

急性缺血性脑卒中患者血清 Kruppel 样转录因子 2 水平表达与脑梗死体积及预后的相关性研究

钟 翌^{1a}, 郭继勃^{1b}, 郭 昊^{1c}, 韩晓婷², 张丽萍¹, 祝 刚^{1c} (1. 空军军医大学第二附属医院 a. 神经内科; b. 急诊科; 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 研究急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者血清 Kruppel 样转录因子 2 (kruppel-like factor 2, KLF2) 水平表达与脑梗死体积及预后的关系, 探讨 KLF2 对 AIS 脑梗死体积及预后不良的预测价值, 并分析 KLF2 诱导 AIS 发生的可能机制。方法 收集 2021 年 4 月~2022 年 11 月在空军军医大学第二附属医院收治的 141 例 AIS 患者为研究对象, 并收集同期行健康体检者 50 例作为对照。根据 Pullicino 公式计算 AIS 脑梗死体积, 分为小梗死灶组、中梗死灶组和大梗死灶组; 根据改良 Rankin 量表 (modified rankin scale, mRS) 评分分为预后良好组和预后不良组; 采用 Pearson 相关性分析血清 KLF2 表达与 AIS 患者脑梗死体积、预后及白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SphK1) 和鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 表达的相关性; 绘制 ROC 曲线评估血清 KLF2 对 AIS 预后不良的预测价值。结果 AIS 组患者血清 KLF2 (194.37 ± 32.37 pg/ml) 水平显著低于对照组 (242.85 ± 17.39 pg/ml); IL-6 (13.70 ± 2.89 pg/ml), S1P (432.58 ± 101.37 pg/ml) 和 SphK1 (2.65 ± 0.58 pg/ml) 水平显著高于对照组 (9.92 ± 2.45 pg/ml, 259.15 ± 78.24 pg/ml, 1.48 ± 0.36 pg/ml), 差异具有统计学意义 ($t=10.076, -8.253, -10.986, -13.367$, 均 $P < 0.05$)。小梗死灶组、中梗死灶组和大梗死灶组血清 KLF2 水平分别为 217.69 ± 33.14 pg/ml, 196.48 ± 29.53 pg/ml 和 168.94 ± 31.62 pg/ml, 差异有统计学意义 ($F=25.753, P < 0.001$)。AIS 预后良好组血清 KLF2 水平为 211.83 ± 28.46 pg/ml, 明显高于预后不良组的 170.12 ± 25.34 pg/ml, 差异有统计学意义 ($t=8.982, P < 0.001$)。血清 KLF2 水平与 AIS 脑梗死体积、预后及 IL-6, SphK1 水平呈负相关性 ($r=-0.607, -0.586, -0.480, -0.522$, 均 $P < 0.05$), 与 S1P 水平无明显相关性 ($r=0.172, P > 0.05$); 血清 SphK1 与 S1P 水平呈明显正相关 ($r=0.480, P < 0.05$)。血清 KLF2 预测 AIS 脑梗死体积 (中~大梗死灶) 和预后不良的 AUC 值分别为 0.871 和 0.889, 当截断值分别取 206.1 pg/ml 和 192.37 pg/ml 时, 诊断灵敏度和特异度较高。结论 AIS 血清中 KLF2 表达降低与患者脑梗死体积及预后关系密切, 可作为 AIS 病情评估及判断预后不良的有效生物指标。血清 KLF2 表达与 IL-6, SphK1 水平存在明显相关性, KLF2 可能调控 SphK1/S1P 途径参与神经炎症反应, 介导 AIS 发生、发展, 为临床研究及治疗提供了新的靶标。关键词: 急性缺血性卒中; Kruppel 样转录因子 2; 脑梗死体积; 白细胞介素 6; 鞘氨醇激酶 1/鞘氨醇-1-磷酸

中图分类号: R743.33; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2023) 06-001-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.06.001

Correlation between the Level of Serum Kruppel-like Transcription Factor 2 and the Volume of Cerebral Infarction and Prognosis in Patients with Acute Ischemic Stroke

ZHONG Zhao^{1a}, GUO Jibo^{1b}, GUO Hao^{1c}, HAN Xiaoting², ZHANG Liping¹, ZHU Gang^{1c}

(1a. Department of Neurology; b. Department of Emergency; c. 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 serum Kruppel-like transcription factor 2 (KLF2) expression and cerebral infarction volume and prognosis in patients with acute ischemic stroke (AIS), explore the predictive value of KLF2 for poor prognosis of AIS, and analyze the possible mechanism of KLF2 in the occurrence of AIS. **Methods** A total of 141 AIS patients admitted to the Second Affiliated Hospital of the Air Force Military Medical University from April 2021 to November 2022 were collected for the study, and collected 50 healthy individuals who underwent physical examinations during the

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: 钟翌 (1983-), 女, 本科, 主治医师, 神经内科, 研究方向: 脑卒中、癫痫、帕金森, E-mail: h6n2gb8@163.com。

通讯作者: 郭继勃 (1989-), 男, 主治医师, 急诊科, E-mail: 1030362483@qq.com。

same period as controls. According to the Pulicino formula, the volume of AIS cerebral infarction was calculated and divided into small infarction group, medium infarction group, and large infarction group. A Pearson correlation analysis was conducted between serum KLF2 expression and cerebral infarct volume, prognosis, interleukin (IL) -6, sphingosine kinase 1 (SphK1) and sphingosine-1-phosphate (S1P) expression AIS patients. Draw ROC curve to evaluate the predictive value of serum KLF2 for poor prognosis of AIS. **Results** The serum KLF2(194.37 ± 32.37 pg/ml) levels of AIS patients were significantly lower than those of the control group (242.85 ± 17.39 pg/ml), while the levels of IL-6(13.70 ± 2.89 pg/ml), S1P(432.58 ± 101.37 pg/ml), and SphK1(2.65 ± 0.58 pg/ml) were significantly higher than those of the control group (9.92 ± 2.45 pg/ml, 259.15 ± 78.24 pg/ml, 1.48 ± 0.36 pg/ml), with statistically significant differences ($t=10.076, -8.253, -10.986, -13.367$, all $P<0.05$). The serum KLF2 levels in the small infarction group, the medium infarction group and the large infarction group were 217.69 ± 33.14 pg/ml, 196.48 ± 29.53 pg/ml and 168.94 ± 31.62 pg/ml, respectively, and the difference was statistically significant ($F=25.753, P<0.001$). Serum KLF2 level in AIS group with good prognosis was 211.83 ± 28.46 pg/ml, which was significantly higher than that in group with poor prognosis 170.12 ± 25.34 pg/ml, and the difference was statistically significant ($t=8.982, P<0.001$). The serum KLF2 level was negatively correlated with AIS cerebral infarction volume, prognosis, IL-6, and SphK1 levels ($r=-0.607, -0.586, -0.480, -0.522$, all $P<0.05$), but there was no significant correlation with S1P level ($r=0.172, P>0.05$). There was a significant positive correlation between serum SphK1 and S1P levels ($r=0.480, P<0.05$). The AUC values of serum KLF2 for predicting AIS infarct volume (medium to large infarct) and poor prognosis were 0.871 and 0.889, respectively. When cut-off values were 206.1 pg/ml and 192.37 pg/ml, the diagnostic sensitivity and specificity were higher. **Conclusion** The decreased expression of KLF2 in AIS serum was closely related to the cerebral infarction volume and prognosis of patients, and can be used as an effective biological indicator for the assessment of AIS disease and the judgment of poor prognosis. Serum KLF2 expression was significantly correlated with the levels of IL-6 and SphK1. KLF2 may regulate the SphK1/S1P pathway to participate in neuroinflammatory response and mediate the occurrence and development of AIS, providing a new target for clinical research and treatment.

Keywords: acute ischemic stroke; kruppel like transcription factor 2 (KLF2); volume of cerebral infarction; interleukin-6; sphingosine kinase 1 (SphK1) /sphingosine-1-phosphate (S1P)

急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是约占全部脑卒中的 60% ~ 80%, 术后易出现高复发、高致残、高死亡等现象, 严重影响患者及家属的生活质量^[1]。AIS 病理机制目前尚未明确, 有研究显示, 神经炎症引发的脑组织受损及细胞坏死是造成 AIS 的关键因素之一^[2]。因此, 寻找能够反映 AIS 严重程度的炎症标志物, 并分析其在病理过程中的作用机制, 对尽早诊断 AIS 病情及改善患者预后至关重要。Kruppel 样转录因子 2 (kruppel-like factor 2, KLF2) 是锌指蛋白转录因子家族的一员, 其对胚胎发育、内皮细胞功能以及 T 细胞和单核细胞静止的维持起着至关重要的调节作用^[3]。有研究报道, KLF2 能够抑制单核细胞中炎症因子的表达, 减少促炎介质的分泌, 从而发挥抗炎功能^[4]。鞘氨醇激酶 1 (sphingosine kinase 1, SphK1) /鞘氨醇-1-磷酸 (sphingosine-1-phosphate, S1P) 是鞘磷脂代谢的重要途径, 其中 S1P 主要以脂蛋白形式存在, 参与了细胞增殖、分化、凋亡、凝血及炎症等多种病理过程, 而 SphK1 是促进鞘磷脂代谢生成 S1P 的关键酶, 主要调节神经递质的释放、促进神经元细胞增殖及诱导神经炎症反应^[5-6]。已有研究证实, 激活 SphK1 可催化 S1P 合成, 促进炎症因子释放, 对调控免疫细胞炎症反应具有重要作用^[7]。然而目

前有关 KLF2 与 SphK1/S1P 通路的研究鲜少, 其介导 AIS 发生的机制尚不明确。因此本研究主要探究了 AIS 患者血清 KLF2 水平表达与脑梗死体积及预后的关系, 并进一步通过分析 KLF2 表达与炎症因子白细胞介素 -6 (interleukin-6, IL-6) 及 SphK1, S1P 水平的相关性, 旨在探究 KLF2 介导 AIS 发生的可能机制, 以期为 AIS 病情评估及治疗提供新方向。

1 材料及方法

1.1 研究对象 选取 2021 年 4 月 ~ 2022 年 11 月空军军医大学第二附属医院收治的 141 例 AIS 患者, AIS 诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 版》^[8] 诊断标准, 且经头颅 CT 或 MRI 首次确诊, 发病 24 h 内入院。纳入标准: 所有研究对象年龄 18 ~ 90 岁; 本研究经医院伦理委员会审核批准后进行, 所有研究对象均知情并签署同意书。排除标准: ①存在静脉溶栓治疗相对或绝对禁忌症, 溶栓 48 h 后出现神经功能恶化者; ②并发有心 / 肾 / 肝等严重功能器官损伤、其他恶性肿瘤或自身免疫、血液病; ③妊娠女性; ④并发有急性心肌梗死或有严重心脑血管不良事件; ⑤各种继发性脑出血、颅内外损伤、各种脑肿瘤出血或近期罹患慢性感染性疾病者; ⑥复发性卒中; ⑦既往有手术史、脑卒

中病史者。另选取同期于本院健康体检中心进行体检的50例健康体检者作为对照,患者年龄、性别、体质量指数(body mass index, BMI)等基础资料与AIS患者相匹配。两组年龄、性别, BMI, 吸烟/饮酒史、并发症等基线资料比较差异均无统计学意义($\chi^2/t=-1.707\sim 3.161$, 均 $P>0.05$), AIS组入院NIHSS评分与对照组比较差异有统计学意义($t=-27.113$, $P<0.05$)。见表1。

表1 两组临床基线资料及特征比较 [$n(\%)$, $\bar{x}\pm s$]

项目	对照组 ($n=50$)	AIS组 ($n=141$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	62.12 \pm 7.42	63.72 \pm 5.89	-1.537	0.126
BMI (kg/cm ²)	24.51 \pm 2.16	25.08 \pm 1.98	-1.707	0.089
男性	27 (54.00)	82 (58.16)	0.260	0.610
吸烟史	14 (28.00)	51 (36.17)	1.098	0.295
饮酒史	17 (34.00)	38 (26.95)	0.895	0.344
糖尿病	12 (24.00)	40 (28.37)	0.356	0.551
高血压	24 (48.00)	88 (62.41)	3.161	0.075
高血脂	5 (10.00)	15 (10.64)	0.016	0.899
房颤病	3 (6.00)	18 (12.77)	1.727	0.189
冠心病	4 (8.00)	21 (14.89)	1.542	0.214
入院NIHSS评分	-	5.07 \pm 1.32	-27.113	0.000

1.2 仪器与试剂 酶联免疫吸附试剂盒[赛默飞世尔科技(中国)有限公司]。

1.3 方法

1.3.1 AIS治疗方法:对所有符合条件的病例按照急性缺血性卒中诊治指南标准进行治疗,治疗时间窗内予以阿替普酶、尿激酶静脉溶栓治疗或动脉取栓术,超治疗时间窗患者、溶栓治疗或取栓术后24h复查头颅CT未见出血病例予以硫酸氢氯吡格雷片75 mg和阿司匹林肠溶片100 mg,同时予以积极的抗血小板聚集、降颅压、抗凝等治疗,并给予维持水电解质平衡等支持治疗。

1.3.2 脑梗死体积计算及分组: AIS患者脑梗死体积计算根据Pulicino公式=头颅CT/MRI上显示的梗死最长直径 \times 最宽直径 \times 层数 \times (层距+层厚) $\times 0.5$,若为多发性梗死,计算各个散在多发的梗死体积总和即为脑梗死总体积。根据脑梗死总体积将入组AIS患者分为小梗死灶组(体积 $<5\text{ cm}^3$, $P=75$),中梗死灶组($5\sim 10\text{ cm}^3$, $P=36$)及大梗死灶组($>10\text{ cm}^3$, $P=30$)。

1.3.3 AIS病情严重程度评估: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)^[9]评价AIS患者神经功能缺损程度,该量表包含意识水平、视野、上肢运动、下肢运动、凝视、面瘫、共济失调、语言、感觉、

忽视、构音障碍等11个方面,总分0~42分,评分越高表明神经缺损程度越重。

1.3.4 血清KLF2, IL-6, S1P和SphK1水平检测:采集所有研究对象入院时外周静脉血约5 ml,置入EDTA-Na₂抗凝管,4℃ 3 000 r/min离心10 min,取上层血清,采用酶联免疫吸附试剂盒检测血清KLF2, IL-6, S1P和SphK1水平。

1.3.5 AIS预后分组:治疗后随访三个月,采用改良Rankin量表^[10](modified Rankin scale, mRS)评估AIS患者预后情况, mRS评分范围0~5分,0分为无症状;1分为未见明显功能异常,生活可自理;2分为轻微残障,日常生活需他人辅助料理;3分为中度残障,日常生活需依赖他人;4分为中重度残障,日常生活主要依赖他人;5分为重度残障,绝对卧床,生活完全依赖他人。总得分0~2分提示预后良好,3~6分提示预后不良。

1.4 统计学分析 采用SPSS24.0软件进行统计学分析,符合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,多组间差异比较采用单因素方差分析。计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 χ^2 或Fisher精确检验;Pearson相关分析血清KLF2表达与AIS患者脑梗死体积、预后mRS评分及血清IL-6, S1P和SphK1水平之间的相关性;ROC曲线分析血清KLF2对AIS脑梗死体积和预后的预测价值。所有检验均为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清KLF2, IL-6, S1P和SphK1水平表达及相关性分析 见表2。与对照组相比, AIS组患者血清KLF2水平显著降低, IL-6, S1P和SphK1水平则显著升高,差异有统计学意义(均 $P<0.05$); Pearson相关性分析显示, AIS组血清KLF2表达与IL-6, SphK1水平之间呈明显负相关($r=-0.480$, -0.522 , 均 $P<0.05$);与S1P水平无明显相关性($r=0.172$, $P>0.05$);血清SphK1与S1P水平呈明显正相关($r=0.480$, $P<0.05$)。

表2 两组血清KLF2, IL-6, S1P和SphK1水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组 ($n=50$)	AIS组 ($n=141$)	t	P
KLF2 (pg/ml)	242.85 \pm 17.39	194.37 \pm 32.37	10.076	0.000
IL-6 (pg/ml)	9.92 \pm 2.45	13.70 \pm 2.89	-8.253	0.000
S1P (pg/ml)	259.15 \pm 78.24	432.58 \pm 101.37	-10.986	0.000
SphK1 (ng/ml)	1.48 \pm 0.36	2.65 \pm 0.58	-13.367	0.000

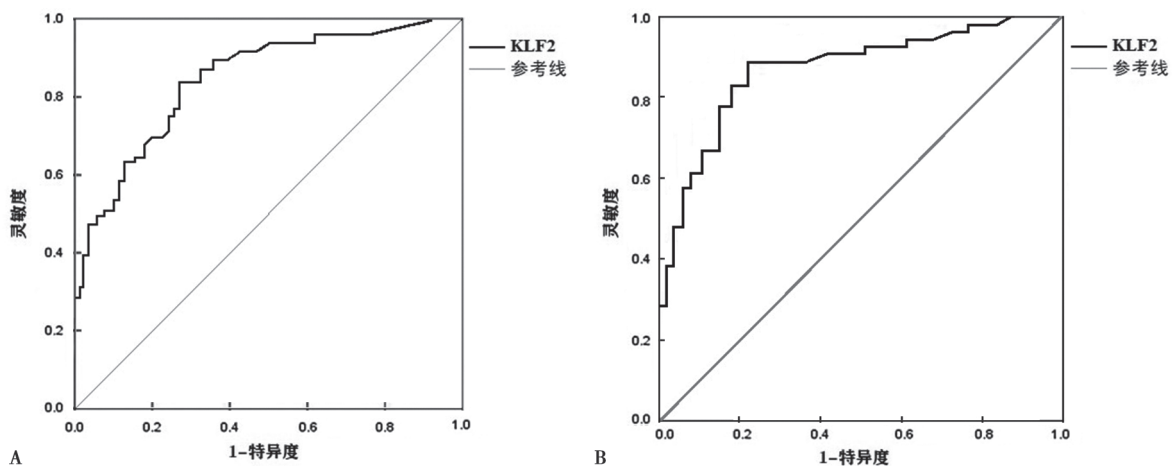
2.2 不同脑梗死体积AIS患者血清KLF2表达相关性 小梗死灶组、中梗死灶组及大梗死灶组血清KLF2表达分别为217.69 \pm 33.14pg/ml, 196.48 \pm 29.53pg/ml和168.94 \pm 31.62pg/ml, 差异有

统计学意义 ($F=25.753$, $P<0.001$)。Pearson 相关性分析显示,血清 KLF2 水平与 AIS 脑梗死体积呈负相关性 ($r=-0.607$, $P<0.05$)。

2.3 不同预后 AIS 患者血清 KLF2 表达相关性 根据改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 评分分为预后良好组 ($n=82$) 和预后不良组 ($n=59$), 预后良好组血清 KLF2 表达为 211.83 ± 28.46 pg/ml, 明显高于预后不良组的 170.12 ± 25.34 pg/ml, 差异有统计学意义 ($t=8.982$, $P<0.001$)。Pearson 相关性分析显示,血清 KLF2 水平与 AIS 患者 mRS

评分呈负相关性 ($r=-0.586$, $P<0.05$)。

2.4 血清 KLF2 对 AIS 脑梗死体积及预后的预测价值 绘制 ROC 曲线显示,血清 KLF2 预测 AIS 患者中 - 大梗死灶的 AUC 值为 0.871 (95%CI: 0.827 ~ 0.953), 当截断值取 206.1 pg/ml 时, 诊断灵敏度和特异度分别为 83.4% 和 74.8%, 见图 1A; 血清 KLF2 预测 AIS 预后不良的 AUC 值为 0.889 (95%CI: 0.789 ~ 0.934), 当截断值取 192.37 pg/ml 时, 诊断灵敏度和特异度分别为 89.4% 和 79.6%, 见图 1B。



A. 血清 KLF2 预测 AIS 中 - 大梗死灶; B. 血清 KLF2 预测 AIS 预后不良

图 1 血清 KLF2 预测 AIS 脑梗死体积和预后的 ROC 曲线

3 讨论

急性缺血性脑卒中 (AIS) 为最常见的脑卒中类型, 由于高致残、高死亡特性, 很大程度上增加了人们的经济负担和心理压力, 已成为我国重大的公共卫生问题^[11]。因此, 探究 AIS 发生发展的病因, 寻找能反映其疾病严重程度的潜在标志物是目前科研工作者研究的热点及难点。

大量研究证实, 神经炎症参与了脑缺血后的病理过程, 干预脑缺血后的神经炎症应答则能有效减轻脑组织损伤^[12-13]。KLF2 基因位于人类染色体 10p13.1, 作为 KLFs 家族成员其氨基端含有的 Cys2/His2 锌指样结构能与富含 GC 结合位点序列的增强子或靶基因 DNA 结合, 起到转录作用, 在机体循环系统中表现出抗凝、抗炎、抗氧化及调节血管生成和调节细胞免疫等作用^[14]。研究报道, KLF2 作为新型转录调节因子可激活内皮细胞炎症, 促使 T 细胞向辅助型 T 细胞 2 (T-helper 2, Th2) 分化, 减少 T 细胞归巢, 减轻炎症反应^[14]。KLF2 可以抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和单核细胞炎症趋化因子 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 的表达, 减少单核细胞对血管内皮细胞的黏附, 减轻内皮炎症反应^[15]。血管内皮细胞生理作用的调节中, 其可

通过直接或间接地调节细胞多种功能基因表达, 参与调节血管生成等过程^[16]。此外, JHA 等^[17]曾报道, 上调 KLF2 能够阻断核转录因子 κB (nuclear transcription factor- κB , NF- κB) 信号途径转导, 抑制巨噬细胞炎性激活及内皮细胞促炎因子的表达, 减少血管内皮功能障碍, 发挥心血管保护作用。ZHANG 等^[18]研究表明, KLF2 可以诱导内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 表达并促进一氧化氮 (nitric oxide, NO) 生成, 促使血管舒张, 利于减轻卒中所致的脑组织缺血或缺氧损伤。VILA 等^[19]在缺血性卒中大鼠模型中发现, 尿酸治疗可上调 KLF2 表达, 并降低血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A) 水平, 改善大鼠内皮细胞屏障完整性和通透性, 减少炎症引发的脑损伤。急性脑梗死患者血清 KLF2 水平降低, 与梗死面积呈负相关^[20]。黎红华等^[21]一项大鼠动脉粥样硬化模型研究发现, KLF2 通过调控内皮细胞表达的抗炎感染因子, 维持血液抗凝状态, 起到抵抗动脉粥样硬化的作用。KLF2 被证实是一种关键的心血管保护性转录因子, 参与脑卒中、心力衰竭、动脉粥样硬化及心肌梗死等心血管疾病的病理生理过程。而本研究经探究 KLF2 在 AIS 中的作用, 发现 AIS 组血清 KLF2

水平显著降低,炎症因子IL-6水平显著升高,且KLF2表达与AIS脑梗死体积和IL-6水平呈明显负相关,表明KLF2水平检测可反映AIS病变严重程度,AIS病理过程可能与KLF2诱导炎症因子释放有关。另外发现,AIS预后良好组血清KLF2表达明显高于预后不良组,并与mRS评分呈明显负相关,表明KLF2表达与AIS预后关系密切。同时发现血清KLF2预测AIS患者中-大梗死灶和预后不良的AUC值分别为0.871和0.889,诊断价值较高,提示其可作为AIS病情诊断及评估预后的潜在标志物。

为探讨KLF2介导炎症反应的病理机制,本研究探究发现,AIS患者血清中SphK1和S1P水平显著升高,KLF2与SphK1水平呈明显负相关,SphK1和S1P水平呈明显正相关,提示KLF2可能通过调控SphK1/S1P轴介导AIS神经炎症反应,这与YAMAMOTO等^[22]报道的鞘磷脂受体介导巨噬细胞向血管壁聚集并释放炎症因子的结论相吻合。此外,SU等^[23]在研究脑缺血灌注损伤模型中SphK1介导的反应途径及机制时发现,抑制SphK1可以减少白细胞介素17(interleukin 17, IL-17)的产生,减轻小胶质细胞诱导的神经元损伤,可能作用机制是阻断了TNF受体关联因子2(TNF receptor-associated factor 2, TRAF2)/NF- κ B信号通路,减轻了血管壁局部的炎症反应。ZHENG等^[24]研究表明,S1P可促进人淋巴管内皮细胞中TNF- α 和IL-6的分泌,其受体S1PR1影响血管生成和细胞黏附,在淋巴细胞运输和维持血管完整性中发挥重要作用,从而促进复杂炎症过程的调节。JIN等^[25]研究表明,SphK1在生长因子及细胞因子的作用下活化,可以促进S1P的生成及分泌,S1P进一步激活下游NF- κ B等信号通路,可造成促炎细胞因子和抑炎细胞因子之间的失衡,诱导机体炎症免疫应答,加剧炎症反应对内皮细胞的损伤作用。近年王晓楠等^[26]研究发现,SphK1/S1P信号传导通路的激活,导致下游炎症因子高表达,参与了经氧化低密度脂蛋白(oxidation low lipoprotein, ox-LDL)诱导的内皮细胞损伤,表明SphK1/S1P通路与炎症有关的血管损伤和动脉粥样硬化过程相关。根据本研究结果推测,KLF2可能通过调控SphK1/S1P信号途径参与神经炎症反应,介导AIS的发生,然而具体的分子机制还需通过体外细胞实验和动物体内实验进一步的深入探究,阐明KLF2和SphK1/S1P信号对AIS神经细胞损伤的作用,可为临床研究及治疗提供更多参考。

综上所述,AIS血清中KLF2表达显著降低,与患者的脑梗死体积及预后呈明显负相关,对评估AIS病情严重程度及预测患者预后具有临床指导意

义。血清KLF2表达与IL-6,SphK1水平存在一定相关性,其可能通过SphK1/S1P途径参与神经炎症反应,介导AIS发生发展。

参考文献:

- [1] MENDELSON S J, PRABHAKARAN S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review[J]. Journal of the American Medical Association, 2021, 325(11): 1088-1098.
- [2] 杜仁峰,余波,潘丹红,等.缺血性脑卒中血脑屏障受损及修复的神经炎症性机制研究进展[J]. 华西医学, 2022, 37(4): 622-626.
- [3] DU Renfeng, YU Bo, PAN Danhong, et al. Research progress on neuroinflammatory mechanism of blood-brain barrier damage and repair in ischemic stroke[J]. West China Medical Journal, 2022, 37(4): 622-626.
- [4] TANG Xinmiao, WANG Peiwei, ZHANG Rongli, et al. KLF2 regulates neutrophil activation and thrombosis in cardiac hypertrophy and heart failure progression[J]. Journal of Clinical Investigation, 2022, 132(3): e147191.
- [5] TURPAEV K T. Transcription factor KLF2 and its role in the regulation of inflammatory processes[J]. Biochemistry. (Mosc), 2020, 85(1): 54-67.
- [6] 闫欣,商素亮,李娜,等.血浆S1P和HDL-C表达水平与帕金森病患者临床症状的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(3): 182-186, 190.
- [7] YAN Xin, SHANG Suliang, LI Na, et al. Correlation between plasma S1P, HDL-C expressions levels and clinical symptoms in patients with Parkinson's disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(3): 182-186, 190.
- [8] QIANG Guanghui, WANG Zhongxia, JI Anlai, et al. Sphingosine kinase 1 knockout alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating inflammation and oxidative stress in mice[J]. Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International, 2019, 18(3): 255-265.
- [9] ZHU Xuan, WANG Xinlin, YING Tianhao, et al. Kaempferol alleviates the inflammatory response and stabilizes the pulmonary vascular endothelial barrier in LPS-induced sepsis through regulating the SphK1/S1P signaling pathway [J]. Chem Biol Interact, 2022, 368:110221.
- [10] 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.
- [11] Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chinese Journal of Neurology, 2018, 51(9): 666-682.
- [12] 张本银,路吾长,杨靖.美国国立卫生研究院卒中量表评分、血浆同型半胱氨酸水平与急性脑梗死的关系及危险因素分析[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(22): 102-105.
- [13] ZHANG Benyin, LU Wuchang, YANG Jing. Relationships of National Institutes of Health Stroke Scale score, plasma homocysteine level with acute cerebral infarction and analysis in related risk factors[J]. Journal of Clinical Medicine in Practice, 2021, 25(22): 102-105.

(下转第12页)

- 586-591.
- [17] ATTA I S. The extent of expression of thyroid transcription factor 1, cytokeratin 7, and anaplastic lymphoma kinase in lung adenocarcinoma[J]. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, 2022, 10(1): 10-14.
- [18] MU Yinyu, XIE Fuyi, SUN Tingting. Clinical value of seven autoantibodies combined detection in the diagnosis of lung cancer[J]. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 2020, 34(8): e23349.
- [19] CHENG Han, BHUSHAN S, LI Na, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio are correlated with tumor-node-metastasis stages in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 2022, 18(6): 1666-1673.
- 收稿日期: 2023-02-01
修回日期: 2023-07-14
-
- (上接第5页)
- [10] HAGGAG H, HODGSON C. Clinimetrics: modified rankin scale (mRS)[J]. *Journal of Physiotherapy*, 2022, 68(4): 281.
- [11] GORELICK P B. The global burden of stroke: persistent and disabling[J]. *Lancet Neurolog*, 2019, 18(5): 417-418.
- [12] JURCAU A, SIMION A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 23(1): 14.
- [13] LI Qiqi, LI Jiaying, ZHOU Ming, et al. Targeting neuroinflammation to treat cerebral ischemia -the role of TIGAR/NADPH axis[J]. *Neurochemistry International*, 2021, 148: 105081.
- [14] 黄欣欣, 应燕萍. Kruppel 样因子 2 与心血管病的研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(2): 94-98, 132.
HUANG Xinxin, YING Yanping. Research progress of Kruppel-like factor 2 and cardiovascular diseases[J]. *Chinese Journal of Comparative Medicine*, 2022, 32(2): 94-98, 132.
- [15] TIAN Rui, LI Ranran, LIU Yiyun, et al. Metformin ameliorates endotoxemia-induced endothelial pro-inflammatory responses via AMPK-dependent mediation of HDAC5 and KLF2[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(6): 1701-1712.
- [16] WU Weidang, GENG Pengbo, ZHU Jun, et al. KLF2 regulates eNOS uncoupling via Nrf2/HO-1 in endothelial cells under hypoxia and reoxygenation[J]. *Chemico-Biological Interactions*, 2019, 305: 105-111.
- [17] JHA P, DAS H. KLF2 in regulation of NF- κ B-mediated immune cell function and inflammation[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017, 18(11): 2383.
- [18] ZHANG Benping, LI Jiebing. Phoenixin-14 protects human brain vascular endothelial cells against oxygen-glucose deprivation/reoxygenation (OGD/R)-induced inflammation and permeability[J]. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 2020, 682: 108275.
- [19] VILA E, SOLÉ M, MASIP N, et al. Uric acid treatment after stroke modulates the Kruppel-like factor 2-VEGF-A axis to protect brain endothelial cell functions: impact of hypertension [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 164: 115-128.
- [20] 金会, 许秋琳, 翁伟力, 等. 急性脑梗死患者血清锌指样转录因子 2、脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平及其与病情相关性研究 [J]. *临床军医杂志*, 2020, 48(1): 93-94, 96.
- JIN Hui, XU Qiulin, WENG Weili, et al. Study on serum Zinc finger-like transcription factor 2 and lipoprotein-associated phospholipase A2 levels in patients with acute cerebral infarction[J]. *Clinical Journal of Medical Officers*, 2020, 48(1): 93-94, 96.
- [21] 黎红华, 盛冲霄. 亲环素 A 和 Kruppel 样转录因子 2 及内皮型一氧化氮合酶在大鼠动脉粥样硬化病变过程中的表达变化 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2015, 12(5): 245-249.
- LI Honghua, SHENG Chongxiao. Expression changes of cyclophilin A, Kruppel-like factor 2, and endothelial nitric oxide synthase in the pathological process of atherosclerosis in rats[J]. *Chinese Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2015, 12(5): 245-249.
- [22] YAMAMOTO S, YAKO Y, FUJIOKA Y, et al. A role of the sphingosine-1-phosphate(S1P)-S1P receptor2 pathway in epithelial defense against cancer(EDAC)[J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2016, 27(3): 491-499.
- [23] SU Danying, CHENG Yuefeng, LI Shi, et al. Sphk1 mediates neuroinflammation and neuronal injury via TRAF2/NF- κ B pathways in activated microglia in cerebral ischemia reperfusion [J]. *Journal of Neuroimmunology*, 2017, 305: 35-41.
- [24] ZHENG Zhi, ZENG Yongzhi, REN Kun, et al. S1P promotes inflammation-induced tube formation by HLECs via the S1PR1/NF- κ B pathway [J]. *International Immunopharmacology*, 2019, 66: 224-235.
- [25] JIN Liming, LIU Yuanxing, CHENG Jian, et al. The effect of SphK1/S1P signaling pathway on hepatic sinus microcirculation in rats with hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*, 2022, 21(1): 94-98.
- [26] 王晓楠, 周叶, 于晓红, 等. 瑞舒伐他汀对 ox-LDL 诱导的内皮细胞损伤中 SphK1/S1P/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(8): 1897-1899.
- WANG Xiaonan, ZHOU Ye, YU Xiaohong, et al. Effect of rosuvastatin on SphK1/S1P/NF- κ B signaling pathway in Ox-LDL-induced endothelial cell injury[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2017, 37(8): 1897-1899.
- 收稿日期: 2023-05-15
修回日期: 2023-07-06