

• 论 著 •

α 1 抗胰蛋白酶在缺血性脑卒中短期神经功能、生活能力及再复发评估综合预后中的应用价值*

朱 驰, 金 宁, 马 俊, 孙丽丽, 于思远, 杨 冀[△]

同济大学附属东方医院检验科, 上海 200123

摘 要:目的 探讨 α 1 抗胰蛋白酶(A1AT)在评价缺血性脑卒中患者综合预后中的应用价值。方法 回顾性分析该院 2018 年 2—5 月收治的 168 例缺血性脑卒中患者临床资料,并于入院时、治疗 7 d 后行美国国立卫生研究院卒中量表评分,于治疗 7 d 后行改良 Rankin 量表及 Essen 卒中风险评估量表评分。联合评分量表,分为综合预后良好组(97 例)和综合预后不良组(71 例)。比较综合预后不良组与综合预后良好组的基线临床资料、抗栓治疗方式及 A1AT 等实验室指标的差异,采用受试者工作特征曲线分析有明显差异的指标在患者短期综合预后中的诊断预测价值。结果 (1)综合预后良好组与综合预后不良组患者基线临床资料:年龄、入院收缩压、住院时间及房颤方面比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);(2)综合预后良好组与综合预后不良组实验室指标:入院时同型半胱氨酸($Z = -2.270, P = 0.023$)、A1AT($Z = -4.370, P = 0.001$)、纤维蛋白原($Z = -2.540, P = 0.010$)、凝血酶时间($Z = 2.470, P = 0.010$)、红细胞沉降率($Z = -2.410, P = 0.020$)差异均有统计学意义;(3)二分类 Logistic 回归分析显示,患者入院时 A1AT 水平是缺血性脑卒中患者综合预后良好的保护因素($OR = 0.940, 95\%CI: 0.896 \sim 0.985, P = 0.010$);(4)受试者工作特征曲线分析显示, A1AT 为预测缺血性脑卒中患者综合预后不良的最佳指标,阈值为 135.50 mg/dL,曲线下面积为 0.741,灵敏度为 77.1%,特异度为 59.2%。结论 缺血性脑卒中患者入院时 A1AT 在患者短期神经功能预后、生活能力预后、卒中再复发风险评估中有一定价值,应重视患者入院时实验室指标对患者综合预后的影响。

关键词:缺血性脑卒中; 实验室指标; α 1 抗胰蛋白酶; 功能预后; 脑卒中再复发

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.23.008

中图法分类号:R743.3;R446.1

文章编号:1673-4130(2021)23-2855-06

文献标志码:A

The application value of α 1 antitrypsin in the evaluation of the comprehensive prognosis of short-term neurological function, living ability and recurrence of ischemic stroke*

ZHU Chi, JIN Ning, MA Jun, SUN Lili, YU Siyuan, YANG Ji[△]

Department of Clinical Laboratory, Dongfang Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200123, China

Abstract:Objective To explore the application value of α 1 antitrypsin (A1AT) in evaluating the comprehensive prognosis of patients with ischemic stroke. **Methods** The clinical data of 168 patients with ischemic stroke treated in the hospital from February to May 2018 were analyzed retrospectively. The national institutes of health stroke risk assessment scale was performed on admission and 7 d after treatment, and the modified Rankin scale and Essen stroke risk scale assessment were performed on 7 d after treatment. Combined scoring scale, divided the patients into the comprehensive good prognosis group (97 cases) and the comprehensive poor prognosis group (71 cases). Compared the differences in baseline clinical data, antithrombotic treatment methods, A1AT and other laboratory indicators between comprehensive poor prognosis group and comprehensive good prognosis group. The receiver operating characteristic curve was used to analyze the diagnostic predictive value of significantly different indicators in the short-term comprehensive prognosis of patients. **Results** (1) The baseline clinical data of patients in the comprehensive good prognosis group and the comprehensive poor prognosis group: compared with age, admission systolic blood pressure, length of stay and atrial fibrillation, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). (2) Laboratory indicators between the

* 基金项目:上海市公共卫生体系建设三年行动计划(2020—2022 年)(GWV-10.1-XK04)。

作者简介:朱驰,男,主管技师,主要从事临床血液学检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: yangji1574@163.com。

本文引用格式:朱驰,金宁,马俊,等. α 1 抗胰蛋白酶在缺血性脑卒中短期神经功能、生活能力及再复发评估综合预后中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(23): 2855-2860.

comprehensive good prognosis group and the comprehensive poor prognosis group: compared with homocysteine at admission ($Z=-2.270, P=0.023$), A1AT ($Z=-4.370, P=0.001$), fibrinogen ($Z=-2.540, P=0.010$), thrombin time ($Z=2.470, P=0.010$), erythrocyte sedimentation rate ($Z=-2.410, P=0.020$), the differences were statistically significant. (3) Binary Logistic regression analysis showed that A1AT level at admission was a protective factor for a comprehensive good prognosis of ischemic stroke patients ($OR=0.940, 95\%CI:0.896-0.985, P=0.010$). (4) Receiver operating characteristic curve analysis showed that A1AT was the best indicator for predicting the comprehensive poor prognosis of patients with ischemic stroke. The threshold was 135.50 mg/dL, the area under the curve was 0.741, the sensitivity was 77.1%, and the specificity was 59.2%. **Conclusion** A1AT at admission of patients with ischemic stroke has a certain value in the short-term neurological prognosis, life ability prognosis, and risk assessment of recurrence of stroke. Attention should be paid to the influence of laboratory indicators on the comprehensive prognosis of patients at admission.

Key words: ischemic stroke; laboratory indicators; $\alpha 1$ antitrypsin; functional prognosis; recurrent of stroke

缺血性脑卒中具有高病死率的特点,是引起全球残疾率增加的重要原因之一^[1]。尽管溶栓治疗及机械取栓术快速发展,但由于时间窗及指征的限制,大多数患者在卒中后仍有严重残疾^[2]。因此,提高卒中患者预后的生活能力、神经功能是临床治疗的重要目标。至今,用于评估患者功能的量表已大量发掘,美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分通过对患者意识状态、运动功能、感觉器官、反应速度及高级神经功能活动的评价,可用于评估患者病情严重程度、神经功能缺损程度,对卒中预后的预测也具有重要作用^[3];改良 Rankin 量表(mRS)评分可评定卒中患者独立生活的综合能力,是临床广泛使用的功能结局评分量表,被推荐为脑卒中预后的终点指标^[4];另外,Essen 卒中风险评估量表(ESRS)在预测卒中再复发风险中有稳定且重要的作用。有学者指出,患者入院时的凝血功能状态与预后的独立生活能力有明显相关性,但在神经功能的恢复及缺损方面无明显相关性^[5]。因此,本文通过对缺血性脑卒中患者入院时的指标进行联合筛查诊断,旨在探讨实验室指标在缺血性脑卒中患者短期神经功能、生活能力及卒中再复发综合评估预后中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2018 年 2—5 月收治的 168 例缺血性脑卒中患者作为研究对象,其中男 102 例(60.71%),平均年龄 67.5 岁,高血压 142 例(84.52%),2 型糖尿病 74 例(44.05%),冠状动脉粥样硬化性心脏病(ACS)16 例(9.52%),存在收缩压昼夜节律[(白天血压均值-夜间血压均值)/白天血压均值 $\geq 10\%$ 判断为患者存在正常昼夜节律]的 15 例(8.93%),存在舒张压昼夜节律的 19 例(11.31%),动态心电图发生 S-T 段改变的 71 例(42.26%),存在房颤的 17 例(10.12%);牛津郡社区卒中计划(OC-SP)分型中部分前循环梗死 81 例(48.21%),部分后循环梗死 60 例(35.71%),完全前循环梗死 2 例

(1.19%),腔隙型脑栓塞 25 例(14.88%);急性缺血性脑卒中试验病因(TOAST)分型中大动脉粥样硬化性 83 例(49.40%),小动脉闭塞性 69 例(41.07%),心源性脑栓塞 12 例(7.14%),原因不明 4 例(2.38%);住院期间抗栓治疗方式中单联抗血小板治疗有 84 例(50.00%);双联抗血小板治疗有 84 例(50.00%),联合应用抗凝药物治疗有 10 例(5.95%);采用溶栓治疗有 34 例(20.24%)。

1.2 分组 于入院时、治疗 7 d 后行 NIHSS 评分,于治疗 7 d 后行 mRS 及 ESRS 评分。联合应用 NIHSS、mRS、ESRS 评分,对患者的综合预后进行计分,按患者神经功能预后不良者(NIHSS 评分下降小于 18%或增加)得分为 0 分,神经功能预后良好者(NIHSS 评分下降 $\geq 18\%$)得分为 1 分;生活能力预后不良者(mRS 评分 ≥ 3 分)得分为 0 分,生活能力预后良好者(mRS 评分 < 3 分)得分为 1 分;患者有高复发可能的(ESRS 评分 ≥ 3 分)得分为 0 分,患者有低复发可能的(ESRS 评分 < 3 分)得分为 1 分。综合患者所有得分,总得分大于或等于 2 分者认为患者的综合评估较好,作为综合预后良好组(97 例);小于 2 分者认为患者的综合评估较差,作为综合预后不良组(71 例)。

1.3 纳入和排除标准

1.3.1 纳入标准 (1)经颅脑 CT、磁共振血管成像等检查确诊为缺血性脑卒中;(2)空腹采血时间在入院 48 h 内;(3)年龄 > 18 岁。

1.3.2 排除标准 (1)恶性肿瘤、血液系统疾病、严重肝肾疾病;(2)在治疗过程有出血转化;(3)病历资料不完整;(4)存在抗血小板治疗禁忌证;(5)采用手术取栓治疗;(6)拒绝配合治疗或中途转院;(7)死亡。

1.4 实验室指标 在患者入院 48 h 内采集空腹静脉血 5 mL。血脂、急性时相反应蛋白、A1AT、CRP 采用罗氏 Cobas C702 全自动生化分析仪检测,血小板参数采用迈瑞 BC-6800 血细胞分析仪检测,凝血功能指标采用希森美康 CS-5100 全自动血凝分析仪检测,

试剂均来源于原厂家,检测当日质控均在控。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确性检验;以患者综合预后作为因变量,以组间有明显差异的指标作为协变量,采用二分类 Logistic 回归模型分析影响患者综合预后的因素,并进行分层分析验证模型;回归分析前,为防止共线性变量引起回归分析的统计误差,在纳入的变量间进行相关分析及线性回归分析;为提高模型的准确性,减少纳入的自变量,将具有最多重线性关系的指标保留,具有线性相关的其中一变量剔除;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析有差异的指标在患者短期综合预后的诊断预测价

值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组基线临床资料比较 综合预后良好组与综合预后不良组患者在男性、高血压、2 型糖尿病、ACS、入院舒张压、入院 NIHSS 评分、夜间平均收缩压/舒张压、收缩压/舒张压昼夜节律、S-T 段改变、OCSP 分型、TOAST 分型、治疗方式方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组患者在年龄、入院收缩压、住院时间及房颤方面比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血脂、急性时相反应蛋白、糖化血红蛋白比较 综合预后良好组与综合预后不良组入院时生化指标中的同型半胱氨酸(Hcy)、A1AT 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);而血脂、触珠蛋白、 $\alpha 1$ 酸性糖蛋白、糖化血红蛋白水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 综合预后良好组与综合预后不良组基线临床资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})/\bar{x} \pm s/n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男性	高血压	2 型糖尿病	ACS
综合预后良好组	97	64(57,73)	58(59.79)	80(82.47)	38(39.18)	9(9.28)
综合预后不良组	71	73(63,79) *	44(61.97)	62(87.32)	36(50.70)	7(9.86)
$t/\chi^2/Z$		-3.180	0.082	0.740	2.210	0.016
<i>P</i>		0.001	0.780	0.390	0.140	0.900

组别	<i>n</i>	入院收缩压 (mm Hg)	入院舒张压 (mm Hg)	入院 NIHSS 评分 (分)	夜间平均收缩压 (mm Hg)	收缩压昼夜节律
综合预后良好组	97	142(133,159)	82.0(75.5,89.0)	3(1,4)	138.91±17.38	8(8.25)
综合预后不良组	71	154(139,169) *	84.0(78.0,92.0)	2(1,7)	143.88±18.36	7(9.86)
$t/\chi^2/Z$		-2.450	-1.530	-0.160	1.340	0.150
<i>P</i>		0.014	0.130	0.870	0.180	0.700

组别	<i>n</i>	OCSP 分型				TOAST 分型				抗血小板治疗	
		部分前循环 梗死	部分后循环 梗死	完全前循环 梗死	腔隙型 脑栓塞	大动脉粥样 硬化性	小动脉 闭塞性	心源性 脑栓塞	原因 不明	单联	双联
综合预后良好组	97	45(46.39)	36(37.11)	1(1.03)	15(15.46)	52(53.61)	36(37.11)	6(6.19)	3(3.09)	44(45.36)	53(54.64)
综合预后不良组	71	36(50.70)	24(33.80)	1(1.41)	10(14.08)	31(43.66)	33(46.48)	6(8.45)	1(1.41)	40(56.34)	31(43.66)
$t/\chi^2/Z$				0.385				2.480		2.260	
<i>P</i>				0.940				0.480		0.130	

组别	<i>n</i>	抗凝药物 治疗	溶栓 治疗	夜间平均舒张压 (mm Hg)	舒张压 昼夜节律	住院时间 (d)	S-T 段 改变	房颤
综合预后良好组	97	3(3.09)	20(20.62)	75.96±9.44	12(12.37)	11(9,12)	38(39.18)	5(5.15)
综合预后不良组	71	7(9.86)	14(19.72)	78.03±9.93	7(9.86)	12(10,14) *	33(46.48)	12(16.90) *
$t/\chi^2/Z$		3.450	0.021	1.030	0.270	-2.770	0.790	6.450
<i>P</i>		0.060	0.886	0.310	0.600	0.006	0.370	0.011

注:与综合预后良好组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 两组凝血功能指标比较 综合预后良好组与综合预后不良组凝血功能指标纤维蛋白原(FIB)和凝血酶时间(TT)比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);

而凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白(原)降解产物、抗凝血酶Ⅲ活性、D-二聚体(D-D)水平比较,差异均无统计学意义

($P>0.05$)。

2.4 两组血小板参数及 C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率(ESR)比较 综合预后良好组与综合预后不良组血小板参数中血小板计数、血小板压积、平均血

小板体积、血小板分布宽度、大型血小板比率及 CRP 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);而 ESR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 综合预后良好组与综合预后不良组生化指标比较[$M(P_{25},P_{75})/\bar{x}\pm s$]

组别	<i>n</i>	三酰甘油 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋白-胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白-胆固醇 (mmol/L)	载脂蛋白 A- I (g/L)
综合预后良好组	97	1.52(1.08,2.16)	4.46(3.84,5.10)	1.09(0.90,1.28)	2.86±0.87	1.26±0.20
综合预后不良组	71	1.38(0.97,2.02)	4.21(3.67,4.83)	1.14(0.88,1.32)	2.82±0.92	1.23±0.23
<i>t/Z</i>		0.880	0.920	−0.330	−0.280	−0.812
<i>P</i>		0.380	0.360	0.750	0.780	0.420

组别	<i>n</i>	载脂蛋白 B(g/L)	载脂蛋白 E(mg/L)	脂蛋白(a)(nmol/L)	游离脂肪酸(mol/L)	触珠蛋白(mg/dL)
综合预后良好组	97	1.03(0.87,1.17)	37.80(32.55,47.55)	28.30(10.65,49.40)	0.53(0.40,0.71)	121.41±59.82
综合预后不良组	71	0.99(0.85,1.17)	36.65(30.05,42.28)	26.45(12.73,63.03)	0.59(0.44,0.75)	141.49±73.69
<i>t/Z</i>		0.670	1.160	−0.590	−0.840	1.650
<i>P</i>		0.500	0.250	0.550	0.400	0.100

组别	<i>n</i>	Hcy(μmol/L)	α1 酸性糖蛋白(mg/dL)	A1AT(mg/dL)	糖化血红蛋白(%)
综合预后良好组	97	11.10(9.00,15.90)	68.00(60.00,89.50)	133.50(123.25,144.75)	6.0(5.5,7.2)
综合预后不良组	71	13.30(10.90,16.05)*	78.00(64.00,90.00)	149.00(135.00,164.00)*	6.2(5.7,7.9)
<i>t/Z</i>		−2.270	−1.580	−4.370	−1.840
<i>P</i>		0.023	0.120	0.001	0.066

注:与综合预后良好组比较,* $P<0.05$ 。

2.5 回归分析 二元回归分析前,将上述差异有统计学意义的指标进行两两相关性分析发现,A1AT 与年龄、TT、ESR、FIB,入院收缩压与住院时间、Hcy、FIB 与 TT、ESR 相关,并以线性回归模型验证。为了提高二元回归方程的准确性,在建立二元回归分析时将年龄、TT、ESR、FIB、住院时间、Hcy 间具有相关性的指标生成交互作用新变量。分析时综合预后不良组赋值为 0,综合预后良好组赋值为 1,二分类 Logistic 回归分析显示,A1AT 是缺血性脑卒中患者综合预后良好的保护因素($P<0.05$),A1AT 每升高一个单位,预后不良的风险就会上升 6%。见表 3。

2.6 模型验证 为了验证纳入的自变量和模型的准确性,将 A1AT 水平按中位数(136.00 mg/dL)分为低值队和高值队进行分层分析;分别比较低值队和高值队中综合预后良好组与综合预后不良组间的实验室指标,结果显示,不论在低值队还是在高值队,2.1、2.2、2.3、2.4 中结果有明显差异的指标(年龄、入院收缩压、住院时间、Hcy、FIB、TT、ESR)比较,差异均无

统计学意义($P>0.05$),验证了上述二元回归分析模型中 A1AT 为综合预后危险因素的假设模型,见表 4。

2.7 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果显示,A1AT 为预测缺血性脑卒中患者综合预后不良的最佳指标,阈值为 135.50 mg/dL,曲线下面积为 0.741,灵敏度为 77.1%,特异度为 59.2%。见表 5、图 1。

表 3 影响缺血性脑卒中患者综合预后因素的
二分类 Logistic 回归分析结果

指标	β	SE	OR	95%CI	<i>P</i>
年龄	−0.033	0.030	0.967	0.913~1.025	0.265
住院时间	−0.317	0.222	0.728	0.471~1.125	0.153
房颤	−0.004	0.963	0.996	0.151~6.571	0.996
入院收缩压	−0.047	0.025	0.954	0.909~1.001	0.056
TT	0.683	0.436	1.979	0.843~4.648	0.117
FIB	1.095	0.679	2.988	0.789~11.317	0.107
ESR	−0.078	0.100	0.925	0.760~1.126	0.437
Hcy	−0.134	0.179	0.875	0.616~1.243	0.456
A1AT	−0.062	0.024	0.940	0.896~0.985	0.010

表 4 按 A1AT 水平划分的低值队、高值队中综合预后良好组与综合预后不良组间的指标比较[$M(P_{25},P_{75})$]

因素	综合预后良好组	综合预后不良组	<i>Z</i>	<i>P</i>
低值队				
年龄(岁)	65.0(57.3,72.0)	65.0(57.0,72.0)	−1.601	0.109
住院时间(d)	11.0(9.0,12.8)	11.0(9.0,13.0)	−1.799	0.072
入院收缩压(mm Hg)	141.0(131.3,158.5)	143.0(131.0,159.0)	−0.956	0.339

续表 4 按 A1AT 水平划分的低值队、高值队中综合预后良好组与综合预后不良组间的指标比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

因素	综合预后良好组	综合预后不良组	Z	P
Hcy($\mu\text{mol/L}$)	11.7(9.9,14.7)	11.8(10.1,14.7)	-1.571	0.116
FIB(g/L)	2.7(2.3,3.0)	2.7(2.3,3.0)	0.014	0.988
TT(s)	18.1(17.8,18.7)	18.1(17.8,18.7)	1.885	0.059
ESR(mm/h)	4.0(2.0,7.0)	5.0(3.0,7.5)	0.046	0.964
高值队				
年龄(岁)	79.0(70.5,82.5)	71.5(62.3,77.8)	-1.601	0.109
住院时间(d)	9.0(6.5,10.0)	11.0(10.0,12.8)	-1.799	0.072
入院收缩压(mm Hg)	161.0(157.5,175.0)	148.5(137.5,160.0)	-0.956	0.339
Hcy($\mu\text{mol/L}$)	10.9(10.3,12.3)	13.3(10.7,17.8)	-1.571	0.116
FIB(g/L)	5.6(4.5,5.9)	3.4(2.9,4.1)	0.014	0.988
TT(s)	18.0(17.7,18.1)	17.8(17.4,18.2)	1.885	0.059
ESR(mm/h)	28.0(18.5,37.5)	15.0(8.0,23.0)	0.046	0.964

表 5 缺血性脑卒中综合预后预测效能参数表

因素	AUC	95%CI	阈值	灵敏度	特异度	P	约登指数
A1AT	0.741	0.636~0.846	135.50 mg/dL	0.771	0.592	0.001	0.363
Hcy	0.593	0.470~0.716	12.30 $\mu\text{mol/L}$	0.714	0.571	0.148	0.285
入院收缩压	0.675	0.561~0.790	142.00 mm Hg	0.743	0.612	0.006	0.355
FIB	0.605	0.483~0.727	3.30 g/L	0.543	0.694	0.102	0.237
TT	0.376	0.254~0.498	21.00 s	0.029	0.020	0.054	0.009
ESR	0.655	0.539~0.771	8.50 mm/h	0.629	0.673	0.016	0.302

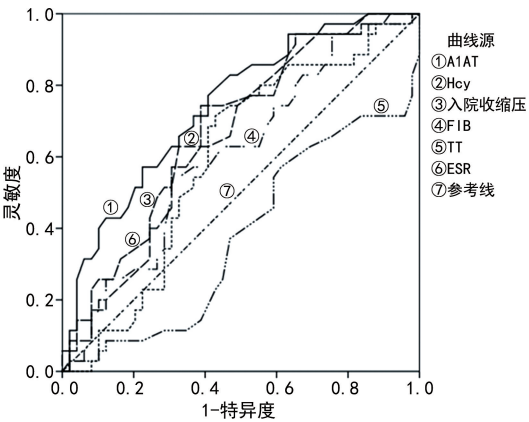


图 1 缺血性脑卒中综合预后预测 ROC 曲线

3 讨 论

本研究缺血性脑卒中患者短期综合预后良好组与预后不良组年龄、住院时间、房颤、入院收缩压及 TT、FIB、Hcy、ESR、A1AT 有明显差异,其中入院时 A1AT 水平是缺血性脑卒中患者综合预后良好的保护因素,A1AT 作为诊断指标预测缺血性脑卒中患者短期综合预后效果最佳,阈值为 135.50 mg/dL,灵敏度为 77.1%,特异度为 59.2%。因此,需重视患者入院时相应的实验室指标并对症治疗以评估并改善患者的综合预后。

本研究发现,综合预后不良组 A1AT 水平明显高

于综合预后良好组,回归分析后发现,A1AT 是短期综合预后良好的保护因素,并且是预测缺血性脑卒中患者短期综合预后的最佳指标,在国内尚少见报道。A1AT 是一项炎症相关指标,而炎症在脑卒中的发生、发展及预后恢复中有极其重要的作用^[6]。首先,炎症可降低血管内斑块的稳定性,使动脉粥样硬化斑块破裂形成血栓;另外,在缺血性脑卒中进展时,梗死核心区的炎症可通过星形胶质细胞等活化的免疫细胞表达传递,引起周边细胞的继发性凋亡,从而激活周围脑血管,打开血脑屏障,最终引起水肿及周围免疫细胞继发性损伤^[7]。因此,脑卒中后,患者体内的炎症敏感性蛋白水平与患者的不良预后之间有一定关联。A1AT 作为第二攻击的急性时相反应蛋白,在炎症刺激后 72~96 h 升至峰值,时间窗较长,故可表现为 A1AT 水平升高。当患者体内发生炎症、感染时,血清 A1AT 水平可升高 3~4 倍,因此,预后不良患者 A1AT 水平偏高可解释为更为广泛的炎症所致。另外,炎症所产生的氧化应激反应不仅可以引起组织损伤,还可以反馈性促进炎症扩张,而氧化应激反应所致的炎症扩张反应在脑梗死的发生和发展过程中发挥重要作用;A1AT 可抑制氧化应激介导的炎症,可能原因是因为 A1AT 的组成上有 4 个蛋氨酸残基,而蛋氨酸是一种强有力的抗氧化剂,因此,A1AT 抗

炎机制之一可能为其所致的氧化产物失去活性^[8];另一方面, A1AT 可抑制多种蛋白酶, 如胰蛋白酶、尿激酶、纤溶酶、凝血酶等的活性及激活的补体, A1AT 主要通过抑制嗜中性粒细胞弹性蛋白酶, 与蛋白酶形成复合物, 通过自毁模式被吞噬细胞吞噬及识别, 最后在血浆中被清除, 导致弹性蛋白酶降解, 最终抑制梗死过程中的炎症、免疫反应, 防止缺血性脑卒中的进展^[9]。有研究表明, 促炎性细胞因子的表达是导致脑缺血中神经元死亡的主要途径^[10]。而 A1AT 可通过抑制促炎细胞因子(白细胞介素-6、白细胞介素-8 和肿瘤坏死因子- α)的产生及能力, 并增加细胞环状单磷酸腺苷水平来促进抗炎细胞因子(白细胞介素-10)产生^[11]。

炎症是缺血性脑卒中后神经损伤的关键因素, 因此, A1AT 在治疗干预领域有巨大潜力。有研究表明, 注射人 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶疗法可预防脑组织损伤并改善脑卒中预后^[12], 可能与以下因素有关: (1) 由于缺血性脑卒中的血脑屏障损伤部分是由炎症引起的, 并导致致病性血管源性水肿, 因此, 人 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶作为一种抗炎蛋白, 可能促进血脑屏障完整性的维持和恢复^[13]。(2) 人 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶可以通过抑制淋巴细胞向缺血区域的浸润和迁移而间接减少脑组织损伤^[14]。(3) 人 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶可能通过抑制半胱天冬酶-1 和半胱天冬酶-3 来抑制缺血和再灌注诱导的神经元细胞死亡。(4) 血浆来源的 A1AT 可抑制炎症小体的形成, 从而导致梗死面积减小^[14]。(5) 人 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶可以在缺氧和缺糖后保护不同种类的神经元和神经胶质细胞, 还可以保护星形胶质细胞和少突胶质细胞免受缺氧缺糖诱导的细胞死亡^[15]。

因本文为回顾性分析, 分析数据量较小且为单中心研究, 可能存在一定的选择偏倚和干扰; 另外, 在基线临床资料比较时, 未比较两组患者的梗死面积大小及狭窄部位, 并且没有对患者的发病时间进行统计分析, 有一定的局限性, 需进一步开展前瞻性研究加以验证。

综上所述, 缺血性脑卒中患者的神经功能预后、生活功能预后及脑卒中再复发可能的综合评估中, 除了年龄、房颤等公认的缺血性脑卒中的危险因素需密切关注外, 患者入院时的收缩压及 TT、FIB、Hcy、ESR、A1AT 也需加大重视力度, 尤其应关注 A1AT 对缺血性脑卒中患者短期综合预后的影响。

参考文献

[1] MEMBERS W G, MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American heart association[J]. Circulation, 2016, 133(4): 447-454.

[2] SALMERON K E, MANISKAS M E, EDWARDS D N, et

al. Interleukin 1 alpha administration is neuroprotective and neuro-restorative following experimental ischemic stroke[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 222-226.

[3] HINKLE J L. Reliability and validity of the national institutes of health stroke scale for neuroscience nurses[J]. Stroke, 2014, 45(3): 32-34.

[4] MCARTHUR K, FAN Y, PEI Z, et al. Optimising outcome assessment to improve quality and efficiency of stroke trials[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2014, 14(1): 101-111.

[5] ZHU C, ZHAO H W, ZHAO X M, et al. Thromboelastography and routine coagulation test in short-term prognosis of acute cerebral infarction[J]. CHIN J Neuromed, 2018, 17(11): 1111-1119.

[6] SHEKHAR S, CUNNINGHAM M W, PABBIDI M R, et al. Targeting vascular inflammation in ischemic stroke: recent developments on novel immunomodulatory approaches[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 833: 531-544.

[7] ROY-O'REILLY M, MCCULLOUGH L D. Astrocytes fuel the fire of lymphocyte toxicity after stroke[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(3): 425-427.

[8] STOCKLEY R A. The multiple facets of alpha-1 antitrypsin[J]. Ann Transl Med, 2015, 3(10): 130-133.

[9] YUAN Y, DICIACCIO B, LI Y, et al. Anti-inflammaging effects of human alpha-1 antitrypsin[J]. Aging Cell, 2018, 17(1): 1-11.

[10] LI Z X, CHEN H L, LV J R, et al. The application and neuroprotective mechanisms of cerebral ischemic post-conditioning: a review[J]. Brain Res Bull, 2017, 131: 39-46.

[11] EMTIAZJOO A M, HU H B, LU L, et al. Alpha-1 antitrypsin attenuates acute lung allograft injury in a rat lung transplant model[J]. Transplant Direct, 2019, 5(6): e458.

[12] MOLDTHAN H L, HIRKO A C, THINSCHMIDT J S, et al. Alpha 1-antitrypsin therapy mitigated ischemic stroke damage in rats[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(5): e355-e363.

[13] BERGIN D A, REEVES E P, MELEADY P, et al. Alpha-1 antitrypsin regulates human neutrophil chemotaxis induced by soluble immune complexes and IL-8[J]. J Clin Invest, 2010, 120(12): 4236-4250.

[14] TOLDO S, SEROPIAN I M, MEZZAROMA E, et al. Alpha-1 anti-trypsin inhibits caspase-1 and protects from acute myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51(2): 244-251.

[15] CABEZAS-LLOBET N, CAMPRUBÍ S, GARCÍA B, et al. Human alpha 1-antitrypsin protects neurons and glial cells against oxygen and glucose deprivation through inhibition of interleukins expression[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2018, 1862(9): 1852-1861.