·论　著·

急性缺血性卒中患者血清 JKAP 表达的临床意义及与 Th1/Th2 细胞因子表达的相关性分析*

唐　蓉[1]，颜　彦[1]，廖　琳[1]，夏　川[1△]，李海鹏[2]
郴州市第一人民医院：1. 检验医学中心；2. 神经内科，湖南郴州 423000

摘　要：目的　探讨急性缺血性卒中（AIS）患者血清 Jun N-末端激酶通路相关磷酸酶（JKAP）表达与辅助性 T 细胞（Th）1/Th2 细胞因子和神经缺损、神经预后的关系。**方法**　选择 2019 年 2 月至 2021 年 6 月该院神经内科收治的 175 例 AIS 患者（AIS 组）和 103 例体检健康者（对照组），根据美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）评分将患者分为轻度组（＜6 分，51 例）、中度组（6～＜13 分，68 例）、重度组（≥13 分，56 例）。实时定量聚合酶链式反应检测血清 JKAP 表达，酶联免疫吸附试验检测血清 Th1/Th2 细胞因子［白细胞介素（IL）-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、干扰素-γ（IFN-γ）］，Pearson 分析 JKAP 与 Th1/Th2 细胞因子之间的相关性。AIS 患者出院 90 d 后采用改良 Rankin 量表（mRS）评估神经预后，多因素 Logistic 回归分析 AIS 预后不良的因素。**结果**　AIS 组血清 JKAP 表达、IL-4、IL-6、IL-10 水平低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），IL-2、TNF-α、IFN-γ、IFN-γ/IL-4 水平高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。重度组血清 JKAP 表达、IL-4、IL-6、IL-10 水平低于中度组和轻度组（$P<0.05$），且中度组低于轻度组，差异有统计学意义（$P<0.05$），IL-2、TNF-α、IFN-γ、IFN-γ/IL-4 水平高于中度组和轻度组，差异有统计学意义（$P<0.05$），且中度组高于轻度组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。AIS 患者血清 JKAP 表达与 IL-4、IL-6、IL-10 呈正相关（$P<0.05$），与 IL-2、TNF-α、IFN-γ、IFN-γ/IL-4 呈负相关（$P<0.05$）。175 例患者中失访 3 例，预后不良 45 例，预后良好 127 例，预后不良组血清 JKAP 表达、IL-4、IL-6、IL-10 水平低于预后良好组，差异有统计学意义（$P<0.05$），IL-2、TNF-α、IFN-γ、IFN-γ/IL-4 高于预后良好组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。高 NIHSS 评分、高 IFN-γ/IL-4 是 AIS 预后不良的危险因素（$P<0.05$），高 JKAP 是保护因素（$P<0.05$）。**结论**　AIS 患者血清 JKAP 表达降低，且与神经缺损加重、高 IFN-γ/IL-4 以及神经预后不良有关，是 AIS 患者神经预后不良的危险因素。

关键词：急性缺血性卒中；　辅助性 T 细胞；　Jun N-末端激酶通路相关磷酸酶；　免疫；　神经预后
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2023.22.008　　**中图法分类号：**R446.11；R743.3
文章编号：1673-4130(2023)22-2728-06　　**文献标志码：**A

Clinical significance of serum JKAP expression and its correlation with Th1/Th2 cytokine expression in patients with acute ischemic stroke*

TANG Rong[1], *YAN Yan*[1], *LIAO Lin*[1], *XIA Chuan*[1△], *LI Haipeng*[2]
1. *Laboratory Medicine Center*; 2. *Department of Neurology, the First People's Hospital of Chenzhou, Chenzhou, Hunan* 423000, *China*

Abstract: Objective　To investigate the relationship between serum Jun N-terminal kinase pathway-associated phosphatase (JKAP) expression and T helper cell (Th) 1/Th2 cytokines, neurological defects and neurological prognosis in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods**　A total of 175 AIS patients (AIS group) and 103 healthy subjects (control group) admitted to the First People's Hospital of Chenzhou hospital from February 2019 to June 2021 were selected. According to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, patients were divided into mild group (＜6 points, 51 cases) and moderate group (6－＜13 points, 68 cases), severe group (≥13 points, 56 cases). Real-time quantitative polymerase chain reaction was used to detect the expression of serum JKAP. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum Th1/Th2 cytokines [interleukin (IL)-4, IL-6, IL-10, tumor necrosis factor-α (TNF-α), interferon-γ (IFN-γ)]. Pearson analyzed the correlation between JKAP and Th1/Th2 cytokines. The modified Rankin Scale (mRS) was used to evaluate the neurological prognosis of AIS patients 90 days after discharge. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors associated with poor prognosis of AIS. **Results**　The levels

*　**基金项目：**湖南省卫生健康委 2020 年度科研立项课题（20201347）。
作者简介：唐蓉，女，技师，主要从事生化方面的研究。　△　**通信作者**，E-mail：Xiach225@163.com。

of serum JKAP, IL-4, IL-6 and IL-10 in AIS group were lower than those in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$), and the levels of IL-2, TNF-α, IFN-γ and IFN-γ/IL-4 in AIS group were higher than those in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The expression of serum JKAP and the levels of IL-4, IL-6 and IL-10 in severe group were lower than those in moderate group and mild group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$), and the levels of IL-2, TNF-α, IFN-γ and IFN-γ/IL-4 in moderate group were lower than those in mild group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The moderate group was higher than the mild group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Serum JKAP expression in AIS patients was positively correlated with the levels of IL-4, IL-6 and IL-10 ($P<0.05$), and negatively correlated with the levels of IL-2, TNF-α, IFN-γ and IFN-γ/IL-4 ($P<0.05$). Among the 175 patients, 3 patients were lost to follow-up, 45 patients had poor prognosis and 127 patients had good prognosis. Serum JKAP expression and IL-4, IL-6 and IL-10 levels in the poor prognosis group were lower than those in the good prognosis group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of IL-2, TNF-α, IFN-γ and IFN-γ/IL-4 were higher than those in the good prognosis group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). High NIHSS score and high IFN-γ/IL-4 were risk factors for poor prognosis of AIS ($P<0.05$), High JKAP was a protective factor ($P<0.05$). **Conclusion**　Serum JKAP expression in AIS patients is decreased, and it is associated with aggravation of neurological defects, high IFN-γ/IL-4 and poor neurological prognosis, which is a risk factor for poor neurological prognosis in AIS patients.

Key words: acute ischemic stroke;　T helper cells;　Jun N-terminal kinase pathway-associated phosphatase;　immune;　neurological prognosis

急性缺血性卒中(AIS)是由脑血管闭塞引起的局灶性神经功能缺损性脑血管意外事件，目前主要包括静脉溶栓、血管内治疗、抗血小板治疗、抗凝剂等综合治疗，虽然治疗技术在不断地改善和提高，但是 AIS 患者残疾率和死亡率依然较高[1]。为改善 AIS 临床管理，探索识别高危 AIS 患者并监测其预后的生物标志物具有重要意义。有研究显示免疫系统在 AIS 病理生理变化中发挥着关键且复杂的作用，先天免疫细胞和适应性免疫细胞激活可加剧炎症细胞因子释放和脑组织损伤，影响 AIS 患者的病情进展、严重程度和神经预后[2]。辅助性 T 细胞(Th)具有调节免疫和炎症反应的作用，还可调节动脉粥样硬化以及脑血管疾病，有研究显示 Th1/Th2 失衡，Th2 受抑制可能促使动脉粥样硬化进程，AIS 患者存在 Th1/Th2 向 Th1 漂移的现象[3]。Jun N-末端激酶通路相关磷酸酶(JKAP)具有调节 Th1、Th2、Th17 细胞分化和炎症反应的作用，JKAP 表达下调可促使 Th1、Th17 过度活化，与脓毒症[4]、慢性阻塞性肺疾病[5]患者疾病严重程度密切相关。JKAP 在 AIS 的报道十分有限，本研究拟检测 AIS 患者血清中 JKAP 表达，分析其与 AIS 病情以及 Th1/Th2 细胞因子的关系，现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择 2019 年 2 月至 2021 年 6 月本院神经内科收治的 175 例 AIS 患者作为 AIS 组，其中男 119 例，女 56 例，年龄 55～75 岁，平均(65.43±3.09)岁，体质量指数(BMI) 21～29 kg/m^2，平均(25.39±3.69)kg/m^2。纳入标准：(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》诊断标准[6]；(2)症状发作后 24 h 内入院；(3)年龄 50～80 岁。排除标准：(1)颅内出血；(2)既往有脑卒中史、颅脑手术史；(3)恶性肿瘤、感染或免疫疾病；(4)近 1 个月内使用免疫抑制剂；(5)妊娠或哺乳患者。另选择同期于本院进行体检的 103 例健康者作为对照组，其中男 69 例，女 34 例，年龄 52～76 岁，平均(64.96±3.26)岁，BMI 21～28 kg/m^2，平均(24.89±3.51)kg/m^2。两组年龄、性别、BMI 比较，差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。本研究已经获得本院伦理委员会批准(M2018-056)。

1.2　血清 JKAP 检测　AIS 患者入组次日，治疗前采集空腹肘静脉血 3 mL，取血液凝固后上层液离心(相对离心力 1 000×g，时间 5 min)分离血清，采用 Trizol 试剂(美国 Invitrogen 公司)提取总 RNA，5×All-In-One RT MasterMix 试剂盒(Applied Biological Materials, Canada)将总 RNA 逆转录为 cDNA。逆转录反应条件：15 ℃ 30 min，45 ℃ 30 min，85 ℃ 5 min 灭活。CFX96 实时荧光 PCR 仪(qPCR，美国 Bio-Rad)，SYPR Green PCR 试剂盒(日本 TaKaRa 公司)进行 qPCR 检测，$2^{-\Delta\Delta Ct}$法以 GAPDH 为内参分析 JKAP 相对表达水平。将 2 μL cDNA 样品加入 qPCR 反应体系(DNA 模板 2 μL，上下游引物各 1 μL，Premix Ex Taq DNA 聚合酶 25 μL，RNase-Free ddH_2O 21 μL)，反应条件：95 ℃变性 15 s，65 ℃退火 20 s；75 ℃延伸 15 s，共 40 个循环。引物序列：JKAP 上游引物，5′-AGC AGC GGA TTC ACC ATC TC-3′，下游引物，5′-TGA TGT ATG CGA TCA CCA

GTG T-3′。GADPH 上游引物：5′-TGA CGT GCC GCC TGG AGA AAC-3′，下游引物：5′-CCG GGC ATC GAA GGT GGA AGA G-3′。

1.3 血清 Th1/Th2 细胞因子检测　取血清样本，酶联免疫吸附试验检测血清白细胞介素（IL）-2、IL-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、干扰素-γ（IFN-γ）水平，FK-SY96S 全自动酶标仪购自山东方科仪器有限公司，IL-2、IL-4、IL-6、TNF-α、IFN-γ 试剂盒购自上海酶联生物公司，IFN-γ 试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司。

1.4 神经缺损和预后评估　入院当日采用美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）[7] 评估 AIS 患者神经缺损程度，出院 90 d 后改良 Rankin 量表（mRS）[8] 评估患神经预后。NHISS 评分从意识、视野、凝视、面瘫等共 9 项评分，评分越高神经功能缺损越严重，根据 NIHSS 评分将患者分为轻度组（＜6 分，51 例）、中度组（6～＜13 分，68 例）、重度组（≥13 分，56 例）。mRS 分为 0～6 共 7 个等级，等级越高预后越差，根据 mRS 将患者分为预后良好组（0～＜3 分）和预后不良组（≥3 分）。收集患者年龄、性别、BMI、吸烟史、饮酒史、基础疾病、梗死部位（皮质区，皮质下，脑干）、梗死原因（大动脉硬化，小血管闭塞，心源性栓塞，其他）、NIHSS 评分。

1.5 统计学处理　采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析，连续性变量符合正态分布以 $\bar{x}\pm s$ 表示，采用单因素方差分析，组间采用 t 检验。计数资料采用百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 分析 JKAP 与 Th1/Th2 细胞因子之间的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 AIS 预后不良的因素，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 AIS 组和对照组血清 JKAP 表达、Th1/Th2 细胞因子比较　AIS 组血清 JKAP 表达、IL-4、IL-6、IL-10 水平低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），IL-2、TNF-α、IFN-γ、IFN-γ/IL-4 高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 1。

2.2 不同神经缺损程度血清 JKAP 表达、Th1/Th2 细胞因子比较　重度组血清 JKAP 表达、IL-4、IL-6、IL-10 水平低于中度组和轻度组，差异有统计学意义（$P<0.05$），IL-2、TNF-α、IFN-γ、IFN-γ/IL-4 高于中度组和轻度组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 2。

2.3 AIS 患者 JKAP 表达与 Th1/Th2 细胞因子的相关性分析　AIS 患者血清 JKAP 表达与 IL-4、IL-6、IL-10 呈正相关（$P<0.05$），与 IL-2、TNF-α、IFN-γ、IFN-γ/IL-4 呈负相关（$P<0.05$），见表 3。

2.4 不同神经预后患者血清 JKAP 表达、Th1/Th2 细胞因子比较　175 例患者中失访 3 例，预后不良 45 例，预后良好 127 例。预后不良组血清 JKAP 表达、IL-4、IL-6、IL-10 水平低于预后良好组，差异有统计学意义（$P<0.05$），IL-2、TNF-α、IFN-γ、IFN-γ/IL-4 水平高于预后良好组，差异有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

表 1　AIS 组和对照组血清 JKAP 表达、Th1/Th2 细胞因子比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	JKAP（$2^{-\Delta\Delta Ct}$）	IL-2（pg/mL）	IFN-γ（pg/mL）	TNF-α（pg/mL）
AIS 组	175	1.15±0.21	45.32±6.95	49.41±8.07	16.51±3.07
对照组	103	3.29±0.67	29.12±4.73	28.42±6.32	10.42±2.45
t		39.153	20.963	22.622	17.167
P		＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001
组别	n	IL-4（pg/mL）	IL-6（pg/mL）	IL-10（pg/mL）	IFN-γ/IL-4
AIS 组	175	18.24±3.49	20.12±4.03	21.02±4.03	2.70±0.71
对照组	103	24.12±5.07	24.35±6.65	35.11±6.85	1.18±0.26
t		11.424	6.606	21.604	28.156
P		＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001

表 2　不同神经缺损程度血清 JKAP 表达、Th1/Th2 细胞因子比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	JKAP（$2^{-\Delta\Delta Ct}$）	IL-2（pg/mL）	IFN-γ（pg/mL）	TNF-α（pg/mL）
轻度组	51	1.32±0.04	40.09±1.01	42.53±1.09	14.87±0.86
中度组	68	1.18±0.11①	45.92±3.52①	50.35±3.85①	16.32±2.40①
重度组	56	0.96±0.05①②	49.35±1.42①②	54.53±1.42①②	18.05±1.40①②
F		297.485	201.894	291.405	291.596
P		＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001

续表 2　不同神经缺损程度血清 JKAP 表达、Th1/Th2 细胞因子比较($\overline{x}\pm s$)

组别	n	IL-4(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IFN-γ/IL-4
轻度组	51	20.53±0.96	22.10±1.37	23.07±1.43	2.07±0.05
中度组	68	18.02±2.65①	20.51±2.49①	21.59±4.19①	2.79±0.09①
重度组	56	16.42±0.63①②	17.84±0.86①②	18.46±1.03①②	3.32±0.08①②
F		72.873	78.410	38.818	3532.569
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：与轻度组比较① $P<0.05$，与中度组比较② $P<0.05$。

表 3　AIS 患者 JKAP 表达与 Th1/Th2 细胞因子的相关性分析

指标	JKAP	
	r	P
IL-4	0.406	<0.001
IL-6	0.451	<0.001
IL-10	0.395	0.001
IL-2	−0.285	0.012
TNF-α	−0.385	0.003
IFN-γ	−0.569	<0.001
FN-γ/IL-4	−0.643	<0.001

2.5　影响 AIS 患者神经预后的因素分析　预后不良组年龄、高血压比例、糖尿病比例、入院时 NIHSS 评分均高于预后良好组，差异有统计学意义($P<0.05$)，两组性别、BMI、吸烟史、饮酒史、高脂血症、梗死部位、梗死病因比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，见表 5。以 AIS 患者预后为因变量(预后良好=0，预后不良=1)，年龄、高血压、糖尿病、入院时 NIHSS 评分、JKAP、IL-4、IL-6、IL-10、IL-2、TNF-α、IFN-γ、IFN-γ/IL-4 为自变量(连续性变量以原值输入；无高血压=0、有高血压=1；无糖尿病=0、有糖尿病=1)，建立 Logistic 回归模型，向后逐步法排除无关变量，最终高 NIHSS 评分，高 IFN-γ/IL-4 是 AIS 预后不良的危险因素($P<0.05$)，高 JKAP 是保护因素($P<0.05$)，见表 6。

表 4　不同神经预后患者血清 JKAP 表达、Th1/Th2 细胞因子比较($\overline{x}\pm s$)

组别	n	JKAP($2^{-\Delta\Delta Ct}$)	IL-2(pg/mL)	IFN-γ(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
预后不良组	45	1.02±0.19	49.02±1.42	54.11±1.50	18.65±0.87
预后良好组	127	1.20±0.15	44.01±3.17	47.74±2.49	15.75±1.85
t		6.432	10.230	16.137	10.112
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
组别	n	IL-4(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IFN-γ/IL-4
预后不良组	45	16.24±0.74	17.25±0.53	18.24±1.06	3.21±0.13
预后良好组	127	18.95±1.65	21.14±2.42	22.01±2.05	2.52±0.16
t		10.630	10.674	11.776	26.030
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 5　不同预后患者的临床资料比较[$\overline{x}\pm s$ 或 n(%)]

资料	预后不良组(n=45)	预后良好组(n=127)	χ^2/t	P
年龄(岁)	68.12±4.09	63.75±2.39	8.608	<0.001
男	30(66.67)	89(70.08)	0.182	0.670
BMI(kg/m^2)	25.21±3.23	25.69±3.28	0.847	0.398
吸烟史	26(57.7)	70(55.12)	0.095	0.758
饮酒史	23(51.11)	63(49.61)	0.030	0.862
高血压	30(66.67)	52(40.94)	8.812	0.003
糖尿病	33(73.33)	49(38.58)	16.085	<0.001
高脂血症	26(57.78)	44(34.65)	7.367	0.007

续表 5　不同预后患者的临床资料比较[$\overline{x}\pm s$ 或 n(%)]

资料	预后不良组(n=45)	预后良好组(n=127)	χ^2/t	P
梗死部位				
皮质	15(33.33)	46(36.22)	1.378	0.502
皮质下	18(40.00)	39(30.71)		
脑干或小脑	12(26.67)	42(33.07)		
梗死病因				
大动脉硬化	20(44.44)	81(63.78)	5.174	0.159
小血管闭塞	13(28.9)	25(19.69)		
心源性栓塞	9(20.00)	16(12.60)		
其他	3(6.67)	5(3.94)		
入院时 NIHSS 评分(分)	18.06±3.57	12.64±2.49	11.120	<0.001

表 6　AIS 患者预后影响因素的 Logistic 回归分析

变量	β	SE	$Wals\chi^2$	OR(95%CI)	P
NIHSS 评分	0.711	0.203	12.267	2.036(1.368～3.031)	<0.001
JKAP	−0.493	0.157	9.860	1.637(1.204～2.227)	<0.001
IFN-γ/IL-4	0.508	0.168	9.143	1.662(1.196～2.310)	<0.001

3　讨　论

AIS 是世界上第三大死亡原因和最常见的致残原因，每年全球约有 1 500 万人发生 AIS，其中 500 万人死亡，另 1 000 万人遗留永久残疾，AIS 发病与年龄、性别、糖尿病、高血压、高血脂、遗传等有关[2]，其发病机制复杂，目前认为兴奋性毒性、氧化应激和炎症参与缺血引起的脑损伤，炎症过程介导的血脑屏障破裂使激活的血源性免疫细胞（中性粒细胞和 T 细胞）到达脑梗死组织中积聚和浸润，进一步激活小胶质细胞，活化的小胶质细胞分泌促炎细胞因子、活性氧和一氧化氮，加剧神经炎症反应，神经元细胞凋亡增加，从而导致发生更大的梗死面积和更差的神经结果[9]。Th 细胞失调在动脉粥样硬化和心脑血管疾病的发展中起重要作用，Th1 被认为是动脉硬化斑块中含量最高的 Th 细胞亚群，Th1 通过分泌 IFN-γ、IL-2、TNF-α 和淋巴毒素激活巨噬细胞并促使巨噬细胞炎症表型转化，加剧炎症反应，促使动脉粥样硬化斑块形成，降低斑块稳定性[10-11]。在 AIS 发病过程中，Th1 细胞分泌促炎细胞因子，加剧神经炎症，Th2 细胞可通过合成 IL-4、IL-5、IL-10 和 IL-13 等抗炎细胞因子发挥神经保护作用，Th1/Th2 向 Th1 漂移可介导神经炎症和毒性，与神经功能缺损程度之间存在显著关联性[12-13]。

JKAP 是一种特异性作用于 C-Jun N-末端激酶（JNK）的酪氨酸磷酸酶，也称为双特异性磷酸酶 22，属于低分子非典型双特异性磷酸酶家族，在 T 细胞、B 细胞和自然杀伤细胞等多种哺乳动物细胞中广泛表达，其主要作用为使 JNK、细胞外信号调节激酶和 p38 激酶失活[14]。近年来有研究发现 JKAP 是调节炎症和免疫反应的关键因素，可直接灭活 Lck 激活 T 细胞受体信号传导，抑制 T 细胞介导的免疫反应和炎症细胞因子表达，诱导炎症疾病和自身免疫疾病[14]。研究显示系统性红斑狼疮患者外周血 T 细胞中 JKAP 蛋白表达显著降低，外周血 T 细胞中 JKAP 蛋白表达与系统性红斑狼疾病活动指数和抗 dsDNA 抗体水平呈负相关[15]，JKAP 在活动性炎症性肠病患者炎症黏膜中表达降低，并且与疾病活动性、IL-17 和肿瘤坏死因子呈负相关，JKAP 表达受抑制可促进 $CD4^+$ T 细胞活化增殖，Th1、Th17 分化，从而诱导炎症性肠病发生[16]。脓毒症患者外周血单个核细胞中 JKAP 表达下调，Th1、Th17 细胞占比增高，JKAP 表达与脓毒症患 Th1、Th17 细胞占比呈负相关[17]。JKAP 增加可降低炎症反应，增加类风湿性关节炎风险[18]。

JKAP 与神经系统疾病也存在密切关系，相关报道指出帕金森病患者 JKAP 表达下调，且与 Th1、Th17 细胞占比呈负相关[19]，JKAP 介导的 Th1、Th17 过度分化与帕金森患者认知障碍有关[20]。目前 JKAP 与 AIS 的关系尚不清楚，本研究发现 AIS 组血清 JKAP 表达低于对照组，且重度组低于轻、中度组，表明 JKAP 表达与 AIS 严重程度有关。有研究显示，JNK 信号通路激活可放大 Toll 样受体 4 介导的信号传导启动炎症级联反应，并可易位到细胞核中诱导编码促炎细胞因子的基因表达正调节活化的核因子-κB，JNK 还被认为是一种主要的应激激活蛋白激酶，在缺血再灌注损伤刺激下激活小胶质细胞，诱导神经炎症反应[21]。鉴于 JKAP 在 JNK 通路的抑制作用，推测其表达缺失可能降低其抑制 JNK 信号通路的功能，进而促使 JNK 信号通路激活和神经炎症反应，导致神经功能缺损。本研究相关性分析结果显示 AIS 患者血清 JKAP 表达与 Th1 细胞因子 IL-2、TNF-α、IFN-γ 水平呈负相关，与 Th2 细胞因子 IL-4、IL-6、IL-10 呈正相关，表明 JKAP 水平降低可能促使 Th1 细胞因子释放，抑制 Th2 细胞因子合成，诱导神经炎症反应，继而参与 AIS 发病过程。YANG 等[19]研究也显示 JKAP 过表达可抑制 $CD4^+$ T 细胞活化及其向 Th1 和 Th17 细胞分化，其表达缺失则相反。通过随访发现高 JKAP 是 AIS 患者预后不良的保护因素，高 NIHSS 评分，高 IFN-γ/IL-4 是 AIS 预后不良的危险因素，推测 JKAP 缺乏介导的 Th1/Th2 失衡，以 Th1 为主的免疫炎症反应可加重神经损伤，导致 AIS 患者神经预后不良。

综上所述，AIS 患者血清 JKAP 表达降低，JKAP 低表达与神经缺损加重和神经预后不良有关，JKAP 表达缺失可能促使 Th1 细胞因子释放，抑制 Th2 细胞因子合成，促使 AIS 发病进程。本研究创新在于首次证实 JKAP 与 AIS 的关系，为临床诊断和治疗提供了新的思路和参考。不足之处在于仅纳入 AIS 患者，JKAP 在其他脑卒中类型中的临床作用尚不清楚，JKAP 调节 Th 细胞分化、神经功能的潜在机制有待进一步开展基础研究加以证实。

参考文献

[1] HERPICH F, RINCON F. Management of acute ischemic stroke[J]. Crit Care Med, 2020, 48(11): 1654-1663.

[2] MAIDA C D, NORRITO R L, DAIDONE M, et al. Neu-

roinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(18): 6454.

[3] YU S, CUI W, HAN J, et al. Longitudinal change of Th1, Th2, and Th17 cells and their relationship between cognitive impairment, stroke recurrence, and mortality among acute ischemic stroke patients[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(7): e24542.

[4] ZHAO M, HUANG X. Downregulation of JKAP is correlated with elevated disease risk, advanced disease severity, higher inflammation, and poor survival in sepsis[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(7): e22945.

[5] GAO W, GAO L, YANG F, et al. Circulating JNK pathway-associated phosphatase: a novel biomarker correlates with Th17 cells, acute exacerbation risk, and severity in chronic obstructive pulmonary disease patients[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(1): e24153.

[6] 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.

[7] KWAH L K, DIONG J. National institutes of health stroke scale (NIHSS)[J]. J Physiother, 2014, 60(1): 61.

[8] SWIETEN J C V, 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.

[9] STUCKEY S M, ONG L K, COLLINS-PRAINO L E, et al. Neuroinflammation as a key driver of secondary neurodegeneration following stroke? [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(23): 13101.

[10] SAIGUSA R, WINKELS H, LEY K. T cell subsets and functions in atherosclerosis[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(7): 387-401.

[11] AIT-OUFELLA H, LAVILLEGRAND J R, TEDGUI A. Regulatory T cell-enhancing therapies to treat atherosclerosis[J]. Cells, 2021, 10(4): 723.

[12] ZHAO H, LI G, WANG R, et al. Silencing of microRNA-494 inhibits the neurotoxic Th1 shift via regulating HDAC2-STAT 4 cascade in ischaemic stroke[J]. Br J Pharmacol, 2020, 177(1): 128-144.

[13] CHEN X, ZHANG X, LAN L, et al. MALT1 positively correlates with Th1 cells, Th17 cells, and their secreted cytokines and also relates to disease risk, severity, and prognosis of acute ischemic stroke[J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(9): e23903.

[14] LI J P, YANG C Y, CHUANG H C, et al. The phosphatase JKAP/DUSP22 inhibits T-cell receptor signalling and autoimmunity by inactivating Lck[J]. Nat Commun, 2014, 5: 3618.

[15] CHUANG H C, CHEN Y M, HUNG W T, et al. Downregulation of the phosphatase JKAP/DUSP22 in T cells as a potential new biomarker of systemic lupus erythematosus nephritis[J]. Oncotarget, 2016, 7(36): 57593-57605.

[16] ZHOU R, CHANG Y, LIU J, et al. JNK pathway-associated phosphatase/DUSP22 suppresses $CD4^+$ T-cell activation and Th1/Th17-cell differentiation and negatively correlates with clinical activity in inflammatory bowel disease[J]. Front Immunol, 2017, 8: 781.

[17] YU D, PENG X, LI P. The correlation between jun n-terminal kinase pathway-associated phosphatase and Th1 cell or Th17 cell in sepsis and their potential roles in clinical sepsis management[J]. Ir J Med Sci, 2021, 190(3): 1173-1181.

[18] MOU X Y, JIN D, ZHANG Q, et al. JKAP correlates with lower disease risk and inflammation, and its increment during etanercept treatment associates with commendable treatment efficiency in rheumatoid arthritis patients[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2021, 25(6): 2654-2661.

[19] YANG Q, ZHUANG J, CAI P, et al. JKAP relates to disease risk, severity, and Th1 and Th17 differentiation in Parkinson's disease[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2021, 8(9): 1786-1795.

[20] ZENG J, LIU J, QU Q, et al. JKAP, Th1 cells, and Th17 cells are dysregulated and inter-correlated, among them JKAP and Th17 cells relate to cognitive impairment progression in Alzheimer's disease patients[J]. Ir J Med Sci, 2022, 191(4): 1855-1861.

[21] CHENG C Y, CHIANG S Y, KAO S T, et al. Alpinia oxyphylla miq extract reduces cerebral infarction by down-regulating JNK-mediated TLR4/T3JAM- and ASK1-related inflammatory signaling in the acute phase of transient focal cerebral ischemia in rats[J]. Chin Med, 2021, 16(1): 82.

(收稿日期: 2023-01-22　修回日期: 2023-05-18)