

血浆细胞周期依赖性激酶9水平与急性大动脉粥样硬化型脑梗死病情进展及预后的相关性研究

田雪勤¹, 王嘉浩^{1,2}, 季林铃^{1,2}, 赵格格¹, 蒋婧^{1,2}, 王英歌^{1,2}

(1. 扬州大学附属医院 神经内科, 江苏 扬州, 225001; 2. 扬州大学医学院, 江苏 扬州, 225009)

摘要:目的 探讨大动脉粥样硬化(LAA)型脑梗死患者病情进展及预后的影响因素,并分析血浆细胞周期依赖性激酶9(CDK9)水平在LAA型脑梗死诊治中的价值。方法 选择2022年3月1日—2023年11月20日在扬州大学附属医院神经内科住院的急性脑梗死患者为研究对象。根据诊断标准,选择急性LAA型脑梗死患者98例为LAA组,急性小动脉闭塞性脑梗死(SAO)患者33例为SAO组;同时,纳入健康体检中心的年龄、性别匹配的健康体检者40例为对照组。按照LAA型脑梗死患者病情是否进展分为进展型脑梗死(PCI)组(39例)及非进展型脑梗死(NPCI)组(59例)。98例LAA型脑梗死患者在3个月随访过程中失访6例,根据随访90天改良Rankin量表(mRS)评分将其分为预后良好(mRS评分 \leq 2分,59例)组和预后不良(mRS评分 $>$ 2分,33例)组。收集研究对象入院后第2天空腹血脂指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血糖(GLU)、糖化血红蛋白(HbA1c)、同型半胱氨酸(Hcy)]。脑梗死患者神经功能缺损程度采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分进行评估。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)测定不同组人群血浆CDK9水平;探讨急性LAA型脑梗死患者病情进展的影响因素;绘制受试者工作特征曲线评价CDK9对急性LAA的预测价值。结果 与对照组比较,LAA组HDL-C水平更低,CDK9水平更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。LAA组较SAO组糖尿病病史占比更高,梗死体积更大,入院时NIHSS评分更高,CDK9水平更高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。二元Logistic回归分析结果显示,糖尿病病史以及血浆CDK9水平是LAA型脑梗死的影响因素。NPCI组与PCI组糖尿病病史占比、HbA1c、随机GLU和CDK9水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。有糖尿病病史以及血浆CDK9水平是急性LAA型脑梗死患者病情进展的影响因素。CDK9预测急性LAA型脑梗死的受试者工作特征曲线的曲线下面积为0.8545(95%CI: 0.7941~0.9148),当CDK9水平为602.1 ng/L时,约登指数最大(0.604),相应的敏感度为0.849,特异度为0.755。预后不良组NIHSS评分、梗死体积以及血浆CDK9水平大于或高于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。相关性分析结果显示,mRS评分与CDK9水平呈正相关($r = 0.485, P < 0.01$)。结论 急性LAA型脑梗死患者血浆CDK9水平显著升高,CDK9是急性LAA型脑梗死的影响因素。血浆CDK9水平与急性脑梗死病情进展和预后不良呈正相关,对LAA型脑梗死的进展有一定预测价值。

关键词: 急性大动脉粥样硬化型脑梗死; 细胞周期依赖性激酶9; 美国国立卫生研究院卒中量表; 进展性脑卒中; 预后
中图分类号: R 446.11; R 459.7; R 743.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2025)01-006-07 DOI: 10.7619/jcmp.20243593

Correlations of plasma cyclin-dependent kinase 9 level with disease progression and prognosis in patients with acute large artery atherosclerotic cerebral infarction

TIAN Xueqin¹, WANG Jiahao^{1,2}, JI Linling^{1,2},
ZHAO Gege¹, JIANG Jing^{1,2}, WANG Yingge^{1,2}

(1. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225001; 2. School of Medicine of Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225009)

Abstract: Objective To investigate the influencing factors of disease progression and prognosis in patients with large artery atherosclerotic (LAA) cerebral infarction and analyze the value of plasma cyclin-dependent kinase 9 (CDK9) level in the diagnosis and treatment of LAA cerebral infarction. **Methods** Patients with acute cerebral infarction admitted to the Department of Neurology of the Affiliated Hospital of Yangzhou University between March 1, 2022, and November 20, 2023, were selected. According to the diagnostic criteria, 98 patients with acute LAA (LAA group) and 33 patients with acute small artery occlusion (SAO) cerebral infarction (SAO group) were selected. Additionally,

收稿日期: 2024-08-16 修回日期: 2024-10-28

基金项目: 扬州大学医学创新转化专项基金“临床转化研究项目”基金资助项目(AHYUZHXM 202102);

中华国际医学交流基金会“脑血管病青年创新基金”资助项目(Z-2016-20-2101-08)

通信作者: 王英歌

40 healthy individuals matched for age and gender from the Health Examination Center were included as control group. Based on whether the condition of LAA cerebral infarction patients progressing, they were divided into progressive cerebral infarction (PCI) group (39 patients) and the non-progressive cerebral infarction (NPCI) group (59 patients). During the 3-month follow-up period, 6 patients from the 98 LAA cerebral infarction patients were lost. According to the modified Rankin Scale (mRS) score at 90 days of follow-up, patients were divided into good prognosis group (mRS score ≤ 2 , 59 patients) and poor prognosis group (mRS score >2 , 33 patients). Fasting lipid indices [total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), glucose (GLU), glycated hemoglobin (HbA1c), and homocysteine (Hcy)] were collected on the second day after admission. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to assess the degree of neurological impairment in cerebral infarction patients. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure plasma CDK9 levels in different groups; factors influencing disease progression in patients with acute LAA cerebral infarction were explored; and receiver operating characteristic curves were plotted to evaluate the predictive value of CDK9 in patients with acute LAA cerebral infarction. **Results** Compared with the control group, the LAA group had lower HDL-C level and higher CDK9 level ($P < 0.05$). The LAA group had a higher proportion of diabetes history, larger infarction volume, higher NIHSS score at admission, and higher CDK9 level compared with the SAO group ($P < 0.05$). Binary Logistic regression analysis showed that diabetes history and plasma CDK9 levels were influencing factors for LAA cerebral infarction. There were statistically significant differences in the proportion of diabetes history, HbA1c, random GLU, and CDK9 levels between the NPCI and PCI groups ($P < 0.05$). Diabetes history and plasma CDK9 levels were influencing factors for disease progression in patients with acute LAA cerebral infarction. The area under the ROC curve for CDK9 in predicting acute LAA cerebral infarction was 0.854 5 (95% CI, 0.794 1 to 0.914 8). When the CDK9 level was 602.1 ng/L, the Youden index was maximum (0.604), with a corresponding sensitivity of 0.849 and specificity of 0.755. The NIHSS score, infarction volume, and plasma CDK9 level were higher in the poor prognosis group compared with the good prognosis group ($P < 0.01$). Correlation analysis showed a positive correlation between mRS scores and CDK9 levels ($r = 0.485$, $P < 0.01$). **Conclusion** Plasma CDK9 levels are significantly elevated, and is an influencing factor. It is positively correlated with disease progression and poor prognosis in acute cerebral infarction and has certain predictive value for the progression of LAA cerebral infarction.

Key words: acute large artery atherosclerotic cerebral infarction; cyclin-dependent kinase 9; National Institutes of Health Stroke Scale; progressive cerebral infarction; prognosis

脑梗死是多种原因引起的局部脑组织区域突发供血障碍,具有高致残率和致死率。脑梗死病因复杂,通常包括颅内及颈部动脉粥样硬化(AS)斑块破裂堵塞血管、心房颤动导致的心源性脑栓塞、高血压引起的脑部小动脉玻璃样变、动脉硬化性病变及纤维素样坏死等^[1-2]。AS是指血管平滑肌细胞、内皮细胞和巨噬细胞发生炎症反应时,斑块破裂导致血栓形成和血管狭窄,在动脉壁形成AS斑块的慢性炎症过程^[3]。目前世界最常用的缺血性脑梗死分型方法是通过病因分型Org10172急性卒中治疗试验(TOAST)分型^[4],

其中大动脉粥样硬化(LAA)型脑梗死是常见的脑卒中类型之一,约占所有缺血性卒中的45%^[5]。急性LAA型脑梗死较其他分型具有进展更迅速、复发风险更高的特点,往往导致严重偏瘫、失语等神经功能缺损症状甚至死亡。脑梗死病因复杂,根据不同病因进行脑梗死的诊断及治疗,对于防止病情复发具有重要意义^[6]。细胞周期依赖性蛋白激酶家族(CDKs)是由丝氨酸(Ser)/苏氨酸(Thr)蛋白激酶组成,参与调控细胞周期分裂、转录起始和某些特定代谢级联反应控制等过程^[7]。研究^[8-10]发现,CDKs家族成员细

胞周期依赖性激酶 9 (CDK9) 可以调节 RNA 转录酶的活性, 在细胞转录及代谢中起重要作用。目前已证实 CDK9 与炎症、肿瘤、AS 等疾病关系密切。本研究分析急性 LAA 型脑梗死患者病情加重及预后的影响因素, 并探讨 CDK9 的价值, 以期为临床病情判断、预后预测提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2022 年 3 月 1 日—2023 年 11 月 20 日在扬州大学附属医院神经内科住院急性脑梗死患者为研究对象。根据诊断标准, 选择急性 LAA 型脑梗死患者 98 例 (LAA 组), 急性小动脉闭塞性脑梗死 (SAO) 患者 33 例 (SAO 组); 同时, 将健康体检中心的年龄、性别匹配的健康体检者 40 例设为对照组。纳入标准: ① 经核磁共振成像 (MRI) 诊断者; ② 经头颅 MRI 证实为发病 3 d 内急性脑梗死者; ③ 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》的诊断标准者。排除标准: ① 心源性栓塞、感染、严重肝肾功能损害、自身免疫疾病、严重心血管及呼吸系统疾病、心房颤动、妊娠及恶性肿瘤者; ② 失访或缺少发病 90 d 后改良 Rankin 量表 (mRS) 评分者; ③ 纳入研究前, CT 或 MRI 检查显示存在严重头颅软化灶者; ④ 入院后接受溶栓或取栓治疗者。本研究经扬州大学附属医院医学伦理委员会批准 (批准号: MR-32-23-041885)。

1.2 方法

收集一般资料, 包括年龄、性别、身高、体质量、从症状开始到住院时间、既往病史 (高血压、糖尿病、冠状动脉疾病等)。根据头颅 MRI 数据, 采用 Pullicino 公式计算梗死体积, 梗死体积 = DWI 序列所示高信号病灶的长 × 宽 × 层数 × 层厚度/2^[11]。

收集研究对象入院后第 2 天空腹血脂指标 [总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、血糖 (GLU)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、同型半胱氨酸 (Hcy)]。

脑梗死患者神经功能缺损程度采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 进行评估。入院时记录患者 NIHSS 评分, 并随时记录症状加重时的 NIHSS 评分。意识、上下肢运动或者眼球运动等 NIHSS 评分较入院时增加 2 分及以上, 或言语功能加重的 NIHSS 评分 ≥ 3 分, 或进展后死亡^[12]。电话随访 98 例 LAA 型脑梗死患者随访 90 d 预后

情况。采用 mRS 评估预后恢复程度。mRS 评分 ≤ 2 分为预后良好, > 2 分为预后不良。

1.3 血浆 CDK9 水平检测

使用含有乙二胺四乙酸抗凝剂的试管, 采集健康人群清晨空腹血液样本和患者入院后第 2 天清晨空腹血液样本。将血液样本以 2 000 r/min 离心 20 min, 分离出血浆后置于 -80 °C 冰箱保存。按照厂家说明书采用酶联免疫试剂盒 (南京, 博研生物) 检测血浆 CDK9 水平。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件行统计学分析, 图形绘制采用 GraphPad Prism 9.0 软件。符合正态分布的计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行独立样本 *t* 检验。不符合正态分布的连续计量资料采用中位数 (四分位数间距) [$M(Q_1, Q_3)$] 表示, 使用非参数检验进行统计分析。分类变量采用 [$n(\%)$] 表示, 使用卡方检验。症状出现至入院时间及梗死体积采用分类变量表示。CDK9 水平与 NIHSS 评分的相关性采用 Pearson 相关分析, 采用二元 Logistic 回归分析探讨急性 LAA 型脑梗死发生的影响因素, 并构建受试者工作特征 (ROC) 曲线, 计算 ROC 曲线的曲线下面积, 评估 CDK9 预测急性 LAA 型脑梗死发生的敏感度和特异度。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 LAA 组与对照组临床资料比较

与对照组比较, LAA 组 HDL-C 水平更低, CDK9 水平更高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 LAA 组与对照组基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$) [$n(\%)$] [$M(Q_1, Q_3)$]

基线资料	LAA 组 ($n=98$)	对照组 ($n=40$)
年龄/岁	67.89 ± 13.54	64.08 ± 9.74
男	62 (63.33)	23 (57.50)
高血压	81 (82.65)*	34 (85.00)
糖尿病	48 (48.98)	17 (42.50)
吸烟	30 (30.61)	15 (37.50)
TC/(mmol/L)	4.51 ± 1.08	5.20 ± 0.71
TG/(mmol/L)	1.66 (1.34, 2.39)	1.79 (1.24, 2.24)
LDL-C/(mmol/L)	2.58 ± 0.38	2.65 ± 0.71
HDL-C/(mmol/L)	1.18 ± 0.21*	1.36 ± 0.33
Hcy/(μmol/L)	10.47 ± 3.85	10.65 ± 2.75
CDK9/(ng/L)	646.01 ± 63.40*	518.85 ± 66.73

LAA: 大动脉粥样硬化; TC: 总胆固醇; TG: 甘油三酯; LDL-C: 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C: 高密度脂蛋白胆固醇; Hcy: 同型半胱氨酸; CDK9: 周期蛋白依赖性激酶 9。与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 LAA 组与 SAO 组患者临床资料比较

体积更大,入院时 NIHSS 评分更高,CDK9 水平

LAA 组较 SAO 组糖尿病病史占比更高,梗死

更高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 LAA 组与 SAO 组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)[$n(\%)$][$M(Q_1, Q_3)$]

基线资料	LAA 组($n=98$)	SAO 组($n=33$)	$t/Z/\chi^2$	P
年龄/岁	67.89 ± 13.54	66.42 ± 9.37	0.57	0.57
男	62(63.33)	21(63.64)	0.01	0.97
BMI/(kg/m ²)	25.15 ± 3.06	24.01 ± 2.40	1.95	0.05
高血压	81(82.65)	25(75.76)	0.76	0.38
糖尿病	48(48.98)	9(27.28)	4.73	<0.05
吸烟史	30(30.61)	15(45.46)	2.35	0.12
冠心病	20(20.41)	2(6.06)	3.63	0.06
入院时间				
≤24 h	58(59.18)	19(57.58)	1.80	0.41
>24 ~ 48 h	26(26.53)	7(21.21)		
>48 h	14(14.29)	7(21.21)		
梗死体积				
≤5 cm ³	46(46.94)	22(66.67)	6.10	<0.05
>5 ~ 10 cm ³	23(23.47)	8(24.24)		
>10 cm ³	29(29.59)	3(9.09)		
NIHSS 评分/分	4.00(2.00, 7.25)	2.00(1.00, 4.00)	-3.39	<0.05
HbA1c/%	6.35(5.57, 8.20)	6.00(5.60, 7.10)	-0.98	0.32
随机 GLU/(mmol/L)	6.78(5.45, 8.21)	6.35(5.56, 7.91)	-0.64	0.52
Hcy/(μmol/L)	10.47 ± 3.85	11.25 ± 4.33	-0.97	0.33
TC/(mmol/L)	4.51 ± 1.08	4.42 ± 0.92	0.45	0.65
TG/(mmol/L)	1.66(1.34, 2.39)	1.64(1.18, 2.77)	-0.46	0.64
LDL-C/(mmol/L)	2.58 ± 0.38	2.66 ± 0.76	0.16	0.87
HDL-C/(mmol/L)	1.18 ± 0.21	1.15 ± 0.25	0.68	0.49
CDK9/(ng/L)	646.01 ± 63.40	549.26 ± 90.92	5.56	<0.01

BMI: 体质量指数; NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表; HbA1c: 糖化血红蛋白; GLU: 血糖; Hcy: 同型半胱氨酸。

2.3 影响 LAA 型脑梗死发生的二元 Logistic 回归分析

CDK9 等相关心脑血管的影响因素作为自变量。

以是否发生 LAA 型脑梗死为因变量进行二元 Logistic 回归分析,将年龄、性别、吸烟、糖尿病病史、高血压病史、TG、TC、LDL、Hcy、HbA1c、

控制混杂因素后,二元 Logistic 回归分析结果显示,糖尿病病史以及血浆 CDK9 水平是 LAA 型脑梗死的影响因素($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$),见表 3。

表 3 影响 LAA 型脑梗死发生的二元 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
年龄	0.038	0.024	2.394	0.122	1.038	0.990 ~ 1.089
性别	1.174	0.671	3.061	0.080	3.234	0.868 ~ 12.043
高血压	0.945	0.645	2.149	0.143	2.573	0.727 ~ 9.102
糖尿病	1.514	0.606	6.240	0.012	4.545	1.386 ~ 14.911
吸烟史	-0.480	0.609	0.622	0.430	0.619	0.187 ~ 2.041
TC	0.279	0.319	0.764	0.382	1.322	0.707 ~ 2.470
LDL-C	0.043	0.496	0.007	0.931	1.044	0.395 ~ 2.762
TG	-0.519	0.279	3.475	0.062	0.595	0.345 ~ 1.027
Hcy	-0.078	0.060	1.692	0.193	0.925	0.823 ~ 1.076
CDK9	0.019	0.004	19.533	<0.001	1.019	1.010 ~ 1.027
常量	-13.831	3.863	12.822	<0.001	<0.001	—

2.4 进展型脑梗死(PCI)与非进展型脑梗死(NPCI)患者临床资料比较

2.5 LAA 患者病情进展的影响因素分析

根据入院后病情变化将 LAA 型脑梗死患者分为 PCI 组($n=39$)及 NPCI 组($n=59$)。NPCI 组与 PCI 组糖尿病病史占比、HbA1c、随机 GLU 和 CDK9 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

将 CDK9、糖尿病病史、HbA1c、随机 GLU 等指标纳入多因素 Logistic 回归分析,结果发现,有糖尿病病史以及血浆 CDK9 水平是急性 LAA 型脑梗死患者病情进展的影响因素($P < 0.05$),见表 5。

表 4 PCI 组与 NPCI 组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)[$n(\%)$][$M(Q_1, Q_3)$]

基线资料	PCI 组($n=39$)	NPCI 组($n=59$)	$t/Z/\chi^2$	P
年龄/岁	65.79 ± 12.87	69.15 ± 13.77	-1.250	0.214
男	24(61.54)	39(66.10)	0.083	0.773
BMI/(kg/m ²)	25.62 ± 2.67	24.88 ± 4.26	1.233	0.221
高血压	29(74.36)	25(42.37)	3.108	0.078
糖尿病	31(79.49)	9(15.25)	24.127	<0.001
吸烟史	9(23.08)	15(25.42)	1.732	0.188
冠心病	10(25.6%)	2(3.39)	1.092	0.296
NIHSS 评分/分	5.0(1.00, 9.00)	4.0(2.00, 7.00)	-0.668	0.504
梗死体积				
≤5 cm ³	19(48.72)	28(47.46)	1.191	0.551
>5 ~ 10 cm ³	7(17.95)	15(25.42)		
>10 cm ³	13(33.33)	16(27.12)		
HbA1c/%	7.40(6.20, 11.2)	5.91(3.91, 4.75)	-3.693	<0.001
肌酸激酶同工酶/(ng/mL)	8.53 ± 4.11	8.87 ± 3.04	-0.723	0.471
随机 GLU/(mmol/L)	8.12 ± 2.98	6.78 ± 2.43	2.460	0.016
Hcy/(umol/L)	10.56 ± 4.26	11.02 ± 3.76	0.590	0.557
TC/(mmol/L)	4.41 ± 1.16	4.56 ± 0.92	0.756	0.452
TG/(mmol/L)	1.67(1.32, 2.15)	1.40(1.16, 2.30)	-1.002	0.316
LDL-C/(mmol/L)	2.68 ± 0.44	2.68 ± 0.34	-0.019	0.985
HDL-C/(mmol/L)	1.21 ± 0.20	1.16 ± 0.21	1.241	0.218
CDK9/(ng/L)	658.82 ± 65.42	635.26 ± 59.00	2.099	0.038

表 5 血浆 CDK9 水平与急性 LAA 型脑梗死病情进展的多因素 Logistic 回归分析($\bar{x} \pm s$)

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
糖尿病	2.654	0.703	14.258	<0.001	14.208	3.583 ~ 56.333
HbA1c	-0.041	0.180	0.530	0.818	0.960	0.675 ~ 1.365
随机 GLU	-0.020	0.110	0.031	0.859	0.981	0.790 ~ 1.217
CDK9	0.011	0.004	5.842	0.016	1.011	1.002 ~ 1.020
常量	-8.350	2.869	8.472	0.004	<0.001	—

2.6 CDK9 水平与患者不良预后的关系

对 98 例 LAA 型脑梗死患者进行 3 个月随访,随访过程中失访 6 例。采用 mRS 评分对 92 例患者随访 90 d 预后情况进行评估,根据评估结果分为预后良好组(mRS 评分 ≤ 2 分, $n=59$)和预后不良组(mRS 评分 > 2 分, $n=33$)。结果显示,预后不良组 NIHSS 评分、梗死体积以及血浆 CDK9 水平大于或高于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 6。相关性分析结果显示, mRS 评分与 CDK9 水平呈正相关($r=0.485$, $P < 0.01$),见图 1。

表 6 预后不良组与预后良好组指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	预后不良组($n=33$)	预后良好组($n=59$)	P
梗死体积/cm ³	9.24 ± 4.99	5.81 ± 4.25	0.001
NIHSS 评分/分	7.88 ± 4.66	3.61 ± 2.77	<0.001
CDK9/(ng/L)	666.63 ± 70.98	633.02 ± 55.53	0.014

2.7 CDK9 水平对急性 LAA 型脑梗死的预测价值

根据 CDK9 水平预测是否发生急性 LAA 型

脑梗死, CDK9 预测急性 LAA 型脑梗死的 ROC 曲线的曲线下面积为 0.854 5(95% CI: 0.794 1 ~ 0.914 8),当 CDK9 水平为 602.1 ng/L 时,约登指数最大(0.604),相应的敏感度为 0.849,特异度为 0.755,见图 2。

3 讨论

随着中国人口老龄化的进一步加剧,缺血性脑梗死人数进一步增加,发病率及出院患者人数明显上升^[13]。AS 是缺血性脑梗死重要的病理基础,也是造成脑血管狭窄的原因^[14]。研究^[15-16]表明,炎症因子及炎症细胞在 AS 斑块形成中具有重要作用,AS 的形成与负责编码炎症或抗炎分子的基因及其产物有密切关系^[17],其中参与编码炎症或抗炎分子的基因被认为是评估 AS 风险的有效手段^[18]。积极控制炎症可能对 AS 起到保护作用,是预防 AS 形成的潜在治疗措施。

CDKs 可通过磷酸化靶标蛋白来调节细胞各个周期,其中 CDK9 几乎存在于所有哺乳动物细

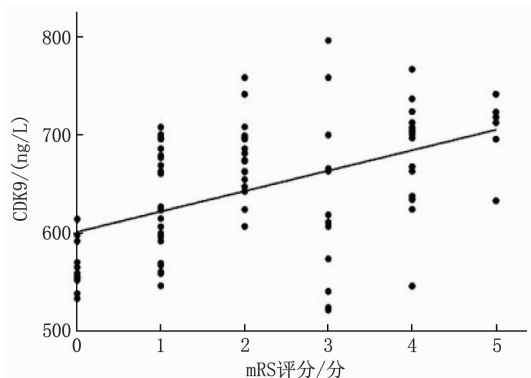


图 1 CDK9 水平与 mRS 评分的相关性散点图

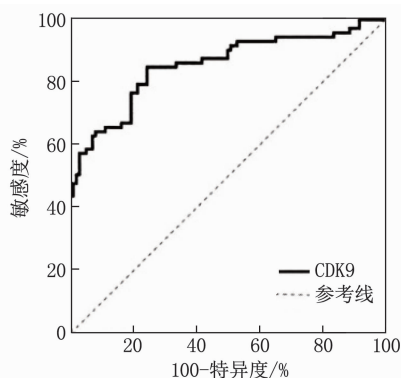


图 2 血浆 CDK9 水平预测急性 LAA 的受试者工作特征曲线

胞中,与细胞周期蛋白(T1、T2 和 K)结合形成正性转录因子 b(P-TEFb),对促进转录延长的调节过程起着重要作用^[19-20]。CDK9 与炎症性疾病如风湿性关节炎、2 型糖尿病性肾病以及 AS 具有密切联系^[8, 21-23]。某些参与 AS 的炎症信号通路蛋白、炎症因子都依赖于 CDK9 对其转录延伸阶段的调节^[24]。

HOODLESS 等^[25]研究认为,CDK9 可上调中性粒细胞表达,能够通过参与炎症反应促进 AS 的形成。CDK9 抑制剂在 CDK9 敲除后,抑制核因子- κ B(NF- κ B)信号通路逆转氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)诱导的炎症和平滑肌细胞由收缩表型向合成表型的转换。韩业明等^[23-24]发现,在 AS 患者与健康对照者的血清表达差异蛋白谱中,CDK9 在 AS 患者血清中明显呈高表达。血清 CDK9 的增加与形成 AS 的血管平滑肌细胞存在共定位,且 CDK9 的抑制可通过减弱 NF- κ B 信号通路的炎症反应来减少 AS 斑块的形成^[26]。

NIHSS 评分通常被用来评估缺血性脑梗死患者病情严重程度,该评分考虑了前循环及后循环脑梗死的临床表现,是目前应用最广泛的脑梗死评分标准^[12]。本研究发现,血浆 CDK9 水平与 LAA 型脑梗死患者病情严重程度及病情进展相关,推测血浆 CDK9 水平与患者脑血管 AS 严重程度有关,未来研究将考虑将年龄、性别匹配的不同程度 AS 患者分组,观察 LAA 型脑梗死病情变化以及 CDK9 水平变化。

mRS 是临床常用的脑梗死患者生活能力评估方法,mRS 评分 > 2 分被认为是由脑梗死导致生活能力下降^[27]。本研究经过 90 d 随访发现,预后不良组血浆 CDK9 水平均高于预后良好组,血浆 CDK9 水平与患者不良预后呈正相关。因此,血浆 CDK9 水平也可能是预测不良预后的临床标志物。

CDK9 在本研究中被证明与疾病进展、病情预后具有相关性,相较于其他具有预测作用的指标,CDK9 可作为传统预测指标在明确病因方面的补充^[15, 26]。此外,CDK9 在疾病发生早期可作为筛查 AS 人群的临床指标,且 CDK9 抑制剂也被证实对 AS 形成有延缓作用。本研究首次发现急性 LAA 型脑梗死患者血浆中 CDK9 水平呈高表达,CDK9 是急性 LAA 型脑梗死发生的影响因素。此外,本研究还证实 CDK9 与脑梗死进展、不良预后相关,并首次发现血浆 CDK9 水平可作为 LAA 型脑梗死发生的预测因子。

综上所述,血浆 CDK9 水平有望成为预测急性 LAA 型脑梗死发生的重要血浆标志物,且可能有助于评估脑梗死病情严重程度及进展风险。但本研究为单中心研究,样本量较少,可能存在选择偏倚,研究结果可能存在一定局限性,需进一步行多中心前瞻性研究来验证血浆 CDK9 水平与 LAA 型脑梗死的关系。

参考文献

- [1] JING M X, BAO L X Y, SEET R C S. Estimated incidence and mortality of stroke in China [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(3): e231468.
- [2] TU W J, ZHAO Z P, YIN P, *et al*. Estimated burden of stroke in China in 2020 [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(3): e231455.
- [3] BJÖRKEGREN J L M, LUSIS A J. Atherosclerosis: recent developments [J]. *Cell*, 2022, 185(10): 1630-1645.
- [4] ADAMS H P Jr, BENDIXEN B H, KAPPELLE L J, *et al*. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment [J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41.
- [5] WANG W Z, JIANG B, SUN H X, *et al*. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nation-

- wide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759–771.
- [6] 季一飞, 余静梅. 不同 TOAST 分型急性缺血性脑卒中诊疗指南及专家共识解读[J]. *西部医学*, 2022, 34(11): 1565–1570.
- [7] SCHMITZ M L, KRACHT M. Cyclin-dependent kinases as co-regulators of inflammatory gene expression[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2016, 37(2): 101–113.
- [8] SUNDAR V, VIMAL S, SAI MITHLESH M S, *et al.* Transcriptional cyclin – dependent kinases as the mediators of inflammation-a review[J]. *Gene*, 2021, 769: 145200.
- [9] WANG S D, FISCHER P M. Cyclin-dependent kinase 9: a key transcriptional regulator and potential drug target in oncology, virology and cardiology[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2008, 29(6): 302–313.
- [10] ANSHABO A T, MILNE R, WANG S D, *et al.* CDK9: a comprehensive review of its biology, and its role as a potential target for anti-cancer agents[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 678559.
- [11] DONG N, WU X, HONG T, *et al.* Elevated serum ninjurin-1 is associated with a high risk of large artery atherosclerotic acute ischemic stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2023, 14(4): 465–471.
- [12] OLIVATO S, NIZZOLI S, CAVAZZUTI M, *et al.* E-NIHSS: an expanded national institutes of health stroke scale weighted for anterior and posterior circulation strokes[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(12): 2953–2957.
- [13] ZHAO Y, HUA X, REN X W, *et al.* Increasing burden of stroke in China: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, mortality, and case fatality[J]. *Int J Stroke*, 2023, 18(3): 259–267.
- [14] FALK E. Pathogenesis of atherosclerosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(8 suppl): C7–12.
- [15] KONG P, CUI Z Y, HUANG X F, *et al.* Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 131.
- [16] HANSSON G K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16): 1685–1695.
- [17] SOEHNLEIN O, LIBBY P. Targeting inflammation in atherosclerosis- from experimental insights to the clinic[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(8): 589–610.
- [18] RAMAN K, CHONG M, AKHTAR-DANESH G G, *et al.* Genetic markers of inflammation and their role in cardiovascular disease[J]. *Can J Cardiol*, 2013, 29(1): 67–74.
- [19] BACON C W, D'ORSO I. CDK9: a signaling hub for transcriptional control[J]. *Transcription*, 2019, 10(2): 57–75.
- [20] NOE GONZALEZ M, BLEARS D, SVEJSTRUP J Q. Causes and consequences of RNA polymerase II stalling during transcript elongation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2021, 22(1): 3–21.
- [21] NI W Y, ZHANG F Z, ZHENG L, *et al.* Cyclin-dependent kinase 9 (CDK9) inhibitor atuviciclib suppresses intervertebral disk degeneration via the inhibition of the NF- κ B signaling pathway[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 579658.
- [22] YANG X J, LUO W, LI L, *et al.* CDK9 inhibition improves diabetic nephropathy by reducing inflammation in the kidneys[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 416: 115465.
- [23] HAN Y M, ZHAO S S, GONG Y Q, *et al.* Serum cyclin-dependent kinase 9 is a potential biomarker of atherosclerotic inflammation[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(2): 1854–1862.
- [24] HAN Y M, ZHANG Y, HOU G H, *et al.* Cyclin-dependent kinase 9 may be a novel target in downregulating the atherosclerosis inflammation (Review)[J]. *Biomed Rep*, 2014, 2(6): 775–779.
- [25] HOODLESS L J, LUCAS C D, DUFFIN R, *et al.* Genetic and pharmacological inhibition of CDK9 drives neutrophil apoptosis to resolve inflammation in zebrafish in vivo[J]. *Sci Rep*, 2016, 5: 36980.
- [26] HUANG S S, LUO W, WU G J, *et al.* Inhibition of CDK9 attenuates atherosclerosis by inhibiting inflammation and phenotypic switching of vascular smooth muscle cells[J]. *Aging*, 2021, 13(11): 14892–14909.
- [27] BANKS J L, MAROTTA C A. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis[J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 1091–1096.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋; 校对: 梁琥)

(上接第 5 面)

- [21] 贾丁, 王春红, 杨孝燕, 等. PD-L1 和 HIF-1 α 在人脑胶质瘤中的表达及相关性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(14): 2111–2115.
- [22] 龙银波, 李贺扬, 金渝宸. 沉默 lncRNA SLC16A1-AS1 对脑胶质瘤细胞恶性生物学行为的影响[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2024, 29(1): 35–41, 45.
- [23] 李雯婷, 暴洪博, 梁鹏. 胶质瘤位点特异性分布的相关因素探讨[J]. *肿瘤防治研究*, 2024, 51(3): 210–215.
- [24] 王雯, 蒲育, 赵东利. R10K2 与食管鳞状细胞癌根治术后患者预后的关系[J]. *国际消化病杂志*, 2021, 41(5): 365–369.
- [25] 周德君, 张珏, 书国伟, 等. 脑胶质瘤组织中长链非编码 RNA 核旁斑组装转录本 1、微小 RNA-149-5p 的表达与临床病理特征和预后的相关性[J]. *中国医刊*, 2023, 58(6): 670–674.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋; 校对: 周娟)