

转化生长因子 1 和 Toll 样受体 4 与急性脑梗死患者静脉 rt-PA 溶栓后侧支循环代偿的相关性研究

张晓红

【摘要】 目的 探讨急性脑梗死患者静脉 rt-PA 溶栓后侧支循环的影响因素及侧支循环代偿与转化生长因子 1(TAK1)、Toll 样受体 4(TLR4)水平的相关性。**方法** 采用回顾性分析方法,收集急性脑梗死且接受重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)治疗的 72 例患者,根据软脑膜评分方法(rLMC)评分将患者分为侧支循环较好组(39 例)和侧支循环较差组(33 例);收集患者一般的临床数据和血清,用 ELISA 实验检测患者血清 TLR4 和 TAK1 水平。**结果** 侧支循环较好组糖尿病和高血压患者的比例均少于侧支循环较差组($P<0.05$);侧支循环较好组与侧支循环较差组比较 rLMC 评分较高,NIHSS 评分较低($P<0.05$);侧支循环较好组 TLR4 和 TAK1 水平均低于侧支循环较差组($P<0.05$);侧支循环较好组溶栓后 24 h 后 NIHSS 评分、30d 后 NIHSS 评分和 90d 后 MRS 评分均低于侧支循环较差组($P<0.05$)且侧支循环较好组预后良好患者的比例高于侧支循环较差组($P<0.05$);rLMC 评分与患者血清 TLR4 和 TAK1 水平呈负相关($r = -0.819, -0.701, P<0.01$);多因素二分类 logistic 回归分析显示,糖尿病、高血压病、TLR4 和 TAK1 水平增加均为影响侧支循环建立的危险因素。**结论** rLMC 评分与 TLR4 和 TAK1 的水平呈负相关,急性脑梗死患者糖尿病、高血压病、TLR4 和 TAK1 的水平增加均为静脉 rt-PA 溶栓后侧支循环代偿不良的影响因素。

【关键词】 急性脑梗死 静脉溶栓 侧支循环 转化生长因子 1 Toll 样受体 4

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2020)03-0376-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.03.022

The correlation between transforming growth factor 1 and Toll-like receptor 4 and collateral circulation compensation in patients with acute cerebral infarction after intravenous rt-PA thrombolysis Zhang Xiaohong, Department of Rehabilitation, Luoyang Central Hospital, Luoyang 471000

【Abstract】 Objective To investigate the influencing factors of collateral circulation and the correlation between collateral circulation compensation and TAK1 and TLR4 levels in patients with acute cerebral infarction after intravenous rt-PA thrombolysis. **Methods** A retrospective analysis of 72 patients with acute cerebral infarction and receiving recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) was performed. According to the rLMC score, the patients were divided into the better collateral circulation group (39 cases) and the poor collateral circulation group (33 cases). The general clinical data and serum of the patients were collected, and the serum levels of TLR4 and TAK1 were measured by ELISA. **Results** The proportions of hypertension and diabetes patients in better collateral circulation group were less than those in poor collateral circulation group ($P<0.05$). Compare with the poor collateral circulation group, the better collateral circulation group had higher rLMC scores and lower NIHSS scores ($P<0.05$). The TLR4 and TAK1 levels in the better collateral circulation group were lower than those in the poor collateral circulation group ($P<0.05$). The NIHSS score, 30 d NIHSS score and 90 d MRS score were lower in the better collateral circulation group than those in the poor collateral circulation group ($P<0.05$). The number of patients with good prognosis in the better collateral circulation group was higher than that in the poor collateral circulation group ($P<0.05$). The rLMC score was negatively correlated with TLR4 and TAK1 levels in the patient's serum. Multivariate two-class logistic regression analysis showed that diabetes, hypertension, TLR4 and TAK1 levels were all risk factors for collateral circulation. **Conclusion** The rLMC score was negatively correlated with the levels of TLR4 and TAK1. The increase of diabetes, hypertension, TLR4 and TAK1 in patients with acute cerebral infarction were the influencing factors of collateral circulation compensation after intravenous rt-PA thrombolysis.

【Key words】 Acute cerebral infarction Intravenous thrombolysis Collateral circulation TAK1

TLR4

急性脑梗死是指脑供血突然中断所导致的脑组织坏死,是神经系统的常见病和多发病。随着生活压力和人口老龄化的增加,脑梗死的发病率和致残率也在逐渐上升。以往研究结果显示较好的侧支循环可显著提高患者的血管再通率,且与患者的预后息息相关^[1]。如果急性缺血性脑卒中发生 4.5 h 之内,则静脉溶栓为治疗的首选^[2]。急性缺血性脑卒中发生后脑血管的侧支循环可改善血流,维持良好的脑灌注,良好的侧支循环可改善缺血半暗带的血供,可用于预测静脉溶栓患者的预后^[3]。急性脑梗死后可引起一系列的炎症反应,释放大量的炎症因子、黏附因子、趋化因子和蛋白水解酶等,加重脑组织损伤。脑内固有免疫的激活需要 TLRs、TLR4 和 TAK1 来激活 NF- κ B 等信号通路传导,释放炎症因子,加重脑组织损伤^[4]。本研究以急性脑梗死且接受静脉溶栓的患者为研究对象,检测患者血清 TAK1 和 TLR4 的表达水平,分析其与静脉溶栓患者侧支循环的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象 本研究采用回顾性分析方法,选择 2014 年 1 月-2018 年 1 月在本院神经内科住院且接受静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者 72 例。纳入标准:①根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分为 4~25 分;②符合《中国急性脑缺血性脑卒中诊断指南 2014》诊断标准,并经头颅 CT 和 MRI 检查均证实为脑梗死患者;③发病时间短,并在 4.5 h 内进行静脉溶栓治疗。排除标准:①有脑外伤、脑出血等病史;②有静脉溶栓禁忌症、重要脏器功能严重受损、恶性肿瘤和血液病等;③头颅 CTA 显示椎基底动脉、颈内动脉狭窄 $>50\%$ 。本研究通过本院伦理委员会批准,患者同意并签署知情同意书。

1.2 侧支循环评估 所有患者在治疗前和治疗后的 1 周内均进行头颅 CTA 检测,采用软脑膜评分法(rLMC)评估侧支循环情况,该方法主要包括 9 个区域:M1-M6 区(Alberta 卒中项目早期 CT 评分区域)、大脑前动脉供血区和基底节外侧裂部分。外侧裂部分为软脑膜侧支供应较多的区域,评分规则如下:与正常的对侧比较,0、2 和 4 分分别对应无血液供应、少于对侧血液供应和多于对侧血流供应。其他区域的

得分分别为 0、1 分和 2 分。评分越高说明侧支循环建立的越好,总分为 20 分^[5]。根据溶栓后 rLMC 评分将患者分为侧支循环较差组(rLMC 评分 0~10 分)和侧支循环较好组(rLMC 评分 11~20 分)。

1.3 患者一般资料收集 整理所有患者的一般临床资料数据。抽取空腹肘静脉血 3 mL,放置抗凝管中,以 3000 r/min 的速度离心 20 min,收集血清,放置 -80°C 冰箱中保存。根据试剂盒说明书检测患者血清 TAK1 和 TLR4 的水平。采用 NIHSS 评分和改良 Rankin 量表对患者进行评估。溶栓 24 h 后和溶栓 30 d 后应用 NIHSS 评分进行评估,溶栓 90 d 后应用改良 Rankin 量表进行评估。

1.4 治疗与评价标准 对于符合急性脑梗死诊断标准并在治疗时间窗内采用静脉溶栓治疗的患者,溶栓最大剂量不超过 90 mg,以 0.9 mg/kg 计算每例患者的溶栓剂量,1 min 内推注总溶栓剂量的 10%,剩余剂量缓慢静脉滴注并在 1 h 内完成。溶栓 24 h 后和溶栓 30 d 后的 NIHSS 评分越低,侧支循环越好,静脉溶栓 90 d 后 MRS 评分 0~1 分定义为预后良好,2~6 分定义为预后不良。

1.5 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\text{pearson}\chi^2$ 检验或 Fisher 确切概率法;采用 pearson 相关系数检测 rLMC 评分与患者血清 TAK1 和 TLR4 水平的相关性;多因素 Logistic 回归分析侧支循环代偿的相关因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般基线资料比较 所有患者根据 rLMC 评分分为 2 组,侧支循环较好组 39 例[rLMC 评分(14.28 ± 2.22)分],侧支循环较差组 33 例[rLMC 评分(7.03 ± 2.07)分]。2 组患者的性别的比例、年龄、吸烟的比例、BMI、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白水平和时间窗比较无明显差异($P > 0.05$);与侧支循环较差组比较,侧支循环较好组糖尿病患者和高血压病患者的比例明显较小,rLMC 和 NIHSS 评分较低,TAK1 和 TLR4 水平较低($P < 0.05$)(表 1)。

表 1 2 组患者一般基线资料比较

指标	侧支循环较好组 (n=39)	侧支循环较差组 (n=33)	t/χ^2 (P)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	52.31 \pm 8.72	53.62 \pm 8.13	0.153(0.886)
男[n(%)]	22(56.41)	17(51.52)	0.077(0.782)
吸烟[n(%)]	15(38.46)	19(57.58)	2.620(0.106)
BMI($\bar{x}\pm s$)	23.28 \pm 3.70	24.14 \pm 4.26	0.346(0.767)
高血压病[n(%)]	18(46.15)	23(39.70)	4.041(0.044)
糖尿病[n(%)]	14(35.90)	21(63.64)	5.506(0.019)
甘油三酯($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.76 \pm 0.83	1.82 \pm 0.87	0.118(0.914)
总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	4.53 \pm 1.02	4.49 \pm 1.07	0.016(0.989)
高密度脂蛋白($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	1.36 \pm 0.32	1.29 \pm 0.27	0.154(0.885)
低密度脂蛋白($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	2.43 \pm 0.51	2.65 \pm 0.43	0.613(0.573)
rLMC评分($\bar{x}\pm s$,分)	14.28 \pm 2.22	7.03 \pm 2.07	14.23(0.000)
NIHSS评分($\bar{x}\pm s$,分)	13.42 \pm 2.31	17.75 \pm 2.93	3.204(0.032)
时间窗($\bar{x}\pm s$,h)	124.56 \pm 34.12	128.43 \pm 36.52	0.139(0.896)
TAK1($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	5.24 \pm 1.79	15.43 \pm 6.15	3.903(0.018)
TLR4($\bar{x}\pm s$,ng/mL)	2.12 \pm 0.74	3.89 \pm 0.81	2.904(0.044)

2.2 静脉溶栓后 2 组患者临床转归的比较 静脉溶栓后侧支循环较好组在溶栓 24 h、30 d 后 NIHSS 评分和溶栓 90 d 后 MRS 评分均低于侧支循环较差组($P<0.05$),侧支循环较好组预后良好患者的比例明显高于侧支循环较差组($P<0.05$)(表 2)。

表 2 静脉溶栓后 2 组患者临床转归的比较

指标	侧支循环较好组 (n=39)	侧支循环较差组 (n=33)	t/χ^2 (P)
溶栓 24 h 后 NIHSS 评分($\bar{x}\pm s$,分)	9.45 \pm 1.24	11.37 \pm 1.35	2.535(0.030)
溶栓 30 d 后 NIHSS 评分($\bar{x}\pm s$,分)	5.17 \pm 1.23	7.12 \pm 2.03	3.900(0.002)
溶栓 90 d 后 MRS 评分($\bar{x}\pm s$,分)	0.16 \pm 0.07	3.12 \pm 1.45	4.115(0.015)
预后良好[n(%)]	25(64.10)	11(33.33)	6.769(0.009)

2.3 rLMC 评分与 TAK1、TLR4 水平的相关性分析 *pearson* 相关分析显示,rLMC 评分与 TLR4 水平呈负相关($r=-0.819,P<0.01$),rLMC 评分与 TAK1 水平也呈负相关($r=-0.701,P<0.01$)(图 1)。

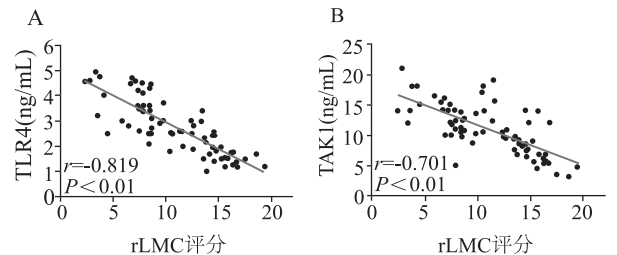


图 1 rLMC 评分与 TAK1、TLR4 水平的相关性分析 A 为 rLMC 评分与 TLR4 水平呈负相关($r=-0.819,P<0.01$);B 为 rLMC 评分与 TAK1 水平也呈负相关($r=-0.701,P<0.01$)

2.4 多因素 Logistic 回归分析 以侧支循环是否

良好为因变量,高血压病、糖尿病、TAK1 和 TLR4 水平为自变量,进行二分类多因素 Logistic 回归分析显示,侧支循环是否良好与患者是否有糖尿病、高血压病和 TAK1 和 TLR4 水平相关($P<0.05$)。

表 3 多因素 Logistic 回归分析

因素	R	SE	OR	95%CI	P
糖尿病	0.805	0.336	2.246	1.024~4.837	0.043
高血压病	1.217	0.379	3.187	1.412~6.748	0.005
TAK1 水平	1.723	0.549	5.458	2.010~15.371	0.001
TLR4 水平	0.932	0.413	0.350	0.157~0.901	0.030

3 讨论

急性脑梗死是造成我国成年人残疾的主要原因,在发病的 4.5h 时间窗内行 rt-PA 静脉溶栓治疗与未进行及时治疗的患者比较可大大改善患者预后。经数据统计显示,早期的血管再通率仅有 33%~46%,良好的侧支循环决定患者溶栓后的临床转归率^[6-7]。还有研究显示,具有良好侧支循环的患者即使在超过治疗时间窗后再进行 rt-PA 静脉溶栓治疗仍可获得较好的临床疗效^[8]。本研究侧支循环较好组患者溶栓后的临床转归明显好于侧支循环较差组,即良好的侧支循环与急性脑梗死患者的预后息息相关。所以,本研究旨在分析影响侧支循环的关键因素,通过测定侧支循环较好组与侧支循环较差组患者血清 TLR4 和 TAK1 的水平,进一步探讨其与溶栓治疗后侧支循环代偿的相关性。

本研究通过对 72 例急性脑梗死且接受静脉溶栓的患者进行回顾性分析,根据患者入院时 rLMC 评分将患者分为侧支循环较好组和侧支循环较差组,侧支循环较好组糖尿病的比例明显低于侧支循环较差组,差异具有统计学意义,经过 Logistic 回归分析显示糖尿病与侧支循环建立呈负相关,是其危险因素,这与 Zhang 等研究结果一致^[9]。高血糖影响侧支循环的建立,为脑血管疾病的独立危险因素,主要机制为血糖增高以后使血液的粘稠度增加,造成血流速度减慢;血糖增高还可抑制血管内皮细胞舒张和平滑肌钾通道的开放^[10]。侧支循环较好组高血压病患者的比例明显少于侧支循环较差组,在 Logistic 回归分析中高血压病为影响侧支循环建立的独立危险因素,其可能的作用机制为长期的血管内血压增高抑制血管内皮细胞的增殖,促进其死亡,从而影响侧支循环的建立。Toll 样受体家族为炎症中促炎级联起始因子,在脑损伤炎症应答中

发挥重要作用,激活下游介导炎症反应的信号通路,扩大脑梗死灶,加重再灌注损伤^[11-13]。TAK1 是一种激酶参与各种细胞的活动,TAK1 能够激活两种特异性的蛋白质 NF- κ B 和 JNK,这两种蛋白质与机体免疫、炎症、细胞程序性死亡以及癌症的发生有关^[14]。本研究侧支循环较好组 TLR4 和 TAK1 水平明显低于侧支循环较差组,且与 rLMC 评分呈负相关,是侧支循环建立的危险因素。良好的侧支循环可以有效地减少脑梗死面积,缓解脑组织中的炎症反应,故与侧支循环较差组比较,侧支循环较好组 TLR4 和 TAK1 水平降低。

综上所述,急性脑梗死患者糖尿病、高血压病、TLR4 和 TAK1 水平增加为静脉 rt-PA 溶栓后侧支循环代偿不良的影响因素,侧支循环较好者通过单纯的溶栓治疗即可获得较好的临床转归,而侧支循环较差者除进行药物治疗后还需有血管内介入治疗等其他措施。故早期对急性脑梗死患者的侧支循环进行评估,做出精准化、个体化的治疗,可提高急性脑梗死患者的临床转归率。

参 考 文 献

- [1] Ginsberg MD. The cerebral collateral circulation: Relevance to pathophysiology and treatment of stroke[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(B, SI):280-292.
- [2] Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American heart association/American stroke association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association[J]. *Stroke*, 2015, 46(10): 3020-3035.
- [3] Schuler F, Rotkopf LT, Apel D, et al. Differential benefit of collaterals for stroke patients treated with thrombolysis or supportive care: a propensity score matched analysis[J]. *Clin Neuroradiol*, 2019. DOI: 10. 1007/1600062-019-00815-y.

- [4] Thammisetty SS, Pedragosa J, Weng YC, et al. Age-related de-regulation of TDP-43 after stroke enhances NF- κ B-mediated inflammation and neuronal damage[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15(1):312.
- [5] Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(6):963-974.
- [6] Abilleira S, Ribera A, Cardona P, et al. Outcomes after direct thrombectomy or combined intravenous and endovascular treatment are not different[J]. *Stroke*, 2017, 48(2):375-378.
- [7] Chen W, Song X, Tian D, et al. Clinical efficacy of collateral circulation in the evaluation of endovascular treatment for acute internal carotid artery occlusion[J]. *Heliyon*, 2019, 5(4): e01476.
- [8] Leng X, Lan L, Liu L, et al. Good collateral circulation predicts favorable outcomes in intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(12): 1738-1749.
- [9] Zhang M, Cui QK, Lin K, et al. Factors influencing poor prognosis of mechanical thrombectomy in time window of acute ischemic stroke[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2019, 99(25): 1976-1980.
- [10] Nishijima Y, Akamatsu Y, Yang SY, et al. Impaired collateral flow compensation during chronic cerebral hypoperfusion in the type 2 diabetic mice[J]. *Stroke*, 2016, 47(12):3014-3021.
- [11] Tang S, Yan LR, Ma ZG, et al. Influences of the TLR4/NF- κ B pathway on memory function and inflammatory factors in rats with cerebral small vessel disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(14):6264-6271.
- [12] Chen C, Ai QD, Chu SF, et al. NK cells in cerebral ischemia[J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019, 109:547-554.
- [13] Liu J, Chen QX, Jian ZH, et al. Daphnetin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in mice via inhibition of TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Biomed Res Int*, 2016;2816056. DOI: 10. 1155/1201612816056.
- [14] Caso JR, Pradillo JM, Hurtado O, et al. Toll-like receptor 4 is involved in subacute stress-induced neuroinflammation and in the worsening of experimental stroke[J]. *Stroke*, 2008, 39(4): 314-320.

(2019-10-09 收稿)