

急性缺血性脑卒中患者血浆 LIPCAR 和 MMP-9 水平与病情严重程度及溶栓治疗后认知功能的关系研究

郭继勃^{1a}, 钟 翌^{1b}, 郭 昊^{1c}, 韩晓婷², 祝 刚^{1c}, 孙世辉^{1b}, 任佳封^{1b} (1. 空军军医大学第二附属医院 a. 急诊科; b. 神经内科; c. 神经外科, 西安 710038; 2. 核工业四一七医院神经内科, 西安 710699)

摘要: 目的 探讨急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者血浆长链非编码 RNA 预测心脏重构 (long noncoding RNAs predicting cardiac remodeling, LIPCAR)、基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloprotein 9, MMP-9) 水平与病情严重程度及溶栓治疗后认知功能的相关性。方法 收集 2019 年 8 月~2021 年 12 月在空军军医大学第二附属医院神经内科诊疗的 90 例 AIS 患者为病例组, 另收集来该院体检中心体检的 58 例健康者为对照组。采用酶联免疫法分别检测两组受试者血浆 LIPCAR 和 MMP-9 水平, 分析两者表达的相关性。根据美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 对 AIS 患者进行神经功能缺损严重程度评分, 分析 LIPCAR 和 MMP-9 水平与入院 NIHSS 评分之间的相关性。所有 AIS 患者经重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, RT-PA) 静脉溶栓治疗 7 天后, 依照蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 评分, 将其分为认知功能恢复良好组 (MoCA \geq 26 分) 和认知功能恢复不良组 (MoCA < 26 分); 分析 LIPCAR, MMP-9 水平与 MoCA 评分的相关性。Logistic 回归模型分析影响 AIS 患者认知功能恢复的独立危险因素。结果 与对照组比较, AIS 组患者血浆 LIPCAR (4.30 ± 1.05 mg/L vs 1.73 ± 0.58 mg/L) 和 MMP-9 水平 (437.85 ± 119.48 mg/L vs 235.66 ± 86.22 mg/L) 显著升高, 差异具有统计学意义 ($t=17.028, 11.147$, 均 $P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, LIPCAR 与 MMP-9 水平呈正相关, 且分别与入院 NIHSS 评分呈显著正相关, 差异有统计学意义 ($r=0.657, 0.602, 0.715$, 均 $P < 0.05$)。RT-PA 治疗 7 天后, AIS 患者 53 例 (58.89%) 认知功能恢复良好, 37 例 (41.11%) 认知功能恢复不良。与认知功能恢复不良组比较, 认知功能恢复良好组 LIPCAR 水平 (3.76 ± 0.32 mg/L vs 5.12 ± 0.77 mg/L) 和 MMP-9 水平 (385.46 ± 102.45 mg/L vs 512.63 ± 114.36 mg/L) 显著降低, 差异有统计学意义 ($t=11.290, 5.956$, 均 $P < 0.05$)。认知功能恢复不良组患者 LIPCAR, MMP-9 水平与 MoCA 评分呈明显负相关, 差异有统计学意义 ($r=-0.596, -0.674$, 均 $P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, 糖尿病、高血脂、高血压、空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)、同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)、LIPCAR 和 MMP-9 水平及入院 NIHSS 评分是影响 AIS 患者神经认知功能恢复的独立危险因素。结论 LIPCAR 和 MMP-9 水平在 AIS 患者外周血中显著增加, 且与患者神经缺损程度呈正相关; 经 RT-PA 静脉溶栓治疗后, LIPCAR 和 MMP-9 水平与患者认知功能恢复呈负相关, 且是影响患者认知功能恢复的危险因素之一, 可作为临床评估 AIS 预后的不良危险因素。

关键词: 急性缺血性脑卒中; 长链非编码 RNA 预测心脏重构; 基质金属蛋白酶 9; 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓; 神经功能缺损; 认知功能

中图分类号: R743.33; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 05-040-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.05.008

Study on the Relationship between Peripheral Blood LIPCAR, MMP-9 and Severity of Acute Ischemic Stroke and Cognitive Function after RT-PA Intravenous Thrombolysis

GUO Jibo^{1a}, ZHONG Zhao^{1b}, GUO Hao^{1c}, HAN Xiaoting², ZHU Gang^{1c}, SUN Shihui^{1b}, REN Jiafeng^{1b}

(1a. Department of Emergency; 1b. Department of Neurology; 1c. Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710038, China; 2. Department of Neurology, Nuclear Industry 417 Hospital, Xi'an 710699, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of plasma long chain noncoding RNA predicting

基金项目: 国家自然科学基金 (项目批准号 81903072): 外泌体 miRNA-1246 调控内质网应激凋亡通路在胶质母细胞瘤化疗耐药中的作用和机制研究。

作者简介: 郭继勃 (1989-), 男, 主治医师, 急诊科, 研究方向: 脑卒中, 癫痫, 帕金森, E-mail: u2bsrr@163.com。

通讯作者: 钟翌, 女, 主治医师, E-mail: 53612410@qq.com。

cardiac remodeling(LIPCAR) and matrix metalloprotein-9 (MMP-9) in patients with acute ischemic stroke(AIS) and the severity of disease and cognitive function after thrombolytic therapy. **Methods** 90 patients with AIS who were diagnosed and treated in the neurology department of the Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from August 2019 to December 2021 were collected as the case group, and 58 healthy individuals who came to the physical examination center of the hospital for physical examination were collected as the control group. The levels of LIPCAR and MMP-9 in peripheral blood of the two groups were detected by enzyme-linked immunoassay, and the correlation between the two expressions was analyzed. According to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), AIS patients were scored for the severity of neurological impairment, and the correlation between LIPCAR, MMP-9 levels and admission NIHSS score was analyzed. After 7 days of intravenous thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator (RT-PA), According to Montreal cognitive assessment (MoCA) score, they were divided into good cognitive recovery group ($\text{MoCA} \geq 26$ points) and poor cognitive recovery group ($\text{MoCA} < 26$ points). The correlation between LIPCAR, MMP-9 level and MoCA score was analyzed. Logistic regression model was used to analyze the independent risk factors affecting the recovery of neurocognitive function in patients with AIS. **Results** Compared with the control group, the levels of LIPCAR ($4.30 \pm 1.05\text{mg/L}$ vs $1.73 \pm 0.58\text{mg/L}$) and MMP-9 ($437.85 \pm 119.48\text{mg/L}$ vs $235.66 \pm 86.22\text{mg/L}$) in peripheral blood of patients in AIS group were significantly higher, with statistically significant differences ($t=17.028, 11.147$, all $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that LIPCAR and MMP-9 levels were correlated with each other, and were positively correlated with NIHSS scores on admission, with statistical significance ($r=0.657, 0.602, 0.715$, all $P<0.05$). After 7 days of treatment with RT-PA, 53 patients (58.89%) had good cognitive function recovery and 37 patients (41.11%) had poor cognitive function recovery. Compared with the group with poor cognitive function recovery, the level of LIPCAR ($3.76 \pm 0.32\text{ mg/L}$ vs $5.12 \pm 0.77\text{ mg/L}$) and MMP-9 ($385.46 \pm 102.45\text{ mg/L}$ vs $512.63 \pm 114.36\text{ mg/L}$) in the group with good cognitive function recovery were significantly lower, and the difference was statistically significant ($t=11.290, 5.956$, all $P<0.05$). The levels of LIPCAR and MMP-9 in the poor cognitive function recovery group were significantly negatively correlated with the MoCA score, and the difference was statistically significant ($r=-0.596, -0.674$, all $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that diabetes, hyperlipidemia, hypertension, fasting blood glucose (FBG), homocysteine (Hcy), LIPCAR, MMP-9 levels and NIHSS score on admission were independent risk factors affecting the recovery of neurocognitive function in AIS patients. **Conclusion** The levels of LIPCAR and MMP-9 in the peripheral blood of AIS patients were significantly increased, and were positively correlated with the degree of neurological deficit in patients. After intravenous thrombolytic therapy with RT-PA, LIPCAR and MMP-9 levels are negatively correlated with the recovery of cognitive function in patients, and are one of the risk factors affecting the recovery of cognitive function in patients, which can be used as adverse risk factors for clinical assessment of AIS prognosis.

Keywords: acute ischemic stroke; long noncoding RNA predicting cardiac remodeling; matrix metalloprotein 9; recombinant tissue plasminogen activator intravenous thrombolysis; neurological impairment; cognitive function

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是一类临床上常见的脑血管疾病,具有较高的发病率、致残率和病死率,已成为全球危害人类健康的主要原因之一^[1]。目前,重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, RT-PA) 静脉溶栓法是改善 AIS 结局最有效的药物治疗手段,但大多数患者由于未能及时送医或存在个体代谢差异,导致 AIS 患者溶栓治疗的比例仍较低^[2]。因此,寻找由脑缺血引发的特异性表达分子,将可能成为 AIS 疾病诊断和预后评估的重要指标。长链非编码 RNA 预测心脏重构 (long noncoding RNA predicting cardiac remodeling, LIPCAR) 是近年发现来源于 DNA 线粒体,与左心室重塑相关性最高的线粒体长链非编码 RNA (long noncoding RNA, LncRNA),研究发现其不仅与人类肿瘤的发生发展相关,还参与了炎症反应、氧化应激、血管生成

及细胞自噬、凋亡等病理过程,在多种心血管疾病中异常表达,与心肌梗死、心力衰竭、脑梗死及冠状动脉疾病的发生关系密切^[3-6]。而 LIPCAR 在 AIS 中的表达及作用尚不清楚,且研究报道鲜少。另一方面,基质金属蛋白酶 9 (matrix metalloprotein9, MMP-9) 是基质金属蛋白酶家族中的重要成员之一,研究证实其参与了血脑屏障通透性及神经细胞损伤的调节^[7]。在脑缺血灌注损伤中 MMP-9 发挥重要作用,下调其水平可以阻止脑核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)/p65 信号通路的激活,减少炎症反应,从而减轻血脑屏障损伤^[8]。然而 LIPCAR, MMP-9 是否能作为 AIS 疾病诊断和预后评估的潜在因子尚不清楚。因此本研究通过检测 AIS 患者血浆 LIPCAR 和 MMP-9 水平,分析两者表达与 AIS 患者病情严重程度及与 RT-PA 治疗后神经认知功能恢复的相关性,旨在为 AIS 的诊断及改

善患者预后提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2019年8月~2021年12月在空军军医大学第二附属医院神经内科确诊且行RT-PA静脉溶栓治疗的90例AIS患者为病例组。纳入标准:①AIS患者符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018版》诊断标准^[9],并经影像学首次确诊;②发病时间在4.5 h内;③所有患者接受RT-PA静脉溶栓治疗;④所有研究对象年龄应大于18岁,小于80岁。排除标准:①并发有心、肾、肝等严重功能器官损伤者;②并发其他恶性肿瘤者;③并发头部外伤、颅内出血者;④并发有意识障碍或精神疾病者;⑤既往有颅内心脑血管手术史者。同时选取于本院体检中心进行体检的58例健康者为对照组,两组患者在年龄、性别、BMI,吸烟史、饮酒史、糖尿病、高血脂、房颤病、冠心病史差异无统计学意义($t/\chi^2=0.453, 0.052, -0.269, 0.101, 0.063, 0.222, 0.463, 0.124, 0.328$, 均 $P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会审核批准,所有研究对象均知情并签署同意书。

1.2 仪器与试剂 RT-PA静脉溶栓治疗(注射用阿替普酶,德国Boehringer Ingelheim公司);MMP-9检测酶联免疫法试剂盒(上海酶联生物科技有限公司);全自动生化分析仪(型号AU5800,美国贝克曼库尔特公司);酶免检测仪(型号BIOBASE2000,山东博科生物产业有限公司);酶联免疫检测试剂盒(美国Epitope Diagnostics公司)。

1.3 方法

1.3.1 临床资料收集:所有研究对象均于入院后记录其年龄、性别、身高、体重、收缩压、舒张压等基本资料,并于入院第二天清晨空腹抽取静脉血,检测红细胞计数、红细胞比积、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数等细胞检测及空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、血清肌酐(serum creatinine, Scr)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)及同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)等生化指标。

1.3.2 外周血LIPCAR, MMP-9水平检测:入院治疗前,采集所有受试者空腹静脉血5 ml,置于抗凝管内,在4℃条件下,3 500 r/min离心10 min,取上清液保存备用。采用酶免检测仪检测血清LIPCAR和MMP-9水平,操作严格按照试剂盒说明

书进行检测。

1.3.3 AIS神经功能缺损程度评估:入院后根据美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)对AIS患者进行神经功能缺损程度评分,其量表主要包括对意识、语言、运动、感觉、共济运动、眼球运动、视野等方面的评判,评分为0~42分,分数越高表明神经功能缺损越严重,卒中程度越重。

1.3.4 RT-PA静脉溶栓治疗后认知功能的评估:所有患者入院后予以RT-PA静脉溶栓治疗,使用剂量按照0.9 mg/kg,最大控制剂量为90 mg,前10 min静脉缓慢推注总剂量的10%,余量在1 h内静脉输注完成,每天2次,治疗7天后,依照蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)对其认知功能进行评分,主要评分内容包含有注意与集中、执行功能、记忆力、语言功能、视空间技能、抽象思维、计算和定向力等8个认知领域,总分30分,受教育年限 ≤ 12 年加1分, < 10 分为重度认知障碍,10~17分为中度认知障碍,18~25分为轻度认知障碍, ≥ 26 分为认知功能正常。根据MoCA评分将AIS患者分为认知功能恢复良好者(MoCA ≥ 26 分)和认知功能恢复不良组(MoCA < 26 分)。

1.4 统计学分析 应用SPSS 24.0统计软件进行数据分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 检验;服从正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两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;偏态分布计量资料以中位数(四分位间距)[M(IQR)]表示,行非参数检验;采用Pearson相关分析法分析LIPCAR和MMP-9表达相关性及两者分别与AIS严重程度、RT-PA静脉溶栓治疗后认知功能的相关性;Logistic回归模型分析影响AIS神经功能恢复的危险因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AIS组和对照组血浆LIPCAR, MMP9水平及临床资料比较 见表1。AIS组患者高血压史、收缩压、白细胞数、单核细胞数、血小板数, FBG, SCr, ALT, Hcy, LIPCAR和MMP-9水平及入院NIHSS评分明显高于对照组,经 χ^2 或独立样本 t 检验差异均有统计学意义($t/\chi^2=4.137\sim 19.150$, 均 $P<0.05$),其它指标组间差异未见明显统计学意义($t/\chi^2=-0.269\sim 1.115$, 均 $P>0.05$)。

2.2 RT-PA治疗后认知功能恢复良好组和不良组LIPCAR, MMP9及MoCA评分 见表2。AIS患者RT-PA治疗7天后进行MoCA评分,53例(58.89%)患者认知功能恢复良好,37例(41.11%)

患者认知功能恢复不良。恢复良好组和恢复不良组 LIPCAR, MMP-9 水平明显高于对照组, 且恢复良好组水平显著低于恢复不良组, 差异具有统计学意义 ($t=5.956 \sim 28.655$, 均 $P < 0.05$); 恢复不良组 MoCA 评分明显低于恢复良好组和对照组, 差异有统计学意义 ($t=20.572, 23.115$, $P < 0.05$), 恢复良好组和对照组差异无统计学意义 ($t=2.401$, $P > 0.05$)。

表1 AIS组和对照组血清 LIPCAR, MMP-9 水平及临床资料比较 [$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	AIS组 ($n=90$)	对照组 ($n=58$)	χ^2/t 值	P值
年龄(岁)	59.46 \pm 7.02	58.87 \pm 8.74	0.453	0.651
BMI(kg/m ²)	23.04 \pm 1.62	23.11 \pm 1.41	-0.269	0.788
男性	56(62.22)	35(60.35)	0.052	0.819
吸烟史	19(21.11)	11(18.97)	0.101	0.751
饮酒史	40(44.44)	27(46.55)	0.063	0.801
糖尿病	15(16.67)	8(13.79)	0.222	0.638
高血脂	23(25.56)	12(20.69)	0.463	0.497
房颤病史	18(20.00)	13(22.41)	0.124	0.725
冠心病史	11(12.22)	9(15.52)	0.328	0.567
高血压	65(72.2)	31(53.4)	4.137	0.028
收缩压(mmHg)	145.60 \pm 13.72	128.56 \pm 13.15	12.206	0.000
舒张压(mmHg)	77.43 \pm 8.48	78.11 \pm 7.25	0.143	0.750
红细胞数($\times 10^{12}/L$)	4.76 \pm 0.30	4.45 \pm 0.34	0.183	0.690
红细胞比积(%)	39.38 \pm 5.20	38.41 \pm 4.17	0.702	0.417
白细胞数($\times 10^9/L$)	8.71 \pm 0.98	6.10 \pm 1.03	7.681	0.006
中性粒细胞数($\times 10^9/L$)	4.47 \pm 1.05	4.16 \pm 1.11	0.811	0.394
淋巴细胞数($\times 10^9/L$)	1.55 \pm 0.38	1.61 \pm 0.33	0.147	0.719
单核细胞数($\times 10^9/L$)	0.53 \pm 0.15	0.32 \pm 0.12	9.933	0.000
血小板数($\times 10^9/L$)	185.18 \pm 32.18	147.20 \pm 25.60	19.150	0.000
FBG(mmol/L)	6.74 \pm 1.03	5.58 \pm 0.69	4.780	0.024
TC(mmol/L)	4.19 \pm 0.58	4.07 \pm 0.62	0.407	0.596
TG(mmol/L)	1.62 \pm 0.75	1.34 \pm 0.42	1.115	0.237
HDL(mmol/L)	1.20 \pm 0.26	1.17 \pm 0.21	0.154	0.706
LDL(mmol/L)	2.83 \pm 0.49	2.61 \pm 0.57	0.625	0.492
Ser(μ mol/L)	84.16 \pm 10.23	62.48 \pm 9.12	13.508	0.000
ALT(μ /L)	36.12 \pm 3.18	27.05 \pm 3.51	8.795	0.000
AST(μ /L)	31.05 \pm 4.98	29.75 \pm 5.02	0.191	0.622
Hcy(μ mol/L)	18.35 \pm 1.32	13.90 \pm 1.10	5.719	0.015
入院NIHSS评分(分)	5.15 \pm 1.20	-	9.372	0.008
LIPCAR(mg/L)	4.30 \pm 1.05	1.73 \pm 0.58	17.028	0.000
MMP-9(mg/L)	437.85 \pm 119.48	235.66 \pm 86.22	11.147	0.000

2.3 LIPCAR, MMP9 水平与 AIS 严重程度、RT-

PA 溶栓后 MoCA 评分的相关性 Pearson 相关分析显示, AIS 患者血清 LIPCAR, MMP-9 水平呈正相关($r=0.657$, $P < 0.05$), 其两者分别与入院 NIHSS 评分呈正相关($r=0.602, 0.715$, 均 $P < 0.05$), 与 RT-PA 溶栓治疗后 MoCA 评分呈负相关($r=-0.596$, -0.647 , 均 $P < 0.05$)。

2.4 RT-PA 治疗后认知功能恢复良好组和不良组临床资料比较 见表3。认知功能恢复良好组和不良组糖尿病、高血脂、高血压比例及 FBG, Hcy 水平和入院 NIHSS 评分差异均有统计学意义($t/\chi^2=-10.001\sim 4.982$, 均 $P < 0.05$), 两组其他资料组间差异无统计学意义($t/\chi^2=-1.902\sim 1.536$, 均 $P > 0.05$)。

2.5 影响 AIS 患者 RT-PA 治疗后认知功能恢复的危险因素分析 见表4。以上述结果中认知功能恢复良好组和不良组存在统计学差异的指标作为自变量, 认知功能恢复情况作为因变量, 进行 Logistic 回归分析, 结果显示糖尿病、高血脂、高血压、FBG, Hcy, LIPCAR, MMP-9 水平及入院 NIHSS 评分均是影响 AIS 患者 RT-PA 治疗后认知功能恢复的独立危险因素, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

AIS 发生的主要原因是局部脑组织因血流循环障碍缺血、缺氧发生的脑组织软化、坏死, 造成临床上神经功能缺失表现^[10]。故治疗 AIS 的首要任务是恢复血液流动, 减少血流中断引起的神经元细胞死亡, 促进神经细胞功能修复。RT-PA 静脉溶栓治疗是目前国内外指南推荐治疗超早期 AIS 的主要手段, 但在临床中由于不同患者的脑血流量存在差异, 并结合患者的发病时间、颅内出血等多种因素, 导致部分患者溶栓治疗后出现血管再闭塞、神经缺损严重及认知功能障碍等发生^[11]。因此寻找能反映 AIS 病情严重程度及 RT-PA 静脉溶栓治疗后认知功能恢复情况的检测因子, 对于临床提高 RT-PA 静脉溶栓治疗效果及改善患者预后具有重要意义。

近年随着 RNA 测序技术的发展, 研究发现 LncRNAs 不仅参与肿瘤的发生发展, 还在 AIS 引发的多种生物过程中发挥调节作用^[12]。CHEN 等^[13]研究表明, LncRNAs 改变与调控神经元病理、生理过程的多个信号通路失调有关。基于 AIS 动物模型和临床的多个研究表明, LncRNAs 表达谱在 AIS 中显著变化, 能够调节脑损害后神经细胞凋亡、血管生成及神经炎症等病理过程^[14-15], 提示其具有作为 AIS 药物治疗靶点及临床生物标志物的潜力。LIPCAR 是 KUMARSWAMY 等^[16]人利用 LncRNA 芯片技术检测发现来源于线粒体 DNA, 可用于预测心脏重塑的基因间长链非编码 RNA, 在外周血中较易检测到。近年研究报道, LIPCAR 在心力衰

竭、心肌梗死、冠状动脉粥样硬化相关的冠心病等多种心血管疾病患者血浆中表达显著升高,与心力衰竭患者左心室重构和不良预后相关,可作为新的心脏重构生物标志物预测心力衰竭的死亡风险,且是ST段抬高型心肌梗死患者不良心血管事件及冠状动脉疾病的独立预测因子^[3,5-6,17]。然而LIPCAR与AIS发生的关系目前尚不明确,因此本研究探讨了LIPCAR在AIS中的表达变化及与患者神经功能缺损严重程度和认知功能恢复的关系,发现AIS患者LIPCAR表达显著高于对照组,提示LIPCAR

与AIS的发生相关。Pearson相关性显示,LIPCAR与入院NIHSS评分呈正相关,推断LIPCAR可能通过调控线粒体通路,导致线粒体功能紊乱,进而导致中枢神经细胞受损,加重AIS疾病发展。RT-PA静脉溶栓治疗后,认知功能恢复良好的患者LIPCAR水平明显较低,LIPCAR水平与MoCA评分呈负相关,LIPCAR高表达是影响AIS患者认知功能恢复的危险因素,说明LIPCAR高表达可引起AIS患者不良预后。

表2 RT-PA治疗后认知功能恢复良好组和不良组LIPCAR, MMP-9水平及MoCA评分比较($\bar{x} \pm s$)

项目	恢复良好组 (n=53)	恢复不良组 (n=37)	对照组 (n=58)	F	P值	良好组 vs 不良组		良好组 vs 对照组		不良组 vs 对照组	
						t	P	t	P	t	P
LIPCAR(mg/L)	3.76 ± 0.32	5.12 ± 0.77	1.73 ± 0.58	437.642	<0.001	11.290	<0.05	18.999	<0.05	28.655	<0.05
MMP-9(mg/L)	385.46 ± 102.45	512.63 ± 114.36	235.66 ± 86.22	90.236	<0.001	5.956	<0.05	7.910	<0.05	13.208	<0.05
MoCA 评分	28.35 ± 1.42	19.56 ± 3.58	29.26 ± 0.43	302.334	<0.001	20.572	<0.05	2.401	>0.05	23.115	<0.05

表3 RT-PA治疗后认知功能恢复良好组和不良组临床资料比较[n(%), $\bar{x} \pm s$]

项目	恢复良好组 (n=53)	恢复不良组 (n=37)	χ^2/t 值	P 值
年龄	58.89 ± 8.76	60.24 ± 8.49	-0.729	0.468
BMI	23.14 ± 1.45	22.91 ± 1.77	0.676	0.501
男性	34 (61.15)	22 (59.46)	0.204	0.652
吸烟史	13 (24.53)	6 (16.22)	0.904	0.342
饮酒史	25 (47.17)	15 (40.54)	0.388	0.534
糖尿病	5 (9.43)	10 (27.03)	4.856	0.028
高血脂	9 (16.98)	14 (37.84)	4.982	0.026
房颤病史	8 (15.09)	10 (27.03)	1.939	0.164
冠心病	7 (13.21)	4 (10.81)	0.117	0.733
高血压	34 (66.04)	34 (81.08)	4.186	0.041
收缩压 (mmHg)	142.78 ± 16.25	147.92 ± 15.76	-1.494	0.139
舒张压 (mmHg)	76.89 ± 9.13	78.14 ± 7.57	-0.684	0.496
红细胞数 (×10 ¹² /L)	4.79 ± 0.35	4.68 ± 0.31	1.536	0.128
红细胞比积 (%)	39.57 ± 4.97	39.12 ± 5.14	0.417	0.678
白细胞数 (×10 ⁹ /L)	8.53 ± 0.87	8.98 ± 0.92	-1.886	0.063
中性粒细胞数 (×10 ⁹ /L)	4.34 ± 1.16	4.73 ± 1.08	-1.614	0.110
淋巴细胞数 (×10 ⁹ /L)	1.48 ± 0.42	1.62 ± 0.39	-1.602	0.113
单核细胞数 (×10 ⁹ /L)	0.50 ± 0.17	0.56 ± 0.14	-1.727	0.086
血小板数 (×10 ⁹ /L)	184.15 ± 30.36	186.56 ± 33.47	-0.355	0.723
FBG (mmol/L)	6.53 ± 1.01	7.02 ± 1.05	-2.228	0.028
TC (mmol/L)	4.11 ± 0.49	4.32 ± 0.55	-1.902	0.061
TG (mmol/L)	1.59 ± 0.81	1.64 ± 0.77	-0.294	0.769
HDL (mmol/L)	1.16 ± 0.28	1.26 ± 0.30	-1.619	0.109
LDL (mmol/L)	2.79 ± 0.54	2.87 ± 0.50	-0.713	0.478
Scr (μmol/L)	83.87 ± 10.14	84.54 ± 10.26	-0.307	0.760
ALT (μ/L)	36.09 ± 3.12	36.20 ± 3.16	-0.164	0.870
AST (μ/L)	30.43 ± 4.57	31.97 ± 4.73	-1.551	0.125
Hey (μmol/L)	17.21 ± 1.28	19.97 ± 1.30	-10.001	0.000
NIHSS 评分 (分)	4.78 ± 1.15	5.65 ± 1.22	-3.444	0.001

表4 影响 AIS 患者认知功能恢复的多因素 Logistic 回归分析

类别	回归系数	标准误	Wald	OR	(95%CI)	P 值
糖尿病	0.743	0.269	7.629	2.154	1.236~2.058	0.007
高血脂	0.832	0.336	6.131	1.429	1.014~1.736	0.019
高血压	0.798	0.242	10.782	1.257	1.073~2.014	0.021
FBG	0.621	0.327	4.606	1.203	1.035~1.547	0.024
Hey	0.543	0.213	6.498	0.864	0.539~1.152	0.095
入院 NIHSS 评分	1.469	0.485	9.174	2.419	1.623~3.359	0.001
LIPCAR	0.560	0.131	13.608	1.940	1.460~2.952	0.014
MMP-9	0.918	0.369	7.165	2.283	1.046~3.170	0.003

MMP-9 以酶原的形式从胞内分泌到胞外, 可以降解脑血管基底膜的主要成分, 包括 IV 型胶原蛋白、层黏连蛋白和纤连蛋白, 在中枢神经系统的病理和生理过程中起重要作用^[7,18]。相关研究表明, 原代小胶质细胞中 MMP-9 表达上调, 白藜芦醇通过下调 MMP-9 表达可抑制小胶质细胞炎症因子的释放, 改善神经元功能障碍, 保护缺血性脑损伤^[19]。目前 MMP-9 与 AIS 的关系已获得大量研究证实, 发现 MMP-9 异常表达与血脑屏障破坏、颅内出血有关, 是 AIS 发生和预后不良的危险因子^[7]。相关研究也报道, MMP-9 与 AIS 患者 RT-PA 静脉溶栓后神经功能缺损显著相关^[20]。而本研究探究 MMP-9 表达与 AIS 神经功能缺损严重程度和静脉溶栓治疗后认知功能恢复的关系, 发现 AIS 外周血 MMP-9 含量显著高于对照组, 与既往文献报道相吻合。同时发现 MMP-9 水平与入院 NIHSS 评分呈正相关, 提示 MMP-9 与患者神经缺损正相关, 可能原因是 MMP-9 表达升高增加了细胞外基质降解, 加剧血脑屏障通透性, 导致患者脑水肿和出血。常青等^[21]报道, AIS 血清 MMP-9 表达增强可作为静脉溶栓后出血转化发生的独立危险因素。本研究发现 MMP-9 水平与 RT-PA 治疗后神经认知功能恢复呈负相关, 因素分析也提示 MMP-9 是 AIS 认知功能恢复的独立危险因素。且 AIS 外周血 LIPCAR 和 MMP-9 表达水平呈正相关, 猜测两者可能协同作用参与了 AIS 的发病, 然而具体的作用机制还需进一步探究。既往 LIPCAR 与疾病的报道多为基因水平研究, 本研究基于血液水平检测对 LIPCAR 在 AIS 中的表达及与神经功能缺损严重程度和认知功能恢复的关系进行了初步探讨, 检测方法简便, 为 AIS 临床诊断、指导治疗及评估预后提供了价值参考。但本研究样本量有限, LIPCAR 表达检测方法单一, 结果未能相互验证, 且缺乏对作用机制方面的探讨, 故仍需行进一步的深入研究。

综上所述, LIPCAR, MMP-9 在 AIS 患者外周血中含量显著增加, 与患者病情严重程度相关; 经

RT-PA 静脉溶栓治疗后, LIPCAR, MMP-9 水平与患者认知功能恢复呈负相关, 且是影响患者认知功能恢复的危险因素之一, 可为预测临床预后提供参考依据。

参考文献:

- [1] MEYERS P M, SCHUMACHER H C, CONNOLLY E S, et al. Current status of endovascular stroke treatment[J]. *Circulation*, 2011, 123(22): 2591-2601.
- [2] WACH-KLINK A, PACIURA K, ZWADOWSKA A, et al. The impact of selected cardiovascular factors on the safety and efficacy of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in routine practice in a rural hospital[J]. *Medical Studies*, 2018, 34(3): 232-240.
- [3] SANTER L, LÓPEZ B, RAVASSA S, et al. Circulating long noncoding RNA LIPCAR predicts heart failure outcomes in patients without chronic kidney disease[J]. *Hypertension*, 2019, 73(4): 820-828.
- [4] MEESSEN J M T A, BÄR C B, DI DONA F M, et al. LIPCAR is increased in chronic symptomatic HF patients. A sub-study of the GISSI-HF trial[J]. *Clinical Chemistry*, 2021, 67(12): 1721-1731.
- [5] LI Meng, WANG Yuefeng, YANG Xinchun, et al. Circulating long noncoding RNA LIPCAR acts as a novel biomarker in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *Medical Science Monitor*, 2018, 24(14): 5064-5070.
- [6] 余天浩, 李瑜辉, 伍灏堃, 等. 血清 LncRNA LIPCAR 在冠心病并抑郁的表达及与临床特征的关系 [J]. *广东医学*, 2018, 39(21): 3182- 3186.
YU Tianhao, LI Yuhui, WU Haokun, et al. Expression of serum LncRNA LIPCAR in patients with coronary heart disease and depression and its correlation with clinical features [J]. *Guangdong Medical Journal*, 2018, 39(21): 3182- 3186.
- [7] 马宾, 李华欣, 袁梅. MMP-9 基因 rs3918242 多态性与缺血性脑卒中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2022, 28(8): 1485-1490.
MA Bin, LI Huaxin, YUAN Mei. Research progress of MMP-9 gene rs3918242 polymorphism and ischemic stroke[J]. *Medical Recapitulate*, 2022, 28(8): 1485-1490.
- [8] ZHANG Wen, SONG Junke, ZHANG Xue, et al. Salvianolic acid A attenuates ischemia reperfusion induced rat brain damage by protecting the blood

- brain barrier through MMP-9 inhibition and anti-inflammation[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2018, 16(3): 184-193.
- [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. Society of Neurology of Chinese Medical Association, Group of Cerebrovascular Diseases Society of Neurology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chinese Journal of Neurology, 2018, 51(9): 666-682.
- [10] FITZGERALD S, MEREUTA O M, DOYLE K M, et al. Correlation of imaging and histopathology of thrombi in acute ischemic stroke with etiology and outcome[J]. Journal of Neurosurgical Sciences, 2019, 63(3): 292-300.
- [11] HAN Yingying, LI Gang, TANG Yueyu, et al. Effect of rt-PA intravenous thrombolysis on the prognosis of patients with minor ischemic stroke[J]. Neurological Research, 2021, 43(8): 653-658.
- [12] ZHU Wenli, TIAN Lili, YUE Xuanye, et al. LncRNA expression profiling of ischemic stroke during the transition from the acute to subacute stage [J]. Frontiers in Neurology, 2019, 10: 36.
- [13] CHEN Shengcai, WANG Mengdie, YANG Hang, et al. LncRNA TUG1 sponges microRNA-9 to promote neurons apoptosis by up-regulated Bcl2l11 under ischemia[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2017, 485(1): 167-173.
- [14] WANG Shengwen, LIU Zhong, SHI Zhongsong. Non-coding RNA in acute ischemic stroke: mechanisms, biomarkers and therapeutic targets[J]. Cell Transplantation, 2018, 27(12): 1763-1777.
- [15] LIU Cuiying, YANG Jian, ZHANG Chengcheng, et al. Analysis of long non-coding RNA expression profiles following focal cerebral ischemia in mice[J]. Neuroscience Letters, 2018, 665: 123-129.
- [16] KUMARSWAMY R, BAUTERS C, VOLKMANN I, et al. Circulating long noncoding RNA, LIPCAR, predicts survival in patients with heart failure[J]. Circulation Research, 2014, 114(10): 1569-1575.
- [17] 王蕾, 王学惠, 潘亚婷, 等. LIPCAR 在慢性心力衰竭及合并肾功能不全患者循环中的表达 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2018, 26(4): 384-388. WANG Lei, WANG Xuehui, PAN Yating, et al. Expression of circulating LIPCAR in patients with chronic heart failure and combined renal insufficiency[J]. Chinese Journal of Arteriosclerosis, 2018, 26(4): 384-388.
- [18] SHI Yue, FAN Xuehui, LI Guozhong, et al. Association of serum dystroglycan, MMP-2/9 and AQP-4 with haematoma expansion in patients with intracerebral haemorrhage[J]. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2021, 17: 11-18.
- [19] ZHANG Haifang, ZHAO Wenjing. Resveratrol alleviates ischemic brain injury by inhibiting the activation of Pro-Inflammatory microglia via the CD147/MMP-9 pathway[J]. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2022, 31(4): 106307.
- [20] 谢馨, 周新平, 范进. 血清 Galectin-3、MMP-9 表达与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗后神经功能缺损的相关性 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(8): 719-722. XIE Xin, ZHOU Xinping, FAN Jin. Correlation between serum galectin-3, MMP-9 expression and neurological deficit after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke[J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2022, 39(8): 719-722.
- [21] 常青, 杨宇英, 薛茜, 等. NLR, MMP-9 对急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者出血转化的诊断价值 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(9): 2077-2081. CHANG Qing, YANG Yuying, XUE Qian, et al. Diagnostic value of NLR and MMP-9 for hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke with intravenous thrombolysis[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2022, 42(9): 2077-2081.

收稿日期: 2022-08-30

修回日期: 2023-04-27

(上接第33页)

- [14] HERNÁNDEZ-WALIAS F, RUIZ-DE-LEÓN M J, ROSADO-SÁNCHEZ I, et al. New signatures of poor CD4 cell recovery after suppressive antiretroviral therapy in HIV-1-infected individuals: involvement of miR-192, IL-6, sCD14 and miR-144[J]. Scientific Reports, 2020, 10(1): 2937.
- [15] ZHU Lingyan, QIU Chao, DAI Lili, et al. Hsa-miR-31 governs T-cell homeostasis in HIV protection via IFN- γ -Stat1-T-Bet axis[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 771279.
- [16] 吕俊楠, 陈亚利, 宋成博, 等. MicroRNA-31 对 HIV 感染者 CD4⁺T 细胞 CD69 表达的影响及机制 [J]. 传染病信息, 2020, 33(6): 504-508. LÜ Junnan, CHEN Yali, SONG Chengbo, et al. Effect and mechanism of microRNA-31 on CD69 expression on CD4⁺ T cells of HIV-infected patients[J]. Infectious Disease Information, 2020, 33(6): 504-508.
- [17] THEAN L, MOORE A, NOURSE C. New trends in congenital *Syphilis*: epidemiology, testing in pregnancy, and management[J]. Current Opinion in Infectious Diseases, 2022, 35(5): 452-460.
- [18] 贺小艳. 两种联合抗生素方案对二期梅毒患者临床治愈率、TRUST 滴度及血清固定率的影响 [J]. 中国实用医刊, 2018, 45(5): 109-111. HE Xiaoyan. Effects of two kinds of combined antibiotic regimens on clinical cure rate, TRUST titer and serum fixation rate of patients with secondary *Syphilis*[J]. Chinese Journal of Practical Medicine, 2018, 45(5): 109-111.

收稿日期: 2023-04-28

修回日期: 2023-06-16