

急性分水岭脑梗死患者血清 LRG1, DPP4 水平表达对临床诊断及预后评估研究

贾磊华, 吕志坤, 魏萌萌, 李国珍 (保定市第二中心医院神经内科, 河北涿州 072750)

摘要: 目的 探究血清亮氨酸丰富 α -2-糖蛋白 1 (LRG1)、二肽基肽酶 (DPP4) 水平对急性分水岭脑梗死 (ACWI) 患者的诊断及预后评估的价值。方法 以 2022 年 1 月~2023 年 12 月在保定市第二中心医院诊治的 150 例 ACWI 患者为研究对象 (ACWI 组), 同时另选 120 例体检的志愿者为对照组, 根据 ACWI 患者预后情况分为预后良好组 ($n=98$) 和预后不良组 ($n=52$)。ELISA 检测血清 LRG1, DPP4, 癌胚抗原 (CEA) 水平; 生化分析仪检测血清清蛋白 (ALB)、腺苷脱氨酶 (ADA)、肌酐 (Cre) 水平。多因素 Logistic 回归分析 ACWI 患者预后不良的影响因素; Spearman 相关性分析 ACWI 组血清 LRG1, DPP4 水平与美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 及改良 Rankin 量表 (mRS) 评分的相关性; ROC 曲线分析血清 LRG1, DPP4 水平对 ACWI 发生及患者预后情况的诊断价值, Z 检验比较 AUC 的差异。结果 ACWI 患者血清 LRG1 ($56.03 \pm 16.11 \text{ pg/ml}$), DPP4 ($9.90 \pm 3.25 \text{ ng/L}$) 水平高于正常对照组 ($41.78 \pm 12.54 \text{ pg/ml}$, $7.34 \pm 2.32 \text{ ng/L}$), 差异具有统计学意义 ($t=7.951, 7.272$, 均 $P < 0.001$)。预后不良组患者 NIHSS 评分、mRS 评分、大面积梗死比例以及 LRG1, DPP4 水平均高于预后良好组患者 ($t/\chi^2=3.258 \sim 17.208$), ALB 水平低于预后良好组患者 ($t=3.143$), 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析, 大面积梗死以及 NIHSS 评分、mRS 评分、LRG1, DPP4 水平增加是 ACWI 患者预后不良的独立危险因素 (Wald $\chi^2 = 4.358 \sim 6.000$, 均 $P < 0.05$), 而 ALB 升高是 ACWI 患者预后不良的独立保护因素 (Wald $\chi^2=4.535$, $P < 0.05$)。Spearman 相关性分析显示 ACWI 患者血清 LRG1 与 DPP4 水平呈正相关 ($r=0.446$, $P=0.000$); ROC 曲线分析血清 LRG1, DPP4 诊断发生 ACWI 的 AUC (95%CI) 分别为 0.788(0.734 ~ 0.835), 0.790(0.736 ~ 0.837), 联合诊断的 AUC (95%CI) 为 0.922(0.883 ~ 0.951), 优于各自单独诊断 ($Z=5.798, 5.612$, 均 $P < 0.05$); 血清 LRG1, DPP4 诊断 ACWI 患者预后不良的 AUC (95%CI) 分别为 0.796(0.722 ~ 0.857), 0.800(0.727 ~ 0.861), 联合诊断的 AUC (95%CI) 为 0.924(0.869 ~ 0.961), 优于各自单独诊断 ($Z=2.891, 4.222$, 均 $P < 0.05$)。结论 LRG1 和 DPP4 水平在 ACWI 患者血清中较高, 在预后不良患者中更高, 两者水平呈正相关, 联合诊断 ACWI 发生及患者预后不良具有一定价值, 为临床诊断提供理论基础。

关键词: 急性分水岭脑梗死; 氨酸丰富 α -2-糖蛋白 1; 二肽基肽酶

中图分类号: R743.33; R392.11 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414 (2025) 02-098-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2025.02.018

Clinical Diagnosis and Prognosis Evaluation of Serum LRG1 and DPP4 Levels in Patients with Acute Watershed Cerebral Infarction

JIA Leihua, LÜ Zhikun, WEI Mengmeng, LI Guozhen (Department of Neurology, Baoding Second Central Hospital, Hebei Zhuozhou 072750, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic and prognostic value of serum leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 (LRG1) and dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) levels in patients with acute cerebral watershed infarction (ACWI). **Methods** Selected 150 ACWI patients treated in the Baoding Second Central Hospital from January 2022 to December 2023 as the study subjects (ACWI group), and another 120 volunteers who underwent physical examinations were regarded as the control group. According to the prognosis of ACWI patients, they were separated into a good prognosis group ($n=98$) and a poor prognosis group ($n=52$). ELISA was used to detect serum LRG1, DPP4 and carcinoembryonic antigen (CEA) levels, a biochemical analyzer was used to detect levels of albumin (ALB), adenosine deaminase (ADA), creatinine (Cre). Multivariate logistic regression was applied to analyze the influencing factors of poor prognosis in ACWI patients. Spearman correlation analysis of LRG1 and DPP4 levels with NIHSS and mRS scores in the ACWI group. The ROC curve was applied to analyze the diagnostic value of LRG1 and DPP4 levels for the occurrence of ACWI and prognosis, and Z-test was used to compare the differences in AUC. **Results** The serum LRG1 ($56.03 \pm 16.11 \text{ pg/ml}$) and DPP4 ($9.90 \pm 3.25 \text{ ng/L}$) levels in ACWI patients were higher than those in the control group ($41.78 \pm 12.54 \text{ pg/ml}$, $7.34 \pm 2.32 \text{ ng/L}$), the differences were statistically significant ($t=7.951, 7.272$, all $P < 0.001$). ACWI patients with poor prognosis had higher National Institute of Health Stroke Scale NIHSS scores, mRS scores, larger

作者简介: 贾磊华 (1986-), 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 神经内科, E-mail: szhf95@163.com。

infarct proportion, LRG1 and DPP4 levels than those with good prognosis ($t/\chi^2=3.258 \sim 17.208$), but had lower ALB levels than those with good prognosis ($t=3.143$), the differences were statistically significant (all $P < 0.001$). Multivariate logistic regression analysis showed that large area infarction, increased NIHSS score, mRS score, LRG1 and DPP4 levels were independent risk factors for poor prognosis in ACWI patients(Wald $\chi^2=4.358 \sim 6.000$, all $P<0.05$), while elevated ALB was an independent protective factor for poor prognosis in ACWI patients (Wald $\chi^2=4.535$, $P<0.05$). Spearman correlation analysis showed a positive correlation between serum LRG1 and DPP4 levels in ACWI patients ($r=0.446$, $P<0.001$). ROC curve analysis showed that the AUC (95% CI) for diagnosing ACWI with serum LRG1 and DPP4 were 0.788 (0.734 ~ 0.835) and 0.790 (0.736 ~ 0.837), respectively, while the AUC (95% CI) for combined diagnosis was 0.922 (0.883 ~ 0.951), which was better than individual diagnosis($Z=5.798, 5.612$, all $P<0.05$). The AUC (95% CI)of LRG1 and DPP4 in diagnosing ACWI patients with poor prognosis was 0.796 (0.722 ~ 0.857) and 0.800 (0.727 ~ 0.861), respectively, and the AUC (95% CI) of combined diagnosis was 0.924 (0.869 ~ 0.961), which was better than their respective individual diagnoses ($Z=2.891, 4.222$, all $P<0.05$).

Conclusion LRG1 and DPP4 levels are higher in the serum of ACWI patients and higher in patients with poor prognosis. The two levels are positively correlated, and the combination has a certain value in diagnosing the occurrence of ACWI and poor prognosis, which provides a theoretical basis for clinical diagnosis.

Keywords: acute cerebral watershed infarction; leucine rich alpha-2-glycoprotein 1; dipeptidyl peptidase

急性分水岭脑梗死（acute cerebral watershed infarction, ACWI）是一种独特的梗死类型，影响两个脑动脉区域之间的边界区域，通常与血流动力学损伤和颈内动脉狭窄有关^[1]。ACWI在严重颈动脉疾病中普遍存在，其症状可能是进行性的，也可能是波动的，有时临床表现轻微易被忽视，但ACWI起病以及症状可能在数小时或数天内逐渐演变^[2]。因此，ACWI的诊断在临床上具有一定的挑战性。亮氨酸丰富 α -2-糖蛋白1（leucine rich alpha-2-glycoprotein 1, LRG1）主要参与神经系统的正常生理活动，如神经递质的传递及释放等，同时还影响心血管疾病、感染性疾病等的进展^[3]。单细胞RNA测序结果显示，脑缺血再灌注损伤的病理过程中，大脑各个细胞成分中LRG1水平持续上调，表明其能够调节大脑中多种细胞成分，包括血管周围细胞、小胶质细胞和内皮细胞，是治疗该疾病的一个有前景的靶标^[4]。二肽基肽酶IV（dipeptidyl peptidase IV, DPP4）存在于不同细胞类型的表面，除了催化作用外，还可以充当结合蛋白和细胞外因子的配体^[5]。据报道，DPP4的缺失可以提高细胞对氧化应激的耐受性，还可以导致体内胰高糖素样肽-1

（glucagon-like peptide-1, GLP-1）水平升高，进而促进心肌梗死引起的心功能水平下降^[6]。因此，本研究以心血管疾病相关因子LRG1, DPP4为研究对象，探究两者在ACWI中的表达以及与患者预后的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究以2022年1月~2023年12月在保定市第二中心医院诊治的150例ACWI患者为研究对象（ACWI组），另选同期120例体检的志愿者为对照组。根据ACWI患者预后情况分为预后良好组（ $n=98$ ）和预后不良组（ $n=52$ ）。ACWI组与对照组，预后良好组与预后不良组一般资料比较差异无统计学意义（均 $P>0.05$ ），见表1、2。纳入标准：①经影像学检查（核磁共振等），结果符合相关诊断标准^[7]；②首次发病；③一般资料完整；④受试者本人及家属详知本项研究内容并同意参与。排除标准：①并发肿瘤者；②并发脑出血者；③并发精神疾病，不能配合研究者；④并发免疫系统疾病者。本研究经保定市第二中心医院伦理委员会批准认可（批准文号：20220062）。

表 1		ACWI 组与对照组一般资料比较 [n (%) , $\bar{x}\pm s$]			
类 别		对照组 (n=120)	ACWI 组 (n=150)	t/χ^2	P
性别 (男)		65 (54.17)	78 (52.00)	0.126	0.723
年龄 (岁)		57.68 \pm 11.37	58.80 \pm 11.64	0.756	0.450
身体质量指数 (kg/cm ²)		21.25 \pm 2.23	21.60 \pm 2.27	1.269	0.206
并发基础病	高血压 (是)	28 (23.33)	42 (28.00)	0.756	0.385
	高血脂 (是)	21 (17.50)	33 (22.00)	0.844	0.358
	高血糖 (是)	14 (11.67)	26 (17.33)	1.696	0.193
	吸烟 (是)	52 (43.33)	70 (46.67)	0.299	0.584
	饮酒 (是)	45 (37.50)	61 (40.67)	0.280	0.596

表 2		不同预后的 ACWI 患者一般资料比较 [n (%) , $\bar{x}\pm s$]			
类 别		预后良好组 (n=98)	预后不良组 (n=52)	t/χ^2	P
性别 (男)		47 (47.96)	31 (59.62)	1.849	0.174
年龄 (岁)		58.62 \pm 13.74	59.15 \pm 12.11	0.234	0.815
身体质量指数 (kg/cm ²)		21.46 \pm 2.28	21.87 \pm 2.34	1.039	0.301
收缩压 (mmHg)		148.32 \pm 16.75	152.26 \pm 18.34	1.326	0.187
舒张压 (mmHg)		86.73 \pm 11.86	90.15 \pm 12.73	1.638	0.103
平均动脉压 (mmHg)		109.25 \pm 12.68	112.67 \pm 14.37	1.500	0.136
并发基础病	高血压 (是)	24 (24.49)	18 (34.62)	1.728	0.189
	高血脂 (是)	18 (18.37)	15 (28.85)	2.174	0.140
	高血糖 (是)	14 (14.29)	12 (23.08)	1.832	0.176
	吸烟 (是)	42 (42.86)	28 (53.85)	1.648	0.199
	饮酒 (是)	37 (37.76)	24 (46.15)	0.993	0.319
颈动脉斑块性质	硬斑块	31 (31.63)	14 (26.92)	0.363	0.834
	软斑块	41 (41.84)	23 (44.23)		
	混合斑块	26 (26.53)	15 (28.85)		

1.2 仪器与试剂 离心机 (安赛斯, 型号: Digtor 22R); 全自动生化分析仪 (北京普朗新技术有限公司, 型号: PUZSN-300X/A); LRG1 (货号: E-EL-H6067), DPP4 (货号: E-EL-H6147), 癌胚抗原 (CEA, 货号: E-EL-H6047) 试剂盒 (武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司)。磁共振成像仪 (苏州嘉盛影像科技有限公司, 型号: MAGNETOM Skyra)。

1.3 研究方法

1.3.1 血清因子水平检测: 以受试者空腹状态下外周肘静脉血为研究材料, 低温离心取上层血清。ELISA 检测血清 LRG1, DPP4 和 CEA 水平, 全自动生化分析仪检测清蛋白 (ALB)、腺苷脱氨酶 (ADA) 和肌酐 (Cre) 水平。

1.3.2 NIHSS 评分^[8]: 从意识水平、上肢运动、共济失调、忽视症等 12 方面如实记录患者反应情况, 并依次评分, 分数越高, 患者疾病程度越严重。

1.3.3 梗死面积: 根据患者头颅磁共振 T2 加权图像, 由两名医师进行阅片, 当梗死面积超过一个脑叶 5.0 cm 以上为大梗死, 5.0 cm 以下为中小梗死。

1.3.4 随访观察: 患者出院后, 对患者进行为期 3 个月的随访, 根据改良 Rankin 量表 (modified Rankin scale, mRS) 结果对患者预后进行评价, mRS \leq 2 分 (完全无症状或生活能自理), 为预后良好; mRS > 2 分 (日常生活需要他人帮助) 为预后不良。

1.4 统计学分析 SPSS 25.0 软件对数据进行分析。计量资料 (NIHSS 评分、ALB, LRG1, DPP4 水平等) 以均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 两组之间比较采用 t 检验; 计数资料 (颈动脉斑块性质、梗死面积、并发基础病等) 以 n (%) 表示, 两组之间比较采用 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析 ACWI 患者预后不良的影响因素。Spearman 相关性分析 ACWI

组 LRG1, DPP4 水平与 NIHSS 评分及 mRS 评分的相关性分析。ROC 曲线分析 LRG1, DPP4 水平对 ACWI 发生及患者预后的诊断价值, Z 检验比较 AUC 的差异。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ACWI 组与对照组 LRG1, DPP4 水平比较 ACWI 组血清 LRG1 (56.03 \pm 16.11 pg/ml), DPP4 (9.90 \pm 3.25 ng/L) 水平高于对照组 (41.78 \pm 12.54 pg/ml, 7.34 \pm 2.32 ng/L), 差异具有统计学意义 ($t=7.951, 7.272$, 均 $P<0.001$)。

2.2 不同预后的 ACWI 患者 LRG1, DPP4 水平比较 见表 3。预后不良组 NIHSS 评分、mRS 评分、大面积梗死比例、LRG1, DPP4 水平高于预后良好组, ALB 水平低于预后良好组, 差异具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。

表 3 不同预后的 ACWI 患者 LRG1, DPP4 水平比较

		[n (%) , $\bar{x}\pm s$]			
项 目		预后良好组 (n=98)	预后不良组 (n=52)	t/χ^2	P
NIHSS 评分 (分)		4.63 \pm 1.04	5.25 \pm 0.23	3.258	0.001
mRS 评分 (分)		1.34 \pm 0.36	2.87 \pm 0.73	17.208	0.000
ALB (g/L)		31.14 \pm 4.58	28.86 \pm 3.46	3.143	0.002
ADA (U/L)		31.54 \pm 9.37	34.23 \pm 10.25	1.619	0.107
CEA (ng/ml)		3.84 \pm 1.03	4.15 \pm 1.24	1.632	0.105
Cre (μ mol/L)		63.44 \pm 20.47	57.12 \pm 18.25	1.867	0.064
梗死面积	小 / 中面积	62 (63.27)	18 (34.62)	11.204	0.001
	大面积	36 (36.73)	34 (65.38)		
LRG1 (pg/ml)		47.53 \pm 14.37	72.35 \pm 22.58	8.203	<0.001
DPP4 (ng/L)		8.45 \pm 2.42	12.64 \pm 4.03	7.951	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析 ACWI 患者预后不良的影响因素 以 ACWI 患者预后 (0= 预后良好, 1= 预后不良) 为因变量, 以梗死面积 (0= 中小面积, 1= 大面积)、

NIHSS评分、mRS评分、ALB(实测值),LRG1(实测值),DPP4水平(实测值)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果见表4。大面积梗死以及 NIHSS 评分、mRS 评分、LRG1, DPP4 水平升高是 ACWI 患者预后不良的独立危险因素,ALB 水平升高是 ACWI 患者预后不良的独立保护因素(均 $P<0.05$)。

表4 多因素 Logistic 回归分析 ACWI 患者预后不良的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
NIHSS 评分(分)	0.453	0.217	4.358	0.037	1.573	1.028 ~ 2.407
mRS 评分(分)	0.479	0.205	5.453	0.020	1.614	1.080 ~ 2.412
ALB (g/L)	-0.456	0.214	4.535	0.033	0.634	0.417 ~ 0.964
梗死面积 (cm)	0.393	0.187	4.426	0.035	1.482	1.027 ~ 2.138
LRG1 (pg/ml)	0.622	0.254	6.000	0.014	1.863	1.132 ~ 3.065
DPP4 (ng/L)	0.421	0.183	5.301	0.021	1.524	1.064 ~ 2.182

2.4 ACWI 患者血清 LRG1, DPP4 水平与 NIHSS 评分及 mRS 评分的相关性分析 Spearman 相关性分析显示 ACWI 患者血清 LRG1, DPP4 水平与 NIHSS 评分及 mRS 评分呈正相关($r=0.408, 0.442; 0.403, 0.446$, 均 $P < 0.001$)。

2.5 LRG1, DPP4 对发生 ACWI 的诊断价值 见表5,图1。LRG1, DPP4 联合诊断的 AUC (95%CI) 为 0.922 (0.883 ~ 0.951), 优于各自单独诊断 ($Z=5.798, 5.612$, 均 $P < 0.001$)。

表5 LRG1, DPP4 对发生 ACWI 的诊断价值

项目	AUC	95%CI	P 值	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
LRG1	0.788	0.734 ~ 0.835	<0.001	49.437 pg/ml	44.67	97.50	0.422
DPP4	0.790	0.736 ~ 0.837	<0.001	8.622 ng/L	56.00	95.83	0.518
联合诊断	0.922	0.883 ~ 0.951	<0.001	-	84.67	90.83	0.755

表6 LRG1, DPP4 对 ACWI 患者预后不良的诊断价值

项目	AUC	95%CI	P 值	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数
LRG1	0.796	0.722~0.857	<0.001	61.357 pg/ml	51.92	94.90	0.468
DPP4	0.800	0.727~0.861	<0.001	10.515 ng/L	53.85	93.88	0.477
联合诊断	0.924	0.869~0.961	<0.001	-	86.54	92.86	0.794

3 讨论

分水岭脑梗死是位于主要血管供应之间的脆弱大脑区域内缺氧缺血性损伤的表现,通常涉及两个非吻合动脉系统远端区域之间的交界处,分水岭缺血是由于不稳定的粥样斑块中脑血流量减少和动脉栓塞导致的脑灌注不足引起的。分水岭脑梗死主要有两种类型,皮质型发生在大脑前、中、后动脉供血的皮质区域交界处,而内部型发生在大脑中深部和浅部区域之间的白质中^[9]。ACWI 是脑梗死的一种亚型,患者脑组织坏死后发生不同程度的神经损

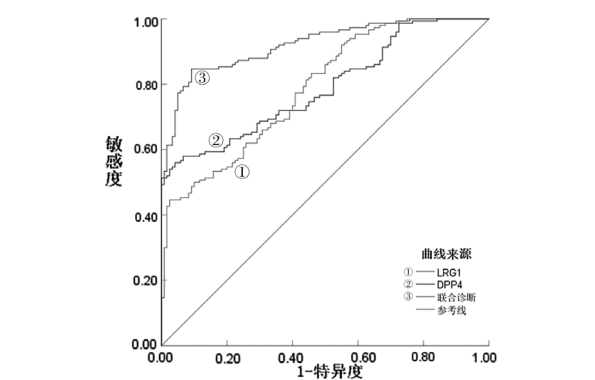


图1 LRG1, DPP4 诊断发生 ACWI 的 ROC
2.6 LRG1, DPP4 对 ACWI 患者预后不良的诊断价值 见表6,图2。LRG1, DPP4 联合诊断的 AUC (95%CI) 为 0.924 (0.869 ~ 0.961), 优于各自单独诊断 ($Z=2.891, 4.222$, 均 $P < 0.05$)。

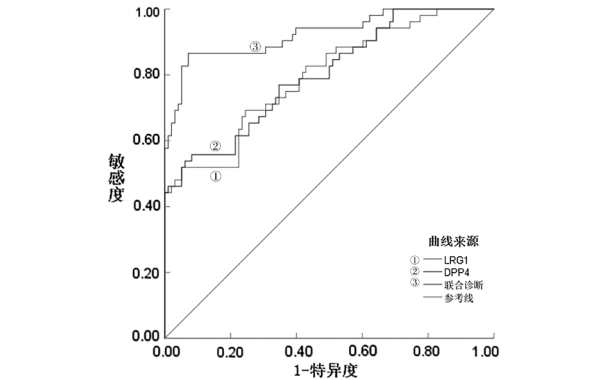


图2 LRG1, DPP4 诊断 ACWI 患者预后不良的 ROC

伤,导致出现不同程度的残疾,严重影响了患者的生活质量,加重了家庭和社会医疗的负担^[10]。因此,及时诊断 ACWI 发生以及患者预后情况对临床治疗以及改善预后具有重要意义。

LRG1 基因位于 19 号染色体短臂、第 3 条带和第 13 区 (19P13.3), 由 8 个富含亮氨酸重复序列组成,其蛋白在中枢神经系统中以跨膜蛋白的形式高表达,主要参与神经系统的生理活动^[11]。LRG1 参与细胞信号转导、细胞黏附和 DNA 修复,在疾病标本、患者血清中表达,并且具有相对稳定的特异度

和敏感度,可作为多数疾病(炎症、癌症等)的新生物标志物。如神经系统肿瘤脑膜瘤中,LRG1发挥关键作用,高表达是一个独立的预后因素,是评估患者预后的重要工具^[12]。富含亮氨酸的 α -2糖蛋白家族成员是一种常见的致病因子,广泛表达于人类多种组织中,主要通过转化生长因子- β 信号通路参与细胞和组织代谢以及病理性血管生成。据报道,LRG1过表达会增加血管内皮细胞的增殖并促进病理性血管生成,而表达不足会降低血管内皮细胞的增殖。转化生长因子- β 水平增加也与血管老化和损伤相关,因此,该信号通路在血管性疾病中也发挥重要作用^[13]。研究发现,LRG1还通过促进细胞凋亡和自噬,通过炎症反应破坏血脑屏障等加剧缺血性脑损伤^[14]。本研究中,ACWI组LRG1水平升高,预后不良患者LRG1高于预后良好患者,其水平升高是ACWI患者预后不良的独立危险因素。提示LRG1高表达加剧了ACWI进展,其水平越高,患者预后不良风险也越高。NIHSS评分与mRS评分用于神经功能检查,分数越高,ACWI患者预后不良例数越多^[15]。本研究中,预后不良组NIHSS评分与mRS评分高于预后良好组,LRG1水平与NIHSS评分、mRS评分呈正相关,两者升高是ACWI患者预后不良的独立危险因素,同时,梗死面积、ALB水平也是患者预后的影响因素。提示,梗死面积越大、NIHSS评分越高、ALB水平越低,患者预后不良风险也越高。李海英等^[16]发现,LRG1参与脑膜炎的发病机制,诊断疾病发生的灵敏度较高,但特异度一般,与其他因子联合后诊断效能大大增加。本研究中,LRG1单独诊断ACWI患者预后不良的特异度较高,可作为潜在的疾病诊断因子。

DPP4是一种由766个氨基酸组成的糖蛋白,在胞外区具有二肽酶活性,它通过两种方式与膜结合或释放:①DPP4作为一种丝氨酸外肽酶,能够裂解含有脯氨酸或丙氨酸的N-末端二肽(胰岛素样多肽、神经肽等),这与糖尿病新药的开发相关。②DPP4通过分解多肽信号、生长因子、细胞因子和细胞外基质等配体,减少或改变这些配体诱导的细胞反应,参与细胞外信号转导和细胞迁移,在各种细胞中广泛表达^[17]。DPP4水平在冠状动脉粥样硬化性心脏病患者中高表达,并与支架内再狭窄呈正相关,可作为患者术后再狭窄的血清标志物^[18]。胰岛素信号传导和线粒体功能障碍等异常代谢在神经性疾病(阿尔兹海默症)进展中发挥重要作用,一些抗糖尿病药物(DPP4抑制剂相关药物)对患者大脑认知功能和神经具有保护作用,由此推测,DPP4可能通过破坏胰岛素信号通路加速患者神经功能损伤^[19]。本研究中,DPP4水平ACWI患者高

于对照组,预后不良组高于预后良好组;DPP4水平升高是患者预后不良的独立影响因素,DPP4水平与NIHSS评分、mRS评分呈正相关。提示,DPP4可能通过胰岛素相关信号通路参与ACWI进展,其水平越高,患者预后不良风险也越高。有研究发现,DPP4也通过转化生长因子- β 信号通路参与糖尿病小鼠的肾损伤,这可能也与胰岛素的信号传导相关^[20]。提示,LRG1与DPP4在预后不良患者中表达均上调,两者可能通过转化生长因子- β 信号通路,共同参与ACWI进展。本研究还将LRG1与DPP4联合,共同诊断ACWI患者预后情况,结果表明,与单独诊断相比,联合诊断的效能明显提高,具有一定的价值。提示,LRG1与DPP4联合可作为临床诊断ACWI患者预后有价值的标记物,为临床诊断和治疗提供了理论基础。

综上所述,ACWI中LRG1,DPP4水平升高,其水平越高,患者预后不良风险越大,两者呈正相关,联合诊断患者预后不良具有一定的价值。本研究不足之处在于,LRG1与DPP4都通过转化生长因子- β 信号通路参与糖尿病疾病的发展与治疗,两者在ACWI中作用还需实验进一步验证。

参考文献:

- [1] TAN Aipeng. Postoperative unilateral internal cerebral vein thrombosis with venous watershed infarcts: case report and review of the literature [J]. World Neurosurgery, 2020, 138: 158-162.
- [2] DOGARIU O A, DOGARIU I, VASILE C M, et al. Diagnosis and treatment of watershed strokes: a narrative review[J]. Journal of Medicine and Life, 2023, 16(6): 842-850.
- [3] HONG Quan, CAI Hong, ZHANG Lu, et al. Modulation of transforming growth factor- β -induced kidney fibrosis by leucine-rich α -2 glycoprotein-1[J]. Kidney International, 2022, 101(2): 299-314.
- [4] RUAN Zhaohui, CAO Guosheng, QIAN Yisong, et al. Single-cell RNA sequencing unveils Lrg1's role in cerebral ischemia-reperfusion injury by modulating various cells[J]. Journal of Neuroinflammation, 2023, 20(1): 285.
- [5] SOLERTE S B, DI SABATINO A, GALLI M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19 [J]. Acta Diabetologica, 2020, 57(7): 779-783.
- [6] WANG Zhongsu, LIU Yang, WANG Weizong, et al. Association of dipeptidyl peptidase IV polymorphism, serum lipid profile, and coronary artery stenosis in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(13): e25209.
- [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2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014[J]. Chinese Journal of Neurology, 2015, 48(4): 246-257.
- [8] RAJASHEKAR D, WILMS M, MACDONALD M E, et al. Lesion-symptom mapping with NIHSS sub-scores

- in ischemic stroke patients[J]. *Stroke and Vascular Neurology*, 2022, 7(2): 124-131.
- [9] AMANO Y, SANO H, FUJIMOTO A, et al. Cortical and internal watershed infarcts might be key signs for predicting neurological deterioration in patients with internal carotid artery occlusion with mild symptoms[J]. *Cerebrovascular Diseases Extra*, 2020, 10(2): 76-83.
- [10] 李君朝, 申志国, 纪朋曼, 等. 急性脑梗死患者血清 FGL2 和 TSPO 表达水平及其与神经功能缺损程度和预后的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(3): 138-142.
- LI Junchao, SHEN Zhiguo, JI Pengman, et al. Expression levels of serum FGL2 and TSPO in patients with acute cerebral infarction and their correlation with the degree of neurological impairment and prognosis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(3): 138-142.
- [11] HO Chaikang, ZHENG Danning, SUN Jiaming, et al. LRG-1 promotes fat graft survival through the RAB31-mediated inhibition of hypoxia-induced apoptosis[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2022, 26(11): 3153-3168.
- [12] MORITSUBO M, FURUTA T, MIYOSHI J, et al. Increased expression of leucine-rich α -2 glycoprotein 1 as a predictive biomarker of favorable progression-free survival in meningioma[J]. *Neuropathology*, 2024, 44(2): 96-103.
- [13] PARK H N, SONG Minji, CHOI Y E, et al. LRG1 promotes ECM integrity by activating the TGF- β signaling pathway in fibroblasts[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(15): 12445.
- [14] 张萌, 潘旭东, 马爱军. 富亮氨酸 α -2-糖蛋白-1 调节转化生长因子- β 信号通路在缺血性卒中中的作用[J]. *国际脑血管病杂志*, 2021, 29(1): 53-57.
- ZHANG Meng, PAN Xudong, MA Aijun. Effect of leucine-rich α -2-glycoprotein-1 on ischemic stroke by regulating transforming growth factor β signaling pathway[J]. *International Journal of Cerebrovascular Diseases*, 2021, 29(1): 53-57.
- [15] 吕志坤, 魏萌萌, 李国珍, 等. 头颈部 CTA 联合动态动脉硬化指数在急性分水岭脑梗死中的诊断及预后价值分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(11): 966-973, 1012.
- LÜ Zhikun, WEI Mengmeng, LI Guozhen, et al. Study on the diagnostic and prognostic value of head and neck CTA combined with ambulatory arterial stiffness index in acute cerebral watershed infarction[J]. *Chinese Journal of Arteriosclerosis*, 2022, 30(11): 966-973, 1012.
- [16] 李海英, 魏烁瑾, 王怀立, 等. 亮氨酸的 α -2-糖蛋白-1、可溶性白细胞分化抗原 14 亚型及降钙素原在细菌性脑膜炎及病毒性脑炎诊治中的作用[J]. *中国临床医生杂志*, 2022, 50(6): 724-727.
- LI Haiying, WEI Shuojin, WANG Huaili, et al. The role of α -2-glycoprotein-1, soluble leukocyte differentiation antigen 14 subtype and procalcitonin in the diagnosis and treatment of bacterial meningitis and viral encephalitis[J]. *Chinese Journal for Clinicians*, 2022, 50(6): 724-727.
- [17] IWANAGA T, NIO-KOBAYASHI J. Cellular expression of CD26/dipeptidyl peptidase IV[J]. *Biomedical Research*, 2021, 42(6): 229-237.
- [18] 孙静, 石丽媛, 康美丽. 血清二肽基肽酶 4 水平与冠状动脉支架内再狭窄的相关性分析[J]. *安徽医药*, 2023, 27(11): 2190-2193.
- SUN Jing, SHI Liyuan, KANG Meili. Correlation analysis between serum DPP4 level and coronary in-stent restenosis[J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2023, 27(11): 2190-2193.
- [19] WANG Yixuan, HU Hao, LIU Xinyu, et al. Hypoglycemic medicines in the treatment of Alzheimer's disease: pathophysiological links between AD and glucose metabolism[J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14: 1138499.
- [20] LI Luxin, LIAN Xu, WANG Zhilong, et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin ameliorates renal injury in type 1 diabetic mice via inhibiting the TGF- β /Smad signal pathway[J]. *Pharmazie*, 2019, 74(4): 239-242.

收稿日期: 2024-04-17

修回日期: 2024-06-18

(上接第 97 页)

- Acute-phase serum superoxide dismutase level as a predictive biomarker for stroke-associated infection[J]. *International Journal of Neuroscience*, 2020, 130(2): 186-192.
- [19] ZHANG Tao, JIANG Yuan, ZHANG Shuhua, et al. The association between homocysteine and ischemic stroke subtypes in Chinese: a meta-analysis[J]. *Medicine*, 2020, 99(12): e19467.
- [20] LAURETTA M P, MELOTTI R M, SANGERMANO C, et al. Homocysteine plasmatic concentration in brain-injured neurocritical care patients: systematic review of clinical evidence[J]. *Journal Clinical Medicine*, 2022, 11(2): 394.
- [21] HUANG Lei, YAO Shengguo. Carotid artery color Doppler ultrasonography and plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 and cystatin C in arteriosclerotic cerebral infarction[J]. *Journal of International Medical Research*, 2019, 47(9): 4389-4396.
- [22] 李惠博, 高玲, 林芹兰, 等. 血清胱抑素 C 水平对急性缺血性脑卒中患者预后的意义[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(3): 463-465.
- LI Huibo, GAO Ling, LIN Qinlan, et al. Prognostic significance of serum cystatin C level in patients with acute ischemic stroke[J]. *Chinese Journal of Laboratory Diagnosis*, 2020, 24(3): 463-465.
- [23] 王月, 陈沛, 江澜, 等. 急性缺血性中风病痰热腑实证与同型半胱氨酸、脂蛋白 a、甘油三酯、白介素-6 的相关性研究[J]. *环球中医药*, 2022, 15(3): 522-525.
- WANG Yue, CHEN Pei, JIANG Lan, et al. Correlation study between acute ischemic stroke, sputum fever viscera, and homocysteine, lipoprotein A, triglyceride, and interleukin-6[J]. *Global Traditional Chinese Medicine*, 2022, 15(3): 522-525.
- [24] DONG Wenjing, ZHONG Xiaoyan, YUAN Ke, et al. Lipoprotein(a) and functional outcome of acute ischemic stroke when discordant with low-density lipoprotein cholesterol[J]. *Postgraduate Medical Journal*, 2023, 99(1177): 1160-1166.
- [25] 宝波, 徐世亮, 张植兰. 三维超声灰阶中位数联合同型半胱氨酸及脂蛋白 a 评估缺血性脑卒中风险[J]. *中国超声医学杂志*, 2023, 39(4): 361-364.
- BAO Bo, XU Shiliang, ZHANG Zhilan. Assess the risk of ischemic stroke by three-dimensional ultrasonic grsy-scale median GSM combined with homocysteine and lipoprotein(a)[J]. *Chinese Journal of Ultrasound in Medicine*, 2023, 39(4): 361-364.

收稿日期: 2024-05-24

修回日期: 2024-07-01