

• 论 著 •

# 外周血 NR4A1、NCOA4 水平与 AIS 患者病情程度的相关性及其预后评估价值\*

薛叶潇, 于雪梅, 王 丹, 徐长江, 韩 鑫, 李晓鹏, 牟 磊<sup>△</sup>

山东省中医药大学附属日照市中医医院脑病科, 山东日照 276800

**摘要:**目的 探讨外周血核受体亚家族 4 组 A 成员 1(NR4A1)、核受体共激活因子 4(NCOA4)水平与急性缺血性卒中(AIS)患者病情程度的相关性及其预后评估价值。方法 选取 2021 年 10 月至 2023 年 12 月该院收治的 AIS 患者 167 例作为 AIS 组。AIS 组根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分又分为轻度 AIS 组、中度 AIS 组、中重度 AIS 组、重度 AIS 组。另选取同期来该院体检的健康志愿者 88 例作为对照组。AIS 患者出院后随访 6 个月,根据改良 Rankin 量表评分分为不良预后组和良好预后组。采用酶联免疫吸附试验检测各组外周血 NR4A1、NCOA4 水平并对其进行比较。Spearman 相关分析外周血 NR4A1、NCOA4 水平与 AIS 患者 NIHSS 评分的相关性。多因素非条件 Logistic 回归分析外周血 NR4A1、NCOA4 水平对 AIS 患者预后的影响,以及受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 NR4A1、NCOA4 水平对 AIS 患者不良预后的评估价值。结果 与对照组比较,AIS 组外周血 NR4A1、NCOA4 水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。轻度 AIS 组、中度 AIS 组、中重度 AIS 组、重度 AIS 组外周血 NR4A1、NCOA4 水平逐渐升高( $P < 0.05$ )。Spearman 相关性显示,外周血 NR4A1、NCOA4 水平与 AIS 患者 NIHSS 评分呈正相关( $r_s = 0.771, 0.794, P < 0.001$ )。与良好预后组比较,不良预后组年龄更大,NIHSS 评分、梗死体积、NR4A1、NCOA4 水平更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素非条件 Logistic 回归分析结果显示,NR4A1 高、NCOA4 高为 AIS 患者不良预后的独立危险因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,外周血 NR4A1、NCOA4 水平联合评估 AIS 患者不良预后的曲线下面积为 0.869,大于外周血 NR4A1、NCOA4 水平单独评估的 0.794、0.791( $Z = 2.895, 2.796, P = 0.004, 0.005$ )。结论 AIS 患者外周血 NR4A1、NCOA4 水平升高,二者与患者病情程度相关,且其联合评估 AIS 患者预后的价值较高。

**关键词:**急性缺血性卒中; 核受体亚家族 4 组 A 成员 1; 核受体共激活因子 4; 预后

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2025.23.008

**中图法分类号:**R743.3

**文章编号:**1673-4130(2025)23-2857-07

**文献标志码:**A

## Correlation between peripheral blood NR4A1, NCOA4 levels and disease severity in AIS patients and their prognostic evaluation value\*

XUE Yexiao, YU Xuemei, WANG Dan, XU Changjiang, HAN Xin, LI Xiaopeng, MOU Lei<sup>△</sup>

Department of Neurology, Shandong University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Rizhao Traditional Chinese Medicine Hospital, Rizhao, Shandong 276800, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the correlation between peripheral blood levels of nuclear receptor subfamily 4 group A member 1 (NR4A1) and nuclear receptor coactivator 4 (NCOA4) with disease severity in acute ischemic stroke (AIS) patients and their prognostic evaluation value. **Methods** A total of 167 AIS patients admitted to the hospital from October 2021 to December 2023 were selected as the AIS group. The AIS group was further divided into the mild AIS group, the moderate AIS group, the moderate-to-severe AIS group, and the severe AIS group based on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score. Another 88 healthy volunteers who came to the hospital for physical examination during the same period were selected as the control group. After discharge, AIS patients were followed up for 6 months and were divided into the poor prognosis group and the good prognosis group according to the modified Rankin Scale score. The levels of NR4A1 and NCOA4 in peripheral blood of each group were detected by enzyme-linked immunosorbent

\* 基金项目:山东省中医药科技项目(Q-2022033)。

作者简介:薛叶潇,女,主治医师,主要从事脑血管病诊断与治疗研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: mlwws0633@163.com。

assay and compared. Spearman correlation analysis was conducted to investigate the correlation between the levels of NR4A1 and NCOA4 in peripheral blood and the NIHSS score of AIS patients. Multivariate unconditional Logistic regression was used to analyze the impact of peripheral blood NR4A1 and NCOA4 levels on the prognosis of AIS patients, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the evaluation value of peripheral blood NR4A1 and NCOA4 levels for the poor prognosis of AIS patients. **Results** Compared with the control group, the levels of NR4A1 and NCOA4 in the peripheral blood of the AIS group increased, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The levels of NR4A1 and NCOA4 in the peripheral blood of the mild AIS group, moderate AIS group, moderate-to-severe AIS group and severe AIS group gradually increased ( $P<0.05$ ). The Spearman correlation showed that the levels of NR4A1 and NCOA4 in peripheral blood were positively correlated with the NIHSS score of AIS patients ( $r_s=0.771, 0.794, P<0.001$ ). Compared with the good prognosis group, the poor prognosis group was older, with higher NIHSS scores, infarction volume, NR4A1, and NCOA4 levels, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The results of multivariate unconditional Logistic regression analysis showed that high NR4A1 and high NCOA4 were independent risk factors for poor prognosis in AIS patients ( $P<0.05$ ). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve for the combined assessment of poor prognosis in AIS patients by peripheral blood NR4A1 and NCOA4 levels was 0.869, which was larger than that by the individual assessment of peripheral blood NR4A1 and NCOA4 levels, which was 0.794 and 0.791 ( $Z=2.895, 2.796, P=0.004, 0.005$ ). **Conclusion** The levels of NR4A1 and NCOA4 in the peripheral blood of AIS patients increase. Both are related to the disease severity of the patients, and their combined assessment has a relatively high value in evaluating the prognosis of AIS patients.

**Key words:** acute ischemic stroke; nuclear receptor subfamily 4 group a member 1; nuclear receptor coactivator 4; prognosis

卒中是我国城乡居民心脑血管疾病的首位发病原因和死亡原因,2020 年我国约有 1 780 万例卒中患者,新发 342 万例,其中 81.9% 为急性缺血性卒中(AIS)<sup>[1-2]</sup>。因此及时评估 AIS 患者病情程度和预后很重要。研究表明, AIS 过程中炎症反应、线粒体自噬、铁蛋白自噬等发挥着重要作用<sup>[3-4]</sup>。核受体亚家族 4 组 A 成员 1(NR4A1)是一种核受体转录因子,能通过调节炎症信号通路和影响线粒体代谢,促进炎症和线粒体自噬<sup>[5]</sup>。TAN 等<sup>[6]</sup>分析发现,颈动脉斑块中 NR4A1 可能通过调控 T 细胞的功能增加 AIS 风险,且与促炎特性相关。核受体共激活因子 4(NCOA4)是一种核受体,能通过调节铁蛋白降解促进铁蛋白自噬和铁死亡<sup>[7]</sup>。XIE 等<sup>[8]</sup>研究发现, NCOA4 mRNA 是 AIS 过程中的铁死亡相关 mRNA 之一。本研究探讨外周血 NR4A1、NCOA4 水平与 AIS 患者病情程度的相关性,以及预后评估价值,以期为临床判断病情及预后提供参考依据。

1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 10 月至 2023 年 12 月本院收治的 AIS 患者 167 例作为 AIS 组,年龄 35~81 岁,平均(61.00±8.46)岁;女 53 例,男 114 例;发病至入院时间 0.5~18.4 h,中位 5.50(2.50, 14.00) h;TOAST 分型:不明原因型、其他明确原因型、小动

脉闭塞型、心源性梗死型、大动脉粥样硬化型分别有 11 例、30 例、17 例、39 例、70 例;美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分范围 1~34 分,中位 12.00(4.00, 20.00)分<sup>[9]</sup>。AIS 组根据 NIHSS 评分又分为轻度 AIS 组(NIHSS 评分≤4 分,42 例)、中度 AIS 组(NIHSS 评分 5~15 分,56 例)、中重度 AIS 组(NIHSS 评分 16~20 分,36 例)、重度 AIS 组(NIHSS 评分≥21 分,33 例)。纳入标准:(1)初次发生卒中;(2)年龄 18 岁以上;(3)AIS 符合《缺血性卒中基层诊疗指南(2021 年)》<sup>[10]</sup>诊断标准;(4)有完整临床资料;(5)能进行随访。排除标准:(1)院内死亡;(2)颅脑创伤或脑手术史;(3)血液系统疾病;(4)其他脑血管疾病;(5)自身免疫性疾病;(6)妊娠或哺乳期女性;(7)精神病;(8)脑出血。另选取同期来本院体检的健康志愿者 88 例作为对照组,年龄 27~77 岁,平均(60.52±7.33)岁;女 25 例,男 63 例。两组年龄和性别比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(批准文号:Y2021046),患者或家属自愿签署知情同意书。

1.2 方法

**1.2.1 外周血 NR4A1、NCOA4 水平检测** 收集 AIS 患者入院时和健康志愿者体检时 3 mL 外周静脉血,1 500×g 离心 15 min,留取血清使用上海化邦生

物科技有限公司提供的 NR4A1 酶联免疫吸附试验试剂(货号: HBP33329R)和武汉菲恩生物科技有限公司提供的 NCOA4 酶联免疫吸附试验试剂(货号: QT-EH5101)检测 NR4A1、NCOA4 水平。

1.2.2 资料收集 收集 AIS 患者资料,包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、基础疾病、发病至入院时间、TOAST 分型、梗死体积、治疗方式、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血红蛋白、白细胞计数和血小板计数等。

1.3 预后随访 AIS 患者出院后随访 6 个月,根据改良 Rankin 量表评分(0~6 级,分级越高则预后越差)<sup>[11]</sup>分为不良预后组(改良 Rankin 量表评分>2 级,50 例)和良好预后组(改良 Rankin 量表评分≤2 级,117 例)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据处理。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 Student's *t* 检验,多组间单因素 ANOVA 检验,组间两两比较采用 LSD 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较行  $\chi^2$  检验;偏态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,两组间比较采用 Wilcoxon rank-sum 检验。Spearman 相关分析外周血 NR4A1、NCOA4 水平与 AIS 患者 NIHSS 评分的相关性。以 AIS 患者预后为因变量,多因素非条件 Logistic 回归分析外周血 NR4A1、NCOA4 水平对 AIS 患者预后的影响,受试者工作特征(ROC)曲线分析外周血 NR4A1、NCOA4 水平对 AIS 患者不良预后的评估价值;检验水准  $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$  表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组外周血 NR4A1、NCOA4 水平比较 与对照组比较,AIS 组外周血 NR4A1、NCOA4 水平升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

2.2 不同病情程度 AIS 患者外周血 NR4A1、NCOA4 水平比较 轻度 AIS 组、中度 AIS 组、中重

度 AIS 组、重度 AIS 组外周血 NR4A1、NCOA4 水平逐渐升高( $P<0.05$ )。见表 2。

2.3 外周血 NR4A1、NCOA4 水平与 AIS 患者 NIHSS 评分的相关性 Spearman 相关性显示,外周血 NR4A1、NCOA4 水平与 AIS 患者 NIHSS 评分呈正相关( $r_s=0.771, 0.794, P<0.001$ )。见图 1。

| 表 1 两组外周血 NR4A1、NCOA4 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) |          |                           |                         |
|-----------------------------------------------|----------|---------------------------|-------------------------|
| 组别                                            | <i>n</i> | NR4A1( $\mu\text{g/mL}$ ) | NCOA4( $\text{pg/mL}$ ) |
| AIS 组                                         | 167      | 104.99±16.98              | 133.51±21.72            |
| 对照组                                           | 88       | 55.76±9.69                | 78.74±13.39             |
| <i>t</i>                                      |          | 29.459                    | 24.835                  |
| <i>P</i>                                      |          | <0.001                    | <0.001                  |

| 表 2 不同病情程度 AIS 患者外周血 NR4A1、NCOA4 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ) |          |                           |                         |
|----------------------------------------------------------|----------|---------------------------|-------------------------|
| 组别                                                       | <i>n</i> | NR4A1( $\mu\text{g/mL}$ ) | NCOA4( $\text{pg/mL}$ ) |
| 轻度 AIS 组                                                 | 42       | 85.31±9.20                | 108.66±13.37            |
| 中度 AIS 组                                                 | 56       | 103.05±7.55               | 129.85±12.73            |
| 中重度 AIS 组                                                | 36       | 116.31±13.68              | 145.29±13.44            |
| 重度 AIS 组                                                 | 33       | 120.97±12.75              | 158.50±10.40            |
| <i>F</i> 趋势                                              |          | 241.005                   | 319.932                 |
| <i>P</i>                                                 |          | <0.001                    | <0.001                  |

2.4 外周血 NR4A1、NCOA4 水平对 AIS 患者预后的影响 随访 6 个月,167 例 AIS 患者不良预后 50 例(29.94%)。与良好预后组比较,不良预后组年龄更大,NIHSS 评分、梗死体积、NR4A1、NCOA4 水平更高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。以 AIS 患者预后(不良/良好=1/0)为因变量,NR4A1、NCOA4 为自变量,年龄、NIHSS 评分、梗死体积为协变量,进行多因素非条件 Logistic 回归分析。见表 4,调整混杂因素后,NR4A1 高、NCOA4 高为 AIS 患者不良预后的独立危险因素( $P<0.05$ )。

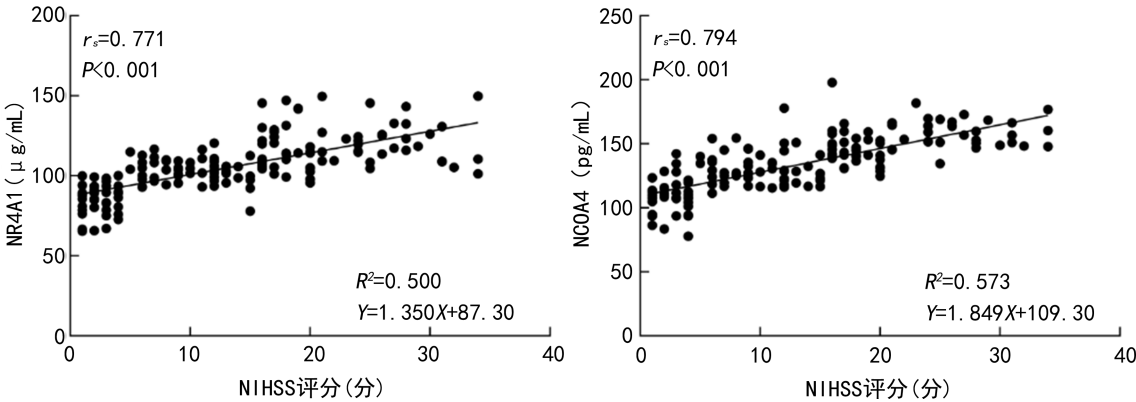


图 1 外周血 NR4A1、NCOA4 水平与 AIS 患者 NIHSS 评分的相关性

表 3 不同预后 AIS 患者临床资料和外周血 NR4A1、NCOA4 水平比较[ $n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$ 或 $M(P_{25},P_{75})$ ]

| 项目                              | 不良预后组( $n=50$ )    | 良好预后组( $n=117$ ) | $\chi^2/t/Z$ | $P$    |
|---------------------------------|--------------------|------------------|--------------|--------|
| 性别                              |                    |                  |              |        |
| 男                               | 33(66.00)          | 81(69.23)        | 0.169        | 0.681  |
| 女                               | 17(34.00)          | 36(30.77)        |              |        |
| 年龄(岁)                           | 63.62±8.22         | 59.88±8.34       | 2.665        | 0.008  |
| 吸烟史                             | 22(44.00)          | 47(40.17)        | 0.212        | 0.645  |
| 饮酒史                             | 20(40.00)          | 43(36.75)        | 0.157        | 0.692  |
| 基础疾病                            |                    |                  |              |        |
| 心房颤动                            | 12(24.00)          | 29(24.79)        | 0.012        | 0.914  |
| 冠心病                             | 4(8.00)            | 9(7.69)          | <0.001       | 1.000  |
| 糖尿病                             | 13(26.00)          | 18(15.38)        | 2.611        | 0.106  |
| 高脂血症                            | 23(46.00)          | 48(41.03)        | 0.355        | 0.551  |
| 高血压                             | 38(76.00)          | 84(71.79)        | 0.315        | 0.575  |
| 发病至入院时间(h)                      | 10.00(3.52,14.43)  | 5.80(2.70,12.50) | 1.922        | 0.055  |
| TOAST 分型                        |                    |                  |              |        |
| 不明原因型                           | 4(8.00)            | 7(5.98)          | 0.727        | 0.948  |
| 其他明确原因型                         | 10(20.00)          | 20(17.09)        |              |        |
| 小动脉闭塞型                          | 5(10.00)           | 12(10.26)        |              |        |
| 心源性梗死型                          | 10(20.00)          | 29(24.79)        |              |        |
| 大动脉粥样硬化型                        | 21(42.00)          | 49(41.88)        |              |        |
| NIHSS 评分(分)                     | 17.00(12.75,28.00) | 9.00(3.00,17.00) | 5.454        | <0.001 |
| 梗死体积( $\text{cm}^3$ )           | 6.21(3.86,9.16)    | 3.02(1.23,7.38)  | 4.216        | <0.001 |
| 治疗方式                            |                    |                  |              |        |
| 静脉溶栓                            | 18(36.00)          | 48(41.03)        | 1.247        | 0.870  |
| 动脉溶栓                            | 10(20.00)          | 20(17.09)        |              |        |
| 机械取栓                            | 10(20.00)          | 17(14.53)        |              |        |
| 桥接治疗                            | 7(14.00)           | 20(17.09)        |              |        |
| 其他                              | 5(10.00)           | 12(10.26)        |              |        |
| 总胆固醇( $\text{mmol/L}$ )         | 4.90±1.03          | 4.83±1.00        | 0.425        | 0.672  |
| 甘油三酯( $\text{mmol/L}$ )         | 1.87±0.56          | 1.83±0.55        | 0.451        | 0.653  |
| 高密度脂蛋白胆固醇( $\text{mmol/L}$ )    | 1.20±0.12          | 1.23±0.09        | 1.310        | 0.194  |
| 低密度脂蛋白胆固醇( $\text{mmol/L}$ )    | 3.13±0.47          | 3.07±0.56        | 0.635        | 0.526  |
| 血红蛋白( $\text{g/L}$ )            | 138.49±13.13       | 142.62±19.36     | 1.600        | 0.112  |
| 白细胞计数( $\times 10^9/\text{L}$ ) | 8.08±2.64          | 7.51±1.84        | 1.392        | 0.168  |
| 血小板计数( $\times 10^9/\text{L}$ ) | 233.30±33.59       | 243.40±84.24     | 1.107        | 0.270  |
| NR4A1( $\mu\text{g/mL}$ )       | 117.94±16.55       | 99.45±13.93      | 7.415        | <0.001 |
| NCOA4( $\text{pg/mL}$ )         | 149.08±18.73       | 126.86±19.45     | 6.836        | <0.001 |

表 4 外周血 NR4A1、NCOA4 水平对 AIS 患者预后影响的多因素非条件 Logistic 回归分析

| 变量        | $\beta$ | $SE$  | $Wald\chi^2$ | $P$    | $OR$  | 95% $CI$    |
|-----------|---------|-------|--------------|--------|-------|-------------|
| 年龄        | 0.097   | 0.035 | 7.910        | 0.005  | 1.102 | 1.030~1.179 |
| NIHSS 评分高 | 0.162   | 0.039 | 17.423       | <0.001 | 1.176 | 1.090~1.269 |



续表 4 外周血 NR4A1、NCOA4 水平对 AIS 患者预后影响的多因素非条件 Logistic 回归分析

| 变量      | $\beta$ | SE    | Wald $\chi^2$ | P      | OR    | 95%CI       |
|---------|---------|-------|---------------|--------|-------|-------------|
| 梗死体积大   | 0.240   | 0.087 | 7.545         | 0.006  | 1.271 | 1.071~1.509 |
| NR4A1 高 | 0.109   | 0.025 | 18.262        | <0.001 | 1.155 | 1.061~1.172 |
| NCOA4 高 | 0.051   | 0.017 | 9.325         | 0.002  | 1.052 | 1.018~1.087 |
| 常量      | -29.442 | 5.226 | 31.741        | <0.001 | —     | —           |

注：—表示无数据。

**2.5 外周血 NR4A1、NCOA4 水平对 AIS 患者不良预后的评估价值** 通过 Logistic 回归拟合外周血 NR4A1、NCOA4 水平联合评估 AIS 患者不良预后的概率 [Logit (P) = -17.202 + 0.077 × NR4A1 + 0.057 × NCOA4]。ROC 曲线分析结果显示,外周血

NR4A1、NCOA4 水平联合评估 AIS 患者不良预后的曲线下面积为 0.869,大于外周血 NR4A1、NCOA4 水平单独评估的 0.794、0.791(Z=2.895、2.796,P=0.004、0.005)。见表 5、图 2。

表 5 外周血 NR4A1、NCOA4 水平对 AIS 患者不良预后的评估价值

| 指标    | 曲线下面积 | 95%CI       | P      | 截断值          | 灵敏度(%) | 特异度(%) | 约登指数  |
|-------|-------|-------------|--------|--------------|--------|--------|-------|
| NR4A1 | 0.794 | 0.725~0.852 | <0.001 | 105.43 μg/mL | 78.00  | 66.67  | 0.447 |
| NCOA4 | 0.791 | 0.721~0.850 | <0.001 | 131.74 pg/mL | 82.00  | 63.25  | 0.453 |
| 二者联合  | 0.869 | 0.808~0.916 | <0.001 | 0.33         | 82.00  | 84.62  | 0.666 |

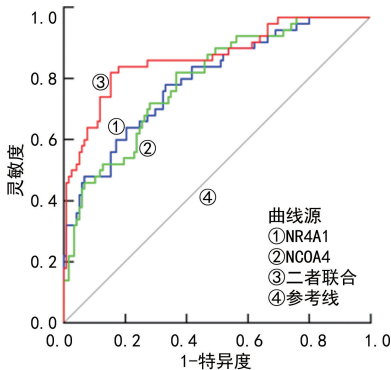


图 2 外周血 NR4A1、NCOA4 水平评估 AIS 患者不良预后的 ROC 曲线

3 讨 论

AIS 是一种由于脑部血液供应突然中断导致脑组织缺血和缺氧而引起脑功能损害的疾病,得益于影像技术的快速发展和静脉溶栓、机械取栓等救治措施的进展,AIS 的致残率和致死率显著降低,但其仍然是居民残疾和死亡的一个重要原因<sup>[11]</sup>。本研究随访 6 个月,167 例 AIS 患者不良预后 50 例,占比 29.94%,与阎纯等<sup>[12]</sup>报道的结果(33.37%)相近,提示现阶段 AIS 患者仍然面临较高的残疾和死亡风险。因此,迫切需要寻找可靠的血液标志物,以帮助临床医生准确评估 AIS 患者的病情、预后,从而制订最佳治疗方案,减少残疾和死亡风险。

AIS 过程中炎症反应和线粒体自噬是关键病理机制,脑组织缺血导致的能量代谢障碍会触发炎症反应,促使免疫细胞浸润脑组织,释放大量的炎症因子加

重脑损伤<sup>[3]</sup>;缺血还会引发线粒体功能障碍,导致神经系统氧化应激和细胞凋亡,线粒体自噬作为细胞清除受损线粒体的保护性机制,可以维护细胞内环境稳定,但线粒体自噬过度又会影响细胞存活,进而影响 AIS 患者病情和预后<sup>[13]</sup>。NR4A1 是主要由免疫细胞和神经细胞表达的一种孤儿核受体,又称孤儿核受体蛋白 Nur77,可激活炎症信号通路促进炎症反应,并通过激活线粒体自噬相关促进线粒体自噬<sup>[5]</sup>。研究报道,NR4A1 在脑缺血损伤后小胶质细胞中高表达,敲除 NR4A1 能抑制其与核因子-κB/p65 相互作用,减少小胶质细胞 M1 极化和趋化因子、细胞间黏附分子-1、髓过氧化物酶表达,从而抑制神经炎症<sup>[14]</sup>。AIS 小鼠模型中,小胶质细胞中 NR4A1 基因缺失能减少肿瘤坏死细胞因子表达,进而改善神经炎症<sup>[15]</sup>。大鼠模型中,NR4A1 在脑缺血再灌注损伤或氧糖剥夺/再灌注后上调,通过增加线粒体自噬标志物表达来激活线粒体自噬,然而抑制 NR4A1 表达会抑制线粒体自噬,进而加剧神经元损伤<sup>[16]</sup>。这些研究提示 NR4A1 在神经炎症和线粒体自噬中发挥重要作用。GUO 等<sup>[17]</sup>通过基因表达综合数据库鉴定发现,NR4A1 是老年大鼠大脑中动脉闭塞(AIS 模型)的差异表达基因之一,且与免疫应答密切相关。但关于外周血 NR4A1 水平对 AIS 患者的临床意义尚未可知。本研究结果显示,与对照组比较,AIS 组外周血 NR4A1 水平升高,差异有统计学意义(P<0.05)。这符合 NR4A1 在 AIS 动物模型中高表达的结果<sup>[14-15]</sup>。进一步分析显示,AIS

患者外周血 NR4A1 水平随着病情程度加重而升高,会增加不良预后风险,其原因可能是 NR4A1 上调能激活核因子- $\kappa$ B 等炎症信号通路增强炎症因子表达,加剧神经炎症反应对脑组织和神经元的损伤,进而导致 AIS 患者病情加重和预后降低<sup>[18]</sup>。NR4A1 还参与线粒体自噬的调控,NR4A1 过表达可能反映线粒体功能障碍严重,影响能量产生而诱导神经元凋亡,需要分泌大量 NR4A1 激活线粒体自噬来保护线粒体功能,但 NR4A1 过度表达也会导致线粒体自噬过度,影响线粒体能量产生和激活凋亡信号,诱导神经元凋亡,从而加重 AIS 患者病情和降低预后<sup>[19]</sup>。ZHANG 等<sup>[20]</sup>研究也指出,NR4A1 虽然能调节脑缺血损伤,但较高的 NR4A1 反而会降低线粒体电位,中断腺嘌呤核苷三磷酸的产生,从而启动半胱氨酸蛋白酶 9 依赖性细胞凋亡,促进神经元凋亡。

铁蛋白自噬也是 AIS 过程中的一个重要病理机制,缺血性脑损伤引发的铁代谢失衡能激活氧化应激加剧神经系统损伤,而铁蛋白自噬能帮助清除铁蛋白体,从而抑制氧化应激和铁死亡;但同其他自噬一样,铁蛋白自噬过度也会引起游离铁过度释放,催化脂质过氧化,促进氧化应激和铁死亡<sup>[21]</sup>。NCOA4 是由巨噬细胞、肝细胞、神经元等多种细胞表达的一种铁蛋白自噬的关键调节因子,能通过识别并结合铁蛋白体,促进其被包裹在自噬体中被降解,从而启动铁蛋白自噬过程<sup>[7]</sup>。研究报道,NCOA4 在体内和体外脑缺血/再灌注神经元损伤模型中高表达,敲除 NCOA4 能抑制铁蛋白自噬,减少神经元中游离铁表达,从而抑制神经元铁死亡<sup>[22]</sup>。AIS 大鼠模型中,阻断 NCOA4 与铁蛋白重链 1 相互作用能抑制铁蛋白自噬,阻断铁死亡,显著改善脑缺血损伤<sup>[23]</sup>。这些实验提示 NCOA4 在铁蛋白自噬中发挥重要作用。XIE 等<sup>[8]</sup>研究指出,NCOA4 在 AIS 患者血液中高表达,且与铁死亡密切相关。故推测外周血 NCOA4 水平可能影响 AIS 患者病情程度和预后。本研究结果显示,与对照组比较,AIS 组外周血 NCOA4 水平升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),这与文献<sup>[8]</sup>研究报道结果相符。AIS 患者外周血 NCOA4 水平随着病情程度加重而升高,会增加不良预后风险,其原因可能是 NCOA4 是铁蛋白自噬的关键调节因子,通过与铁蛋白体结合促进其降解,释放储存的游离铁以改善铁代谢失衡,但 NCOA4 过量表达会促进铁蛋白体过度自噬,引起大量游离铁的产生而促进铁死亡,铁死亡通过加剧神经元损伤导致 AIS 患者病情程度加重和不良预后风险增加<sup>[24]</sup>。

本研究还发现,年龄大、NIHSS 评分高、梗死体积大会降低 AIS 患者预后,考虑与高龄患者合并多种疾

病、身体状况更差和 NIHSS 评分高、梗死体积大反映病情更严重有关<sup>[25]</sup>。ROC 曲线分析结果显示,外周血 NR4A1、NCOA4 水平联合评估 AIS 患者不良预后的曲线下面积为 0.869,大于外周血 NR4A1、NCOA4 水平单独评估的 0.794、0.791。这说明外周血 NR4A1、NCOA4 水平有助于评估 AIS 患者预后,而联合检测外周血 NR4A1、NCOA4 水平可以更准确地进行评估。

综上所述,AIS 患者外周血 NR4A1、NCOA4 水平升高,二者与患者病情程度相关,且其联合评估 AIS 患者预后的价值较高。但本研究未能完全纳入所有影响 AIS 患者预后的因素,且为单中心研究,可能影响结果的可靠性,因此还需进一步研究证实 NR4A1、NCOA4 水平对 AIS 患者病情程度和预后的影响。

参考文献

[1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要[J]. 心脑血管病防治,2023,23(7):1-19.

[2] Special Writing Group of China Stroke Surveillance Report. China stroke surveillance report 2021[J]. Mil Med Res,2023,10(1):33.

[3] GAO X, SU G, CHAI M, et al. Research progress on mechanisms of ischemic stroke: regulatory pathways involving microglia [J]. Neurochem Int, 2024, 172 (1): 105656.

[4] STANZIONE R, PIETRANGELO D, COTUGNO M, et al. Role of autophagy in ischemic stroke: insights from animal models and preliminary evidence in the human disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2024, 5(12):1360014.

[5] BAI M, SUN R, CAO B, et al. Monocyte-related cytokines/chemokines in cerebral ischemic stroke [J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29(12):3693-3712.

[6] TAN J, LIANG Y, YANG Z, et al. Single-cell transcriptomics reveals crucial cell subsets and functional heterogeneity associated with carotid atherosclerosis and cerebrovascular events [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023, 43(12):2312-2332.

[7] LI J Y, FENG Y H, LI Y X, et al. Ferritinophagy: a novel insight into the double-edged sword in ferritinophagy-ferroptosis axis and human diseases [J]. Cell Prolif, 2024, 57 (7):e13621.

[8] XIE H, HUANG Y, ZHAN Y. Construction of a novel circRNA-miRNA-ferroptosis related mRNA network in ischemic stroke [J]. Sci Rep, 2023, 13(1):15077.

[9] 侯东哲, 张颖, 巫嘉陵, 等. 中文版美国国立卫生院脑卒中量表的信度与效度研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(5):372-374.

[10] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分

- 会,等.缺血性卒中基层诊疗指南(2021 年)[J].中华全科医师杂志,2021,20(9):927-946.
  - [11] 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.中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J].中华神经科杂志,2024,57(6):523-559.
  - [12] 阎纯,龚媛,黄平,等.急性缺血性脑卒中患者早期预后不良及预测模型构建[J].华南预防医学,2023,49(10):1213-1217.
  - [13] GAO L,PENG L,WANG J,et al. Mitochondrial stress:a key role of neuroinflammation in stroke[J]. J Neuroinflammation,2024,21(1):44.
  - [14] ZHANG Y J,SONG J R,ZHAO M J. NR4A1 regulates cerebral ischemia-induced brain injury by regulating neuroinflammation through interaction with NF- $\kappa$ B/p65[J]. Biochem Biophys Res Commun,2019,518(1):59-65.
  - [15] LIU P,CHEN Y,ZHANG Z,et al. Noncanonical contribution of microglial transcription factor NR4A1 to post-stroke recovery through TNF mRNA destabilization[J]. PLoS Biol,2023,21(7):e3002199.
  - [16] PING F,ZHANG C,WANG X,et al. Cx32 inhibits the autophagic effect of Nur77 in SH-SY5Y cells and rat brain with ischemic stroke [J]. Aging (Albany NY), 2021,13(18):22188-22207.
  - [17] GUO J,YAN Y Z,CHEN J,et al. Identification of hub genes and pathways of middle cerebral artery occlusion in aged rats using the gene expression omnibus database [J]. Crit Rev Immunol,2024,44(4):1-12.
  - [18] KATSUKI H. Nuclear receptors of NR1 and NR4 subfamilies in the regulation of microglial functions and pathology[J]. Pharmacol Res Perspect,2021,9(6):e00766.
  - [19] QIN J,LIU L,LIU L,et al. The effect of regulating MCU expression on experimental ischemic brain injury[J]. Exp Neurol,2023,4(362):114329.
  - [20] ZHANG Z, YU J. NR4A1 promotes cerebral ischemia reperfusion injury by repressing mfn2-mediated mitophagy and inactivating the MAPK-ERK-CREB signaling pathway[J]. Neurochem Res,2018,43(10):1963-1977.
  - [21] 李赛菲,袁培培,魏亚新,等.熟地黄通过抑制自噬和铁死亡改善缺血性脑卒中大鼠神经功能损伤[J].中国实验方剂学杂志,2024,30(8):26-33.
  - [22] LI C,SUN G,CHEN B,et al. Nuclear receptor coactivator 4-mediated ferritinophagy contributes to cerebral ischemia-induced ferroptosis in ischemic stroke [J]. Pharmacol Res,2021,12(174):105933.
  - [23] FANG Y,CHEN X,TAN Q,et al. Inhibiting ferroptosis through disrupting the NCOA4-FTH1 interaction;a new mechanism of action[J]. ACS Cent Sci,2021,7(6):980-989.
  - [24] ZHAO L,LI Y,WANG W,et al. Regulating NCOA4-mediated ferritinophagy for therapeutic intervention in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. Neurochem Res, 2024,49(7):1806-1822.
  - [25] 刘小蒙,李俊玉,何威,等.急诊急性缺血性脑卒中患者短期预后预测模型的构建及效能评估[J].中华急诊医学杂志,2024,33(1):51-58.
  - (收稿日期:2025-03-02 修回日期:2025-07-26)
- 
- (上接第 2856 页)
- [21] AMIRIAN A,RAHNEMA F A,ABDI F. Role of C-reactive protein(CRP) or high-sensitivity CRP in predicting gestational diabetes mellitus;systematic review[J]. Diabetes Metab Syndr,2020,14(3):229-236.
  - [22] ATTIQ A,AFZAL S,AHMAD W,et al. Hegemony of inflammation in atherosclerosis and coronary artery disease[J]. Eur J Pharmacol,2024,966(1):176338.
  - [23] 提衍丽,袁洪宇,王丽娜,等.甘油三酯-葡萄糖指数对脑梗死患者脑血管狭窄程度的预测价值[J].国际神经病学神经外科学杂志,2024,51(1):44-47.
  - [24] WANG M,MEI L,JIN A,et al. Association between triglyceride glucose index and atherosclerotic plaques and burden;findings from a community-based study[J]. Cardiovasc Diabetol,2022,21(1):204.
  - [25] RUAN G T,XIE H L,ZHANG H Y,et al. A novel inflammation and insulin resistance related indicator to predict the survival of patients with cancer[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2022,13(1):905266.
  - [26] REN Y,XU R,ZHANG J,et al. Association between the C-reactive protein- triglyceride-glucose index and endometriosis;a cross-sectional study using data from the national health and nutrition examination survey, 1996—2006[J]. BMC Womens Health,2025,25(1):13.
  - [27] WOLF D,LEY K. Immunity and inflammation in atherosclerosis[J]. Circ Res,2019,24(2):315-327.
  - [28] SHAHNEH F,CHRISTIAN PROBST H,WIESMANN S C,et al. Inflammatory monocyte counts determine venous blood clot formation and resolution[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol,2022,42(2):145-155.
  - [29] 杨诗冬,刘强.单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值、单核细胞与中性粒细胞乘积与急性脑梗死患者病情严重程度相关性研究[J].中国医学工程,2022,30(10):54-58.
  - [30] NGUYEN M A,HOANG H D,RASHEED A,et al. miR-223 exerts translational control of proatherogenic genes in macrophages[J]. Circ Res,2022,131(1):42-58.
  - [31] KOTHARI V,HO T W W,CABODEVILLA A G,et al. Imbalance of APOB lipoproteins and large HDL in type 1 diabetes drives atherosclerosis [J]. Circ Res, 2024, 135(2):335-349.
  - (收稿日期:2025-03-16 修回日期:2025-08-11)