

急性部分前循环供血区脑梗死患者血清 S100β 蛋白、8-OHDG, Lp-PLA2 水平与 rt-PA 静脉溶栓再通及卒中后认知功能障碍的关系

张弛 李浩 张淑霞 于海滨 王亚姣 冯社军

【摘要】 目的 观察急性部分前循环供血区脑梗死(Partial anterior circulation infarction, PACI)患者血清 S100β 蛋白、8-羟基脱氧鸟苷酸(8-Hydroxydeoxyguanylate, 8-OHDG)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)水平变化,分析各指标水平与重组组织型纤溶酶原激活剂(Recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓效果及 12 个月内发生卒中后认知功能障碍(Post-stroke cognitive impairment, PSCI)的关系。**方法** 选取 2019 年 3 月 - 2021 年 3 月在本院静脉溶栓治疗的急性 PACI 患者 127 例为研究对象,记录溶栓再通及治疗后 12 个月内 PSCI 发生情况,分析血清 S100β 蛋白、8-OHDG, Lp-PLA2 水平与溶栓再通及 PSCI 发生的关系,并进一步采用 Logistic 逐步回归分析溶栓再通及 PSCI 发生的影响因素,并绘制受试者工作特征(Receiver operating characteristic curve, ROC)曲线评价早期预测效能。**结果** 急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后 24 h 内血管再通者 96 例(75.59%),血管未再通者 31 例(24.41%);发病至溶栓时间、溶栓前美国国立卫生研究院卒中量表(National institutes of health stroke scale, NIHSS)评分及血清 S100β 蛋白、8-OHDG, Lp-PLA2 水平是 PACI 静脉溶栓血管未再通的独立危险因素($P < 0.05$)。静脉溶栓治疗后 12 个月内发生 PSCI 者 50 例(39.37%),未发生 PSCI 者 77 例(60.63%);FAZEKAS 评分、溶栓未再通、溶栓后第 7 d NIHSS 评分及血清 S100β 蛋白、8-OHDG, Lp-PLA2 水平是 PACI 静脉溶栓治疗后 12 个月内 PSCI 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。NIHSS 评分、发病至溶栓时间及 FAZEKAS 评分等基本临床参数结合血清 S100β 蛋白、8-OHDG, Lp-PLA2 水平预测 PACI 静脉溶栓再通及溶栓治疗后 12 个月内 PSCI 发生的曲线下面积(Area under the curve, AUC)分别为 0.889 和 0.903,明显高于单独预测,具有较高的临床预测价值。**结论** 急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓效果及 PSCI 发生与早期神经炎症及氧化应激反应密切相关,动态监测血清 S100β 蛋白、Lp-PLA2, 8-OHDG 水平变化结合 NIHSS 评分、FAZEKAS 评分等基本临床参数对早期预测 PACI 静脉溶栓效果及 PSCI 发生、指导临床诊疗及改善预后具有重要意义。

【关键词】 S100β 蛋白 8-羟基脱氧鸟苷酸 脂蛋白相关磷脂酶 A2 部分前循环供血区梗死 静脉溶栓 认知功能障碍

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2023)01-0019-07

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.01.004

Relationship between serum S100β protein, 8-OHDG, LP-PLA2 levels and rt-PA intravenous thrombolytic recanalization and cognitive impairment after stroke in patients with acute partial anterior circulation cerebral infarction Zhang Chi*, Li Hao, Zhang Shuxia*, et al. * Department of Neurology, Tangshan Hongci Hospital Limited Company, Tangshan 063000

【Abstract】 Objective To observe the changes of serum S100β protein, 8-hydroxydeoxyguanodic acid (8-OHDG), lipoprotein associated phospholipase A2 (LP-PLA2) levels in patients with acute partial anterior circulation cerebral infarction (PACI), and to analyze the relationship between the levels of each indicator and the efficacy of intravenous thrombolysis of RT-PA and cognitive impairment after stroke (PSCI) within 12 months. **Methods** A total of 127 patients with acute PACI who received intravenous thrombolytic therapy from March 2019 to March 2021 were admitted to the study subjects, and to record the occurrence of PSCI within 12

months after thrombolytic recanalization and treatment. To analyze the relationship between serum levels of S100 β protein, 8-OHDG and LP-PLA2 and the occurrence of thrombolytic recanalization and PSCI, and the influencing factors of thrombolytic recanalization and PSCI were further analyzed by Logistic stepwise regression, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the early prediction efficiency. **Results** In acute PACI patients, 96 patients (75.59%) were recanalized 24 h after RT-PA intravenous thrombolysis, and 31 patients (24.41%) were not recanalized. The time from onset to thrombolysis, NIHSS score before thrombolysis and serum S100 β protein, 8-OHDG and LP-PLA2 levels were independent risk factors for non-recanalization of venous thrombolysis in PACI ($P < 0.05$). PSCI occurred in 50 patients (39.37%) and did not occur in 77 patients (60.63%) within 12 months after intravenous thrombolytic therapy. FAZEKAS score, no recanalization after thrombolytic therapy, NIHSS score and serum S100 β protein, 8-OHDG and LP-PLA2 levels at 7 days after thrombolytic therapy were independent risk factors for PSCI within 12 months after intravenous thrombolytic therapy for PACI ($P < 0.05$). NIHSS score, time from onset to thrombolytic therapy, FAZEKAS score and other basic clinical parameters combined with serum S100 β protein, 8-OHDG, LP-PLA2 predicted the occurrence of PSCI within 12 months after intravenous thrombolytic therapy and PACI were 0.889 and 0.903, respectively, significantly higher than the prediction alone, it has high clinical predictive value. **Conclusion** The effect of intravenous thrombolytic rT-PA and the occurrence of PSCI in patients with acute PACI are closely related to early neuroinflammation and oxidative stress response. Dynamic monitoring of serum S100 β protein, LP-PLA2 and 8-OHDG levels combined with NIHSS score, FAZEKAS score and other basic clinical parameters is of great significance for early prediction of intravenous thrombolysis effect of PACI and occurrence of PSCI, guiding clinical diagnosis and treatment and improving prognosis.

【Key words】 S100 β protein 8-hydroxydeoxyguanylic acid Lipoprotein associated phospholipase A2 Partial anterior circulation infarction Intravenous thrombolysis Cognitive impairment

急性脑梗死(Acute cerebral infarction, ACI)是指脑供血突然中断后导致的脑组织坏死,部分前循环供血区梗死(Partial anterior circulation infarction, PACI)是 ACI 中的常见类型,其神经功能损伤程度仅次于完全前循环供血区梗死,明显重于腔隙性梗死,常导致患者肢体功能及认知功能的严重损害^[1],影响患者预后及生活质量。早期静脉溶栓是 ACI 治疗的有效手段,对预防局部脑组织不可逆性损伤具有重要临床价值^[2]。溶栓后血管再通是静脉溶栓治疗成功的关键环节,对 PACI 患者血管再通进行早期预判,进而采取有针对性的治疗措施对提高 PACI 治疗效果,降低卒中后认知功能障碍(Post-stroke cognitive impairment, PSCI)风险^[3],从而改善患者的生活质量,具有重要临床意义。已有研究证实,ACI 患者存在体内相关炎性细胞因子、蛋白表达及氧化应激反应增强, S100 β 蛋白、8-羟基脱氧鸟苷酸(8-Hydroxydeoxyguanylate, 8-OHDG)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lipoprotein associated phospholipase A2, Lp-PLA2)可能与 ACI 发生发展及认知功能密切相关^[4-6]。因此,本研究通过分析急性 PACI 患者血清 S100 β 蛋

白、8-OHDG、Lp-PLA2 水平变化与 rt-PA 静脉溶栓效果及 PSCI 发生的关系,旨在为静脉溶栓血管再通及 PSCI 的早期预测及指导临床诊疗提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月 - 2021 年 3 月在本院静脉溶栓治疗的急性 PACI 患者 127 例为研究对象,本研究已通过本院伦理委员会审核批准,符合赫尔辛基宣言中的医学研究伦理原则。纳入标准:①符合牛津郡社区脑卒中项目(Oxfordshire community stroke project, OCSP)分型中急性 PACI 标准,并最终经磁共振血管成像(Magnetic resonance angiography, MRA)、计算机断层扫描(Computed tomography, CT)等影像学检查明确诊断^[7],且符合静脉溶栓治疗指征;②入院时能配合完成体格检查及相关评估;③发病前认知、运动功能及日常生活、社会适应能力正常;④患者或家属签订知情同意书。排除标准:①美国国立卫生研究院卒中量表(National institutes of health stroke scale, NIHSS)评分 > 25 分;②复发性脑梗死,发病前改良 Rankin

量表(Modified Rankin scale, mRS)评分 >2 分;③合并感染、脑出血、心肌梗死、严重脏器功能衰竭、免疫系统疾病、精神疾病及恶性肿瘤等;④并发癫痫;⑤临床资料不全,不能配合研究、失访及治疗后 12 个月内死亡病例。其中男 78 例,女 49 例;年龄 50~75 岁,平均年龄(63.32 ± 11.39)岁;发病至溶栓时间为 0.5~4.5 h,平均(2.15 ± 1.06)h。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 包括性别、年龄、文化程度、吸烟史、饮酒史、高血压病、糖尿病、冠心病、高脂血症、心房纤颤等一般资料,溶栓前脑白质病变 FAZEKAS 评分,溶栓前、溶栓后第 24 h 及 7 d NIHSS 评分、血清 D-二聚体(D-dimer, DD)、超敏 C 反应蛋白(High sensitivity C reaction protein, hs-CRP)、S100 β 蛋白、8-OHdG, Lp-PLA2 水平。

1.2.2 实验室检测 所有患者于溶栓前、溶栓后第 24 h 及 7 d 取静脉血 6 mL,免疫比浊法检测血清 DD、hs-CRP 水平,Thermo 赛默飞 Multiskan FC 酶标仪酶联免疫吸附试验(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)法检测血清 S100 β 蛋白、8-OHdG, Lp-PLA2 水平,均严格按照说明书进行操作。

1.2.3 治疗 所有患者均常规进行重组组织型纤溶酶原激活剂(Recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)阿替普酶 0.9 mg/kg,最大剂量为 90 mg,静脉溶栓治疗,其中总剂量 10% 先进行静脉推注,剩余剂量在随后的 60 min 持续静脉滴注,并依据患者自身情况进行体温、血压、血糖控制等对症处理。溶栓后 24 h 内复查无出血后给予抗血小板聚集、改善脑循环、营养神经及对症治疗。

1.2.4 观察指标及评价标准 观察并记录溶栓后 24 h 内的血管再通情况,治疗后 12 个月内随访期间 PSCI 发生情况。

1.2.5 静脉溶栓后血管再通评价 根据溶栓后第 24 h MRA 影像学表现并参考心肌梗死溶栓试验(Thrombolysis in myocardial infarction, TIMI)^[8]对静脉溶栓后血管再通情况评价,分为 0-3 级 4 个等级,以 2-3 级为溶栓血管再通,0-1 级为溶栓血管未再通。

1.2.6 PSCI 诊断及严重程度分级标准 参考《卒中后认知功能障碍管理专家共识》^[9]对 PSCI 进行诊断,蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)总分 <26 分(若教育年限 ≤ 12

年,则 MoCA 总分加 1 分),且至少有 1 个认知区域受损即可诊断为 PSCI。

1.2.7 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件包;计数资料以例数、频数(n)或百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用 Mann-Whitney U 检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,2 组比较采用两独立样本 t 检验;采用 Logistic 逐步回归分析评价 PACI 患者静脉溶栓再通及 PSCI 发生的影响因素;绘制受试者工作特征(Receiver operating characteristic curve, ROC)曲线评价早期预测效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓血管再通情况及单因素分析 rt-PA 静脉溶栓后 24 h 内血管再通者 96 例(75.59%),血管未再通者 31 例(24.41%)。血管再通者与未再通者在糖尿病所占比例、脑白质病变 FAZEKAS 评分、急性病灶大小、发病至溶栓时间、溶栓前及溶栓后第 24 h NIHSS 评分、hs-CRP, S100 β 蛋白、8-OHdG, Lp-PLA2 水平及溶栓治疗后第 24 h DD 水平方面均有明显差异($P < 0.05$)(表 1)。

2.2 急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓血管未再通的危险因素分析 以溶栓血管再通情况为因变量(0 = 再通, 1 = 未再通),以 2.1 单因素分析中 $P < 0.15$ 的因素为自变量(因研究目的为溶栓血管再通的早期预测,故剔除溶栓后第 24 h 实验室指标),建立 Logistic 逐步回归预测模型显示,发病至溶栓时间较长、溶栓前高 NIHSS 评分、血清高 S100 β 蛋白水平、高 8-OHdG 水平、高 Lp-PLA2 水平是溶栓血管未再通的独立危险因素($P < 0.05$)(表 2)。

2.3 急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓前各因素预测血管再通的 ROC 曲线 分别绘制 2.2 中 Logistic 回归分析中各危险因素及其拟合成的联合预测因子 PRE_1 预测血管再通的 ROC 曲线分析显示,单一危险因素对血管再通的预测效能并不理想,而联合预测因子预测的 AUC 较单一危险因素明显提高($P < 0.05$),具有一定的预测价值。预测相关效能参数见表 3, ROC 曲线见图 1。

2.4 PSCI 发生情况及单因素分析 急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓治疗后 12 个月内发生 PSCI 者 50 例(39.37%),未发生 PSCI 者 77 例(60.63%)。

表 1 影响急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓血管再通的单因素分析

因素	血管再通 (n=96)	血管未再通 (n=31)	$\chi^2/t/Z$	P
性别[n(%)]				
男	57(59.38)	21(67.74)	0.692	0.405
女	39(40.63)	10(32.26)		
年龄[n(%)]				
≥60岁	53(55.21)	23(74.19)	3.515	0.061
<60岁	43(44.79)	8(25.81)		
吸烟史[n(%)]	41(42.71)	17(54.84)	1.390	0.238
饮酒史[n(%)]	49(51.04)	19(61.29)	0.989	0.320
高血压病[n(%)]	52(54.17)	20(64.52)	1.022	0.312
糖尿病[n(%)]	15(15.62)	11(35.48)	5.676	0.017
冠心病[n(%)]	10(10.42)	6(19.35)	0.985	0.321
心房纤颤[n(%)]	8(8.33)	4(12.90)	0.163	0.687
脑白质病 FAZEKAS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	2.23 ± 0.96	2.43 ± 1.02	0.993	0.323
急性病灶大小[n(%)]				
1.6~3 cm	54(56.25)	12(38.71)	5.374	0.020
3.1~5 cm	42(43.75)	19(61.29)		
急性病灶数量($\bar{x} \pm s$, 个)	1.26 ± 0.53	1.29 ± 0.57	0.269	0.788
发病至溶栓时间($\bar{x} \pm s$, h)	2.01 ± 0.83	2.58 ± 1.04	3.118	0.002
NIHSS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)				
溶栓前	8.63 ± 3.15	11.74 ± 2.90	4.508	<0.001
溶栓后第 24 h	5.98 ± 2.56*	9.68 ± 2.90*	6.768	<0.001
DD($\bar{x} \pm s$, mg/L)				
溶栓前	1.62 ± 0.74	1.85 ± 0.83	1.460	0.147
溶栓后第 24 h	1.81 ± 0.87	2.33 ± 1.12*	2.689	0.008
hs-CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)				
溶栓前	13.67 ± 6.18	16.52 ± 7.86	2.083	0.039
溶栓后第 24 h	14.49 ± 7.10	21.15 ± 11.17*	3.900	<0.001
S100β 蛋白($\bar{x} \pm s$, ng/mL)				
溶栓前	0.25 ± 0.12	0.34 ± 0.16	3.604	<0.001
溶栓后第 24 h	0.35 ± 0.16*	0.75 ± 0.35*	8.974	<0.001
8-OHdG($\bar{x} \pm s$, ng/mL)				
溶栓前	11.12 ± 4.56	14.68 ± 5.60	3.566	0.001
溶栓后第 24 h	10.46 ± 4.97	16.66 ± 5.88*	5.774	<0.001
Lp-PLA2($\bar{x} \pm s$, ng/mL)				
溶栓前	246.19 ± 104.47	339.89 ± 134.45	4.036	<0.001
溶栓后第 24 h	256.90 ± 117.42	376.15 ± 132.57*	4.762	<0.001

注:与溶栓前比较,*P<0.05

表 2 急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓血管未再通危险因素的 Logistic 回归分析

变量	B	S.E.	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
发病至溶栓时间较长	0.428	0.202	4.489	0.046	1.534(1.032~2.280)
溶栓前 NIHSS 评分	0.354	0.100	12.505	0.000	1.425(1.171~1.734)
溶栓前 8-OHdG 水平	0.171	0.061	7.755	0.005	1.187(1.052~1.338)
溶栓前 S100β 蛋白转化*	0.695	0.246	7.960	0.005	2.003(1.236~3.245)
溶栓前 Lp-PLA2 转化 [#]	0.079	0.028	8.053	0.005	1.083(1.025~1.143)
常量	-8.476	1.261	45.180	0.000	0.000

注: * 为原始变量溶栓前 S100β 蛋白×10,即溶栓前 S100β 蛋白每增加0.1个单位,溶栓血管未再通风险增加约100.3%;[#] 为原始变量溶栓前 Lp-PLA2×0.1,即溶栓前 Lp-PLA2 每增加 10 个单位,溶栓血管未再通风险增加约8.3%

表 3 急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓前各因素预测血管再通的效能参数

指标	临界值	约登指数	敏感度	特异度	准确度	AUC(95%CI)
发病至溶栓时间(h)	2.05	0.358	0.552	0.806	0.614	0.671(0.567~0.776)
溶栓前 NIHSS 评分(分)	9	0.336	0.594	0.742	0.630	0.729(0.623~0.835)
溶栓前 8-OHdG(ng/mL)	13.12	0.301	0.656	0.645	0.654	0.681(0.567~0.796)
溶栓前 S100β 蛋白(ng/mL)	0.26	0.325	0.615	0.710	0.638	0.676(0.551~0.801)
溶栓前 Lp-PLA2(ng/mL)	290.65	0.409	0.667	0.742	0.685	0.708(0.591~0.825)
联合预测因子 PRE_1	0.19	0.653	0.750	0.903	0.787	0.889(0.828~0.950)

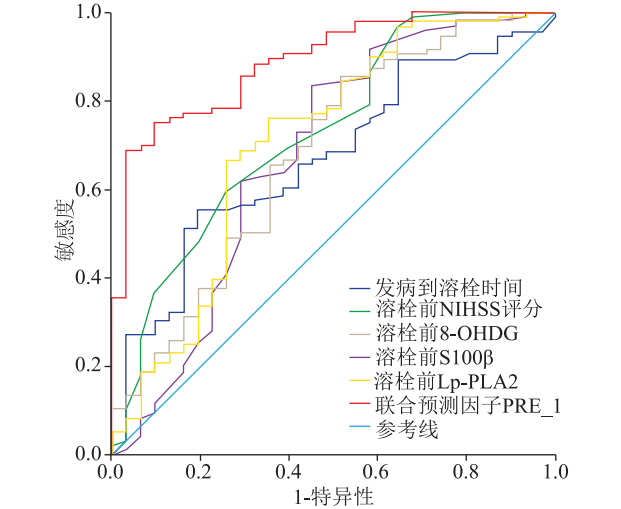


图 1 急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓前各因素预测血管再通的 ROC 曲线

发生 PSCI 者与未发生 PSCI 者在脑白质病变 FAZEKAS 评分、急性病灶大小、溶栓未再通比例、溶栓后第 24 h 及 7 d NIHSS 评分、血清 DD,hs-CRP,S100β 蛋白、8-OHdG,Lp-PLA2 水平方面均有明显差异(P<0.05)(表 4)。

2.5 急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后 12 个月内 PSCI 发生的危险因素分析 以溶栓后 12 个月内 PSCI 发生情况为因变量(0 = 未发生,1 = 发生),以 2.4 单因素分析中 P<0.15 的因素为自变量,建立 Logistic 逐步回归预测模型显示,高脑白质病变 FAZEKAS 评分、溶栓未再通、溶栓后第 7 d 高 NIHSS 评分、血清高 S100β 蛋白水平、高 8-OHdG 水平、高 Lp-PLA2 水平是 PSCI 发生的独立危险因素(P<0.05)(表 5)。

2.6 急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后 12 个月内 PSCI 发生早期预测的 ROC 曲线 分别绘制 2.5 中 Logistic 回归分析中各危险因素及其拟合成的联合预测因子 PRE_1 预测 rt-PA 静脉溶栓后 12 个月内 PSCI 发生的 ROC 曲线分析显示,单一危险因素对

表 4 急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后 PSCI 发生的单因素分析

因素	未发生 PSCI (n=77)	发生 PSCI (n=50)	$\chi^2/t/Z$	P
性别[n(%)]				
男	44(57.14)	34(68.00)	1.508	0.219
女	33(42.86)	16(32.00)		
年龄[n(%)]				
≥60 岁	41(53.25)	35(70.00)	3.541	0.060
<60 岁	36(46.75)	15(30.00)		
文化程度[n(%)]				
文盲	12(15.58)	13(26.00)	1.596	0.111
小学	28(36.36)	19(38.00)		
初中及以上	37(48.05)	18(36.00)		
吸烟史[n(%)]	32(41.56)	26(52.00)	1.332	0.248
饮酒史[n(%)]	38(49.35)	30(60.00)	1.382	0.240
高血压病[n(%)]	41(53.25)	31(62.00)	0.946	0.331
糖尿病[n(%)]	11(14.29)	15(30.00)	4.598	0.032
冠心病[n(%)]	8(10.39)	8(16.00)	0.867	0.352
心房纤颤[n(%)]	5(6.5)	7(14.00)	1.216	0.270
脑白质病变 FAZEEKAS 评分($\bar{x}\pm s$,分)	2.03±0.71	2.66±0.94	4.332	<0.001
急性病灶大小[n(%)]				
1.6~3 cm	54(56.25)	12(38.71)	5.374	0.020
3.1~5 cm	42(43.75)	19(61.29)		
急性病灶数量($\bar{x}\pm s$,个)	1.22±0.56	1.34±0.52	1.213	0.227
发病至溶栓时间($\bar{x}\pm s$,h)	2.08±0.98	2.28±0.91	1.188	0.237
溶栓未再通[n(%)]	13(16.88)	18(36.00)	6.004	0.014
溶栓后出血转化[n(%)]	7(9.1)	8(16.00)	1.389	0.239
NIHSS 评分($\bar{x}\pm s$,分)				
溶栓前	8.99±3.37	10.00±3.87	1.560	0.121
溶栓后第 24 h	6.25±2.88*	7.86±3.36*	2.881	0.005
溶栓后第 7 d	3.30±1.60*#	4.88±2.21*#	4.676	<0.001
DD($\bar{x}\pm s$,mg/L)				
溶栓前	1.59±0.77	1.81±0.89	1.479	0.142
溶栓后第 24 h	1.76±0.86	2.21±1.09*	2.590	0.011
溶栓后第 7 d	0.32±0.17*#	0.41±0.26*#	2.361	0.020
hs-CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)				
溶栓前	13.62±6.52	15.51±8.01	1.457	0.148
溶栓后第 24 h	13.86±7.47	19.60±9.40*	3.815	<0.001
溶栓后第 7 d	8.19±3.07*#	11.49±5.09*#	4.566	<0.001
S100β 蛋白($\bar{x}\pm s$,ng/mL)				
溶栓前	0.26±0.13	0.29±0.13	1.258	0.211
溶栓后第 24 h	0.37±0.18*	0.57±0.34*	4.319	<0.001
溶栓后第 7 d	0.26±0.16#	0.43±0.26*#	4.654	<0.001
8-OHdG($\bar{x}\pm s$,ng/mL)				
溶栓前	11.73±5.09	12.37±5.01	0.698	0.487
溶栓后第 24 h	10.61±4.87	14.06±6.06	3.539	<0.001
溶栓后第 7 d	6.79±3.10*#	9.14±3.73*#	3.837	<0.001
Lp-PLA2($\bar{x}\pm s$,ng/mL)				
溶栓前	260.84±122.14	281.72±114.09	0.966	0.336
溶栓后第 24 h	257.05±118.47	330.61±138.47*	3.197	0.002
溶栓后第 7 d	182.52±68.93*#	260.84±101.24#	5.189	<0.001

注:与溶栓前比较,* $P<0.05$;与溶栓后第 24 h 比较,# $P<0.05$

表 5 急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后 12 个月内 PSCI 发生危险因素的 Logistic 回归分析

变量	B	S.E	Wald χ^2	P	OR(95%CI)
FAZEEKAS 评分	0.852	0.332	6.589	0.010	2.345(1.223~4.497)
溶栓未再通	1.508	0.616	5.991	0.014	4.517(1.350~15.107)
溶栓后第 7 d NIHSS 评分	0.470	0.160	8.664	0.003	1.601(1.170~2.190)
溶栓后第 7 d 8-OHdG 水平	0.195	0.076	6.552	0.010	1.215(1.047~1.411)
溶栓后第 7 d S100β 蛋白转化*	0.347	0.127	7.394	0.007	1.414(1.102~1.816)
溶栓后第 7 d Lp-PLA2 转化#	0.111	0.032	11.730	0.001	1.117(1.048~1.190)
常量	-11.411	2.038	31.363	0.000	0.000

注:* 为原始变量溶栓后第 7 d S100β 蛋白×10,即溶栓后第 7 d S100β 蛋白每增加 0.1 个单位,PSCI 发生风险增加约 41.4%;# 为原始变量溶栓后第 7 d Lp-PLA2×0.1,即溶栓后第 7 d Lp-PLA2 每增加 10 个单位,PSCI 发生风险增加约 11.7%

PSCI 发生的预测效能并不理想,而联合预测因子的预测价值较高($P<0.05$)。预测相关效能参数见表 6,ROC 曲线见图 2。

表 6 急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后第 7 d 各因素预测 12 个月内 PSCI 发生的效能参数

指标	临界值	约登指数	敏感度	特异度	准确度	AUC(95%CI)
FAZEEKAS 评分(分)	2	0.320	0.580	0.740	0.677	0.691(0.593~0.788)
溶栓未再通	-	0.191	0.360	0.831	0.646	0.596(0.492~0.699)
溶栓后第 7 d NIHSS 评分(分)	4	0.302	0.380	0.922	0.709	0.696(0.602~0.791)
溶栓后第 7 d 8-OHdG(ng/mL)	8.01	0.328	0.640	0.688	0.669	0.692(0.596~0.788)
溶栓后第 7 d S100β 蛋白(ng/mL)	0.26	0.276	0.640	0.636	0.638	0.702(0.609~0.795)
溶栓后第 7 d Lp-PLA2(ng/mL)	224.45	0.399	0.620	0.779	0.717	0.737(0.643~0.831)
联合预测因子 PRE_1	0.40	0.658	0.840	0.818	0.827	0.903(0.848~0.957)

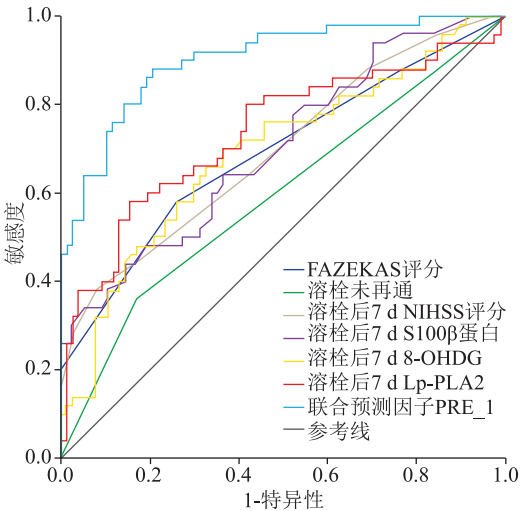


图 2 急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓后第 7 d 各因素预测 12 个月内 PSCI 发生的 ROC 曲线

3 讨论

闭塞血管能否及时再通是影响 PACI 患者预后的最重要因素,早期溶栓治疗能通过尽早通畅闭塞血管而恢复血液灌注,减轻神经功能损伤,从而改善临床预后。寻求快速且简单有效的方法对溶栓血管再通进行早期预测,对 PACI 患者临床治疗方法的选择及进一步开展具有重要临床意义。另有研究发现,有 20%~80% 的 ACI 患者会出现 PSCI^[10]。PACI 作为 ACI 中较常见且严重的类型,早期对 PACI 患者溶栓后 PSCI 发生风险进行预测,并采取有针对性的早期预防和管理,对改善 PACI 患者临床预后及生活质量具有重要价值。目前对 PSCI 的诊断主要依据随访期间 MoCA 评分及认知区域受损情况,但由于其诊断流程较繁琐,且评估最佳时机尚不十分明确,对患者的早期诊疗受益有限。有研究认为,ACI 与脑神经元和神经胶质细胞缺血、缺氧而引发的神经炎症反应、氧化应激、钙超载、细胞凋亡、神经递质异常等一系列病理生理变化有关^[11-12]。因此,动态监测 PACI 患者溶栓治疗过程中神经炎症反应及氧化应激相关指标水平变化可能对溶栓血管再通及 PSCI 的早期预测具有一定的价值。

S100 β 是一类由神经系统胶质细胞分泌的钙离子结合蛋白,缺血性脑损伤可诱导神经胶质细胞分泌 S100 β 以修复、营养损伤的神经元,而缺血增加了血脑屏障通透性,使血液及脑脊液中 S100 β 蛋白水平升高,血清中 S100- β 蛋白往往会在脑缺血性疾病发生后 3~4 d 达高峰^[13],而过高的 S100 β 蛋白水平具有较强的神经毒性,与脑损伤程度及脑损伤后神经功能缺损密切相关,可作为脑损伤后神经生化新标识物^[14]。陈文华^[15]的研究发现,脑梗死后认知功能障碍患者血清 S100- β 蛋白水平明显高于非认知功能障碍患者,且与认知功能障碍程度密切相关。目前有关 ACI 患者血清 S100- β 蛋白水平与静脉溶栓再通关系的研究较少,Foerch 等^[16]的研究发现发病 5 h 内静脉溶栓的大脑中动脉闭塞性脑梗死患者血清 S100- β 蛋白水平可以预测溶栓后 6 h 内的血栓溶解情况。

8-OHdG 是氧化应激反应的重要标志物,可通过激活羟基自由基或氧自由基来诱导神经系统氧化应激反应,抑制神经细胞正常代谢,进一步引发神经细胞凋亡^[17]。氧化应激导致 ACI 的内在原因为其产生的氧自由基过度释放,进而引发的脂质过氧化

反应^[18]。杨春等^[19]的研究认为,ACI 患者静脉溶栓结局可能与氧化应激反应有关。文微微等^[5]研究发现,血清 8-OHdG 水平与脑梗死患者静脉溶栓后认知功能恢复密切相关。

Lp-PLA2 是引发动脉粥样硬化形成重要炎性介质,可引起单核巨噬细胞主导的慢性炎症,并通过与含有载脂蛋白 B 的低密度脂蛋白(Low density lipoprotein, LDL)特异性结合,在血管内膜易损区特异性水解内膜下氧化低密度脂蛋白分子中的氧化磷脂,增加粥样斑块坏死脂核成分,使斑块纤维帽变薄、破裂及血管闭塞,从而导致 ACI 的发生,增加认知功能损害及血管性痴呆风险^[20]。郑松娜等^[21]的研究结果显示,溶栓无效组 ACI 患者治疗前血浆 Lp-LPA2 水平明显高于有效组,认为 Lp-LPA2 有助于对溶栓效果进行早期预测。

本研究发现,急性 PACI 静脉溶栓后第 24 h 血清 S100 β 蛋白、8-OHdG, Lp-PLA2 水平较溶栓前升高(溶栓再通者 8-OHdG 水平降低),而溶栓再通者溶栓前及溶栓后第 24 h 各指标水平均明显低于溶栓未再通者,这与以往研究^[16,19,21]结果基本一致,提示溶栓再通能明显减轻 PACI 患者炎症、氧化应激反应及神经功能损伤。PSCI 发生与未发生者在溶栓前、溶栓后第 24 h 及 7 d 血清各指标水平均呈现先升高后降低趋势(PSCI 未发生者 8-OHdG, Lp-PLA2 水平持续降低),且 PSCI 发生者血清各指标水平均明显高于未发生者,这与陈文华^[15]、文微微等^[5]及张钱林等^[20]的研究结论类似,提示 PSCI 发生者在 PACI 治疗过程中可能存在各指标峰值升高及时间延长的现象,炎症、氧化应激反应及神经功能损伤更为严重,而溶栓后较强的神经炎症及氧化应激反应可能预示 PSCI 的发生。进一步分析发现,发病至溶栓时间、溶栓前 NIHSS 评分及血清 S100 β 蛋白、8-OHdG, Lp-PLA2 水平是静脉溶栓血管未再通的独立危险因素,而 FAZEKAS 评分、溶栓未再通、溶栓后第 7 d NIHSS 评分及各指标水平是 PSCI 发生的独立危险因素,各危险因素对溶栓血管再通及溶栓治疗后 12 个月内 PSCI 发生的预测价值均不够理想(AUC 在 0.7 左右),而联合预测的 AUC 可达 0.889 和 0.903,明显高于单一危险因素,具有较好的临床预测价值。表明基于溶栓时间、NIHSS 评分、FAZEKAS 评分等基本临床参数结合血清 S100 β 蛋白、8-OHdG, Lp-PLA2 水平动态监测更有助于对急性 PACI 静脉溶栓再通及 PSCI 发

生进行早期预判,提高了预测的科学性,为指导临床诊疗提供了参考。

综上所述,急性 PACI 患者 rt-PA 静脉溶栓效果及 PSCI 发生与早期神经炎症及氧化应激反应密切相关,动态监测血清 S100 β 蛋白、Lp-PLA2、8-OHdG 水平变化结合 NIHSS 评分、FAZEKAS 评分等基本临床参数对早期预测 PACI 静脉溶栓效果及 PSCI 发生,指导临床诊疗及改善预后具有重要意义。但由于本研究样本量相对较小,且检测时间点较少,仍有待进行进一步的大样本、多时间点的深入研究。

参 考 文 献

[1] Tu J, Wang LX, Wen HF, et al. The association of different types of cerebral infarction with post-stroke depression and cognitive impairment [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (23): e10919.

[2] Wang A, Zhang Y. Therapeutic effects of alteplase intravenous thrombolysis on different types of acute cerebral infarction: a controlled randomized analysis[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(8): 9129-9135.

[3] Talavera B, Gomez-Vicente B, Martinez-Galdamez M, et al. Delayed neurological improvement after full endovascular reperfusion in acute anterior circulation ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2021, 52(7): 2210-2217.

[4] Li Z XZ. Significance of S-100 β , CysC and NF- κ B in patients with acute cerebral infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21 (2): 149.

[5] 文微微,王懿鑫,张蔚蔚. 血清 8-OHdG、MnSOD 水平与急性缺血性脑卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后认知功能恢复的相关性分析[J]. *实用药物与临床*, 2021, 24(2): 133-137.

[6] Zhang QL, Lu P, Zhang JW. Association of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 with vascular dementia after ischemic stroke[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2018, 98(15): 1171-1175.

[7] 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.

[8] 肖静,谭郎敏,潘成德,等. rt-PA 静脉溶栓与尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的疗效比较研究[J]. *解放军预防医学杂志*,

2018, 36(4): 441-444.

[9] 中国卒中学会,卒中后认知障碍管理专家委员会. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(6): 519-531.

[10] 孙胜楠,徐耀,马灿灿,等. 急性缺血性脑卒中后认知障碍患者精神行为症状的特征性分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22(4): 348-351.

[11] Xu S, Lu J, Shao A, et al. Glial cells: role of the immune response in ischemic stroke[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 294.

[12] Chen H, He Y, Chen S, et al. Therapeutic targets of oxidative/nitrosative stress and neuroinflammation in ischemic stroke: Applications for natural product efficacy with omics and systemic biology[J]. *Pharmacological Research*, 2020, 158: 104877.

[13] Wang Y, Hou Y, Li H, et al. A SERS-based lateral flow assay for the stroke biomarker S100- β [J]. *Mikrochim Acta*, 2019, 186(8): 548.

[14] 陈慧杰,孙东东. 血清 S-100 β 神经元特异性烯醇化酶水平与脑卒中患者神经功能损害程度的相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(5): 420-424.

[15] 陈文华. 脑梗死患者血清 S100 β 和神经元特异性烯醇化酶水平与认知功能障碍的关系[J]. *血栓与止血学*, 2018, 24(4): 558-559 + 562.

[16] Foerch C, Du Mesnil De Rochemont R, Singer O, et al. S100B as a surrogate marker for successful clot lysis in hyperacute middle cerebral artery occlusion[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(3): 322-325.

[17] Kondo S, Toyokuni S, Tanaka T, et al. Overexpression of the hOGG1 gene and high 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) lyase activity in human colorectal carcinoma: regulation mechanism of the 8-OHdG level in DNA[J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(4): 1394-1400.

[18] 李美珠,朱琳琳,梁指荣,等. 血清 8-羟基脱氧鸟苷酸在急性脑梗死诊断中的应用[J]. *广东医学*, 2015, 36(20): 3191-3193.

[19] 杨春,徐玲玲,万春晓. 急性脑梗死患者静脉溶栓前后氧化应激表达与功能结局的相关性[J]. *重庆医学*, 2022, 51(6): 910-915.

[20] 张钱林,鲁平,张杰文. 血清脂蛋白相关磷酸酶 A2 与缺血性脑卒中致血管性痴呆的相关性[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(15): 1171-1175.

[21] 郑松娜,张蓉,韩志铁,等. 急性脑梗死 rt-PA 溶栓治疗后血浆 BNP 与 Lp-PLA2 水平变化研究[J]. *交通医学*, 2019, 33(2): 148-150.

(2022-07-17 收稿)

欢迎征订 欢迎投稿 欢迎垂询广告业务