· 神经内科专栏 ·

脑梗死患者静脉溶栓疗程中 VILIP-1、Annexin A2、sEPCR 动态变化及与病情转归相关性

李 词，戚 玲*

（云南省第三人民医院神经内科，云南 昆明 650200）

［摘要］ **目的** 探讨脑梗死患者静脉溶栓疗程中视椎蛋白样蛋白 1（visinin like protein-1，VILIP-1）、膜联蛋白 A2（Annexin A2）、可溶性血管内皮蛋白 C 受体（solubleendothelium protein c receptor，sEPCR）动态变化及与病情转归相关性，为临床预测、改善患者预后提供参考。**方法** 选取急性脑梗死患者 105 例进行前瞻性研究，均接受静脉溶栓治疗。以门诊方式随访 28 d，根据患者病情转归情况分为良好组、不良组，检测 2 组溶栓前、溶栓后 1 d、3 d 的 VILIP-1、Annexin A2、sEPCR 水平，分析其与 mRS 评分的相关性，随机森林算法筛选特征变量，并分析病情转归的影响因素，分析不同时间点 VILIP-1、Annexin A2、sEPCR 及联合预测病情转归价值。**结果** 不良组美国国立卫生研究院卒中量表（National Institutes of Health Stroke Scale，NIHSS）评分、D-二聚体、纤维蛋白原、三酰甘油高于良好组（$P<0.05$）。2 组 VILIP-1、sEPCR 水平随着溶栓时间的延长而减低，Annexin A2 随着溶栓时间的延长而升高（$P<0.05$）；不良组 VILIP-1、sEPCR 和 Annexin A2 波动高于良好组（$P<0.05$）。溶栓后 1 d、溶栓后 3 d 的 VILIP-1、sEPCR 与 mRS 评分呈正相关，Annexin A2 与 mRS 评分呈负相关（$P<0.05$）。选取决策树数量 ntree 为 390 颗，得到最优结果，重要性排序前 4 的变量分别是 sEPCR、Annexin A2、NIHSS 评分、VILIP-1，均与 mRS 评分相关（$P<0.05$）；溶栓后 3 d 三者联合的 AUC 最大，其预测敏感度为 78.79%，特异度为 95.83%。**结论** 血清 VILIP-1、Annexin A2、sEPCR 异常表达与脑梗死患者脑损伤程度、溶栓预后有关，溶栓后 3 d 联合检测的预后价值较高，可作为脑梗死患者预后预测的重要标志物。

［关键词］ 脑梗死；血栓溶解疗法；视椎蛋白样蛋白 1 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.03.016

［中图分类号］ R743.33 ［文献标志码］ A ［文章编号］ 1007-3205(2024)03-0348-07

Dynamic changes of VILIP-1, Annexin A2 and sEPCR during intravenous thrombolytic therapy in patients with cerebral infarction and their correlation with outcome of disease

LI Ci, QI Ling*

(*Department of Neurology, the Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming* 650200, *China*)

［**Abstract**］ **Objective** To investigate the dynamic changes of Visinin-like protein-1 (VILIP-1), Annexin A2 and soluble endothelium protein c receptor (sEPCR) during the course of intravenous thrombolytic therapy in patients with cerebral infarction and their correlation with outcome of disease, so as to provide reference for clinical prediction and improvement of patient prognosis. **Methods** One hundred and five patients with acute cerebral infarction (ACI) were selected for a prospective study, and all received intravenous thrombolytic therapy. The patients were followed up during outpatient visit for 28 d. The patients were divided into good and poor groups according to their outcome of disease, and the levels of VILIP-1, Annexin A2, and sEPCR were detected before thrombolysis, and at 1 d and 3 d after thrombolysis in both groups, to analyze their correlation with mRS score. The characteristic variables were screened by random

［收稿日期］2023－03－13

［基金项目］云南省科技厅科技计划项目（202001BA070023-0077）

［作者简介］李词（1982－），男，四川万源人，云南省第三人民医院主治医师，医学学士，从事神经内科疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:248567270@qq.com

forest algorithm, and the influencing factors of outcome of disease were analyzed. In addition, the value of VILIP-1, Annexin A2, and sEPCR alone and in combination in predicting the outcome of disease at different time points were analyzed. **Results** The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, D-dimer (DD), fibrinogen, and triglycerides in the poor group were higher than those in the good group ($P<0.05$). The levels of VILIP-1 and sEPCR in the two groups decreased with the prolongation of thrombolysis time, while Annexin A2 increased with the prolongation of thrombolysis time ($P<0.05$). The VILIP-1, sEPCR, and Annexin A2 fluctuations in the poor group were higher than those in the good group ($P<0.05$). VILIP-1 and sEPCR were positively correlated with mRS scores at 1 day and 3 days after thrombolysis, while Annexin A2 was negatively correlated with mRS scores ($P<0.05$). Selecting 390 decision trees, the optimal result was obtained. The top 4 variables in importance ranking were sEPCR, Annexin A2, NIHSS score, and VILIP-1, all of which were correlated with mRS score ($P<0.05$). At 3 days after thrombolysis, the combination of the three had the highest AUC, with a predictive sensitivity of 78.79% and a specificity of 95.83%. **Conclusion** Abnormal expression of serum VILIP-1, Annexin A2 and sEPCR is related to the degree of brain injury and prognosis of thrombolysis in patients with cerebral infarction, and the prognostic value of the combined detection at 3 d after thrombolysis is higher, which can be used as an important marker for prognosis prediction in patients with cerebral infarction.

[**Key words**] brain infarction; thrombolytic therapy; Visinin-like protein-1

静脉溶栓是治疗脑梗死的有效方法，但部分患者溶栓后神经功能恢复不理想，影响预后；现阶段，评估、改善溶栓治疗效果是脑梗死领域的研究重点[1]。血清学指标敏感度较强、检测方便，在多种疾病病情监测、预后评估方面发挥重要作用。视椎蛋白样蛋白1(visinin like protein-1，VILIP-1)可结合钙离子，参与维持脑部神经功能运行，在脑部损伤、脑萎缩等神经系统疾病中具有重要作用[2-3]。膜联蛋白A2(Annexin A2)为钙依赖性磷脂结合蛋白，有研究[4]表明Annexin A2在溶栓治疗中可作为纤溶酶原发挥增强纤溶活性作用。可溶性血管内皮蛋白C受体(solubleendothelium protein c receptor，sEPCR)属新型蛋白受体，主要分泌于大血管内皮细胞，可能与脑梗死患者血管内皮炎性损伤有关[5]。本研究首次分析脑梗死患者静脉溶栓疗程中VILIP-1、Annexin A2、sEPCR动态变化及与病情转归相关性，以期为临床早期预测溶栓患者病情转归提供参考，指导临床治疗决策。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料　选取2017年12月—2022年12月我院收治的急性脑梗死患者105例为研究对象，其中男性54例，女性51例，年龄49～79岁，平均(65.08±6.93)岁，体重指数22～26，平均24.41±0.63；发病至入院时间2.0～4.5 h，平均(3.30±0.53)h，美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale，NIHSS)评分5～21分，平均(13.09±3.78)分；梗死部位发病前循环53例，后循环52例。纳入标准：①符合中华医学会神经病学分会脑梗死诊断标准[6]；②经头颅CT或MRI检查证实；③首次发病；④起病4.5 h内接受静脉溶栓；⑤无出血倾向；⑥近期无抗凝药物用药史；⑦无自身免疫缺陷。排除标准：①有脑出血史；②既往有头部手术、颅脑损伤史；③伴有其他终末期疾病；④存在药物依赖史；⑤存在重要脏器病变；⑥存在血液系统疾病或凝血功能异常；⑦伴有良恶性肿瘤疾病。

本研究经过医院伦理委员会批准通过[院科伦审：(2017)伦审第(1158)号]，所有患者及其家属知情同意且签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 静脉溶栓　于发病4.5 h内采用阿替普酶(德国勃林格殷格翰公司，批准文号为S20110051)治疗，剂量：0.9 mg/kg(最高剂量≤90 mg)，将总用药量的10%以静脉推注，剩余90%进行静脉滴注，1 h内完成，溶栓期间密切监测生命体征，若血压过高则对应给予降血压治疗。

1.2.2 资料收集　以病历收集、跟踪检查结果等方式进行资料收集，包括性别、年龄、体重指数、慢性病史、发病至入院时间、NIHSS评分、病因分型、梗死

部位、溶栓前血压(收缩压、舒张压)、溶栓前血糖、血常规指标(血小板计数、白细胞计数、血红蛋白)、D-二聚体、纤维蛋白原、血脂指标(总胆固醇、低密度脂蛋白、三酰甘油、高密度脂蛋白)、肾脏功能指标(血尿酸、血肌酐)。

1.2.3 VILIP-1、Annexin A2、sEPCR检测 分别于溶栓前、溶栓后1 d、溶栓后3 d采集4 mL肘部静脉血,抗凝、混匀后离心10 min(3 000 r/min)分离上清液置于-80 ℃冻存待检,采用酶联免疫双抗体夹心法测定VILIP-1、Annexin A2、sEPCR水平。

1.3 预后判定[7] 治疗后采用门诊方式随访28 d,采用改良Rankin评分量表进行预后评价,评级如下:0级为症状完全消失;1级为不影响生活工作,有轻微症状;2级为影响生活工作,有轻度残疾遗留,但无须照料;3级为中度残疾,可独立行走,但需照料日常生活;4级为中重度残疾,无法独立行走;5级为丧失自理能力,需卧床。根据患者病情转归情况,将评级0~2级计为良好组,3~5级计为不良组。

1.4 观察指标 ①比较2组临床资料。②分析2组静脉溶栓疗程中VILIP-1、Annexin A2、sEPCR动态变化。③分析VILIP-1、Annexin A2、sEPCR与mRS评分相关性。④变量重要性排序与筛选。⑤多元线性回归分析病情转归的影响因素。⑥分析VILIP-1、Annexin A2、sEPCR预测病情转归的价值。

1.5 统计学方法 应用SPSS 23.0统计软件分析数据。计量资料比较采用独立样本t检验和重复测量方差分析;计数资料比较采用χ^2检验;采用Pearson分析VILIP-1、Annexin A2、sEPCR与mRS评分相关性,采用随机森林算法对影响病情转归的特征变量进行重要性排序和筛选,采用多元线性回归方程分析病情转归的影响因素,采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic,ROC)分析不同时间点VILIP-1、Annexin A2、sEPCR及联合预测病情转归价值。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2组临床资料比较 不良组NIHSS评分、D-二聚体、纤维蛋白原、三酰甘油高于良好组,差异有统计学意义($P<0.05$),性别、年龄等其他临床资料组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 VILIP-1、Annexin A2、sEPCR与mRS评分相关性 溶栓后1 d、溶栓后3 d的VILIP-1、sEPCR与mRS评分呈正相关,Annexin A2与mRS评分呈负相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图1。

表1 2组临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical data between the two groups

组别	例数	性别(例数,%)		年龄	体重指数	慢性病史(例数,%)			
		男性	女性	($\bar{x}\pm s$,岁)	($\bar{x}\pm s$)	高脂血症	糖尿病	冠心病	高血压
良好组	72	40(55.56)	32(44.44)	64.60±6.47	24.42±0.58	25(34.72)	16(22.22)	6(8.33)	7(9.72)
不良组	33	14(42.42)	19(57.58)	66.12±6.84	24.39±0.61	15(45.45)	10(30.30)	2(6.06)	5(15.15)
χ^2/t值		0.953		1.098	0.242	1.105	0.793	<0.001	0.232
P值		0.343		0.275	0.809	0.293	0.373	0.991	0.630

组别	例数	饮酒史(例数,%)	吸烟史(例数,%)	发病至入院时间($\bar{x}\pm s$,h)	NIHSS评分($\bar{x}\pm s$,分)	病因分型(例数,%)			
						大动脉粥样硬化型	小动脉闭塞型	心源性	不明原因
良好组	72	9(12.50)	21(29.17)	3.32±0.41	11.85±3.07	47(65.28)	18(25.00)	3(4.17)	4(5.56)
不良组	33	6(18.18)	8(24.24)	3.26±0.37	15.79±3.64	23(69.70)	7(21.21)	1(3.03)	2(6.06)
χ^2/t值		0.223	0.275	0.717	5.753		0.290		
P值		0.637	0.600	0.475	<0.001		0.991		

组别	例数	梗死部位(例数,%)		溶栓前收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	溶栓前舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	溶栓前血糖($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	血小板计数($\bar{x}\pm s$,×10⁹/L)
		前循环	后循环				
良好组	72	35(48.61)	37(51.39)	128.85±5.04	82.76±4.57	6.54±0.63	183.05±31.49
不良组	33	18(54.55)	15(45.45)	129.66±5.39	83.90±5.15	6.68±0.77	180.29±27.44
χ^2/t值		0.319		0.748	1.140	0.984	0.434
P值		0.572		0.456	0.257	0.327	0.666

组别	例数	白细胞计数($\bar{x}\pm s$,×10⁹/L)	血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	D-二聚体($\bar{x}\pm s$,mg/L)	纤维蛋白原($\bar{x}\pm s$,g/L)	总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
良好组	72	4.17±0.40	108.00±7.29	1.30±0.34	2.91±0.27	5.99±1.38
不良组	33	4.22±0.38	106.76±6.51	1.68±0.42	3.18±0.30	6.04±1.27
χ^2/t值		0.604	0.836	4.929	4.593	0.177
P值		0.547	0.405	<0.001	<0.001	0.860

表 1　（续）

组别	例数	三酰甘油（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	高密度脂蛋白（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	低密度脂蛋白（$\bar{x}\pm s$，mmol/L）	血尿酸（$\bar{x}\pm s$，μmol/L）	血肌酐（$\bar{x}\pm s$，μmol/L）
良好组	72	1.29±0.40	1.14±0.20	2.99±0.57	288.59±41.66	69.53±7.88
不良组	33	1.58±0.46	1.10±0.23	3.05±0.65	292.87±48.39	70.95±8.67
χ^2/t 值		3.288	0.907	0.479	0.464	0.831
P 值		0.001	0.367	0.633	0.644	0.408

1 mmHg=0.133 kPa

2.3　2 组静脉溶栓疗程中 VILIP-1、Annexin A2、sEPCR 动态变化　2 组 VILIP-1、sEPCR 水平随着溶栓时间的延长而减低，Annexin A2 随着溶栓时间的延长而升高，差异有统计学意义（$P<0.05$）；不良组 VILIP-1、sEPCR 和 Annexin A2 波动高于良好组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。见表 2。

表 2　2 组静脉溶栓疗程中 VILIP-1、Annexin A2、sEPCR 动态变化

Table 2　Dynamic changes of VILIP-1, Annexin A2, and sEPCR during intravenous thrombolytic therapy in the two groups

（$\bar{x}\pm s$，μg/L）

组别	例数	VILIP-1			Annexin A2			sEPCR		
		溶栓前	溶栓后 1 d	溶栓后 3 d	溶栓前	溶栓后 1 d	溶栓后 3 d	溶栓前	溶栓后 1 d	溶栓后 3 d
良好组	72	12.00±3.79	8.75±2.26	6.58±1.96	19.15±5.77	23.77±5.36	25.60±4.84	135.59±20.84	114.22±17.49	108.16±14.57
不良组	33	11.86±3.24	10.19±2.55	9.60±2.04	9.48±2.23	21.25±4.90	22.13±4.25	137.30±25.95	126.85±12.56	122.00±10.39
组间		F 值=3.902		P 值<0.001	F 值=3.656		P 值<0.001	F 值=14.201		P 值<0.001
时点间		F 值=2.516		P 值<0.001	F 值=6.893		P 值<0.001	F 值=13.436		P 值<0.001
组间·时点间		F 值=3.384		P 值<0.001	F 值=5.207		P 值<0.001	F 值=13.710		P 值<0.001

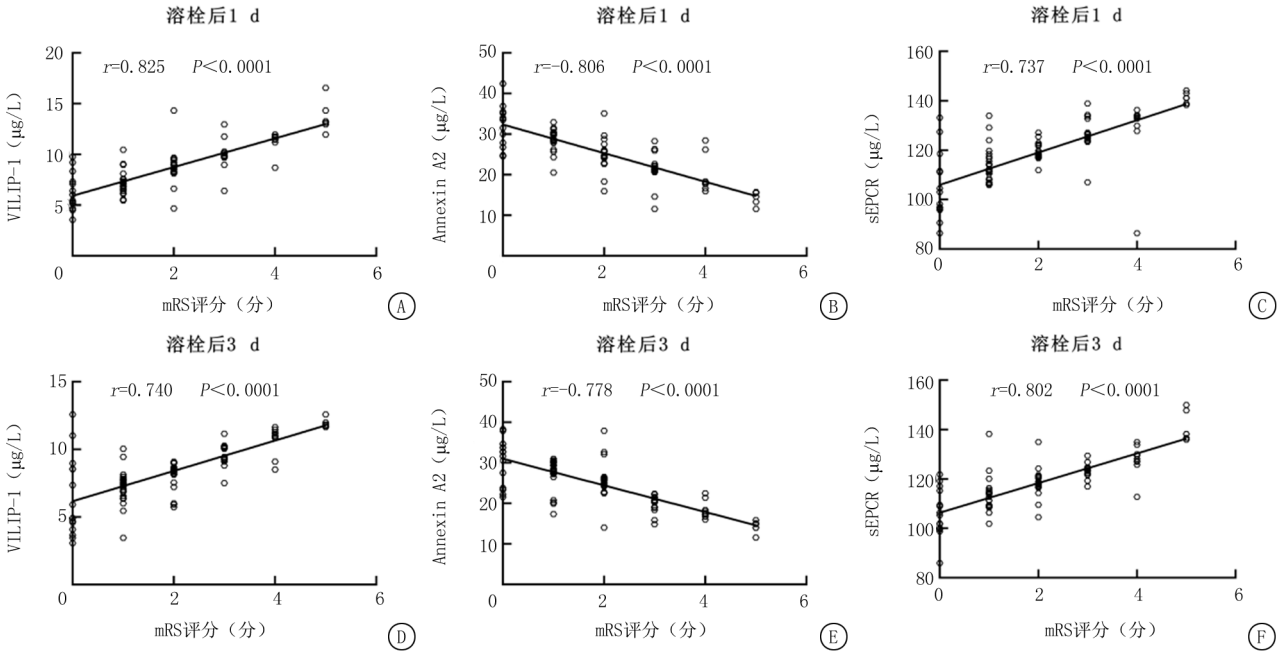


图 1　VILIP-1、Annexin A2、sEPCR 与 mRS 评分相关性

A.溶栓后 1 d VILIP-1 与 mRS 评分的相关性；B.溶栓后 1 d Annexin A2 与 mRS 评分的相关性；C.溶栓后 1 d sEPCR 与 mRS 评分的相关性；D.溶栓后 3 d VILIP-1 与 mRS 评分的相关性；E.溶栓后 3 d Annexin A2 与 mRS 评分的相关性；F.溶栓后 3 d sEPCR 与 mRS 评分的相关性

Figure 1　Correlation between VILIP-1, Annexin A2, sEPCR and mRS scores

2.4　变量重要性排序与筛选　将病情转归作为终点变量，将 2 组比较 $P<0.05$ 的 NIHSS 评分、D-二聚体、纤维蛋白原、三酰甘油、VILIP-1、Annexin A2、sEPCR 作为自变量（均为连续变量，按实际值赋值），应用随机森林算法对影响病情转归的特征变量进行重要性排序，应用平均基尼指数下降程度评价变量重要性，变量重要性从高到低依次为 sEPCR、Annexin A2、NIHSS 评分、VILIP-1、D-二聚体、纤维蛋白原、三酰甘油，见图 2。根据变量重要性排序，从最重要变量开始，进行逐步随机森林分析，结果显示，当变量数为 4 时，袋外数据错误率最低，见图 3；固定 mtry=4，ntree 依次取值 1～500 得

到决策树数量与平均袋外估计误差率变化图，见图4，当ntree取值1～38时，平均袋外估计误差率快速降低，取值50以后降低减缓，取值为390以后趋于稳定，本研究选取决策树数量ntree为390颗，得到最优结果。故将重要性排序前4变量作为脑梗死病情转归的预测因素纳入多元线性回归分析。重要性排序前4的变量分别是sEPCR、Annexin A2、NIHSS评分、VILIP-1。

2.5　多元线性回归分析　多元线性回归分析时，Y＝mRS评分，X＝sEPCR、Annexin A2、NIHSS评分、VILIP-1(赋值方法同2.4随机森林算法)，结果显示，sEPCR、Annexin A2、NIHSS评分、VILIP-1均与mRS评分相关，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

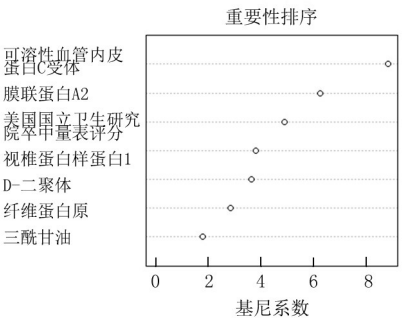


图2　影响病情转归特征变量的重要性排序

Figure 2　Importance ranking of characteristic variables affecting disease outcome

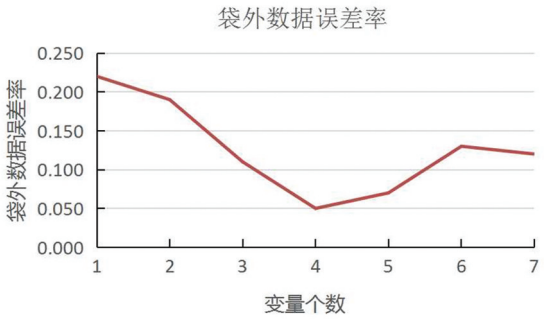


图3　逐步随机森林袋外数据错误率图

Figure 3　Error rate chart of stepwise random forest out-of-bag data

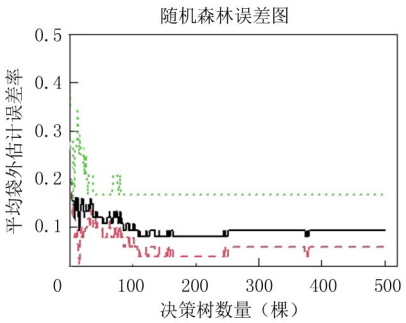


图4　决策树数量与平均袋外估计误差率变化图

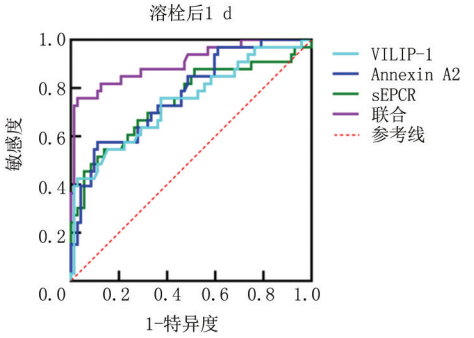
Figure 4　Changes in the number of decision trees and the average out-of-bag estimation error rate

表3　多元线性回归分析

Table 3　Multiple linear regression analysis

影响因素	偏回归系数	标准误差	偏回归系数(标准化)	t值	P值
常量	−2.006	—	—	—	—
sEPCR	4.614	0.164	4.308	17.477	<0.001
Annexin A2	−2.859	0.038	−2.667	20.717	<0.001
NIHSS评分	3.768	0.229	3.254	16.454	<0.001
VILIP-1	2.907	0.047	2.193	10.495	<0.001

2.6　VILIP-1、Annexin A2、sEPCR预测病情转归的ROC分析　绘制两个时间点各指标预测病情转归的ROC曲线显示，溶栓后3 d的VILIP-1、Annexin A2、sEPCR的AUC大于溶栓后1 d对应指标($P<0.05$)；应用SPSS软件联合应用ROC理论模式，建立Logistic预测评估模型，分析三者联合预测病情转归的价值显示，溶栓后1 d与溶栓后3 d三者联合的AUC均大于单独指标，且溶栓后3 d三者联合的AUC大于溶栓后1 d三者联合($P<0.05$)，可见溶栓后3 d三者联合的AUC最大，其预测敏感度为78.79%，特异度为95.83%，见图5、表4。



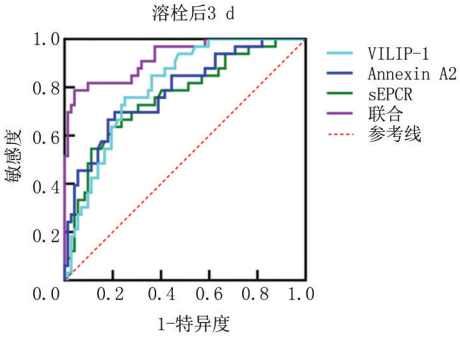


图5　VILIP-1、Annexin A2、sEPCR预测病情转归的ROC分析

Figure 5　ROC analysis of VILIP-1, Annexin A2, and sEPCR in predicting disease outcome

表4　VILIP-1、Annexin A2、sEPCR预测病情转归的ROC分析结果

Table 4　ROC analysis results of VILIP-1, Annexin A2, and sEPCR in predicting disease outcome

指标	AUC	95%*CI*	cut-off值	敏感度(%)	特异度(%)	*P*值
溶栓后1 d						
sEPCR	0.748	0.654～0.828	124.67 μg/L	54.55	86.11	<0.001
Annexin A2	0.773	0.680～0.849	21.31 μg/L	57.58	88.89	<0.001
VILIP-1	0.744	0.649～0.824	10.53 μg/L	42.42	97.22	<0.001
联合	0.904	0.831～0.953		75.76	97.22	<0.001
溶栓后3 d						
sEPCR	0.761	0.668～0.839	121.12 μg/L	63.64	80.56	<0.001
Annexin A2	0.784	0.693～0.859	22.82 μg/L	69.70	79.17	<0.001
VILIP-1	0.804	0.715～0.875	8.77 μg/L	75.76	75.00	<0.001
联合	0.923	0.855～0.966	—	78.79	95.83	<0.001

3　讨　论

本研究采用随机森林算法对影响脑梗死静脉溶栓病情转归的特征变量进行重要性排序和筛选，显示重要性排序前4的变量分别是sEPCR、Annexin A2、NIHSS评分、VILIP-1，均与mRS评分相关，溶栓后3 d三者联合的AUC最大。sEPCR是膜型内皮细胞蛋白C受体的裂解产物，具有较强可溶性，免疫组织化学表明，sEPCR主要定位于大血管内皮细胞，可特异性反映大血管内皮细胞损伤[8-9]。本研究中，溶栓后1 d、溶栓后3 d，2组sEPCR水平均低于溶栓前，且不良组sEPCR水平高于良好组，sEPCR参与脑梗死患者病情转归改善过程。mRS评分用于评估脑梗死患者治疗后神经功能康复状况，溶栓后1 d、溶栓后3 d的sEPCR均与mRS评分呈强正相关。王乐等[10]研究表示，sEPCR与脑梗死患者病情程度、机体白细胞介素6表达水平有关，本研究与之相似。目前临床认为脑梗死急性发作时脑部血液供应障碍，血液处于高凝状态，蛋白代偿性高表达，静脉溶栓治疗后血液黏稠度降低，血液中蛋白含量减少，sEPCR水平可能随之下降[11]。sEPCR可结合蛋白C、活化蛋白C，抑制蛋白C活化，降低活化蛋白C的抗凝活性，增加凝血酶，具有促进凝血过程、促使血栓形成的作用[12]。不良组静脉溶栓治疗后血液供应恢复较差，因此sEPCR水平高于良好组。

静脉溶栓可促进脑梗死患者体内纤溶酶原向纤溶酶转化，作用于血栓，溶解血栓内纤维蛋白，促进梗死部位血供恢复，拯救脑组织缺血性损伤[13-14]。Annexin A2对维持血管形态稳定具有重要作用，有研究[15]表明，Annexin A2可与阿替普酶结合，促使依赖阿替普酶的纤溶酶原活化效率提高约60倍。本研究不良组NIHSS评分、D-二聚体、纤维蛋白原、三酰甘油较高，溶栓后1 d、3 d Annexin A2较低，提示Annexin A2对脑梗死静脉溶栓病情转归有一定影响。NIHSS评分是公认的评估脑梗死脑损伤程度的重要指标[16]。Annexin A2参与溶栓过程中复合S100A10二聚体，以异源四聚体形式分布在内皮细胞表面；其可介导纤溶酶原、组织纤溶酶原激活剂的共域化，加速蛋白裂解，有效提高阿替普酶溶栓效率，抑制血栓形成，故良好组溶栓后Annexin A2较高[17-18]。

VILIP-1是主要表达于小脑高尔基细胞、皮层锥体细胞等脑部神经细胞，具有神经系统特异性，通过调控钙离子稳态维持神经元正常状态[19]。经临床观察，VILIP-1水平在脑组织持续严重缺氧、缺血时大量释放进入外周血，在血液中表现出异常高表达[20]。王丽香等[21]研究表明，不同神经功能缺损程度脑梗死患者VILIP-1比较差异有统计学意义。本研究显示，2组溶栓后1 d、3 d的VILIP-1水平均低于溶栓前。分析VILIP-1参与脑梗死神经功能损伤作用机制：一方面VILIP-1可传导细胞信号，

增强 Tau 蛋白聚集能力，促使微管蛋白失效，进而诱导脑细胞损伤，加重脑组织神经功能毒性衰退；另一方面 VILIP-1 具有细胞黏附活性作用，可激活炎症细胞加重局部炎症反应，加重脑细胞凋亡、脑功能损害；因此溶栓后神经功能损伤得到缓解，VILIP-1 水平随之降低[22－23]。

本研究首次分析脑梗死患者静脉溶栓疗程中 VILIP-1、Annexin A2、sEPCR 动态变化及与病情转归相关性，从分子生物学方面评价脑梗死患者病情转归情况，显示三项指标均参与脑梗死患者神经功能损伤过程，可作为预测溶栓患者病情转归的敏感指标，指导临床决策、调整治疗方案。

综上所述，血清 VILIP-1、Annexin A2、sEPCR 异常表达与脑梗死患者脑损伤程度、溶栓预后有关，溶栓后 3 d 联合检测三项指标可为临床早期预测溶栓患者病情转归提供参考，对临床决策、调整治疗方案具有指导意义。

[参考文献]

[1] 罗剑木，曹奔.DWI-ASPECTS 评分在静脉溶栓治疗急性脑梗死患者预后评估中的价值[J].中南医学科学杂志，2022，50(1)：113－116.

[2] Halbgebauer S，Steinacker P，Riedel D，et al. Visinin-like protein 1 levels in blood and CSF as emerging markers for Alzheimer′s and other neurodegenerative diseases [J]. Alzheimers Res Ther，2022，14(1)：175.

[3] Morgan JE，Gaynor-Metzinger SA，Beck SD，et al. Serum amyloid beta precursor protein，neurofilament light，and visinin-like protein-1 in rugby players：an exploratory study [J]. Sports(Basel)，2022，10(12)：194.

[4] Lim HI，Hajjar KA. Annexin A2 in fibrinolysis，inflammation and fibrosis[J]. Int J Mol Sci，2021，22(13)：6836.

[5] Bochenek ML，Gogiraju R，Grobmann S，et al. EPCR-PAR1 biased signaling regulates perfusion recovery and neovascularization in peripheral ischemia [J]. JCI Insight，2022，7(14)：157701.

[6] 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.

[7] 马艳，寻璐，贾晓静.和肽素与急性缺血性脑卒中预后的相关性[J].中国老年学杂志，2019，34(3)：537－538.

[8] Wang Y，Yu H，Zhao C，et al. Usefulness of soluble endothelial protein C receptor combined with left ventricular global longitudinal strain for predicting slow coronary flow：A case-control study[J]. Cardiol J，2022，29(4)：619－626.

[9] Smadja DM，Chocron R，Rossi E，et al. Autoregulation of pulsatile bioprosthetic total artificial heart is involved in endothelial homeostasis preservation[J]. Thromb Haemost，2020，120(9)：1313－1322.

[10] 王乐，杨增烨，王柳毅.急性脑梗死患者可溶性血管内皮细胞蛋白 C 受体和血管性血友病因子与白介素-6 及病情严重程度的相关性探讨[J].国际神经病学神经外科学杂志，2021，48(2)：126－129.

[11] Woo HG，Song TJ. Cerebral infarction associated with multiple aortic thrombi and a hypercoagulable state [J]. Neurol Sci，2021，42(7)：3031－3033.

[12] Tornyigah B，Blankson SO，Adamou R，et al. Specific combinations of inflammatory，angiogenesis and vascular integrity biomarkers are associated with clinical severity，coma and mortality in beninese children with plasmodium falciparum malaria[J]. Diagnostics(Basel)，2022，12(2)：524.

[13] Wang J，Fang X，Wang D，et al. Effect of intravenous thrombolysis with alteplase on clinical efficacy，inflammatory factors，and neurological function in patients with acute cerebral infarction[J]. Braz J Med Biol Res，2021，54(5)：10000.

[14] Nogueira RC，Lam MY，Llwyd O，et al. Cerebral autoregulation and response to intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. Sci Rep，2020，10(1)：10554.

[15] Shi K，Zou M，Jia DM，et al. tPA mobilizes immune cells that exacerbate hemorrhagic transformation in stroke [J]. Circ Res，2021，128(1)：62－75.

[16] Sykora M，Krebs S，Simader F，et al. Intravenous thrombolysis in stroke with admission NIHSS score 0 or 1 [J]. Int J Stroke，2022，17(1)：109－119.

[17] Bharadwaj A，Kempster E，Waisman DM. The Annexin A2/S100A10 complex：the mutualistic symbiosis of two distinct proteins[J]. Biomolecules，2021，11(12)：1849.

[18] 吴云虹，周辉，陈薇，等.丁苯酞序贯联合静脉溶栓对急性脑梗死患者 sdLDL-C Annexin A2 Hcy 及预后的影响[J].河北医学，2022，28(6)：1020－1024.

[19] 陈圣君，李波，陈国柱，等.血清视锥蛋白样蛋白 1 和 CXC 型趋化因子配体 16 及抗心磷脂抗体水平与急性脑梗死患者病情及预后的关系研究[J].中国全科医学，2021，24(27)：3464－3468，3476.

[20] Liu D，Dong X，Yang R，et al. Visinin-like protein-1 level is associated with short-term functional outcome of acute ischemic stroke：A prospective cohort study [J]. Medicine (Baltimore)，2020，99(9)：e19252.

[21] 王丽香，李强，于振江，等.血清 BDNF、GAL1、VILIP-1 水平与急性缺血性脑卒中病人病情严重程度及预后的关系[J].中西医结合心脑血管病杂志，2021，19(18)：3218－3221.

[22] Hao Y，Liu X，Zhu R. Neurodegeneration and glial activation related csf biomarker as the diagnosis of alzheimer′s disease：a systematic review and an updated meta-analysis [J]. Curr Alzheimer Res，2022，19(1)：32－46.

[23] Morar U，Izquierdo W，Martin H，et al. A study of the longitudinal changes in multiple cerebrospinal fluid and volumetric magnetic resonance imaging biomarkers on converter and non-converter Alzheimer′s disease subjects with consideration for their amyloid beta status [J]. Alzheimers Dement(Amst)，2022，14(1)：12258.

（本文编辑：何祯）