

引用本文:赵松耀,尹刘杰,李世泽.外周血单个核细胞锌指样转录因子2、锌指样转录因子4 mRNA表达与脑梗死静脉溶栓预后的相关性分析[J].安徽医药,2021,25(7):1387-1391.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.07.029.

◇临床医学◇



外周血单个核细胞锌指样转录因子2、锌指样转录因子4 mRNA表达与脑梗死静脉溶栓预后的相关性分析

赵松耀,尹刘杰,李世泽

作者单位:郑州大学附属郑州中心医院神经内科五病区,河南 郑州 450000

通信作者:李世泽,男,主任医师,研究方向为脑血管病、眩晕等,Email:lishize4321@163.com

基金项目:郑州市科技惠民计划项目(172PKJHM348)

摘要: **目的** 检测急性动脉粥样硬化性脑梗死(ACI)病人外周血单个核细胞锌指样转录因子家族(KLF)2、KLF4表达变化,并分析其与病人重组人组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓后预后的关系。**方法** 选取2016年4月至2018年4月郑州大学附属郑州中心医院就诊并接受rt-PA静脉溶栓治疗的ACI病人117例作为研究对象,并根据溶栓治疗结局将病人分为预后良好组和预后不良组。统计病人一般资料及24 h美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分。利用实时定量PCR(qRT-PCR)法检测病人入院后及溶栓治疗24 h外周血单个核细胞KLF2、KLF4信使核糖核酸(mRNA)表达,酶联免疫吸附法(ELISA)法测定外周血白细胞介素(IL)-2、IL-6表达水平。**结果** 与入院时比较,溶栓后24 h预后良好组病人外周血单个核细胞KLF2、KLF4 mRNA水平分别为(0.53±0.10)、(0.62±0.14)升高,外周血IL-2、IL-6表达水平分别为(4.08±0.85)、(4.19±0.74)降低($P < 0.05$),而预后不良组差异无统计学意义($P > 0.05$);与预后良好组比较,预后不良组病人入院时及溶栓后24 h外周血单个核细胞KLF2、KLF4 mRNA分别为(0.24±0.05)、(0.31±0.07)呈低表达,外周血IL-2、IL-6分别为(9.47±2.35)、(7.63±1.82)呈高表达($P < 0.05$);病人入院时外周血单个核细胞KLF2、KLF4 mRNA水平与90 d MRS评分负相关($r = -0.347$ 、 -0.349 ,均 $P < 0.05$);KLF2、KLF4 mRNA联合检测预测病人不良结局的AUC为0.970,灵敏度为85.90%,特异度为98.00%;logistic回归分析表明,入院时KLF2 mRNA≤0.36、KLF4 mRNA≤0.44、IL-2高表达、IL-6高表达、NIHSS评分>5分、糖尿病是溶栓治疗后ACI病人出现不良预后的危险因素($P < 0.05$)。**结论** 预后不良病人入院时及溶栓后24 h外周血单个核细胞KLF2、KLF4 mRNA呈低表达,两者对急性动脉粥样硬化性脑梗死病人溶栓治疗90 d后结局具有一定预测价值。

关键词: 脑梗死; 动脉粥样硬化; 单核细胞; 淋巴细胞; 锌指样转录因子家族; 重组人组织型纤溶酶原激活剂; 静脉溶栓

Correlation between the expression of KLF2 and KLF4 mRNA in peripheral blood mononuclear cells and the prognosis of cerebral infarction after intravenous thrombolysis

ZHAO Songyao, YIN Liujie, LI Shize

Author Affiliation: The Fifth Wards of Department of Neurology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450000, China

Abstract: **Objective** To detect the expressions of Kruppel-like transcription factor family (KLF) 2 and KLF4 in peripheral blood mononuclear cell of patients with acute atherosclerotic cerebral infarction (ACI), and to analyze their relationships with the prognosis of patients after recombinant human tissue type plasminogen activator (rt-PA) intravenous thrombolysis. **Methods** A total of 117 patients with ACI who received rt-PA intravenous thrombolytic therapy in Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University from April 2016 to April 2018 were selected as the research objects, and they were divided into good prognosis group and poor prognosis group according to the outcome of thrombolytic therapy. The general information and 24 h National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score of the patients were analyzed. Real time quantitative PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression of KLF2 and KLF4 mRNA in peripheral blood mononuclear cells after admission and 24 h after thrombolytic therapy. The expression levels of IL-2 and IL-6 in PBMC were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with those at the time of admission, the mRNA levels of KLF2 and KLF4 in peripheral blood mononuclear cells of patients with good prognosis 24 h after thrombolysis were (0.53±0.10), (0.62±0.14), the expression levels of IL-2 and IL-6 in peripheral blood were (4.08±0.85), (4.19±0.74) ($P < 0.05$), there was no significant difference in poor prognosis group ($P > 0.05$); Compared with the patients with good prognosis, the mRNA of KLF2 and KLF4 in the patients with poor prognosis at admission and 24 hours after thrombolysis were (0.24±0.05), (0.31±0.07), the levels of IL-2 and IL-6 in peripheral blood were (9.47±2.35) and (7.63±1.82) respectively ($P < 0.05$); At admission, the levels of KLF2 and

KLF4 in peripheral blood mononuclear cell were negatively correlated with 90 d MRS score ($r=-0.347, -0.349$, all $P < 0.05$). The AUC of KLF2 and KLF4 mRNA combined detection was 0.970, the sensitivity was 85.90%, and the specificity was 98.00%. logistic regression analysis showed that KLF2 mRNA ≤ 0.36 , KLF4 mRNA ≤ 0.44 , IL-2 higher expression, IL-6 higher expression, NIHSS score >5 and diabetes mellitus were risk factors for adverse prognosis of ACI patients after thrombolytic therapy ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of KLF2 and KLF4 mRNA in peripheral blood mononuclear cells of patients with poor prognosis at admission and 24 h after thrombolysis is low, and both of them have certain predictive value for 90 d outcome of patients with acute atherosclerotic cerebral infarction after thrombolytic therapy.

Key words: Brain infarction; Atherosclerosis; Monocytes; Lymphocytes; Kruppel-like transcription factors; Recombinant human tissue type plasminogen activator; Intravenous thrombolysis

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是一种由于脑部血管急性阻塞,从而引起脑组织供血供氧不足,进而造成局部脑组织坏死和功能丧失,导致一系列临床症状,常见病因为动脉粥样硬化^[1]。当前,临床采用急诊静脉溶栓治疗等措施以疏通阻塞血管,使血管灌流区脑组织恢复血氧供应^[2]。研究显示,重组人组织型纤溶酶原激活剂(recombinant human tissue type plasminogen activator, rt-PA)是临床唯一被证明可有效实现缺血脑组织再灌注的药物,可有效治疗脑梗死,大大降低 ACI 病人的致死率和致残率^[3]。研究发现,影响 ACI 病人治疗后预后因素多样化,对 ACI 病人采用 rt-PA 溶栓治疗,24 h 后出现不同结局,多数病人获得改善,部分病人出现早期神经功能恶化,加剧神经功能缺损^[4]。因此寻找合适的生物分子标志对病人 rt-PA 溶栓后预后分析具有重要意义。锌指样转录因子家族(Kruppel-like transcription factors, KLFs)是一种与真核细胞转录关系密切的锌指蛋白,可调控基因转录,是调控心血管系统的重要转录因子^[5]。目前关于外周血单个核细胞 KLF2、KLF4 表达与 ACI 病人 rt-PA 静脉溶栓预后关系的研究尚未见报道,本研究旨在通过检测行 rt-PA 静脉溶栓的 ACI 病人外周血单个核细胞 KLF2、KLF4 表达水平,分析其与病人预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 4 月至 2018 年 4 月郑州大学附属郑州中心医院就诊并接受 rt-PA 静脉溶栓治疗的 ACI 病人 117 例为研究对象,其中男 60 例,女 57 例,年龄范围 38~72 岁,年龄(61.54 ± 11.78)岁。其中因失访脱落 4 例,最终纳入 113 例,根据溶栓治疗结局将病人分为预后良好组和预后不良组,其中预后良好组 64 例,男 34 例,女 30 例,年龄范围 40~72 岁,年龄(62.74 ± 12.03)岁;预后不良组 49 例,男 26 例,女 23 例,年龄范围 38~71 岁,年龄(61.26 ± 11.51)岁。纳入标准:①病人经诊断为 ACI,符合全国第四届脑血管病学术会议制定的缺血性脑血管病诊断标准^[6],且经 CT 或 MRI 等影像学检查确诊;②病人发病时间 <4.5 h;③美国国立卫生研究院卒中量表

(NIHSS)评分 ≥ 5 分;④经影像学及超声、心电图等辅助检查确诊为动脉粥样硬化性脑梗死;排除标准:①月经期、妊娠期病人;②治疗前显著高血压病人(收缩压 >180 mmHg,舒张压 >110 mmHg);③脑内动静脉畸形,颅内动脉瘤或出血性疾病病人;④颅内出血史或 2 个月内接受较大手术病人。两组病人年龄性别差异无统计学意义($P > 0.05$)。病人或近亲属知情同意,研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。治疗结局评价标准:以 rt-PA 静脉溶栓治疗后 90 d 病人改良 RANKIN 量表(Modified Rankin Scale, MRS)评分,其中 64 例 MRS 评分为 0~2 分,表示预后良好;49 例 MRS 评分为 3~6 分,表示为预后不良,其中脑出血 18 例,病情进展再阻塞 25 例,其它 6 例。

1.2 治疗方法 病人入院后开通绿色救护通道,行头颅 CT 或 MRI 检查,监测病人血压,开放肘静脉通道,留置套管针。静脉溶栓药物 rt-PA(德国 Boehringer Ingelheim 公司,50 mg),用时稀释为 1 mg/mL,静脉输注:1 mg/kg,先以总剂量的 10% 进行静脉推注,1 min 内注射完毕,再于 1 h 内注入总剂量的 50%,剩余的在第 2、3 h 注射完毕。溶栓治疗开始后 24 h 内,停止抗凝和抗血小板治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 样本采集 病人入院后及溶栓治疗 24 h 后分别取病人静脉血 7 mL,其中 2 mL 置于 EDTA-K2 抗凝管,另 5 mL 利用淋巴细胞分离液分离出单个核细胞, -70°C 保存。

1.3.2 一般资料收集 统计病人既往高血压、高血脂、卒中史、糖尿病病史、给药时间;检测病人入院血压、血糖水平。对病人进行入院时和溶栓后 24 h NIHSS 评分。

1.3.3 病人外周血单个核细胞 KLF2、KLF4 mRNA 水平检测 TRIzol RNA 提取液提取单个核细胞中总 RNA,检测合格后,利用反转录试剂盒反转录,获得 cDNA,利用实时定量 PCR (quantitative reverse transcription-PCR, qRT-PCR)试剂盒检测外周血单个核细胞 KLF2、KLF4 mRNA 水平。以 GAPDH 为内参基因,反应体系为 20 μL : SYBR Premix Ex Taq

(2×), 正向引物 0.5 μL, 反向引物 0.5 μL, 模板 2.0 μL。反应条件如下: 94 ℃ 5 min, 94 ℃ 30 s, 60 ℃ 30 s, 72 ℃ 1 min, 72 ℃ 5 min, 30 个循环。本研究使用引物交由上海生物工程有限公司合成, 引物序列见表 1。采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算目标基因的相对表达量。

表 1 qRT-PCR 引物序列

RNA	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
KLF2	GCACACTTGCAGCTACAC	AGGCTTCTCACCTGTGTG
KLF4	ACCCACACAGGTGAGA- AACCTTAC	CCTCATCGGGAAGA- CAGTGTGAAA
GAPDH	GCACCCTCAAGGCTGAGA- AC	TGCTGAAGACGCCAGTG- GA

1.4 病人外周血 IL-2、IL-6 水平检测 取抗凝后的外周血, 采用酶联免疫吸附法 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 法检测 IL-2、IL-6 水平, 严格按照试剂盒说明操作。

1.5 统计学方法 统计学分析均使用 SPSS 20.0 软件完成。计数资料采用例 (%) 表示, 行 χ^2 检验; 计量资料均符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 对数据进行方差齐性检验, 方差齐, 组间比较行 F 检验, 两组间数据采用 t 检验。利用 Pearson 检验分析 rt-PA 溶栓后 24 h 外周血 KLF2、KLF4 mRNA 水平与 MRS 评分相关性, 利用 logistic 分析对影响 rt-PA 溶栓后 ACI 病人不良预后的危险因素进行分析, 均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 预后良好组病人给药时间、血糖水平、入院 NIHSS 评分、24h NIHSS 评分、90 d MRS 评分、糖尿病病人比例均较预后不良组显著降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.2 病人外周血单个核细胞 KLF2、KLF4 mRNA 表达水平和外周血 IL-2、IL-6 表达水平 与入院时比较, 预后良好组溶栓后 24 h KLF2、KLF4 mRNA 高表达, IL-2、IL-6 低表达 ($P < 0.05$), 预后不良组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与预后良好组比较, 预后不良组病人入院时及溶栓后 24 h KLF2、KLF4 mRNA 低表达, IL-2、IL-6 高表达 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 入院时外周血单个核细胞 KLF2、KLF4 mRNA 水平与 90 d MRS 评分相关性 病人入院时外周血单个核细胞 KLF2、KLF4 mRNA 水平与 90 d MRS 评分负相关 ($r = -0.347$ 、 -0.349 , 均 $P < 0.05$), 见图 1。

2.4 外周血 KLF2、KLF4 mRNA 水平对 rt-PA 溶栓后 ACI 病人不良预后的预测 入院时 ACI 病人外周血单个核细胞 KLF2 mRNA 水平 (截断值 < 0.36) 预

表 2 两组急性脑梗死病人一般资料比较

项目	预后良好组 (n=64)	预后不良 (n=49)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	62.74±12.03	61.26±11.51	0.660	0.510
性别(男/女)/例	34/30	26/23	(0.034)	0.854
给药时间/(min, $\bar{x} \pm s$)	142.57±46.13	193.48±56.16	5.289	0.000
血糖/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.58±2.37	8.39±3.19	3.461	0.001
收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	150.79±31.06	152.64±28.46	0.325	0.746
舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	88.36±16.74	89.73±14.87	0.452	0.652
入院 NIHSS 评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	8.24±3.21	15.68±4.96	9.653	0.000
24 h NIHSS 评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	6.72±2.10	15.59±5.13	12.541	0.000
90 d MRS 评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	1.16±0.48	4.51±1.20	20.331	0.000
高血压/例(%)	42(65.63)	32(69.57)	(0.027)	0.869
高血脂/例(%)	15(23.44)	12(24.49)	(0.009)	0.926
既往卒中史/例(%)	10(15.63)	11(22.45)	(0.463)	0.496
糖尿病/例(%)	6(9.38)	13(26.53)	(4.667)	0.031

注: NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表, MRS 为改良 RANKIN 量表。

表 3 急性脑梗死病人外周血单个核细胞 KLF2、KLF4 mRNA 及 IL-2、IL-6 表达水平/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	KLF2 mRNA	KLF4 mRNA	IL-2/(ng/ mL)	IL-6/(ng/ mL)
预后良好组	64				
入院时		0.38±0.09	0.45±0.11	7.49±1.52	6.07±1.24
溶栓后 24 h		0.53±0.10	0.62±0.14	4.08±0.85	4.19±0.74
t, P 值		8.920, 0.000	7.639, 0.000	15.664, 0.000	10.415, 0.000
预后不良组	49				
入院时		0.22±0.06	0.32±0.08	10.28±2.42	8.09±1.75
溶栓后 24 h		0.24±0.05	0.31±0.07	9.47±2.35	7.63±1.82
t, P 值		1.793, 0.076	0.659, 0.512	1.681, 0.096	1.275, 0.205
两组比较 t, P 值					
入院时		10.745, 0.000	6.977, 0.000	7.497, 0.000	7.304, 0.000
溶栓后 24 h		18.586, 0.000	14.191, 0.000	16.975, 0.000	13.726, 0.000

注: KLF2 为锌指样转录因子 2, KLF4 为锌指样转录因子 4, IL-2 为白细胞介素 2; IL-6: 白细胞介素 6。

测病人不良结局的灵敏度为 76.60%, 特异度为 93.90%, AUC 为 0.901 (95%CI: 0.846~0.957, $P < 0.05$); 外周血单个核细胞 KLF4 mRNA 水平 (截断值 < 0.44) 预测病人不良结局的灵敏度为 87.50%, 特异度为 91.80%, AUC 为 0.915 (95%CI: 0.856~0.973,

$P<0.05$);二者联合预测病人不良结局的灵敏度为 85.90%, 特异度为 98.00%, AUC 为 0.970 (95%CI: 0.944~0.996, $P<0.05$), 与 KLF2、KLF4 单项预测相比显著升高 ($Z=0.245$, $P<0.05$), 见图 2。

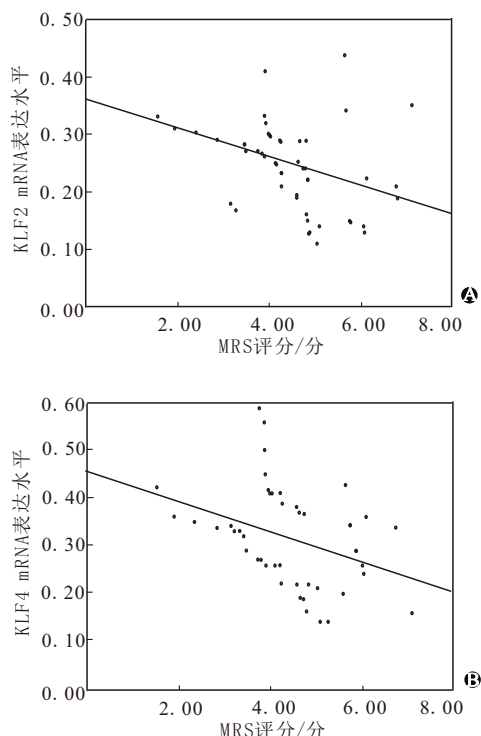


图1 急性脑梗死外周血单个核细胞与90 d MRS评分相关性:A为 KLF2 表达水平;B为 KLF4 mRNA 表达水平

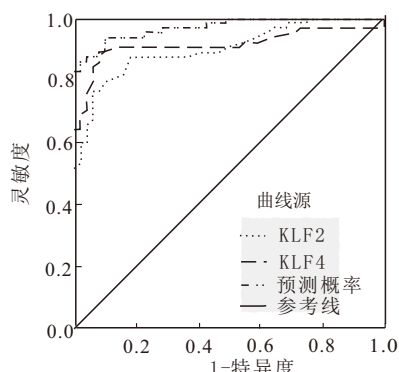


图2 急性脑梗死外周血单个核细胞 KLF2、KLF4 mRNA 水平对 rt-PA 溶栓预后的预测

2.5 影响 rt-PA 溶栓后 ACI 病人不良预后的危险因素分析 按照 IL-2、IL-6 表达水平的平均数将 ACI 病人分组, 其中高于平均数的称为高表达组, 其余称为低表达组。以溶栓治疗后 ACI 病人是否出现不良预后为因变量, 将年龄、病人入院时外周血单个核细胞 KLF2 mRNA、KLF4 mRNA、是否存在糖尿病高血压等因素纳入 logistic 回归分析, 结果表明, 入院时外周血 KLF2 mRNA ≤ 0.36 、KLF4 mRNA ≤ 0.44 、IL-2 高表达、IL-6 高表达、NIHSS 评分 >5 分、糖尿病

是溶栓治疗后 ACI 病人出现不良预后的危险因素 ($P<0.05$)。见表 4。

表4 影响 rt-PA 溶栓后脑梗死不良预后的危险因素分析

影响因子	β 值	SE	Wald	P值	OR	95%CI
年龄(>60 岁与 ≤ 60 岁)	0.153	0.304	0.252	0.143	1.165	0.642~2.114
KLF2 mRNA(>0.36 与 ≤ 0.36)	1.063	0.337	9.943	0.002	2.894	1.945~5.602
KLF4 mRNA(>0.44 与 ≤ 0.44)	1.003	0.371	7.307	0.006	7.726	1.317~5.641
IL-2 (低表达与高表达)	0.908	0.385	5.560	0.018	2.479	1.166~5.272
IL-6 (低表达与高表达)	1.070	0.329	10.582	0.001	2.916	1.530~5.557
糖尿病(是与否)	1.070	0.372	8.277	0.004	3.016	1.406~6.046
高血压(是与否)	0.188	0.344	0.299	0.584	1.207	0.615~2.369
NIHSS 评分(≤ 5 分与 >5 分)	1.044	0.358	8.501	0.004	2.840	1.408~5.729

注: KLF2 为锌指样转录因子 2, KLF4 为锌指样转录因子 4, IL-2 为白细胞介素 2; IL-6 为白细胞介素 6, NIHSS 为美国国立卫生研究院卒中量表。

3 讨论

ACI 病人发病机制较为复杂, 其主要病因为动脉粥样硬化。动脉粥样硬化斑块所致管腔狭窄或斑块破裂脱落导致动脉闭塞可引发脑梗死。研究显示, 不同病因引发的 ACI 病人行 rt-PA 静脉溶栓治疗后, 其预后具有一定差异性, 而不同年龄病人在治疗后, 结局也不相同。目前临床缺乏可靠有效的分子生物标志物用于 ACI 病人 rt-PA 静脉溶栓后预后判断^[7]。已有研究表明, 病人糖尿病史、血糖、24 h NIHSS 评分可能与溶栓病人预后有关。本研究结果发现, 预后良好组病人给药时间、血糖水平、入院 NIHSS 评分、24 h NIHSS 评分、90 d MRS 评分、糖尿病病人比例均较预后不良组显著降低, 提示该类因素可能与病人溶栓治疗后预后有关, 与占达良等^[8]研究结果一致。

转录因子是一类具有重要功能的 DNA 结合蛋白, 可通过调控目标基因转录, 调控基因表达, 进而参与细胞生长、分化等生理过程。KLF 家族结构高度保守, 具有转录调节功能, 普遍存在于多个物种中。已有研究表明, KLF2、KLF4 是血管内皮细胞稳态调节的关键因素, 参与信号转导, 与血管炎症及血栓形成关系密切^[9]。KLF2 可诱导内皮源性一氧化氮合酶等抗凝基因高表达, 与动脉粥样硬化发生发展有关。在大面积脑梗死病人外周血中, KLF2 mRNA 表达水平较小面积脑梗死病人显著降低, 提示其与病人脑梗死面积有关^[10]。吕永楠等^[11]研究表明, KLF4 可调控血管内

皮功能,与平滑肌增生有关,参与动脉粥样硬化。研究显示,KLF2、KLF4可能抑制凝血因子血管性血友病因子(vWF)分泌,干预人体血栓形成^[12]。KLF2、KLF4可通过影响血管凝血、内皮炎症及纤溶靶基因转录调控,抑制血栓形成,推测其水平变化可能与血栓性疾病发生有关^[13]。ACI发生发展并发炎症反应,炎症因子IL-2、IL-6等异常高表达,有研究发现,KLF2、KLF4能抑制炎症因子表达,使内皮细胞保持一定的稳定状态,缓解ACI症状^[14-15]。本研究结果表明,与预后良好组相比,预后不良组病人rt-PA溶栓后24 h外周血单个核细胞KLF2、KLF4 mRNA水平显著降低,外周血IL-2、IL-6表达水平显著升高,提示ACI病人rt-PA溶栓后外周血单个核细胞KLF2、KLF4 mRNA水平和外周血IL-2、IL-6表达水平可能与治疗结局有关,检测其水平变化可用于预测病人预后。MRS作为衡量卒中后病人神经功能恢复状况的量表,可直接反映溶栓治疗效果^[16],本研究分析显示,病人入院时外周血单个核细胞KLF2、KLF4 mRNA水平与90 d MRS评分负相关。提示KLF2、KLF4 mRNA在一定程度可用于评估病人溶栓效果。

耿利娇等^[17]研究发现,血浆脂蛋白联合血清抵抗素预测ACI病人不良结局敏感度为81.35%,特异度为78.26%。梁安心等^[18]发现红细胞分布宽度(RDW)预测ACI病人不良结局敏感度为51.7%,特异度为77.2%。本研究ROC分析结果表明,入院时外周血单个核细胞KLF2、KLF4 mRNA水平平均对溶栓治疗90 d后病人结局预测具有一定价值,二者联合检测预测病人不良结局的灵敏度为85.90%,特异度为98.00%,进一步表明入院时外周血单个核细胞KLF2、KLF4 mRNA水平可能作为生物分子标记用于溶栓治疗病人预后。logistic回归分析,结果表明,KLF2 mRNA ≤ 0.36 、KLF4 mRNA ≤ 0.44 、IL-2高表达、IL-6高表达、NIHSS评分 > 5 分、糖尿病是溶栓治疗后ACI病人出现不良预后的危险因素,提示KLF2 mRNA > 0.36 、KLF4 mRNA > 0.44 、IL-2低表达、IL-6低表达、NIHSS评分 < 5 分、无糖尿病病人预后良好,医务工作者应及早动员该类病人进行rt-PA静脉溶栓治疗,以提升该类病人良好预后概率。

综上所述,与预后良好组比较,预后不良组病人入院时及溶栓后24 h外周血单个核细胞KLF2、KLF4 mRNA低表达,入院时外周血单个核细胞KLF2、KLF4 mRNA水平对溶栓治疗90 d后病人结局具有一定预测价值。本研究不足之处:ACI包含不同病因发病机制,可能对溶栓治疗结局产生影响,从而对结果造成一定偏倚,将在后续研究中加大样本量,针对病人病因分类研究。

参考文献

- [1] 张玉敏,孙继兴,周琪,等.阿替普酶静脉溶栓治疗不同TOAST分型急性脑梗死的疗效观察[J].安徽医药,2018,22(12):2423-2426.
- [2] 田方起.介入溶栓治疗脑梗死临床疗效研究[J].中国全科医学,2017,20(20):166-167.
- [3] 张生,张秋莲,甄志刚,等.老年缺血性卒中rt-PA静脉溶栓后早期神经功能恶化与预后的相关因素分析[J].中国地方病防治杂志,2017,32(5):592.
- [4] 张娴,张应宏.不同时间窗rt-PA静脉溶栓治疗椎-基底动脉系统脑梗死的疗效观察[J].中风与神经疾病杂志,2018,35(7):595-598.
- [5] 李海娜,黄兆铨.锌指样转录因子与抗动脉粥样硬化调控机制的研究进展[J].临床心血管病杂志,2015,31(6):680-684.
- [6] 陶昀璐,华扬,贾凌云,等.血脂水平与缺血性脑血管病患者颈动脉狭窄关系的多中心登记研究[J].中国脑血管病杂志,2017,14(6):292-296.
- [7] HUDÁK R, SZÉKELY EG, KOVÁCS KR, et al. Low thrombin generation predicts poor prognosis in ischemic stroke patients after thrombolysis [J/OL]. PLoS One, 2017, 12 (7) : e0180477. DOI: 10.1371/journal.pone.0180477.
- [8] 占达良,王晟,张耿.影响急性脑梗死患者预后的入院前相关因素分析[J].中国卫生统计,2018,35(4):569-571.
- [9] SANGWUNG P, ZHOU G, NAYAK L, et al. KLF2 and KLF4 control endothelial identity and vascular integrity [J/OL]. JCI Insight, 2017,2(4):e91700. DOI: 10.1172/jci.insight.91700.
- [10] ZHOU Z, TANG AT, WONG WY, et al. Cerebral cavernous malformations arise from endothelial gain of MEKK3-KLF2/4 signaling[J]. Nature, 2016,532(7597):122-126.
- [11] 吕永楠,李晓艳,陈晶晶,等.雌雄激素协同作用联合KLF4发挥抗动脉粥样硬化效应探究[J].中国心血管病研究,2017,15(10):886-888.
- [12] LIU H, LI G, ZHAO W, et al. Inhibition of MiR-92a may protect endothelial cells after acute myocardial infarction in rats: role of KLF2/4[J]. Med Sci Monit, 2016,22:2451-2462.
- [13] 刘琦,江涛,李明星.转录因子KLF2及KLF4在预测肝硬化门静脉高压症脾切除术后门静脉血栓形成的价值[J].中国现代普通外科进展,2015,18(10):766-770.
- [14] 黄晓芸,徐安定,梅志忠,等.炎症因子与急性动脉粥样硬化性脑梗死及其预后的关系[J].广东医学,2015,36(19):2994-2997.
- [15] 张莉,陈卫东,刘磊.慢性肾脏病与动脉粥样硬化的相关性及其纤维蛋白原在其中的作用[J].安徽医药,2018,22(4):583-586.
- [16] 陶治,薛维爽,滕伟禹.三种量表与自发性脑出血患者预后相关性的研究[J].中国医师杂志,2017,19(5):770-772.
- [17] 耿利娇,陈勇,张起顺,等.血浆脂蛋白相关磷脂酶A2联合血清抵抗素对动脉粥样硬化性脑梗死患者预后转归的评估价值[J].医学研究生学报,2018,31(2):174-177.
- [18] 梁安心,汤颖.红细胞分布宽度对急性缺血性卒中患者静脉溶栓预后的预测作用[J].中国脑血管病杂志,2018,15(2):68-72.

(收稿日期:2019-09-27,修回日期:2019-11-21)