

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.003

神经系统疾病专题

急性缺血性脑卒中患者血清 TSG-6、ABCA1 预测溶栓后出血转化的价值及与短期预后的关系

陈慧昱, 鄂盈, 任鲜卉, 卫婧雅, 魏瑾



基金项目: 陕西省卫生健康委卫生健康科研项目(2022D0014)

作者单位: 710032 西安, 空军军医大学第一附属医院检验科(陈慧昱、魏瑾), 病理科(鄂盈), 神经内科(任鲜卉、卫婧雅)

通信作者: 魏瑾, E-mail: 471150590@qq.com

【摘要】目的 急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清肿瘤坏死因子 α 刺激基因6(TSG-6)、ATP结合盒亚家族A成员1(ABCA1)预测溶栓后出血转化(HT)的价值及与短期预后的关系。**方法** 选取2021年1月—2023年10月空军军医大学第一附属医院神经内科接受静脉溶栓的AIS患者185例(AIS组)和同期健康体检者100例(健康对照组), AIS患者根据溶栓后是否发生HT分为HT亚组56例和非HT亚组129例, 根据溶栓后3个月改良Rankin量表(mRS)评分分为不良预后亚组47例和良好预后亚组138例。采用酶联免疫吸附法检测血清TSG-6、ABCA1水平; 多因素Logistic回归分析AIS患者溶栓后HT的影响因素, Pearson法分析血清TSG-6、ABCA1水平与AIS患者mRS评分的相关性, 受试者工作特征(ROC)曲线分析二者对AIS患者溶栓后HT的预测价值。**结果** 与健康对照组比较, AIS组血清TSG-6水平升高, ABCA1水平降低($t/P=12.178/ <0.001$, $25.944/ <0.001$)。185例AIS患者溶栓后HT发生率为30.27%(56/185)。与非HT亚组比较, HT亚组血清TSG-6水平升高, ABCA1水平降低($t/P=7.607/ <0.001$, $6.784/ <0.001$)。随访3个月, 185例AIS患者溶栓后预后不良发生率为25.41%(47/185)。与良好预后亚组比较, 不良预后亚组血清TSG-6水平升高, ABCA1水平降低($t/P=6.876/ <0.001$, $6.470/ <0.001$)。AIS患者mRS评分与血清TSG-6水平呈正相关($r/P=0.693/ <0.001$), 与ABCA1水平呈负相关($r/P=-0.671/ <0.001$)。美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)增加、心源性栓塞、TSG6升高为AIS患者溶栓后HT的独立危险因素[$OR(95\%CI)=1.071(1.023\sim1.121)$ 、 $2.907(1.077\sim7.845)$ 、 $2.075(1.466\sim2.938)$], ABCA1升高为保护因素[$OR(95\%CI)=0.900(0.858\sim0.945)$]。血清TSG-6、ABCA1水平及二者联合预测AIS患者溶栓后HT的AUC分别为0.802、0.786、0.880, 二者联合的AUC大于血清TSG-6、ABCA1水平单独预测($Z/P=3.161/0.002$, $3.298/0.001$)。**结论** AIS患者血清TSG-6水平升高和ABCA1水平降低, 与溶栓后HT发生和短期预后不良相关, 血清TSG-6、ABCA1水平联合对AIS患者溶栓后HT的预测价值较高。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; 肿瘤坏死因子 α 刺激基因6; ATP结合盒亚家族A成员1; 出血转化; 短期预后**【中图分类号】** R743.3**【文献标识码】** A

The value of serum TSG-6 and ABCA1 in predicting hemorrhagic transformation after thrombolysis and its relationship with short term prognosis in patients with acute ischemic stroke Chen Huiyu*, E Ying, Ren Xianhui, Wei Jingya, Guo Jin. *Department of Laboratory, The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Shaanxi Province, Xi'an 710032, China

Funding program: Shaanxi Provincial Health Commission Health Research Project (2022D0014)

Corresponding author: Guo Jin, E-mail: 471150590@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of serum tumor necrosis factor α stimulated gene 6 (TSG-6) and ATP binding cassette subfamily A member 1(ABCA1) in predicting hemorrhagic transformation (HT) after thrombolysis and their relationship with short term prognosis in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** From January 2021 to October 2023, 185 patients with AIS who received intravenous thrombolysis in the Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Air Force Medical University (AIS group) and 100 healthy subjects (control group) were selected. AIS patients were divided into HT subgroup (56 cases) and non-HT subgroup (129 cases) according to whether HT occurred after thrombolysis. According to the modified Rankin scale (mRS) at 3 months after thrombolysis, AIS patients were divided into poor prognosis subgroup (47 cases) and good prognosis subgroup (138 cases). Serum TSG-6 and ABCA1 levels were detected by en-

zyme linked immunosorbent assay. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the factors of HT after thrombolysis in AIS patients. Pearson method and ROC curve were used to analyze the correlation between serum TSG-6, ABCA1 levels and mRS score of AIS patients and their predictive value for HT after thrombolysis in AIS patients. **Results**

Compared with the control group, the serum TSG-6 level in the AIS group increased and the ABCA1 level decreased ($t/P = 12.178 / < 0.001, 25.944 / < 0.001$). The incidence of HT in 185 AIS patients after thrombolysis was 30.27% (56/185). Compared with the non-HT subgroup, the serum TSG-6 level was increased and the ABCA1 level was decreased in the HT subgroup ($t/P = 7.607 / < 0.001, 6.784 / < 0.001$). After 3 months of follow up, the incidence of poor prognosis after thrombolysis in 185 AIS patients was 25.41 % (47/185). Compared with the good prognosis subgroup, the serum TSG-6 level was increased and the ABCA1 level was decreased in the poor prognosis subgroup ($t/P = 6.876 / < 0.001, 6.470 / < 0.001$). The mRS score of AIS patients was positively correlated with serum TSG-6 level and negatively correlated with ABCA1 level ($r/P = 0.693 / < 0.001, -0.671 / < 0.001$). Increased National Institutes of Health Stroke Scale score, cardiogenic embolism, and elevated TSG6 were independent risk factors for HT in AIS patients after thrombolysis, and elevated ABCA1 was a protective factor [OR (95% CI) = 1.071(1.023 - 1.121), 2.907(1.077 - 7.845), 2.075(1.466 - 2.938), 0.900(0.858 - 0.945)]. The AUC of serum TSG-6, ABCA1 levels and the combination of the two in predicting HT after thrombolysis in AIS patients were 0.802, 0.786 and 0.880, respectively. The AUC of the combination of the two was greater than that of serum TSG-6 and ABCA1 levels alone ($Z/P = 3.161 / 0.002, 3.298 / 0.001$). **Conclusion** The increase of serum TSG-6 level and the decrease of ABCA1 level in AIS patients are related to the occurrence of HT and poor short term prognosis. The combination of serum TSG-6 and ABCA1 levels has a higher predictive value for HT after thrombolysis in AIS patients.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Tumor necrosis factor alpha stimulated gene 6; Adenosine triphosphate binding cassette subfamily A member 1; Hemorrhagic transformation; Short term prognosis

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是最常见的残疾和死亡原因之一^[1-2]。近年来随着静脉溶栓治疗策略不断优化, AIS 患者预后得到极大改善, 但溶栓后出血转化 (hemorrhagic transformation, HT) 仍然严重威胁其生命安全^[3]。神经炎症反应介导的血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 破坏是 HT 的重要原因^[4]。肿瘤坏死因子 α 刺激基因 6 (tumor necrosis factor- α stimulated gene 6, TSG-6) 是一种分泌蛋白, 通过结合透明质酸抑制炎症反应^[5]。实验报道, TSG-6 在大脑中动脉闭塞小鼠脑组织、外周血单核细胞和血浆中升高^[6]。ATP 结合盒亚家族 A 成员 1 (ATP binding cassette subfamily A member 1, ABCA1) 是一种细胞膜蛋白, 通过结合载脂蛋白调节信号通路抑制炎症反应^[7]。研究表明, ABCA1 基因多态性与中国汉族人群 AIS 易感性降低有关^[8]。然而, 关于血清 TSG-6、ABCA1 与 AIS 患者溶栓后 HT 和短期预后的关系报道较少, 文章对其进行研究, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2023 年 10 月在空军军医大学第一附属医院神经内科接受静脉溶栓的 AIS 患者 185 例 (AIS 组), 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[9] 标准。其中女 68 例、男 117 例; 年龄 31 ~ 80 (59.08 \pm 10.00) 岁; 饮酒史 47 例, 吸烟史 60 例; 心房颤动 35 例, 冠心病 42 例, 糖尿病 88 例, 高血压 123 例, 高脂血症 49 例; TOAST 分型: 心源性栓塞

57 例, 大动脉闭塞型 62 例, 小动脉闭塞型 3 例, 不明原因型 58 例, 其他原因型 5 例; 抗血栓治疗: 他汀类药物 27 例, 抗凝药物 5 例, 双联抗血小板聚集药物 11 例, 单联抗血小板聚集药物 24 例。另选择同期健康体检者 100 例作为健康对照组, 女 37 例, 男 63 例, 年龄 23 ~ 77 (58.82 \pm 8.31) 岁。2 组性别、年龄比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (20201206008), 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年龄 > 18 岁; ②首次脑卒中; ③接受重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓, 具备相关适应证 (如时间窗 ≤ 4.5 h、有 AIS 导致的神经缺损症状等)^[10]; ④资料完整。(2) 排除标准: ①合并动脉瘤压迫、动静脉畸形、无症状性脑血管病、慢性脑缺血等其他脑血管疾病; ②既往脑血管疾病史; ③入院时有脑出血、出血倾向或严重凝血障碍; ④合并双相情感障碍、癫痫、帕金森病等神经系统疾病; ⑤伴有严重心脏、肝脏、肾脏等重要器官功能损害; ⑥静脉溶栓禁忌证 (如孕产妇、近 3 个月内颅内或椎管内手术、近 2 周有大型外科手术、主动脉夹层、48 h 内使用抗凝药物、严重低血糖或高血糖等)^[10]; ⑦自身免疫性疾病、恶性肿瘤。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 TSG-6、ABCA1 水平检测: 于 AIS 患者入院时和健康者体检时采集其肘静脉血 3 ml, 离心留取

上层血清待测,使用武汉华美生物工程有限公司 CUS-ABIO[®]提供的 TSG-6 酶联免疫吸附法试剂盒(批号 CSB-E17373r)和南京森贝伽生物科技有限公司提供的 ABCA1 酶联免疫吸附法试剂盒(批号 SBJ-H1086)检测 TSG-6、ABCA1 水平。

1.3.2 AIS 患者溶栓后 HT 判定及预后分组: AIS 患者溶栓后根据是否发生 HT 分为 HT 亚组 56 例和非 HT 亚组 129 例。HT 定义为 AIS 后头颅 CT/MR 未发现出血,但溶栓后 48 h 内发现颅内出血^[11]。患者出院后随访 3 个月,根据预后情况分为不良预后亚组 47 例和良好预后亚组 138 例。不良预后定义为改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评分(总分 0~6 分,得分越高功能越差或死亡)≥3 分^[12]。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据和 MedCalc19.3.1 软件制图。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 或 Fisher 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者溶栓后 HT 的影响因素;Pearson 法分析血清 TSG-6、ABCA1 水平与 AIS 患者 mRS 评分的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TSG-6、ABCA1 对 AIS 患者溶栓后 HT 的预测价值,DeLong 检验比较血清 TSG-6、ABCA1 水平单独与联合预测的曲线下面积(area under the curve, AUC)。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 TSG-6、ABCA1 水平比较 与健康对照组比较,AIS 组患者血清 TSG-6 水平升高,ABCA1 水平降低,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 1。

表 1 健康对照组、AIS 组血清 TSG-6、ABCA1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum TSG-6 and ABCA1 levels between healthy control group and AIS group

组别	例数	TSG-6(μg/L)	ABCA1(ng/L)
健康对照组	100	6.87 ± 2.12	194.03 ± 7.30
AIS 组	185	9.84 ± 1.63	164.77 ± 11.70
<i>t</i> 值		12.178	25.944
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 非 HT 亚组和 HT 亚组血清 TSG-6、ABCA1 水平比较 与非 HT 亚组比较,HT 亚组患者血清 TSG-6 水平升高,ABCA1 水平降低,差异有统计学意义(*P* < 0.01),见表 2。

2.3 不同预后 AIS 患者血清 TSG-6、ABCA1 水平比较 与良好预后亚组比较,不良预后亚组血清 TSG-6 水平升高,ABCA1 水平降低,差异有统计学意义(*P* <

0.01),见表 3。

表 2 非 HT 亚组和 HT 亚组 AIS 患者血清 TSG-6、ABCA1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum TSG-6 and ABCA1 levels between non HT and HT subgroups of AIS patients

组别	例数	TSG-6(μg/L)	ABCA1(ng/L)
非 HT 亚组	129	9.31 ± 1.45	168.22 ± 10.72
HT 亚组	56	11.04 ± 1.37	156.83 ± 9.92
<i>t</i> 值		7.607	6.784
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

表 3 良好预后亚组、不良预后亚组 AIS 患者血清 TSG-6 水平升高、ABCA1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of serum TSG-6 levels and ABCA1 levels in AIS patients between the good prognosis subgroup and the poor prognosis subgroup

组别	例数	TSG-6(μg/L)	ABCA1(ng/L)
良好预后亚组	138	9.40 ± 1.49	167.75 ± 10.77
不良预后亚组	47	11.08 ± 1.34	156.27 ± 10.00
<i>t</i> 值		6.876	6.470
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.4 非 HT 亚组和 HT 亚组 AIS 患者临床/病理特点比较 185 例 AIS 患者溶栓后出现 HT 56 例,HT 发生率为 30.27% (56/185)。与非 HT 亚组比较,HT 亚组年龄更大,心房颤动比例、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、心源性栓塞比例升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05);2 亚组患者性别、饮酒史、吸烟史、血压、冠心病、糖尿病、高血压、高脂血症等资料比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 4。

2.5 不同预后 AIS 患者血清 TSG-6、ABCA1 水平与 mRS 评分的相关性 随访 3 个月,185 例 AIS 患者溶栓后预后不良 47 例,不良预后发生率为 25.41% (47/185),mRS 评分 1~6 (2.42 ± 0.89) 分。Pearson 相关性分析显示,血清 TSG-6 水平与 AIS 患者 mRS 评分呈正相关,与 ABCA1 水平呈负相关(*r* = 0.693、-0.671, *P* 均 < 0.001)。

2.6 AIS 患者溶栓后 HT 的多因素 Logistic 回归分析 以溶栓后 HT(是/否 = 1/0)为因变量,表 4 有差异项目[年龄、心房颤动(是/否 = 1/0)、NIHSS 评分、心源性栓塞(是/否 = 1/0)、TSG6 及 ABCA1(连续变量均原值录入)]为自变量,进行 Logistic 回归分析。结果显示:NIHSS 评分增加、心源性栓塞、TSG6 升高 AIS 患者溶栓后 HT 的独立危险因素,ABCA1 升高为独立保护因素(*P* < 0.05),见表 5。

表 4 非 HT 亚组和 HT 亚组 AIS 患者临床/病理特点比较

Tab. 4 Comparison of clinical/pathological characteristics between non HT subgroup and HT subgroup AIS patients

项 目		非 HT 亚组 (n = 129)	HT 亚组 (n = 56)	χ^2/t 值	P 值
性别 [例 (%)]	男	80 (62.02)	37 (66.07)	0.276	0.599
	女	49 (37.98)	19 (33.93)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		57.76 \pm 10.09	62.11 \pm 9.20	2.764	0.006
饮酒史 [例 (%)]		30 (23.26)	17 (30.36)	1.039	0.308
吸烟史 [例 (%)]		39 (30.23)	21 (37.50)	0.941	0.332
收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)		145.30 \pm 12.50	145.98 \pm 14.56	0.323	0.747
舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)		92.02 \pm 13.34	94.84 \pm 10.94	1.389	0.166
NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)		10.35 \pm 4.91	19.70 \pm 9.19	8.989	<0.001
病史 [例 (%)]	心房颤动	18 (13.95)	17 (30.36)	6.850	0.009
	冠心病	26 (20.16)	16 (28.57)	1.576	0.209
	糖尿病	60 (46.51)	28 (50.00)	0.191	0.662
	高血压	82 (63.57)	41 (73.21)	1.631	0.202
	高脂血症	32 (24.81)	17 (30.36)	0.618	0.432
TOAST 分型 [例 (%)]				13.155	0.011
	心源性栓塞	30 (23.26)	27 (48.21)	11.410	0.001
	大动脉闭塞型	49 (37.98)	13 (23.21)	3.823	0.051
	小动脉闭塞型	2 (1.55)	1 (1.79)	-	1.000
	不明原因型	43 (33.33)	15 (26.79)	0.778	0.378
抗血栓治疗 [例 (%)]	其他原因型	5 (3.88)	0	1.000	0.317
	他汀类药物	19 (14.73)	8 (14.29)	0.006	0.938
	抗凝药物	2 (1.55)	3 (5.36)	0.948	0.330
	双联抗血小板聚集药物	6 (4.65)	5 (8.93)	0.627	0.428
	单联抗血小板聚集药物	19 (14.73)	5 (8.93)	1.164	0.281
FPG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		7.63 \pm 2.96	7.71 \pm 3.31	0.163	0.871
Hb ($\bar{x} \pm s$, g/L)		142.05 \pm 19.00	138.84 \pm 12.95	1.332	0.251
WBC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)		7.55 \pm 3.18	8.04 \pm 3.65	0.920	0.359
PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)		230.45 \pm 84.72	224.92 \pm 78.20	0.417	0.677
TC ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		4.49 \pm 1.10	4.69 \pm 1.04	1.174	0.242
TG ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		1.68 \pm 0.23	1.76 \pm 0.63	0.928	0.357
LDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		1.25 \pm 0.26	1.21 \pm 0.12	1.525	0.129
HDL-C ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)		2.82 \pm 0.73	2.97 \pm 0.56	1.498	0.137
UA ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)		316.06 \pm 134.20	329.24 \pm 124.28	0.627	0.531
SCr ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)		74.45 \pm 27.34	78.89 \pm 29.03	0.996	0.321
NEUT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)		5.74 \pm 0.49	5.58 \pm 1.81	0.900	0.368
LYC ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/L$)		2.03 \pm 0.89	1.86 \pm 0.73	1.257	0.210

表 5 AIS 患者溶栓后 HT 的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Multivariate Logistic regression analysis of HT in AIS patients after thrombolysis

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄增加	0.636	0.443	2.063	0.151	1.889	0.793 ~ 4.500
心房颤动	0.770	0.588	1.717	0.190	2.161	0.682 ~ 6.841
NIHSS 评分增加	0.069	0.023	8.593	0.003	1.071	1.023 ~ 1.121
心源性栓塞	1.067	0.507	4.437	0.035	2.907	1.077 ~ 7.845
TSG6 升高	0.730	0.177	16.944	<0.001	2.075	1.466 ~ 2.938
ABCA1 升高	-0.105	0.025	18.272	<0.001	0.900	0.858 ~ 0.945

2.7 血清 TSG-6、ABCA1 水平对 AIS 患者溶栓后 HT 的预测价值 绘制血清 TSG-6、ABCA1 水平单独与联合预测 AIS 患者溶栓后 HT 的 ROC 曲线,并计算和比

较 AUC。结果显示:血清 TSG-6、ABCA1 水平及二者联合预测 AIS 患者溶栓后 HT 的 AUC 分别为 0.802、0.786、0.880,二者联合的 AUC 大于血清 TSG-6、ABCA1 水平单独预测,差异有统计学意义 ($Z = 3.161$ 、 3.298 , $P = 0.002$ 、 0.001),见表 6、图 1。

表 6 血清 TSG-6、ABCA1 水平对 AIS 患者溶栓后 HT 的预测价值

Tab. 6 The predictive value of serum TSG-6 and ABCA1 levels for HT in AIS patients after thrombolysis

指 标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
TSG-6	10.58 μ g/L	0.802	0.737 ~ 0.856	0.643	0.806	0.449
ABCA1	160.77 ng/L	0.786	0.720 ~ 0.843	0.875	0.581	0.456
二者联合		0.880	0.824 ~ 0.924	0.839	0.806	0.646

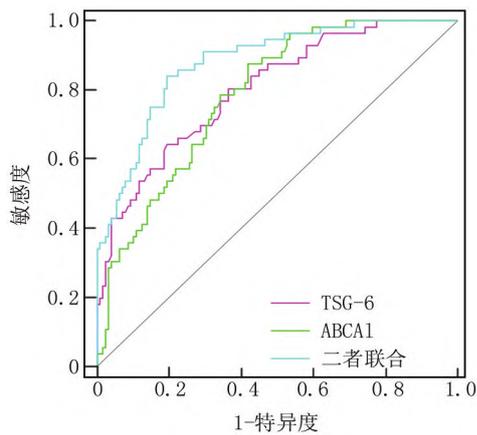


图 1 血清 TSG-6、ABCA1 水平预测 AIS 患者溶栓后 HT 的 ROC 曲线
 Fig. 1 ROC curves of serum TSG-6 and ABCA1 levels predicting HT in AIS patients after thrombolysis

3 讨论

AIS 是由于脑血管突发性阻塞导致大脑区域缺血和缺氧而引起的疾病,以突发性言语不清、肢体无力或麻木、面部歪斜、视力模糊、意识丧失等为主要临床表现^[9]。虽然时间窗内静脉溶栓能快速溶解血栓以恢复受阻血流,但部分患者因病理过程持续进展,加之溶栓药物发挥抗血栓作用的同时也能激活凝血级联反应和损伤 BBB,导致 HT 发生,HT 可使已恢复的神经功能再次恶化,增加残疾/死亡风险^[13]。本研究 AIS 患者溶栓后 HT 发生率为 30.27%,与张立娜等^[14]报道的 34.13% 相近,这说明 AIS 患者溶栓后 HT 发生率较高。早期、准确地预测 AIS 患者溶栓后 HT,对降低 HT 发生、挽救患者神经功能和改善预后意义重大。

神经炎症反应是 AIS 发生发展的重要病理机制,脑缺血引起的细胞损伤能释放炎症介质,刺激血管内皮细胞、胶质细胞、巨噬细胞等活化,导致更多的炎症介质被释放,加剧神经功能缺损程度,同时神经炎症反应能通过破坏血管内皮细胞功能和促进细胞外基质降解等破坏 BBB,使恢复的血流从破坏的 BBB 进入脑组织导致 HT^[4,11]。TSG-6 是主要由巨噬细胞、纤维母细胞、滑膜细胞、间充质干细胞等产生的一种炎症反应诱导蛋白,在正常组织或细胞中呈低表达,当存在炎症反应时被大量诱导表达,TSG-6 能通过结合细胞表面的 CD44 等透明质酸,抑制炎症细胞向炎症反应部位迁移和抑制 Toll 样受体/核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路活性,进而抑制炎症反应发展^[5]。实验报道,肿瘤坏死因子- α 诱导骨髓间充质干细胞 TSG-6 分泌,能抑制 NF- κ B 信号通路活化,拮抗星形活化胶质细胞的炎症反应,进而改善 BBB 损伤^[15]。蛛

网膜下腔出血大鼠模型中,骨髓间充质干细胞被炎症反应刺激而表达 TSG-6, TSG-6 能通过抑制 NF- κ B 和丝裂原活化蛋白激酶信号通路,缓解神经炎症反应和降低 BBB 通透性,进而降低再次脑出血风险^[16]。这些研究表明 TSG-6 在神经炎症反应和 BBB 损伤中发挥重要作用。最近 Qu 等^[17]报道,血浆 TSG-6 水平可能成为非心源性 AIS 的辅助诊断指标,并与患者病情严重程度相关。本研究结果显示,血清 TSG-6 水平升高会增加 AIS 患者溶栓后 HT 风险,并与预后不良有关。分析原因,血清 TSG-6 水平升高是机体针对炎症反应的一种代偿反应,当炎症反应存在时 TSG-6 大量表达能抑制炎症细胞迁移和 NF- κ B 信号通路活性,发挥抗炎作用^[5]。因此血清 TSG-6 水平越高间接反映 AIS 患者神经炎症反应更加严重,神经炎症反应通过破坏 BBB,导致溶栓后 HT 风险增加,同时神经炎症反应通过加剧神经功能损伤导致预后降低^[18-19]。

ABCA1 是由巨噬细胞、肝细胞、肠道上皮细胞等多种细胞产生的一种以 ATP 为能源调节细胞内胆固醇流出的跨膜蛋白,能通过与其载脂蛋白相互作用激活 Janus 激酶 2/信号传导及转录激活蛋白 3、蛋白激酶 A/C、CDC42 等多条信号通路,促进胆固醇外排和代谢的同时发挥抗炎作用^[7]。如 ABCA1 在蛛网膜下腔出血小鼠中低表达,上调 ABCA1 能增强星形胶质细胞吞噬作用,显著减轻神经炎症反应,促进神经功能恢复^[20]。实验报道,上调 ABCA1 表达,能保持大脑中动脉闭塞再灌注小鼠 BBB 紧密连接蛋白的完整性,防止脑缺血后 BBB 功能障碍^[21]。这些研究表明 ABCA1 在神经炎症反应和 BBB 损伤中发挥重要作用。近年来多项研究均指出,ABCA1 基因多态性与我国人群 AIS 风险相关^[8,22]。本研究结果显示,血清 ABCA1 水平升高能降低 AIS 患者溶栓后 HT 风险,并与预后改善有关。究其原因,ABCA1 能与载脂蛋白 A1 相互作用激活多条信号通路,抑制炎症介质表达,缓解神经炎症反应以保护 BBB 功能,进而降低溶栓 HT 风险和改善预后^[23]。同时,ABCA1/载脂蛋白能促进高密度脂蛋白生成,维持脑内胆固醇稳态,促进 AIS 后髓鞘形成和神经细胞生成,进而修复神经损伤和改善预后^[24]。

本研究发现,年龄增加和心源性栓塞的 AIS 患者溶栓后 HT 风险更高,考虑与高龄患者脑血管功能更差和心源性栓塞者心输出量降低更易损害脑血管功能有关^[25]。ROC 曲线显示,血清 TSG-6、ABCA1 水平联合预测 AIS 患者溶栓后 HT 的 AUC 大于单独预测。这说明血清 TSG-6、ABCA1 水平可能成为 AIS 患者溶栓后 HT 的辅助预测指标,同时检测二者水平能更准

确地预测 AIS 患者溶栓后 HT 风险。

综上,血清 TSG-6 水平升高和 ABCA1 水平降低是 AIS 患者溶栓后 HT 的独立影响因素,与短期预后不良相关,二者联合预测 AIS 溶栓后 HT 的价值较高。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

陈慧昱:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;鄂盈:实施研究过程,资料搜集整理;任鲜卉:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;卫婧雅:进行统计学分析;魏瑾:分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] 覃心如,邹伟,王穆.中国居民 1990—2019 年缺血性脑卒中发病和死亡趋势年龄—时期—队列分析[J].中国公共卫生,2023,39(8):1024-1031. DOI:10.11847/zggws1139489.
- [2] 《中国脑卒中防治报告 2021》编写组,王陇德.《中国脑卒中防治报告 2021》概要[J].中国脑血管病杂志,2023,20(11):783-792. DOI:10.3969/j.issn.1672-5921.2023.11.009.
- [3] 李昕,杨建中.急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化危险因素的研究进展[J/OL].中华脑血管病杂志:电子版,2023,17(1):9-15. DOI:10.11817/j.issn.1673-9248.2023.01.002.
- [4] 何明月,陆菁菁.炎症与急性缺血性脑卒中出血转化研究进展[J].中华神经科杂志,2020,53(9):732-735. DOI:10.3760/cma.j.cn113694-20191129-00748.
- [5] 束金辉,张俊玲,赵俊,等.肿瘤坏死因子 α 刺激基因/诱导蛋白-6 的抗炎作用研究进展[J].微生物与感染,2021,16(1):57-62. DOI:10.3969/j.issn.1673-6184.2021.01.008.
- [6] Di Santo C, La Russa D, Greco R, et al. Characterization of the involvement of tumour necrosis factor (TNF)- α -stimulated gene 6 (TSG-6) in ischemic brain injury caused by middle cerebral artery occlusion in mouse[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(6):5800. DOI:10.3390/ijms24065800.
- [7] Wang J, Xiao Q, Wang L, et al. Role of ABCA1 in cardiovascular disease [J]. J Pers Med, 2022, 12(6):1010. DOI:10.3390/jpm12061010.
- [8] Yang S, Jia J, Liu Y, et al. Genetic variations in ABCA1/G1 associated with plasma lipid levels and risk of ischemic stroke [J]. Gene, 2022, 823:146343. DOI:10.1016/j.gene.2022.146343.
- [9] 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. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [10] Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke [J]. Eur Stroke J, 2021, 6(1):1-62. DOI:10.1177/2396987321989865.
- [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.中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019[J].中华神经科杂志,2019,52(4):252-265. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.003.
- [12] Zhang Y, Zhang G, Chen X. Elevated calcium after acute ischemic stroke predicts severity and prognosis [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(1):266-275. DOI:10.1007/s12035-023-03581-8.
- [13] 赵浩,王敏博,张子豪.血清 sLOX-1、ESM-1 对急性缺血性脑卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后发生出血转化的预测价值[J].检验医学与临床,2024,21(3):333-337. DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.03.011.
- [14] 张立娜,王海虹,王适达.血清 Occludin、Axl 水平与急性缺血性脑卒中溶栓后出血转化的关系[J].国际检验医学杂志,2024,45(2):246-249. DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.02.025.
- [15] Tang B, Song M, Xie X, et al. Tumor necrosis factor-stimulated gene-6 (TSG-6) secreted by BMSCs regulates activated astrocytes by inhibiting NF- κ B signaling pathway to ameliorate blood brain barrier damage after intracerebral hemorrhage [J]. Neurochem Res, 2021, 46(9):2387-2402. DOI:10.1007/s11064-021-03375-1.
- [16] Wan Y, Song M, Xie X, et al. BMSCs regulate astrocytes through TSG-6 to protect the blood-brain barrier after subarachnoid hemorrhage [J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021:5522291. DOI:10.1155/2021/5522291.
- [17] Qu Y, Yang F, Meng F, et al. Plasma concentration of tumor necrosis factor-stimulated gene-6 as a novel diagnostic and 3-month prognostic indicator in non-cardioembolic acute ischemic stroke [J]. Front Immunol, 2022, 2(13):713379. DOI:10.3389/fimmu.2022.713379.
- [18] Cui S, Ke L, Wang H, et al. TSG-6 alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury and blood-brain barrier disruption by suppressing ER stress-mediated inflammation [J]. Brain Res, 2023, 1817:148466. DOI:10.1016/j.brainres.2023.148466.
- [19] Zhai L, Maimaitiming Z, Cao X, et al. Nitrogen-doped carbon nanocages and human umbilical cord mesenchymal stem cells cooperatively inhibit neuroinflammation and protect against ischemic stroke [J]. Neurosci Lett, 2019, 708:134346. DOI:10.1016/j.neulet.2019.134346.
- [20] Chen P, Lin MH, Li YX, et al. Bexarotene enhances astrocyte phagocytosis via ABCA1-mediated pathways in a mouse model of subarachnoid hemorrhage [J]. Exp Neurol, 2022, 358:114228. DOI:10.1016/j.expneurol.2022.114228.
- [21] Nakagawa S, Aruga J. Sphingosine 1-phosphate signaling is involved in impaired blood-brain barrier function in ischemia-reperfusion injury [J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(3):1594-1606. DOI:10.1007/s12035-019-01844-x.
- [22] Li J, Wen M, Zhang Z, et al. The R219K polymorphism of the ATP binding cassette subfamily a member 1 gene and susceptibility to ischemic stroke in Chinese population [J]. Open Med (Wars), 2020, 4(15):274-282. DOI:10.1515/med-2020-0039.
- [23] Paseban T, Alavi MS, Etemad L, et al. The role of the ATP-binding cassette A1 (ABCA1) in neurological disorders: A mechanistic review [J]. Expert Opin Ther Targets, 2023, 27(7):531-552. DOI:10.1080/14728222.2023.2235718.
- [24] Li L, Li R, Zacharek A, et al. ABCA1/ApoE/HDL signaling pathway facilitates myelination and oligodendrogenesis after stroke [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(12):4369. DOI:10.3390/ijms21124369.
- [25] 刘源,刘星,禹红,等.急性缺血性脑卒中患者血清 CKLF1、claudin-5 预测溶栓后出血转化的价值及与短期预后的关系[J].疑难病杂志,2023,22(9):902-908. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.09.002.

(收稿日期:2024-06-02)