

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.16.012

急性脑梗死患者血清 NfL、SIRT6 水平及其与
病情严重程度、预后的关系*段新飞¹, 张忠波¹, 李 会², 吕慧艳¹, 秦建宏¹, 贾俊栋¹, 李健斐^{3△}1. 邯郸市中心医院神经内科, 河北邯郸 056002; 2. 河北工程大学附属医院重症医学科,
河北邯郸 056002; 3. 邯郸市中心医院 CT 室, 河北邯郸 056002

摘要:目的 探讨急性脑梗死(ACI)患者血清神经丝轻链(NfL)、沉默调节蛋白 6(SIRT6)水平及其与病情严重程度、预后的关系。方法 选取 2022 年 2 月至 2024 年 2 月在邯郸市中心医院神经内科住院的 153 例 ACI 患者作为 ACI 组, 根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[8]评分分为轻度组 66 例、中度组 48 例、重度组 39 例。选择同期在邯郸市中心医院体检的志愿者 90 例作为对照组。所有 ACI 患者均采用静脉溶栓治疗 3 个月。在患者出院后第 3 个月时通过门诊形式对患者预后情况进行随访, 采用改良 Rankin 量表(mRS)评估 ACI 患者的神经功能恢复状态, 将患者分为预后良好组和预后不良组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有研究对象血清 NfL、SIRT6 水平; 采用 Spearman 相关分析 ACI 患者血清 NfL、SIRT6 水平与病情严重程度的相关性; 采用 Logistic 回归分析 ACI 患者预后不良的影响因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NfL、SIRT6 单项及 2 项联合预测 ACI 患者预后不良的价值。结果 ACI 组血清 NfL 水平明显高于对照组($P<0.05$), 血清 SIRT6 水平明显低于对照组($P<0.05$)。不同严重程度 ACI 患者 NfL 水平为重度组>中度组>轻度组, SIRT6 水平为重度组<中度组<轻度组, 且任意 2 组间比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组患者血清 NfL 水平高于预后良好组($P<0.05$), 血清 SIRT6 水平明显低于预后良好组($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示, ACI 患者血清 NfL 水平与病情严重程度呈正相关($r_s=0.498, P<0.001$), 血清 SIRT6 水平与病情严重程度呈负相关($r_s=-0.501, P<0.001$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 NfL 水平升高是 ACI 患者预后不良的危险因素($P<0.05$), 血清 SIRT6 水平升高是 ACI 患者预后不良的保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示: 血清 NfL、SIRT6 单项及 2 项联合预测 ACI 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.880、0.819、0.918, 2 项联合预测的 AUC 大于 NfL($Z=2.173, P=0.030$)、SIRT6($Z=3.433, P<0.001$)单项预测的 AUC。结论 ACI 患者血清 NfL 水平升高, SIRT6 水平降低, 且 2 项指标均与 ACI 病情严重程度有关, 2 项指标联合预测 ACI 患者预后不良的效能较高。

关键词:急性脑梗死; 病情严重程度; 神经丝轻链; 沉默调节蛋白 6; 预后**中图分类号:**R446.11; R743.33**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2025)16-2225-06Serum NfL and SIRT6 levels in patients with acute cerebral infarction
and their relationship with disease severity and prognosis*DUAN Xinfei¹, ZHANG Zhongbo¹, LI Hui², LYU Huiyan¹, QIN Jianhong¹, JIA Jundong¹, LI Jianfei^{3△}

1. Department of Neurology, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056002, China;

2. Department of Intensive Care Medicine, Affiliated Hospital of Hebei University of
Engineering, Handan, Hebei 056002, China; 3. CT Room, Handan Central

Hospital, Handan, Hebei 056002, China

Abstract: Objective To explore the levels of serum neurofilament light chain (NfL) and silent information regulator 6 (SIRT6) in the patients with acute cerebral infarction (ACI) and their relationship with the severity of the disease and prognosis. **Methods** A total of 153 inpatients with ACI admitted to the neurology department of Handan Central Hospital from February 2022 to February 2024 were selected as the ACI group and divided into the mild group (66 cases), moderate group (48 cases) and severe group (39 cases) based on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score. Ninety volunteers undergoing the physical examination in Handan Central Hospital during the same period were selected as the control group. All ACI patients received the intravenous thrombolysis treatment for 3 months. The prognosis of the patients was fol-

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20231946)。

作者简介:段新飞,女,副主任医师,主要从事脑血管病及神经退行性疾病方向的研究。△ 通信作者, E-mail:xxobpcc@163.com。

lowed up through outpatient visits in 3 months after discharge, and the neurological function recovery status was evaluated by using the modified Rankin scale (mRS). The patients were divided into the good prognosis group and poor prognosis group. Serum NfL and SIRT6 levels in all research subjects were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum NfL and SIRT6 levels with the severity of ACI. Logistic regression was used to analyze the influencing factors of the poor prognosis in ACI patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the values of serum NfL and SIRT6 alone and their combination in predicting the poor prognosis in ACI patients. **Results** The serum NfL level in the ACI group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$), and the serum SIRT6 level was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). The NfL level in ACI patients with different severities was the severe group $>$ moderate group $>$ mild group, and the SIRT6 level was the severe group $<$ moderate group $<$ mild group, moreover, there were statistically significant differences between any two groups ($P < 0.05$). The serum NfL level in the poor prognosis group was higher than that in the good prognosis group ($P < 0.05$), and the serum SIRT6 level was significantly lower than that in the good prognosis group ($P < 0.05$). The Spearman correlation analysis results showed that the serum NfL level in ACI patients was positively correlated with the disease severity ($r_s = 0.498, P < 0.001$), and the serum SIRT6 level was negatively correlated with the disease severity ($r_s = -0.501, P < 0.001$). The multivariate Logistic regression analysis results showed that the elevated serum NfL level was a risk factor for the poor prognosis in ACI patients ($P < 0.05$), and the elevated serum SIRT6 level was a protective factor for the poor prognosis in ACI patients ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum NfL and SIRT6 alone and their combination for predicting the poor prognosis in ACI patients was 0.880, 0.819 and 0.918, respectively. The AUC of the combination of the two was greater than that of NfL ($Z = 2.173, P = 0.030$) and SIRT6 ($Z = 3.433, P < 0.001$) alone. **Conclusion** In ACI patients, the serum NfL level is elevated and the SIRT6 level is decreased, moreover which are related to the severity of ACI. The combination detection of the two indicators has a high efficiency for predicting the poor prognosis in ACI patients.

Key words: acute cerebral infarction; disease severity; neurofilament light chain; silent information regulator 6; prognosis

脑梗死是指由各种原因引起的脑部血流供应障碍,导致局部脑组织因缺血、缺氧而发生坏死,从而造成不可逆的损害。急性脑梗死(ACI)是指因脑部供动脉血流突然中断或减少,导致局部脑组织缺血、缺氧而发生坏死、软化,从而引起一系列急性神经功能缺损症状的疾病。在临床上 ACI 患者根据病情严重程度一般分为轻度、中度和重度,轻症者一般意识清醒,病情危重者会出现意识障碍、四肢瘫痪等症状,甚至导致死亡^[1]。由于神经元的不可再生性,ACI 的残疾率、复发率和病死率较高,其中大约有 75% 的 ACI 患者有不同程度的残疾,给家庭和社会带来沉重负担^[2]。神经丝轻链(NfL)是一种中间丝蛋白,与其他 4 种神经元中间丝蛋白(神经丝重链、神经丝中链、 α -内联蛋白和外周蛋白)共同组成神经丝^[3]。轴突损伤或神经炎症会导致 NfL 释放到细胞外间隙。同时, NfL 水平升高与创伤、血管损伤性脑部疾病相关^[3]。NfL 是脑梗死的一种潜在生物标志物,由于轴突在缺血性损伤中较为脆弱,易受到损害,缺血后轴突会逐渐衰竭,导致 NfL 水平升高^[4]。沉默调节蛋白 6 (SIRT6)可催化自身、PARP1 和 Kap1 以及其他蛋白质的单 ADP 核糖基化,在哺乳动物脑组织中广泛表

达,在皮质和海马区域表达水平最高。SIRT6 起神经保护作用,可防止 DNA 损伤积累和缺血性脑损伤。在大脑中 SIRT6 异常表达会导致学习和记忆障碍、DNA 损伤增加及促进皮质细胞凋亡,部分原因是 Tau 蛋白的过度磷酸化和高乙酰化, SIRT6 还可调控多种与衰老相关的生物过程,如氧化应激、炎症、自噬、基因组稳定性、端粒伸长和葡萄糖稳态^[5]。此外, SIRT6 还在内皮介导的血管舒张功能受损、内皮增殖、炎症和动脉粥样硬化斑块进展等方面发挥作用^[6]。LIBERALE 等^[7]研究发现, SIRT6 表达下调与急性脑缺血小鼠的神经功能状态恶化和病死率升高有关,可能是该疾病的潜在预后预测因子和治疗靶点。因此,本研究通过检测血清 NfL、SIRT6 在 ACI 患者中的水平,研究其与 ACI 病情严重程度及预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 2 月至 2024 年 2 月在邯郸市中心医院神经内科住院的 153 例 ACI 患者(ACI 组)作为研究对象。纳入标准:(1)所有患者符合 ACI 的诊断标准^[8];(2)由脑部常规磁共振成像(MRI)证实为缺血性病变,存在持续超过 24 h 的神经

功能缺损。排除标准:(1)患有短暂性脑缺血发作或后循环脑梗死;(2)存在因其他原因导致的痴呆、精神疾病、昏迷、失语、认知障碍和严重的神经功能损伤;(3)患有自身免疫性疾病、感染和血液系统疾病;(4)患有严重肝病、肾病、甲状腺疾病或心力衰竭。入院时 ACI 患者根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[9]评分进行分组,轻度组 66 例(NIHSS 评分<4 分),中度组 48 例(4 分≤NIHSS 评分≤15 分),重度组 39 例(NIHSS 评分>15 分)。另外选择同期在邯郸市中心医院体检的 90 例志愿者作为对照组。对照组排除标准:(1)近 3 个月内出现急性脑血

管事件,如脑梗死、脑出血;(2)有严重的慢性疾病,如心力衰竭[美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级Ⅲ~Ⅳ级]、慢性阻塞性肺疾病、肝肾功能不全等;(3)患有神经系统疾病,如阿尔茨海默病、帕金森病等;(4)近 3 个月内有急性炎症或感染性疾病、重大手术或创伤史;(5)长期使用可能影响神经功能或炎症反应的药物,如糖皮质激素、免疫抑制剂等;(6)患恶性肿瘤。2 组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经邯郸市中心医院医学伦理委员会批准(2022-01008),所有患者或家属均知晓研究内容并同意签署知情同意书。

表 1 2 组一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	有饮酒史 [<i>n</i> (%)]	有吸烟史 [<i>n</i> (%)]	合并高血压 [<i>n</i> (%)]	合并糖尿病 [<i>n</i> (%)]	合并高脂血症 [<i>n</i> (%)]	合并冠心病 [<i>n</i> (%)]
对照组	90	62.38±6.96	49/41	19(21.11)	20(22.22)	17(18.89)	15(16.67)	12(13.33)	4(4.44)
ACI 组	153	63.29±7.11	80/73	42(27.45)	36(23.53)	32(20.92)	39(25.49)	30(19.61)	13(8.50)
<i>t</i> / χ^2		0.971	0.106	1.211	0.055	0.145	2.553	1.56	1.43
<i>P</i>		0.333	0.745	0.271	0.815	0.704	0.11	0.212	0.232

1.2 方法

1.2.1 标本采集和检测 ACI 组入院后 24 h 内、对照组于体检当日采集静脉血 3 mL,离心提取血清,置于一80 ℃环境中保存待测。采用人 NfL 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(滁州仕诺达生物科技有限公司,货号:SND-H1964)检测血清 NfL 水平;采用人 SIRT6 ELISA 试剂盒(武汉菲恩生物科技有限公司,货号:EH2117)检测血清 SIRT6 水平。

1.2.2 治疗和预后评估 所有 ACI 患者均采用静脉溶栓治疗,阿替普酶 0.9 mg/kg,总剂量<90 mg,其中 10%静脉推注 60 s,90%静脉滴注 1 h,治疗 3 个月。在患者出院后第 3 个月时通过门诊形式对患者预后情况进行随访,采用改良 Rankin 量表(mRS)^[10]评估 ACI 患者的神经功能恢复状态,将患者分为预后良好组和预后不良组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 25.0 软件进行数据处理。呈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,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 相关分析 ACI 患者血清 NfL、SIRT6 水平与病情严重程度的相关性;采用单因素、多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者预后不良的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NfL、SIRT6 单项及 2 项联合预测 ACI 患者预后不良的价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ACI 组和对照组血清 NfL、SIRT6 水平比较

ACI 组血清 NfL 水平明显高于对照组($P<0.05$),血清 SIRT6 水平明显低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 ACI 组和对照组血清 NfL、SIRT6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NfL(pg/mL)	SIRT6(ng/mL)
对照组	90	1.46±0.45	27.15±3.89
ACI 组	153	3.92±1.01	12.58±2.54
<i>t</i>		-21.852	35.294
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同严重程度 ACI 患者血清 NfL、SIRT6 水平比较 不同严重程度 ACI 患者 NfL 水平为重度组>中度组>轻度组,SIRT6 水平为重度组<中度组<轻度组,且任意 2 组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同严重程度 ACI 患者血清 NfL、SIRT6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NfL(pg/mL)	SIRT6(ng/mL)
轻度组	66	2.63±0.77	16.49±3.96
中度组	48	4.12±1.02 ^a	10.70±2.54 ^a
重度组	39	5.86±1.48 ^{ab}	8.28±2.13 ^{ab}
<i>F</i>		113.608	95.311
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与轻度组相比,^a $P<0.05$;与中度组相比,^b $P<0.05$ 。

2.3 不同预后 ACI 患者血清 NfL、SIRT6 水平比较 随访期间无失访病例。经随访,出院后 3 个月,ACI 患者中预后良好 107 例(预后良好组),预后不良 46 例(预后不良组)。预后不良组患者血清 NfL 水平

高于预后良好组($P<0.05$),血清 SIRT6 水平明显低于预后良好组($P<0.05$)。见表 4。

2.4 ACI 患者血清 NfL、SIRT6 水平与病情严重程度相关性分析 Spearman 相关分析结果显示,ACI 患者血清 NfL 水平与病情严重程度呈正相关($r_s=0.498,P<0.001$),血清 SIRT6 水平与病情严重程度呈负相关($r_s=-0.501,P<0.001$)。

2.5 ACI 患者预后的影响因素 以 ACI 患者预后情况为因变量(预后良好=0,预后不良=1),自变量及赋值见表 5,进行单因素、多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 NfL 水平升高是 ACI 患者预后不良的危险因素($P<0.05$),血清 SIRT6 水平升高是 ACI 患者预后不良的保护因素($P<0.05$)。见表 5。

2.6 血清 NfL、SIRT6 单项及 2 项联合对 ACI 患者预后不良的预测价值 以 ACI 患者预后为状态变量

(预后良好=0,预后不良=1),以血清 NfL、SIRT6 单项及 2 项联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示:血清 NfL、SIRT6 单项及 2 项联合预测 ACI 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.880、0.819、0.918,2 项联合预测的 AUC 大于 NfL($Z=2.173,P=0.030$)、SIRT6($Z=3.433,P<0.001$)单项预测的 AUC。见表 6 和图 1。

表 4 不同预后 ACI 患者血清 NfL、SIRT6 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	NfL(pg/mL)	SIRT6(ng/mL)
预后良好组	107	3.18±1.14	14.26±4.47
预后不良组	46	5.64±1.50	8.67±2.40
<i>t</i>		-11.090	7.991
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 5 Logistic 回归分析 ACI 患者预后不良的影响因素

因素	赋值	单因素分析						多因素分析					
		β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI	β	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
年龄	实测值	0.192	0.135	2.028	0.154	1.212	0.930~1.579						
性别	男=0,女=1	0.325	0.236	1.896	0.169	1.384	0.871~2.198						
饮酒史	无=0,有=1	0.259	0.155	2.782	0.095	1.295	0.956~1.755						
吸烟史	无=0,有=1	0.275	0.183	2.252	0.133	1.316	0.919~1.884						
高血压	无=0,有=1	0.32	0.265	1.457	0.227	1.377	0.819~2.315						
糖尿病	无=0,有=1	0.262	0.163	2.576	0.109	1.299	0.944~1.788						
高脂血症	无=0,有=1	0.334	0.215	2.408	0.121	1.396	0.916~2.128						
冠心病	无=0,有=1	0.321	0.186	2.985	0.084	1.379	0.958~1.986						
NfL	实测值	0.578	0.154	14.074	<0.001	1.782	1.318~2.410	0.447	0.135	10.944	<0.001	1.563	1.200~2.036
SIRT6	实测值	-0.397	0.106	14.062	<0.001	0.672	0.546~0.827	-1.224	0.071	297.283	<0.001	0.294	0.256~0.338

表 6 血清 NfL、SIRT6 单项及 2 项联合对 ACI 患者预后不良的预测价值

项目	AUC	最佳截断值	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
NfL	0.880	4.24 pg/mL	0.818~0.927	80.43	79.44	0.599	<0.05
SIRT6	0.819	10.94 ng/mL	0.749~0.877	78.26	73.83	0.521	<0.05
2 项联合	0.918	—	0.863~0.956	89.13	80.37	0.695	<0.05

注:—表示无数据。

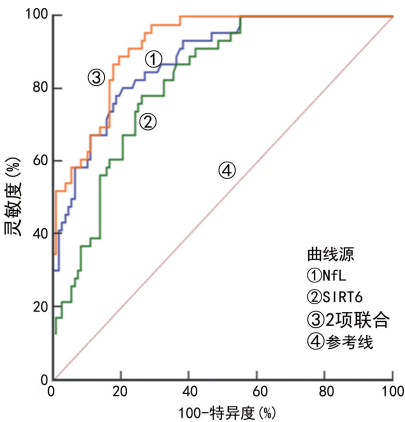


图 1 血清 NfL、SIRT6 单项及 2 项联合预测 ACI 患者预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

ACI是由多种病因导致局部脑血流突然中断所致的一类缺血性脑血管病,多发生于中老年人群。ACI患者通常会 出现不同程度的头晕、言语不清、麻木等症 状^[11]。有研究表明,ACI 最常见的原因是动脉粥样硬化,当动脉粥样硬化导致脑缺血或缺氧时,会引起一系列局部炎症反应,导致脑组织损伤。ACI 患者 1 年内的病死率或致残率很高,严重危害人们健康^[12]。从 ACI 的发生、发展过程来看,血管内皮细胞和血管平滑肌细胞的生物学功能变化以及细胞炎症反应增强会促进 ACI 的发生。ACI 发生后,受损脑组织中的小胶质细胞被激活,促进促炎性细胞因子的分泌,进而加重神经损伤,导致预后不良。因此,ACI 的

诊疗关键在于早期发现、治疗和预防^[1]。随着医疗技术的发展,ACI 患者的生存预期已大大提升,但仍是人类健康的一大威胁^[13]。因此,寻找更为适用、敏感的生物标志物用于评价 ACI 的病情严重程度和预后至关重要。

低水平的 NfL 以年龄依赖性方式从轴突中持续释放,而造成轴突损伤的多种中枢神经系统(CNS)疾病会导致 NfL 水平升高,且与轴突损伤程度呈正比。因此,NfL 是成人神经系统疾病患者 CNS 损伤的敏感标志物^[14]。NfL 可以在血液中被有效检测出来,使其成为在疾病早期评估脑部病变的一种前景广阔且易于获得的生物标志物。高水平的 NfL 与患有潜在神经系统疾病的成年人的灰质体积减少有关^[15]。近来有研究发现,在急性脑损伤后患者血浆中 NfL 水平升高,且与损伤的严重程度相关,而脑卒中后急性期血液 NfL 水平较高也预示着不良结局,可用于评估创伤性脑损伤的发生、进展以及预后^[16]。此外,血清 NfL 也用于评估脑卒中后晚期的功能改善^[16]。BRENNER 等^[17]研究发现,血清 NfL 水平升高可反映抗 NMDA 受体脑炎中的神经轴突损伤,检测血清 NfL 水平有助于识别活动性疾病和监测康复情况。EGLE 等^[18]研究发现,血清 NfL 水平在脑梗死、遗传性和散发性小血管疾病中升高,并与脑梗死患者的严重程度和白质病灶体积(WMLV)相关,可预测不良临床结果。因此,血液 NfL 水平也可反映由急性和进行性脑血管事件引起的神经轴突损伤。此外,脑脊液中 NfL 水平与 WMLV 呈正相关,NfL(血液或脑脊液中)可捕获皮质下大口径轴突变性,血浆 NfL 水平与相应的脑脊液 NfL 水平密切相关,检测 NfL 水平在神经认知和脑血管疾病方面具有重要的临床效用^[18]。本研究结果显示,ACI 组患者血清 NfL 水平显著高于对照组,且随着病情的加重 NfL 水平逐渐升高,表明血清 NfL 水平升高可能促进 ACI 的发展。这主要是由于在脑缺血或缺氧前期,轴突脱髓鞘会导致能量利用效率低下、线粒体功能障碍和氧化应激积累,这些改变会增加轴突断裂,致使神经元无法维持正常的跨膜离子梯度和平衡,对神经系统造成了严重伤害。由于细胞坏死,部分脑组织(核心区)的神经元受到不可逆的损伤,致使脑脊液中 NfL 水平升高,且随着缺血或缺氧时间的延长,神经细胞损伤加重,坏死细胞数量增加,病变脑组织坏死液化后释放到外周血中,导致血清中 pNfL 水平升高^[19]。另外,本研究对患者预后随访结果显示,预后不良组患者血清 NfL 水平显著高于预后良好组,NfL 水平升高是 ACI 患者预后不良的危险因素,表明血清 NfL 水平与 ACI 患者预后不良存在一定的关系。由于 ACI 时缺氧和营养缺乏导致轴突膜破裂,对 CNS 造成损害,星形胶质细胞从正常的静止状态转变为反应性星形胶质细胞,致使胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和 S100B 水平升高^[3],从而使

NfL 水平升高,导致 ACI 患者预后不良。此外,鉴于 NfL 与病情严重程度、预后有相关,推测 NfL 是一种有前途的候选生物标志物,可以在临床上应用。

SIRT6 是 NAD 依赖性脱乙酰酶 sirtuin 家族的成员,具有去乙酰化酶、单-ADP-核糖基转移酶和长脂肪脱酰酶的功能,并参与从早期 DNA 损伤修复到疾病进展的多种细胞信号通路。SIRT6 活性失调会导致许多疾病的发生和发展,包括脑损伤、脊髓损伤、心血管疾病及各种退行性、代谢性或炎症性疾病。GUO 等^[6]研究发现,在多种组织来源的细胞中,SIRT6 通过多种途径调节氧化应激和炎症,尤其是 NRF2、核因子(NF)- κ B 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 信号通路,SIRT6 在 TNF- α /NF- κ B 信号轴中充当介质,以维持适当的反应强度,在一定程度上对维持机体平衡非常重要。HE 等^[20]研究发现,SIRT6 是大脑中线粒体活动的中心调节因子,在大脑中高度表达,其表达降低会导致线粒体缺陷,线粒体相关基因整体下调,代谢物含量发生显著变化,与脑梗死时高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)等炎症因子的生成增加有关。SIRT6 激活剂通过激活 SIRT6 对脑缺血/再灌注损伤发挥良好的抗神经炎症和神经保护作用。ZOU 等^[21]研究发现,SIRT6 水平随坐骨神经损伤中巨噬细胞的浸润而显著上调,抑制 SIRT6 可通过抑制巨噬细胞迁移、吞噬和 M2 型极化,进而损伤周围神经的修复过程,因此,SIRT6 可作为周围神经损伤的有利治疗靶点。CHENG 等^[22]研究发现,SIRT6 可以通过下调 NF- κ B 表达来减轻炎症反应,从而减少脑组织损伤来提高神经元存活率,并增加新生神经元的产生来增加海马神经发生,而不会影响非小细胞干细胞池和胶质细胞的生成,在脑出血中发挥神经保护作用。SONG 等^[23]研究发现,SIRT6 上调可通过下调硫氧还蛋白相互作用蛋白抑制小胶质细胞活化并增强脑缺血中的血管生成,进而减轻脑缺血再灌注诱导的损伤。本研究结果显示,ACI 患者血清 SIRT6 水平低于对照组,且随病情严重程度加重而降低。血清 SIRT6 水平降低可能是由于巨噬细胞迁移、吞噬和 M2 型极化受到抑制,同时通过激活 TNF- α 、NF- κ B 表达增加巨噬细胞的 M1 型极化^[20],抑制蛋白激酶 B(AKT)途径,促进炎症发生,加快细胞凋亡,致使 ACI 病情加重,抑制 SIRT6 分泌。进一步研究发现,预后不良组血清 SIRT6 水平低于预后良好组,其水平升高是 ACI 患者预后不良的保护因素。SIRT6 水平升高促使巨噬细胞中的 M1 型转变为 M2 型,减少活性氧产生,防止膜电位受损,抑制细胞凋亡和血脑屏障损伤,从而提高 ACI 患者生存率和降低神经功能缺损。此外,本研究分析了血清 NfL、SIRT6 预测 ACI 患者预后不良的效能,结果显示 2 项联合预测 ACI 患者预后不良的 AUC 大于单项预测的 AUC。因此,临床上可将 2 项联合联测的结果用于评估 ACI 患者预后不良。

综上所述,ACI 患者血清 NfL 水平升高,SIRT6 水平降低,且与 ACI 病情严重程度有关,2 项联合预测 ACI 患者预后不良的效能较高。

参考文献

[1] DU W, FAN L, DU J. Neuroinflammation-associated miR-106a-5p serves as a biomarker for the diagnosis and prognosis of acute cerebral infarction[J]. BMC Neurol, 2023, 23(1):248.

[2] XU M, HE X Y, HUANG P. The value of combined detection of d-dimer and CD62p in judging the severity of acute cerebral infarction and short-term prognosis[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021:6620311.

[3] PEKNY M, WILHELMSSON U, STOKOWSKA A, et al. Neurofilament light chain (NfL) in blood: a biomarker predicting unfavourable outcome in the acute phase and improvement in the late phase after stroke[J]. Cells, 2021, 10(6):1537.

[4] SANCHEZ J D, MARTIROSIAN R A, MUN K T, et al. Temporal patterning of neurofilament light as a blood-based biomarker for stroke: a systematic review and Meta-analysis[J]. Front Neurol, 2022, 13(1):841898.

[5] LI X K, LIU L, LI T, et al. SIRT6 in senescence and aging-related cardiovascular diseases[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9:641315.

[6] GUO Z, LI P, GE J, et al. SIRT6 in aging, metabolism, inflammation and cardiovascular diseases[J]. Aging Dis, 2022, 13(6):1787-1822.

[7] LIBERALE L, MINISTRINI S, ARNOLD M, et al. Serum circulating sirtuin 6 as a novel predictor of mortality after acute ischemic stroke[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):20513.

[8] 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.

[9] CHALOS V, VAN DER ENDE N A M, LINGSMA H F, et al. National institutes of health stroke scale: an alternative primary outcome measure for trials of acute treatment for ischemic stroke[J]. Stroke, 2020, 51(1):282-290.

[10] QUINN T J, DAWSON J, WALTERS M R, et al. Reliability of the modified Rankin Scale: a systematic review[J]. Stroke, 2009, 40(10):3393-3395.

[11] LI G, HAN C, XIA X, et al. Relationship of uric acid, C-reactive protein, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with acute cerebral infarction[J]. Rev Assoc Med Bras (1992), 2021, 67(11):1639-1643.

[12] SONG X D, LI S X, ZHU M. Plasma miR-409-3p pro-

motes acute cerebral infarction via suppressing CTRP3[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37(4):324-333.

[13] LING Y, JIANG C, XIAO Z, et al. Serum adenosine deaminase activity and acute cerebral infarction: a retrospective case-control study based on 7913 participants[J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(21):8719-8728.

[14] CHEKROUNI N, VAN S T, BROUWER M C, et al. CSF neurofilament light chain concentrations predict outcome in bacterial meningitis[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2021, 9(1):e1123.

[15] VAN DER PLAS E, LULLMANN O, HOPKINS L, et al. Associations between neurofilament light-chain protein, brain structure, and chronic kidney disease[J]. Pediatr Res, 2022, 91(7):1735-1740.

[16] STOKOWSKA A, BUNKETORP KÄLL L, BLOMSTRAND C, et al. Plasma neurofilament light chain levels predict improvement in late phase after stroke[J]. Eur J Neurol, 2021, 28(7):2218-2228.

[17] BRENNER J, MARIOTTO S, BASTIAANSEN A E, et al. Predictive value of serum neurofilament light chain levels in anti-NMDA receptor encephalitis[J]. Neurology, 2023, 100(21):e2204-e2213.

[18] EGLE M, LOUBIERE L, MACESKI A, et al. Neurofilament light chain predicts future dementia risk in cerebral small vessel disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92(6):582-589.

[19] WU J, WU D, LIANG Y, et al. Plasma neurofilament light chain: a biomarker predicting severity in patients with acute ischemic stroke[J]. Medicine (Baltimore), 2022, 101(26):e29692.

[20] HE T, SHANG J, GAO C, et al. A novel SIRT6 activator ameliorates neuroinflammation and ischemic brain injury via EZH2/FOXO1 axis[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(3):708-726.

[21] ZOU Y, ZHANG J, XU J, et al. SIRT6 inhibition delays peripheral nerve recovery by suppressing migration, phagocytosis and M2-polarization of macrophages[J]. Cell Biosci, 2021, 11(1):210.

[22] CHENG J, FAN Y Q, ZHANG W F, et al. Overexpressing SIRT6 can attenuate the injury of intracerebral hemorrhage by down-regulating NF-κB[J]. Neuromolecular Med, 2023, 25(1):53-63.

[23] SONG M Y, YI F, XIAO H, et al. Energy restriction induced SIRT6 inhibits microglia activation and promotes angiogenesis in cerebral ischemia via transcriptional inhibition of TXNIP[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(5):449.