

# 急性脑梗死出血转化生物学标志的预测价值及研究进展

牛 壮<sup>1</sup>, 胡全忠<sup>2</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院神经内科, 青海 西宁

收稿日期: 2021年12月18日; 录用日期: 2022年1月7日; 发布日期: 2022年1月25日

## 摘 要

急性脑梗死是造成不可逆脑损伤和严重残疾后遗症的常见原因, 其中急性脑梗死后出血转化(HT)是急性缺血性脑卒中的常见并发症, 是脑梗死后的一种特殊形式和自然预后的一个阶段。尤其是在经过血管内治疗后更易出现, HT出现后使病人症状迅速加重, 并限制了下一步的治疗, 使得病死率、致残率大大增加。所以早期预测HT有助于指导急性脑梗死的准确治疗, 避免不良结局和不良预后, 因此本文以讨论闭锁蛋白(Occludin, OCLN)、卵泡抑制素样蛋白1 (FSTL1)、 $\beta$ 淀粉样蛋白(A $\beta$ )等生物学标志物的研究进展来阐述其或可以作为预测出血转化的新生化指标, 对HT的诊治提供帮助。

## 关键词

脑梗死, 出血转化, 生物学标志, Occludin, FSTL1, A $\beta$

# Predictive Value and Research Progress of Biological Markers for the Transformation of Acute Cerebral Infarction Hemorrhage

Zhuang Niu<sup>1</sup>, Quanzhong Hu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Neurology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Dec. 18<sup>th</sup>, 2021; accepted: Jan. 7<sup>th</sup>, 2022; published: Jan. 25<sup>th</sup>, 2022

Email: 790465484@qq.com

## Abstract

Acute cerebral infarction is a common cause of irreversible brain injury and severe disability sequelae, of which hemorrhagic transformation (HT) after acute cerebral infarction is a common complication of acute ischemic stroke, a special form and a stage of natural prognosis after cerebral infarction. Especially after endovascular treatment, it is more likely to appear, and after the emergence of HT, the patient's symptoms are rapidly aggravated, and the next step of treatment is restricted, so that the case fatality rate and disability rate are greatly increased. Therefore, early prediction of HT helps guide the accurate treatment of acute cerebral infarction and avoid adverse outcomes and adverse prognosis, so this paper discusses the research progress of biological markers such as locked protein (Occludin, OCLN), follicle inhibin-like protein 1 (FSTL1),  $\beta$  amyloid ( $A\beta$ ) to illustrate that it may be used as a biochemical index to predict bleeding transformation and provide help in the diagnosis and treatment of HT.

## Keywords

Cerebral Infarction, Hemorrhagic Transformation, Biological Markers, Occludin, FSTL1,  $A\beta$

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

急性脑梗死作为我国病死率前三疾病之一, 对于患者及家人等造成了极大的伤害, 急性脑梗死出血转化是一种较严重的并发症, HT 的早期自然病程发生率在 9%~12%, 其中约 3% 的患者存在重度 HT, HT 可分为无症状型 HT 和症状型 HT, 而症状性 HT 的发生率为 0.6%~20%, 当中 74% 的 HT 发生在发病 4 天内[1], 国内外目前对于 HT 较统一的标准为欧洲合作急性卒中研究(ECASSII)标准, HT 可分为脑实质内血肿(PH)及出血性梗死(HI) [2], HI 是一种不均匀的高密度, CT 图像上占据缺血性梗死区域的一部分, 而 PH 指的是更均匀、更致密的血肿, 具有肿块占位效应。这两种分型它们又各有两种亚型, 分别是 HI (HI1 和 HI2) [3], PH (PH1 和 PH2): PH1 指占梗死区域 30% 以下的均质高密度, 有一定的肿块效应; PH2 指占梗死区 30% 以上的均质高密度, 有明显的肿块效应。

HT 的发生原因多种多样, 根据目前研究可以分为血脑屏障的损伤、再灌注损伤、凝血功能紊乱等方面。并且现在随着医疗技术的不断发展, 血管内治疗技术及溶栓治疗的广泛应用, 虽然可较快解决责任血管的缺血情况, 但越来越多患者接受治疗后 HT 的发生概率也在不断增加, 故寻找和评估有效的预测途径是迫切的, 本文就 occludin 蛋白等生物学标志物水平因素来阐述其对于 HT 的预测价值及提供临床措施。

## 2. Occludin 蛋白对 HT 发生的预测价值

Occludin 蛋白是血脑屏障(BBB)的重要结构成分, 近年来成为血脑屏障损伤研究的热点。许多研究表明, occludin 蛋白可以调节血脑屏障的完整性和通透性。血脑屏障的功能依赖于脑内皮细胞中其表达水平。此外, occludin 或可作为急性缺血性卒中后出血转化的潜在生物标志物, 以下就三个方面来阐述其预测价值。

## 2.1. Occludin 蛋白的分子生物结构

Occludin 是一种 65 kDa 的跨膜蛋白, 有助于 TJ 的稳定和最佳屏障功能[4], 是第一个被克隆的紧密连接跨膜蛋白, 具有 4 个疏水跨膜螺旋, 其氨基端和羧基端均位于胞内, 两个胞外环伸向细胞间隙[5], Occludin 蛋白有多个磷酸化位点, 其中 Ser-507、Thr-382、Ser-490 和 Ser-338 是经典的磷酸化位点[6], 根据其生物特性可以推断出, occludin 蛋白可稳定血脑屏障, 其水平或可影响 HT 的发生。

## 2.2. Occludin 蛋白与急性脑梗死的关系

急性脑梗死是指由各种原因引起的局部脑组织的急性供血不足, 从而引起了对相应脑功能区一过性功能丧失或永久的坏死、变性从而在临床上表现出一系列神经功能缺损的症状。其中血脑屏障损伤为急性脑梗死的核心环节[7] [8], BBB 损伤通常发生急性脑梗死后在不同的卒中阶段, 血脑屏障通透性通常遵循多相模式, 这与不同的生物炎症因子有关。在超急性期, 突发性缺氧损害血脑屏障, 导致细胞毒性水肿和通透性增加; 在急性期, 神经炎症反应加重血脑屏障损伤, 导致通透性增加, 继而会出现再灌注治疗所致的 HT 风险; 在亚急性期 1~3 周, 发生修复机制, 尤其是新生血管生成。未成熟的血管的血脑屏障结构不完整发生渗漏, 但这种通透性可以通过自身修复所改善。在慢性期经过 6 周之后, 血脑屏障恢复因子例如 occludin 蛋白的增加, 也会使得屏障的通透性开始逐步下降, 从而 BBB 完整性得到相对改善, 因此 HT 的发生几率就会大大下降。尽管如此, BBB 在损伤后的几周内仍会保持一定程度的渗透性[9], 因此急性脑梗死后 occludin 蛋白的水平也更能体现 BBB 完整程度或恢复程度。

## 2.3. Occludin 蛋白在 HT 发生机制中的作用

就目前研究来看, 血脑屏障(BBB)的破坏是出血转化的重要机制, HT 的病理生理学是多因素的, 目前还没有彻底阐述清楚其生理病理机制, 但它与改变血脑屏障和基底板基质的完整性的过程有关[10]。BBB 的破坏也可能与血流再灌注有关[11], 因此可归因于 TJ 功能障碍和内皮损伤, 导致受影响血管的通透性增加[12]。因为大脑内皮细胞比神经元或胶质细胞更能抵抗缺血性损伤, 血脑屏障完整性的丧失意味着一个区域发生了严重的缺血性损伤, 导致完全血管壁衰竭的可能性增加。所以说血脑屏障的破坏可能是出血转化的必要条件, 血脑屏障的完整性由神经血管单位维持, 神经血管单位由内皮细胞、紧密连接、周细胞、细胞外基质(ECM)、星形胶质细胞末端和小胶质细胞组成[13]。

最近的研究中, 人们发现 occludin 蛋白在血脑屏障的完整性中起着关键作用。许多研究表明, 在各种中枢神经系统疾病, 尤其是缺血性脑卒中里, 均可发现闭锁蛋白降解或异常 occludin 蛋白增加血脑屏障通透性, 扰乱大脑的稳定和正常功能, 闭锁蛋白在结构或修饰调节中的变化直接影响紧密连接的状态[14], 进而影响血脑屏障的通透性[15], 越来越多的研究已经证实, 之所以中枢神经系统微血管内皮细胞旁通透性显著低于其他系统, 恰恰是因为其 TJ 分布更密集, occludin 蛋白也被明确报道更多聚集于中枢神经系统[4], 这也正是 BBB 优于体内其他屏障的关键原因所在。有研究表明急性脑梗死后出血转化, 患者 occludin 蛋白水平明显增高[16]。封闭蛋白的磷酸化状态对血脑屏障通透性有不同的影响, 这取决于闭锁蛋白的磷酸化类型或不同的信号通路。有研究阐述了蛋白激酶 C (PKC)对 occludin 蛋白的调节。在 LLC-PK1 细胞中的一项体外研究表明, 用 12-O-十四酰磷酸-13-乙酸酯(组织纤溶酶原激活剂[TPA], 一种 PKC 激活剂)激活 PKC 降低了 occludin 蛋白的苏氨酸磷酸化, 导致细胞旁通透性增加。然而, TPA 通过激活 PKC 改善了屏障功能并上调了 occludin 蛋白的表达[17]。抑制或击倒 PKC 可诱导 occludin 蛋白的去磷酸化。血管内皮生长因子诱导的封闭蛋白磷酸化增加血脑屏障通透性, 而抑制血管内皮生长因子诱导的 PKC- $\beta$  活化通过阻止封闭蛋白磷酸化降低屏障通透性, 有研究表明, occludin 泛素化通过 VEGF 介导的途径调节内皮通透性, 在 VEGF 处理后, occludin 在 Ser-490 的磷酸化是其泛素化所必需的。最后, 封

闭蛋白泛素化诱导相关紧密连接蛋白(如 claudin-5 和 ZO-1)的内吞, 最终导致血脑屏障的破坏。在一项研究中, 其采用鼠大脑中动脉闭塞模型, 分别暴露于 NBO (100% O<sub>2</sub>)和常氧(21% O<sub>2</sub>), 测后定血脑屏障通透性。并测定血管和脑微血管中的 occludin 和 claudin-5 的含量。对缺血性脑卒中大鼠进行氧疗或室内空气治疗 4 h, 并在卒中后不同时间点测定血中阻滞素和 claudin-5 的含量。结果提示大鼠脑缺血再灌注后, 微血管中的 occludin 和 claudin-5 降解水平增高, 导致血脑屏障通透性增加。在血液样本中, occludin 蛋白水平随缺血 4 h 的增加而增加, 并在再灌注期间保持升高, 与缺血脑微血管的丢失密切相关。在接受 t-PA 静脉溶栓治疗的 AIS 患者中, 患者到达医院时(症状出现后 4.5 小时内), 血液中 occludin 已经升高, 并维持在较高水平 72 小时。NBO 能显著降低 AIS 患者的血 occludin 蛋白水平, 改善神经功能。

综上所述, 根据以往国内外研究表明 occludin 蛋白水平影响血脑屏障的稳定及其生物学特性、机制, 继而可降低 HT 的风险。所以血清 occludin 蛋白可能是评估缺血再灌注期间血脑屏障损伤的一个临床可行的生物标志物。

### 3. FSTL1 对于 HT 发生的预测价值

#### 3.1. FSTL1 的生物结构及作用

FSTL1 (卵泡抑素样蛋白 1), 又称 FRP 和 TSC-36, 是一种胞外糖蛋白, 属于 BM-40/SPARC/Osteonectin 家族蛋白, 是一种富含半胱氨酸的分泌型胞外糖蛋白, 包含细胞外钙结合域和卵泡抑素样结构域[18]。FSTL1 有两种不同的异构体, 由不同的唾液酸化作用产生[19]。已被证明具有调节细胞增殖、促进内皮细胞功能和血管再生等极其重要的生物学功能[20]。近年来, 已经有一些研究表明, 虽然外源性 FSTL1 可以促进人脐静脉血管内皮细胞增殖, 上调 DIP2A 表达, 但转化生长因子  $\beta$ R1 抑制剂干预下调 Smad2/3 磷酸化水平和血管内皮生长因子 A 表达, 不利于血管生成, 可能导致 HT 的发生。

#### 3.2. FSTL1 对于神经系统的作用

目前有研究发现, 缺少 FSTL1 会干扰放射状胶质支架的形成和皮质脊椎神经元的异常迁移[21]。先也有研究证实 FSTL1 可能通过下调神经细胞凋亡而成为治疗缺血性中风患者的潜在药物。然而, 目前尚不清楚 FSTL1 是否可以通过抑制神经元凋亡在其他神经系统疾病中发挥作用。FSTL1 在发育中的海马区高度表达, 并持续到大鼠出生后。然而, FSTL1 在海马区的具体神经功能仍不清楚。它可能在海马神经元和相关的神经疾病中有类似的机制[22], 所以更值得我们在其对神经系统方面起到的作用进行更深的研究。

#### 3.3. FSTL1 在心血管疾病中的作用

FSTL1 在心血管疾病方面对心肌缺血损伤具有保护作用, 能够减轻心肌炎症和损伤, 增加心肌细胞存活率, 刺激血管生成, 并通过刺激心外膜心脏祖细胞 5~7 促进再生。有研究发现, FSTL1 的水平在稳定性心绞痛患者中无明显升高, 但在急性冠脉综合征患者中明显升高, 因而推测 FSTL1 水平可能在斑块不稳定期明显升高[23], 从而推测出血清 FSTL1 水平可能对预测斑块稳定性有一定价值, 因此血清 FSTL1 水平可能与动脉粥样硬化密切相关。相反, FSTL1 也可能发挥促炎作用, 因此 FSTL1 对组织缺血的反应和促进血管生成可能与内皮细胞的生态位条件有关。所以我们也应继续考虑是否 FSTL1 水平对脑血管生成及内皮损伤具有一定的作用, 这需要我们进行更一步的基础实验研究来探究。

根据综上所述 FSTL1 对于新生血管生成、稳定内皮细胞稳态、影响动脉粥样硬化等方面具有一定作用, 所以当急性脑梗死发生时, 血清 FSTL1 的升高对 BBB 的稳定造成了一定的影响, 因此, 血清 FSTL1 水平对于预测 HT 的发生很有可能有一定作用。

## 4. $\beta$ 淀粉样蛋白对于 HT 发生的预测价值

### 4.1. $\beta$ 淀粉样蛋白的生物学结构及作用

$\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ )是主要由脑组织产生的氨基酸片段, A $\beta$ 40、A $\beta$ 42 含量最多[24], A $\beta$  具有神经毒性, 通过诱导自由基损伤、炎症反应以及氧化应激等减少突触而损伤神经元, 破坏神经网络, 导致脑损伤[25], A $\beta$  代谢异常在血管及脑叶位置沉积可导致脑淀粉样变, 从而导致自发性脑出血的发生增加, 另外 A $\beta$  的异常沉积也导致了阿尔兹海默症的发生。

### 4.2. $\beta$ 淀粉样蛋白与 HT 的关系

HT 出血部位多发生于脑叶梗死部位, 提示急性脑叶梗死的患者更容易发生 HT, 这是由脑叶发生血管透明变性的机制所致, 并有研究表明脑叶部位和  $\beta$  淀粉样蛋白沉积有关,  $\beta$  淀粉样蛋白沉积易引发淀粉样脑血管病, 导致脑出血[4]。HT 的发生一个复杂且多因素的过程, 目前国内外并未对其具体机制有统一阐述。根据目前研究表明, HT 的发生与血脑屏障和基底板基质的完整性的过程有关, 在急性期, 神经炎症反应加重血脑屏障损伤, 导致通透性增加[9], 缺血影响下沉积 A $\beta$  的血管出现通透性增加, 更加大了发生 HT 的概率。中老年急性脑梗死患者中脑白质病变发生率较高, 脑白质病变指脑室周围及皮质下缺血及低灌注出现的白质病变, 也是脑小血管疾病的常见表现之一, ACI 患者多合并脑白质病变, 有研究证实脑白质病变病理生理改变与血脑屏障的通透性有关, 且其与 HT 的发生具有一定的相关性。

因此血清中 A $\beta$  的水平增高也可能成为提示 HT 发生的一个信号, 其也或对于 HT 的发生、预后有一定预测价值。

## 5. 结论及展望

HT 是急性脑梗死后常见的并发症, 但同样也是其最严重的并发症, 其造成的一系列后果, 大大阻碍了我们对于脑梗死的诊治和康复效果, 所以对于 HT 的预测显得尤为重要; 但 HT 的机制复杂让人望而却步, 在之前的数十年中, 研究 HT 的发生机制从血脑屏障到现在的再灌注损伤及分子生物机制等继发性机制, 在之前炎症因子方面, 从 MMPs 家族到现在一些新型因子的发现, 我们应该更与时俱进, 更重视其炎症因子或生物标志物的变化所导致的 HT。目前国内外尚未出现明确的脑梗死后出血转化的诊治指南及预测出血转化的检验指标“金标准”, occludin 蛋白的出现及其参与的血脑屏障构建的机制, 更有可能成为新的一种新的预测指标; occludin 蛋白等这些新型因子不仅能更好地预测 HT 的发生, 也同样可以作为一种治疗方式来防治 HT 的发生, 就像肿瘤学领域一样, 其开创信号分子和精准医疗的治疗进展, 之后我们也可以围绕 HT 的发生机制, 根据生理病理基础来进行更加精确的判断预测及靶向治疗。此篇综述讨论了 occludin 蛋白等可能成为预测 HT 发生的生物学标志物的研究进展, 虽然这些研究还处在基础研究上, 但这都代表了一种传统基础医学向精准生理病理学研究转变的过程, 期待研究的进一步发展、再一次突破, 我们会更加探清 HT 的真实面目, 使千万脑卒中患者受益。

## 基金项目

青海省科学技术厅应用基础研究计划项目基金(2019-ZJ-7051)。

## 参考文献

- [1] Lu, G., He, Q., Shen, Y. and Cao, F. (2018) Potential Biomarkers for Predicting Hemorrhagic Transformation of Ischemic Stroke. *The International Journal of Neuroscience*, **128**, 79-89. <https://doi.org/10.1080/00207454.2017.1349766>

- [2] Trouillas, P. and von Kummer, R. (2006) Classification and Pathogenesis of Cerebral Hemorrhages after Thrombolysis in Ischemic Stroke. *Stroke*, **37**, 556-561. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000196942.84707.71>
- [3] Hacke, W., Kaste, M., Fieschi, C., von Kummer, R., Davalos, A., Meier, D., Larrue, V., Bluhmki, E., Davis, S., Donnan, G., Schneider, D., Diez-Tejedor, E. and Trouillas, P. (1998) Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Thrombolytic Therapy with Intravenous Alteplase in Acute Ischaemic Stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *The Lancet (London, England)*, **352**, 1245-1251. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08020-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08020-9)
- [4] Cummins, P.M. (2012) Occludin: One Protein, Many Forms. *Molecular and Cellular Biology*, **32**, 242-250. <https://doi.org/10.1128/MCB.06029-11>
- [5] Akimoto, T., Takasawa, A., Murata, M., Kojima, Y., Takasawa, K., Nojima, M., Aoyama, T., Hiratsuka, Y., Ono, Y., Tanaka, S., Osanai, M., Hasegawa, T., Saito, T. and Sawada, N. (2016) Analysis of the Expression and Localization of Tight Junction Transmembrane Proteins, Claudin-1, -4, -7, Occludin and JAM-A, in Human Cervical Adenocarcinoma. *Histology and Histopathology*, **31**, 921-931.
- [6] DeMaio, L., Rouhanizadeh, M., Reddy, S., Sevanian, A., Hwang, J. and Hsiai, T.K. (2006) Oxidized Phospholipids Mediate Occludin Expression and Phosphorylation in Vascular Endothelial Cells. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, **290**, H674-H683. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00554.2005>
- [7] Yang, C., Hawkins, K.E., Doré, S. and Candelario-Jalil, E. (2019) Neuroinflammatory Mechanisms of Blood-Brain Barrier Damage in Ischemic Stroke. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, **316**, C135-c153. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00136.2018>
- [8] Strbian, D., Durukan, A., Pitkonen, M., Marinkovic, I., Tatlisumak, E., Pedrono, E., Abo-Ramadan, U. and Tatlisumak, T. (2008) The Blood-Brain Barrier Is Continuously Open for Several Weeks Following Transient Focal Cerebral Ischemia. *Neuroscience*, **153**, 175-181. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.02.012>
- [9] Bernardo-Castro, S., Sousa, J.A., Brás, A., Cecília, C., Rodrigues, B., Almendra, L., Machado, C., Santo, G., Silva, F., Ferreira, L., Santana, I. and Sargento-Freitas, J. (2020) Pathophysiology of Blood-Brain Barrier Permeability Throughout the Different Stages of Ischemic Stroke and Its Implication on Hemorrhagic Transformation and Recovery. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article ID: 594672. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.594672>
- [10] Wang, X. and Lo, E.H. (2003) Triggers and Mediators of Hemorrhagic Transformation in Cerebral Ischemia. *Molecular Neurobiology*, **28**, 229-244. <https://doi.org/10.1385/MN:28:3:229>
- [11] Jung, J.E., Kim, G.S., Chen, H., Maier, C.M., Narasimhan, P., Song, Y.S., Niizuma, K., Katsu, M., Okami, N., Yoshiooka, H., Sakata, H., Goeders, C.E. and Chan, P.H. (2010) Reperfusion and Neurovascular Dysfunction in Stroke: From Basic Mechanisms to Potential Strategies for Neuroprotection. *Molecular Neurobiology*, **41**, 172-179. <https://doi.org/10.1007/s12035-010-8102-z>
- [12] Krueger, M., Bechmann, I., Immig, K., Reichenbach, A., Härtig, W. and Michalski, D. (2015) Blood-Brain Barrier Breakdown Involves Four Distinct Stages of Vascular Damage in Various Models Of Experimental Focal Cerebral Ischemia. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, **35**, 292-303. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2014.199>
- [13] Khatri, R., McKinney, A.M., Swenson, B. and Janardhan, V. (2012) Blood-Brain Barrier, Reperfusion Injury, and Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke. *Neurology*, **79**, S52-S57. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182697e70>
- [14] Jiao, H., Wang, Z., Liu, Y., Wang, P. and Xue, Y. (2011) Specific Role of Tight Junction Proteins Claudin-5, Occludin, and ZO-1 of the Blood-Brain Barrier in a Focal Cerebral Ischemic Insult. *Journal of Molecular Neuroscience: MN*, **44**, 130-139. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9496-4>
- [15] Yuan, S., Liu, K.J. and Qi, Z. (2020) Occludin Regulation of Blood-Brain Barrier and Potential Therapeutic Target in Ischemic Stroke. *Brain Circulation*, **6**, 152-162. [https://doi.org/10.4103/bc.bc\\_29\\_20](https://doi.org/10.4103/bc.bc_29_20)
- [16] Kazmierski, R., Michalak, S., Wencel-Warot, A. and Nowinski, W.L. (2012) Serum Tight-Junction Proteins Predict Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke Patients. *Neurology*, **79**, 1677-1685. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826e9a83>
- [17] Koizumi, J., Kojima, T., Ogasawara, N., Kamekura, R., Kurose, M., Go, M., Harimaya, A., Murata, M., Osanai, M., Chiba, H., Himi, T. and Sawada, N. (2008) Protein Kinase C Enhances Tight Junction Barrier Function of Human Nasal Epithelial Cells in Primary Culture by Transcriptional Regulation. *Molecular Pharmacology*, **74**, 432-442. <https://doi.org/10.1124/mol.107.043711>
- [18] Mattiotti, A., Prakash, S., Barnett, P. and van den Hoff, M.J.B. (2018) Follistatin-Like 1 in Development and Human Diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, **75**, 2339-2354. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2805-0>
- [19] Xi, Y., Hao, M., Liang, Q., Li, Y., Gong, D.W. and Tian, Z. (2020) Dynamic Resistance Exercise Increases Skeletal Muscle-Derived FSTL1 Inducing Cardiac Angiogenesis via DIP2A-Smad2/3 in Rats Following Myocardial Infarction.

- Journal of Sport and Health Science*, **10**, 594-603. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.11.010>
- [20] Liu, Y.P., Ju, M.L. and Yu, F.Q. (2020) Clinical Significance of FSTL 1, Bax, Bcl-2 in Acute Cerebral Infarction and Its Relationship with Hemorrhagic Transformation. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **24**, 8447-8457.
- [21] Liang, X., Hu, Q., Li, B., McBride, D., Bian, H., Spagnoli, P., Chen, D., Tang, J. and Zhang, J.H. (2014) Follistatin-Like 1 Attenuates Apoptosis via Disco-Interacting Protein 2 Homolog A/Akt Pathway after Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *Stroke*, **45**, 3048-3054. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006092>
- [22] Xiang, S., Zhang, Y., Jiang, T., Ke, Z., Shang, Y., Ning, W., Yang, Z. and Zhang, T. (2020) Knockdown of Follistatin-Like 1 Disrupts Synaptic Transmission in Hippocampus and Leads to Cognitive Impairments. *Experimental Neurology*, 333, Article ID: 113412. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113412>
- [23] Milanović, Z., Sporiš, G. and Weston, M. (2015) Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO<sub>2</sub>max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, **45**, 1469-1481. <https://doi.org/10.1007/s40279-015-0365-0>
- [24] Ruan, Y., Qiu, X., Lv, Y.D., Dong, D., Wu, X.J., Zhu, J. and Zheng, X.Y. (2019) Kainic Acid Induces Production and Aggregation of Amyloid  $\beta$ -Protein and Memory Deficits by Activating Inflammasomes in NLRP3- and NF- $\kappa$ B-Stimulated Pathways. *Aging*, **11**, 3795-3810. <https://doi.org/10.18632/aging.102017>
- [25] Kwon, O.H., Cho, Y.Y., Kim, T.W. and Chung, S. (2019) O-GlcNAcylation of Amyloid- $\beta$  Protein Precursor by Insulin Signaling Reduces Amyloid- $\beta$  Production. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, **69**, 1195-1211. <https://doi.org/10.3233/JAD-190060>