

• 论 著 •

血清 KLF4、PGK1、TMTC1 水平与急性缺血性脑卒中患者颈动脉粥样硬化程度及近期预后的相关性*

康志霞,任蓉蓉,白如玉,班玉霞,郝美美,石倩[△]

延安市人民医院神经内科,陕西延安 716000

摘要:目的 探究血清 Kruppel 样转录因子 4(KLF4)、磷酸甘油酸激酶 1(PGK1)、靶向钙黏蛋白 1(TMTC1)与急性缺血性脑卒中(AIS)患者颈动脉粥样硬化程度及近期预后的相关性。方法 选取 2020 年 6 月至 2024 年 11 月该院收治的 124 例 AIS 患者,根据颈动脉粥样硬化程度分为轻度组(60 例)、中度组(42 例)和重度组(22 例),根据近期预后分为预后良好组(83 例)和预后不良组(41 例),酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 KLF4、PGK1、TMTC1 水平,收集分析一般临床资料,Spearman 等级相关分析 KLF4、PGK1、TMTC1 水平与颈动脉粥样硬化程度的相关性,多因素 Logistic 回归分析患者近期预后的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析 KLF4、PGK1、TMTC1 水平对患者近期预后的预测价值。结果 与轻度组相比,中、重度组的血清 KLF4 水平降低,PGK1、TMTC1 水平升高($P < 0.05$),且重度组的 KLF4 水平较中度组降低,PGK1、TMTC1 水平较中度组升高($P < 0.05$);KLF4 水平与动脉粥样硬化程度呈负相关($r = -0.524, P < 0.05$),PGK1、TMTC1 与动脉粥样硬化程度均呈正相关($r = 0.518, 0.502$, 均 $P < 0.05$);预后良好组与预后不良组的动脉粥样硬化程度、美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)之间差异有统计学意义($P < 0.05$);与预后良好组比较,预后不良组的血清 KLF4 水平降低,PGK1、TMTC1 水平升高($P < 0.05$);KLF4 水平升高为影响患者预后的保护因素,PGK1、TMTC1 水平升高及中、重度的动脉粥样硬化为影响患者预后的危险因素($P < 0.05$);血清 KLF4、PGK1、TMTC1 联合预测患者预后的曲线下面积(AUC)显著优于 KLF4($Z = 2.840, P = 0.005$)、PGK1($Z = 2.987, P = 0.003$)、TMTC1($Z = 3.306, P = 0.001$)单独预测。结论 血清 KLF4 在预后不良的 AIS 患者中水平降低,PGK1、TMTC1 水平升高,与动脉粥样硬化程度有关,可能作为 AIS 患者预后的潜在预测标志物。

关键词:Kruppel 样转录因子 4; 磷酸甘油酸激酶 1; 靶向钙黏蛋白 1; 急性缺血性脑卒中; 颈动脉粥样硬化程度; 近期预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2026.07.005

中图法分类号:R743.3

文章编号:1673-4130(2026)07-0797-05

文献标志码:A

Correlation between serum KLF4, PGK1, TMTC1 level and degree of carotid atherosclerosis and short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke*

KANG Zhixia, REN Rongrong, BAI Ruyi, BAN Yuxia, HAO Meimei, SHI Qian[△]

Department of Neurology, Yan'an People's Hospital, Yan'an, Shaanxi 716000, China

Abstract: Objective To explore the correlation between serum Kruppel like factor 4 (KLF4), phosphoglycerate kinase 1 (PGK1), transmembrane O-mannosyltransferase targeting cadherin 1 (TMTC1) and the degree of carotid atherosclerosis and short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** From June 2020 to November 2024, a total of 124 AIS patients in the hospital were collected and separated into mild group (60 cases), moderate group (42 cases) and severe group (22 cases) complying with the degree of carotid atherosclerosis. Complying with the short-term prognosis, they were separated into good prognosis group (83 cases) and poor prognosis group (41 cases). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the KLF4, PGK1, and TMTC1 levels. General clinical data were collected and analyzed. Spearman rank correlation was used to analyze the correlation between KLF4, PGK1, TMTC1 and the degree of carotid atherosclerosis. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of short-term prognosis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of KLF4, PGK1, and TMTC1 levels for the short-term prognosis of patients. **Results** Compared with the mild group, the moderate group and the severe group had lower serum KLF4 levels and higher PGK1 and TMTC1

* 基金项目:延安市人民医院培育基金项目(2022PY-15)。

作者简介:康志霞,女,主治医师,主要从事神经免疫、肌肉病与周围神经病研究。 [△] 通信作者,E-mail:1874536556@qq.com。

levels ($P < 0.05$). The severe group had lower KLF4 level, and higher PGK1 and TMTC1 levels than the moderate group ($P < 0.05$). KLF4 level was negatively correlated with the degree of carotid atherosclerosis ($r = -0.524, P < 0.05$), while PGK1 and TMTC1 levels were positively correlated with the degree of carotid atherosclerosis ($r = 0.518, 0.502$, all $P < 0.05$). The degree of arteriosclerosis and National Institute of Healthy Stroke Scale (NIHSS) showed statistical differences between the good prognosis group and the poor prognosis group ($P < 0.05$). The poor prognosis group had lower serum KLF4 level and higher PGK1 and TMTC1 levels than the good prognosis group ($P < 0.05$). The increase of KLF4 was a protective factor affecting the prognosis of patients, while the increases of PGK1 and TMTC1 levels, and the moderate and severe carotid atherosclerosis were risk factors affecting the prognosis ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) for the combined prediction of patient prognosis using serum KLF4, PGK1, and TMTC1 was significantly better than that of individual predictions using KLF4 ($Z = 2.840, P = 0.005$), PGK1 ($Z = 2.987, P = 0.003$), or TMTC1 ($Z = 3.306, P = 0.001$). **Conclusion** Serum KLF4 level is decreased in AIS patients with poor prognosis, while PGK1 and TMTC1 levels are increased. They are related to the degree of atherosclerosis and may be potential prognostic markers for AIS patients.

Key words: Kruppel like factor 4; phosphoglycerate kinase 1; transmembrane O-mannosyltransferase targeting cadherin 1; acute ischemic stroke; degree of carotid atherosclerosis; short-term prognosis

急性缺血性脑卒中(AIS)是动脉粥样硬化斑块破裂,随后在脑血管中形成血栓,导致脑梗死、缺血再灌注损伤以及梗死周围炎症^[1-2]。Kruppel样转录因子4(KLF4)将不同种类的分化细胞重编程为诱导多能干细胞所必需的转录因子,在胃肠和上皮细胞中表达^[3]。KLF4可通过改善血管内皮炎症和调节缺血性卒中后紧密连接蛋白的表达来减轻脑血管损伤^[4]。磷酸甘油酸激酶1(PGK1)是有氧糖酵解过程中的关键酶,催化磷酸基团从1,3-二磷酸甘油酸到ADP的可逆转移,产生3-磷酸甘油酸和腺嘌呤核苷三磷酸以满足细胞的能量需求^[5]。靶向钙黏蛋白1(TMTC1)是精神分裂症的风险基因,且高表达TMTC1基因被预测为颈内动脉损伤的潜在标志物^[6]。本研究旨在探讨KLF4、PGK1、TMTC1与AIS患者颈动脉粥样硬化程度及近期预后的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年6月至2024年11月本院收治的124例AIS患者,纳入标准:(1)符合AIS诊断标准^[7];(2)经超声检查均发生颈动脉粥样硬化;(3)临床资料完整。排除标准:(1)脑部手术史;(2)合并恶性肿瘤;(3)严重肝肾功能障碍;(4)出血性脑卒中;(5)中途退出研究。本研究经医学伦理委员会批准[批号:2020LW(012)],所有研究对象及家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 颈动脉粥样硬化程度评估 采用西门子 SEQUOIA 512B 彩超诊断仪。探头置于患者颈根部,对颈总动脉主干进行纵向扫查,依据颈动脉粥样硬化程度为轻度组(狭窄度 < 1.0 mm, 60例)、中度组(1.0 mm \leq 狭窄度 < 1.2 mm, 42例)、重度组(狭窄度 > 1.2 mm, 22例)。

1.2.2 酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 KLF4、PGK1、TMTC1水平 于患者治疗前采血3 mL,离心取上清,采用ELISA检测试剂盒检测KLF4(CSB-EL012394HU,广州威佳)、PGK1(YS-ELISA2750,上海研生)、TMTC1(LZ13732,艾美捷)水平。

1.2.3 短期预后评估 所有患者根据指南进行静脉溶栓治疗及药物治疗。经治疗后采用电话或门诊复查随访3个月,根据改良Rankin量表评分分为预后良好组(≤ 2 分, 83例)和预后不良组(> 2 分, 41例)。

1.3 统计学处理 采用SPSS25.00统计学软件进行数据分析,符合正态分布检验的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较进行 F 检验,进一步比较进行SNK- q 检验,计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验。采用Spearman等级相关分析KLF4、PGK1、TMTC1与颈动脉粥样硬化程度的相关性,多因素Logistic回归分析患者近期预后的影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析KLF4、PGK1、TMTC1对患者近期预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同动脉粥样硬化程度的血清KLF4、PGK1、TMTC1比较 与轻度组比较,中、重度组的血清KLF4水平降低,PGK1、TMTC1水平升高,且重度组的KLF4水平较中度组降低,PGK1、TMTC1较中度组升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 血清KLF4、PGK1、TMTC1与动脉粥样硬化程度的相关性 将动脉粥样硬化程度进行赋值(轻度赋值为1,中度赋值为2,重度赋值为3),经Spearman等级相关分析发现,KLF4水平与动脉粥样硬化程度呈负相关($r = -0.524, P < 0.05$),PGK1、TMTC1水平与动脉粥样硬化程度均呈正相关($r = 0.518, 0.502$,

均 $P < 0.05$ 。

2.3 不同预后患者一般资料比较 预后良好组与预后不良组的动脉粥样硬化程度、美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其余资料之间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 不同动脉粥样硬化程度患者血清 KLF4、PGK1、TMTC1 比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	KLF4	PGK1	TMTC1
轻度组	60	7.08±0.71	10.75±1.43	9.46±1.12
中度组	42	6.07±0.64*	13.15±1.76*	10.81±1.34*
重度组	22	5.03±0.53*#	15.85±1.92*#	13.15±1.56*#
F		84.837	83.429	67.822
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,* $P < 0.05$;与中度组比较,# $P < 0.05$ 。

表 2 不同预后患者一般资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	预后良好组 (n=83)	预后不良组 (n=41)	χ^2/t	P
年龄(岁)			0.326	0.568
>60	32(38.55)	18(43.90)		
性别			0.328	0.567
男	40(48.19)	22(53.66)		
饮酒	29(34.94)	18(43.90)	0.937	0.333
吸烟	23(27.71)	15(36.59)	1.017	0.313
高血压	32(38.55)	20(48.78)	1.179	0.278
糖尿病	23(27.71)	13(31.71)	0.213	0.645
冠心病	28(33.73)	16(39.02)	0.335	0.562
抗血栓治疗				
他汀类	53(63.86)	29(70.73)	0.579	0.447
抗凝	50(60.24)	26(63.41)	0.117	0.733
抗血小板	47(56.63)	25(60.98)	0.213	0.644
梗死部位			0.385	0.943
脑干	15(18.07)	8(19.51)		
基底节	45(54.22)	20(48.78)		
脑叶	13(15.66)	9(21.95)		
多部位	10(12.05)	4(9.76)		

表 4 多因素 Logistic 回归分析影响患者预后的因素

项目	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
KLF4	实测值	-0.242	0.115	4.431	0.035	0.785	0.627~0.983
PGK1	实测值	0.614	0.275	4.978	0.026	1.847	1.077~3.166
TMTC1	实测值	0.556	0.267	4.339	0.037	1.744	1.033~2.943
动脉粥样硬化程度	轻度=0,中、重度=1	0.709	0.332	4.554	0.033	2.031	1.060~3.893

续表 2 不同预后患者一般资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

项目	预后良好组 (n=83)	预后不良组 (n=41)	χ^2/t	P
TAOST 分型			0.201	0.977
小动脉	14(16.87)	7(17.07)		
大动脉	40(48.19)	19(46.34)		
心源性	21(25.30)	10(24.39)		
其他	8(9.64)	5(12.20)		
动脉粥样硬化程度			7.287	0.026
轻度	46(55.42)	14(34.15)		
中度	27(32.53)	15(36.59)		
重度	10(12.05)	12(29.27)		
体重指数(kg/m ²)	23.65±2.56	24.15±2.68	1.007	0.316
NHSS 评分(分)	7.65±0.81	10.32±1.56	12.567	<0.001

2.4 不同预后血清 KLF4、PGK1、TMTC1 水平比较 与预后良好组比较,预后不良组的血清 KLF4 水平降低,PGK1、TMTC1 水平升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后血清 KLF4、PGK1、TMTC1 水平比较($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	KLF4	PGK1	TMTC1
预后良好组	83	6.85±0.73	11.65±1.57	9.84±1.15
预后不良组	41	5.41±0.58	14.14±1.76	12.04±1.52
t		11.021	7.979	8.982
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 多因素 Logistic 回归分析影响患者预后的因素 将患者预后作为因变量,并进行赋值(良好=0,不良=1),经多因素 Logistic 回归分析发现,KLF4 水平升高为影响患者预后的保护因素,PGK1、TMTC1 水平升高及中、重度的动脉粥样硬化为影响患者预后的危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

2.6 血清 KLF4、PGK1、TMTC1 联合对患者预后的预测价值 血清 KLF4、PGK1、TMTC1 联合预测患者预后的曲线下面积(AUC)显著优于 KLF4($Z = 2.840, P = 0.005$)、PGK1($Z = 2.987, P = 0.003$)、TMTC1($Z = 3.306, P = 0.001$)单独预测。见表 5。

表 5 血清 KLF4、PGK1、TMTC1 联合对患者预后的预测价值

项目	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	截断值(ng/mL)	约登指数
KLF4	0.855	0.781~0.912	75.61	87.95	5.90	0.636
PGK1	0.876	0.804~0.928	78.05	86.75	13.22	0.648
TMTC1	0.832	0.754~0.893	75.61	86.75	11.16	0.624
联合预测	0.958	0.906~0.986	92.68	93.98	—	0.867

注:—表示无数据。

3 讨 论

血液供应不足和脑血管损坏事件,导致 AIS 发生,引起脑组织生理状态的剧烈变化^[8]。主动脉弓动脉粥样硬化是栓塞性 AIS 的重要来源。主动脉弓斑块与 AIS 临床风险增加相关。此外,在来源不明的栓塞性 AIS 患者中,大的主动脉弓斑块还与 AIS 复发有关^[9-10]。本研究中,颈动脉粥样硬化程度也是影响患者近期预后的危险因素,颈动脉粥样硬化是脑血管疾病的病理原因之一,颈动脉粥样硬化的进展包括起始阶段、进展阶段和并发症阶段,每个阶段都涉及不同的病理生理过程,如内皮损伤、脂质浸润、炎症、泡沫细胞形成、钙化和斑块破裂。因此,在颈动脉粥样硬化进展阶段识别并有效干预,对于 AIS 预防至关重要^[11]。目前对于 AIS 只有两种有效的治疗方法:用组织纤溶酶原激活剂静脉内溶栓和血管内机械血栓切除术。但两种方法的时间窗口都很窄,给患者带来的益处很少,这些发现表明迫切需要新的有效方法及潜在治疗标志物来改善患者的预后。

KLF4 是一种含有锌指的转录因子,属于 KLF 家族,在多种组织和器官的多种疾病的发展和进展中起着不同的作用^[12]。对 EC 特异性基因敲除和转基因过表达小鼠研究发现 KLF4 是抵御多种血管疾病的有效介质,包括动脉粥样硬化、肺动脉高压和新型冠状病毒感染介导的血管功能障碍。内皮 KLF4 表达的降低同样与人类心血管疾病恶化有关^[13]。KLF4 还通过激活或抑制多个基因的转录活性参与多种细胞功能,是维持成年动物内皮和血管完整性所必需的^[14]。在本研究中,KLF4 随颈动脉粥样硬化程度增加而表达降低,与其硬化程度有关,提示 KLF4 水平与动脉粥样硬化程度有关,分析原因为 KLF4 在血管内皮细胞中表达,调节内皮细胞特异性基因的表达,有助于维持血管内皮的完整性和正常功能,减少颈动脉粥样硬化的发生风险,并且 KLF4 可以促进巨噬细胞向 M2 型极化,增加抗炎因子分泌,有助于减轻斑块内的炎症反应,稳定斑块^[14]。并且在预后不良患者中 KLF4 表达进一步降低,提示 KLF4 与患者预后有关,高水平 KLF4 表达还是患者预后不良的保护因素,进一步表明 KLF4 水平降低可能影响患者预后,经分析 KLF4 可能通过调节颈动脉粥样硬化程度,影响患者预后。并且 KLF4 可以通过激活抗凋亡信号通路,从而减少神经元的凋亡,对神经细胞起到保护

作用,有助于改善 AIS 后的神经功能预后,KLF4 还通过血管生成,改善缺血脑组织的血供,维护血脑屏障完整性,有助于改善患者的预后^[14]。此外,KLF4 的高表达与缺血半球相对较少的血管内皮炎症反应相关,可通过调节炎症细胞黏附分子、核因子 κ B 和紧密连接蛋白的内皮表达来减轻顺式诱导的脑血管损伤^[14]。

PGK1 是糖酵解过程中产生 ATP 的关键酶,PGK1 的表达和激酶活性可以通过翻译后修饰来调节。泛素化是 PGK1 最常见和最重要的修饰之一^[15]。PGK1 缺乏症与帕金森病、遗传性非血红蛋白溶血性贫血、神经损伤和肌病有关。细胞外 PGK1 有利于多巴胺能神经元的存活,减少神经毒素损伤,从而缓解帕金森病。下调 PGK1 可通过激活核因子红细胞 2 相关因子 2 信号抑制氧化应激,从而预防脑外伤。此外,用特拉唑嗪激活 PGK1 可抑制器官损伤,提高 AIS 动物的存活率。PGK1 活性增强和糖酵解增加还能缓解神经退行性疾病^[16]。在本研究中,PGK1 随颈动脉粥样硬化程度增加而表达升高,与其硬化程度有关,提示 PGK1 影响颈动脉粥样硬化发生发展,分析原因为 PGK1 作为糖酵解的关键酶,其表达和活性上调,可促进葡萄糖摄取和糖酵解通量增加,为细胞提供更多的能量,细胞的增殖和炎症反应,推动颈动脉粥样硬化的发展。在预后不良患者中 PGK1 水平进一步升高,高水平 PGK1 是患者预后的危险因素,提示 PGK1 水平升高可能影响患者预后,经分析 PGK1 过度激活,可能导致糖酵解过度,产生大量乳酸,引起细胞内酸中毒,加重神经细胞损伤,对患者预后不利,并且 PGK1 还参与调节细胞的凋亡和存活信号通路,可能导致细胞内凋亡信号增强,促进神经细胞凋亡,扩大脑梗死面积,影响 AIS 预后^[16]。有研究发现,敲除斥导分子 A(RGMA)可以下调 PGK1 的表达,减少缺血再灌注后糖酵解流量的增加,并且还可以减少泛素特异性蛋白酶 10(USP10)和 PGK1 之间的相互作用,从而影响 PGK1 的泛素化降解。RGMA 可能通过抑制 USP10 介导的 PGK1 去代谢来调节神经元能量代谢,从而保护其免受缺血再灌注损伤^[17]。

TMTC1 作为 TMTC 家族的重要成员,参与蛋白质糖基化,内质网钙稳态,细胞黏附,细胞分化和炎症,TMTC1 基因突变与精神分裂症有关^[18-19]。在本研究中,TMTC1 随颈动脉粥样硬化程度增加而表达

升高,与其硬化程度有关,提示 TMTC1 与颈动脉粥样硬化程度有关,分析原因为 TMTC1 功能异常可能影响内质网的正常功能,使细胞对各种应激因素的耐受性降低,加剧内皮细胞损伤,从而促进颈动脉粥样硬化的发生发展^[20]。预后不良患者 TMTC1 水平进一步升高,高水平 TMTC1 是患者预后的危险因素,提示 TMTC1 与患者预后情况有关,经分析 TMTC1 功能异常可能加重内质网应激,导致神经细胞损伤加剧,影响预后。TMTC1 可能通过影响免疫细胞功能或炎症因子分泌来参与炎症调节,促进炎症反应,使炎症持续加剧,则会加重脑损伤,不利于预后^[20]。

本研究 ROC 曲线分析的血清 KLF4、PGK1、TMTC1 单独预测患者预后的 AUC 均高于 0.800,提示 KLF4、PGK1、TMTC1 单项指标对 AIS 患者近期预后具有一定预测能力,该模型的预测能力具有较高可靠性,并且联合预测患者预后的 AUC 为 0.958,高于单指标预测,表明 3 项指标联合预测具有更高的预测价值及可靠性,可能在临床上为医生判断提供更多有用信息。

基于上述研究结果及讨论分析发现,预后不良的 AIS 患者血清 KLF4 水平降低,PGK1、TMTC1 水平升高,三者均与动脉粥样硬化程度有关,均可能作为 AIS 患者预后的潜在预测标志物。但本研究结果仍需进行基础性实验研究及大样本量验证。

参考文献

- [1] ALRUWAILI R, AL-KURAI SHY HM, ALRUWAILI M, et al. The potential therapeutic effect of phosphodiesterase 5 inhibitors in the acute ischemic stroke (AIS)[J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(5):1267-1278.
- [2] FU Z, MA X, ZHAO X, et al. Associations between total atherosclerosis burden of baroreceptor-resident arteries and ECG abnormalities after acute ischemic stroke[J]. *Brain Sci*, 2024, 14(5):505-516.
- [3] WANG H, XU H, LYU W, et al. KLF4 regulates TERT expression in alveolar epithelial cells in pulmonary fibrosis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5):435-445.
- [4] WANG C, LI L. The critical role of KLF4 in regulating the activation of A1/A2 reactive astrocytes following ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1):44-55.
- [5] HE Y, WANG X, LU W, et al. PGK1 contributes to tumorigenesis and sorafenib resistance of renal clear cell carcinoma via activating CXCR4/ERK signaling pathway and accelerating glycolysis [J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2):118-132.
- [6] MO J, LIU L, LI Z, et al. Diagnostic value of C-reactive protein/ albumin ratio and TMTC1 in intracranial atherosclerotic stenosis in patients with acute cerebral infarction [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):8653-8660.
- [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, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):683-691.
- [8] HUANG Y, SHI Y, WANG M, et al. Pannexin1 channel-mediated inflammation in acute ischemic stroke[J]. *Aging Dis*, 2024, 15(3):1296-1307.
- [9] SONG J W, XIAO J, CEN SY, et al. Sex differences in intracranial atherosclerosis in patients with hypertension with acute ischemic stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(10):e025579.
- [10] SUZUKI M, FURUYA K, OZAWA M, et al. Complex aortic arch atherosclerosis in acute ischemic stroke patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2021, 28(7):776-785.
- [11] WANG X, LI S, LIU C, et al. High expression of PLA2G2A in fibroblasts plays a crucial role in the early progression of carotid atherosclerosis[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1):967-981.
- [12] JU Y, XIAO W, MATHIS B J, et al. KLF4: a multifunctional nexus connecting tumor progression and immune regulation[J]. *Front Immunol*, 2025, 16(1):1514780-1514793.
- [13] JOSHI D, COON B G, CHAKRABORTY R, et al. Endothelial γ -protocadherins inhibit KLF2 and KLF4 to promote atherosclerosis[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2024, 3(9):1035-1048.
- [14] WANG C, DONG J, SUN J, et al. Silencing of lncRNA XIST impairs angiogenesis and exacerbates cerebral vascular injury after ischemic stroke[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26(1):148-160.
- [15] LIANG J, LIU C, XU D, et al. LncRNA NEAT1 facilitates glioma progression via stabilizing PGK1 [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1):80-92.
- [16] CAO W, FENG Z, ZHU D, et al. The role of PGK1 in promoting ischemia/reperfusion injury-induced microglial M1 polarization and inflammation by regulating glycolysis [J]. *Neuromolecular Med*, 2023, 25(2):301-311.
- [17] WANG Z, ZHANG S, CHENG R, et al. Knockdown of RGMA improves ischemic stroke via reprogramming of neuronal metabolism[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 218(1):41-56.
- [18] ZHANG Y, WU D, YU T, et al. Prognostic value of TMTC1 in pan-cancer analysis [J]. *Heliyon*, 2024, 10(19):e38308.
- [19] YE H T C, LIN N Y, CHIU C Y, et al. TMTC1 promotes invasiveness of ovarian cancer cells through integrins β 1 and β 4[J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(8):1134-1143.
- [20] PAIK N Y, NEETHLING J, ANWAR M, et al. Notch transcriptional target TMTC1 maintains vascular homeostasis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1):370-384.