

· 学术交流 ·

急性缺血性脑卒中患者血清 NLRC4、KLF5 水平与病情进展及短期预后的关系研究

井超 梁立超 李倩 吴春芳

255000 淄博市中心医院神经内科(井超), 康复医学科(梁立超、李倩、吴春芳)

通信作者: 吴春芳, Email: zxweujno@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.10.004

【摘要】目的 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清核苷结合寡聚化结构域样受体4(NLRC4)、Krüppel样因子5(KLF5)水平与病情进展及短期预后的关系。方法 选取2020年1月—2023年1月在淄博市中心医院接受治疗的126例AIS患者及126名健康体检的志愿者分别作为研究组和对照组。根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分结果,将126例AIS患者分为轻度组46例(NIHSS评分为0~5分)、中度组59例(5分<NIHSS评分<20分)和重度组21例(NIHSS评分为20~46分)。基于改良版Rankin量表(mRS)标准评估患者预后,根据mRS评分将126例AIS患者分为预后良好组81例(mRS评分<3分)、预后不良组45例(mRS评分≥3分)。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测NLRC4、KLF5表达水平;采用Spearman及Pearson相关分析AIS患者血清NLRC4、KLF5水平与梗死面积、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、发病至入院接受治疗时间及病情程度的相关性;采用多因素Logistic回归模型探讨AIS患者预后不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线对NLRC4、KLF5预测患者预后状况的价值进行评估。结果 研究组患者血清中NLRC4(9.64 ± 1.53)ng/ml、KLF5(5.36 ± 1.20)ng/ml水平高于对照组NLRC4(6.31 ± 1.25)ng/ml、KLF5(1.85 ± 0.31)ng/ml水平,差异均有统计学意义($t=18.919$ 、 31.789 , 均 $P<0.05$)。重度AIS患者血清NLRC4、KLF5水平高于中度和轻度AIS患者,差异均有统计学意义($F=113.423$ 、 126.402 , 均 $P<0.05$)。预后不良组患者梗死面积 $>4\text{ cm}^2$ 患者占62.2%(28/45)、入院NIHSS评分 >20 分患者占64.4%(29/45)、发病至入院接受治疗时间(4.51 ± 0.78)h、NLRC4水平(10.58 ± 1.25)ng/ml、KLF5水平(6.63 ± 1.61)ng/ml高于预后良好组的38.3%(31/81)、40.7%(33/81)、(3.46 ± 0.45)h、(9.12 ± 1.36)ng/ml、(4.66 ± 1.28)ng/ml,差异均有统计学意义($\chi^2/t=6.665$ 、 6.503 、 9.594 、 5.940 、 7.536 ; 均 $P<0.05$)。预后不良组HDL-C水平(1.59 ± 0.15)mmol/L低于预后良好组(1.84 ± 0.17)mmol/L,差异有统计学意义($t=8.240$, $P<0.05$)。AIS患者血清NLRC4、KLF5与梗死面积、发病至入院接受治疗时间及病情程度呈正相关($r=0.625$ 、 0.586 、 0.618 、 0.637 、 0.644 、 0.622 ; 均 $P<0.05$),与HDL-C水平呈负相关($r=-0.654$ 、 -0.619 ; 均 $P<0.05$)。梗死面积 $>4\text{ cm}^2$ ($OR=2.456$, 95%CI: 1.332~4.527, $P<0.001$)、发病至入院接受治疗时间长($OR=2.457$, 95%CI: 1.403~4.304, $P=0.002$)、NLRC4水平高($OR=4.319$, 95%CI: 1.892~9.857, $P<0.001$)和KLF5水平高($OR=3.998$, 95%CI: 1.959~8.160, $P<0.001$)为影响AIS患者预后的危险因素, HDL-C水平高($OR=0.427$, 95%CI: 0.251~0.726, $P=0.002$)为AIS患者预后的保护因素。血清NLRC4、KLF5预测AIS患者预后的曲线下面积(AUC)分别为0.816、0.838,两者联合预测AIS患者预后的AUC为0.931,优于NLRC4、KLF5单独预测的AUC($Z_{NLRC4}=2.675$, $Z_{KLF5}=2.211$; 均 $P<0.05$)。结论 NLRC4、KLF5在AIS患者血清中随病情严重程度增加而上升,且与患者预后密切相关。

【关键词】急性缺血性脑卒中; NLRC4; KLF5; 病情; 预后

Relationship between serum NLRC4, KLF5 levels and disease progression and short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke Jing Chao, Liang Lichao, Li Qian, Wu Chunfang

Department of Neurology, Zibo Central Hospital, Zibo 255000, China (Jing C); Department of Rehabilitation Medicine, Zibo Central Hospital, Zibo 255000, China (Liang LC, Li Q, Wu CF)

Corresponding author: Wu Chunfang, Email: zxweujno@163.com

【Abstract】Objective To explore the relationship between the levels of serum nucleotide-binding

oligomerization domain-like receptor 4 (NLRC4) and Krüppel-like factor 5 (KLF5) in patients with acute ischemic stroke (AIS) and the progression of the disease and short-term prognosis. **Methods** A total of 126 patients with AIS and 126 healthy volunteers who underwent physical examinations at Zibo Central Hospital from January 2020 to January 2023 were selected as the study group and the control group, respectively. The groups were classified based on the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) assessment criteria. Among the 126 AIS patients, 46 were in the mild group (NIHSS score 0–5), 59 in the moderate group (NIHSS score 5–20), and 21 in the severe group (NIHSS score 20–46). The prognosis of the patients was evaluated based on the modified Rankin Scale (mRS) criteria, 81 patients were classified into the good prognosis group (mRS score < 3), and 45 into the poor prognosis group (mRS score ≥ 3). The levels of NLRC4 and KLF5 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Spearman and Pearson correlation analyses were used to investigate the correlations between the serum levels of NLRC4 and KLF5 in AIS patients and the infarction area, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), time from onset to hospital admission, and disease severity. Multivariate Logistic regression was used to explore the influencing factors of poor prognosis in AIS patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of NLRC4 and KLF5 for the prognosis of patients. **Results** The serum levels of NLRC4 (9.64 ± 1.53) ng/ml and KLF5 (5.36 ± 1.20) ng/ml in the study group were significantly higher than those in the control group NLRC4 (6.31 ± 1.25) ng/ml, KLF5 (1.85 ± 0.31) ng/ml, with statistically significant differences ($t=18.919, 31.789$, all $P < 0.05$). The serum levels of NLRC4 and KLF5 in severe AIS patients were higher than those in moderate and mild AIS patients, with statistically significant differences ($F=113.423, 126.402$, all $P < 0.05$). In the poor prognosis group, 62.2% (28/45) of patients had an infarction area $> 4 \text{ cm}^2$, 64.4% (29/45) had an NIHSS score > 20 at admission, and the time from onset to hospital admission was (4.51 ± 0.78) h, NLRC4 level was (10.58 ± 1.25) ng/ml, and KLF5 level was (6.63 ± 1.61) ng/ml, which were all higher than those in the good prognosis group 38.3% (31/81), 40.7% (33/81), (3.46 ± 0.45) h, (9.12 ± 1.36) ng/ml, (4.66 ± 1.28) ng/ml, with statistically significant differences ($\chi^2/t=6.665, 6.503, 9.594, 5.940, 7.536$, all $P < 0.05$). The HDL-C level in the poor prognosis group (1.59 ± 0.15) mmol/L was lower than that in the good prognosis group (1.84 ± 0.17) mmol/L, with a statistically significant difference ($t=8.240, P < 0.05$). The serum levels of NLRC4 and KLF5 in AIS patients were positively correlated with the infarction area, time from onset to hospital admission, and disease severity ($r=0.625, 0.586, 0.618, 0.637, 0.644, 0.622$, all $P < 0.05$), and negatively correlated with the HDL-C level ($r=-0.654, -0.619$, all $P < 0.05$). Infarction area $> 4 \text{ cm}^2$ ($OR=2.456, 95\%CI: 1.332-4.527, P < 0.001$), long time from onset to hospital admission ($OR=2.457, 95\%CI: 1.403-4.304, P=0.002$), high NLRC4 level ($OR=4.319, 95\%CI: 1.892-9.857, P < 0.001$), and high KLF5 level ($OR=3.998, 95\%CI: 1.959-8.160, P < 0.001$) were identified as risk factors affecting the prognosis of AIS patients, while high HDL-C level ($OR=0.427, 95\%CI: 0.251-0.726, P=0.002$) was a protective factor. The area under the curve (AUC) for predicting the prognosis of AIS patients by serum NLRC4 and KLF5 was 0.816 and 0.838, respectively. The AUC for predicting the prognosis of AIS patients by the combination of NLRC4 and KLF5 was 0.931, which was superior to that of NLRC4 and KLF5 alone ($Z_{NLRC4}=2.675, Z_{KLF5}=2.211$, all $P < 0.05$). **Conclusions** NLRC4 and KLF5 levels in the serum of AIS patients increase with the severity of the disease and are closely related to the prognosis of patients.

【Key words】 Acute ischemic stroke; NLRC4; KLF5; Disease condition; Prognosis

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)又称脑梗死,是临床最常见的卒中类型,占全部脑卒中的75%~90%^[1]。在AIS患者中,早期恢复血液循环可以显著减少脑损伤和并发症,改善患者整体健康状况。然而,部分患者在恢复血流后可能会出现缺血-再灌注损伤,导致神经炎症反应或神经系统并发症的出现^[2-3]。虽然目前最有效的治疗方法是在AIS患者发病早期(4.5 h内)及时进行静脉溶栓治疗^[4],但部分患者治疗效果不佳,预后较差。因此,临床上仍然需要与AIS患者预后有关的生物标志物,以便更好地评估AIS患者的病情进展及预后情况。核苷结合寡聚化结构域样受体4(NLR pyrin domain containing 4, NLRC4)炎症小体是一个

多蛋白复合物,它由几个关键组分构成,包括作为受体的NLR蛋白、接头蛋白凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)以及效应蛋白Caspase-1,属于NLR家族成员,其通过招募和激活下游效应蛋白,促使IL-1 β 及IL-18等炎性细胞因子成熟并具生物活性,从而诱导炎症反应^[5-6]。CNS相关疾病已有研究报道有炎症小体参与其中^[7]。Krüppel样因子5(Krüppel-like factor 5, KLF5)为Krüppel样因子家族成员,属于一类锌指蛋白转录因子,参与胚胎发育、细胞增殖分化、凋亡、炎症反应、血管重构及肿瘤发生等多种生物过程^[8]。已有研究表明,KLF5在急性肾损伤患者体内通过激活核因子 κ B(nuclear factor

κ B, NF- κ B) 通路, 诱导 IL-1 β 炎症细胞因子的产生, 导致患者病情的恶化^[9]。目前关于 NLRC4、KLF5 在 AIS 患者血清中的表达及临床价值尚不明确, 故本研究通过对 AIS 患者血清 NLRC4、KLF5 的水平与短期预后的相关性进行探讨, 从而为 AIS 的临床研究提供有价值的参考信息。

一、对象与方法

1. 研究对象: 本研究样本量计算利用 PASS 15 软件, 双侧检验, 设 $\alpha=0.05$, power=70%, $d=0.50$, 计算得总例数为 102 例, 考虑到 20% 脱落率, 至少需纳入 123 例。本研究采用随机化方法纳入 2020 年 1 月—2023 年 1 月在淄博市中心医院接受治疗的 126 例 AIS 患者(研究组)及 126 名健康体检的志愿者(对照组)为研究对象。研究组纳入标准: (1) 受试者需满足《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[10] 中的诊断标准; (2) 影像学显示有明显的梗死病灶; (3) 初次发病; (4) 发病至接受治疗时间 < 12 h; (5) 临床资料完整且愿意接受随访; 排除标准: (1) 精神异常无法接受随访者; (2) 患有先天性脑肿瘤疾病; (3) 具有血液系统疾病者; (4) 造血系统异常者; (5) 近 3 个月有颅脑外伤或颅脑手术史者。对照组纳入标准: (1) 在体检中未发现明显的病理性疾病或异常指标; (2) 无 AIS 病史; (3) 无重大手术史。排除标准: (1) 妊娠期; (2) 未能提供知情同意书者。本研究经淄博市中心医院伦理委员会审核通过(审批号: 2019-12-105)。

2. 研究方法: (1) 收集受试者的临床资料。包括体重指数(body mass index, BMI)、吸烟史(连续或累积吸烟 6 个月或以上者)^[11]、饮酒史(过去 1 年内每周饮酒 ≥ 1 次者)^[12]、基础疾病(高血压/糖尿病)、梗死面积、NIHSS 评分、发病至入院接受治疗时间、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等指标。(2) ELISA 法检测血清指标 NLRC4、KLF5 水平。清晨采集 AIS 患者入院时和本院体检健康志愿者外周静脉血 6 ml, 高速离心(3 500 r/min, 离心 20 min)取上层血清, 保存于 -80°C 冰箱备用。采用 ELISA 法检测研究组及对照组血清 NLRC4、KLF5 的水平, 该操作严格按照 NLRC4(购自上海科艾博生物技术有限公司)、KLF5(购自上海泽叶生物科技有限公司)试剂盒操作说明书进行。(3) 动态动脉僵硬指数(Ambulatory Arterial Stiffness Index, AASI)评估^[13]。采用 AASI 衡量血压

波动与动脉僵硬之间的关系以评估 AIS 患者动脉弹性和血管健康, AASI 计算方法基于动脉僵硬与血压波动之间的相关性。在 24 h 动态血压监测中, 通过收缩压和舒张压的变化幅度来推算动脉壁的弹性, 正常情况下, AASI 值接近 0 表示动脉处于相对较为柔软、弹性较好的状态, 而接近 1 则表示动脉僵硬程度越大。(4) 病情评估。采用 NIHSS^[14-15] 评价 AIS 患者病情严重程度。NIHSS 包括意识、上下肢运动、语言、视野、面瘫等 12 项内容, 分值越高表明病情越严重。根据 NIHSS 评分结果, 将 126 例 AIS 患者分为轻度组 46 例(NIHSS 评分为 0 ~ 5 分)、中度组 59 例(NIHSS 评分为 6 ~ < 20 分)和重度组 21 例(NIHSS 评分为 20 ~ 46 分)。(5) 预后分组。采用改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)^[16-17] 评价 AIS 患者结束治疗 12 个月后的功能恢复情况。以门诊复查方式为主要随访方式, 为确保评分的一致性和可靠性, 本研究对 AIS 患者的评估均由经过标准化培训专业评估人员严格按照量表定义的标准进行评分。根据 mRS 评分标准将 126 例 AIS 患者分为预后良好组 81 例(mRS 评分 < 3 分; 生活基本能够自理, 但在行走或复杂的日常活动中可能需要部分帮助)、预后不良组 45 例(mRS 评分 ≥ 3 分; 自理能力非常有限, 日常活动很大程度需依赖他人)。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据处理。计数资料用频数、百分数(%)表示, 组内比较采用 χ^2 检验。采用 Kolmogorov-Smirnov 方法进行正态分布检验, 符合正态分布的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。采用 Spearman 相关分析及 Pearson 相关分析 AIS 患者血清 NLRC4、KLF5 水平与梗死面积、HDL-C、发病至入院接受治疗时间及病情程度的相关性。以预后结局为因变量, 以梗死面积、发病至入院接受治疗时间、HDL-C、NLRC4、KLF5 水平为自变量, 采用多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者预后不良的影响因素(因入院 NIHSS 评分为患者意识水平、眼球运动、视野缺损等多项指标综合评分而得, 考虑到其受较多指标影响, 故在本研究中暂未将 NIHSS 评分纳入多因素分析模型)。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评估血清中 NLRC4 和 KLF5

水平对于预测 AIS 患者不良预后的价值。双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组受试者血清 NLRC4、KLF5 表达水平及一般资料比较: 研究组患者血清中 NLRC4、KLF5 水平均高于对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 两组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组受试者血清 NLRC4、KLF5 表达水平及一般资料比较

项目	研究组 (n=126)	对照组 (n=126)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]				
男	65(51.6)	66(52.4)	0.016	0.900
女	61(48.4)	60(47.6)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	63.75 $\pm$ 6.34	63.23 $\pm$ 5.78	0.680	0.497
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.87 $\pm$ 3.59	23.06 $\pm$ 4.34	1.614	0.108
吸烟史[例(%)]				
有	72(57.1)	59(46.8)	2.687	0.101
无	54(42.9)	67(53.2)		
饮酒史[例(%)]				
有	68(54.0)	55(43.7)	2.684	0.101
无	58(46.0)	71(56.3)		
NLRC4(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	9.64 $\pm$ 1.53	6.31 $\pm$ 1.25	18.919	<0.001
KLF5(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	5.36 $\pm$ 1.20	1.85 $\pm$ 0.31	31.789	<0.001

注: NLRC4 核苷结合寡聚化结构域样受体 4; KLF5 Krüppel 样因子 5; BMI 体重指数

2. 不同严重程度 AIS 患者血清 NLRC4、KLF5 水平比较: 重度 AIS 患者血清 NLRC4、KLF5 水平高于中度和轻度 AIS 患者, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同严重程度 AIS 患者血清 NLRC4、KLF5 水平比较(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NLRC4	KLF5
轻度组	46	7.65 $\pm$ 1.41	3.52 $\pm$ 1.03
中度组	59	10.11 $\pm$ 1.29 ^a	5.87 $\pm$ 1.14 ^a
重度组	21	12.68 $\pm$ 1.12 ^{ab}	7.98 $\pm$ 1.23 ^{ab}
F 值		113.423	126.402
P 值		<0.001	<0.001

注: AIS 急性缺血性脑卒中; NLRC4 核苷结合寡聚化结构域样受体 4; KLF5 Krüppel 样因子 5; 与轻度组比较, ^a $P < 0.05$; 与中度组比较, ^b $P < 0.05$

3. 不同预后组患者血清 NLRC4、KLF5 水平及临床资料比较: 单因素分析结果显示, AIS 预后不良组

与预后良好组患者基础疾病、性别、吸烟史、梗死部位、年龄、卒中类型人数占比及 BMI、TC、AASI、TG、LDL-C 水平比较, 差异均无统计意义(均 $P > 0.05$); 预后不良组患者梗死面积 $> 4 \text{ cm}^2$ 、入院 NIHSS 评分 > 20 分比例、NLRC4、KLF5 水平高于预后良好组, 发病至入院接受治疗时间长于预后良好组, HDL-C 水平低于预后良好组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 3。

4. AIS 患者血清 NLRC4、KLF5 与梗死面积、HDL-C、发病至入院接受治疗时间及病情程度的相关性分析: AIS 患者血清 NLRC4、KLF5 水平与梗死面积、发病至入院接受治疗时间及病情程度呈正相关(均 $P < 0.05$), 与 HDL-C 水平呈负相关(均 $P < 0.05$)。见表 4。

5. AIS 患者预后不良影响因素的多因素 Logistic 回归分析: 将预后情况作为因变量(预后不良=1, 预后良好=0), 以表 3 中差异有统计学意义的因素, 即梗死面积($> 4 \text{ cm}^2=1$, $\leq 4 \text{ cm}^2=0$)、发病至入院时间、HDL-C、NLRC4、KLF5 水平(连续变量)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 梗死面积 $> 4 \text{ cm}^2$ 、发病至入院接受治疗时间长、NLRC4 和 KLF5 水平高是影响 AIS 患者预后的危险因素(均 $P < 0.05$), HDL-C 水平高为 AIS 患者预后的保护因素($P < 0.05$)。见表 5。

6. 血清 NLRC4、KLF5 表达水平预测 AIS 患者预后不良效能的 ROC 曲线分析: ROC 曲线分析结果表明, 血清 NLRC4 预测 AIS 患者预后的 AUC 为 0.816 (95%CI: 0.738 ~ 0.893), 敏感度为 88.90%, 约登指数为 0.506; 血清 KLF5 预测 AIS 患者预后的 AUC 为 0.838 (95%CI: 0.767 ~ 0.910), 敏感度为 84.40%, 约登指数为 0.474; NLRC4、KLF5 联合预测 AIS 患者预后的 AUC 为 0.931 (0.910 ~ 0.968), 两者联合预测的 AUC 优于 NLRC4、KLF5 单独预测的 AUC ($Z_{\text{NLRC4}}=2.675$, $Z_{\text{KLF5}}=2.211$; 均 $P < 0.05$)。见图 1、表 6。

讨论 AIS 为常见且高发的神经内科病症, 对患者的身心健康造成严重影响。就诊延迟、缺血时间过长、脑组织不可逆损伤增多是影响患者预后的原因之一, 及时地溶栓、取栓治疗能快速恢复脑血流, 减少脑组织损伤, 可极大改善患者预后^[18-19]。随着人口老龄化的加剧, 中老年群体(高血压、糖尿病、冠心病等基础疾病多发)已成为 AIS 发病的主要群体, 且 AIS 治疗时间窗窄, 引起的脑水肿、颅内压增高、排尿障碍等并发症较多, 早发现、早干预可显著减轻患者脑缺血损伤, 降低 AIS 死亡的

表3 AIS患者预后不良的单因素分析

项目	预后不良组 (n=45)	预后良好组 (n=81)	χ^2/t 值	P值
性别[例(%)]				
男	26(57.8)	39(48.2)	1.074	0.300
女	19(42.2)	42(51.9)		
年龄[例(%)]				
< 60岁	19(42.2)	35(43.2)	0.012	0.915
≥ 60岁	26(57.8)	46(56.8)		
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.57 ± 4.21	22.78 ± 4.36	0.986	0.326
吸烟史[例(%)]				
有	25(55.6)	39(48.2)	0.635	0.425
无	20(44.4)	42(51.8)		
基础疾病[例(%)]				
高血压	26(57.8)	48(59.3)	0.026	0.871
糖尿病	24(53.3)	40(49.4)	0.181	0.671
发病至入院接受治疗 时间(h, $\bar{x} \pm s$)	4.51 ± 0.78	3.46 ± 0.45	9.594	< 0.001
梗死部位[例(%)]				
皮质	19(42.2)	35(43.2)	0.216	0.975
皮质下	15(33.3)	24(29.6)		
脑干或小脑	9(20.0)	18(22.2)		
其他	2(4.4)	4(4.9)		
梗死面积[例(%)]				
≤ 4 cm ²	17(37.8)	50(61.7)	6.665	0.010
> 4 cm ²	28(62.2)	31(38.3)		
卒中类型[例(%)]				
大动脉粥样硬化性 脑卒中	20(44.4)	36(44.4)	0.048	0.997
小动脉闭塞性脑卒中	11(24.4)	21(25.9)		
心源性脑栓塞	10(22.2)	17(21.0)		
其他	4(8.9)	7(8.6)		
入院NIHSS评分(分)				
≤ 20分	16(35.6)	48(59.3)	6.503	0.011
> 20分	29(64.4)	33(40.7)		
AASI($\bar{x} \pm s$)	0.61 ± 0.12	0.57 ± 0.11	1.893	0.061
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.46 ± 1.31	5.12 ± 1.82	1.104	0.272
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.74 ± 0.38	1.63 ± 0.46	1.365	0.175
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.59 ± 0.15	1.84 ± 0.17	8.240	< 0.001
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.27 ± 1.10	4.05 ± 1.06	1.101	0.273
NLRC4(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	10.58 ± 1.25	9.12 ± 1.36	5.940	< 0.001
KLF5(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)	6.63 ± 1.61	4.66 ± 1.28	7.536	< 0.001

注: AIS 急性缺血性脑卒中; NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表; AASI 动态动脉僵硬指数; TC 总胆固醇; TG 甘油三酯; HDL-C 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C 低密度脂蛋白胆固醇; NLRC4 核苷结合寡聚化结构域样受体4; KLF5 Krüppel样因子5

危险性^[20-22]。因此,寻找能够评估AIS预后的指标,对改善患者预后至关重要。

NLRC4炎症小体作为先天免疫系统的一部分,当检测到危险信号时,它会被触发,进而促进炎症介素的分泌、炎症细胞的增殖。NLRC4炎症小体在

表4 AIS患者血清NLRC4、KLF5与梗死面积、HDL-C、发病至入院接受治疗时间及病情程度的相关性分析

项目	NLRC4		KLF5	
	r/r _s 值	P值	r/r _s 值	P值
梗死面积	0.625	< 0.001	0.586	< 0.001
发病至入院接受治疗时间	0.618	< 0.001	0.637	< 0.001
HDL-C	-0.654	< 0.001	-0.619	< 0.001
病情程度	0.644	< 0.001	0.622	< 0.001

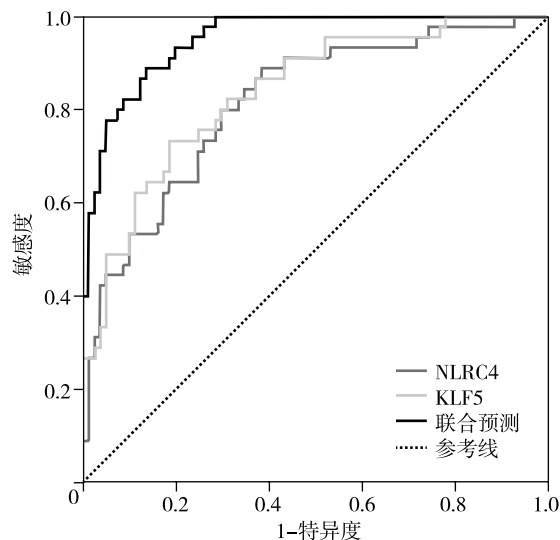
注: AIS 急性缺血性脑卒中; NLRC4 核苷结合寡聚化结构域样受体4; KLF5 Krüppel样因子5; HDL-C 高密度脂蛋白胆固醇

表5 AIS患者预后不良影响因素的多因素Logistic回归分析

变量	β 值	SE值	Wald χ^2 值	OR值	95%CI	P值
常数项	-0.849	0.233	13.266	0.428	-	< 0.001
梗死面积	0.899	0.312	8.294	2.456	1.332 ~ 4.527	< 0.001
发病至入院接受 治疗时间	0.899	0.286	9.879	2.457	1.403 ~ 4.304	0.002
HDL-C	-0.851	0.271	9.860	0.427	0.251 ~ 0.726	0.002
NLRC4	1.463	0.421	12.076	4.319	1.892 ~ 9.857	< 0.001
KLF5	1.386	0.364	14.494	3.998	1.959 ~ 8.160	< 0.001

注: AIS 急性缺血性脑卒中; HDL-C 高密度脂蛋白胆固醇; NLRC4 核苷结合寡聚化结构域样受体4; KLF5 Krüppel样因子5; - 无数据

对抗细菌感染及调控自身炎症性疾病中扮演着至关重要的角色,并且与肿瘤发展、缺血缺氧性脑损伤以及CNS疾病等密切相关^[23-24]。在AD中,神经炎症和记忆障碍的发生与NLRC4炎症小体激活引起的IL-1 β 、caspase-1和磷酸化微管相关蛋白(p-Tau)的增加密切相关^[25];在大鼠脑缺血模型中,缺氧-缺糖条件下NLRC4可能导致大鼠脑缺血后梗死区域和神经损伤的加重^[26];在AD小鼠模型中,小胶质细胞中的蛋白质ApoD能够触发NLRC4炎症小体的活化,导致神经干细胞(neural stem cell, NSCs)的增殖能力降低,促进神经元的自我消亡,从而影响AD患者记忆力衰减^[27]。本研究结果显示,与对照组比较,研究组患者血清中NLRC4水平高于对照组,提示NLRC4炎症小体在AIS发生过程中的激活可能在促炎细胞因子释放的增加中发挥重要作用。NLRC4在轻、中、重度AIS患者血清中的水平呈依次上升趋势,提示随着AIS严重程度加剧,NLRC4的持续升高反映出其在疾病进展过程中发挥作用,可能参与更多病理生理环节,使病情不断加重。预后不良组患者NLRC4水平高于预后良好组,为影响AIS患者预后的危险因素,提示高NLRC4水平预示着AIS患者有较大可能出现神经功能恢复较差等不



注: NLRC4 核苷结合寡聚化结构域样受体 4; KLF5 Krüppel 样因子 5; AIS 急性缺血性脑卒中; ROC 受试者工作特征

图 1 血清 NLRC4、KLF5 预测 AIS 患者预后价值的 ROC 曲线

表 6 血清 NLRC4、KLF5 水平对 AIS 患者预后的预测价值

项目	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	截断值	约登指数
NLRC4	0.816	0.738 ~ 0.893	88.90	61.70	9.52 ng/ml	0.506
KLF5	0.838	0.767 ~ 0.910	84.40	63.00	5.38 ng/ml	0.474
联合检测	0.931	0.910 ~ 0.968	93.30	80.20	-	0.735

注: NLRC4 核苷结合寡聚化结构域样受体 4; KLF5 Krüppel 样因子 5; AIS 急性缺血性脑卒中; AUC 曲线下面积; - 无数据

良预后情况。在临床实践中,需要重点关注该指标较高的患者,以便及时采取更积极有效的干预措施改善患者预后。血清 NLRC4 预测 AIS 患者预后的 AUC 为 0.816,截断值为 9.52 ng/ml,提示当患者血清中 NLRC4 水平高于 9.52 ng/ml 时,预后欠佳风险增大,其水平具有辅助判断 AIS 患者后续病情走向的潜力。综合以上结果,推测 NLRC4 通过识别危险信号激活炎症小体,进而促使炎症介质(如 IL-1 β 和 IL-18)的释放以及 caspase-1 激活,加剧脑内的炎症反应和细胞损伤,通过调控局部免疫反应和细胞死亡途径来影响患者的临床结局^[26]。

KLF5 作为含锌指结构的转录因子,在血管重塑过程中发挥关键作用,且具备对 DNA 转录过程的调节能力^[28]。KLF5 作为心血管系统疾病的调控因子,参与心肌损伤过程,并与组织炎症密切相关。研究表明, KLF5 的表达与 NF- κ B 信号通路密切相关, KLF5 低表达或不表达对炎症因子的释放有明显的抑制作用^[29];未破裂颅内动脉瘤患者血清 KLF5 mRNA 水平较同期体检健康者显著升高,表明 KLF5

参与未破裂颅内动脉瘤的形成、生长^[9];桑黄素对糖尿病血管炎性病变的改善效果显著,这与其能够有效抑制 KLF5 的表达密切相关^[30]。本研究结果显示,与对照组比较,研究组患者血清中 KLF5 水平升高,提示其血清水平的升高可能是 AIS 疾病状态的一个特征性表现。随着严重程度增加, KLF5 在轻、中、重度 AIS 患者血清中的水平呈依次上升趋势,提示 KLF5 可能是反映 AIS 严重程度的指标,对于评估患者的病情具有一定的参考价值。预后不良组患者 KLF5 水平高于预后良好组,为影响 AIS 患者预后的危险因素,提示监测血清 KLF5 水平预测 AIS 患者预后至关重要。临床可依据 KLF5 的水平对患者实施风险分层,进而提前采取相应的干预措施,以改善患者的预后状况。血清 KLF5 预测 AIS 患者预后的 AUC 为 0.816,截断值为 5.38 ng/ml,提示当患者血清 KLF5 水平高于 5.38 ng/ml 时,其预后不良的风险相对较高,需要更加密切的监测和积极的治疗干预。综合以上结果,推测高水平的 KLF5 可能通过干扰脑血管周围组织的正常修复机制,抑制神经细胞的再生和血管的再通,导致脑组织的缺血缺氧状态难以改善,增加了患者出现神经功能缺损等并发症的风险,从而影响患者的预后情况^[31]。

本研究结果显示,预后不良组患者发病至入院时间长于预后良好组,梗死面积 > 4 cm²、入院 NIHSS 评分 > 20 分占比高于预后良好组,均为影响 AIS 患者预后的危险因素,提示发病至入院时间较长可能导致脑部缺血缺氧的持续时间更久、梗死面积越大对脑部功能的影响范围越广, NIHSS 评分越高,神经功能缺损越严重。预后不良组患者 HDL-C 水平低于预后良好组, HDL-C 水平高为 AIS 患者预后的保护因素,提示 HDL-C 能够减少胆固醇在血管壁上的积聚,有利于脑部血液的供应和神经功能的恢复,对 AIS 患者的预后起到积极的保护作用。此外, AASI 为通过 24 h 动态血压监测数据来衡量动脉硬化状况的重要指标,而本研究中预后良好组患者与预后不良组患者 AASI 比较无差异,推测此结果可能由于样本量较小。血清 NLRC4、KLF5 联合预测 AIS 患者预后的 AUC 为 0.931,两者联合预测的 AUC 优于 NLRC4、KLF5 单独预测的 AUC,提示 NLRC4 和 KLF5 联合检测能够更准确地评估 AIS 患者的预后情况。

综上所述, NLRC4、KLF5 在 AIS 患者血清中随病情严重程度增加而上升,且与患者预后密切相关,可将其作为判断 AIS 患者预后的重要参考指

标。本研究的局限在于样本量相对较小,随访时间短,以及仅初步探讨了NLRC4、KLF5预测AIS患者短期预后的预测效能,后续将会在扩大样本量的基础上引入重分类指数、综合判别改进指数等指标及校准曲线、决策曲线、Hosmer-Lemeshow拟合优度检验等来评价模型的拟合效果和预测准确性。此外,AIS病情进展受到多种因素的共同作用,除了血清NLRC4、KLF5水平、梗死面积等外,还与患者的个体差异、治疗措施的及时性和有效性、并发症的发生等有关,本研究可能无法完全排除其他因素对病情进展的干扰,难以确定血清NLRC4、KLF5水平在病情进展中的独立作用和贡献大小。本研究主要关注了血清NLRC4、KLF5水平与AIS的短期预后关系,缺乏对患者的长期随访数据,未来将会通过增加样本量,深入研究NLRC4、KLF5水平与患者长期预后的关系。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为井超、吴春芳,研究实施、资料收集为梁立超,论文撰写为井超,论文修订为李倩,吴春芳审校

参 考 文 献

- [1] 冯玉华.急性缺血性脑卒中损伤机制及其治疗研究进展[J].吉林医药学院学报,2024,45(2):140-143. DOI: 10.13845/j.cnki.issn1673-2995.20231007.014.
- [2] Renú A, Millán M, San Román L, et al. Effect of Intra-arterial Alteplase vs placebo following successful thrombectomy on functional outcomes in patients with large vessel occlusion acute ischemic stroke: the CHOICE randomized clinical trial[J]. JAMA, 2022, 327(9): 826-835. DOI: 10.1001/jama.2022.1645.
- [3] Hasan TF, Todnem N, Gopal N, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke[J]. Curr Cardiol Rep, 2019, 21(10): 112-125. DOI: 10.1007/s11886-019-1217-6.
- [4] 冯丹,王凤. NLR、PLR对rt-PA静脉溶栓治疗后急性缺血性脑卒中患者早期预后的评估价值[J].大连医科大学学报,2024,46(2):132-137,160. DOI: 10.11724/jdmu.2024.02.07.
Feng D, Wang F. Evaluation of NLR and PLR for early prognosis in acute ischemic stroke patients after rt-PA thrombolysis[J]. Journal of Dalian Medical University, 2024, 46(2): 132-137, 160.
- [5] Chear CT, Nallusamy R, Canna SW, et al. A novel de novo NLRC4 mutation reinforces the likely pathogenicity of specific LRR domain mutation[J]. Clin Immunol, 2020, 211(2): 108328-108333. DOI: 10.1016/j.clim.2019.108328.
- [6] Christgen S, Place DE, Kanneganti TD. Toward targeting inflammasomes: insights into their regulation and activation[J]. Cell Res, 2020, 30(4): 315-327. DOI: 10.1038/s41422-020-0295-8.
- [7] 金颖新,秦丽红. NLRC4炎症小体在中枢神经系统疾病中的研究进展[J].微量元素与健康研究,2024,41(3):77-79.
- [8] Tung CH, Huang MF, Liang CH, et al. α -catulin promotes cancer stemness by antagonizing WWP1-mediated KLF5 degradation in lung cancer[J]. Theranostics, 2022, 12(3): 1173-1186. DOI: 10.7150/thno.63627.
- [9] 薛诚,马骏.未破裂颅内动脉瘤病人血清miR-448-3p、KLF5表达水平及临床意义[J].临床外科杂志,2022,30(6):565-568. DOI: 10.3969/j.issn.1005-6483.2022.06.018.
Xue C, Ma J. Serum expression levels of mi R -448-3p and KLF5 in patients with unruptured intracranial aneurysms and their clinical significance[J]. J Clin Surg, 2022, 30(6): 565-568.
- [10] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
Chinese Medical Association Branch of Neurology, Group of Cerebrovascular diseases, Branch of Neurology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666-682.
- [11] 何权瀛,高莹慧.关于吸烟问题若干名词定义[J].中华结核和呼吸杂志,2009,32(1):56. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2009.01.008.
- [12] 李亚茹,王婧,赵丽云,等.中国成年人饮酒习惯及影响因素[J].中华流行病学杂志,2018,39(7):898-903. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.07.007.
Li YR, Wang J, Zhao LY, et al. The drinking status and associated factors in adults in China[J]. Chin J Epidemiol, 2018, 39(7): 898-903.
- [13] 尹绢,寇光,邱元芝,等.动态动脉僵硬指数在接受降压治疗老年高血压患者中的临床研究[J].江西医药,2018,53(9):954-958. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2018.9.017.
Yin J, Kou G, Qiu YZ, et al. Clinical study of dynamic arterial stiffness index in elderly hypertensive patients receiving antihypertensive treatment[J]. Jiangxi Medical Journal, 2018, 53(9): 954-958.
- [14] Eskioglu E, Huchmandzadeh Millotte M, Amiguet M, et al. National Institutes of Health Stroke Scale Zero Strokes[J]. Stroke, 2018, 49(12): 3057-3059. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022517.
- [15] 张俊湖,张国荣,胡铭,等.不同病情急性缺血性脑卒中患者血清过氧化还原蛋白1、钙调蛋白、触珠蛋白水平与预后的关系分析[J].现代生物医学进展,2020,20(24):4789-4792,4751. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.24.043.
Zhang JH, Zhang GR, Hu M, et al. Analysis of the relationship between the levels of serum peroxisome reduction protein 1, calmodulin and haptoglobin and prognosis in patients with acute ischemic stroke[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2020, 20(24): 4789-4792, 4751.
- [16] 孙冲,徐迪荣,李碧磊.改良Rankin量表在急性大面积脑梗死长期生存的预后价值[J].医学研究杂志,2012,41(12):179-182. DOI: 10.3969/j.issn.1673-548X.2012.12.054.
Sun C, Xu DR, Li BL. Prognostic value of modified rankin scale in the long-term survival in acute massive cerebral infarction[J]. J Med Res, 2012, 41(12): 179-182.
- [17] Banks JL, Marotta CA. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis[J]. Stroke, 2007, 38(3): 1091-1096. DOI: 10.1161/01.STR.0000258355.23810.c6.
- [18] 康海,刘媛媛,王蕾,等.急性缺血性卒中的急诊管理[J].中国卒中杂志,2019,14(12):1197-1204. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.12.001.

- Kang H, Liu YY, Wang L, et al. Emergency management of acute ischemic stroke[J]. Chin J Stroke, 2019, 14(12): 1197-1204.
- [19] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. Lancet Neurol, 2021, 20(10): 795-820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- [20] 郭苏婵, 简崇东. 急性缺血性脑卒中血管内治疗的临床研究进展 [J]. 右江医学, 2023, 51(6): 481-485. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1383.2023.06.001.
- Guo SC, Jian CD. Advances in clinical research on endovascular treatment of acute ischemic stroke [J]. Chinese Youjiang Medical Journal, 2023, 51(6): 481-485.
- [21] Zhang C, Dou W, Jiang S, et al. High-resolution vessel wall MR imaging in diagnosis and length measurement of cerebral arterial thrombosis: a feasibility study [J]. J Magn Reson Imaging, 2022, 56(4): 1267-1274. DOI: 10.1002/jmri.28170.
- [22] Hsu CC, Aviv RI. Editorial for "High-resolution vessel wall MR imaging in diagnosis and length measurement of cerebral arterial thrombosis: a feasibility study" [J]. J Magn Reson Imaging, 2022, 56(4): 1275-1276. DOI: 10.1002/jmri.28171.
- [23] 罗艺, 赵梦珠, 吴迪, 等. NLRC4 炎性小体及相关疾病 [J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13(2): 151-156. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8705. 2019.02.011.
- Luo Y, Zhao MZ, Wu D, et al. NLRC4 inflammasome and related diseases [J]. Chin J Allergy Clin Immunol, 2019, 13(2): 151-156.
- [24] 俞源源, 刘映红, 袁芳. NLRC4 炎性小体的研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2019, 39(4): 564-568. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2019.04.022.
- Yu YY, Liu YH, Yuan F. Advances for NLRC4 inflammasomes [J]. Basic & Clinical Medicine, 2019, 39(4): 564-568.
- [25] Saadi M, Karkhah A, Pourabdolhossein F, et al. Involvement of NLRC4 inflammasome through caspase-1 and IL-1 β augments neuroinflammation and contributes to memory impairment in an experimental model of Alzheimer's like disease [J]. Brain Res Bull, 2020, 154(2): 81-90. DOI: 10.1016/j.brainresbull. 2019.10.010.
- [26] Habib P, Harms J, Zendedel A, et al. Gonadal hormones E2 and P mitigate cerebral ischemia-Induced upregulation of the AIM2 and NLRC4 inflammasomes in rats [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4795-4818. DOI: 10.3390/ijms21134795.
- [27] Yu Y, Lv J, Ma D, et al. Microglial ApoD-induced NLRC4 inflammasome activation promotes Alzheimer's disease progression [J]. Animal Model Exp Med, 2024, 3(1): 1-11. DOI: 10.1002/ame2.12361.
- [28] Wang XH, Yan CY, Liu JR. Hyperinsulinemia-induced KLF5 mediates endothelial angiogenic dysfunction in diabetic endothelial cells [J]. J Mol Histol, 2019, 50(3): 239-251. DOI: 10.1007/s10735-019-09821-3.
- [29] 庄红, 张苏川, 蒋伟, 等. KLF5 沉默通过抑制 NF- κ B 信号通路减少氧化应激条件下心肌细胞炎症因子分泌 [J]. 免疫学杂志, 2018, 34(12): 1027-1033. DOI: 10.13431/j.cnki.immunol. j.20180160.
- Zhuang H, Zhang SC, Jiang W, et al. KLF5 silence reduces the secretion of inflammatory factors in cardiomyocytes under oxidative stress by inhibiting NF- κ B signaling pathway [J]. Immunological Journal, 2018, 34(12): 1027-1033.
- [30] 周静, 杨高山, 聂子元, 等. 桑黄素下调 KLF5 表达改善糖尿病血管炎性病变 [J]. 上海中医药大学学报, 2020, 34(1): 57-64. DOI: 10.16306/j.1008-861x.2020.01.009.
- Zhou J, Yang GS, Nie ZY, et al. Morin improves diabetic inflammatory angiopathy by down-regulating KLF5 expression [J]. Academic Journal of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020, 34(1): 57-64.
- [31] Sun K, Zhang J, Yang Q, et al. MiR-10b-3p alleviates cerebral ischemia/reperfusion injury by targeting Krüppel-like factor 5 (KLF5) [J]. Pflugers Arch, 2022, 474(3): 343-353. DOI: 10.1007/s00424-021-02645-9.

(收稿日期: 2024-09-09)

(本文编辑: 王影)

· 消息 ·

《神经疾病与精神卫生》杂志关于启用新域名的通知

《神经疾病与精神卫生》杂志网站新版本已正式上线, 现已启用新域名(www.jnmh.cn), 原域名(www.ndmh.com)已停止使用。欢迎通过新域名访问我刊官方网站(<http://www.jnmh.cn/>)。如有疑问请致电: (010) 83191160、83191161。

本刊编辑部