

## S100B 蛋白与脑血管疾病的研究进展

郭婧 谢南南 张黎明

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 张黎明, Email: lmzhang1998@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.12.010

**【摘要】** S100B 蛋白是S100蛋白大型超家族的成员之一,主要由脑内星形胶质细胞表达,在中枢神经系统发育过程中, S100B作为神经营养因子和神经存活蛋白发挥多种作用。临床上, S100B通常在脑血管疾病的病理过程中被上调。作为脑血管疾病的生物标志物S100B已被广泛研究。现就S100B与脑血管疾病的发病机制、诊断、鉴别诊断及预后判断等方面进行综述。

**【关键词】** S100蛋白质类; 脑血管疾病; 生物标志物; 综述

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81471205)

**Research progress on the relationship between S100B protein and cerebrovascular diseases** Guo Jing, Xie Nannan, Zhang Liming

Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Zhang Liming, Email: lmzhang1998@163.com

**【Abstract】** S100B protein is one of the large superfamily members of S100 protein, which is mainly expressed by astrocytes in the brain. During the development of the central nervous system, S100B plays a variety of roles as a neurotrophic factor and a neurosurvival protein. Clinically, S100B is usually upregulated in the pathologic process of cerebrovascular disease. As a biomarker of cerebrovascular diseases, S100B has been widely studied. This article reviews the pathogenesis, diagnosis, differential diagnosis and prognosis of S100B and cerebrovascular diseases.

**【Key words】** S100 proteins; Cerebrovascular disease; Biomarkers; Review

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81471205)

### 一、S100B 蛋白生物学特性

S100B属于S100蛋白的大型超家族,是一种星形细胞钙结合蛋白,主要分布在中枢神经系统和外周神经系统的星形胶质细胞和少突胶质细胞以及部分神经元中<sup>[1-2]</sup>。当中枢神经系统受损时, S100B蛋白从受损脑细胞溢出,通过血脑屏障进入血液循环,其表达水平与损伤程度及预后密切相关<sup>[3]</sup>。

S100B在细胞增殖、分裂、凋亡、信号转导和能量代谢等方面发挥关键作用<sup>[4-5]</sup>。S100B的作用和生理功能具有浓度依赖性。生理浓度(纳摩尔)时, S100B作为神经元的促生长和分化因子,在发育过程中促进神经轴突的延长,保护神经元免受细胞应激。然而,作为对衰老过程或组织损伤的反应, S100B达到了高细胞外浓度(微摩尔),并成为促炎细胞因子。例如,通过与晚期糖基化终产物(receptor for advanced glycation end-products, RAGE)受体相互作用, S100B可激活小神经胶质细

胞,刺激炎性细胞因子的分泌,如白细胞介素1 $\beta$  (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumour necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )和趋化因子22(chemotactic factor 22, CCL22),并上调促炎酶环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)的表达<sup>[6]</sup>,从而导致神经细胞应激和凋亡。

### 二、S100B 蛋白与脑血管疾病

1. S100B蛋白与脑梗死: 脑梗死是全球致残和死亡的主要原因之一,占卒中总发病率的85%<sup>[7]</sup>。研究表明,脑缺血后几分钟内会导致炎症反应,其特征是小胶质细胞的补充和激活<sup>[8]</sup>。一旦激活,小胶质细胞就会根据获得的表型上调数种标志物,例如脂多糖、干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、IL-4和IL-10等,使小胶质细胞分化成至少两种表型之一, M1或M2,并参与完全不同的功能程序,以响应卒中特定的指导信号<sup>[9]</sup>。脂多糖和IFN- $\gamma$ 促进小胶质细胞分化为经典激活的M1表型,通常释放炎

性因子<sup>[10]</sup>；相比之下，在 IL-4 或 IL-10 的诱导下<sup>[11]</sup>，一种交替激活的 M2 表型具有神经保护特性，促进缺血、缺氧条件下皮质神经元的存活<sup>[12]</sup>。小胶质细胞在缺血损伤后早期表达 M2 表型，但在没有任何治疗干预的情况下，M2 表型在损伤部位逐渐被 M1 表型所取代<sup>[13]</sup>。这些 M1 吞噬细胞可能通过释放有害因子而加剧神经元的死亡。因此，在脑缺血后慢性炎症中，M2 向 M1 的转化扩大了神经元损伤，导致神经元恢复不足。S100B 已被证实可提示脑缺血性损伤的预后，具有不良影响<sup>[14]</sup>。S100B 能否通过调控小胶质细胞极化参与脑缺血？Zhou 等<sup>[15]</sup>通过建立小鼠大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型研究了 S100B 对小胶质细胞极化的调控及其在脑梗死病理生理过程中的作用，结果显示，S100B 通过促进有害的 M1 小胶质细胞极化以及拮抗有益的 M2 小胶质细胞极化，加重 MCAO 模型小鼠的脑缺血。另外，从缺血再灌注后 1~3 d 开始，S100B 蛋白在脑小胶质细胞中的表达水平随时间的推移逐渐升高，最高可达 5 d，最长可达 14 d。因此，S100B 蛋白通过调控小胶质细胞极化对缺血损伤的影响显示了缺血损伤的危害性，从而更好地了解 S100B 蛋白及其拮抗剂/中和抗体在脑卒中治疗中的作用。但是，S100B 是如何调控小胶质细胞极化的？事实上，在脑缺血期间，S100B 能够通过引起诱导型一氧化氮合酶的过表达和随后的一氧化氮释放，激活炎症反应中的核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 而产生神经元损伤，越来越多的证据表明，NF- $\kappa$ B 对小胶质细胞 M1/M2 极化的调节起着重要的作用<sup>[16]</sup>。因此，推测 NF- $\kappa$ B 激活对 S100B 控制小胶质细胞 M1/M2 分化和迁移是至关重要的，但具体机制还需进一步研究。S100B 不仅可以通过调控小胶质细胞的极化加重脑缺血损伤，在基因水平它还与中国人群脑梗死的易感性相关。Lu 等<sup>[17]</sup>首次研究了 S100B 基因中的 5 个单核苷酸多态性(rs9722、rs9984765、rs2839356、rs1051169 和 rs2186358) 与中国人群对脑梗死易感性的关系和 S100B 多态性对血清 S100B 的影响，结果显示 rs9722 与脑梗死风险增加相关。此外，在脑梗死患者中，携带 rs9722 GA/AA 基因型的个体与携带 rs9722 GG 基因型相比，血清 S100B 水平更高。这些结果提示 S100B 基因 rs9722 多态性可能是中国人群脑梗死易感性的一种新的遗传标记，其机制可能是通过上调血清 S100B 的表达引起。

目前，对疾病治疗的研究也达到基因水平。例

如，表观遗传学修饰通过控制基因激活和沉默的作用，影响基因表达，治疗闭塞性脑动脉疾病<sup>[18]</sup>；S100B 抑制可以减少创伤性脑损伤后的行为和病理改变<sup>[19]</sup>。最近，Zhang 等<sup>[20]</sup>通过研究 RNA 干扰 S100B 基因沉默对缺血性脑卒中大鼠海马神经功能恢复及病理改变的影响，发现 RNA 干扰 S100B 基因沉默可改善缺血性脑卒中大鼠的神经功能，同时抑制海马细胞凋亡。这一发现有助于改善未来对缺血性卒中患者的治疗方式。但仍需要更多的试验和更详细的研究证实。

2. S100B 蛋白与脑出血：脑出血(intracerebral haemorrhage, ICH)的不良预后发生率高于脑梗死，30 d 死亡率为 37%~52%，仅有 20% 的幸存者在 6 个月时恢复功能独立<sup>[21]</sup>。ICH 后脑损伤涉及复杂的炎症级联过程，通过诱导神经元死亡，S100B 刺激炎症因子如 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  的释放<sup>[22]</sup>，因此，可能与疾病进展相关。在一项小型病例对照研究中发现，与健康对照相比，ICH 患者的血浆 S100B 从出现症状到第 3 天显著升高；早期 S100B 水平与脑室内出血、出血体积及不良预后呈正相关，与格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Score, GCS)呈负相关；S100B 是一周死亡率的独立预测因子<sup>[23]</sup>。近年来国内学者也发现，血浆 S100B 浓度与 ICH 出血体积、NIHSS 评分和短期预后相关<sup>[24]</sup>。Kumar 等<sup>[25]</sup>证实 S100B 蛋白能提高 ICH 后短期和长期预后判断的准确性。因此，S100B 作为一种生物学指标对 ICH 的诊断和预后判断有一定临床意义，能帮助临床医师对患者进行分层，尽早转诊、干预。

3. S100B 蛋白与动脉瘤性蛛网膜下腔出血：动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmal subarachnoid hemorrhage, aSAH) 仅占所有卒中事件的 5%，但其造成的死亡率约为 50%(32%~67%)，与缺血性卒中相比，其影响的年龄组相对较年轻<sup>[26]</sup>。aSAH 后早期脑损伤和原发性损伤后继发性脑损伤过程的病理生理学尚不完全清楚，大量证据支持炎症在 aSAH 中的关键作用<sup>[27]</sup>。且大鼠脑室内注射 S100B 可抑制神经元和内皮依赖性血管扩张，而可溶性 RAGE (sRAGE) 可消除这种作用<sup>[28]</sup>。该证据突出了 S100B 在 aSAH 病理生理学中的作用。但在该病的早期做出准确的预后却非常困难。Kellerman 等<sup>[29]</sup>研究报告 aSAH 后 S100B 值  $>0.7 \mu\text{g/L}$  与 100% 死亡率相关，他们认为 S100B 水平可用于指导临床决策。在另一项研究中也发现，早期 S100B 水平可以 100% 特异性地预测 aSAH 患者的神经系统预后<sup>[30]</sup>。Quintard

等<sup>[31]</sup>发现aSAH发生后的第一周外周血S100B水平升高与神经功能预后不良有关,第5天S100B水平的预测值最强。但最近Heikki等<sup>[32]</sup>对47例aSAH患者的S100B水平进行了长达5 d的检测,结果显示S100B水平与aSAH后6个月的神经系统预后无关。此外,第1天S100B水平升高与较轻的初始临床表现密切相关。提示该生物标志物在aSAH后的脑损伤中可能具有适应性作用。因此,关于S100B对aSAH的预后判断尚存在争议,要将S100B水平用于指导临床决策,仍需要深入探讨。

4. S100B蛋白鉴别缺血性脑卒中与出血性脑卒中和(或)模拟卒中:早期准确诊断急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)至关重要,因为溶栓治疗窗口狭窄(4.5 h内),所以任何延迟都将增加梗死面积和静脉溶栓治疗的风险。颅内计算机断层扫描(computed tomography, CT)对出血性脑卒中(hemorrhagic stroke, HS)的诊断具有较高的敏感性,但对AIS的诊断不敏感,约三分之二的患者在发病后3 h内,其CT表现为正常。而且,放射学检查的准确性很大程度上受医师经验的影响。此外,通过运用潜在的血液生物标志物,将AIS患者与模拟卒中患者区分开来,可以减少CT扫描的次数,从而降低成本,最重要的是降低电离辐射风险。生物标志物还可以在院前运输中发挥作用,帮助决策过程中将患者转移到经验丰富的卒中中心。因此,在诊断仍不确定时,快速诊断生物标志物可以作为重要的辅助信息来诊断AIS,尤其是在神经影像学检查结果似乎正常的情况下,从而增加在治疗窗口内进行溶栓治疗的可能性。Montaner等<sup>[33]</sup>通过对915例卒中患者(776例AIS, 139例ICH)在症状出现3~6 h内采集血浆S100B与sRAGE发现,与AIS相比,ICH中S100B水平升高、sRAGE水平降低;鉴别HS与AIS的最佳生物标志物浓度分界点为sRAGE < 0.97 ng/ml和S100B > 96 pg/ml。近年来已在不同人群中进行了一些研究<sup>[34]</sup>,发现血液蛋白生物标志物S100B和B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)也有助于区分AIS和其他卒中相关症状。虽然报道有更多的生物分子是卒中亚型的有效标志物,但并不能在所有民族中都适用<sup>[35]</sup>。国内学者<sup>[36]</sup>共对350例疑似卒中的中国人进行评估,其中AIS患者262例,HS患者42例,模拟卒中46例。发现HS患者血浆S100B水平较AIS、模拟卒中组升高,AIS患者血浆CRP水平高于HS、模拟卒中组。同样,另一项研究也发现在急性卒中症状出现6 h内血浆S100B水平能区分

AIS与HS<sup>[25]</sup>。虽然目前生物标志物研究的局限性以及对现有临床模式的附加价值极小,诊断性血蛋白生物标志物检测在AIS中的广泛应用不太可能。然而,在目前诊断不确定或者缺乏经验的医师必须诊断AIS的情况下,它仍然是有用的。

### 三、小结

在临床上,S100B蛋白作为一种生物标志物在脑血管疾病的诊断、鉴别诊断和预后判断等方面具有重要意义;在实验室研究中,S100B蛋白还可作为一种细胞因子参与脑血管疾病的病理生理过程。近年来,对S100B蛋白的研究从细胞水平发展到基因层面。前文提到,中国人群S100B蛋白的基因多态性与脑梗死的易感性有关,由此我们提出新的问题:这种由基因多态性引起的易感性是否也能体现在其他疾病中?如何对携带这些基因的患者进行预防和治疗?这些问题都有待进一步研究。由于S100B蛋白具有多种生物活性,提示S100B蛋白在脑血管疾病的发病机制中具有重要意义,可以预防或促进这些疾病的进展和相关并发症的发生。在这方面,对S100B蛋白的深入研究可以为开发新的药物或基因治疗提供广阔的前景。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献查找和数据整理为郭婧、谢南南,文章撰写为郭婧,修订和审校为谢南南、张黎明

### 参 考 文 献

- [1] Chong ZZ. S100B raises the alert in subarachnoid hemorrhage [J]. *Rev Neurosci*, 2016, 27(7): 745-759. DOI: 10.1515/revneuro-2016-0021.
- [2] Deng H, Kahlon RS, Mohite S, et al. Elevated Plasma S100B, Psychotic Symptoms, and Cognition in Schizophrenia [J]. *Psychiatr Q*, 2018, 89(1): 53-60. DOI: 10.1007/s11126-017-9514-y.
- [3] Gahlot G, Soni Y, Joshi G, et al. Clinical Significance of Serum Biomarker S100B to Predict Outcome After Traumatic Brain Injury [J]. *Indian J Mednodent All Sci*, 2017, 5(1): 24-29. DOI: 10.5958/2347-6206.2017.00005.X.
- [4] Diaz-Romero J, Nescic D. S100A1 and S100B: Calcium Sensors at the Cross-Roads of Multiple Chondrogenic Pathways [J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(8): 1979-1987. DOI: 10.1002/jcp.25720.
- [5] Yamaguchi F, Tsuchiya M, Shimamoto S, et al. Oxidative Stress Impairs the Stimulatory Effect of S100 Proteins on Protein Phosphatase 5 Activity [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, 240(1): 67-78. DOI: 10.1620/tjem.240.67.
- [6] Niven J, Hoare J, McGowan D, et al. S100B Up-Regulates Macrophage Production of IL1 $\beta$  and CCL22 and Influences Severity of Retinal Inflammation [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0132688. DOI: 10.1371/journal.pone.0132688.
- [7] Jian YL, Ji J, Huang ZJ, et al. Enantiomers of 3-pentylbenzo [c] thiophen-1(3H)-one: preparation and evaluation of anti-ischemic stroke activities [J]. *RSC Adv*, 2016, 6(43): 36888-36897.

- DOI: 10.1039/C6RA04251A.
- [ 8 ] Pan J, Jin JL, Ge HM, et al. Malibatol A regulates microglia M1/M2 polarization in experimental stroke in a PPAR  $\gamma$ -dependent manner [ J ]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 51. DOI: 10.1186/s12974-015-0270-3.
- [ 9 ] Hu X, Li P, Guo Y, et al. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia [ J ]. *Stroke*, 2012, 43(11): 3063-3070. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.659656.
- [ 10 ] Kigerl KA, Gensel JC, Ankeny DP, et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord [ J ]. *J Neurosci*, 2009, 29(43): 13435-13444. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3257-09.2009.
- [ 11 ] Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation [ J ]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(12): 958-969. DOI: 10.1038/nri2448.
- [ 12 ] Zhao SC, Ma LS, Chu ZH, et al. Regulation of microglial activation in stroke [ J ]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(4): 445-458. DOI: 10.1038/aps.2016.162.
- [ 13 ] Al Mamun A, Chauhan A, Yu H, et al. Interferon regulatory factor 4/5 signaling impacts on microglial activation after ischemic stroke in mice [ J ]. *Eur J Neurosci*, 2018, 47(2): 140-149. DOI: 10.1111/ejn.13778.
- [ 14 ] Choi JI, Ha SK, Lim DJ, et al. S100 $\beta$ , Matrix Metalloproteinase-9, D-dimer, and Heat Shock Protein 70 Are Serologic Biomarkers of Acute Cerebral Infarction in a Mouse Model of Transient MCA Occlusion [ J ]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2018, 61(5): 548-558. DOI: 10.3340/jkns.2017.0200.
- [ 15 ] Zhou S, Zhu W, Zhang Y, et al. S100B promotes microglia M1 polarization and migration to aggravate cerebral ischemia [ J ]. *Inflamm Res*, 2018, 67(11/12): 937-949. DOI: 10.1007/s00011-018-1187-y.
- [ 16 ] Orihuela R, McPherson CA, Harry GJ. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states [ J ]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4): 649-665. DOI: 10.1111/bph.13139.
- [ 17 ] Lu YL, Wang R, Huang HT, et al. Association of S100B polymorphisms and serum S100B with risk of ischemic stroke in a Chinese population [ J ]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 971. DOI: 10.1038/s41598-018-19156-w.
- [ 18 ] Krishna SM, Trollope AF, Golledge J. The relevance of epigenetics to occlusive cerebral and peripheral arterial disease [ J ]. *Clin Sci (Lond)*, 2015, 128(9): 537-558. DOI: 10.1042/CS20140491.
- [ 19 ] Kabadi SV, Stoica BA, Zimmer DB, et al. S100B inhibition reduces behavioral and pathologic changes in experimental traumatic brain injury [ J ]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(12): 2010-2020. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.165.
- [ 20 ] Zhang JH, Li JK, Ma LL, et al. RNA interference-mediated silencing of S100B improves nerve function recovery and inhibits hippocampal cell apoptosis in rat models of ischemic stroke [ J ]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(10): 8095-8111. DOI: 10.1002/jcb.26747.
- [ 21 ] Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, et al. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [ J ]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(9): 913-924. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30073-4.
- [ 22 ] Ponath G, Schettler C, Kaestner F, et al. Autocrine S100B effects on astrocytes are mediated via RAGE [ J ]. *J Neuroimmunol*, 2007, 184(1/2): 214-222. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2006.12.011.
- [ 23 ] Hu YY, Dong XQ, Yu WH, et al. Change in plasma S100B level after acute spontaneous basal ganglia hemorrhage [ J ]. *Shock*, 2010, 33(2): 134-140. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181ad5c88.
- [ 24 ] Zhou S, Bao J, Wang Y, et al. S100 $\beta$  as a biomarker for differential diagnosis of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke [ J ]. *Neurol Res*, 2016, 38(4): 327-332. DOI: 10.1080/01616412.2016.1152675.
- [ 25 ] Kumar A, Kumar P, Misra S, et al. Biomarkers to enhance accuracy and precision of prediction of short-term and long-term outcome after spontaneous intracerebral haemorrhage: a study protocol for a prospective cohort study [ J ]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 136. DOI: 10.1186/s12883-015-0384-3.
- [ 26 ] Grasso G, Alafaci C, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives [ J ]. *Surg Neurol Int*, 2017, 8: 11. DOI: 10.4103/2152-7806.198738.
- [ 27 ] Lucke-Wold BP, Logsdon AF, Manoranjan B, et al. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review [ J ]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(4): 497. DOI: 10.3390/ijms17040497.
- [ 28 ] Changyaleket B, Xu H, Vetri F, et al. Intracerebroventricular application of S100B selectively impairs pial arteriolar dilating function in rats [ J ]. *Brain Res*, 2016, 1634: 171-178. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.12.061.
- [ 29 ] Kellermann I, Kleindienst A, Hore N, et al. Early CSF and Serum S100B Concentrations for Outcome Prediction in Traumatic Brain Injury and Subarachnoid Hemorrhage [ J ]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 145: 79-83. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.04.005.
- [ 30 ] Abboud T, Mende KC, Jung R, et al. Prognostic Value of Early S100 Calcium Binding Protein B and Neuron-Specific Enolase in Patients with Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study [ J ]. *World Neurosurg*, 2017, 108: 669-675. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.09.074.
- [ 31 ] Quintard H, Leduc S, Ferrari P, et al. Early and persistent high level of PS 100 $\beta$  is associated with increased poor neurological outcome in patients with SAH: is there a PS 100 $\beta$  threshold for SAH prognosis [ J ]. *Crit Care*, 2016, 20: 33. DOI: 10.1186/s13054-016-1200-1.
- [ 32 ] Kiiski H, Långsjö J, Tenhunen J, et al. S100B, NSE and MMP-9 fail to predict neurologic outcome while elevated S100B associates with milder initial clinical presentation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [ J ]. *J Neurol Sci*, 2018, 390: 129-134. DOI: 10.1016/j.jns.2018.04.030.
- [ 33 ] Montaner J, Mendioroz M, Delgado P, et al. Differentiating ischemic from hemorrhagic stroke using plasma biomarkers: the S100B/RAGE pathway [ J ]. *J Proteomics*, 2012, 75(15): 4758-4765. DOI: 10.1016/j.jpro.2012.01.033.
- [ 34 ] Monbailliu T, Goossens J, Hachimi-Idrissi S. Blood protein biomarkers as diagnostic tool for ischemic stroke: a systematic review [ J ]. *Biomark Med*, 2017, 11(6): 503-512. DOI: 10.2217/bmm-2016-0232.
- [ 35 ] Cohen AA, Monisette-Thomas V, Ferrucci L, et al. Deep biomarkers of aging are population-dependent [ J ]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8(9): 2253-2255. DOI: 10.18632/aging.101034.
- [ 36 ] Fang C, Lou B, Zhou J, et al. Blood biomarkers in ischemic stroke: Role of biomarkers in differentiation of clinical phenotype [ J ]. *Eur J Inflamm*, 2018, 16: 2058739218780058. DOI: 10.1177/2058739218780058.

(收稿日期: 2018-11-12)

(本文编辑: 戚红丹)