

· 论 著 ·

血清 Ang II、TLR4 水平对缺血性脑卒中溶栓治疗患者疗效及预后的预测价值^{*}

刘满卓¹,梅丽²,王慧²

石家庄市人民医院:1. 健康管理中心;2. 神经内科,河北石家庄 050011

摘要:目的 分析血清血管生成素 II(Ang II)、单核细胞表面 Toll 样受体 4(TLR4)对缺血性脑卒中溶栓患者疗效及预后的预测价值。方法 回顾性纳入 2021 年 1 月至 2024 年 8 月在该院进行静脉溶栓治疗的 126 例缺血性脑卒中患者的临床资料。根据溶栓治疗 4 周后的疗效分为有效组、无效组,根据治疗 3 个月后预后情况分为预后良好组、预后不良组。检测所有患者入院后血清 Ang II、TLR4 水平,比较不同疗效及不同预后患者血清 Ang II、TLR4 水平差异,通过受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Ang II、TLR4 水平对缺血性脑卒中患者溶栓效果及预后的预测价值。结果 溶栓治疗后,缺血性脑卒中患者血清 Ang II、TLR4 水平随神经功能缺损程度加重而升高($P < 0.05$)。有效组血清 Ang II、TLR4 水平均低于无效组($P < 0.05$)。预后良好组血清 Ang II、TLR4 水平均低于预后不良组($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 Ang II、TLR4 联合预测缺血性脑卒中溶栓疗效及预后的曲线下面积均高于单独预测($P < 0.05$)。结论 血清 Ang II、TLR4 水平与脑卒中溶栓患者疗效、预后密切相关,二者联合检测对临床疗效及预后方面的预测价值较高。

关键词:缺血性脑卒中; 血管生成素 II; 单核细胞表面 Toll 样受体 4; 溶栓; 疗效; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.22.013 **中图法分类号:**R446.1;R743.3

文章编号:1673-4130(2025)22-2759-05

文献标志码:A

Predictive value of serum Ang II and TLR4 levels for the thrombolytic therapy effect and prognosis of patients with ischemic stroke^{*}

LIU Manzhuo¹, MEI Li², WANG Hui²

1. Health Management Center; 2. Department of Neurology, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050011, China

Abstract: Objective To analyze the predictive value of serum angiopoietin II (Ang II) and monocyte surface Toll like receptor 4 (TLR4) levels for the thrombolytic therapy effect and prognosis of patients with ischemic stroke. **Methods** The clinical data of 126 patients with ischemic stroke who underwent intravenous thrombolytic therapy in this hospital from January 2021 to August 2024 were retrospectively included. According to the therapeutic effect after 4 weeks of thrombolytic therapy, they were divided into the effective group and the ineffective group. Additionally, according to the prognosis after 3 months of treatment, they were divided into the good prognosis group and the poor prognosis group. The levels of serum Ang II and TLR4 in all patients after admission were detected. The differences in the levels of serum Ang II and TLR4 among patients with different therapeutic effects and different prognostics were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the thrombolytic effect and prognosis of patients with ischemic stroke. **Results** After thrombolytic therapy, the levels of serum Ang II and TLR4 in patients with ischemic stroke increased with the aggravation of neurological deficit ($P < 0.05$). The levels of serum Ang II and TLR4 in the effective group were both lower than those in the ineffective group ($P < 0.05$). The levels of serum Ang II and TLR4 in the good prognosis group were both lower than those in the poor prognosis group ($P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve for the combined prediction of thrombolysis efficacy and prognosis of ischemic stroke by serum Ang II and TLR4 was higher than that predicted alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum Ang II and TLR4 are closely related to the thrombolytic therapy effect and prognosis of patients with ischemic stroke. The combined detection of the two has a high predictive value for clinical efficacy and prognosis.

* 基金项目:河北省医学科学研究重点课题(20181011)。

作者简介:刘满卓,女,副主任医师,主要从事脑血管疾病及其他慢性病研究。

Key words: ischemic stroke; angiopoietin II; monocyte surface Toll-like receptor 4; thrombolysis; curative effect; prognosis

缺血性脑卒中是脑卒中最常见的类型,约占全部急性脑血管疾病的 70%,以中老年人群患者多见,具有发病率高、复发率高、致残致死率高等特点,颅内及颈部大动脉粥样硬化的多种成因是缺血性脑卒中的核心致病因素。当脑组织在短时间内因缺血缺氧而发生坏死时,会引发一系列典型的临床症状,严重时甚至危及患者的生命安全^[1-2]。对于缺血性脑卒中的患者,早期的首选治疗手段是血管溶栓,该方法通过有效清除血栓,能够实现闭塞血管的再通,从而实现恢复血流灌注,减轻神经功能损伤并挽救患者生命,但静脉溶栓往往受到严格的时间窗限制,不同病情的患者其疗效及预后存在一定差异^[3-4]。因此,寻找能够有效预测溶栓疗效及预后的生物学指标,能帮助临床医师及早识别高危患者,进而采取针对性优化方案,改善其预后。血管生成素 II(Ang II)与血管生成关系密切,研究证实,血清 Ang II 水平异常升高是高血压、脑卒中发生发展的危险因素,其可作为评价多种疾病治疗效果及预后的生物学标志物^[5]。单核细胞表面 Toll 样受体(TLRs)为一种可通过介导机体免疫激活而诱发或加剧多种炎症反应的跨膜蛋白,其中单核细胞表面 Toll 样受体 4(TLR4)广泛存在与内皮细胞、巨噬细胞等多种细胞表面,在神经系统性疾病、心血管疾病发展中起着重要作用^[6-7]。目前,关于血清 Ang II、TLR4 辅助临床早期预测缺血性脑卒中溶栓效果及预后的报道较少。本研究回顾性分析在本院进行溶栓治疗的 126 例缺血性脑卒中患者的临床资料,探讨血清 Ang II、TLR4 水平对缺血性脑卒中患者溶栓效果及预后的预测价值。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性纳入 2021 年 1 月至 2024 年 8 月在本院进行静脉溶栓治疗的 126 例缺血性脑卒中患者的临床资料。其中男 71 例,女 55 例;年龄 49~74 岁,平均(63.35±8.37)岁;体重指数 21~28 kg/m²,平均(24.48±1.83)kg/m²;发病至入院时间 0.5~4.5 h,平均(4.12±1.50)h;神经功能缺损程度评分(总分 0~45 分)^[8]5~19 分,平均(13.54±2.86)分,其中轻型(0~15 分)27 例,中型(>15~30 分)68 例,重型(>30~45 分)31 例;吸烟史 51 例,饮酒史 27 例。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[9] 中相关诊断标准;(2)经影像学检查确认是缺血性脑卒中;(3)初次发病,并于发病后 4.5 h 内入院;(4)年龄 18~80 岁;(5)预计生存时间≥1 年;(6)均在本院接受静脉溶栓治疗;(7)临床资料完整。排除标准:(1)MRI、头颅 CT 检查提示存在出血病灶;(2)既往存在脑出血史、颅脑外伤史、颅内肿瘤等其他

脑部疾病;(3)近 3 个月内接受过颅内手术;(4)近 3 个月内使用可影响血清 Ang II、TLR4 水平的相关药物;(5)合并恶性肿瘤、全身感染性疾病;(6)妊娠期、哺乳期女性。本研究已取得本院医学伦理委员会批准,所有患者及家属已签署知情同意书。

1.2 血清 Ang II、TLR4 水平检测 所有患者入院后均采外周静脉血约 3 mL,随后置入离心机,设置 3 000 r/min、半径 10 cm、时间 10 min 离心处理,取上清液备测。利用酶联免疫吸附试验检测血清 Ang II、TLR4 水平,具体检测操作严格按照试剂盒(南京卡米洛公司)说明书完成。

1.3 溶栓治疗 入院后全部患者给予生命体征监测、营养神经、吸氧等常规治疗,并给予阿替普酶(勃林格殷格翰公司,国药准字 S20110052, 规格:每支 50 mg)静脉溶栓治疗,按 0.9 mg/kg 标准,以总剂量的 10% 作为初始计量缓慢静脉推注(在 1 min 完成),剩余 90% 的剂量在 60 min 内通过输液泵辅助完成静脉滴注,总体药物剂量不超过 90 mg。溶栓治疗结束后 24 h 开展 MRI 或头颅 CT 检查,无出血情况发生则行常规对症治疗。

1.4 疗效评价 治疗 4 周后所有患者予以疗效评价,评价标准如下^[8]。基本治愈:与治疗前基线值比较,功能缺损评分降低>90%~100%,症状体征基本消失;显效:与治疗前基线值比较,功能缺损评分降低>45%~90%,症状体征明显改善;有效:与治疗前基线值比较,功能缺损评分降低>17%~45%,症状体征有所好转;无效:与治疗前基线值比较,功能缺损评分降低 0%~17% 或者出现升高现象。总有效率=有效率+显效率+基本治愈率。根据疗效将治疗有效者纳入有效组,无效者纳入无效组。

1.5 预后评价 所有患者在治疗 3 个月后通过改良 Rankin 量表(mRS)^[10] 进行预后评价,量表总分为 0~6 分,0 分为无功能受限和遗留症状,1 分为存在症状,但无明显的功能障碍;2 分为轻度残疾,但日常生活基本能自理;3 分为中度残疾;4 分为中重度残疾;5 分为重度残疾;6 分为死亡。以 mRS≤2 分为预后良好纳入预后良好组,mRS≥3 分为预后不良纳入预后不良组。

1.6 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件处理研究数据,计数资料例数或百分率[n(%)]描述,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料通过 Shapiro-Wilk 检验符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用独立样本 t 检验和方差分析。绘制受试者工作特征(ROC)曲线并获得曲线下面积(AUC),分析各指标对溶栓效果及预后的预测价值。检验水准选择双侧 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同基线资料患者血清 Ang II、TLR4 水平比较 不同神经功能缺损程度患者血清 Ang II、TLR4 水平随神经功能缺损程度加深而升高($P < 0.05$)；不

同性别、年龄、体重指数、吸烟史、饮酒史患者血清 Ang II、TLR4 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 不同基线资料患者血清 Ang II、TLR4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	<i>n</i>	Ang II(ng/L)			TLR4(ng/mL)			
		水平	<i>t/F</i>	<i>P</i>	水平	<i>t/F</i>	<i>P</i>	
性别				0.479	0.783		0.613	0.694
男	71	21.75±3.21				7.31±0.76		
女	55	22.22±3.14				7.10±0.81		
年龄(岁)			1.352	0.193			0.937	0.327
<60	50	21.63±3.19				7.14±0.77		
≥60	76	22.34±3.12				7.27±0.72		
体重指数(kg/m ²)			1.157	0.291			0.733	0.571
<24	69	22.57±2.99				7.33±0.69		
≥24	57	21.40±3.08				7.08±0.74		
神经功能缺损程度			5.739	0.033			5.073	0.039
重型	31	24.31±3.18 ^{ab}				7.58±0.81 ^{ab}		
中型	68	21.87±3.01 ^a				7.21±0.69 ^a		
轻型	27	19.78±2.95				6.83±0.73		
吸烟史			0.884	0.311			0.571	0.728
有	51	21.49±3.15				7.28±0.62		
无	75	22.48±3.24				7.13±0.68		
饮酒史			0.647	0.663			0.781	0.539
有	27	22.54±2.97				7.34±0.70		
无	99	21.43±3.09				7.07±0.66		

注:与轻型比较,^a $P < 0.05$;与中型比较,^b $P < 0.05$ 。

2.2 有效组和无效组血清 Ang II、TLR4 水平比较 126 例缺血性脑卒中患者溶栓治疗后 4 周临床疗效为有效者(有效组)89 例,无效者(无效组)37 例,有效组血清 Ang II、TLR4 水平均低于无效组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 有效组和无效组血清 Ang II、TLR4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Ang II(ng/L)	TLR4(ng/mL)
有效组	89	19.79±3.45	6.98±0.55
无效组	37	24.18±3.26	7.43±0.67
<i>t</i>		6.609	3.917
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 预后良好组和预后不良组血清 Ang II、TLR4 水平比较 126 例缺血性脑卒中患者溶栓治疗后 3 个月,预后良好者(预后良好组)95 例,预后不良者(预后不良组)31 例,预后良好组血清 Ang II、TLR4 水平均低于预后不良组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 血清 Ang II、TLR4 对缺血性脑卒中溶栓疗效的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,Ang II、TLR4 单独及联合预测缺血性脑卒中溶栓疗效的 AUC 分别为 0.824(95%CI:0.748~0.900)、0.701(95%CI:0.596~0.806)、0.879(95%CI:0.811~0.947),De-long 检验结果显示,二者联合的预测价值高于单一指标($Z=2.672, 9.713, P=0.039, 0.007$)。见表 4、图 1。

表 3 预后良好组和预后不良组血清 Ang II、TLR4 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Ang II(ng/L)	TLR4(ng/mL)
预后良好组	95	19.88±3.37	6.72±0.68
预后不良组	31	24.09±3.15	7.69±0.76
<i>t</i>		5.632	4.355
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.5 血清 Ang II、TLR4 对缺血性脑卒中溶栓预后的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,Ang II、TLR4

单独及联合预测缺血性脑卒中溶栓预后的 AUC 分别为 0.820(95%CI: 0.739~0.900)、0.830(95%CI: 0.747~0.913)、0.914(95%CI: 0.863~0.965), De-

long 检验结果显示,二者联合的预测价值高于单一指标($Z = 7.813, 8.536, P = 0.012, 0.009$)。见表 5、图 2。

表 4 血清 Ang II、TLR4 对缺血性脑卒中溶栓疗效的预测价值

项目	AUC	95%CI	cut-off 值	Youden 指数	P	灵敏度(%)	特异度(%)
Ang II	0.824	0.748~0.900	22.41 ng/L	0.517	<0.001	73.00	78.69
TLR4	0.701	0.596~0.806	7.31 ng/mL	0.352	<0.001	62.16	73.01
二者联合	0.879	0.811~0.947	—	0.642	<0.001	81.14	83.12

注:—表示无数据。

表 5 血清 Ang II、TLR4 对缺血性脑卒中溶栓预后的预测价值

项目	AUC	95%CI	cut-off 值	Youden 指数	P	灵敏度(%)	特异度(%)
Ang II	0.820	0.739~0.900	21.03 ng/L	0.503	<0.001	87.11	63.24
TLR4	0.830	0.747~0.913	7.20 ng/mL	0.532	<0.001	77.37	75.79
二者联合	0.914	0.863~0.965	—	0.692	<0.001	83.92	85.33

注:—表示无数据。

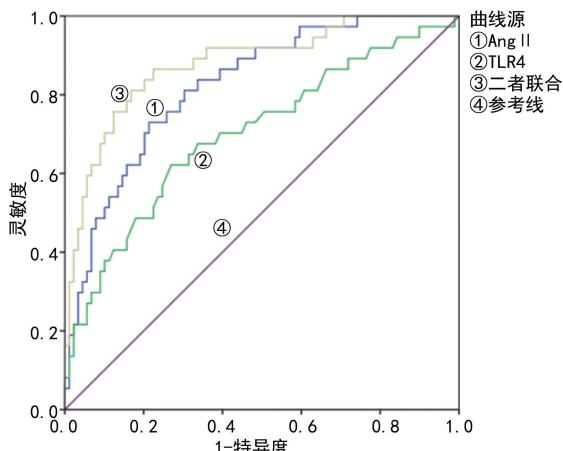


图 1 血清 Ang II、TLR4 预测缺血性脑卒中溶栓疗效的 ROC 曲线

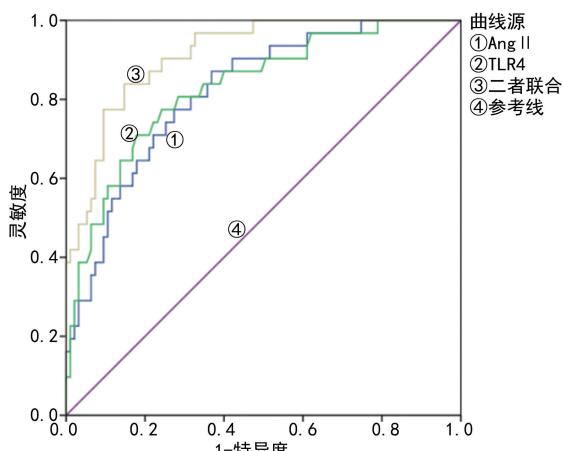


图 2 血清 Ang II、TLR4 预测缺血性脑卒中溶栓预后的 ROC 曲线

3 讨 论

有研究报道显示,在我国,每年脑卒中新增患者数高达 300 万例之多,而因脑卒中导致的死亡人数也

超过了 110 万人^[11]。在各类脑卒中类型当中,缺血性脑卒中是我国最为常见的一种类型,就目前临床治疗而言,在时间窗内进行静脉溶栓是被广泛认可的标准治疗方法之一。但部分患者在接受溶栓治疗后效果并不理想,往往伴有关程度的功能障碍,这些功能障碍涵盖了身体运动、语言表达、认知能力等多个方面,给患者的日常生活带来极大的不便和困扰,甚至危及患者生命,严重增加了家庭及社会负担^[12-13]。故寻找早期评价溶栓疗效及预后的标志物对改善患者预后具有重要意义。

脑血管内皮细胞受损、炎症反应是缺血性脑卒中重要的病理生理机制^[14-15]。促血管生成素是一种能调节血管生成的细胞因子,在促进炎症反应、动脉粥样硬化过程中发挥着重要作用^[14]。Ang II 是促血管生成素中重要亚型之一,可调控血管重塑、新生、成熟等多种生物过程^[16]。Ang II 主要在人体血管内皮细胞中产生并分泌,通常情况下外周血中 Ang II 水平较低,一旦血管受损则 Ang II 会大量产生分泌,并与 Ang I 竞争性结合内皮特异性受体酪氨酸激酶 Tie-2,促使血管大量重塑、再生,影响血管内皮形成,降低血管内膜稳定性^[14]。王永芬等^[17]研究显示,急性冠脉综合征患者血清 Ang II 水平较健康体检者明显升高,且 Ang II 是预测患者预后不良的重要指标。Ang II 在脑卒中患者机体中表达水平上调,可通过细胞旁和跨细胞途径介导通透性,使血脑屏障通透性增加,使 Ang II 大量进入脑组织引发病理反应^[18]。小鼠模型实验研究还发现,Ang II 与梗死面积呈正相关^[18]。本研究结果显示,Ang II 水平随着脑卒中患者神经功能缺损程度增加而升高,且脑卒中溶栓治疗后,有效组 Ang II 水平低于无效组,预后良好组 Ang II 水平低于预后不良组,说明 Ang II 可促进脑卒中患者神经功能

缺损,可反映病情程度,且与溶栓疗效及预后关系密切。

TLRs 是近年来备受医学家关注的一类模式识别受体,可有效识别各种不同病原微生物相关分子模式,激活信号传导通路,促进白细胞介素等多种炎症因子分泌,诱发或加剧炎症反应,在机体免疫系统调控中发挥作用。TLR4 是目前发现的 TLRs 之一,为胞外型受体,可识别细菌的脂多糖及与脂多糖相关的模式识别受体并结合,并通过激活髓样分化因子 88 依赖的信号传导途径、非髓样分化因子 88 依赖信号通路介导炎症反应^[7,19]。刘星雨等^[15]表示,炎症反应在脑卒中预后转归中有重要作用。脑卒中发生后神经细胞、脑组织损伤释放出相关内源性分子,如 S100 蛋白、热休克蛋白等,可被 TLR4 识别并结合,诱导 T 细胞、单核细胞活化而促进炎症反应发生、进展,加重脑组织损伤^[20]。本研究结果显示,TLR4 水平随着脑卒中患者神经功能缺损程度增加而升高,且脑卒中溶栓治疗后,有效组 TLR4 水平低于无效组,预后良好组 TLR4 水平低于预后不良组,提示 TLR4 水平升高可加重神经功能损伤,影响溶栓疗效及预后。

本研究进一步通过绘制 ROC 曲线及 DeLong 检验结果显示,Ang II、TLR4 联合预测溶栓疗效的 AUC 均高于二者单独预测,联合预测价值最高,脑卒中患者早期通过联合检测 Ang II、TLR4 水平有助于帮助临床筛选出溶栓治疗后疗效、预后较差的高风险患者,指导医生优化治疗方案,改善患者预后。Ang II、TLR4 水平检测操作简便、可重复、创伤小,临床推广应用价值较高。但本研究仍存在不足,如为单中心回顾性研究、选取样本量较少,研究结果仍需后续开展随机大样本研究深入探讨。

综上所述,Ang II、TLR4 在疗效差、预后差的脑卒中溶栓患者中呈高表达,二者联合检测对临床疗效及预后的预测效能均高于单独检测,可作为脑卒中溶栓治疗患者疗效评价及预后预测的标志物。

参考文献

- [1] 任香凝,郑晓明.缺血性脑卒中与外周免疫应答的研究进展[J/OL].中华脑科疾病与康复杂志(电子版),2023,13(3):175-179.
- [2] OKUDA Y, AOIKE F. Functional recovery of patients with intracerebral haemorrhage and cerebral infarction after rehabilitation[J]. Int J Rehabil Res, 2021, 44(3): 222-225.
- [3] 范春红,廖春燕,罗琳,等.血清 ICAM-1、CRP 及 MCP-1 水平与阿替普酶静脉溶栓脑卒中患者预后的关系[J].西部医学,2023,35(4):548-552.
- [4] GROTTA J C. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. Continuum, 2023, 29(2): 425-442.
- [5] 苏航,马达.血管生成素 2 对老年急性缺血性脑卒中患者预后的影响[J].医学临床研究,2021,38(7):1042-1044.
- [6] 张景,王可,来利红,等. Toll 样受体在冠心病中的研究进展及靶向药物分析[J].中南药学,2024,22(1):168-173.
- [7] 张娟,尚德静. Toll 样受体 4(TLR4)信号通路及其靶向药物的研究进展[J].细胞与分子免疫学杂志,2021,37(7):657-662.
- [8] 全国第四届脑血管病学术会议.脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J].中华神经科杂志,1996,29(6):381-383.
- [9] 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.
- [10] DEWILDE S, ANNEMANS L, PEETERS A, et al. Modified Rankin scale as a determinant of direct medical costs after stroke[J]. Int J Stroke, 2017, 12(4): 392-400.
- [11] 刘亮,昌国璇,陈会生.急性缺血性脑卒中再灌注治疗研究进展[J].创伤与急危重病医学,2021,9(5):327-330.
- [12] 余锐,林翔,楚兰,等.急性缺血性脑卒中血栓影像学特征的研究进展[J].卒中与神经疾病,2023,30(2):210-213.
- [13] 王洁,陈文清,高俊,等. FT3/FT4 比值、Apo B/Apo A1 比值与急性缺血性脑卒中患者临床疗效和出院后短期预后的关系研究[J].现代生物医学进展,2023,23(13):2508-2512.
- [14] 张丽琼,杨云贵. AIS 患者血清促血管生成素及受体表达水平变化[J].脑与神经疾病杂志,2022,30(6):348-352.
- [15] 刘星雨,卢依,蔺冬梅,等.炎性标志物与缺血性脑卒中患者预后关系的研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2024,26(1):113-115.
- [16] ALRAFAH A, ALOFI E, ALMOHAYA Y, et al. Angiogenesis biomarkers in ischemic stroke patients[J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 4893-4900.
- [17] 王永芬,徐丹凤,宿慧芳,等.BNP、Ang II 及 CRP 水平与急性冠状动脉综合征患者 PCI 预后的相关性研究[J].解放军医药杂志,2021,33(5):51-55.
- [18] GURNIK S, DEVRAJ K, MACAS J, et al. Angiopoietin-2-induced blood-brain barrier compromise and increased stroke size are rescued by VE-PTP-dependent restoration of Tie2 signaling[J]. Acta Neuropathol, 2016, 131(5): 753-773.
- [19] 张芳敏,赵德安,侯玉龙,等.Toll 样受体 4 在原发性肾病综合征患儿肾组织及外周血中表达的意义[J].中华实用儿科临床杂志,2020,35(5):355-359.
- [20] 王美娥,刘龙江,路永刚,等.Toll 样受体对急性缺血性脑卒中临床疗效和预后的预测价值[J].中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(5):731-736.