

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.05.007

论著·临床

# 血清 HMGA2、P-gp 与老年进展性脑梗死患者预后相关研究

孙一鸣, 王翠, 尹文超, 徐晓琳, 付煜颖



基金项目: 辽宁省自然科学基金资助项目(2020-ZD-231)

作者单位: 116033 辽宁省大连市中心医院神经内科

通信作者: 王翠, E-mail: 1902579879@qq.com

**【摘要】目的** 探讨血清高迁移率族蛋白 A2(HMGA2)、P-糖蛋白(P-gp)在老年进展性脑梗死患者中的表达水平及其与预后的关系。**方法** 收集 2020 年 2 月—2023 年 2 月大连市中心医院神经内科收治老年进展性脑梗死患者 67 例为进展组,老年非进展性脑梗死患者 79 例为非进展组;进展组根据治疗后 3 个月神经功能恢复情况分为预后良好亚组( $n=39$ , mRS 评分 0~2 分)和预后不良亚组( $n=28$ , mRS 评分 3~6 分)。采用酶联免疫吸附法检测血清 HMGA2、P-gp 水平, Pearson 积矩相关分析血清 HMGA2、P-gp 与 NIHSS 评分的关系, Logistic 回归分析进展性脑梗死患者预后不良的影响因素, 受试者工作特征曲线(ROC)评估血清 HMGA2、P-gp 对预后不良的预测价值。**结果** 进展组血清 HMGA2、P-gp 水平及 NIHSS 评分高于非进展组( $t/P=13.672/ <0.001$ ,  $8.095/ <0.001$ ,  $8.226/ <0.001$ )。进展性脑梗死患者血清 HMGA2、P-gp 与 NIHSS 评分均呈正相关( $r/P=0.732/ <0.001$ ,  $0.708/ <0.001$ ); 预后不良亚组患者年龄大于预后良好亚组, 血清 HMGA2、P-gp 水平及 NIHSS 评分高于预后良好亚组( $t/P=5.092/ <0.001$ ,  $5.103/ <0.001$ ,  $4.449/ <0.001$ ,  $2.357/0.021$ )。多因素 Logistic 回归结果显示, 高龄和血清 HMGA2、P-gp 水平及 NIHSS 评分升高是进展性脑梗死患者预后不良独立危险因素[ $OR(95\% CI)=1.429(1.093 \sim 1.869)$ ,  $1.288(1.082 \sim 1.533)$ ,  $1.586(1.161 \sim 2.165)$ ,  $1.483(1.120 \sim 1.963)$ ]; 血清 HMGA2、P-gp 及二者联合预测进展性脑梗死患者预后不良的 AUC 分别为 0.738、0.740、0.895, 二者联合优于各自单独预测效能( $Z/P=2.031/0.002$ ,  $2.006/0.003$ )。**结论** 血清 HMGA2、P-gp 在老年进展性脑梗死患者中异常升高, 并与病情严重程度以及预后不良有关, 早期联合检测两项指标可预测患者预后不良风险发生。

**【关键词】** 进展性脑梗死; 高迁移率族蛋白 A2; P-糖蛋白; 神经功能缺损评分; 预后; 老年人**【中图分类号】** R743.33 **【文献标识码】** A

## Study on the association of serum HMGA2, P-gp with prognosis in elderly patients with progressive cerebral infarction

Sun Yiming, Wang Cui, Yin Wenchao, Xu Xiaolin, Fu Yuying. Department of Neurology, Dalian Central Hospital, Liaoning Province, Dalian 116033, China

Funding program: Liaoning Provincial Natural Science Foundation (2020-ZD-231)

Corresponding author: Wang Cui, E-mail: 1902579879@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression levels of serum high mobility group protein A2 (HMGA2) and P-glycoprotein (P-gp) in elderly patients with progressive cerebral infarction and their relationship with prognosis. **Methods**

A total of 67 elderly patients with progressive cerebral infarction and 79 elderly patients with non-progressive cerebral infarction admitted to the Department of Neurology of Dalian Central Hospital from February 2020 to February 2023 were selected as the progressive group and the non-progressive group, respectively. According to the neurological recovery at 3 months after treatment, the progressive group was divided into good prognosis subgroup ( $n=39$ , mRS Score 0-2) and poor prognosis subgroup ( $n=28$ , mRS Score 3-6). Serum HMGA2 and P-gp levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson product-moment correlation analysis was used to analyze the relationship between serum HMGA2, P-gp and NIHSS score. Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in patients with progressive cerebral infarction. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum HMGA2 and P-gp for poor prognosis. **Results** The levels of serum HMGA2 and P-gp and NIHSS score in the progression group were higher than those in the non-progression group ( $t/P=13.672/ <0.001$ ,  $8.095/ <0.001$ ,

8.226/ $<0.001$ ).The serum levels of HMGA2 and P-gp were positively correlated with NIHSS score in patients with progressive cerebral infarction ( $r/P=0.732/ $<0.001$ , 0.708/ $<0.001$ ).The patients in the poor prognosis subgroup were older than those in the good prognosis subgroup, and the serum HMGA2 and P-gp levels and NIHSS condition were higher than those in the good prognosis subgroup ( $t/P=5.092/ $<0.001$ , 5.103/ $<0.001$ , 4.449/ $<0.001$ , 2.357/0.021). Multivariate logistic regression analysis showed that, advanced age, elevated serum HMGA2, P-gp levels and NIHSS score were independent risk factors for poor prognosis in patients with progressive cerebral infarction[  $OR(95\% CI)=1.429 (1.093 - 1.869)$ , 1.288 (1.082 - 1.533); 1.586 (1.161 - 2.165), 1.483 (1.120 - 1.963)]; The AUC of serum HMGA2, P-gp and their combination in predicting poor prognosis of patients with progressive cerebral infarction were 0.738, 0.740 and 0.895, respectively, and the combination of HMGA2 and P-gp was better than each of them alone ( $Z=2.031, 2.006, P=0.002, 0.003$ ).**Conclusion** Serum HMGA2 and P-gp levels are abnormally elevated in elderly patients with progressive cerebral infarction, and are related to the severity of the disease and poor prognosis. Early combined detection of the two indicators can predict the risk of poor prognosis in patients, so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment.$$

**【Key words】** Progressive cerebral infarction; High mobility group protein A2; P-glycoprotein; NIHSS score; Prognosis; Elderly

进展性脑梗死是脑梗死发生后局限性脑缺血及神经功能缺损症状渐进式发展且病情持续加重的过程,致残致死率高、预后差<sup>[1-3]</sup>。早期预测并制定针对性干预措施,可控制疾病进展,改善预后。高迁移率族蛋白 A2(high mobility group protein A2, HMGA2)是一种结构性转录因子,参与细胞生长、增殖和分化等过程,在正常人体中不表达或呈低水平表达,异常表达可激活炎性细胞释放促炎因子,诱发并放大炎性反应,介导动脉粥样硬化性心脏病等炎性疾病发生发展<sup>[4]</sup>。自发性脑出血患者 HMGA2 表达上调并与病情严重性及预后相关<sup>[5]</sup>。P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)广泛存在于人体多个器官组织,通过调控炎性反应中内皮细胞、中性粒细胞与血小板之间黏附而参与炎性反应<sup>[6]</sup>。P-gp 还存在于脑内血脑屏障毛细血管内皮细胞中,在癫痫及脑缺血患者中表达上调<sup>[7-8]</sup>。本研究旨在探讨血清 HMGA2 和 P-gp 在老年进展性脑梗死患者中的表达及其与预后不良的关系,报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 收集 2020 年 2 月—2023 年 2 月大连市中心医院神经内科收治老年进展性脑梗死患者 67 例作为进展组,并选择医院同期收治的老年非进展性脑梗死患者 79 例为非进展组。所有患者均经头颅 CT 或 MR 等影像学检查确诊,并符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[9]</sup> 诊断标准。进展性脑梗死诊断标准<sup>[10]</sup>:急性脑梗死发病后 3 d 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分较发病后 1 d 升高 $\geq 2$ 分;非进展性脑梗死诊断标准:发病后 3 d 与发病后 1 d 的 NIHSS 评分相比升高 $< 2$ 分。进展组与非进展组性别、年龄、体质指数等比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(20191206004),

患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患者年龄 $\geq 60$ 岁;②首次发病且发病至入院时间 $< 24$ h;③患者入院后均接受急性脑梗死的规范性治疗;④患者临床病历资料完整,且出院后均完成定期随访。(2)排除标准:①心脏功能不全及肝、肾功能不全者;②急、慢性炎性反应性疾病及自身免疫性疾病患者;③代谢紊乱、充血性心力衰竭、心肌梗死等诱发的进展性脑梗死患者;④梗死后脑出血、出血性脑梗死、腔隙性脑梗死以及无症状性脑出血患者;⑤近 3 个月内有脑外伤史患者;⑥其他脑部疾病患者;⑦恶性肿瘤及精神疾病患者;⑧患者治疗过程中病情突然加重或中途死亡患者;⑨其他研究者认为需要排除的对象。

## 1.3 观测指标与方法

**1.3.1 血清 HMGA2、P-gp 水平检测:**采集患者清晨空腹肘静脉血 4 ml 并在室温下静置 1 h,离心留取血清并保存在 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 HMGA2、P-gp 水平,检测仪器为美国赛默飞公司的 Varioskan LUX 多功能酶标仪, HMGA2 试剂盒由南京诺唯赞医疗科技有限公司提供, P-gp 试剂盒购自于上海生物科技有限公司。

**1.3.2 神经功能评估:**采用 NIHSS 评估患者入院时的神经功能受损情况,量表总分为 42 分,得分越高则神经功能受损越严重<sup>[11]</sup>。

**1.3.3 随访及预后评估:**所有患者均进行定期随访,随访方式包括门诊和电话随访,自发病之日算起,所有患者至少随访到发病后 90 d,采用改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)<sup>[12]</sup>评估患者发病后 90 d 神经功能恢复情况。mRS 总分为 6 分,0~2 分为预后良好,3~6 分为预后不良。

表 1 进展组和非进展组脑梗死患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between progressive and non progressive stroke patients

项 目		非进展组 (n = 79)	进展组 (n = 67)	t/χ <sup>2</sup> 值	P 值
性别 [例 (%) ]	男	51 (64.56)	37 (55.22)	1.319	0.251
	女	28 (35.44)	30 (44.78)		
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		65.97 ± 7.85	67.23 ± 8.16	0.952	0.344
体质量指数 ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )		23.01 ± 3.34	23.65 ± 2.87	1.239	0.221
发病至入院时间 ( $\bar{x} \pm s$ , h)		7.10 ± 1.52	7.23 ± 1.64	0.503	0.620
高血压史 [例 (%) ]		30 (37.97)	35 (52.24)	2.986	0.084
高血脂史 [例 (%) ]		12 (15.19)	17 (25.37)	2.361	0.124
吸烟史 [例 (%) ]		34 (43.04)	31 (46.27)	0.152	0.696
饮酒史 [例 (%) ]		39 (49.37)	37 (55.22)	0.503	0.480
脑梗死家族遗传史 [例 (%) ]		7 ( 8.86)	3 ( 4.48)	-	0.344 *
梗死部位 [例 (%) ]	基底核	38 (48.10)	29 (43.28)	1.767	0.413
	丘脑	29 (36.71)	22 (32.84)		
	脑叶	12 (15.19)	16 (23.88)		
诱因 [例 (%) ]	大动脉粥样硬化性	37 (46.84)	39 (58.21)	1.908	0.592
	小动脉闭塞性	12 (15.19)	8 (10.13)		
	心源性栓塞性	25 (31.65)	17 (25.37)		
	脑分水岭	5 ( 6.33)	3 ( 4.48)		
并发症 [例 (%) ]	脑水肿	4 ( 5.06)	4 ( 5.97)	-	1.000 *
	脑疝	0	2 ( 2.99)	-	0.209 *

注: \* 采用 Fisher 确切概率法检验。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件统计分析数据。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  描述,比较采用成组 *t* 检验;计量资料以频数或率 (%) 描述,比较采用  $\chi^2$  检验;Pearson 积矩相关分析血清 HMGA2、P-gp 与 NIHSS 评分的关系;多因素 Logistic 回归分析预后不良影响因素;受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 HMGA2、P-gp 对预后不良的预测价值。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 2 组血清 HMGA2、P-gp 水平及 NIHSS 评分比较

进展组血清 HMGA2、P-gp 水平及 NIHSS 评分高于非进展组 (*P* < 0.01),见表 2。

表 2 进展组和非进展组脑梗死患者血清 HMGA2、P-gp 水平及 NIHSS 评分比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 2 Comparison of serum HMGA2, P-gp levels, and NIHSS scores between progressive and non progressive stroke patients

组 别	例数	HMGA2 (μg/L)	P-gp (μg/L)	NIHSS 评分 (分)
非进展组	79	2.38 ± 1.03	12.19 ± 4.60	3.56 ± 1.95
进展组	67	4.96 ± 1.25	18.76 ± 5.21	6.39 ± 2.21
<i>t</i> 值		13.672	8.095	8.226
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

### 2.2 进展组脑梗死患者血清 HMGA2、P-gp 与 NIHSS

评分的关系 Pearson 积矩相关结果显示,进展组患者血清 HMGA2、P-gp 与 NIHSS 评分均呈显著正相关 (*r* = 0.732, 0.708, *P* 均 < 0.001)。

2.3 进展组脑梗死不同预后患者临床特点比较 随访 90 d,根据 mRS 评分将进展性脑梗死患者分为预后良好亚组 (*n* = 41) 和预后不良亚组 (*n* = 26)。预后不良亚组患者年龄大于预后良好亚组,血清 HMGA2、P-gp 水平及 NIHSS 评分高于预后良好亚组 (*P* < 0.01),其他资料 2 组比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05),见表 3。

2.4 老年进展性脑梗死患者预后不良多因素 Logistic 回归分析 以老年进展性脑梗死患者预后为结局变量 (预后不良 = 1, 预后良好 = 0),以年龄 (连续变量)、NIHSS 评分 (连续变量)、血清 HMGA2 (连续变量)、血清 P-gp (连续变量) 为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:高龄和血清 HMGA2、P-gp 高水平及 NIHSS 评分升高是老年进展性脑梗死患者预后不良的独立危险因素 (*P* < 0.05),见表 4。

2.5 血清 HMGA2、P-gp 对老年进展性脑梗死患者预后不良的预测价值 绘制血清 HMGA2、P-gp 对老年进展性脑梗死患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:血清 HMGA2、P-gp 及二者联合预测老年进展性脑梗死患者预后不良的 AUC 分别为 0.738、0.740、0.895,二者联合优于各自单独预测效能 (*Z/P* = 2.031/0.002, 2.006/0.003),见表 5 和图 1。

表 3 进展组脑梗死不同预后患者临床特点比较

Tab. 3 Comparison of clinical characteristics of patients with different prognoses of progressive cerebral infarction

项目		预后良好亚组 (n=41)	预后不良亚组 (n=26)	$t/\chi^2$ 值	P 值
性别 [例 (%)]	男	20 (48.78)	17 (65.38)	1.774	0.183
	女	21 (51.22)	9 (34.62)		
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)		65.28 $\pm$ 4.39	71.26 $\pm$ 5.13	5.092	<0.001
体质量指数 ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )		23.49 $\pm$ 2.87	23.90 $\pm$ 3.11	0.556	0.583
发病至入院时间 ( $\bar{x} \pm s$ , h)		7.18 $\pm$ 1.45	7.39 $\pm$ 1.58	0.569	0.579
高血压 [例 (%)]		20 (48.78)	15 (57.69)	0.507	0.477
高血脂史 [例 (%)]		8 (19.51)	9 (34.62)	1.918	0.166
吸烟史 [例 (%)]		17 (41.46)	14 (53.85)	0.983	0.322
饮酒史 [例 (%)]		19 (46.34)	18 (69.23)	3.372	0.066
脑梗死家族史 [例 (%)]		1 (2.44)	2 (7.69)	-	0.555*
梗死部位 [例 (%)]	基底核	17 (41.46)	12 (46.15)	0.698	0.705
	丘脑	15 (36.59)	7 (26.92)		
	脑叶	9 (21.95)	7 (26.92)		
	脑干	4 (9.76)	4 (15.38)		
诱因 [例 (%)]	大动脉粥样硬化性	20 (48.78)	19 (73.08)	-	0.255*
	小动脉闭塞性	6 (14.63)	2 (7.69)		
	心源性栓塞性	13 (31.71)	4 (15.38)		
	脑分水岭	2 (4.88)	1 (3.85)		
并发症 [例 (%)]	脑水肿	1 (2.44)	3 (11.54)	-	0.291*
	脑疝	0	2 (7.69)		
FPG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		6.15 $\pm$ 0.83	6.18 $\pm$ 0.82	0.229	0.827
TC ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		3.13 $\pm$ 0.60	3.20 $\pm$ 0.56	0.145	0.885
TG ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		1.45 $\pm$ 0.49	1.39 $\pm$ 0.52	0.483	0.635
HDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		1.61 $\pm$ 0.25	1.57 $\pm$ 0.28	0.617	0.545
LDL-C ( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)		2.30 $\pm$ 0.51	2.34 $\pm$ 0.46	0.328	0.746
NIHSS 评分 ( $\bar{x} \pm s$ , 分)		5.87 $\pm$ 2.08	7.21 $\pm$ 2.54	2.357	0.021
HMG A2 ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ g/L)		4.18 $\pm$ 1.16	5.73 $\pm$ 1.29	5.103	<0.001
P-gp ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu$ g/L)		15.83 $\pm$ 4.64	21.06 $\pm$ 4.79	4.449	<0.001

注: \* 采用 Fisher 确切概率法检验。

表 4 老年进展性脑梗死患者预后不良多因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Multivariate Logistic regression analysis of poor prognosis in elderly patients with progressive cerebral infarction

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
高龄	0.357	0.137	6.790	0.008	1.429	1.093 ~ 1.869
NIHSS 高	0.253	0.089	8.081	0.001	1.288	1.082 ~ 1.533
HMG A2 高	0.461	0.159	8.406	0.001	1.586	1.161 ~ 2.165
P-gp 高	0.394	0.143	7.591	0.003	1.483	1.120 ~ 1.963

表 5 血清 HMG A2、P-gp 对老年进展性脑梗死患者预后不良的预测价值

Tab. 5 The predictive value of serum HMG A2 and P-gp for poor prognosis in elderly patients with progressive cerebral infarction

指标	cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
HMG A2	5.02 $\mu$ g/L	0.738	0.672 ~ 0.801	0.745	0.651	0.396
P-gp	18.93 $\mu$ g/L	0.740	0.681 ~ 0.817	0.671	0.745	0.416
二者联合		0.895	0.832 ~ 0.953	0.913	0.839	0.752

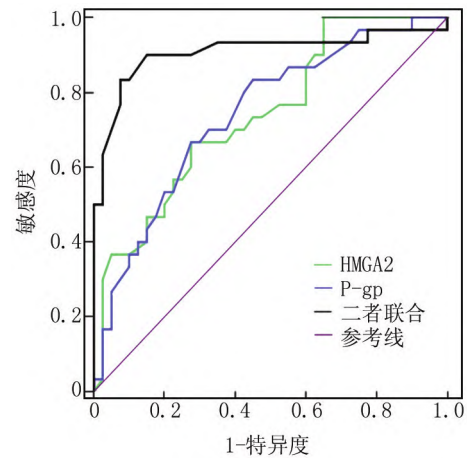


图 1 血清 HMG A2、P-gp 预测老年进展性脑梗死患者预后不良的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of serum HMG A2 and P-gp predicting poor prognosis in elderly patients with progressive cerebral infarction

### 3 讨论

急性脑梗死是常见的致残致死性疾病,好发于高血压人群,而我国有将近 3 亿老年人,其中 50% 以上的老年人都罹患高血压,急性脑梗死患病人群基数庞大。1/3 的急性脑梗死经治疗后病情仍会进展,最后发展为进展性脑梗死,老年急性脑梗死因年龄较大,出现进展性脑梗死比例更高<sup>[13]</sup>。老年进展性脑梗死患者预后差,严重者甚至危及患者生命。寻找敏感度高、特异度好的血液指标辅助临床早期识别预后不良的老年进展性脑梗死患者,对指导临床及时制定精准干预措施和改善预后有较高价值。

HMGA2 是高迁移率蛋白超家族成员,编码基因位于人第 12 号染色体,由 109 个氨基酸残基组成,分子量约为 20 kDa。HMGA2 广泛表达于胚胎细胞,正常成人成熟细胞中不表达或呈低水平表达,过度表达时往往提示机体存在病变。HMGA2 表达上调可促进恶性肿瘤细胞的增殖、分化、生长以及侵袭转移等,并参与调控动脉粥样硬化和糖尿病等疾病的发生发展<sup>[14]</sup>。李长宝等<sup>[5]</sup>研究显示, HMGA2 具有促炎作用,通过激活炎性细胞大量释放炎性因子加重自发性脑出血患者脑组织损伤,而靶向抑制 HMGA2 表达可抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白介素-6 的表达,减轻脑出血患者继发性脑损伤。Huang 等<sup>[15]</sup>对脑梗死大鼠模型研究发现, HMGA2 可激活 Toll 样受体 4 (TLR4)/核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路而促进大鼠脑损伤。本研究发现 HMGA2 异常表达参与急性脑梗死发生过程,并在进展性脑梗死中表达上调尤为突出,可能与急性脑梗死发生后大量炎性因子释放诱发炎性反应,刺激机体产生 HMGA2,加重炎性反应并引发炎性级联反应促进病情持续恶化和进展有关<sup>[16-17]</sup>。本研究还发现, HMGA2 与 NIHSS 评分呈正相关,提示 HMGA2 可作为辅助评估进展性脑梗死患者脑损伤病情严重程度的指标。

P-gp 是由 1 280 个氨基酸组成的相对分子量为 170 kD 的高糖基化单链跨膜糖蛋白,主要表达于大脑血脑屏障的毛细血管内皮细胞中,正常生理状态下,将细胞内的代谢废物和外来化学物质排出到细胞外以维持脑组织微环境稳态<sup>[18]</sup>。癫痫状态下脑组织微血管内皮细胞中 P-gp 呈高水平表达<sup>[19]</sup>。研究发现<sup>[20]</sup>,大脑中动脉永久闭塞模型大鼠脑缺血 30 min 后,脑皮质血脑屏障中 P-gp 大量表达,可能与脑缺血后脑细胞中代谢废物含量剧增,启动了机体的保护性代偿机制, P-gp 表达上调以将代谢废物排出细胞外有关。此外,有研究显示 P-gp 还参与了阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病的发生发展,但是其在急性脑梗死发

病过程中的临床意义尚不明确。Wang 等<sup>[21]</sup>发现,缺血性脑卒中发生后,高迁移率族蛋白 A1 (HMGA1) 通过激活肿瘤坏死因子- $\alpha$  和 NF- $\kappa$ B 上调血脑屏障中 P-gp 表达。本研究结果显示 P-gp 参与急性脑梗死发生过程,并且与神经损伤密切相关,脑梗死破坏血脑屏障,脑血管内皮细胞内大量 P-gp 释放入血,进而导致外周循环中 P-gp 水平升高,而急性脑梗死病情越重的患者血脑屏障破坏越严重,脑血管细胞损伤也越严重,释放入血的 P-gp 水平会越高。此外,急性脑梗死过程中大量炎性反应细胞释放白介素-6 等促炎细胞因子刺激机体分泌 HMGA1,导致肿瘤坏死因子- $\alpha$  和 NF- $\kappa$ B 过表达,也会促进 P-gp 表达。

校正混杂因素后发现,血清 HMGA2、P-gp 水平升高是老年进展性脑梗死患者预后不良的危险因素,可能是因为 HMGA2、P-gp 表达上调预示着进展性脑梗死患者神经损害不断加重,病情越严重的患者预后越差。绘制 ROC 曲线结果显示,血清 HMGA2、P-gp 可预测老年进展性脑梗死患者预后不良,并且两指标联合构建的预测模型能明显提高对预后不良的预测价值,表明通过监测血清 HMGA2、P-gp,可以辅助临床早期预测进展性脑梗死患者预后不良发生风险,进而制定针对性干预措施提高治疗效果,改善预后。

综上所述,进展性脑梗死患者血清 HMGA2、P-gp 表达上调,两指标与病情和预后有关,早期联合检测可预测患者预后不良发生风险。本研究属于单中心的小样本研究,所得结果需进一步通过多中心、前瞻性队列研究进一步检验。

**利益冲突:**所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

孙一鸣:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王翠:提出研究思路,搜集、分析试验数据,论文审核;尹文超:实施研究过程,进行统计学分析;徐晓琳:资料搜集整理,论文修改;付煜颖:参与论文撰写、修改

**参考文献**

- [1] Wang Y, Wang Y, Du L, et al. Risk factors, recurrence and short-term outcomes for progressive cerebral infarction: A retrospective study [J]. *Neurol India*, 2021, 69 (6): 1675-1681. DOI: 10. 4103/0028-3886. 333493.
- [2] 李博,李飞,冯秀龙,等.进展性脑梗死与头颈 CT 血管成像血管狭窄及斑块特征的相关性研究[J]. *实用放射学杂志*, 2022, 38 (1): 14-17, 46. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002-1671. 2022. 01. 004.
- [3] 杨隽,杨中杰.早期进展性脑梗死预后的临床研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22 (24): 2739-2744. DOI: 10. 12083/SYSJ. 2019. 24. 444.
- [4] 蔡珠兰,吴青青,刘晨,等.高迁移率族蛋白 A2 加重脂多糖诱导的内皮细胞损伤[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23 (7):

- 759-762. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2021.07.023.
- [5] 李长宝,刘磊,宋保新,等.自发性脑出血患者血清 miR-143 和 HMGA2 表达水平与预后的预测价值研究[J].现代检验医学杂志,2023,38(2):69-74. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.02.013.
- [6] Ahmed Juvala II, Abdul Hamid AA, Abd Halim KB, et al. P-glycoprotein; New insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease [J]. Heliyon, 2022, 8(6): e09777. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09777.
- [7] 王德秀,王玉良. P-糖蛋白在脑损伤疾病中表达变化的研究进展[J].基础医学与临床,2015,35(10):1397-1400. DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2015.10.020.
- [8] 李晓晖,白如冰,王艳霞,等.脑缺血急性期神经元上 P-糖蛋白的过表达调控机制的研究[J].中国临床药理学杂志,2023,39(9):1242-1246. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2023.09.006.
- [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] Eskioglu E, Huchmandzadeh Millotte M, Amiguet M, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Zero Strokes [J]. Stroke, 2018, 49(12):3057-3059. DOI:10.1161/STROKEAHA.118.022517.
- [11] Garavelli F, Ghelfi AM, Kilstein JG. Usefulness of NIHSS score as a predictor of non-neurological in-hospital complications in stroke [J]. Med Clin (Barc), 2021, 157(9):434-437. DOI:10.1016/j.medcli.2020.07.034.
- [12] ElHabr AK, Katz JM, Wang J, et al. Predicting 90-day modified rankin scale score with discharge information in acute ischaemic stroke patients following treatment [J]. BMJ Neurol Open, 2021, 3(1): e000177. DOI:10.1136/bmjno-2021-000177.
- [13] Zhao M, Zhang L, Wang Z, et al. Dynamic analysis of blood pressure changes in progressive cerebral infarction [J]. Int Health, 2015, 7(4):293-297. DOI:10.1093/inthealth/ihu087.
- [14] Zhang S, Mo Q, Wang X. Oncological role of HMGA2 (Review) [J]. Int J Oncol, 2019, 55(4):775-788. DOI:10.3892/ijo.2019.4856.
- [15] Huang S, Hong Z, Zhang L, et al. HMGA2 promotes brain injury in rats with cerebral infarction by activating TLR4/NF-κB signaling pathway [J]. Mediators Inflamm, 2022, 2022:1376959. DOI:10.1155/2022/136959.
- [16] 王婧,陈蕾,王俊力,等.多模态监测对急性脑梗死患者脑颈血流动力学及神经功能预后的评估[J].疑难病杂志,2022,21(11):1129-1134. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.003.
- [17] 晏立娜,李佳艳,陈奕菲,等.血清 IL-6、SDF-1 水平与急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓治疗短期预后的相关性[J].疑难病杂志,2021,20(12):1229-1233. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.12.010.
- [18] Huang L, Chen Y, Liu R, et al. P-Glycoprotein aggravates blood brain barrier dysfunction in experimental ischemic stroke by inhibiting endothelial autophagy [J]. Aging Dis, 2022, 13(5):1546-1561. DOI:10.14336/AD.2022.0225.
- [19] Hartz AMS, Rempe RG, Soldner ELB, et al. Cytosolic phospholipase A2 is a key regulator of blood-brain barrier function in epilepsy [J]. FASEB J, 2019, 33(12):14281-14295. DOI:10.1096/fj.201901369RR.
- [20] Cen J, Liu L, Li MS, et al. Alteration in P-glycoprotein at the blood-brain barrier in the early period of MCAO in rats [J]. J Pharm Pharmacol, 2013, 65(5):665-672. DOI:10.1111/jpph.12033.
- [21] Wang F, Ji S, Wang M, et al. HMGB1 promoted P-glycoprotein at the blood-brain barrier in MCAO rats via TLR4/NF-κB signaling pathway [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 880:173189. DOI:10.1016/j.ejphar.2020.173189.

(收稿日期:2024-01-15)

(上接 541 页)

- [19] 张蕊,张志勇,张晋霞,等.急性脑梗死患者血清 miR-29c-3p、MDM2 水平与预后的关系[J].疑难病杂志,2023,22(6):595-599,606. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.007.
- [20] Tang XJ, Yang MH, Cao G, et al. Protective effect of microRNA-138 against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats [J]. Exp Ther Med, 2016, 11(3):1045-1050. DOI:10.3892/etm.2016.3021.
- [21] Li H, Tang C, Wang D. LncRNA H19 promotes inflammatory response induced by cerebral ischemia-reperfusion injury through regulating the miR-138-5p-p65 axis [J]. Biochem Cell Biol, 2020, 98(4):525-536. DOI:10.1139/bcb-2019-0281.
- [22] Chen LY, Wang L, Ren YX, et al. The circular RNA circ-ERBIN promotes growth and metastasis of colorectal cancer by miR-125a-5p and miR-138-5p/4EBP-1 mediated cap-independent HIF-1α translation [J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):164-180. DOI:10.1186/s12943-020-01272-9.
- [23] 李波,徐世成,赵安容,等.颅内大动脉粥样硬化型急性脑梗死患者血清 Annexin A2、miR-9-5p 表达与颅内动脉粥样斑块负荷、病情严重程度关系的研究[J].疑难病杂志,2023,22(6):600-606. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.008.
- [24] Geng HH, Li R, Su YM, et al. The circular RNA Cdr1 as promotes myocardial infarction by mediating the regulation of miR-7a on its target genes expression [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151753. DOI:10.1371/journal.pone.0151753.
- [25] Hu X, Ma R, Cao J, et al. CircSAMD4A aggravates H/R-induced cardiomyocyte apoptosis and inflammatory response by sponging miR-138-5p [J]. Cell Mol Med, 2022, 26(6):1776-1784. DOI:10.1111/jcmm.16093.

(收稿日期:2023-11-02)