

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.15.015

血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化的关系及其预后不良的预测价值*

李 薇¹, 武 柯¹, 暴茜茜², 田 磊^{1△}

河北省邯郸市第一医院:1. 神内一科;2. 老年病二科, 河北邯郸 056000

摘 要:目的 分析血清消退素 D2(RvD2)、神经轴突生长抑制因子-A(Nogo-A)、热休克蛋白 47(HSP47)与急性缺血性脑卒中(AIS)患者静脉溶栓后出血转化(HT)的关系及其预后不良的预测价值。方法 选取 2023 年 1 月至 2025 年 4 月在该院进行静脉溶栓治疗的 287 例 AIS 患者作为研究对象。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 水平,并收集患者基线资料。根据 AIS 患者静脉溶栓后是否发生 HT,将其分为 HT 组和非 HT 组。根据预后情况,将 AIS 患者分为良好组和不良组。采用多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者静脉溶栓后发生 HT 的影响因素和 AIS 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 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的预测价值。结果 HT 组合并心房颤动比例、大面积梗死比例、溶栓前美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及血清 Nogo-A、HSP47 水平均高于非 HT 组,RvD2 水平低于非 HT 组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。不良组年龄、大面积梗死比例、溶栓前 NIHSS 评分、HT 比例及血清 Nogo-A、HSP47 水平均高于良好组,RvD2 水平低于良好组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,大面积梗死、溶栓前 NIHSS 评分升高、血清 Nogo-A 水平升高、血清 HSP47 水平升高是 AIS 患者静脉溶栓后发生 HT 的危险因素($P<0.05$),血清 RvD2 水平升高是 AIS 患者静脉溶栓后发生 HT 的保护因素($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,大面积梗死、溶栓前 NIHSS 评分升高、有 HT、血清 Nogo-A 水平升高、血清 HSP47 水平升高是 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的危险因素($P<0.05$),血清 RvD2 水平升高是 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的保护因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 联合预测 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.891,大于血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 单独预测的 AUC($Z=4.113、4.086、3.618$,均 $P<0.05$)。结论 AIS 患者血清 RvD2 水平降低,Nogo-A、HSP47 水平升高,与静脉溶栓后 HT 和不良预后有关,且 3 项指标对 AIS 患者静脉溶栓后预后不良具有一定的预测价值。

关键词:急性缺血性脑卒中; 消退素 D2; 神经轴突生长抑制因子-A; 热休克蛋白 47; 出血转化
中图法分类号:R446.1;R743.33 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)15-2109-08

Relationships between serum RvD2, Nogo-A, HSP47 and hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis, and their predictive value for poor prognosis in patients with acute ischemic stroke*

Li Wei¹, Wu Ke¹, Bao Qianqian², Tian Lei^{1△}

1. The First Department of Neurology; 2. the Second Department of Geriatrics, Handan First Hospital, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: Objective To analyze the relationships between serum resolvin D2 (RvD2), neurite outgrowth inhibitor-A (Nogo-A), heat shock protein 47 (HSP47) and hemorrhagic transformation (HT) after intravenous thrombolysis, and their predictive value for poor prognosis in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 287 AIS patients receiving intravenous thrombolysis in this hospital from January 2023 to April 2025 were enrolled as research subjects. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum levels of RvD2, Nogo-A and HSP47, and baseline data of patients were collected. All patients were divided into the HT group and non-HT group according to the occurrence of HT after intravenous thrombolysis, and further classified into the good prognosis group and poor prognosis group based on follow-up outcomes. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of HT and poor prognosis in AIS patients after intravenous thrombolysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20251311)。

作者简介:李薇,女,主治医师,主要从事缺血性脑卒中方向的研究。△ 通信作者,E-mail:rvrlhn@163.com。

引用格式:李薇,武柯,暴茜茜,等.血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化的关系及其预后不良的预测价值[J]. 检验医学与临床,2026,23(15):2109-2106.

predictive value of poor prognosis in AIS patients after intravenous thrombolysis. **Results** The proportions of combined atrial fibrillation and large cerebral infarction, pre-thrombolysis National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, as well as serum Nogo-A and HSP47 levels in the HT group were higher than those in the non-HT group, while serum RvD2 level in the HT group was lower than that in the non-HT group, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The age, proportion of large cerebral infarction, pre-thrombolysis NIHSS score, proportion of HT and serum Nogo-A and HSP47 levels in the poor group were higher than those in the good group, and the RvD2 level in the poor group was lower than that in the good group, with significant differences ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression showed that large cerebral infarction, elevated pre-thrombolysis NIHSS score, increased serum Nogo-A level and increased serum HSP47 level were risk factors for HT after intravenous thrombolysis in AIS patients ($P < 0.05$), and elevated serum RvD2 level was a protective factor for HT after intravenous thrombolysis in AIS patients ($P < 0.05$). Another multivariate Logistic regression analysis indicated that large cerebral infarction, elevated pre-thrombolysis NIHSS score, complicated HT, increased serum Nogo-A level and increased serum HSP47 level were risk factors for poor prognosis after thrombolysis ($P < 0.05$), and elevated serum RvD2 level was a protective factor ($P < 0.05$). The results of the ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for the combined prediction of serum RvD2, Nogo-A and HSP47 for poor prognosis in AIS patients after intravenous thrombolysis was 0.891, which was greater than the AUC of the individual predictions of serum RvD2, Nogo-A, and HSP47 ($Z = 4.113, 4.086, 3.618$, all $P < 0.05$). **Conclusion** The decrease of serum RvD2 level and the increase of Nogo-A and HSP47 levels in AIS patients are related to HT and poor prognosis after intravenous thrombolysis, and the three indicators have certain predictive value for poor prognosis in AIS patients after intravenous thrombolysis.

Key words: acute ischemic stroke; resolvin D2; neurite outgrowth inhibitor-A; heat shock protein 47; hemorrhagic transformation

急性缺血性脑卒中(AIS)是一种常见的中枢神经系统疾病,具有极高的发病率、致残率和病死率。目前,静脉溶栓是治疗 AIS 便捷、有效的方法^[1]。但静脉溶栓也可能引发诸多并发症,其中出血转化(HT)是较危险的并发症,可导致患者病情迅速恶化,加重神经功能损伤,严重者可导致死亡^[2]。因此,探讨预测 HT 相关的生物标志物有助于改善 HT 患者预后情况。消退素 D2(RvD2)是 Omega-3 多元不饱和脂肪酸的代谢产物,具有强效抗炎特性。研究表明,急性脑出血患者血清 RvD2 水平与病情严重程度有关,是潜在的评估急性脑出血患者预后的生物标志物^[3]。神经轴突生长抑制因子-A(Nogo-A)是一种跨膜蛋白,在中枢神经系统中发挥多种功能,包括影响神经突触生长和突触的可塑性。此外,高表达 Nogo-A 还可通过介导血管通透性从而降低血脑屏障完整性^[4]。有研究表明,Nogo-A 与经介入治疗的动脉瘤蛛网膜下腔出血患者预后有关^[5]。热休克蛋白 47(HSP47)是一种分子伴侣蛋白,参与调控胶原蛋白合成和分泌,同时与内质网应激、血管生成及血栓形成等过程密切相关^[6]。李国迎等^[7]研究发现,血清 HSP47 在高血压脑出血患者中呈高表达,且可作为预测患者预后的血清学指标。然而,既往研究多局限于 RvD2、Nogo-A、HSP47 单独检测的探讨,未能系统揭示 RvD2、Nogo-A、HSP47 与 AIS 患者静脉溶栓后 HT 的关系及其在预测预后不良中的作用。因此,本

研究分析了血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 水平与 AIS 患者静脉溶栓后 HT 的关系及其对其预后不良的预测价值,以期为临床治疗 HT 提供相关参考依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2023 年 1 月至 2025 年 4 月在本院进行静脉溶栓治疗的 287 例 AIS 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[8]中 AIS 的诊断标准;(2)首次发病,发病至就诊时间 < 4 h;(3)接受静脉溶栓治疗,且具备相关适应证^[9];(4)年龄 60~84 岁;(5)临床资料完整。排除标准:(1)入院前 6 个月内有颅脑外伤史;(2)存在颅内感染;(3)合并慢性脑缺血、动脉瘤压迫等其他脑血管疾病;(4)入院后首次头颅 CT 检查结果提示发生脑出血;(5)合并心肌梗死、心肌炎等并发症;(6)存在心、肝、肾功能严重损伤;(7)合并恶性肿瘤;(8)住院期间死亡;(9)合并自身免疫性疾病。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(2022-K-094),且所有患者或其家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 水平检测 采集患者入院次日肘静脉血 5 mL,置于促凝管中室温静置 1 h,随后离心 10 min(离心半径:8 cm;离心速率:3 000 r/min),取上层血清,置于 -80 °C 冰箱内保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 RvD2(生

产厂家:上海恒远生物科技有限公司;货号:HB416-Hu)、Nogo-A(生产厂家:上海化邦生物科技有限公司;货号:HBP33279R)、HSP47(生产厂家:上海酶联科技生物有限公司;货号:ml037923)水平,所有操作均按照说明书流程进行操作,最后加入终止剂终止反应后,放置于酶标仪(生产厂家:美国赛默飞世尔科技公司;型号:Multiskan SkyHigh)测定 450 nm 处的吸光度,并根据标准曲线计算血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 水平。

1.2.2 资料收集 收集患者性别、年龄、体质量指数、吸烟史、饮酒史、基础疾病(高血压、糖尿病、心房颤动)、急性卒中 Org 10172 治疗试验(TOAST)分型、发病至溶栓时间、梗死部位、治疗期间药物(他汀类药物、抗凝药物、单联抗血小板聚集药物、双联抗血小板聚集药物)使用情况、梗死面积(大面积:前循环梗死灶最大径 >3 cm,后循环梗死最大截面 $>$ 脑干 $1/3$;小面积:前循环梗死灶最大径 ≤ 3 cm,后循环梗死最大截面 $<$ 脑干 $1/3$)、卒中分布、入院时实验室检测指标(白细胞计数、血红蛋白、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、血肌酐、血尿酸)、溶栓前美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、收缩压、舒张压。

1.2.3 静脉溶栓治疗后 HT 判定及分组 使用重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA,生产厂家:华润昂德生物药业有限公司;批准文号:S20070023)对 AIS 患者进行静脉溶栓治疗。rt-PA 标准剂量:按 0.9 mg/kg 计算,最大剂量 ≤ 90 mg;标准用法:首剂 1 min 内静脉推注总剂量的 10% ,余下 90% 在 1 h 内持续静脉输注。治疗后 48 h 内,观察患者临床症状,如出现头痛、呕吐或意识状态改变等,立即进行头颅 CT/MRI 检查,若发现有颅内出血则判定为 HT^[10]。根据 AIS 患者静脉溶栓后是否发生 HT,将其分为 HT 组和非 HT 组。

1.2.4 预后评估及分组 于患者出院后 3 个月后进行门诊复查。采用改良 Rankin 量表^[11](mRS)评估患者预后情况,预后不良定义为 mRS 评分 ≥ 3 分,预后良好定义为 mRS 评分 <3 分。根据预后情况,将 AIS 患者分为良好组和不良组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件分析数据。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;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 单独及 3 项联合对 AIS 患者静脉溶栓后发生 HT 的影响因素和 AIS 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 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 DeLong 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 非 HT 组与 HT 组临床资料比较 HT 组有 60

例患者,非 HT 组有 227 例患者,HT 发生率为 20.91% 。HT 组合并心房颤动比例、大面积梗死比例、溶栓前 NIHSS 评分及血清 Nogo-A、HSP47 水平均高于非 HT 组,RvD2 水平低于非 HT 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者静脉溶栓后发生 HT 的影响因素 以 AIS 患者静脉溶栓后是否发生 HT 为因变量(未发生 $=0$,发生 $=1$),将表 1 中差异有统计学意义的指标[合并心房颤动(否 $=0$,是 $=1$)、梗死面积(大面积 $=1$,小面积 $=0$)、溶栓前 NIHSS 评分(原值输入)、RvD2(原值输入)、Nogo-A(原值输入)、HSP47(原值输入)]为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,大面积梗死、溶栓前 NIHSS 评分升高、血清 Nogo-A 水平升高、血清 HSP47 水平升高是 AIS 患者静脉溶栓后发生 HT 的危险因素($P < 0.05$),血清 RvD2 水平升高是 AIS 患者静脉溶栓后发生 HT 的保护因素($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 良好组和不良组临床资料比较 良好组有 203 例患者,不良组有 84 例患者。不良组年龄、大面积梗死比例、溶栓前 NIHSS 评分、HT 比例及血清 Nogo-A、HSP47 水平均高于良好组,RvD2 水平低于良好组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的影响因素 以 AIS 患者静脉溶栓后预后不良为因变量(良好 $=0$,不良 $=1$),将表 3 中差异有统计学意义的指标[梗死面积(大面积 $=1$,小面积 $=0$)、HT(有 $=1$,无 $=0$)、年龄(原值输入)、溶栓前 NIHSS 评分(原值输入)、RvD2(原值输入)、Nogo-A(原值输入)、HSP47(原值输入)]为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,大面积梗死、溶栓前 NIHSS 评分升高、有 HT、血清 Nogo-A 水平升高、血清 HSP47 水平升高是 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的危险因素($P < 0.05$),血清 RvD2 水平升高是 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的保护因素($P < 0.05$)。为评估血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 单独成模的预测价值(用于后续 ROC 曲线分析),另行拟合仅含血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 的简化模型,结果显示,血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 与 AIS 患者静脉溶栓后预后不良相关($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 单独及 3 项联合对 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的预测价值 以 AIS 患者静脉溶栓后预后情况(不良 $=0$,良好 $=1$)为状态变量,以血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 单项及 3 项联合为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 单独预测 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的 AUC 分别为 0.764 、 0.763 、 0.785 。根据表 4 中多因素 Logistic 回归分析结果,构建模型: $\text{Logit}(P) = -0.879X_{\text{RvD2}} + 0.940X_{\text{Nogo-A}} + 1.014X_{\text{HSP47}} -$

0.689。血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 联合预测 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的 AUC 为 0.891,大于血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 单独预测的 AUC ($Z = 4.113$ 、 4.086 、 3.618 ,均 $P < 0.05$)。见表 5。

表 1 非 HT 组与 HT 组临床资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$]								
组别	n	性别		年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m^2)	有吸烟史	有饮酒史	
		男	女					
非 HT 组	227	150(66.08)	77(33.92)	65.15±8.46	24.04±2.64	101(44.49)	106(46.70)	
HT 组	60	36(60.00)	24(40.00)	66.21±8.53	24.11±2.66	24(40.00)	29(48.33)	
χ^2/t			0.769	−0.862	−0.182	0.390	0.051	
P			0.381	0.390	0.855	0.532	0.821	

组别	n	合并 高血压	合并 糖尿病	合并 心房颤动	TOAST 分型			
					心源性栓塞	大动脉粥样硬化型	小动脉闭塞型	不明原因型
非 HT 组	227	165(72.69)	66(29.07)	31(13.66)	30(13.21)	87(38.33)	96(42.29)	14(6.17)
HT 组	60	39(65.00)	16(26.67)	19(31.67)	9(15.00)	26(43.33)	21(35.00)	4(6.67)
χ^2/t		1.364	0.135	10.700			1.051	
P		0.243	0.713	0.001			0.789	

组别	n	发病至溶栓 时间(h)	梗死部位					使用他汀类 药物
			颞叶	丘脑	脑干小脑	基底节	多发新发梗死灶	
非 HT 组	227	3.14±0.54	36(15.86)	38(16.74)	45(19.82)	62(27.31)	46(20.27)	31(13.66)
HT 组	60	3.21±0.56	9(15.00)	9(15.00)	13(21.67)	16(26.66)	13(21.67)	7(11.67)
χ^2/t		−0.886			0.243			0.164
P		0.376			0.993			0.686

组别	n	使用抗凝药物	梗死面积		卒中分布			使用单联抗血 小板聚集药物
			大面积	小面积	前循环	后循环	前循环和后循环	
非 HT 组	227	6(2.64)	122(53.74)	105(46.26)	106(46.70)	65(28.63)	56(24.67)	31(13.66)
HT 组	60	4(6.67)	49(81.67)	11(18.33)	21(35.00)	23(38.33)	16(26.67)	5(8.33)
χ^2/t		1.245		15.364		2.998		1.226
P		0.265		<0.001		0.223		0.268

组别	n	使用双联抗血 小板聚集药物	白细胞计数 ($\times 10^9/\text{L}$)	血红蛋白 (g/L)	溶栓前 NIHSS 评分(分)	空腹血糖 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)
非 HT 组	227	11(4.85)	7.68±1.23	136.95±17.24	7.05±1.72	5.71±1.52	4.47±0.92	1.45±0.38
HT 组	60	5(8.33)	7.89±1.29	133.17±16.18	8.31±1.88	6.09±1.58	4.25±0.87	1.36±0.29
χ^2/t		0.534	−1.164	1.529	−4.948	−1.708	1.666	1.707
P		0.465	0.245	0.127	<0.001	0.089	0.097	0.089

组别	n	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	血肌酐 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	血尿酸 ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	RvD2 (pg/mL)	Nogo-A (ng/mL)	HSP47 (pg/mL)
非 HT 组	227	146.25±17.06	85.28±12.01	76.05±16.66	310.09±90.42	373.10±53.01	200.54±30.18	275.68±42.01
HT 组	60	149.27±15.73	86.97±12.54	77.83±17.48	314.40±91.01	298.06±41.78	271.59±33.74	376.42±44.09
χ^2/t		−1.239	−0.960	−0.728	−0.328	10.158	−15.814	−16.349
P		0.216	0.338	0.467	0.743	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者静脉溶栓后发生 HT 的影响因素							
因素	β	SE	$Wald\chi^2$	OR	OR 的 95% CI	P	
心房颤动	0.651	0.454	2.058	1.918	0.788~4.670	0.151	
梗死面积	1.117	0.318	12.341	3.056	1.639~5.700	<0.001	

续表 2 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者静脉溶栓后发生 HT 的影响因素						
因素	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	P
溶栓前 NIHSS 评分	0.905	0.295	9.404	2.471	1.386~4.405	0.002
RvD2	-1.124	0.248	20.539	0.325	0.200~0.528	<0.001
Nogo-A	1.260	0.344	13.426	3.527	1.797~6.922	<0.001
HSP47	1.339	0.311	18.543	3.816	2.074~7.020	<0.001
常数项	-2.604	0.863	9.102	—	—	0.003

注：—表示无数据。

表 3 良好组和不良组临床资料比较[n(%)或 $\bar{x}\pm s$]									
组别	n	性别		年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	有吸烟史	有饮酒史	HT	
		男	女					有	无
良好组	203	132(65.02)	71(34.98)	64.65±8.41	24.13±2.66	94(46.31)	102(50.25)	16(7.88)	187(92.12)
不良组	84	54(64.29)	30(35.71)	67.12±8.63	23.87±2.59	31(36.90)	33(39.29)	44(52.38)	40(47.62)
χ^2/t		0.014		-2.247	0.759	2.136	2.865	71.152	
P		0.905		0.025	0.448	0.144	0.091	<0.001	

组别	n	合并高血压	合并糖尿病	合并心房颤动	TOAST 分型			
					心源性栓塞	大动脉粥样硬化型	小动脉闭塞型	不明原因型
良好组	203	138(67.98)	55(27.09)	32(15.76)	26(12.81)	75(36.95)	89(43.84)	13(6.40)
不良组	84	66(78.57)	27(32.14)	18(21.43)	13(15.48)	38(45.24)	28(33.33)	5(5.95)
χ^2/t		3.242	0.742	1.325			2.978	
P		0.072	0.389	0.250			0.395	

组别	n	发病至溶栓时间 (h)	梗死部位					使用他汀类药物
			颞叶	丘脑	脑干小脑	基底节	多发新发梗死灶	
良好组	203	3.13±0.53	33(16.26)	36(17.73)	42(20.69)	54(26.60)	38(18.72)	25(12.32)
不良组	84	3.21±0.57	12(14.29)	11(13.10)	16(19.04)	24(28.57)	21(25.00)	13(15.48)
χ^2/t		1.138			2.232			0.517
P		0.256			0.693			0.472

组别	n	使用抗凝药物	梗死面积		卒中分布			使用单联抗血小板聚集药物
			大面积	小面积	前循环	后循环	前循环和后循环	
良好组	203	5(2.46)	102(50.25)	101(49.75)	89(43.84)	66(32.51)	48(23.65)	30(14.78)
不良组	84	5(5.95)	69(82.14)	15(17.86)	38(45.24)	22(26.19)	24(28.57)	6(7.14)
χ^2/t		1.239	25.101			1.375		3.158
P		0.266	<0.001			0.503		0.076

组别	n	使用双联抗血小板聚集药物	白细胞计数 (×10 ⁹ /L)	血红蛋白 (g/L)	溶栓前 NIHSS 评分(分)	空腹血糖 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)
良好组	203	10(4.93)	7.64±1.28	135.61±16.98	6.47±1.59	5.69±1.48	4.45±0.91	1.45±0.37
不良组	84	6(7.14)	7.93±1.13	137.48±17.11	9.35±2.13	6.04±1.64	4.36±0.87	1.39±0.34
χ^2/t		0.213	-1.805	-0.847	-12.582	-1.765	0.772	1.279
P		0.644	0.072	0.398	<0.001	0.079	0.441	0.202

组别	n	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	血肌酐 (μmol/L)	血尿酸 (μmol/L)	RvD2 (pg/mL)	Nogo-A (ng/mL)	HSP47 (pg/mL)
良好组	203	145.87±16.73	85.49±12.08	75.58±16.72	310.45±90.27	371.52±54.09	206.93±31.16	285.14±41.78
不良组	84	149.34±16.89	85.97±12.23	78.46±17.11	312.31±91.18	323.31±42.36	235.85±30.35	324.76±44.02
χ^2/t		-1.594	-0.305	-1.319	-0.158	7.293	-7.208	-7.195
P		0.112	0.760	0.188	0.874	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的影响因素

因素	β	SE	Wald χ^2	OR	OR 的 95%CI	P
模型 1						
年龄	0.590	0.428	1.900	1.804	0.780~4.174	0.168
梗死面积	0.705	0.305	5.344	2.024	1.113~3.680	0.021
溶栓前 NIHSS 评分	1.109	0.356	9.702	3.031	1.509~6.090	0.002
HT	1.262	0.224	31.734	3.532	2.277~5.479	<0.001
RvD2	-0.981	0.259	14.341	0.375	0.226~0.623	<0.001
Nogo-A	1.147	0.352	10.620	3.149	1.580~6.278	0.001
HSP47	1.167	0.336	12.061	3.212	1.663~6.206	0.001
常数项	-0.448	0.105	18.192	—	—	<0.001
模型 2						
RvD2	-0.879	0.327	7.234	0.415	0.219~0.788	0.007
Nogo-A	0.940	0.249	14.240	2.559	1.571~4.169	<0.001
HSP47	1.014	0.212	22.867	2.756	1.819~4.176	<0.001
常数项	-0.689	0.114	36.738	—	—	<0.001

注:模型 1 为全模型;模型 2 为仅拟合含血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 的简化模型,用于后续 ROC 曲线分析;—表示无数据。

表 5 血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 单独及 3 项联合对 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的预测价值

指标	AUC	最佳截断值	AUC 的 95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	P
RvD2	0.764	361.93 pg/mL	0.711~0.812	88.10	62.07	0.502	<0.001
Nogo-A	0.763	222.47 ng/mL	0.709~0.811	66.67	78.82	0.455	<0.001
HSP47	0.785	298.22 pg/mL	0.733~0.831	80.95	62.56	0.435	<0.001
3 项联合	0.891	—	0.849~0.924	92.86	74.88	0.678	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

本研究结果显示,AIS 患者静脉溶栓后 HT 的发生率为 20.91%,高于朱壮等^[12]报道的 12.3%。本研究中,HT 组心房颤动比例、大面积梗死比例、NIHSS 评分均高于非 HT 组,提示 AIS 患者中心房颤动、大面积梗死占比较高,可能是导致 HT 发生率高于既往报道的重要原因。AIS 患者因血管急性闭塞、侧支代偿循环较差、缺血损伤严重,导致溶栓后再灌注时更易发生血管破裂出血^[13-14]。另外,本研究的研究对象为 60~84 岁中老年群体,其血管脆性增加、基础疾病负担较重,可能进一步增加溶栓后再灌注损伤血管出血风险^[15]。值得注意的是,本研究还发现,HT 组 RvD2、Nogo-A、HSP47 异常表达,提示在 HT 发生前,患者可能已存在内源性炎症调节障碍^[16]、神经修复抑制^[17]及脑血管基底膜损伤^[18]。推测这些分子异常可能与上述临床特征共同影响并促进 HT 发生。因此,本研究主要探讨了血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 水平与 AIS 患者静脉溶栓后 HT 及预后不良的关系,旨在为早期识别高危患者、优化临床干预方案提供参考依据,以期改善患者预后。

RvD2 属于 resolvin 家族,是一种消退炎症的促消解介质,其可通过调节血管收缩功能和促炎性细胞因子改善血管重塑和内皮功能障碍^[16]。在中、重度创伤性脑损伤患者中,血清 RvD2 水平降低,可有效预

测中重度创伤性脑损伤患者预后不良,对评估创伤性脑损伤患者的预后具有临床意义^[19]。在蛛网膜下腔出血大鼠模型脑膜层面,RvD2 可抑制肥大细胞脱颗粒,降低中类糜蛋白酶与类胰蛋白酶表达;在下丘脑层面,RvD2 可减轻炎症反应,上调阿黑皮素原与白细胞介素-10 表达,同时下调神经肽 Y 与肿瘤坏死因子- α 表达;在皮层层面,RvD2 可减轻氧化应激和细胞凋亡,保护血脑屏障;在白质层面,RvD2 可上调髓鞘碱性蛋白、抑制淀粉样前体蛋白,改善白质损伤^[20]。这些研究说明 RvD2 在细胞凋亡抑制、血脑屏障保护及神经功能修复中发挥关键作用,然而血清 RvD2 水平与 AIS 患者静脉溶栓后发生 HT 的关系尚未明确。本研究结果显示,HT 组血清 RvD2 水平低于非 HT 组,且血清 RvD2 水平降低是 AIS 患者静脉溶栓后 HT 的危险因素,临床可通过提高血清 RvD2 水平预防 HT 发生。有研究表明,RvD2 通过靶向抑制核因子(NF)- κ B 信号通路,恢复自噬通量并促进抗炎小胶质细胞分化,从而在脊髓损伤模型中显著改善大鼠运动功能障碍、缓解神经病理性疼痛^[21]。这一机制提示,RvD2 在调控神经炎症、促进内源性修复方面扮演重要角色。进一步分析发现,不良组血清 RvD2 水平低于良好组,且血清 RvD2 水平降低是 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的危险因素,提示 RvD2 可能参与 AIS 患者预后不良的进展过程,与 Rodrigues-Diez

等^[16]研究结果一致。推测其机制可能是:低表达 RvD2 可能影响患者治疗后的炎症抑制、神经功能改善,致使脑损伤加剧,增加 HT 和预后不良发生风险^[22]。同时低水平 RvD2 通过介导 G 蛋白偶联受体 18 信号通路,抑制转化生长因子- β 2 和白细胞介素-10 分泌,促进动脉炎症和血管重塑,增加 HT 和预后不良发生风险^[23]。

Nogo-A 是 Rtn4 蛋白家族成员之一,主要在中枢神经系统中表达,可作为突触神经生长抑制蛋白,抑制神经元修复和再生。有报道表明,急性脑出血患者血清 Nogo-A 水平升高,且其水平与出血量呈正相关^[24]。本研究结果与上述研究相符,且 Nogo-A 水平升高是 AIS 患者静脉溶栓后 HT 的危险因素,提示 Nogo-A 高表达可能会增加 HT 发生风险。这与 Soto 等^[25]研究结果相似,降低 Nogo-A 水平,可促进海马神经元的神经突触生长。上述研究提示,Nogo-A 在 AIS 后神经损伤与修复的病理过程中具有重要作用,但血清 Nogo-A 水平与 AIS 患者预后不良的关系尚未阐明。进一步分析发现,不良组血清 Nogo-A 水平升高,且血清 Nogo-A 水平升高是 AIS 患者静脉溶栓后预后不良的危险因素,提示高 Nogo-A 水平可能会增加 AIS 患者预后不良风险。分析原因为:AIS 可引发血管内皮细胞、胶质细胞、巨噬细胞等细胞活化,促进 Nogo-A 水平升高,一方面通过影响小胶质细胞激活状态从而引发神经炎症,损害血脑屏障,导致血管内皮细胞功能障碍;另一方面通过促进内质网应激、线粒体自噬炎症小体激活,增强活化的 Caspase-1 形成,导致神经元凋亡,增加预后不良风险^[17]。Tsai 等^[26]表示,使用 Nogo-A 抗体可增强脑卒中大鼠模型的神经可塑性,恢复其神经功能。

HSP47 是驻留在内质网中的分子伴侣,其相对分子质量为 47×10^3 ,参与胶原蛋白正确折叠、稳态维持,在血栓形成、纤维化等病理过程中至关重要^[27]。研究显示,HSP47 抑制剂可通过抑制糖蛋白 VI 和丝裂原活化蛋白激酶信号传导,发挥抗血小板活性与脑损伤保护作用^[18]。由此推测 HSP47 可能与 AIS 患者静脉溶栓后发生 HT 及预后有一定的联系。本研究结果发现,HT 组血清 HSP47 水平上调,且其水平升高是 AIS 患者静脉溶栓后发生 HT 的影响因素,这提示 HSP47 高表达会增加 HT 发生风险。进一步分析结果发现,不良组血清 HSP47 水平高于良好组,且 HSP47 水平升高是 AIS 患者预后不良的危险因素,提示高 HSP47 水平与 AIS 患者预后不良有关。这符合罗建利等^[28]报道的血清 HSP47 高表达与高血压脑出血患者神经功能损伤程度加重、预后不良有关的结果。分析其原因可能是:缺血再灌注损伤是溶栓治疗后的关键病理环节,而 HSP47 在其中扮演重要调控角色^[29]。AIS 发病后可释放多种炎症介质,在炎症和活性氧刺激下,HSP47 水平升高。而 HSP47 高表达

可增加细胞外基质中胶原蛋白沉积^[30],进一步影响脑血管硬度和弹性,同时增加血栓形成风险,导致溶栓后 HT 和预后不良风险增加。同时,心脏成纤维细胞中 HSP47 高表达可通过募集成纤维细胞中的泛素特异性肽酶 10,促进转化生长因子 β 1 - 信号转导蛋白 4 (Smad4)信号通路激活和 Smad4 去泛素化,加剧心肌纤维化,导致心功能障碍和心脏重塑,增加 AIS 后心血管事件风险^[31]。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 单独预测 AIS 患者预后不良风险的 AUC 分别为 0.764、0.763、0.785,与既往文献^[12]中氨基末端脑利尿钠肽前体预测的 AUC(0.781)相近。但将血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 联合构建预测模型时,其 AUC 显著升高至 0.891,高于氨基末端脑利尿钠肽前体与 NIHSS 评分联合模型(AUC=0.860)^[12]。这表明血清 RvD2、Nogo-A、HSP47 联合预测模型具有一定的预测效能,能更精准地识别 AIS 患者中具有不良预后的高风险人群,为临床早期分层干预提供新型生物标志物和治疗靶点。

综上所述,AIS 患者血清 RvD2 水平降低,Nogo-A、HSP47 水平升高,与静脉溶栓后 HT 和不良预后有关,且对预后具有一定的预测价值。但本研究属于单中心研究,可能存在地域偏倚,影响结果的外推性;同时本研究未发现年龄、TOAST 分型、高血压等因素有统计学差异,可能与样本量覆盖范围、单中心限制导致的异质性有关。另外,本研究未动态监测 RvD2、Nogo-A、HSP47 水平变化,且未阐明 3 项指标在 AIS 中具体分子机制。未来需扩大规模、联合多中心进行外部验证,进一步探索上述指标在不同病因、不同时间窗及不同临床转归亚组中的表现,并深入揭示其作用通路,从而建立更具稳健性和临床适用性的预测模型。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 李薇:研究设计、数据分析、论文撰写;武柯:查阅文献、指导统计学分析;暴茜茜:数据整理、论文修改;田磊:实验操作、修改论文。

参考文献

- [1] Sharma R, Lee K. Advances in treatments for acute ischemic stroke[J]. BMJ, 2025, 389: e076161.
- [2] Zubair A S, Sheth K N. Hemorrhagic conversion of acute ischemic stroke[J]. Neurotherapeutics, 2023, 20(3): 705-711.
- [3] Yang W, Lu T, Shan H, et al. RVD2 emerges as a serological marker in relation to severity and six-month clinical outcome following acute intracerebral hemorrhage: a prospective cohort study from a single academic institution[J]. Clin Chim Acta, 2025, 565: 119988.
- [4] Rust R, Holm M M, Egger M, et al. Nogo-a is secreted in extracellular vesicles, occurs in blood and can influence

- vascular permeability[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2024,44(6):938-954.
- [5] 周坦,宋会双,张换立,等. 血清 PTX3、Nogo-A 对动脉瘤蛛网膜下腔出血病人介入治疗预后的预测价值[J]. *安徽医药*, 2025,29(4):683-687.
- [6] Khan E S, Däinghaus T. HSP47 in human diseases: navigating pathophysiology, diagnosis and therapy[J]. *Clin Transl Med*, 2024,14(8):e1755.
- [7] 李国迎,孟宪月,邹雪飞,等. 高血压脑出血患者血清热休克蛋白 47 和血管生成素样蛋白 4 水平及其预后价值[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023,25(5):504-507.
- [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):666-682.
- [9] Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. *Eur Stroke J*, 2021,6(1):I-LXII.
- [10] 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. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019,52(4):252-265.
- [11] Banks J L, Marotta C A. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis[J]. *Stroke*, 2007,38(3):1091-1096.
- [12] 朱壮,佟晴,顾宁,等. 氨基末端脑利钠肽前体与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化及预后的相关性[J]. *临床神经病学杂志*, 2023,36(1):7-12.
- [13] 高艳,刘悦,叶斌. 年龄房颤舒张压对急性缺血性脑卒中 rt-PA 静脉溶栓后出血转化的影响[J]. *安徽医学*, 2023,44(3):245-251.
- [14] Chen J, Bao M, Zhang C, et al. Nomogram for predicting hemorrhagic transformation risk in acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025,31(4):e70402.
- [15] 欧茹,刘建平,刘益民,等. 血管源性腔隙灶与老年患者急性缺血性脑卒中后自发性出血性转化的相关性[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2025,27(6):788-792.
- [16] Rodrigues-Diez R, Ballesteros-Martinez C, Moreno-Carriles R M, et al. Resolvin D2 prevents vascular remodeling, hypercontractility and endothelial dysfunction in obese hypertensive mice through modulation of vascular and proinflammatory factors [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024,174:116564.
- [17] Liu Y, Guo L, Zhang G, et al. Nogo-a exacerbates sepsis-associated encephalopathy by modulating microglial SHP-2/NLRP3 balance and inducing ROS and M1 polarization [J]. *Biomol Biomed*, 2024,25(1):210-225.
- [18] Wu S, Liang C, Xie X, et al. HSP47 inhibitor Col003 attenuates collagen-induced platelet activation and cerebral ischemic-reperfusion injury in rats[J]. *Front Pharmacol*, 2021,12:792263.
- [19] Zong H, Zong Y, Li J, et al. Emerging implications of serum resolvin D2 as a biochemical marker for severity assessment and prognosis prediction following moderate-severe traumatic brain injury: a prospective cohort study [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2025,21:53-65.
- [20] Zhang T, Zuo G, Zhang H. GPR18 agonist resolvin D2 reduces early brain injury in a rat model of subarachnoid hemorrhage by multiple protective mechanisms[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2022,42(7):2379-2392.
- [21] Yang L, Gao X, Tian D, et al. Resolvin D2 activates anti-inflammatory microglia via restoring autophagy flux and alleviate neuropathic pain following spinal cord injury in rats[J]. *Exp Neurol*, 2023,370:114573.
- [22] Tang X, Liu L, Miao Z, et al. Resolution of inflammation is disturbed in acute ischemic stroke with diabetes mellitus and rescued by resolvin D2 treatment[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022,188:194-205.
- [23] Bellotti P, Ladd Z, Leroy V, et al. Resolvin D2/GPR18 signaling enhances monocytic myeloid-derived suppressor cell function to mitigate abdominal aortic aneurysm formation[J]. *FASEB J*, 2024,38(18):e70067.
- [24] 冷静思,唐媛媛,林灵. 急性脑出血入院时 CT 脑中线移位和血清 CCR5、Nogo-A 水平与患者预后的相关性[J]. *临床和实验医学杂志*, 2023,22(18):1914-1918.
- [25] Soto A, Nieto-Díaz M, Reigada D, et al. miR-182-5p regulates nogo-a expression and promotes neurite outgrowth of hippocampal neurons in vitro[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022,15(5):529.
- [26] Tsai S Y, Ton S T, O'Brien T E, et al. Anti-nogo-a antibody treatment six months post-stroke results in neuroplasticity and improved functional outcome[J]. *Exp Neurol*, 2025,391:115306.
- [27] Teodoru M, Stoia O M, Vladoiu M G, et al. The role of HSP47 in thrombotic disorders: molecular mechanism and therapeutic potential[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2025,47(4):283.
- [28] 罗建利,苟淋,桂先正. 颅内压联合血清热休克蛋白 47 检测对高血压脑出血患者神经功能缺损及预后评估的价值[J]. *山东医药*, 2023,63(31):6-9.
- [29] Zhao A, Zhang G, Wei H, et al. Heat shock proteins in cerebral ischemia-reperfusion injury: mechanisms and therapeutic implications [J]. *Exp Neurol*, 2025,390:115284.
- [30] Smadja D M, Chocron A F, Abreu M M. HSP47 at the crossroads of thrombosis and collagen dynamics: unlocking therapeutic horizons and debates [J]. *TH Open*, 2025,9:a25994925.
- [31] Xie S, Xing Y, Shi W, et al. Cardiac fibroblast heat shock protein 47 aggravates cardiac fibrosis post myocardial ischemia-reperfusion injury by encouraging ubiquitin specific peptidase 10 dependent Smad4 deubiquitination[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022,12(11):4138-4153.