



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2026.02.018

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.02.018

· 论著摘要 ·

血清组织蛋白酶 S/胱抑素 C、可溶性 CD40 配体、沉默信息调节蛋白 1 在急性脑梗死中表达及预后的预测价值

左洪瑜 赵俊卿 代冉 曹登瑞

[摘要] **目的** 探讨血清组织蛋白酶 S (CatS)/胱抑素 C (CysC)、可溶性 CD40 配体 (sCD40L)、沉默信息调节蛋白 1 (SIRT1) 在急性脑梗死 (ACI) 中表达及预后预测价值。**方法** 根据美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 将 148 例 ACI 患者分为轻中度组 (118 例) 和对照组 (148 例), 再根据改良 Rankin 评分 (mRS) 将其分为预后良好组 (110 例) 和预后不良组 (38 例), 另取 148 例健康体检者作为对照组。收集所有受试者一般临床资料、血清 CatS/CysC、sCD40L、SIRT1 表达水平并进行组间比较。采用受试者工作特征曲线 (ROC) 分析血清各指标对 ACI 患者预后的预测价值。绘制 K-M 生存曲线分析生存状况。**结果** 重度组、轻中度组、对照组受试者血清 CatS/CysC、sCD40L 表达水平平均依次降低, SIRT1 表达水平依次升高 ($P < 0.05$)。预后不良组患者血清 CatS/CysC、sCD40L 表达水平平均高于预后良好组, SIRT1 表达水平低于预后良好组 ($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, CatS/CysC、sCD40L、SIRT1 三者联合预测 ACI 患者预后不良的曲线下面积 (AUC) 均优于三项指标单一预测。CatS/CysC、sCD40L 高表达患者生存率分别低于低表达患者, SIRT1 低表达患者生存率明显低于高表达患者 ($P < 0.05$)。**结论** 血清 CatS/CysC、sCD40L、SIRT1 在 ACI 患者呈现异常表达, 其表达与病情密切相关, 联合检测预后预测效能高, 实现高风险人群精准治疗, 促使疾病转归。

[关键词] 急性脑梗死; 血清组织蛋白酶 S/胱抑素 C; 可溶性 CD40 配体; 沉默信息调节蛋白 1; 预后; 病情程度

[中图分类号] R743.3

[文献标识码] A

急性脑梗死 (ACI) 具有起病急、病情凶险、进展快等特点, 据统计 ACI 发病后 3 个月致死/致残率达 35% 以上, 1 年致死/致残率达 33%^[1-2]。静脉溶栓是治疗 ACI 的首选方案, 但有学者发现静脉溶栓 3 个月后, ACI 预后不良发生率达 42.70%^[3-4]。资料显示, 炎症反应贯穿 ACI 发病始终, 从炎症机制寻找有效生物学标志物对调整治疗方案、促进 ACI 预后改善具有积极作用^[5]。尽管多种炎症标志物与 ACI 患者溶栓预后有关, 但目前尚无公认、敏感性及特异性强的标志物用于评估 ACI 溶栓预后。可溶性 CD40 配体 (sCD40L) 是免疫系统活化标志物, 具有促炎、促血栓双重作用。沉默信息调节蛋白 1 (SIRT1) 具有抗炎、抗氧化应激作用, 在 ACI 患者中呈低表达, 但其与 ACI 预后关系有待探索^[6]。组织蛋白酶 S (CatS)/胱抑素 C (CysC) 是新型炎症标志物, 其可介导动脉粥样硬化炎症反应, 参与心脑血管疾病发生发展^[7]。目前关于 sCD40L、SIRT1、CatS/CysC 与 ACI 患者预后关系研究的资料有限, 三者联合能否成为潜在标志物仍需更多研究进一步阐明。本研究拟分析血清 CatS/

CysC、sCD40L、SIRT1 在 ACI 中表达, 并分析其预后预测价值。

对象与方法

1. 对象: 选取 2021 年 1 月 ~ 2023 年 12 月我院 148 例 ACI 患者作为研究组, 其中男 87 例、女 61 例, 年龄 45 ~ 80 岁, 平均年龄 (67.24 ± 5.51) 岁; 病情程度: 118 例轻中度, 30 例重度。纳入标准: (1) 均符合 ACI 诊断标准^[8], 结合影像学检查证实; (2) 首次发病, 发病至溶栓时间不足 6 h; (3) 具备静脉溶栓指征, 顺利完成治疗。排除标准: (1) 心肝肾功能严重不全; (2) 临床资料缺失; (3) 近期服用免疫抑制剂或细胞毒性药物。遵循 1:1 匹配原则选取性别、年龄相近的我院同期 148 例健康体检者作为对照组, 其中男 90 例、女 58 例, 年龄 48 ~ 80 岁, 平均年龄 (68.96 ± 5.02) 岁。两组受试者性别及年龄比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。根据美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)^[9] 判定标准 (总分 < 5 分, 5 ~ 15 分, ≥ 16 分提示轻度、中度、重度) 将研究组患者分为轻中度组 (118 例) 和对照组 (148 例)。本研究经我院伦理委员会审核通过, 所有受试者均签署知情同意书。

2. 方法:

(1) 一般临床资料收集: 包括性别、年龄、发病至入院时间、高血压病病史、糖尿病病史、冠心病史、吸烟史、饮酒史。

(2) 血清各指标表达水平检测: 入院当天取 3 ml 肘静脉血,

基金项目: 河北省重点研发计划 (20210710806D)

作者单位: 054000 河北邢台, 河北省第一荣军优抚医院急诊科 (左洪瑜、赵俊卿、代冉), 门诊部 (曹登瑞)

通讯作者: 曹登瑞, E-mail: q20250807i@163.com

以 2 500 r/min 速度离心 15 min, 分离血液, 低温环境保存待测, 采用酶联免疫吸附法测定所有受试者 sCD40L、SIRT1、CatS 表达水平, 采用免疫比浊法测定 CysC 水平, 计算 CatS/CysC。

(3) 随访: 148 例 ACI 患者均接受为期 90 d 随访研究, 随访形式为门诊复查。根据改良 Rankin 评分 (mRS)^[10] 判定标准 (0~2 分、3~6 分分别说明预后良好、不良) 将其分为预后良好组 (110 例) 和预后不良组 (38 例)。

3. 统计学方法: 应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 两两比较采用 *LSD-t* 检验。计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清各指标对 ACI 患者预后的预测价值。绘制 *K-M* 生存曲线分析生存状况。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 轻中度组、重度组及对对照组受试者血清各指标表达水平比较: 重度组、轻中度组、对照组受试者血清 CatS/CysC、sCD40L 表达水平均依次降低, SIRT1 表达水平依次升高 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 轻中度组、重度组及对对照组受试者血清各指标表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CatS/CysC	sCD40L (ng/ml)	SIRT1 ($\mu\text{g/L}$)
轻中度组	118	53.53 \pm 7.79	2.50 \pm 0.75	7.71 \pm 2.30
重度组	30	61.78 \pm 8.83 ^a	3.31 \pm 0.99 ^a	5.46 \pm 1.62 ^a
对照组	148	46.46 \pm 6.68 ^{ab}	1.02 \pm 0.32 ^{ab}	10.53 \pm 3.15 ^{ab}
<i>F</i> 值		67.023	289.200	62.263
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与轻中度组比较, ^a $P < 0.05$; 与重度组比较, ^b $P < 0.05$

2. 研究组不同预后患者一般临床资料、血清各指标表达水平比较: 研究组患者均接受溶栓治疗, 经 90 d 随访发现, 38 例 (25.68%) 预后不良, 110 例 (74.32%) 预后良好。预后不良组患者血清 CatS/CysC、sCD40L 表达水平均高于预后良好组,

表 2 研究组不同预后患者一般临床资料、血清各指标表达水平比较 [例, (%)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	发病至入院时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	高血压病史	糖尿病病史	冠心病史	吸烟史	饮酒史	CatS/CysC ($\bar{x} \pm s$)	sCD40L (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	SIRT1 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)
预后不良组	38	23/15	68.08 \pm 5.53	4.34 \pm 0.52	17(44.74)	15(39.47)	3(7.89)	18(47.37)	12(31.58)	60.64 \pm 6.63	3.05 \pm 0.42	5.12 \pm 2.55
预后良好组	110	64/46	66.95 \pm 6.17	4.12 \pm 0.63	33(30.00)	30(27.27)	8(7.27)	35(31.82)	27(24.55)	54.15 \pm 5.78	2.67 \pm 0.36	8.01 \pm 3.46
t/χ^2 值		0.064	0.998	1.936	2.741	1.987	0.054	2.971	0.720	5.742	5.370	4.721
<i>P</i> 值		0.800	0.320	0.055	0.098	0.159	0.816	0.085	0.396	<0.001	<0.001	<0.001

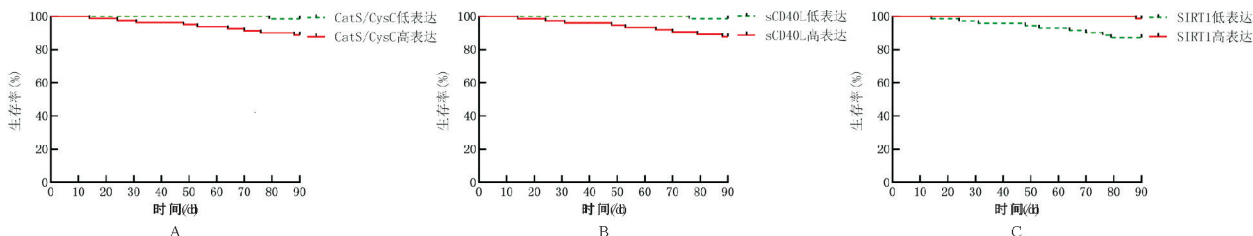


图 2 血清各指标不同表达水平患者生存曲线 (A: CatS/CysC; B: sCD40L; C: SIRT1)

SIRT1 表达水平低于预后良好组 ($P < 0.05$)。见表 2。

3. 血清各指标对 ACI 患者预后的预测价值: ROC 曲线分析结果显示, CatS/CysC、sCD40L、SIRT1 三者联合预测 ACI 患者预后不良的曲线下面积 (AUC) 均优于三项指标单一预测。见表 3 和图 1。

表 3 血清各指标预测 ACI 患者预后的 ROC 曲线分析结果

指标	AUC	95% CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	最佳截断值	<i>P</i> 值
CatS/CysC	0.819	0.747 ~ 0.877	84.21	71.82	60.16	<0.001
sCD40L	0.822	0.751 ~ 0.880	78.95	73.64	2.88 ng/ml	<0.001
SIRT1	0.830	0.759 ~ 0.887	84.21	70.91	8.08 $\mu\text{g/L}$	<0.001
三者联合	0.932	0.878 ~ 0.967	84.21	90.00	-	<0.001

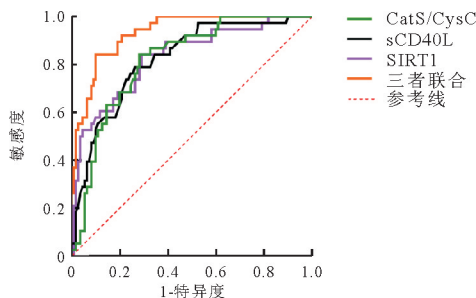


图 1 血清各指标预测 ACI 患者预后的 ROC 曲线

4. 血清各指标不同表达水平患者生存状况: ACI 患者均接受为期 90 d 随访研究, 无失访病例, 138 例生存患者, 生存率为 93.24% (138/148)。根据血清 CatS/CysC、sCD40L、SIRT1 表达水平的最佳截断值分为高表达和低表达, CatS/CysC、sCD40L 高表达患者生存率分别为 88.75% (71/80)、87.84% (65/74), 明显低于低表达患者 98.53% (67/68)、98.65% (73/74); SIRT1 低表达患者生存率为 87.32% (62/71), 明显低于高表达患者 98.70% (76/77) ($\chi^2 = 4.135, 5.256, 5.891, P = 0.042, 0.022, 0.015$)。见图 2。

讨 论

目前,临床学者推崇以静脉溶栓治疗 ACI,随着其应用逐渐广泛,越来越多学者发现静脉溶栓可能会引起再灌注损伤、血管再闭塞、出血等,增加预后不良风险^[11]。因此寻找便捷、高效 ACI 预后标志物显得尤为重要。

CatS 是半胱氨酸蛋白酶,可参与动脉粥样硬化斑块形成、血管炎症免疫反应、细胞外基质降解和重塑等病理过程,在多种心脑血管疾病发生发展中起着关键作用^[12]。刘立斌等^[13]发现,与正常人比较,缺血性脑卒中患者血清 CatS 水平较高,推测原因与三方面有关,一方面是参与细胞外基质重构,一方面是参与胆固醇代谢及细胞凋亡,另一方面是参与动脉粥样硬化炎症反应,加快动脉粥样硬化进展,最终演变为 ACI。CysC 是 CatS 的内源性抑制剂,以往研究集中于肾脏功能评估,近期研究发现其在 ACI 中呈低表达,且与神经功能缺损、梗死面积、预后密切相关^[14]。考虑原因与低 CysC 加快动脉粥样硬化进程,破坏血管壁,增加血脑屏障通透性等有关。随着 CatS、CysC 在 ACI 中应用逐渐增加,刘小六等^[15]、韩新生^[16]尝试分析 CatS/CysC 与 ACI 及其预后之间关系,结果发现 CatS/CysC 在 ACI 中呈过表达,其表达水平越高,预后越差,与本研究观点相符。与上述研究不同的是,本研究绘制 CatS/CysC 预测 ACI 患者预后不良的 ROC 曲线,其 AUC 为 0.819,根据其截断值分层发现,CatS/CysC 高表达患者生存率低于低表达患者,临床实际中应高度警惕 CatS/CysC 超出截断值的人群,一旦发现应立即采取防治措施。

sCD40L 是调节机体免疫炎症反应关键介质,杜玲霞等^[17]指出,一氧化氮并发 ACI 患者血清 sCD40L 水平高于健康体检者,且具有 ACI 诊断效能。潘阿莉等^[18]学者发现 sCD40L 在 ACI 患者中呈高表达,与本研究观点存在相似性。究其原因在于,sCD40L 可刺激下游炎症因子,强化巨噬细胞募集,加剧脑损伤,引起不良预后。另有研究指出,高 sCD40L 可介导内皮细胞与中性粒细胞、单核细胞黏附,破坏血管功能,还可介导结缔组织降解、重建,破坏纤维帽中胶原,导致斑块破坏,加快动脉粥样硬化进程,增加预后不良风险。除此之外,本研究绘制 ROC、K-M 曲线进一步分析 sCD40L 与 ACI 患者预后之间关系,结果发现 sCD40L 具有预后预测作用,且 sCD40L 高表达患者生存率较低,可作为敏感预后预测指标,为临床诊治提供科学依据。

SIRT1 主要分布于脑、肾脏、肝脏等多个组织器官,在炎症、氧化应激、细胞代谢等众多生理病理过程中扮演重要角色。目前关于 SIRT1 与 ACI 之间的关联性已有研究报道,指出 SIRT1 在 ACI 患者血清中水平较低,且与颈动脉粥样硬化斑块稳定性呈负相关^[19]。本研究则将重点放在了 SIRT1 与 ACI 患者预后关系的探究,发现 SIRT1 水平越低,ACI 患者病情越严重,这可能是由于低 SIRT1 可介导细胞凋亡,抑制内皮型一氧化氮合酶表达,损害内皮细胞功能,还可激活核转录因子(NF)- κ B 信号通路,分泌过量炎症因子,加重血管内皮细胞损伤,导致病情进展。进一步研究发现,预后不良患者 SIRT1 低于预后良好患者,且具有预后预测效能,说明 SIRT1 低表达可增加 ACI 患者预后不良风险,具体机制有待进一步讨论说明。

基于 CatS/CysC、sCD40L、SIRT1 单一指标预测 ACI 患者预

后效能不足这一问题,本文创新性分析三者联合预测效能,结果发现 AUC 达 0.932,明显优于单一指标预测,这可能与三者共同参与动脉粥样硬化炎症反应有关,可相互作用,相互影响,从而提高 ACI 患者预后预测效能,指导临床诊治。

综上,ACI 患者血清 CatS/CysC、sCD40L 呈高表达,SIRT1 呈低表达,其表达与病情程度密切相关,三者联合检测有助于提高预后预测效能,协助临床医师准确识别高风险人群,为本病诊断及治疗提供新思路。受限于实际情况,本研究并未能动态监测 ACI 患者血清 CatS/CysC、sCD40L、SIRT1 表达水平,加之样本来源单一、样本量少,研究结论外推受限,未来研究中应与其他医院合作,提高样本数量及代表性,进行更为深入的研究证实。

参 考 文 献

- [1] 夏飞,谭杰,杜敏,等. 丁苯肽注射液对不同发病时间急性脑梗死患者疗效的回顾性研究[J]. 临床内科杂志,2022,39(2):104-106.
- [2] Li C, Xu BF, Zhang M, et al. Severe thrombocytopenia with acute cerebral infarction: a case report and literature review [J]. Niger J Clin Pract, 2023, 26(7):1040-1044.
- [3] 刘燕霞,郭琳佳,孙海燕,等. 同型半胱氨酸,碱性磷酸酶及 N 端-B 型脑尿肽前体与急性脑梗死静脉溶栓短期预后的关系[J]. 实用医院临床杂志,2023,20(6):61-64.
- [4] Liu LL, Liu PN, Li XA, et al. Ultra-early electroacupuncture rehabilitation for intravenous thrombolysis-induced cerebral infarction [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(21):10419-10426.
- [5] Liu YP, Qu MW, Wang N, et al. Effects of an evidence-based nursing intervention on neurological function and serum inflammatory cytokines in patients with acute cerebral infarction: A randomized controlled trial [J]. Restor Neurol Neurosci, 2021, 39(2):129-137.
- [6] 梁恩,谢锡忠,陈锐聪,等. rt-PA 静脉溶栓治疗有效降低急性脑梗死患者外周血 miR-34a 水平及提高 sirt1 水平[J]. 内科急危重症杂志,2022,28(3):225-229.
- [7] 陈蝶,吴晶晶,韩笑,等. 血管超声联合血清 CatS/CysC 水平在急性脑卒中患者溶栓疗效评估中的应用[J]. 湖南师范大学学报:医学版,2022,19(5):80-84.
- [8] 中国医师协会神经内科医师分会,脑血管病学组. 急性脑梗死缺血半暗带临床评估和治疗中国专家共识[J]. 中国神经精神疾病杂志,2021,47(6):324-335.
- [9] 李法良,陈龙,李静宇. 美国国立卫生研究院卒中量表评分和格拉斯哥昏迷评分对急性脑梗死患者溶栓治疗后出血的预测价值[J]. 中华老年医学杂志,2022,41(2):158-161.
- [10] 黄准,徐正虎,国树超,等. 血清炎症细胞因子水平与高龄颅内大血管急性闭塞型脑梗死患者支架联合抽吸取栓术后 mRS,NIHSS 评分的关系及联合检测的意义[J]. 卒中与神经疾病,2023,30(2):143-148.
- [11] 肖一,刘萍萍,何冬梅,等. 急性脑梗死患者下肢深静脉血栓形成列线图模型的构建及验证[J]. 临床内科杂志,2023,40(5):309-312.
- [12] Stamatelopoulou K, Mueller-Hennessen M, Georgiopoulos G, et al. Cathpsin s levels and survival among patients with non-st-segment elevation acute coronary syndromes [J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(10):998-1010.
- [13] 刘立斌,吴妍,李影,等. 缺血性脑卒中患者血清中组织蛋白酶 S、胱抑素 C 的水平变化及其意义[J]. 脑与神经疾病杂志,2020,28(6):374-378.
- [14] Li ZL, Xin Z. Expression and significance of s-100 β , cysc and nf- κ b in patients with acute cerebral infarction [J]. Exp Ther Med, 2021, 21(2):149.
- [15] 刘小六,杨色娟. 血清组织蛋白酶 S/胱抑素 C 比值对急性脑梗死的诊断价值[J]. 实用医技杂志,2023,30(5):321-325.
- [16] 韩新生. 急性缺血性脑卒中患者 Cathpsin S/Cystatin C 水平与动脉粥样硬化斑块性质及短期预后关系的研究[D]. 郑州大学,2014.
- [17] 杜玲霞,武艳品,秦义亮,等. 一氧化碳中毒并发急性脑梗死患者血清 NSE, NOS3, sCD40L 水平及其诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(21):2682-2685.
- [18] 潘阿莉,方无杰,洪亮,等. 血清 sCD40L, PTX3 及 GFAP 在急性脑梗死患者中的变化及对病情、预后的评估作用[J]. 解放军医药杂志,2022,34(5):111-114.
- [19] 陈丽君,赵文杰,陈浩,等. 急性脑梗死血清 SIRT1, ICAM-1, PLR 与颈动脉粥样硬化斑块的相关性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志,2023,15(8):1453-1457.

(收稿日期:2024-12-12)

(本文编辑:余晓曼)