

血清 HIF-1 α 水平与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后症状性脑出血发生及预后的关联性研究

祁江峡, 李海燕, 刘洋, 陈冬

基金项目: 北京市科学技术委员会重点项目(编号: Z141100006014003)

作者单位: 100091 北京, 中国中医科学院西苑医院脑病科(祁江峡, 刘洋, 陈冬), 介入导管中心(李海燕)

作者简介: 祁江峡, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 神经介入的临床研究。E-mail: fatyqi@163.com

通信作者: 陈冬, 大学本科, 医学学士, 副主任医师, 研究方向: 脑病的中西医结合治疗。E-mail: cdong0624@163.com

[摘要] **目的** 分析血清低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 水平与急性缺血性脑卒中(AIS)患者静脉溶栓后症状性脑出血(sICH)发生及预后的关联性。**方法** 招募2019年1月至2021年2月中国中医科学院西苑医院收治的AIS患者229例, 均在发病4.5 h内接受重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗, 以治疗后36 h发生sICH的情况将其分为sICH组(25例)和非sICH组(204例)。使用改良Rankin量表(mRS)评分评估患者治疗后3个月的功能预后情况。采用夹心式酶联免疫吸附试验法测定血清HIF-1 α 水平。**结果** sICH组患者入院时美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分、空腹血糖(FBG)和HIF-1 α 水平均高于非sICH组, 且合并糖尿病和既往有脑卒中史的人数比例较非sICH组更高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示, 血清HIF-1 α 水平具有预测AIS患者发生sICH的应用价值[AUC(95% CI) = 0.886(0.815 ~ 0.957), $P < 0.001$], 最佳截断值为1.96 ng/ml, 其对应的灵敏度和特异度分别为88.0%、78.4%。Cox回归分析结果显示, 溶栓前血清HIF-1 $\alpha \geq 1.96$ ng/ml是AIS患者发生sICH的危险因素($P < 0.05$)。Spearman秩相关分析结果显示, 血清HIF-1 α 水平与患者治疗后的mRS评分呈正相关($r_s = 0.137$, $P = 0.038$)。经校正年龄、性别、吸烟史、合并症史等混杂因素后, 多元线性逐步回归分析结果显示, 血清HIF-1 α 水平是影响AIS患者治疗后mRS评分的独立因素($t = 2.069$, $\beta = 0.324$, $P = 0.026$)。**结论** 血清HIF-1 α 水平升高与AIS患者rt-PA静脉溶栓后继发sICH风险增加和短期预后不良有关。

[关键词] 急性缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 低氧诱导因子1 α ; 症状性脑出血; 预后

[中图分类号] R 743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)07-0694-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.07.11

A study on the association of serum HIF-1 α level with symptomatic cerebral hemorrhage and prognosis after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke QI Jiang-xia, LI Hai-yan, LIU Yang, et al.
Department of Encephalopathy, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

[Abstract] **Objective** To analyse the association of serum hypoxic inducible factor-1 α (HIF-1 α) level with symptomatic cerebral hemorrhage (sICH) and prognosis after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** Two hundred and twenty-nine AIS patients admitted to Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences from January 2019 to February 2021 were recruited, all of whom received intravenous thrombolytic treatment with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) within 4.5 hours of onset. According to the occurrence of sICH 36 hours after treatment, the patients were divided into sICH group (25 cases) and non-sICH group (204 cases). The modified Rankin Scale (mRS) score was used to assess the patients' functional outcomes 3 months after treatment. The serum HIF-1 α level was determined by sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) scores, fasting blood glucose (FBG) and HIF-1 α level in the sICH group were higher than those in the non-sICH group at admission, and the proportion of the patients with diabetes mellitus and previous history of stroke in the sICH group was higher than that in the non-sICH group, with statistically significant differences between the two groups ($P < 0.05$). The results of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed

that serum HIF-1 α level had application value in predicting the occurrence of sICH in the AIS patients [AUC(95% CI) = 0.886(0.815-0.957), $P < 0.001$], and the optimal cut-off value was 1.96 ng/ml. The corresponding sensitivity and specificity were 88.0% and 78.4%, respectively. The results of Cox regression analysis showed that serum HIF-1 α $\geq$ 1.96 ng/ml before thrombolysis was a risk factor for sICH in the AIS patients ($P < 0.05$). The results of Spearman rank correlation analysis showed that serum HIF-1 α level was positively correlated with mRS scores after treatment for the patients ($r_s = 0.137$, $P = 0.038$). After adjusting the confounding factors such as age, gender, smoking history and history of complications, the results of multiple linear stepwise regression analysis showed that serum HIF-1 α level was an independent factor affecting the mRS scores of the AIS patients after treatment ($t = 2.069$, $\beta = 0.324$, $P = 0.026$). **Conclusion** Elevated serum HIF-1 α level is associated with an increased risk of secondary sICH and poor short-term prognosis after intravenous thrombolysis of rt-PA in AIS patients.

[Key words] Acute ischemic stroke(AIS); Intravenous thrombolysis; Hypoxic inducible factor-1 α (HIF-1 α); Symptomatic cerebral hemorrhage(sICH); Prognosis

脑卒中是全球第二大死亡原因和第三大残疾原因^[1],分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中两种亚型。其中急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke,AIS)是由于脑血管血栓形成导致脑缺血而发生,占脑卒中总发病率的 87%^[2]。重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator,rt-PA)静脉溶栓是目前临床上实现 AIS 患者闭塞血管再通最有效的方法之一。然而,静脉溶栓后的出血转化可增加 AIS 患者的死亡风险,病死率为 8.5%~30.0%,其中 2.1%~9.4% 为症状性脑出血(symptomatic cerebral hemorrhage,sICH)^[3-4]。sICH 与患者较差的功能预后和残疾风险增加有关^[5],因此,识别静脉溶栓治疗后 AIS 患者 sICH 的发生风险具有重要的临床意义。低氧诱导因子-1 α (hypoxic inducible factor-1 α ,HIF-1 α)是体内低氧转录因子,具有重建局部微循环、调控低氧损伤的功能,在脑缺血时能减少脑组织损伤^[6]。有研究发现,HIF-1 α 在蛛网膜下腔后皮质出血后 6 h 内迅速升高并达到峰值,提示 HIF-1 α 可能参与了蛛网膜下腔后皮质出血的早期脑损伤的病理进程^[7]。本研究分析了 AIS 患者静脉注射 rt-PA 治疗前血清 HIF-1 α 水平与治疗后 sICH 发生及预后的关联性,以期临床提供有助于改善 AIS 患者预后的新型生物学标志物。

1 对象与方法

1.1 研究对象 招募 2019 年 1 月至 2021 年 2 月我院收治的 AIS 患者 229 例,均在发病 4.5 h 内接受 rt-PA 治疗。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[8]中关于 AIS 的诊断标准,且经 CT 血管造影(computed tomography angiography,CTA)或磁共振血管造影(magnetic resonance angiography,MRA)证实;(2)年龄 18~85 岁;(3)美国国立卫生研究院脑卒中量表(National Institute of Health Stroke

Scale,NIHSS)评分 ≥ 4 分;(4)脑卒中症状出现时间 > 30 min。排除标准:(1)合并颅内肿瘤、动脉瘤等恶性肿瘤者;(2)合并感染性疾病或处于感染潜伏期者;(3)合并严重的心、肝、肾功能不全者;(4)既往 3 个月内有脑卒中病史,同时伴有明显神经功能缺损症状者;(5)有联合机械取栓术或溶栓治疗史者。本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》进行,获医院医学伦理委员会批准(批号:2019-027),患者或其亲属知情同意。

1.2 rt-PA 治疗方法 患者均接受静脉注射 rt-PA 治疗,剂量为 0.6~0.9 mg/kg(最大剂量为 90 mg)。将 rt-PA 溶于 100 ml 生理盐水中,其中 10% 在最初 1 min 内静脉推注,其余 90% 在随后 1 h 内持续静脉滴注完毕,于神经内科重症监护室(Intensive Care Unit,ICU)进行观察。rt-PA 给药后 24 h 内严禁使用抗血栓药物,包括阿司匹林、氯吡格雷、替罗非班、替格瑞洛、肝素或低分子肝素、华法林等。

1.3 血清 HIF-1 α 水平检测 于治疗前采集患者肘部静脉血 5 ml,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清,-80℃ 保存待检。采用夹心式酶联免疫吸附试验法测定血清 HIF-1 α 水平,试剂盒购自上海西塘生物科技有限公司,实验操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 临床资料收集 (1)一般临床资料,包括年龄、性别、吸烟史、合并病史(高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、心房颤动、既往脑卒中)以及抗血栓或抗凝药物史等。(2)发病至溶栓时间、rt-PA 治疗前血压。(3)入院时实验室指标结果,包括空腹血糖(fasting blood glucose,FBG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein-cholesterol,LDL-C)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein-cholesterol,HDL-C)、甘油三酯(triglyceride,TG)、凝血酶原时间(prothrombin

time,PT)、凝血酶原时间国际标准化比值(international normalized ratio of prothrombin time,PT-INR)、血清肌酐(serum creatinine,SCr)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin,HbA_{1c})。其中FBG、SCr及血脂指标采用日立7060自动分析仪进行检测,试剂盒购自上海瑞番生物科技有限公司;PT、PT-INR等凝血指标采用希森美康CS-5100凝血分析仪及其配套试剂进行检测;HbA_{1c}水平采用普门糖化血红蛋白分析仪H9进行检测,试剂盒购自德国罗氏公司。(4)治疗前NIHSS评分。

1.5 sICH 评判及分组 以rt-PA治疗后36 h内NIHSS评分增加>4分,且在脑部非对比CT扫描中观察到血肿定义为sICH^[9]。本研究将发生sICH的AIS患者纳入sICH组(25例),未发生sICH的AIS患者纳入非sICH组(204例)。

1.6 治疗预后评估 于治疗后3个月使用改良Rankin量表(modified Rankin Scale,mRS)评分评估患者预后,以mRS 0~1分为预后良好,mRS≥2分为预后不良^[10]。

表1 两组临床资料比较[($\bar{x} \pm s$),M(P₂₅,P₇₅),n(%)]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	NIHSS 评分 (分)	吸烟史	发病至溶栓 时间 (min)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
		男	女							
sICH 组	25	15(60.00)	10(40.00)	72.23±9.53	23.58±3.21	16.00(13.00,22.00)	4(16.00)	111.00±38.70	170.96±22.38	93.27±18.23
非 sICH	204	114(55.88)	90(44.12)	67.69±13.20	22.76±2.62	13.00(8.00,18.00)	25(12.25)	106.91±46.74	167.18±27.96	95.93±20.16
Z/t/χ ²	—	0.154		1.666	1.439	3.633	0.282	0.420	0.651	0.629
P	—	0.695		0.097	0.151	0.004	0.595	0.675	0.516	0.530

组别	例数	入院时实验室指标						PT-INR	SCr(mg/dl)	HbA _{1c} (%)
		FBG(mg/dl)	TC(mg/dl)	HDL-C(mg/dl)	LDL-C(mg/dl)	TG(mg/dl)				
sICH 组	25	181.48±79.95	179.13±38.06	47.82±19.81	106.55±27.98	124.00(89.00,175.00)		98.50(55.00,171.00)	1.13±0.50	7.02±1.97
非 sICH	204	148.54±68.16	186.36±41.67	44.32±10.12	119.58±35.37	0.99(0.94,1.06)		0.99(0.95,1.06)	1.05±0.41	6.45±1.37
Z/t/χ ²	—	2.237	0.826	1.432	0.077	0.185		0.989	0.898	1.861
P	—	0.026	0.410	0.154	1.774	0.853		0.323	0.370	0.064

组别	例数	合并症						梗死体积 (mm ³)	rt-PA 剂量 (mg/kg)	HIF-1α 水平 (ng/ml)
		高血压	糖尿病	高脂血症	心房颤动	冠心病	既往脑卒中史			
sICH 组	25	21(84.00)	15(60.00)	8(32.00)	14(56.00)	6(24.00)	22(88.00)	145.28(92.20,213.20)	0.80±0.14	2.84(2.13,4.91)
非 sICH	204	157(76.96)	51(25.00)	76(37.25)	81(39.71)	30(14.71)	22(10.78)	74.79(43.20,109.81)	0.77±0.14	1.38(0.97,1.63)
Z/t/χ ²	—	0.638	13.300	0.265	2.436	1.452	85.541	118.279	1.001	6.296
P	—	0.425	<0.001	0.607	0.119	0.228	<0.001	<0.001	0.313	<0.001

2.2 AIS 患者血清 HIF-1α 水平与临床及病理指标的关联性分析结果 血清 HIF-1α 水平与 AIS 患者 NIHSS 评分、梗死体积存在关联性($P < 0.05$)。见表2。Spearman 秩相关分析结果显示,血清 HIF-1α 水平与 NIHSS 评分($r_s = 0.201, P < 0.001$)和梗死体积($r_s = 0.191, P = 0.001$)呈正相关。

1.7 统计学方法 应用SPSS19.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组t检验。不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)[M(P₂₅,P₇₅)]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数(百分率)[n(%)]表示,组间比较采用χ²检验。相关分析采用Spearman 秩相关法。采用多因素 logistic 回归分析影响 AIS 患者发生 sICH 的因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清 HIF-1α 水平对 AIS 患者发生 sICH 的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 sICH 组患者入院时 NIHSS 评分、FBG 和 HIF-1α 水平均高于非 sICH 组,且合并糖尿病和既往有脑卒中史的人数比例较非 sICH 组更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表2 229 例 AIS 患者血清 HIF-1α 水平与临床及病理指标的关联性分析结果[M(P₂₅,P₇₅)]

临床病理指标	例数	HIF-1α 水平 (ng/ml)	Z	P
性别			0.794	0.427
男	129	1.48(0.90,2.05)		
女	100	1.52(1.09,2.07)		

续表 2

临床病理指标	例数	HIF-1α 水平 (ng/ml)	Z	P
年龄(岁)			1.593	0.111
<65	68	1.42(0.88,2.04)		
≥65	161	1.56(0.99,2.07)		
体质量指数(kg/m ²)			1.198	0.231
≤24.9	139	1.55(0.91,2.12)		
>24.9	90	1.61(1.14,2.21)		
NIHSS 评分(分)			2.204	0.028
<15	118	1.40(0.91,1.87)		
≥15	111	1.62(1.00,2.20)		
吸烟史			0.226	0.821
无	200	1.62(1.07,2.13)		
有	29	1.64(0.93,2.18)		
发病至溶栓时间(min)			0.584	0.559
<107(中位值)	117	1.46(0.96,1.91)		
≥107(中位值)	112	1.48(0.94,2.15)		
收缩压(mmHg)			0.919	0.358
<140	36	1.42(0.91,2.09)		
≥140	193	1.54(0.97,2.04)		
舒张压(mmHg)			0.380	0.704
<90	48	1.54(0.99,2.05)		
≥90	181	1.60(1.08,2.04)		
入院时实验室指标				
FBG(mg/dl)			0.259	0.796
≤108.0	53	1.47(0.89,2.14)		
>108.0	176	1.52(0.98,2.02)		
TC(mg/dl)			0.789	0.430
≤200	123	1.61(1.13,2.15)		
>200	106	1.54(0.93,2.06)		
HDL-C(mg/dl)			0.285	0.776
≤40	56	1.57(0.94,2.28)		
>40	173	1.58(1.16,2.03)		
LDL-C(mg/dl)			0.290	0.772
≤105	66	1.56(0.95,2.14)		
>105	163	1.63(1.08,2.09)		
TG(mg/dl)			0.493	0.622
≤150	133	1.55(1.03,2.08)		
>150	96	1.66(0.99,2.15)		
SCr(mg/dl)			0.654	0.513
≤1.20	72	1.70(1.25,2.21)		
>1.20	157	1.56(0.97,2.14)		
HbA _{1c} (%)			1.349	0.177
≤6.0	64	1.60(0.99,2.02)		
>6.0	165	1.87(1.39,2.43)		
合并症				
高血压			0.954	0.340
无	51	1.45(0.91,1.85)		
有	178	1.52(0.95,2.08)		
糖尿病			1.589	0.112
无	163	1.46(0.91,1.97)		
有	66	1.52(1.10,1.93)		
高脂血症			0.035	0.972
无	145	1.55(0.93,2.09)		
有	84	1.47(0.95,1.96)		
心房颤动			0.004	0.997
无	134	1.47(0.92,2.08)		
有	95	1.54(0.97,2.00)		
冠心病			1.768	0.077
无	193	1.55(0.98,2.07)		
有	36	1.65(1.28,2.15)		
既往脑卒中央			0.849	0.396
无	185	1.47(0.93,2.06)		
有	44	1.62(0.98,2.09)		
梗死体积(mm ³)			2.264	0.024
<147.81(中位值)	113	1.55(0.98,2.07)		
≥147.81(中位值)	116	1.85(1.28,3.35)		

2.3 血清 HIF-1α 水平对 AIS 患者发生 sICH 的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 HIF-1α 水平具有预测 AIS 患者发生 sICH 的应用价值[AUC(95% CI) = 0.886(0.815 ~ 0.957), $P < 0.001$],最佳截断值为 1.96 ng/ml,其对应的灵敏度和特异度分别为 88.0%、78.4%。见图 1。

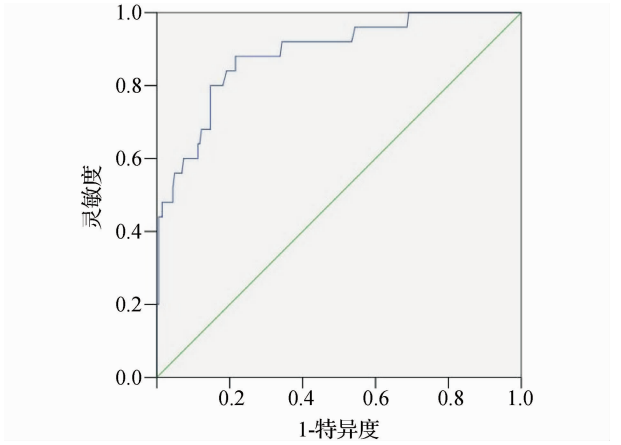


图 1 血清 HIF-1α 水平预测 AIS 患者发生 sICH 的 ROC 曲线图

2.4 溶栓前血清 HIF-1α 水平与 sICH 发生风险的 Cox 回归分析结果 根据 ROC 曲线分析得到的最佳截断值将 AIS 患者分为血清 HIF-1α 低水平组(<1.96 ng/ml, $n = 163$)和血清 HIF-1α 高水平组(≥1.96 ng/ml, $n = 66$)。以 sICH 发生情况为因变量进行单因素及多因素 Cox 回归分析,结果显示,溶栓前血清 HIF-1α ≥ 1.96 ng/ml 是 AIS 患者发生 sICH 的危险因素($P < 0.05$)。见表 3。多变量调整样条回归分析结果显示,sICH 风险与溶栓前血清 HIF-1α 水平呈正线性剂量-反应关系(线性 $P = 0.025$,非线性 $P = 0.828$)。见图 2。

表 3 溶栓前血清 HIF-1α 水平与 sICH 发生风险的 Cox 回归分析结果

组 别	模型 1	
	OR(95% CI)	P
血清 HIF-1α 低水平组	1.000	—
血清 HIF-1α 高水平组	26.667(7.628 ~ 93.222)	<0.001
组 别	模型 2	
	OR(95% CI)	P
血清 HIF-1α 低水平组	1.000	—
血清 HIF-1α 高水平组	36.917(8.859 ~ 153.834)	<0.001
组 别	模型 3	
	OR(95% CI)	P
血清 HIF-1α 低水平组	1.000	—
血清 HIF-1α 高水平组	71.184(13.130 ~ 385.922)	<0.001

注:模型 1:只纳入血清 HIF-1α 分组;模型 2:在模型 1 基础上校正年龄、性别、体质量指数、吸烟史、发病至溶栓时间、合并症史;模型 3:在模型 2 的基础上进一步校正 NIHSS 评分、血压、实验室指标、梗死体积、rt-PA 剂量

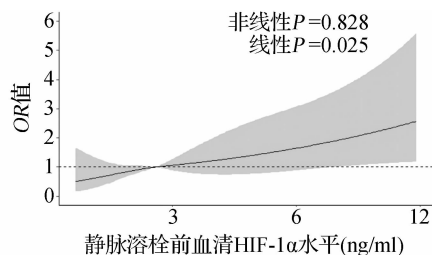


图2 多变量调整样条回归分析结果图

2.5 血清 HIF-1 α 水平与 AIS 患者 rt-PA 治疗预后的关联性分析结果 经 rt-PA 治疗,预后良好者 68 例 (29.69%),预后不良者 161 例 (70.31%)。预后良好 AIS 患者的血清 HIF-1 α 水平显著低于预后不良者 [1.26 (0.91, 1.85) ng/ml vs 1.63 (1.26, 2.21); $Z = -2.382, P = 0.017$]。Spearman 秩相关分析结果显示,血清 HIF-1 α 水平与患者治疗后的 mRS 评分呈正相关 ($r_s = 0.137, P = 0.038$)。经校正年龄、性别、吸烟史、合并症等混杂因素后,多元线性逐步回归分析结果显示,血清 HIF-1 α 水平是影响 AIS 患者治疗后 mRS 评分的独立因素 ($t = 2.069, \beta = 0.324, P = 0.026$)。

3 讨论

3.1 脑卒中通常表现为突发的急性神经症状,入院后及时恢复正常血流是决定脑卒中患者预后的关键因素^[11]。临床救治措施以尽快提供静脉溶栓治疗为主,虽然血管内治疗的应用前景广阔,但 rt-PA 静脉溶栓仍是发病 4.5 h 内 AIS 患者的首选及基础治疗方法,可降低病死率,改善预后。然而,溶栓后由于缺血进展、出血转化或脑水肿,约 10% 的患者可出现早期神经系统恶化,加之 rt-PA 静脉给药增加了 sICH 的风险,导致高病死率和较差的功能结局^[12-13]。静脉内 rt-PA 通过将纤溶酶原转化为纤溶酶,进而将纤维蛋白降解为纤维蛋白分裂产物来产生局部溶栓作用。据报道,静脉给予 rt-PA 可能会导致凝血障碍、血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 破坏,从而诱发 sICH^[14]。

3.2 本研究纳入了 229 例 AIS 患者,根据 rt-PA 治疗后 36 h 内的 NIHSS 评分和 CT 扫描结果,共确诊 25 例患者发生 sICH,通过比较分析后发现,sICH 组患者入院时 NIHSS 评分、FBG 和 HIF-1 α 水平均较高,提示 HIF-1 α 水平可能作为预测 sICH 发生的生物标志物。HIF-1 α 是核转录因子之一,其参与缺氧因子表达的调控。作为转录因子,HIF-1 α 可以激活多种靶基因的转录和翻译,提升组织细胞对缺血、缺氧的适应能力^[15]。有研究发现,HIF-1 α 在急性缺血性脑卒中后 1 h 升高,可作为脑缺血性神经元损伤严重程度和恢复的标志物;另一方面,抑制 HIF-1 α 可减少 AIS 诱导

的 BBB 损伤,并且在体外和体内激活 HIF-1 α 的药物或分子被证明在小鼠脑缺血模型中具有神经保护作用^[16-17]。为了明确 HIF-1 α 在 sICH 中的作用,本研究发现 NIHSS 评分及梗死体积较大的患者血清 HIF-1 α 水平显著升高,进一步的 Spearman 秩相关分析结果显示,血清 HIF-1 α 水平与 AIS 患者基线 NIHSS 评分及梗死体积呈正相关性,提示血清 HIF-1 α 表达与 NIHSS 评分、梗死体积的进展密切相关,且高血清 HIF-1 α 水平的 AIS 患者在静脉溶栓后更容易发生 sICH,这与既往研究结论相符^[18]。ROC 曲线分析结果提示血清 HIF-1 α 水平对 AIS 患者发生 sICH 具有较好的预测价值。分析原因认为,因血肿占位效应影响以及脑血管自动调节功能异常,使血肿周边脑组织发生缺氧、缺血,刺激 HIF-1 α 合成增加,进而加速神经功能的损伤并增加梗死灶面积^[19]。因此,HIF-1 α 不仅与 sICH 发生有关,也与患者不良预后风险相关,这在本研究中得到验证。

3.3 HIF-1 α 可通过调节创伤性脑损伤后肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体诱饵受体 1 的表达来介导肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体诱导的神经元凋亡^[20]。然而,He 等^[21]的研究发现,HIF-1 α 在参与细胞对急性脑损伤的反应中具有“双刃剑”效应。HIF-1 α 介导参与神经发生、血管生成、细胞增殖、红细胞生成和细胞代谢等多种相关基因的表达,还参与细胞死亡、适应性反应和细胞再生,增加其对缺血性应激的适应性,从而显示出神经保护作用。然而,HIF-1 α 在脑缺血性损伤中也具有伤害作用,包括参与严重的炎症反应、增强细胞凋亡以及 AIS 后 BBB 损伤等,这提示 HIF-1 α 可能是神经炎症介质,从而影响 BBB 的通透性^[21]。Cai 等^[22]的研究显示,血清 HIF-1 α 水平与脑内出血患者严重程度及不良预后相关,且认为血清 HIF-1 α 水平与脑损伤严重程度之间的关联性可能不依赖于 HIF-1 α 的功能。Amalia 等^[17]证实了 HIF-1 α 水平与缺血性病变严重程度相关,可用于预测 AIS 患者的临床结局,HIF-1 α 水平越高,患者结局越差。本研究发现,血清 HIF-1 α 水平与患者治疗后 mRS 评分呈正相关,且预后良好 AIS 患者的血清 HIF-1 α 水平更低,并通过校正混杂因素进一步明确了较高血清 HIF-1 α 水平与 AIS 患者不良预后有关。

综上所述,rt-PA 静脉溶栓前血清 HIF-1 α 水平升高是 AIS 患者继发 sICH 的危险因素,且高血清 HIF-1 α 水平也预示 AIS 患者短期预后不良。但是,脑缺血后 HIF-1 α 水平可能依赖于缺血持续时间,后续研究可进一步动态监测血清 HIF-1 α 水平在 AIS

及 sICH 疾病进程中的变化。

参考文献

- [1] Feigin VL, Norrving B, Mensah GA. Global burden of stroke[J]. *Circ Res*, 2017,120(3):439–448.
- [2] Qiu YM, Zhang CL, Chen AQ, et al. Immune cells in the BBB disruption after acute ischemic stroke: targets for immune therapy? [J]. *Front Immunol*, 2021,12:678744.
- [3] 蒋陈晓,全瀚文,王 军,等. 急性缺血性脑卒中阿替普酶静脉溶栓后症状性脑出血的临床分析[J]. *实用药物与临床*,2018,21(6):641–646.
- [4] Zitek T, Ataya R, Brea I. Using tenecteplase for acute ischemic stroke: what is the hold up? [J]. *West J Emerg Med*, 2020,21(2):199–202.
- [5] Lin X, Cao Y, Yan J, et al. Risk factors for early intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis with alteplase[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2020,27(11):1176–1182.
- [6] 宋 军,马艳红,崔 颖. 血清 HIF-1 α /GFAP 表达与脑卒中后继发性癫痫的相关性[J]. *脑与神经疾病杂志*,2022,30(3):164–167.
- [7] 胡 强,吴 骋,陈敬寅,等. 蛛网膜下腔出血大鼠早期大脑皮层低氧诱导因子-1 α 表达与细胞凋亡相关性研究[J]. *浙江大学学报(医学版)*,2014,43(1):58–65.
- [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 2014[J]. *中华神经科杂志*,2015,48(4):246–257.
- [9] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators[J]. *Lancet*, 1998,352(9136):1245–1251.
- [10] Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin Scale in acute stroke trials[J]. *Stroke*, 1999,30(8):1538–1541.
- [11] Comertpay E, Vural S, Eroğlu O, et al. The diagnostic value of sTWEAK in acute ischemic stroke[J]. *Balkan Med J*, 2020,37(6):336–340.
- [12] 吕米娟,余 静. 综合护理干预对急性缺血性脑卒中患者就诊时间及静脉溶栓用药时间的影响研究[J]. *贵州医药*,2022,46(2):326–327.
- [13] Tanaka K, Matsumoto S, Furuta K, et al. Modified diffusion-weighted

imaging-Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score including deep white matter lesions predicts symptomatic intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2020,50(1):174–180.

- [14] Wang Y, Zhang J, Cao Z, et al. Association between the change of coagulation parameters and clinical prognosis in acute ischemic stroke patients after intravenous thrombolysis with rt-PA[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2021,27:10760296211039285.
- [15] 牛蕾蕾,李红玲,陈玉燕,等. 不同时间窗高压氧治疗对脑出血大鼠出血灶周围 HIF-1 α 表达的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*,2019,41(11):871–873.
- [16] Wang Y, Shen Y, Yu X, et al. Role of NADPH oxidase-induced hypoxia-induced factor-1 α increase in blood-brain barrier disruption after 2-hour focal ischemic stroke in rat[J]. *Neural Plast*, 2021,2021:9928232.
- [17] Amalia L, Sadeli HA, Parwati I, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α in acute ischemic stroke: neuroprotection for better clinical outcome [J]. *Heliyon*, 2020,6(6):e04286.
- [18] Lee C, Na JU, Lee JH, et al. Characteristics of blood tests in patients with acute cerebral infarction who developed symptomatic intracranial hemorrhage after intravenous administration of recombinant tissue plasminogen activator[J]. *Clin Exp Emerg Med*, 2019,6(2):160–168.
- [19] 毕红东,江思瑜,李宝群,等. 补阳还五汤对脑出血大鼠脑组织 HIF-1 α /SDF-1/CXCR-4 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*,2021,41(17):3755–3758.
- [20] Fang Y, Lu J, Wang X, et al. HIF-1 α mediates TRAIL-induced neuronal apoptosis via regulating DcR1 expression following traumatic brain injury[J]. *Front Cell Neurosci*, 2020,14:192.
- [21] He Q, Ma Y, Liu J, et al. Biological functions and regulatory mechanisms of hypoxia-inducible factor-1 α in ischemic stroke[J]. *Front Immunol*, 2021,12:801985.
- [22] Cai Y, Zhuang YK, Wu XY, et al. Serum hypoxia-inducible factor 1 α levels correlate with outcomes after intracerebral hemorrhage [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2021,17:717–726.

[收稿日期 2023–02–08][本文编辑 余 军 吕文娟]

本文引用格式

祁江峡,李海燕,刘 洋,等. 血清 HIF-1 α 水平与急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后症状性脑出血及预后的关联性研究[J]. *中国临床新医学*,2023,16(7):694–699.