

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.11.005

急性脑梗死患者血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平与溶栓前 NIHSS 评分及静脉溶栓后血管再闭塞的关系*

李海云¹, 贾艳丽², 闫晓杰³, 郭佳丽⁴, 王天俊^{5△}

1. 张家口市第一医院神经内科, 河北张家口 075000; 2. 河北省人民医院神经内二科, 河北石家庄 050051; 3. 张家口市第一医院急诊科, 河北张家口 075000; 4. 张家口市第一医院神经内二科, 河北张家口 075000; 5. 河北省人民医院神经内科, 河北石家庄 050051

摘要:目的 探讨急性脑梗死(ACI)患者血清凝集素-1(ITLN-1)、双重特异性磷酸酶 1(DUSP1)、Krüppel 样转录因子 14(KLF14)水平与溶栓前美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及静脉溶栓后血管再闭塞的关系。**方法** 选取 2021 年 6 月至 2025 年 6 月张家口市第一医院收治的 172 例 ACI 患者作为研究对象,根据溶栓后是否发生血管再闭塞分为未再闭塞组和再闭塞组。检测所有研究对象血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平,收集所有研究对象基线资料。采用 Pearson 相关分析 ACI 发生血管再闭塞患者血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平与溶栓前 NIHSS 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者发生血管再闭塞的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 单独及三者联合对 ACI 患者发生血管再闭塞的预测价值;采用相对危险度分析血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平与 ACI 患者发生血管再闭塞的关系。**结果** 未再闭塞组 130 例,再闭塞组 42 例。再闭塞组溶栓前 NIHSS 评分高于未再闭塞组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。再闭塞组血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平均低于未再闭塞组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,ACI 发生血管再闭塞患者血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平与溶栓前 NIHSS 评分均呈负相关($r = -0.486, -0.490, -0.473, P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平升高均为 ACI 患者发生血管再闭塞的保护因素($P < 0.05$),溶栓前 NIHSS 评分升高为 ACI 患者发生血管再闭塞的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 单独预测 ACI 患者发生血管再闭塞的曲线下面积(AUC)分别为 0.860、0.868、0.865,三者联合检测预测 ACI 患者发生血管再闭塞的 AUC 为 0.976,血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 联合检测的 AUC 大于单独预测的 AUC ($Z = 3.962, 3.790, 3.906, P < 0.001$)。相对危险度分析结果显示,血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 高表达 ACI 患者发生血管再闭塞分别是血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 低表达 ACI 患者发生血管再闭塞的 0.121、0.147、0.159 倍($P < 0.05$)。**结论** ACI 患者血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平均降低,与溶栓前 NIHSS 评分具有一定相关性,且 ITLN-1、DUSP1、KLF14 均对静脉溶栓后血管再闭塞具有一定辅助预测价值。

关键词:急性脑梗死; 凝集素-1; 双重特异性磷酸酶 1; Krüppel 样转录因子 14; 美国国立卫生研究院卒中量表; 血管再闭塞

中图法分类号:R743.3;R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2026)11-1467-08

Relationship between serum ITLN-1, DUSP1 and KLF14 levels and NIHSS score before thrombolysis as well as vascular reocclusion after intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction*

LI Haiyun¹, JIA Yanli², YAN Xiaojie³, GUO Jiali⁴, WANG Tianjun^{5△}

1. Department of Neurology, the First Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 2. the Second Department of Neurology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 3. Department of Emergency, the First Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 4. the Second Department of Neurology, the First Hospital of Zhangjiakou, Zhangjiakou, Hebei 075000, China; 5. Department

* 基金项目:河北省张家口市重点研发计划项目(2522113D)。

作者简介:李海云,女,主治医师,主要从事脑血管病方向的研究。△ 通信作者,E-mail: yxc.1@163.com。

引用格式:李海云,贾艳丽,闫晓杰,等.急性脑梗死患者血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平与溶栓前 NIHSS 评分及静脉溶栓后血管再闭塞的关系[J]. 检验医学与临床,2026,23(11):1467-1473.

of Neurology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of serum lectin-1 (ITLN-1), dual specific phosphatase 1 (DUSP1) and Krüppel-like transcription factor 14 (KLF14) and the national institutes of health stroke scale (NIHSS) score before thrombolysis as well as vascular reocclusion after intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 172 patients with ACI admitted to Zhangjiakou First Hospital from June 2021 to June 2025 were selected as the research objects. According to whether vascular reocclusion occurred after thrombolysis, they were divided into non-reocclusion group and reocclusion group. The serum ITLN-1, DUSP1 and KLF14 levels of all subjects were detected, and the baseline data of all subjects were collected. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum ITLN-1, DUSP1, KLF14 levels and NIHSS score before thrombolysis in ACI patients with vascular reocclusion. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of vascular reocclusion in patients with ACI. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum ITLN-1, DUSP1 and KLF14 alone and in combination for vascular reocclusion in patients with ACI. Relative risk was used to analyze the relationship between serum ITLN-1, DUSP1, KLF14 levels and vascular reocclusion in patients with ACI. **Results** There were 130 patients in the non-reocclusion group and 42 patients in the reocclusion group. The NIHSS score before thrombolysis in the reocclusion group before thrombolysis was significantly higher than that in the non-reocclusion group ($P < 0.05$). The serum levels of ITLN-1, DUSP1 and KLF14 in the reocclusion group were lower than those in the non-reocclusion group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum ITLN-1, DUSP1, KLF14 levels were negatively correlated with NIHSS score before thrombolysis in ACI patients with vascular reocclusion ($r = -0.486, -0.490, -0.473, P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that the increase of serum ITLN-1, DUSP1 and KLF14 levels were protective factors for vascular reocclusion in patients with ACI ($P < 0.05$), and the increase of NIHSS score before thrombolysis was a risk factor for vascular reocclusion in patients with ACI ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum ITLN-1, DUSP1 and KLF14 for predicting vascular reocclusion in patients with ACI was 0.860, 0.868 and 0.865 respectively. The AUC of combined detection of the three indicators for predicting vascular reocclusion in patients with ACI was 0.976. The AUC of combined detection of serum ITLN-1, DUSP1, and KLF14 was greater than that of individual prediction ($Z = 3.962, 3.790, 3.906, P < 0.001$). Relative risk analysis showed that the incidence of vascular reocclusion in ACI patients with high expression of serum ITLN-1, DUSP1, and KLF14 was 0.121, 0.147, and 0.159 times higher than that in ACI patients with low expression of serum ITLN-1, DUSP1, and KLF14 ($P < 0.05$). **Conclusion** The serum levels of ITLN-1, DUSP1 and KLF14 in ACI patients are decreased, which are correlated with the NIHSS score before thrombolysis. ITLN-1, DUSP1 and KLF14 all have certain auxiliary predictive value for vascular reocclusion after intravenous thrombolysis.

Key words: acute cerebral infarction; lectin-1; dual specific phosphatase 1; Krüppel-like transcription factor 14; national institutes of health stroke scale; vascular reocclusion

急性脑梗死(ACI)患者大脑供血突然中断,导致脑组织坏死,ACI患者的高病死率和高致残率是一个重大的公共卫生问题^[1]。开放闭塞的血管及时恢复血流对于ACI的治疗至关重要。目前,临床推荐ACI患者在发病4.5 h内使用重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)进行静脉溶栓治疗,这种疗法可以迅速重新开放闭塞的脑动脉,恢复缺血区的血液灌注,减少脑组织损伤^[2-3]。但是溶栓治疗后,仍会发生血管再次闭塞。因此,寻找与血管再次闭塞相关的生物标志物

对于临床及时诊断治疗具有重要意义。

在缺血性脑卒中患者的血液和脑组织中,凝集素-1(ITLN-1)水平显著下降。ITLN-1过表达可以减少短暂大脑中动脉闭塞/再灌注治疗小鼠的神经元损伤和运动缺陷^[4]。ITLN-1在大脑中动脉闭塞大鼠模型和氧糖剥夺细胞模型中促进血管生成,通过磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路抑制细胞凋亡和抗氧化^[5]。双重特异性磷酸酶1(DUSP1)能识别底物中的磷酸-丝氨酸/苏氨酸和磷酸-酪氨酸残基,在心脏缺

血/再灌注损伤的情况下,DUSP1 通过抑制线粒体分裂和吞噬激活而发挥保护作用^[6]。有学者从基因表达综合数据库下载 miRNA 和 mRNA 数据,进行差异表达分析发现,DUSP1 在脑梗死诊断中具有潜在价值^[7]。DUSP1 也通过 p38 介导的铁死亡调节了缺血/再灌注损伤的神经保护,有望成为缺血性脑卒中的新治疗靶点^[8]。Krüppel 样转录因子 14(KLF14)与肥胖、胰岛素抵抗等代谢性疾病的发展有关^[9]。KLF14 也是脑缺血再灌注损伤时产生的保护因子^[10]。目前,ITLN-1、DUSP1、KLF14 已被证实 ACI 患者中呈差异化表达,但目前有关 ITLN-1、DUSP1、KLF14 与 ACI 患者美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及治疗后血管再闭塞之间的关系的研究较少见,故本研究在前人研究的基础上进一步进行分析,以期为临床治疗 ACI 提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 6 月至 2025 年 6 月张家口市第一医院收治的 172 例 ACI 患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《缺血性卒中基层诊疗指南(2021 年)》^[11]中 ACI 的诊断标准;(2)均符合静脉溶栓特征,并接受治疗;(3)首次发病;(4)临床资料完整。排除标准:(1)有脑部手术史;(2)合并恶性肿瘤;(3)合并肝、肾、肺功能不全;(4)治疗前具有精神障碍;(5)长期服用抗凝药物;(6)合并免疫系统性疾病;(7)中途退出本研究。所有研究对象或其家属均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究经张家口市第一医院医学伦理委员会审核批准(2021066)。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 收集所有研究对象年龄、体质质量指数、性别、是否合并糖尿病、是否合并高血压、有无吸烟史、有无饮酒史、发病至溶栓时间、溶栓前 NIHSS 评分(总分 0~42 分,评分越高表明神经受损越严重)等基线资料。

1.2.2 血管再闭塞评估标准及分组 溶栓后血管再闭塞判定标准^[12]:(1)溶栓治疗后患者早期神经功能得到明显改善,溶栓后 2 h 内 NIHSS 评分为 0 分或减少>5 分,溶栓后 24 h 内 NIHSS 评分为 0 分或减少>6 分,但溶栓后 72 h 内临床症状加重,排除脑出血,NIHSS 评分增加>5 分;(2)根据 CT 血管造影、磁共振血管造影结果显示的脑血流灌注分级进行评定,溶栓后责任血管脑梗死,溶栓血流分级改善>2 级后又再降低 1 级。若患者符合上述 1 项则表示血管再闭塞。根据溶栓后是否发生血管再闭塞将所有患者分为未再闭塞组和再闭塞组。

1.2.3 血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平检测 采集所有研究对象入院时静脉血 5 mL,以 3 000 r/min

离心 10 min(离心半径 8 cm)后收集上清液,采用酶联免疫吸附试验检测血清 ITLN-1(货号:TD711252,生产厂家:武汉天德生物科技有限公司)、DUSP1(货号:ORSE1075H,生产厂家:上海澳睿赛生物技术有限公司)、KLF14(货号:GT066632,生产厂家:上海富衡生物科技有限公司)水平。所有操作均按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 ACI 发生血管再闭塞患者血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平与 NIHSS 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者发生血管再闭塞的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 单独及三者联合检测对血管再闭塞的预测价值;采用相对危险度分析血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平与 ACI 患者发生血管再闭塞的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 未再闭塞组和再闭塞组基线资料比较 未再闭塞组 130 例,再闭塞组 42 例。再闭塞组溶栓前 NIHSS 评分高于未再闭塞组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。未再闭塞组与再闭塞组其余基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 未再闭塞组和再闭塞组血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平比较 再闭塞组血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平均低于未再闭塞组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 ACI 发生血管再闭塞患者血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平与溶栓前 NIHSS 评分的相关性 Pearson 相关分析结果显示,ACI 发生血管再闭塞患者血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平与溶栓前 NIHSS 评分均呈负相关($r = -0.486$ 、 -0.490 、 -0.473 , $P < 0.05$)。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者发生血管再闭塞的影响因素 以 ACI 患者是否发生血管再闭塞(否=0,是=1)作为因变量,血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 及溶栓前 NIHSS 评分作为自变量(均以实测值赋值)进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平升高均为 ACI 患者发生血管再闭塞的保护因素($P < 0.05$),溶栓前 NIHSS 评分升高为 ACI 患者发生血管再闭塞的危险因素($P < 0.05$)。为评估 ITLN-1、DUSP1、KLF14 单独建模的预测效能(用于后续 ROC 曲线分析),另行拟合仅含 ITLN-1、DUSP1、KLF14 的简化模型。结果显示,

ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平升高仍为 ACI 患者发生血管再闭塞的保护因素($P<0.05$)。见表 3。

2.5 血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 单独及三者联合检测对 ACI 患者发生血管再闭塞的预测价值 以 ACI 患者是否发生血管再闭塞(否=0,是=1)作为状态变量,血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 单独及三者联合作为检验变量,绘制 ROC 曲线。根据回归方程构建预测

模型: $\text{Log}(P)=25.314-0.207X_{\text{ITLN-1}}-0.228X_{\text{DUSP1}}-0.217X_{\text{KLF14}}$ 。结果显示,血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 单独预测 ACI 患者发生血管再闭塞的 AUC 分别为 0.860、0.868、0.865,三者联合检测预测 ACI 患者发生血管再闭塞的 AUC 为 0.976,血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 联合预测的 AUC 大于单独预测的 AUC ($Z=3.962、3.790、3.906,P<0.001$)。见表 4。

表 1 未再闭塞组和再闭塞组基线资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	体质量指数 (kg/m ²)	性别		合并糖尿病		合并高血压	
				男	女	是	否	是	否
未再闭塞组	130	63.51±6.57	23.15±2.48	56(43.08)	74(56.92)	12(9.23)	118(90.77)	50(38.46)	80(61.54)
再闭塞组	42	63.68±6.95	23.25±2.80	23(54.76)	19(45.24)	8(19.05)	34(80.95)	23(54.76)	19(45.24)
<i>t</i> / χ^2		−0.144	−0.220	1.745		2.977		3.453	
<i>P</i>		0.886	0.826	0.186		0.084		0.063	

组别	<i>n</i>	吸烟史		饮酒史		发病至溶栓时间(h)	溶栓前 NIHSS 评分 (分)
		有	无	有	无		
未再闭塞组	130	32(24.62)	98(75.38)	23(17.69)	107(82.31)	3.39±0.35	17.95±1.96
再闭塞组	42	15(35.71)	27(64.29)	10(23.81)	32(76.19)	3.45±0.37	21.03±2.54
<i>t</i> / χ^2		1.969		0.766		−0.952	−8.207
<i>P</i>		0.161		0.381		0.342	<0.001

表 2 未再闭塞组和再闭塞组血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ITLN-1 (ng/mL)	DUSP1 (ng/mL)	KLF14 (nmol/L)
未再闭塞组	130	28.95±3.21	6.65±0.73	5.81±0.60
再闭塞组	42	23.36±2.68	5.51±0.59	4.79±0.51
<i>t</i>		10.191	9.191	9.916
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.6 血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 与 ACI 患者发生

血管再闭塞的相对危险度 根据最佳截断值(ITLN-1:26.47 ng/mL、DUSP1:6.39 ng/mL、KLF14:5.13 nmol/mL)进行划界分组,将患者 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平>最佳截断值定义为高表达,≤最佳截断值定义为低表达。相对危险度分析结果显示,血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 高表达 ACI 患者发生血管再闭塞分别是血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 低表达 ACI 患者发生血管再闭塞的 0.121、0.147、0.159 倍($P<0.05$)。见表 5。

表 3 多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者发生血管再闭塞的影响因素

变量	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i> χ^2	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>	<i>P</i>
模型 1						
ITLN-1	−0.197	0.086	5.260	0.821	0.694~0.972	0.022
DUSP1	−0.217	0.088	6.076	0.805	0.677~0.957	0.014
KLF14	−0.212	0.085	6.218	0.809	0.685~0.955	0.013
溶栓前 NIHSS 评分	0.385	0.156	6.078	1.470	1.082~1.944	0.014
常数项	27.065	9.851	7.548	—	—	<0.001
模型 2						
ITLN-1	−0.207	0.085	5.932	0.813	0.688~0.960	0.015
DUSP1	−0.228	0.092	6.150	0.796	0.665~0.953	0.013
KLF14	−0.217	0.085	6.512	0.805	0.681~0.951	0.011
常数项	25.314	8.695	7.021	—	—	<0.001

注:—表示无数据;模型 1 是全模型;模型 2 是仅含 ITLN-1、DUSP1、KLF14 的简化模型,用于后续的 ROC 曲线分析。

表 4 血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 单独及三者联合检测对 ACI 患者发生血管再闭塞的预测价值

变量	灵敏度(%)	特异度(%)	最佳截断值	约登指数	AUC	AUC 的 95%CI
ITLN-1	85. 71	76. 92	26. 47 ng/mL	0. 626	0. 860	0. 799~0. 908
DUSP1	85. 71	70. 77	6. 39 ng/mL	0. 565	0. 868	0. 808~0. 914
KLF14	71. 43	86. 92	5. 13 nmol/mL	0. 584	0. 865	0. 805~0. 912
三者联合	92. 86	95. 38	—	0. 882	0. 976	0. 941~0. 993

注:—表示无数据。

表 5 血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 与 ACI 患者发生血管再闭塞的相对危险度

变量	再闭塞组(<i>n</i> =42)	未再闭塞组(<i>n</i> =130)	RR(95%CI)	χ^2	<i>P</i>
ITLN-1			0. 121(0. 057~0. 257)	49. 026	<0. 001
高表达(<i>n</i> =107)	7	100			
低表达(<i>n</i> =65)	35	30			
DUSP1			0. 147(0. 069~0. 313)	38. 036	<0. 001
高表达(<i>n</i> =99)	7	92			
低表达(<i>n</i> =73)	35	38			
KLF14			0. 159(0. 091~0. 278)	52. 903	<0. 001
高表达(<i>n</i> =126)	13	114			
低表达(<i>n</i> =46)	29	16			

3 讨 论

ACI 是由颈部或颅内血管狭窄引起的,多由主动脉的动脉粥样硬化,血液氧气供应受阻,局部脑组织会缺血缺氧坏死,导致神经功能受损。目前,溶栓是 ACI 最有效的治疗方法。早期溶栓可有效降低 ACI 患者的残疾率和病死率,患者接受溶栓越早,神经功能恢复越早,预后越好^[13-14]。通过静脉给予溶栓剂对大脑神经组织原有缺血细胞进行再灌注,可有效恢复脑血流灌注,减轻神经损伤程度^[15]。随着临床医学的发展,溶栓药物的种类也在不断增加,不同药物的疗效存在一定的差异。rt-PA 的半衰期为 4~6 min,选择性地激活纤溶酶原,对整个循环系统和血液系统中的成分具有微弱的全身作用,具有溶栓能力强、特异度高、安全性好的优点^[16]。目前,临床上使用标准剂量的 rt-PA 可实现良好的血管闭塞再通,但具有高出血风险,较低剂量的 rt-PA 出血风险较小,但再闭塞率较高^[17-18]。脑缺血/再灌注也会引起继发性损伤,进一步扩大了 ACI 后的损伤范围,导致更严重的神经功能缺损^[19]。因此,探索与神经功能缺损及溶栓后血管再闭塞有关的生物标志物具有重要意义。

ITLN 是一种分泌型可溶性糖蛋白,具有抗微生物、抗炎和免疫调节作用,与各种肿瘤类型的发生和发展有关^[20]。ITLN-1 是一种新型脂肪细胞因子,主要在网膜脂肪组织的基质血管细胞中表达,也可在气道上皮细胞、间皮细胞、血管细胞等中表达。有研究表明,ITLN-1 参与了多种生物事件,如胰岛素抵抗、

内皮功能障碍、程序性细胞死亡和代谢紊乱等,已成为抗氧化应激、抗细胞凋亡和抗炎疗法的有望靶点,ITLN-1 还是脑缺血时血管和抗凋亡反应的新型调节因子^[21]。有研究通过对 266 例病例进行分析后发现,ITLN-1 水平较低的患者发生缺血性脑卒中而无明显功能障碍的可能性较小^[22]。本研究结果显示,ACI 溶栓后发生血管再闭塞患者的 ITLN-1 水平降低,ITLN-1 高表达 ACI 患者发生血管再闭塞的风险是低表达患者的 0. 121 倍,表明 ITLN-1 水平与 ACI 溶栓后发生血管再闭塞有关。分析原因为 ITLN-1 可抑制炎症因子释放,其水平降低会导致局部炎症反应增强,加重血管内皮损伤,促进血栓形成,导致内皮功能障碍,影响内皮功能的恢复,使血管壁更易发生血栓附着和闭塞。此外,ITLN-1 水平与溶栓前 NIHSS 评分呈负相关,分析原因可能为低水平的 ITLN-1 抑制炎症因子释放的能力不足,进而诱导脑组织损伤、神经功能损伤,并且高 ITLN-1 水平还可能通过减轻氧化应激损伤,降低神经功能缺损程度。有研究表明,ITLN-1/mGluR7 轴调节核丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联(ERK 和 p38)以减少大脑氧化应激、线粒体功能障碍和细胞死亡^[20]。此外,有研究发现化合物 AKR-501 通过调节 ITLN-1/mGluR7/MAPK 级联而对脑缺血具有保护作用^[4]。有研究经多因素 Logistic 回归分析表明,ITLN1 水平升高与缺血性脑卒中风险降低相关,ITLN1 基因可作为预测缺血性脑卒中易感性的潜在生物标志物^[23]。

DUSP1 是 MAPK 特异性磷酸酶家族的重要成员,通过使靶蛋白上的特定酪氨酸和苏氨酸残基去磷酸化,发挥各种信号通路负调控因子的功能,与多种细胞过程(包括细胞增殖、分化和凋亡)及疾病状态(如癌症和免疫紊乱)有关^[24]。此外,DUSP1 还通过灭活 JNK-Mff 通路和抑制线粒体分裂来减少大脑中的缺血再灌注损伤。DUSP1 已被建议作为干扰由缺血-缺氧诱导的巨噬细胞的免疫反应的潜在生物标志物和治疗靶点^[25]。本研究结果显示,ACI 溶栓后发生血管再闭塞患者 DUSP1 水平降低,DUSP1 高表达 ACI 患者发生血管再闭塞的风险是低表达 ACI 患者的 0.147 倍,表明 DUSP1 水平降低可能增加患者血管再闭塞风险。分析原因为高水平的 DUSP1 可通过保护内皮细胞功能、减少氧化应激对内皮的破坏,维持血管通畅性,并且 DUSP1 作为炎症抑制因子,其低表达可能导致炎症过度激活,促进白细胞黏附、血管壁水肿,增加再闭塞风险。并且 DUSP1 水平与 NIHSS 评分呈负相关,经分析脑缺血后,MAPK 信号通路过度激活,导致促炎性细胞因子大量释放,引发脑组织水肿、神经元坏死,加重神经功能缺损。DUSP1 可能通过 MAPK 相关通路的去磷酸化参与了 ACI 过程中的氧化应激过程,影响患者神经功能^[26]。有学者也发现 RGD1564534 可以竞争性地与 miR-101a-3p 结合,并减弱其与 Dusp1 的结合,增加神经元中 Dusp1 的表达。通过这一机制,进而增强线粒体自噬,降低 NLRP3 炎症小体活性,抑制氧糖剥夺/再给氧诱导的神经元凋亡^[27]。

KLF14 是 Krüppel 样转录因子家族的成员,调节哺乳动物的正常基因表达。KLF14 还调节胰岛素分泌、脂质代谢、炎症反应、细胞分化和增殖,是降低心血管疾病风险的潜在指标^[28]。KLF14 水平与心血管疾病和高密度脂蛋白胆固醇水平直接相关。巨噬细胞中 KLF14 缺乏可通过调节白细胞介素-1 β 、p65 和三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 的表达,促进炎症反应,抑制胆固醇流出^[29]。本研究结果显示,ACI 溶栓后发生血管再闭塞患者的 KLF14 水平降低,KLF14 高表达 ACI 患者发生血管再闭塞的风险是低表达 ACI 患者的 0.159 倍,表明 KLF14 水平降低可能增加 ACI 患者血管再闭塞风险。分析原因为 KLF14 水平降低会导致内皮细胞抗氧化、抗炎能力下降,更易发生缺血再灌注损伤。内皮损伤后,血管舒张功能障碍、促凝物质释放增加,为血栓再形成提供了基础,并且低水平的 KLF14 也影响脂质代谢,血脂代谢紊乱,促进血管狭窄、血栓形成^[30]。进一步分析发现,KLF14 水平与 NIHSS 评分呈负相关,究其原因,KLF14 可能通过调节核因子- κ B 等炎症通路,影响炎症因子释放,

导致脑损伤范围扩大,神经功能缺损加重。有研究表明,H-EXOs 通过上调 KLF14 的表达在缺血性脑卒中后的神经元中发挥抗炎作用^[10]。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 单独预测 ACI 患者发生血管再闭塞的 AUC 分别为 0.860、0.868、0.865,表明 ITLN-1、DUSP1、KLF14 单独检测对 ACI 患者溶栓后发生血管再闭塞具有预测价值;但三者联合预测 ACI 患者发生血管再闭塞的 AUC 为 0.976,大于血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 单独预测的 AUC,表明三者联合的预测价值更高,推测 ITLN-1、DUSP1、KLF14 可能从炎症、免疫反应、代谢多方面进行调节,影响血管再闭塞发生。

综上所述,ACI 患者血清 ITLN-1、DUSP1、KLF14 水平均降低,均与溶栓前 NIHSS 评分具有一定相关性,可能与神经缺损程度有关,并且对静脉溶栓后发生血管再闭塞具有一定的辅助预测价值。但本研究仍存在样本量较小,研究单一、具体作用机制不明等局限,还需进一步开展多中心、大样本研究加以验证,并且结合动物实验或细胞实验深入探索三者调控再闭塞的具体分子机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献 李海云:研究设计、论文撰写;贾艳丽:提出研究思路、统计分析、论文协助修改;闫晓杰、郭佳丽:数据收集和整理、数据分析;王天俊:论文审校、写作指导。

参考文献

- [1] LI H Y,ZHAO K M,YU W W. Correlation of serum calprotectin with outcome of acute cerebral infarction[J]. Open Med (Wars),2025,20(1):20251207.
- [2] ZHANG L L,ZHAO J,KAN B X,et al. Factors associated with early neurological deterioration after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction patients and establishment of a predictive model[J]. Am J Transl Res,2025,17(1):247-253.
- [3] GOTTLIEB M,CARLSON J N,WESTRICK J,et al. Endovascular thrombectomy with versus without intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev,2025,4(4):CD015721.
- [4] NIU X C,WANG B D,ZHAO A Z,et al. Pleiotropic role of mGluR7/MAPK signaling in the protection of intelectin-1 against cerebral ischemia-

- reperfusion injury [J]. *Pharmacol Res*, 2025, 216:107735.
- [5] ZHU B, GUO K, ZHA L, et al. Effect of BM-SCs overexpressing intelectin-1 on angiogenesis in rats with cerebral infarction[J]. *IBRO Neurosci Rep*, 2025, 18:619-626.
- [6] ZHU H, WANG J, XIN T, et al. DUSP1 interacts with and dephosphorylates VCP to improve mitochondrial quality control against endotoxemia-induced myocardial dysfunction[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2023, 80(8):213.
- [7] QI X Y, LIN H Q, HOU Y G, et al. Comprehensive analysis of potential miRNA-Target mRNA-Immunocyte subtype network in cerebral infarction [J]. *Eur Neurol*, 2022, 85(2):148-161.
- [8] MA S Y, ZHANG X D, FAN J X, et al. DUSP1-mediated suppression of p38 MAPK signaling pathway reduces ferroptosis in cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Neurochem Int*, 2025, 189:106024.
- [9] YANG Q Y, HINKLE J, REED J N, et al. Adipocyte-specific modulation of KLF14 expression in mice leads to sex-dependent impacts on adiposity and lipid metabolism [J]. *Diabetes*, 2022, 71(4):677-693.
- [10] QIN J X, ZHOU L H, YU L, et al. Exosomes derived from HUVECs alleviate ischemia-reperfusion induced inflammation in neural cells by upregulating KLF14 expression [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1365928.
- [11] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 缺血性卒中基层诊疗指南 (2021 年)[J]. *中华全科医师杂志*, 2021, 20(9): 927-946.
- [12] HODSON L, SKEAFF C M, FIELDING B A. Fatty acid composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake[J]. *Prog Lipid Res*, 2008, 47(5): 348-380.
- [13] SUN Z Z, JIANG H, CHEN C Q, et al. Effect of comprehensive nursing intervention on the effect of CT-guided intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction[J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022:6959416.
- [14] WU X X, YANG J F, JI X Q, et al. Delta radiomics modeling based on CTP for predicting hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction; an 8-year retrospective pilot study[J]. *Front Neurol*, 2025, 16:1545631.
- [15] DU J, GUO G C, DU W. CT perfusion imaging parameters and serum miR-106a-5p predict short- and long-term prognosis in acute cerebral infarction patients after intravenous thrombolysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(31):e34541.
- [16] GAO L I, ZHANG S J, WO X W, et al. Intravenous thrombolysis with alteplase in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38(3Part/ I):498-504.
- [17] HSIEH H L, LIANG C C, LU C Y, et al. Induced pluripotent stem cells can improve thrombolytic effect of low-dose rt-PA after acute carotid thrombosis in rat [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1):549.
- [18] 张博宇, 范洁. 阿替普酶静脉溶栓治疗对急性脑梗死患者的临床疗效及溶栓后再闭塞的影响因素分析[J]. *基层医学论坛*, 2025, 29(13):49-52.
- [19] LIANG Z, QIU L, WANG X, et al. Effects of remote ischemic postconditioning on the pro-inflammatory neutrophils of peripheral blood in acute cerebral infarction [J]. *Aging (Albany NY)*, 2023, 15(10):4481-4497.
- [20] LI J, TAO H S, YUAN T, et al. Intelectin-1 is a novel prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(48):e36474.
- [21] NIU X C, CHENG Y, ZHANG M, et al. Neuroprotective effects of omentin-1 against cerebral hypoxia/reoxygenation injury via activating GAS6/Axl signaling pathway in neuroblastoma cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:784035.
- [22] BIEGAŃSKI H M, DABROWSKI K M, RÓŻAŃSKA W A. Omentin-general overview of its role in obesity, metabolic syndrome and other diseases; problem of current research state[J]. *Biomedicines*, 2025, 13(3):632-660.
- [23] SHI W Z, ZHANG Q, LU Y, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in ITLN1 gene with ischemic stroke risk in Xi'an population, Shaanxi province [J]. *PeerJ*, 2024, 12:e16934.

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2026. 11. 006

地黄饮子合知柏地黄汤联合来曲唑治疗肾阴虚火型 PCOS 不孕症的疗效及对血清 AMH、SHBG 水平的影响^{*}

陈美娟¹, 浦琼华², 董志茹¹, 陈孟娜¹, 王丹华^{1△}

江苏省无锡市锡山人民医院:1. 妇产科;2. 中医内科, 江苏无锡 214100

摘要:目的 探讨地黄饮子合知柏地黄汤联合来曲唑治疗肾阴虚火旺型多囊卵巢综合征(PCOS)不孕症的疗效及对血清抗缪勒氏管激素(AMH)、性激素结合球蛋白(SHBG)水平的影响。方法 选取 2023 年 10 月至 2024 年 11 月该院收治的 122 例 PCOS 不孕症患者作为研究对象,采用随机数字表法分为对照组和试验组,每组 61 例。对照组在常规治疗的基础上采用来曲唑进行治疗,试验组在对照组的基础上联合地黄饮子合知柏地黄汤进行治疗。比较 2 组的临床疗效及性激素[促黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、雌二醇(E₂)、睾酮(T)]、AMH、SHBG 水平,以及中医证候积分、子宫内膜厚度、优势卵泡个数、妊娠率、早期流产率及不良反应发生情况。结果 试验组总有效率为 95.08%,高于对照组的 83.61%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,试验组 FSH、E₂、SHBG 水平均高于对照组,LH、T、AMH 水平及月经周期、月经量、胸闷纳呆、神疲乏力评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,试验组子宫内膜厚度厚于对照组,优势卵泡个数多于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。试验组妊娠率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2 组早期流产率及治疗期间不良反应发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 采用地黄饮子合知柏地黄汤联合来曲唑方案治疗 PCOS 所致不孕,能有效调节性激素与血清 AMH、SHBG 水平,改善患者临床症状,且安全性良好,疗效显著。

关键词:地黄饮子合知柏地黄汤; 来曲唑; 多囊卵巢综合征; 不孕症; 抗缪勒氏管激素; 性激素结合球蛋白

中图法分类号:R711.75;R711.6;R446.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2026)11-1474-06

Effect of Dihuang Yinzi and Zhibai Dihuang decoction combined with Letrozole in the treatment of PCOS infertility with kidney Yin deficiency and fire and its influence on serum AMH and SHBG levels^{*}

CHEN Meijuan¹, PU Qionghua², DONG Zhiru¹, CHEN Mengna¹, WANG Danhua^{1△}

1. Department of Obstetrics and Gynecology; 2. Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine, Xishan People's Hospital of Wuxi City, Wuxi, Jiangsu 214100, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of Dihuang Yinzi and Zhibai Dihuang decoction combined with Letrozole in the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) infertility and its effect on serum anti-Mullerian hormone (AMH) and sex hormone binding globulin (SHBG) levels. **Methods** A total of 122 patients with PCOS infertility admitted to the hospital from October 2023 to November 2024 were selected as the research objects, and they were divided into a control group and an experimental group by random number table method, with 61 cases in each group. The control group was treated with Letrozole on the basis of conventional treatment, and the experimental group was treated with Dihuang Yinzi and Zhibai Dihuang decoction on the basis of the control group. The clinical efficacy, sex hormone [luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E₂), testosterone (T)], AMH and SHBG levels, TCM syndrome score, endometrial thickness, the number of dominant follicles, pregnancy rate, early abortion rate and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the experimental group was 95.08%, which was higher than 83.61% of the control group, and the difference was statistically significant

^{*} 基金项目:江苏省无锡市中医药管理局科技项目(ZYKJ202018);江苏省无锡市卫生健康委妇幼健康科研项目(FYKY202411)。

作者简介:陈美娟,女,主治医师,主要从事妇科内分泌疾病方向的研究。△ 通信作者, E-mail:89213767@qq.com。

引用格式:陈美娟,浦琼华,董志茹,等.地黄饮子合知柏地黄汤联合来曲唑治疗肾阴虚火型 PCOS 不孕症的疗效及对血清 AMH、SHBG 水平的影响[J]. 检验医学与临床, 2026, 23(11): 1474-1479.