【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.002

神经系统疾病专题

外周血 LMP2、RVD1 水平与急性缺血性脑卒中患者认知障碍的相关性

王楠，孙嘉林，张蕊蕊，吉国栋，刘洁

基金项目：青海省科技计划项目（2023-ZJ-789）

作者单位：810007　西宁，青海省人民医院急诊内科（王楠、张蕊蕊、刘洁），神经内科（孙嘉林），急诊接诊室（吉国栋）
通信作者：刘洁，E-mail：13997299966@163.com

【摘　要】 **目的**　探讨外周血低分子量肽酶 2（LMP2）、消退素 D1（RVD1）水平与急性缺血性脑卒中（AIS）患者认知障碍（CI）的相关性。**方法**　选取 2021 年 1 月—2024 年 7 月青海省人民医院急诊内科收治的 AIS 患者 216 例为 AIS 组，同期健康体检志愿者 65 例为健康对照组，随访 6 个月根据是否发生 CI 将 AIS 患者分为 CI 亚组 72 例和非 CI 亚组 144 例。采用酶联免疫吸附法检测外周血 LMP2、RVD1 水平；Pearson 相关系数分析 AIS 患者外周血 LMP2、RVD1 水平与简易精神状态检查（MMSE）评分和蒙特利尔认知评估量表（MoCA）评分的相关性；多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者发生 CI 的影响因素；受试者工作特征（ROC）曲线分析外周血 LMP2、RVD1 水平对 AIS 患者发生 CI 的预测效能。**结果**　与健康对照组比较，AIS 组外周血 LMP2 水平升高，RVD1 水平降低（t/P=13.957/<0.001、28.146/<0.001）；AIS 患者外周血 LMP2 水平与 MMSE、MoCA 评分呈负相关（r/P=−0.718/<0.001、−0.704/<0.001），RVD1 水平与 MMSE、MoCA 评分呈正相关（r/P=0.707/<0.001、0.726/<0.001）；与非 CI 亚组比较，CI 亚组外周血 LMP2 水平升高，RVD1 水平降低（t/P=10.361/<0.001、−9.762/<0.001）；多因素 Logistic 回归分析显示，年龄大、NIHSS 评分高、梗死体积大、LMP2 高为 AIS 患者发生 CI 的独立危险因素［OR（95%CI）=1.072（1.007～1.142）、1.500（1.271～1.771）、1.580（1.286～1.941）、1.006（1.003～1.008）］，RVD1 高为独立保护因素［OR（95%CI）=0.738（0.648～0.840）］；外周血 LMP2、RVD1 水平及二者联合预测 AIS 患者发生 CI 的曲线下面积（AUC）分别为 0.792、0.804、0.895，二者联合的 AUC 大于外周血 LMP2、RVD1 水平单独预测（Z/P=3.920/<0.001、3.764/<0.001）。**结论**　外周血 LMP2 水平升高、RVD1 水平降低与 AIS 患者 CI 有关，二者联合预测 AIS 患者 CI 的效能较高。

【关键词】 急性缺血性脑卒中；认知障碍；低分子量肽酶 2；消退素 D1；相关性
【中图分类号】 R743.33　　【文献标识码】 A

Correlation between peripheral blood LMP2, RVD1 levels and cognitive impairment in acute ischemic stroke patients

*Wang Nan**, *Sun Jialin*, *Zhang Ruirui*, *Ji Guodong*, *Liu Jie*.* *Emergency Internal Medicine*, *Qinghai Provincial People's Hospital*, *Qinghai*, *Xining* 810007, *China*

Funding program: *Qinghai Science and Technology Plan Project* (2023-*ZJ*-789)

Corresponding author: *Liu Jie*, *E-mail*: 13997299966@163.*com*

【**Abstract**】 **Objective**　To explore the correlation between peripheral low molecular mass peptide 2 (LMP2), resolvin D1 (RVD1), and cognitive impairment (CI) in acute ischemic stroke (AIS) patients. **Methods**　From January 2021 to July 2024, 216 AIS patients and 65 healthy controls were enrolled. Followed for 6 months, AIS patients were divided into CI (n=72) and non-CI (n=144) subgroups. LMP2 and RVD1 levels were measured by ELISA. Pearson correlation analyzed their relationships with MMSE and MoCA scores. Multivariate Logistic regression identified CI risk factors, and ROC curves evaluated predictive value. **Results**　AIS patients had higher LMP2 and lower RVD1 than controls (t/P=13.957/<0.001, 28.146/<0.001). LMP2 negatively correlated with MMSE/MoCA (r/P=−0.718/<0.001, −0.704/<0.001), while RVD1 showed positive correlations (r/P=0.707/<0.001, 0.726/<0.001). CI subgroup had higher LMP2 and lower RVD1 (t/P=10.361/<0.001, −9.762/<0.001). Age, NIHSS score, infarct volume, and high LMP2 were independent risk factors for CI [OR=1.072 (1.007−1.142), 1.500 (1.271−1.771), 1.580 (1.286−1.941), 1.006 (1.003−1.008)], while high RVD1 was protective [OR=0.738 (0.648−0.840)]. The AUCs for LMP2, RVD1, and their combination were 0.792, 0.804, and 0.895, with the combination being superior (Z/P=3.920/<0.001, 3.764/<0.001).**Conclusion**　Elevated LMP2 and reduced RVD1 are linked to CI in AIS. Combined

中国知网　https://www.cnki.net

measurement enhances predictive efficacy.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Cognitive impairment; Low molecular mass peptide 2; Resolvin D1; Correlation

卒中是全球发病和死亡的主要原因之一，急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke，AIS）占所有卒中的69.6%～72.8%，幸存者 1 年残疾率和病死率分别为13.9%～14.2%、3.4%～6.0%[1-2]。卒中后认知障碍（post-stroke cognitive impairment，PSCI）为 AIS 患者常见的并发症，24.0%～53.4%的 AIS 患者可并发认知障碍（cognitive impairment，CI），是导致 AIS 患者残疾和死亡的重要原因[3]。因此及时预测 AIS 患者 CI 尤为重要。研究表明，炎性反应和氧化应激参与 PSCI 的发生[4]。低分子量肽酶 2（low molecular mass peptide 2，LMP2）是一种免疫蛋白酶体，能通过激活免疫细胞促进炎性反应[5]。Chen 等[6]报道，AIS 患者血浆 LMP2 水平升高与出血转化有关。消退素 D1（resolvin D1，RVD1）是一种促分解脂质介质，能通过抑制免疫细胞浸润和活性氧产生，发挥抗炎和抗氧化作用[7]。Chen 等[8]报道，血清 RVD1 水平降低与 AIS 患者神经功能缺损加重及死亡风险增加有关。然而，关于 LMP2、RVD1 水平与 AIS 患者 CI 的相关性较少报道，本研究分析外周血 LMP2、RVD1 水平对 AIS 患者 CI 的预测效能，旨在为降低 AIS 患者 CI 风险提供更多依据，报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2021 年 1 月—2024 年 7 月青海省人民医院急诊内科收治的 AIS 患者 216 例为 AIS 组，男 148 例、女 68 例，年龄 38～88（64.47±10.20）岁；发病至入院时间 30～260（163.23±60.16）min；美国国立卫生研究院卒中量表（national institutes of health stroke scale，NIHSS）评分 3～30（8.84±2.96）分；梗死体积范围 0.83～19.23（5.79±1.96）cm^3；吸烟史 56 例，饮酒史 69 例；心房颤动 47 例，冠心病 50 例，糖尿病 78 例，高血压 130 例，高脂血症 55 例。另选取同期健康体检志愿者 68 例为健康对照组，男 45 例、女 20 例，年龄 22～75（64.12±8.66）岁。2 组性别和年龄比较差异无统计学意义（P>0.05），具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准（2020-121），受试者或家属知情同意并自愿签署同意书。

1.2　病例选择标准　（1）纳入标准：①首次卒中发作；②年龄>18 岁；③AIS 符合《缺血性卒中基层诊疗指南（2021 年）》[9]诊断标准；④有完整的临床资料。（2）排除标准：①脑出血、脑创伤史、脑手术史者；②合并急慢性感染者或既往颅内感染；③合并精神分裂症、帕金森病等疾病者；④恶性肿瘤患者；⑤合并失语症、忽视症等疾病者；⑥血液系统疾病；⑦不能随访或 6 个月内死亡；⑧近 3 个月内使用免疫制剂；⑨妊娠期或哺乳期妇女。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　外周血 LMP2、RVD1 水平检测：采集 AIS 患者入院时和健康志愿者体检时肘静脉血 3 ml，离心取上清液后通过酶联免疫吸附法检测 LMP2（上海钦诚生物科技有限公司试剂盒，货号：QC-LMP2-Hu）、RVD1（上海百生跃生物科技有限公司，货号：BR5211859）水平。

1.3.2　MMSE 和 MoCA 评分检测：计算 AIS 患者出院后 6 个月简易精神状态检查（mini-mental state examination，MMSE）评分和蒙特利尔认知评估量表（Montreal cognitive assessment，MoCA）评分，MMSE 评分总分 0～30 分，得分<27 分表示 CI；MoCA 评分总分 0～30 分，得分<22 分表示 CI[10]。

1.4　PSCI 诊断和分组　参考《卒中后认知障碍管理专家共识 2021》[10]诊断 PSCI：（1）临床或影像证据支持卒中诊断；（2）存在认知损害（MMSE 评分<27 分或 MoCA 评分<22 分）；（3）卒中与 CI 存在时序关系（卒中后出现 CI，并持续 3～6 个月）；符合以上 3 点诊断为 PSCI。AIS 患者出院后通过门诊随访 6 个月，根据是否发生 CI 将 AIS 患者分为 CI 亚组 72 例和非 CI 亚组 144 例。

1.5　统计学方法　选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。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；计数资料以频数或构成比（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验；Pearson 相关系数分析 AIS 患者外周血 LMP2、RVD1 水平与简易精神状态检查（MMSE）评分和蒙特利尔认知评估量表（MoCA）评分的相关性；多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者发生 CI 的影响因素；受试者工作特征（ROC）曲线分析外周血 LMP2、RVD1 水平对 AIS 患者发生 CI 的预测效能。P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组外周血 LMP2、RVD1 水平比较　与健康对照组比较，AIS 组外周血 LMP2 水平升高，RVD1 水平降低（P<0.01），见表 1。

2.2　AIS 患者外周血 LMP2、RVD1 水平与 MMSE、MoCA 评分的相关性　AIS 患者 MMSE 评分 17～30

中国知网　https://www.cnki.net

(26.30±8.81)分,MoCA 评分 10~30(22.60±7.65)分。Pearson 相关分析显示,AIS 患者外周血 LMP2 水平与 MMSE、MoCA 评分呈负相关(r/P=−0.718/<0.001、−0.704/<0.001),RVD1 水平与 MMSE、MoCA 评分呈正相关(r/P=0.707/<0.001、0.726/<0.001)。

表 1　健康对照组与 AIS 组外周血 LMP2、RVD1 水平比较　($\bar{x}\pm s$)

Tab.1　Comparison of peripheral blood LMP2 and RVD1 levels between healthy control group and AIS group

组　别	例数	LMP2(ng/L)	RVD1(μg/L)
健康对照组	68	225.45±87.19	5.96±2.32
AIS 组	216	640.52±240.05	1.24±0.48
t 值		13.957	28.146
P 值		<0.001	<0.001

2.3　AIS 患者 2 亚组临床资料比较　随访 6 个月,AIS 患者 CI 发生率为 33.33%(72/216)。与非 CI 亚组比较,CI 亚组年龄、糖尿病比例、高血压比例、NIHSS 评分、梗死体积增加,LMP2 水平升高,RVD1 水平降低(P<0.05),见表 2。

2.4　AIS 患者发生 CI 的多因素 Logistic 回归分析　以 AIS 患者发生 CI 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:年龄大、NIHSS 评分高、梗死体积大、LMP2 高为 AIS 患者发生 CI 的独立危险因素,RVD1 高为独立保护因素(P<0.05),见表 3。

表 2　非 CI 亚组与 CI 亚组 AIS 患者临床资料比较

Tab.2　Comparison of clinical data between non-CI subgroup and CI subgroup AIS patients

项　目		非 CI 亚组(n=144)	CI 亚组(n=72)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]	男	101(70.14)	47(65.28)	0.526	0.468
	女	43(29.86)	25(34.72)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		62.88±10.00	67.67±9.91	3.330	0.001
吸烟史[例(%)]		34(23.61)	22(30.56)	1.205	0.272
饮酒史[例(%)]		43(29.86)	26(36.11)	0.862	0.353
TOAST 分型[例(%)]	大动脉粥样硬化型	67(46.53)	29(40.28)	7.727	0.102
	心源性栓塞型	31(21.53)	27(37.50)		
	小血管闭塞型	21(14.58)	10(13.89)		
	其他病因型	17(11.81)	4(5.56)		
	不明原因型	8(5.56)	2(2.78)		
合并症[例(%)]	心房颤动	26(18.06)	21(29.17)	3.481	0.062
	冠心病	29(20.14)	21(29.17)	2.199	0.138
	糖尿病	45(31.25)	33(45.83)	4.425	0.035
	高血压	80(55.56)	50(69.44)	3.864	0.049
	高脂血症	35(24.31)	20(27.78)	0.305	0.581
发病至入院时间($\bar{x}\pm s$,min)		158.10±60.35	173.50±58.86	1.783	0.076
NIHSS 评分($\bar{x}\pm s$,分)		7.23±2.98	12.06±4.49	9.419	<0.001
梗死体积($\bar{x}\pm s$,cm^3)		4.74±1.77	7.89±2.78	10.112	<0.001
治疗方式[例(%)]	静脉溶栓	101(70.14)	47(65.28)	0.644	0.725
	机械取栓	24(16.67)	15(20.83)		
	桥接治疗	19(13.19)	10(13.89)		
收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		147.89±16.76	151.92±24.19	1.269	0.207
舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)		87.83±18.18	90.35±22.49	0.826	0.411
血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		5.06±1.33	5.22±1.39	0.821	0.413
血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)		141.55±22.93	138.10±12.42	1.434	0.153
白细胞计数($\bar{x}\pm s$,×10^9/L)		7.99±1.82	8.49±2.10	1.789	0.075
总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		4.51±1.24	4.62±1.06	0.653	0.514
三酰甘油($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		1.69±0.22	1.74±0.69	0.628	0.532
高密脂蛋白胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		1.22±0.25	1.20±0.11	1.147	0.252
低密脂蛋白胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)		2.76±0.72	2.87±0.50	1.341	0.182
凝血酶原时间($\bar{x}\pm s$,s)		13.21±3.07	13.61±1.86	1.187	0.237
活化部分凝血活酶时间($\bar{x}\pm s$,s)		28.96±4.39	27.89±5.27	1.483	0.141
尿酸($\bar{x}\pm s$,μmol/L)		363.67±60.72	341.17±118.37	1.517	0.133
血肌酐($\bar{x}\pm s$,μmol/L)		72.71±19.02	76.81±22.05	1.416	0.158
LMP2 ($\bar{x}\pm s$,ng/L)		522.66±191.14	876.24±308.07	10.361	<0.001
RVD1($\bar{x}\pm s$,μg/L)		1.50±0.64	0.71±0.35	9.762	<0.001

中国知网　https://www.cnki.net

表 3　AIS 患者发生 CI 的多因素 Logistic 回归分析

Tab.3　Multivariate Logistic regression analysis of CI occurrence in AIS patients

变　量	*β* 值	*SE* 值	*Wald* 值	*P* 值	*OR* 值	95%*CI*
常量	−13.282	3.017	19.382	<0.001	<0.001	−
年龄大	0.070	0.032	4.745	0.029	1.072	1.007~1.142
合并糖尿病	0.488	0.564	0.746	0.388	1.629	0.539~4.923
合并高血压	0.892	0.614	2.109	0.146	2.440	0.732~8.130
NIHSS 评分高	0.406	0.085	22.958	<0.001	1.500	1.271~1.771
梗死体积大	0.457	0.105	18.996	<0.001	1.580	1.286~1.941
LMP2 高	0.006	0.001	20.748	<0.001	1.006	1.003~1.008
RVD1 高	−0.304	0.066	21.154	<0.001	0.738	0.648~0.840

2.5　外周血 LMP2、RVD1 水平对 AIS 患者发生 CI 的预测效能　绘制外周血 LMP2、RVD1 水平预测 AIS 患者发生 CI 的 ROC 曲线，并计算曲线下面积（AUC），结果显示：外周血 LMP2、RVD1 水平及二者联合预测 AIS 患者 CI 的 AUC 分别为 0.792、0.804、0.895，二者联合的 AUC 大于外周血 LMP2、RVD1 水平单独预测（*Z*/*P*=3.920/<0.001、3.764/<0.001），见表 4、图 1。

表 4　外周血 LMP2、RVD1 水平对 AIS 患者发生 CI 的预测效能

Tab.4　Predictive efficacy of peripheral blood LMP2 and RVD1 levels for the occurrence of CI in AIS patients

指　标	截断值	*AUC*	95%*CI*	敏感度	特异度	约登指数
LMP2	702.52 ng/L	0.792	0.728~0.844	0.554	0.924	0.478
RVD1	1.13 μg/L	0.804	0.740~0.855	0.804	0.666	0.470
二者联合		0.895	0.840~0.931	0.852	0.808	0.660

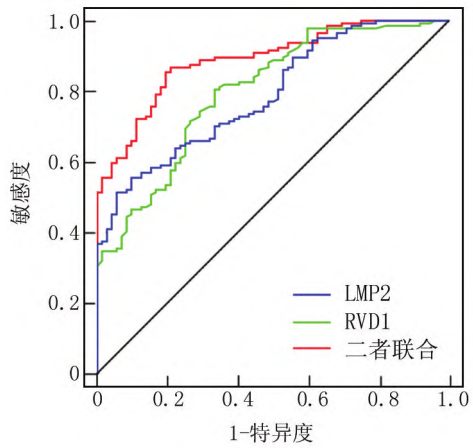

图 1　外周血 LMP2、RVD1 水平预测 AIS 患者发生 CI 的 ROC 曲线

Fig.1　ROC curve of peripheral blood LMP2 and RVD1 levels for predicting the occurrence of CI in AIS patients

3　讨　论

PSCI 不同于阿尔茨海默病、帕金森病等神经退行性疾病，其作为血管性 CI，不仅会引起记忆力、注意力、语言能力、执行功能等多种认知域的损害，还可发展为卒中后痴呆，并增加再次卒中、抑郁、焦虑和死亡风险，5 年生存率不足 40%[11]。PSCI 具有可预防性，且部分患者 CI 具有可逆性，因此及时预测 AIS 患者 CI 的意义重大。目前临床主要依靠 MMSE、MoCA、老年认知功能减退知情者问卷、牛津认知筛查量表、美国国立神经疾病和卒中研究院—加拿大卒中网等神经心理测试来诊断 PSCI，但存在主观性强、受文化程度影响大和部分人群不适用等缺陷，且通常用于诊断，不适合预测[12-13]。因此，有必要寻找与 AIS 患者 CI 相关的血液指标，以促进 AIS 患者 CI 早期防治。

炎性反应和氧化应激在 PSCI 的发生中起着重要作用，AIS 后神经胶质细胞被激活，能释放大量促炎细胞因子和诱导活性氧大量生成，破坏血脑屏障，诱导神经元损伤和凋亡，影响认知功能，从而促进 PSCI 的发生[14]。LMP2 是一种免疫蛋白酶体亚单位，由蛋白酶体 20S 亚基 β9 基因所编码，能通过切割胞内蛋白，生成与主要组织相容性复合物Ⅰ类分子结合的抗原肽，从而激活免疫细胞来促进炎性反应[5]。实验报道，LMP2 在短暂性大脑中动脉闭塞大鼠中高表达，敲低 LMP2 能抑制星形胶质细胞和小胶质细胞活化，减少核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）、p65、肿瘤坏死因子-α、白介素-1β 表达，从而缩小梗死体积和减轻神经炎性反应[15-16]。同时抑制 LMP2 能增加缺氧诱导因子-1α 表达，增强脑缺血大鼠血管生成，从而促进神经功能恢复[17]。这些研究表明 LMP2 与神经功能障碍密切相关。Yeo 等[18]报道，抑制 LMP2 通过抑制神经炎性反应来减轻阿尔茨海默病小鼠 CI。本研究发现，AIS 患者外周血 LMP2 水平升高，与 Chen 等[6]报道结果相符。进一步研究发现，AIS 患者外周血 LMP2 水平与 MMSE、MoCA 评分呈负相关，为 AIS 患者 CI 的独立危险因素。说明外周血 LMP2 水平升高与 AIS 患者 CI 风险增加有关，可能与以下机制相关：首先，LMP2 升高能通过激活神经胶质细胞，释放大量炎性因子和激活 NF-κB 等炎性信号通路，加剧神经炎性反应损伤，导致认知功能损害，从而增加 AIS 患者 CI 风险[15-16]；其次，LMP2 升高能削弱脑缺血区域的血管生成能力，延缓受损神经区域修复和功能恢复，进一步加重神经损害导致 CI 发生[17]；最后，LMP2 升高能抑制 Wnt/β-连环蛋白信号通路，减少多种紧密连接蛋白和血脑屏障转运蛋白表达，增强神经炎性反应介导的血

中国知网　https://www.cnki.net

脑屏障破坏,从而诱导神经元损伤和凋亡,导致 CI 发生风险增加[19]。

RVD1 是源于多不饱和脂肪酸 ω-3 二十二碳六烯酸的生物活性脂质分子,广泛表达于免疫细胞,能通过结合甲酰肽受体 2(formyl peptide receptor 2,FPR2)调控多条信号通路,进而发挥抗炎和抗氧化应激的作用[20]。RVD1 在大脑中动脉栓塞大鼠中低表达,上调 RVD1 能通过结合 FPR2 促进小胶质细胞从 M1 型向 M2 型方向极化,从而改善神经炎性反应[21]。上调 RVD1 能通过抑制核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3 信号通路,减轻脑缺血/再灌注损伤诱导的大鼠神经炎性反应、氧化应激和神经元凋亡[22],说明 RVD1 具有抑制神经炎性反应和氧化应激的作用。同时 Xu 等[23]报道,补充 RVD1 能通过抑制 NF-κB、丝裂原活化蛋白激酶、信号传导及转录激活蛋白等炎性信号通路激活,减轻小胶质细胞炎性反应,从而改善脓毒症相关脑病小鼠认知功能。Ren 等[24]报道,补充 RVD1 能通过激活 FPR2 信号通路,减轻星形胶质细胞氧化应激损伤,从而改善创伤性脑损伤后 CI。本研究发现,AIS 患者外周血 RVD1 水平降低,与 Chen 等[8]报道结果相符。进一步研究发现,AIS 患者外周血 RVD1 水平与 MMSE、MoCA 评分呈正相关,RVD1 高为 AIS 患者 CI 独立保护因素。说明外周血 RVD1 水平升高与 AIS 患者 CI 风险降低有关,其机制可能为:RVD1 通过结合 FPR2,抑制核苷酸结合寡聚结构域样受体蛋白 3、NF-κB、丝裂原活化蛋白激酶、信号传导及转录激活蛋白等炎性信号通路激活,减少神经胶质细胞中促炎因子释放,改善神经炎性反应和损伤,从而降低 AIS 患者 CI 风险[25];同时 RVD1 结合 FPR2 后能增强超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等抗氧化酶表达,减轻神经系统氧化应激反应,防止神经元凋亡,从而降低 AIS 患者 CI 风险[26]。

本研究还发现,年龄大、NIHSS 评分高、梗死体积大为 AIS 患者 CI 的独立危险因素。考虑高龄 AIS 患者更容易出现神经退行性改变,而 NIHSS 评分和梗死体积反映患者神经损伤更严重,因此发生 CI 风险更高[27-30]。本研究 ROC 曲线显示,外周血 LMP2、RVD1 水平联合预测 AIS 患者 CI 的 AUC 大于外周血 LMP2、RVD1 水平单独预测。这说明外周血 LMP2、RVD1 水平有助于预测 AIS 患者 CI 风险,且联合检测外周血 LMP2、RVD1 水平具备更强的预测效能。

4　结　论

综上所述,外周血 LMP2 水平升高、RVD1 水平降低与 AIS 患者 CI 有关,且二者联合对其有较高的预测效能。但本研究样本量相对有限、随访时间较短,且未探讨 LMP2、RVD1 对 AIS 患者 CI 的潜在作用机制。为弥补这些不足,未来可扩大样本量,延长随访时间来验证本研究结果,并通过基础研究发现 LMP2、RVD1 参与 AIS 患者 CI 的机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王楠:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写,论文修改;孙嘉林:分析试验数据;张蕊蕊:实施研究过程,资料搜集整理;吉国栋:实施研究过程,进行统计学分析;刘洁:设计研究方案,论文审核

参考文献

[1] Special Writing Group of China Stroke Surveillance Report. China stroke surveillance report 2021[J]. Mil Med Res, 2023, 10(1): 33. DOI: 10.1186/s40779-023-00463-x.

[2] 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.中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J].中华神经科杂志, 2024, 57(6): 523-559. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240410-00221.

[3] 中国卒中学会血管性认知障碍分会.中国血管性认知障碍诊治指南(2024 版)[J].中华医学杂志, 2024, 104(31): 2881-2894. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240501-01024.

[4] Lu Q, Yu A, Pu J, et al. Post-stroke cognitive impairment: Exploring molecular mechanisms and omics biomarkers for early identification and intervention[J]. Front Mol Neurosci, 2024, 17: 1375973. DOI: 10.3389/fnmol.2024.1375973.

[5] Basler M, Groettrup M. On the role of the immunoproteasome in protein homeostasis[J]. Cells, 2021, 10(11): 3216. DOI: 10.3390/cells10113216.

[6] Chen X, Wang Y, Fu M, et al. Plasma immunoproteasome predicts early hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(1): 49-56. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.027.

[7] Roohbakhsh A, Etemad L, Karimi G. Resolvin D1: A key endogenous inhibitor of neuroinflammation[J]. Biofactors, 2022, 48(5): 1005-1026. DOI: 10.1002/biof.1891.

[8] Chen E, Zhou D, Deng R. Serum resolvin D1 potentially predicts neurofunctional recovery, the risk of recurrence and death in patients with acute ischemic stroke[J]. Biomed Rep, 2023, 20(1): 10. DOI: 10.3892/br.2023.1698.

[9] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.缺血性卒中基层诊疗指南(2021 年)[J].中华全科医师杂志, 2021, 20(9): 927-946. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20210804-00590.

[10] 汪凯,董强.卒中后认知障碍管理专家共识 2021[J].中国卒中杂志, 2021, 16(4): 376-389. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2021.04.011.

[11] El Husseini N, Katzan IL, Rost NS, et al. Cognitive impairment after ischemic and hemorrhagic stroke: A scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2023, 54(6): e272-e291. DOI: 10.1161/STR.0000000000000430.

中国知网　https://www.cnki.net

[12] Quinn TJ, Richard E, Teuschl Y, et al. European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment[J]. Eur Stroke J, 2022, 7(1): 85. DOI: 10.1177/23969873221076951.
[13] Yang Y, Chen Y, Yang Y, et al. Prediction models for post-stroke cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis[J]. Public Health Nurs, 2025, 42(3): 1375-1388. DOI: 10.1111/phn.13509.
[14] 赵万年,焦胜先,焦倩,等. 中国人群卒中后认知障碍发生危险因素的 Meta 分析[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(1): 82-89. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.015.
[15] Chen X, Zhang X, Wang Y, et al. Inhibition of immunoproteasome reduces infarction volume and attenuates inflammatory reaction in a rat model of ischemic stroke[J]. Cell Death Dis, 2015, 6(1): e1626. DOI: 10.1038/cddis.2014.586.
[16] 王丹.RNA 干扰免疫蛋白酶体对缺血性脑卒中大鼠梗死面积及炎性反应的影响[J].解放军医药杂志, 2020, 32(3): 29-34. DOI: 10.3969/j.issn.2095-140X.2020.03.007.
[17] Chen X, Zhang X, Chen T, et al. Inhibition of immunoproteasome promotes angiogenesis via enhancing hypoxia-inducible factor-1α abundance in rats following focal cerebral ischaemia[J]. Brain Behav Immun, 2018, 73: 167-179. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.04.009.
[18] Yeo IJ, Lee MJ, Baek A, et al. A dual inhibitor of the proteasome catalytic subunits LMP2 and Y attenuates disease progression in mouse models of Alzheimer's disease[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 18393. DOI: 10.1038/s41598-019-54846-z.
[19] Chen XY, Wan SF, Yao NN, et al. Inhibition of the immunoproteasome LMP2 ameliorates ischemia/hypoxia-induced blood-brain barrier injury through the Wnt/β-catenin signalling pathway[J]. Mil Med Res, 2021, 8(1): 62. DOI: 10.1186/s40779-021-00356-x.
[20] Mohammad-Rafiei F, Negahdari S, Tahershamsi Z, et al. Interface between resolvins and efferocytosis in health and disease[J]. Cell Biochem Biophys, 2024, 82(1): 53-65. DOI: 10.1007/s12013-023-01187-4.
[21] 刘玉莲,巫芳华,杨开令,等.消退素 D1 通过甲酰肽受体 2 调控小胶质细胞极化改善大鼠脑缺血/再灌注损伤[J].中国药理学通报, 2021, 37(6): 791-797. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2021.06.010.
[22] Chen JJ, Chen J, Jiang ZX, et al. Resolvin D1 alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting NLRP3 signaling pathway[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020. DOI: 10.23812/20-392-A.
[23] Xu B, Li M, Cheng T, et al. Resolvin D1 protects against sepsis-associated encephalopathy in mice by inhibiting neuro-inflammation induced by microglia[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(9): 6737-6750.
[24] Ren YZ, Zhang BZ, Zhao XJ, et al. Resolvin D1 ameliorates cognitive impairment following traumatic brain injury via protecting astrocytic mitochondria[J]. J Neurochem, 2020, 154(5): 530-546. DOI: 10.1111/jnc.14962.
[25] 吕晓宇,张自有,李庄,等.消退素 D1 在重大神经系统疾病炎症损伤中的作用研究进展[J].中华神经医学杂志, 2024, 23(11): 1172-1178. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20240817-00493.
[26] Bisicchia E, Sasso V, Catanzaro G, et al. Resolvin D1 halts remote neuroinflammation and improves functional recovery after focal brain damage via ALX/FPR2 receptor-regulated microRNAs[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(8): 6894-6905. DOI: 10.1007/s12035-018-0889-z.
[27] 冯爱君,谈世东,浦卉,等.缺血性卒中后认知障碍影响因素的研究进展[J].中华全科医师杂志, 2024, 23(1): 75-80. DOI: 10.3760/cma.j.cn114798-20231025-00298.
[28] 刘岳婷,王俊海,赵建云,等.急性缺血性脑卒中患者血压水平与 TOAST 分型、神经功能缺损程度及预后的关系分析[J].疑难病杂志, 2024, 23(6): 692-696. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.010.
[29] 房林森,胡文倩,汪洋,等.丁苯酞联合尿激酶静脉溶栓治疗对急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损程度的影响[J].河北医药, 2020, 42(20): 3137-3140. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.20.024.
[30] 张亚洁,赵培祥,罗菊,等.红细胞分布宽度-SD、尿酸、胱抑素 C 联合检测在急性缺血性脑卒中患者卒中后认知障碍中的诊断价值[J].中国当代医药, 2024, 31(21): 10-14. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2024.21.004.

（收稿日期：2025-03-13）

作者 · 编者 · 读者

“诊疗指南、专家共识解读”专栏征稿

近年来，各类疾病的诊断治疗趋于规范化、标准化，相应的诊疗指南、专家共识也层出不穷，对该类临床诊疗指南及专家共识进行深度权威解读，可为国内同行提供相关参考证据，有助于临床医师更好地学习、理解并应用于临床实践，有利于规范临床诊疗活动，提高医疗服务水平。《疑难病杂志》近年组织策划了“中国专家共识”“指南解读”等栏目，邀请相关专家组织了一系列专栏文章，收到良好的效果，文章获得较高的下载率和引用率。2025 年我刊继续面向广大专家学者进行征稿，对最新修订的诊疗指南、专家共识进行解读，其内容包括：指南形成背景、指南重点内容解读、指南主要亮点等，字数 5 000~6 000 字。稿件一经专家审定，即可在《疑难病杂志》当期发表，稿酬从优，欢迎踊跃赐稿。

投稿邮箱：ynbzz@163.com　　投稿系统：https://ynbz.cbpt.cnki.net

联系电话：(0311)85901735

中国知网 https://www.cnki.net