

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.011

论著·临床

血清 AAT、RANTES、Resistin 水平与大动脉粥样硬化型急性缺血性卒中患者病情及预后的关系研究

张菲菲 赵佳庆 张海刚 燕斌 张东亚



基金项目: 陕西省 2021 年科技计划青年项目(2021QJ-716)

作者单位: 712000 咸阳 延安大学咸阳医院神经内科

通信作者: 张东亚, E-mail: 931903459@qq.com

【摘要】 目的 探讨血清 α -1 抗胰蛋白酶(AAT)、受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子(RANTES)、抵抗素(Resistin)水平与大动脉粥样硬化(LAA)型急性缺血性卒中(AIS)患者病情及预后的关系。方法 选取 2022 年 1 月—2023 年 1 月延安大学咸阳医院神经内科收治的 LAA 型 AIS 患者 159 例纳入 AIS 组,根据入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分分为轻度亚组 31 例、中度亚组 72 例、重度亚组 56 例,另选取同期医院体检健康志愿者 84 例纳入健康对照组。随访 90 d 后,根据改良 Rankin 量表评分将 LAA 型 AIS 患者分为预后不良亚组 61 例和预后良好亚组 98 例。多因素 Logistic 回归分析 LAA 型 AIS 患者预后影响因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 AAT、RANTES、Resistin 水平预测 LAA 型 AIS 患者预后的价值。结果 与健康对照组比较, AIS 组血清 AAT、RANTES、Resistin 水平升高($t/P = 16.897 / <0.001, 20.334 / <0.001, 17.775 / <0.001$);血清 AAT、RANTES、Resistin 水平在轻度亚组、中度亚组、重度亚组中依次升高($F/P = 146.195 / <0.001, 192.910 / <0.001, 194.396 / <0.001$)。随访 90 d, LAA 型 AIS 患者 159 例预后不良发生率为 38.36% (61/159)。影响 LAA 型 AIS 患者预后的独立危险因素为年龄增加、合并糖尿病、入院时 NIHSS 评分增加、AAT 升高、RANTES 升高、Resistin 升高 [$OR(95\% CI) = 1.078(1.019 \sim 1.141), 2.774(1.010 \sim 7.622), 1.106(1.054 \sim 1.160), 1.597(1.057 \sim 2.414), 1.136(1.059 \sim 1.219), 1.097(1.035 \sim 1.163)$];血清 AAT、RANTES、Resistin 水平及三者联合预测 LAA 型 AIS 患者预后不良的 ROC 曲线下面积分别为 0.769、0.771、0.766、0.897,三者联合的曲线下面积大于单独预测($Z/P = 3.484/0.001, 3.416/0.001, 3.230/0.001$)。结论 LAA 型 AIS 患者血清 AAT、RANTES、Resistin 水平升高与病情加重和预后不良密切相关,血清 AAT、RANTES、Resistin 水平联合预测 LAA 型 AIS 患者预后不良的价值较高。

【关键词】 急性缺血性卒中;大动脉粥样硬化型; α -1 抗胰蛋白酶;受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子;抵抗素;预后

【中图分类号】 R743.3

【文献标识码】 A

Relationship between serum AAT, RANTES, and Resistin levels and the condition and prognosis of patients with acute ischemic stroke with atherosclerosis of large arteries Zhang Feifei, Zhao Jiaqing, Zhang Haigang, Yan Bin, Zhang Dongya. Department of Neurology, Xianyang Hospital, Yan'an University, Shaanxi Province, Xianyang 712000, China
Funding program: Shaanxi Province 2021 Science and Technology Program Youth Project (2021QJ-716)

Corresponding author: Zhang Dongya, E-mail: 931903459@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum alpha-1 antitrypsin (AAT), regulated upon activation normal T cell expressed and secreted (RANTES), and Resistin levels and the condition and prognosis of patients with large artery atherosclerosis (LAA)-type acute ischemic stroke (AIS). **Methods** One hundred and fifty-nine patients with LAA-type AIS were admitted to the Department of Neurology, Xianyang Hospital, Yan'an University, from January 2022 to January 2023, and included them in the AIS group. 31 patients were divided into mild subgroups, 72 cases of moderate subgroups, and 56 cases of severe subgroups according to the score of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) at the time of hospitalization. In addition, 84 cases of healthy volunteers who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected to be included in the healthy control group. After 90 d of follow-up, patients with LAA-type AIS were categorized into 61 cases of poor prognosis subgroup and 98 cases of good prognosis subgroup according to the modi-

fied Rankin Scale score. Multifactorial Logistic regression was used to analyze the factors affecting the prognosis of LAA-type AIS patients, and receiver operating characteristics (ROC) curves were analyzed to predict the prognostic value of serum AAT, RANTES, and Resistin levels in LAA-type AIS patients. **Results** Compared with the healthy control group, and the serum AAT, RANTES, and Resistin levels were elevated in the AIS group ($t/P = 16.897 / <0.001, 20.334 / <0.001, \text{ and } 17.775 / <0.001$). AAT, RANTES, and Resistin levels were elevated in mild, moderate, and severe subgroups in that order ($F/P = 146.195 / <0.001, 192.910 / <0.001, 194.396 / <0.001$). At 90 d of follow-up, the incidence of poor prognosis in 159 patients with LAA-type AIS was 38.36%. Independent risk factors affecting the prognosis of patients with LAA type AIS were increased age, diabetes mellitus, increased NIHSS score on admission, elevated AAT, elevated RANTES, and elevated Resistin [$OR(95\% CI) = 1.078 (1.019 - 1.141), 2.774 (1.010 - 7.622), 1.106 (1.054 - 1.160), 1.597 (1.057 - 2.414), 1.136 (1.059 - 1.219), 1.097 (1.035 - 1.163)$]; serum AAT, RANTES, Resistin levels and the area under the curve of the combination of the three predicted poor prognosis in patients with LAA-type AIS were 0.769, 0.771, 0.766, and 0.897, respectively, and the area under the curve of the combination of the three was greater than that predicted alone ($Z/P = 3.484 / 0.001, 3.416 / 0.001, 3.230 / 0.001$). **Conclusion** Elevated serum AAT, RANTES, and Resistin levels in LAA-type AIS patients are closely associated with exacerbation and poor prognosis, and the combination of serum AAT, RANTES, and Resistin levels is of high value in predicting the poor prognosis of LAA-type AIS patients.

【Key words】 Acute ischemic stroke, atherosclerotic type of large arteries; Alpha-1 antitrypsin; Activated regulation of normal T-cell expression and secretion of factors; Resistin; Prognosis

急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS) 占所有卒中的 80% 是导致我国城乡居民疾病死亡的主要原因之一^[1-2]。AIS 可分为 5 种亚型,其中大动脉粥样硬化(LAA)型 AIS 是 AIS 发生率最高的亚型,其预后较差,脑血管主干或分支狭窄或闭塞较其他类型更严重^[3]。研究表明,炎性反应在动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)过程中扮演重要角色^[4]。 α -1 抗胰蛋白酶(AAT)是一种有效的抗蛋白酶,能通过调控炎症信号通路介导炎症反应,在 AS 过程中发挥重要作用^[5]。研究发现, AAT 编码基因 SERPINA1 多态性与 LAA 型 AIS 风险增加有关^[6]。受激活调节正常 T 细胞表达和分泌因子(RANTES)是一种化学引诱物,能通过趋化或刺激炎症介质释放促进 AS 发生^[7]。研究显示, RANTES 与冠状动脉粥样硬化性心脏病患者病情严重程度相关^[8]。抵抗素(resistin)是一种脂肪肽激素,能通过增加多种致炎因子表达促进炎症反应发生,进而参与 AS 过程^[9]。既往研究指出, Resistin 与 AIS 患者溶栓后出血转化有关^[10]。基于此,本研究探讨血清 AAT、RANTES、Resistin 与 LAA 型 AIS 患者病情及预后的关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2023 年 1 月延安大学咸阳医院神经内科收治 LAA 型 AIS 患者 159 例纳入 AIS 组,男 108 例,女 51 例,年龄 34~85(63.74 ± 9.93)岁;根据入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[11]分为轻度亚组(≤ 4 分, 31 例)、中度亚组(5~20 分, 72 例)、重度亚组(≥ 21 分, 56 例),再

根据改良 Rankin 量表(mRS)评分将 LAA 型 AIS 患者分为预后不良亚组、预后良好亚组。另选取同期医院体检健康志愿者 84 例纳入健康对照组,男 59 例,女 25 例,年龄 32~83(63.14 ± 8.32)岁。2 组性别和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(YDXY-KY-2021-617),受试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首次卒中; ③符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》诊断标准^[12],且 Org 10172 急性脑卒中治疗试验分型为 LAA 型^[13]; ④发病至入院时间 < 72 h。(2) 排除标准: ①伴有心、肝、肾、肺等重要脏器功能衰竭; ②伴有全身炎症性疾病、自身免疫性疾病; ③脑出血史、颅脑外伤史、颅内手术史; ④合并阿尔茨海默病、帕金森等其他神经系统疾病; ⑤近期接受大手术或入院前使用免疫抑制剂、抗凝药物; ⑥先天性 AAT 缺乏症; ⑦妊娠期、哺乳期妇女; ⑧合并恶性肿瘤。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 临床资料收集: 收集性别、年龄、血管危险因素(饮酒、吸烟、心房颤动、冠心病、糖尿病、高脂血症、高血压)、卒中分布、入院时 NIHSS 评分,实验室检查指标(总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、血肌酐、血尿酸、尿素氮)等。

1.3.2 血清 AAT、RANTES、Resistin 水平检测: 抗凝管收集 LAA 型 AIS 患者入院时和健康对照组体检时静脉血 3 ml,离心留取血清待测,使用上海酶研生物科

技有限公司提供的酶联免疫吸附法试剂盒(编号 EK-H10247、EK-H11666、EK-H10611)检测血清 AAT、RANTES、Resistin 水平。

1.3.3 随访:患者出院后通过门诊复查方式进行为期 90 d 的随访,使用 mRS 评分评估预后情况^[14],总分值 0~5 分,>2 分为预后不良、≤2 分为预后良好。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 28.0 和 MedCalc19.3 版本软件分析处理数据。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用χ²检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间与多组间比较采用 *t* 与 *F* 检验,组间两两比较采用 LSD 检验;偏态分布计量资料以 *M*(*Q*₁, *Q*₃)表示,2 组间比较采用 *U* 检验;多因素 Logistic 回归分析 LAA 型 AIS 患者预后影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 AAT、RANTES、Resistin 水平预测 LAA 型 AIS 患者预后的价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康对照组、AIS 组血清 AAT、RANTES、Resistin 水平比较 与健康对照组比较,AIS 组血清 AAT、RANTES、Resistin 水平升高(*P* < 0.01),见表 1。

2.2 血清 AAT、RANTES、Resistin 水平在不同病情 AIS 患者中比较 血清 AAT、RANTES、Resistin 水平在轻度亚组、中度亚组、重度亚组患者中依次升高(*P* 均 < 0.01),见表 2。

表 1 健康对照组、AIS 组血清 AAT、RANTES、Resistin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of serum AAT, RANTES, and Resistin levels in the healthy control group and AIS group

组别	例数	AAT(g/L)	RANTES(μg/L)	Resistin(μg/L)
健康对照组	84	2.92 ± 0.46	15.89 ± 4.45	18.91 ± 4.83
AIS 组	159	5.54 ± 1.38	35.50 ± 8.22	39.68 ± 10.11
<i>t</i> 值		16.897	20.334	17.775
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 血清 AAT、RANTES、Resistin 水平在不同病情 LAA 型 AIS 患者中比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum AAT, RANTES, and Resistin levels in patients with different conditions of LAA type AIS

组别	例数	AAT(g/L)	RANTES(μg/L)	Resistin(μg/L)
轻度亚组	31	3.76 ± 0.92	24.93 ± 3.94	26.42 ± 5.01
中度亚组	72	5.30 ± 0.80	34.63 ± 4.74	39.01 ± 5.07
重度亚组	56	6.83 ± 0.78	43.50 ± 3.99	49.22 ± 5.94
<i>F</i> 值		146.195	192.910	194.396
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同预后 LAA 型 AIS 患者临床资料比较 随访 90 d,LAA 型 AIS 患者 159 例中预后不良 61 例(38.36%)。与预后良好亚组比较,预后不良亚组年龄更大,糖尿病比例、入院时 NIHSS 评分和血清 AAT、RANTES、Resistin 水平更高(*P* < 0.05),其他资料 2 亚组比较差异无统计学意义(*P* > 0.05),见表 3。

表 3 预后不良亚组与预后良好亚组患者临床资料比较

Tab. 3 Comparison of clinical data between patients in the poor prognosis subgroup and good prognosis subgroups

项目		预后良好亚组(<i>n</i> = 98)	预后不良亚组(<i>n</i> = 61)	χ ² / <i>t</i> / <i>U</i> 值	<i>P</i> 值
性别[例(%)]	男	68(69.39)	40(65.57)	0.251	0.616
	女	30(30.61)	21(34.43)		
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)		61.51 ± 10.21	67.33 ± 8.38	3.735	<0.001
血管危险因素[例(%)]	饮酒	36(36.73)	23(37.70)	0.015	0.902
	吸烟	39(39.80)	27(44.26)	0.309	0.578
	心房颤动	5(5.10)	4(6.56)	0.001	0.973
	冠心病	8(8.16)	5(8.20)	0.000	1.000
	糖尿病	13(13.27)	18(29.51)	6.320	0.012
	高脂血症	42(42.86)	28(45.90)	0.141	0.707
	高血压	46(46.94)	38(62.30)	3.558	0.059
入院时 NIHSS 评分[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃)]		11.00(3.00, 20.00)	27.00(10.50, 31.00)	5.605	<0.001
实验室检查	TC($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	4.12 ± 0.81	4.29 ± 0.78	1.305	0.194
	TG[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃), μmol/L]	1.43(0.65, 2.40)	1.60(0.70, 2.80)	1.516	0.129
	HDL-C($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	1.11 ± 0.20	1.06 ± 0.32	1.213	0.227
	LDL-C($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	2.46 ± 0.69	2.59 ± 0.71	1.142	0.255
	SCr($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	75.33 ± 30.34	80.53 ± 33.64	1.008	0.315
	UA($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	274.36 ± 97.33	293.42 ± 99.07	1.193	0.235
	BUN($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	4.95 ± 1.75	5.26 ± 1.86	1.057	0.292
	AAT($\bar{x} \pm s$, g/L)	5.13 ± 1.10	6.20 ± 1.52	5.113	<0.001
	RANTES($\bar{x} \pm s$, μg/L)	32.71 ± 7.77	39.99 ± 6.86	6.002	<0.001
	Resistin($\bar{x} \pm s$, μg/L)	36.31 ± 9.21	45.08 ± 9.16	5.849	<0.001

2.4 影响 LAA 型 AIS 患者预后的多因素 Logistic 回归分析 以 LAA 型 AIS 患者预后(赋值:不良/良好 = 1/0) 为因变量 表 3 中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示: 年龄增加、合并糖尿病、入院时 NIHSS 评分增加、AAT 升高、RANTES 升高、Resistin 升高是影响 LAA 型 AIS 患者预后的独立危险因素($P < 0.05$) ,见表 4。

表 4 影响 LAA 型 AIS 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multifactorial Logistic regression analysis affecting the prognosis of patients with LAA type AIS

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄增加	0.075	0.029	6.921	0.009	1.078	1.019 ~ 1.141
合并糖尿病	1.020	0.516	3.916	0.048	2.774	1.010 ~ 7.622
NIHSS 评分增加	0.101	0.025	16.720	<0.001	1.106	1.054 ~ 1.160
AAT 升高	0.468	0.211	4.939	0.026	1.597	1.057 ~ 2.414
RANTES 升高	0.128	0.036	12.735	<0.001	1.136	1.059 ~ 1.219
Resistin 升高	0.093	0.030	9.683	0.002	1.097	1.035 ~ 1.163

2.5 血清 AAT、RANTES、Resistin 水平预测 LAA 型 AIS 患者预后不良的价值 绘制血清 AAT、RANTES、Resistin 水平单独与三者联合预测 LAA 型 AIS 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC)。结果显示: 血清 AAT、RANTES、Resistin 水平及三者联合预测 LAA 型 AIS 患者预后不良的 AUC 分别为 0.769、0.771、0.766、0.897,三者联合的 AUC 大于血清 AAT、RANTES、Resistin 水平单独预测($Z = 3.484, 3.416, 3.230$ P 均 = 0.001) ,见表 5、图 1。

表 5 血清 AAT、RANTES、Resistin 水平对 LAA 型 AIS 患者预后不良的预测价值

Tab. 5 Predictive value of serum AAT, RANTES, and Resistin levels for poor prognosis in patients with LAA-type AIS

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
AAT	>5.47 g/L	0.769	0.695 ~ 0.832	0.852	0.694	0.546
RANTES	>36.61 μ g/L	0.771	0.697 ~ 0.833	0.803	0.776	0.579
Resistin	>40.25 μ g/L	0.766	0.693 ~ 0.830	0.771	0.714	0.485
三者联合		0.897	0.839 ~ 0.940	0.918	0.776	0.694

3 讨论

AIS 是脑血管循环障碍引起脑血管堵塞或狭窄,使脑血管供血区域脑组织缺血、坏死而发生的突发局限性或弥漫性神经功能缺损疾病,LAA 型 AIS 是指颅内或外大动脉或其皮质分支因 AS 所致的 AIS,具有起病急、进展迅速和残疾、病死率高的特点^[13-44]。尽管静

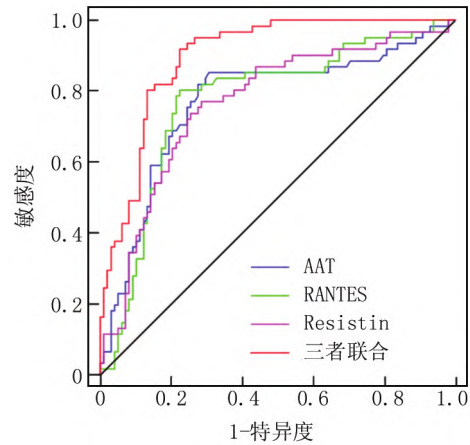


图 1 血清 AAT、RANTES、Resistin 水平预测 LAA 型 AIS 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curves of serum AAT, RANTES, and Resistin levels for predicting poor prognosis in patients with LAA-type AIS

脉溶栓对 LAA 型 AIS 有较好的效果,但并非所有患者均能在时间窗内入院或具备静脉溶栓条件,同时部分患者由于多种原因如血脑屏障损伤、缺血再灌注损伤、凝血功能紊乱等,可引起神经功能再次恶化,仍然面临较高的残疾和死亡风险^[15]。因此迫切需要寻找可靠的生物标志物,以及时、准确地评估 LAA 型 AIS 患者病情和预后。

AS 是 LAA 型 AIS 的重要病理特点,其过程涉及炎症反应、脂代谢紊乱、氧化应激、内皮细胞损伤等多种机制,其中炎症反应、氧化应激引起的血管内皮损伤是 AS 始动因素^[4]。AAT 是由肝脏合成和分泌的一种丝氨酸蛋白酶抑制剂,能通过减少中性粒细胞炎症介质释放和抑制核因子- κ B 信号通路活化而发挥抗炎作用,急性期 AAT 升高是对抗炎症反应的表现^[16]。AAT 能通过阻止炎症细胞损伤血管内皮和侵入斑块,从而发挥抗 AS 作用^[5]。在缺氧/复氧诱导人脐静脉内皮细胞损伤模型中,外源性 AAT 能以剂量依赖性方式对抗氧化应激,抑制内皮细胞损伤^[17]。富含 AAT 的高密度脂蛋白颗粒相比天然高密度脂蛋白颗粒能发挥更强的抗炎作用,这赋予了高密度脂蛋白更强的抗 AS 特性^[18]。最近一项前瞻性研究指出^[19],血清 AAT 水平与 LAA 型 AIS 患者动脉粥样硬化负荷呈正相关。然而关于其对 LAA 型 AIS 患者的意义尚未可知。本研究结果显示,LAA 型 AIS 患者血清 AAT 水平随着病情加重而进一步升高,并且会增加 LAA 型 AIS 患者预后不良风险。原因可能是 AAT 与冠状动脉狭窄程度呈正相关,因而影响 AIS 发生;且 AAT 作为急性期糖蛋白在炎症反应过程中升高,介导炎症反应过程,加重

患者血栓负荷和缺血后神经组织损伤,导致患者病情加重和预后不良^[20]。

趋化因子作为一类能使免疫细胞具备定向趋化功能的小细胞因子,参与 AIS 发生发展全过程^[21]。RANTES 是由活化的 T 细胞、上皮细胞等分泌的一种趋化因子,能通过结合其受体 C-C 基序趋化因子受体 1/3/4/5 等趋化免疫细胞至炎症反应部分,释放炎症介质促进炎症反应发展^[7]。高脂饮食喂养的小鼠模型中,RANTES 能趋化更多的中性粒细胞、巨噬细胞至主动脉部位,增强炎症反应促进 AS 病变发生^[22]。同时 RANTES 也能趋化单核细胞迁移至血管壁,损伤血管内皮以加速 AS 形成^[23]。有研究报道^[24],血清 RANTES 水平升高是脑动脉粥样硬化狭窄发生的独立危险因素。本研究结果显示,LAA 型 AIS 患者血清 RANTES 水平升高与病情加重有关,并且会增加患者预后不良风险。可能是 RANTES 升高能结合 C-C 基序趋化因子受体 1/3/4/5 通过炎症反应促进 AS 形成,进而加重脑组织缺血坏死程度,导致患者病情加重和预后不良;同时 RANTES 还能促进小胶质细胞、星形胶质细胞等神经细胞炎症介质释放,促使患者炎症反应加重,进而加重脑缺血后血脑屏障破坏,导致病情恶化和预后不良风险增加^[25]。

Resistin 是主要由单核细胞向巨噬细胞分化时表达的一种富含半胱氨酸分泌性蛋白,能通过增加单核细胞趋化蛋白 1、细胞间黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1 等促炎细胞因子表达参与炎症反应过程^[9]。在高脂喂养建立的蛋白 E 基因敲除小鼠 AS 模型中,下调 Resistin 能减轻炎症反应以抑制 AS 进展^[26]。同时 Resistin 还具有调节血管平滑肌细胞表型转换的作用,能通过诱导血管平滑肌细胞增殖和迁移促进 AS 发生^[27]。近期 Lee 等^[28]研究发现,AIS 患者血清 Resistin 水平升高,且相比其他 TOAST 亚型患者,LAA 型 AIS 患者血清 Resistin 水平更高。本研究结果显示,LAA 型 AIS 患者血清 Resistin 水平随着病情加重而升高,且与预后不良发生有关。原因可能是 Resistin 升高能上调促炎细胞因子,通过炎症反应和诱导血管平滑肌细胞表型转换促进 AS 发展,加重患者血栓负荷导致病情加重和预后不良。此外,作为诱导炎症反应的关键因子,Resistin 还能激活 Toll 样受体信号通路,增强神经系统炎症反应,加剧脑缺血后神经功能缺损,从而加重病情并影响预后^[29]。

本研究结果还发现,年龄增加、合并糖尿病、入院时 NIHSS 评分升高也是影响 LAA 型 AIS 患者预后的独立危险因素,考虑原因可能是年龄越大的患者可能

伴有多种基础疾病,加之脑血管功能更差,因此预后不良风险高;糖尿病可通过代谢紊乱引起炎症反应、氧化应激等加剧神经损伤,导致预后不良;NIHSS 评分升高反映神经功能缺损程度更严重,因此预后更差^[30]。最后本研究结果显示,血清 AAT 预测 LAA 型 AIS 患者预后不良的 AUC 为 0.769,血清 RANTES 预测的 AUC 为 0.771,血清 Resistin 预测的 AUC 为 0.766,AAT、RANTES、Resistin 联合预测 LAA 型 AIS 患者预后不良的 AUC 为 0.897,大于血清 AAT、RANTES、Resistin 水平单独预测。说明联合检测血清 AAT、RANTES、Resistin 水平能进一步提升其预测价值。

综上所述,LAA 型 AIS 患者血清 AAT、RANTES、Resistin 水平升高与病情加重密切相关,并且是影响 LAA 型 AIS 患者预后的独立危险因素,血清 AAT、RANTES、Resistin 水平联合检测对 LAA 型 AIS 患者预后不良的预测价值较高。本研究存在以下不足之处:(1)影响 LAA 型 AIS 患者预后的因素复杂,本研究选择的因素可能存在一定局限性,且本研究属于单次检测,未考虑 LAA 型 AIS 患者进展和治疗过程中血清 AAT、RANTES、Resistin 水平的动态变化,期待未来纳入更多因素,完善检测时间节点,进一步加以分析。(2)本研究属于单中心研究,样本来源单一,且样本量不大,随访时间较短,可能存在选择偏倚,期待未来能够有大样本量、多中心的真实世界研究及更长的随访时间以进一步验证。(3)本研究仅探究了血清 AAT、RANTES、Resistin 水平与 LAA 型 AIS 患者病情及预后的关系,其具体作用机制还需更多临床和基础实验进一步阐明。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张菲菲:提出研究思路,实施研究过程,论文撰写和修改;赵佳庆:实施研究过程,资料搜集整理;张海刚、燕斌:数据收集和统计学分析;张东亚:设计研究方案,论文审核

参考文献

- [1] 中国卒中学会,中国卒中学会神经介入分会,中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组.急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2023 [J].中国卒中杂志,2023,18(6):684-711. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.06.010.
- [2] 中国心血管健康与疾病报告编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2022》概要 [J].中国介入心脏病学杂志,2023,31(7):485-508. DOI: 10.3969/j.issn.1004-8812.2023.07.002.
- [3] 赵洁,朱晓岩,张萌,等.血清尿酸/白蛋白比值与大动脉粥样硬化性卒中及其严重程度和短期转归的相关性 [J].国际脑血管病杂志,2023,31(5):332-338. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2023.05.003.
- [4] Jebari-Benslaïman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Patho-

- physiology of atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci* 2022 23(6):3346. DOI: 10.3390/ijms23063346.
- [5] 谭迎, 钟建开. α 1-抗胰蛋白酶与动脉粥样硬化及冠心病关系的研究进展[J]. *山东医药* 2018 58(17):94-97. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.17.030.
- [6] Liu Q ,Cui P ,Zheng K ,et al. SERPINA1 gene expression in whole blood links the rs6647 variant G allele to an increased risk of large artery atherosclerotic stroke [J]. *FASEB J* ,2020 ,34(8):10107-10116. DOI: 10.1096/fj.201903197R.
- [7] Bakogiannis C ,Sachse M ,Stamatelopoulos K ,et al. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis[J]. *Cytokine* 2019 ,122:154157. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.09.013.
- [8] 郑迎辉, 程光存, 徐琪, 等. 血清 T 细胞激活性低分泌因子、补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 1、中性粒细胞防御素 1-3 在冠状动脉粥样硬化性心脏病中表达及意义[J]. *临床军医杂志* 2021 ,49(10):1157-1159. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2021.10.26.
- [9] Zhou L ,Li JY ,He PP ,et al. Resistin: Potential biomarker and therapeutic target in atherosclerosis [J]. *Clin Chim Acta* ,2021 512:84-91. DOI: 10.1016/j.cca.2020.11.010.
- [10] 王洪科, 尹刘杰, 李明哲. 血浆 Lp-PLA2、抵抗素、脂联素水平对急性缺血性脑卒中病人溶栓后出血转化的预测价值[J]. *中西医结合心脑血管病杂志* 2022 20(10):1875-1878. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2022.10.036.
- [11] Kwah LK ,Diong J. National institutes of health stroke scale (NIH-SS) [J]. *J Physiother* ,2014 ,60(1):61. DOI: 10.1016/j.jphys.2013.12.012.
- [12] 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.
- [13] 季一飞, 余静梅. 不同 TOAST 分型急性缺血性脑卒中诊疗指南及专家共识解读[J]. *西部医学* 2022 34(11):1565-1570. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.11.002.
- [14] 刘娜, 任建发, 邱卫英, 等. 大动脉粥样硬化型急性脑梗死患者预后相关危险因素研究[J]. *中国综合临床* 2022 38(6):521-526. DOI: 10.3760/cma.j.cn101721-20220801-000329.
- [15] 国家神经系统疾病医疗质量控制中心, 中国卒中学会. 急性缺血性卒中再灌注治疗医疗质量评价与改进专家建议[J]. *中国卒中杂志* 2021 16(7):705-715. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2021.07.012.
- [16] Sun R ,Xu Z ,Zhu C ,et al. Alpha-1 antitrypsin in autoimmune diseases: Roles and therapeutic prospects [J]. *Int Immunopharmacol* ,2022 110:109001. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.109001.
- [17] Feng Y ,Hu L ,Xu Q ,et al. Cytoprotective role of alpha-1 antitrypsin in vascular endothelial cell under hypoxia/reoxygenation condition [J]. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015 66(1):96-107. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000250.
- [18] Segal L ,Lewis EC. The lipid ties of α 1-antitrypsin: Structural and functional aspects [J]. *Cell Immunol* ,2022 375:104528. DOI: 10.1016/j.cellimm.2022.104528.
- [19] Mahta A ,Yaghi S ,Reznik ME ,et al. Serum alpha-1 antitrypsin in acute ischemic stroke: A prospective pilot study [J]. *J Clin Neurosci* ,2020 76:20-24. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.04.074.
- [20] 吴成鑫, 郝颖颖, 吴婷婷, 等. α 1-抗胰蛋白酶在心血管疾病中的研究进展[J]. *中国心血管病研究* 2023 21(1):67-71. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2023.01.013.
- [21] 周抒阳, 孙健淇, 付旭阳, 等. 缺血性脑卒中与趋化因子的研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志* 2023 25(4):443-445. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2023.04.027.
- [22] Blin MG ,Bachelier R ,Fallague K ,et al. CD146 deficiency promotes plaque formation in a mouse model of atherosclerosis by enhancing RANTES secretion and leukocyte recruitment [J]. *J Mol Cell Cardiol* 2019 130:76-87. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.03.017.
- [23] Jongstra-Bilen J ,Tai K ,Althagafi MG ,et al. Role of myeloid-derived chemokine CCL5/RANTES at an early stage of atherosclerosis [J]. *J Mol Cell Cardiol* 2021 156:69-78. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2021.03.010.
- [24] Guo Y ,Kong Q ,Zhang Y ,et al. Elevated RANTES levels are associated with increased risk of cerebral atherosclerotic stenosis [J]. *BMC Neurol* 2023 23(1):39. DOI: 10.1186/s12883-023-03079-9.
- [25] Lin J ,Xu Y ,Guo P ,et al. CCL5/CCR5-mediated peripheral inflammation exacerbates blood-brain barrier disruption after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *J Transl Med* 2023 21(1):196. DOI: 10.1186/s12967-023-04044-3.
- [26] 邓国雄, 韦金儒, 陈梅香. 艾塞那肽对 ApoE-/-小鼠动脉粥样硬化血清抵抗素的影响[J]. *中国医药导报* 2019 16(13):4-7, 11.
- [27] Heun Y ,Graff P ,Lagara A ,et al. The GEF cytohesin-2/ARNO mediates resistin induced phenotypic switching in vascular smooth muscle cells [J]. *Sci Rep* 2020 10(1):3672. DOI: 10.1038/s41598-020-60446-z.
- [28] Lee KO ,Lee KY ,Lee CY ,et al. High serum levels of resistin is associated with acute cerebral infarction [J]. *Neurologist* 2021 27(2):41-45. DOI: 10.1097/NRL.0000000000000362.
- [29] Miao J ,Benomar Y ,Al Rifai S ,et al. Resistin inhibits neuronal autophagy through Toll-like receptor 4 [J]. *J Endocrinol* 2018 238(1):77-89. DOI: 10.1530/JOE-18-0096.
- [30] 张穿洋, 朱文莉, 李晓冉, 等. 急性脑卒中预后预测模型: 机器学习与传统回归模型比较 [J]. *中国 CT 和 MRI 杂志* 2023 21(7):24-26. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2023.07.008.

(收稿日期: 2023 - 11 - 27)