

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.22.019

血清 CX3CL1、HDAC4 水平与 ACI 患者静脉溶栓后预后的关系

马丽峰,吴晓玉,郝新宇[△]

天津市北辰医院神经内科,天津 300400

摘要:**目的** 分析血清 C-X3-C 基序趋化因子配体 1(CX3CL1)、组蛋白去乙酰化酶 4(HDAC4)水平与急性脑梗死(ACI)患者静脉溶栓预后的关系。**方法** 选择 2022 年 4 月至 2024 年 5 月在该院进行静脉溶栓的 161 例 ACI 患者作为研究对象,根据入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分判断患者病情,将患者分为重度组、中度组、轻度组。随访 90 d,根通过改良 Rankin 量表评估患者预后将其分为预后良好组、预后不良组。比较不同病情严重程度患者血清 HDAC4、CX3CL1 水平;采用 Spearman 相关分析血清 HDAC4、CX3CL1 水平与 ACI 患者病情严重程度的相关性;比较预后良好组与预后不良组的临床资料,通过多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者静脉溶栓后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 HDAC4、CX3CL1 单项及联合对 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的预测价值。**结果** 重度组 23 例、中度组 51 例、轻度组 87 例。重度组血清 HDAC4 水平低于中度组、轻度组($P<0.017$),中度组血清 HDAC4 水平低于轻度组($P<0.017$);重度组血清 CX3CL1 水平高于中度组、轻度组($P<0.017$),中度组血清 CX3CL1 水平高于轻度组($P<0.017$)。血清 HDAC4 水平与 ACI 患者病情严重程度呈负相关($r_s=-0.525, P=0.004$),血清 CX3CL1 水平与 ACI 患者病情严重程度呈正相关($r_s=0.591, P=0.001$)。预后不良组血清 HDAC4 水平低于预后良好组($P<0.05$),预后不良组血清 CX3CL1 水平、入院时 NIHSS 评分均高于预后良好组($P<0.05$),年龄大于预后良好组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,年龄大、入院时 NIHSS 评分高、血清 CX3CL1 水平升高均为 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的独立危险因素($P<0.05$),血清 HDAC4 水平升高为 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的独立保护因素($P<0.05$)。在校正年龄、入院时 NIHSS 评分后,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 CX3CL1 水平升高仍为 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的独立危险因素($P<0.05$),血清 HDAC4 水平升高仍为 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的独立保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 HDAC4、CX3CL1 单项及联合预测 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.796、0.799、0.907,2 项联合预测的 AUC 大于 HDAC4($Z=2.126, P=0.031$)、CX3CL1($Z=2.796, P=0.024$)单项预测的 AUC。**结论** 血清 CX3CL1、HDAC4 水平与 ACI 患者病情严重程度密切相关,二者可用于评估 ACI 患者静脉溶栓预后,且二者联合具有更高的预测价值。

关键词:C-X3-C 基序趋化因子配体 1; 组蛋白去乙酰化酶 4; 急性脑梗死; 静脉溶栓; 预后; 影响因素; 预测价值

中图法分类号:R743.3;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)22-3129-07

Relationship between serum CX3CL1 and HDAC4 levels with prognosis after intravenous thrombolysis in patients with ACI

MA Lifeng, WU Xiaoyu, HAO Xinyu[△]

Department of Neurology, Tianjin Municipal Beichen Hospital, Tianjin 300400, China

Abstract:**Objective** To analyze the relationship between the serum C-X3-C motif chemokine ligand 1 (CX3CL1) and histone deacetylase 4 (HDAC4) levels with the prognosis after intravenous thrombolysis in the patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 161 ACI patients who underwent intravenous thrombolysis in this hospital from April 2022 to May 2024 were selected as the research subjects. The patient's condition at admission was judged by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score. The patients were divided into the severe group, moderate group and mild group. The patients were followed up for 90 d. Their prognosis was evaluated by the modified Rankin Scale. The patients were divided into the good prognosis group and poor prognosis group. The serum HDAC4 and CX3CL1 levels were compared among the patients with different disease conditions. The Spearman correlation was used to analyze the correla-

作者简介:马丽峰,女,主治医师,主要从事脑血管病方向的研究。[△] 通信作者,E-mail:lily-hxxy@163.com。

引用格式:马丽峰,吴晓玉,郝新宇.血清 CX3CL1、HDAC4 水平与 ACI 患者静脉溶栓后预后的关系[J]. 检验医学与临床,2025,22(22):3129-

tion between the serum HDAC4 and CX3CL1 levels with the severity in ACI patients. The clinical data were compared between the good prognosis group and poor prognosis group, and the influencing factors of the poor prognosis after intravenous thrombolysis in ACI patients were analyzed by the multivariate Logistic regression. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum HDAC4 and CX3CL1 alone and their combination for poor prognosis after intravenous thrombolysis in ACI patients. **Results** There were 23 cases in the severe group, 51 cases in the moderate group and 87 cases in the mild group. The serum HDAC4 level in the severe group was lower than that in the moderate group and mild group ($P<0.017$), and the serum HDAC4 level in the moderate group was lower than that in the mild group ($P<0.017$). The serum CX3CL1 level in the severe group was higher than that in the moderate group and mild group ($P<0.017$), and the serum CX3CL1 level in the moderate group was higher than that in the mild group ($P<0.017$). The serum HDAC4 level was negatively correlated with the severity of ACI ($r_s=-0.525, P=0.004$), and the serum CX3CL1 level was positively correlated with the severity of ACI ($r_s=0.591, P=0.001$). The serum HDAC4 level in the poor prognosis group was lower than that in the good prognosis group ($P<0.05$), and the serum CX3CL1 level and NIHSS score at admission in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P<0.05$), and the age in the poor prognosis group was greater than that in the good prognosis group ($P<0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that older age, higher NIHSS score at admission and elevated serum CX3CL1 level were the independent risk factors for poor prognosis after intravenous thrombolysis in ACI patients ($P<0.05$), while the elevated serum HDAC4 level was an independent protective factor after intravenous thrombolysis in ACI patients ($P<0.05$). After adjusting the age and NIHSS score at admission, the results of multivariate Logistic regression analysis showed that the elevated serum CX3CL1 level was still an independent risk factor for the poor prognosis after intravenous thrombolysis in ACI patients ($P<0.05$), and the elevated serum HDAC4 level was still an independent protective factor ($P<0.05$). The ROC curve analysis results showed that the areas under the curves (AUCs) of serum HDAC4, CX3CL1 alone and their combination for predicting the poor prognosis after intravenous thrombolysis in ACI patients were 0.796, 0.799 and 0.907, respectively. The AUC of the two items combination prediction was greater than that of CX3CL1 ($Z=2.796, P=0.024$) and HDAC4 ($Z=2.126, P=0.031$) alone. **Conclusion** The serum CX3CL1 and HDAC4 levels are closely correlated to the severity of ACI patients and could be used to evaluate the prognosis after intravenous thrombolysis in ACI patients, moreover the combination of the two has higher predictive value.

Key words: C-X3-C motif chemokine ligand 1; histone deacetylase 4; acute cerebral infarction; intravenous thrombolysis; prognosis; influencing factors; predictive value

根据弗若斯特沙利文的数据,我国急性脑梗死(ACI)的发病人数从 2017 年的 323.2 万人增加到 2022 年的 395.0 万人,复合年增长率为 4.1%,预计到 2028 年将增加至 529.2 万人,其病死率也在逐年增加^[1]。目前,静脉溶栓仍然是发病 4.5 h 内的 ACI 患者首选治疗方案,然而其存在一定的不足之处,如对大血管闭塞患者的再通率不高、时间窗有限等,且短期预后不良风险仍然较高^[2-3]。早期评估 ACI 患者静脉溶栓后预后不良风险对于临床制订有效的干预措施及改善预后意义重大。已有研究证实,动脉粥样硬化与 ACI 的发生、发展关系密切^[4]。有研究指出, C-X3-C 基序趋化因子配体 1(CX3CL1)可与 C-X3-C 基序趋化因子受体 1(CX3CR1)结合,通过炎症反应等过程加速动脉粥样硬化进展^[5]。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)4 属于 HDAC 重要家族成员,在骨骼肌、大脑等组织中水平异常升高,与心肌纤维化及心肌组

织重构关系密切^[6]。目前,国内有关血清 CX3CL1、HDAC4 水平与 ACI 患者关系的报道较少,鉴于此,本研究选取本院收治的 161 例 ACI 患者作为研究对象,分析血清 CX3CL1、HDAC4 水平与 ACI 患者静脉溶栓预后的关系,并探讨二者联合对患者预后不良的预测价值,以期 ACI 患者静脉溶栓预后评估提供一定的参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2022 年 4 月至 2024 年 5 月在本院进行静脉溶栓治疗的 161 例 ACI 患者为研究对象。纳入标准:(1)符合 ACI 的诊断标准^[7];(2)均接受静脉溶栓治疗;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)发病时间 < 4.5 h。排除标准:(1)近 4 周内尿路或胃肠道出血史;(2)近 4 周内口服抗凝剂;(3)患脑血管畸形、蛛网膜下腔出血;(4)患精神免疫性疾病;(5)存在静脉溶栓禁忌证;(6)患自身免疫性疾病;(7)合并恶性肿瘤;

(8)存在颅内感染;(9)合并血液系统疾病。本研究经本院医学伦理委员会批准[临床项目审批件(2022)伦审第(0325)号]。所有患者或其家属对本研究均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 入院后,所有研究对象均接受常规治疗,如纠正电解质紊乱、吸氧、抗血小板聚集、降低颅内压等。给予 0.9 mg/kg 阿替普酶(批准文号:国药准字 SJ20160055;生产企业:德国 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 公司;规格:50 mg/支),10 s 内静脉注射总剂量的 10%,接着静脉泵注总剂量的 90%,时间为 1 h。静脉溶栓后 24 h 禁止使用阿司匹林与氯吡格雷。

1.2.2 血清 CX3CL1、HDAC4 水平检测 采集所有患者入院时静脉血 4 mL,以 3 500 r/min(离心半径 13.5 cm)离心 15 min,分离血清。血清 CX3CL1(试剂盒购自武汉赛培生物科技有限公司,货号:SP10263)、HDAC4(试剂盒购自上海酶澳科技有限公司,货号:P34438R)水平均通过酶联免疫吸附试验进行检测。

1.2.3 预后评估 静脉溶栓后随访 90 d,优先到院随访,若行动不便,则采用电话随访或视频随访,量表的评估可由家属协助完成。通过改良 Rankin 量表(mRS)评估患者预后,其中 mRS 评分<3 分记为预后良好(轻微症状,无明显功能障碍),mRS 评分≥3 分记为预后不良(患者日常生活能力显著受损,需依赖他人照护,出现严重残疾或死亡,当患者在随访期内死亡时 mRS 评分统一判定为 6 分)^[8]。预后良好的患者归为预后良好组,预后不良患者归为预后不良组。

1.2.4 基线资料收集及病情严重程度分组 收集所有患者性别、年龄、饮酒史、发病至溶栓时间、合并症、体质量指数(BMI)、梗死部位、吸烟史、急性缺血性脑卒中试验(TOAST)分型、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、入院时部分实验室指标[甘油三酯、血小板计数、总胆固醇、白细胞计数、淋巴细胞计数、高密度脂蛋白胆固醇、中性粒细胞计数、低密度脂蛋白胆固醇、血红蛋白]水平等;同时收集静脉溶栓后至随访 90 d 期间的后续治疗资料。根据入院时 NIHSS 评分判断患者病情,将患者分为重度组(NIHSS 评分 16~42 分)、中度组(入院时 NIHSS 评分 5~15 分)、轻度组(入院时 NIHSS 评分 1~4 分)^[9]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件分析研究数据。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,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,采用 Bonferroni 方法对检验水准 $\alpha=0.05$ 校正后进行两两比较;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 相关分析血清 HDAC4、CX3CL1 水平与 ACI 患者病情严重程度的相关性;通过多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者静脉溶栓后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 HDAC4、CX3CL1 单项及联合对 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的预测价值,曲线下面积(AUC)的比较采用 DeLong 检验。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻度组、中重组和重度组血清 HDAC4、CX3CL1 水平比较 重度组 23 例、中度组 51 例、轻度组 87 例。采用 Bonferroni 方法对检验水准 $\alpha=0.05$ 校正($\alpha'=0.017$)。重度组血清 HDAC4 水平低于中度组、轻度组($P<0.017$),中度组血清 HDAC4 水平低于轻度组($P<0.017$);重度组血清 CX3CL1 水平高于中度组、轻度组($P<0.017$),中度组血清 CX3CL1 水平高于轻度组($P<0.017$)。见表 1。

表 1 轻度组、中重组和重度组血清 HDAC4、CX3CL1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CX3CL1(ng/L)	HDAC4(pg/mL)
轻度组	87	102.87±11.35	37.89±5.94
中度组	51	131.43±14.62 [*]	30.54±4.53 [*]
重度组	23	163.27±18.59 ^{*#}	26.36±3.28 ^{*#}
<i>F</i>		203.301	60.087
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:经 Bonferroni 法校正,两两比较检验水准 $\alpha'=0.017$ 。与轻度组比较,^{*} $P<0.017$;与中度组比较,[#] $P<0.017$ 。

2.2 血清 HDAC4、CX3CL1 水平与 ACI 患者病情严重程度的相关性分析 血清 HDAC4 水平与 ACI 患者病情严重程度呈负相关($r_s=-0.525, P=0.004$),血清 CX3CL1 水平与 ACI 患者病情严重程度呈正相关($r_s=0.591, P=0.001$)。

2.3 预后分析 静脉溶栓后 90 d,161 例 ACI 患者中 43 例患者预后不良(预后不良组)、118 例患者预后良好(预后良好组),预后不良发生率为 26.71%。

2.4 预后良好组与预后不良组临床资料比较 预后不良组血清 HDAC4 水平低于预后良好组($P<0.05$),预后不良组血清 CX3CL1 水平、入院时 NIHSS 评分高于预后良好组($P<0.05$),年龄大于预后良好组($P<0.05$)。见表 2。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的影响因素 以 ACI 患者静脉溶栓后预后情况(预后良好=0,预后不良=1)为因变量,以年龄(原值输入)、入院时 NIHSS 评分(原值输入)、血清 CX3CL1((原值输入))、血清 HDAC4(原值输入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:年龄大、入院时 NIHSS 评分高、血清 CX3CL1 水平升高均为 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的独立危险因素

($P<0.05$),血清 HDAC4 水平升高为 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的独立保护因素($P<0.05$)。见表 3。在校正年龄、入院时 NIHSS 评分后,多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 CX3CL1 水平升高仍为 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的独立危险因素($P<0.05$),血清 HDAC4 水平升高仍为 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的独立保护因素($P<0.05$)。见表 3。

2.6 血清 HDAC4、CX3CL1 单项及联合对 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的预测价值 以 ACI 患者静脉

溶栓后预后情况(预后良好=0,预后不良=1)为状态变量,HDAC4、CX3CL1 单项及联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。根据前面多因素 Logistic 回归分析结果构建 HDAC4、CX3CL1 联合预测的预测模型: $\text{Logit}(P)=-0.215+1.298X_{\text{血清CX3CL1}}-1.387X_{\text{血清HDAC4}}$ 。结果显示,血清 HDAC4、CX3CL1 单项及联合预测 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的 AUC 分别为 0.796、0.799、0.907,2 项联合预测的 AUC 大于 HDAC4($Z=2.126,P=0.031$)、CX3CL1($Z=2.796,P=0.024$)单项预测的 AUC。见表 4 和图 1。

表 2 预后不良组与预后良好组的临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

资料	预后不良组($n=43$)	预后良好组($n=118$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	65.43±8.72	57.10±6.49	6.543	<0.001
性别				
男	26(60.47)	81(68.64)	0.012	0.911
女	17(39.53)	37(31.36)		
有饮酒史	16(37.21)	45(38.14)	0.001	0.915
发病至溶栓时间(h)	3.30±0.37	3.25±0.39	0.729	0.467
合并症				
糖尿病	21(48.84)	47(39.83)	1.048	0.306
房颤	4(9.30)	20(16.95)	1.453	0.228
高血压	23(53.49)	56(47.46)	0.459	0.498
冠心病	6(13.95)	24(20.34)	2.056	0.152
BMI(kg/m ²)	22.43±2.57	22.97±2.21	-1.312	0.191
梗死部位				
皮质	14(32.56)	36(30.51)	0.598	0.897
皮质下	18(41.86)	57(48.31)		
脑干或小脑	8(18.60)	18(15.25)		
其他	3(6.98)	7(5.93)		
有吸烟史	18(41.86)	52(44.07)	0.062	0.803
TOAST 分型				
大动脉闭塞型	11(25.58)	29(24.58)	1.388	0.846
小动脉闭塞型	4(9.30)	16(13.56)		
心源性栓塞	16(37.21)	38(32.20)		
其他原因型	2(4.65)	10(8.47)		
不明原因型	10(23.26)	25(21.19)		
入院时 NIHSS 评分(分)	15.89±5.58	10.15±4.37	6.827	<0.001
入院时部分实验室指标				
甘油三酯(mmol/L)	1.86±0.27	1.79±0.25	1.538	0.126
血小板计数($\times 10^9/L$)	225.34±24.81	230.16±26.33	-1.043	0.298
总胆固醇(mmol/L)	4.72±0.58	4.56±0.62	1.473	0.143
白细胞计数($\times 10^9/L$)	8.69±1.73	8.28±1.54	1.445	0.150
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.47±0.25	1.55±0.27	-1.696	0.092
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.09±0.20	1.14±0.22	-1.306	0.193
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	5.45±0.69	5.61±0.75	-1.223	0.223

续表 2 预后不良组与预后良好组的临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

资料	预后不良组($n=43$)	预后良好组($n=118$)	t/χ^2	P
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.74±0.34	2.66±0.38	1.214	0.226
血红蛋白(g/L)	137.21±14.58	140.06±15.79	-1.034	0.302
接受后续治疗			0.223	0.637
是	8(18.60)	26(22.03)		
否	35(81.40)	92(77.97)		
CX3CL1(ng/L)	142.57±15.70	112.52±13.84	11.752	<0.001
HDAC4(pg/mL)	24.18±4.32	37.46±5.72	-13.843	<0.001

表 3 多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
校正前						
年龄	1.228	0.474	6.712	0.015	3.414	1.501~7.767
入院时 NIHSS 评分	1.361	0.519	6.877	0.010	3.900	1.714~8.872
血清 CX3CL1	1.387	0.565	6.026	0.017	4.003	1.914~8.254
血清 HDAC4	-1.452	0.361	16.178	0.004	0.234	0.114~0.483
常数项	-0.384	0.413	3.131	0.025	—	—
校正后						
血清 CX3CL1	1.298	0.512	6.435	0.011	3.667	1.385~9.698
血清 HDAC4	-1.387	0.345	16.023	<0.001	0.249	0.126~0.492
常数项	-0.215	0.387	0.314	0.055	—	—

注：—表示无数据；校正前后是指校正年龄、入院时 NIHSS 评分前后。

表 4 血清 HDAC4、CX3CL1 单项及联合对 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的预测价值

指标	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	P	AUC	AUC 的 95%CI	约登指数
血清 CX3CL1	148.34 ng/L	79.07	84.75	<0.001	0.799	0.695~0.879	0.638
血清 HDAC4	23.17 pg/mL	90.70	72.88	<0.001	0.796	0.691~0.875	0.636
2 项联合	0.73 *	90.70	94.07	<0.001	0.907	0.821~0.963	0.848

注：* 为采用 Log(P)模型进行联合应用获得的虚拟指标阈值。

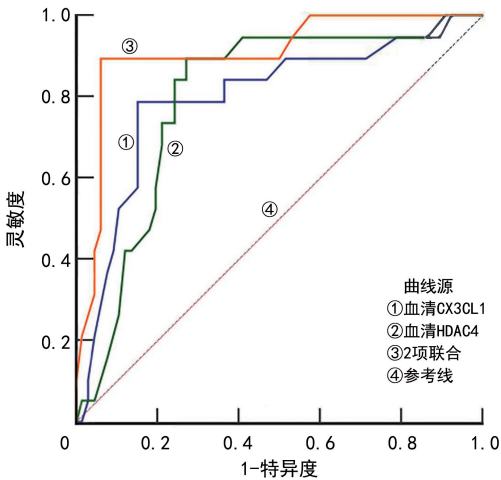


图 1 血清 HDAC4、CX3CL1 单项及联合预测 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

近年来,ACI 的发病率呈逐年上升趋势,给患者

家庭与社会带来沉重的医疗负担^[10]。临床研究表明,静脉溶栓可减轻发病 4.5 h 内的 ACI 患者神经功能损伤,缓解症状,不会明显影响患者血液系统与循环系统,不容易造成出血,安全性好、特异性高、溶栓能力强^[11]。然而 ACI 发病机制复杂,不同患者对静脉溶栓的治疗反应不同,预后存在较大差异。受血流再灌注等因素的影响,部分患者静脉溶栓后会发生不良现象,如早期神经功能恶化、出血转化等,从而增加预后不良风险^[12]。目前,临床多采用泛素羧基末端水解酶 L1、弥散加权成像-阿尔伯塔卒中项目早期计算机断层扫描评分、缺血修饰清蛋白等指标评估 ACI 患者静脉溶栓预后,虽具有一定的预测价值,但存在检查方式复杂、灵敏度或特异度不高等缺陷,临床应用受限^[13-14]。因此,寻求有效的生物学标志物用于预测 ACI 患者静脉溶栓预后具有重要的临床意义。

趋化因子通过炎症反应、血管内皮功能损伤等过

程参与动脉粥样硬化的发生与发展^[15]。研究表明,在中枢神经系统中 CX3CL1 高表达,可通过结合 CX3CR1 来介导多种生理与病理过程,如细胞凋亡、增殖、炎症反应等^[16]。既往研究证实, CX3CL1/CX3CR1 轴可通过影响血管平滑肌细胞的增殖与迁移来诱导动脉粥样硬化的发生与发展^[17]。本研究中,血清 CX3CL1 水平与 ACI 患者病情严重程度呈正相关。分析其原因:血清 CX3CL1 水平升高可促进核因子- κ B 信号通路介导的血管内皮炎症损伤,能够促进动脉粥样硬化的发展,而后者可进一步诱发 ACI,其水平越高提示其刺激作用越强,从而加重患者病情严重程度^[18]。本研究结果显示,血清 CX3CL1 水平升高是 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的危险因素。其原因可能是血清 CX3CL1 水平升高可加重血管内皮损伤,促进血管平滑肌细胞增殖与迁移,从而加速动脉粥样硬化进程,会进一步增加患者血栓负荷,使得溶栓效果明显下降,进而增加预后不良发生风险。神经炎症反应是 ACI 患者预后不良的关键机制之一,如早期神经功能转化、出血转化、血脑屏障破坏等^[19]。有研究指出, CX3CL1 能够通过结合 CX3CR1 来诱导小胶质细胞的活化,可加速神经炎症反应进程,进而加重缺血后脑组织损伤,使得预后不良发生率明显提高^[20]。

HDAC4 是一种依赖锌的去乙酰化酶,属于 II 类组蛋白去乙酰化酶,主要具有去乙酰化酶的活性,其通过去乙酰化作用影响基因的转录调控,从而在多种生物进程中发挥作用^[21]。有研究指出, HDAC4 可调控细胞增殖、存活、生长、基因转录等过程,其在肝癌^[22]、肺癌^[23]等多种恶性肿瘤中异常表达。研究表明, HDAC4 可参与肝星状细胞的增殖与活化^[24]。组蛋白乙酰化可调节纤维连接蛋白的表达,在早期肺纤维化患者中 HDAC4 高表达^[25]。本研究中,血清 HDAC4 水平与 ACI 患者病情严重程度呈负相关。分析其原因: HDAC4 可通过促进缺氧诱导因子/血管内皮生长因子信号通路下游的靶基因的表达来刺激 miR-9 表达,可促进血管生成,对脑神经元细胞死亡进行抑制,而 HDAC4 水平降低可促进脑神经元死亡,使患者病情加重^[26]。本研究结果显示,血清 HDAC4 水平升高是 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的保护因素。其原因可能是 HDAC4 水平降低能够加速血管内皮细胞凋亡,有助于刺激粥样斑块破裂以及血管闭塞,进而加重脑组织缺氧缺血,从而增加预后不良风险。研究表明, HDAC4 可诱导 c-Jun 氨基末端激酶信号通路失活,有助于机体分泌大量炎症细胞因子,引起免疫反应及炎症反应,从而使得脑神经元损伤加重,从而增加预后不良发生风险^[27]。

本研究中,年龄大、入院时 NIHSS 评分高为 ACI

患者静脉溶栓后预后不良的独立危险因素,与既往研究报道相符^[18]。本研究分析血清 CX3CL1、HDAC4 单项及联合对 ACI 患者静脉溶栓后预后不良的预测价值,结果显示,2 项联合的预测价值更高。分析原因:单独使用某项指标可能无法全面反映患者的预后情况,而将 CX3CL1 和 HDAC4 这 2 项不同机制的指标联合起来,可弥补单一指标的不足,可以提供更全面的信息,从而提高预测准确性。

综上所述,血清 CX3CL1、HDAC4 水平与 ACI 患者病情严重程度均密切相关,二者可用于评估 ACI 患者静脉溶栓的预后,且二者联合对 ACI 患者静脉溶栓后预后不良具有更高的预测价值。但本研究仍存在一定的不足,如随访时间较短、单中心研究、样本量较少,研究结论可能不够准确,后续可增加样本量、延长随访时间进行多中心研究来进一步分析二者联合对 ACI 静脉溶栓患者长期预后的预测价值。

参考文献

- [1] CHEN Q Q, LIN F M, CHEN D H, et al. Analysis of mental health status and related factors in patients with acute cerebral infarction[J]. *World J Psychiatry*, 2023, 13 (10): 793-802.
- [2] WANG Z, CHE J. Effectiveness of alteplase intravenous thrombolysis combined with butylphthalide in patients with acute severe cerebral infarction[J]. *Folia Neuro-pathol*, 2022, 60(4): 421-426.
- [3] LIU L, LUO G Q, LIU Q, et al. Hemorrhagic risk factors after rt-PA thrombolysis in acute cerebral infarction[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(12): 5542-5551.
- [4] 张造章, 马晓杰, 陈向红. ACI 患者血清 Hcy、TGF- β_1 水平与动脉粥样硬化斑块性质及脑梗死复发的关系[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2022, 30(11): 703-707.
- [5] 吴亚鑫, 张彤, 李珍, 等. CX3CL1/CX3CR1 轴在 HIV 感染者动脉粥样硬化性心脏病中的作用[J]. *中国艾滋病性病*, 2023, 29(5): 608-611.
- [6] 李永光, 迟京霞, 孙光宗, 等. 血清抗菌肽 37、HDAC4 对急性心肌梗死患者 PCI 术后发生不良心血管事件的预测价值[J]. *检验医学与临床*, 2024, 21(14): 2102-2106.
- [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.
- [8] LEE W J, LEE H S, KIM D Y, et al. Seronegative autoimmune encephalitis: clinical characteristics and factors associated with outcomes[J]. *Brain*, 2022, 145(10): 3509-3521.
- [9] FU B, MENG S, GAO G. A combination of tetramethylpyrazine hydrochloride and butylphthalide on serum S100B, CRP, Hcy levels and NIHSS score in patients with acute cerebral infarction: a retrospective study[J]. *Pak J Pharm Sci*, 2022, 35(3 Special): 945-951.

- [10] 梁菊萍,杨旸,董继存. 急性脑梗死患者流行病学调查及危险因素[J]. 中国老年学杂志,2021,41(12):2484-2487.
- [11] LIU Y, HONG Z, LI Y, et al. Effect of intravenous thrombolysis combined with mechanical thrombectomy on neurological function and short-term prognosis of patients with acute cerebral infarction[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(4):2376-2382.
- [12] DU J, GUO G, DU W. CT perfusion imaging parameters and serum miR-106a-5p predict short-and long-term prognosis in acute cerebral infarction patients after intravenous thrombolysis[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(31):e34541.
- [13] 孟会红,邢晓明,张超,等. DWI-ASPECTS 评分联合血清抗心磷脂抗体对急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓预后的评估[J]. 中国实用神经疾病杂志,2022,25(4):465-470.
- [14] 尉娜,路坦,谭军. 脑梗死患者静脉溶栓疗程中泛素羧基末端水解酶 L1 和缺血修饰白蛋白水平的动态变化及临床意义[J]. 中国心血管杂志,2022,27(3):263-268.
- [15] GONG Q, LAI T, LIANG L, et al. Targeted inhibition of CX3CL1 limits podocytes ferroptosis to ameliorate cisplatin-induced acute kidney injury[J]. Mol Med, 2023, 29(1):140.
- [16] 柴冰茹,田晓寒,吕梦姣,等. 母代孕期应激在损伤成年子代认知功能中对 CX3CL1/CX3CR1 轴的影响[J]. 解放军医学院学报,2024,45(3):283-289.
- [17] 李欣雨,邓小燕,樊瑜波,等. 动脉粥样硬化发生过程中单核细胞的迁入与迁出机制[J]. 医用生物力学,2021,36(6):1002-1008.
- [18] 曹志,刘丹,魏芳. 血清 CX3CL1 联合 RBP4 对急性脑梗死患者静脉溶栓预后的评估作用[J]. 中国实用神经疾病杂志,2023,26(12):1495-1499.
- [19] 翟文慧,冯聪,陶莉,等. miR-338-3p 通过减轻炎症反应和神经细胞凋亡保护急性脑梗死脑损伤[J]. 中国老年学杂志,2022,42(17):4329-4332.
- [20] 罗维,范梦瑶,黎晓. CX3CL1/CX3CR1 调控小胶质细胞功能的研究进展[J]. 中国病理生理杂志,2024,40(5):938-943.
- [21] 王丹妮,田家通,向珩,等. HDAC4 在运动改善骨骼肌萎缩中的作用研究进展[J]. 中国运动医学杂志,2024,43(6):484-488.
- [22] 张文静,张谷芬,王晓艳,等. HBx 蛋白抑制 DKK4 表达的机制及对肝癌细胞系增殖和迁移的影响[J]. 肿瘤防治研究,2022,49(9):899-903.
- [23] 张杰,孟凡亮. 组蛋白脱乙酰基酶 4、纤维蛋白原/白蛋白比值在非小细胞肺癌中的诊断及预后价值[J]. 实用医学杂志,2023,39(19):2495-2500.
- [24] 李剑飞. 1. 蛋白精氨酸甲基转移酶 1 (PRMT1) 通过甲基化 C II TA 抑制巨噬细胞中的 MHC II 转录; 2. HDAC4 通过靶向 miR-206 刺激 MRTF-A 表达及肝星状细胞激活[D]. 南京:南京医科大学,2017.
- [25] 李明玮,张永锋,霍静,等. 组蛋白脱乙酰基酶 2 和 4 活性变化对小鼠肺纤维化影响的研究[J]. 中华医学杂志,2021,101(4):280-285.
- [26] NAMPOOTHIRI S S, FAYAZ S M, RAJANIKANT G K. A novel five-node feed-forward loop unravels miRNA-gene-TF regulatory relationships in ischemic stroke[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(11):8251-8262.
- [27] 陈文婷,李帅,陈水洁,等. 血清 HDAC4、JKAP、GFAP 水平与急性缺血性脑卒中患者病情变化及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志,2023,44(8):998-1001.

(收稿日期:2025-01-09 修回日期:2025-09-08)

(上接第 3128 页)

- [17] PRIETO C P, ORTIZ M C, VILLANUEVA A, et al. Netrin-1 acts as a non-canonical angiogenic factor produced by human Wharton's jelly mesenchymal stem cells (WJ-MSC)[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1):43-58.
- [18] SHU F, HUANG H, XIAO S, et al. Netrin-1 co-cross-linked hydrogel accelerates diabetic wound healing in situ by modulating macrophage heterogeneity and promoting angiogenesis[J]. Bioact Mater, 2024, 24(39):302-316.
- [19] 冯志鹏,马燕,李博,等. 自体动静脉内瘘狭窄与转化生长因子- β_1 /Smad4 信号通路的关系[J]. 血管与腔内血管外科杂志,2024,10(2):224-227.
- [20] 李霞,曹旺,邓常清. 黄芪-当归通过 TGF- β_1 /Smad2 信号途径抑制兔血管内膜增生模型外膜成纤维细胞的活化作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(3):61-69.
- [21] 舒英,殷俊,陈媛媛,等. 初次与再次动静脉内瘘术血液透析患者血管 TGF- β_1 /Smad3 的表达及临床意义[J]. 西部医学,2021,33(2):266-270.
- [22] 陈晨,张妍蓓. Rho 激酶抑制剂联合葛根素通过抑制 TGF- β_1 /Smads 信号通路和炎症反应来减轻缺氧诱导肺动脉高压对肺血管的损伤[J]. 实用医学杂志,2021,37(5):591-595.
- [23] ZIEGON L, SCHLEGEL M. Netrin-1: a modulator of macrophage driven acute and chronic inflammation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 23(1):275-299.
- [24] CLARO V, FERRO A. Netrin-1: Focus on its role in cardiovascular physiology and atherosclerosis[J]. JRSM Cardiovasc Dis, 2020, 25(9):2048004020959574-2048004020959589.
- [25] YU X Y, SUN Q, ZHANG Y M, et al. TGF- β /Smad signaling pathway in tubulointerstitial fibrosis [J]. Front Pharmacol, 2022, 24(13):860588-860602.
- [26] LI Z X, CHEN J X, ZHENG Z J, et al. TGF- β_1 promotes human breast cancer angiogenesis and malignant behavior by regulating endothelial-mesenchymal transition [J]. Front Oncol, 2022, 16(12):1051148-1051165.

(收稿日期:2024-11-06 修回日期:2025-09-23)