

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.24.011  
文章编号: 1005-8982 (2023) 24-0060-07

临床研究·论著

## 急性脑梗死患者血清CTRP-3、D-二聚体、sTREM2水平及相关临床特征与溶栓后出血性转化的关系\*

周有婷<sup>1</sup>, 李志鹏<sup>2</sup>, 王嘉鹏<sup>1</sup>

(1. 青海省人民医院 神经内科, 青海 西宁 810000; 2. 青海省第五人民医院 神经内科, 青海 西宁 810007)

**摘要: 目的** 探讨急性脑梗死患者血清补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白3(CTRP-3)、D-二聚体、可溶性髓样细胞触发受体2(sTREM2)水平及相关临床特征与溶栓后出血性转化(HT)的关系。**方法** 回顾性分析2018年9月—2022年9月在青海省人民医院接受溶栓治疗的120例急性脑梗死患者的临床资料, 根据患者溶栓后是否发生HT分为HT组(30例)、非HT组(90例)。比较两组患者的临床资料及血清CTRP-3、D-二聚体、sTREM2水平。采用多因素逐步Logistic回归分析急性脑梗死患者溶栓后发生HT的危险因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 分析急性脑梗死患者溶栓后HT预测模型预测HT发生的价值。**结果** HT组心房颤动(以下简称房颤)、大面积脑梗死、入院NIHSS评分 $\geq 15$ 分占比高于非HT组( $P < 0.05$ ), 血清CTRP-3水平低于非HT组( $P < 0.05$ ), D-二聚体、sTREM2水平高于非HT组( $P < 0.05$ )。血清CTRP-3、D-二聚体、sTREM2水平预测急性脑梗死患者溶栓后发生HT的敏感性分别为66.7%(95% CI: 0.598, 0.756)、70.0%(95% CI: 0.607, 0.812)、80.0%(95% CI: 0.714, 0.889), 特异性分别为73.3%(95% CI: 0.636, 0.821)、86.7%(95% CI: 0.778, 0.923)、86.7%(95% CI: 0.747, 0.942)。多因素Logistic逐步回归分析结果显示, 房颤[OR=1.237(95% CI: 1.103, 1.387)]、大面积脑梗死[OR=2.338(95% CI: 1.292, 4.231)]、入院NIHSS评分 $\geq 15$ 分[OR=2.087(95% CI: 1.231, 3.538)]、CTRP-3 $\leq 269.265$   $\mu\text{g/L}$  [OR=3.006(95% CI: 1.508, 5.992)]、D-二聚体 $\geq 2.625$   $\text{mg/L}$  [OR=2.649(95% CI: 1.374, 5.107)]、sTREM2 $\geq 314.675$   $\text{ng/L}$  [OR=2.328(95% CI: 1.411, 3.841)]是急性脑梗死患者溶栓后发生HT的危险因素( $P < 0.05$ )。根据多因素Logistic逐步回归分析结果建立急性脑梗死患者溶栓后HT预测模型,  $\text{Logit}(P) = -33.887 + 0.213 \times \text{房颤} + 0.849 \times \text{大面积脑梗死} + 0.736 \times \text{入院NIHSS评分} + 1.101 \times \text{CTRP-3} + 0.974 \times \text{D-二聚体} + 0.845 \times \text{sTREM2}$ ; ROC曲线分析结果表明, 预测模型预测HT发生的敏感性为93.3%(95% CI: 0.841, 0.991), 特异性为87.8%(95% CI: 0.808, 0.976)。**结论** 血清CTRP-3、D-二聚体、sTREM2水平与急性脑梗死患者溶栓后HT有关, 预测价值较高, 且急性脑梗死患者溶栓后HT预测模型预测HT优于各项指标单独预测。

**关键词:** 急性脑梗死; 溶栓; 出血性转化; 补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白3; D-二聚体; 可溶性髓样细胞触发受体2; 临床特征

中图分类号: R743.33

文献标识码: A

## Associations of serum levels of CTRP-3, D-dimer, and sTREM2 and relevant clinical features with HT after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction\*

Zhou You-ting<sup>1</sup>, Li Zhi-peng<sup>2</sup>, Wang Jia-peng<sup>1</sup>

(1. Department of Neurology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810000, China;

2. Department of Neurology, The Fifth People's Hospital of Qinghai, Xining, Qinghai 810007, China)

收稿日期: 2023-04-27

\* 基金项目: 青海省自然科学基金(No: 2021-ZJ-930)

**Abstract: Objective** To investigate the associations of serum levels of complement C1q/ tumor necrosis factor-related protein 3 (CTRP-3), D-dimer, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (sTREM2) and relevant clinical features with hemorrhagic transformation (HT) after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction. **Methods** Clinical data of 120 patients with acute cerebral infarction who received thrombolytic therapy in Qinghai Provincial People's Hospital from September 2018 to September 2022 were retrospectively analyzed. According to whether patients developed HT after thrombolytic therapy, they were divided into HT group ( $n = 30$ ) and non-HT group ( $n = 90$ ). The clinical data and serum levels of CTRP-3, D-dimer and sTREM2 were compared between the two groups. Multivariable Logistic regression was performed to analyze the risk factors for HT after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction. The value of the prediction model for HT after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction was analyzed via the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The proportions of patients with atrial fibrillation, large hemispheric infarction and NIHSS score at admission  $\geq 15$  in the HT group were higher than those in the non-HT group ( $P < 0.05$ ). The serum level of CTRP-3 in the HT group was lower than that in the non-HT group ( $P < 0.05$ ), while serum levels of D-dimer and sTREM2 in the HT group were higher than those in the non-HT group ( $P < 0.05$ ). The sensitivities of serum levels of CTRP-3, D-dimer and sTREM2 in predicting HT after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction were 66.7% (95% CI: 0.598, 0.756), 70.0% (95% CI: 0.607, 0.812), and 80.0% (95% CI: 0.714, 0.889), with the specificities being 73.3% (95% CI: 0.636, 0.821), 86.7% (95% CI: 0.778, 0.923), and 86.7% (95% CI: 0.747, 0.942). Multivariable Logistic regression analysis revealed that atrial fibrillation [ $\hat{OR} = 1.237$  (95% CI: 1.103, 1.387)], massive cerebral infarction [ $\hat{OR} = 2.338$  (95% CI: 1.292, 4.231)], NIHSS score at admission  $\geq 15$  [ $\hat{OR} = 2.087$  (95% CI: 1.231, 3.538)], level of CTRP-3  $\leq 269.265 \mu\text{g/L}$  [ $\hat{OR} = 3.006$  (95% CI: 1.508, 5.992)], level of D-dimer  $\geq 2.625 \text{ mg/L}$  [ $\hat{OR} = 2.649$  (95% CI: 1.374, 5.107)] and level of sTREM2  $\geq 314.675 \text{ ng/L}$  [ $\hat{OR} = 2.328$  (95% CI: 1.411, 3.841)] were risk factors for HT after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction ( $P < 0.05$ ). The prediction model for HT after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction was established based on the multivariable Logistic regression analysis, where the equation was established as  $\text{Logit}(P) = -33.887 + 0.213 \times \text{atrial fibrillation} + 0.849 \times \text{large cerebral infarction} + 0.736 \times \text{NIHSS score at admission} + 1.101 \times \text{CTRP-3} + 0.974 \times \text{D-dimer} + 0.845 \times \text{sTREM2}$ . The ROC curve analysis demonstrated that the sensitivity and the specificity of the prediction model for HT after thrombolysis were 93.3% (95% CI: 0.841, 0.991) and 87.8% (95% CI: 0.808, 0.976), respectively. **Conclusions** Serum levels of CTRP-3, D-dimer and sTREM2 are associated with and of predictive value for HT after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction, and the performance of the prediction model is superior to that of each indicator alone.

**Keywords:** acute cerebral infarction; thrombolysis; hemorrhagic transformation; complement-C1q/tumor necrosis factor-related protein 3; D-dimer; soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2; clinical features

急性脑梗死在临床较为常见,是一种致残率、病死率较高的脑血管疾病<sup>[1]</sup>。研究发现,诱发急性脑梗死的原因众多,如年龄、血脂异常、高血压、糖尿病、吸烟等,其发病机制多与炎症反应、氧化应激、颈动脉粥样斑块形成、血流动力学改变等有关<sup>[2-3]</sup>。静脉溶栓是临床首选治疗急性脑梗死的方法,能够缩小梗死面积,修复损伤神经功能,改善患者预后,但溶栓后存在出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)风险,对患者的治疗效果及预后有一定影响<sup>[4]</sup>。

补体 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白(complement-C1q/tumor necrosis factor-related protein, CTRP)家族由脂肪组织分泌,可抗炎、抗纤维化、促进血管生成、抗动脉粥样硬化等,其中 CTRP-3 在 2 型糖尿病患

者中具有明显的抑制炎症因子及促进内皮细胞增殖、迁移的作用,可有效缓解下肢血管病变<sup>[5]</sup>;D-二聚体是血栓形成的标志物,可反映凝血/纤溶系统功能<sup>[6]</sup>。有研究显示,动脉粥样硬化疾病患者存在 D-二聚体水平异常,且 D-二聚体与疾病分型、病情严重程度相关<sup>[7]</sup>。最近发现的髓样细胞触发受体 2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)在髓系细胞激活和天然免疫中有一定作用,也是各种疾病中炎症信号传导的重要因子,临床研究证实可溶性髓样细胞触发受体 2(soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2, sTREM2)的循环浓度可用于疾病的诊断和预后判断<sup>[8]</sup>。目前临床有关血清 CTRP-3、D-二聚体、sTREM2 水平与急性脑梗死患

者溶栓后 HT 的研究报道不多,预测价值尚不明确,因此本研究旨在探讨血清 CTRP-3、D-二聚体、sTREM2 水平及相关临床特征与急性脑梗死患者溶栓后 HT 的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2018 年 9 月—2022 年 9 月在青海省人民医院接受溶栓治疗的 120 例急性脑梗死患者的临床资料,根据患者溶栓后是否发生 HT 分为 HT 组(30 例)、非 HT 组(90 例)。两组患者年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究开始前获得医院医学伦理委员会批准(No:2018-07 号),所有患者及其家属均知情同意。

### 1.2 纳入与排除标准

**1.2.1 纳入标准** ①急性脑梗死符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[9]</sup>中相关诊断标准;②HT 符合《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019》<sup>[10]</sup>中相关诊断标准;③经颅脑 CT 检查确诊;④在青海省人民医院接受重组人组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)溶栓治疗;⑤具有溶栓治疗指征;⑥临床资料完整。

**1.2.2 排除标准** ①发病至溶栓时间  $> 6$  h;②合并感染性疾病;③颅内出血或有出血倾向;④rt-PA 过敏;⑤神志/精神意识障碍;⑥存在脑血管畸形、颅内动脉瘤;⑦近 3 个月梗死性疾病病史;⑧接受脑血管介入术治疗;⑨凝血功能障碍。

### 1.3 方法

收集两组患者的性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、有无心房颤动(以下简称房颤)、是否大面积脑梗死、病灶数、梗死部位、发病至溶栓时间、溶栓药

物剂量、入院美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分等一般资料。入院后采用血压计(深圳星脉医疗仪器有限公司,型号:DBP-01P)测量患者收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。抽取患者空腹静脉血 5 ml, 3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,置于  $-50$  °C 冰箱保存,采用全自动生化分析仪(美国先邦公司,型号:BH-80)检测甘油三酯(Triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)水平;采用酶标仪(上海闪谱生物科技公司,型号:SuPerMax 3100)使用江莱生物试剂盒以酶联免疫吸附试验检测 CTRP-3、sTREM2 水平;采用奥普生物试剂盒,以荧光分析法检测 D-二聚体水平。

### 1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计数资料构成比或率(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较用  $t$  检验;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线;多因素分析采用非条件逐步 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 急性脑梗死患者溶栓后发生 HT 的单因素分析

两组患者性别、年龄、BMI、吸烟、饮酒、病灶数、梗死部位、发病至溶栓时间、溶栓药物剂量、SBP、DBP、TG、TC、FBG 比较,经  $\chi^2/t$  检验,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者房颤、大面积脑梗死、入院 NIHSS 评分、CTR-3、D-二聚体、sTREM2 水平比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );HT 组房颤、大面积脑梗死、入院 NIHSS 评分  $\geq 15$  分占比高于非 HT 组;血清 CTRP-3 水平低于非 HT 组,D-二聚体、sTREM2 水平高于非 HT 组。见表 1。

表 1 急性脑梗死患者溶栓后发生 HT 的单因素分析

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$ )	BMI/(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	吸烟 例(%)		饮酒 例(%)		房颤 例(%)	
					是	否	是	否	有	无
HT 组	30	16/14	65.08 $\pm$ 12.33	22.99 $\pm$ 3.08	12(40.00)	18(60.00)	14(46.67)	16(53.33)	20(66.67)	10(33.33)
非 HT 组	90	50/40	62.18 $\pm$ 13.15	23.10 $\pm$ 2.95	32(35.56)	58(64.44)	36(40.00)	54(60.00)	28(31.11)	62(68.89)
$\chi^2/t$ 值		0.045	1.062	0.175	0.191		0.411		11.852	
P 值		0.832	0.290	0.861	0.662		0.521		0.001	

续表 1

组别	大面积脑梗死 例(%)		病灶数 例(%)		梗死部位 例(%)		发病至溶栓时 间/(min, x ± s)	溶栓药物剂 量/(mg, x ± s)	入院NIHSS评分 例(%)	
	是	否	≥ 2个	< 2个	前循环	后循环			≥ 15分	< 15分
HT组	12(40.00)	18(60.00)	22(73.33)	8(26.67)	16(53.33)	14(46.67)	210.13 ± 60.55	56.16 ± 5.07	18(60.00)	12(40.00)
非HT组	18(20.00)	72(80.00)	54(60.00)	36(40.00)	42(46.67)	48(53.33)	191.34 ± 52.47	57.02 ± 4.78	34(37.78)	56(62.22)
χ <sup>2</sup> /t 值	4.800		1.723		0.400		1.633	0.841	4.525	
P 值	0.028		0.189		0.527		0.105	0.402	0.033	

组别	SBP/(mmHg, x̄ ± s)	DBP/(mmHg, x̄ ± s)	TG/(mmol/L, x̄ ± s)	TC/(mmol/L, x̄ ± s)	FBG/(mmol/L, x̄ ± s)	CTRP-3/(μg/L, x̄ ± s)	D-二聚体/(mg/L, x̄ ± s)	sTREM2/(ng/L, x̄ ± s)
HT组	153.96 ± 30.12	86.04 ± 15.24	1.94 ± 0.62	5.79 ± 1.11	7.18 ± 1.05	250.82 ± 28.76	2.98 ± 0.63	440.46 ± 142.23
非HT组	152.03 ± 30.53	84.92 ± 15.47	2.04 ± 0.66	5.90 ± 1.15	6.97 ± 0.94	284.41 ± 30.66	2.30 ± 0.32	251.24 ± 80.68
χ <sup>2</sup> /t 值	0.301	0.345	0.729	0.458	1.029	5.275	7.715	9.029
P 值	0.764	0.731	0.467	0.648	0.306	0.000	0.000	0.000

2.2 血清 CTRP-3、D-二聚体、sTREM2 水平预测急性脑梗死患者溶栓后发生 HT 的价值

ROC 曲线分析结果显示,血清 CTRP-3、D-二聚体、sTREM2 水平预测急性脑梗死患者溶栓后发生 HT 的曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.756 (95% CI: 0.658, 0.855)、0.839 (95% CI: 0.746, 0.932)、0.879 (95% CI: 0.796, 0.962), 临界值分别

为 269.265 μg/L、2.625 mg/L 和 314.675 ng/L, 敏感性分别为 66.7% (95% CI: 0.598, 0.756)、70.0% (95% CI: 0.607, 0.812)、80.0% (95% CI: 0.714, 0.889), 特异性分别为 73.3% (95% CI: 0.636, 0.821)、86.7% (95% CI: 0.778, 0.923)、86.7% (95% CI: 0.747, 0.942)。见表 2。

表 2 血清 CTRP-3、D-二聚体、sTREM2 水平预测急性脑梗死患者溶栓后发生 HT 的效能分析

指标	临界值	P 值	AUC	95% CI		敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI	
				下限	上限		下限	上限		下限	上限
CTRP-3	269.265 μg/L	0.000	0.756	0.658	0.855	66.7	0.598	0.756	73.3	0.636	0.821
D-二聚体	2.625 mg/L	0.000	0.839	0.746	0.932	70.0	0.607	0.812	86.7	0.778	0.923
sTREM2	314.675 ng/L	0.000	0.879	0.796	0.962	80.0	0.714	0.889	86.7	0.747	0.942

2.3 急性脑梗死患者溶栓后发生 HT 的多因素逐步 Logistic 回归分析

以急性脑梗死患者溶栓后 HT 为因变量, 将单因素分析中有差异的因素 (房颤、大面积脑梗死、入院 NIHSS 评分、CTRP-3、D-二聚体、sTREM2) 作为自变量 (赋值见表 3), 进行多因素逐步 Logistic 回归分析, 引入水准为 0.05, 剔除水准为 0.10, 结果显示, 房颤 [OR=1.237 (95% CI: 1.103, 1.387)], 大面积脑梗死 [OR=2.338 (95% CI: 1.292, 4.231)], 入院 NIHSS 评分 ≥ 15 分 [OR=2.087 (95% CI: 1.231, 3.538)], CTRP-3 ≤ 269.265 μg/L [OR=3.006 (95% CI: 1.508, 5.992)], D-二聚体 ≥ 2.625 mg/L [OR=2.649 (95% CI: 1.374, 5.107)], sTREM2 ≥ 314.675 ng/L [OR=2.328 (95% CI: 1.411, 3.841)] 是急性脑梗死患者溶栓后发生 HT 的

危险因素 (P < 0.05)。见表 4。

表 3 赋值表

因素	赋值
房颤	无= 0; 有= 1
大面积脑梗死	否= 0; 是= 1
入院 NIHSS 评分	< 15分= 0; ≥ 15分= 1
CTRP-3	> 269.265 μg/L= 0; ≤ 269.265 μg/L= 1
D-二聚体	< 2.625 mg/L= 0; ≥ 2.625 mg/L= 1
sTREM2	< 314.675 ng/L= 0; ≥ 314.675 ng/L= 1
急性脑梗死患者溶栓后 HT	非 HT= 0; HT= 1

2.4 急性脑梗死患者溶栓后 HT 的预测模型及预测 HT 发生的 ROC 曲线

根据多因素逐步 Logistic 回归分析结果, 将上述

表 4 急性脑梗死患者溶栓后发生 HT 的多因素 Logistic 回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S<sub>b</sub></i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
常数项	-33.887	7.689	14.563	0.000	-	-	-
房颤	0.213	0.058	13.219	0.000	1.237	1.103	1.387
大面积脑梗死	0.849	0.303	7.877	0.005	2.338	1.292	4.231
入院 NIHSS 评分	0.736	0.269	7.462	0.006	2.087	1.231	3.538
CTRP-3 $\leq 269.265 \mu\text{g/L}$	1.101	0.352	9.779	0.002	3.006	1.508	5.992
D-二聚体 $\geq 2.625 \text{ mg/L}$	0.974	0.335	8.460	0.004	2.649	1.374	5.107
sTREM2 $\geq 314.675 \text{ ng/L}$	0.845	0.255	10.941	0.001	2.328	1.411	3.841

危险因素纳入急性脑梗死患者溶栓后 HT 的预测模型,  $\text{Logit}(P) = -33.887 + 0.213 \times \text{房颤} + 0.849 \times \text{大面积脑梗死} + 0.736 \times \text{入院 NIHSS 评分} + 1.101 \times \text{CTRP-3} + 0.974 \times \text{D-二聚体} + 0.845 \times \text{sTREM2}$ 。ROC 曲线分析结果表明,急性脑梗死患者溶栓后 HT 预测模型预测 HT 发生的 AUC 为 0.957 (95% CI: 0.914, 0.999), 标准误为 0.022, *P* 值为 0.000, 敏感性为 93.3% (95% CI: 0.841, 0.991), 特异性为 87.8% (95% CI: 0.808, 0.976)。急性脑梗死患者溶栓后 HT 预测模型预测 HT 发生的 ROC 曲线见图 1。

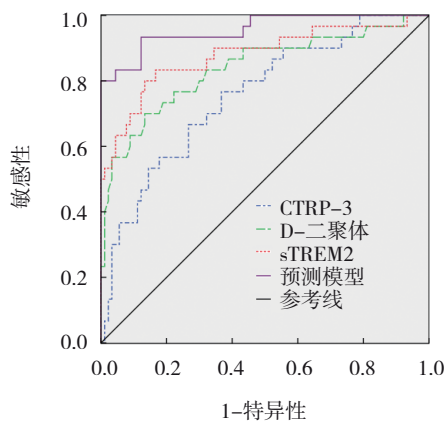


图 1 急性脑梗死患者溶栓后 HT 预测模型预测 HT 发生的 ROC 曲线

### 3 讨论

rt-PA 溶栓在急性脑梗死的治疗中具有简单、方便、快速、创伤小的优势,可通过激活纤溶酶原活性、溶解 D-二聚体和纤维蛋白,发挥局部溶栓作用,并对血管内皮细胞进行保护,但容易导致 HT、再灌注脑损伤等并发症<sup>[11]</sup>。其中 HT 最为常见,主要是由于缺血区域重新恢复血流灌注引起的继发性出血

可加剧患者的病情和神经功能损伤<sup>[12]</sup>。也有研究指出,HT 患者更易发生脑疝、脑水肿等,导致病死率上升,因此尽早发现急性脑梗死患者溶栓后 HT,并采取措施,对改善预后意义重大<sup>[13]</sup>。有研究发现,血清 CTRP-3、D-二聚体、sTREM2 水平与急性脑梗死及溶栓后 HT 密切相关,探究其水平变化有助于判断急性脑梗死溶栓后 HT 的风险及其病理生理学机制<sup>[14-15]</sup>。

本研究结果显示,HT 组房颤、大面积脑梗死、入院 NIHSS 评分  $\geq 15$  分占比高于非 HT 组,血清 CTRP-3 水平低于非 HT 组,D-二聚体、sTREM2 水平高于非 HT 组。分析其原因为:①合并房颤导致急性脑梗死患者未接受抗凝治疗或治疗不正规而出现心源性脑栓塞,其主要形成于左心耳,发病机制为房颤造成血流缓慢,左心耳血流瘀阻,在多种因素的作用下,凝血级联反应被激活,形成红细胞-纤维蛋白血栓,脱落的栓子随心脏射血时进入大脑动脉,引起脑栓塞<sup>[16]</sup>。心源性脑栓塞导致的脑梗死和大动脉粥样硬化型脑梗死的病理改变相似,但栓塞性脑梗死患者病情发展更快,局部脑组织缺血缺氧更严重,由此引起的脑组织坏死可分为出血性、缺血性和混合性脑梗死,其中出血性梗死更加常见是因为血管内的栓子被 rt-PA 溶解后碎裂而向远端移动,坏死的血管壁在血流恢复后的血压作用下破裂出血,因此房颤导致脑栓塞后易出现 HT 及出血性梗死<sup>[17]</sup>。②梗死面积与 HT 呈正相关,梗死面积越大,脑组织缺血缺氧导致的脑水肿越严重,进而压迫梗死区域周围血管,使血管壁通透性增加,水肿消退后侧支循环开放,血管壁发生缺血坏死及内皮细胞损害,易出现破裂,诱发 HT<sup>[18]</sup>。与非大面积脑梗死患者相比,大面积脑梗死患者病情更严重,极

易出现脑组织水肿、脑疝、吸入性肺炎、急性上消化道出血、重症肺部感染、呼吸循环衰竭等严重危及生命的并发症,缺血区再灌注时发生 HT 的可能性也越大。因此,当急性脑梗死患者出现大面积脑梗死时,需要充分评估溶栓指征,定期复查,以减少 HT 发生<sup>[19]</sup>。③NIHSS 评分常用于评估急性脑梗死患者神经系统功能缺损严重程度,NIHSS 评分越高表明患者脑组织缺血及微血管损伤越严重,神经功能缺损程度也更严重<sup>[20]</sup>。同时有较多研究发现,NIHSS 评分越高,溶栓后 HT 风险会大大增加,这是因为 NIHSS 评分与脑梗死面积呈正相关,脑梗死所致脑水肿压迫血管,影响了血管壁的完整性和通透性,缺血梗死区血管开通时发生再灌注出血风险较大<sup>[21-22]</sup>。④新型脂肪因子 CTRP-3 的作用有抑制炎症、调节免疫、促血管新生、控制血糖、抗动脉粥样硬化等,同时 CTRP-3 在脂联素受体 1/磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶/蛋白激酶 B 途径中具有重要作用,能够抑制血管外膜成纤维细胞分化、增殖,从而影响病理性血管重构<sup>[23]</sup>。高喜斌等<sup>[24]</sup>的研究显示,CTRP-3 可以抑制巨噬细胞分泌多种促炎细胞因子,进而抑制炎症反应,改善动脉粥样硬化,调节和保护心脑血管。因此低 CTRP-3 水平可破坏急性脑梗死患者的内皮细胞及血脑屏障保护作用,加剧炎症损伤,促进脑水肿加重,导致 HT 发生<sup>[25]</sup>。⑤D-二聚体水平可反映继发纤溶亢进及高凝状态,D-二聚体水平异常升高表明存在血栓形成、溶解,血管闭塞和脑组织损伤增加脑水肿及出血风险<sup>[26]</sup>。急性脑梗死患者出现脑部缺血缺氧症状影响了脑组织微循环,启动了凝血系统,凝血酶、纤维蛋白的持续生成消耗大量纤溶系统物质,打破了凝血与抗凝血系统的平衡,从而产生出血倾向<sup>[27]</sup>。D-二聚体由纤维蛋白产生,在其水解过程中,破坏了毛细血管间的紧密连接、基底膜及血脑屏障,血液外渗导致血管源性脑水肿,进一步加剧了 HT<sup>[28]</sup>。⑥在研究阿尔茨海默病时发现<sup>[29]</sup>,淀粉样蛋白沉淀和神经元损伤可导致 sTREM2 水平升高,这一结果表明 sTREM2 与神经炎症密切相关。TREM2 存在于中枢神经系统小胶质细胞膜上,可参与细胞因子释放、小胶质细胞增殖和迁移等多种过程,TREM2 经蛋白酶水解后脱落后成为 sTREM2。TREM2 水平升高能够促进小胶质细胞表型转化,抑制神经元凋亡,这一过程在急性

脑梗死患者的神经炎症反应中具有重要作用,急性脑梗死发生后 14 d 内,有促再生功能的 M2 型小胶质细胞先增多后减少,而能上调炎症因子和神经毒性因子的 M1 型小胶质细胞逐渐增多,对血脑屏障的破坏增强。因此随着急性脑梗死疾病程度和神经炎症的加重,sTREM2 水平随之升高,并促进急性脑梗死的严重并发症 HT 的发生<sup>[30]</sup>。

本研究通过绘制 ROC 曲线证实了血清 CTRP-3、D-二聚体、sTREM2 预测急性脑梗死患者溶栓后发生 HT 的价值。同时为明确急性脑梗死患者溶栓后发生 HT 的危险因素,本研究进行了多因素逐步 Logistic 回归性分析,证实房颤、大面积脑梗死、入院 NIHSS 评分 $\geq 15$ 分、CTRP-3 $\leq 269.265 \mu\text{g/L}$ 、D-二聚体 $\geq 2.625 \text{ mg/L}$ 、sTREM2 $\geq 314.675 \text{ ng/L}$ 是急性脑梗死患者溶栓后发生 HT 的危险因素。为进一步分析各危险因素联合用于急性脑梗死患者溶栓后发生 HT 的预测价值,将各危险因素纳入预测模型,并代入公式  $\text{Logit}(P) = -33.887 + 0.213 \times \text{房颤} + 0.849 \times \text{大面积脑梗死} + 0.736 \times \text{入院 NIHSS 评分} + 1.101 \times \text{CTRP-3} + 0.974 \times \text{D-二聚体} + 0.845 \times \text{sTREM2}$  中,经 ROC 曲线分析证实急性脑梗死患者溶栓后 HT 预测模型的 AUC、敏感性及特异性更高。另外,本研究也存在不足,一方面,作为单中心回顾性研究可能在病例选择时有偏倚,遗漏其他潜在危险因素;另一方面,未对 HT 患者进行亚组分析,因此在后续研究中可进行多中心、前瞻性研究。

综上所述,监测急性脑梗死患者血清 CTRP-3、D-二聚体、sTREM2 水平及相关临床特征,有助于判断溶栓后发生 HT 的风险。

#### 参 考 文 献 :

- [1] LIU Y, YANG J, JIANG P P, et al. DAPT score: predictive model of dual-antiplatelet therapy for acute cerebral infarction[J]. *Neurosci*, 2021, 42(2): 681-688.
- [2] ZHENG T, MOU X N, ZHANG J, et al. Clinical effect and changes of ET-1, FMD and NO levels in the treatment of acute cerebral infarction with acanthopanax injection[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 3600-3608.
- [3] LI G, HAN C, XIA X P, et al. Relationship of uric acid, C-reactive protein, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide with acute cerebral infarction[J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2021, 67(11): 1639-1643.
- [4] 段延龙,张春阳,石秋艳,等.急性脑梗死静脉溶栓患者出血转

- 化及预后的危险因素研究[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(1): 36-41.
- [5] 冉东川, 何艳, 王莉华, 等. 糖尿病合并动脉粥样硬化病人 CTRP3 的表达及其与血脂、血糖的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(22): 3952-3955.
- [6] 刘正亮, 张甜甜, 李秀勇. 血栓通胶囊联合阿司匹林对维持性血液透析动静脉内瘘术后再次血栓形成的疗效及对血清 PT、APTT 和 DD 水平影响[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(9): 189-192.
- [7] 侯瑞华, 吕麦扣, 温慧军. D-二聚体与纤维蛋白原比值与青年急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块的相关性分析[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(8): 805-809.
- [8] 苑少杰, 张彤, 赵晓辉, 等. 血清可溶性髓样细胞触发受体 2 在血管性痴呆患者中的表达及与  $\beta$  淀粉样蛋白 1-42 和脂蛋白相关磷酸酶 2 的关系[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(5): 523-527.
- [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] 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.
- [11] 袁咏梅, 赵鑫, 刘畅, 等. 血清 CTRP3、CTRP9 水平对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化的预测价值[J]. 卒中与神经疾病, 2020, 27(6): 743-746.
- [12] 刘杰. 大动脉粥样硬化型脑梗死中性粒细胞与淋巴细胞比值对静脉溶栓后出血转化的预测价值及神经功能预后的影响[J]. 安徽医药, 2023, 27(4): 786-790.
- [13] SHI K B, ZOU M, JIA D M, et al. tPA mobilizes immune cells that exacerbate hemorrhagic transformation in stroke[J]. *Circ Res*, 2021, 128(1): 62-75.
- [14] 马玉亮, 张素杰, 李登辉. 卵泡抑素样蛋白 1 和补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 3 与急性脑梗死溶栓后出血转化研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(10): 1080-1083.
- [15] 马婷婷, 张正学, 胡鸿炜, 等. 血清和脑脊液中 sTREM2 对预测急性缺血性脑卒中严重程度、出血转化和患者预后的临床价值[J]. 东南大学学报(医学版), 2022, 41(1): 70-76.
- [16] 李令培, 马新安, 张超, 等. 急性脑梗死静脉溶栓后继发出血转化危险因素分析及预测模型构建[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(4): 366-370.
- [17] 蔡智立, 何奕涛, 付学军, 等. 急性脑梗死机械取栓后颅内出血转化的影响因素分析[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2021, 42(3): 314-319.
- [18] 王妍, 熊小平, 李渝. 急性脑梗死后出血转化患者血清 CTRP-3、Cys-C 水平变化及相关危险因素分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2021, 18(6): 63-67.
- [19] 郭娟, 王亚男, 王倩倩. ACI 患者使用 rt-PA 静脉溶栓后发生 HT 的影响因素及血清 NSE 水平对 HT 的预测价值[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(9): 1213-1217.
- [20] 王娟, 程永红, 刘映知, 等. 血栓通联合丁苯酞注射液对脑梗死疗效及 NIHSS 评分及血流动力学的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(8): 122-124.
- [21] 朱壮, 佟晴, 顾宁, 等. 氨基末端脑利钠肽前体与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化及预后的相关性[J]. 临床神经病学杂志, 2023, 36(1): 7-12.
- [22] 刘奕娴, 王绮婧, 刘星辰, 等. 侧支循环对再灌注治疗后出血转化及短期预后的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20(11): 1108-1116.
- [23] 丁爱梅, 曹祯, 王向明, 等. 血浆 CTRP3、angptl2 水平与老年慢性心力衰竭患者左心室重构的相关性[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(9): 894-898.
- [24] 高喜斌, 高亚军, 刘强. 血清 CTRP3、CTRP9 在急性脑梗死患者中的表达及诊断价值研究[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(8): 90-93.
- [25] 沈茹, 张丽梅, 李曙光. IL-6/CTRP3 对急性脑梗死出血性转化的预测价值[J]. 中国临床医学, 2020, 27(4): 603-607.
- [26] 张冬, 解战兵. 高原地区急性脑梗死患者静脉溶栓后出血转化的因素分析及列线图预测模型构建[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(5): 461-465.
- [27] 梁朝莹, 沈岳飞, 覃祖业, 等. D-二聚体水平及脑血管侧支循环状况与急性脑梗死患者出血性转化的发生风险和严重程度的关系[J]. 广西医学, 2021, 43(24): 2919-2922.
- [28] 王广益, 孙良颖, 宋明辉, 等. 血清补体 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白-3、D-二聚体水平与脑梗死溶栓后超急性期出血转化及脑损伤的相关性分析[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(7): 618-623.
- [29] YANG J L, FU Z H, ZHANG X Y, et al. TREM2 ectodomain and its soluble form in Alzheimer's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 204.
- [30] WANG Y N, CHENG Y J, SONG Q H, et al. The association between monocyte to high-density lipoprotein ratio and hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(3): 2498-2506.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 周有婷, 李志鹏, 王嘉鹏. 急性脑梗死患者血清 CTRP-3、D-二聚体、sTREM2 水平及相关临床特征与溶栓后出血性转化的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(24): 60-66.

Cite this article as: ZHOU Y T, LI Z P, WANG J P. Associations of serum levels of CTRP-3, D-dimer and sTREM2 and relevant clinical features with HT after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(24): 60-66.