

• 论 著 •

# 血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平与急性脑梗死患者神经功能缺损程度和预后的关系

卢 锋, 兰 毅, 李瑞芬

福建省南平市第一医院全科医学科, 福建南平 353000

**摘要:**目的 探讨血清聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 (PARP1)、中脑星形胶质细胞源性神经营养因子 (MANF)、E 盒锌指结合蛋白 1 (ZEB1) 水平与急性脑梗死 (ACI) 患者神经功能缺损程度和预后的关系。方法 选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月在该院收治的 100 例 ACI 患者作为 ACI 组, 根据患者入院时的美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分将其分为轻度缺损组 31 例, 中度缺损组 43 例, 重度缺损组 26 例。ACI 组根据治疗后 90 d 的预后情况分为预后良好组 69 例和预后不良组 31 例。选取同期在该院进行体检的健康者 82 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平。多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者预后的因素。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平对 ACI 患者预后预测价值。另选取该院 2023 年 8 月至 2024 年 6 月就诊的 73 例 ACI 患者对预测模型进行外部验证。结果 ACI 组血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。重度缺损组血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平显著高于中度缺损组和轻度缺损组, 中度缺损组血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平显著高于轻度缺损组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。预后不良组 NIHSS 评分、梗死病灶最大径  $\geq 5$  cm、脑梗死部位为脑干占比、脑梗死面积为大面积占比及血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平均显著高于预后良好组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 梗死病灶最大径  $\geq 5$  cm、脑梗死部位为脑干、脑梗死面积为大面积, 以及 NIHSS 评分、PARP1、MANF、ZEB1 水平升高是影响 ACI 患者预后不良的危险因素 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, 血清 PARP1、MANF、ZEB1 单独及联合预测 ACI 患者预后的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.821、0.798、0.829、0.960, 三者联合优于血清 PARP1、MANF、ZEB1 各自单独预测 ( $Z_{三者联合-PARP1} = 2.677$ 、 $Z_{三者联合-MANF} = 2.646$ 、 $Z_{三者联合-ZEB1} = 2.933$ ,  $P < 0.05$ )。在 73 例外部验证患者中, 预后不良组 24 例 (32.88%), 预后良好组 49 例 (67.12%)。预后不良组血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平高于预后良好组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示, 预测模型在外部验证中的 AUC 为 0.945, 灵敏度为 90.32%, 特异度为 82.61%。结论 ACI 患者血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平升高, 三者与神经功能缺损程度和预后有关, 三者联合对 ACI 患者预后具有较高的预测价值。

**关键词:**聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1; 脑星形胶质细胞源性神经营养因子; E 盒锌指结合蛋白 1; 急性脑梗死; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.24.014

中图法分类号:R743.33

文章编号:1673-4130(2025)24-3022-08

文献标志码:A

## Relationship between serum PARP1, MANF, and ZEB1 levels and neurological deficit and prognosis in patients with acute cerebral infarction

LU Feng, LAN Yi, LI Ruifen

Department of General Practice, Nanping First Hospital, Nanping, Fujian 353000, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between the levels of serum poly adenosine diphosphate ribose polymerase 1 (PARP1), mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor (MANF), zinc finger E-box binding homeobox 1 (ZEB1) and neurological deficit and prognosis in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 100 patients with ACI admitted to the hospital from June 2021 to June 2023 were selected as the ACI group. According to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score at admission, the patients were divided into the mild neurological deficit group (31 cases), the moderate neurological deficit group (43 cases), and the severe neurological deficit group (26 cases). The ACI group was

divided into the good prognosis group of 69 cases and the poor prognosis group of 31 cases based on the prognosis 90 days after treatment. A total of 82 healthy individuals who underwent physical examinations in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum PARP1, MANF and ZEB1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression analysis was conducted to analyze the factors influencing the prognosis of patients with ACI. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum PARP1, MANF and ZEB1 levels for the prognosis of patients with ACI. Another 73 patients with ACI who visited the hospital from August 2023 to June 2024 were selected for external validation of the prediction model. **Results** The levels of serum PARP1, MANF and ZEB1 in the ACI group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum PARP1, MANF and ZEB1 in the severe neurological deficit group were significantly higher than those in the moderate neurological deficit group and the mild neurological deficit group. The levels of serum PARP1, MANF and ZEB1 in the moderate neurological deficit group were significantly higher than those in the mild neurological deficit group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The NIHSS score, the maximum diameter of infarction lesion  $\geq 5$  cm, the proportion of brainstem infarction site, the proportion of large infarction area, and the levels of serum PARP1, MANF, and ZEB1 in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that the maximum diameter of the infarction lesion  $\geq 5$  cm, the location of cerebral infarction being the brainstem, the area of cerebral infarction being large, as well as the elevated levels of NIHSS score, PARP1, MANF, and ZEB1 were risk factors affecting the poor prognosis of ACI patients ( $P < 0.05$ ). The results of ROC curve analysis showed that the areas under the curve (AUC) of serum PARP1, MANF, and ZEB1 alone and in combination for predicting the prognosis of ACI patients were 0.821, 0.798, 0.829, and 0.960, respectively. The combination of the three was superior to the individual predictions of serum PARP1, MANF, and ZEB1 ( $Z_{\text{combination of the three -PARP1}} = 2.677$ ,  $Z_{\text{combination of the three -MANF}} = 2.646$ ,  $Z_{\text{combination of the three -ZEB1}} = 2.933$ ,  $P < 0.05$ ). Among the 73 patients with partial validation, 24 cases (32.88%) were in the poor prognosis group and 49 cases (67.12%) were in the good prognosis group. The levels of serum PARP1, MANF and ZEB1 in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The results of ROC curve analysis showed that the AUC of the prediction model in external validation was 0.945, the sensitivity was 90.32%, and the specificity was 82.61%. **Conclusion** The levels of serum PARP1, MANF and ZEB1 in patients with ACI increase. The three are related to the neurological deficit and prognosis. The combination of the three has a high predictive value for the prognosis of patients with ACI.

**Key words:** poly adenosine diphosphate ribose polymerase 1; mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor; zinc finger E-box binding homeobox 1; acute cerebral infarction; prognosis

急性脑梗死(ACI)是最常见的脑卒中类型,ACI患者占中国整个脑卒中患者的80%,主要是由于脑血管急性闭塞引起局部脑组织缺血缺氧,导致神经细胞损伤及一系列炎症反应和代谢紊乱,从而引发不可逆的脑组织坏死和神经功能障碍<sup>[1-2]</sup>。尽管近年来溶栓、机械取栓等再灌注治疗技术取得一定进展,但部分患者在治疗后仍存在较高的残疾率和病死率,迫切需要寻找有效的分子标志物来评估患者的神经功能损伤程度及预后,从而优化治疗策略,提高患者生活质量<sup>[3]</sup>。聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1(PARP1)是PARP家族的重要成员,参与多种细胞过程,在氧化

应激诱导的血管损伤中起关键作用,各种刺激因子通过过度激活PARP1来加剧血管氧化应激,从而导致血管损伤和细胞死亡<sup>[4]</sup>;中脑星形胶质细胞源性神经营养因子(MANF)属于神经营养因子新家族的成员,可促进神经元损伤后的修复,在脑缺血后的大脑皮层中表达,其水平可能反映脑组织修复能力及预后状况<sup>[5]</sup>;E盒锌指结合蛋白1(ZEB1)是调节细胞分化和转化的重要转录因子,参与细胞迁移、侵袭和细胞凋亡,在脑缺血/再灌注损伤中发挥作用,其动态变化可能与脑卒中的炎症反应及修复过程相关<sup>[6]</sup>。基于此,本研究通过检测血清PARP1、MANF、ZEB1水平,探

讨三者与患者神经功能缺损程度及 90 d 预后的关系, 以为 ACI 的诊断、预后评估及个体化治疗提供新的理论依据和参考标志物。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2021 年 6 月至 2023 年 6 月在本院收治的 100 例 ACI 患者作为 ACI 组, 年龄 39~84 岁。纳入标准: (1) 均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[7]</sup> 对于 ACI 的诊断标准; (2) 发病到入院时间  $\leq 24$  h, 经影像学核磁共振成像 (MRI) 明确脑梗死部位; (3) 临床记录资料完整; (4) 所有患者根据 TOAST 分型标准进行分类, 包括大动脉粥样硬化型, 即存在颈内动脉或大脑中动脉等主要脑动脉  $\geq 50\%$  的狭窄或闭塞; 小动脉闭塞型, 即典型腔隙性脑梗死, 梗死灶直径  $< 15$  mm; 心源性栓塞型, 即存在明确的高风险心源性栓塞来源 (如房颤、心肌梗死、瓣膜病等); 其他原因所致脑梗死, 如动脉夹层、血液病、血管炎等少见病因所致脑梗死; 病因未明型, 即不能确定具体病因, 或存在多个可能病因。排除标准: (1) 合并严重心、肝、肾功能障碍; (2) 既往有脑卒中或其他神经系统疾病史; (3) 存在恶性肿瘤或重度感染; (4) 无法配合评估或完成预后随访。选取同期在本院进行体检的健康者 82 例作为对照组, 年龄 38~85 岁。另选取本院 2023 年 8 月至 2024 年 6 月就诊的 73 例 ACI 患者对预测模型进行外部验证。本研究经医院伦理委员会认可并通过审批 (NPSY2021-05001), 所有入组者均自愿参与研究并签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集** 收集 ACI 患者临床资料, 包括年龄、性别、体重指数 (BMI)、吸烟史、饮酒史、糖尿病、高血压、高血脂症、TOAST 分型、治疗方式及实验室指标 [包括血红蛋白 (Hb)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、肌酐 (Scr)、尿酸 (UA)、血清白蛋白 (ALB)、白细胞计数 (WBC)]。

**1.2.2 ACI 患者神经功能缺损程度评估** 使用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分对 ACI 患者神经功能缺损程度进行评估, 通过对 11 个项目 (包括意识水平、上下肢运动、构音障碍、注意力等) 逐项评分, 将患者划分为轻度缺损组 31 例 (总分  $1 \sim < 5$  分), 中度缺损组 43 例 (总分  $5 \sim < 16$  分), 重度缺损组 26 例 (总分 16 分及以上); 评分越高, 提示神经功能缺损越严重<sup>[8]</sup>。

**1.2.3 MRI 检查** 所有 ACI 患者于入院后 24 h 内接受头颅 MRI 检查, 包括 T1 加权成像、T2 加权成像、弥散加权成像 (DWI) 序列, 影像学判读由两名具备副主任医师以上资质的神经影像专家分别完成, 若存在分歧, 由第三位专家参与讨论后统一定性判断。

梗死病灶最大径: 以 DWI 图像上梗死灶最大径线长度为准,  $\geq 5$  cm 定义为大病灶。脑梗死面积为大面积脑梗死: 单侧大脑半球或双侧多个叶区梗死; 小面积脑梗死: 局灶性梗死, 累及 1~2 个脑叶; 腔隙性脑梗死: 直径小于 15 mm 的深部穿支动脉供血区病灶。脑梗死部位: 大脑半球 (额叶、顶叶、颞叶、枕叶)、丘脑、小脑、脑干 (中脑、桥脑、延髓)。

**1.2.4 血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平检测** 采集 ACI 患者入院次日空腹静脉血 5 mL, 室温放置 30 min, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离上清血清, 储存于  $-80$  °C 以待检测。酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清 PARP1、MANF 和 ZEB1 水平。所有实验操作均严格按照各试剂盒说明书进行, 具体操作流程如下。(1) 试剂准备: 根据试剂盒说明书配置标准品的稀释系列, 绘制标准曲线, 所用试剂盒分别为 PARP1 (武汉伊艾博科技股份有限公司, 货号: E0947h, 检测范围: 0.625~40.000 ng/mL)、MANF (武汉博欧特生物科技有限公司, 货号: orb1198802, 检测范围: 0.312~20.000 ng/mL)、ZEB1 (武汉菲恩生物科技有限公司, 货号: EH1687, 检测范围: 0.156~10.000 ng/mL); (2) 样本加样: 将标准品及血清样本分别加入 ELISA 酶标板的相应孔中, 设置空白孔、标准孔及样本孔; (3) 抗体反应: 加入特异性抗体反应液, 封板后于 37 °C 孵育 1 h; (4) 洗板及二抗孵育: 孵育结束后洗板, 加入酶标二抗并再次在 37 °C 孵育, 随后重复洗板步骤; (5) 显色与终止反应: 加入酶底物显色液, 避光反应 20 min 后加入终止液终止反应; (6) 结果读取: 使用酶标仪在 450 nm 波长下读取各孔的吸光度, 根据标准曲线计算各样本中 PARP1、MANF、ZEB1 水平。

**1.2.5 预后评估与分组** 通过改良 Rankin 量表 (mRS) 对 ACI 患者治疗后 90 d 的预后进行评估, 量表通过评估患者日常生活的独立性程度来反映功能预后, 共分为 6 级, 0 级: 无症状, 无任何神经系统体征或功能障碍; 1 级: 无症状, 但存在轻度神经功能缺损 (如轻度面瘫、手部不协调等), 患者可完成日常所有活动; 2 级: 轻度残疾, 能独立完成日常生活但不能从事原有的所有活动 (如工作、复杂事务); 3 级: 中度残疾, 可独立行走, 但在日常生活中需一定程度的帮助 (如穿衣、进食等); 4 级: 中重度残疾, 不能独立行走, 日常生活需较多帮助或完全依赖他人; 5 级: 重度残疾, 卧床不起, 失语或意识障碍, 二便失禁, 完全依赖他人照护; 6 级: 死亡<sup>[9]</sup>。ACI 组根据治疗后 90 d 的预后情况分为预后良好组 (mRS 0~2 级,  $n=69$ ) 和预后不良组 (mRS 3~6 级,  $n=31$ )。外部验证的 73 例 ACI 患者亦采用相同的 mRS 预后评估标准分为预后

良好组和预后不良组。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组数据间比较采用单因素方差分析;计数资料以例数和百分率表示,两组间比较采用  $\chi^2$  检验。多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者预后的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平对 ACI 患者预后预测价值。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 ACI 组和对照组临床资料及血清 PARP1、**

MANF、ZEB1 水平比较 两组年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史占比比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );ACI 组血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 ACI 患者不同神经功能缺损程度血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平比较** 重度缺损组血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平显著高于中度缺损组和轻度缺损组,中度缺损组血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平显著高于轻度缺损组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 ACI 组和对照组临床资料及血清 PARP1、MANF、ZEB1 比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

项目	ACI 组( $n=100$ )	对照组( $n=82$ )	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
年龄(岁)	63.32±9.14	61.59±7.65	1.366	0.174
性别			0.313	0.576
男	59(59.00)	45(54.88)		
女	41(41.00)	37(45.12)		
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.57±2.29	23.37±2.08	0.611	0.542
吸烟史	37(37.00)	29(35.37)	0.052	0.820
饮酒史	42(42.00)	36(43.90)	0.067	0.796
PARP1(ng/mL)	25.88±4.63	13.74±2.91	20.631	<0.001
MANF(ng/mL)	9.76±2.25	5.18±1.34	16.220	<0.001
ZEB1(ng/mL)	6.50±1.72	2.23±0.51	21.702	<0.001

表 2 ACI 患者不同神经功能缺损程度血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	<i>n</i>	PARP1	MANF	ZEB1
轻度缺损组	31	21.56±4.31	7.64±1.52	4.39±0.92
中度缺损组	43	26.21±5.08*	9.48±1.96*	6.78±1.31*
重度缺损组	26	30.49±7.16*#	12.75±2.61*#	8.54±1.68*#
<i>F</i>		18.847	45.377	72.041
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度缺损组比较,\* $P < 0.05$ ;与中度缺损组比较,# $P < 0.05$ 。

**2.3 不同预后 ACI 患者临床资料及血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平比较** 预后不良组 NIHSS 评分、梗死病灶最大径 $\geq 5$  cm、脑梗死部位为脑干占比、脑

梗死面积为大面积占比及血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平均显著高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

**2.4 ACI 患者预后的影响因素** 以 ACI 患者预后情况为因变量(不良=1,良好=0),以梗死病灶最大径( $\geq 5$  cm=1,<5 cm=0)、脑梗死部位(脑干=1,其他=0)、脑梗死面积(大面积=1,其他=0)及 NIHSS 评分、PARP1、MANF、ZEB1 水平的实测值为自变量,行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,梗死病灶最大径 $\geq 5$  cm、脑梗死部位为脑干、脑梗死面积为大面积,以及 NIHSS 评分、PARP1、MANF、ZEB1 水平升高是影响 ACI 患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 3 两组临床资料及血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平比较[ $\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

项目	预后不良组( $n=31$ )	预后良好组( $n=69$ )	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
年龄(岁)	65.27±8.16	62.45±8.84	1.510	0.134
性别			0.322	0.571
男	17(54.84)	42(60.87)		
女	14(45.16)	27(39.13)		

续表 3 两组临床资料及血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平比较 $[\bar{x} \pm s$  或  $n(\%)$ ]

项目	预后不良组( $n=31$ )	预后良好组( $n=69$ )	$t/\chi^2$	$P$
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.27±1.85	23.71±2.11	1.001	0.320
吸烟史	8(25.81)	29(42.03)	2.415	0.120
饮酒史	11(35.48)	31(44.93)	0.783	0.376
糖尿病	5(16.13)	21(30.43)	2.275	0.131
高血压	13(41.94)	35(50.72)	0.662	0.416
高脂血症	15(48.39)	36(52.17)	0.123	0.726
NIHSS 评分(分)	25.14±10.52	12.61±7.63	6.724	<0.001
TOAST 分型			0.978	0.323
大动脉粥样硬化	17(54.84)	45(65.22)		
其他类型	14(45.16)	24(34.78)		
梗死病灶最大径(cm)			10.405	0.001
≥5	13(41.94)	9(13.04)		
<5	18(58.06)	60(86.96)		
治疗方式			0.118	0.943
静脉溶栓	19(61.29)	39(56.52)		
机械取栓	8(25.81)	18(26.09)		
桥接治疗	4(12.90)	12(17.39)		
脑梗死部位			11.109	0.011
丘脑	9(29.03)	24(34.78)		
脑干	13(41.94)	8(11.59)		
大脑半球	3(9.68)	21(30.44)		
小脑	6(19.35)	16(23.19)		
脑梗死面积			6.759	0.034
大面积	15(48.39)	16(23.19)		
小面积	6(19.35)	15(21.74)		
腔隙性	10(32.26)	38(55.07)		
Hb(g/L)	125.31±13.64	127.69±14.05	0.790	0.431
TC(mmol/L)	4.76±1.05	4.62±1.02	0.629	0.531
TG(mmol/L)	1.79±0.57	1.68±0.31	1.248	0.215
Scr(μmol/L)	101.13±11.35	96.84±10.23	1.874	0.064
UA(μmol/L)	350.64±77.13	338.19±66.47	0.824	0.412
ALB(g/L)	34.52±5.37	35.91±4.96	1.263	0.209
WBC( $\times 10^9/L$ )	10.32±2.64	9.86±2.03	0.952	0.343
PARP1(ng/mL)	31.72±6.53	23.26±3.68	8.258	<0.001
MANF(ng/mL)	12.05±2.37	8.73±1.82	7.660	<0.001
ZEB1(ng/mL)	7.97±1.64	5.84±1.37	6.757	<0.001

**2.5 血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平对 ACI 患者预后的预测价值** ROC 曲线分析结果显示,血清 PARP1、MANF、ZEB1 单独及联合预测 ACI 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.821、0.798、0.829、0.960,三者联合预测优于血清 PARP1、MANF、ZEB1 各自单独预测 ( $Z_{三者联合-PARP1} = 2.677$ 、

$Z_{三者联合-MANF} = 2.646$ 、 $Z_{三者联合-ZEB1} = 2.933$ ,  $P < 0.05$ )。见表 5、图 1。

**2.6 预测模型的外部验证** 在 73 例外部验证患者中,预后不良组 24 例(32.88%),预后良好组 49 例(67.12%)。预后不良组血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

ROC 曲线分析结果显示,预测模型在外部验证中的 AUC 为 0.945,灵敏度为 90.32%,特异度为 82.61%。见表 6、图 2。

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者预后的因素

项目	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95%CI
梗死病灶最大径	1.079	0.462	5.452	0.020	2.941	1.189~7.274
NIHSS 评分	0.862	0.418	4.249	0.039	2.367	1.043~5.370
脑梗死部位	1.108	0.352	9.906	0.002	3.028	1.519~6.036
脑梗死面积	1.090	0.394	7.647	0.006	2.973	1.373~6.435
PARP1	1.180	0.325	13.180	<0.001	3.254	1.721~6.153
MANF	1.035	0.367	7.958	0.005	2.816	1.372~5.781
ZEB1	1.131	0.314	12.968	<0.001	3.098	1.674~5.733

表 5 血清 PARP1、MANF、ZEB1 对 ACI 患者预后的预测价值

项目	AUC	截断值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
PARP1	0.821	28.96 ng/mL	0.732~0.891	74.19	94.20	0.684
MANF	0.798	10.20 ng/mL	0.706~0.872	70.97	86.96	0.579
ZEB1	0.829	7.63 ng/mL	0.741~0.897	64.52	88.41	0.529
三者联合	0.960	—	0.900~0.989	93.55	84.06	0.776

注:—表示无数据。

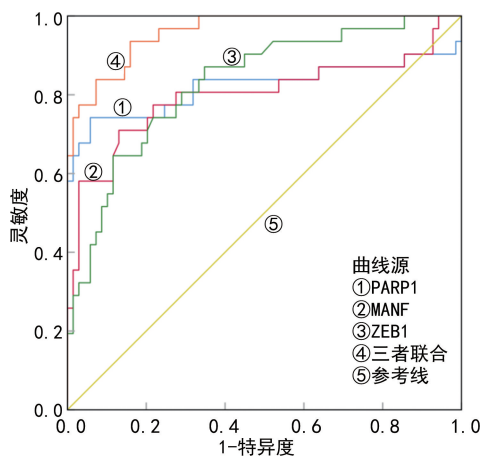


图 1 血清 PARP1、MANF、ZEB1 预测 ACI 患者预后的 ROC 曲线

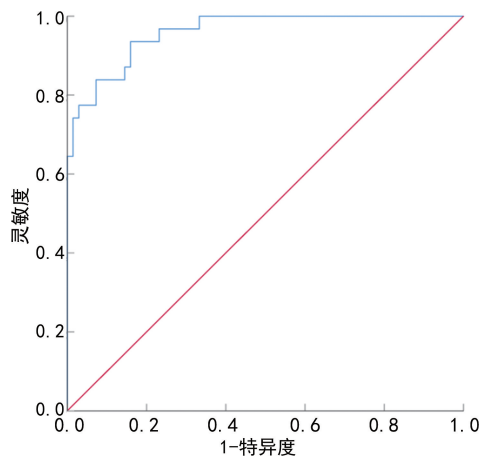


图 2 预测模型外部验证的 ROC 曲线

表 6 外部验证两组血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	n	PARP1	MANF	ZEB1
预后不良组	24	29.43±5.91	11.24±2.21	6.43±1.28
预后良好组	49	20.27±3.46	7.56±1.75	4.52±1.07
t		8.345	7.728	6.711
P		<0.001	<0.001	<0.001

### 3 讨论

ACI 是一种以脑组织局部缺血缺氧为主要特征的神经系统急性疾病,其发病机制复杂多样,主要包括脑血流灌注的中断、神经元能量代谢障碍、氧化应激损伤、炎症反应及细胞凋亡等一系列病理过程<sup>[10-11]</sup>。ACI 通常表现为严重的神经功能缺损,例如肢体瘫痪、语言障碍、意识障碍等,不仅对患者的日常生活和功能独立性造成严重影响,还会显著降低生活质量<sup>[12]</sup>。本研究发现,血清 PARP1、MANF、ZEB1 与 ACI 患者神经功能缺损程度和预后密切相关,三者水平变化可用于预测疾病的进展情况,并为评估患者预后提供重要的参考依据。

PARP1 是一种参与 DNA 修复和细胞死亡调控的关键酶,在氧化应激和细胞凋亡过程中高度活跃,其过度激活可耗竭细胞内能量,促进神经元死亡,因此在 ACI 相关的氧化应激损伤和程序性细胞死亡中发挥重要作用<sup>[13-14]</sup>。有研究显示,在重度颅脑损伤患

者中,血清 PARP1 水平升高,并在皮质区域缺血损伤中表达上调明显,与脑神经功能恢复状况显著相关<sup>[15]</sup>。另有研究发现,心力衰竭并发心律失常患者血清 PARP1 水平升高,其对患者预后有一定的预测价值<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,ACI 组血清 PARP1 水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示 PARP1 可能是 ACI 过程中氧化应激激活的直接指标,且随着神经功能缺损程度的加重,血清 PARP1 水平逐渐升高,表明 PARP1 水平可能反映了神经功能损伤的严重程度,其升高与病情恶化密切相关。此外,本研究发现,预后不良组血清 PARP1 水平显著高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );多因素 Logistic 回归分析结果显示,PARP1 水平升高是影响 ACI 患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ )。进一步说明 PARP1 的过度激活不仅在病理过程中起关键作用,还可能预示患者的长期预后较差,因此 PARP1 可作为预测预后及干预治疗的重要靶点。

MANF 是一种内源性神经营养因子,具有抗炎和神经保护功能,在缺血性脑损伤中可通过调节内质网稳态、抑制炎症反应减轻神经元损伤<sup>[17-18]</sup>。倪安琪等<sup>[19]</sup>研究发现,重症高血压性脑出血患者血清 MANF 水平显著升高,在基底节及丘脑等皮质下结构的神经保护作用突出,对预测患者预后不良有较高的临床效能。另有研究发现,脑出血患者血清 MANF 水平显著升高,其可作为预测脑出血患者预后的生物标志物<sup>[20]</sup>。本研究发现,ACI 组血清 MANF 水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示 MANF 的升高可能是一种内源性保护机制,其目的是通过减轻神经元损伤来适应脑缺血环境。然而,随着神经功能缺损的加重,血清 MANF 水平进一步升高,可能进一步反映了病理损伤的程度及内源性保护机制的补偿性增强。本研究预后不良组血清 MANF 水平均显著高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );多因素 Logistic 回归分析结果显示,MANF 水平升高是影响 ACI 患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ )。提示 MANF 虽被认为具有神经保护作用,但其在 ACI 中的作用可能具有双向性。一方面,MANF 可能通过缓解内质网应激、调节炎症反应等机制参与神经修复过程;另一方面,其水平的持续升高可能反映机体在神经损伤严重情况下的过度代偿反应,或是损伤程度本身较重的间接指标,从而与不良预后相关,这一现象提示 MANF 在急性期的表达具有复杂的调控机制,其神经保护与神经损伤之间可能存在动态平衡,具体机制尚需通过动物实验等进一步研究加以验证<sup>[21]</sup>。

ZEB1 是一种转录因子,主要调控细胞凋亡、炎症和氧化应激等通路,其表达升高在多种神经系统疾病

中与病情严重程度密切相关,并在脑干区域缺血后的炎症反应调控中可能发挥重要作用<sup>[22]</sup>。李晓娜等<sup>[23]</sup>研究发现,急性脑出血患者血清 ZEB1 显著升高,ZEB1 水平与患者神经功能缺损及预后显著相关;另有研究显示,脑出血大鼠模型中,ZEB1 升高,miR-126 可通过抑制 ZEB1 表达减轻脑出血大鼠脑损伤<sup>[24]</sup>。本研究发现,ACI 组血清 ZEB1 水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。随神经功能缺损的加重,血清 ZEB1 水平进一步升高,提示 ZEB1 在脑缺血相关的病理过程中可能通过调控血脑屏障功能和炎症因子表达而发挥作用,其在更严重的病理状态下可能参与更复杂的损伤及修复机制。本研究预后不良组血清 ZEB1 水平显著高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );多因素 Logistic 回归分析结果显示,ZEB1 水平升高是影响 ACI 患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ )。进一步提示 ZEB1 水平变化与脑卒中的炎症反应和血脑屏障功能障碍密切相关,其动态变化可能反映疾病的严重程度和预后状况,为临床提供了新的生物学靶点。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 PARP1、MANF、ZEB1 三者联合预测 ACI 患者预后的 AUC 为 0.960,灵敏度为 93.55%,三者联合的预测价值优于血清各自单独预测,预测模型在外部验证中的 AUC 为 0.945,PARP1 在缺血性脑损伤后被迅速激活,诱导能量耗竭、炎症级联及神经元凋亡,从而加重脑组织损伤,MANF 可能通过抑制内质网应激、调节炎症反应并促进神经元存活,参与组织修复,ZEB1 则可能通过维持血脑屏障完整性、调节神经细胞迁移及局部炎症状态,参与脑损伤后的重建过程。因此,三者联合不仅具备良好的预测准确性,也为临床开展个体化治疗提供了潜在的靶点支持,如 PARP1 抑制剂的应用、MANF 外源性补充疗法等,为未来精准医学干预提供理论依据和实践方向。此外,本研究预后不良组 NIHSS 评分、梗死病灶最大径 $\geq 5$  cm、脑梗死部位为脑干占比、脑梗死面积为大面积占比均显著高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );多因素 Logistic 回归分析结果显示,梗死病灶最大径 $\geq 5$  cm、脑梗死部位为脑干、脑梗死面积为大面积、NIHSS 评分升高是影响 ACI 患者预后不良的危险因素( $P < 0.05$ )。较高 NIHSS 评分反映了更严重的神经功能损害,而大面积梗死或累及脑干的病变往往与更严重的神经系统损伤和更高的致残率或病死率相关,因此,这些因素可能在评估患者预后时具有重要的临床价值。

综上所述,ACI 患者血清 PARP1、MANF、ZEB1 水平升高,三者与患者神经功能缺损程度和预后有关,三者联合对 ACI 患者预后具有较高的预测价值。

但本研究样本规模相对较小,可能会限制结果的代表性,未来会在大样本的基础上深入研究,进一步验证研究结果的可靠性和普适性。

## 参考文献

- [1] NI T, FU Y, ZHOU W, et al. Carotid plaques and neurological impairment in patients with acute cerebral infarction[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0226961.
- [2] YANG J, DUAN J, LI M, et al. Aldehyde dehydrogenase isoform 1 predicts a poor prognosis of acute cerebral infarction[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022(1): 8199917.
- [3] JANG K M, NAM T K, KO M J, et al. Thrombolysis in cerebral infarction grade 2c or 3 represents a better outcome than 2B for endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke: a network meta-analysis[J]. *World Neurosurg*, 2020, 136(1): e419-e439.
- [4] ZHANG N, ZHANG Y, WU B, et al. Deacetylation-dependent regulation of PARP1 by SIRT2 dictates ubiquitination of PARP1 in oxidative stress-induced vascular injury[J]. *Redox Biol*, 2021, 47(1): 102141.
- [5] BELAYEV L, HONG S H, FREITAS R S, et al. DHA modulates MANF and TREM2 abundance, enhances neurogenesis, reduces infarct size, and improves neurological function after experimental ischemic stroke[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(11): 1155-1167.
- [6] 王静, 陈雪祎, 孙丽, 等. 长链非编码 RNA ZEB1-AS1 通过 HMGB1/TLR-4 信号轴加剧大鼠脑缺血/再灌注损伤[J]. *南方医科大学学报*, 2022, 42(8): 1134-1142.
- [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] 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.
- [9] 张磊, 刘建民. 改良 Rankin 量表[J]. *中华神经外科杂志*, 2012, 28(5): 512.
- [10] DU J, GUO G, DU W. CT perfusion imaging parameters and serum miR-106a-5p predict short- and long-term prognosis in acute cerebral infarction patients after intravenous thrombolysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(31): e34541.
- [11] ZHU X, SUN X, CHAI Q, et al. Dysregulation of serum UCA1 and its clinical significance in patients with acute cerebral infarction[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2023, 53(5): 719-725.
- [12] TIAN Y, SU G, LIU J F, et al. Rodent models for intravascular ischemic cerebral infarction: a review of influencing factors and method optimization[J]. *Neuroreport*, 2020, 31(16): 1154-1160.
- [13] ZADA D, SELA Y, MATOSEVICH N, et al. Parp1 promotes sleep, which enhances DNA repair in neurons[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(24): 4979-4993.
- [14] CHEN Y L, WANG Y, FANG Q Y, et al. PARP-1 inhibitor alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by reducing PARylation of HK-1 and LDH in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 967(1): 176377.
- [15] 唐政, 唐宗椿, 陈狮, 等. 重度颅脑损伤患者血清聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 和叉头框转录因子 O 亚族 1 水平评估脑神经功能恢复的应用价值[J]. *中国医师进修杂志*, 2024, 47(11): 973-977.
- [16] 孔海英, 杨广龙, 汪凇, 等. 血清生长分化因子 15 和聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 1 在老年心力衰竭并发心律失常患者血清中的表达及其临床预后评估价值[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(9): 848-852.
- [17] LIU Y Y, HUO D, ZENG L T, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor (MANF): structure, functions and therapeutic potential[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 82(1): 101763.
- [18] MOHAMMED THANGAMEERAN S I, TSAI S T, HUNG H Y, et al. A role for endoplasmic reticulum stress in intracerebral hemorrhage[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 750.
- [19] 倪安琪, 黄珉珉, 褚一鸣, 等. 血清 MANF、sTWEAK 水平与重症高血压性脑出血患者预后的关系[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(23): 3510-3514.
- [20] ZHANG C L, FANG L L, WANG C L, et al. Prognostic potential of serum mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor in acute intracerebral hemorrhage: a prospective observational study[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1): 213.
- [21] ZHAO X, WANG Z, WANG J, et al. Mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor (MANF) alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in mice by regulating microglia polarization via A20/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127(1): 111396.
- [22] GHAFOURI-FARD S, ASKARI A, BEHZAD MOGHADAM K, et al. A review on the role of ZEB1-AS1 in human disorders [J]. *Pathol Res Pract*, 2023, 245(1): 154486.
- [23] 李晓娜, 牛媛媛, 赵燕. 急性脑出血患者血清 E 盒锌指结合蛋白 1 及 DNA 甲基化转移酶 1 与神经功能缺损和预后的相关性分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2024, 28(8): 64-69.
- [24] LIU Y, MO C, MAO X, et al. Increasing miR-126 can prevent brain injury after intracerebral hemorrhage in rats by regulating ZEB1[J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022(1): 2698773.