

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.15.019

## 血清 TIMP-1 水平和脑梗死体积与老年患者脑卒中后认知功能障碍发生的关系\*

张乐石,殷艳玲,常明则

西北大学附属医院/西安市第三医院神经内科,陕西西安 710018

**摘要:**目的 探讨血清基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)水平和脑梗死体积与老年患者脑卒中后认知功能障碍(PSCI)发生的关系。方法 选取 2019 年 6 月至 2020 年 5 月该院招募的 80 例老年急性缺血性脑卒中(AIS)患者作为研究对象。采用酶联免疫吸附试验检测所有患者入院时的血清 TIMP-1 水平;根据头部 CT 扫描计算脑梗死体积。采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估脑卒中发作后 3 个月的认知功能,将 MoCA 评分 $\leq 26$ 分者纳入 PSCI 组,并至少完成 6 个月随访,将 MoCA 评分 $> 26$ 分者纳入非 PSCI 组。通过改良 Rankin 评分(mRS)评估脑卒中后神经功能状态。采用 Spearman 相关对血清 TIMP-1 水平与认知功能的相关性进行分析。采用多因素 Logistic 回归分析老年患者发生 PSCI 的影响因素。采用受试者工作特征曲线分析血清 TIMP-1 水平和脑梗死体积对 PSCI 发生和预后不良的预测价值。结果 PSCI 组血清 TIMP-1 水平高于非 PSCI 组,脑梗死体积大于非 PSCI 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 TIMP-1 水平和脑梗死体积是老年患者发生 PSCI 的独立影响因素( $P < 0.05$ )。Spearman 相关分析结果显示,血清 TIMP-1 水平与 PSCI 患者视空间执行、延迟记忆评分均呈负相关( $P < 0.05$ )。发病 6 个月时预后不良(mRS $\geq 3$ 分)患者血清 TIMP-1 水平高于预后良好(mRS $< 3$ 分)患者,脑梗死体积大于预后良好患者,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。血清 TIMP-1 水平联合脑梗死体积可较好地预测 PSCI 发生,灵敏度和特异度分别为 92.1%和 85.7%;血清 TIMP-1 水平联合脑梗死体积可较好地预测脑卒中发作后 6 个月预后不良,灵敏度和特异度分别为 88.1%和 76.3%。结论 对于老年 AIS 患者,发病后早期血清 TIMP-1 水平升高,脑梗死体积增大,与 PSCI 发生风险增加及短期预后不良有关。

**关键词:**血清基质金属蛋白酶抑制剂-1; 脑梗死体积; 缺血性脑卒中; 脑卒中后认知功能障碍; 预后  
**中图法分类号:**R743.33;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)15-2237-07

## Association of serum TIMP-1 level and cerebral infarction volume with the occurrence of post-stroke cognitive impairment in elderly patients\*

ZHANG Leshi, YIN Yanling, CHANG Mingze

Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Northwest University/Xi'an Third Hospital, Shaanxi, Xi'an 710018, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between serum levels of matrix metalloproteinase inhibitor-1 (TIMP-1) and cerebral infarction volume with post-stroke cognitive impairment (PSCI) in elderly patients. **Methods** A total of 80 elderly patients with acute ischemic stroke (AIS) recruited in the hospital from June 2019 to May 2020 were selected as the research objects. The serum level of TIMP-1 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The volume of cerebral infarction was calculated based on the head CT scan. Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) was used to assess cognitive function at 3 months after stroke onset. Patients with MoCA score $\leq 26$  were included in the PSCI group, and they completed at least 6 months of follow-up, patients with MoCA score  $> 26$  were included in the non-PSCI group. The modified Rankin score (mRS) was used to evaluate the neurological status after stroke. Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum TIMP-1 level and cognitive function. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of PSCI in elderly patients. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the predictive value of serum TIMP-1 level and cerebral infarct volume for the occurrence of PSCI and poor prognosis. **Results** The serum TIMP-1 level in the PSCI group was higher than that in the

\* 基金项目:陕西省重点研发计划项目(2018SF-035)。

作者简介:张乐石,男,主治医师,主要从事神经重症疾病方面的研究。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1167.R.20240523.1753.004.html>(2024-05-24)

non-PSCI group, and the cerebral infarction volume was larger than that in the non-PSCI group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that serum TIMP-1 level and cerebral infarction volume were independent influencing factors for PSCI in elderly patients ( $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that serum TIMP-1 level was negatively correlated with visuospatial execution and delayed memory scores in PSCI patients ( $P < 0.05$ ). At 6 months after onset, the serum TIMP-1 level of patients with poor prognosis ( $mRS \geq 3$  points) was higher than that of patients with good prognosis ( $mRS < 3$  points), and the cerebral infarction volume was larger than that of patients with good prognosis, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Serum TIMP-1 level combined with cerebral infarction volume could well predict the occurrence of PSCI, with a sensitivity of 92.1% and a specificity of 85.7%. Serum TIMP-1 level combined with cerebral infarction volume could well predict poor prognosis at 6 months after stroke onset, with a sensitivity of 88.1% and a specificity of 76.3%. **Conclusion** In elderly patients with AIS, increased serum TIMP-1 level and increased cerebral infarction volume in the early stage after onset are associated with increased risk of PSCI and poor short-term prognosis.

**Key words:** serum matrix metalloproteinase inhibitor-1; cerebral infarction volume; ischemic stroke; post-stroke cognitive impairment; prognosis

脑卒中幸存者在发病后 3 个月易出现血管认知障碍,这种情况主要被认为是脑卒中后认知功能障碍(PSCI)<sup>[1]</sup>。PSCI 是一种异质性疾病,涉及以额叶或执行功能障碍紊乱为特征的认知能力下降<sup>[1]</sup>。PSCI 的患病率为 20%~80%,因国家、种族和诊断标准而有所不同<sup>[2]</sup>,但目前尚不清楚哪些脑卒中患者更易发生 PSCI。因此,生物标志物对 PSCI 的神经功能修复和预测已成为临床研究热点。基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1)是一种有效的内源性基质金属蛋白酶-9(MMP-9)抑制剂,可参与诸多病理过程<sup>[3]</sup>。新的证据表明,TIMP-1 可能是创伤或脑卒中后急性脑损伤病理生理学中的重要介质<sup>[4]</sup>,例如 TIMP-1 转基因小鼠局灶性脑缺血后的脑梗死体积和血脑屏障渗漏较野生型小鼠明显减少。此外,急性缺血性脑卒中(AIS)患者发病后 48 h 内血清 TIMP-1 水平急剧升高,并且与患者院内死亡和严重残疾的风险增加相关<sup>[5]</sup>。但目前尚缺乏关于血清 TIMP-1 水平与 PSCI 相关的直接证据。有荟萃分析结果显示,脑梗死体积是缺血性脑卒中结局的一项有前途的预测指标<sup>[6]</sup>,其与 PSCI 的关系也一直存在争议<sup>[7]</sup>。为了解决这些问题,本研究进行前瞻性单中心观察队列研究,以确定血清 TIMP-1 和脑梗死体积与 PSCI 之间的关系,以期更好地制订预防策略,改善患者预后。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 6 月至 2020 年 5 月本院神经内科收治的 80 例 AIS 患者作为研究对象,纳入标准:(1)首次发病住院且神志清楚的患者;(2)症状出现后 72 h 内入院;(3)年龄 $\geq 60$  岁;(4)根据最新《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[8]</sup>的标准进行诊断,并使用脑计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)进行确认。排除标准:(1)有预先存在的认知功能障碍(临床诊断或既往治疗,或受试者/护理者报告进行性遗忘)、精神疾病(如汉密尔顿抑郁量表筛

选的抑郁症患者)或无法完成认知评估;(2)与神经功能缺陷的其他非血管原因[脑损伤、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病和其他神经疾病]相关的问题;(3)伴有严重的内科疾病、肿瘤、肝炎或自身免疫性疾病;(4)存活时间少于 3 个月。在最初筛选并符合纳入标准的 99 例患者总样本中,排除 7 例失访、1 例在确诊 PSCI 前死亡和 11 例因头部 CT 扫描未发现病变的患者,共 80 例老年 AIS 患者被纳入本研究,其中男 50 例,女 30 例,年龄 60~88 岁。所有患者均接受基于《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2018)》的标准治疗。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(2019-0087)。所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 一般资料收集** 记录患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、受教育年限、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、饮酒史、吸烟史、既往病史(高血压、糖尿病、心房颤动、脑出血、自发性脑出血、高脂血症)、药物使用、入院后空腹血糖、国际标准化比值(INR)。

**1.2.2 临床检查** 患者接受标准的护理检查,以确定脑卒中病因,包括脑部 MRI、颈部血管成像和心脏监测。缺血性脑卒中亚型由脑血管神经科医生根据文献[9]中的标准对脑梗死体积进行判断。入院后进行 Alberta 脑卒中项目早期 CT(ASPECT)评分,并使用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评估神经功能缺损程度;脑卒中发作后( $90 \pm 5$ )d 通过蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估认知功能,MoCA 评分 $\leq 26$  分为 PSCI,纳入 PSCI 组,MoCA 评分 $> 26$  分为非 PSCI,纳入非 PSCI 组。如果受教育程度年限 $\leq 12$  年,总分加 1 分,用来校正受教育程度所引起的偏倚。入院时,发病后 7 d、1 个月、3 个月、6 个月通过改良 Rankin 评分(mRS)<sup>[10]</sup>评估脑卒中后神经功能状态,6 个月时  $mRS \geq 3$  分定义为预后不良, $mRS < 3$  分定义

为预后良好。

**1.2.3 影像学检查** 患者入院后进行头部 MRI(西门子 MAGNETOM skyra 3.0T)平扫,扫描序列为液体衰减反转恢复 T1WI 序列和 T2WI 序列,层厚 8.0 mm,层间距 2.0 mm;随后进行扩散加权成像(DWI),层厚 6.0 mm,层间距 1.0 mm,扫描时间 50 s,检查患者脑梗死灶部位、脑梗死灶数量、脑梗死体积、大脑白质结构完整性、白质高强度的存在和严重程度等。

**1.2.4 脑梗死体积计算** 通过头部 MRI 及 DWI 序列分别勾画出患者每一层脑梗死的梗死轮廓,计算脑梗死面积,按照 Pullicion 公式<sup>[11]</sup>( $\pi/6 \times A \times B \times C$ ,A、B 分别为最大脑梗死灶层面上长径和短径,C 为阳性层数)算出脑梗死体积,运算 3 次取平均值。对于多发脑梗死灶患者,测量各病灶的最大脑梗死面积并累加;脑干病灶按半球标准的 1/2 计算。

**1.2.5 血清 TIMP-1 水平检测** 患者入院后立即抽取空腹静脉血标本 5 mL,然后在 4℃条件下以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清并立即储存于-80℃冰箱待检。血清 TIMP-1 水平使用市售的酶联免疫吸附试验试剂盒(武汉菲恩生物科技有限公司)检测。所有检测均由对研究终点不知情的实验室技术人员进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 Spearman 相关对血

清 TIMP-1 水平与认知功能的相关性进行分析。采用多因素 Logistic 回归分析老年患者发生 PSCI 的影响因素。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TIMP-1 水平和脑梗死体积对 PSCI 发生和预后不良的预测价值。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

**2.1 PSCI 组和非 PSCI 组人口统计学和临床特征资料比较** PSCI 组患者 38 例,非 PSCI 组患者 42 例。PSCI 组脑梗死体积大于非 PSCI 组,PSCI 组合并糖尿病的患者比例、血清 TIMP-1 水平、双侧半球患者比例、认知功能评分均高于非 PSCI 组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 血清 TIMP-1 水平和脑梗死体积对 PSCI 发生的预测价值** 血清 TIMP-1 水平和脑梗死体积预测 PSCI 发生的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.886、0.736,2 项指标联合预测的 AUC 可达 0.918。见表 2。

**2.3 多因素 Logistic 回归分析老年患者 PSCI 发生的影响因素** 将 PSCI 是否发生作为因变量(PSCI 未发生=0,PSCI 发生=1),将糖尿病(否=0,是=1)、脑梗死侧(左半球=0,右半球=1)、血清 TIMP-1( $\leq 407.35$  ng/mL=0, $> 407.35$  ng/mL=1)、脑梗死体积( $\leq 19.52$  mL=0, $> 19.52$  mL=1)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,并进一步控制人口统计学特征后,结果显示,血清 TIMP-1 水平和脑梗死体积是老年患者 PSCI 发生的独立影响因素( $P < 0.05$ ),见表 3。此外,血清 TIMP-1 水平与脑梗死体积无明显交互作用( $\beta = 0.004, 95\% CI: 0.999 \sim 1.009, P = 0.106$ )。

表 1 PSCI 组和非 PSCI 组人口统计学和临床特征资料比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ 或  $n(\%)$ ]

| 组别           | <i>n</i> | 年龄(岁)              | 男性        | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) | 受教育年限(年)          |
|--------------|----------|--------------------|-----------|-------------------------|-------------------|
| 非 PSCI 组     | 42       | 66.00(62.00,68.00) | 28(66.67) | 23.88(21.88,25.71)      | 12.00(6.00,12.00) |
| PSCI 组       | 38       | 67.00(64.75,70.00) | 22(57.89) | 23.44(21.67,27.55)      | 12.00(9.00,15.00) |
| $Z/\chi^2/t$ |          | -1.242             | 0.655     | 0.130                   | -1.815            |
| <i>P</i>     |          | 0.214              | 0.418     | 0.896                   | 0.070             |

| 组别           | <i>n</i> | 饮酒史       | 吸烟史       | 发病至 MRI 时间(min) | SBP(mmHg)    | DBP(mmHg)   |
|--------------|----------|-----------|-----------|-----------------|--------------|-------------|
| 非 PSCI 组     | 42       | 13(30.95) | 22(52.38) | 1 360.86±524.67 | 167.76±30.20 | 91.71±22.15 |
| PSCI 组       | 38       | 8(21.05)  | 15(39.47) | 1 247.68±511.14 | 158.66±30.80 | 87.26±25.18 |
| $Z/\chi^2/t$ |          | 1.010     | 0.220     | 0.975           | 1.333        | 0.841       |
| <i>P</i>     |          | 0.315     | 0.639     | 0.332           | 0.186        | 0.403       |

| 组别           | <i>n</i> | INR             | 空腹血糖<br>(mmol/L) | 高血压       | 糖尿病       | 高脂血症      | 心房颤动      |
|--------------|----------|-----------------|------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 非 PSCI 组     | 42       | 1.02(0.98,1.08) | 6.94(5.67,8.99)  | 22(52.38) | 9(21.43)  | 12(28.57) | 11(26.19) |
| PSCI 组       | 38       | 1.03(0.99,1.06) | 7.67(6.24,10.08) | 24(63.16) | 18(47.37) | 15(39.47) | 14(36.84) |
| $Z/\chi^2/t$ |          | -0.106          | -1.219           | 0.948     | 6.004     | 1.601     | 1.054     |
| <i>P</i>     |          | 0.915           | 0.223            | 0.331     | 0.014     | 0.303     | 0.305     |

续表 1 PSCI 组和非 PSCI 组人口统计学和临床特征资料比较[ $M(P_{25}, P_{75})$  或  $n(\%)$ ]

| 组别           | <i>n</i> | 脑出血       | 抗血脂<br>异常药物 | DWI-ASPECT<br>评分(分) | 入院时 NIHSS<br>评分(分) | 血清 TIMP-1<br>(ng/mL)  | 脑梗死体积<br>(mL)      |
|--------------|----------|-----------|-------------|---------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|
| 非 PSCI 组     | 42       | 9(21.43)  | 9(21.43)    | 10.00(9.00,10.00)   | 9.0(3.0,17.0)      | 314.55(221.95,392.13) | 8.69(1.73,24.02)   |
| PSCI 组       | 38       | 11(28.95) | 8(21.05)    | 10.00(9.00,10.00)   | 10.0(3.0,22.0)     | 459.15(415.68,575.13) | 37.45(11.94,69.52) |
| $Z/\chi^2/t$ |          | 0.602     | 0.002       | −1.772              | −1.650             | −5.936                | −3.950             |
| <i>P</i>     |          | 0.438     | 0.967       | 0.076               | 0.185              | <0.001                | <0.001             |

| 组别           | <i>n</i> | TOAST 亚型  |          |            |          |           |
|--------------|----------|-----------|----------|------------|----------|-----------|
|              |          | 大动脉粥样硬化性  | 心源性      | 小动脉闭塞性或腔隙性 | 其他       | 不明原因      |
| 非 PSCI 组     | 42       | 11(26.19) | 9(21.43) | 12(28.57)  | 1(2.38)  | 9(21.43)  |
| PSCI 组       | 38       | 8(21.05)  | 5(13.16) | 11(28.95)  | 4(10.53) | 10(26.32) |
| $Z/\chi^2/t$ |          |           |          | 3.321      |          |           |
| <i>P</i>     |          |           |          | 0.506      |          |           |

| 组别           | <i>n</i> | 病灶数       |           | 脑梗死位置    |           |         | 脑梗死侧     |           |           |
|--------------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|---------|----------|-----------|-----------|
|              |          | 单发        | 多发        | 皮质       | 皮质下       | 皮质和皮质下  | 双侧半球     | 右半球       | 左半球       |
| 非 PSCI 组     | 42       | 24(57.14) | 18(42.86) | 5(11.90) | 34(80.95) | 3(7.14) | 0(0.00)  | 27(64.29) | 15(35.71) |
| PSCI 组       | 38       | 16(42.11) | 22(57.89) | 3(7.89)  | 35(92.11) | 0(0.00) | 9(23.68) | 17(44.74) | 12(31.58) |
| $Z/\chi^2/t$ |          |           | 1.805     |          | 3.323     |         |          | 11.431    |           |
| <i>P</i>     |          |           | 0.179     |          | 0.193     |         |          | 0.003     |           |

| 组别           | <i>n</i> | 认知功能评分(分)       |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
|--------------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|              |          | 视空间执行           | 命名              | 注意              | 语言流畅            | 抽象思维            | 延迟记忆            | 记忆              |
| 非 PSCI 组     | 42       | 3.00(1.00,4.00) | 2.00(2.00,3.00) | 5.00(4.00,6.00) | 2.00(1.00,2.00) | 1.00(0.75,2.00) | 3.00(2.00,5.00) | 5.00(3.00,5.00) |
| PSCI 组       | 38       | 4.00(4.00,5.00) | 3.00(3.00,3.00) | 6.00(6.00,6.00) | 3.00(2.00,3.00) | 2.00(2.00,2.00) | 5.00(4.00,5.00) | 5.50(5.00,6.00) |
| $Z/\chi^2/t$ |          | −5.565          | −2.506          | −5.002          | −5.121          | −3.954          | −2.919          | −3.209          |
| <i>P</i>     |          | <0.001          | 0.012           | <0.001          | <0.001          | <0.001          | 0.004           | 0.001           |

表 2 血清 TIMP-1 水平和梗死体积对 PSCI 发生的预测价值

| 指标        | 最佳截断值        | AUC(95%CI)         | 灵敏度(%) | 特异度(%) |
|-----------|--------------|--------------------|--------|--------|
| 血清 TIMP-1 | 407.35 ng/mL | 0.886(0.808~0.964) | 86.8   | 85.7   |
| 脑梗死体积     | 19.52 mL     | 0.736(0.624~0.848) | 85.7   | 60.5   |
| 2 项联合     | —            | 0.918(0.855~0.981) | 92.1   | 85.7   |

注:—表示无数据。

表 3 多因素 Logistic 回归分析老年患者 PSCI 发生的影响因素

| 指标        | $\beta$ | SE      | Wald $\chi^2$ | OR(95%CI)                        | <i>P</i> |
|-----------|---------|---------|---------------|----------------------------------|----------|
| 糖尿病       | 0.860   | 0.565   | 2.316         | 2.363 0(0.781 0~7.152 0)         | 0.128    |
| 脑梗死侧      | −21.766 | 407.251 | 0.001         | 0.001 4(0.001 0~1 286 750.004 0) | 0.105    |
| 血清 TIMP-1 | 1.782   | 0.542   | 10.820        | 5.942 0(2.055 0~17.170 0)        | 0.001    |
| 脑梗死体积     | 2.273   | 0.604   | 14.160        | 9.708 0(2.972 0~31.738 0)        | 0.001    |

**2.4 血清 TIMP-1 水平与认知功能的相关性**

Spearman 相关分析结果显示, PSCI 患者血清 TIMP-1 水平与 PSCI 患者视空间执行( $r = -0.593$ ,  $P < 0.001$ )、延迟记忆( $r = -0.376$ ,  $P = 0.020$ )评分均呈负相关, 但非 PSCI 患者血清 TIMP-1 水平与 PSCI 患者视空间执行、延迟记忆评分均无相关性( $P >$

$0.05$ )。见表 4。

表 4 血清 TIMP-1 水平与认知功能的相关性

| 变量    | 总体       |          | PSCI     |          | 非 PSCI   |          |
|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|       | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| 视空间执行 | 0.079    | 0.485    | −0.593   | <0.001   | 0.193    | 0.220    |
| 命名    | −0.032   | 0.775    | −0.031   | 0.853    | 0.294    | 0.059    |



| 续表 4 血清 TIMP-1 水平与认知功能的相关性 |          |          |          |          |          |          |
|----------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 变量                         | 总体       |          | PSCI     |          | 非 PSCI   |          |
|                            | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| 注意                         | −0.103   | 0.362    | −0.039   | 0.816    | −0.041   | 0.798    |
| 语言流畅                       | 0.115    | 0.312    | 0.304    | 0.063    | 0.239    | 0.069    |
| 抽象思维                       | 0.107    | 0.346    | 0.168    | 0.314    | −0.013   | 0.937    |
| 延迟记忆                       | 0.144    | 0.203    | −0.376   | 0.020    | 0.208    | 0.186    |
| 记忆                         | −0.008   | 0.941    | 0.126    | 0.450    | −0.076   | 0.634    |

**2.5 血清 TIMP-1 水平和脑梗死体积对预后不良的预测价值** 基于 mRS,6 个月时有 48 例患者预后不良。预后不良患者血清 TIMP-1 水平 [447.20 (405.45,554.50)ng/mL]明显高于预后良好患者的 314.55(235.45,393.18)ng/mL,差异有统计学意义

表 5 血清 TIMP-1 和梗死体积对脑卒中患者 6 个月预后不良的预测价值

| 指标        | 最佳截断值       | AUC(95%CI)         | 灵敏度(%) | 特异度(%) |
|-----------|-------------|--------------------|--------|--------|
| 血清 TIMP-1 | 377.0 ng/mL | 0.819(0.723~0.964) | 88.1   | 71.1   |
| 脑梗死体积     | 9.47 mL     | 0.750(0.640~0.859) | 60.5   | 85.7   |
| 2 项联合     | —           | 0.833(0.739~0.926) | 88.1   | 76.3   |

注:—表示无数据。

表 6 血清 TIMP-1 水平和脑梗死体积与脑卒中患者认知功能预后不良的关系[n(%)]

| 随访时间点    | 基于血清 TIMP-1 水平分层 |                 |          |          | 基于脑梗死体积分层       |                 |          |          |
|----------|------------------|-----------------|----------|----------|-----------------|-----------------|----------|----------|
|          | <377.00 ng/mL    | ≥377.00 ng/mL   | $\chi^2$ | <i>P</i> | <9.47 mL        | ≥9.47 mL        | $\chi^2$ | <i>P</i> |
|          | ( <i>n</i> =32)  | ( <i>n</i> =48) |          |          | ( <i>n</i> =29) | ( <i>n</i> =51) |          |          |
| 入院时      | 32(100.00)       | 48(100.00)      | —        | —        | 29(100.00)      | 51(100.00)      | —        | —        |
| 发病后 7 d  | 23(71.86)        | 44(91.67)       | 5.526    | 0.019    | 21(72.41)       | 46(90.20)       | 4.296    | 0.038    |
| 发病后 1 个月 | 18(56.25)        | 38(79.17)       | 4.802    | 0.028    | 14(48.28)       | 42(82.35)       | 10.22    | 0.001    |
| 发病后 3 个月 | 15(46.88)        | 34(70.83)       | 4.463    | 0.031    | 13(44.83)       | 36(70.59)       | 5.169    | 0.023    |
| 发病后 6 个月 | 14(43.75)        | 34(70.83)       | 5.868    | 0.015    | 13(44.83)       | 35(68.63)       | 4.363    | 0.037    |

注:—表示无数据。

3 讨 论

既往有研究证实了许多 PSCI 发生的影响因素,包括年龄、性别、受教育程度、脑卒中严重程度、糖尿病、脑白质疏松等<sup>[2]</sup>,但关于 PSCI 发病机制方面的研究尚不全面。TIMP-1 是有前景的心血管生物标志物。TIMP-1 在神经退行性疾病脑脊液中表达增加,并且与 AD 生物标志物明显相关。本研究发现,PSCI 组患者血清 TIMP-1 水平普遍升高,可能是用于老年 AIS 患者 PSCI 危险分层的有效生物标志物。

目前关于 TIMP-1 的神经保护作用已在体外和体内动物模型研究中通过促进神经元存活得到证实,其底物 MMP-9 在脑损伤和神经变性的病理生理学中发挥关键作用<sup>[8,12-13]</sup>,其通过放大神经血管炎症反应而导致实质损伤和神经元变性<sup>[12]</sup>,通过降解神经血管

( $Z=-4.909,P<0.001$ );预后不良患者脑梗死体积 [17.69(4.29,52.86)mL]明显大于预后良好患者的 9.36(0.81,27.92)mL,差异有统计学意义( $Z=-3.847,P<0.001$ )。血清 TIMP-1 水平和梗死体积预测脑卒中患者 6 个月预后不良的 AUC 分别为 0.819、0.750,2 项指标联合预测预后不良的 AUC 达 0.833,见表 5。

**2.6 血清 TIMP-1 水平和脑梗死体积与脑卒中患者认知功能预后的关系** 根据 ROC 曲线最佳截断值进行分层,血清 TIMP-1≥377.00 ng/mL 和脑梗死体积≥9.47 mL 患者发病后 7 d、1 个月、3 个月、6 个月时预后不良的比例均高于血清 TIMP-1<377.00 ng/mL 和梗死体积<9.47 mL 的患者,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 6。

基质,破坏细胞基质稳态并触发细胞死亡的失巢样途径等<sup>[13]</sup>。MMP-9 属于非特异性炎症标志物<sup>[14]</sup>,这一局限性限制了其临床应用。在脑疾病、组织损伤和炎症反应情况下,MMP-9 和 TIMP-1 之间的动态平衡被打破<sup>[4-5,7]</sup>,而 AIS 患者发病后血清 TIMP-1 水平迅速升高可能是对 MMP-9 活性增强的适应性生理反应,以调节过度的蛋白水解活性并且在急性局灶性缺血后维持细胞外基质稳态。

迄今为止,评估血清 TIMP-1 水平与 PSCI 风险之间关系的研究很少,但并不缺乏其在其他一些神经退行性疾病中的表达研究<sup>[14-15]</sup>,例如帕金森病<sup>[14]</sup>、AD<sup>[15]</sup>和肌萎缩侧索硬化症<sup>[16]</sup>患者中血浆/血清 TIMP-1 水平均普遍升高,并且与轻度认知功能障碍的脑白质病变有关<sup>[15]</sup>。本研究中 PSCI 组患者血清

TIMP-1 水平普遍升高,进一步通过 ROC 曲线和多元 Logistic 回归分析证实,高水平血清 TIMP-1 预示预测老年 AIS 患者 PSCI 发病风险增加,因此,TIMP-1 有可能也是预测早期 PSCI 的潜在候选生物标志物。虽然目前 TIMP-1 与认知功能障碍有关的机制尚不清楚,但既往研究已经提供了一些生理途径参考<sup>[7,17-18]</sup>。首先,MMP-9 水平升高与神经炎症反应和血脑屏障损伤有关<sup>[17]</sup>。TIMP-1 作为 MMP-9 的一种有效内源性抑制剂,参与多种病理过程,包括细胞外基质降解、炎症反应、纤维化、细胞凋亡、分化和血管生成<sup>[19]</sup>。TIMP-1 由神经元、小胶质细胞、星形胶质细胞或内皮细胞产生,并且与 MMP-9 一起调节中枢神经系统细胞外基质的重塑。其次,TIMP-1 也是炎症损伤的调节介质之一,炎症反应在认知功能障碍和痴呆的发病机制中发挥重要作用<sup>[18]</sup>。有研究表明,TIMP-1 水平升高与白质高信号和脑水肿有关,这可能会增加缺血性脑卒中和轻度认知功能障碍的风险<sup>[19]</sup>。既往有研究表明,TIMP-1 水平与左心室肥厚(LVH)和舒张功能障碍有关<sup>[20]</sup>,而 LVH 与认知能力下降或痴呆独立相关<sup>[21]</sup>。以上研究与本研究均提示 TIMP-1 水平与认知功能障碍密切相关。

本研究发现,磁共振 DWI 检测到的较大脑梗死体积与 PSCI 风险较高相关,这与先前的部分研究结果一致<sup>[7]</sup>。但有研究也表明了矛盾的结果,即脑梗死体积增大与认知功能障碍无关,这种差异可能是由于使用的方法不同或者脑梗死位置可能是影响脑卒中后认知功能的混杂变量<sup>[8]</sup>。本研究结果显示,如糖尿病史、双侧半球脑梗死灶在 PSCI 组和非 PSCI 组之间也存在差异,但是在校正其他潜在混杂因素后,只有脑梗死体积与 PSCI 的发生明显相关,一方面可能是因为样本量偏少导致的统计偏差,另一方面可能是糖尿病史和双侧半球梗死与更严重的病变进展程度有关,例如更大的脑梗死体积。本研究发现,TIMP-1 水平与脑梗死体积之间没有明显的相互影响效应,推测 AIS 发病早期血清 TIMP-1 水平升高可能并不受脑组织损伤面积的影响,而是机体对炎症反应的自我调节机制;但这并不能否认 TIMP-1 在脑梗死扩大中的作用,例如 TIMP-1/基质金属蛋白酶网络通过神经炎症反应放大大脑损伤的机制也已被证实。缺少脑梗死生长的影像学数据也是本研究的缺陷之一。

本研究还有其他局限性:(1)这是一项单中心观察性队列研究,样本量较小,纳入的临床变量有限,因此对于结果解释需要更谨慎。(2)由于资金和人手有限,缺少血清 TIMP-1 水平动态变化的监测分析。(3)随访时间短,长期随访可能会加强两组患者之间长期风险差异。(4)从发病开始,DWI 特征在急性期

和亚急性期会随时间推移而演变,例如病变会逐渐获得更好的轮廓清晰度和低密度,以及脑水肿的发展和消退,此外,目前计算脑梗死体积尚缺乏公认的客观标准,Pullicion 公式存在一定的误差,这些都可能影响脑梗死体积的准确评估。(5)缺少 TIMP-1 与 PSCI 相关的有害机制研究,未来研究 TIMP-1 导致 AIS 患者 PSCI 的详细信号通路将有利于临床应用。

综上所述,血清 TIMP-1 水平和脑梗死体积与老年 AIS 患者发生 PSCI 有关,血清 TIMP-1 水平较高和脑梗死体积较大的患者在 AIS 发作后 3 个月更有可能发生 PSCI 且预后不良。这些发现将可能有助于早期识别 PSCI 并进一步了解 PSCI 发展的病理、生理学机制,从而制订更好的预防策略,改善预后。

## 参考文献

- [1] 陈淑颖,白艳杰,陈丽敏,等. 线粒体相关内质网膜在脑卒中后认知障碍中作用的研究进展[J]. 中国病理生理杂志,2022,38(10):1883-1888.
- [2] HUANG L K, CHAO S P, HU C J, et al. Plasma phosphorylated-tau181 is a predictor of post-stroke cognitive impairment: a longitudinal study[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 889101.
- [3] 孙秀媛,徐克芳,戴婧. 高血压脑出血患者膜联蛋白 A7、基质金属蛋白酶-9/基质金属蛋白酶抑制剂-1 比值与早期脑损伤的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(6): 1155-1158.
- [4] BRAUNSTEIN M, KUSMENKOV T, BOECKER W, et al. Influence of massive blood transfusion and traumatic brain injury on TIMP-1 and MMP-9 serum levels in polytraumatized patients [J]. Unfallchirurg, 2019, 122(12):967-976.
- [5] ZHONG C K, WANG G L, XU T, et al. Tissue inhibitor metalloproteinase-1 and clinical outcomes after acute ischemic stroke[J]. Neurology, 2019, 93(18): e1675-e1685.
- [6] MENG X B, JI J W. Infarct volume and outcome of cerebral ischaemia, a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Clin Pract, 2021, 75(11): e14773.
- [7] PRODJOHARDJONO A, VIDYANTI A N, SUSIANTI N A, et al. Higher level of acute serum VEGF and larger infarct volume are more frequently associated with post-stroke cognitive impairment [J]. PLoS One, 2020, 15(10): e0239370.
- [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.
- [9] CARSON N, LEACH L, MURPHY K J. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2018, 33(2): 379-388.
- [10] ZHANG J, LIU L, TAO J, et al. Prog-(下转第 2247 页)

tion with whole cell but not acellular pertussis vaccines primes CD4 TRM cells that sustain protective immunity against nasal colonization with *Bordetella pertussis* [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2019, 8(1):169-185.

[8] WEI J, GUANG J, WEI C, et al. Evaluation of acellular pertussis vaccine: comparisons among different strains of mice [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2023, 12(1):e2192822.

[9] FORGHANI H, MAKIANI M J, JALIANI H Z, et al. Toward an alum free mono-component monovalent pertussis vaccine: a cytokine response assay [J]. *Iran J Immunol*, 2020, 17(2):111-120.

[10] 中华医学会儿科学分会感染学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 中国儿童百日咳诊断及治疗建议 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(8):568-572.

[11] 张艳炜, 梁静, 卢紫燕, 等. 不同免疫状态和年龄对百日咳患儿临床表现的影响 [J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(7):440-443.

[12] 国家卫生健康委员会疾病预防控制局. 2019 年全国法定传染病疫情概况 [EB/OL]. (2020-04-20) [2023-10-20]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s6873/202004/b1519e1bc1a944fc8ec176db600f68d1.shtml>.

[13] 李玥, 袁林, 王青, 等. 百日咳临床流行病学特点及诊断方法的比较研究 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2019, 11(4):263-267.

[14] BORKNER L, CURHAM L M, WILK M M, et al. IL-17 mediates protective immunity against nasal infection with *Bordetella pertussis* by mobilizing neutrophils, especially Siglec-F+ neutrophils [J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(5):1183-1202.

[15] 杨嫚, 李文莲, 刘婷婷, 等. 呼吸道合胞病毒感染对百日咳患儿 T 淋巴细胞亚群、肺功能及炎症因子的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(20):3155-3159.

[16] WILK M M, MISIAK A, MCMANUS R M, et al. Lung CD4 tissue-resident memory T cells mediate adaptive immunity induced by previous infection of mice with *Bordetella pertussis* [J]. *J Immunol*, 2017, 199(1):233-243.

[17] VAN DER LEE S, SANDERS E A M, BERBERS G A M, et al. Whole-cell or acellular pertussis vaccination in infancy determines IgG subclass profiles to DTaP booster vaccination [J]. *Vaccine*, 2018, 36(2):220-226.

[18] 向光宇, 陈海洋, 靳芊芊, 等. 结核分枝杆菌蛋白重组腺病毒黏膜免疫对小鼠哮喘的免疫预防作用 [J]. *国际呼吸杂志*, 2023, 43(6):646-651.

[19] 康小娟, 彭晓康, 李亚绒, 等. 儿童百日咳痉挛性咳嗽演变与白细胞和淋巴细胞水平的关系 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(8):63-69.

[20] 屈旭成, 王婷婷. 以无细胞百白破疫苗为基础的联合疫苗的研究进展 [J]. *中国生物制品学杂志*, 2023, 36(5):619-625.

(收稿日期:2023-10-23 修回日期:2024-05-11)

(上接第 2242 页)

nostic role of early D-dimer level in patients with acute ischemic stroke [J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0211458.

[11] PULLICINO P M, ALEXANDROV A V, SHELTON J A, et al. Mass effect and death from severe acute stroke [J]. *Neurology*, 1997, 49(4):1090-1095.

[12] LATTANZI S, DI NAPOLI M, RICCI S, et al. Matrix metalloproteinases in acute intracerebral hemorrhage [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2):484-496.

[13] JAYARAJ R L, AZIMULLAH S, BEIRAM R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):142.

[14] JUN J H, LEE Y H, SON M J, et al. Importance of tear volume for positivity of tear matrix metalloproteinase-9 immunoassay [J]. *PLoS One*, 2020, 15(7):e0235408.

[15] KIMURA N, AIKAWA M, ETOU K S I, et al. Association between Matrix Metalloproteinases, Their tissue inhibitor and white matter lesions in mild cognitive impairment [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2020, 17(6):547-555.

[16] BEHL T, KAUR G, SEHGAL A, et al. Multifaceted role of matrix metalloproteinases in neurodegenerative diseases: pathophysiological and therapeutic perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3):1413.

[17] ZHONG C K, BU X Q, XU T, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 and cognitive impairment after acute ischemic stroke [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(1):e007776.

[18] GARCIA K O, SILVA T C, NUNES M C P, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is increased in chagasic cardiomyopathy [J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2021, 105(3):638-642.

[19] GE J Z, LI R Y, YUAN P C, et al. Serum tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and risk of cognitive impairment after acute ischaemic stroke [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(13):7470-7478.

[20] KOSTOV K, BLAZHEV A. Changes in serum levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in patients with essential hypertension [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2022, 9(3):119.

[21] MOAZZAMI K, OSTOVANEH M R, AMBALE VENKATESH B, et al. Left ventricular hypertrophy and remodeling and risk of cognitive impairment and dementia: mesa (multi-ethnic study of atherosclerosis) [J]. *Hypertension*, 2018, 71(3):429-436.

(收稿日期:2023-12-06 修回日期:2024-04-12)