

## 动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者 TGF- $\beta$ /Smads 信号转导通路与 认知功能障碍的关系

黄毅<sup>1)</sup>, 黄永健<sup>1)</sup>, 麦玲<sup>2)</sup>, 罗婷<sup>3)</sup>

(1) 崇左市人民医院神经外科; 2) 手术麻醉科; 3) 供给室, 广西 崇左 532200)

**[摘要]** **目的** 探讨动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH)患者外周血内转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )/苏氨酸激酶受体(threonine kinase receptors, Smads) 信号转导通路相关因子与认知功能障碍的关系。**方法** 回顾性选取 2018 年 10 月至 2022 年 3 月崇左市人民医院收治的 100 例 aSAH 患者的临床资料, 根据患者蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment scale, MoCA)评分分组, 其中存在认知功能障碍 54 例, 无认知功能障碍 46 例。比较 2 组临床资料、外周血 TGF- $\beta$ 、Smad1、Smad3 及 Smad7 mRNA 表达水平; 多因素分析通路相关因子与 aSAH 患者认知功能障碍的关系; 采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)评估通路相关因子对 aSAH 患者认知功能障碍的预测价值。**结果** 认知功能障碍组患者外周血 TGF- $\beta$ 、Smad1、Smad3、Smad7 mRNA 表达水平较无认知功能障碍组高( $P < 0.05$ ); 多因素显示, 通路相关因子与 aSAH 患者认知功能障碍显著相关( $P < 0.05$ ); ROC 显示, 通路相关因子联合预测 aSAH 患者认知功能障碍的曲线下面积(area under the curve, AUC)优于单独预测( $P < 0.05$ )。**结论** aSAH 患者外周血内 TGF- $\beta$ /Smads 信号转导通路相关因子高表达, 提示该通路可能与患者认知功能障碍有关。

**[关键词]** 动脉瘤性蛛网膜下腔出血; TGF- $\beta$ /Smads 信号转导通路; 认知功能障碍

**[中图分类号]** R651.19 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)03-0127-06

## Relationship between TGF- $\beta$ /Smads Signaling Pathway and Cognitive Dysfunction in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage

HUANG Yi<sup>1)</sup>, HUANG Yongjian<sup>1)</sup>, MAI Ling<sup>2)</sup>, LUO Ting<sup>3)</sup>

(1) Dept. of Neurosurgery; 2) Dept. of Surgical Anesthesiology; 3) Supply Room, Chongzuo  
Guangxi 532200, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between factors related to the transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ )/Threonine kinase receptors (Smads) signaling pathway and cognitive dysfunction in peripheral blood of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). **Methods** The clinical data of 100 patients with aSAH admitted to Chongzuo City People's Hospital from October 2018 to March 2022 were retrospectively selected and grouped according to the patients' Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) scores, including 54 cases with cognitive dysfunction and 46 cases without cognitive dysfunction. The clinical data, peripheral blood TGF- $\beta$ , Smad1, Smad3, and Smad7 mRNA expression levels of the two groups were compared. The relationship between pathway-related factors and cognitive dysfunction in patients with aSAH was analyzed in a

**[收稿日期]** 2023-12-05

**[基金项目]** 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20200984)

**[作者简介]** 黄毅(1983~), 男, 广西贵港人, 在职硕士研究生, 副主任医师, 主要从事出血性脑血管疾病、重型颅脑外伤研究工作。

**[通信作者]** 黄永健, E-mail: doushishees8@21cn.com

multifactorial manner. The predictive value of pathway-related factors for cognitive dysfunction in aSAH patients was assessed using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Peripheral blood TGF- $\beta$ , Smad1, Smad3, and Smad7 mRNA expression levels were higher in the cognitively impaired group than in the group without cognitive impairment ( $P < 0.05$ ). Multifactorial showed that pathway-related factors were significantly associated with cognitive impairment in patients with aSAH ( $P < 0.05$ ). The ROC showed that the area under the curve (AUC) of pathway-related factors jointly predicted cognitive dysfunction in patients with aSAH was superior to that predicted alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The high expression of factors related to the TGF- $\beta$ /Smads signaling pathway in the peripheral blood of aSAH patients suggests that this pathway may be associated with cognitive dysfunction in patients.

[**Key words**] Aneurysmal subarachnoid hemorrhage; TGF- $\beta$ /Smads signaling pathway; Cognitive dysfunction

动脉瘤性蛛网膜下腔出血 (aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 是脑血管疾病常见并发症, 具有较高致残率、病死率, 据相关资料显示, aSAH 病死率高达 45%, 约 30% 幸存患者中伴有不同程度的认知功能障碍, 严重影响患者生命健康、生活质量<sup>[1-3]</sup>。转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ )/苏氨酸激酶受体 (serine-threonine kinase receptors, Smads) 信号转导通路可调控多种细胞生长分化、凋亡、周期等生物学过程, 对维持机体正常发育、动态平衡具有重要作用<sup>[4-5]</sup>。既往研究显示, TGF- $\beta$  1 与 aSAH 发生发展密切相关, 并与患者慢性脑积水形成显著有关<sup>[6]</sup>, 但关于 TGF- $\beta$ /Smads 信号转导通路对患者认知功能障碍的研究尚未报道。本研究通过选取崇左市人民医院 100 例 aSAH 患者, 检测患者外周血内 TGF- $\beta$ /Smads 信号转导通路相关因子表达, 并分析其与认知功能障碍的关系, 旨在为临床研究 aSAH 提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

纳入标准<sup>[7]</sup>: 经 CT、MRI 等检查确诊 aSAH; 均为单个病灶; 均为首次发生蛛网膜下腔出血; 临床资料详细完整。排除标准: aSAH 前即存在认知功能障碍者; 合并颅内占位病变; 血液系统疾病; 严重肝肾等功能衰竭; 近 1 a 内服用过认知功能障碍药物。本研究经崇左市人民医院医学伦理委员会审核批准 (201802012)。

根据上述纳入、排除标准回顾性选取 2018 年 10 月至 2022 年 3 月崇左市人民医院收治的 100 例 aSAH 患者的临床资料进行研究, 其中男 57 例, 女 43 例; 年龄 21 ~ 83 (53.99  $\pm$  13.80) 岁; 动脉瘤大小 2.5 ~ 9.3 (6.48  $\pm$  1.43) mm; 基础疾病:

10 例糖尿病, 26 例高血压; 19 例烟酒史; Hunt-Hess 分级<sup>[8]</sup>: 1 ~ 2 级 86 例, 3 ~ 4 级 14 例; 改良 FISHER 分级<sup>[9]</sup>: 1 ~ 2 级 71 例, 3 ~ 4 级 29 例; 动脉瘤位置: 前循环 87 例, 后循环 13 例。

### 1.2 认知功能障碍评估标准

出血后 3 个月, 由经过专业培训的神内科医师采用蒙特利尔认知评估量表 (montreal cognitive assessment scale, MoCA) 评估患者认知功能<sup>[10]</sup>, 主要包括执行功能、记忆力、语言、视功能技能、抽象思维、注意力、计算和定向力 8 个领域, 总分 30 分,  $\geq 26$  分为正常, 即无认知功能障碍 ( $n = 46$ );  $< 26$  分存在认知功能障碍 ( $n = 54$ )。

### 1.3 实时荧光定量 PCR 法检测 TGF- $\beta$ 、Smad1、Smad3、Smad7 mRNA 水平

入组时, 取 2 组患者静脉血, 与 1 mL TRIzol 试剂 (赛默飞世尔) 混合, 用于抽提总 RNA, 检测其浓度、纯度, 利用 Prime Script RT 试剂盒 (赛默飞世尔) 合成 cDNA, 并以 cDNA 为模板, 用 Premix Ex Taq 试剂盒 (赛默飞世尔) 于 ABI 7500 PCR 仪 (赛默飞世尔) 上进行扩增反应, 反应体系为 5.0  $\mu$ L SYBR Green Mix, 1.0  $\mu$ L cDNA, 上、下游引物各 0.8  $\mu$ L, ddH<sub>2</sub>O 补足至 20.0  $\mu$ L。采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算 TGF- $\beta$ 、Smad1、Smad3、Smad7 mRNA 表达水平。引物由上海吉玛设计合成, 序列见表 1。

### 1.4 观察指标

(1) 统计 2 组临床资料, 包括性别、年龄、受教育年限、糖尿病、高血压、烟酒史、Hunt-Hess 分级、改良 FISHER 分级、动脉瘤大小与位置、治疗方式、术后血性脑脊液引流方式及并发症发生率; (2) 比较 2 组患者外周血 TGF- $\beta$ 、Smad1、Smad3、Smad7 mRNA 表达水平; (3) 分析 TGF- $\beta$ 、Smad1、Smad3、Smad7 mRNA 与 aSAH 患者认知功能障碍的关系; (4) 采用受试者工作特征曲线 (receiver operating characteristic,

表1 引物序列  
Tab.1 Primer sequences

基因	引物
TGF-β mRNA	上游: 5'-GACACCAACTACTGCTTCA-3' 下游: 5'-ATCCAGGCTCCAGATGTAA-3'
Smad1 mRNA	上游: 5'-ATGAATGTGACCAGCTTGTTT-3' 下游: 5'-CTGCTTGAACCAAATGGGAA-3'
Smad3 mRNA	上游: 5'-GGGCCTACTGTCCAATGTCA-3' 下游: 5'-CCCAATGTGTCGCCTTGTA-3'
Smad7 mRNA	上游: 5'-GGCCGGATCTCAGGCATTC-3' 下游: 5'-TTGGGTATCTGGAGTAAGGAGG-3'
GAPDH	上游: 5'-CCTGCCAAGTATGATGAGAT-3' 下游: 5'-AGTGTCTGCTGTTGAAGTC-3'

ROC)分析 TGF-β、Smad1、Smad3、Smad7 mRNA 对 aSAH 患者认知功能障碍的预测价值。

1.5 统计学处理

所有数据采用 Excel 2016 收集整理, 并用统计学 SPSS 24.0 软件处理, 计数资料用  $n(\%)$  表示,  $\chi^2$  检验; 符合正态分布的计量资料用  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 2 组间比较采用独立样本  $t$  检验; Logistic 进行多因素分析; 采用 ROC 曲线评估 TGF-β、Smad1、Smad3、Smad7 mRNA 对 aSAH 患者认知功能障碍的预测价值。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床资料比较

2 组性别、年龄、受教育年限、糖尿病、高血压、烟酒史、Hunt-Hess 分级、改良 FISHER 分级、动脉瘤大小与位置、治疗方式、术后血性

脑脊液引流方式及并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

2.2 2 组 TGF-β /Smads 信号转导通路相关因子表达比较

认知功能障碍组患者外周血 TGF-β、Smad1、Smad3、Smad7 mRNA 表达水平较无认知功能障碍组高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

2.3 TGF-β /Smads 信号转导通路相关因子与 aSAH 患者认知功能障碍的关系

以 aSAH 患者有无认知功能障碍为因变量, TGF-β、Smad1、Smad3、Smad7 mRNA 为自变量, 赋值情况见表 4, Logistic 回归分析显示, TGF-β、Smad1、Smad3、Smad7 mRNA 与 aSAH 患者认知功能障碍独立相关 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

2.4 TGF-β /Smads 信号转导通路相关因子预测 aSAH 患者认知功能障碍的 ROC 曲线

绘制 TGF-β /Smads 信号转导通路相关因子

表 2 2 组临床资料比较  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)](1)$

Tab.2 Comparison of clinical data between the two groups  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)](1)$

组别	$n$	性别(男)	年龄(岁)	受教育年限(a)	动脉瘤大小(mm)	糖尿病	高血压	烟酒史	并发症
认知功能障碍	54	30(55.56)	54.59 ± 10.62	6.59 ± 4.51	6.39 ± 1.25	7(12.96)	16(29.63)	12(22.22)	6(11.11)
无认知功能障碍	46	27(58.70)	53.29 ± 12.83	7.04 ± 4.68	6.58 ± 1.39	3(6.52)	10(21.74)	7(15.22)	2(4.35)
$t/\chi^2$		0.100	0.554	0.489	0.719	0.541	0.804	0.392	0.762
$P$		0.752	0.581	0.626	0.474	0.462	0.370	0.374	0.383

表 2 2 组临床资料比较  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)](2)$

Tab.2 Comparison of clinical data between the two groups  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)](2)$

组别	$n$	Hunt-Hess 分级		改良 FISHER 分级		动脉瘤位置		治疗方式	
		1~2 级	3~4 级	1~2 级	3~4 级	前循环	后循环	夹闭	栓塞
认知功能障碍	54	44(81.48)	10(18.52)	36(66.67)	18(33.33)	47(87.04)	7(12.96)	23(42.59)	31(57.41)
无认知功能障碍	46	42(91.30)	4(8.70)	35(76.09)	11(23.91)	40(86.96)	6(13.04)	20(43.48)	26(56.52)
$t/\chi^2$		1.991		1.071		0.000		0.008	
$P$		0.158		0.301		0.991		0.929	

表 2 2 组临床资料比较  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)](3)$ Tab. 2 Comparison of clinical data between the two groups  $[(\bar{x} \pm s)/n(\%)](3)$ 

组别	n	术后血性脑脊液引流方式	
		腰大池持续引流	反复腰穿
认知功能障碍	54	24(44.44)	30(55.56)
无认知功能障碍	46	29(43.04)	17(36.96)
$t/\chi^2$		3.450	
P		0.063	

表 3 2 组 TGF- $\beta$ /Smads 信号转导通路相关因子表达比较  $(\bar{x} \pm s)$ Tab. 3 Comparison of expression of factors related to TGF- $\beta$ /Smads signaling pathway between the two groups  $(\bar{x} \pm s)$ 

组别	n	TGF- $\beta$ mRNA	Smad1 mRNA	Smad3 mRNA	Smad7 mRNA
认知功能障碍	54	0.58 $\pm$ 0.12	0.47 $\pm$ 0.08	0.50 $\pm$ 0.14	0.60 $\pm$ 0.17
无认知功能障碍	46	0.40 $\pm$ 0.09	0.32 $\pm$ 0.07	0.36 $\pm$ 0.09	0.45 $\pm$ 0.11
t		8.363	9.982	5.831	5.136
P		<0.001*	<0.001*	<0.001*	<0.001*

\*P &lt; 0.05。

表 4 赋值量表

Tab. 4 Assignment Scale

因素	赋值情况
TGF- $\beta$ mRNA	连续变量, 按照实测值
Smad1 mRNA	连续变量, 按照实测值
Smad3 mRNA	连续变量, 按照实测值
Smad7 mRNA	连续变量, 按照实测值

表 5 TGF- $\beta$ /Smads 信号转导通路相关因子与 aSAH 患者认知功能障碍的关系Tab. 5 Relationship between factors related to TGF- $\beta$ /Smads signaling pathway and cognitive dysfunction in patients with aSAH

因素	$\beta$	S.E.	Wald $\chi^2$	OR	95%CI	P
TGF- $\beta$ mRNA	2.726	0.512	28.351	15.274	5.142 ~ 45.372	<0.001*
Smad1 mRNA	2.682	0.422	40.391	14.614	3.874 ~ 55.129	<0.001*
Smad3 mRNA	2.691	0.389	47.868	14.752	4.115 ~ 52.884	<0.001*
Smad7 mRNA	2.736	0.401	46.551	15.425	3.967 ~ 59.974	<0.001*

\*P &lt; 0.05。

表 6 TGF- $\beta$ /Smads 信号转导通路相关因子预测 aSAH 患者认知功能障碍的 ROC 分析Tab. 6 ROC analysis of TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway-related factors to predict cognitive dysfunction in patients with aSAH

指标	AUC	95%CI	Z 统计	截断值	敏感度/(%)	特异度/(%)	P
TGF- $\beta$ mRNA	0.704	0.604 ~ 0.791	3.905	>0.51	59.26	78.26	<0.001*
Smad1 mRNA	0.817	0.727 ~ 0.887	7.483	>0.47	62.96	89.13	<0.001*
Smad3 mRNA	0.738	0.641 ~ 0.821	4.711	>0.44	64.81	78.26	<0.001*
Smad7 mRNA	0.706	0.607 ~ 0.793	3.972	>0.51	61.11	73.91	<0.001*
联合预测	0.918	0.846 ~ 0.964	16.150		75.93	91.30	<0.001*

\*P &lt; 0.05。

预测 aSAH 患者认知功能障碍的 ROC 曲线, TGF- $\beta$ 、Smad1、Smad3、Smad7 mRNA 单独预测 aSAH 患者认知功能障碍的曲线下面积(Area under the curve, AUC)值分别为 0.704、0.817、0.738、0.706, 联合预测 AUC 为 0.918, P 均 < 0.001, 见表 6、图 1; 进一步对各预测方案预测价值比较显示, TGF- $\beta$ /Smads 信号转导通路相关因子 TGF- $\beta$ 、Smad1、Smad3、Smad7 mRNA 联合预测的 AUC 明显优于单独指标, P 均 < 0.05, 见表 7。

### 3 讨论

研究发现, aSAH 存在不同程度的认知功能障碍, 其发生机制可能与脑水肿、颅内压升高、脑部缺血缺氧、脑血流灌注压降低、脑血流速度降低等有关, 患者脑部组织生理病理性改变可引起海马组织微循环障碍, 导致海马神经元细胞坏死、凋亡, 进而影响患者认知功能<sup>[11-12]</sup>。本研究

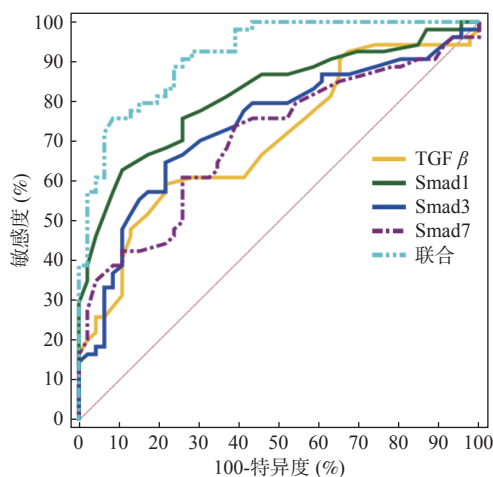


图 1 TGF-β /Smads 信号转导通路相关因子预测 aSAH 患者认知功能障碍的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of TGF-β/Smads signaling pathway-related factors predicting cognitive dysfunction in patients with aSAH

显示, 100 例 aSAH 患者认知功能障碍发生率为 54.0%, 这高于温玉东等<sup>[13]</sup> 研究结果, 可能与患者年龄、样本量、Hunt-Hess 分级、改良 FISHER 分级等有关。

研究表明, TGF-β /Smads 信号转导通路可参与中枢神经系统、脑血管等疾病发生<sup>[14-15]</sup>。TGF-β 是细胞因子超家族成员, 广泛存在哺乳动物体内, 目前已被发现有 6 个亚型, 包括 TGF-β 1、TGF-β 2、TGF-β 3、TGF-β 1β 2、TGF-β 4 及 TGF-β 5, 而各种亚型具有高度同源性, 功能作用形似, 可介导参与多种细胞增殖分化、凋亡、自噬、纤维化和炎症反应等<sup>[16]</sup>。TGF-β 是该信号转导通路的关键因子, 可激活下游丝裂原活化蛋白激酶、细胞外信号调节激酶、磷脂酰肌醇激酶、氨基末端激酶及 Smad 等因子, 进而参与细胞生物学过程<sup>[17-19]</sup>。Smad 是 TGF-β 下游蛋白, 正常情况下 TGF-β 以失活形式存在细胞质内, 在一些因素刺激下(如脂多糖), 神经细胞可激活 TGF-β 聚合形成异四聚体, TGF-β 发生磷酸化, 通过招募 Smad 形成复杂的复合物进入细胞核内,

从而抑制或激活目的基因转录, 参与疾病发展<sup>[20]</sup>。研究显示, 中枢神经细胞损伤后, 可激活海马神经细胞、小胶质细胞, 促进大量炎症因子生成, TGF-β 1 表达增高, 加重机体神经功能损伤, 导致机体认知功能障碍<sup>[21]</sup>。动物研究发现, 通过构建蛛网膜下腔出血大鼠模型, 发现大鼠脑组织 TGF-β 1 蛋白表达上调, 加重大鼠神经功能缺损、增加血脑屏障通透性, 并促进神经细胞凋亡<sup>[22]</sup>。本研究发现, 认知功能障碍组患者外周血内 TGF-β mRNA 表达水平高于无认知功能障碍, 且 TGF-β mRNA 与 aSAH 患者认知功能障碍密切相关, 故笔者推测 TGF-β 变化可能与 aSAH 患者认知功能障碍有关, 考虑其作用机制可能为外周血内 TGF-β mRNA 表达水平升高, 导致患者脑组织局部缺血缺氧, 促进神经细胞发生炎症反应, 加重神经组织损伤, 进而参与 aSAH 发展, 但该结果仅为推测, 有待临床进一步研究证实。

Smad 蛋白家族成员众多, 在神经系统疾病、脑血管疾病激活 TGF-β /Smads 信号转导通路, 可减轻神经元细胞损伤, 从而提高机体抗炎、抗凋亡作用<sup>[23-24]</sup>。研究发现, Smad3 基因缺陷帕金森病模型内, 可促进炎症因子聚集在小鼠神经元细胞、星形胶质细胞, 并表现出小鼠海马功能障碍<sup>[25]</sup>。本研究发现, 认知功能障碍患者外周血内 Smad1、Smad3、Smad7 mRNA 表现趋势与 TGF-β mRNA 表现一致, 表明 Smad1、Smad3、Smad7 可参与 aSAH 患者认知功能障碍进展。可能是因为外周血内 TGF-β mRNA 表达水平升高, 激活下游 Smad1、Smad3、Smad7 mRNA 表达水平, 进而加重神经细胞损伤, 引起患者神经功能障碍, 可共同参与 aSAH 发展, 但具体机制尚不明确, 有待进行下一步探究。

本研究通过绘制 ROC 曲线, 发现 TGF-β /Smads 信号转导通路相关因子联合预测 aSAH 患者认知功能障碍的 AUC 优于单独预测, 具有一定诊断效能, 提示各相关因子联合预测 aSAH 患者认知功能障碍的效能优于单独预测。

表 7 TGF-β /Smads 信号转导通路相关因子联合与单独预测方案预测价值比较

Tab.7 Comparison of predictive value of TGF-β/Smads signaling pathway-related factors in combination with separate prediction schemes

预测方案	面积之差	标准误差	Z统计	95%CI	P
联合VS TGF-β	0.215	0.059	3.716	0.101 ~ 0.328	<0.001*
联合VS Smad1 mRNA	0.101	0.049	2.076	0.006 ~ 0.197	0.038*
联合VS Smad3 mRNA	0.180	0.055	3.298	0.073 ~ 0.287	0.001*
联合VS Smad7 mRNA	0.212	0.058	3.631	0.098 ~ 0.326	<0.001*

\*P < 0.05。

综上所述, aSAH 患者外周血内 TGF- $\beta$ /Smads 信号转导通路相关因子高表达, 提示该通路可能与患者认知功能障碍有关, 可用于辅助临床预测 aSAH 术后认知功能障碍。本研究尚存在一定局限性, 仅分析该信号通路转录层面的数据, 未进行蛋白、因子等分析, 有待临床扩大样本量, 做进一步研究证实。

### [参考文献]

- [1] Dayyani M, Sadeghirad B, Grotta J C, et al. Prophylactic therapies for morbidity and mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and network meta-analysis of randomized trials[J]. *Stroke*, 2022, 53(6): 1993–2005.
- [2] 陈德美, 赖玉洁, 庞美艳, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血术后皮层下核团体积、DKI参数与认知功能障碍的相关性研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(7): 682–688.
- [3] Neifert S N, Chapman E K, Martini M L, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: The last decade[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12(3): 428–446.
- [4] Xu J, Shao T, Song M, et al. MIR22HG acts as a tumor suppressor via TGF- $\beta$ /SMAD signaling and facilitates immunotherapy in colorectal cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 51.
- [5] Song C, Zhou C. HOXA10 mediates epithelial-mesenchymal transition to promote gastric cancer metastasis partly via modulation of TGFB2/Smad/METTL3 signaling axis[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 62.
- [6] 李家庆. TGF- $\beta$  1与动脉瘤性蛛网膜下腔出血后慢性脑积水形成的相关性研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- [7] 韩超, 王如海, 张成, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血介入治疗后慢性意识障碍的危险因素[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, 25(7): 813–818.
- [8] 丁大冬, 蒋宽, 吴达, 等. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血患者血清水通道蛋白4、神经元特异性核蛋白水平及意义[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(8): 101–104, 108.
- [9] 刘艳芳, 郭加欢, 赵性泉. 应用广义估计方程探讨年龄对动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者发病后大脑中动脉血流速度的影响[J]. *中国医刊*, 2022, 57(10): 1121–1124.
- [10] 闫婧, 李朝霞, 刘丽娟, 等. 事件相关电位诊断动脉瘤性蛛网膜下腔出血后认知功能障碍的研究[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(1): 58–63.
- [11] 周永志, 张小兵, 王建莉, 等. 海马区微循环障碍在蛛网膜下腔出血后认知障碍中的作用及其机制研究[J]. *浙江医学*, 2020, 42(19): 2057–2061, 2136.
- [12] 师新娟, 桑春妮, 田英然, 等. 颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血致认知障碍的评估及影响因素[J]. *中华保健医学杂志*, 2020, 22(5): 513–515.
- [13] 温玉东. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血介入栓塞术后短期认知功能障碍影响因素分析[J]. *蚌埠医学院学报*, 2022, 47(8): 1011–1015.
- [14] Wu X, Shen Q, Zhang Z, et al. Photoactivation of TGF- $\beta$ /SMAD signaling pathway ameliorates adult hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 345.
- [15] Jin Z, Tian L, Zhang Y, et al. Apigenin inhibits fibrous scar formation after acute spinal cord injury through TGF- $\beta$ /SMADs signaling pathway[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28(11): 1883–1894.
- [16] 范美玲, 应苗法, 赵蕊, 等. TGF- $\beta$  信号通路在纤维化疾病中的作用研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(11): 1171–1177.
- [17] 黄雪, 杨欣, 梁国强, 等. 祛瘀护膜剂调控TGF- $\beta$  1/p38MAPK信号通路对反流性食管炎模型大鼠食管黏膜修复的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(32): 3564–3569.
- [18] 蔡强, 于婷, 唐海蛟, 等. 人皂苷Rh2调节TNF/MAPK和NF- $\kappa$  B信号通路抑制TGF- $\beta$  1诱导的LX-2细胞活化[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(8): 1047–1054.
- [19] Geng X Q, Ma A, He J Z, et al. Ganoderic acid hinders renal fibrosis via suppressing the TGF- $\beta$ /Smad and MAPK signaling pathways[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2020, 41(5): 670–677.
- [20] Li S N, Wu J F. TGF- $\beta$ /SMAD signaling regulation of mesenchymal stem cells in adipocyte commitment[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 41.
- [21] Mitchell K, Shah J P, Tsytisikova L V, et al. LPS antagonism of TGF- $\beta$  signaling results in prolonged survival and activation of rat primary microglia[J]. *J Neurochem*, 2014, 129(1): 155–168.
- [22] 陈华, 申遥, 张占军. 益气活血通络方下调TGF- $\beta$ /ERK信号通路对蛛网膜下腔出血大鼠的神经保护作用[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(5): 836–841.
- [23] 芦怡, 张立涵, 潘煦一, 等. TGF- $\beta$  信号通路在神经退行性疾病中的作用研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2022, 44(10): 1995–2005.
- [24] Rajput R, Chavda V, Patel S S, et al. Efonidipine exerts cerebroprotective effect by down-regulation of TGF- $\beta$ /SMAD-2-dependent signaling pathway in diabetic rats[J]. *J Mol Neurosci*, 2021, 71(9): 1884–1896.
- [25] Gir á ldez-P é rez R, Antol í n-Vallesp í n M, Muñoz M, et al. Models of  $\alpha$ -synuclein aggregation in Parkinson's disease[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2014, 2(12): 176.