

血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6水平联合检测对急性脑梗死患者溶栓后出血转化的预测价值

马田清, 张三妮

(南阳市第一人民医院神经内三科, 河南南阳 473000)

摘要: **目的** 探讨血清补体C1q肿瘤坏死因子相关蛋白3(CTRP-3)、基质蛋白金属酶-9(MMP-9)、肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF6)水平联合检测对急性脑梗死患者溶栓后出血转化(HT)的预测价值。**方法** 选取南阳市第一人民医院2021年1月~2024年1月收治的107例急性脑梗死患者,依据溶栓后24 h是否发生HT分为HT组(22例)、非HT组(85例)。比较2组入院时血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6水平、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分并分析相关性,分析血清指标联合检测对溶栓后发生HT的预测价值及不同血清水平患者溶栓后发生HT的情况。**结果** 与非HT组相比,HT组血清CTRP-3水平较低,血清MMP-9、TRAF6水平、NIHSS评分较高,差异有统计学意义($P<0.05$);血清CTRP-3水平与NIHSS评分呈负相关,血清MMP-9、TRAF6水平与NIHSS评分呈正相关,差异有统计学意义($P<0.05$);血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6水平联合预测溶栓后HT的曲线下面积(AUC)为0.934,约登指数为0.744,敏感度、特异度分别为90.91%、83.53%,差异有统计学意义($P<0.05$);血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6高水平患者溶栓后发生HT的危险度分别是低水平患者的0.113倍、12.487倍、8.172倍,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6水平与急性脑梗死患者溶栓后HT的发生有关,三者联合检测可为急性脑梗死患者溶栓后HT的临床预测提供参考。

关键词: CTRP-3; MMP-9; TRAF6; 急性脑梗死; 出血转化

中图分类号: R743.3

文献标志码: A

文章编号: 1004-6879(2025)04-0290-05

Predictive Value of Combined Detection of Serum CTRP-3, MMP-9, and TRAF6 Levels for Hemorrhagic Transformation after Thrombolysis in Patients with Acute Cerebral Infarction

MA Tian-qing, ZHANG San-ni

(Department of Neurology III, First People's Hospital of Nanyang City, Nanyang, Henan, 473000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the predictive value of combined detection of serum complement C1q tumor necrosis factor-related protein 3 (CTRP-3), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), and tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) levels for hemorrhagic transformation (HT) after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 107 patients with acute cerebral infarction admitted to the First People's Hospital of Nanyang City from January 2021 to January 2024 were selected. They were divided into the HT group (22 cases) and the non-HT group (85 cases) based on whether HT occurred within 24 hours after thrombolysis. The levels of serum CTRP-3, MMP-9, and TRAF6, as well as the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, were compared between the two groups at admission, and their correlation was analyzed. The predictive value of combined serum indicators detection for HT occurrence after thrombolysis and the incidence of HT in patients with different serum levels after thrombolysis were also analyzed. **Results** Compared with the non-HT group, the HT group had lower serum CTRP-3 levels, higher serum MMP-9, TRAF6 levels, and NIHSS scores, with statistically significant differences ($P<0.05$). Serum CTRP-3 levels were negatively correlated with NIHSS scores, while serum MMP-9 and TRAF6 levels were positively correlated with NIHSS scores, with statistically significant differences ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) for the combined prediction of post-thrombolysis HT using serum CTRP-3, MMP-9, and TRAF6 levels was 0.934, with a Youden's index of 0.744, and sensitivity and specificity of 90.91% and 83.53%, respectively, with statistically significant differences ($P<0.05$). The risk of post-thrombolysis HT in patients

with high levels of serum CTRP-3, MMP-9, and TRAF6 was 0.113 times, 12.487 times, and 8.172 times than that in patients with low levels, respectively, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum CTRP-3, MMP-9, and TRAF6 are associated with the occurrence of HT after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction. Combined detection of these three factors can provide a reference for clinical prediction of HT after thrombolysis in patients with acute cerebral infarction.

Key words: CTRP-3; MMP-9; TRAF6; Acute cerebral infarction; Hemorrhagic transformation

急性脑梗死是常见中老年心血管疾病,具有高致死率、高致残率^[1]。临床治疗首选方案是在规定时间窗内对患者进行溶栓,促进血管再通,缩小梗死面积,但溶栓后有发生出血转化(Hemorrhagic transformation, HT)的风险,导致脑部损伤加剧。HT是病灶及周围区域出现的继发性出血现象,研究显示^[2],溶栓后HT的发生与机体炎症反应有关。补体C1q肿瘤坏死因子相关蛋白3(Complement C1q tumor necrosis factor related protein 3, CTRP-3)是由脂肪组织分泌的蛋白质,在机体内调节能量代谢、炎症反应等方面有重要作用。有研究显示^[3],CTRP-3可用于急性脑梗死后HT的预测。基质蛋白金属酶-9(Matrix protein metalloproteinase-9, MMP-9)参与细胞外基质降解和重塑,会降解脑血管基质成分,损坏血管基底膜,增加血脑屏障通透性,导致脑出血的发生,与急性脑梗死溶栓后HT关系密切^[4]。肿瘤坏死因子受体相关因子(Tumor necrosis factor receptor related factors, TRAF6)表达于多种组织中,可调控细胞分化等功能。研究显示^[5],TRAF6水平与神经炎症反应有关,溶栓后HT患者也存在一定程度的脑损伤,由此推测溶栓后HT患者存在TRAF6水平异常。本研究拟分析血清CTRP-3、TRAF6、MMP-9水平与急性脑梗死患者溶栓后发生HT的相关性及联合检测对溶栓后发生HT的预测价值,旨在为临床预测患者溶栓后发生HT提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南阳市第一人民医院2021年1月~2024年1月107例急性脑梗死患者,依据溶栓后24 h是否发生HT分为HT组、非HT组。其中HT组22例,男16例,女6例,年龄45~71岁,平均(58.09±6.37)岁,梗死面积4~64 cm,平均(33.97±14.65)cm,发病至进行溶栓时间3~6 h,平均(4.52±0.73)h,脑梗死部位为皮层13例,皮层下9例;非HT组85例,男62例,女23例,年龄45~70岁,平均(57.46±6.05)岁,梗死面积4~63 cm,平均(33.26±14.42)cm,发病至进行溶栓时间2~6 h,平均(4.31±0.82)h,脑梗死部位为皮层51

例,皮层下34例。2组一般资料对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)患者均符合《中国急性缺血性卒中诊治指南2023》^[6]中相关标准;(2)经头颅CT、磁共振等影像学确诊;(3)发病至进行溶栓时间 ≤ 4.5 h;(4)首次发病;(5)临床病例资料完整。排除标准:(1)存在心、肝、肾等重要器官功能障碍;(2)存在颅内感染;(3)血液系统功能障碍;(4)存在自身免疫功能障碍;(5)近3周有肠胃、泌尿系统出血;(6)存在内分泌相关慢性疾病;(7)近2周有外科大手术。纳入患者均对本研究知情同意,且本研究经医院伦理委员会批准。

1.3 方法

1.3.1 样本采集 于入院时采集患者静脉外周血4 mL,室温3 000 r·min⁻¹离心15 min,离心半径8 cm,取上层血清于-70℃保存待测。

1.3.2 检测 血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6水平检测采用酶联免疫吸附试验,试剂盒购自美国R&D公司,操作方法严格依照说明书进行。

1.3.3 HT诊断 溶栓后24 h头颅检查显示,梗死灶边缘出现均匀且边界清晰的高密度水肿或点状血,且存在占位效应,梗死灶内发现边缘模糊斑点状高密度影,则诊断为HT,否则诊断为非HT。

1.3.4 治疗 采用注射用阿替普酶(Boehringer Ingelheim Pharma GmbH&Co.KG,国药准字SJ20160055)进行静脉溶栓,总量为0.9 mg·kg⁻¹(最大量 ≤ 90 mg),将总量的10%在1 min内缓慢静脉推注,剩余剂量微量泵推注1 h,该过程中患者出现呕吐、恶心、头痛等症状时需及时停药。治疗24 h后进行头颅影像学复查,非HT组进行抗血小板治疗,HT组依据出血量、出血位置进行外科治疗或保守治疗。

1.3.5 美国国立卫生研究院卒中量表(National institutes of health stroke scale, NIHSS)评估 总分0分~42分,分为意识、凝视、面瘫、上肢肌力、下肢肌力、感觉、共济失调、视

野、失语、构音障碍、忽视症11个方面,分值越高脑损伤越严重。于入院时对患者进行评估。

1.4 观察指标

(1)比较2组血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6水平、NIHSS评分。(2)分析血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6水平与NIHSS评分的相关性。(3)分析血清CTRP-3、TRAF6、MMP-9水平联合检测对急性脑梗死患者溶栓后发生HT的预测价值。(4)分析血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6高水平患者溶栓后发生HT的危险度。

1.5 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件进行分析,计数资料以

$n(\%)$ 表示,行 χ^2 检验,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,行 t 检验,采用Pearson进行相关性分析,以受试者工作特征(Receptor-operated channel,ROC)曲线分析各指标联合检测对急性脑梗死患者溶栓后发生HT的预测价值,以各指标cut-off值为界分析急性脑梗死患者溶栓后发生HT的危险度, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6水平、NIHSS评分比较

与非HT组相比,HT组血清CTRP-3水平较低,血清MMP-9、TRAF6水平、NIHSS评分较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 2组血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6水平、NIHSS评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CTRP-3 (ng·mL ⁻¹)	MMP-9 (μg·L ⁻¹)	TRAF6 (μg·mL ⁻¹)	NIHSS 评分 (分)
HT 组	22	252.32±27.31	184.47±23.42	6.27±1.12	11.47±1.53
非HT 组	85	293.43±29.65	148.45±17.51	5.39±0.94	8.24±1.10
<i>t</i> 值	-	5.886	7.992	3.759	11.267
<i>P</i> 值	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 相关性分析

血清CTRP-3水平与NIHSS评分呈负相关,血清MMP-9、TRAF6水平与NIHSS评分呈正相关,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 相关性分析

项目		CTRP-3	MMP-9	TRAF6
NIHSS 评分	<i>r</i> 值	-0.649	0.673	0.614
	<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 ROC分析

以HT组为阳性样本、非HT组为阴性样本,绘制ROC曲线。结果显示,血清CTRP-3、TRAF6、MMP-9水平联合预测急性脑梗死患者溶栓后发生HT的曲线下面积(Area under the curve,AUC)为0.934,低于各指标水平单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 ROC分析

项目	AUC	95%CI	cut-off 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	<i>P</i> 值
CTRP-3	0.786	0.731~0.846	<289.76 ng·mL ⁻¹	81.82	78.82	0.606	<0.001
MMP-9	0.806	0.752~0.863	>153.27 μg·L ⁻¹	86.36	80.00	0.664	<0.001
TRAF6	0.777	0.723~0.835	>5.54 μg·mL ⁻¹	81.82	76.47	0.583	<0.001
联合检测	0.934	0.896~0.974	-	90.91	83.53	0.744	<0.001

2.4 危险度分析

以血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6水平cut-off值为界,将患者分为高水平与低水平,危险度分析显示,血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6高水平患者溶栓后发生HT的危险度分别是低水平患者的0.113倍、12.487倍、8.172倍,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 危险度分析

项目	<i>n</i>	HT 组 (<i>n</i> =22)	非HT 组 (<i>n</i> =85)	RR	95%CI	<i>P</i> 值
CTRP-3	高水平 71	4	67	0.113	0.097~0.246	<0.001
	低水平 36	18	18			
MMP-9	高水平 36	19	17	12.487	11.387~13.712	<0.001
	低水平 71	3	68			
TRAF6	高水平 38	18	20	8.172	7.281~9.625	<0.001
	低水平 69	4	65			

3 讨论

急性脑梗死溶栓HT发生,脑部组织缺氧缺血严重,导致级联炎症反应发生,加剧脑部组织损伤。有研究显示^[7],神经炎症反应与急性脑梗死溶栓后HT及神经功能预后均有相关,故深入研究溶栓后HT病理相关血清学指标,对预测溶栓后HT发生风险、及早干预患者病情有重要意义。

CTRP-3可降低巨噬细胞等分泌的促炎因子的表达水平,从而减轻动脉粥样硬化病情。本研究结果显示,HT组CTRP-3明显低于非HT组,与周有婷等^[8]研究结果一致。相关研究指出^[9],CTRP-3可降低促炎因子表达水平,减轻动脉粥样硬化程度,改善心脑血管病情。也有研究显示^[10],机体通过激活CTRP-3保护神经元,可减轻脑缺氧、缺血导致的炎症和氧化应激反应。机体内CTRP-3表达下调,会导致溶栓后脑组织抗氧化、抗炎作用减弱,促炎因子表达上调,脑内紊乱程度加剧,增加HT发生风险。

本研究结果显示,HT组血清MMP-9明显高于非HT组,与李明霞等^[11]研究结果一致。急性脑梗死可导致多种炎症因子大量释放,其中MMP-9参与血脑屏障破坏。研究表明^[12],HT发生与血脑屏障破坏有关,故MMP-9表达水平异常升高时,患者溶栓后HT的发生率随之大幅升高。MMP-9在正常脑组织中几乎无表达,患者体内MMP-9可特异性攻击细胞膜相关蛋白,降解脑血管基底膜细胞外基质成分,破坏血管完整性,导致神经组织细胞受损,血浆、红细胞外渗。且当组织损伤时,相关因子促进MMP-9激活,造成其表达上调、活性增加。机体内MMP-9水平升高提示机体脑组织损伤加重,患者溶栓后HT发生率升高。

急性脑梗死造成的脑缺血等均会导致炎症细胞因子聚集,降低谷胱甘肽水平,加剧氧化应激反应。有研究证实^[13],当炎症细胞因子过量聚集时,HT发生率显著升高。本研究结果显示,HT组TRAF6水平与非HT组相比显著升高,与张三妮等^[14]研究结果一致。TRAF6属于转导蛋白,参与多种炎症反应通路,但临床上多数倾向于炎症相关疾病研究,较少有涉及TRAF6与急性脑梗死溶栓后HT关系的研究。急性脑梗死患者均有一定程度的脑损伤情况,脑损伤发生时,患者脑部均存在炎症反应。且翁嘉懿等^[15]研究显示,TRAF6的活化可促进粥样硬化斑块内血管新生,故TRAF6与心脑血管疾病存在紧密联系。由此

推测,急性脑梗死患者脑组织损伤产生的相关物质激活TRAF6,造成脑内炎症反应发生、加剧,同时促进动脉粥样硬化的发展,进一步造成脑血管受损。TRAF6水平过度升高则会导致脑血管受损严重,溶栓后HT发生率升高。

本研究结果还显示,血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6水平均与NIHSS评分有相关性,提示血清指标可评估急性脑梗死溶栓后HT病情。通过绘制ROC曲线发现,三者联合检测价值显著高于各指标单一检测,血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6高水平患者溶栓后发生HT的危险度分别是低水平患者的0.113倍、12.487倍、8.172倍,提示各血清指标与溶栓后发生HT有关。

综上所述,血清CTRP-3、MMP-9、TRAF6水平与急性脑梗死溶栓后发生HT及病情程度关系密切,三者联合可为临床预测急性脑梗死患者溶栓后发生HT提供较高参考价值。

参考文献

- [1] 高倩,王建宇,孟伟建,等. 急性脑梗死患者血清微小RNA-145、程序性细胞死亡因子4 mRNA水平变化及诊断价值研究[J]. 实用心脑血管病杂志,2022,30(2):18-23.
- [2] 杨丹丹,蒋琳芝,李丽燕,等. 系统免疫炎症指数预测老年卒中病人溶栓后出血转化的价值[J]. 实用老年医学,2023,37(8):789-793.
- [3] 钟凯,毛炜,周强. CT灌注成像参数与血清CTRP-3、LDL-C及MMP-9对急性脑梗死后出血转化的评价[J]. 中国医学装备,2023,20(12):62-66.
- [4] 秦霜,戴才文,王根强,等. CT灌注成像联合血清D-D、MMP-9对急性脑梗死患者溶栓后出血转化的预测价值研究[J]. 中国CT和MRI杂志,2023,21(6):24-27.
- [5] 高金勇,陈克尚,梁慧. 神经节苷脂对脑梗死大鼠神经炎症及TLR4/TRAF6/NF- κ B信号通路的影响[J]. 现代医学,2022,50(9):1174-1178.
- [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. 中国急性缺血性卒中诊治指南2023[J]. 中华神经科杂志,2024,57(6):523-559.
- [7] 陈建东,曾萍,林秀孟,等. 急性脑梗死溶栓后24 h血压与出血转化及神经功能预后的相关性研究[J]. 中国实验诊断学,2023,27(12):1398-1403.
- [8] 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

