

• 论 著 •

2 型糖尿病合并急性脑梗死患者血清 ADA、SERPINE1 水平及临床意义^{*}

黄江波¹, 王 建¹, 邵 英^{2△}

1. 西安工会医院急诊科, 陕西西安 710100; 2. 空军军医大学西京 986 医院内分泌科, 陕西西安 710054

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)合并急性脑梗死(ACI)患者血清腺苷脱氨酶(ADA)、纤溶酶原激活物抑制因子 1(SERPINE1)水平及预后预测价值。方法 选择 2019 年 3 月至 2023 年 3 月西安工会医院收治的 195 例 T2DM 合并 ACI 患者为 ACI 组和 174 例单纯 T2DM 患者为对照组。比较 ACI 组、对照组及不同神经缺损程度及预后患者血清 ADA、SERPINE1 水平, 分析 T2DM 合并 ACI 患者预后不良影响因素, 以及各指标预测预后的价值。结果 ACI 组血清 ADA、SERPINE1 水平高于对照组($P < 0.05$)。随着 T2DM 合并 ACI 患者神经缺损程度加重, 血清 ADA、SERPINE1 水平升高($P < 0.05$)。预后不良组血清 ADA、SERPINE1 水平高于预后良好组($P < 0.05$)。重度神经缺损及高水平 ADA、SERPINE1、HbA1c 是 T2DM 合并 ACI 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$)。ADA、SERPINE1 联合预测 T2DM 合并 ACI 患者预后的曲线下面积为 0.896, 高于单独预测($P < 0.05$)。结论 T2DM 合并 ACI 患者血清 ADA、SERPINE1 水平升高与神经缺损程度较重和预后不良有关, 联合检测可预测 T2DM 合并 ACI 患者预后不良。

关键词: 2 型糖尿病; 急性脑梗死; 腺苷脱氨酶; 纤溶酶原激活物抑制因子 1

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.19.010

中图法分类号: R587.1

文章编号: 1673-4130(2024)19-2354-06

文献标志码: A

Serum ADA and SERPINE1 levels and their clinical significance in patients with type 2 diabetes mellitus and acute cerebral infarction^{*}

HUANG Jiangbo¹, WANG Jian¹, SHAO Ying^{2△}

1. Department Emergency, Xi'an Labor Union Hospital, Xi'an, Shaanxi 710100, China;

2. Department of Endocrinology, Air Force Military Medical University

Xijing 986 Hospital, Xi'an, Shaanxi 710054, China

Abstract: **Objective** To investigate the prognostic value of serum adenosine deaminase (ADA) and plasminogen activator inhibitor 1 (SERPINE1) levels in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 195 patients with T2DM combined with ACI (ACI group) and 174 patients with T2DM alone (control group) admitted to Xi'an Labor Union Hospital from March 2019 to March 2023 were selected. The levels of serum ADA and SERPINE1 were compared between ACI group and control group, and patients with different degrees of neurological defect and prognosis. The influencing factors of poor prognosis in T2DM patients with ACI were analyzed, and the value of each index in predicting poor prognosis was evaluated. **Results** The levels of ADA and SERPINE1 in ACI group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). With the aggravation of neurological deficit in T2DM patients with ACI, serum ADA and SERPINE1 levels increased ($P < 0.05$). The levels of serum ADA and SERPINE1 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). Severe neurological deficit and high levels of ADA, SERPINE1 and HbA1c were risk factors for poor prognosis in T2DM patients with ACI ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of ADA combined with SERPINE1 for predicting the prognosis of T2DM patients with ACI was 0.896, which was higher than that of Ada and SERPINE1 alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Elevated serum ADA and SERPINE1 levels are associated with severe neurological deficits and poor prognosis in T2DM patients with ACI. Combined detection of ADA and SERPINE1 can predict poor prognosis in T2DM patients with ACI.

* 基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划(2019JM-422)。

作者简介: 黄江波, 男, 主治医师, 主要从事急性脑血管疾病相关研究。△ 通信作者, E-mail: 34177824@qq.com。

Key words: type 2 diabetes mellitus; acute cerebral infarction; adenosine deaminase; plasminogen activator inhibitor 1

急性脑梗死(ACI)是脑血管疾病发病和死亡的主要原因,2 型糖尿病(T2DM)是 ACI 的主要危险因素之一^[1-2]。近年来 T2DM 患病率的不断增加及高血糖诱导的持续血管损伤显著增加了包括 ACI 在内的大血管疾病并发症的风险^[3]。因此,有必要探讨 T2DM 合并 ACI 患者神经功能缺损及临床预后相关的标志物。腺苷可抑制神经元兴奋性,减轻中枢神经系统的炎症反应,减少神经损伤^[4]。腺苷脱氨酶(ADA)是腺苷代谢途径中重要的分解酶,其活性异常影响腺苷的合成和代谢,与神经系统疾病密切相关^[5]。纤溶酶原激活物抑制因子 1(SERPINE1)是丝氨酸蛋白酶抑制剂家族的重要成员,基础研究显示沉默 SERPINE1 可恢复脑卒中部位血流灌注,减少神经缺损^[6]。本研究拟检测血清 ADA、SERPINE1 水平,分析其与 T2DM 合并 ACI 患者神经功能缺损及临床预后的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 3 月至 2023 年 3 月西安工会医院神经内科住院部收治的 195 例 T2DM 合并 ACI 患者为 ACI 组。纳入标准:(1)颅脑 CT 或磁共振成像证实为 ACI,符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》诊断标准^[7];(2)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》诊断标准^[8]。排除标准:(1)出血性脑卒中;(2)慢性肾病或血液透析、严重肝功能障碍;(3)严重急性感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤。ACI 组中男 107 例,女 88 例;年龄 50~79 岁,平均(63.02±10.02)岁;体重指数 21~26 kg/m²,平均(24.09±1.69)kg/m²;T2DM 病程 4~13 年,平均(8.10±2.65)年。另选择同期西安工会医院收治的 174 例单纯 T2DM 患者为对照组,其中男 103 例,女 71 例;年龄 52~80 岁,平均(63.15±9.85)岁;体重指数 21~25 kg/m²,平均(23.85±1.57)kg/m²;T2DM 病程 4~14 年,平均(8.05±2.37)年。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经西安工会医院伦理审查委员会批准并符合《赫尔辛基宣言》。

1.2 方法

1.2.1 血清 ADA、SERPINE1 检测 所有受试者入院后次日采集空腹至少 8 h 后外周静脉血液标本,注入无抗凝剂真空管,室温下静置 120 min,待血液自然凝固后,采用移液管取上层清液置于离心管离心(相对离心力 1 500 ×g)15 min,取上清液上机检测。采用过氧化物酶法检测 ADA 活性,试剂盒购自北京利德曼生物化学有限公司。37 °C 下检测 ADA 水平,即

腺苷每分钟释放 1 mmol 氨所需的酶量为 1 单位(U)ADA。采用酶联免疫吸附试验检测血清 SERPINE1 水平,仪器为 AMR-100 全自动酶标分析仪(日本 Sanplatec 公司),SERPINE1 试剂盒购自上海沪震实业有限公司。

1.2.2 神经缺损程度、预后评估 T2DM 合并 ACI 患者入院当日采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估神经缺损程度,NIHSS 评分从意识、视野、凝视等方面进行评分,评分越高神经缺损越重^[9]。根据 NIHSS 评分将 T2DM 合并 ACI 患者分为轻度组(<6 分,60 例)、中度组(6~13 分,85 例)、重度组(>13 分,50 例)。T2DM 合并 ACI 患者发病 90 d 采用改良 Rankin 量表(mRS)^[10]评估神经预后情况,根据 mRS 评分将 T2DM 合并 ACI 患者分为预后不良组(>2 分,48 例)和预后良好组(0~2 分,147 例)。

1.2.3 临床资料收集 收集 T2DM 合并 ACI 患者人口学信息(年龄、性别)、体重指数、T2DM 病程、吸烟史、饮酒史、基础疾病、梗死部位、梗死病因、神经缺损程度、实验室指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或单因素方差分析;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;构建多因素 Logistic 回归方程,分析影响 T2DM 合并 ACI 患者预后的因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,分析 ADA、SERPINE1 预测 T2DM 合并 ACI 患者预后的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACI 组和对照组血清 ADA、SERPINE1 水平比较 ACI 组血清 ADA、SERPINE1 水平高于对照组($P<0.05$),见表 1。

表 1 ACI 组和对照组血清 ADA、SERPINE1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ADA(U/L)	SERPINE1(μg/L)
ACI 组	195	12.34±3.79	16.79±5.09
对照组	174	10.11±3.25	12.63±3.01
<i>t</i>		6.031	9.411
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同神经缺损程度的 T2DM 合并 ACI 患者血清 ADA、SERPINE1 水平比较 不同神经缺损程度

的 T2DM 合并 ACI 患者血清 ADA、SERPINE1 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),重度组血清 ADA、SERPINE1 水平高于中度组和轻度组($P<0.05$),中度组血清 ADA、SERPINE1 水平高于轻度组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同神经缺损程度的 T2DM 合并 ACI 患者血清 ADA、SERPINE1 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	ADA(U/L)	SERPINE1($\mu\text{g/L}$)
轻度组	60	10.03±1.02	14.02±1.97
中度组	85	12.42±1.53 ^a	17.32±2.54 ^a
重度组	50	14.98±1.01 ^{ab}	19.21±1.32 ^{ab}
<i>F</i>		72.658	92.064
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^a $P<0.05$;与中度组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 不同预后的 T2DM 合并 ACI 患者血清 ADA、SERPINE1 水平比较 预后不良组血清 ADA、SERPINE1 水平高于预后良好组($P<0.05$),见表 3。

2.4 影响 T2DM 合并 ACI 患者预后的因素分析 预后不良组年龄、高血压比例、糖尿病比例、重度

神经缺损及 FPG、HbA1c 水平高于预后良好组($P<0.05$),两组性别、体重、吸烟史、饮酒史、高脂血症、梗死部位、梗死病因、T2DM 病程、WBC、PLT、TG、TC、ALT、AST 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。以 T2DM 合并 ACI 患者预后为因变量(预后良好=0、预后不良=1),以年龄、高血压(0=否、1=是)、糖尿病(0=否、1=是)、神经缺损程度(0=轻度、1=中度、2=重度)、FPG、HbA1c、ADA、SERPINE1 为自变量,建立多因素 Logistic 回归模型,向后逐步法排除无关变量。结果显示,重度神经缺损及高水平 ADA、SERPINE1、HbA1c 是 T2DM 合并 ACI 患者预后不良的危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 3 不同预后的 T2DM 合并 ACI 患者血清 ADA、SERPINE1 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	ADA(U/L)	SERPINE1($\mu\text{g/L}$)
预后不良组	48	14.53±1.03	19.05±1.38
预后良好组	147	11.62±1.21	16.05±1.19
<i>t</i>		14.978	14.566
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 4 影响 T2DM 合并 ACI 患者预后的单因素分析[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	预后不良组($n=48$)	预后良好组($n=147$)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	65.91±8.03	62.07±7.13	3.139	0.002
男	32(66.67)	75(51.02)	3.577	0.059
体重(kg/m ²)	24.31±1.46	24.02±1.51	1.165	0.246
吸烟史	21(43.75)	65(44.22)	0.003	0.955
饮酒史	23(47.92)	73(49.66)	0.044	0.834
高血压	29(60.42)	46(31.29)	12.968	<0.001
糖尿病	32(66.67)	50(34.01)	15.833	<0.001
高脂血症	25(52.08)	67(45.58)	0.614	0.433
梗死部位			4.371	0.224
皮质	12(25.00)	46(31.29)		
皮质下	17(35.42)	55(37.41)		
脑干或小脑	10(20.83)	34(23.13)		
其他	9(18.75)	12(8.16)		
梗死病因			0.198	0.978
大动脉硬化	13(27.08)	44(29.93)		
小血管闭塞	22(45.83)	67(45.58)		
心源性栓塞	9(18.75)	25(17.01)		
其他	4(8.33)	11(7.48)		
神经缺损程度			10.338	0.006
轻度	12(25.00)	48(32.65)		
中度	15(31.25)	70(47.62)		
重度	21(43.75)	29(19.73)		
T2DM 病程(年)	8.12±2.32	8.09±2.11	0.574	0.613

续表 4 影响 T2DM 合并 ACI 患者预后的单因素分析[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	预后不良组($n=48$)	预后良好组($n=147$)	t/χ^2	P
WBC($\times 10^9/L$)	11.41 $\pm$ 3.74	11.09 $\pm$ 2.71	0.643	0.521
PLT($\times 10^9/L$)	226.35 $\pm$ 21.15	228.24 $\pm$ 22.81	0.507	0.613
TG(mmol/L)	1.74 $\pm$ 0.35	1.78 $\pm$ 0.36	0.673	0.502
TC(mmol/L)	4.87 $\pm$ 1.99	4.62 $\pm$ 1.04	1.126	0.261
FPG(mmol/L)	9.12 $\pm$ 2.64	8.06 $\pm$ 2.03	2.906	0.004
HbA1c(%)	9.65 $\pm$ 2.31	7.65 $\pm$ 1.36	7.324	<0.001
ALT(U/L)	35.12 $\pm$ 5.16	34.28 $\pm$ 5.27	0.964	0.336
AST(U/L)	33.05 $\pm$ 6.42	32.42 $\pm$ 5.39	0.670	0.504

表 5 影响 T2DM 合并 ACI 患者预后的多因素分析

变量	β	SE	Wald χ^2	OR(95%CI)	P
重度神经缺损	1.652	0.418	15.619	5.217(2.304~11.814)	<0.001
ADA	0.653	0.251	6.768	1.921(1.175~3.142)	0.008
SERPINE1	0.543	0.237	5.249	1.721(1.082~2.739)	0.016
HbA1c	0.912	0.385	5.611	2.489(1.170~5.294)	0.012

2.5 ADA、SERPINE1 预测 T2DM 合并 ACI 患者预后的价值 ADA、SERPINE1 预测 T2DM 合并 ACI 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.819、0.818, ADA、SERPINE1 联合预测的 AUC 为 0.896, 高于 ADA、SERPINE1 单独预测($Z=2.280、2.108, P<0.05$), 见表 6。

表 6 ADA、SERPINE1 预测 T2DM 合并 ACI 患者预后的价值

指标	AUC(95%CI)	最佳 临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登 指数
ADA	0.819(0.758~0.871)	12.96 U/L	81.25	78.23	0.594 8
SERPINE1	0.818(0.757~0.870)	17.51 μ g/L	77.08	80.95	0.580 3
二者联合	0.896(0.844~0.935)	—	95.83	85.03	0.808 6

注:—为此项无数据。

3 讨 论

ACI 是全世界脑血管疾病患者死亡的第二大原因和残疾的第三大原因, 占有脑卒中病例的 69.6%~70.8%^[11], T2DM 作为 ACI 的主要致病因素, 与 ACI 发病和预后不良密切相关^[12]。胰岛素抵抗是 T2DM 患者发生动脉粥样硬化和 ACI 的关键, 胰岛素与细胞膜表面的胰岛素受体结合, 导致胰岛素受体底物-1/胰岛素受体底物-2 的酪氨酸磷酸化, 激活磷脂酰肌醇 3-激酶, 促进葡萄糖转运, 致使胰岛素信号受损, 从而抑制葡萄糖代谢, 还会促进高血压和动脉粥样硬化的发生和进程。在胰岛素抵抗状态下, 胰岛素分泌增加, 导致高胰岛素血症的发生, 高水平胰岛素通过丝裂原活化蛋白激酶通路催化转录因子的磷酸化, 刺激血管平滑肌细胞生长、增殖和分化, 还

可激活核因子 κ B 和 c-Jun N 端激酶等炎症信号通路, 加重炎症反应, 刺激内皮素-1 的产生, 促使血管收缩张力增加和动脉粥样硬化的发生。另外, 持续胰岛素抵抗还可促使斑块内血管新生和脂质核心扩张, 增加颈动脉粥样斑块的易损性, 导致斑块脱落并堵塞颅内动脉, 引起脑组织缺血缺氧性损伤和 ACI, 增加预后不良风险^[13-14]。尽管静脉溶栓、血管内取栓、抗血小板等综合治疗手段已经广泛用于 T2DM 合并 ACI 的治疗, 降低了患者病死率, 但是仍有部分患者遗留不同程度残疾, 严重影响其生活质量, 早期预测 T2DM 合并 ACI 的预后对 ACI 的成功治疗至关重要。

ADA 是一种相对分子质量为 41×10^3 的单体蛋白, 在人体胸腺、脾脏、胃肠道、脑组织等多种组织中表达, 具有催化活性、共刺激、变构修饰和细胞间信号传导作用, 参与嘌呤代谢、免疫稳态、炎症反应等调控, 与感染、炎症反应和自身免疫疾病密切相关^[15-16]。ADA 在胰岛素稳态和 T2DM 病理生理进程中也有重要作用, ADA 活性升高会加速腺苷分解, 从而影响血糖稳态, ADA 还可通过 A2b 受体与 T 淋巴细胞表面的跨膜糖蛋白 DDPIV/CD26 结合, 从而抑制胰高血糖素样肽-1 表达, 抑制胰岛素分泌, 引起高血糖^[17]。临床报道显示, T2DM 患者血清 ADA 水平升高, 高水平 ADA 与 HbA1c 水平升高有关^[18]。ADA 通过调节细胞内外腺苷水平参与神经系统疾病病理生理过程, 腺苷可通过 G 蛋白偶联腺苷受体和细胞内作用调节神经元可塑性、星形细胞活性、学习记忆和运动等功能, 与脑卒中、癫痫和神经退行性疾病有关^[19]。因此, ADA 活性异常被认为与神经退行性疾病和神经损伤有关^[20]。本研究显示, ACI 组血清 ADA 水平高于对照组, 随着神经缺损程度的增加 ADA 水平升高, 高水平 ADA 是 T2DM 合并 ACI 预后不良的危险因素, 说明 ADA 可能也参与 ADA 发病过程, 是 T2DM 合并 ACI 的潜在标志物。ADA 参与 T2DM 合并 ACI 的潜在机制尚不清楚, 推测可能为: 首先, ADA 是调节腺苷失活的重要酶, 当 ACI 发生时腺苷活性迅速增加, 作用于内皮细胞, 引起血管舒张和发挥神经

保护作用,保持较高的腺苷活性,有助于减轻神经损伤程度,但 ADA 活性增加可能导致腺苷失活,减弱其神经保护作用,继而加重 ACI 神经损伤,导致预后不良的发生。其次,ADA 水平升高会导致巨噬细胞积聚、血管脂质沉积和动脉粥样硬化斑块的形成^[21],因此 ADA 活性增加可能通过促使动脉粥样硬化,加剧 T2DM 合并 ACI 病情进展。KUTRYB-ZAJAC 等^[22]指出,抑制 ADA 活性可增加腺苷水平,防止内皮功能障碍、血管炎症或血栓形成,支持本研究结论。

SERPINE1 在内皮中富集并由内皮细胞积极分泌,通过与尿激酶纤溶酶原激活剂和组织型纤溶酶原激活剂结合并使其失活,促使纤维蛋白降解。既往研究显示,SERPINE1 在胃癌、结肠癌等多种恶性肿瘤中过表达,与预后不良有关^[23-24]。T2DM 患者 SERPINE1 水平明显高于健康者,与血糖控制不良有关^[25]。T2DM 患者 SERPINE1 水平升高可能促使脂肪细胞分泌白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α ,是 T2DM 患者发生血管并发症的原因之一^[26]。LIN 等^[27]研究结果显示,动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者 SERPINE1 rs2227631 位点 G5GGAG 携带者与较低的脑水肿发生率和更高的格拉斯哥昏迷评分有关,可见 SERPINE1 基因多态性在动脉瘤性蛛网膜下腔出血患者临床转归中具有重要的调控作用。本研究显示,T2DM 合并 ACI 患者血清 SERPINE1 水平较单纯 T2DM 患者升高,高水平 SERPINE1 与神经缺损程度加重及预后不良有关,可见 SERPINE1 也可能参与 T2DM 合并 ACI 的发病过程。GRIEMERT 等^[28]报道显示,大脑中动脉闭塞小鼠模型中 SERPINE1 表达在卒中后 24 h 达到峰值,增高 237 倍,SERPINE1 缺陷小鼠脑梗死体积减小 31%,SERPINE1 表达上调可能导致 ACI 后脑损伤增加,说明 SERPINE1 水平升高可能促使 ACI 神经损伤,在 ACI 中发挥致病作用。SERPINE1 参与 T2DM 合并 ACI 的机制尚不清楚,推测为:首先,SERPINE1 可能促使脂肪细胞积累,致使肥胖和脑血管血栓形成,引起缺血性脑血管疾病^[29]。其次,SERPINE1 增强纤维蛋白水平,抑制内源性纤维蛋白溶解,增强血脑屏障的通透性,扩大脑梗死面积,减少脑血流灌注^[30],进而加重 T2DM 合并 ACI 神经缺损程度,增加预后不良风险。

本研究中,ROC 曲线分析显示,ADA、SERPINE1 预测 T2DM 合并 ACI 患者预后的 AUC 分别为 0.819、0.818,联合预测效能更高,表明 ADA、SERPINE1 可作为 T2DM 合并 ACI 预后的潜在标志物,对临床治疗策略调整和预后改善有着重要的意义。

综上所述,T2DM 合并 ACI 患者血清 ADA、SERPINE1 水平升高,高水平 ADA、SERPINE1 与

T2DM 合并 ACI 患者神经缺损程度较重和预后不良有关,ADA、SERPINE1 可作为 T2DM 合并 ACI 的潜在指标,降低 ADA 活性和 SERPINE1 表达可能有助于延缓 T2DM 合并 ACI 病情进展,改善患者预后。

参考文献

[1] MA Z Y, WU Y Y, CUI H Y, et al. Factors influencing post-stroke cognitive impairment in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Clin Interv Aging, 2022, 17: 653-664.

[2] ZHANG Z, QIAN M, GE Z, et al. Effects of blood glucose and glycosylated hemoglobin levels on intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction and type 2 diabetes mellitus [J]. Pak J Med Sci, 2019, 35(3): 862-867.

[3] LARSSON S C, SCOTT R A, TRAYLOR M, et al. Type 2 diabetes, glucose, insulin, BMI, and ischemic stroke subtypes: mendelian randomization study [J]. Neurology, 2017, 89(5): 454-460.

[4] XIN M, FENG J, HAO Y, et al. Cyclic adenosine monophosphate in acute ischemic stroke: some to update, more to explore [J]. J Neurol Sci, 2020, 413: 116775.

[5] PENÇE S, ERKUTLU I, KURTUL N, et al. Effects of progesterone on total brain tissue adenosine deaminase activity in experimental epilepsy [J]. Int J Neurosci, 2009, 119(2): 204-213.

[6] PALAKURTI R, BISWAS N, ROY S, et al. Inducible miR-1224 silences cerebrovascular serpine1 and restores blood flow to the stroke-affected site of the brain [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2023, 31: 276-292.

[7] 中华医学会神经病学分会, 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 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.

[9] KWAH L K, DIONG J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) [J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61.

[10] SWIETEN J C, KOUDSTAAL P J, VISSER M C, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients [J]. Stroke, 1988, 19(5): 604-607.

[11] PU Y, LI S, WANG L, et al. Association between high-sensitivity C-reactive protein and prognosis of patients with acute cerebral infarction [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18: 1771-1778.

[12] LONG Y, ZHAN Q, YUAN M, et al. The expression of microRNA-223 and FAM5C in cerebral infarction patients with diabetes mellitus [J]. Cardiovasc Toxicol, 2017, 17(1): 42-48.

[13] LIU P, HAO J, ZHANG Y, et al. Acute ischemic stroke comorbid with type 2 diabetes: long-term prognosis determinants in a 36-month prospective study for personalized

- medicine[J]. OMICS, 2022, 26(8):451-460.
- [14] DI PINO A, DEFRONZO R A. Insulin resistance and atherosclerosis; implications for insulin-sensitizing agents [J]. Endocr Rev, 2019, 40(6):1447-1467.
- [15] BRADFORD K L, MORETTI F A, CARBONARO-SAR-RACINO D A, et al. Adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immune deficiency (SCID): molecular pathogenesis and clinical manifestations [J]. J Clin Immunol, 2017, 37(7):626-637.
- [16] GAO Z W, WANG X, ZHANG H Z, et al. The roles of adenosine deaminase in autoimmune diseases [J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(1):102709.
- [17] LARIJANI B, HESHMAT R, EBRAHIMI-RAD M, et al. Diagnostic value of adenosine deaminase and its isoforms in type II diabetes mellitus [J]. Enzyme Res, 2016, 2016: 9526593.
- [18] NIRAULA A, THAPA S, KUNWAR S, et al. Adenosine deaminase activity in type 2 diabetes mellitus; does it have any role [J]. BMC Endocr Disord, 2018, 18(1):58.
- [19] GARCIA-GIL M, CAMICI M, ALLEGRI S, et al. Metabolic aspects of adenosine functions in the brain [J]. Front Pharmacol, 2021, 12:672182.
- [20] HALL B, GEORGE J G, ALLEN S P. Adenosine deaminase, not immune to a mechanistic rethink in central nervous system disorders [J]. Histol Histopathol, 2022, 37(3):189-212.
- [21] KUTRYB-ZAJAC B, MATEUSZUK L, ZUKOWSKA P, et al. Increased activity of vascular adenosine deaminase in atherosclerosis and therapeutic potential of its inhibition [J]. Cardiovasc Res, 2016, 112(2):590-605.
- [22] KUTRYB-ZAJAC B, MIERZEJEWSKA P, SLOMINSKA E M, et al. Therapeutic perspectives of adenosine deaminase inhibition in cardiovascular diseases [J]. Molecules, 2020, 25(20):4652.
- [23] CHEN S, LI Y, ZHU Y, et al. SERPINE1 overexpression promotes malignant progression and poor prognosis of gastric cancer [J]. J Oncol, 2022, 2022:2647825.
- [24] KIM W T, MUN J Y, BAEK S W, et al. Secretory SERPINE1 expression is increased by antiplatelet therapy, inducing MMP1 expression and increasing colon cancer metastasis [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(17):9596.
- [25] PALELLA E, CIMINO R, PULLANO S A, et al. Laboratory parameters of hemostasis, adhesion molecules, and inflammation in type 2 diabetes mellitus; correlation with glycemic control [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(1):300.
- [26] 薛君, 张雅楠, 蔡志杰, 等. 血清纤溶酶原激活物抑制物-1 水平与 2 型糖尿病合并超重或肥胖病人的血管并发症的相关性研究 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2019, 41(1):42-46.
- [27] LIN M, GRIESSENAUER C J, STARKE R M, et al. Haplotype analysis of SERPINE1 gene: Risk for aneurysmal subarachnoid hemorrhage and clinical outcomes [J]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(8):e737.
- [28] GRIEMERT E V, RECARTE PELZ K, ENGELHARD K, et al. PAI-1 but not PAI-2 gene deficiency attenuates ischemic brain injury after experimental stroke [J]. Transl Stroke Res, 2019, 10(4):372-380.
- [29] CHEN R, YAN J, LIU P, et al. Plasminogen activator inhibitor links obesity and thrombotic cerebrovascular diseases; the roles of PAI-1 and obesity on stroke [J]. Metab Brain Dis, 2017, 32(3):667-673.
- [30] TORRENTE D, SU E J, FREDRIKSSON L, et al. Compartmentalized actions of the plasminogen activator inhibitors, PAI-1 and Nsp, in ischemic stroke [J]. Transl Stroke Res, 2022, 13(5):801-815.

(收稿日期:2024-02-27 修回日期:2024-06-30)

(上接第 2353 页)

- [16] 李美娟, 郑瑞. S100A4 蛋白与过敏性疾病的关系研究进展 [J]. 武警医学, 2023, 34(4):359-362.
- [17] 贾富鑫, 刘萌萌, 刘江伟. S100A4 和环氧化酶-2 的共表达与胰腺癌临床预后的相关性研究 [J]. 中国现代普通外科进展, 2020, 23(6):443-447.
- [18] 刘塞兵, 张红星. AIS 患者血清 S100A4 蛋白水平与卒中严重程度和短期转归的相关性分析 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2021, 29(12):732-736.
- [19] DARENSKAYA M A, KOLESNIKOVA L I, KOLESNIKOV S I. Oxidative stress; pathogenetic role in diabetes mellitus and its complications and therapeutic approaches to correction [J]. Bull Exp Biol Med, 2021, 171(2):179-189.
- [20] LIU S, ZHANG H, LI Y, et al. S100A4 enhances protumor macrophage polarization by control of PPAR- γ -dependent induction of fatty acid oxidation [J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(6):e002548.
- [21] 吕梅月, 王玲, 武煜, 等. 2 型糖尿病患者血清 FABP1、FABP2 水平与糖尿病肾病的关系分析 [J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(24):3016-3020.
- [22] LIU N, WANG G, LIU C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and complications in type 1 and type 2 diabetes; a Mendelian randomization study [J]. Diabetes Obes Metab, 2023, 25(2):365-376.

(收稿日期:2024-01-29 修回日期:2024-05-18)