

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.12.008

神经系统疾病专题

血清 Homer1、DKK3 水平在急性缺血性脑卒中患者中的表达及其与神经功能结局的关系

王淑存, 王娇, 任尧, 张国勋, 李张霞



基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2024SF-YBXM-067)

作者单位: 712000 陕西咸阳, 延安大学咸阳医院神经内科

通信作者: 王娇, E-mail: 806726348@qq.com

【摘要】 目的 探讨血清荷马支架蛋白 1(Homer1)、Dickkopf-3(DKK3)水平在急性缺血性脑卒中(AIS)患者中的表达及其与神经功能结局的关系。**方法** 按照 2:1 比例选取 2022 年 1 月—2024 年 10 月延安大学咸阳医院神经内科收治的 AIS 患者 108 例(AIS 组)和同期医院健康体检志愿者 54 例(健康对照组)。AIS 组根据病情分为轻度亚组 31 例、中度亚组 42 例、重度亚组 35 例;根据 3 个月神经功能结局分为不良亚组 40 例和良好亚组 68 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 Homer1、DKK3 水平; Spearman 秩相关分析血清 Homer1、DKK3 水平与美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者神经功能结局不良的影响因素; 受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Homer1、DKK3 水平对 AIS 患者神经功能结局的预测效能。**结果** AIS 组血清 Homer1 水平高于健康对照组, 血清 DKK3 水平低于健康对照组($t/P=22.391/ <0.001, 16.202/ <0.001$); 血清 Homer1 水平比较, 轻度亚组<中度亚组<重度亚组, 血清 DKK3 水平比较, 轻度亚组>中度亚组>重度亚组($F/P=121.399/ <0.001, 174.103/ <0.001$); Spearman 相关分析显示, AIS 患者血清 Homer1 水平与 NIHSS 评分呈正相关($r_s/P=0.706/ <0.001$), 血清 DKK3 水平与 NIHSS 评分呈负相关($r_s/P=-0.745/ <0.001$); 与良好亚组比较, 不良亚组 NIHSS 评分高、梗死体积大、Homer1 高、DKK3 低($t/Z/P=4.573/ <0.001, 4.520/ <0.001, 5.993/ <0.001, 6.583/ <0.001$); NIHSS 评分高、梗死体积大、Homer1 高为 AIS 患者神经功能结局不良的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=1.088(1.025 \sim 1.155), 1.392(1.144 \sim 1.694), 1.307(1.117 \sim 1.528)$], DKK3 高为独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.892(0.842 \sim 0.946)$]; Homer1、DKK3 及二者联合预测 AIS 患者神经功能结局不良的曲线下面积分别为 0.808、0.814、0.897, 二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=2.653/0.008, 2.666/0.008$)。**结论** AIS 患者血清 Homer1 水平升高、DKK3 水平降低, 与病情加重和神经功能结局不良相关, Homer1、DKK3 二者联合预测 AIS 患者神经功能结局的效能较高。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; 荷马支架蛋白 1; Dickkopf-3; 神经功能结局

【中图分类号】 R743.33

【文献标识码】 A

The expression of serum Homer1 and DKK3 levels in patients with acute ischemic stroke and their relationship with neurological outcome Wang Shucun, Wang Jiao, Ren Yao, Zhang Guoxun, Li Zhangxia. Department of Neurology, Xianyang Hospital of Yan'an University, Shaanxi, Xianyang 712000, China

Funding program: Key Research and Development Project of Shaanxi Province (2024SF-YBXM-067)

Corresponding author: Wang Jiao, E-mail: 806726348@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of serum Homer scaffold protein 1 (Homer1) and Dickkopf-3 (DKK3) levels in patients with acute ischemic stroke (AIS) and their relationship with neurological outcomes. **Methods** According to the ratio of 2:1, 108 AIS patients (AIS group) and 54 healthy volunteers (healthy control group) were selected from the Department of Neurology, Xianyang Hospital of Yan'an University from January 2022 to October 2024. The AIS group was divided into mild, moderate and severe subgroups according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, and divided into poor subgroup and good subgroup according to the 3-month neurological outcome. The levels of serum Homer1 and DKK3 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the correlation between them and NIHSS score was analyzed by Spearman rank correlation. Multivariate logistic regression and receiver operating characteristic analysis were used to analyze the relationship between serum Homer1 and DKK3 levels and neurological outcome in AIS patients and their predictive efficacy. **Results** Compared with the healthy control group, the serum Homer1 level in the AIS group increased and the DKK3 level decreased ($t/P=22.391/ <0.001, 16.202/ <0.001$); Among the 108 AIS patients, 31 were mild, 42 were moderate, and 35 were severe. The serum Homer1 level in the mild, moderate, and severe subgroups gradually increased,

and the DKK3 level gradually decreased ($F/P = 121.399/ < 0.001, 174.103/ < 0.001$); Serum Homer1 level was positively correlated with NIHSS score in AIS patients, and DKK3 level was negatively correlated with NIHSS score ($r_s/P = 0.706/ < 0.001, -0.745/ < 0.001$); Compared with the good subgroup, the poor subgroup had higher NIHSS score, larger infarct volume, higher Homer1 and lower DKK3 ($t/Z/P = 4.573/ < 0.001, 4.520/ < 0.001, 5.993/ < 0.001, 6.583/ < 0.001$); High NIHSS score, large infarct volume, and high Homer1 were independent risk factors for poor neurological outcomes in AIS patients, and high DKK3 was an independent protective factor [$OR(95\% CI) = 1.088(1.025-1.155), 1.392(1.144-1.694), 1.307(1.117-1.528), 0.892(0.842-0.946)$]; The areas under the curve of Homer1, DKK3 and their combination in predicting poor neurological outcome in AIS patients were 0.808, 0.814 and 0.897, respectively. The combination of the two was superior to their respective predictive efficacy ($Z/P = 2.653/0.008, 2.666/0.008$). **Conclusion** The increase of serum Homer1 level and the decrease of DKK3 level in AIS patients are related to the aggravation of the disease and the poor outcome of neurological function. The combination of Homer1 and DKK3 has a higher efficacy in predicting the outcome of neurological function.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Homer scaffold protein 1; Dickkopf-3; Neurological functional outcomes

卒中是全球第二大死亡原因和第三大残疾原因,急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)约占所有卒中的 80%^[1]。中国每年有 200 万新发卒中病例,卒中相关死亡占总死亡率的 20%,幸存者 1 年残疾率和病死率分别为 13.9%~14.2%、3.4%~6.0%^[2-3]。虽然近年来静脉溶栓和血管内治疗技术进步极大地改善了 AIS 患者神经功能结局,但 AIS 仍然是残疾和死亡的重要原因^[3]。神经炎性反应、细胞凋亡参与 AIS 的发生发展,荷马支架蛋白 1 (homer scaffold protein 1, Homer1) 是一种突触后致密物蛋白,具有抗炎和抗凋亡作用,白细胞 Homer1 表达水平可作为大动脉粥样硬化型 AIS 早期诊断的标志物^[4-6]。Dickkopf-3 (DKK3) 是一种分泌型糖蛋白,能通过调控 Wnt/β-连环蛋白(β-catenin) 抑制神经炎性反应、细胞凋亡,既往研究显示,DKK3 在大脑中动脉短暂闭塞大鼠模型中低表达,并与神经炎性反应和细胞凋亡增加相关^[7-8]。然而,关于血清 Homer1、DKK3 水平与 AIS 患者神经功能结局的关系尚缺乏报道,基于此本研究报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2024 年 10 月延安大学咸阳医院神经内科收治的 AIS 患者 108 例为 AIS 组,其中男 74 例,女 34 例;年龄 38~88 (64.44±10.70) 岁;吸烟史 28 例,饮酒史 34 例;TOAST 分型:大动脉粥样硬化型 48 例,心源性栓塞型 30 例,小血管闭塞型 16 例,其他病因型 10 例,不明原因型 4 例;心房颤动 24 例,冠心病 26 例,糖尿病 39 例,高血压 66 例,高脂血症 27 例;发病至入院时间 30~267 min,中位数 139.50 (97.00, 188.00) min;美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分 2~42 分,中位数 13.00 (4.00, 27.00) 分;脑梗死体积 0.52~19.23 cm³,中位数 5.59 (2.95, 8.03) cm³。根据病情(NIHSS 评分)将 AIS 患者分为轻度亚组(≤4 分)、

中度亚组(5~20 分)、重度亚组(≥21 分)。按照 2:1 比例选取同期来院健康体检志愿者 54 例为健康对照组,其中男 39 例,女 15 例;年龄 22~75 (64.04±7.63) 岁。2 组性别、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 (YDXY-KY-2021-019),受试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: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。(2)排除标准:①近 3 个月内使用免疫制剂或自身免疫疾病患者;②脑创伤史、脑手术史者;③妊娠或哺乳期妇女;④脑出血患者;⑤血液系统疾病;⑥恶性肿瘤患者;⑦合并急慢性感染者;⑧伴有癫痫、帕金森病、脑动脉瘤等其他神经系统疾病;⑨不能进行随访或失访者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 Homer1、DKK3 水平检测:采集患者入院时和健康体检者空腹肘静脉血 4 ml,离心留取血清,采用酶联免疫吸附法试剂盒检测 Homer1、DKK3 水平(武汉琼格生物科技有限公司,货号: EH9175、EH0114)。

1.3.2 神经功能结局评估及分组:通过门诊或电话对 AIS 患者随访 3 个月,起始于 2022 年 1 月,终止于 2025 年 1 月。随访内容包括生活能力、运动功能、言语功能及依赖情况评估,根据改良 Rankin 量表(0~6 级)评估神经功能结局,0~2 分为神经功能结局良好,>2 分为神经功能结局不良,据此将 AIS 患者分为良好亚组 68 例与不良亚组 40 例^[10]。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计分析数据。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^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;

偏态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 比较采用非参数检验; Spearman 秩相关分析血清 Homer1、DKK3 水平与 NIHSS 评分的相关性; 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者神经功能结局不良的影响因素; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 Homer1、DKK3 水平对 AIS 患者神经功能结局的预测效能。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 Homer1、DKK3 水平比较 AIS 组血清 Homer1 水平高于健康对照组, 血清 DKK3 水平低于健康对照组 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 AIS 组与健康对照组血清 Homer1、DKK3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of serum Homer1 and DKK3 levels between the AIS group and the healthy control group

组 别	例数	Homer1(ng/L)	DKK3(μg/L)
健康对照组	54	15.23±4.29	157.81±30.87
AIS 组	108	34.30±6.44	85.04±16.52
<i>t</i> 值		22.391	16.202
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 不同病情 AIS 患者血清 Homer1、DKK3 水平比较 血清 Homer1 水平比较, 轻度亚组 < 中度亚组 < 重度亚组; 血清 DKK3 水平比较, 轻度亚组 > 中度亚组 > 重度亚组 ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 不同病情 AIS 患者血清 Homer1、DKK3 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of serum Homer1 and DKK3 levels in patients with different types of AIS

组 别	例数	Homer1(ng/L)	DKK3(μg/L)
轻度亚组	31	27.97±5.53	99.75±7.63
中度亚组	42	34.22±3.17	89.11±11.87
重度亚组	35	40.01±4.64	67.12±9.43
<i>F</i> 值		121.399	174.103
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.3 不同神经功能结局 AIS 患者临床资料比较 随访 3 个月, AIS 患者神经功能结局不良率为 37.04% (40/108)。与良好亚组比较, 不良亚组 NIHSS 评分高、梗死体积大、血清 Homer1 水平高、血清 DKK3 水平低 ($P < 0.01$); 2 组其他临床资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

2.4 血清 Homer1、DKK3 水平与 AIS 患者病情的相关性分析 Spearman 相关分析显示, AIS 患者血清 Homer1 水平与 NIHSS 评分呈正相关 ($r_s/P = 0.706/<0.001$), 血清 DKK3 水平与 NIHSS 评分呈负相关 ($r_s/$

$P = -0.745/<0.001$)。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者神经功能结局不良的影响因素 以 AIS 患者神经功能结局不良为因变量(赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以表 3 中 $P < 0.05$ 项目(连续变量, 原值代入)为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: NIHSS 评分高、梗死体积大、Homer1 高为 AIS 患者神经功能结局不良的独立危险因素, DKK3 高为独立保护因素 ($P < 0.01$), 见表 4。

表 4 影响 AIS 患者神经功能结局不良的多因素 Logistic 回归分析

Tab.4 Multivariate Logistic regression analysis of neurological outcomes in patients with AIS

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
常量	-3.909	2.995	1.704	0.192	0.020	-
NIHSS 评分高	0.084	0.030	7.656	0.006	1.088	1.025~1.155
梗死体积大	0.331	0.100	10.895	0.001	1.392	1.144~1.694
Homer1 高	0.267	0.080	11.183	0.001	1.307	1.117~1.528
DKK3 高	-0.114	0.030	14.627	<0.001	0.892	0.842~0.946

2.6 血清 Homer1、DKK3 水平对 AIS 患者神经功能结局不良的预测效能 绘制血清 Homer1、DKK3 水平对 AIS 患者神经功能结局不良预测效能的 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: 血清 Homer1、DKK3 水平单独及二者联合预测 AIS 患者神经功能结局不良的 AUC 分别为 0.808、0.814、0.897, 二者联合优于各自单独预测效能 ($Z/P = 2.653/0.008, 2.666/0.008$), 见表 5、图 1。

表 5 血清 Homer1、DKK3 水平对 AIS 患者神经功能结局不良的预测效能

Tab.5 Predictive efficiency of serum Homer1 and DKK3 levels for poor neurological outcomes in patients with AIS

指 标	截断值	AUC	95%CI	敏 感 度	特 异 度	约登 指 数
Homer1	35.96 ng/L	0.808	0.720~0.877	0.550	0.941	0.491
DKK3	80.47 μg/L	0.814	0.728~0.883	0.900	0.647	0.547
二者联合		0.897	0.824~0.948	0.950	0.765	0.715

3 讨 论

AIS 是脑部供血动脉阻塞引起的局灶性脑组织缺血坏死, 尽管近年来溶栓、机械取栓、抗血小板治疗和神经保护策略不断进步, 但受缺血再灌注损伤、个体差异、梗死体积、血管再通等因素影响, 仍有部分患者神经功能结局较差^[11-12]。早期识别神经功能结局不良高危患者, 对指导临床及时采取个体化干预和改善长

表 3 不同神经功能结局 AIS 患者临床资料比较

Tab.3 Comparison of clinical characteristics and serum Homer1 and DKK3 levels in AIS patients with different neurological outcomes

项 目		良好亚组(n=68)	不良亚组(n=40)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别[例(%)]	男	48(70.59)	26(65.00)	0.365	0.546
	女	20(29.41)	14(35.00)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)		62.94±11.03	67.00±9.72	1.928	0.057
吸烟史[例(%)]		16(23.53)	12(30.00)	0.549	0.459
饮酒史[例(%)]		20(29.41)	14(35.00)	0.365	0.546
TOAST 分型[例(%)]	大动脉粥样硬化型	32(47.06)	16(40.00)	3.939	0.414
	心源性栓塞型	15(22.06)	15(37.50)		
	小血管闭塞型	10(14.71)	6(15.00)		
	其他病因型	8(11.76)	2(5.00)		
	不明原因型	3(4.41)	1(2.50)		
合并症[例(%)]	心房颤动	12(17.65)	12(30.00)	2.224	0.136
	冠心病	14(20.59)	12(30.00)	1.221	0.269
	糖尿病	21(30.88)	18(45.00)	2.176	0.140
	高血压	38(55.88)	28(70.00)	2.112	0.146
	高脂血症	16(23.53)	11(27.50)	0.212	0.645
发病至入院时间($\bar{x}\pm s$, min)		135.75±54.09	155.03±61.30	1.702	0.092
NIHSS 评分[$M(Q_1, Q_3)$, 分]		6.50(3.00, 19.25)	21.00(11.50, 35.00)	4.573	<0.001
梗死体积[$M(Q_1, Q_3)$, cm^3]		4.14(2.32, 6.88)	7.53(5.37, 10.91)	4.520	<0.001
治疗方法[例(%)]	静脉溶栓	48(70.59)	26(65.00)	0.381	0.827
	机械取栓	11(16.18)	8(20.00)		
	桥接治疗	9(13.24)	6(15.00)		
收缩压($\bar{x}\pm s$, mmHg)		146.97±16.47	147.65±22.03	0.182	0.856
舒张压($\bar{x}\pm s$, mmHg)		87.31±18.60	91.35±25.12	0.885	0.380
葡萄糖($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		7.58±2.04	7.63±1.80	0.115	0.910
血红蛋白($\bar{x}\pm s$, g/L)		142.60±22.66	136.28±13.74	1.806	0.074
白细胞计数($\bar{x}\pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)		8.00±1.82	8.42±2.22	1.066	0.289
总胆固醇($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		4.55±1.22	4.54±1.18	0.042	0.967
甘油三酯($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		1.69±0.21	1.86±0.68	1.491	0.143
高密度脂蛋白胆固醇($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		1.23±0.25	1.20±0.12	0.747	0.457
低密度脂蛋白胆固醇($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		2.76±0.71	2.90±0.46	1.213	0.228
凝血酶原时间[$M(Q_1, Q_3)$, s]		12.85(11.43, 14.68)	13.25(12.43, 14.65)	0.910	0.363
活化部分凝血活酶时间[$M(Q_1, Q_3)$, s]		28.80(25.75, 32.18)	30.30(22.63, 33.55)	0.598	0.550
血尿酸($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		364.85±61.17	375.74±108.86	0.581	0.564
血肌酐($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{mol/L}$)		71.39±18.49	77.58±20.32	1.618	0.109
Homer1($\bar{x}\pm s$, ng/L)		31.83±5.45	38.51±5.83	5.993	<0.001
DKK3($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)		91.83±14.09	73.49±13.79	6.583	<0.001

期神经功能意义重大。NIHSS 评分、梗死体积虽然能在一定程度上反映 AIS 患者神经功能结局,但其存在主观性强、易受评估者经验影响、难以全面反映脑损伤程度等局限^[13-14]。因此,有必要寻找客观、稳定的血液生物标志物。

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)等原因引起脑组织缺血缺氧后,能释放炎性反应介质激活小胶质细胞和星形胶质细胞,增强炎性反应因子表达导致神经炎性反应,并诱导神经元凋亡,从而加剧神经功能缺损^[15]。Homer1 是一种细胞内支架蛋白,主要在中枢神经系统中表达并定位于突触后密度结构,包括短型 Homer1a 和长型 Homer1b/c,广泛分布于大脑皮质、海马、基底神经节等区域,在神经损伤后可被诱导上调,

并通过与多种受体相互作用,调节炎性反应和凋亡信号通路,从而发挥神经保护作用^[16]。研究表明,在小鼠脑出血模型中,Homer1 在损伤后第 3 天达到峰值,并与星形胶质细胞共定位,Homer1 过表达可抑制丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路,减少 A1 型星形胶质细胞表型转换,促进 A2 型星形胶质细胞的表达,从而减轻神经炎性反应^[17]。此外,在氧糖剥夺诱导的 PC12 细胞和小鼠皮质神经元损伤模型中,Homer1 上调可降低促炎因子和凋亡相关基因的表达,减少神经炎性反应和细胞凋亡^[18-19]。进一步研究发现,通过细胞外囊泡封装 Homer1a,可抑制核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)活化及核易位,减少白介素-17A 转录,并促进 A1 型星形

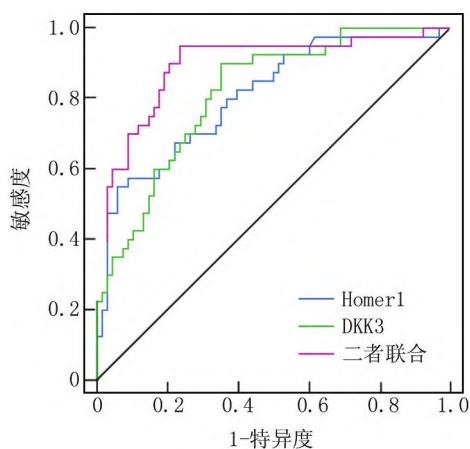


图 1 血清 Homer1、DKK3 水平预测 AIS 患者神经功能结局不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting poor neurological outcome in AIS patients based on serum Homer1 and DKK3 levels

胶质细胞向 A2 型转化,从而改善小鼠脑出血后的神经炎性反应并提高生存率^[20]。上述研究表明,Homer1 具有神经保护作用。既往研究指出,白细胞 Homer1 表达水平可能用于 AIS 的早期诊断^[6],但目前仍缺乏关于血清 Homer1 水平与 AIS 患者神经功能结局的相关研究。本研究发现,AIS 患者的血清 Homer1 水平升高,与既往研究结果一致^[6]。进一步分析表明,Homer1 水平随着 AIS 病情加重而升高,且为 AIS 患者神经功能结局不良的独立危险因素。这一结果提示,血清 Homer1 水平升高与 AIS 病情加重及不良神经功能结局风险增加密切相关。其机制可能与血清 Homer1 水平升高反映神经系统损伤后的代偿性保护反应有关。Homer1 是中枢神经系统中重要的突触后支架蛋白,在神经损伤后显著上调,可通过抑制 MAPK、NF- κ B 信号通路,减少促炎因子和凋亡基因表达,从而改善神经炎性反应、抑制细胞凋亡并保护神经功能。因此,血清 Homer1 水平升高可能间接提示 AIS 患者存在更严重的神经炎性反应和细胞损伤,机体需通过上调 Homer1 表达进行应激调节,故血清 Homer1 水平升高与病情严重程度及神经功能结局不良呈正相关^[17-20]。Lv 等^[21]实验也显示,Homer1 在小鼠大脑中动脉闭塞后缺血半影皮质中高表达,但敲低 Homer1 可导致神经炎性反应和神经元凋亡加剧,反之注射 Homer1 能逆转这一过程。

DKK3 是由多种组织器官间充质细胞分泌的一种分泌型糖蛋白,能通过阻止 β -catenin 的核易位,拮抗 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而调节下游多条信号通路,也在神经系统疾病中发挥重要的保护作用^[7]。如

DKK3 在胶原酶注射建立的脑出血模型小鼠中低表达,外源性注射 DKK3 能阻断 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/激活子蛋白 1 (activator protein 1, AP1) 信号通路,减轻神经炎性反应来改善神经功能^[22]。大鼠神经性疼痛中,DKK3 能抑制细胞凋亡信号调节激酶 1 (apoptosis signal regulating kinase 1, ASK1)/JNK/p38 介导的小胶质细胞极化,减轻神经炎性反应^[23]。此外,DKK3 上调能抑制糖原合酶激酶 3 β / β -catenin 通路,减少阿尔茨海默病大鼠神经元凋亡,从而改善神经功能^[24]。上述研究表明,DKK3 具有神经保护作用。同时 Caffo 等^[8]实验指出,大脑中动脉短暂闭塞大鼠 DKK3 低表达与神经炎性反应和细胞凋亡增加有关。故推测血清 DKK3 水平可能与 AIS 患者神经功能结局存在联系。本研究发现,AIS 患者的血清 DKK3 水平降低,并随着病情加重而降低,血清 DKK3 水平升高为 AIS 患者神经功能结局不良独立保护因素。这一结果提示,血清 DKK3 水平升高与 AIS 病情减轻及不良神经功能结局风险降低密切相关。其机制可能是,DKK3 升高能拮抗 Wnt/ β -catenin 信号通路,从而抑制下游 JNK/AP1、ASK1/p38 等通路,减少促炎细胞因子、凋亡基因表达,改善神经炎性反应和减少神经元凋亡,因此 AIS 患者病情更轻,神经功能结局更好^[24-25]。此外,DKK3 拮抗 Wnt/ β -catenin 信号通路还能发挥重要的抗 AS 形成的作用^[26]。因此推测,血清 DKK3 水平升高可能通过抑制 AS 进展和血栓形成,减轻脑血管狭窄或闭塞,促进侧支循环建立,恢复脑血流灌注,从而改善 AIS 患者神经功能结局^[27]。

本研究 ROC 曲线显示,Homer1、DKK3 二者联合预测 AIS 患者神经功能结局不良的 AUC 优于各自单独预测,说明血清 Homer1、DKK3 水平有助于预测 AIS 患者神经功能结局,同时检测血清 Homer1、DKK3 水平具备更高的预测效能。

4 结 论

综上所述,血清 Homer1 水平升高和 DKK3 水平降低与 AIS 患者神经功能结局不良密切相关,二者联合对其有较高的预测效能。但本研究为单中心小样本研究,同时未动态监测血清 Homer1、DKK3 水平,且未研究其作用机制。未来还需多中心、大样本研究验证结果的稳定性,并观察血清 Homer1、DKK3 水平动态变化与长期神经功能结局的关系,同时结合分子机制研究,深入探讨二者在 AIS 中的作用及潜在干预靶点。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王淑存:课题设计,设计研究方案、实施研究过程、论文撰

写;王娇:提出研究思路、论文审核、论文修改;任尧:实施研究过程、资料搜集整理、进行统计学分析;张国勋:分析试验数据;李张霞:资料搜集整理

参考文献

- [1] Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World stroke organization: Global stroke fact sheet 2025 [J]. *Int J Stroke*, 2025, 20 (2) : 132-144. DOI:10.1177/17474930241308142.
- [2] Xu YY, Chen WQ, Wang MX, et al. Lipid management in ischaemic stroke or transient ischaemic attack in China: Result from China national stroke registry III [J]. *BMJ Open*, 2023, 13 (3) : e069465. DOI:10.1136/bmjopen-2022-069465.
- [3] 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.
- [4] Li Y, Xu X, Wu X, et al. Cell polarization in ischemic stroke: Molecular mechanisms and advances [J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20 (3) : 632-645. DOI:10.4103/NRR.NRR-D-23-01336.
- [5] De Bartolomeis A, Barone A, Buonaguro EF, et al. The Homer1 family of proteins at the crossroad of dopamine-glutamate signaling: An emerging molecular "Lego" in the pathophysiology of psychiatric disorders. A systematic review and translational insight [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 136: 104596. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104596.
- [6] Zhu M, Zuo J, Shen J, et al. Diagnostic potential of differentially expressed homer1 and homer2 in ischemic stroke [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39 (6) : 2353-2363. DOI:10.1159/000447927.
- [7] Mourtada J, Thibaudeau C, Waslylyk B, et al. The multifaceted role of human Dickkopf-3 (DKK-3) in development, immune modulation and cancer [J]. *Cells*, 2023, 13 (1) : 75. DOI: 10.3390/cells13010075.
- [8] Caffo M, Fusco R, Siracusa R, et al. Molecular investigation of DKK3 in cerebral ischemic/reperfusion injury [J]. *Biomedicines*, 2023, 11 (3) : 815. DOI:10.3390/biomedicines11030815.
- [9] 任艳萍,金丽,李晓莉.血清 AXL/Cx43 水平在急性缺血性脑卒中严重程度、出血性转化和预后中的作用研究 [J].国际检验医学杂志, 2025, 46 (2) : 215-220. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.02.017.
- [10] 胡明洁,张凤英,刘慧影.超敏 cTnT 与血栓-炎性反应因子的相关性及其对急性缺血性脑卒中神经功能结局的预测价值 [J].新医学, 2021, 52 (3) : 203-207. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2021.03.010.
- [11] 陈慧昱,鄂盈,任鲜卉,等. 急性缺血性脑卒中患者血清 TSG-6、ABCA1 预测溶栓后出血转化的价值及与短期预后的关系 [J]. 疑难病杂志, 2024, 23 (9) : 1037-1042. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.003.
- [12] 中国卒中学会,《中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南 2024》编写组,王拥军.中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南 2024 [J].中国卒中杂志, 2024, 19 (12) : 1460-1478. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2024.12.014.
- [13] Makharia A, Agarwal A, Garg D, et al. The pitfalls of NIHSS: Time for a new clinical acute stroke severity scoring system in the emergency [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2024, 27 (1) : 15-18. DOI: 10.4103/aian.aian_842_23.
- [14] 田雪勤,王嘉浩,季林铃,等.血浆细胞周期依赖性激酶 9 水平与急性大动脉粥样硬化型脑梗死病情进展及预后的相关性研究 [J]. 实用临床医药杂志, 2025, 29 (1) : 6-12. DOI: 10.7619/jcmp.20243593.
- [15] Qin C, Yang S, Chu YH, et al. Signaling pathways involved in ischemic stroke: Molecular mechanisms and therapeutic interventions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7 (1) : 278. DOI:10.1038/s41392-022-01129-1.
- [16] Reshetnikov VV, Bondar NP. The role of stress-induced changes of Homer1 expression in stress susceptibility [J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2021, 86 (6) : 613-626. DOI:10.1134/S0006297921060018.
- [17] Fei X, Dou YN, Wang L, et al. Homer1 promotes the conversion of A1 astrocytes to A2 astrocytes and improves the recovery of transgenic mice after intracerebral hemorrhage [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19 (1) : 67. DOI:10.1186/s12974-022-02428-8.
- [18] 王远,段发亮,罗明,等.外泌体 Homer 1a 对氧糖剥夺诱导的 PC12 细胞损伤的保护作用及机制 [J].中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24 (1) : 87-91. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2022.01.023.
- [19] 石子璇,饶维,姬广辉,等.Npas4 在小鼠原代神经元体外氧糖剥夺/复氧损伤中的保护作用及其可能机制 [J].中国病理生理杂志, 2021, 37 (8) : 1409-1414. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2021.08.009.
- [20] Fei X, Wang L, Dou YN, et al. Extracellular vesicle encapsulated Homer1a as novel nanotherapeutics against intracerebral hemorrhage in a mouse model [J]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21 (1) : 85. DOI: 10.1186/s12974-024-03088-6.
- [21] Lv W, Zhang Q, Li Y, et al. Homer1 ameliorates ischemic stroke by inhibiting necroptosis-induced neuronal damage and neuroinflammation [J]. *Inflamm Res*, 2024, 73 (1) : 131-144. DOI: 10.1007/s00011-023-01824-x.
- [22] Xu Y, Nowrangi D, Liang H, et al. DKK3 attenuates JNK and AP-1 induced inflammation via Kremen-1 and DVL-1 in mice following intracerebral hemorrhage [J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17 (1) : 130. DOI:10.1186/s12974-020-01794-5.
- [23] Zhang LQ, Gao SJ, Sun J, et al. DKK3 ameliorates neuropathic pain via inhibiting ASK-1/JNK/p-38-mediated microglia polarization and neuroinflammation [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19 (1) : 129. DOI:10.1186/s12974-022-02495-x.
- [24] 杨晓佳,江萌,吴敏,等.藏红花素介导 DKK3 调控 GSK-3β/β-catenin 通路对阿尔兹海默症大鼠的认知改善作用 [J].中国临床药理学与治疗学, 2023, 28 (5) : 489-497. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2023.05.002.
- [25] Busceti CL, Di Menna L, Bianchi F, et al. Dickkopf-3 causes neuroprotection by inducing vascular endothelial growth factor [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12:292. DOI:10.3389/fncel.2018.00292.
- [26] Azhdari M, Zur Hause A. Wnt/β-catenin and notch signaling pathways in cardiovascular disease: Mechanisms and therapeutics approaches [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 211 : 107565. DOI: 10.1016/j.phrs.2024.107565.
- [27] Luo Y, Dong W, Yuan L, et al. The role of thrombo-inflammation in ischemic stroke: Focus on the manipulation and clinical application [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62 (2) : 2362-2375. DOI: 10.1007/s12035-024-04397-w.

(收稿日期:2025-05-22)