

引用本文:李彬.急性脑梗死阿替普酶溶栓后早期神经功能恶化预测模型的构建与验证[J].安徽医药,2022,26(8):1627-1632.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2022.08.033.

◇临床医学◇



# 急性脑梗死阿替普酶溶栓后早期神经功能恶化预测模型的构建与验证

李彬

作者单位:安徽理工大学第一附属医院(淮南市第一人民医院)神经内科,安徽 淮南 232000

**摘要:** **目的** 探讨阿替普酶治疗急性脑梗死病人出现早期神经功能恶化(END)的危险因素,构建联合预测因子并验证预测效能。**方法** 回顾性分析2017年1月至2020年5月淮南市第一人民医院208例经阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死病人的临床资料(建模组),根据治疗后72 h内是否发生END分为恶化组54例和未恶化组154例。根据建模组危险因素的回归系数构建联合预测因子,计算截断点,并应用于2020年6月至2020年8月50例病人验证预测效能(验证组)。**结果** 恶化组中入院美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)>7分的比例明显高于未恶化组(79.6%比46.8%, $P<0.05$ ),治疗后24 h内END发生率最高(17.3%)。单因素分析病人的血糖、收缩压、体质量指数(BMI)、白细胞计数、脂蛋白(a)、肌酐水平、责任大血管闭塞占比、入院NIHSS评分、TOAST分型等指标与END发生有相关性( $P<0.05$ );多因素分析发现高血糖、高BMI、高白细胞计数、高脂蛋白(a)、高肌酐、责任大血管闭塞、入院时NIHSS评分高是发生END的独立危险因素;根据回归系数构建联合预测因子 $L=1\times\text{血糖}+0.327\times\text{BMI}+0.742\times\text{白细胞计数}+0.026\times\text{脂蛋白(a)}+0.143\times\text{肌酐}-2.104\times\text{责任大血管闭塞}+0.225\times\text{入院时NIHSS评分}$ ,截断点为38.9846。把联合预测因子应用于50例验证组病人,预测正确率为78.0%,敏感性75.0%,特异性81.6%, $\text{AUC}=0.921$ 。**结论** 入院NIHSS评分越高溶栓后发生END的风险越大,且24 h以内是高发期。联合预测因子对阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死病人发生END有较好的预测效能,可为临床提供可靠的帮助。

**关键词:** 脑梗死; 阿替普酶; 静脉溶栓; 早期神经功能恶化; 危险因素; 风险预测模型

## Construction and verification of early neurological deterioration prediction model after alteplase thrombolysis in cerebral infarction

LI Bin

Author Affiliation: Department of Neurology, Huainan First People's Hospital, Huainan, Anhui 232000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the risk factors of early neurological deterioration (END) in patients with acute cerebral infarction treated with alteplase, and to construct joint predictors and verify the predictive efficacy. **Methods** The clinical data of 208 patients with acute cerebral infarction treated with alteplase thrombolysis in Huainan First People's Hospital from January 2017 to May 2020 (modeling group) were retrospectively analyzed. According to whether END occurred within 72 hours after treatment, patients were divided into 54 cases of deterioration group and 154 cases of non-deteriorating group. The joint predictive factors were constructed based on the regression coefficients of the risk factors in the modeling group, and the cutoff point was calculated. The predictive efficacy was verified in 50 patients from June 2020 to August 2020 (validation group). **Results** The proportion of NIHSS >7 score in the deterioration group was significantly higher than that in the non-deterioration group (79.6% vs. 46.8%,  $P<0.05$ ); the incidence of END was the highest within 24 hours after thrombolysis (17.3%). According to univariate analysis, patients' blood glucose, systolic blood pressure, body mass index (BMI), white blood cell count, lipoprotein (a), creatinine level, proportion of responsible great vessel occlusion, admission NIHSS score, and TOAST classification and other indicators were related with END occurrence ( $P<0.05$ ); Multivariate analysis found that hyperglycemia, high BMI, high white blood cell count, high lipoprotein (a), high creatinine, occlusion of the responsible great vessels, high NIHSS score at admission were the independent risk factors for END; a joint predictive factor was constructed based on regression coefficients  $L=1\times\text{blood glucose}+0.327\times\text{BMI}+0.742\times\text{white blood cell count}+0.026\times\text{lipoprotein (a)}+0.143\times\text{creatinine}-2.104\times\text{responsible great vessel occlusion}+0.225\times\text{NIHSS score at admission}$ , the cut-off point was 38.9846. When the combined predictor was applied to 50 patients in the verification group, the prediction accuracy rate was 78.0%, the sensitivity was 75.0%, the specificity was 81.6%, and  $\text{AUC}=0.921$ . **Conclusions** The higher the NIHSS score at admission, the greater the risk of END after thrombolysis, and the high incidence period is within 24 hours. The combined predictor has a good predictive effect on the occurrence of END in patients with acute cerebral infarction by alteplase thrombolysis, and can provide reliable help for the clinic.

**Key words:** Brain infarction; Alteplase; Intravenous thrombolysis; Early neurological deterioration; Risk factors; Risk predictive model

脑梗死是指脑供血血管突然中断引起相应部位脑组织缺血、缺氧、软化甚至坏死,可损伤脑神经功能<sup>[1-3]</sup>,重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)阿替普酶是治疗发病在4.5 h以内脑梗死病人的首选方法<sup>[4-6]</sup>,使中断的血管再通从而恢复脑部血供<sup>[7]</sup>,但是仍会有部分脑梗死病人接受阿替普酶治疗后病情加重,发生早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)<sup>[8]</sup>,这给病人及其家庭带来不利影响,也给医护人员带来了困扰。本研究回顾性分析经阿替普酶治疗的急性脑梗死病人,采用logistic回归分析,筛选出引起END的危险因素,通过危险因素构建联合预测因子,并把联合预测因子应用到临床,验证其预测的效能,为临床早发现、早干预、早治疗提供科学依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性分析2017年1月至2020年5月淮南市第一人民医院采用阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死208例病人的临床资料(建模组)。纳入标准、排除标准参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[9]</sup>。所有病人在入院时、溶栓后2 h、24 h、病情变化时、出院前进行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分。所有病人或近亲属均对治疗知情同意,并签署知情同意书。参与NIHSS评分的医生均经过统一培训,合格后方可进行评估。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**1.2 分组标准** END是指脑梗死发病后72 h内神经功能缺损症状进行性加重<sup>[10-11]</sup>。根据阿替普酶治疗后72 h内是否发生END把病人分为恶化组和未恶化组。恶化组54例,男36例,女18例,年龄范围为40~83岁,年龄(66.3±10.5)岁;未恶化组154例,男98例,女56例,年龄范围为20~87岁,年龄(65.6±12.8)岁。

**1.3 溶栓治疗方法** 阿替普酶(勃林格殷格翰制药有限公司,批号S20110051)静脉注射0.9 mg/kg,总剂量不超过90 mg,总剂量的10%在1 min内静脉注射完成,剩余剂量在1 h内持续静脉滴注。

**1.4 人口学和基线资料采集** 采集所有病人的年龄、性别、血糖、收缩压、舒张压、体质量指数(BMI)、吸烟、饮酒、心房纤颤、冠心病、NIHSS评分、实验室检查[包括血小板计数、白细胞计数、血红蛋白、中性粒细胞百分比、脂蛋白(a)、国际标准化比值(INR)、肌酐、尿素氮、总胆固醇,责任大血管狭窄程度(正常、狭窄、闭塞)、责任大血管分布位置(颈内动脉、大脑中动脉、基底动脉)、心源性脑栓塞。TOAST分型可分为动脉粥样硬化性、心源性、腔隙性或小动脉闭塞性、其他罕见原因和不明原因<sup>[12]</sup>。

**1.5 联合预测因子的构建** 在单因素的基础上利用logistic回归分析筛选出急性脑梗死病人阿替普酶治疗后发生END的独立危险因素,把独立危险因素的回归系数重新赋值,构建联合预测因子,并计算截断点。

**1.6 临床评估预测效能** 收集2020年6月至2020年8月淮南市第一人民医院50例急性脑梗死阿替普酶治疗的病人(验证组),纳入标准和排除标准同前,验证联合预测因子预测的效能。

**1.7 统计学方法** 采用SPSS 22.0中文版软件对数据进行统计学分析,符合正态分布的计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 $t$ 检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数(第25,75百分位数)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,组间比较采用非参数检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法;多因素分析采用logistic回归分析,检验采用受试者工作特征曲线(received operating characteristic curve, ROC)、曲线下面积(area under the curve, AUC)等;对联合预测因子进行Hosmer-Lemeshow拟合优度检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组入院NIHSS评分及恶化组发生END时间比较** 建模组两组入院NIHSS评分>7分和≤7分的比例比较,差异有统计学意义( $\chi^2=17.48, P < 0.05$ ),见表1。恶化组病人发生END在24 h以内36例(17.3%, 36/208),24~48 h内13例(6.3%, 13/208),48~72 h内5例(2.4%, 5/208)。

表1 急性脑梗死208例NIHSS评分>7分和≤7分的比例比较/例(%)

组别	例数	入院NIHSS评分>7分	入院NIHSS评分≤7分
未恶化组	154	72(46.8)	82(53.2)
恶化组	54	43(79.6)	11(20.4)

**2.2 两组基线资料单因素分析** 恶化组血糖、收缩压、BMI、白细胞计数、脂蛋白(a)、肌酐水平、责任大血管闭塞占比、入院NIHSS评分、心源性脑梗死占比等指标均高于未恶化组( $P < 0.05$ )。见表2。

**2.3 多因素logistic回归及绘制ROC曲线** 把是否发生END作为因变量,单因素中 $P < 0.05$ 的因素做为自变量,纳入logistic回归中进行多因素分析,责任大血管闭塞赋值为1,TOAST分型两两组分别进行比较,心源性脑栓塞与其他原因分别比较差异有统计学意义,所以把心源性脑栓塞赋值为1,分析发现高血糖、高BMI、高白细胞计数、高脂蛋白(a)、高肌酐、责任大血管闭塞、入院时NIHSS评分高是影响病人溶栓后发生END的独立危险因素,对上述各

表2 急性脑梗死208例两组基线资料单因素分析结果

因素	恶化组 (n=54)	未恶化组 (n=154)	$t(\chi^2)$ [F]值	P值
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	66.3±10.5	65.6±12.8	0.36	0.719
男/例(%)	36(66.7)	98(63.6)	(0.16)	0.689
血糖/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	7.5±1.4	5.9±1.0	7.64	<0.001
收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	145.4± 11.7	140.6± 12.3	2.54	0.012
舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	85.0±6.0	83.9±6.4	1.11	0.268
BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	23.5±3.1	22.1±2.9	2.99	0.003
吸烟/例(%)	24(44.4)	51(33.1)	(2.23)	0.136
饮酒/例(%)	23(42.6)	48(31.2)	(2.32)	0.128
心房纤颤/例(%)	13(24.1)	24(15.6)	(1.97)	0.160
冠心病/例(%)	11(20.4)	28(18.2)	(0.13)	0.723
血小板计数/ ( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	255.0± 46.8	253.4± 54.2	0.19	0.849
白细胞计数/ [ $\times 10^9/L$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	9.9(8.7, 12.2)	8.5(6.7, 10.5)	[4.59]	<0.001
血红蛋白/ (g/L, $M(P_{25}, P_{75})$ )	142.0 (135.0, 148.0)	142.0 (135.0, 148.0)	[0.75]	0.455
中性粒细胞百分比/ (%, $\bar{x} \pm s$ )	0.7±0.1	0.7±0.1	0.70	0.484
脂蛋白(a)/(mg/L, $\bar{x} \pm s$ )	297.5± 83.8	176.1± 97.2	8.17	<0.001
INR/ $M(P_{25}, P_{75})$	1.1(0.8, 1.2)	0.9(0.8, 1.1)	[0.65]	0.517
肌酐/( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x} \pm s$ )	79.4±10.1	70.6±11.1	5.11	<0.001
尿素氮/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	6.5±1.3	6.3±1.3	1.00	0.321
总胆固醇/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	4.0±1.3	4.1±1.0	0.58	0.566
责任大血管狭窄程度/ 例(%)			(21.87)	<0.001
正常	2(3.7)	30(19.5)		
狭窄	13(24.1)	68(44.2)		
闭塞	39(72.2)	56(36.4)		
责任大血管分布位置/ 例(%)			(1.02)	0.600
颈内动脉	10(18.5)	20(13.0)		
大脑中动脉	24(44.4)	71(46.1)		
基底动脉	20(37.0)	63(40.9)		
入院NIHSS评分/ [分, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	12.0(8.0, 16.0)	8.0(5.0, 11.0)	[4.63]	<0.001
TOAST分型/例(%)			(11.07)	0.026
动脉粥样硬化性	28(51.9)	91(59.1)		
心源性	16(29.6)	18(11.7)		
腔隙或小动脉闭塞性	6(11.1)	21(13.6)		
其他罕见原因	0(0.0)	5(3.2)		
不明原因	4(7.4)	19(12.3)		

独立危险因素绘制ROC曲线,计算AUC,见表3,4。

**2.4 联合预测因子的构建与验证** 根据各独立危险因素回归系数构建联合预测因子,联合预测因

子  $L=1 \times \text{血糖} + 0.327 \times \text{BMI} + 0.742 \times \text{白细胞计数} + 0.026 \times \text{脂蛋白(a)} + 0.143 \times \text{肌酐} - 2.104 \times \text{责任大血管闭塞} + 0.225 \times \text{入院时NIHSS评分}$ ,截断点为38.984 6。对上述模型行 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验,  $\chi^2=11.60$ ,  $DF=8$ ,  $P=0.170$ 。将联合预测因子及截断点应用于临床,验证联合预测因子的准确率。2020年6月至2020年8月我院经阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死验证组病人时均按照本研究的联合预测因子的公式进行计算,根据联合预测因子的结果与截断点进行比较,  $L \geq 38.984 6$  预测为会发生END,  $L < 38.984 6$  预测为不会发生END,以阿替普酶溶栓治疗后72 h内是否发生END为金标准,如果预测为会发生END,72 h内也发生END,记为真阳性,否则记为假阳性,如果预测为不会发生END,72 h内也未发生END,记为真阴性,否则记为假阴性。共收集50例病人资料,其中发生END12例,未发生END38例。预测真阳性9例,真阴性31例,假阳性7例,假阴性3例,预测正确率为78.0%,灵敏度75.0%,特异度81.6%,约登指数0.566,阳性预测值56.3%,阴性预测值91.2%,阳性似然比4.076,阴性似然比0.306。利用ROC曲线AUC评估预测效能,结果AUC=0.92,说明联合预测因子临床预测效果很好,见图1。

### 3 讨论

急性脑梗死是最常见的卒中<sup>[13-14]</sup>,根据发病机制不同可以分为脑血栓形成、脑栓塞和腔隙性脑梗死等类型。病人发病1个月后死亡率约2.3%~3.2%<sup>[15]</sup>,3个月后死亡率约9.0%~9.6%<sup>[16]</sup>,1年后死亡率约11.4%~15.4%<sup>[17]</sup>。阿替普酶是世界上公认的治疗急性脑梗死的一线药物,但是仍会有10.0%~30.0%病人溶栓治疗后发生END<sup>[17]</sup>,病情进一步加重,对病人近远期预后产生不良影响,也给临床医生的治疗方案提出了挑战。本研究中208例病人中有54例发生了END,发生率为26.0%,与文献报道<sup>[18]</sup>基本相符。Hacke等<sup>[19]</sup>研究发现24 h内END的发生率约为8.1%~28.1%,本研究中24 h内END的发生率为17.3%(36/208),24~48 h内END的发生率为6.3%(13/208),48~72 h内END的发生率为2.4%(5/208),说明24 h内END的发生率最高,与Seners等<sup>[20]</sup>研究结果一致。

本研究中通过对临床各项资料的分析对比后发现病人的血糖、收缩压、BMI、白细胞计数、脂蛋白(a)、肌酐水平、责任大血管闭塞占比、入院NIHSS评分、心源性脑梗死占比与脑梗死病人溶栓后END的发生有相关性。通过多因素分析进一步发现高血糖、高BMI、高白细胞计数、高脂蛋白(a)、高肌酐、责任大血管闭塞、入院时NIHSS评分高是发生END的

表3 logistic 回归分析急性脑梗死发生 END 的危险因素

因素	B	SE	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
血糖	0.62	0.23	7.33	0.007	1.85	(1.19, 2.90)
体质量指数	0.20	0.10	4.56	0.033	1.22	(1.02, 1.47)
白细胞计数	0.46	0.16	8.37	0.004	1.58	(1.16, 2.16)
脂蛋白(a)	0.02	0.00	20.45	<0.001	1.02	(1.01, 1.02)
肌酐	0.09	0.03	12.24	<0.001	1.09	(1.04, 1.15)
责任大血管闭塞	-1.30	0.61	4.47	0.035	0.27	(0.08, 0.91)
入院时 NIHSS 评分	0.14	0.05	7.23	0.007	1.15	(1.04, 1.27)

注:责任大血管狭窄程度中仅列举责任大血管闭塞的数据纳入 Logistic 回归方程中

表4 急性脑梗死不同预测变量下的 AUC 面积

因素	AUC	标准误	P 值	95%CI
血糖	0.82	0.04	<0.001	(0.74, 0.89)
BMI	0.64	0.05	0.002	(0.55, 0.73)
白细胞计数	0.71	0.04	<0.001	(0.63, 0.79)
脂蛋白(a)	0.82	0.03	<0.001	(0.76, 0.88)
肌酐	0.73	0.04	<0.001	(0.65, 0.80)
责任大血管闭塞	0.68	0.04	<0.001	(0.60, 0.76)
入院时 NIHSS 评分	0.71	0.04	<0.001	(0.63, 0.79)
联合预测因子	0.93	0.02	<0.001	(0.88, 0.97)

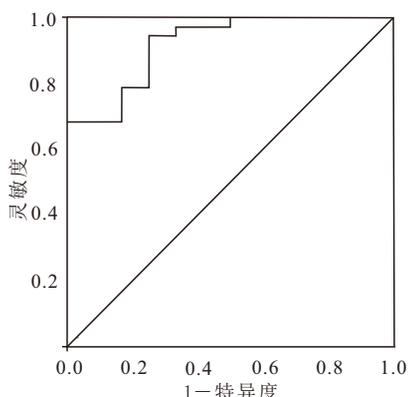


图1 联合预测因子预测阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死发生 END 的 ROC 曲线

独立危险因素。

血糖水平升高会加重无氧糖酵解的过程,导致脑组织发生细胞内酸中毒,从而使低灌注的脑组织发生新的梗死,高血糖还会破坏血脑屏障、产生凝血素效应,加重脑梗死部位缺血程度,加重脑水肿和脑组织损害<sup>[21]</sup>。此外,血糖水平长期处于升高状态,多伴有血管不同程度的损伤,血管的波动调节能力和耐受性较差,不利于梗死部位建立有效的侧支循环。Miedema 等<sup>[22]</sup>对 1 012 例急性脑梗死病人进行分组研究发现高血糖对 162 例腔隙性脑梗死病人并无预后不良提示,而国内鲜有相关的报告,本研究中也未对脑梗死类型进行细分,所以未进行深入的研究,本研究中恶化组血糖平均水平为(7.5±1.4)mmol/L,明显高于未恶化组(5.9±1.0)mmol/L,提示为溶栓后发生 END 的独立危险因素,这与以往学

者研究结果一致<sup>[17]</sup>。

脂肪组织可分泌炎症因子,后者可促进白细胞附壁,直接损害血管,导致动脉粥样硬化,Debette 等<sup>[23]</sup>对 1 352 名中年人进行研究,发现肥胖可加快他们 10 年后脑血管损伤。本研究中恶化组的 BMI 平均值为(23.5±3.1),高于未恶化组的(22.1±2.9)。本研究中发现恶化组病人白细胞计数明显高于未恶化组,多因素分析显示白细胞计数是影响溶栓病人 END 发生的独立危险因素,崔颖<sup>[24]</sup>也发现白细胞计数在 END 的发生、发展过程中有重要的角色。白细胞可释放多种炎性物质,增加血管的通透性,促进血管收缩,白细胞聚集过多会阻碍脑组织局部循环的通畅性,即使血管溶栓后再通,也会阻碍脑血流量的恢复,使梗死范围扩大,导致 END 的发生<sup>[25]</sup>。白细胞的聚集和黏附也一定程度上不利于梗死部位侧支循环的建立。

脂蛋白(a)可影响体内纤溶酶原,帮助低密度脂蛋白分子黏附在动脉壁上,促进血块、斑块的形成,导致动脉粥样硬化和狭窄<sup>[26]</sup>。Fan 等<sup>[27]</sup>通过转基因兔研究发现脂蛋白(a)可促进动脉硬化。Carey 等<sup>[28]</sup>研究也发现脂蛋白(a)可通过促进动脉粥样硬化和血栓的形成导致脑梗死的发生。本研究中发现恶化组病人的脂蛋白(a)(297.5±83.8)mg/L 明显高于未恶化组的(176.1±97.2)mg/L,单因素及多因素分析差异均有统计学意义,与文献报道结果一致<sup>[29]</sup>。

王晓勤等<sup>[30]</sup>发现体内肌酐浓度升高增加了发生脑梗死的危险性,与脑梗死发病成正相关。本研究中恶化组病人的肌酐(79.4±10.1)μmol/L 高于未恶化组的(70.6±11.1)μmol/L,是引起病人溶栓发生 END 的独立危险因素,可能是血栓的形成导致脑组织损伤,从而释放出更多的血肌酐伴随尿液排出。

责任大血管是指颈内动脉 Willis 环以及脑表面长径超过 0.1 mm 的血管<sup>[31]</sup>,大血管内形成动脉粥样硬化可导致血管闭塞,28%~46%的急性脑卒中病人可出现大血管闭塞<sup>[32]</sup>,大血管血栓体积较大,溶栓难度明显增大,远端血管灌注不足,血流减少可导

致脑组织大面积缺血缺氧,这些因素不利于溶栓后血管再通,导致END的发生。本研究中恶化组中责任大血管闭塞的发生率为72.2%,明显高于未恶化组的36.4%,也是溶栓后发生END的独立危险因素。

NIHSS评分用于评估脑卒中病人神经功能缺损的程度<sup>[5,24,29]</sup>,评分越高病情越严重。张幼林等<sup>[33]</sup>研究发现预后不良病人NIHSS>7分的比例高达84.6%,本研究中恶化组中NIHSS>7分的比例为79.6%(43/54),恶化组中NIHSS>7分的比例明显高于未恶化组( $P<0.05$ ),恶化组入院时NIHSS评分为12.0(8.0~16.0),高于未恶化组的8.0(5.0~11.0);以上两种比较方法的结果均说明了入院NIHSS评分更高的病人发生END的可能性更大。

经阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死病人发生END是多种因素共同作用的结果,发生机制较为复杂,临床工作中也会用某些因素来预测溶栓后发生END的风险,但是任何单一的因素预测是否发生END的效果有限,准确性和可靠性较低,存在不够完善的缺点,需要找到更为科学、有效的方法来提高预测能力,本研究在多因素logistic回归的基础上利用回归系数构建了联合预测因子来预测END的发生,临床病史采集时可以根据上述各单一因素进行收集,不会存在采集遗漏的问题,把各单一的因素转为数字化,纳入公式计算,有效提高了预测的全面性和准确性,经过50例临床病人的验证发现预测正确率为78.0%,敏感性75.0%,特异性81.6%,利用ROC曲线AUC评估预测效能,结果AUC=0.921,对联合预测因子行Hosmer-Lemeshow拟合优度检验, $P>0.05$ ,说明该模型拟合优度及预测效果很好,在预测脑梗死发生END方面有显著的意义。

综上所述,入院时NIHSS评分越高溶栓后发生END的风险越大,且24h以内是高发期。影响阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死病人发生END的危险因素较多,联合预测因子有较好的评估效能,可为临床早发现、早干预、早治疗提供帮助,值得推广。

### 参考文献

[1] ARBA F, INZITARI D, ALI M, et al. Small vessel disease and clinical outcomes after IV rtPA treatment [J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136(1):72-77.

[2] 冯丽娜,王宏.不同时间窗阿替普酶在脑梗死患者中的疗效及对认知功能的影像[J]. *天津医药*, 2019, 47(5):521-524.

[3] SAGNIER S, GALLI P, POLI M, et al. The impact of intravenous thrombolysis on outcome of patients with acute ischemic stroke after 90 years old [J]. *BMC Geriatr*, 2016, 16(1):156-163.

[4] 董漪,桂莉,郑华光,等.2019AHA/ASA急性缺血性卒中早期管理指南全面解读(下)[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(1):

63-74.

[5] 宋程光,刘长喜,曹群,等.阿替普酶静脉溶栓治疗急性轻型缺血性脑卒中的疗效分析[J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(2):184-187.

[6] 刘雯,陈国芳,梁艺馨,等.阿替普酶静脉溶栓治疗不同程度脑白质高信号的急性脑梗死患者预后的影响因素分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2019, 16(10):508-513.

[7] BERKHEMER OA, FRANSEN PS, BEUMER D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 372(1):11-20.

[8] HENTSCHEL KA, DAOU B, CHALOUHI N, et al. Comparison of nonstent retriever and stent retriever mechanical thrombectomy devices for the endovascular treatment of acute ischemic stroke [J]. *Journal of Neurosurgery*, 2017, 126(4):1123-1130.

[9] 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.

[10] HSU CY, CHENG CY, TSAI YH, et al. Perfusion-diffusion mismatch predicts early neurological deterioration in anterior circulation infarction without thrombolysis [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2015, 12(3):277-282.

[11] 石铸,符小丽,夏佩珊,等.血栓弹力图与急性脑梗死患者早期神经功能恶化的相关性分析[J]. *中国脑血管病杂志*, 2018, 15(1):26-30.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 卜寒莉,陆召军,高修银,等.代谢综合征与急性脑梗死病人早期神经功能损伤的相关性[J]. *安徽医药*, 2020, 24(4):735-738.

[15] WANG D, LIU J, LIU M, et al. Patterns of stroke between university hospitals and nonuniversity hospitals in mainland China: prospective multicenter hospital-based registry study [J]. *World Neurosurg*, 2017, 98:258-265.

[16] 郝子龙,刘鸣,李伟,等.成都卒中登记方法及3123例患者基本特征和功能结局[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(112):826-831.

[17] WANG Z, LI J, WANG C, et al. Gender differences in 1 year clinical characteristics and outcomes after stroke: results from the China national stroke registry [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2):e56459. DOI: 10.1371/journal.pone.0056459.

[18] 常红,许亚红,陈琳.缺血性脑卒中患者阿替普酶静脉溶栓出血并发病的研究进展[J]. *中华护理杂志*, 2015, 50(4):459-462.

[19] HACKE W, DONNAN G, FIESCHI C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials [J]. *Lancet*, 2004, 363(9411):768-774.

[20] SENERS P, TURC G, OPPENHEIM C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(1):87-94.

[21] 苏建,张津华,蒋超.阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死血管再闭塞的影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(4):775-777.

[22] MIEDEMA I, LUIJCKX GJ, BROUNS R, et al. Admission hyperglycemia and outcome after intravenous thrombolysis: is there a

- difference among the stroke-subtypes? [J/OL]. BMC Neurology, 2016, 16(1): 104. DOI: 10.1186/s12883-016-0617-0.
- [23] DEBETTE S, SESHADRI S, BEISER A, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline[J]. Neurology, 2011, 77(5): 461-468.
- [24] 崔颖, 佟旭, 王伊龙, 等. 急性缺血性卒中患者阿替普酶静脉溶栓后发生早期神经功能恶化的危险因素分析[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(12): 925-931.
- [25] MURRAY KN, GIRARD S, HOLMES WM, et al. Systemic inflammation impairs tissue reperfusion through endothelin-dependent mechanisms in cerebral ischemia [J]. Stroke, 2014, 45 (11) : 3412-3419.
- [26] 王冬梅, 胡俊, 傅冬梅. 血浆中血脂类生化指标与脑血管病的相关性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(3): 315-316.
- [27] FAN J, SUN H, UNOKI H, et al. Enhanced atherosclerosis in Lp (a) WHHL transgenic rabbits [J]. Ann N Y Acad Sci, 2001, 947: 362-365.
- [28] CAREY VJ, BISHOP L, LARANJO N, et al. Contribution of high plasma triglycerides and low high-density lipoprotein cholesterol to residual risk of coronary heart disease after establishment of low density lipoprotein cholesterol control [J/OL]. Am J Cardiol, 2010, 106: 757-763. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.002.
- [29] 潘晓帆, 秦琳, 韩杨, 等. 阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死早期神经功能恶化的相关危险因素分析[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(2): 140-142, 147.
- [30] 王晓勤, 刘存杰, 郑菊阳, 等. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、肌酐与脑梗死相关性的研究[J]. 中华神经医学杂志, 2010, 9(12): 1231-1233.
- [31] 余爱军, 管萍. 阿替普酶静脉溶栓后急性缺血性卒中病人早期神经功能恶化的危险因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(1): 140-142.
- [32] SMITH WS, LEV MH, ENGLISH JD, et al. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA [J]. Stroke, 2009, 40(12): 3834-3840.
- [33] 张幼林, 崔颖, 曾一君, 等. 急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓治疗预后不良因素分析[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(20): 2404-2407.
- (收稿日期: 2020-09-06, 修回日期: 2020-10-27)

引用本文: 黄香春, 谭雪萍, 廖天志. 微小RNA-455-3p下调TRIM27对鼻咽癌细胞增殖、凋亡的影响[J]. 安徽医药, 2022, 26(8): 1632-1636. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.08.034.

◇临床医学◇



## 微小RNA-455-3p下调TRIM27对鼻咽癌细胞增殖、凋亡的影响

黄香春<sup>a</sup>, 谭雪萍<sup>a</sup>, 廖天志<sup>b</sup>

作者单位: 恩施土家族苗族自治州中心医院, <sup>a</sup>耳鼻喉科, <sup>b</sup>中西医结合肿瘤科, 湖北 恩施 445000

通信作者: 廖天志, 男, 副主任医师, 研究方向为中西医结合治疗肿瘤, Email: ljvuu69@163.com

**摘要:** 目的 研究微小RNA-455-3p(miR-455-3p)对鼻咽癌细胞增殖、凋亡的影响及其机制。方法 运用实时荧光定量逆转录聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测人鼻咽癌细胞5-8F、CNE-1和鼻咽上皮细胞NP69中miR-455-3p的表达;将miR-NC、miR-455-3p mimics、pcDNA3.1、pcDNA3.1-TRIM27、si-NC、si-TRIM27组、miR-455-3p mimics和pcDNA3.1、miR-455-3p mimics和pcDNA3.1-TRIM27通过脂质体试剂转染到5-8F;四甲基偶氮唑盐比色法(MTT)、流式细胞术、蛋白质印迹法(Western blotting)检测细胞的增殖、凋亡和TRIM27蛋白表达;双荧光素酶报告基因检测实验检测细胞中miR-455-3p与TRIM27的靶向关系。结果 与鼻咽上皮细胞NP69(1.37±0.06)相比,人鼻咽癌细胞5-8F(0.42±0.02)、CNE-1(0.96±0.05)中miR-455-3p的表达显著降低( $F=314.35, P=0.001$ )。过表达miR-455-3p可明显抑制5-8F、CNE-1细胞的增殖,促进其凋亡;miR-455-3p可抑制野生型TRIM27细胞的荧光活性,且与TRIM27的表达呈负相关;抑制TRIM27可抑制抑制5-8F细胞的增殖,促进凋亡,过表达TRIM27能够逆转miR-455-3p对鼻咽癌细胞5-8F增殖凋亡的作用。结论 miR-455-3p能够调控鼻咽癌细胞增殖、凋亡的作用机制与其靶向TRIM27相关,将可为鼻咽癌的治疗提供新靶点。

**关键词:** 鼻咽肿瘤; 微小RNA-455-3p; TRIM27; 增殖; 凋亡

### MiR-455-3p regulates the proliferation and apoptosis of nasopharyngeal carcinoma cells by down-regulating TRIM27

HUANG Xiangchun<sup>a</sup>, TAN Xueping<sup>a</sup>, LIAO Tianzhi<sup>b</sup>

Author Affiliation: <sup>a</sup>Department of Otolaryngology, <sup>b</sup>Oncology Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, The Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi, Hubei 445000, China