

• 论著—研究报告 •

血清 EPA/AA 比值联合 sTWEAK 在合并脑白质疏松的急性脑梗死患者溶栓后出血转化和预后评估中的临床研究*

叶佳伦¹ 陈洁琼² 王小山¹ 张钰³ 王仁颖¹

[摘要] 目的:探究血清二十碳五烯酸(eicosapentaenoic acid,EPA)/花生四烯酸(arachidonic acid,AA)比值联合可溶性肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导剂(soluble tumor necrosis factor-like weak apoptosis inducer,sTWEAK)在合并脑白质疏松(leukoaraiosis,LA)的急性脑梗死患者溶栓后出血转化和预后评估中的临床价值。方法:选择2021年2月—2023年2月收治的149例急性脑梗死合并LA患者,均接受静脉溶栓治疗,根据其溶栓后出血转化情况分为非出血转化组与出血转化组,检测并比较两组血清EPA/AA比值、sTWEAK水平。分析血清EPA/AA比值联合sTWEAK预测急性脑梗死合并LA患者溶栓后出血转化的效能。随访3个月,采用改良Rankin量表(mRS)评估急性脑梗死合并LA患者的预后情况,根据预后将其分为预后良好组与预后不良组,比较两组临床资料、实验室指标及血清EPA/AA比值、sTWEAK水平。多因素回归分析急性脑梗死合并LA患者预后不良的影响因素;ROC曲线分析血清EPA/AA比值联合sTWEAK预测患者预后不良的价值。结果:与非出血转化组比较,出血转化组血清EPA、EPA/AA比值显著降低,sTWEAK显著升高,均差异有统计学意义($P < 0.05$)。当EPA/AA比值 < 0.37 、sTWEAK > 279.6 pg/mL时,两者联合预测急性脑梗死合并LA患者溶栓后出血转化的曲线下面积(area under the curve,AUC)、灵敏度、特异度依次为0.861、82.12%、90.14%,显著优于单项指标检测,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析结果显示,年龄增大、sTWEAK升高、合并高血压、出血转化、溶栓24h后NIHSS评分升高是急性脑梗死合并LA患者预后不良的危险因素($P < 0.05$),而EPA、EPA/AA比值升高为其保护因素($P < 0.05$)。血清EPA/AA比值联合sTWEAK检测预测急性脑梗死合并LA患者预后不良的AUC、灵敏度、特异度依次为0.899、83.32%、98.11%,显著优于单项指标检测,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:血清EPA/AA比值下降、sTWEAK水平升高与合并LA的急性脑梗死患者溶栓后出血转化和预后不良的发生有关,二者联合检测对于溶栓后出血转化及预后不良均有较高的预测价值。

[关键词] 二十碳五烯酸/花生四烯酸比值;可溶性肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导剂;急性脑梗死;脑白质疏松症;静脉溶栓;出血转化;预后

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2024.02.004

[中图分类号] R743.3 [文献标志码] A

Clinical study of serum EPA/AA ratio combined with sTWEAK in the evaluation of hemorrhagic transformation and prognosis after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction with leukoaraiosis

YE Jialun¹ CHEN Jieqiong² WANG Xiaoshan¹ ZHANG Yu³ WANG Renying¹

(¹Department of Emergency, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200025, China; ²Shanghai Institute of Immunology, Shanghai Jiaotong University School of Medicine; ³Department of Internal Medicine-Neurology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine)

Corresponding author: WANG Renying, E-mail: wry12653@rjh.com.cn

Abstract Objective: To explore the clinical value of serum eicosapentaenoic acid (EPA)/arachidonic acid (AA) ratio combined with soluble tumor necrosis factor-like weak apoptosis inducer (sTWEAK) in assessing post thrombolytic hemorrhage transformation and prognosis in patients with acute cerebral infarction complicated with

*基金项目:上海市“科技创新行动计划”自然科学基金领域项目(No:21ZR1440000)

¹上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科(上海,200025)

²上海交通大学医学院上海市免疫学研究所

³上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科

通信作者:王仁颖,E-mail:wry12653@rjh.com.cn

引用本文:叶佳伦,陈洁琼,王小山,等.血清EPA/AA比值联合sTWEAK在合并脑白质疏松的急性脑梗死患者溶栓后出血转化和预后评估中的临床研究[J].临床急诊杂志,2024,25(2):69-75. DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2024.02.004.

cerebral leukoaraiosis (LA). **Methods:** One hundred and forty nine patients with acute cerebral infarction with LA who were admitted from February 2021 to February 2023 were selected, and all patients treated with intravenous thrombolysis, the patients were divided into non-hemorrhagic transformation group and hemorrhagic transformation group according to the hemorrhagic transformation after thrombolysis. Serum EPA/AA ratio and sTWEAK level were detected and compared between the two groups. The efficacy of serum EPA/AA ratio combined with sTWEAK in predicting hemorrhagic transformation after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction complicated with LA were analyzed. After 3 months of follow-up, the prognosis of patients with acute cerebral infarction with LA were evaluated by mRS, patients were divided into good prognosis group and poor prognosis group according to the prognosis, the clinical data, laboratory indexes, serum EPA/AA ratio and sTWEAK level were compared between two groups. The influencing factors of poor prognosis in patients with acute cerebral infarction with LA were analyzed by multivariate regression. The value of serum EPA/AA ratio combined with sTWEAK in predicting poor prognosis of patients were analyzed by ROC curve. **Results:** Compared with the non-hemorrhagic transformation group, the hemorrhagic transformation group showed a significant decrease in serum EPA and EPA/AA ratio ($P < 0.05$), and a significant increase in sTWEAK ($P < 0.05$). When the EPA/AA ratio was less than 0.37 and sTWEAK was greater than 279.6 pg/mL, the combined prediction of the area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity of thrombolytic transformation in patients with acute cerebral infarction complicated with LA were 0.861, 82.12%, and 90.14%, which were respectively, significantly better than these of single indicator detection ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that, increased age, elevated sTWEAK, hypertension, hemorrhagic transformation and increased NIHSS score after 24 hours of thrombolysis were risk factors for poor prognosis in patients with acute cerebral infarction with LA ($P < 0.05$), while elevated EPA and EPA/AA ratio were protective factors ($P < 0.05$). The AUC, sensitivity and specificity of serum EPA/AA ratio combined with sTWEAK detection in predicting poor prognosis of patients with acute cerebral infarction with LA were 0.899, 83.32% and 98.11% respectively, which were significantly better than those of single index detection ($P < 0.05$). **Conclusion:** The decrease of serum EPA/AA ratio and sTWEAK level are relate to the occurrence of hemorrhagic transformation and poor prognosis after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction with LA, the combine detection has a high predictive value for hemorrhagic transformation and poor prognosis after thrombolysis.

Key words eicosapentaenoic acid/arachidonic acid ratio; soluble tumor necrosis factor-like weak apoptosis inducer; acute cerebral infarction; leukoaraiosis; intravenous thrombolysis; hemorrhagic transformation; prognosis

急性脑梗死是由各种因素引起颅内血管堵塞而致脑组织缺氧、缺血性坏死的一类疾病,占脑梗死的 69.6%~70.8%。目前我国急性脑梗死患病率约 145/10 万人,是我国居民致残、致死的第一位病因^[1-2]。溶栓治疗为急性脑梗死患者临床常用干预手段,能使闭塞血管再通,恢复脑血流,挽救缺血半暗带^[3]。脑白质疏松 (leukoaraiosis, LA) 是急性脑梗死常见合并症之一,LA 与急性脑梗死患者静脉溶栓后发生出血转化及预后欠佳有关,急性脑梗死合并 LA 者预后较单一急性脑梗死者更差^[4]。因此寻找可预测急性脑梗死合并 LA 患者溶栓后出血转化及预后不良相关的指标十分必要。研究显示,炎症在急性脑梗死发病及 LA 的发生发展有关^[5]。不饱和脂肪酸可以调节血脂和炎症,减少脂质沉积,保护血管内皮细胞,改善纤溶功能,抗血栓形成,减轻动脉硬化等,对于脑梗死、脑白质病变等脑血管疾病有良好的防治作用^[6]。二十碳五烯酸 (eicosapentaenoic acid, EPA) 及花生四烯酸 (arachidonic acid, AA) 均属于不饱和脂肪酸,而 EPA/AA 比值则可反映炎症程度,较低的 EPA/AA 比值提示体内炎症水平较高^[7]。可溶性肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导剂 (soluble tumor necrosis

factor like weak apoptosis inducer, sTWEAK) 属于肿瘤坏死因子超家族,可诱导细胞凋亡,介导炎症因子表达,加重颈动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS),与脑梗死发病和进展及 LA 形成有关^[8]。故本研究探讨应用 EPA/AA 比值、sTWEAK 评估急性脑梗死合并 LA 患者溶栓后出血转化及预后情况的价值,旨在为临床及时调整诊疗方案和改善患者预后提供相关参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2021 年 2 月—2023 年 2 月期间的 149 例急性脑梗死合并 LA 患者,其中男 96 例,女 53 例;年龄 49~79 岁,平均 (66.81±5.70) 岁;BMI 为 19~26 kg/m²,平均 (22.31±2.32) kg/m²;合并高血压 61 例;合并心房颤动 47 例;合并糖尿病 52 例;合并高血脂 33 例;吸烟史 41 例;饮酒史 46 例。本研究经医院伦理委员会审批通过 [No: (2021) 临伦审第 23 号]。

纳入标准:①参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[9] 制定急性脑梗死诊断标准;②头颅核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 显示存在脑白质病变,LA 分级 1~3 级;③年龄

18~80 岁;④发病至溶栓时间在 4.5 h 之内;⑤神经功能损伤症状明确;⑥病历资料完整;⑦心肝肾肺功能无严重异常;⑧患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:①合并血液系统疾病、免疫性疾病、急慢性感染;②有颅内出血史以及颅内动脉瘤史;③近半个月内有大型手术史;④有恶性肿瘤;⑤基础疾病控制不佳;⑥癫痫发作所致的神经功能缺损;⑦妊娠期或哺乳期女性;⑧依从性较差;⑨存在静脉溶栓禁忌证。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者性别、年龄、糖化血红蛋白、BMI、饮酒史、吸烟史、糖尿病占比、高血脂占比、溶栓时间、心房颤动、梗死部位、高血压占比、出血转化占比、溶栓 24 h 后美国国立卫生院神经功能缺损评分(national Institutes of health neurological deficit score,NIHSS)等临床资料。

1.2.2 血清 EPA/AA 比值及 sTWEAK 水平检测 采集受试者治疗前的肘静脉血 3 mL,离心(3 000 r/min,时间为 15 min,离心半径 13.5 cm)后分离血清,在-20℃冰箱内储存。酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)法测定血清 sTWEAK 水平,sTWEAK 试剂盒购于上海江莱生物科技有限公司。采用毛细管气相色谱法检测 EPA、AA 水平,计算 EPA/AA 比值,EPA 试剂盒购于上海齐源生物科技有限公司,AA 试剂盒购于上海广锐生物科技有限公司。

1.2.3 静脉溶栓治疗 注射用阿替普酶剂量为 0.9 mg/kg(规格 50 mg/支),最大剂量不超过 90 mg,将 10%阿替普酶行静脉注射,余下 90%在 60 min 内完成静脉滴注。溶栓治疗 24 h 后行头颅计算机断层扫描(computerized tomography,CT)检查,排除出血征象,再以阿司匹林(规格:50 mg)、甘露醇注射液(规格:3 000 mL:150 g,针对少数大面积脑梗死者)等常规治疗 2 周。

1.2.4 LA 分级判定依据 0 级:无 LA;1 级:MRI 检查显示有散在斑点的局限性病灶存在于双侧脑室周围前中后部白质区域;2 级:MRI 检查显示有局限性、非融合性、部分融合性的斑片状病灶;3 级:MRI 检查显示有融合成片状影存在于病灶区域,累及所有侧脑室周围白质区域^[10]。MRI 检查结果由两名神经系统影像学诊断经验丰富的影像科医师分别完成,意见不一致时由另一名副主任医师综合意见加以判定。

1.2.5 出血转化判定依据 静脉溶栓 48 h 内头颅 CT/MRI 检查证实颅内出血(梗死区域或远隔部位)判定为出血转化^[11]。

1.2.6 预后判定依据及分组 患者出院后采用电话或门诊复查方式随访 3 个月,随访终止时间为 2023 年 5 月 30 日。根据其改良 Rankin 量表(Modified Rankin scale,mRS)评分判定患者预后情况,将 mRS 评分≤2 分的患者纳入预后良好组,mRS 评分≥3 分的患者纳入预后不良组^[12]。

1.3 统计学方法

利用 SPSS 25.00 行数据统计分析。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间行 *t* 检验;影响因素采用多因素 logistic 回归模型分析,预测价值采用 ROC 曲线分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 出血转化组和非出血转化组血清 EPA/AA 比值、sTWEAK 水平比较

合并 1 级、2 级、3 级 LA 的急性脑梗死患者出血转化发生率分别为 12.50%(13/104)、29.63%(8/27)、38.89%(7/18),总出血转化发生率为 18.79%(28/149)。与非出血转化组比较,出血转化组的血清 EPA、EPA/AA 比值显著降低,sTWEAK 显著升高($P < 0.05$),两组 AA 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 出血转化组和非出血转化组血清 EPA/AA 比值和 sTWEAK 水平比较

组别	EPA/($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AA/($\mu\text{g}/\text{mL}$)	EPA/AA 比值	sTWEAK/(pg/mL)
非出血转化组(121 例)	75.53±13.68	181.30±32.26	0.41±0.09	125.11±19.59
出血转化组(28 例)	58.16±10.64	180.87±31.47	0.32±0.06	305.91±24.45
<i>t</i>	6.287	0.064	5.032	-41.915
<i>P</i>	<0.001	0.949	<0.001	<0.001

2.2 血清 EPA/AA 比值联合 sTWEAK 对溶栓后出血转化的预测价值

绘制 ROC 曲线发现,血清 EPA/AA 比值联合 sTWEAK 检测预测急性脑梗死合并 LA 患者溶栓后出血转化的曲线下面积(AUC)、灵敏度、特异度依次为 0.861、82.12%、90.14%,显著优于单项指标检测。见表 2 和图 1。

2.3 预后良好组与不良组临床资料、实验室指标及血清 EPA/AA 比值、sTWEAK 水平比较

随访 3 个月,采用 mRS 评分评估 149 例急性脑梗死合并 LA 患者的预后情况,共有 42 例患者预后不良,预后不良率为 28.19%(42/149)。与预后良好组比较,预后不良组血清 sTWEAK、高血压占比、出血转化占比、溶栓 24 h 后 NIHSS 评分、年

龄显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),EPA、EPA/AA 比值显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 多因素回归分析急性脑梗死合并 LA 患者预后不良的影响因素

以急性脑梗死合并 LA 患者的预后为因变量(预后良好 = 0; 预后不良 = 1),以“年龄、

sTWEAK、高血压、出血转化、溶栓 24 h 后 NIHSS 评分、EPA、EPA/AA 比值”为自变量,建立多因素 logistic 回归模型结果显示,年龄增大、sTWEAK 升高、合并高血压、出血转化、溶栓 24 h 后 NIHSS 评分升高是急性脑梗死合并 LA 患者预后不良的危险因素($P < 0.05$),而 EPA、EPA/AA 比值升高为其保护因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 血清 EPA/AA 比值联合 sTWEAK 对溶栓后出血转化的预测价值

指标	灵敏度/%	特异度/%	截断值	AUC	95%CI	约登指数
EPA/AA 比值	46.41	88.43	0.38	0.700	0.579~0.821	0.349
sTWEAK	75.00	77.72	213.68 pg/mL	0.789	0.701~0.876	0.527
两项联合	82.12	90.14	—	0.861	0.763~0.960	0.723

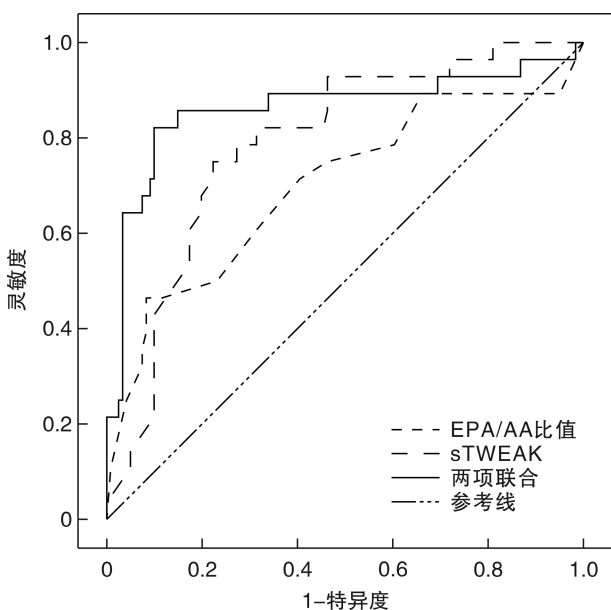


图 1 血清 EPA/AA 比值联合 sTWEAK 预测溶栓后出血转化的 ROC 曲线

2.5 血清 EPA/AA 比值联合 sTWEAK 对急性脑梗死合并 LA 患者预后不良的预测价值

绘制 ROC 曲线发现,血清 EPA/AA 比值联合 sTWEAK 检测预测急性脑梗死合并 LA 患者预后不良的 AUC、灵敏度、特异度依次为 0.899、83.32%、98.11%,显著优于单项指标检测。见表 5 和图 2。

3 讨论

出血转化为急性脑梗死溶栓后的常见并发症之一,有研究显示^[4],合并 LA 的急性脑梗死患者其出血转化发生率明显增加。LA 病理机制包含血脑屏障破坏、脑血管内皮功能损害。使用溶栓药物可出现因纤维蛋白原、纤溶酶原水平降低而导致的凝血功能异常情况;此外脑血流动力学紊乱也是 LA 患者静脉溶栓后出现出血转化的常见原因^[13]。本研究对进行静脉溶栓治疗的急性脑梗死合并 LA 患者的分析表明,合并 1 级、2 级、3 级 LA 的急性

脑梗死患者出血转化发生率分别为 12.50% (13/104)、29.63% (8/27)、38.89% (7/18),总出血转化发生率为 18.79% (28/149),与王岩等^[4]报道的 19.40% 相似,提示出血转化发生率较高。由此提示 LA 与静脉溶栓后出血转化关系密切。另有研究表明^[14],出血转化可导致神经功能进一步损害,且造成高颅内压或脑水肿,不利于患者静脉溶栓治疗的恢复,此外出血也会制约抗血小板聚集药物的应用,进而影响溶栓治疗效果。本研究中急性脑梗死合并 LA 溶栓后出血转化者预后不良风险增大 1.759 倍,故寻找可有效预测出血转化风险及预后不良的指标对于急性脑梗死合并 LA 临床诊治及预后改善具有积极意义。

EPA 是一种来源于螺旋藻、微藻类、深海鱼油的不饱和脂肪酸,含 20 个碳原子 5 个双键,具有抗氧化应激、减轻炎症、调节血脂、抗 AS 形成、神经保护等作用,在心脑血管疾病治疗中有重要的辅助效果^[15]。有研究显示^[16],EPA 有助于减小急性脑梗死大鼠梗死体积,缓解氧化应激和炎症反应,促进脑血管新生,改善神经功能障碍。AA 为人体必需的游离脂肪酸之一,是前列腺素(prostaglandin, PG)、白三烯、血栓烷及其他氧化衍生物的前体,具有较强的促炎作用,AA 水平升高可引起酶促反应,使血小板聚集或血管收缩,加速急性脑梗死进展^[17]。在人体新陈代谢过程中,由 AA 产生的大量氧自由基可促使脑缺血后继发性脑损伤的情况进一步恶化^[18]。EPA/AA 为二十碳五烯酸与花生四烯酸之比,是一种新型炎症指标,目前已应用于动脉硬化闭塞症(arteriosclerosis obliterans, ASO)、记忆障碍、缺血性卒中等疾病的评估中。有学者在关于 ASO 的研究中提到^[19],ASO 患者相较于非 ASO 患者,其外周血 EPA/AA 比值明显下降,推测 EPA/AA 与 ASO 的发生、发展存在一定关联。另有研究指出^[20],EPA/AA 比值可用于预测缺血性卒中患者病死率和复发性血管事件,在多

变量 Cox 分析中,EPA/AA 比率($OR = 0.26; 95\% CI: 0.07 \sim 0.99$)与主要心血管事件和死亡呈负相关,在 Kaplan-Meier 分析中,EPA/AA 比率 <0.33 者的累积无事件发生率显著降低。本研究结果显示,EPA/AA 在溶栓后发生出血转化和预后不良患者中降低,提示 EPA/AA 比值下降与出血转化和预后不良有关。分析原因为急性脑梗死并发 LA 的病理过程包括炎性反应、血管内皮功能障碍、氧

化应激、神经系统障碍、脑细胞凋亡等^[5],而 EPA 具有抗炎、抗氧化、增强血管内皮功能、神经保护作用,AA 发挥促炎作用,较低的 EPA/AA 比值可提示机体存在较高的炎症水平,而炎症异常升高与溶栓后出血转化及预后不良风险增大有关^[21],故 EPA、EPA/AA 比值越低者溶栓后出血转化及预后不良风险越大。

表 3 预后良好组与不良组临床资料、实验室指标及血清 EPA/AA 比值、sTWEAK 水平比较 $\bar{X} \pm S$

指标	预后良好组(107 例)	预后不良组(42 例)	t/χ^2	P
年龄/岁	65.78±5.69	69.43±6.11	3.450	0.001
溶栓 24 h 后 NIHSS 评分/分	9.83±0.54	14.62±2.08	-22.099	<0.001
溶栓时间/h	3.64±0.62	3.80±0.51	1.486	0.139
BMI/(kg/m ²)	22.36±2.17	22.20±2.41	0.392	0.695
糖化血红蛋白/%	6.23±1.51	6.12±1.49	0.401	0.689
EPA/(μg/mL)	81.16±14.97	49.62±11.42	12.311	<0.001
AA/(μg/mL)	180.57±29.84	182.88±30.13	-0.424	0.672
EPA/AA 比值	0.45±0.10	0.26±0.06	11.513	<0.001
sTWEAK/(pg/mL)	119.99±18.59	258.69±23.47	-37.952	<0.001
性别/例(%)			0.127	0.721
女	39(36.45)	14(33.33)		
男	68(63.55)	28(66.67)		
高血压/例(%)			6.350	0.012
无	70(65.42)	18(42.86)		
有	37(34.58)	24(57.14)		
心房颤动/例(%)			0.4711	0.492
无	75(70.09)	27(64.29)		
有	32(29.91)	15(35.71)		
糖尿病/例(%)			0.800	0.371
无	72(67.29)	25(59.52)		
有	35(32.71)	17(40.48)		
高血脂/例(%)			0.554	0.457
无	85(79.44)	31(73.81)		
有	22(20.56)	11(26.19)		
吸烟史/例(%)			0.346	0.556
无	79(73.83)	29(69.05)		
有	28(26.17)	13(30.95)		
饮酒史/例(%)			0.642	0.423
无	76(71.03)	27(64.29)		
有	31(28.97)	15(35.71)		
梗死部位/例(%)			0.887	0.829
基底节	45(42.06)	18(42.86)		
脑叶	36(33.64)	15(35.71)		
脑干	16(14.95)	7(16.67)		
丘脑	10(9.35)	2(4.76)		
出血转化/例(%)			10.974	0.001
无	94(87.85)	27(64.29)		
有	13(12.15)	15(35.71)		

表 4 多因素回归分析急性脑梗死合并 LA 患者预后不良的影响因素

变量	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
高血压	有=1;无=0	0.743	0.209	12.633	<0.001	2.102	1.316~2.986
年龄	原值输入	0.619	0.174	12.599	<0.001	1.857	1.313~2.601
出血转化	有=1;无=0	0.565	0.200	7.964	0.005	1.759	1.208~2.647
溶栓 24 h 后 NIHSS 评分	原值输入	0.907	0.200	20.530	<0.001	2.477	1.543~3.382
EPA	原值输入	-0.367	0.056	42.256	<0.001	0.693	0.602~0.751
EPA/AA 比值	原值输入	-0.319	0.054	34.264	<0.001	0.727	0.647~0.801
sTWEAK	原值输入	0.663	0.208	10.142	0.001	1.940	1.254~2.835

表 5 血清 EPA/AA 比值联合 sTWEAK 对急性脑梗死合并 LA 患者预后不良的预测价值

指标	灵敏度/%	特异度/%	截断值	AUC	95%CI	约登指数
EPA/AA 比值	76.23	68.20	0.37	0.762	0.674~0.851	0.444
sTWEAK	78.64	70.12	279.6 pg/mL	0.741	0.657~0.826	0.487
两项联合	83.32	98.11	—	0.899	0.822~0.976	0.814

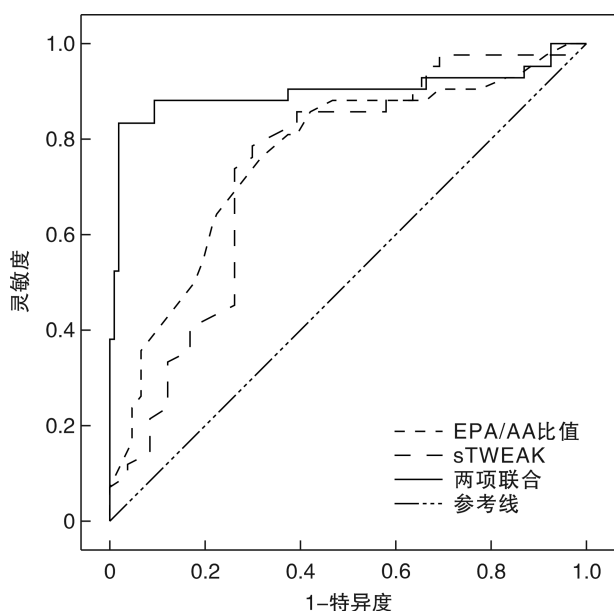


图 2 血清 EPA/AA 比值联合 sTWEAK 预测急性脑梗死合并 LA 患者预后不良的 ROC 曲线

TWEAK 为一种跨膜 II 型同型三聚体分子,由 249 个氨基酸构成,在细胞外 C 端氨基酸序列会被蛋白酶水解,而后释放至血液中,形成含 156 个氨基酸的 sTWEAK,通过与成纤维细胞生长因子诱导早期反应蛋白 14 (fibroblast growth factor-inducible 14, Fn14) 结合而发挥其生物学作用。相关研究表明^[22],sTWEAK-Fn14 可刺激内皮细胞表达细胞间黏附分子-1、单核细胞趋化蛋白 1、血管细胞黏附分子-1、趋化因子等多种炎症介质;sTWEAK-Fn14 还可增强纤溶酶原激活物抑制剂 1 表达,进一步影响血栓形成。有研究显示^[23],sTWEAK 作为一种炎症因子可与肿瘤坏死因子- α 、超敏 C 反应蛋白等因子之间相互作用,从而促进颈部 AS 斑块形成、发展,诱发急性脑梗死。另有报道指出^[24],

血管内皮细胞受损后可诱导 sTWEAK 大量分泌,并可通过刺激炎症细胞数量增加、介导炎症因子表达而破坏血脑屏障,引发脑白质损伤。本研究结果显示,与非出血转化组、预后良好组比较,出血转化组、预后不良组血清 sTWEAK 显著升高,且多因素分析结果显示 sTWEAK 水平升高为急性脑梗死合并 LA 患者预后不良的危险因素。分析原因可能是炎症因子介导的炎症参与急性脑梗死以及脑白质病变过程,而 sTWEAK 与 Fn14 结合后可激活核因子 κ B 通路,上调促炎因子水平,进而加重脑血管内皮损伤、血脑屏障破坏,增加出血转化和预后不良风险^[23]。此外,年龄、高血压、溶栓 24 h 后 NIHSS 评分、出血转化也是预后不良的影响因素,这与既往研究基本一致^[4]。本研究绘制 ROC 曲线发现,血清 EPA/AA 比值联合 sTWEAK 检测预测急性脑梗死合并 LA 患者溶栓后出血转化的 AUC、灵敏度、特异度依次为 0.861、82.12%、90.14%,联合检测预测预后不良的 AUC、灵敏度、特异度依次为 0.899、83.32%、98.11%,均显著优于单项指标检测,表明二者联合检测对于溶栓后出血转化及预后不良均有较高的预测价值。

综上所述,血清 EPA/AA 比值、sTWEAK 与合并 LA 的急性脑梗死患者溶栓后出血转化和预后密切相关,在溶栓后发生出血转化和预后不良患者中 EPA/AA 比值下降、sTWEAK 水平升高,两项指标联合检测对于溶栓后出血转化及预后不良均有较高的预测价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 《中国脑卒中防治报告 2020》编写组,王陇德.《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2022,19(2):136-144.
 [2] 乔小利,王厚清,燕宪亮,等. 急性脑梗死并发上消化道出血患者预后的影响因素[J]. 临床急诊杂志,

- 2023,24(8):387-393.
- [3] 徐瑶,王从凯,王富元,等.西洛他唑在急性脑梗死患者 rt-PA 溶栓治疗后的作用及对血清 CD62p、CD63、PAF 的作用分析[J].现代生物医学进展,2022,22(20):3982-3986.
- [4] 王岩,倪耀辉,李爱红.脑白质疏松与急性脑梗死溶栓后出血转化及临床预后的相关性[J].脑与神经疾病杂志,2023,31(1):52-57.
- [5] 陈宏权,陈云森,王磊,等.缺血性脑小血管病与血生物标志物相关研究[J].中华老年心脑血管病杂志,2020,22(12):1251-1254.
- [6] 吕书悦,李松涛,吴凡,等.老年患者血管源性脑白质病变与血游离脂肪酸的相关性研究[J].中国实验诊断学,2022,26(8):1194-1198.
- [7] Nelson JR, Raskin S. The eicosapentaenoic acid: arachidonic acid ratio and its clinical utility in cardiovascular disease [J]. Postgrad Med, 2019, 131(4): 268-277.
- [8] 卜一,窦志杰,张硕,等.急性脑梗死患者早期血清可溶性肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导剂水平与脑白质病变的相关性[J].临床和实验医学杂志,2022,21(22):2368-2370.
- [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.
- [10] 廖丹,许丽.血浆同型半胱氨酸与脑微出血及脑白质疏松分级的相关性研究[J].中国实验诊断学,2020,24(5):777-780.
- [11] Suh CH, Jung SC, Cho SJ, et al. MRI for prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Radiol, 2020, 61(7):964-972.
- [12] York SN. Modified Rankin Scale[J]. Encyclopedia of Clinical Neuropsychology, 2011, 40(3):438-445.
- [13] 杨京东,宋焱.脑白质疏松与缺血性卒中及颅内动脉硬化关系的研究进展[J].国际医学放射学杂志,2019,42(6):673-677,683.
- [14] 陈俊培,黄昌志,蒙定程.凝血因子 X III 水平与急性脑卒中患者溶栓治疗后出血转化风险的相关性[J].临床急诊杂志,2023,24(2):68-72.
- [15] 李佳润,范琰,刘梅林.二十碳五烯酸防治心血管疾病的进展[J].中国临床研究,2021,34(10):1423-1426.
- [16] 李春,赵高峰,薛文华,等.二十碳五烯酸对急性脑梗死大鼠梗死体积,神经功能及氧化应激-炎症反应的影响[J].郑州大学学报(医学版),2021,56(4):475-479.
- [17] 陈义明,易兴阳,余泽珍,等.花生四烯酸代谢产物 20-HETE、EETs、DHETs 与脑梗死相关性研究[J].浙江医学,2018,40(9):968-969.
- [18] 宁珑,孙航,冯晋,等.花生四烯酸诱导建立大鼠弥漫性脑血栓模型[J].实验动物与比较医学,2022,42(2):141-145.
- [19] Fukuda S, Fujioka S, Hosaka S, et al. Relationship between arteriosclerosis obliterans and the ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid[J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 20(1):44-47.
- [20] Shojima Y, Ueno Y, Tanaka R, et al. Eicosapentaenoic-to-Arachidonic Acid Ratio Predicts Mortality and Recurrent Vascular Events in Ischemic Stroke Patients [J]. J Atheroscler Thromb, 2020, 27(9):969-977.
- [21] 吴月,殷梅.炎症反应与急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2020,20(12):890-894.
- [22] 段秋艳,宋文玲,徐萍. sTWEAK, MMP-9 与急性 ST 段抬高型心肌梗死关系的临床研究进展[J].心脏杂志,2019,31(5):602-605.
- [23] Méndez-Barbero N, Gutiérrez-Muñoz C, Blázquez-Serra R, et al. Tumor Necrosis Factor-Like Weak Inducer of Apoptosis (TWEAK)/Fibroblast Growth Factor-Inducible 14(Fn14) Axis in Cardiovascular Diseases: Progress and Challenges[J]. Cells, 2020, 9(2):405.
- [24] Stephan D, Roger A, Aghzadi J, et al. TWEAK and TNF α , Both TNF Ligand Family Members and Multiple Sclerosis-Related Cytokines, Induce Distinct Gene Response in Human Brain Microvascular Endothelial Cells[J]. Genes(Basel), 2022, 13(10):1714.

(收稿日期:2023-08-29)