

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.006

神经系统疾病专题

PVIs、Sestrin2、Pannexin1 与急性脑梗死 NIHSS 评分关系及预测溶栓预后效能分析

黄建中, 黄金武, 黄智伟, 陈牧野, 陈碧玉



基金项目: 福建省青年教师教育科研项目(JTA190241)

作者单位: 351100 福建莆田, 莆田九十五医院神经内科(黄建中、黄金武、黄智伟、陈牧野); 351106 福建莆田, 莆田学院

附属医院重症医学科(陈碧玉)

通信作者: 陈牧野, E-mail: 798846798@qq.com

【摘要】目的 探讨血小板体积相关指数(PVIs)、Sestrin2、泛连接蛋白1(Pannexin1)与急性脑梗死患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分关系及对溶栓预后的预测效能。**方法** 选取2020年1月—2022年10月莆田九十五医院收治急性脑梗死患者82例,均给予静脉溶栓治疗,根据溶栓预后分为良好组49例、较差组33例。比较2组治疗前及治疗后5 d、7 d PVIs、Sestrin2、Pannexin1、NIHSS评分, Pearson分析治疗后5 d、7 d PVIs、Sestrin2、Pannexin1与NIHSS评分的关系,多因素 Logistic 回归分析急性脑梗死患者溶栓预后的相关影响因素,受试者工作特征曲线(ROC)分析治疗后5 d、7 d PVIs、Sestrin2、Pannexin1及不同联合方案对溶栓预后的预测效能。**结果** 治疗后5 d、7 d较差组 PVIs、Sestrin2、Pannexin1、NIHSS评分均高于良好组(治疗后5 d: $t/P=5.171/ <0.001$ 、 $6.043/ <0.001$ 、 $8.291/ <0.001$ 、 $6.215/ <0.001$; 治疗后7 d: $t/P=10.877/ <0.001$ 、 $6.496/ <0.001$ 、 $7.253/ <0.001$ 、 $11.834/ <0.001$); 治疗后5 d、7 d PVIs、Sestrin2、Pannexin1与NIHSS评分呈正相关(治疗后5 d: $r/P=0.818/ <0.001$ 、 $0.762/ <0.001$ 、 $0.806/ <0.001$; 治疗后7 d: $r/P=0.832/ <0.001$ 、 $0.796/ <0.001$ 、 $0.810/ <0.001$); Logistic 回归分析结果显示, PVIs高、Sestrin2高、Pannexin1高均是影响溶栓预后的相关危险因素[$OR(95\% CI)=13.672(2.954 \sim 63.282)$ 、 $8.742(1.628 \sim 46.944)$ 、 $9.857(1.021 \sim 95.168)$, $P < 0.05$]; 治疗后7 d PVIs、Sestrin2、Pannexin1及三者联合预测急性脑梗死患者溶栓预后的AUC大于治疗后5 d对应的预测方案($Z/P=2.115/0.031$ 、 $2.102/0.036$ 、 $4.207/0.030$ 、 $2.056/0.040$),且治疗后5 d三项指标联合的AUC大于各自单独预测($Z/P=3.289/0.002$ 、 $3.387/0.001$ 、 $3.562/ <0.001$), 治疗后7 d三项指标联合的AUC大于各自单独预测($Z/P=3.115/0.005$ 、 $2.896/0.018$ 、 $3.402/0.001$)。 **结论** PVIs、Sestrin2、Pannexin1与急性脑梗死患者神经缺损程度及溶栓预后有关,联合检测治疗后7 d三者水平有望为临床早期预测溶栓预后提供一个有效方案。

【关键词】 脑梗死, 急性; 血小板体积相关指数; Sestrin2; 泛连接蛋白1; 溶栓; 预后; 预测效能**【中图分类号】** R743.33 **【文献标识码】** A

Analysis of the relationship between PVIs, Sestrin2, Pannexin1 and NIHSS score in acute cerebral infarction and the predictive efficacy of thrombolysis prognosis Huang Jianshen*, Huang Jinwu, Huang Zhiwei, Chen Muye, Chen Biyu.

* Department of Neurology, Putian Ninety-fifth Hospital, Fujian Province, Putian 351100, China

Corresponding author: Chen Muye, E-mail: 798846798@qq.com

Funding program: Fujian Young Teacher Education and Research Project (JTA190241)

【Abstract】 Objective To explore the relationship between platelet volume related index (PVIs), Sestrin2, Pannexin-1, and the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores in patients with acute cerebral infarction, as well as their predictive efficacy for thrombolytic prognosis. **Methods** Eighty-two patients with acute cerebral infarction admitted to Putian 95 Hospital from January 2020 to October 2022 were selected, all of whom received intravenous thrombolysis treatment. According to the prognosis of thrombolysis, they were divided into a good group of 49 cases and a poor group of 33 cases. Compare the PVIs, Sestrin2, Pannexin1, and NIHSS scores of two groups before and at the 5th and 7th day after treatment. Pearson analysis of the relationship between PVIs, Sestrin2, Pannexin1, and NIHSS scores at the 5th and 7th day after treatment. Multivariate logistic regression analysis of the relevant influencing factors of thrombolysis prognosis in patients with a-

cute cerebral infarction. Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) analysis of the predictive efficacy of PVI, Sestrin2, Pannexin1, and different combination regimens at the 5th and 7th day after treatment on thrombolysis prognosis. **Results** After 5 and 7 days of treatment, the PVI, Sestrin2, Pannexin1, and NIHSS scores of the poor group were higher than those of the good group (after 5 days of treatment, $t/P=5.171/<0.001$, $6.043/<0.001$, $8.291/<0.001$, $6.215/<0.001$; after 7 days of treatment, $t/P=10.877/<0.001$, $6.496/<0.001$, $7.253/<0.001$, $11.834/<0.001$). PVI, Sestrin2, and Pannexin1 were positively correlated with NIHSS scores at 5 and 7 days after treatment (5 days after treatment, $r/P=0.818/<0.001$, $0.762/<0.001$, $0.806/<0.001$; 7 days after treatment, $r/P=0.832/<0.001$, $0.796/<0.001$, $0.810/<0.001$). The results of logistic regression analysis showed that high PVI, high Sestrin2, and high Pannexin1 were all related risk factors for thrombolysis prognosis [OR (95% CI) = 13.672 (2.954 - 63.282), 8.742 (1.628 - 46.944), 9.857 (1.021 - 95.168), $P<0.05$]. The AUC of PVI, Sestrin2, Pannexin1, and their combination predicting thrombolysis prognosis in patients with acute cerebral infarction 7 days after treatment was greater than the corresponding prediction plan 5 days after treatment ($Z/P=2.115/0.031$, $2.102/0.036$, $4.207/0.030$, $2.056/0.040$), and the combined AUC of the three indicators was greater than their respective individual predictions ($Z/P=3.115/0.005$, $2.896/0.018$, $3.402/0.001$). **Conclusion** PVI, Sestrin2, and Pannexin1 are related to the degree of neurological deficit and thrombolysis prognosis in patients with acute cerebral infarction. Combined detection of the levels of PVI, Sestrin2, and Pannexin1 at 7 days after treatment is expected to provide an effective plan for early clinical prediction of thrombolysis prognosis.

【Key words】 Cerebral infarction, acute; Platelet volume related index; Sestrin2; Pannexin1; Thrombolysis; Prognosis; Predictive efficacy

脑卒中是缺血性心脏病后的第二大死亡病因,其中急性脑梗死占 69.6% ~ 70.8%^[1-2]。静脉溶栓是急性脑梗死有效治疗手段,但临床预后仍存在较大差异^[3]。Sestrin2 是与应激有关的一种因子,在脑梗死中表达升高,与脑梗死严重程度呈正相关^[4-5]。血小板体积相关指数 (platelet volume correlation index, PVI) 可反映血小板活化与炎症反应程度,其值升高可导致血小板的高聚集活性,诱发血栓形成,参与病情进展^[6]。泛连接蛋白 1 (Pannexin1) 在中枢神经系统中大量表达,能通过释放细胞外三磷酸腺苷调节血小板活化,介导血栓形成^[7]。轻度、中度、重度急性脑梗死患者 Pannexin1 表达水平依次升高,是判断病情严重程度中的一个辅助指标^[8]。本研究探讨 PVI、Sestrin2、Pannexin1 与急性脑梗死患者 NIHSS 评分关系及对溶栓预后的预测效能,为临床早期预测预后、管理、干预等提供参考,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 10 月莆田九十五医院收治急性脑梗死患者 82 例作为研究对象。入院后均予规范静脉溶栓治疗,根据溶栓预后分为良好组 49 例、较差组 33 例。较差组随机血糖高于良好组,血清白蛋白低于良好组 ($P<0.01$); 2 组其余资料比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),见表 1。本研究获得医院伦理委员会审批通过 (201912148),患者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:符合急性脑梗死诊断标准^[9];既往无急性脑梗死病史;年龄 >18 岁;颅内无出血,且无早期大面积急性脑梗死的 CT 改变;脑

功能损害的体征持续存在,且较严重。(2) 排除标准:糖尿病急性并发症;近 3 个月有头颅外伤史、心肌梗死史;近 1 周有不易压迫止血的动脉穿刺;可疑蛛网膜下腔出血;近 2 周有大型外科手术史;肾、肝、心明显功能障碍;活动性出血;近 3 周有泌尿系统、胃肠出血;48 h 内接受过肝素治疗;血小板计数 $<100 \times 10^9/L$;已口服抗凝药,国际标准化比值 >15 ;妊娠期女性;患者家属不合作,不能配合研究、随访。

1.3 治疗方法 患者入院后均给予抗血小板药物、补液、补充电解质等常规对症治疗,发病 4.5 h 内进行阿替普酶 (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG) 静脉溶栓,总剂量 0.9 mg/kg,最大剂量不超过 90 mg,其中 10% 于 1 min 内静脉注射,剩余部分加入 100 ml 生理盐水静脉滴注,60 min 内完成滴注。溶栓 24 h 后检查无出血,常规给予抗血小板药物治疗。

1.4 观察指标与方法

1.4.1 实验室检查及 PVI 计算:治疗前及治疗后 5 d、7 d 采集患者空腹肘静脉血 6 ml,取全血标本 3 ml,采用全自动生化分析仪 (美国雅培 AEROSSET) 等检测血常规、血脂四项、血肌酐、尿素氮、ALT、AST,记录血小板计数、平均血小板体积、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数, $PVI = \text{平均血小板体积} \times \text{中性粒细胞计数} / \text{淋巴细胞计数} / \text{血小板计数}$ 。

1.4.2 Sestrin2、Pannexin1 检测:上述静脉血 3 ml 离心留取血清,采用酶联免疫吸附法及酶标仪 (美国 MD 公司 FLEXSTATION 3 型) 检测血清 Sestrin2、Pannexin1 水平,试剂盒分别购自上海江莱生物科技有限公司、美国 Sigma 公司。

表 1 较差组、良好组脑梗死患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between poor and good group patients with cerebral infarction

项 目		良好组(n=49)	较差组(n=33)	t/χ ² 值	P 值
性别[例(%)]	男	29(59.18)	14(42.42)	2.221	0.136
	女	20(40.82)	19(57.58)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)		65.79 ± 8.93	67.03 ± 9.52	0.600	0.550
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)		24.25 ± 0.60	24.31 ± 0.64	0.432	0.667
吸烟史[例(%)]		8(16.33)	10(30.30)	2.248	0.134
合并疾病[例(%)]	心房颤动	4(8.16)	6(18.18)	1.031	0.310
	糖尿病	10(20.41)	11(33.33)	1.729	0.189
	冠心病	2(4.08)	5(15.15)	1.840	0.175
	高血压	5(10.20)	8(24.24)	1.956	0.162
梗死部位[例(%)]	前循环	17(34.69)	15(45.45)	0.960	0.327
	后循环	32(65.31)	18(54.55)		
脑梗死分型[例(%)]	大动脉粥样硬化型	30(61.22)	17(51.52)	1.394	0.707
	小动脉闭塞型	9(18.37)	6(18.18)		
	心源性栓塞	7(14.29)	8(24.24)		
	不明原因型	3(6.12)	2(6.06)		
收缩压($\bar{x} \pm s$, mmHg)		134.46 ± 6.93	132.78 ± 6.82	1.083	0.282
舒张压($\bar{x} \pm s$, mmHg)		93.25 ± 5.18	91.99 ± 6.47	0.976	0.332
实验室检查($\bar{x} \pm s$)	随机血糖 (mmol/L)	6.64 ± 0.44	7.43 ± 0.38	8.412	<0.001
	低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.35 ± 0.68	2.27 ± 0.59	0.550	0.584
	三酰甘油 (mmol/L)	1.22 ± 0.21	1.19 ± 0.20	0.647	0.520
	高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	1.13 ± 0.20	1.16 ± 0.18	0.693	0.490
	总胆固醇 (mmol/L)	4.39 ± 0.62	4.45 ± 0.67	0.416	0.679
	血小板计数(× 10 ⁹ /L)	182.45 ± 42.78	186.53 ± 39.85	0.435	0.665
	白细胞计数(× 10 ⁹ /L)	6.30 ± 1.15	6.27 ± 1.08	0.119	0.906
	中性粒细胞计数(× 10 ⁹ /L)	5.92 ± 0.94	6.08 ± 0.89	0.772	0.442
	淋巴细胞计数(× 10 ⁹ /L)	1.53 ± 0.48	1.59 ± 0.50	0.546	0.587
	血肌酐(μmol/L)	78.44 ± 11.63	80.15 ± 13.49	0.612	0.542
	尿素氮 (mmol/L)	6.85 ± 2.03	6.76 ± 2.13	0.193	0.847
	血清白蛋白(g/L)	40.11 ± 3.82	37.06 ± 3.77	3.564	0.001
	ALT(U/L)	27.38 ± 5.16	26.95 ± 5.24	0.368	0.714
	AST(U/L)	28.46 ± 5.99	29.70 ± 6.32	0.899	0.371

1.4.3 NIHSS 评分及溶栓预后评估:采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评估神经功能,总分取值范围 0~42 分,分值越高,神经缺损程度越重^[10]。治疗后 28 d 采用改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评估溶栓预后情况^[11], ≤ 2 分纳入良好组, ≥ 3 分纳入较差组。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 24.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较行独立样本 χ² 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,不同时间点比较采用重复测量方差分析;应用 Pearson 分析变量间相关性;采用多因素 Logistic 回归分析溶栓预后的影响因素;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析各变量对溶栓预后的预测效能。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组治疗前后 PVIs、Sestrin2、Pannexin1、NIHSS 评分比较 治疗后 5 d、7 d 2 组 PVIs、Sestrin2、Pannexin1、NIHSS 评分均低于治疗前(P < 0.05);治疗后 5 d、7 d 较差组 PVIs、Sestrin2、Pannexin1、NIHSS 评分高于良好组(P < 0.05),见表 2。

2.2 PVIs、Sestrin2、Pannexin1 与 NIHSS 评分的关系 急性脑梗死患者溶栓治疗后 5 d、7 d PVIs、Sestrin2、Pannexin1 与 NIHSS 评分均呈正相关(治疗后 5 d: r = 0.818、0.762、0.806,治疗后 7 d: r = 0.832、0.796、0.810, P 均 < 0.001)。

2.3 急性脑梗死患者溶栓预后多因素 Logistic 回归分析 以急性脑梗死患者溶栓预后为因变量,以上述结果中 P < 0.05 项目为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示, PVIs 高、Sestrin2 高、Pannexin1 高均是溶栓预后的相关危险因素(P < 0.05),见表 3。

表 2 良好组与较差组脑梗死患者 PVI_s、Sestrin2、Pannexin1、NIHSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of PVI_s, Sestrin2, Pannexin1, and NIHSS scores between the good and poor groups of cerebral infarction patients

组别	时间	PVI _s	Sestrin2 (μg/L)	Pannexin1 (g/L)	NIHSS 评分(分)
良好组 (n=49)	治疗前	0.21 ± 0.07	15.63 ± 3.07	5.94 ± 1.62	14.60 ± 3.19
	治疗后 5 d	0.13 ± 0.03	11.04 ± 1.86	2.75 ± 0.65	6.04 ± 2.00
	治疗后 7 d	0.06 ± 0.02	9.30 ± 1.55	1.88 ± 0.60	3.34 ± 0.82
较差组 (n=33)	治疗前	0.22 ± 0.07	16.14 ± 3.58	6.11 ± 1.56	15.27 ± 3.84
	治疗后 5 d	0.17 ± 0.04	13.82 ± 2.29	4.16 ± 0.89	8.99 ± 2.26
	治疗后 7 d	0.12 ± 0.03	11.67 ± 1.72	2.95 ± 0.73	5.67 ± 0.95
F/P 良好组内值		113.565/ <0.001	102.835/ <0.001	197.161/ <0.001	342.129/ <0.001
F/P 较差组内值		33.446/ <0.001	23.539/ <0.001	66.956/ <0.001	113.378/ <0.001
t/P 治疗 5 d 后组间值		5.171/ <0.001	6.043/ <0.001	8.291/ <0.001	6.215/ <0.001
t/P 治疗 7 d 后组间值		10.877/ <0.001	6.496/ <0.001	7.253/ <0.001	11.834/ <0.001

表 3 急性脑梗死患者溶栓预后多因素 Logistic 回归分析

Tab. 3 Multivariate logistic regression analysis of thrombolysis prognosis in patients with acute cerebral infarction

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
随机血糖高	0.807	0.550	2.152	0.128	2.241	0.816 ~ 6.153
血清白蛋白低	1.003	0.613	2.676	0.104	2.726	0.924 ~ 8.041
PVI _s 高	2.615	0.765	11.688	<0.001	13.672	2.954 ~ 63.282
Sestrin2 高	2.168	0.707	9.405	0.005	8.742	1.628 ~ 46.944
Pannexin1 高	2.288	0.834	7.528	0.026	9.857	1.021 ~ 95.168

2.4 急性脑梗死患者治疗后不同指标对溶栓预后的预测效能 绘制急性脑梗死患者治疗后不同指标对溶栓预后的预测效能 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示,治疗后 7 d PVI_s、Sestrin2、Pannexin1 及三者联合预测的 AUC 大于治疗后 5 d 对应的预测方案 (Z/P = 2.115/0.031、2.102/0.036、4.207/0.030、2.056/0.040),且治疗后 5 d 三项指标联合的 AUC 大于各自单独预测 (Z/P = 3.289/0.002、3.387/0.001、3.562/ <0.001),治疗后 7 d 三项指标联合的 AUC 大于各自单独预测 (Z/P = 3.115/0.005、2.896/0.018、3.402/0.001),见图 1、表 4。

表 4 急性脑梗死患者治疗后不同指标对溶栓预后的预测效能分析

Tab. 4 Analysis of predictive efficacy of different indicators on thrombolysis prognosis in patients with acute cerebral infarction after treatment

指标	cut-off 值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
治疗后 5 d						
PVI _s	0.18	0.722	0.612 ~ 0.815	0.545	0.796	0.341
Sestrin2	13.17 μg/L	0.778	0.672 ~ 0.862	0.606	0.878	0.484
Pannexin1	3.56 g/L	0.709	0.598 ~ 0.804	0.667	0.673	0.340
三项联合		0.925	0.845 ~ 0.972	0.879	0.877	0.756
治疗后 7 d						
PVI _s	0.11	0.834	0.735 ~ 0.907	0.637	0.918	0.555
Sestrin2	11.42 μg/L	0.806	0.704 ~ 0.885	0.637	0.918	0.555
Pannexin1	2.88 g/L	0.734	0.625 ~ 0.826	0.546	0.857	0.403
三项联合		0.942	0.867 ~ 0.982	0.849	0.918	0.767

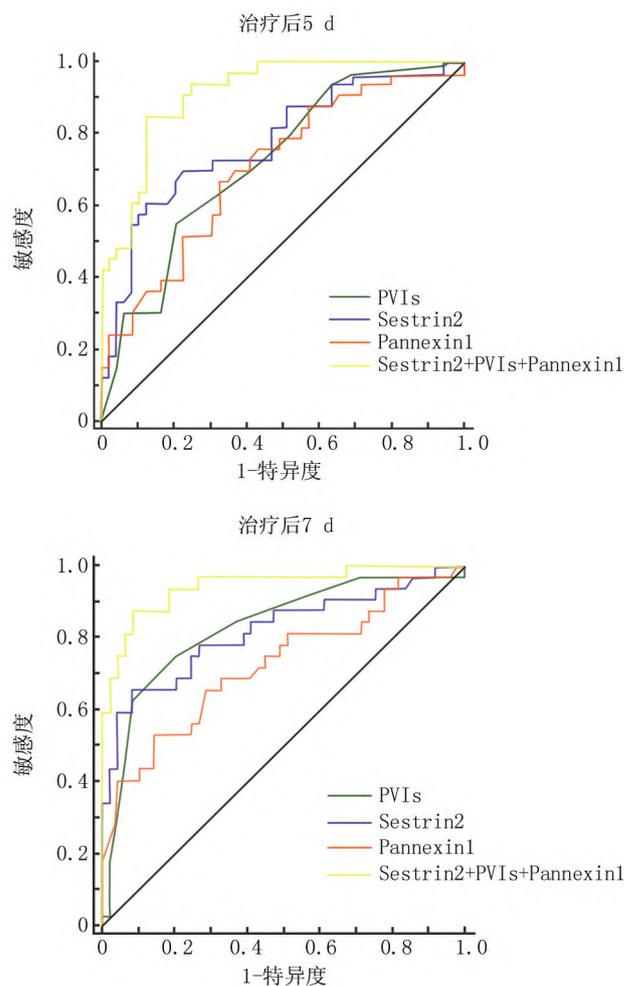


图 1 不同指标对急性脑梗死患者溶栓预后的预测效能

Fig. 1 Predictive efficacy of different indicators on thrombolysis prognosis in patients with acute cerebral infarction

3 讨论

目前关于急性脑梗死溶栓预后的研究较多,发现即使保证了患者基线资料均衡性,静脉溶栓后,急性脑梗死患者预后仍不尽相同,提示某些个性化因素参与

了溶栓后病情的变化^[12]。虽然较多学者进行了大量尝试,发现了部分标志物,但因检测技术、预测价值有限等原因,尚未形成统一的规范,故对此进行探究是必要的。

Sestrin2 是与内质网应激、氧化应激、缺氧等应激条件有关的一种应激诱导蛋白。脑是对缺氧耐受性最差的器官,急性脑梗死后,脑部缺氧使活性氧、自由基等在神经组织中过量产生,破坏了细胞内环境稳态,在缺氧诱导因子-1、转录因子 E2 相关因子 2 等刺激下,Sestrin2 合成增加^[13]。李攀攀等^[14]采用阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中,发现治疗后患者 Sestrin2 降低,本研究也发现了类似规律。且在此基础上,本研究还发现 Sestrin2 与患者预后有关,可反映患者神经缺损情况。庞旭阳等^[15]报道,脑梗死预后良好组 Sestrin2 低于预后不佳组,与本研究结论相似。Sestrin2 合成量与脑缺血程度有关,脑缺血越严重,神经元、星形细胞等脑组织受损越严重,Sestrin2 水平越高,并经受损的血脑屏障进入外周循环,从而引起血清 Sestrin2 升高,影响神经功能与溶栓预后^[16]。治疗后 7 d Sestrin2 预测溶栓预后的 AUC 高于治疗后 5 d,这与患者病情随着治疗和时间推移逐渐好转有关,说明能提高预测可靠性。

血小板是机体内止血过程的重要组成物质,能与血管内皮细胞相互作用,途径包括黏附、聚集、释放等,引起血管局部炎性反应,参与动脉粥样硬化形成。血小板过度活跃可使机体血栓类疾病风险加大。PVI 是一个综合指数,由平均血小板体积、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数计算获得,其中中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值可反映系统性炎症反应程度,已被证实与急性脑梗死发病、病情程度有关^[17];与平均血小板体积、血小板计数综合应用,可全面评估血小板活化及其引起炎症反应情况。Chen 等^[18]报道,血管内血栓切除术急性脑梗死患者 PVI 与卒中严重程度和 3 个月临床结果有关。Xie 等^[19]将急性脑梗死后 90 d mRS 评分 3~6 分定义为不利结果,发现调整各种混杂因素后,PVI 是接受溶栓治疗急性脑梗死患者 90 d 预后的独立预测因子。但根据 Ciancarelli 等^[20]报道,PVI 与急性脑梗死患者神经缺损程度有关,但与预后效果无直接关系,本研究结论与之不同,可能的原因是,其检测的是患者就诊时 PVI,反映的是基线 PVI 水平,而本研究对溶栓前后进行了动态观测,不同溶栓预后患者治疗前 PVI 无明显差异,与上述报道是相符的,但治疗后 5 d、7 d 不同预后患者 PVI 表现出了显著差异,并经 Logistic 回归分析证实,

PVI 升高是溶栓预后的危险因素,所以建议临床对 PVI 进行动态、多时间点观测,以提高准确性,为临床提供可靠的参考信息。随着时间推移,PVI 预测溶栓预后的 AUC 增大,预测准确性增加,能为临床提供更有效的参考。

急性脑梗死后缺血致使细胞外三磷酸腺苷、谷氨酸浓度增加,激活 P2X7 受体、抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体,作用于 Src 家族激酶后,激活 Pannexin1^[21]。被激活的 Pannexin1 可触发炎症级联反应,且还作为非选择性大孔质膜通道引起细胞膜通透性增大,进而引起神经损伤。敲除 Pannexin1 可阻断大脑炎症反应和肌源性张力,减轻急性脑梗死严重程度^[22]。本研究结果显示,2 组治疗后 Pannexin1 均降低,预后较差患者高于预后良好患者,提示溶栓治疗后 Pannexin1 变化情况与预后有关。一方面 Pannexin1 激活后允许各种大分子和离子通过,大孔径加上细胞电化学梯度的快速下降,可导致基本细胞成分的损失,诱导神经细胞凋亡;另一方面 Pannexin1 还能导致血小板活化,影响溶栓后血栓溶解,进而在急性脑梗死神经损伤和不良预后中发挥消极作用^[23]。治疗后 7 d Pannexin1 预测溶栓预后的 AUC 更大,特别是 3 项指标联合的 AUC 最大,预测价值最高,有望为临床早期预测溶栓预后提供一个有效方案。

综上,PVI、Sestrin2、Pannexin1 与急性脑梗死患者神经缺损程度及溶栓预后有关,联合检测治疗后 7 d 三者水平有望为临床早期预测溶栓预后提供一个有效方案,有利于临床早期管理、干预。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

黄建中、黄金武:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;黄智伟:进行统计学分析;陈牧野:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;陈碧玉:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

- [1] Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022 [J]. Int J Stroke, 2022, 17(1):18-29. DOI:10.1177/17474930211065917.
- [2] Gladstone DJ, Lindsay MP, Douketis J, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Secondary Prevention of Stroke Update 2020 [J]. Can J Neurol Sci, 2022, 49(3):315-337. DOI: 10.1017/cjn.2021.127.
- [3] Li S, Pan Y, Wang Z, et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischaemic stroke (TRACE): A multi-centre, randomised, open label, blinded-endpoint (PROBE) controlled phase II study [J]. Stroke Vasc Neurol, 2022, 7(1):47-53. DOI:10.1136/svn-2021-000978.
- [4] 王迪, 啜红斐. 血清 Sestrin2 水平与急性脑梗死患者氧化应激反应及早期神经功能恶化的关系 [J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26

- (6):14-17,22. DOI:10.7619/jcmp.20213769.
- Wang D, Chuo HF. Correlations of serum Sestrin2 level with oxidative stress response and early deterioration of neurological function in patients with acute cerebral infarction[J]. *J Clin Med Pract*, 2022, 26(6):14-17,22. DOI:10.7619/jcmp.20213769.
- [5] Che X, Chai J, Fang Y, et al. Sestrin2 in hypoxia and hypoxia-related diseases[J]. *Redox Rep*, 2021, 26(1):111-116. DOI:10.1080/13510002.2021.1948774.
- [6] 吕苏, 宋小静, 高伟波, 等. 血小板相关指数与溶栓后急性脑卒中患者预后的关系[J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(3):301-306. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.03.008.
- Lyu S, Song XJ, Gao WB, et al. The relationship between platelet volume-related indices for the prognosis of acute ischemic stroke with intravenous thrombolysis[J]. *Chin J Emerg Med*, 2021, 30(3):301-306. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.03.008.
- [7] Metz LM, Elvers M. Pannexin-1 activation by phosphorylation is crucial for platelet aggregation and thrombus formation[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9):5059. DOI:10.3390/ijms23095059.
- [8] 辛家厚, 杨玲玲, 俞明明, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 Pannexin1 水平变化及其与病情严重程度和预后的关系[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(3):209-212. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2021.0053.
- Xin JH, Yang LL, Yu MM, et al. Levels of serum Pannexin1 in patients with acute ischemic stroke and its association with severity and prognosis[J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2021, 38(3):209-212. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2021.0053.
- [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. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- Neurology Branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9):666-682. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [10] Alemseged F, Rocco A, Arba F, et al. Posterior National Institutes of Health Stroke scale improves prognostic accuracy in posterior circulation stroke[J]. *Stroke*, 2022, 53(4):1247-1255. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.034019.
- [11] Saver JL, Chaisinanunkul N, Campbell BCV, et al. Standardized nomenclature for modified Rankin scale global disability outcomes: Consensus recommendations from Stroke Therapy Academic Industry Roundtable XI[J]. *Stroke*, 2021, 52(9):3054-3062. DOI:10.1161/STROKEAHA.121.034480.
- [12] Lluçà-Carol L, Muino E, Gallego-Fabrega C, et al. Pharmacogenetics studies in stroke patients treated with rtPA: A review of the most interesting findings[J]. *Pharmacogenomics*, 2021, 22(16):1091-1097. DOI:10.2217/pgs-2021-0100.
- [13] Pan C, Chen Z, Li C, et al. Sestrin2 as a gatekeeper of cellular homeostasis: Physiological effects for the regulation of hypoxia-related diseases[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(12):5341-5350. DOI:10.1111/jcmm.16540.
- [14] 李攀攀, 彭莹娟, 祁萌, 等. 高压氧联合阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中的效果及对血清 PARK7、Sestrin2 水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(21):5168-5171. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2022.21.003.
- Li PP, Peng YJ, Qi M, et al. Effect of hyperbaric oxygen combined with alteplase on acute ischemic stroke and its effect on serum PARK7 and Sestrin2 levels[J]. *Chin J Gerontol*, 2022, 42(21):5168-5171. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2022.21.003.
- [15] 庞旭阳, 郝晓静, 郭宏盛, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 PRDX1、Sestrin2 水平与病情及预后的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(9):51-55. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2021.09.010.
- Pang XY, Hao XJ, Guo HS, et al. Correlation of serum Sestrin 2 and PRDX1 with prognosis of patients with acute ischemic stroke[J]. *Chin J Modern Med*, 2021, 31(9):51-55. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2021.09.010.
- [16] He T, Li W, Song Y, et al. Sestrin2 regulates microglia polarization through mTOR-mediated autophagic flux to attenuate inflammation during experimental brain ischemia[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1):329. DOI:10.1186/s12974-020-01987-y.
- [17] Sharma D, Spring KJ, Bhaskar SMM. Neutrophil-lymphocyte ratio in acute ischemic stroke: Immunopathology, management, and prognosis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2021, 144(5):486-499. DOI:10.1111/ane.13493.
- [18] Chen Z, He Y, Su Y, et al. Association of inflammatory and platelet volume markers with clinical outcome in patients with anterior circulation ischaemic stroke after endovascular thrombectomy[J]. *Neurol Res*, 2021, 43(6):503-510. DOI:10.1080/01616412.2020.1870359.
- [19] Xie D, Xiang W, Weng Y, et al. Platelet volume indices for the prognosis of acute ischemic stroke patients with intravenous thrombolysis[J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(4):344-349. DOI:10.1080/00207454.2018.1536054.
- [20] Ciancarelli I, De Amicis D, Di Massimo C, et al. Mean platelet volume during ischemic stroke is a potential pro-inflammatory biomarker in the acute phase and during neurorehabilitation not directly linked to clinical outcome[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2016, 13(3):177-183. DOI:10.2174/1567202613666160517122109.
- [21] Yeung AK, Patil CS, Jackson MF. Pannexin-1 in the CNS: Emerging concepts in health and disease[J]. *J Neurochem*, 2020, 154(5):468-485. DOI:10.1111/jnc.15004.
- [22] Good ME, Eucker SA, Li J, et al. Endothelial cell Pannexin1 modulates severity of ischemic stroke by regulating cerebral inflammation and myogenic tone[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(6):e96272. DOI:10.1172/jci.insight.96272.
- [23] Taylor KA, Little G, Gibbins JM. Mind the gap: connexins and pannexins in platelet function[J]. *Platelets*, 2021, 32(7):888-894. DOI:10.1080/09537104.2021.1902971.

(收稿日期:2023-01-19)