

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.004

神经系统疾病专题

不同分型急性缺血性脑卒中患者血清 OPN、IRAK4 和 S1P 水平及其预后分析

朱静, 连宗德, 陈明, 周新艳, 李华敏, 黄灿



基金项目: 广东省医学科学技术研究基金项目(B2023114)

作者单位: 523808 广东东莞, 东莞松山湖东华医院神经内科

通信作者: 黄灿, E-mail: 15905829@qq.com

【摘要】 目的 探究不同分型急性缺血性脑卒中患者血清骨桥蛋白(OPN)、白介素 1 受体关联激酶 4 (IRAK4) 和 1-磷酸鞘氨醇(S1P)水平及与改良 Rankin 量表(mRS)评分的关系。**方法** 选取 2022 年 1 月—2023 年 12 月东莞松山湖东华医院神经内科收治的急性缺血性脑卒中患者 150 例为病例组,根据分型分为大动脉粥样硬化型($n=23$)、小动脉闭塞型($n=52$)、心源性栓塞型($n=60$)、其他病因型($n=11$)及不明原因型($n=4$)。根据 mRS 评分分为预后良好亚组($n=117$)与预后不良亚组($n=33$)。另选取健康志愿者 120 例纳入健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测 OPN、IRAK4、S1P 水平,记录患者神经功能缺损(NIHSS)评分、mRS 评分;Pearson 相关性分析 NIHSS 评分、mRS 评分与血清 OPN、IRAK4 和 S1P 的相关性;受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 OPN、IRAK4 和 S1P 对急性缺血性脑卒中患者预后的预测价值。**结果** 与健康对照组比较,病例组血清 OPN、IRAK4 和 S1P 水平升高($t/P=25.882/ <0.001, 14.910/ <0.001, 50.674/ <0.001$);不同类型急性缺血性脑卒中患者血清 OPN、IRAK4 和 S1P 比较,小动脉闭塞型>心源性栓塞型>其他病因型>大动脉粥样硬化型>不明原因型($F/P=60.344/ <0.001, 17.798/ <0.001, 67.339/ <0.001, 124.678/ <0.001$);与预后良好亚组比较,预后不良亚组血清 OPN、IRAK4 和 S1P 水平、NIHSS 评分显著更高($t/P=5.377/ <0.001, 3.829/ <0.001, 3.285/ <0.001, 4.805/ <0.001$);血清 OPN、IRAK4 和 S1P 水平与 NIHSS 评分、mRS 评分均呈正相关(NIHSS 评分; $r/P=0.459/0.009, 0.423/0.017, 0.525/ <0.001$;mRS 评分; $r=0.493, 0.479, 0.487, P$ 均 <0.001);血清 OPN、IRAK4、S1P 及三者联合预测急性缺血性脑卒中患者预后价值 AUC 分别为 0.656、0.740、0.804、0.872,三者联合预测急性缺血性脑卒中预后的 AUC 大于 OPN、IRAK4、S1P 单独预测($Z/P=3.237/0.001, 5.181/0.001, 2.018/0.035$)。**结论** 急性缺血性脑卒中患者血清 OPN、IRAK4 和 S1P 水平升高,且小动脉闭塞型和心源性栓塞型分型 OPN、IRAK4、S1P 水平和 NIHSS 评分显著高于其他分型,血清 OPN、IRAK4 及 S1P 联合检测对急性缺血性脑卒中患者预后具有较高的预测价值。

【关键词】 急性缺血性脑卒中;骨桥蛋白;白介素 1 受体关联激酶 4;1-磷酸鞘氨醇;改良 Rankin 量表评分;神经功能缺损评分;预后

【中图分类号】 R743.3**【文献标识码】** A

The expression levels of serum OPN, IRAK4 and S1P in different types of acute ischemic stroke and their prognostic analysis Zhu Jing, Lian Zongde, Chen Ming, Zhou Xinyan, Li Huamin, Huang Can. Department of Neurology, Dongguan Songshan Lake Tungwah Hospital, Guangdong Province, Dongguan 523808, China

Funding program: Guangdong Medical Science and Technology Research Fund Project (B2023114)

Corresponding author: Huang Can, E-mail: 15905829@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression levels of serum osteopontin (OPN), interleukin 1 receptor associated kinase 4 (IRAK4) and sphingosine 1 phosphate (S1P) in patients with different types of acute ischemic stroke and their relationship with modified Rankin scale score (mRS). **Methods** One hundred and fifty patients with acute ischemic stroke admitted to the Department of Neurology of Dongguan Songshan Lake Tungwah Hospital from January 2022 to December 2023 were selected as the study group ($n=150$). According to the classification, they were divided into large artery atherosclerosis type ($n=23$), small artery occlusion type ($n=52$), cardiogenic embolism type ($n=60$), other etiological type ($n=11$) and unknown cause type ($n=4$). The level of S1P was detected by enzyme linked immunosorbent assay. The neurological deficit score (NIHSS) and mRS score were recorded. The expression levels of serum OPN, IRAK4 and S1P, and the

levels of serum OPN, IRAK4 and S1P in patients with different types of acute ischemic stroke and NIHSS score were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between serum S1P expression level and NIHSS score. The expression levels of serum OPN, IRAK4 and S1P and NIHSS scores in patients with different prognosis (mRs score) were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between mRs score and serum OPN, IRAK4 and S1P; the predictive value of serum OPN, IRAK4 and S1P for the prognosis of patients with acute ischemic stroke was analyzed by receiver operating curve (ROC). **Results** Compared with the healthy control group, the serum levels of OPN, IRAK4 and S1P in the study group were increased ($t/P = 25.882/ < 0.001, 14.910/ < 0.001, 50.674/ < 0.001$); Except for the unexplained type, the levels of serum OPN, IRAK4 and S1P in the large artery atherosclerosis type were lower than those in the small artery occlusion type, cardiogenic embolism type and other etiological type ($F/P = 60.344/ < 0.001, 17.798/ < 0.001, 67.339/ < 0.001, 124.678/ < 0.001$); Compared with the subgroup with good prognosis, the expression levels of serum OPN, IRAK4 and S1P and NIHSS score in the subgroup with poor prognosis were significantly higher ($t/P = 5.377/ < 0.001, 3.829/ < 0.001, 3.285/ < 0.001, 4.805/ < 0.001$). The expression levels of serum OPN ($r/P = 0.459/0.009, 0.493/ < 0.001$), IRAK4 ($r/P = 0.423/0.017, 0.479/ < 0.001$) and S1P ($r/P = 0.525/ < 0.001, 0.487/ < 0.001$) were positively correlated with NIHSS score and mRs score. The AUC of serum OPN, IRAK4, S1P and their combination in predicting the prognosis of patients with acute ischemic stroke were 0.656, 0.740, 0.804 and 0.872, respectively. The AUC of the combined prediction of acute ischemic stroke was greater than that of OPN ($Z = 3.237, P = 0.001$), IRAK4 ($Z = 5.181, P = 0.001$) and S1P ($Z = 2.018, P = 0.035$) alone. **Conclusion** The levels of OPN, IRAK4 and S1P in patients with acute ischemic stroke are increased, and the levels of OPN, IRAK4 and S1P and NIHSS score in small artery occlusion type and cardiogenic embolism type of acute ischemic stroke are significantly higher than those in other types. The combined detection of serum OPN, IRAK4 and S1P has a high predictive value for the prognosis of patients with acute ischemic stroke.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Osteopontin; Interleukin 1 receptor associated kinase 4; Sphingosine 1 phosphate; Modified Rankin scale score; Neurological deficit score; Prognosis

脑卒中是我国居民死亡、残疾的首要病因,流行病学资料显示缺血性脑卒中为最常见卒中类型^[1-2]。缺血性脑卒中后脑损伤是涉及多种机制的病理生理过程,以中枢神经系统免疫细胞浸润、神经胶质细胞活化为特征,可致中枢神经细胞凋亡、血脑屏障破坏等改变进而诱发神经功能缺损^[3]。血清骨桥蛋白(osteopontin, OPN)和白介素 1 受体关联激酶 4(interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK4)是临床评估急性缺血性脑卒中的重要因子,血清 OPN 水平升高可反映脑损伤和炎症反应程度,血清 IRAK4 与脑卒中后炎症反应密切相关^[4]。1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)是一种新型多效脂质因子,作为一种抗炎、促增殖、抗凋亡的信号分子在包括脑卒中在内的神经系统疾病中起重要作用^[5-6]。但血清 S1P 水平与急性缺血性脑卒中不同分型和预后的关系尚未明确,基于此,现分析血清 OPN、IRAK4、S1P 水平与不同分型急性缺血性脑卒中患者预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2023 年 12 月东莞松山湖东华医院神经内科收治的急性缺血性脑卒中患者 150 例为病例组,男 115 例,女 35 例,年龄 26~72 (55.34 ± 12.88) 岁;住院时间(26.94 ± 12.88) d;根据急性缺血性脑卒中分型分为大动脉粥样硬化型 23 例,

小动脉闭塞型 52 例,心源性栓塞型 60 例,其他病因型 11 例及不明原因型 4 例;合并基础疾病:高脂血症 56 例,高血压 110 例,2 型糖尿病 41 例,吸烟史 130 例,饮酒史 97 例。选择与病例组患者性别、年龄相匹配的健康志愿者 120 例作为健康对照组,男 77 例,女 43 例,年龄 29~81 (55.96 ± 12.71) 岁。本研究已经获得医院伦理委员会批准(20210917),入选者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合《中国急性脑卒中临床研究规范共识 2018》的诊断标准^[7];②发病时间 < 72 h;③经头颅磁共振 DWI 序列检测有明确新发责任梗死灶;④肝肾等器官功能正常。(2)排除标准:①合并颅内器质性病变、脑外伤及其他外伤史;②合并神经系统变性;③合并周围血管病变;④急、慢性炎症感染性疾病;⑤存在恶性肿瘤患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 OPN、IRAK4 和 S1P 检测:于病例组入院第 2 d 清晨、健康对照组入组当日采集其空腹肘静脉血 5 ml,4℃ 条件下以 10 cm 为半径、3 000 r/min 转速离心 15 min,留取血清放入 -80°C 的冰箱待测,以 DNM-9606 酶标分析仪(购自北京普朗新技术有限公司,京械注准 20172401029)、酶联免疫试剂盒(购自上

海科艾博生物技术有限公司, 货号: CB10657-Hu, CB17137-Hu, CB10016-Hu) 检测血清 OPN、IRAK4 和 S1P 水平。

1.3.2 神经功能评估:以神经功能缺损评分(NIH-SS)^[8]对患者神经功能进行评估,该评分内容包含意识水平、凝视、视野、面瘫、感觉、语言等,总评分为 0~42 分,分数越高,神经缺损程度越严重。

1.3.3 预后评估及分组:对急性缺血性脑卒中患者出院后随访 90 d,随访时间截至 2024 年 3 月,通过电话和门诊随访患者,以改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)^[9]评价其预后。根据 mRS 评分分为预后良好亚组 117 例(mRS 评分≤2 分)和预后不良亚组 33 例(mRS 评分 3~5 分)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件处理数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间/组内数据比较采用独立/配对 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;Pearson 分析血清 OPN、IRAK4、S1P 与 NIHSS 评分和 mRS 评分的相关性;利用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 OPN、IRAK4 和 S1P 预测急性缺血性脑卒中预后的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 OPN、IRAK4、S1P 水平比较 与健康对照组比较,病例组患者血清 OPN、IRAK4 和 S1P 水平均升高($P < 0.01$),见表 1。

2.2 不同分型急性缺血性脑卒中患者血清 S1P、

OPN、IRAK4 水平和 NIHSS 评分比较 急性缺血性脑卒中患者血清 OPN、IRAK4 和 S1P 比较,小动脉闭塞型 > 心源性栓塞型 > 其他病因型 > 大动脉粥样硬化型 > 不明原因型(P 均 < 0.01);NIHSS 评分比较,小动脉闭塞型 > 心源性栓塞型 > 大动脉粥样硬化型 > 其他病因型 > 不明原因型($P < 0.01$),见表 2。

表 1 健康对照组和病例组血清 OPN、IRAK4、S1P 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum OPN, IRAK4, and S1P levels between healthy control group and case group

组别	例数	OPN(μg/L)	IRAK4(μg/L)	S1P(nmol/L)
健康对照组	120	5.13 ± 0.77	302.16 ± 39.02	398.77 ± 40.21
病例组	150	9.16 ± 1.56	375.76 ± 41.30	914.17 ± 325.49
<i>t</i> 值		25.882	14.910	50.674
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后急性缺血性脑卒中患者血清 OPN、IRAK4、S1P 水平和 NIHSS 评分比较 随访 90 d,150 例急性缺血性卒中患者不良预后发生率为 22.00%(33/150)。预后不良亚组血清 OPN、IRAK4 和 S1P 水平、NIHSS 评分均高于预后良好亚组($P < 0.01$),见表 3。

2.4 不同预后急性缺血性脑卒中患者临床资料比较 预后不良亚组患者年龄、三酰甘油(TG)高于预后良好亚组,差异有统计学意义($P < 0.05$),2 亚组性别、分型、住院天数、合并基础疾病、吸烟史、饮酒史、FPG 等比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 4。

表 2 不同分型急性缺血性脑卒中患者血清 OPN、IRAK4、S1P 水平和 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum OPN, IRAK4, S1P levels and NIHSS scores in patients with different subtypes of acute ischemic stroke

组别	例数	OPN(μg/L)	IRAK4(μg/L)	S1P(nmol/L)	NIHSS(分)
大动脉粥样硬化型	23	7.06 ± 0.67	337.26 ± 28.9	1 540.45 ± 176.41	5.78 ± 0.95
小动脉闭塞型	52	10.33 ± 1.06	399.63 ± 39.61	2 087.94 ± 209.98	10.06 ± 1.36
心源性栓塞型	60	9.36 ± 1.01	378.16 ± 31.98	1 997.38 ± 190.40	9.45 ± 1.11
其他病因型	11	8.13 ± 0.82	351.03 ± 32.18	1 826.02 ± 210.37	4.36 ± 0.67
不明原因型	4	6.02 ± 0.61	318.95 ± 20.52	798.58 ± 55.31	2.75 ± 0.96
<i>F</i> 值		60.344	17.798	67.339	124.678
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同预后急性缺血性脑卒中患者血清 OPN、IRAK4、S1P 水平及 NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of serum OPN, IRAK4, S1P levels and NIHSS scores in patients with acute ischemic stroke with different prognoses

组别	例数	OPN(μg/L)	IRAK4(μg/L)	S1P(nmol/L)	NIHSS(分)
预后良好亚组	117	8.83 ± 1.53	369.20 ± 40.64	1 869.30 ± 337.32	8.08 ± 2.43
预后不良亚组	33	10.34 ± 0.95	399.03 ± 35.17	2 073.27 ± 215.38	10.21 ± 1.41
<i>t</i> 值		5.377	3.829	3.285	4.805
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	0.001	<0.001

表 4 不同预后急性缺血性脑卒中患者临床资料比较

Tab. 4 Comparison of clinical data of acute ischemic stroke patients with different prognoses

项目		预后良好亚组 (n = 117)	预后不良亚组 (n = 33)	χ^2/t 值	P 值
性别 [例 (%)]	男	91 (77.78)	24 (72.73)	0.367	0.545
	女	26 (22.22)	9 (27.27)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		53.90 \pm 13.97	60.45 \pm 13.10	2.410	0.017
分型 [例 (%)]	大动脉粥样硬化型	20 (17.09)	3 (9.09)	2.831	0.586
	小动脉闭塞型	39 (33.33)	13 (39.39)		
	心源性栓塞型	48 (41.03)	12 (36.36)		
	其他病因型	7 (5.98)	4 (12.12)		
	不明原因型	3 (2.56)	1 (3.03)		
住院天数 ($\bar{x} \pm s$, d)		26.87 \pm 12.44	27.19 \pm 13.62	0.128	0.898
合并基础疾病 [例 (%)]	高脂血症	42 (35.90)	14 (42.42)	0.469	0.494
	高血压	86 (73.50)	24 (72.73)	0.008	0.929
	2 型糖尿病	36 (36.77)	5 (15.15)	3.161	0.075
吸烟史 [例 (%)]		102 (87.18)	28 (84.85)	0.121	0.728
饮酒史 [例 (%)]		76 (64.96)	21 (63.64)	0.020	0.889
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		5.43 \pm 0.62	5.49 \pm 0.58	0.498	0.619
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		1.24 \pm 0.35	1.41 \pm 0.27	2.580	0.011

2.5 血清 OPN、IRAK4、S1P 水平与 NIHSS 评分、mRS 评分的相关性 Pearson 分析结果显示,急性缺血性脑卒中患者血清 OPN、IRAK4 和 S1P 水平与 NIHSS 评分、mRS 评分均呈正相关 ($P < 0.05$ 或 0.01),见表 5。

表 5 血清 OPN、IRAK4 和 S1P 水平与 NIHSS 评分、mRS 评分的相关性

Tab. 5 Correlation between serum OPN, IRAK4, and S1P levels and NIHSS score, mRS score

指标	NIHSS 评分		mRS 评分	
	r 值	P 值	r 值	P 值
OPN	0.459	0.009	0.493	<0.001
IRAK4	0.423	0.017	0.479	<0.001
S1P	0.525	<0.001	0.487	<0.001

2.6 血清 OPN、IRAK4 和 S1P 预测急性缺血性脑卒中患者预后的价值 绘制血清 OPN、IRAK4、S1P 及三者联合预测急性缺血性脑卒中患者预后价值的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:血清 OPN、IRAK4、S1P 及三者联合预测急性缺血性脑卒中患者预后价值 AUC 分别为 0.656、0.740、0.804 和 0.872,三者联合预测急性缺血性脑卒中患者预后的 AUC 大于 OPN、IRAK4、S1P 单独检测 ($Z = 3.237$ 、 5.181 、 2.018 , $P = 0.001$ 、 0.001 、 0.035),见表 6、图 1。

3 讨论

急性缺血性脑卒中的发病机制是一个复杂而多因素的过程,首先,动脉粥样硬化是其重要的基础,因动脉壁上脂质的沉积、炎性反应等导致动脉内膜增厚、斑块形成,使血管管腔狭窄,血液流动受阻,当斑块破裂

表 6 血清 OPN、IRAK4 和 S1P 预测急性缺血性脑卒中患者预后的价值

Tab. 6 The value of serum OPN, IRAK4, and S1P in predicting the prognosis of patients with acute ischemic stroke

变量	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
OPN	9.25 $\mu\text{g/L}$	0.656	0.395 ~ 0.923	0.658	0.667	0.325
IRAK4	380.00 $\mu\text{g/L}$	0.740	0.482 ~ 0.974	0.735	0.697	0.432
S1P	1 950.00 nmol/L	0.804	0.667 ~ 0.941	0.786	0.818	0.604
联合检测		0.872	0.817 ~ 0.912	0.863	0.848	0.711

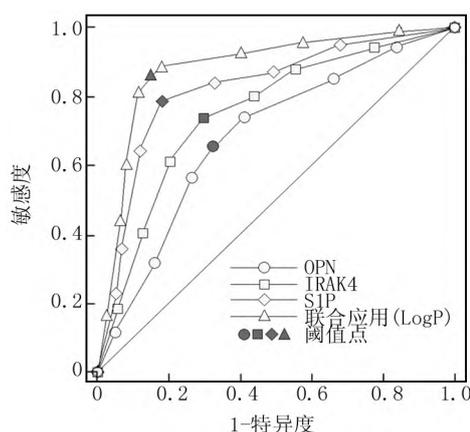


图 1 血清 OPN、IRAK4 和 S1P 对急性缺血性脑卒中患者预后预测价值 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of the prognostic value of serum OPN, IRAK4, and S1P in patients with acute ischemic stroke

时还会引发血小板聚集和血栓形成,进一步阻塞血管;其次,血管内皮细胞的功能障碍也起着关键作用,当内

皮细胞受损后,其抗凝和促纤溶功能下降,极易形成血栓,并且内皮细胞还参与血管舒缩调节,其功能异常可能导致血管痉挛,减少脑部供血;此外,血小板活性增强、凝血因子异常、血液黏稠度增高等均可促进血栓形成^[10]。目前为降低急性缺血性脑卒中的病死率,临床治疗原则强调超早期治疗,因此早期完成疾病诊断极为重要^[11]。

田章林等^[12]研究发现急性缺血性脑卒中患者的血清 IRAK4 表达增加,可作为早期诊断的敏感生物学指标之一。本研究发现相较于健康对照组,病例组患者血清 OPN、IRAK4、S1P 水平明显更高,提示 OPN、IRAK4、S1P 异常升高可作为急性缺血性脑卒中发生的标志。分析其原因如下:血清 OPN 通过促进血管内皮细胞的炎性反应和损伤,导致血管功能障碍,增加血栓形成的风险。OPN 还能调节血小板的活化和聚集,进一步加重脑血管的阻塞,同时诱导脑血管内皮细胞和神经细胞的凋亡,影响脑血管的正常功能,从而加剧脑卒中的病情^[13]。血清 IRAK4 作为炎性反应信号通路中的关键分子,在脑卒中发生后被激活,进而引发炎性反应的增强,还会参与免疫细胞的活化和调节,导致免疫细胞过度反应,加重脑缺血后的免疫损伤,并且其还可通过调节细胞因子的释放,进一步促进炎性反应的发展和脑损伤的加重,对脑卒中的病理过程和预后产生重要影响^[14]。S1P 可改善患者的脑血流动力学水平及氧代谢,同时降低急性缺血性脑卒中的氧浓度和氧需求量,是保护患者神经功能的基础,在脑血管疾病发病过程中,S1P 均有参与,当急性缺血性脑卒中患者发病后其会大量释放,起到改善患者神经损伤的效果^[15-16]。用 S1PR1 拮抗剂抑制 S1PR1 表达可以减弱脑内小胶质细胞 M1 型极化标志物表达及其促炎作用,进而增强 M2 型极化标志物表达及其抗炎作用,提示 S1PR1 可能是通过调控小胶质细胞 M1/M2 极化过程诱发缺血性脑卒中^[17]。

结合本研究不同分型患者的血清 OPN、IRAK4、S1P 表达差异结果分析,小动脉闭塞型、心源性栓塞型缺血性脑卒中患者 OPN、IRAK4、S1P 水平与 NIHSS 评分更高,提示小动脉闭塞型、心源性栓塞型 2 种分型的缺血性脑卒中患者病情发展更快且神经损伤更为严重,分析原因可能是小动脉闭塞型、心源性栓塞型脑卒中发生时,炎性反应被激活,炎性细胞释放多种炎性介质,加重炎性反应,进而导致 OPN、IRAK4、S1P 被大量释放,同时炎性反应造成内皮细胞功能障碍,内皮细胞损伤会导致 S1P 相关信号通路的紊乱,导致 S1P 高表达;另外血小板的活化也是一个关键因素,小动脉闭塞

型和心源性栓塞型的活化血小板更为复杂,会释放更多的 OPN、IRAK4、S1P^[18]。赵士娇等^[19]认为 OPN 水平与神经功能缺损程度呈正相关,并可有效预测患者的神经功能缺损程度。李桂芬等^[20]研究结果显示 IRAK4 表达水平升高会加重病情。周佳旭等^[21]研究发现,S1P 在缺氧患者中呈高表达水平,其可增加患者动脉和静脉血中血红蛋白及血氧饱和度,降低脑氧代谢率,进而帮助脑代谢向糖脂酵解转变,降低因缺氧而导致的脑损害。随着缺血性脑卒中的恢复,NIHSS 评分会逐渐降低,提示临床可通过 NIHSS 评分判断急性缺血性脑卒中的病情严重程度和神经功能状态^[22]。本研究中血清 OPN、IRAK4、S1P 水平和 NIHSS 评分均呈正相关,提示血清 OPN、IRAK4、S1P 水平与其神经损伤程度密切相关。分析原因可能是缺血性脑卒中后脑组织会因缺血缺氧而受到损伤,进而会导致神经功能障碍,而 NIHSS 评分是用于评估神经功能缺损程度的工具,随着脑卒中病情的严重程度增加,脑组织受损范围扩大,神经功能障碍也会更加明显,NIHSS 评分相应升高,因此与血清 OPN、IRAK4、S1P 表达变化趋势一致。

魏宏敏等^[23]研究显示,高血压性脑出血(HICH)患者预后不良组的 OPN 水平明显高于预后良好组,表示 OPN 水平与预后结局存在密切联系。李萍等^[24]研究发现 S1P 参与缺血性脑卒中后病理过程,与缺血性脑卒中后炎性反应、血管生成、血脑屏障功能改善等密切相关,提示 S1P 可作为治疗缺血性脑卒中的新靶点,对其预后具有重要影响。本研究还对急性缺血性脑卒中患者进行随访,发现相较于预后良好亚组,预后不良亚组患者血清 OPN、IRAK4、S1P 水平明显更高,S1P 可作用于血管平滑肌细胞,使其过度收缩、减少脑部血流量、加重脑组织的缺血缺氧状态,从而对预后产生不利影响;此外 S1P 可促进炎性反应的持续和加剧,在脑卒中后,过度的炎性反应会进一步损伤脑组织,而高 S1P 水平可能提升炎性细胞的活化和浸润,导致更多的炎性介质释放,使损伤难以修复,影响预后;同时,高 S1P 水平还可能影响血小板的功能,其可促使血小板过度活化和聚集,增加血栓形成的风险,阻碍脑部血管的再通,进一步恶化预后^[25]。OPN 急性增加能减轻血管钙化,而慢性 OPN 升高会增加不良心血管事件发生风险,白介素-1 α 诱导 OPN 表达后可促进巨噬细胞趋化、血管平滑肌细胞黏附迁移,进而加快动脉粥样硬化进展,以此增加心脏不良事件发生风险^[26]。同时,本研究还发现血清 S1P 对急性缺血性脑卒中患者预后具有较高的预测价值,且显著高于血清

OPN、IRAK4 检测,提示临床可将血清 S1P 作为急性缺血性脑卒中患者预后的评估指标。

综上所述,对于急性缺血性脑卒中患者而言,其血清 OPN、IRAK4、S1P 水平显著升高,且小动脉闭塞型、心源性栓塞型血清 OPN、IRAK4、S1P 水平显著高于其他分型;并且相较于血清 OPN、IRAK4、S1P 对急性缺血性脑卒中患者预后预测价值更高,值得在临床推广应用。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

朱静:提出研究方向,设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;连宗德:提出研究思路,实施研究过程,论文审核;陈明:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;周新艳:数据收集,分析整理;李华敏:数据收集,进行统计学分析;黄灿:实施研究过程,资料搜集整理

参考文献

[1] 黄乐恩,高庆春,陈珺茹,等.基于时频域特征的缺血性卒中脑自动调节鉴别模型[J].中国神经精神疾病杂志,2023,49(4):193-199. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2022.02.003.

[2] 秦雪娇,滕振杰,孙强,等.缺血性卒中患者血管周围间隙扩大与脑小血管病影像学标志物的相关性[J].中华行为医学与脑科学杂志,2021,30(8):701-707. DOI:10.3760/cma.j.cn371468-20210126-00057.

[3] Saini V,Guada L,Yavagal DR. Global epidemiology of stroke and access to acute ischemic stroke interventions[J]. Neurology,2021,97(20):6-16. DOI:10.1212/WNL.00000000000012781.

[4] Barthels D,Das H. Current advances in ischemic stroke research and therapies[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis,2020,1866(4):165260. DOI:10.1016/j.bbadis.2018.09.012.

[5] 李萍,付胜奇.1-磷酸鞘氨醇在缺血性卒中中的作用研究进展[J].中国卒中杂志,2023,18(7):829-836. DOI:10.3969/j.issn.1673-5765.2023.07.014.

[6] Zhang W,Li Y,Li F,et al. Sphingosine-1-phosphate receptor modulators in stroke treatment[J]. J Neurochem,2022,162(5):390-403. DOI:10.1111/jnc.15685.

[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.中国急性脑卒中临床研究规范共识 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(4):247-255. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.04.003.

[8] Ding L,Liu H,Jing J,et al. Lesion network mapping for neurological deficit in acute ischemic stroke[J]. Ann Neurol,2023,94(3):572-584. DOI:10.1002/ana.26721.

[9] Haggag H,Hodgson C. Clinimetrics:Modified Rankin Scale(mRS)[J]. J Physiother,2022,68(4):281. DOI:10.1016/j.jphys.2022.05.017.

[10] 张高祺,张华纲,樊东升.急性缺血性卒中早期复发的研究进展[J].中华内科杂志,2022,61(3):342-348. DOI:10.3760/cma.j.cn112138-20210402-00258.

[11] 衣丽华,董岩,郑丽莎,等.血清 MASP-3、MBL、SDMA 对老年急性缺血性脑卒中中的诊断价值[J].疑难病杂志,2022,21(5):456-460,474. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.05.003.

[12] 田章林,龙波,熊密,等.急性缺血性脑卒中患者血清 IRAK4 的表达及与功能预后的相关性[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(10):1189-1195. DOI:10.12083/SYSJ.220968.

[13] 马青素,高岚,郭宁,等.脑卒中患者血清 BDNF、OPN、Ang II 水平与焦虑/抑郁的关系[J].国际精神病学杂志,2023,50(3):480-482. DOI:10.13479/j.cnki.jip.2023.03.052.

[14] 李桂芬,朱色营,葛永翔.急性缺血性脑卒中患者血清 IRAK4、ARG1、UCH-L1 的表达及其预测价值[J].中国疗养医学,2023,32(8):873-877. DOI:10.13517/j.cnki.ccm.2023.08.023.

[15] 李文波,崔明亮,常凤军,等.血清 1-磷酸鞘氨醇、神经肽 Y 与冠状动脉临界病变的关系及对功能性心肌缺血的预测研究[J].现代生物医学进展,2023,23(7):1369-1373. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2023.07.033.

[16] Xue T, Ji J, Sun Y, et al. Sphingosine-1-phosphate, a novel TREM2 ligand, promotes microglial phagocytosis to protect against ischemic brain injury[J]. Acta Pharm Sin B, 2022, 12(4):1885-1898. DOI: 10.1016/j.apsb.2021.10.012.

[17] Gaire BP, Bae YJ, Choi JW. S1P1 Regulates M1/M2 polarization toward brain injury after transient focal cerebral ischemia[J]. Biomol Ther (Seoul), 2019, 27(6):522-529. DOI: 10.4062/biomolther.2019.005.

[18] Nitzsche A, Poittevin M, Benarab A, et al. Endothelial S1P1 signaling counteracts infarct expansion in ischemic stroke[J]. Circ Res, 2021, 128(3):363-382. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.120.316711.

[19] 赵士娇,韩雪,高燕军.血浆骨桥蛋白、纤维蛋白原水平与急性脑梗死患者神经功能缺损程度及预后相关性的前瞻性研究[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(8):32-36. DOI:10.3969/j.issn.1008-5971.2018.08.008.

[20] 李桂芬,朱色营,葛永翔.急性缺血性脑卒中患者血清 IRAK4、ARG1、UCH-L1 的表达及其预测价值[J].中国疗养医学,2023,32(8):873-877. DOI:10.13517/j.cnki.ccm.2023.08.023.

[21] 周佳旭,金钰莹,高歌,等.1-磷酸鞘氨醇与心血管疾病的研究进展[J].中国药理学通报,2022,38(8):1127-1131. DOI:10.12360/CPB202109044.

[22] 黄建申,黄金武,黄智伟,等.PVIs、Sestrin2、Pannexin1 与急性脑梗死 NIHSS 评分关系及预测溶栓预后效能分析[J].疑难病杂志,2023,22(6):589-594. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.006.

[23] 魏宏敏,于继徐,柴永宏,等.骨桥蛋白与高血压性脑出血组织水肿程度和神经功能损伤及临床预后的相关性分析[J].神经疾病与精神卫生,2020,20(12):843-848. DOI:10.3969/j.issn.1009-6574.2020.12.002.

[24] 李萍,付胜奇.1-磷酸鞘氨醇在缺血性卒中中的作用研究进展[J].中国卒中杂志,2023,18(7):829-836. DOI:10.3969/j.issn.1673-5765.2023.07.014.

[25] 李泽华,蒋路平,叶国红,等.ACS 患者 PCI 术后血清 S1P、补体 C3 水平及其预后评估的价值分析[J].中国循证心血管医学杂志,2022,14(6):689-692. DOI:10.3969/j.issn.1674-4055.2022.06.11.

[26] 张丽冉,李艳华,夏瑞雪,等.急性脑梗死患者血清 OPN、NLRP3 水平与神经损伤和预后的关系[J].脑与神经疾病杂志,2021,29(8):502-506. DOI:10.23736/S0392-9590.17.03853-6.

(收稿日期:2024-05-18)