



电子、语音版

· 论 著 ·

脑梗死急性期血清中二肽基肽酶-3和胱天蛋白酶-9 表达水平与患者颈动脉粥样硬化的相关性

贺晓燕, 范娇娇, 李娟, 孔咏梅

邢台市中心医院(邢台医学院附属医院)神经内科四病区, 河北 邢台 054000

摘要:目的 探讨脑梗死急性期血清中二肽基肽酶-3(DPP3)和胱天蛋白酶-9(caspase-9)表达水平与患者颈动脉粥样硬化的相关性。方法 该研究为前瞻性研究。研究对象为2023年1月至2024年11月在邢台市中心医院进行治疗的脑梗死急性期患者212例(研究组),另选取同期进行健康体检的志愿者212例作为对照组。比较研究组与对照组、不同脑梗死组、不同颈动脉硬化组之间的DPP3和caspase-9表达水平之间的差异。采用线性相关分析和斯皮尔曼等级相关分析对DPP3和caspase-9与炎症指标、颈动脉硬化严重程度、梗死严重程度之间的相关性进行分析。采用多因素Logistic回归分析探讨造成患者重度脑梗死以及不稳定性斑块的危险因素,并检测DPP3和caspase-9的诊断效能。结果 研究组与对照组、不同脑梗死组、不同颈动脉硬化组间DPP3、caspase-9、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)以及白细胞介素-6(IL-6)的比较,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。相关性分析结果显示,DPP3和caspase-9与TNF- α 、CRP、IL-6、颈动脉硬化严重程度、脑梗死严重程度均呈正相关。多因素Logistic回归分析结果显示,DPP3、caspase-9、TNF- α 、CRP以及IL-6均是造成患者重度脑梗死的危险因素。DPP3和caspase-9联合检测对于重度脑梗死以及不稳定性斑块的灵敏度高于单独诊断。结论 脑梗死急性期血清中DPP3和caspase-9表达水平与患者颈动脉粥样硬化有相关性,可以作为临床诊断的重要指标。

关键词:脑梗死;二肽基肽酶-3;胱天蛋白酶-9;颈动脉粥样硬化

中图分类号:R743.33

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.06.003

Correlation of the expression levels of dipeptidyl peptidase-3 and caspase-9 in serum during the acute stage of cerebral infarction with carotid atherosclerosis in patients

HE Xiaoyan, FAN Jiaojiao, LI Juan, KONG Yongmei

Ward 4 of Department of Neurology, Xingtai Central Hospital (Affiliated Hospital of Xingtai Medical College), Xingtai, Hebei 054000, China

Corresponding author: KONG Yongmei, Email: xtsykym@126.com

Abstract: Objective To investigate the correlation of the expression levels of dipeptidyl peptidase-3 (DPP3) and caspase-9 in serum during the acute stage of cerebral infarction with the severity of carotid atherosclerosis in patients.

Methods In this prospective study, 212 patients in the acute stage of cerebral infarction who were treated in Xingtai Central Hospital from January 2023 to November 2024 were enrolled as study group, and 212 volunteers who underwent physical examination during the same period of time were enrolled as control group. The expression levels of DPP3 and caspase-9 were compared between the study group and the control group, between the groups with different severities of cerebral infarction, and between the groups with different severities of carotid atherosclerosis. The linear correlation analysis and the Spearman rank correlation analysis were used to investigate the correlation of DPP3 and caspase-9 with inflammatory markers, the severity of carotid atherosclerosis, and the severity of infarction. The risk factors for severe

基金项目:邢台市重点研发计划项目(2023ZC087)

收稿日期:2025-05-25;修回日期:2025-12-05

作者简介:贺晓燕(1984—),女,学士,主管护师,主要从事脑血管病的研究。Email: hexy2393@126.com。

通信作者:孔咏梅(1975—),女,硕士,主任医师,科主任,主要从事脑血管病的基础与临床研究。Email: xtsykym@126.com。

cerebral infarction and unstable carotid plaque were identified by the multivariate Logistic regression analysis, and the diagnostic performance of DPP3 and caspase-9 was assessed. **Results** There were significant differences in DPP3, caspase-9, tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6) between the study group and the control group, between the groups with different severities of cerebral infarction, and between the groups with different severities of carotid atherosclerosis ($P<0.05$). The correlation analysis showed that DPP3 and caspase-9 were positively correlated with TNF- α , CRP, IL-6, and the severity of carotid atherosclerosis and cerebral infarction. The multivariate Logistic regression analysis showed that DPP3, caspase-9, TNF- α , CRP, and IL-6 were risk factors for severe cerebral infarction. Combined measurement of DPP3 and caspase-9 showed a higher sensitivity than DPP3 or caspase-9 used alone in identifying severe cerebral infarction and unstable carotid plaque. **Conclusions** The expression levels of DPP3 and caspase-9 in serum during the acute stage of cerebral infarction are significantly correlated with carotid atherosclerosis in patients and can thus be used as important indexes for clinical diagnosis.

Keywords: cerebral infarction; dipeptidyl peptidase-3; caspase-9; carotid atherosclerosis

脑梗死是神经内科常见的急危重症,具有发病率高、致残率高、病死率高等特点,对人类健康造成严重威胁。而颈动脉粥样硬化是脑梗死的重要危险因素之一,其形成的斑块脱落可导致脑动脉栓塞,引发脑梗死^[1]。研究发现,脑梗死急性期血清中一些生物标志物表达水平的变化与颈动脉粥样硬化密切相关,其中二肽基肽酶-3(dipeptidyl peptidase 3, DPP3)是一种与血管紧张素Ⅱ降解相关的蛋白酶,在急性冠状动脉综合征中与心源性休克和死亡风险相关^[2]。在急性脑梗死中,患者血清中DPP3蛋白表达水平明显上调。人胱天蛋白酶-9(caspase-9)是细胞凋亡过程中的重要蛋白酶,在脑缺血条件下,其活性增加会导致高度分化的细胞丢失,进而引起功能下降和再生能力减弱。在实验性创伤性脑损伤后急性时间点,激活的胱天蛋白酶-3(caspase-3)在神经元中上调更为显著,且在脑缺血动物模型的Iba1阳性小胶质细胞以及人类缺血性卒中的CD68阳性小胶质细胞/巨噬细胞中检测到裂解的caspase-8和caspase-3表达^[3-4]。caspase-9的激活可导致下游效应的断裂和激活,从而促进细胞凋亡,引发脑组织丢失,抑制这一通路为治疗创伤性脑损伤的合适策略^[5]。颈动脉粥样硬化是脑梗死的重要因素之一,而炎症反应参与了颈动脉粥样硬化的形成过程。血清中C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)与急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化相关^[6]。而DPP3和caspase-9的异常表达与炎症反应有关。DPP3高表达扰乱外周血压调节,损害左心室功能,进而影响脑部血流灌注,促进颈动脉粥样硬化的发展^[7]。caspase-9的过度表达诱导了细胞凋亡,导致血管内皮细胞损伤,血管内皮细胞损伤是动脉粥样硬化发生的早期关键环节,进而影响颈动脉的结构和功能,增加发生脑梗死的风险。本研究主要通过对比脑梗死急性期血清中DPP3和caspase-9表达水平与患者颈

动脉粥样硬化的相关性分析,以期对临床脑梗死的早期诊断、治疗及预后判断提供新的思路和依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为前瞻性研究。研究对象为2023年1月至2024年11月邢台市中心医院治疗的脑梗死急性期患者212例(研究组)。其中,男性102例,女性110例;年龄62~75岁,平均(69.12±1.11)岁,体重指数平均(24.56±2.63)kg/m²,发病到入院时间平均(2.59±0.56)h。另选取同期进行健康体检的志愿者212名作为对照组。

患者纳入标准:①所有患者均符合脑梗死诊断标准^[8];②所有患者均为首次发病;③所有患者均经影像学诊断。

患者排除标准:①既往合并脑血管手术史;②既往有重大手术史;③合并恶性肿瘤;④合并免疫性疾病;⑤甲状腺功能异常;⑥合并其他重要器官功能异常;⑦既往参与其他研究项目。

依据牛津郡社区卒中项目分型标准^[9]进行脑梗死程度的分类。如果梗死灶直径在15 mm以下为轻度脑梗死,直径在16~40 mm为中度脑梗死,直径在40 mm以上为重度脑梗死。本研究中,轻度脑梗死患者55例,中度脑梗死患者145例,重度脑梗死患者12例。

依据美国心脏病学会MRI改良分型^[10],颈动脉内膜粗糙患者75例,稳定性斑块患者120例,不稳定性斑块患者17例。

本研究已经获得邢台市中心医院医学伦理委员会的批准(批准号:2023-KY-50)。所有研究对象均签署知情同意书。

两组患者的一般资料之间的差异不具有统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 研究组与对照组的一般资料比较

项目	研究组(n=212)	对照组(n=212)	χ^2/t 值	P值
性别				
男[n(%)]	102(48.11)	95(44.81)	0.465	0.496
女[n(%)]	110(51.89)	117(55.19)		
年龄/岁;($\bar{x}\pm s$)	69.12 \pm 1.11	69.15 \pm 1.22	0.265	0.791
体重指数/(kg/m ²);($\bar{x}\pm s$)	24.56 \pm 2.63	24.76 \pm 1.28	0.996	0.320
高血压				
是[n(%)]	98(46.23)	91(42.92)	0.468	0.494
否[n(%)]	114(53.77)	121(57.08)		
糖尿病				
是[n(%)]	85(40.09)	78(36.79)	0.488	0.485
否[n(%)]	127(59.91)	134(63.21)		
高脂血症				
是[n(%)]	75(35.38)	69(32.55)	0.379	0.538
否[n(%)]	137(64.62)	143(67.45)		

1.2 研究方法

所有患者入组后,对所有研究对象进行空腹静脉采血5 mL,15 000 r/min离心15 min,离心半径为15 cm,取上清液。采用酶联免疫法对患者的DPP3和caspase-9、CRP、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor - α , TNF- α)、白细胞介素-6(Interleukin - 6, IL-6)表达水平进行检测。检测试剂均来自上海罗氏试剂有限公司,试剂批号分别为20221223和20221225。

1.3 观察指标

研究组与对照组、不同脑梗死组、不同颈动脉硬化组的DPP3和caspase-9表达水平。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0软件进行数据分析。计量资料的分布情况采用Kolmogorov-Smirnov检验,符合正态分布的计量资料均以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2组间比较采用独立样

本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用LSD- t 检验。计数资料以例数和百分率[n(%)]表示,组间比较采用卡方检验。采用多因素Logistic回归分析进行影响因素分析。采用线性相关分析和斯皮尔曼等级相关分析对DPP3和caspase-9与炎症指标、颈动脉硬化严重程度、梗死严重程度之间的相关性进行分析。采用受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under the curve, AUC)分析单独诊断与联合诊断的差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同脑梗死组、不同颈动脉硬化组的一般资料比较

不同脑梗死组、不同颈动脉硬化组患者的性别、慢性病情、年龄、体重指数以及发病到入院时间之间的差异不具有统计学意义($P>0.05$),见表2和表3。

表2 不同脑梗死组的一般资料比较

项目	轻度脑梗死组(n=55)	中度脑梗死组(n=145)	重度脑梗死组(n=12)	χ^2/F 值	P值
性别					
男[n(%)]	30(54.55)	66(45.52)	6(50.00)	1.320	0.517
女[n(%)]	25(45.45)	79(54.48)	6(50.00)		
年龄/岁;($\bar{x}\pm s$)	69.23 \pm 1.85	69.16 \pm 1.71	68.13 \pm 1.78	0.336	0.632
体重指数/(kg/m ²);($\bar{x}\pm s$)	24.55 \pm 1.46	24.66 \pm 1.73	23.40 \pm 1.68	0.026	0.635
高血压					
是[n(%)]	31(56.36)	63(43.45)	4(33.33)	3.526	0.172
否[n(%)]	24(43.64)	82(56.55)	8(66.67)		
糖尿病					
是[n(%)]	21(38.18)	58(40.00)	6(50.00)	0.575	0.750
否[n(%)]	34(61.82)	87(60.00)	6(50.00)		
高脂血症					
是[n(%)]	16(29.09)	55(37.93)	4(33.33)	1.386	0.500
否[n(%)]	39(70.91)	90(62.07)	8(66.67)		
发病到入院时间/h;($\bar{x}\pm s$)	2.55 \pm 1.91	2.63 \pm 1.84	2.29 \pm 1.67	0.552	0.412

表3 不同颈动脉硬化组患者的一般资料比较

项目	内膜粗糙组(n=75)	稳定性斑块组(n=120)	不稳定性斑块组(n=17)	χ^2/F 值	P值
性别					
男[n(%)]	30(40.00)	60(50.00)	12(70.59)	5.588	0.061
女[n(%)]	45(60.00)	60(50.00)	5(29.41)		
年龄/岁;($\bar{x}\pm s$)	69.33±1.87	68.99±1.96	69.11±1.75	0.412	0.552
体重指数/(kg/m ²);($\bar{x}\pm s$)	24.51±1.48	24.57±1.52	24.71±1.53	0.552	0.412
高血压					
是[n(%)]	32(42.67)	55(45.83)	11(64.71)	2.725	0.256
否[n(%)]	43(57.33)	65(54.17)	6(35.29)		
糖尿病					
是[n(%)]	22(29.33)	55(45.83)	8(47.06)	5.605	0.061
否[n(%)]	53(70.67)	65(54.17)	9(52.94)		
高脂血症					
是[n(%)]	20(26.67)	50(41.67)	5(29.41)	4.830	0.089
否[n(%)]	55(73.33)	70(58.33)	12(70.59)		
发病到入院时间/h;($\bar{x}\pm s$)	2.56±0.70	2.62±0.67	2.52±0.49	0.632	0.362

2.2 研究组与对照组 DPP3、caspase-9 及炎症因子表达水平比较 对照组(P<0.05),见表4。

研究组的 DPP3、caspase-9、TNF- α 、CRP 和 IL-6 高于

表4 研究组与对照组 DPP3、caspase-9 及炎症因子表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	DPP3(mg/L)	caspase-9(ng/mL)	TNF- α (ng/L)	CRP(ng/L)	IL-6(ng/L)
研究组	212	5.66±1.22	41.71±1.17	27.78±1.39	11.10±1.33	158.68±11.37
对照组	212	3.41±0.89	22.68±1.35	7.12±0.27	2.11±0.23	97.13±10.34
t值		21.694	155.102	212.442	96.979	58.313
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:DPP3=二肽基肽酶-3;caspase-9=胱天蛋白酶-9;TNF- α =肿瘤坏死因子 α ;CRP=C反应蛋白;IL-6=白细胞介素-6。

2.3 不同脑梗死组 DPP3、caspase-9 及炎症因子表达水平比较 和 IL-6 之间的差异具有统计学意义(P<0.05)。两两比较结果显示,随着梗死严重程度的升高,患者的 DPP3、

不同脑梗死组患者的 DPP3、caspase-9、TNF- α 、CRP caspase-9、TNF- α 、CRP 和 IL-6 升高。见表5。

表5 不同脑梗死组 DPP3、caspase-9 及炎症因子表达水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	DPP3(mg/L)	caspase-9(ng/mL)	TNF- α (ng/L)	CRP(ng/L)	IL-6(ng/L)
轻度脑梗死组	55	5.01±1.75	40.02±1.93	26.56±1.69	10.23±1.7	155.23±1.56
中度脑梗死组	145	5.65±1.56 ^a	41.81±1.85 ^a	27.71±1.98 ^a	11.33±1.75 ^a	159.12±1.85 ^a
重度脑梗死组	12	8.76±1.52 ^{a,b}	48.2±1.71 ^{a,b}	34.22±1.62 ^{a,b}	12.31±1.63 ^{a,b}	169.17±1.51 ^{a,b}
F值		14.729	15.232	19.085	16.261	15.966
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:DPP3=二肽基肽酶-3;caspase-9=胱天蛋白酶-9;TNF- α =肿瘤坏死因子 α ;CRP=C反应蛋白;IL-6=白细胞介素-6。a为与轻度脑梗死组比较,P<0.001;b为与中度脑梗死组比较,P<0.001。

2.4 不同颈动脉硬化组 DPP3、caspase-9 及炎症因子表达水平比较 DPP3、caspase-9、TNF- α 、CRP 和 IL-6 升高。见表6。

不同颈动脉硬化组患者的 DPP3、caspase-9、TNF- α 、CRP 和 IL-6 之间的差异具有统计学意义(P<0.05)。两两比较结果显示,随着颈动脉硬化程度的加重,患者的

2.5 相关性分析

相关分析结果显示,DPP3、caspase-9 与 TNF- α 、CRP、IL-6、颈动脉严重程度、脑梗死严重程度均呈正相关,见表7。

表6 不同颈动脉硬化组 DPP3、caspase-9 及炎症因子表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	DPP3(mg/L)	caspase-9(ng/mL)	TNF- α (ng/L)	CRP(ng/L)	IL-6(ng/L)
内膜粗糙组	75	5.11 \pm 1.83	40.11 \pm 1.45	26.44 \pm 1.79	10.13 \pm 1.77	155.33 \pm 1.52
稳定性斑块组	120	5.62 \pm 1.72 ^a	41.96 \pm 1.46 ^a	27.89 \pm 1.66 ^a	11.41 \pm 1.7 ^a	159.52 \pm 1.56 ^a
不稳定性斑块组	17	8.37 \pm 1.82 ^{a,b}	47.00 \pm 1.75 ^{a,b}	32.92 \pm 1.55 ^{a,b}	13.19 \pm 1.75 ^{a,b}	167.53 \pm 1.52 ^{a,b}
F值		14.729	15.232	19.085	16.261	15.966
P值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:DPP3=二肽基肽酶-3;caspase-9=胱天蛋白酶-9;TNF- α =肿瘤坏死因子 α ;CRP=C反应蛋白;IL-6=白细胞介素-6。a为与轻度脑梗死组比较,P<0.001;b为与中度脑梗死组比较,P<0.001。

表7 相关性分析

项目	DPP3		caspase-9	
	r值	P值	r值	P值
TNF- α	0.736	<0.001	0.884	<0.001
CRP	0.714	<0.001	0.769	<0.001
IL-6	0.812	<0.001	0.739	<0.001
颈动脉严重程度	0.769	<0.001	0.806	<0.001
脑梗死严重程度	0.843	<0.001	0.663	<0.001

注:DPP3=二肽基肽酶-3;caspase-9=胱天蛋白酶-9;TNF- α =肿瘤坏死因子 α ;CRP=C反应蛋白;IL-6=白细胞介素-6。

2.6 重度脑梗死和不稳定性斑块的多因素 Logistic 回归分析

结果显示,TNF- α 、CRP、IL-6、DPP3、caspase-9均是造成患者重度脑梗死的危险因素(P<0.001),见表8。

TNF- α 、CRP、IL-6、DPP3、caspase-9均是造成患者不稳定性斑块的危险因素(P<0.001),见表9。

2.7 DPP3 和 caspase-9 联合检测对于重度脑梗死及不稳定性斑块的预测效能

DPP3 和 caspase-9 联合检测对于重度脑梗死及不稳定性斑块的灵敏度高于单独检测,见表10、表11。

表10 DPP3 和 caspase-9 联合检测对于重度脑梗死的预测效能

项目	真阳性/例	假阳性/例	真阴性/例	假阴性/例	准确率/%	灵敏度/%	特异度/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%
DPP3	8	11	189	4	92.92	66.67	94.50	42.11	97.93
caspase-9	9	12	188	3	92.92	75.00	94.00	42.86	98.43
联合诊断	11	2	198	1	98.58	91.67	99.00	84.62	99.50

注:DPP3=二肽基肽酶-3;caspase-9=胱天蛋白酶-9。

表11 DPP3 和 caspase-9 联合检测对于不稳定性斑块的预测效能

项目	真阳性/例	假阳性/例	真阴性/例	假阴性/例	准确率/%	灵敏度/%	特异度/%	阳性预测值/%	阴性预测值/%
DPP3	11	11	184	6	91.98	64.71	94.36	50.00	96.84
caspase-9	12	5	190	5	95.28	70.59	97.44	70.59	97.44
联合诊断	15	1	194	2	98.58	88.24	99.49	93.75	98.98

注:DPP3=二肽基肽酶-3;caspase-9=胱天蛋白酶-9。

2.8 DPP3 和 caspase-9 联合检测对于重度脑梗死及不稳定性斑块的 ROC 曲线分析

DPP3、caspase-9 联合检测对于重度脑梗死以及不稳定性斑块的 AUC 高于单独检测,见表12、表13、图1、图2。

定性斑块的灵敏度高于单独检测,见表10、表11。

表8 重度脑梗死的多因素 Logistics 分析

变量	B值	SE值	World χ^2 值	P值	OR值	95%CI
TNF- α	1.032	0.158	42.662	<0.001	2.807	2.059~3.825
CRP	1.104	0.103	114.885	<0.001	3.016	2.465~3.691
IL-6	1.200	0.148	65.741	<0.001	3.320	2.484~4.437
DPP3	1.036	0.124	69.803	<0.001	2.818	2.210~3.593
caspase-9	1.180	0.126	87.705	<0.001	3.254	2.542~4.166

注:DPP3=二肽基肽酶-3;caspase-9=胱天蛋白酶-9;TNF- α =肿瘤坏死因子 α ;CRP=C反应蛋白;IL-6=白细胞介素-6。

表9 不稳定性斑块的多因素 Logistic 回归分析

变量	B值	SE值	World χ^2 值	P值	OR值	95%CI
TNF- α	1.213	0.117	107.485	<0.001	3.364	2.674~4.230
CRP	1.007	0.138	53.248	<0.001	2.737	2.089~3.588
IL-6	1.049	0.142	54.573	<0.001	2.855	2.161~3.771
DPP3	1.178	0.179	43.310	<0.001	3.248	2.287~4.613
caspase-9	1.121	0.135	68.951	<0.001	3.068	2.355~3.997

注:DPP3=二肽基肽酶-3;caspase-9=胱天蛋白酶-9;TNF- α =肿瘤坏死因子 α ;CRP=C反应蛋白;IL-6=白细胞介素-6。

表 12 DPP3和caspase-9联合检测对于重度脑梗死的ROC曲线分析

项目	标准误	AUC	95%CI	P值
DPP3	11.231	0.775	0.520~0.872	<0.001
caspase-9	9.252	0.603	0.600~0.746	<0.001
联合诊断	3.222	0.892	0.607~0.916	<0.001

注:DPP3=二肽基肽酶-3;caspase-9=胱天蛋白酶-9。

表 13 DPP3和caspase-9联合检测对于不稳定性斑块的ROC曲线分析

项目	标准误	AUC	95%CI	P值
DPP3	0.027	0.778	0.762~0.869	<0.001
caspase-9	1.027	0.792	0.762~0.870	<0.001
联合诊断	2.027	0.832	0.760~0.871	<0.001

注:DPP3=二肽基肽酶-3;caspase-9=胱天蛋白酶-9。

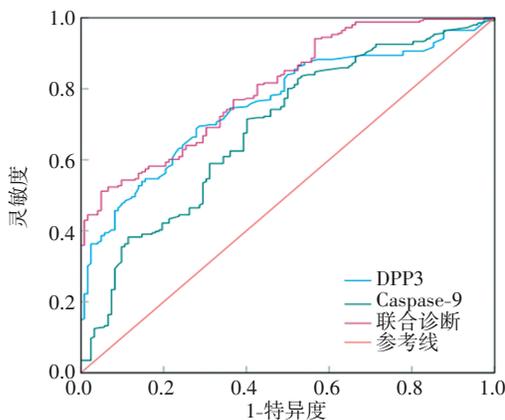


图 1 DPP3和caspase-9联合检测对于重度脑梗死的ROC曲线分析

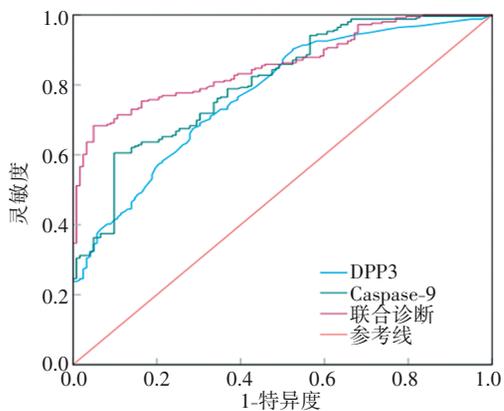


图 2 DPP3和caspase-9联合检测对于不稳定性斑块的ROC曲线分析

3 讨论

在本研究中,选取了特定时间段内收治的脑梗死急性期患者与同期健康体检志愿者进行对比分析,重点探究了研究组与对照组、不同梗死程度组、不同颈动脉硬化程度组在DPP3和caspase-9表达水平上的差异,并深入分析了DPP3和caspase-9与炎症指标、颈动脉硬化严重程度

以及梗死严重程度之间的相关性,同时致力于挖掘导致重度脑梗死和不稳定性斑块的危险因素,并对DPP3、caspase-9单独及联合诊断在重度脑梗死和不稳定性斑块诊断中的灵敏度进行了比较研究。

在比较研究组与对照组时发现,脑梗死急性期患者的DPP3和caspase-9水平均高于对照组。这表明DPP3和caspase-9在脑梗死发生发展过程中扮演了重要角色,并与脑梗死的病理生理机制密切相关^[11]。同时,炎症指标TNF- α 、CRP、IL-6在研究组中也呈高表达状态,表明炎症反应在脑梗死进程中具有不可忽视的影响力^[12]。而DPP3和caspase-9参与并调节了这种炎症反应,与炎症细胞的激活、炎症介质的释放等环节相互交织,共同推动了脑梗死的发生与发展^[13]。caspase-9是细胞凋亡内源性线粒体途径的关键蛋白,正常情况下处于非活性状态,当细胞受到应激刺激(如缺氧和缺血再灌注等)时,线粒体释放细胞色素C,细胞色素C与凋亡蛋白酶激活因子1结合,从而促进caspase-9的激活。激活后的caspase-9进一步激活下游的caspase-3等执行蛋白,导致细胞凋亡相关蛋白的降解,最终引起细胞凋亡^[14-15]。在脑梗死区域,大量神经细胞因缺血缺氧而激活此凋亡途径,caspase-9表达升高促使神经细胞凋亡增加,加重脑组织损伤^[16]。而DPP3通过调节细胞内信号转导影响细胞凋亡过程。有研究表明,DPP3参与调节某些细胞因子的活性,进而影响细胞凋亡相关基因的表达,与caspase-9途径存在交互作用,共同影响神经细胞的生存与死亡,在脑梗死的发生发展过程中发挥重要作用。脑梗死发生后,局部组织损伤和缺血缺氧状态会引发炎症反应^[17]。DPP3此时表达水平升高,可以调节多种炎症相关细胞因子的活性,如影响细胞因子的前体加工或信号转导过程,促进TNF- α 、IL-6等促炎因子的释放,加剧炎症反应^[18]。caspase-9激活后,除了介导细胞凋亡,还影响炎症小体的活化或细胞因子的成熟过程,还与DPP3协同作用,进一步增强炎症反应的程度,导致脑组织的炎症损伤加重,促进脑梗死的发展^[19]。缺血缺氧会致使脑内氧化应激加剧,大量活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成,细胞内氧化还原状态失衡^[20]。一方面,DPP3参与细胞内抗氧化防御机制的调节,DPP3表达异常时会影响细胞对ROS的清除能力,导致ROS在细胞内积聚,引起氧化损伤,影响细胞的正常功能和存活^[21]。另一方面,caspase-9的激活与细胞内ROS水平升高有关,ROS通过氧化修饰caspase-9或其相关调节蛋白,促进caspase-9的激活,进而加剧细胞凋亡和氧化应激损伤,形成恶性循环,在脑梗死的病理过程中发挥重要作用^[22]。DPP3能够水解多种肽类物质,参与调节细胞外信号分子的活性,影响细胞表面受体的信号传导。DPP3可以调节某些生长因子或细胞因子的活性,进而影响细胞内的信号通路(如丝裂原活化蛋白激酶通路、磷脂

酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B通路等)^[23]。这些信号通路的异常可激活或抑制细胞增殖、分化、凋亡等过程,在脑梗死的神经保护和损伤修复中发挥重要作用。caspase-9的激活也会影响细胞内的信号网络,例如通过调节某些转录因子的活性,影响基因的表达,进而影响细胞对缺血缺氧的反应和损伤修复能力^[24]。DPP3和caspase-9参与调节血管内皮细胞的功能。DPP3表达升高影响血管内皮细胞的生长、迁移和存活,导致血管内皮功能障碍,影响血管的舒缩调节和血流供应。caspase-9的激活导致血管内皮细胞的凋亡增加,破坏血管内皮的完整性,促进血栓形成和血管病变,进一步加重脑梗死的病情^[25]。

不同梗死程度组患者,随着脑梗死严重程度的逐步升高,DPP3、caspase-9及炎症指标的表达水平也呈现出显著上升趋势。这揭示了DPP3和caspase-9的表达与脑梗死的严重程度之间存在紧密联系,反映了在脑梗死进程中,随着脑组织损伤的加重,机体内部的炎症反应和细胞凋亡相关机制被进一步激活和放大^[26]。DPP3和caspase-9通过影响细胞凋亡进程,导致神经细胞的大量丢失,进而加剧脑梗死的严重程度。同时,炎症反应的持续存在又反过来促进DPP3和caspase-9的表达,形成一种恶性循环,进一步恶化脑梗死患者的病情。

在不同颈动脉硬化程度组中,同样观察到随着颈动脉硬化程度的加深,DPP3、caspase-9和炎症指标的表达水平增加。颈动脉硬化是脑梗死重要的危险因素之一,其发生发展过程涉及血管内皮损伤、脂质沉积、斑块形成等复杂环节^[27]。DPP3和caspase-9在颈动脉硬化中的高表达与血管炎症反应、平滑肌细胞的迁移和增殖,以及斑块的不稳定密切相关。DPP3和caspase-9通过调节局部炎症微环境,促进氧化应激反应,进而加速颈动脉硬化进程,增加斑块破裂的风险,从而提高发生脑梗死的概率^[28]。相关性分析表明,DPP3和caspase-9与TNF- α 、CRP、IL-6、颈动脉硬化严重程度以及脑梗死严重程度均呈正相关^[29]。这进一步证实了DPP3和caspase-9在脑梗死及其危险因素在颈动脉硬化中的核心地位。DPP3和caspase-9不仅与炎症反应紧密相连,还与疾病的严重程度密切相关,作为连接炎症反应和组织损伤的关键桥梁,在脑梗死的病理生理网络中发挥重要作用。多因素Logistic回归分析显示,TNF- α 、CRP、IL-6、DPP3、caspase-9均是导致患者出现重度脑梗死以及不稳定性斑块的危险因素。这提示在临床实践中,应高度重视这些指标的检测和监测,通过对这些指标的调控和干预,有望有效降低脑梗死的严重程度,减少不稳定性斑块的发生,从而改善患者的预后^[30]。

本研究存在一些局限性,如样本量相对有限,研究时间跨度较长,重症病例比例较低,导致某些潜在混杂因素的影响等,未来需要开展更大规模、更严格设计的研究来

进一步验证和完善这些发现。

综上所述,脑梗死急性期血清中DPP3和caspase-9表达水平与患者颈动脉粥样硬化呈现显著的相关性,可以作为临床诊断的重要依据。

参 考 文 献

- [1] 黄红丽,陈建,王化强,等. 中性粒细胞脱颗粒因子及中性粒细胞与淋巴细胞的比值对大面积脑梗死脑疝的预测价值及短期预后的影响[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(2): 23-28.
- [2] OTSUKA S, ITASHIKI Y, TANI A, et al. Effects of different remote ischemia preconditioning methods on cerebral infarct volume and neurological impairment in rats[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 2158.
- [3] 尹倩. 基于NLRP3炎症小体介导的细胞焦亡探讨活血荣络方对大鼠脑缺血再灌注损伤的保护机制[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2022.
- [4] 张美. 基于Caspase-1依赖的经典焦亡途径探讨运动预处理对大鼠脑缺血/再灌注损伤的脑保护作用[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2023.
- [5] OTA K, NAKAZATO Y, SEO K, et al. Clinical and magnetic resonance imaging features in acute ischemic stroke with early Wallerian degeneration: a case-control study[J]. *BMC Neurol*, 2025, 25(1): 170.
- [6] 刘明亮,杨森林,马超. 阿替普酶联合红花提取物调节TLR4-NLRP3信号通路对大鼠急性脑梗塞的影响[J]. *河北医学*, 2023, 29(9): 1426-1432.
- [7] 裴景春. 灯盏乙素下调CX3CR1保护缺血后神经元凋亡的机制研究[D]. 昆明:昆明医科大学, 2024.
- [8] 王桂红,王拥军. 急性脑梗死的欧洲治疗指南[J]. *国外医学脑血管疾病分册*, 2001, 9(2): 101-103.
- [9] BAMFORD J, SANDERCOCK P, DENNIS M, et al. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction[J]. *Lancet*, 1991, 337(8756): 1521-1526.
- [10] POWERS WJ, RABINSTEIN AA, ACKERSON T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the american heart association/ american stroke association[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): e344-e418.
- [11] GUBSKIY IL, NAMESTNIKOVA DD, CHERKASHOVA EA, et al. Comparative assessment of manual segmentation of cerebral infarction lesions in experimental animals based on magnetic resonance imaging using artificial intelligence[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2025, 178(4): 514-519.
- [12] YE MB. Clinical study on the effects of over time window thrombectomy and thrombolytic therapy on granulocyte colony-stimulating factor expression and postoperative brain function after acute cerebral infarction[J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 134.

- [13] OKA Y, HORIO Y, TEGA J, et al. MRA, CTA and three-dimensional rotational angiography of incidentally detected bilateral accessory middle cerebral arteries[J]. *Surg Radiol Anat*, 2025, 47(1): 103.
- [14] DEVAL C, SHARMA P, SHARMA B, et al. Brivaracetam ameliorates increased inflammation, oxidative stress, and acetylcholinesterase activity in ischemic mice[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2025, 23(1): 120-132.
- [15] JIA DM, LI X, ZHANG BC, et al. Therapeutic efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on gait and limb balance function in patients with lower limb dysfunction post-cerebral infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Neurol*, 2025, 25(1): 126.
- [16] WATANABE T, YAMANA H, ISHIGAMI K, et al. Anaphylaxis-associated cerebral infarction: a case report[J]. *Cureus*, 2025, 17(3): e80887.
- [17] SANO K, KUGE A, YAMAKI T, et al. Characteristics of cerebral infarction due to anterior cerebral artery dissection: a review of 16 cases[J]. *Cureus*, 2025, 17(3): e80688.
- [18] NISHIDA K, SAKASHITA K. Bilateral cerebellar infarction caused by occlusion of a bihemispheric posterior inferior cerebellar artery variant: a case report[J]. *Cureus*, 2025, 17(3): e80496.
- [19] SAITO N, NISHIKAWA T, OTA T. Effect of blood pressure on recovery outcomes in inpatients with atherothrombotic infarction: a retrospective cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2025, 104(11): e41796.
- [20] GARRIDO IB, ESPÍRITO SANTO BLDO, MONTANARO VVA. Thalamic infarctions: a case study of inferolateral and posterior choroidal branch involvement in a patient without classic vascular risk factors[J]. *Neurologist*, 2025, 30(4): 251-256.
- [21] SUGITA Y, TAKENOBU Y, NOMURA N, et al. Severe reversible cerebral vasospasm syndrome successfully treated with balloon angioplasty and intra-arterial nicardipine infusion: a case report[J]. *J Neuroendovasc Ther*, 2025, 19(1): 2024-0061.
- [22] RYU JC, KWON HW, LEE SH. Long-term transcranial direct current stimulation for cerebral perfusion in chronic infarction with cerebral artery steno-occlusion[J]. *Brain Stimul*, 2025, 18(3): 624-626.
- [23] FILIGRANA P, MOON JY, GALLO L, et al. Abstract P2162: contributions of life-course socioeconomic position to later-life MRI measures of vascular brain injury: Results from SOL-INCA-MRI[J]. *Circulation*, 2025, 151(S1): 2162.
- [24] LI J, TAO WD, WANG DR, et al. Malignant brain edema and associated factors in large hemispheric infarction following reperfusion therapy[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2025, 21(4): 511-521.
- [25] AOUTHU S, SUMAN SK, ANURADHA S, et al. Correction: automated diagnosis of acute cerebral ischemic stroke lesions using capsule graph neural networks from diffusion-weighted MRI scans[J]. *J Electr Eng Technol*, 2025, 20(4): 2847-2847.
- [26] CAI RT, YU FX, CHENG C, et al. A case report of varicella-zoster virus-related cerebral infarction in an AIDS patient[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2024, 103(52): e41164.
- [27] KNEIHSL M, HAKIM A, GOELDLIN MB, et al. Early vs late anticoagulation after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation and covert brain infarcts[J]. *Neurology*, 2025, 104(1): e210157.
- [28] ZHAN M, ZHENG XY, GAO JM, et al. Qilong capsule regulates microglial function and inhibits platelet activation after multiple cerebral infarctions by regulating the P2Y₁₂/AC/cAMP signalling pathway[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 345: 119586.
- [29] LU BT, MU NH, LI P, et al. ATF4 exacerbates cerebral infarction-induced sensory dysfunction via HDAC1/DNMT1/GPX4 signaling[J]. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2025, 35(1): 15-24.
- [30] IIZUKA Y, FUKANO K, OKI S, et al. Effect of ascorbic acid on the incidence of postoperative delirium among elderly patients undergoing cardiovascular surgery: a pilot study[J]. *J Clin Med Res*, 2025, 17(3): 145-152.

责任编辑:龚学民