

• 短篇论著 •

急性缺血性脑卒中患者血清 DKK1 水平与炎症反应及氧化应激的相关性研究^{*}

刘冰,霍会永,赵聪慧,刘晓霞,刘佳佳,张文超,刘超,吴亭亭,李军涛[△]

河北省邯郸市中心医院神经内二科,河北邯郸 056001

摘要:**目的** 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清 Dickkopf 同源物 1(DKK1)水平与炎症反应及氧化应激的相关性。**方法** 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月该院收治的 135 例 AIS 患者(AIS 组),根据入院 24 h 内美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将患者分为轻度损伤组(NIHSS 评分 ≤ 6 分,39 例)、中度损伤组(NIHSS 评分 7~14 分,67 例)、重度损伤组(NIHSS 评分 ≥ 15 分,29 例);另选择与 AIS 患者年龄、性别相匹配的 71 例短暂脑缺血发作(TIA)患者为 TIA 组、106 例体检健康的志愿者为对照组。比较各组血清 DKK1、炎症反应指标[促炎因子:白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、转化生长因子 β (TGF- β);抗炎因子:IL-4、IL-10、IL-13]、氧化应激指标[氧化指标:活性氧(ROS)、晚期蛋白氧化产物(AOPP);抗氧化指标:超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)]水平。分析 DKK1 与炎症反应指标、氧化应激指标的相关性。**结果** AIS 组血清 DKK1、IL-6、TNF- α 、TGF- β 、ROS、AOPP 水平均高于 TIA 组和对照组($P < 0.05$),IL-4、IL-10、IL-13、SOD、CAT 水平均低于 TIA 组和对照组($P < 0.05$)。在 AIS 患者轻度损伤组、中度损伤组、重度损伤组中,血清 DKK1、IL-6、TNF- α 、TGF- β 、ROS、AOPP 水平依次升高,IL-4、IL-10、IL-13、SOD、CAT 水平依次降低,各组间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示 DKK1 与 IL-6、TNF- α 、TGF- β 、ROS、AOPP 呈正相关($r = 0.612, 0.539, 0.571, 0.602, 0.531, P < 0.05$),与 IL-4、IL-10、IL-13、SOD、CAT 呈负相关($r = -0.503, -0.498, -0.612, -0.542, -0.539, P < 0.05$)。**结论** AIS 患者血清 DKK1 水平较 TIA 人群及健康人群升高,DKK1 可能通过调控炎症反应和氧化应激参与 AIS 的发病和神经损伤过程。

关键词:急性缺血性脑卒中; Dickkopf 同源物 1; 炎症反应; 氧化应激

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.21.024

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2021)21-2667-05

文献标志码:A

急性缺血性脑卒中(AIS)是临床常见的致死、致残性脑血管疾病,其发病机制复杂,涉及炎症反应、氧化应激、神经细胞凋亡等^[1],脑缺血时缺血神经元可产生大量白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎症因子诱导急性炎症反应。在缺血缺氧刺激下,一氧化氮合酶、氧自由基等大量合成,进一步诱导炎症介质基因表达,加剧炎症反应和局部脑组织损伤^[2]。Dickkopf 同源物 1(DKK1)是 Wnt 蛋白信号通路拮抗剂,可促进炎症因子释放,介导内皮细胞损伤,参与动脉粥样硬化病变过程。临床研究显示 DKK1 是急性冠脉综合征患者发生主要不良心血管事件的独立预测因子^[3];动物研究显示 DKK1 表达上调可加速缺血性神经元细胞凋亡,阻断 DKK1 可保护神经细胞免受损伤^[4-5]。DKK1 在 AIS 中的研究报道并不多见,现有的报道显示 AIS 患者血清 DKK1 水平明显升高,DKK1 是 AIS 潜在的预后生物标志物^[6],但是

DKK1 在 AIS 发病过程中的作用机制尚不清楚,本研究拟通过检测 AIS 患者血清 DKK1、炎症因子和氧化应激指标水平,分析它们之间的相关性,旨在初步明确 DKK1 影响 AIS 的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2019 年 12 月本院收治的 135 例 AIS 患者作为 AIS 组。AIS 组纳入标准:(1)首次 AIS 发病,头颅 CT 提示局灶性脑实质低密度影、大血管高密度征、皮质脑沟后岛带消失等 AIS 征象,符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)》^[7];(2)年龄 18~80 周岁;(3)发病 12 h 内入院。AIS 组排除标准:(1)出血性脑卒中、短暂性脑缺血发作(TIA)、颅脑肿瘤、颅脑外伤;(2)既往有 AIS 或脑出血病史;(3)近 3 个月有颅内手术史;(4)合并恶性肿瘤、急慢性感染、免疫性疾病。另选择 71 例 TIA 患者作为 TIA 组,106 例同期于本院门诊体检健

^{*} 基金项目:河北省 2018 年度医学科学研究重点课题计划(201801855)。

[△] 通信作者,E-mail:504422425@qq.com。

本文引用格式:刘冰,霍会永,赵聪慧,等.急性缺血性脑卒中患者血清 DKK1 水平与炎症反应及氧化应激的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2021,42(21):2667-2671.

康的志愿者作为对照组, TIA 诊断参考《英国急性卒中和短暂性脑缺血发作的诊断与初始治疗指南(第一部分)》^[8]。本研究获本院医学伦理委员会批准。3 组受试者均知晓本研究且签署同意书。3 组年龄、性别资料比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

AIS 患者入院后 24 h 内采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评估患者神经缺损程度, NIHSS 评分从意识、视野、凝视、面瘫、上下肢运动、

共济失调、感觉、语言、构音障碍进行评分, 评分越高, 患者神经功能缺损越严重。根据 NIHSS 评分将 AIS 患者分为 3 个亚组^[9], 轻度损伤组: NIHSS 评分 ≤ 6 分, 共 39 例; 中度损伤组: NIHSS 评分 7~14 分, 共 67 例; 重度损伤组: NIHSS 评分 ≥ 15 分, 共 29 例。轻度损伤组、中度损伤组、重度损伤组性别、年龄、梗死部位比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 但梗死病因差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 两大组基线资料及比较

组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	梗死部位(<i>n</i>)				梗死病因(<i>n</i>)		
				皮质区	皮质下	脑干	小脑	大动脉硬化	小血管闭塞	心源性栓塞
对照组	106	66/40	62.87 $\pm$ 3.17	—	—	—	—	—	—	—
TIA 组	71	38/33	62.02 $\pm$ 3.65	—	—	—	—	—	—	—
AIS 组	135	81/54	63.26 $\pm$ 4.31	58	35	30	12	58	43	34
χ^2 或 <i>F</i>		1.396	0.751			—			—	
<i>P</i>		0.498	0.437			—			—	

注: —表示无数据。

表 2 AIS 组的 3 个亚组基线资料及比较

组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	梗死部位(<i>n</i>)				梗死病因(<i>n</i>)		
				皮质区	皮质下	脑干	小脑	大动脉硬化	小血管闭塞	心源性栓塞
轻度损伤组	39	22/17	63.51 $\pm$ 4.33	21	8	9	1	8	10	21
中度损伤组	67	40/27	63.19 $\pm$ 4.21	27	20	15	5	38	23	6
重度损伤组	29	19/10	63.09 $\pm$ 4.05	10	7	6	6	12	10	7
χ^2 或 <i>F</i>		0.580	0.237			9.042			27.947	
<i>P</i>		0.748	0.789			0.171			<0.001	

1.2 方法 AIS 组、TIA 组患者于入院 24 h 内, 对照组于体检当日, 采集外周静脉血 5 mL, 4 ℃ 3 000 r/min 离心 15 min(离心半径 10 cm), 取血清于-70 ℃ 冰箱保存, 48 h 内完成检测。应用酶联免疫吸附试验检测血清 DKK1、炎症反应指标[促炎因子: IL-6、TNF- α 、转化生长因子 β (TGF- β); 抗炎因子: IL-4、IL-10、IL-13]、氧化应激指标[氧化指标: 活性氧(ROS)、晚期蛋白氧化产物(AOPP); 抗氧化指标: 超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)]水平, 仪器为瑞士 Hamilton FAME 全自动酶联免疫分析仪, 试剂盒购自美国 R&D 公司。本研究实验室检测项目均由本院检验中心完成, 板内、板间变异系数 $<10.00\%$, 所有步骤均严格按说明书要求进行操作。

1.3 统计学处理 使用 SPSS23.0 进行研究资料分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 描述, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验。偏态分布的计量资料以 *M* (*P*₂₅~*P*₇₅)描述, 两组间比较为 Wilcoxon 秩检验, 多组间的比较为 Kruskal-Wallis 秩检验, 两两组间比较

为 Wilcoxon 秩检验。此外, 采用 Pearson 相关做相关性分析。统计推断的检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧检验)。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 DKK1 水平比较 AIS 组、TIA 组、对照组的血清 DKK1 水平分别为(640.50 $\pm$ 35.49)、(381.15 $\pm$ 31.52)、(356.50 $\pm$ 32.49)pg/mL, 3 组血清 DKK1 水平差异有统计学意义($P<0.05$), AIS 组血清 DKK1 水平高于 TIA 组和对照组($P<0.05$), TIA 组血清 DKK1 水平高于对照组($P<0.05$)。

AIS 患者重度损伤组、中度损伤组、轻度损伤组的血清 DKK1 水平分别为(803.25 $\pm$ 35.73)、(624.45 $\pm$ 34.47)、(547.05 $\pm$ 36.72)pg/mL, 3 组血清 DKK1 水平差异有统计学意义($P<0.05$), 重度损伤组血清 DKK1 水平高于中度损伤组和轻度损伤组($P<0.05$), 中度损伤组 DKK1 水平亦高于轻度损伤组($P<0.05$)。

2.2 血清炎症反应指标比较 AIS 组、TIA 组和对照组血清 IL-6、TNF- α 、TGF- β 、IL-4、IL-10、IL-13 水平差异均有统计学意义($P<0.05$); AIS 组血清 IL-6、

TNF- α 、TGF- β 水平均高于 TIA 组 and 对照组 ($P < 0.05$), IL-4、IL-10、IL-13 水平均低于 TIA 组 and 对照组 ($P < 0.05$); TIA 组血清 IL-6、TNF- α 、TGF- β 水平均高于对照组 ($P < 0.05$), IL-4、IL-10、IL-13 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

AIS 患者轻度损伤组、中度损伤组、重度损伤组血清 IL-6、TNF- α 、TGF- β 、IL-4、IL-10、IL-13 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中, 重度损伤组血清 IL-6、TNF- α 、TGF- β 水平均高于中度损伤组和轻度损伤组 ($P < 0.05$), IL-4、IL-10、IL-13 水平均低于中度损伤组和轻度损伤组 ($P < 0.05$); 中度损伤组血清 IL-6、TNF- α 、TGF- β 水平均高于轻度损伤组 ($P < 0.05$), IL-4、IL-10、IL-13 水平均低于轻度损伤组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.3 氧化应激指标比较 AIS 组、TIA 组和对照组

表 3 AIS 组、TIA 组和对照组血清炎症因子水平的比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$, pg/mL]

组别	<i>n</i>	IL-6	TNF- α	TGF- β	IL-4	IL-10	IL-13
AIS 组	135	42.16 $\pm$ 9.24 ^{*#}	19.32 $\pm$ 6.29 ^{*#}	72.24 $\pm$ 8.49 ^{*#}	21.35(5.15~32.15) ^{*#}	8.24 $\pm$ 3.99 ^{*#}	30.24(26.34~38.12) ^{*#}
TIA 组	71	22.15 $\pm$ 7.12 [*]	8.15 $\pm$ 2.03 [*]	36.27 $\pm$ 7.15 [*]	50.15(36.12~57.42) [*]	25.15 $\pm$ 6.49 [*]	59.15(47.15~63.59) [*]
对照组	106	19.35 $\pm$ 6.35	6.35 $\pm$ 1.24	32.12 $\pm$ 5.36	59.35(42.05~65.49)	29.35 $\pm$ 10.24	65.35(50.02~73.59)
<i>F</i> 或 <i>Z</i>		257.249	286.529	640.432	51.702	284.668	32.625
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 TIA 组比较, [#] $P < 0.05$ 。

表 4 AIS 患者轻度损伤组、中度损伤组、重度损伤组血清炎症因子水平的比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$, pg/mL]

组别	<i>n</i>	IL-6	TNF- α	TGF- β	IL-4	IL-10	IL-13
轻度损伤组	39	38.05 $\pm$ 3.26	16.02 $\pm$ 3.24	68.12 $\pm$ 6.25	22.12(20.21~32.15)	10.42 $\pm$ 1.67	33.12(25.05~39.12)
中度损伤组	67	42.55 $\pm$ 8.19 [*]	19.39 $\pm$ 4.02 [*]	72.31 $\pm$ 11.05 [*]	18.42(11.22~20.15) [*]	8.57 $\pm$ 2.61 [*]	29.85(24.34~36.12) [*]
重度损伤组	29	46.79 $\pm$ 5.35 ^{*#}	23.60 $\pm$ 1.05 ^{*#}	77.62 $\pm$ 6.91 ^{*#}	6.39(5.15~10.72) ^{*#}	4.55 $\pm$ 0.21 ^{*#}	27.27(22.34~33.25) ^{*#}
<i>F</i> 或 <i>Z</i>		22.241	39.025	7.925	17.261	51.046	9.962
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度损伤组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与中度损伤组比较, [#] $P < 0.05$ 。

表 5 AIS 组、TIA 组和对照组血清氧化应激指标水平的比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	ROS(U/mL)	AOPP(μ mol/L)	SOD(U/L)	CAT(U/mL)
AIS 组	135	396.25 $\pm$ 12.35 ^{*#}	56.35 $\pm$ 9.48 ^{*#}	42.15(33.01~50.12) ^{*#}	5.42 $\pm$ 1.62 ^{*#}
TIA 组	71	156.35 $\pm$ 12.16 [*]	32.46 $\pm$ 5.98 [*]	55.16(42.15~68.15) [*]	7.51 $\pm$ 1.82 [*]
对照组	106	142.35 $\pm$ 26.05	26.33 $\pm$ 4.15	62.35(50.21~73.26)	8.33 $\pm$ 2.05
<i>F</i> 或 <i>Z</i>		1 099.507	564.690	13.189	81.231
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 TIA 组比较, [#] $P < 0.05$ 。

2.4 AIS 患者的血清 DKK1 水平与炎症反应、氧化应激指标的相关性 Pearson 相关分析结果显示, AIS 患者血清 DKK1 与 IL-6 ($r = 0.612, P < 0.001$)、TNF- α ($r = 0.539, P = 0.003$)、TGF- β ($r = 0.571,$

血清 ROS、AOPP、SOD、CAT 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); AIS 组血清 ROS、AOPP 水平均高于 TIA 组和对照组 ($P < 0.05$), SOD、CAT 水平均低于 TIA 组和对照组 ($P < 0.05$); TIA 组血清 ROS、AOPP 水平均高于对照组 ($P < 0.05$), SOD、CAT 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 5。

AIS 患者轻度损伤组、中度损伤组、重度损伤组血清 ROS、AOPP、SOD、CAT 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 重度损伤组血清 ROS、AOPP 水平均高于中度损伤组和轻度损伤组 ($P < 0.05$), SOD、CAT 水平均低于中度损伤组和轻度损伤组 ($P < 0.05$); 中度损伤组血清 ROS、AOPP 水平均高于轻度损伤组 ($P < 0.05$), SOD、CAT 水平均低于轻度损伤组 ($P < 0.05$)。见表 6。

$P < 0.001$)、ROS ($r = 0.602, P < 0.001$)、AOPP ($r = 0.531, P = 0.005$) 呈正相关, 与 IL-4 ($r = -0.503, P = 0.007$)、IL-10 ($r = -0.498, P = 0.009$)、IL-13 ($r = -0.612, P < 0.001$)、SOD ($r = -0.542, P =$

0.002)、CAT($r=-0.539, P=0.003$)呈负相关。

表 6 AIS 患者轻度损伤组、中度损伤组、重度损伤组血清氧化应激指标水平的比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25}\sim P_{75})$]

组别	<i>n</i>	ROS(U/mL)	AOPP(μmol/L)	SOD(U/L)	CAT(U/mL)
轻度损伤组	39	351.12±10.01	52.24±5.35	48.24(44.24~50.12)	6.82±0.21
中度损伤组	67	399.02±18.42 [*]	56.83±9.48 [*]	42.15(35.01~46.19) [*]	5.19±1.15 [*]
重度损伤组	29	450.54±6.03 ^{*#}	60.77±4.12 ^{*#}	33.96(30.01~36.58) ^{*#}	4.07±0.26 ^{*#}
<i>F</i> 或 <i>Z</i>		45.163	15.942	15.202	32.017
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度损伤组比较,^{*} $P<0.05$;与中度损伤组比较,[#] $P<0.05$ 。

3 讨 论

AIS 是世界范围内导致人类死亡和残疾的主要病因,该病由脑动脉系统血管痉挛、闭塞导致,患者可出现不同程度的神经损伤^[1]。AIS 发病机制尚未完全阐明,探讨与 AIS 发病相关的分子机制对于诊断、治疗、预后预测均具有重要意义。

DKK1 是近年发现的一种分泌型蛋白,可负性调控 Wnt 信号通路,促进神经退行性病变的发生和发展,并参与应激诱导的神经元凋亡^[10]。动物研究显示脑出血大鼠脑组织 DKK1 表达增强,抑制 DKK1 可增加 Wnt-1 mRNA 转录,上调紧密连接蛋白 1(ZO-1)表达,减少血脑屏障破坏和脑水肿,减轻神经缺陷^[4], DKK1 通过抑制 Akt 表达诱导神经元凋亡^[5]。临床报道显示 AIS 患者血清 DKK1 水平显著升高^[11],血清 DKK1 水平是 AIS 患者长期预后不良的独立预测因子^[6]。本研究结果同样显示 AIS 患者血清 DKK1 水平升高,高于 TIA 组和对照组 ($P<0.05$),且 DKK1 水平与 AIS 患者神经损伤程度存在一定关系,说明 AIS 发病可诱导 DKK1 生成增加,在 AIS 病情进展过程中 DKK1 过度升高可能加重神经缺损程度。本研究发现,TIA 组血清 DKK1 水平较对照组亦增高 ($P<0.05$),提示脑组织短暂缺血也可引起 DKK1 水平出现小幅度的升高,DKK1 对脑缺血反应较为敏感。DKK1 参与 AIS 发病的作用机制:首先,DKK1 参与 AIS 发病前的动脉粥样硬化过程。Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)信号通路可通过抑制脂质合成,阻碍巨噬细胞泡沫化和动脉粥样硬化斑块坏死和纤维帽破裂,抑制平滑肌细胞增殖、迁移,发挥抗动脉粥样硬化作用^[12]。DKK1 作为 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制剂,其过度表达可阻断 Wnt/ β -catenin 信号通路,促进动脉粥样硬化进程。动物研究也显示抑制 DKK1 可减弱血管单核细胞黏附和内皮损伤,沉默 DKK1 基因则限制 ApoE^{-/-}小鼠动脉粥样硬化发生^[13]。其次,DKK1 参与 AIS 后神经细胞凋亡过程。Wnt 通过正向调节 Akt 信号通路,促使细胞存活、增殖生长,发挥保护神经的作用^[14]。DKK1 作为 Wnt/ β -catenin 信

号通路拮抗剂,可负向调控 Akt 信号通路,诱导神经细胞凋亡。

动脉粥样硬化是 AIS 发病的主要病理基础,炎症反应贯穿动脉粥样硬化和不稳定斑块形成、脱落、栓塞等整个过程^[15]。IL-6、TNF- α 、TGF- β 是典型的促炎因子,IL-4、IL-10、IL-13 是公认的抗炎因子。现有研究显示 IL-6、TNF- α 、TGF- β 、IL-4、IL-10、IL-13 与脑梗死局部炎症反应密切相关^[16]。本研究结果表明,AIS 发病过程中炎症反应处于激活状态,炎症因子生成显著增多,炎症反应参与 AIS 发病和疾病进展过程。相关性分析结果显示,DKK1 与 IL-6、TNF- α 、TGF- β 呈正相关,与 IL-4、IL-10、IL-13 呈负相关,说明 AIS 患者体内过度合成的 DKK1 对炎症介质分泌具有促进作用,对抗炎因子分泌具有抑制作用。DKK1 可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路调控 AIS 炎症反应,Wnt/ β -catenin 信号通路可通过抑制巨噬细胞向经典激活巨噬细胞分化,抑制 CD4⁺ T 细胞向 Th2 和 Treg 细胞分化,抑制促炎介质分泌、促使抗炎因子表达,发挥抗炎作用^[17]。因此 DKK1 过度表达可能抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,导致促炎因子过度释放,加剧炎症反应。

局部脑血管堵塞可引起周围神经细胞缺血缺氧,大量 ROS、氧自由基、一氧化氮合酶生成,促使脂质过氧化,直接损害神经细胞,导致神经细胞凋亡和神经功能异常^[18]。氧化物自由基作为炎症反应启动因子,可促进炎症因子释放,加重炎症反应损伤^[19]。ROS、AOPP 是典型氧化代谢产物,SOD、CAT 是抗氧化物质^[20],脑组织缺氧状态下氧化代谢产物合成增加,消耗体内抗氧化物质,引起局部及全身氧化/抗氧化失衡,脑损伤越严重,氧化应激反应越强烈^[21]。本研究结果表明,AIS 患者发病过程中氧化/抗氧化失衡,氧化代谢产物生成增多,导致过度氧化应激反应。相关性分析结果显示,DKK1 与氧化产物 ROS、AOPP 均呈正相关,与抗氧化因子 SOD、CAT 呈负相关,说明 AIS 患者体内过度合成的 DKK1 可导致氧化/抗氧化失衡,引发局部缺血病灶氧化应激损伤。现有研究显

示 Wnt/ β -catenin 信号通路与缺血再灌注损伤诱导的氧化应激密切相关,氧化应激可抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,Wnt/ β -catenin 信号通路活化可抑制氧化应激反应,抑制氧化应激诱导的细胞凋亡^[22]。推测 AIS 患者在缺血缺氧应激下发生过度氧化应激反应,抑制了 Wnt/ β -catenin 信号通路,导致 DKK1 合成增多,DKK1 又进一步抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路,引起氧化/抗氧化失衡。

综上所述,AIS 患者血清 DKK1 水平与 TIA 人群及健康人群相比明显升高,且患者的神经功能缺损程度越严重,其水平越高。DKK1 可能通过 Wnt/ β -catenin 信号通路激活炎症反应和氧化应激反应参与 AIS 的发病和进展过程,检查其在血清中的表达水平有助于评估 AIS 患者的病情。

参考文献

- [1] EGAN R A, LUTSEP H L. Prevalence of retinal emboli and acute retinal artery occlusion in acute ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29 (2): 104446-104450.
- [2] 于学涛,徐海.老年缺血性脑卒中后疲劳与缺血性脑卒中血清白细胞介素 1 β 、C 反应蛋白、同型半胱氨酸水平的相关性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39 (13): 1590-1592.
- [3] WANG L, HU X B, ZHANG W, et al. Dickkopf-1 as a novel predictor is associated with risk stratification by GRACE risk scores for predictive value in patients with acute coronary syndrome: a retrospective research [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54731.
- [4] LI Z, CHEN X, ZHANG X, et al. Small interfering RNA targeting Dickkopf-1 contributes to neuroprotection after intracerebral hemorrhage in rats [J]. J Mol Neurosci, 2017, 61(2): 279-288.
- [5] 张凡喜,张健民,黄晓龙,等. Dickkopf-1 在脑出血大鼠神经元凋亡中的作用及机制研究[J]. 中国神经免疫学 and 神经病学杂志, 2016, 23(1): 19-24.
- [6] ZHU Z, GUO D, ZHONG C, et al. Serum Dkk-1 (Dickkopf-1) is a potential biomarker in the prediction of clinical outcomes among patients with acute ischemic stroke [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(2): 285-293.
- [7] 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 2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48 (4): 246-257.
- [8] 龚洁琴,梁辉. 英国急性卒中和短暂性脑缺血发作的诊断与初始治疗指南(第一部分) [J]. 中国卒中杂志, 2009, 4 (4): 322-341.
- [9] 王骏,孙燕,张红智,等. 加味星蒺承气汤对急性缺血性脑卒中患者神经功能及血脂、血液流变学的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(5): 992-995.
- [10] ROSS R D, SHAH R C, LEURGANS S, et al. Circulating

- DKK1 and TRAIL are associated with cognitive decline in community-dwelling, older adults with cognitive concerns [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2018, 73(12): 1688-1694.
- [11] HE X W, WANG E, BAO Y, et al. High serum levels of sclerostin and Dickkopf-1 are associated with acute ischaemic stroke [J]. Atherosclerosis, 2016, 253 (10): 22-28.
- [12] ZHANG L, CHENG H, YUE Y, et al. H19 knockdown suppresses proliferation and induces apoptosis by regulating miR-148b/WNT/ β -catenin in ox-LDL-stimulated vascular smooth muscle cells [J]. J Biomed Sci, 2018, 25 (1): 11-14.
- [13] LI M, LIU X, ZHANG Y, et al. Upregulation of Dickkopf1 by oscillatory shear stress accelerates atherogenesis [J]. J Mol Med (Berl), 2016, 94(4): 431-441.
- [14] SI Z, WANG X, KANG Y, et al. Heme oxygenase 1 inhibits adult neural stem cells proliferation and survival via modulation of Wnt/ β -catenin signaling [J]. J Alzheimers Dis, 2020, 76(2): 623-641.
- [15] JAYARAJ RL, AZIMULLAH S, BEIRAM R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke [J]. J Neuroinflammat, 2019, 16(1): 142-145.
- [16] LIU J H, FENG D, ZHANG Y F, et al. Chloral hydrate preconditioning protects against ischemic stroke via up-regulating annexin A1 [J]. CNS Neurosci Ther, 2015, 21 (9): 718-726.
- [17] 郑易,黄英姿. Wnt/ β -catenin 通路在 ARDS 炎症反应中的调控作用研究进展 [J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26 (3): 354-357.
- [18] LORENZANO S, ROST N S, KHAN M, et al. Early molecular oxidative stress biomarkers of ischemic penumbra in acute stroke [J]. Neurology, 2019, 93 (13): e1288-e1298.
- [19] HOSOO H, MARUSHIMA A, NAGASAKI Y, et al. Neurovascular unit protection from cerebral ischemia-reperfusion injury by radical-containing nanoparticles in mice [J]. Stroke, 2017, 48(8): 2238-2247.
- [20] XU H, NIE B, LIU L, et al. Curcumin prevents brain damage and cognitive dysfunction during ischemic-reperfusion through the regulation of miR-7-5p [J]. Curr Neurovasc Res, 2019, 16(5): 441-454.
- [21] ZHU H, ZHAO T, LIU J. Role of paraoxonase 1 activity and oxidative/antioxidative stress markers in patients with acute cerebral infarction [J]. Clin Lab, 2018, 64(6): 1049-1053.
- [22] 贾金婧,张亚帅,耿文硕,等. Wnt/ β -catenin 信号途径在 DDR 和氧化应激中的作用 [J]. 信阳师范学院学报(自然科学版), 2017, 30(4): 672-675.