

引用本文: 吕志坤, 魏萌萌, 李国珍, 等. 动态动脉硬化指数联合血清肿瘤坏死因子受体相关因子6、前蛋白转化酶枯草溶菌素9对急性分水岭脑梗死病人的预后价值[J]. 安徽医药, 2024, 28(7): 1363-1368. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.07.020.



◇ 临床医学 ◇

动态动脉硬化指数联合血清肿瘤坏死因子受体相关因子6、前蛋白转化酶枯草溶菌素9对急性分水岭脑梗死病人的预后价值

吕志坤^a, 魏萌萌^a, 李国珍^a, 唐彦^b, 卢波^a, 黄黎明^a, 王海虹^a, 贾磊华^a

作者单位: 保定市第二中心医院,^a神经内二科,^b神经内一科, 河北 保定 072750

基金项目: 保定市科技局课题项目(2141ZF025)

摘要 **目的** 探究动态动脉硬化指数(AASI)联合血清肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)、前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)对急性分水岭脑梗死(CWI)病人的预后价值。**方法** 选取2019年8月至2021年8月保定市第二中心医院收治的96例急性CWI病人为研究组,另取同期体检健康者80例为对照组。收集病人一般临床资料,并对研究组和对照组的血清TRAF6、PCSK9水平及AASI进行检测;根据研究组病人预后情况将其分为预后良好组(67例)和预后不良组(29例),多因素logistic回归分析急性CWI病人预后的影响因素;绘制AASI与血清TRAF6、PCSK9对急性CWI病人预后评估的受试者操作特征曲线(ROC曲线)。**结果** 研究组血清TRAF6(1.48 ± 0.34) $\mu\text{g/L}$ 、PCSK9(97.25 ± 14.25) $\mu\text{g/L}$ 水平及AASI(0.56 ± 0.15)高于对照组(0.87 ± 0.19) $\mu\text{g/L}$ 、(82.78 ± 9.17) $\mu\text{g/L}$ 、(0.36 ± 0.11)($P<0.05$)。预后良好组与预后不良组年龄、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、空腹血糖、狭窄程度及血管斑块性质差异有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组血清TRAF6(1.77 ± 0.37) $\mu\text{g/L}$ 、PCSK9(104.82 ± 17.93) $\mu\text{g/L}$ 水平及AASI(0.62 ± 0.12)高于预后良好组(1.35 ± 0.21) $\mu\text{g/L}$ 、(93.97 ± 12.65) $\mu\text{g/L}$ 、 0.53 ± 0.09 ($P<0.05$)。多因素logistic回归分析结果显示NIHSS评分、狭窄程度、血管斑块性质、AASI、血清TRAF6、PCSK9水平是急性CWI病人预后的影响因素($P<0.05$)。AASI联合血清TRAF6、PCSK9预测急性CWI病人预后的AUC是0.92,灵敏度为93.10%,特异度为76.12%,Youden指数为0.69,优于AASI、TRAF6、PCSK9各自单独预测($P<0.05$)。**结论** 急性CWI病人血清TRAF6、PCSK9水平显著升高,联合AASI对病人的预后状况具有较高的预测效能,可为临床的合理干预和改善病人预后提供依据。

关键词 脑梗死; 动态动脉硬化指数; 肿瘤坏死因子受体相关因子6; 前蛋白转化酶枯草溶菌素9; 分水岭脑梗死; 预后

Prognostic value of ambulatory arterial stiffness index combined with serum TRAF6 and PCSK9 in patients with acute cerebral watershed infarction

LYU Zhikun^a, WEI Mengmeng^a, LI Guozhen^a, TANG Yan^b,

LU Bo^a, HUANG Liming^a, WANG Haihong^a, JIA Leihua^a

Author Affiliation:^aDepartment Two of Neurology, ^bDepartment One of Neurology, Baoding NO.2 Central Hospital, Baoding, Hebei 072750, China

Abstract **Objective** To explore the prognostic value of the dynamic arterial stiffness index (AASI) combined with serum tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) and pro protein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) in patients with acute cerebral watershed infarction (CWI). **Methods** Ninety-six patients with acute CWI admitted to Baoding NO.2 Central Hospital from August 2019 to August 2021 were selected as the study group, and 80 healthy individuals who underwent physical examinations during the same period were selected as the control group. General clinical data of patients were collected and the serum levels of TRAF6, PCSK9, and AASI in the study group and control group were tested. According to the prognosis of the study group, patients were assigned into good prognosis group ($n=67$) and poor prognosis group ($n=29$). Multivariate logistic regression analysis was conducted to identify the influencing factors of the prognosis of acute CWI patients, and receiver operating characteristic curve (ROC) of AASI and serum TRAF6 and PCSK9 was drawn for prognostic evaluation of acute CWI patients. **Results** The levels of serum TRAF6, PCSK9 and AASI in the study group were higher than those in the control group [(1.48 ± 0.34) $\mu\text{g/L}$ vs. (0.87 ± 0.19) $\mu\text{g/L}$, (97.25 ± 14.25) $\mu\text{g/L}$ vs. (82.78 ± 9.17) $\mu\text{g/L}$, (0.56 ± 0.15) vs. (0.36 ± 0.11) , respectively; $P<0.05$]. There were statistically significant differences in age, National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) score, fasting blood glucose, stenosis degree and vascular plaque nature between the good prog-

nosis group and the poor prognosis group ($P<0.05$). The levels of serum TRAF6, PCSK9 and AASI in the poor prognosis group were obviously higher than those in the good prognosis group [(1.77±0.37) $\mu\text{g/L}$ vs. (1.35±0.21) $\mu\text{g/L}$, (104.82±17.93) $\mu\text{g/L}$ vs. (93.97±12.65) $\mu\text{g/L}$, (0.62±0.12) vs. (0.53±0.09), respectively; $P<0.05$]. Multivariate logistic regression analysis results showed that NIHSS score, degree of stenosis, nature of vascular plaque, AASI, serum TRAF6, PCSK9 levels were the prognostic influencing factors of patients with acute CWI ($P<0.05$). AASI combined with serum TRAF6 and PCSK9 predicted the prognosis of patients with acute CWI with AUC of 0.92, sensitivity of 93.10%, specificity of 76.12%, and Youden index of 0.69, which was better than AASI, TRAF6 and PCSK9 alone ($P<0.05$). **Conclusions** The levels of serum TRAF6 and PCSK9 in patients with acute CWI are obviously increased. The combination of TRAF6 and PCSK9 with AASI has a high predictive effect on the prognosis of patients, which can provide basis for reasonable clinical intervention and improvement of patients' prognosis.

Keywords Brain infarction; Arterial stiffness index; Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6; Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; Cerebral watershed infarction; Prognosis

分水岭脑梗死(CWI)是指颅内相邻动脉间发生的局部缺血诱发的脑梗死^[1],约占所有缺血性卒中的12.7%。CWI病人的起病症状一般较轻,在经过积极地治疗后,大部分预后良好,但是有一部分病人在疾病初期可能出现神经功能恶化,导致症状加重,出现严重的神经功能缺损甚至危及生命^[2-3]。动态动脉硬化指数(AASI)被普遍认为是心脑血管事件的重要危险因素和独立预测因子,在各种脑血管疾病的发展中起着重要作用,有效监测动脉硬化对心脑血管疾病具有临床意义^[4]。肿瘤坏死因子受体相关因子6(TRAF6)在调节宿主免疫力、胚胎发育、组织稳态和神经退行性疾病方面具有不可或缺的作用^[5],文献报道TRAF6在缺血性中风病人的外周血中以及脑缺血/再灌注(I/R)大鼠模型的神经元中表达上调^[6]。前蛋白转化酶枯草溶菌素9(PCSK9)是低密度脂蛋白胆固醇代谢中的关键蛋白质,在血脂异常和相关心血管疾病中表达上调^[7]。但AASI、TRAF6、PCSK9与急性CWI预后的关系研究较少。本研究通过检测急性CWI病人AASI与血清TRAF6、PCSK9水平,探讨与病人预后的关系,为临床的合理干预和改善预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年8月至2021年8月保定市第二中心医院收治的96例急性CWI病人为研究组。纳入标准:(1)符合《中国各类主要脑血管病诊断要点2019》中急性CWI诊断标准^[8],并且经过颅脑CT等影像学确诊;(2)首次发病,发病24 h内到本院就诊;(3)临床资料完整;(4)病人及其近亲属均签署知情同意书。排除标准:(1)发病前1个月和住院期间有发热症状病人;(2)近1个月发生颅脑外伤者;(3)并发心脏病及其他重要器官疾病者;(4)合并恶性肿瘤者;(5)合并免疫系统疾病或免疫缺陷者。研究组中男性54例,女性42例,年龄范围47~77岁,年龄(66.87±6.58)岁。另取同期体检健康者80例为对照组,男性41例,女性39例,年龄范围

48~76岁,年龄(65.58±6.34)岁。急性CWI病人与体检健康者的性别、年龄等一般资料差异无统计学意义($\chi^2=0.44$, $t=1.32$; $P=0.508$, 0.190)。本研究样本采集均经过保定市第二中心医院伦理委员会批准(批号20190422)。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集病人的一般临床资料,包括性别、年龄、身体质量指数(BMI)、饮酒史、糖尿病史、入院时的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分^[9]、数字减影血管造影(DSA)血管狭窄、颈部血管斑块性质、24 h内常规化验空腹血糖、白细胞计数、血小板、血脂指标等生化指标。

1.2.2 影像学检查 DSA检查:利用飞利浦FD20血管造影机, Seldinger技术经右侧股动脉进行穿刺,置入5F动脉鞘,造影剂为碘海醇,行主动脉弓及全脑血管造影。狭窄率(%)=(原管腔直径-狭窄处剩余管腔直径)/原管腔直径×100%。轻度狭窄为0~50%,中度狭窄为>50%~70%,重度狭窄为>70%~99%,闭塞为狭窄率>99%~100%,未见显影,管壁完全堵塞^[10]。颈部血管彩色多普勒检查用于评价急性CWI病人颈部血管斑块性质。斑块定义为:动脉内-中膜不均匀,不连续性增厚超过1.5 mm,且向血管腔内凸起。斑块稳定性的划分依据于其形态、质地、回声强弱等,其中稳定斑块是指规则型、等回声、强回声及均质型,不稳定斑块为不规则型、溃疡型、低回声、不均匀回声斑、不均匀质斑、斑块内出血^[11]。

1.2.3 血清中TRAF6、PCSK9水平测定 采集急性CWI病人入院24 h以及健康者体检当天空腹静脉血5 mL,分离血清后保存至-80 °C待检。采用酶联免疫吸附法检测血清中TRAF6、PCSK9水平,试剂盒购自上海朗顿生物技术有限公司,操作均由资深检验技师参考试剂盒说明书步骤规范完成。采用血细胞分析仪检测血小板计数、白细胞计数,血糖仪检测空腹血糖,全自动生化分析仪检测血脂指标。

1.2.4 AASI的计算 采用全自动动态血压检测仪器测量病人24 h血压,每隔1小时检测1次血压,记录数据。以收缩压(SBP)为自变量,舒张压(DBP)为因变量,做一元线性回归分析,得出回归斜率(β), $AASI=1-\beta$ 。

1.3 随访 对急性CWI病人出院90 d后进行门诊随访,使用改良Rankin量表(mRs)对病人的预后状况打分^[12]。评分标准:0分无任何不良症状;1分有症状但无明显残疾,可独立生活工作完成病前所有动作;2分为轻度残疾,影响部分活动,但能照顾自己日常生活;3分为中度残疾,部分活动需要别人帮助,但可以独立行走;4分为重度残疾,不能独立地行走,日常生活不能自理;5分为长年卧床不起、尿便失禁,完全依赖他人;6分为死亡。mRS评分 ≤ 2 分为预后良好,mRS评分 > 2 分为预后不良。

1.4 统计学方法 SPSS 22.0用于统计学分析。经正态性检验,计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较为独立样本 t 检验,多组间采用单因素方差分析,进一步两两比较为SNK- q 法;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;多因素logistic回归分析急性CWI病人预后的影响因素;受试者操作特征曲线(ROC曲线)分析AASI、血清TRAF6、PCSK9水平对急性CWI病人的预后预测价值,曲线下面积(AUC)比较采用 Z 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组与对照组AASI、血清TRAF6、PCSK9水平比较 研究组血清TRAF6水平、PCSK9水平及AASI显著高于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 分水岭脑梗死96例(研究组)与健康者80例(对照组) AASI、血清TRAF6、PCSK9水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TRAF6/ $(\mu\text{g/L})$	PCSK9/ $(\mu\text{g/L})$	AASI
对照组	80	0.87 \pm 0.19	82.78 \pm 9.17	0.36 \pm 0.11
研究组	96	1.48 \pm 0.34	97.25 \pm 14.25	0.56 \pm 0.15
t 值		14.29	7.83	3.96
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:TRAF6为肿瘤坏死因子受体相关因子6,PCSK9为前蛋白转化酶枯草溶菌素9,AASI为动态动脉硬化指数。

2.2 急性CWI不同预后病人临床资料比较 对急性CWI病人进行随访,其中预后良好组67例,预后不良组29例。两组间年龄、NIHSS评分、空腹血糖、狭窄程度及血管斑块性质差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间性别、年龄、BMI、饮酒史、糖尿病史、白细胞计数、血小板计数、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 急性CWI 96例不同预后病人临床资料对比

临床资料	预后良好组($n=67$)	预后不良组($n=29$)	$t(\chi^2)$ 值	P 值
性别/例(%)			(0.10)	0.758
男	37(55.22)	17(58.62)		
女	30(44.78)	12(41.38)		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	65.31 \pm 6.76	70.46 \pm 7.11	3.37	0.001
BMI/(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	22.86 \pm 2.64	23.17 \pm 3.75	0.46	0.645
NIHSS评分/(分, $\bar{x} \pm s$)	4.78 \pm 1.16	8.38 \pm 1.51	12.71	< 0.001
饮酒史/例(%)			(0.27)	0.605
有	24(35.82)	12(41.38)		
无	43(64.18)	17(58.62)		
糖尿病史/例(%)			(3.56)	0.059
有	19(28.36)	14(48.28)		
无	48(71.64)	15(51.72)		
空腹血糖/(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	5.79 \pm 0.84	7.45 \pm 1.38	7.24	< 0.001
白细胞计数/ $(\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	7.48 \pm 1.37	8.17 \pm 2.14	1.90	0.061
血小板计数/ $(\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	167.39 \pm 18.45	174.17 \pm 19.37	1.63	0.107
总胆固醇/(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	4.15 \pm 1.09	4.37 \pm 1.24	0.87	0.386
三酰甘油/(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	1.69 \pm 0.77	1.70 \pm 0.47	0.07	0.948
高密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	0.85 \pm 0.20	0.77 \pm 0.18	1.85	0.067
低密度脂蛋白胆固醇/(mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	2.38 \pm 0.54	2.46 \pm 0.68	0.62	0.540
狭窄程度/例(%)			(23.80)	< 0.001
正常	24(35.82)	1(3.45)		
轻度狭窄	26(38.81)	7(24.14)		
中度狭窄	13(19.40)	13(44.83)		
重度狭窄	4(5.97)	8(27.59)		
血管斑块性质/例(%)			(13.17)	< 0.001
稳定斑块	53(79.19)	12(41.38)		
不稳定斑块	14(20.90)	17(58.62)		

注:CWI为分水岭脑梗死,BMI为身体质量指数,NIHSS评分为美国国立卫生研究院卒中量表。

2.3 不同预后病人AASI、血清TRAF6、PCSK9水平比较 预后不良组血清TRAF6、PCSK9水平及AASI高于预后良好组($P < 0.05$)。见表3。

表3 分水岭脑梗死96例不同预后病人AASI、血清TRAF6、PCSK9水平比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	TRAF6/ $(\mu\text{g/L})$	PCSK9/ $(\mu\text{g/L})$	AASI
预后良好组	67	1.35 \pm 0.21	93.97 \pm 12.65	0.53 \pm 0.09
预后不良组	29	1.77 \pm 0.37	104.82 \pm 17.93	0.62 \pm 0.12
t 值		7.05	3.38	4.05
P 值		< 0.001	0.001	0.007

注:TRAF6为肿瘤坏死因子受体相关因子6,PCSK9为前蛋白转化酶枯草溶菌素9,AASI为动态动脉硬化指数。

2.4 多因素 logistic 回归分析急性 CWI 病人预后影响因素 以预后状况为因变量, 预后不良赋值“1”, 预后良好赋值“0”, 表 2 和表 3 中 $P < 0.1$ 的因素为自变量, 赋值方式为: 年龄(实测值)、糖尿病史(无=0, 有=1)、白细胞计数(实测值)、高密度脂蛋白胆固醇(实测值)、NIHSS 评分(实测值)、空腹血糖(实测值)、狭窄程度(正常=0, 轻度狭窄=1, 中度狭窄=2, 重度狭窄=3)、血管斑块性质(稳定斑块=0, 不稳定斑块=1)、AASI(实测值)、血清 TRAF6(实测值)、PCSK9 水平(实测值)为自变量, 采用进入法建立多因素 logistic 回归分析, 结果显示 NIHSS 评分、狭窄程度、血管斑块性质、AASI、血清 TRAF6、PCSK9 水平是急性 CWI 病人预后的影响因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 急性分水岭脑梗死 96 例病人预后影响因素

指标	β 值	标准 误	Wald χ^2 值	P值	OR 值	95%CI
年龄	-0.15	0.23	0.46	0.498	0.86	(0.55, 1.34)
糖尿病史	0.16	0.19	0.65	0.418	1.17	(0.80, 1.71)
白细胞计数	0.28	0.26	1.16	0.281	1.32	(0.79, 2.21)
高密度脂蛋白胆固醇	-0.22	0.19	1.39	0.238	0.80	(0.56, 1.16)
NIHSS 评分	0.85	0.34	6.20	0.013	2.34	(1.20, 4.56)
空腹血糖	0.18	0.30	0.37	0.542	1.20	(0.66, 2.19)
狭窄程度	1.09	0.41	7.21	0.007	2.97	(1.34, 6.59)
血管斑块性质	0.96	0.38	6.56	0.010	2.63	(1.25, 5.50)
AASI	1.24	0.39	9.93	0.002	3.44	(1.59, 7.41)
TRAF6	0.82	0.26	10.06	0.002	2.28	(1.37, 3.80)
PCSK9	1.00	0.28	12.36	<0.001	2.70	(1.55, 4.71)

注: NIHSS 评分为美国国立卫生研究院卒中量表, TRAF6 为肿瘤坏死因子受体相关因子 6, PCSK9 为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9, AASI 为动态动脉硬化指数。

2.5 AASI 与血清 TRAF6、PCSK9 对急性 CWI 病人预后的预测价值 ROC 结果显示, AASI、血清 TRAF6、PCSK9 单独预测急性 CWI 病人预后的 AUC 分别是 0.728、0.770、0.663; 将 AASI、血清 TRAF6、PCSK9 三者采用并联方式预测预后的 AUC 为 0.915, 优于 AASI、TRAF6、PCSK9 各自单独预测 ($Z_{\text{TRAF6-联合}} = 2.41$ 、 $Z_{\text{PCSK9-联合}} = 1.97$ 、 $Z_{\text{AASI-联合}} = 3.84$, $P < 0.05$)。见表 5。

3 讨论

CWI 也称为边界区梗死, 是一种缺血性病变, 发生于两个相邻动脉区域之间的交界处。目前 CWI 的病因尚不明确, 可能与发作性低血压、颈动脉狭窄闭塞、血管微栓塞性低氧血症、红细胞增多、血小板功能异常等有关^[13]。但微栓塞和脑灌注不足被普遍认为是 CWI 的主要发病机制^[13]。由于病人梗死范围程度不同, 病人的神经功能障碍也有一

表 5 AASI 与血清 TRAF6、PCSK9 对急性分水岭脑梗死 96 例预后的预测价值

变量	AUC	95%CI	截断值	灵敏度/%	特异度/%	约登指数
AASI	0.73	(0.63, 0.81)	0.57	65.52	80.60	0.46
TRAF6	0.77	(0.67, 0.85)	1.58 $\mu\text{g/L}$	68.97	77.61	0.47
PCSK9	0.66	(0.56, 0.76)	101.42 $\mu\text{g/L}$	34.48	97.01	0.32
联合	0.92	(0.84, 0.96)		93.10	76.12	0.69

注: TRAF6 为肿瘤坏死因子受体相关因子 6, PCSK9 为前蛋白转化酶枯草溶菌素 9, AASI 为动态动脉硬化指数。

定程度的差异。目前, 数字减影血管造影是判断颈、脑动脉是否狭窄最准确的手段, 但是由于费用昂贵、有创操作、耗时长风险大, 不易被病人接受, 因此临床应用有限^[14-15]。

AASI 是通过 24 h 动态血压反映动脉硬化程度, 可作为动脉硬化无创检测手段, 为心脑血管疾病提供一种较为可靠且无创的检测手段^[16]。高血压病人中, 有中风病史病人的 AASI 更高, 说明 AASI 对中风有一定地预测价值。本研究结果显示, 研究组 AASI 水平升高, 说明 AASI 与急性 CWI 发生有关。本研究中预后不良组 AASI 高于预后良好组, 说明 AASI 水平随着疾病进展而发生变化, 可以用作急性 CWI 预后的预测指标。李珊珊等^[17]报道, AASI 是老年脑卒中病人溶栓后出血转化的独立影响因素, 其预测出血转化的 AUC 为 0.63, 灵敏度为 77.08%, 特异度为 47.16%。我们前期研究已证实, 将 AASI 与头颈部 CTA 联合能够用于早期诊断急性 CWI^[18], 但 AASI 对急性 CWI 病人预后的预测价值尚不清楚。本研究回归分析显示, AASI 是急性 CWI 预后不良的独立危险因素, 与以往研究一致, 提示 AASI 增加, 预测急性 CWI 预后不良风险增加。ROC 显示, AASI 预测预后的 AUC 是 0.73, 提示 AASI 对急性 CWI 病人有一定预测价值。

TRAF6 是一种 E3 泛素连接酶, 是由白细胞介素-1 受体(IL-1R)/Toll 样受体(TLR)家族和 TNFR 超家族共享的信号转导分子^[19]。有报道发现, 动脉粥样硬化组兔血清 TRAF6 水平升高, 经过治疗后 TRAF6 表达受到抑制, 损伤程度得到改善^[20]。小鼠脑缺血/再灌注后, TRAF6 的表达显著增加, 抑制雄性小鼠 TRAF6, 可降低梗死体积和神经功能缺陷评分, 抑制脑缺血/再灌注后促炎信号传导, 缓解氧化应激和神经元死亡^[21]。本研究发现, 急性 CWI 病人血清 TRAF6 表达水平显著高于对照组, 说明血清 TRAF6 水平与急性 CWI 疾病存在相关性, TRAF6 参与急性 CWI 的发生发展。杨兰艳等^[22]研究显示, TRAF6 阳性表达的食管鳞状细胞癌病人复发和死亡风险均

增加。杜秀民、陈卫^[23]研究显示,TRAF6在脑梗死病人血清中高表达,且与疾病严重程度密切相关。但尚不清楚TRAF6与脑梗死预后的关系。本研究还发现,预后不良组血清TRAF6水平显著高于预后良好组,提示TRAF6水平与急性CWI病人预后有关,其水平越高可能预示病人预后情况越差。回归分析显示,TRAF6是急性CWI病人预后的独立危险因素,说明TRAF6是影响急性CWI预后的主要因素之一,水平越高,预后越不佳,对此医师需注重血清TRAF6水平监测,为后期病人病情评估提供参考。以上可知,TRAF6可在一定程度上反映急性CWI病人预后情况,具备作为血清标志物的潜力。

PCSK9是一种丝氨酸蛋白酶,属于原蛋白转化酶家族,主要由肝脏产生,通过抑制LDL受体向细胞表面的再循环,从而上调LDL受体依赖的LDL-c水平,对LDL的代谢至关重要^[24]。来自血浆和血管细胞的PCSK9可以通过诱导血小板激活和血栓形成促进动脉粥样硬化斑块的发展^[25]。徐义君等^[26]研究发现急性脑梗死病人血清PCSK9水平显著高于对照组,PCSK9可通过诱发颈动脉不稳定斑块形成从而导致大动脉粥样硬化型脑梗死。本研究发现,急性CWI病人血清PCSK9表达水平显著高于对照组,提示血清PCSK9也参与了急性CWI的发病过程。且预后不良组血清PCSK9水平显著高于预后良好组,提示PCSK9参与急性CWI的发生发展,分析其原因,PCSK9可能通过调控LDL-C水平来促进动脉粥样硬化形成,从而加重疾病进展。多因素logistic回归分析结果显示PCSK9水平是急性CWI病人预后的影响因素,提示PCSK9与预后密切相关,临床上检测PCSK9变化能够为急性CWI病人预后预测提供预警作用。

本研究选择了两个血清指标(TRAF6和PCSK9)用于评估急性CWI病人预后情况,结果发现血清TRAF6和PCSK9对预测急性CWI病人预后不良有一定价值,但预测灵敏度均较低。我们前期工作结果显示,AASI单独用于诊断急性CWI的AUC较小^[18];本研究中AASI单独用于评估急性CWI病人预后不良的AUC也不高。说明,AASI及血清TRAF6和PCSK9单独预测急性CWI病人预后的效能较差。我们前期工作结果证实多指标联合可提高急性CWI的诊断效能^[18]。故而本研究进一步探究了AASI、血清TRAF6、PCSK9联合预测预后的价值,结果显示,三者联合预测急性CWI病人预后的AUC明显高于三者单独预测,且可提高灵敏度,说明三者联合对急性CWI病人预后的预测价值更高,更有利于早期发现预后不良的病人,给予对症

治疗,从而降低预后不良发生风险。但临床上与急性CWI病人预后相关的因素较多,三者联合的预测价值仍需要进行验证,以更好地应用于临床。

综上所述,AASI联合血清TRAF6、PCSK9对急性CWI病人的预后状况具有较高的预测效能。但是,本研究纳入样本量较少,且TRAF6、PCSK9的具体作用机制尚不清晰,后续将加大样本量,同时设计细胞和动物实验进行深入研究。

参考文献

- [1] ZHAO J, NAN G, SHEN G, et al. Bilateral medial medullary infarction accompanied by cerebral watershed infarction: a case report[J]. J Radiol Case Rep, 2020, 14(4):1-7.
- [2] PU Y, LIU X, WANG Y, et al. Higher early recurrence risk and potential benefit of dual antiplatelet therapy for minor stroke with watershed infarction: subgroup analysis of CHANCE [J]. Eur J Neurol, 2020, 27(5):800-808.
- [3] 王茜, 周辰珩. 强化药物方案对急性分水岭脑梗死患者凝血功能指标及预后的影响[J]. 中国医刊, 2021, 56(8):916-919.
- [4] 朱明娜, 张丽华. 心房颤动伴高血压患者动态动脉硬化指数与缺血性脑卒中的相关性[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2021, 13(12):1460-1463, 1467.
- [5] 胡苗, 董雪迎, 周策凡, 等. TRAF6的泛素化调控功能在疾病中的研究进展[J]. 生命科学, 2020, 32(10):1081-1087.
- [6] WU D, LEE YG, LIU HC, et al. Identification of TLR downstream pathways in stroke patients [J]. Clin Biochem, 2013, 46(12):1058-1064.
- [7] 王玺, 杨俊杰, 陈韵岱. PCSK9抑制剂在血脂管理中的临床应用与研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(3):292-298.
- [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. 中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(9):710-715.
- [9] JEYASEELAN RD, VARGO MM, CHAE J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) as an early predictor of post-stroke dysphagia[J]. PM R, 2015, 7(6):593-598.
- [10] CHU WF, LEE HJ, LIN CJ, et al. Fluoroscopic angiography quantifies delay in cerebral circulation time and requires less radiation in carotid stenosis patients: a pilot study[J]. J Chin Med Assoc, 2019, 82(5):396-400.
- [11] 耿延磊, 陈洪静, 韩笑峰, 等. 分水岭脑梗死进展的危险因素分析[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(1):15-18.
- [12] 袁俊亮, 张晓丹, 李海英, 等. smRSq量表在部分中国脑卒中人群中信度和效度的初步研究[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(3):161-163.
- [13] 徐名扬, 颜丙春, 苏佩清. 分水岭脑梗死的相关研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(4):395-399.
- [14] 赵亚男, 卢亚光, 韩建雪. 颈部超声联合脑血管造影术对老年缺血性脑血管病的诊断价值[J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(13):71-72.
- [15] 邓敏, 欧阳辉. 动态动脉硬化指数在高血压患者临床应用中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2017, 25(12):1291-1296.
- [16] ZENG X, JIA N, LIU D, et al. A cross-sectional study of the ambulatory central artery stiffness index in patients with hypertension

- [J/OL]. *Medicine* (Baltimore), 2019, 98(26): e16053. DOI: 10.1097/MD.00000000000016053.
- [17] 李珊珊, 胡慈恒, 高可佳, 等. 动态动脉僵硬指数与老年急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化的相关性分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2021, 23(3): 273-276.
- [18] 吕志坤, 魏萌萌, 李国珍, 等. 头颈部CTA联合动态动脉硬化指数在急性分水岭脑梗死中的诊断及预后价值分析[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(11): 966-973, 1012.
- [19] ZHANG JL, DU BB, ZHANG DH, et al. OTUB1 alleviates NASH through inhibition of the TRAF6-ASK1 signaling pathways [J]. *Hepatology*, 2022, 75(5): 1218-1234.
- [20] 姜华. 血府逐瘀汤对Toll样受体4及下游信号转导通路主要元件的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(1): 167-169.
- [21] LI T, QIN JJ, YANG X, et al. The ubiquitin E3 ligase TRAF6 exacerbates ischemic stroke by ubiquitinating and activating Rac1 [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(50): 12123-12140.
- [22] 杨兰艳, 殷芳, 王建刚, 等. 肿瘤坏死因子受体相关因子6的表达对食管鳞状细胞癌预后的影响[J]. *安徽医药*, 2020, 24(6): 1195-1198.
- [23] 杜秀民, 陈卫. 脑梗死病人血清VCAM-1、TRAF6表达及临床意义[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(24): 4257-4260.
- [24] 王同, 王丰云, 宿东升, 等. 早期应用PCSK-9抑制剂对急性ST段抬高型心肌梗死罪犯血管自发再通患者的疗效分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2021, 25(11): 77-81.
- [25] 冯若男, 周华. PCSK9与动脉粥样硬化性心血管疾病的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(12): 1095-1099.
- [26] 徐义君, 陶春花, 王兴仪, 等. 血浆前蛋白转化酶枯草溶菌素9水平与急性脑梗死分型及颈动脉粥样硬化斑块性质的相关性研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(11): 53-57.

(收稿日期: 2022-10-28, 修回日期: 2023-01-10)

引用本文: 张敏, 张宏圆, 王晓文, 等. 宫颈癌全子宫切除术后发生毛细血管渗漏综合征1例[J]. *安徽医药*, 2024, 28(7): 1368-1371. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.07.021.

◇ 临床医学 ◇



宫颈癌全子宫切除术后发生毛细血管渗漏综合征1例

张敏, 张宏圆, 王晓文, 陈曦, 王桂丽

作者单位: 潍坊医学院临床医学院, 山东 潍坊 261053

通信作者: 王桂丽, 女, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为不孕不育, Email: wangguili2015@163.com

基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(202005010475)

摘要 **目的** 探讨宫颈癌病人术后发生毛细血管渗漏综合征(capillary leakage syndrome, CLS)的病因、临床表现及处理措施, 为临床医师提供可靠经验, 提高此类疾病诊治水平。**方法** 分析1例2022年7月于潍坊医学院附属医院术前诊断为子宫颈原位癌而术后病理为浸润性宫颈癌的病人术后发生CLS的过程及诊疗经过, 结合相关文献报道, 总结宫颈癌病人术后发生CLS的机制及处理措施。**结果** 病人术中生命体征平稳, 手术结束恢复体位时出现血压下降, 给予去甲肾上腺素升压, 待血压升至100/60 mmHg返回病房后陆续出现胸闷、憋气及双下肢中度水肿, 行CT检查提示大量胸腹腔积液, 给予地塞米松、羟乙淀粉、血浆及人血白蛋白改善毛细血管通透性, 补充血容量, 限制性补液并间断性给予利尿剂等处理, 经过积极治疗后病人病情好转。**结论** 针对宫颈癌术后的病人, 医务人员需严密观察, 对胸闷、憋气、双下肢水肿等症状提高警惕, 首先排除是否出现CLS, 一旦确诊立即给予相应的处理。

关键词 毛细血管渗漏综合征; 血管内皮生长因子类; 宫颈癌术后; 病例讨论; 子宫切除术

Capillary leakage syndrome after hysterectomy in a patient with cervical cancer: a case report

ZHANG Min, ZHANG Hongyuan, WANG Xiaowen, CHEN Xi, WANG Guili

Author Affiliation: Clinical Medicine School, Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261053, China

Abstract **Objective** To provide reliable experience for clinicians and improve the level of diagnosis and treatment of this disease by discussing the etiology, clinical manifestations, and management measures of capillary leakage syndrome (CLS) in cervical cancer patients after surgery. **Methods** The process and treatment of postoperative CLS in a patient from the Affiliated Hospital of Weifang Medical University with the preoperative diagnosis of cervical carcinoma in situ and postoperative pathology of invasive cervical carcinoma in July 2022 were analyzed. The mechanism and management measures of postoperative CLS in patients with cervical carcinoma were summarized by combining the relevant literature reports. **Results** The vital signs of the patient were stable during the operation,