

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.16.005

血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 与急性缺血性脑卒中患者颈动脉粥样硬化程度及短期预后的关系*

刘丽华,夏菁,蒋莱,韩雨珈

北大荒集团总医院神经内一科,黑龙江哈尔滨 150000

摘要:目的 探讨血清神经纤毛蛋白-1(NRP-1)、膜联蛋白 A2(ANXA2)、可溶性低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(sLRP-1)与急性缺血性脑卒中(AIS)患者颈动脉粥样硬化(CAS)程度及短期预后的关系。方法 选取 2023 年 1 月至 2025 年 10 月该院收治的 120 例 AIS 患者作为 AIS 组,根据 CAS 程度分为轻、中、重度。选取同期在该院健康管理中心体检的健康者 100 例作为对照组。检测各组血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 水平;采用 Pearson 相关分析血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 水平与部分实验室指标的相关性;采用 Spearman 相关分析血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 水平与 CAS 程度的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者短期预后不良的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 对 AIS 患者短期预后不良的预测价值。结果 AIS 组血清 NRP-1、ANXA2 水平高于对照组($P<0.05$),sLRP-1 水平低于对照组($P<0.05$)。重度患者血清 NRP-1、ANXA2 水平均高于轻度、中度患者($P<0.05$),中度患者血清 NRP-1、ANXA2 水平均高于轻度患者($P<0.05$);重度患者血清 sLRP-1 水平低于轻度、中度患者($P<0.05$),中度患者血清 sLRP-1 水平低于轻度患者($P<0.05$)。AIS 患者血清 NRP-1、ANXA2 水平与 CAS 程度均呈正相关($r_s=0.682、0.674$,均 $P<0.001$),血清 sLRP-1 水平与 CAS 程度呈负相关($r_s=-0.715$, $P<0.001$)。预后不良组患者血清血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、NRP-1、ANXA2 水平及颈动脉狭窄率均高于预后良好组($P<0.05$),血清 sLRP-1 水平低于预后良好组($P<0.05$)。AIS 患者血清 IL-6、TNF- α 水平与 NRP-1、ANXA2 水平均呈正相关($P<0.05$),与血清 sLRP-1 水平呈负相关($P<0.05$);血清 NRP-1 水平与血清 VEGF 水平呈正相关($P<0.05$)。血清 NRP-1、ANXA2 水平升高及颈动脉狭窄率增加是 AIS 患者短期预后不良的危险因素($P<0.05$);血清 sLRP-1 水平升高是 AIS 患者短期预后不良的保护因素($P<0.05$)。血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 单独及三者联合预测 AIS 患者短期预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.792、0.805、0.751、0.912,三者联合预测的 AUC 大于血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 单独预测的 AUC($P<0.05$)。结论 AIS 患者血清 NRP-1、ANXA2 水平与 CAS 程度呈正相关,血清 sLRP-1 水平与 CAS 程度呈负相关。血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 可能通过参与炎症反应等影响 CAS 进展,三者联合对 AIS 患者短期预后不良有较高的预测价值。

关键词:急性缺血性脑卒中; 颈动脉粥样硬化程度; 神经纤毛蛋白-1; 膜联蛋白 A2; 可溶性低密度脂蛋白受体相关蛋白 1

中图法分类号:R743.3;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)16-2193-08

Relationships of serum NRP-1, ANXA2 and sLRP-1 with degree of carotid atherosclerosis and short-term prognosis in acute ischemic stroke*

Liu Lihua, Xia Jing, Jiang Lai, Han Yujia

Department of Neurology 1, Beidahuang Group General Hospital, Harbin, Heilongjiang 150000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship of serum neuropilin-1 (NRP-1), annexin A2 (ANXA2), and soluble low-density lipoprotein receptor-related protein 1 (sLRP-1) with the degree of carotid atherosclerosis (CAS) and short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 120 AIS patients admitted to the hospital from January 2023 to October 2025 were selected as the AIS group and stratified by the degree of CAS into mild, moderate and severe. One hundred healthy individuals

* 基金项目:黑龙江省卫生健康委员会科研课题(2022-073)。

作者简介:刘丽华,女,副主任医师,主要从事脑血管病、眩晕、帕金森等疾病方向的研究。

中文引用格式:刘丽华,夏菁,蒋莱,等.血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 与急性缺血性脑卒中患者颈动脉粥样硬化程度及短期预后的关系[J]. 检验医学与临床,2026,23(16):2193-2199.

英文引用格式:Liu L H, Xia J, Jiang L, et al. Relationships of serum NRP-1, ANXA2 and sLRP-1 with degree of carotid atherosclerosis and short-term prognosis in acute ischemic stroke[J]. Lab Med Clin, 2026, 23(16): 2193-2199.

who underwent physical examinations at the Health Management Center of the hospital during the same period were selected as the control group. Serum levels of NRP-1, ANXA2 and sLRP-1 were detected in all groups. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation of serum NRP-1, ANXA2 and sLRP-1 levels with selected laboratory indicators. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlations of serum NRP-1, ANXA2 and sLRP-1 levels with the degree of CAS. Multivariate Logistic regression was performed to identify influencing factors for poor short-term prognosis in AIS patients. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed to evaluate the predictive value of serum NRP-1, ANXA2 and sLRP-1 for short-term prognosis in AIS patients. **Results** Serum NRP-1 and ANXA2 levels in the AIS group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while serum sLRP-1 level was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The serum levels of NRP-1 and ANXA2 in patients with severe CAS were higher than those in patients with mild and moderate CAS ($P < 0.05$), and the serum levels of NRP-1 and ANXA2 in patients with moderate CAS were higher than those in patients with mild CAS ($P < 0.05$). The serum level of sLRP-1 in patients with severe CAS was lower than that in patients with mild and moderate CAS ($P < 0.05$), and the serum level of sLRP-1 in patients with moderate CAS was lower than that in patients with mild CAS ($P < 0.05$). In AIS patients, the serum NRP-1 and ANXA2 levels were positively correlated with the degree of CAS severity ($r_s = 0.682, 0.674$; both $P < 0.001$), whereas serum sLRP-1 level was negatively correlated with the degree of CAS severity ($r_s = -0.715, P < 0.001$). The serum vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), NRP-1, ANXA2 levels and the carotid artery stenosis rate in the poor-prognosis group were higher than those in the good-prognosis group ($P < 0.05$), and the serum sLRP-1 level was lower than that in the good-prognosis group ($P < 0.05$). In AIS patients, the serum IL-6 and TNF- α levels were positively correlated with serum NRP-1 and ANXA2 levels ($P < 0.05$), and negatively correlated with serum sLRP-1 level ($P < 0.05$); serum NRP-1 level was positively correlated with serum VEGF level ($P < 0.05$). Elevated serum NRP-1 and ANXA2 levels and increased carotid artery stenosis rate were risk factors for poor short-term prognosis in AIS patients ($P < 0.05$), while elevated serum sLRP-1 level was a protective factor for poor short-term prognosis in AIS patients ($P < 0.05$). The areas under the curves (AUCs) of serum NRP-1, ANXA2, sLRP-1 alone and in combination for predicting poor short-term prognosis in AIS patients were 0.792, 0.805, 0.751 and 0.912 respectively. The AUC of the combined prediction of the three indicators was larger than that of NRP-1, ANXA2 and sLR-1 alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum NRP-1, ANXA2 levels in AIS patients are positively correlated with the degree of CAS, while serum sLRP-1 level is negatively correlated with the degree of CAS. Serum NRP-1, ANXA2 and sLRP-1 may influence the progression of CAS by participating in inflammatory responses, and the combined detection of the three indicators has high predictive value for poor short-term outcomes in AIS patients.

Key words: acute ischemic stroke; degree of carotid atherosclerosis; neuropilin-1; annexin A2; soluble low-density lipoprotein receptor-related protein 1

急性缺血性脑卒中(AIS)是由脑部血液供应障碍所致的一种高发病率、高致残率及高死亡率疾病,严重威胁人类健康^[1]。颈动脉粥样硬化(CAS)是 AIS 的重要病因,其斑块不稳定(如破裂、出血、血栓形成)可导致颈动脉狭窄或闭塞,进一步引起脑血流中断,最终诱发 AIS^[2-3]。目前临床评估 CAS 多依赖有创或影像学检查,缺乏便捷、灵敏的血清学标志物,短期预后评估也存在局限性^[4]。神经纤毛蛋白-1(NRP-1)是一种多功能跨膜糖蛋白,参与血管生成、细胞迁移等多个生理、病理过程,且其作为血管内皮生长因子的重要共受体,可能通过促进 CAS 斑块内病理性血管生成,影响斑块稳定性^[5]。膜联蛋白 A2(ANXA2)作为钙依赖性磷脂结合蛋白,参与细胞信号转导、纤维蛋白溶解及炎症反应,其可通过调控纤溶酶原活化参

与细胞外基质降解,进而影响斑块稳定性,已被证实可促进动脉粥样硬化斑块发展与不稳定^[6-7]。可溶性低密度脂蛋白受体相关蛋白 1(sLRP-1)在脂质代谢及炎症调节中发挥关键作用,其通过清除循环中的促炎因子及调节脂蛋白代谢发挥抗动脉粥样硬化作用^[8]。基于此,本研究拟探讨血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 与 AIS 患者 CAS 程度及短期预后的关系,以期对 AIS 临床诊疗提供新思路。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 10 月本院收治的 120 例 AIS 患者作为 AIS 组,其中男 65 例、女 55 例,年龄 45~78 岁、平均(62.58±8.35)岁。AIS 组纳入标准:(1)经头颅 CT 或 MRI 确诊,符合 AIS 诊断标准^[9],且经颈动脉彩色多普勒超声检查证

实存在 CAS(包括内膜增厚、斑块形成或颈动脉狭窄);(2)发病至入院时间在 72 h 内;(3)临床资料完整。AIS 组排除标准:(1)合并严重肝肾功能不全、恶性肿瘤、自身免疫性疾病;(2)近 3 月内有重大外伤、手术史;(3)既往有脑出血史。选取同期在本院健康管理中心体检的健康者 100 例作为对照组,要求:年龄、性别等基本人口学特征与 AIS 组匹配,且经全面体检(包括病史询问、体格检查、血常规、生化指标及颈动脉超声等)证实当前无心脑血管疾病、肝肾功能异常、肿瘤及其他重大系统性疾病史。2 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院医学伦理委员会批准(2022010-KY-019),所有研究对象或其家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 检测 于所有患者入院后次日清晨及对照组体检当日空腹采集肘静脉血 5 mL,室温静置 30 min 后,3 000×g 离心 15 min,分离血清,置于-80℃冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1、血管内皮生长因子(VEGF)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。NRP-1(货号:JL-10356)、ANXA2(货号:JL-20489)、sLRP-1(货号:JL-45632)、VEGF(货号:JL-10234)、IL-6(货号:JL-10196)、TNF-α(货号:JL-10200)ELISA 试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司。所有检测均在 Thermo Fisher Scientific(美国)生产的 Multiskan FC 型酶标仪上完成。

1.2.2 CAS 评估 所有患者均于入院后 72 h 内行颈动脉彩色多普勒超声检查。颈动脉狭窄程度评估依据为患者双侧颈动脉中的最高狭窄率。参照相关标准^[10],颈动脉内膜中层厚度(IMT)<1.0 mm 为正常,1.0~1.2 mm 为内膜增厚,>1.2 mm 为粥样硬化斑块形成;根据斑块累及范围及管腔狭窄程度,将 CAS 程度分为轻度(狭窄率<50%)、中度(50%≤狭窄率<70%)、重度(狭窄率≥70%)。对于存在重度颈动脉狭窄的患者,根据《中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010》^[11]推荐,符合手术指征(如症状性狭窄、特定斑块特征等)者接受了颈动脉支架植入术治疗。

1.2.3 短期预后评估 患者出院后采用门诊复查与电话随访相结合的方式进行随访,随访至出院后第 90 天。以出院后第 90 天改良 Rankin 量表(mRS)评分^[12]作为结局评价指标。mRS 评分由 2 名不知晓患者血清检测结果的神经内科医师独立完成,依据门诊神经系统体格检查、患者本人或其照顾者对日常活动能力的描述进行综合评定。若患者死亡,则直接记录 mRS 评分为 6 分。预后判定标准:mRS 评分 0~2 分定义为预后良好(预后良好组),表示患者无症状或虽有症状但无明显功能障碍,生活可自理;mRS 评分

3~6 分定义为预后不良(预后不良组),其中 3~5 分表示中度至重度功能障碍,需他人协助完成日常活动,6 分代表死亡。

1.2.4 其他基线资料收集 收集所有患者基础疾病(高脂血症、糖尿病、高血压)情况,入院当日总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分等基线资料。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。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 SNK-*q* 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 Pearson 相关分析 AIS 患者血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 水平与部分实验室指标的相关性;采用 Spearman 相关分析,将 AIS 患者 CAS 程度(轻度=1,中度=2,重度=3)作为等级变量,分析其与血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者短期预后不良的影响因素,采用向前逐步法筛选自变量, $\alpha_{入}=0.05$, $\alpha_{出}=0.10$;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 单独及三者联合对 AIS 患者短期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 AIS 组和对照组血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 水平比较 与对照组相比,AIS 组血清 NRP-1、ANXA2 水平升高,sLRP-1 水平降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 AIS 组和对照组血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NRP-1 (pg/mL)	ANXA2 (ng/mL)	sLRP-1 (pg/mL)
对照组	100	17.51±4.86	7.17±2.25	402.70±52.65
AIS 组	120	31.25±7.84	9.85±3.12	305.33±42.15
<i>t</i>		-15.250	-7.174	15.233
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同 CAS 程度 AIS 患者血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 水平比较 根据颈动脉超声检查结果,120 例 AIS 患者中,CAS 轻度 39 例(32.50%),中度 51 例(42.50%),重度 30 例(25.00%)。单因素方差分析结果显示,轻、中、重度患者血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。其中重度患者血清 NRP-1、ANXA2 水平均高于轻度、中度患者($P<0.05$),中度患者血清 NRP-1、ANXA2 水平均高于轻度患者($P<0.05$);重度患者血清 sLRP-1 水平低于轻度、中度患者($P<0.05$),中度患者

血清 sLRP-1 水平低于轻度患者($P<0.05$)。见表 2。

表 2 轻度、中度、重度 AIS 患者血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

CAS 程度	<i>n</i>	NRP-1 (pg/mL)	ANXA2 (ng/mL)	sLRP-1 (pg/mL)
轻度	39	22.85±7.02	7.55±2.46	385.08±44.83
中度	51	31.14±7.45 [*]	8.72±2.80 [*]	282.16±42.12 [*]
重度	30	42.36±9.58 ^{*#}	14.76±4.52 ^{*#}	231.04±38.72 ^{*#}
<i>F</i>		51.666	47.910	123.490
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注：与轻度相比，^{*} $P<0.05$ ；与中度相比，[#] $P<0.05$ 。

2.3 血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 与 CAS 程度的相关性 结果显示，AIS 患者血清 NRP-1、ANXA2 水

平与 CAS 程度均呈正相关($r_s=0.682, 0.674$ ，均 $P<0.001$)，血清 sLRP-1 水平与 CAS 程度呈负相关($r_s=-0.715, P<0.001$)。

2.4 不同预后 AIS 患者基线资料及血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 水平比较 随访结束，120 例 AIS 患者中预后良好 80 例(66.67%)、预后不良 40 例(33.33%)，分别记为预后良好组和预后不良组。预后不良组患者血清 VEGF、IL-6、TNF- α 、NRP-1、ANXA2 水平及颈动脉狭窄率均高于预后良好组($P<0.05$)，血清 sLRP-1 水平低于预后良好组($P<0.05$)；预后良好与预后不良患者年龄、性别、基础疾病情况、NIHSS 评分、血脂 4 项水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后 AIS 患者基线资料及血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别		基础疾病		
			男	女	高脂血症	糖尿病	高血压
预后良好组	80	62.15±8.07	43(53.75)	37(46.25)	33(41.25)	31(38.75)	37(46.25)
预后不良组	40	63.43±8.91	22(55.00)	18(45.00)	19(47.50)	17(42.50)	20(50.00)
<i>t</i> / χ^2		-0.791		0.017	0.424	0.156	0.150
<i>P</i>		0.431		0.897	0.515	0.693	0.698

项目	<i>n</i>	NIHSS 评分 (分)	颈动脉狭窄率 (%)	血脂 4 项			
				总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)
预后良好组	80	6.75±1.72	53.68±18.25	3.70±1.05	0.84±0.20	1.31±0.35	2.24±0.55
预后不良组	40	7.40±2.25	68.95±15.33	3.88±1.30	0.89±0.28	1.19±0.30	2.35±0.62
<i>t</i> / χ^2		-1.756	-4.548	-0.816	-1.125	1.854	-0.989
<i>P</i>		0.082	<0.001	0.416	0.263	0.066	0.324

项目	<i>n</i>	VEGF (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	NRP-1 (pg/mL)	ANXA2 (ng/mL)	sLRP-1 (pg/mL)
预后良好组	80	38.20±9.14	6.38±1.30	21.08±6.65	27.92±7.18	8.35±2.65	325.40±43.15
预后不良组	40	45.05±9.83	7.45±1.95	33.27±7.45	40.85±9.24	12.85±4.06	265.19±40.15
<i>t</i> / χ^2		-3.774	-3.575	-9.091	-8.430	-7.294	7.371
<i>P</i>		<0.001	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 AIS 患者血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 水平与 VEGF、IL-6、TNF- α 水平的相关性 Pearson 相关分析结果显示，AIS 患者血清 IL-6、TNF- α 水平与 NRP-1、ANXA2 水平均呈正相关($P<0.05$)，与血清 sLRP-1 水平呈负相关($P<0.05$)；血清 NRP-1 水平与血清 VEGF 水平呈正相关($P<0.05$)，血清 ANXA2、sLRP-1 水平与血清 VEGF 水平无相关性($P>0.05$)。见表 4。

2.6 AIS 患者短期预后不良的影响因素分析 以 AIS 患者短期预后(良好=0，不良=1)作为因变量，以颈动脉狭窄率、VEGF、IL-6、TNF- α 、NRP-1、

ANXA2、sLRP-1 为自变量(均为原值输入)，进行多因素 Logistic 回归分析，采用向前逐步法筛选自变量。结果显示，血清 NRP-1、ANXA2 水平升高及颈动脉狭窄率增加是 AIS 患者短期预后不良的危险因素($P<0.05$)；血清 sLRP-1 水平升高是 AIS 患者短期预后不良的保护因素($P<0.05$)。为评估血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 单独成模的预测效能(用于后续 ROC 曲线分析)，另行拟合仅含血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 的简化模型，结果显示，血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 仍与 AIS 患者短期预后不良相关($P<0.05$)。见表 5。

2.7 血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 单独及三者联合对 AIS 患者短期预后不良的预测价值 以 AIS 患者短期预后(良好=0,不良=1)作为状态变量,将血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 单独及三者联合作为检验变量,绘制 ROC 曲线。依据前面多因素 Logistic 回归分析结果构建 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 三者联合预测 AIS 患者短期预后不良的回归方程: $\text{Logit}(P) =$

$-10.854 + 0.335X_{\text{NRP-1}} + 0.579X_{\text{ANXA2}} - 0.446X_{\text{sLRP-1}}$ 。ROC 曲线分析结果显示,血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 单独及三者联合预测 AIS 患者短期预后不良的 AUC 分别为 0.792、0.805、0.751、0.912,三者联合预测的 AUC 大于血清 NRP-1($Z=2.341, P=0.019$)、ANXA2($Z=2.175, P=0.030$)、sLRP-1($Z=2.680, P=0.007$)单独预测的 AUC。见表 6 和图 1。

表 4 AIS 患者血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 水平与 VEGF、IL-6、TNF-α 的相关性

指标	NRP-1		ANXA2		sLRP-1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
VEGF	0.452	<0.001	0.165	0.070	-0.155	0.061
IL-6	0.488	<0.001	0.478	<0.001	-0.498	<0.001
TNF-α	0.571	<0.001	0.592	<0.001	-0.548	<0.001

表 5 AIS 患者短期预后不良的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Waldχ ²	<i>P</i>	OR	OR 的 95%CI
模型 1						
NRP-1	0.426	0.141	9.123	0.003	1.531	1.161~2.019
ANXA2	0.713	0.228	9.768	0.002	2.040	1.304~3.192
sLRP-1	-0.495	0.163	9.207	0.002	0.609	0.442~0.838
颈动脉狭窄率	0.031	0.015	4.326	0.038	1.031	1.002~1.061
常数项	-18.625	3.744	24.753	<0.001	—	—
模型 2						
NRP-1	0.335	0.122	7.542	0.006	1.398	1.101~1.776
ANXA2	0.579	0.177	10.716	0.001	1.785	1.262~2.525
sLRP-1	-0.446	0.158	7.978	0.005	0.640	0.470~0.872
常数项	-10.854	2.963	13.415	<0.001	—	—

注:模型 1 是全模型;模型 2 是拟合仅含血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 的简化模型,用于后续的 ROC 曲线分析;—表示无数据。

表 6 血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 单独及三者联合对 AIS 患者短期预后不良的预测价值

指标	AUC	AUC 的 95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
NRP-1	0.792	0.708~0.861	33.85 pg/mL	75.00	77.50	0.525	<0.05
ANXA2	0.805	0.722~0.872	11.40 ng/mL	72.50	76.25	0.488	<0.05
sLRP-1	0.751	0.665~0.824	278.50 pg/mL	70.00	75.00	0.450	<0.05
三者联合	0.912	0.845~0.957	—	87.50	88.75	0.763	<0.05

注:三者联合取多因素 Logistic 回归模型的预测概率值;—表示无数据。

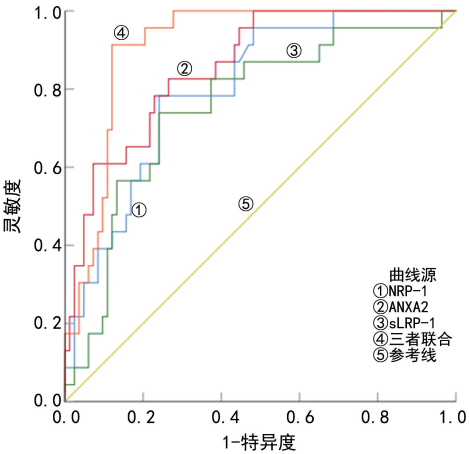


图 1 血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 单独及三者联合预测 AIS 患者短期预后不良的 ROC 曲线

3 讨 论

目前,临床对于 AIS 患者并发 CAS 的研究不断深入,旨在明确其发病机制,以便更好地进行早期诊断、病情评估和干预治疗,但 CAS 病理过程复杂,涉及炎症反应、脂质代谢紊乱、血管平滑肌细胞增殖与迁移等多种细胞和分子机制^[13]。因此,准确评估 CAS 程度,对于预测 AIS 的发生和发展具有重要意义。同时,改善 AIS 患者短期预后,是降低致残率、提高生存质量的关键,而影响 AIS 患者短期预后的因素复杂多样,仅依靠常规的临床指标和危险因素,很难对患者预后进行准确预判^[14]。鉴于此,探索与 AIS 患者 CAS 程度及短期预后相关的新型生物标志物,有助于进一步揭示 AIS 的发病机制,为开发新的治疗

靶点和干预策略提供理论依据。

NRP-1 是信号转导和催化蛋白家族的成员,其在神经元、星形胶质细胞中高度表达^[15]。Zhang 等^[16]研究表明,在 AIS 中,神经元、神经胶质细胞与神经血管单位的基质成分之间存在显著的相互作用。以上研究提示,NRP-1 可能与 AIS 发病机制存在一定关联。另有研究报道,激活 NRP-1 信号通路可促进缺血后血管生成并改善 AIS 神经功能恢复,而 NRP-1 敲除小鼠则显示缺血区新生血管形成减少及神经保护不足^[17]。而新生血管形成对于防止局灶性 AIS 后恶化至关重要^[18]。由此可见,NRP-1 对于血管发育和神经保护至关重要。本研究结果显示,AIS 患者血清 NRP-1 水平在不同 CAS 程度患者间存在差异,且血清 NRP-1 水平与 CAS 程度呈正相关,提示血清 NRP-1 水平升高可能是机体对 CAS 及缺血损伤的代偿性应答,其水平或可间接反映 CAS 程度及内源性修复需求。此外,相关分析结果显示,AIS 患者血清 NRP-1 水平与 VEGF、IL-6、TNF- α 水平也呈正相关。研究表明,NRP-1 作为 VEGF 的关键共受体,能显著增强 VEGF 与其主要受体 VEGFR2 的结合亲和力与信号传导效率,促进病理性血管生成^[19]。在动脉粥样硬化斑块内,缺氧和炎症微环境会驱动 VEGF 高表达^[20],NRP-1 的协同作用可能加速了斑块内脆弱、渗漏的新生血管形成。

ANXA2 属于膜联蛋白家族成员,具有钙依赖的磷脂结合特性,广泛参与细胞内吞、胞吐、膜转运及信号转导等过程^[21]。已有研究表明,ANXA2 水平与斑块不稳定性相关^[22]。本研究结果显示,AIS 患者血清 ANXA2 水平升高,重度患者血清 ANXA2 水平高于轻、中度患者,中度患者血清 ANXA2 水平高于轻度患者,提示 ANXA2 与 AIS 病理过程密切相关。研究发现,ANXA2 可由缺血脑组织中的内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞等大量表达并分泌至细胞外,细胞外 ANXA2 通过与纤溶酶原结合,激活纤溶酶原转化为纤溶酶,纤溶酶不仅参与血栓溶解过程,还能降解细胞外基质成分,破坏血管基底膜完整性,使得粥样斑块稳定性降低,易于破裂^[23]。同时,ANXA2 激活的纤溶酶可进一步激活基质金属蛋白酶(MMPs),MMPs 过度表达加速细胞外基质降解,促进炎症细胞迁移,加剧动脉粥样硬化发展^[24]。而在 CAS 进程中,ANXA2 能够促使单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞的募集与活化,释放大量炎症介质,加剧炎症反应,加速斑块进展^[25]。郭中州等^[26]研究发现,阻止细胞内 ANXA2 释放至细胞外,可抑制炎症因子表达。在 AIS 背景下,炎症反应处于核心地位,由此推测,ANXA2 在此过程中可能具有重要作用。本研究中,AIS 患者血清 ANXA2 水平与 IL-6、TNF- α 水平呈正相关,为此提供了佐证。此外,ANXA2 还参与细胞黏附与迁移。研究表明,ANXA2 可促进单核细胞黏附

于内皮并迁移至内膜下,分化为巨噬细胞,吞噬脂质形成泡沫细胞,这是动脉粥样硬化病变的起始关键步骤^[27]。Xue 等^[25]研究揭示了 ANXA2 在巨噬细胞炎症反应中的调控作用。故推测,ANXA2 水平升高可能反映了动脉粥样硬化斑块的不稳定性及活跃的炎症与基质重构状态,急性缺血后这一状态的延续可能加剧血管内皮损伤及细胞外基质降解,从而影响梗死灶及半暗带的病理过程,不利于神经功能恢复。本研究还发现,预后不良组患者血清 ANXA2 水平显著高于预后良好组,且其预测 AIS 患者预后不良的 AUC 达 0.805,提示血清 ANXA2 水平升高对 AIS 患者短期预后不良具有一定的预测价值。

sLRP-1 主要由肝脏合成并分泌,可通过与低密度脂蛋白(LDL)及其受体结合,促进 LDL 代谢清除,减少脂质在血管壁的沉积,对预防动脉粥样硬化形成具有积极作用^[28]。此外,sLRP-1 能够竞争性结合 TNF- α 、IL-6 等多种促炎性细胞因子,参与调节炎症反应^[29]。既往研究报道,在 CAS 状态下血清 sLRP-1 水平下降,促炎性细胞因子清除受阻,炎症反应失控,继而损伤血管内皮,促进脂质沉积及平滑肌细胞增殖,加速粥样硬化进程^[30]。本研究中,AIS 患者血清 sLRP-1 水平降低,且在不同 CAS 程度患者间血清 sLRP-1 水平存在差异,血清 sLRP-1 水平与 CAS 程度及 TNF- α 、IL-6 水平呈负相关,与上述报道一致,进一步支持了 sLRP-1 在 CAS 炎症调控中的潜在保护作用。因此,血清 sLRP-1 水平降低,可能意味着机体对抗动脉粥样硬化炎症和脂质代谢紊乱的内在保护机制减弱或消耗过度,这与王晓英等^[31]在急性冠脉综合征中的研究发现一致。在 AIS 的急性期,强烈的缺血和炎症应激可能加速了 LRP-1 的脱落或消耗了 sLRP-1,导致其血中水平进一步下降。低水平的 sLRP-1 可能预示着更差的炎症控制能力和更严重的血管内皮功能障碍,这既与更严重的颈动脉基础病变相关,也影响了脑卒中后脑组织的修复环境,从而导致预后不良。基于上述关联,本研究进一步评估了血清 sLRP-1 水平对 AIS 患者短期预后不良的预测价值,其预测患者预后不良的 AUC 为 0.751,提示该指标在预后评估中具有一定参考价值。

在上述单项指标分析的基础上,本研究进一步评估了血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 三者联合预测 AIS 患者短期预后不良的价值,三者联合预测模型的 AUC 为 0.912,大于 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 单独预测的 AUC。血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 可能分别从促血管生成/促炎^[5,19-20]、促细胞外基质降解/促炎^[23-25]及抗炎/保护^[28-30]3 条途径,共同反映血管损伤、炎症与内源性保护间的失衡,三者联合检测模式可能对 AIS 患者的风险分层与预后评估具有潜在临床应用价值。

综上所述,血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 水平与

AIS 患者 CAS 程度密切相关,且三者联合检测对患者短期预后不良具有良好的预测价值。然而,本研究仍存在一些局限性。第一,本研究为单中心设计,样本量有限,且关于 CAS 程度的研究属于横断面研究,仅能揭示指标间的关联,无法确立因果关系,结论有待更大规模的前瞻性队列研究验证。第二,本研究设置的健康对照组虽为 AIS 患者血清指标变化提供了明确的参照基准,但未来研究仍需纳入其他类型的 CAS 人群(如无症状 CAS 患者)进行平行比较,将有助于进一步明确本研究指标在 AIS 急性期病理过程中的特异性表现。第三,本研究所构建的三者联合预测模型缺乏独立外部数据集的验证,这在一定程度上限制了其临床推广的普适性。此外,本研究尚未深入揭示血清 NRP-1、ANXA2、sLRP-1 在 AIS 发病机制中的具体信号通路及相互作用。因此,后续研究将致力于扩大样本量、开展多中心合作、优化对照设计并收集外部验证数据,以进一步验证本模型的稳健性与通用性,同时通过基础实验深入探讨其背后的分子机制,为 AIS 的预后评估和靶向治疗提供更坚实的理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 刘丽华:负责研究设计、论文选题与修改、初稿撰写、论文最终审阅;夏菁:负责研究方案实施、患者纳入与临床资料收集;蒋莱:负责实验室指标检测及数据整理;韩雨珈:负责颈动脉超声评估、随访数据收集及统计分析。

参考文献

[1] Sharma R, Lee K. Advances in treatments for acute ischemic stroke[J]. BMJ, 2025, 389(1): e076161.

[2] Miao M, Ye C, Wang Z, et al. Traditional lipid ratios and carotid atherosclerosis in patients with ischemic stroke [J]. Cerebrovasc Dis, 2025, 24(1): 103-113.

[3] Saba L, Cau R, Vergallo R, et al. Carotid artery atherosclerosis: mechanisms of instability and clinical implications[J]. Eur Heart J, 2025, 46(10): 904-921.

[4] 崔利君, 赵安容, 李双霜, 等. 血清纤维蛋白原、D-二聚体联合血栓弹力图对静脉溶栓后急性缺血性脑卒中患者预后的预测价值[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(1): 15-20.

[5] Chen Y, Gialeli C, Shen J, et al. Identification of an osteopontin-derived peptide that binds neuropilin-1 and activates vascular repair responses and angiogenesis [J]. Pharmacol Res, 2024, 205: 107259.

[6] 钱静, 张婷婷, 陈露. 血清 ANXA2、ADAMTS4 水平与短暂性脑缺血发作患者颈动脉斑块性质的关系[J]. 山东医药, 2024, 64(25): 16-20.

[7] Xue F, Shi Y, Zhang Y, et al. ANXA2, DBN1, ZNF385D, and IL6ST: endothelial cell biomarkers linking atherosclerosis progression to immune microenvironment dysregulation[J]. Clin Exp Hypertens, 2026, 48(1): 2627352.

[8] 杨晓宁, 王巧, 张静. 急性冠脉综合征患者血清 COMP、sST2 及 sLRP-1 变化及与冠脉病变的相关性分析[J]. 中

国循证心血管医学杂志, 2023, 15(7): 850-852.

[9] 中国老年医学学会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会卒中医学组, 中国卒中医学急救医学分会, 等. 急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识(2018)[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(6): 351-359.

[10] 邹艳秋, 戈晓华. 颈部动脉超声多普勒实用手册[M]. 北京: 学苑出版社, 1996.

[11] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010[J/OL]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(3): 84-93 [2025-12-01]. <http://dx.chinadoi.cn/10.3969/j.issn.1674-7372.2011.03.022>.

[12] Haggag H, Hodgson C. Clinimetrics: modified rankin scale (mRS)[J]. J Physiother, 2022, 68(4): 281.

[13] Tao C, Wang Y, Xiao S. Clinical significance of CT angiographic assessment of collateral circulation combined with serum NLRP1 levels in ischemic stroke patients[J]. Medicine (Baltimore), 2023, 102(13): e33433.

[14] 陈坤, 徐国卫, 王秋丽. 缺血性脑卒中患者血浆 lncRNA PINK1-AS 和 miR-532-5p 表达变化及其对睡眠质量和认知功能的影响[J]. 检验医学, 2025, 40(12): 1203-1208.

[15] Li D, Yang K, Li J, et al. Single-cell sequencing reveals glial cell involvement in development of neuropathic pain via myelin sheath lesion formation in the spinal cord[J]. J Neuroinflammation, 2024, 21(1): 213.

[16] Zhang X, Yuan M, Yang S, et al. Enriched environment improves post-stroke cognitive impairment and inhibits neuroinflammation and oxidative stress by activating Nrf2-ARE pathway[J]. Int J Neurosci, 2021, 131(7): 641-649.

[17] Al-Thomali A W, Al-Kuraishy H M, Al-Gareeb A I, et al. Role of neuropilin 1 in COVID-19 patients with acute ischemic stroke[J]. Biomedicines, 2022, 10(8): 2032.

[18] 沈志瑛, 陈铭, 董悦颖. 血清 Hcy、S100B 水平和脑部代谢物指标与老年 AIS 患者认知障碍的相关性[J]. 检验医学, 2025, 40(11): 1097-1101.

[19] van der Mescht M A, Steel H C, Anderson R, et al. Vascular endothelial growth factor A: friend or foe in the pathogenesis of HIV and SARS-CoV-2 infections [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 14(1): 1458195.

[20] 常思雨, 辜博, 张晓东. HIF-1 α 调控动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(12): 1092-1097.

[21] Kayejo V G, Fellner H, Thapa R, et al. Translational implications of targeting annexin A2: from membrane repair to muscular dystrophy, cardiovascular disease and cancer [J]. Clin Transl Discov, 2023, 3(5): e240-e258.

[22] 高永超, 刘晓文, 王晓珂, 等. sdLDL-C、Annexin A2、Hcy 对 AIS 患者颈动脉斑块稳定性的评估价值[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(10): 1659-1662.

[23] Weiss R, Bushi D, Mindel E, et al. Autoantibodies to annexin a2 and cerebral thrombosis: insights from a mouse model[J]. Lupus, 2021, 30(5): 775-784.

[24] 郝启萌, 纪兆乐, 任何, 等. 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子与尿激酶型纤溶酶原激活物在载脂蛋白 E 敲除大鼠动脉粥样硬化斑块表达的意义及相关性[J]. 解剖学杂志, 2020, 43(5): 404-406.

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.16.006

血清 miR-122、miR-25、miR-4429 在肝细胞癌患者中的水平及联合诊断价值*

陆一盟¹, 李 军², 韩 伟¹, 郑海明¹

1. 兴安盟人民医院肝胆胰脾外科, 内蒙古兴安盟 137400; 2. 内蒙古医科大学附属医院肝胆胰脾外科, 内蒙古呼和浩特 010050

摘 要:目的 探讨肝细胞癌(HCC)患者血清微小核糖核酸-122(miR-122)、微小核糖核酸-25(miR-25)、微小核糖核酸-4429(miR-4429)水平及三者联合的诊断价值。方法 选择 2023 年 1 月至 2025 年 12 月兴安盟人民医院收治的 84 例 HCC 患者作为研究组。选择同期在该院体检且年龄、性别匹配的 84 例健康体检者作为对照组。比较 2 组基线资料及血清 miR-122、miR-25、miR-4429 水平;比较不同临床病理特征下 HCC 患者血清 miR-122、miR-25、miR-4429 水平;采用多因素 Logistic 回归分析 HCC 发生的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-122、miR-25、miR-4429 单独及三者联合对 HCC 的诊断价值。结果 与对照组相比,研究组血清 miR-122 水平降低,血清 miR-25、miR-4429 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与 Child-Pugh 分级 A~B 级、CNLC 分期 I~II 期、肿瘤分化程度为中高分化及无远处转移的 HCC 患者相比,Child-Pugh 分级 C 级、CNLC 分期 III~IV 期、肿瘤分化程度为低分化及有远处转移的 HCC 患者血清 miR-122 水平降低,血清 miR-25、miR-4429 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 miR-25、miR-4429 水平升高均为 HCC 发生的危险因素($P<0.05$),而血清 miR-122 水平升高为 HCC 发生的保护因素($P<0.05$)。血清 miR-122、miR-25、miR-4429 单独及三者联合诊断 HCC 的 AUC 分别为 0.762、0.796、0.773、0.899,三者联合诊断的 AUC 大于 miR-122、miR-25、miR-4429 单独诊断的 AUC($Z=3.277、2.519、2.851$,均 $P<0.05$)。结论 HCC 患者血清 miR-122 水平降低,miR-25、miR-4429 水平升高,三者均是 HCC 发生的影响因素,且与 HCC 的 Child-Pugh 分级、CNLC 分期、肿瘤分化程度及远处转移有关,三者联合对 HCC 具有较高的诊断价值,且优于单一指标检测,可作为 HCC 辅助诊断的潜在血清学标志物组合。

关键词:肝细胞癌; 微小核糖核酸-122; 微小核糖核酸-25; 微小核糖核酸-4429; 诊断

中图分类号:R735.7;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)16-2200-07

Serum levels of miR-122, miR-25 and miR-4429 in patients with hepatocellular carcinoma and their combined diagnostic value*

Lu Yimeng¹, Li Jun², Han Wei¹, Zheng Haiming¹

1. Department of Hepatobiliary Pancreas and Spleen Surgery, Xing'an League People's Hospital, Xing'an League, Inner Mongolia 137400, China; 2. Department of Hepatobiliary Pancreas and Spleen Surgery, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China

Abstract: **Objective** To investigate the serum levels of microRNA-122 (miR-122), microRNA-25 (miR-25) and microRNA-4429 (miR-4429) in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and their combined diagnostic value. **Methods** A total of 84 HCC patients admitted to Xing'an League People's Hospital from January 2023 to December 2025 were selected as the study group, while 84 healthy subjects who underwent physical examinations in the hospital during the same period and were matched with the study group in terms of age and gender were selected as the control group. The baseline data and serum levels of miR-122, miR-25 and miR-4429 were compared between the two groups. The serum levels of miR-122, miR-25 and miR-4429 in HCC patients with different clinicopathological features were compared. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors for the occurrence of HCC. Receiver operating characteristic

* 基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2023MS08056)。

作者简介:陆一盟,男,主治医师,主要从事肝胆胰脾外科相关疾病的研究。

中文引用格式:陆一盟,李军,韩伟,等.血清 miR-122、miR-25、miR-4429 在肝细胞癌患者中的水平及联合诊断价值[J].检验医学与临床,2026,23(16):2200-2206.

英文引用格式:Lu Y M, Li J, Han W, et al. Serum levels of miR-122, miR-25 and miR-4429 in patients with hepatocellular carcinoma and their combined diagnostic value[J]. Lab Med Clin, 2026, 23(16): 2200-2206.