

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2023. 24. 019

血清硫氧还原蛋白、总 tau 蛋白水平在急性脑梗死溶栓后发生出血性转化患者中的变化及意义

赵旭锐¹, 孙国才^{1△}, 权泽威¹, 朱 娇², 王彩霞¹, 秦 燕¹

兵器工业五二一医院; 1. 老年病科; 2. 肿瘤血液病科, 陕西西安 710065

摘要:目的 探讨急性脑梗死(ACI)重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)溶栓后发生出血性转化(HT)的患者血清硫氧还原蛋白(Trx)、总 tau 蛋白(T-tau)的水平变化及临床意义。**方法** 选取 2020 年 12 月至 2022 年 1 月该院收治的 132 例 ACI 患者为研究对象, 根据是否发生 HT, 将 ACI 患者分为 HT 组 34 例和非 HT 组 98 例。收集两组受试者的临床特征, 比较两组接受 rt-PA 静脉溶栓后血清 Trx、T-tau 水平。采用多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者溶栓后发生 HT 的因素, 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 Trx、T-tau 对 HT 的预测效能。**结果** HT 组的梗死体积、NIHSS 评分明显高于非 HT 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。HT 组血清 Trx、T-tau 水平明显高于非 HT 组, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 梗死体积增大、NIHSS 评分升高及血清 Trx、T-tau 水平升高是 ACI 患者溶栓后发生 HT 的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 Trx、T-tau 单项检测及联合检测预测 ACI 患者溶栓后发生 HT 的曲线下面积(AUC)分别为 0.768(95%CI: 0.622~0.913)、0.760(95%CI: 0.573~0.946)、0.906(95%CI: 0.812~0.999), 联合检测的 AUC 明显大于单项检测($P<0.05$)。**结论** 血清 Trx、T-tau 水平升高是 ACI 患者溶栓后发生 HT 的独立危险因素, 血清 Trx、T-tau 联合检测预测 ACI 患者溶栓后发生 HT 的准确性高, 临床可据此制订干预措施, 以降低 HT 的发生率。

关键词: 硫氧还原蛋白; 总 tau 蛋白; 急性脑梗死; 出血性转化

中图分类号: R743.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2023)24-3668-04

Changes and significance of serum thioredoxin and total tau protein levels in patients with hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction thrombolysis

ZHAO Xurui¹, SUN Guocai^{1△}, QUAN Zewei¹, ZHU Jiao², WANG Caixia¹, QIN Yan¹

1. Department of Geriatrics; 2. Department of Oncology and Hematology, 521 Hospital of Norinco Group, Xi'an, Shaanxi 710065, China

Abstract: Objective To explore the change and clinical significance of serum thioredoxin (Trx), total tau protein (T-tau) in hemorrhagic transformation (HT) occurrence in the patients with acute cerebral infarction (ACI) after rt-PA thrombolytic therapy. **Methods** A total 132 ACI patients admitted and treated in this hospital from December 2020 to January 2022 were selected as the research subjects and divided into the HT group (34 cases) and non-HT group (98 cases) according to whether HT occurring. The clinical characteristics in the two groups were collected and the serum Trx and T-tau levels were compared between the two groups. The multivariate Logistic regression was adopted to analyze the factors of HT occurrence after thrombolysis in ACI patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive efficiency of Trx and T-tau after receiving rt-PA intravenous thrombolysis for predicting HT. **Results** The infarction volume and NIHSS score in the HT group were significantly higher than those in the non-HT group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum Trx and T-tau levels in the HT group were significantly higher than those in the non-HT group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The multivariate Logistic regression analysis showed that increased infarct volume, increased NIHSS score, and elevated serum Trx and T-tau levels were independent risk factors for HT in ACI patients after thrombolysis ($P<0.05$). The ROC curve analysis showed that the areas under the curve (AUC) of serum Trx and T-tau single item detection and their combined detection for predicting HT occurrence after thrombolysis in ACI patients were 0.768 (95%CI: 0.622~0.913), 0.760(95%CI: 0.573~0.946) and 0.906 (95%CI: 0.812~0.999), respectively, the AUC of joint detection were greater than that of single detection ($P<0.05$). **Conclusion** Serum Trx and T-tau levels increase are the independent risk factors of HT occur-

rence, the combined detection of serum Trx and T-tau protein for predicting HT occurrence after thrombolysis in ACI patients has high accuracy. The clinical interventional measures may be formulated to reduce the HT occurrence rate according to this conclusion.

Key words:thioredoxin; total tau protein; acute cerebral infarction; hemorrhagic transformation

急性脑梗死(ACI)是指机体脑部供血出现障碍造成脑组织缺血、缺氧坏死的脑血管疾病,其具有高复发率、高致死率的特点^[1-2]。重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓是临床上治疗 ACI 的有效手段,但溶栓后 10%~40% 患者会发生出血性转化(HT),进而会增加预后不良的风险^[3]。目前临床尚未发现预测 HT 发生的有效指标,因此准确评估 ACI 患者溶栓后发生 HT 的风险、筛查发生 HT 的高危人群并进行积极、有效的干预具有重要的现实意义。硫氧还原蛋白(Trx)是细胞内重要的还原性保护蛋白,其作为脑血管病发病机制中细胞凋亡、氧化应激的重要蛋白,在脑神经元损伤、凋亡过程中发挥保护作用^[4]。tau 蛋白是神经细胞主要的微管连接结构蛋白,既往研究证实 tau 蛋白可在不利的脑环境中发挥保护性作用,可作为神经元损伤的标志物^[5],总 tau 蛋白(T-tau)可在急性脑损伤后瞬间增高。本研究旨在探讨 Trx、T-tau 与 ACI 患者溶栓后发生 HT 的关系,为临床提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2020 年 12 月至 2022 年 1 月收治的 132 例接受 rt-PA 静脉溶栓的 ACI 患者为研究对象,其中男 58 例、女 74 例。依据《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019》^[6],按是否发生 HT,可将 ACI 患者分为 HT 组 34 例和非 HT 组 98 例。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[7]中 ACI 的诊断标准;(2)临床资料完整;(3)发病后 4.5 h 内接受 rt-PA 静脉溶栓治疗。排除标准:(1)有脑出血、脑梗死、脑外伤既往病史者;(2)合并心、肝、肾功能不全者;(3)合并恶性肿瘤、出血性疾病、全身炎症或凝血功能障碍、免疫系统疾病者;(4)不配合采集基线资料或治疗者。本研究经本院医学

伦理委员会审核批准,所有受试者自愿参加且签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 Trx、T-tau 水平检测 采集所有受试者接受 T-tau 静脉溶栓后清晨空腹肘静脉血 4 mL,4℃、1 000 r/min 离心标本 15 min,分离血清,移入 EP 管内,并置于一80℃冰箱中冷冻保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 Trx、T-tau 水平,ELISA 按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 收集资料 收集两组受试者一般资料,如性别、年龄、合并症、溶栓时间、梗死体积、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、收缩压、舒张压,以及血脂指标[总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]水平。NIHSS 评分 0~15 分表示轻度损伤,16~30 分表示中度损伤,31~45 分表示重度损伤^[8]。

1.3 统计学处理 采用统计学软件 SPSS 20.0 处理数据及进行统计分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *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;采用多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者溶栓后发生 HT 的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 Trx、T-tau 对 ACI 患者溶栓后发生 HT 的预测效能。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者一般资料及血脂指标水平比较 两组患者性别、年龄、合并症、发病至溶栓时间、收缩压、舒张压及 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);HT 组的梗死体积、NIHSS 评分明显高于非 HT 组,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料及血脂指标水平比较[*n*/*n* 或 $\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%)]

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	年龄(岁)	合并高血压	合并糖尿病	合并高脂血症	发病至溶栓时间(h)	梗死体积(cm ³)
HT 组	34	15/19	70.88±11.33	22(64.71)	12(35.29)	10(29.41)	2.80±0.45	96.93±9.73
非 HT 组	98	43/55	69.98±9.43	61(62.24)	32(32.65)	27(27.55)	2.73±0.28	61.59±9.48
χ^2 或 <i>t</i>		0.342	0.575	0.001	1.170	3.672	0.566	7.089
<i>P</i>		0.559	0.566	0.972	0.279	0.055	0.572	<0.001

组别	<i>n</i>	收缩压 (mm Hg)	舒张压 (mm Hg)	NIHSS 评分 (分)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
HT 组	34	152.25±17.99	88.92±14.78	14.04±3.85	5.56±1.44	1.76±0.18	3.54±0.47	1.55±0.18
非 HT 组	98	153.50±16.79	85.07±10.53	9.77±0.57	5.38±0.58	1.63±0.04	3.65±0.69	1.51±0.22
χ^2 或 <i>t</i>		-0.541	1.571	8.104	0.938	1.507	-1.090	1.222
<i>P</i>		0.595	0.117	<0.001	0.349	0.133	0.276	0.223

2.2 两组患者血清 Trx、T-tau 水平比较 HT 组血清 Trx、T-tau 水平明显高于非 HT 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者血清 Trx、T-tau 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	Trx(pg/mL)	T-tau(ng/L)
HT 组	34	212.15±74.35	814.82±100.27
非 HT 组	98	159.83±54.82	402.53±55.31
<i>t</i>		17.565	14.840
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者溶栓后发生 HT 的因素 以 ACI 患者是否发生 HT 为因变量(发生 HT=1,未发生 HT=0),以梗死体积(原值

输入)、NIHSS 评分(原值输入)以及血清 Trx(原值输入)、T-tau(原值输入)为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,梗死体积增大、NIHSS 评分升高及血清 Trx、T-tau 水平升高是 ACI 患者溶栓后发生 HT 的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 Trx、T-tau 预测 ACI 患者溶栓后发生 HT 的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,血清 Trx、T-tau 单项检测及联合检测预测 ACI 患者溶栓后发生 HT 的曲线下面积(AUC)分别为 0.768(95%CI: 0.622~0.913)、0.760(95%CI: 0.573~0.946)、0.906(95%CI: 0.812~0.999),联合检测的 AUC 明显大于单独检测($P<0.05$)。见表 4、图 1。

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响 ACI 患者溶栓后发生 HT 的因素

因素	β	OR	OR 的 95%CI	Wald χ^2	<i>P</i>
梗死体积	0.343	1.409	1.103~1.800	7.534	0.006
NIHSS 评分	0.291	1.338	1.083~1.653	7.285	0.007
Trx	0.454	1.575	1.175~2.108	9.249	0.002
T-tau	1.223	3.397	1.038~11.117	4.087	0.043

表 4 血清 Trx、T-tau 预测 ACI 患者溶栓后发生 HT 的效能分析

指标	AUC	AUC 的 95%CI	<i>P</i>	灵敏度	特异度	约登指数	最佳截断值
血清 Trx	0.768	0.622~0.913	0.010	0.727	0.714	0.441	201.35 pg/mL
血清 T-tau	0.760	0.573~0.946	0.013	0.818	0.704	0.522	586.90 ng/L
联合检测	0.906	0.812~0.999	<0.001	0.909	0.694	0.603	—

注:—表示无数据。

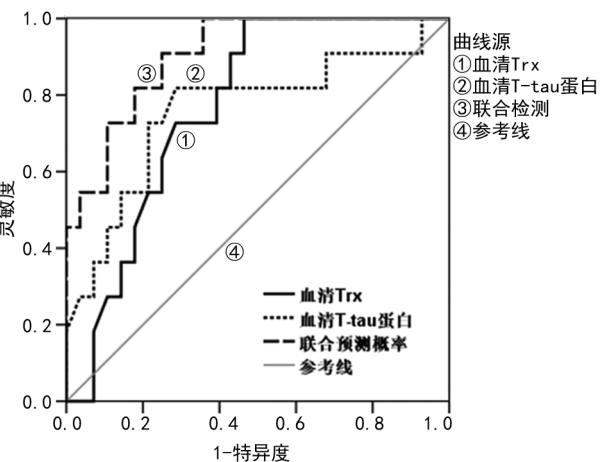


图 1 血清 Trx、T-tau 预测 ACI 患者溶栓后发生 HT 的 ROC 曲线分析

3 讨 论

ACI 是常见的脑血管病,临床中表现出较高的致残率、致死率,同时其发病率逐年升高。HT 为 ACI 常见并发症,临床发生率可高达 40%^[9]。溶栓治疗可

有效降低 ACI 患者病死率,早期溶栓能够改善患者预后。与此同时溶栓治疗会影响生理性凝血功能,导致出现 HT,加重患者神经功能的损伤,引起不良预后。因此,临床及早准确评估 ACI 患者 HT 情况非常重要且必要,有利于为改善患者预后提供科学指导。

本研究回顾性分析了 132 例 ACI 患者的一般资料和实验室检查结果,结果显示 HT 组的梗死体积、NIHSS 评分明显高于非 HT 组。分析认为,NIHSS 评分可有效评估脑卒中患者的感觉、意识等状况,NIHSS 评分越高,表示患者神经功能受损越严重,其与溶栓后颅内出血关系密切。大面积的梗死病灶会挤压正常的毛细血管,静脉溶栓治疗可消退脑水肿,刺激建立侧支循环,改善神经功能,但当毛细血管受损时极易出现破裂,出血概率将会增加。

脑梗死 HT 是由于血脑屏障破坏后导致的缺血性脑组织转化为出血性病变,是 ACI 再灌注治疗后的主要并发症。目前认为 ACI 溶栓后 HT 的发生与氧化应激、血脑屏障破坏、凝血功能紊乱、炎症反应等机

制有关^[10-13]。Trx 是一种细胞内抗氧化保护性蛋白,高度保守且广泛表达,具有清除自由基、调节细胞氧化还原活性、抑制细胞凋亡等功能。Trx 可通过多种机制对抗氧化应激。本研究结果显示,溶栓后 HT 组血清 Trx 水平高于非 HT 组,原因可能是血清 Trx 作为抗氧化剂,在氧化应激条件下会迅速增加。tau 蛋白水平升高可能是机体对脑环境发生不利改变的一种保护性反应,tau 蛋白是一种微管相关蛋白,已被证实与认知功能障碍相关^[14-18]。目前关于 T-tau 与 ACI 溶栓后 HT 的相关性研究较少,近年来研究发现低温体外循环术后脑损伤患者多伴有脑脊液中 tau 蛋白水平的升高,并且 tau 蛋白升高程度与损伤程度相关。本研究结果显示,溶栓后 HT 组血清 T-tau 水平高于非 HT 组。既往 tau 蛋白的测定大多通过脑脊液采样,影响其临床应用,血液标本虽特异性不如脑脊液,但创伤性小、采集方便,且既往研究证明,外周血中 tau 蛋白水平与脑脊液中 tau 蛋白水平一致性较高^[19],因此本研究选择检测血清 tau 蛋白水平。

综上所述,血清 Trx、T-tau 水平升高是 ACI 患者溶栓后发生 HT 的独立危险因素,血清 Trx、T-tau 联合检测预测 ACI 患者溶栓后发生 HT 的准确性高,临床可据此制订干预措施,以降低 HT 的发生率。

参考文献

- [1] 曾永占. 急性脑梗死继发睡眠障碍患者的抑郁状态调查及相关因素分析[J]. 临床研究, 2023, 31(3): 82-85.
- [2] 田琪. 急性脑梗死病人血清 Sestrin2、PTX3 水平及其与病情严重程度和预后的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(4): 745-748.
- [3] GARCÍA JURADO P B, ROLDÁN ROMERO E, PÉREZ MONTILLA M E, et al. Incidence, prognosis, and prediction of haemorrhagic transformation after revascularisation for stroke[J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2021, 36(8): 589-596.
- [4] 赵永才, 宋光耀, 李新胜. 糖耐量减低合并高甘油三酯血症患者硫氧还原蛋白相互作用蛋白与胰岛功能的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(12): 1086-1089.
- [5] 杜美玲, 王晓元, 张爱爱, 等. 抗凝治疗与房颤患者血浆神经源性外泌体中 T-tau 蛋白和 Aβ1-42 含量变化的关系[J]. 实用医学杂志, 2022, 38(4): 459-463.
- [6] 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.
- [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 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [8] 陈培峰, 张民, 曲培向. 基于 NIHSS 评分、血液流变学及内皮功能评价扎冲十三味丸治疗脑梗死后偏瘫的疗效[J]. 吉林中医药, 2023, 43(2): 186-189.
- [9] 沈茹, 张丽梅, 李曙光. IL-6/CTRP3 对急性脑梗死出血性转化的预测价值[J]. 中国临床医学, 2020, 27(4): 603-607.
- [10] SCHALLER B, GRAF R. Cerebral ischemia and reperfusion; the pathophysiologic concept as a basis for clinical therapy[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2004, 24(4): 351-371.
- [11] 牛翠, 杨华, 张晓霞, 等. 老年急性脑梗死病人阿替普酶溶栓后出血转化影响因素分析[J]. 实用老年医学, 2023, 37(10): 1035-1038.
- [12] 陈燕平. 急性缺血性脑梗死静脉溶栓后发生出血转化的危险因素分析及预测模型构建[J]. 全科护理, 2023, 21(29): 4068-4071.
- [13] 李璐, 李长清. 急性脑梗死再灌注治疗后出血转化的研究进展[J]. 中国临床神经科学, 2023, 31(3): 360-365.
- [14] 范清雨, 杨新利, 张桂莲. 慢性失眠患者认知功能与睡眠质量、血清 t-Tau、p-Tau 的关系[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(10): 593-596.
- [15] 伍明超, 王争艳. 血清中 NFL、T-tau、sNRG-1 联合对阿尔茨海默症的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(6): 760-763.
- [16] 夏承东, 桂明, 韩飞, 等. 磷酸化 tau 蛋白及其与总 tau 蛋白比对创伤性脑损伤病人病人预后的预测价值[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(8): 756-759.
- [17] 孙云闯, 金海强, 孙永安, 等. 脑脊液相关标志物检测在阿尔茨海默病痴呆诊断中的应用[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(12): 722-726.
- [18] 邱琦, 胡中花, 徐红丹, 等. 柚皮素对 Aβ₂₅₋₃₅ 损伤 PC12 细胞氧化应激及 Tau 蛋白磷酸化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(21): 92-99.
- [19] 王治国, 战莹, 武晓丹, 等. 血浆和脑脊液 Aβ-42、tau 水平对阿尔茨海默病的早期诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(3): 314-316.

(收稿日期: 2023-04-18 修回日期: 2023-10-24)