

• 短篇论著 •

血清 AXL、Cx43 水平在急性缺血性脑卒中严重程度、出血性转化和预后中的作用研究*

任艳萍¹, 金 丽¹, 李晓莉^{2△}

西安大兴医院: 1. 急诊科; 2. 神经内科, 陕西西安 710016

摘要:目的 探讨血清 Anexlektto (AXL)、缝隙连接蛋白 43 (Cx43) 水平与急性缺血性脑卒中 (AIS) 严重程度、出血性转化 (HT) 和预后的关系。方法 选择 2021 年 1 月至 2023 年 6 月西安大兴医院收治的 330 例 AIS 患者 (AIS 组) 和同期 80 例体检健康的志愿者 (对照组) 作为研究对象。根据美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分将 AIS 患者分为轻度组 (98 例, ≤ 4 分)、中度组 (155 例, 5~20 分)、重度组 (77 例, > 20 分); 根据是否发生 HT 将其分为 HT 组 (65 例) 和非 HT 组 (265 例), 根据治疗后 3 个月的改良 Rankin 量表 (mRS) 评分将其分为预后不良组 (92 例, ≥ 3 分) 和预后良好组 (238 例, < 3 分)。采用酶联免疫吸附试验检测血清 AXL、Cx43 水平。通过 Pearson 相关性分析血清 AXL、Cx43 水平与 AIS 患者的 NIHSS 评分及 mRS 评分的相关性, 采用多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者发生 HT 的影响因素, 并使用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 AXL、Cx43 水平对 AIS 患者发生 HT 和预后不良的预测价值。结果 对照组、轻度组、中度组、重度组血清 AXL 水平依次降低 ($P < 0.05$), Cx43 水平依次升高 ($P < 0.05$)。AIS 患者 NIHSS 评分与血清 AXL 水平呈负相关, 与 Cx43 水平呈正相关 ($r = -0.517, 0.492, P < 0.05$)。NIHSS 评分增加、心源性栓塞、Cx43 水平升高均为 AIS 患者发生 HT 的独立危险因素 ($P < 0.05$), AXL 水平升高为 AIS 患者发生 HT 的独立保护因素 ($P < 0.05$)。随访 3 个月, 330 例 AIS 患者预后不良发生率为 27.88% (92/330)。与良好预后组比较, 预后不良组血清 AXL 水平降低 ($P < 0.05$), Cx43 水平升高 ($P < 0.05$)。AIS 患者 mRS 评分与血清 AXL 水平呈正相关 ($r = 0.427, P < 0.05$), 与 Cx43 水平呈负相关 ($r = -0.406, P < 0.05$)。血清 AXL 联合 Cx43 水平预测 AIS 患者发生 HT 的曲线下面积 (AUC) 为 0.870, 大于血清 AXL、Cx43 单独预测 0.771、0.766 ($P < 0.05$); 血清 AXL 联合 Cx43 水平预测 AIS 患者预后不良的 AUC 为 0.887, 大于血清 AXL、Cx43 单独预测 0.793、0.788 ($P < 0.05$)。结论 血清 AXL 水平降低、Cx43 水平升高与 AIS 患者病情加重、发生 HT 和预后不良有关, 血清 AXL 联合 Cx43 水平对 AIS 患者发生 HT 和预后不良有较高的预测价值。

关键词:急性缺血性脑卒中; Anexlektto; 缝隙连接蛋白 43; 严重程度; 出血性转化; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.02.017

中图法分类号:R743.3; R446.1

文章编号:1673-4130(2025)02-0215-06

文献标志码:A

急性缺血性脑卒中 (AIS) 占有所有卒中的 80% 以上, 2019 年我国 AIS 发病率为 145/10 万, 患病率为 1 256/10 万, 是我国居民过早死亡的重要原因^[1]。近年来, 血管内介入治疗策略和静脉溶栓的不断优化和进步, 极大地改善了 AIS 患者的预后, 但出血性转化 (HT) 作为静脉溶栓和血管内介入治疗后常见且严重的并发症, 仍然严重威胁着患者的生命安全^[2-4]。当前, AIS 患者静脉溶栓和 (或) 血管内介入治疗后 HT 和预后是目前主要关注的问题。研究表明, 神经炎症参与 AIS 发生发展, 且与 HT 发生密切相关^[5-6]。Anexlektto (AXL) 是一种膜受体酪氨酸激酶, 能通过调节免疫细胞功能抑制神经炎症反应^[7]。实验研究显示, AXL 在 AIS 大鼠脑组织中表达下调^[8]。缝隙连接蛋白 43 (Cx43) 是一种连接蛋白, 能通过增加神经毒性物质释放促进神经炎症反应^[9], 实验研究报

道, Cx43 在脑缺血大鼠脑组织中表达升高^[10]。关于血清 AXL、Cx43 水平对 AIS 患者的临床意义尚不清楚, 本研究旨在探讨血清 AXL、Cx43 水平与 AIS 严重程度、HT 和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1 月至 2023 年 6 月西安大兴医院收治的 330 例 AIS 患者作为 AIS 组, 其中, 男 208 例、女 122 例; 年龄 31~85 岁, 平均 (58.97±10.16) 岁; 病史: 心房颤动 57 例, 冠心病 72 例, 糖尿病 156 例, 高血压 217 例, 高脂血症 86 例; 急性卒中治疗低分子肝素试验 (TOAST) 分型: 心源性栓塞者 102 例, 大动脉闭塞者 111 例, 小动脉闭塞者 7 例, 不明原因者 102 例, 其他原因者 8 例; 美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分^[11] 为 1~43 分, 中位评分 11.00 (3.00, 20.00) 分。AIS 患者纳入标准: (1)

* 基金项目: 陕西省科学技术厅科技计划项目 (2021SF-207)。

△ 通信作者, E-mail: Lixli0925@163.com。

首次发生脑卒中；(2)年龄 >18 岁；(3)符合 AIS 诊断标准^[11]。排除标准：(1)有脑出血、颅脑损伤等脑血管疾病史；(2)有脑病手术史；(3)伴恶性肿瘤；(4)颅内感染；(5)癫痫、阿尔茨海默病、帕金森病等神经系统疾病；(6)临床资料不全；(7)入院时存在脑出血/出血倾向/严重凝血障碍；(8)合并严重心、肝、肾等重要脏器功能损害；(9)自身免疫性疾病；(10)妊娠及哺乳期女性；(11)发病至入院时间 <24 h。另选取同期在本院体检的 80 例健康志愿者作为对照组，其中，男 48 例、女 32 例，年龄 24~78 岁，平均 (58.52 ± 9.08) 岁。两组年龄和性别等一般资料比较，差异无统计学意义 $(P>0.05)$ 。本研究经医院伦理委员会批准，所有参与者及家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 AXL、Cx43 水平检测 采集 AIS 组入院时和对照组体检时静脉血 4 mL， $3\ 000 \times g$ 离心（离心半径 15 cm）25 min，收集上层血清使用武汉菲恩生物科技有限公司提供的 AXL、Cx43 酶联免疫吸附试验（ELISA）试剂盒（货号：EH6594、EH2910）检测 AXL、Cx43 水平。

1.2.2 资料收集 收集 AIS 患者临床资料，包括基线资料（性别、年龄、饮酒史、吸烟史、血压、病史、TOAST 分型）、治疗相关资料〔抗血栓治疗（抗凝药物、他汀类药物、双联抗血小板聚集药物、单联抗血小板聚集药物）、治疗方式（静脉溶栓、机械取栓、桥接治疗）〕和血液指标（血糖、血脂四项、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、白细胞计数、血小板计数、血红蛋白、血肌酐和血尿酸）。

1.3 观察指标

1.3.1 病情程度判断和分组 根据 NIHSS 评分将纳入的 AIS 患者分为轻度组（98 例， <5 分）、中度组（155 例， $5 \sim 20$ 分）和重度组（77 例， >20 分）。

1.3.2 HT 判断和分组 入院后根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[11] AIS 治疗方案对 AIS 患者进行静脉溶栓、机械取栓或桥接治疗（静脉溶栓后机械取栓），并根据治疗后 48 h 内是否发生 HT 将 AIS 患者分为 HT 组和非 HT 组。HT 的定义为 AIS 发生后患者头颅 CT/MRI 检查未发现出血，但治疗后 48 h 内发现颅内出血^[12]。

1.3.3 预后不良判断和分组 在 AIS 患者出院后 3 个月进行改良 Rankin 量表（mRS）评分，包括 6 个项目，分值从 0 分的功能恢复正常至 6 分的死亡^[12]。AIS 患者根据 mRS 评分分为预后不良组（ ≥ 3 分）和预后良好组（ <3 分）。

1.4 统计学处理 应用 SPSS28.0 软件进行数据分析。计数资料采用例数或百分率表示，行 χ^2 检验；呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，行 t 或 F 检验，组间两两比较采用 LSD- t 检验，呈偏态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，组间两两比较行 U 检验；

使用 Pearson 法分析血清 AXL 和 Cx43 水平与 AIS 患者的 NIHSS 评分及 mRS 评分的相关性，多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者发生 HT 的影响因素；绘制受试者工作特征（ROC）曲线分析血清 AXL、Cx43 水平对 AIS 患者发生 HT 和预后不良的预测价值，血清 AXL 和 Cx43 水平单独与联合预测的曲线下面积（AUC）比较使用 DeLong。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 各组血清 AXL、Cx43 水平比较 重度组血清 AXL 水平低于中度组、轻度组、对照组，血清 Cx43 水平高于中度组、轻度组、对照组，差异有统计学意义 $(P<0.05)$ ；中度组血清 AXL 水平低于轻度组、对照组，血清 Cx43 水平高于轻度组、对照组，差异有统计学意义 $(P<0.05)$ ；轻度组血清 AXL 水平低于对照组，血清 Cx43 水平高于对照组，差异有统计学意义 $(P<0.05)$ 。见表 1。

表 1 各组血清 AXL、Cx43 水平比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	<i>n</i>	AXL(ng/mL)	Cx43(pg/mL)
重度组	77	13.82 \pm 2.82 ^{abc}	116.99 \pm 15.77 ^{abc}
中度组	155	19.84 \pm 2.27 ^{ab}	94.51 \pm 14.13 ^{ab}
轻度组	98	25.70 \pm 2.65 ^a	61.56 \pm 17.32 ^a
对照组	80	33.36 \pm 5.32	48.39 \pm 12.41
<i>F</i>		542.883	371.898
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注：与对照组比较，^a $P<0.05$ ；与轻度组比较，^b $P<0.05$ ；与中度组比较，^c $P<0.05$ 。

2.2 血清 AXL、Cx43 水平与 AIS 患者 NIHSS 评分的相关性 Pearson 相关性分析结果显示，AIS 患者 NIHSS 评分与血清 AXL 水平呈负相关 $(r = -0.517, P<0.05)$ ，与 Cx43 水平呈正相关 $(r = 0.492, P<0.05)$ 。

2.3 HT 组与非 HT 组临床资料比较 330 例 AIS 患者治疗后有 65 例发生 HT，HT 发生率为 19.70%（65/330）。与非 HT 组比较，HT 组年龄更大，心房颤动比例、NIHSS 评分、心源性栓塞比例和 Cx43 水平更高，AXL 水平更低，差异均有统计学意义 $(P<0.05)$ 。见表 2、3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者 HT 的影响因素 以发生 HT（是=1，否=0）为因变量，表 2、3 中差异有统计学意义的项目〔年龄（原值录入）、心房颤动（是=1，否=0）、NIHSS 评分（原值录入）、心源性栓塞（是=1，否=0）、AXL（原值录入）、Cx43（原值录入）〕为自变量，建立影响 AIS 患者发生 HT 的多因素 Logistic 回归模型，结果显示，NIHSS 评分增加、心源性栓塞、Cx43 水平升高均为 AIS 患者发生 HT 的独立危险因素 $(P<0.05)$ ，AXL 水平升高为独立保护因素 $(P<0.05)$ 。见表 4。

表 2 HT 组与非 HT 组基线资料比较 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	HT 组 ($n=65$)	非 HT 组 ($n=265$)	$\chi^2/t/Z$	P
性别			0.339	0.560
男	43(66.15)	165(62.26)		
女	22(33.85)	100(37.74)		
年龄(岁)	61.60±8.85	58.32±10.37	2.346	0.020
饮酒史	20(30.77)	61(23.02)	1.693	0.193
吸烟史	24(36.92)	79(29.81)	1.230	0.267
收缩压(mmHg)	147.22±14.96	145.06±12.42	1.072	0.287
舒张压(mmHg)	94.86±10.97	92.01±13.31	1.600	0.111
病史				
心房颤动	20(30.77)	37(13.96)	10.318	0.001
冠心病	19(29.23)	53(20.00)	2.607	0.106
糖尿病	32(49.23)	124(46.79)	0.125	0.724
高血压	48(73.85)	169(63.77)	2.352	0.125
高脂血症	20(30.77)	66(24.91)	0.931	0.335
NIHSS 评分(分)	23.00(11.50,32.00)	9.00(3.00,16.00)	-6.785	<0.001
TOAST 分型				
不明原因型	17(26.15)	85(32.08)	0.857	0.355
其他原因型	0(0.00)	8(3.02)	0.937	0.333
心源性栓塞	31(47.69)	71(26.79)	10.676	0.001
大动脉闭塞型	15(23.08)	96(36.23)	3.625	0.057
小动脉闭塞型	2(3.08)	5(1.89)	0.014	0.907

表 3 HT 组与非 HT 组治疗相关资料和血液指标 [$n(\%)$ 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	HT 组 ($n=65$)	非 HT 组 ($n=265$)	$\chi^2/t/Z$	P
抗血栓治疗				
他汀类药物	9(13.85)	39(14.72)	0.032	0.858
抗凝药物	3(4.62)	4(1.51)	1.160	0.281
双联抗血小板聚集药物	6(9.23)	13(4.91)	1.091	0.296
单联抗血小板聚集药物	6(9.23)	39(14.72)	1.334	0.248
治疗方式			0.827	0.661
静脉溶栓	42(64.62)	185(69.81)		
机械取栓	14(21.54)	45(16.98)		
桥接治疗	9(13.85)	35(13.21)		
总胆固醇(mmol/L)	4.80±1.04	4.52±1.05	1.945	0.053
三酰甘油(mmol/L)	1.81±0.68	1.68±0.23	1.579	0.119
高密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	1.21±0.12	1.24±0.25	-1.690	0.092
低密度脂蛋白胆固醇(mmol/L)	2.96±0.59	2.80±0.76	1.949	0.054
血糖(mmol/L)	8.19(5.96,9.28)	7.71(6.23,8.97)	-1.140	0.254
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	5.79(5.38,5.96)	5.41(4.10,6.86)	-1.257	0.209
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	1.64(0.66,2.82)	2.01(1.37,2.68)	-1.649	0.099
血小板计数($\times 10^9/L$)	221.03(195.54,247.88)	219.81(178.47,293.84)	-0.921	0.357
白细胞计数($\times 10^9/L$)	7.97(5.44,9.87)	7.49(6.24,8.94)	-1.191	0.234
血红蛋白(g/L)	139.55(131.74,151.37)	141.81(125.17,155.23)	-0.207	0.836

续表 3 HT 组与非 HT 组治疗相关资料和血液指标[n(%)或 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	HT 组(n=65)	非 HT 组(n=265)	$\chi^2/t/Z$	P
尿酸($\mu\text{mol/L}$)	334.22(280.39,370.09)	307.48(272.88,352.01)	-1.740	0.082
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	80.16(62.19,98.23)	78.57(59.98,84.78)	-1.656	0.098
AXL(ng/mL)	16.12 \pm 4.69	21.17 \pm 4.55	-7.976	<0.001
Cx43(pg/mL)	110.31 \pm 23.79	84.98 \pm 23.64	7.730	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者 HT 的影响因素

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄增加	1.010	0.849	1.415	0.234	2.746	0.520~14.509
心房颤动	0.626	0.365	2.946	0.086	1.870	0.915~3.822
NIHSS 评分增加	0.117	0.020	34.544	<0.001	1.124	1.081~1.168
心源性栓塞	1.140	0.533	4.574	0.032	3.127	1.100~8.888
AXL 升高	-0.266	0.051	27.226	<0.001	0.766	0.694~0.847
Cx43 升高	0.058	0.011	28.724	<0.001	1.060	1.038~1.083

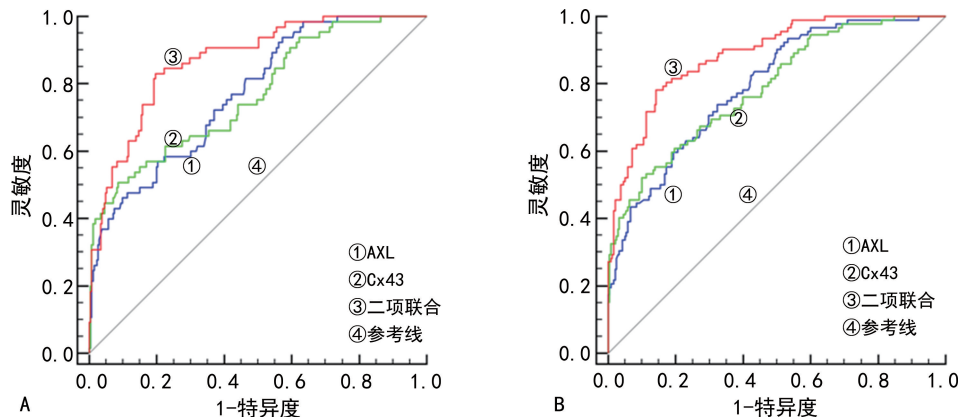
2.5 不同预后 AIS 患者血清 AXL、Cx43 水平比较及各指标的相关性分析 随访 3 个月, AIS 患者中 92 例预后不良, 预后不良发生率为 27.88%(92/330)。AIS 组患者 mRS 评分 1~6 分, 中位评分 1.00(1.00, 3.00) 分。预后不良组血清 AXL 水平[(16.38 \pm 4.51)ng/mL] 低于预后良好组[(21.64 \pm 4.37)ng/mL], Cx43 水平[(108.95 \pm 22.06)pg/mL] 高于预后良好组[(82.64 \pm 23.15)pg/mL], 差异均有统计学意义($t = -9.714, 9.380$, 均 $P < 0.001$)。Pearson 相关性分析发现, AIS 患者 mRS 评分与血清 AXL 水平呈正相关($r = 0.427, P < 0.05$), 与 Cx43 水平呈负相关($r = -0.406, P < 0.05$)。

2.6 血清 AXL、Cx43 水平预测 AIS 患者发生 HT

和预后不良的价值 以多因素 Logistic 回归拟合血清 AXL 联合 Cx43 水平对 HT 发生率 [$\text{Ln}(P/1-P) = -1.744 - 0.245 \times \text{AXL} + 0.050 \times \text{Cx43}$] 和预后不良 [$\text{Ln}(P/1-P) = -1.209 - 0.285 \times \text{AXL} + 0.059 \times \text{Cx43}$] 的预测概率。ROC 曲线分析结果显示, 血清 AXL 联合 Cx43 水平预测 AIS 患者发生 HT 的 AUC 为 0.870, 大于血清 AXL、Cx43 水平单独预测的 0.771、0.766 ($Z = 3.932, 3.747$, 均 $P < 0.001$)。血清 AXL 联合 Cx43 水平预测 AIS 患者预后不良的 AUC 为 0.887, 大于血清 AXL、Cx43 水平单独预测的 0.793、0.788 ($Z = 4.607, 4.371$, 均 $P < 0.001$)。见表 5、6 和图 1。

表 5 血清 AXL、Cx43 水平对 AIS 患者发生 HT 的预测价值

项目	AUC	95%CI	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
AXL	0.771	0.722~0.815	<0.001	17.23 ng/mL	56.92	79.62	0.366
Cx43	0.766	0.716~0.810	<0.001	98.42 pg/mL	50.77	91.32	0.421
二项联合	0.870	0.829~0.904	<0.001	0.20	83.08	80.38	0.635



注: A 为预测 HT 的 ROC 曲线; B 为预测预后不良的 ROC 曲线。

图 1 血清 AXL、Cx43 水平预测 AIS 患者发生 HT 及预后不良的 ROC 曲线

表 6 血清 AXL、Cx43 水平对 AIS 患者预后不良的预测价值

项目	AUC	95%CI	P	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
AXL	0.793	0.746~0.836	<0.001	19.38 ng/mL	73.91	67.65	0.416
Cx43	0.788	0.740~0.831	<0.001	101.01 pg/mL	52.17	89.92	0.421
二项联合	0.887	0.847~0.919	<0.001	0.33	78.26	85.71	0.640

3 讨 论

虽然静脉溶栓或血管内介入治疗可快速溶解血栓或取出血栓,但并非所有 AIS 患者均能从静脉溶栓或血管内介入治疗中获益,治疗后神经功能依然无法改善甚至恶化,更有部分患者在缺血区域血管恢复后出现 HT,导致已恢复神经功能的 AIS 患者神经功能再次恶化,增加患者残疾/死亡风险^[13-14]。早期、准确地评估 AIS 患者病情严重程度和预测 HT、预后,对指导临床采取对应的治疗措施、HT 防治措施和预后随访措施,改善患者生存质量意义重大。

神经炎症是 AIS 病理机制特征之一,可加剧缺血性脑损伤和神经功能损害,并通过破坏血脑屏障导致 HT^[5-6]。AXL 是 TAM(Tyro3-AXL-MerTK)受体酪氨酸激酶家族成员,在神经系统中广泛表达,TAM 通过 N 端结构域结合生长抑制特异性蛋白 6(GAS6)后发挥抑制炎症反应等作用,作为 GAS6/TAM 信号通路的关键因子,表达缺失可导致 GAS6/TAM 信号受阻^[15]。AXL 上调能通过抑制神经炎症减少神经细胞凋亡,延缓日本脑炎病毒所致脑损伤^[16]。LI 等^[17]研究显示,激活 GAS6/TAM 信号通路可抑制脑缺血再灌注损伤诱导的神经细胞炎症、凋亡,沉默 GAS6/TAM 信号可抑制神经保护作用。TANG 等^[18]研究显示,上调 AXL 表达能减少神经炎症反应,改善蛛网膜下腔出血诱导的血脑屏障(BBB)破坏和神经功能障碍。这些研究表明 AXL 在神经炎症中发挥重要作用。同时,有研究指出,AXL 在大脑中动脉闭塞建立的 AIS 小鼠模型脑组织中低表达,而上调 AXL 能通过抑制 Toll 样受体/肿瘤坏死因子受体相关因子/核因子- κ B 信号通路减轻神经炎症和减轻神经功能缺损^[8]。张立娜等^[19]指出,血清 AXL 水平与 AIS 患者溶栓后 HT 有关。本研究结果显示,AIS 患者血清 AXL 水平随着病情程度加重和预后降低而降低,AXL 升高为 HT 发生的独立保护因素,说明血清 AXL 水平降低与 AIS 患者病情加重、HT 发生和预后不良有关。究其原因,血清 AXL 水平降低可抑制与 TAM 家族其他膜蛋白形成异源二聚体,阻断 GAS6/TAM 信号从而增强神经炎症反应,通过加剧神经功能损害导致病情加重和预后不良^[8,20]。血清 AXL 水平降低引起的神经炎症反应也能进一步破坏血脑屏障,导致 HT 风险增加。相关实验研究结果也证实,激活 GAS6/AXL 信号能减轻 AIS 大鼠 BBB 破坏和神经功能缺损^[21]。

Cx43 是主要表达于神经系统中星形胶质细胞的缝隙连接蛋白,生理状态下低水平的 Cx43 能开放缝隙连接(GJ)通信,通过“空间稀释”作用减弱腺嘌呤核苷三磷酸、谷氨酸等神经毒性物质的释放及对神经的损害;病理状态下高浓度 Cx43 可抑制 GJ 通信并增强半通道(HC)活性,导致神经毒性物质大量释放而促进神经炎症发生发展^[9]。例如,Cx43 能诱导老龄大鼠神经炎症反应和凋亡,导致认知功能障碍^[22]。YU 等^[23]实验研究结果也显示,Cx43 在大鼠脑出血损伤后表达上调,并观察到 Cx43HC 过度开放,下调星形胶质细胞 Cx43 表达能通过抑制 Toll 样受体/核因子- κ B 和 Janus 激酶 2/信号传导及转录激活蛋白 3 信号通路,以抑制神经炎症反应。李慢中等^[24]发现,下调 Cx43 表达能抑制局灶性脑缺血大鼠星形胶质细胞异常活化,进而减轻脑缺血大鼠神经损害。本研究结果显示,AIS 患者血清 Cx43 水平升高,这符合王亮珠^[25]报道的结果。本研究结果还显示,AIS 患者血清 Cx43 水平随着病情程度加重和预后变差而升高,为 HT 发生的独立危险因素,说明血清 AXL 水平降低与 AIS 患者病情加重、HT 发生和预后不良有关。究其原因,血清 Cx43 水平升高可抑制 Cx43GJ 通信和促进 Cx43HC 过度开放,通过增加神经毒性物质释放促进神经炎症反应进展,从而导致神经功能缺损加重和预后不良^[26];Cx43 过度表达也能通过神经炎症和改变血管壁结构而影响 BBB 的通透性,导致 HT 风险增加^[27]。

本研究结果还显示,NIHSS 评分增加和心源性栓塞会增加 HT 的发生风险,考虑原因是 NIHSS 评分增加可反映患者血脑屏障破坏更严重,故 HT 的发生风险更高;心源性栓塞多反映患者存在心脏功能损害,通过降低心脏血液输出量损害脑血管功能导致 HT 的发生风险增加^[28]。ROC 曲线分析结果显示,血清 AXL 联合 Cx43 水平预测 AIS 患者发生 HT、预后不良的 AUC 大于血清 AXL、Cx43 水平单独预测,说明血清 AXL、Cx43 水平可能是 AIS 患者发生 HT 和预后不良的辅助预测指标,并且同时检测血清 AXL、Cx43 水平可更准确地预测 AIS 患者发生 HT 和预后不良。

综上所述,AIS 患者血清 AXL 水平下降、Cx43 水平上升,二者与病情加重、发生 HT 和预后不良相关。血清 AXL、Cx43 水平对 AIS 患者发生 HT 和预后不良联合预测价值较高。但本研究为单中心、小样

本量研究, 仍需深入研究进行验证。

参考文献

- [1] 《中国脑卒中防治报告 2021》编写组, 王陇德. 《中国脑卒中防治报告 2021》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2023, 20(11):783-792.
- [2] YE Q, ZHAI F, CHAO B, et al. Rates of intravenous thrombolysis and endovascular therapy for acute ischaemic stroke in China between 2019 and 2020[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, 2(21):100406.
- [3] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2023[J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(6):684-711.
- [4] ZHONG K, AN X, KONG Y, et al. Predictive model for the risk of hemorrhagic transformation after rt-PA intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2024, 4(239):108225.
- [5] ALSBROOK D L, DI NAPOLI M, BHATIA K, et al. Neuroinflammation in acute ischemic and hemorrhagic stroke[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2023, 23(8):407-431.
- [6] LIU Q, SHI K, WANG Y, et al. Neurovascular inflammation and complications of thrombolysis therapy in stroke[J]. Stroke, 2023, 54(10):2688-2697.
- [7] 赵宇, 关海霞. TAM 受体信号通路在自身免疫疾病中的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2018, 41(5):546-549.
- [8] WU G, MCBRIDE D W, ZHANG J H. Axl activation attenuates neuroinflammation by inhibiting the TLR/TRAF/NF- κ B pathway after MCAO in rats[J]. Neurobiol Dis, 2018, 2(110):59-67.
- [9] JIANG H, ZHANG Y, WANG Z Z, et al. Connexin 43: an interface connecting neuroinflammation to depression[J]. Molecules, 2023, 28(4):1820.
- [10] 王海征, 张琪, 赵晖, 等. 侯氏黑散中风药、补虚药调控 AQP-4, Cx43 对脑缺血大鼠星形胶质细胞活化的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(12):142-147.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 陈妙玲, 梁满球, 邹玉坚, 等. 改良 SWI-ASPECTS 预测急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化的可行性[J]. 放射学实践, 2023, 38(5):547-552.
- [14] CHENG X D, ZHANG C X, ZHANG Q, et al. Predictive role of pre-thrombolytic neutrophil-platelet ratio on hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2024, 1(30):10760296231223192.
- [15] 包静飘, 胡国勇, 文礼. TAM 受体酪氨酸激酶在炎症负调控中的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2021, 44(2):182-186.
- [16] WANG Z Y, ZHEN Z D, FAN D Y, et al. Axl alleviates neuroinflammation and delays Japanese encephalitis progression in mice[J]. Virol Sin, 2021, 36(4):667-677.
- [17] LI W, ZHANG Z, LI J, et al. Silibinin exerts neuroprotective effects against cerebral hypoxia/reoxygenation injury by activating the GAS6/Axl pathway[J]. Toxicology, 2023, 8(495):153598.
- [18] TANG J, JIN Y, JIA F, et al. Gas6 promotes microglia efferocytosis and suppresses inflammation through activating Axl/Rac1 signaling in subarachnoid hemorrhage mice[J]. Transl Stroke Res, 2023, 14(6):955-969.
- [19] 张立娜, 王海虹, 王适达. 血清 Occludin、Axl 水平与急性缺血性脑卒中溶栓后出血转化的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(2):246-249.
- [20] JIANG Q, STONE C R, ELKIN K, et al. Immunosuppression and neuroinflammation in stroke pathobiology[J]. Exp Neurobiol, 2021, 30(2):101-112.
- [21] GUO Z N, LIU J, CHANG J, et al. GAS6/Axl signaling modulates blood-brain barrier function following intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. Front Immunol, 2021, 10(12):742359.
- [22] 余旸, 朱登彦, 杨建军, 等. Cx43 在七氟烷麻醉诱发老龄大鼠认知功能障碍中的作用[J]. 中华麻醉学杂志, 2020, 40(8):945-949.
- [23] YU H, CAO X, LI W, et al. Targeting connexin 43 provides anti-inflammatory effects after intracerebral hemorrhage injury by regulating YAP signaling[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1):322.
- [24] 李慢中, 欧阳俊摇, 杨乐, 等. 延龄草甾体皂苷对脑缺血大鼠星形胶质细胞 GFAP、Cx43 及 Wnt3a/Dvl3 信号通路的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(5):75-80.
- [25] 王亮珠. 脑血屏障相关蛋白 Cx43、AQP-4 与脑卒中预后相关性的基础与临床研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2019.
- [26] LEI L, WANG Y T, HU D, et al. Astroglial Connexin 43-mediated gap junctions and hemichannels: potential antidepressant mechanisms and the link to neuroinflammation[J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(8):4023-4040.
- [27] ZHANG M, WANG Z Z, CHEN N H. Connexin 43 phosphorylation: implications in multiple diseases[J]. Molecules, 2023, 28(13):4914.
- [28] 刘源, 刘星, 禹红, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清 CK-LF1、claudin-5 预测溶栓后出血转化的价值及与短期预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(9):902-908.

(收稿日期:2024-06-19 修回日期:2024-09-21)