

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.009

论著 · 临床

# 血清 PKM2、SERPINA3 水平与腔隙性脑梗死患者脑白质变性及认知障碍的关系

韩爽,王珏,刘畅,汪明阳

基金项目: 黑龙江省卫生健康委科研课题(2020-109)

作者单位: 164000 黑龙江北安 黑龙江省第三医院神经内科

通信作者: 韩爽, E-mail: hanshuang654@163.com



**【摘要】**目的 探讨血清丙酮酸激酶 M2 型(PKM2)、丝氨酸蛋白酶抑制剂家族 A 成员 3(SERPINA3)与腔隙性脑梗死患者脑白质变性及认知障碍的关系。方法 选取 2020 年 5 月—2025 年 5 月黑龙江省第三医院神经内科收治的腔隙性脑梗死患者 193 例为腔隙性脑梗死组,根据 Fazekas 评分将腔隙性脑梗死患者分为无脑白质变性亚组 89 例和脑白质变性亚组 104 例,根据蒙特利尔认知功能评估(MoCA)评分将腔隙性脑梗死患者分为认知正常亚组 95 例和认知障碍亚组 98 例,另随机选取同期医院健康体检者 193 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法检测血清 PKM2、SERPINA3 水平; Spearman 秩相关分析血清 PKM2、SERPINA3 水平与脑白质变性程度、认知障碍程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 PKM2、SERPINA3 水平诊断腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的价值。结果 腔隙性脑梗死组血清 PKM2、SERPINA3 高于健康对照组( $t/P=15.776/<0.001, 23.092/<0.001$ );脑白质变性亚组血清 PKM2、SERPINA3 水平高于无脑白质变性亚组( $t/P=6.061/<0.001, 10.468/<0.001$ );随着腔隙性脑梗死患者脑白质变性程度加重,轻度脑白质变性亚组、中度脑白质变性亚组、重度脑白质变性亚组血清 PKM2、SERPINA3 水平依次升高( $F/P=22.141/<0.001, 52.482/<0.001$ );腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平分别与脑白质变性程度呈正相关( $r_s/P=0.621/<0.001, 0.597/<0.001$ );认知障碍亚组血清 PKM2、SERPINA3 水平均高于认知正常亚组( $t/P=10.812/<0.001, 8.986/<0.001$ );腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平分别与认知障碍程度呈正相关( $r_s/P=0.708/<0.001, 0.692/<0.001$ );年龄增大、有脑白质变性、Hcy 升高、PKM2 升高、SERPINA3 升高是腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的独立危险因素[OR(95%CI)=1.432(1.193~1.718)、2.863(1.517~5.403)、2.241(1.406~3.573)、1.865(1.334~2.607)、2.071(1.367~3.138)];PKM2、SERPINA3 及二者联合诊断认知障碍的 AUC 分别为 0.802、0.825、0.907,两项指标联合诊断价值大于单一指标( $Z/P=2.804/0.001, 2.290/0.004$ )。结论 腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平上调,并与脑白质变性和认知障碍相关,早期联合检测可辅助临床诊断认知障碍。

**【关键词】** 腔隙性脑梗死;脑白质变性;认知障碍;丙酮酸激酶 M2 型;丝氨酸蛋白酶抑制剂家族 A 成员 3**【中图分类号】** R743.33 **【文献标识码】** A

**The relationship between serum PKM2 and SERPINA3 levels and white matter degeneration and cognitive impairment in patients with lacunar cerebral infarction** Han Shuang, Wang Jue, Liu Chang, Wang Mingyang. Department of Neurology, Third Hospital of Heilongjiang Province, Heilongjiang, Beian 164000, China

Funding program: Research Project of Heilongjiang Provincial Health Commission (2020-109)

Corresponding author: Han Shuang, E-mail: hanshuang654@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between serum pyruvate kinase M2 (PKM2) and serpin family A member 3 (SERPINA3) levels and white matter degeneration and cognitive impairment in patients with lacunar cerebral infarction. **Methods** A total of 193 patients with lacunar cerebral infarction admitted to the Department of Neurology, the Third Hospital of Heilongjiang Province from May 2020 to May 2025 were selected as the lacunar cerebral infarction group. According to the Fazekas score, patients were divided into a subgroup without leukoaraiosis (89 cases) and a subgroup with leukoaraiosis (104 cases). According to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score, patients were divided into a normal cognition subgroup (95 cases) and a cognitive impairment subgroup (98 cases). In addition, 193 healthy subjects from the same period were randomly selected as the healthy control group. Serum PKM2 and SERPINA3 levels were detected by enzyme-

linked immunosorbent assay. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between serum PKM2, SERPINA3 levels and the degree of white matter degeneration and cognitive impairment. Multivariate logistic regression analysis was used to identify factors influencing cognitive impairment in patients with lacunar cerebral infarction. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the diagnostic value of serum PKM2 and SERPINA3 levels for cognitive impairment in patients with lacunar cerebral infarction. **Results** Serum PKM2 and SERPINA3 levels were significantly higher in the lacunar infarction group than in the healthy control group ( $t/P = 15.776 / < 0.001, 23.092 / < 0.001$ ). With increasing severity of white matter degeneration, serum PKM2 and SERPINA3 levels progressively increased across mild, moderate, and severe white matter degeneration subgroups ( $F/P = 22.141 / < 0.001, 52.482 / < 0.001$ ). Serum PKM2 and SERPINA3 levels were positively correlated with the degree of white matter degeneration ( $r_s/P = 0.621 / < 0.001, 0.597 / < 0.001$ ). Serum PKM2 and SERPINA3 levels were significantly higher in the cognitive impairment subgroup than in the normal cognition subgroup ( $t/P = 10.812 / < 0.001, 8.986 / < 0.001$ ). Serum PKM2 and SERPINA3 levels were positively correlated with the degree of cognitive impairment ( $r_s/P = 0.708 / < 0.001, 0.692 / < 0.001$ ). Age, elevated homocysteine (Hcy), white matter degeneration, elevated PKM2, and elevated SERPINA3 were independent risk factors for cognitive impairment in patients with lacunar infarction [ $OR (95\%CI) = 1.432 (1.193-1.718), 2.863 (1.517-5.403), 2.241 (1.406-3.573), 1.865 (1.334-2.607), 2.071 (1.367-3.138)$ ]. The AUCs for PKM2, SERPINA3, and their combination in diagnosing cognitive impairment were 0.802, 0.825, and 0.907, respectively. The combined diagnostic value was significantly greater than that of either marker alone ( $Z/P = 2.804 / 0.001, 2.290 / 0.004$ ). **Conclusion** Serum PKM2 and SERPINA3 expression is upregulated in patients with lacunar cerebral infarction and is associated with white matter degeneration and cognitive impairment. Early combined detection of these markers may assist in the clinical diagnosis of cognitive impairment.

**【Key words】** Lacunar cerebral infarction; White matter degeneration; Cognitive impairment; Pyruvate kinase M2; Serpin family A member 3

腔隙性脑梗死占缺血性卒中的 20%~30%<sup>[1]</sup>, 其中 40%~80% 的患者伴有脑白质变性, 可使神经传导效率下降和执行功能、记忆及信息处理速度受损, 中重度脑白质变性患者认知障碍风险显著增加<sup>[2]</sup>。丙酮酸激酶 M2 型( pyruvate kinase M2, PKM2) 是糖酵解关键限速酶, 通过增强有氧糖酵解过程导致乳酸堆积, 引发少突胶质细胞酸中毒和髓鞘蛋白变性, 促进脑白质病变进展, 下调海马区突触相关蛋白表达损害突触可塑性, 影响学习记忆功能<sup>[3-4]</sup>。丝氨酸蛋白酶抑制剂家族 A 成员 3( serpin family A member 3, SERPINA3) 是急性期反应蛋白, 其表达上调通过促进 β-淀粉样蛋白沉积和加剧内皮损伤介导阿尔茨海默病认知功能障碍, 其基因多态性与脑小血管病脑白质变性程度有关, 通过内皮细胞功能障碍和血管周围炎性反应加速脑白质变性<sup>[5-6]</sup>。关于 PKM2 和 SERPINA3 在腔隙性脑梗死患者脑白质变性及认知功能障碍中的研究相对较少, 本研究旨在探讨两指标与腔隙性脑梗死脑白质变性及认知功能障碍的关系, 为临床早期风险分层和靶向干预提供新依据, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 5 月—2025 年 5 月黑龙江省第三医院神经内科收治的腔隙性脑梗死患者 193 例为腔隙性脑梗死组, 男 117 例, 女 76 例; 年龄 37~78 (62.85±11.06) 岁; 体质指数( BMI) 20~28( 23.34±

2.51) kg/m<sup>2</sup>; 文化程度: 文盲及小学 38 例, 初中 59 例, 中专及高中 63 例, 大学及以上 33 例。按照 1:1 比例另随机选取同期医院健康体检者 193 例为健康对照组, 男 105 例, 女 88 例; 年龄 39~75( 61.70±10.96) 岁; BMI 19~27( 23.02±2.43) kg/m<sup>2</sup>; 文化程度: 文盲及小学 30 例, 初中 67 例, 中专及高中 70 例, 大学及以上 26 例。2 组性别、年龄、BMI、文化程度比较, 差异无统计学意义(  $P > 0.05$  ), 具有可比性。本研究已获得医院伦理委员会批准( 2020-S120-03 ), 受试者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①根据病史和体征, 经头颅 MR 检查确诊为腔隙性脑梗死, 且符合《中国无症状脑梗死诊治共识》<sup>[7]</sup> 中腔隙性脑梗死的诊断标准; ②首次发病, 发病至入院时间 < 72 h; ③患者年龄 ≥ 18 岁; ④临床病历资料完整且具备用于血清 PKM2、SERPINA3 检测的血液标本。(2) 排除标准: ①心功能不全、肝、肾功能障碍者; ②伴有脑瘫、脑肿瘤、脑出血等神经系统疾病患者; ③伴有急、慢性炎性反应性疾病或自身免疫性疾病患者; ④恶性肿瘤及精神疾病患者; ⑤既往有脑部外伤史或手术史患者; ⑥纳入研究前 1 个月内接受过益智药物治疗患者; ⑦妊娠期及哺乳期的女性患者。

## 1.3 观测指标与方法

1.3.1 脑白质变性评估: 基于 Fazekas 量表评估腔隙

性脑梗死患者脑白质变性程度。完善头颅磁共振成像检查(包括 T1WI、T2WI、T2-FLAIR 序列),从深部白质和脑室周围白质两个关键解剖区域进行评分<sup>[8]</sup>。深部白质评分标准<sup>[9]</sup>:未见明确病变 0 分,斑点状或小片状病灶 1 分,大片斑片状病灶并开始融合 2 分,病灶广泛融合并累及大部分白质区域 3 分。脑室周围白质评分标准:未见明确病变 0 分,侧脑室角铅笔线样信号、薄层戴帽样、脑室周围晕圈样改变 1 分,光滑连续晕圈样病变 2 分,大面积融合性病灶并表现为粗糙、厚而不规则的病灶 3 分。两部分评分相加,总分 6 分,分数越高表示脑白质病变越严重。根据评分将患者分为无脑白质变性亚组(0 分  $n=89$ )和脑白质变性亚组( $\geq 1$  分  $n=104$ )。脑白质变性患者进一步分为轻度脑白质变性亚组(1~3 分) 43 例,中度脑白质变性亚组(4~5 分) 35 例,重度脑白质变性亚组(6 分) 26 例。

1.3.2 认知障碍评定:使用蒙特利尔认知功能评估表(MoCA)对腔隙性脑梗死患者的认知功能进行评估<sup>[10-11]</sup>。该量表涵盖语言表达、抽象思维、记忆力、执行力和定向力等多个维度,满分 30 分,分数越低表示认知障碍越严重。对于教育年限不超过 12 年的患者,评分额外加 1 分。基于最终得分划分为认知正常亚组(MoCA 评分 $\geq 26$  分) 98 例,认知障碍亚组(MoCA 评分 $< 26$  分) 95 例。认知障碍患者进一步划分为轻度认知障碍亚组(18~25 分) 41 例,中度认知障碍亚组(10~17 分) 37 例,重度认知障碍亚组(0~10 分) 20 例。

1.3.3 血清 PKM2 和 SERPINA3 水平检测:腔隙性脑梗死患者样本于入院治疗前、健康对照组样本于体检当日清晨空腹状态下采集外周静脉血 4 ml, 3 500 r/min 离心 10 min,分离血清并保存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 PKM2 [生工生物工程(上海)股份有限公司,货号: D711376-0048], SERPINA3 (上海羽喙生物科技有限公司,货号: YEF20252)。检测仪器为赛默飞 Varioskan LUX 多功能全自动酶标仪。严格按试剂盒说明书操作。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较采用  $F$  检验; Spearman 秩相关分析血清 PKM2、SERPINA3 水平与脑白质变性程度、认知障碍程度的相关性;多因素 Logistic 回归分析腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 PKM2、SERPINA3 水平诊断腔隙性脑梗死患者发生认

知障碍的价值。 $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2 组血清 PKM2、SERPINA3 水平比较 腔隙性脑梗死组血清 PKM2(19.49 $\pm$ 3.62)  $\mu\text{g/L}$ 、SERPINA3(312.28 $\pm$ 50.11)  $\text{mg/L}$  水平高于健康对照组的(13.92 $\pm$ 3.31)  $\mu\text{g/L}$ 、(201.28 $\pm$ 44.16)  $\text{mg/L}$ ,差异有统计学意义( $t/P=15.776/<0.001$ 、23.092/ $<0.001$ )。

2.2 不同程度脑白质变性腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平比较 脑白质变性亚组血清 PKM2(21.03 $\pm$ 4.04)  $\mu\text{g/L}$ 、SERPINA3(349.51 $\pm$ 56.27)  $\text{mg/L}$  水平高于无脑白质变性亚组的(17.68 $\pm$ 3.57)  $\mu\text{g/L}$ 、(268.77 $\pm$ 49.90)  $\text{mg/L}$ ,差异有统计学意义( $t/P=6.061/<0.001$ 、10.468/ $<0.001$ )。随着腔隙性脑梗死患者脑白质变性程度加重,轻度脑白质变性亚组、中度脑白质变性亚组、重度脑白质变性亚组血清 PKM2、SERPINA3 水平依次升高( $P<0.01$ ),见表 1。Spearman 相关分析显示,腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平分别与脑白质变性程度呈正相关( $r_s/P=0.621/<0.001$ 、0.597/ $<0.001$ )。

表 1 不同程度脑白质变性腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Comparison of serum PKM2 and SERPINA3 levels in patients with leukoaraiosis and lacunar cerebral infarction of varying severity

组别	例数	PKM2( $\mu\text{g/L}$ )	SERPINA3( $\text{mg/L}$ )
轻度脑白质变性亚组	43	18.53 $\pm$ 3.78	295.02 $\pm$ 49.93
中度脑白质变性亚组	35	21.16 $\pm$ 3.90 <sup>a</sup>	361.51 $\pm$ 51.08 <sup>a</sup>
重度脑白质变性亚组	26	24.98 $\pm$ 4.11 <sup>ab</sup>	423.49 $\pm$ 53.37 <sup>ab</sup>
$F$ 值		22.141	52.482
$P$ 值		$<0.001$	$<0.001$

注:与轻度脑白质变性亚组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中度脑白质变性亚组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.3 认知正常亚组与认知障碍亚组腔隙性脑梗死患者临床资料比较 认知障碍亚组年龄、脑白质变性比例及血清 Hcy、PKM2、SERPINA3 水平均高于认知正常亚组( $P<0.05$ ),见表 2。

2.4 不同认知障碍程度腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平比较 轻度认知障碍亚组、中度认知障碍亚组、重度认知障碍亚组腔隙性脑梗死患者认知障碍程度加重,血清 PKM2、SERPINA3 水平依次升高( $P<0.01$ ),见表 3。Spearman 相关分析显示,腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平分别与认知障碍程度呈正相关( $r_s/P=0.708/<0.001$ 、0.692/ $<0.001$ )。

表 2 认知正常亚组与认知障碍亚组腔隙性脑梗死患者临床资料比较

Tab.2 Comparison of clinical characteristics in lacunar infarction patients between cognitively normal subgroup and cognitive impairment subgroup

项目	认知正常亚组 (n=95)	认知障碍亚组 (n=98)	t/χ <sup>2</sup> 值	P 值
性别 [例( % )]	男 52( 54.74)	65( 66.33)	2.714	0.099
	女 43( 45.26)	33( 33.67)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	60.89±10.90	64.75±11.92	2.349	0.020
BMI( $\bar{x} \pm s$ kg/m <sup>2</sup> )	23.28±1.89	23.40±2.01	0.434	0.670
文化程度 [例( % )]	文盲及小学 17( 17.89)	21( 21.43)	3.163	0.367
	初中 29( 30.53)	30( 30.61)		
	中专及高中 36( 37.89)	27( 27.55)		
	大学及以上 13( 13.68)	20( 20.41)		
高血压史 [例( % )]	19( 20.00)	23( 23.47)	0.341	0.559
糖尿病史 [例( % )]	10( 10.53)	15( 15.31)	0.977	0.323
高脂血症 [例( % )]	9( 9.47)	7( 7.14)	0.345	0.557
吸烟史 [例( % )]	14( 14.74)	19( 19.39)	0.736	0.391
饮酒史 [例( % )]	35( 36.84)	34( 34.69)	0.097	0.756
脑白质变性 [例( % )]	37( 38.95)	67( 68.37)	16.802	<0.001
FPG( $\bar{x} \pm s$ mmol/L)	5.99±0.26	6.04±0.28	1.279	0.201
TG( $\bar{x} \pm s$ mmol/L)	1.51±0.44	1.58±0.50	1.032	0.304
TC( $\bar{x} \pm s$ mmol/L)	4.39±0.86	4.62±0.97	1.739	0.083
HDL-C( $\bar{x} \pm s$ mmol/L)	1.07±0.09	1.05±0.09	1.543	0.124
LDL-C( $\bar{x} \pm s$ mmol/L)	3.34±1.02	3.57±1.05	1.539	0.125
Hcy( $\bar{x} \pm s$ μmol/L)	15.08±3.39	19.76±4.11	8.621	<0.001
PKM2( $\bar{x} \pm s$ μg/L)	17.12±2.85	21.79±3.14	10.812	<0.001
SERPINA3( $\bar{x} \pm s$ μg/L)	285.29±38.87	338.45±43.09	8.986	<0.001

表 3 不同认知障碍程度腔隙性脑梗死患者血清 PKM2、SERPINA3 水平比较 (  $\bar{x} \pm s$  )

Tab.3 Comparison of serum PKM2 and SERPINA3 levels in lacunar cerebral infarction patients with different severity of cognitive impairment

组别	例数	PKM2( μg/L)	SERPINA3( mg/L)
轻度认知障碍亚组	41	18.43±2.29	289.92±51.03
中度认知障碍亚组	37	22.73±2.77 <sup>a</sup>	346.85±52.76 <sup>a</sup>
重度认知障碍亚组	20	26.95±3.01 <sup>ab</sup>	422.39±54.50 <sup>b</sup>
F 值		74.201	43.727
P 值		<0.001	<0.001

注: 与轻度认知障碍亚组比较, <sup>a</sup>P<0.05; 与中度认知障碍亚组比较, <sup>b</sup>P<0.05。

2.5 多因素 Logistic 回归分析腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的影响因素 以腔隙性脑梗死患者是否发生认知障碍为因变量( 是 = 1, 否 = 0 ), 以表 2 中 P<0.05 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 年龄增大、有脑白质变性、Hcy 升高、PKM2 升高、SERPINA3 升高是腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的独立危险因素( P<0.01 ), 见表 4。

表 4 多因素 Logistic 回归分析腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的影响因素

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing cognitive impairment in patients with lacunar cerebral infarction

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄大	0.359	0.093	14.901	<0.001	1.432	1.193~1.718
脑白质变性	1.052	0.324	10.542	<0.001	2.863	1.517~5.403
Hcy 高	0.807	0.238	11.497	<0.001	2.241	1.406~3.573
PKM2 高	0.623	0.171	13.273	<0.001	1.865	1.334~2.607
SERPINA3 高	0.728	0.212	11.792	<0.001	2.071	1.367~3.138

2.6 血清 PKM2、SERPINA3 水平诊断腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的价值 以腔隙性脑梗死认知障碍患者为阳性样本, 无认知障碍患者为阴性样本绘制 ROC 曲线。血清 PKM2、SERPINA3 及二者联合诊断认知障碍的 AUC 分别为 0.802、0.825、0.907, 二者联合诊断价值大于单一指标( Z/P = 2.804/0.001、2.290/0.004 ), 见表 5、图 1。

表 5 血清 PKM2、SERPINA3 水平诊断腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的价值

Tab.5 Diagnostic value of serum PKM2 and SERPINA3 level for cognitive impairment in patients with lacunar cerebral infarction

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
PKM2	20.21 μg/L	0.802	0.751~0.853	0.724	0.746	0.470
SERPINA3	309.85 mg/L	0.825	0.778~0.869	0.836	0.698	0.534
二者联合		0.907	0.867~0.946	0.858	0.809	0.667

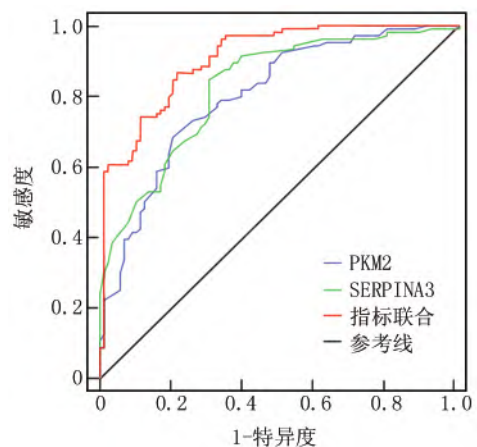


图 1 血清 PKM2、SERPINA3 水平诊断腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of serum PKM2 and SERPINA3 level for diagnosing cognitive impairment in patients with lacunar cerebral infarction

### 3 讨论

腔隙性脑梗死是脑小血管病的重要表现形式,其伴随的脑白质变性和认知障碍已成为严峻的公共卫生问题。数据显示,约 60% 患者在 3 年内出现脑白质变性,其中 30% ~ 50% 进展为认知障碍,增加痴呆风险<sup>[12-13]</sup>。目前临床对脑白质变性和认知障碍的评估主要依赖神经影像学 and 神经心理学量表,但存在敏感度不足和操作复杂等局限,尤其对于早期微小的脑白质病变和轻度认知功能下降,传统方法往往难以精准捕捉,导致干预时机延误<sup>[14]</sup>。脑白质变性发生机制与慢性低灌注、血脑屏障破坏、神经炎症反应及少突胶质细胞损伤等病理因素相关,探索与上述机制相关的生物标志物,对早期识别高危患者、动态监测病情及指导个体化干预有重要意义<sup>[15-16]</sup>。

PKM2 基因(1q21)编码的蛋白具有独特的构象可塑性,在低活性二聚体和高活性四聚体间动态转换,生理状态下,PKM2 以四聚体形式高效催化糖酵解终末反应,病理状态下则倾向形成二聚体导致糖酵解中间产物大量蓄积,为生物合成提供前体物质<sup>[17-18]</sup>。最新研究发现,PKM2 在神经系统疾病中发挥重要作用<sup>[19]</sup>。缺血性脑血管病小鼠模型脑组织 PKM2 在活化的星形胶质细胞和小胶质细胞中表达上调,其核转位通过与乙酰化 H3K9 结合,并激活缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) 依赖性途径上调 CCL2 表达,促进小胶质细胞向促炎表型极化,加剧神经炎症反应;白藜芦醇通过抑制 PKM2 介导的糖酵解代谢重编程,调控小胶质细胞 M2 型极化倾向,进而减轻脊髓损伤后炎症反应程度<sup>[20-22]</sup>。本研究发现,腔隙性脑梗死患者血清 PKM2 升高,尤其在脑白质变性患者中更为显著,并可反映脑白质变性严重程度,提示 PKM2 参与了腔隙性脑梗死脑白质变性进展。脑梗死后慢性低灌注引起脑组织缺氧,激活 HIF-1 $\alpha$  信号通路上调 PKM2 表达,导致有氧糖酵解亢进而使乳酸大量堆积,通过酸性环境抑制少突胶质细胞髓鞘碱性蛋白合成;PKM2 核转位下调 OLIG2 等关键转录因子表达阻碍少突胶质前体细胞分化,加重脑白质损伤<sup>[23-24]</sup>。该结果也提示,血清 PKM2 检测可无创评估脑白质变性进展,早期检测可指导临床制定个体化治疗方案。

SERPINA3 又称为  $\alpha$ 1-抗胰凝乳蛋白酶,属于 SERPINA 基因簇家族成员,其基因位于人 14 号染色体(14q32.1),编码 45 ~ 55 kDa 的糖蛋白。研究显示,SERPINA3 在疾病发生过程中表现出独特的“双相效应”,在急性损伤早期表达升高主要通过抑制组织蛋白酶 G 和颗粒酶 B 发挥抗炎、抗凋亡的保护作

用<sup>[6,25]</sup>;在慢性病理状态下持续高表达促进纤维化、异常蛋白沉积和慢性炎症反应。这种双重作用与其微环境依赖性密切相关,特别是在中枢神经系统疾病中表现尤为显著,阿尔茨海默病(AD)的研究为此提供了重要证据,SERPINA3 异常高表达可致 AD 患者小胶质细胞功能持续失调,通过形成慢性神经炎症反应环境破坏少突胶质细胞功能和髓鞘完整性<sup>[26]</sup>。本研究发现,腔隙性脑梗死患者血清 SERPINA3 表达上调,且在脑白质变性患者更为明显,推测可能是因为升高的 SERPINA3 通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路使小胶质细胞向促炎性 M1 表型转化,激活的小胶质细胞释放白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 和肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等促炎因子形成炎症微环境,加速中性粒细胞浸润及星形胶质细胞增生和纤维化,阻碍髓鞘再生,导致白质结构破坏、神经传导异常,加速脑白质变性<sup>[27]</sup>。结果还显示,血清 SERPINA3 与脑白质变性严重程度呈正相关,提示该指标可作为临床辅助评估脑白质变性进展的生物标志物。

腔隙性脑梗死患者常伴有认知障碍,研究显示,神经炎症反应和糖酵解异常介导的代谢紊乱在认知障碍发病过程中起到关键作用<sup>[28-31]</sup>。本研究中,腔隙性脑梗死合并认知障碍患者血清 PKM2 和 SERPINA3 表达上调,并与认知障碍严重程度密切相关,提示二者参与了认知功能损害的病理过程。PKM2 升高加剧糖酵解导致乳酸积累和线粒体功能障碍,影响神经元能量供应,引发认知障碍;同时,糖酵解增强过程中活性氧生成增加,氧化应激增强而损伤神经元和突触功能,导致认知能力下降,上述代谢紊乱可直接影响海马区神经元的可塑性,进而损害学习和记忆功能<sup>[32]</sup>。SERPINA3 升高表明机体处于炎症反应激活状态,慢性神经炎症反应导致神经元损伤和突触功能障碍而引发认知障碍,同时突触功能障碍会直接损伤神经信号传递,导致学习和记忆能力下降;神经炎症反应还会促进  $\beta$ -淀粉样蛋白的生成和沉积,进一步激活胶质细胞,形成炎症反应和神经退行性变的恶性循环,这种炎症反应-退行性变的相互作用可能是认知障碍持续进展的关键因素<sup>[33]</sup>。本研究发现,单独检测 PKM2 和 SERPINA3 对认知障碍的诊断价值分别只有 0.802 和 0.825,二者联合时的 AUC 可提升至 0.907,诊断效能优于单一指标,这一结果提示两指标联合可显著提高对认知障碍的早期识别率,从而指导临床制定针对性诊疗方案及时干预以延缓认知功能衰退。

### 4 结论

综上所述,血清 PKM2 和 SERPINA3 表达上调分

别通过驱动糖酵解代谢紊乱和加剧神经炎症反应与氧化应激、促进慢性神经炎症反应并影响少突胶质细胞功能与髓鞘完整性共同参与脑白质损伤及认知功能下降的病理生理过程。联合检测两指标可作为评估脑白质病变与认知损伤程度的辅助生物标志物。本研究样本来源于单中心且规模相对有限,可能存在选择偏倚而影响结果的普遍性。未来需开展更大样本、多中心的前瞻性队列研究检验结论的可靠性,并进一步探索两指标的动态变化轨迹,从而明确其在疾病风险分层、进展监测中的全面应用价值。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

韩爽: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 王珏: 提出研究思路, 分析试验数据, 论文审核; 刘畅: 实施研究过程, 资料搜集整理; 汪明阳: 进行统计学分析, 论文修改

参考文献

[1] Zedde M, Napoli M, Grisendi I, et al. CT perfusion in lacunar stroke: A systematic review [J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(9): 1564. DOI: 10.3390/diagnostics13091564.

[2] Hu W, Guo X, Du Y. Lacunar infarction aggravates the cognitive deficit in the elderly with white matter lesion [J]. *Open Life Sci*, 2022, 17(1): 272-278. DOI: 10.1515/biol-2022-0027.

[3] Toller-Kawahisa JE, Hiroki CH, Silva CMS, et al. The metabolic function of pyruvate kinase M2 regulates reactive oxygen species production and microbial killing by neutrophils [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4280. DOI: 10.1038/s41467-023-40021-6.

[4] Hu Y, Tang J, Xu Q, et al. Role of pyruvate kinase M2 in regulating sepsis (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2024, 30(4): 185. DOI: 10.3892/mmr.2024.13309.

[5] De Mezer M, Rogalinski J, Przewozny S, et al. SERPINA3: Stimulator or inhibitor of pathological changes [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(1): 156. DOI: 10.3390/biomedicines11010156.

[6] Norton ES, Da Mesquita S, Guerrero-Cazares H. SERPINA3 in glioblastoma and Alzheimer's disease [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(18): 21812-21813. DOI: 10.18632/aging.203603.

[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. 中国无症状脑梗死诊治共识 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 692-698. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.006.

[8] Joo L, Shim WH, Suh CH, et al. Diagnostic performance of deep learning-based automatic white matter hyperintensity segmentation for classification of the Fazekas scale and differentiation of subcortical vascular dementia [J]. *PLoS One*, 2022, 17(9): e0274562. DOI: 10.1371/journal.pone.0274562.

[9] Andreassen S, Lindland EMS, Solheim AM, et al. Cognitive function, fatigue and Fazekas score in patients with acute neuroborreliosis [J]. *Ticks Tick Borne Dis*, 2021, 12(3): 101678. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2021.101678.

[10] Reyes A, Hermann BP, Prabhakaran D, et al. Validity of the MoCA as a cognitive screening tool in epilepsy: Are there implications for

global care and research [J]. *Epilepsia Open*, 2024, 9(4): 1526-1537. DOI: 10.1002/epi4.12991.

[11] Aiello EN, Solca F, Torre S, et al. Reliable change indices for the Italian version of the Montreal cognitive assessment (MoCA) in non-demented Parkinson's disease patients [J]. *BMC Neurol*, 2024, 24(1): 427. DOI: 10.1186/s12883-024-03920-9.

[12] Zhou YN, Gao HY, Zhao FF, et al. The study on analysis of risk factors for severity of white matter lesions and its correlation with cerebral microbleeds in the elderly with lacunar infarction [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(4): e18865. DOI: 10.1097/MD.00000000000018865.

[13] Wang J, Wang B, Wang K. Review of neuroimaging research progress of cerebral small vessel disease [J]. *Folia Neuropathol*, 2023, 61(1): 1-7. DOI: 10.5114/fn.2023.124712.

[14] 姜雯静, 聂俊英. 血清 pNF-H、Prdx6 水平与腔隙性脑梗死患者脑白质变性、认知障碍的关系 [J]. *国际检验医学杂志*, 2024, 45(17): 2169-2173. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.027.

[15] Alateeq K, Walsh EI, Cherbuin N. Dietary magnesium intake is related to larger brain volumes and lower white matter lesions with notable sex differences [J]. *Eur J Nutr*, 2023, 62(5): 2039-2051. DOI: 10.1007/s00394-023-03123-x.

[16] 钦佩, 马建华. 脑白质变性患者认知障碍的相关因素及列线图模型构建 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2025, 28(9): 1099-1104. DOI: 10.12083/SYSJ.241412.

[17] Dhanesha N, Patel RB, Doddapatt P, et al. PKM2 promotes neutrophil activation and cerebral thromboinflammation: Therapeutic implications for ischemic stroke [J]. *Blood*, 2022, 139(8): 1234-1245. DOI: 10.1182/blood.2021012322.

[18] Lin M, Huang L, Huang J, et al. Modulation of PKM2 inhibits follicular helper T cell differentiation and ameliorates inflammation in lupus-prone mice [J]. *J Autoimmun*, 2024, 145: 103198. DOI: 10.1016/j.jaut.2024.103198.

[19] 谭继元, 高妍, 李京超, 等. 丙酮酸激酶 M2 在神经系统疾病中的研究进展 [J]. *军事医学*, 2025, 49(2): 152-157. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2025.02.011.

[20] Ren J, Gao J, Yao X, et al. Bilateral transcranial direct-current stimulation confers neuroprotection through suppression of PKM2 after mouse cerebral ischemia injury [J]. *Brain Res*, 2025, 1849: 149353. DOI: 10.1016/j.brainres.2024.149353.

[21] Wu Y, Wang Y, Yao H, et al. MNX1-AS1, a c-Myc induced lncRNA, promotes the Warburg effect by regulating PKM2 nuclear translocation [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 337. DOI: 10.1186/s13046-022-02547-3.

[22] 冯天保, 王阿茜, 胡佳婷, 等. 白藜芦醇通过抑制 HIF-1 $\alpha$ /PKM2 减少大鼠继发性脊髓损伤及小胶质细胞糖酵解的机制研究 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(6): 1345-1354. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.06.001.

[23] Pu F, Liu J, Jing D, et al. LncCCAT1 interaction protein PKM2 up-regulates SREBP2 phosphorylation to promote osteosarcoma tumorigenesis by enhancing the Warburg effect and lipogenesis [J]. *Int J Oncol*, 2022, 60(4): 44. DOI: 10.3892/ijo.2022.5334.

(下转 322 页)

- [13] Chen Y, Wang J, Niu T. Clinical and diagnostic values of metagenomic next-generation sequencing for infection in hematology patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Infectious Diseases*, 2024, 24(1): 167. DOI: 10.1186/s12879-024-09073-x.
- [14] Jin X, Li J, Shao M, et al. Improving suspected pulmonary infection diagnosis by bronchoalveolar lavage fluid metagenomic next-generation sequencing: A multicenter retrospective study [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(4): e0247321. DOI: 10.1128/spectrum.02473-21.
- [15] Lin T, Tu X, Zhao J, et al. Microbiological diagnostic performance of metagenomic next-generation sequencing compared with conventional culture for patients with community-acquired pneumonia [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1136588. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1136588.
- [16] Tobar Vega P, Erramilli S, Lee E. *Talaromyces marneffeii* laboratory cross reactivity with histoplasma and blastomyces urinary antigen [J]. *Int J Infect Dis*, 2019, 86: 15-17. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.06.018.
- [17] Sun W, Zheng L, Kang L, et al. Comparative analysis of metagenomic and targeted next-generation sequencing for pathogens diagnosis in bronchoalveolar lavage fluid specimens [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1451440. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1451440.
- [18] Liu X, Zhou S, Yan R, et al. Evaluation of metagenomic next-generation sequencing (mNGS) combined with quantitative PCR: cutting-edge methods for rapid diagnosis of non-invasive fungal rhinosinusitis [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2025, 44(1): 17-26. DOI: 10.1007/s10096-024-04962-0.
- [19] Wang J, Liu L, Li J, et al. Clinical characteristics, prognosis factors and metagenomic next-generation sequencing diagnosis of mucormycosis in patients with hematologic diseases [J]. *Mycopathologia*, 2024, 189(4): 71. DOI: 10.1007/s11046-024-00875-w.
- [20] Wang Y, Zhou Y, Cao X, et al. Application value of BALF mNGS for screening patients with mycobacterium tuberculosis infection in general hospitals [J]. *Research Square*, 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1396192/v1.
- [21] Wang J, Han Y, Feng J. Metagenomic next-generation sequencing for mixed pulmonary infection diagnosis [J]. *BMC Pulm Med*, 2019, 19(1): 252. DOI: 10.1186/s12890-019-1022-4.
- [22] Zhou Y, Shi W, Wen Y, et al. Comparison of pathogen detection consistency between metagenomic next-generation sequencing and blood culture in patients with suspected bloodstream infection [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 9460. DOI: 10.1038/s41598-023-36681-5.
- [23] Zhang Z, Tian L. Validation of mNGS results using extensive lab and clinical data [J]. *BMC Microbiol*, 2025, 25(1): 173. DOI: 10.1186/s12866-025-03908-6.
- [24] Lai LM, Chen QG, Liu Y, et al. The value of metagenomic next-generation sequencing in the diagnosis of fever of unknown origin [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 1963. DOI: 10.1038/s41598-025-86295-2.
- [25] Xiang C, Wu X, Li T, et al. Effect of metagenomic next-generation sequencing on clinical outcomes in adults with severe pneumonia post-cardiac surgery: A single-center retrospective study [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 28907. DOI: 10.1038/s41598-024-79843-9.

( 收稿日期: 2025-04-07)

( 上接 309 页)

- [24] Bian L, Zhou Y, Zhang D, et al. Negative correlation between serum pyruvate kinase M2 and cognitive function in patients with cerebral small vessel disease [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2023, 225: 107586. DOI: 10.1016/j.clineuro.2023.107586.
- [25] Barter MJ, Turner DA, Rice SJ, et al. SERPINA3 is a marker of cartilage differentiation and is essential for the expression of extracellular matrix genes during early chondrogenesis [J]. *Matrix Biol*, 2024, 133: 33-42. DOI: 10.1016/j.matbio.2024.07.004.
- [26] Sanfilippo C, Castrogiovanni P, Imbesi R, et al. Exploring SERPINA3 as a neuroinflammatory modulator in Alzheimer's disease with sex and regional brain variations [J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(1): 83. DOI: 10.1007/s11011-024-01523-4.
- [27] Murphy CE, Kondo Y, Walker AK, et al. Regional, cellular and species difference of two key neuroinflammatory genes implicated in schizophrenia [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 826-839. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.055.
- [28] Liu Y, Han C, Guo L, et al. Deer antler uridine regulates glycolysis in microglia via HSP90/HIF-1 $\alpha$  to improve cognitive impairment in Alzheimer's disease mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(5): e70416. DOI: 10.1111/cns.70416.
- [29] Liu Y, Zang B, Shao J, et al. Predictor of cognitive impairment: Metabolic syndrome or circadian syndrome [J]. *BMC Geriatr*, 2023, 23(1): 408. DOI: 10.1186/s12877-023-03996-x.
- [30] 王雁, 仇靖, 徐智佳, 等. 达格列净对 2 型糖尿病合并腔隙性脑梗死患者认知功能影响 [J]. *临床军医杂志*, 2022, 50(8): 852-854. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2022.08.23.
- [31] 李鑫, 徐斌, 元小冬, 等. 多发腔隙性脑梗死患者发生认知障碍的影响因素研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(1): 22-26. DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.001.
- [32] Zhang X, Lei Y, Zhou H, et al. The role of PKM2 in multiple signaling pathways related to neurological diseases [J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(8): 5002-5026. DOI: 10.1007/s12035-023-03901-y.
- [33] An Y, Cao Z, Du Y, et al. SERPINA3: A novel therapeutic target for diabetes-related cognitive impairment identified through integrated machine learning and molecular docking analysis [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 1947. DOI: 10.3390/ijms26051947.

( 收稿日期: 2025-10-04)