0.786	20.89 ng/mL	0.760	0.688	0.721~0.843	0.448
二者联合	0.893		0.841	0.839	0.840~0.934	0.679

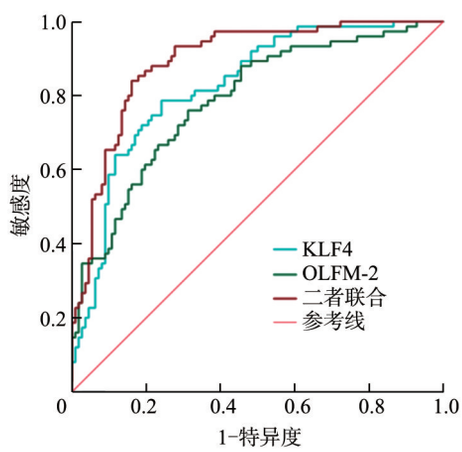


图1 血清KLF4、OLFM-2联合预测ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的*ROC*曲线

3 讨论

ACWI是一种缺血性脑血管疾病,是由于两个相邻动脉的交界处发生管腔狭窄或闭塞,诱发脑梗死,导致患者残疾或死亡。血管内支架植入术可有效改善缺血性脑卒中患者术后脑组织灌注及颈动脉狭窄程度,缓解缺血症状[10]。然而部分支架植入术后患者血管存在内皮损伤、新内膜增生和平滑肌细胞增殖等问题,影响支架植入术的治疗效果,导致ISR发生风险增加[11]。因此,探索与ACWI患者术后发生ISR的相关血清指标,可提前预测ISR的发生风险,对于改善患者预后具有临床意义。

研究发现,VSMC增殖是再狭窄的重要病理机制之一[12]。正常生理状态下,VSMC保持血管的张力、弹性,保障正常收缩功能[13]。植入支架后,局部刺激促使VSMC转化为合成型,促进细胞增殖、迁移并堆积至内膜,导致内膜增厚;此外,VSMC通过分泌胶原蛋白等基质,促进细胞外基质堆积,引发血管重构,增加了ISR的发生风险[12]。KLF4是一种保守的转录因子,在小胶质细胞、星形胶质细胞中表达,对缺血性脑卒中后脑损伤具有保护作用[14]。有研究发现,KLF4是有前途的心脑血管治疗靶点,其在内皮细胞中过表达可促进NO合成,增强内皮细胞血管形成,减轻氧化应激,从而改善平滑肌细胞功能,这些因素共同促进缺血区域的血流灌注[15]。Wang等[16]发现,在大脑中动脉闭塞小鼠模型中,骨髓间充质干细胞释放的外泌体KLF4通过靶向lncRNA-ZFAS1/FTO/Drp1通路,减少线粒体功能障碍及梗死范围,减轻神经元损伤。Zhang等[17]研究显示,缺血性脑卒中患者血清KLF4水平呈低表达,而高表达KLF4可通过调节血管炎症细胞黏附分子、核因子-κB、紧密连接蛋白表达减轻脑血管损伤。本研究结果显示,ACWI组患者血清KLF4水平低于对照组,提示血清KLF4水平与ACWI疾病存在相关性,可能参与ACWI的发生发展。王武帅等[18]研究显示,药物治疗通过上调野生小鼠KLF4水平,抑制肺动脉平滑肌细胞增殖与迁移,进而改善肺小动脉血管重塑和管腔狭窄。艾合顺等[19]研究发现,KLF4组大鼠内皮细胞增生低于模型组,NO浓度高于模型组,证实KLF4可通过正向调节内皮型-氧化氮合酶表达,增加血管中NO浓度,进而通过抑制血管内皮细胞增殖、迁移来抑制颈动脉损伤造成的血管狭窄。由此推测KLF4可能与术后ISR有关。故本研究观察ISR患者血清KLF4水平变化,发现ISR组低于非ISR组,且KLF4是ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的保护因素。提示血清KLF4水平变化与ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR有关,且水平越低,ISR的发生风险越高。分析原因为,ACWI患者血清KLF4水平降低,可能通过相关通路促进VSMC表型转化,引起VSMC增殖、迁移、去分化,分泌大量细胞外基质蛋白,调节血管损伤后新内膜增生,最终引起ISR的发生[20]。另外,本研究发现,血清KLF4水平对于ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的预测效能较优,当血清KLF4水平小于2.07 pg/mL时,提示患者术后发生ISR的可能性升高。

OLFM-2为含olfactomedin结构域蛋白质家族的一员,主要在神经元中表达,参与调节VSMC的表型转化,在血管重塑、修复中发挥重要作用[21]。Tang等[22]研究发现,OLFM-2可通过参与调节转化生长因子-β/Smad信号通路促进上皮间质转化,促进结直肠癌转移、侵袭。此外,Li等[23]发现术后ISR患者血清OLFM-2水平升高,与术后ISR严重程度呈正相关。由此推测,血清OLFM-2可能与术后ISR有关。本研究也发现,ACWI患者血清OLFM-2水平高于健康人群,ISR患者血清OLFM-2水平高于非ISR患者。提示血清OLFM-2水平与ACWI发病、术后ISR存在相关性。经多因素*Logistic*回归分析显示,OLFM-2是ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的危险因素,提示血清OLFM-2水平变化与ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR有关,其水平越高,ISR发生风险越高。分析其原因为,ACWI患者血清OLFM-2水平升高,可能通过促进VSMC增生,引起血管壁增厚,致使患者血管内支架植入术后血管腔面积缩小,最终引起ISR的发生[24]。另外,本研究发现,血清OLFM-2对ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的预测效能良好,当血清OLFM-2水平大于20.89 ng/mL时,提示患者术后发生ISR的风险较高。

本研究*ROC*曲线结果显示,血清KLF4、OLFM-2联合预测ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的敏感度与特异度均高于单一指标预测,提示二者联合预测ACWI患者血管内支架植入术后发生ISR的效能更高。

综上,ACWI患者血管内支架植入术后血清KLF4表达水平较低,OLFM-2表达水平较高,与术后ISR的发生有关。此外,联合检测KLF4、OLFM-2对术后ISR发生具有一定的预测价值,可为临床识别高危患者、制定个体化诊疗方案提供依据。但本研究纳入病例数较少、随访时间较短,ACWI患者血管内支架植入术后ISR相关因素纳入较少,未来仍需要扩大样本量、联合多中心开展研究,并延长随访时间,获取更多ACWI患者相关数据,以验证本研究结果。

[参考文献]

[1] Zhang P, Xu C, Liu Z, et al. Unleashing the therapeutic power of verteporfin-eluting stents: modulating YAP signaling to combat carotid artery restenosis and cerebral watershed infarction [J]. Mol Cell Biochem, 2024, 22(1): 1-6. doi: 10. 1007/s11010-024-05160-4.

[2] 秦保健,李 琳,唐荣盛,等. 丁苯酞联合尤瑞克林对分水岭脑梗死急性期患者神经、血管内皮功能及血液流变学的影响[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(3): 353-356. doi: 10. 3969/j. issn. 1673-6966. 2022. 03. 019

[3] Zhang G, Zhu Y, Ling Y, et al. Endovascular treatment of acute ischemic stroke due to isolated proximal posterior artery occlusion [J]. Front Surg, 2022, 9(1): 919509-919513. doi: 10. 1136/jnis-2025-SNIS. 14.

[4] Giustino G, Colombo A, Camaj A, et al. Coronary in-stent restenosis: JACC state-of-the-art review[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(4): 348-372. doi: 10. 1016/j. jacc. 2022. 05. 017.

[5] Jiang F, Zhang B, Zhang X, et al. miRNA-92a inhibits vascular smooth muscle cell phenotypic modulation and may help prevent in-stent restenosis [J]. Mol Med Rep, 2023, 27(2): 40-48. doi: 10. 3892/mmr. 2023. 12927.

[6] 卫飞鹏,王国壮. 血清OLFM-2、ET-1、sTREM-1预测下肢动脉硬化闭塞症患者支架植入术后血管再发狭窄的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(15): 1844-1848. doi: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2024. 15. 010.

[7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. 中华神经科杂志, 2010,43(2):146-153. doi:10. 3969/j. issn. 1007-9572. 2011. 35. 004.

[8] Chalos V, van der Ende NAM, Lingsma HF, et al. National institutes of health dtroke scale: an alternative primary outcome measure for trials of acute treatment for ischemic stroke[J]. Stroke, 2020, 51(1): 282-290. doi: 10. 1161/STROKEAHA. 119. 026791.

[9] Azova M, Timizheva K, Ait Aissa A, et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system as risk factors for the development of in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease[J]. Biomolecules, 2021, 11(5): 763-775. doi: 10. 3390/biom11050763.

[10] 李致文,许英冬,魏玉清. 颈动脉支架植入术后缺血性脑卒中患者脑组织灌注神经影像学及相关因子变化[J]. 中国实用神经疾病杂志,2024,27(7):878-882. doi:10. 12083/SYSJ. 231329.

[11] Megaly M, Alani F, Cheng CI, et al. Risk factors for the development of carotid artery in-stent restenosis: multivariable analysis [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2021, 24(1): 65-69. doi: 10. 1016/j. carrev. 2020. 09. 005.

[12] Ma H, Dong A. Dysregulation of lncRNA SNHG1/miR-145 axis affects the biological function of human carotid artery smooth muscle cells as a mechanism of carotid artery restenosis[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(5): 423-431. doi: 10. 3892/etm. 2021. 9867.

[13] Chen R, McVey DG, Shen D, et al. Phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis[J]. J Am Heart Assoc, 2023, 12(20): e031121-e031128. doi: 10. 1161/JAHA. 123. 031121.

[14] Wang C, Li L. The critical role of KLF4 in regulating the activation of A1/A2 reactive astrocytes following ischemic stroke [J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 44-49. doi: 10. 1186/s12974-023-02742-9.

[15] Li K, Zhang C, Wang LX, et al. KLF4′s role in regulating nitric oxide production and promoting microvascular formation following ischemic stroke[J]. Nitric Oxide, 2024, 154(1): 86-104. doi: 10. 1016/j. niox. 2024. 11. 004.

[16] Wang QS, Xiao RJ, Peng J, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal KLF4 alleviated ischemic stroke through inhibiting N6-methyladenosine modification level of Drp1 by targeting lncRNA-ZFAS1[J]. Mol Neurobiol, 2023, 60(7): 3945-3962. doi: 10. 1007/s12035-023-03301-2.

[17] Zhang X, Wang L, Han Z, et al. KLF4 alleviates cerebral vascular injury by ameliorating vascular endothelial inflammation and regulating tight junction protein expression following ischemic stroke [J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 107-113. doi: 10. 1186/s12974-020-01780-x.

[18] 王武帅,胡 陶,杨 耀,等. 薄荷醇对低压低氧诱导小鼠肺动脉高压的作用及机制研究[J]. 中国药理学通报, 2024, 40(1): 62-69. doi: 10. 12360/CPB202307069

[19] 艾合顺,孙忠东,任冠桦,等. Krüppel样因子4基因修饰的间充质干细胞抑制颈动脉再狭窄的研究[J]. 中华实验外科杂志, 2024, 41(5): 929-931. doi: 10. 3760/cma. j. cn421213-20230905-01321.

[20] He L, Gao K, Liu H, et al. Smooth muscle cell-specific knockout of interferon gamma (IFN-γ) receptor attenuates intimal hyperplasia via STAT1-KLF4 activation[J]. Life Sci, 2021, 25(1): 119651-119658. doi: 10. 1016/j. lfs. 2021. 119651.

[21] Bertran L, Jorba-Martin R, Barrientos-Riosalido A, et al. New insights of OLFM2 and OLFM4 in gut-liver axis and their potential involvement in nonalcoholic fatty liver disease [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(13): 7442-7448. doi: 10. 3390/ijms23137442.

[22] Tang Y, Liu Y, Wang X, et al. OLFM2 promotes epithelial-mesenchymal transition, migration, and invasion in colorectal cancer through the TGF-β/Smad signaling pathway[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 204-211. doi: 10. 1186/s12885-024-11925-3.

[23] Li H, Gui H, Yuan G, et al. Increased plasma olfactomedin 2 after interventional therapy is a predictor for restenosis in lower extremity arteriosclerosis obliterans patients[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2018, 78(4): 269-274. doi: 10. 1080/00365513. 2018. 1452287.

[24] Maguire EM, Xiao Q. Noncoding RNAs in vascular smooth muscle cell function and neointimal hyperplasia[J]. FEBS J, 2020, 287(24): 5260-5283. doi: 10. 1111/febs. 15357.

(编辑:贺绍梅)