

• 论 著 •

血清 NE、Sortilin 与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的关系及对预后不良的预测价值*

秦学敏¹, 王铁军¹, 左丽君², 段春苗¹

1. 首都医科大学大兴教学医院神经内科, 北京 102600;

2. 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科, 北京 100050

摘要:目的 探讨血清中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、分选蛋白(Sortilin)与急性脑梗死(ACI)患者颈动脉粥样硬化(CAS)斑块的关系及对预后不良的预测价值。方法 选取 2020 年 12 月至 2022 年 11 月首都医科大学大兴教学医院收治的 155 例 ACI 患者作为研究对象,根据颈动脉内膜中层厚度(IMT)将其分为 IMT 正常组、增厚组与斑块组,另选取同期 40 例体检健康者作为对照组。比较各组血清 NE、Sortilin 水平并分析其与 IMT 的相关性。随访 3 个月后将 ACI 患者分为预后良好组与预后不良组,比较两组血清 NE、Sortilin 水平。采用多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者预后不良的危险因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线进行预后的预测效能分析。结果 血清 NE、Sortilin 水平在对照组、IMT 正常组、增厚组、斑块组中依次升高($P < 0.05$)。Pearson 相关分析显示,血清 NE、Sortilin 水平与 IMT 均呈正相关($r = 0.509, 0.483, P < 0.05$)。ACI 患者预后不良发生率为 39.35%,预后不良组合并糖尿病占比及年龄、入院美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、空腹血糖、白细胞计数、肌酐、NE、尿酸(UA)、Sortilin 水平均高于预后良好组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,入院 NIHSS 评分及 UA、NE、Sortilin 水平均是导致 ACI 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 NE、Sortilin 及 UA 单独及联合预测预后不良的曲线下面积分别为 0.695、0.740、0.752、0.869,血清 NE、Sortilin 及 UA 联合预测效能高于各指标单独检测。结论 ACI 患者血清 NE、Sortilin 水平升高,与 CAS 呈正相关,且是影响 ACI 患者预后不良的独立危险因素,检测血清 NE、Sortilin 水平可辅助预测 ACI 患者的短期预后。

关键词:急性脑梗死; 颈动脉粥样硬化; 中性粒细胞弹性蛋白酶; 分选蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.24.008

中图法分类号:R743.3

文章编号:1673-4130(2023)24-2986-06

文献标志码:A

Relationship between serum NE and Sortilin and carotid atherosclerotic plaque in patients with acute cerebral infarction and their predictive value for poor prognosis*

QIN Xuemin¹, WANG Tiejun¹, ZUO Lijun², DUAN Chunmiao¹

1. Department of Gastroenterology, Daxing Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 102600, China; 2. Department of Gastroenterology, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between serum neutrophil elastase (NE), Sortilin and carotid atherosclerotic (CAS) plaque in patients with acute cerebral infarction (ACI) and its predictive value for poor prognosis. **Methods** A total of 155 patients with ACI admitted to Daxing Teaching Hospital of Capital Medical University from December 2020 to November 2022 were selected as the study objects. According to carotid intima-media thickness (IMT), they were divided into normal IMT group, thickened group and plaque group, and 40 healthy subjects were selected as control group during the same period. The serum levels of NE and Sortilin in all groups were compared and their correlations with IMT were analyzed. ACI patients were followed up for 3 months and divided into good prognosis group and poor prognosis group. Serum NE and Sortilin levels were compared between the two groups. Multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors of poor prognosis in ACI patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to predict prognosis. **Results** The levels of serum NE and Sortilin in control group, IMT normal group, thick-

* 基金项目:北京市科技发展指导性计划项目(BJSW2020015)。

作者简介:秦学敏,女,主治医师,主要从事神经病学相关研究。

网络首发 [http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231212.1701.010.html\(2023-12-13\)](http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231212.1701.010.html(2023-12-13))

ened group and plaque group were increased successively ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum NE and Sortilin levels were positively correlated with IMT ($r = 0.509, 0.483, P < 0.05$). The incidence of poor prognosis in ACI patients was 39.35%. The proportion of diabetes mellitus, age, admission National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, low density lipoprotein cholesterol, total cholesterol, fasting blood glucose, white blood cell count, serum creatinine, NE, uric acid (UA) and Sortilin levels in poor prognosis group were higher than those in good prognosis group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that admission NIHSS score and UA, NE and Sortilin levels were independent risk factors for poor prognosis in ACI patients ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum NE, Sortilin and UA alone and combined to predict poor prognosis were 0.695, 0.740, 0.752 and 0.869, respectively. The combined prediction efficiency of serum NE, Sortilin and UA was higher than that of single detection of each indicator. **Conclusion** The increase of serum NE and Sortilin levels in ACI patients is positively correlated with CAS, and is an independent risk factor for poor prognosis in ACI patients. Detection of serum NE and Sortilin levels could help predict the short-term prognosis of ACI patients.

Key words: acute cerebral infarction; carotid atherosclerotic; neutrophil elastase; Sortilin

急性脑梗死(ACI)是脑局部供血下降或血流停止引起的脑组织坏死,其发病率、致死率和致残率较高,随着我国老龄化趋势不断发展,ACI已成为我国成人排名第一位的致死和致残疾病^[1]。研究显示,颈动脉粥样硬化(CAS)是ACI的病理基础,而血管内皮炎症是导致CAS的主要因素,约1/3 ACI的发生与CAS斑块破裂有关^[2]。相关研究证实,血管损伤及炎症反应在ACI发生和进展中扮演着重要角色^[3-4]。目前临床尚缺乏有效评估ACI患者CAS斑块形成及预测ACI预后的方法和手段。因此,寻找安全、有效的血清标志物评估CAS发生风险有助于ACI的临床防治和预后的改善。

中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)是中性粒细胞活化后释放的一种糖蛋白,具有蛋白水解活性,NE可通过蛋白水解作用参与脑损伤后的血脑屏障破坏,促进炎症细胞浸润,且可预测重症肺炎等炎症疾病的预后^[5-6]。另有报道指出,NE对2型糖尿病合并CAS有较高的诊断效能^[7]。分选蛋白(Sortilin)是Vps10P受体家族成员,广泛分布于神经系统、血管壁及炎症细胞中,在动脉粥样硬化、血管壁炎症反应及颈动脉硬化中发挥重要作用^[8-9]。HUANG等^[10]研究发现,高水平的Sortilin与CAS及颈动脉斑块负荷有关。上述研究均说明NE、Sortilin与机体炎症反应及CAS形成密切相关,推测二者可能参与ACI的发生和发展。鉴于此,本研究分析NE、Sortilin与ACI患者CAS的关系及对预后不良的预测价值,以期对ACI的防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年12月至2022年11月首都医科大学大兴教学医院收治的155例ACI患者为研究对象,其中男98例,女57例;年龄45~79岁,平均(65.66±8.44)岁;体重指数(BMI)19.4~26.7 kg/m²,平均(23.22±1.71)kg/m²;有吸烟史54例,有饮酒史64例,合并高血压94例,合并糖尿病32

例;首次医疗接触时间<6 h,平均(3.45±1.05)h。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[11]中ACI的诊断标准,且经头颅电子计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)、实验室检查确诊;(2)首次发病,年龄18岁以上;(3)首次医疗接触时间<6 h;(4)入院24 h内进行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分;(5)患者或家属签订知情同意书。排除标准:(1)颅脑影像学检查明确伴有脑出血者;(2)大面积脑梗死者;(3)复发脑卒中者;(4)伴凝血功能障碍或其他血液系统疾病者;(4)近期有手术史者;(5)近期接受抗凝药物治疗者;(6)伴急慢性感染性疾病者;(7)合并严重心、肝、肾功能低下者;(8)合并精神疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤者。另选取同期该院的40例体检健康者作为对照组,其中男24例,女13例;年龄46~79岁,平均(65.05±11.25)岁;BMI 20.3~26.4 kg/m²,平均(23.25±1.67)kg/m²;有吸烟史10例,有饮酒史14例。两组性别、年龄、BMI及吸烟史、饮酒史比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已通过首都医科大学大兴教学医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 血清 NE、Sortilin 水平及实验室指标检测 ACI患者入组后未经治疗前、对照组体检时抽取空腹静脉血各8 mL,以3 200 r/min离心8 min(离心半径11.5 cm),取上清液。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清NE、Sortilin水平,人NE ELISA试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司(货号:YS01709);人Sortilin ELISA试剂盒购自北京诺为生物技术有限公司(货号:EH433RB),按照试剂盒说明书检测450 nm波长处的吸光度值,根据标准曲线计算NE、Sortilin水平。

1.2.2 颈动脉超声检查及分组 ACI患者入组后未经治疗前采用彩色多普勒超声诊断仪(美国GE,型号Voluson E10)测量颈动脉内膜中层厚度(IMT),检测

颈总动脉、分叉处及颈内动脉血管的纵切面,IMT 为血管后壁内膜与外膜间“双线征”的距离。根据 IMT 进行分组:IMT<1.0 mm 为正常,纳入 IMT 正常组;IMT 在 1.0~1.2 mm 为 IMT 增厚,纳入增厚组;IMT>1.2 mm 为斑块形成,纳入斑块组。

1.2.3 基线资料收集 利用本院病历系统收集 ACI 患者的基线资料,包括性别、年龄、BMI 及吸烟史、饮酒史比例,是否合并高血压及糖尿病、脑梗死部位(脑干、基底节区、脑叶、多部位并存)、入院 NIHSS 评分、首次医疗接触时间;收集入院后治疗前的实验室指标,包括低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、空腹血糖(FPG)、血红蛋白(Hb)、白蛋白(ALB)、肌酐(Scr)、尿酸(UA)、白细胞计数(WBC)。

1.2.4 治疗方法 入院完善常规检查,根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[11] 推荐方案进行 ACI 急性期诊断与治疗,排除静脉溶栓禁忌证者,即刻进行静脉溶栓改善脑血循环,同时给予吸氧、抗凝、营养脑神经等对症治疗。

1.2.5 随访及分组 采用电话或门诊复查方式随访 3 个月,以随访截止时间、患者死亡或失访为终止事件。根据改良 Rankin 量表(mRS)评分评估患者预后,将 0~<3 分患者纳入预后良好组,将 3~6 分患者纳入预后不良组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 *t* 检验(或校正 *t* 检验),多组比较采用单因素方差分析和 LSD-*t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验(或校正 χ^2 检验);采用 Pearson 相关分析血清 NE、Sortilin 水平与 IMT 的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者预后不良的危险因素,并构建多指标联合应用的 Log *P* 回归预测模型;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NE、Sortilin 对 ACI 预后不良的预测价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 IMT 正常组、增厚组、斑块组及对照组血清 NE、Sortilin 水平及 IMT 值比较 ACI 患者中 IMT 正常 32 例(20.64%)、增厚 40 例(25.81%)、斑块形成 83 例(53.55%)。IMT 正常组、增厚组、斑块组血清 NE、Sortilin 水平高于对照组,增厚组和斑块组血清 NE、Sortilin 水平及 IMT 值高于 IMT 正常组,且斑块组高于增厚组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

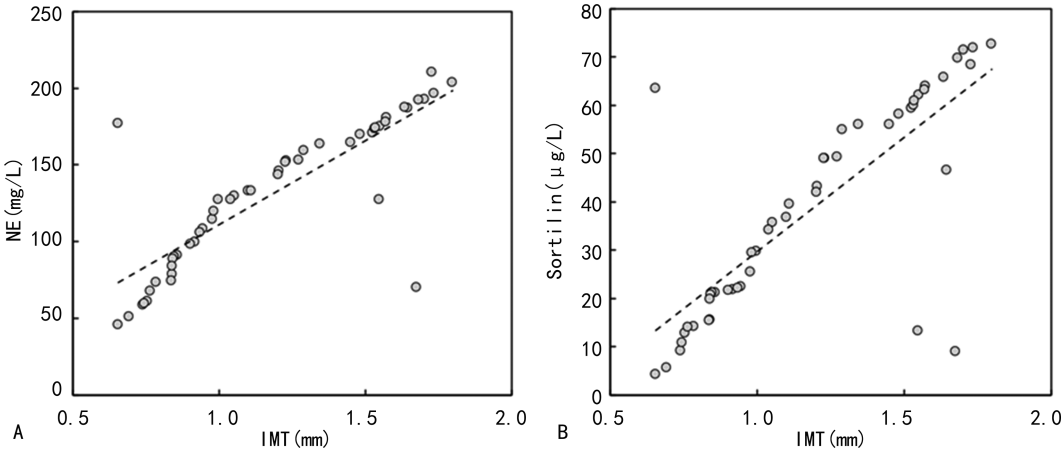
2.2 血清 NE、Sortilin 水平与 IMT 的相关性分析 Pearson 相关分析显示,血清 NE、Sortilin 水平与 IMT 均呈正相关(*r*=0.509、0.483,*P*<0.05),见图 1。

2.3 预后良好组与预后不良组基线资料比较 ACI 患者均随访 3 个月,无失访者,预后不良 61 例(预后不良组),预后良好 94 例(预后良好组),预后不良发生率为 39.35%(61/155)。预后不良组合并糖尿病占比及年龄、入院 NIHSS 评分、LDL-C、TC、FPG、WBC、Scr、UA、NE、Sortilin 水平均高于预后良好组(*P*<0.05);两组性别、BMI、吸烟史、饮酒史比例,合并高血压、脑梗死部位比例,首次医疗接触时间及 HDL-C、TG、Hb、ALB 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 1 IMT 正常组、增厚组、斑块组及对照组血清 NE、Sortilin 水平及 IMT 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NE (mg/L)	Sortilin (μg/L)	IMT (mm)
对照组	40	53.26±9.17	10.31±4.45	—
IMT 正常组	32	101.66±15.94 ^a	18.58±5.51 ^a	0.87±0.11
增厚组	40	122.89±17.77 ^{ab}	31.99±10.39 ^{ab}	1.18±0.12 ^b
斑块组	83	146.68±20.88 ^{abc}	52.03±13.43 ^{abc}	1.36±0.11 ^{bc}
<i>F</i>		262.213	175.678	218.202
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与 IMT 正常组比较,^b*P*<0.05;与增厚组比较,^c*P*<0.05;—为此项无数据。



注:A为血清 NE 水平与 IMT 的 Pearson 相关分析散点图;B为血清 Sortilin 水平与 IMT 的 Pearson 相关分析散点图。

图 1 血清 NE、Sortilin 水平与 IMT 的 Pearson 相关分析散点图

表 2 预后良好组与预后不良组基线资料比较 [n(%)或 $\bar{x}\pm s$]				
项目	预后不良组 (n=61)	预后良好组 (n=94)	χ^2/t	P
性别			0.238	0.625
男	40(65.57)	58(61.70)		
女	21(34.43)	36(38.30)		
年龄(岁)	67.91 $\pm$ 7.83	64.20 $\pm$ 6.84	3.115	0.002
BMI(kg/m ²)	23.34 $\pm$ 1.70	23.15 $\pm$ 1.36	0.769	0.443
吸烟史	24(39.34)	30(31.91)	0.899	0.343
饮酒史	27(44.26)	37(39.36)	0.366	0.545
合并症				
高血压	41(67.21)	53(56.38)	1.818	0.178
糖尿病	18(29.51)	14(14.89)	4.823	0.028
脑梗死部位				
脑干	10(16.39)	18(19.15)	0.190	0.663
基底节区	28(45.90)	57(60.64)	3.244	0.072
脑叶	17(27.87)	15(15.96)	3.204	0.073
多部位并存	6(9.84)	4(4.26)	1.909	0.167
入院 NIHSS 评分(分)	9.15 $\pm$ 1.89	6.41 $\pm$ 1.35	10.522	<0.001
首次医疗接触时间(h)	3.52 $\pm$ 1.46	3.38 $\pm$ 1.31	0.621	0.535
LDL-C(mmol/L)	2.70 $\pm$ 0.78	2.45 $\pm$ 0.61	2.118	0.037
HDL-C(mmol/L)	1.29 $\pm$ 0.31	1.38 $\pm$ 0.40	1.572	0.118
TC(mmol/L)	4.85 $\pm$ 1.07	4.51 $\pm$ 0.85	2.090	0.039
TG(mmol/L)	1.78 $\pm$ 0.80	1.70 $\pm$ 0.75	0.632	0.528
FPG(mmol/L)	6.72 $\pm$ 1.08	6.06 $\pm$ 1.17	3.535	0.001
Hb(g/L)	138.15 $\pm$ 16.22	133.41 $\pm$ 15.36	1.836	0.068
ALB(g/L)	39.50 $\pm$ 3.91	40.73 $\pm$ 4.87	1.656	0.100
WBC($\times 10^9$ /L)	8.15 $\pm$ 2.13	7.26 $\pm$ 2.06	2.593	0.010
Scr(mmol/L)	90.42 $\pm$ 16.71	84.65 $\pm$ 15.32	2.210	0.029
UA(μ mol/L)	312.44 $\pm$ 72.60	280.35 $\pm$ 60.71	2.974	0.003
NE(mg/L)	146.12 $\pm$ 25.19	121.93 $\pm$ 17.92	6.507	<0.001
Sortilin(μ g/L)	50.58 $\pm$ 15.18	33.14 $\pm$ 10.27	7.879	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者的影响因素

表 3 多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者预后的危险因素							
指标	回归哑变量赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
入院 NIHSS 评分	连续数值原型输入	0.081	0.022	14.088	<0.001	1.084	1.039~1.132
UA	连续数值原型输入	0.014	0.007	4.536	0.033	1.014	1.000~1.028
NE	连续数值原型输入	0.032	0.010	10.484	0.001	1.033	1.012~1.053
Sortilin	连续数值原型输入	0.061	0.016	13.856	<0.001	1.063	1.030~1.097

表 4 血清 UA、NE、Sortilin 单独及联合应用对 ACI 患者预后不良的预测价值						
指标	AUC(95%CI)	最佳临界值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
UA	0.695(0.413~0.952)	295 μ mol/L	0.672	0.660	0.332	0.665
NE	0.740(0.526~0.944)	130 mg/L	0.721	0.745	0.466	0.735
Sortilin	0.752(0.494~0.983)	40 μ g/L	0.754	0.702	0.456	0.723
预测模型(Log P)	0.869(0.758~0.981)	10.7	0.852	0.883	0.735	0.871

分析 分析设计:建立多因素 Logistic 回归模型,以 ACI 短期预后(随访 3 个月)为因变量,赋值:预后不良=1,预后良好=0。以前述单因素分析中 $P<0.10$ 的指标为自变量。采用逐步后退法进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{剔除}=0.10$, $\alpha_{入选}=0.05$ 。结果显示,入院 NIHSS 评分及 UA、NE、Sortilin 水平均是导致 ACI 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$, $OR>1$)。见表 3。

2.5 血清 UA、NE、Sortilin 单独及联合应用对 ACI 患者预后不良的预测价值 径前述多因素 Logistic 回归分析结果,建立风险评估预测模型,以其 Log $P=0.014\times UA+0.032\times NE+0.061\times Sortilin$ (去除常数项和 NIHSS 评分项)为联合应用的虚拟概率量指标,再行 ROC 曲线分析。分析结果显示,血清 NE、Sortilin、UA 这 3 个指标单独及联合应用的 AUC(95%CI)分别为 0.695(0.413~0.952)、0.740(0.526~0.944)、0.752(0.494~0.983)、0.869(0.758~0.981)。联合应用模型的预测效能很高,AUC 及灵敏度、特异度、准确度均高于各指标单独应用。见图 2、表 4。

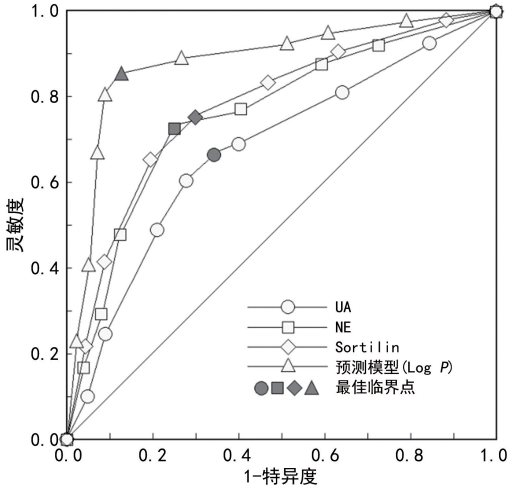


图 2 血清 UA、NE、Sortilin 单独及联合应用预测 ACI 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

CAS 是 ACI 最常见的病理生理学基础, CAS 斑块形成并发展至一定程度会导致脑梗死^[12]。炎症反应在 CAS 进展过程中起关键作用, 血管内皮细胞激活介导炎症反应, 大量炎症细胞或细胞因子作用于 LDL-C 形成氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)聚集于血管内壁, 此外, 大量巨噬细胞、炎症细胞渗出物质紧贴细胞壁, 导致 CAS 斑块破裂及血栓形成, 最终引起 ACI^[13]。因此, 寻找能够准确、有效反映 CAS 进程的可靠血清标志物对 ACI 的早期防治及预后评估十分必要。研究显示, IMT 对血管事件的发生具有独立预测价值, 且 CAS 斑块形成与脑梗死之间存在因果关系^[14]。现阶段临床中评估颈动脉病变的方法多种, 包括超声、数字血管造影、数字减影血管造影等, 虽然诊断效果确切, 但部分方法有创, 且无法评估预后, 临床尚缺乏可靠的、能够预测 CAS 形成的血清标志物。本研究就此展开分析。

本研究发现, 血清 NE、Sortilin 水平在对照组、IMT 正常组、增厚组、斑块组中依次升高, Pearson 相关分析显示, 血清 NE、Sortilin 水平与 IMT 均呈正相关, 提示 ACI 患者血清 NE、Sortilin 水平升高, 与 CAS 程度密切相关。NE 属于糜蛋白酶超家族成员, 生理状态下储存于中粒细胞初级颗粒中, 炎症反应发生时中性粒细胞活化, NE 迅速释放至细胞外, 因此 NE 作为炎症介质能促进炎症细胞浸润, 同时发挥内源性抑制剂、蛋白水解等作用^[15]。有研究发现, NE 能够通过靶向 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路促进血管新生内膜增生(NH), 而在 NE 缺陷小鼠中 NH 明显减少^[16]。OH 等^[17]研究发现, 循环血中 NE 水平与慢性血液透析患者的动静脉瘘狭窄程度呈正相关, 推测 NE 通过促进先天性免疫炎症反应发生, 从而导致动静脉瘘狭窄。因此, NE 水平升高能通过促进炎症反应、NH, 从而参与血管狭窄及 CAS 形成, 诱导 ACI 的发生。Sortilin 是一种 I 型跨膜蛋白, 主要存在于高尔基体、细胞膜中, 近年来其在心脑血管中的作用受到广泛关注^[18]。有研究显示, 血清 Sortilin 水平在原发性高血压患者中升高, 且与 IMT 呈正相关, 提示高水平的 Sortilin 能明显增加原发性高血压发生及 CAS 风险^[19]。SIMSEK 等^[20]研究证实, Sortilin 水平与 CAS 狭窄程度呈正相关, 其预测重度狭窄 CAS 有较高的灵敏度(83.49%)。由此推测 NE、Sortilin 可能通过促进 CAS 的形成导致 ACI 的发生。本研究也显示 NE、Sortilin 与 IMT 均呈正相关, 分析 NE、Sortilin 水平升高导致 CAS 斑块增厚的可能因为二者水平升高能够通过激活炎症反应, 导致脂质代谢紊乱, 影响血管内皮细胞功能, 从而导致 CAS 及其不稳定斑块增厚, 参与 ACI 的发生^[21-22], 提示 NE、Sortilin 可能成为 CAS 相关心脑血管疾病治疗的有效靶点。

本研究采用多因素 Logistic 回归分析发现, NIHSS 评分、UA 水平是导致 ACI 患者预后不良的独立危险因素。高 NIHSS 评分提示神经功能损伤严重, 就诊时 NIHSS 评分偏高是 ACI 预后不良的独立危险因素已被证实^[23]。UA 是嘌呤代谢终产物, 是一种强抗氧化剂, 能够防止 LDL-C 氧化形成 ox-LDL, 清除血液中 60% 的自由基, 但过高的 UA 可能引起氧化应激等不良反应^[24]。多项研究证实, 高水平 UA 是 ACI 患者预后不良的独立危险因素^[25-26], 与本研究结果一致。此外, 本研究发现 NE、Sortilin 水平均是导致 ACI 患者预后不良的独立危险因素。生理情况下, 中枢神经系统受血脑屏障保护作用而免受血源性炎症侵害, ACI 后血脑屏障结构和功能会发生破坏, 血管内皮细胞受损, 基膜连续性被破坏, 血脑屏障通透性增加。NE 水平升高能释放大量的氧自由基、弹性蛋白酶、细胞因子等, 发挥较强的蛋白水解作用, 从而进一步加剧血脑屏障的破坏^[27], 促进 ACI 后脑损伤, 从而导致患者预后不良。MA 等^[28]发现, 通过激活创伤性脑损伤小鼠 NE 能够加速血脑屏障的破坏, 抑制 NE 活性能够减轻血脑屏障的破坏。LEINWEBER 等^[29]应用 NE 抑制剂干预短暂大脑中动脉闭塞小鼠, 研究结果显示小鼠血脑屏障、炎症损伤减轻, 小鼠神经功能得到改善, 病死率降低。此外, NE 从中性粒细胞中释放后, 还能诱导白细胞介素-8、核因子- κ B、细胞间黏附分子等生成, 从而促进中性粒细胞黏附和浸润, 促进炎症反应^[15-16]。上述研究说明 NE 高水平可能通过加速破坏血脑屏障, 加重 ACI 后脑组织继发性炎症损伤, 从而增加预后不良风险。BISCETTI 等^[30]研究发现, 糖尿病合并外周动脉疾病患者血清 Sortilin 水平升高, Sortilin 高水平与患者预后的主要不良心血管事件(MACE)有关, 对 MACE 发生有较高预测价值(AUC 为 0.94)。由此推测 Sortilin 水平升高增加 ACI 患者预后不良风险的可能机制为高水平 Sortilin 能够促进血管粥样硬化斑块形成, 导致 ACI 患者预后不良风险增加, 但具体机制尚待深入研究。本研究进一步经 ROC 曲线分析发现, 血清 NE、Sortilin 及 UA 三者单独及联合预测 ACI 患者随访 3 个月后预后不良的 AUC 为 0.695、0.740、0.752、0.869。显然, 包括血清 NE、Sortilin 在内的联合预测效能明显高于各指标单独检测, 说明检测血清 NE、Sortilin 水平有助于辅助预测 ACI 患者预后。

综上所述, ACI 患者血清 NE、Sortilin 水平升高, 与 CAS 呈正相关, 且是影响患者预后不良的独立危险因素, 检测血清 NE、Sortilin 水平有助于辅助判断 ACI 患者预后。但本研究仍存在样本量小及随访时间短的不足, 在接下来的研究中会进一步扩大样本量, 并观察 NE、Sortilin 对 ACI 患者远期预后的影响, 为 ACI 的临床防治提供更充足的支持。

参考文献

- [1] 李铭麟,崔檬,朱亚鑫,等. 卒中的流行病学及预防措施[J]. 中国临床保健杂志,2021,24(6):726-732.
- [2] BOS D, ARSHI B, VAN DEN BOUWHUIJSEN Q J A, et al. Atherosclerotic carotid plaque composition and incident stroke and coronary events[J]. J Am Coll Cardiol, 2021,77(11):1426-1435.
- [3] DAIDONE M, CATALDI M, PINTO A, et al. Non-coding RNAs and other determinants of neuroinflammation and endothelial dysfunction; regulation of gene expression in the acute phase of ischemic stroke and possible therapeutic applications[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(11): 2154-2158.
- [4] MURPHY S J, WERRING D J. Stroke: causes and clinical features[J]. Medicine (Abingdon), 2020, 48(9):561-566.
- [5] WANG L, PAN J, SUN Y, et al. Increased neutrophil elastase and proteinase 3 are closely associated with occurrence and severity of stroke and acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 38(186):109853.
- [6] 赵志红,齐凤芹. 重症肺炎患儿中性粒细胞弹性蛋白酶、血管细胞黏附分子-1 的表达及其预后价值分析[J]. 中国现代医学杂志,2022,32(16):19-24.
- [7] 杨燕丽,张秋玲,王婧. 中性粒细胞弹性蛋白酶对 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化斑块的诊断价值[J]. 浙江医学, 2022,44(23):2516-2520.
- [8] MITOK K A, KELLER M P, ATTIE A D. Sorting through the extensive and confusing roles of sortilin in metabolic disease[J]. J Lipid Res, 2022, 63(8):100243.
- [9] 孙振,李丽华,包正阳,等. Sortilin 在糖尿病血管钙化演进中的作用机制[J]. 中国动脉硬化杂志,2018,26(8): 792-797.
- [10] HUANG S, YU X, WANG H, et al. Elevated serum sortilin is related to carotid plaque concomitant with calcification[J]. Biomark Med, 2020, 14(5):381-389.
- [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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [12] LIU Y, WANG M, ZHANG B, et al. Size of carotid artery intraplaque hemorrhage and acute ischemic stroke; a cardiovascular magnetic resonance Chinese atherosclerosis risk evaluation study[J]. J Cardiovasc Magn Reson, 2019, 21(1):36.
- [13] QURESHI A I, CAPLAN L R. Intracranial atherosclerosis[J]. Lancet, 2014, 383(9921):984-998.
- [14] PURROY F, MONTSERRAT J, BEGUÉ R, et al. Higher carotid intima media thickness predicts extracranial vascular events and not stroke recurrence among transient ischemic attack patients[J]. Int J Stroke, 2012, 7(2):125-132.
- [15] 杨继雷,姚秀叶,袁晓飞,等. 慢性阻塞性肺疾病患者血清 NE、 α 1-AT、CRP、PCT 的表达及与肺功能的关系研究[J]. 现代生物医学进展,2018,18(15):2966-2969.
- [16] YANG M, CHEN Q, MEI L, et al. Neutrophil elastase promotes neointimal hyperplasia by targeting toll-like receptor 4 (TLR4)-NF- κ B signalling[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(20):4048-4068.
- [17] OH D J, LEE J H, KWON Y E, et al. Relationship between arteriovenous fistula stenosis and circulating levels of neutrophil granule proteins in chronic hemodialysis patients[J]. Ann Vasc Surg, 2021, 36(77):226-235.
- [18] GOETTSCH C, KJOLBY M, AIKAWA E. Sortilin and its multiple roles in cardiovascular and metabolic diseases[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(1):19-25.
- [19] CHU X, LIU R, LI C, et al. The association of plasma sortilin with essential hypertension and subclinical carotid atherosclerosis: a cross-sectional study[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9(10):966890.
- [20] SIMSEK Z, ALIZADE E, GÜNER A, et al. Correlation between serum sortilin levels and severity of extracranial carotid artery stenosis[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(11): e14733.
- [21] 王玲,孙祖良,倪汉民,等. 重度脑卒中患者急性期血浆中性粒细胞弹性蛋白酶含量的变化研究[J]. 现代实用医学,2012,24(9):988-989.
- [22] HIJAZI Z, WALLENTIN L, LINDBÄCK J, et al. Screening of multiple biomarkers associated with ischemic stroke in atrial fibrillation[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(24):e018984.
- [23] 郝吉轮,付怀栋. 急性缺血性脑卒中病人血清 Netrin-1 水平与 NIHSS 评分、预后的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(21):3782-3786.
- [24] NAKANISHI K, MORITA H. Uric acid[J]. Int Heart J, 2022, 63(3):423-425.
- [25] 李红艳,秦历杰,李静宇,等. 急性脑梗死患者血尿酸水平对再发脑卒中的影响[J]. 中华急诊医学杂志,2022, 31(6):817-821.
- [26] 张广波,殷小芳,徐丽华,等. 高危非致残性脑梗死患者出院 6 个月内卒中复发的危险因素[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2022, 29(3):230-233.
- [27] 凌海平. 中性粒细胞弹性蛋白酶在脑损伤中的作用机制[J]. 医学研究生学报,2013, 26(1):73-76.
- [28] MA X, NIU X, ZHAO J, et al. Downregulation of sepi-na3n aggravated blood-brain barrier disruption after traumatic brain injury by activating neutrophil elastase in mice[J]. Neuroscience, 2022, 47(503):45-57.
- [29] LEINWEBER J, MIZURINI D M, FRANCISCETTI I M B, et al. Elastase inhibitor agaphelin protects from acute ischemic stroke in mice by reducing thrombosis, blood-brain barrier damage, and inflammation[J]. Brain Behav Immun, 2021, 35(93):288-298.
- [30] BISCETTI F, NARDELLA E, RANDO M M, et al. Sortilin levels correlate with major cardiovascular events of diabetic patients with peripheral artery disease following revascularization: a prospective study[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1):147.