

文章编号:1003-2754(2025)12-1111-08 doi:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2025.0201

# 亲环蛋白A、亲环蛋白D与急性缺血性脑卒中预后的相关性研究

高沛沛<sup>1,2</sup>, 唐娟<sup>1,2</sup>, 余鹃<sup>1,2</sup>, 魏磊国<sup>3</sup>, 王娟娟<sup>2,4</sup>, 张旭<sup>1,2</sup>, 田苗苗<sup>1</sup>, 苏李涵<sup>1</sup>, 姚恩生<sup>1,2</sup>

**摘要:** 目的 探讨血清亲环蛋白A(CyPA)和亲环蛋白D(CyPD)表达水平与急性缺血性脑卒中(AIS)患者预后的相关性。方法 本研究纳入170例在2023年10月—2024年6月期间就诊于石河子大学第一附属医院神经内科的首发急性缺血性脑卒中(AIS)患者,组成AIS组。此外,选取同期收治的60例非AIS患者作为对照组。收集患者的临床资料,通过酶联免疫吸附试验检测血清CyPA和CyPD的水平。对于AIS患者,本研究在入院、发病90 d分别采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、改良Rankin量表(mRS)评分评定患者的神经功能缺损情况;采用FRAIL量表评估患者的衰弱状态;采用Logistic多变量回归分析,探讨血清CyPA和CyPD水平与AIS 3个月神经功能障碍的相关性。ROC曲线评估血清CyPA和CyPD水平对AIS患者3个月神经功能障碍的预测价值。结果 AIS组血清CyPA、CyPD表达水平均高于对照组( $P<0.001$ )。Spearman相关分析显示血清CyPA、CyPD表达水平与NIHSS评分呈显著正相关( $P<0.001$ )。多因素Logistic回归分析显示,血清CyPA、CyPD表达水平是AIS患者3个月神经功能恶化的独立影响因素( $P<0.05$ )。ROC曲线分析结果显示,血清CyPA、CyPD及两者联合预测AIS患者短期不良预后的曲线下面积分别为0.875(95%CI 0.824~0.926,  $P<0.001$ )、0.790(95%CI 0.718~0.862,  $P<0.001$ )、0.898(95%CI 0.851~0.944,  $P<0.001$ )。结论 血清CyPA和CyPD是AIS预后的独立影响因素,且两者联合对AIS的预后具有一定参考价值。

**关键词:** 急性缺血性脑卒中; 血清亲环蛋白A; 血清亲环蛋白D; 预后

**中图分类号:**R743.3      **文献标识码:**A

**Correlation of cyclophilin A and cyclophilin D with the prognosis of acute ischemic stroke** GAO Peipei, TANG Juan, YU Juan, et al. (Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Shihezi University, Shihezi 832008, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation of the expression levels of serum cyclophilin A (CyPA) and cyclophilin D (CyPD) with the prognosis of patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 170 patients with first-episode AIS who attended Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Shihezi University, from October 2023 to June 2024 were enrolled as AIS group, and 60 non-AIS patients who were admitted during the same period of time were enrolled as control group. Clinical data were collected, and ELISA was used to measure the serum levels of CyPA and CyPD. For AIS patients, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and modified Rankin Scale (mRS) score were used to assess neurological deficits on admission and on day 90 after onset; the Fatigue, Resistance, Ambulation, Illnesses, and Loss of Weight (FRAIL) scale was used to evaluate the status of frailty; the multivariate logistic regression analysis was used to explore the correlation of the serum levels of CyPA and CyPD with neurological dysfunction at 3 months after the onset of AIS. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to assess the value of the serum levels of CyPA and CyPD in predicting neurological dysfunction in AIS patients at 3 months. **Results** The AIS group had significantly higher serum levels of CyPA and CyPD than the control group ( $P<0.001$ ). The Spearman correlation analysis showed that the expression levels of serum CyPA and CyPD were significantly positively correlated with NIHSS score ( $P<0.001$ ). The multivariate logistic regression analysis showed that the expression levels of serum CyPA and CyPD were independent influencing factors for neurological deterioration at 3 months after the onset of AIS ( $P<0.05$ ). The ROC curve analysis showed that serum CyPA and CyPD used alone or in combination had an area under the ROC curve of 0.875 (95%CI 0.824~0.926,  $P<0.001$ ), 0.790 (95% CI 0.718~0.862,  $P<0.001$ ), and 0.898 (95% CI 0.851~0.944,  $P<0.001$ ), respectively, in predicting short-term adverse prognosis in AIS patients. **Conclusion** Serum CyPA and CyPD are independent influencing factors for the prognosis of AIS, and their combination has a certain value in predicting the prognosis of AIS.

**Key words:** Acute ischemic stroke; Serum cyclophilin A; Serum cyclophilin D; Prognosis

收稿日期:2025-06-30;修订日期:2025-10-20

**基金项目:** 国家卫生健康委医药卫生科技发展科技中心(WKZX2023CZ0126);兵团指导性科技计划项目(2022ZD072);八师石河子市科技计划项目(2023BX01-3);“天山英才”医药卫生高层次人才培养计划;非传染性慢性病国家科技重大专项(2024ZD0527700)

**作者单位:**[1. 石河子大学第一附属医院神经内科,新疆维吾尔自治区石河子 832008;2. 国家卫生健康委中亚高发病防治重点实验室(共建),新疆维吾尔自治区石河子 832008;3. 石河子大学医学院,新疆维吾尔自治区石河子 832008;4. 石河子大学第一附属医院急诊中心,新疆维吾尔自治区石河子 832008]

**通信作者:**姚恩生,E-mail:yes1219@126.com

脑卒中是全球第二大死亡原因<sup>[1]</sup>,急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)作为最常见的卒中类型<sup>[2]</sup>,自2015年以来在中国已成为死亡和残疾的主要原因<sup>[3]</sup>。

AIS的病理机制复杂,主要包括缺血、再灌注损伤、炎症反应等多种因素的相互作用<sup>[4,5]</sup>。有效的急性期治疗方法开发有效改善了全球AIS的治疗结果。然而,AIS仍然非常普遍且致残,对患者、护理人员和医疗保健系统造成重大负担<sup>[6]</sup>。此外,AIS后3个月的短期预后与患者的生存率、功能恢复和生活质量密切相关<sup>[7]</sup>。因此,了解AIS3个月短期预后的相关危险因素,不仅能帮助临床医生迅速制定有效的救治措施,还能让患者和家属形成合理的期望。

亲环蛋白(cyclophilins, CyPs)是一类肽基脯氨酰顺反异构酶,属于免疫亲和蛋白家族<sup>[8]</sup>,在所有已知生物体内普遍存在,通过炎症途径持续参与心血管疾病<sup>[9]</sup>。亲环蛋白A(cyclophilin A, CyPA)和亲环蛋白D(cyclophilin D, CyPD)是其中的两个亚型,它们在细胞内外均发挥着重要的生物学功能<sup>[10]</sup>。

CyPA是一种高度保守的肽基脯氨酰顺反异构酶(peptidyl-prolyl cis-transisomerase, PPIase),广泛参与蛋白质折叠辅助,炎症反应等多种生物过程<sup>[11]</sup>。研究发现,血清CyPA在急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)<sup>[12]</sup>、2型糖尿病<sup>[13]</sup>、类风湿性关节炎<sup>[14]</sup>、败血症<sup>[15]</sup>等促炎性疾病中的分泌水平显著增加。此外,在AIS患者中也发现血清CyPA浓度的显著升高<sup>[16]</sup>。

CyPD作为一种重要的线粒体调节因子,近年来在多种疾病的研究中引起了广泛关注,其通过调节线粒体通透性转变孔(mitochondrial permeability transition pores, mPTP)的开启<sup>[17]</sup>,参与多种疾病的的发生发展,包括炎症、心血管疾病等<sup>[18]</sup>。此外,缺失CyPD的小鼠在经历脑缺血再灌注损伤后,不仅表现出显著增强的脑血流,还改善了神经和运动功能,并减少了梗死体积<sup>[19]</sup>。

因此,本研究旨在探讨AIS患者急性期血清CyPA和CyPD水平与AIS患者3个月短期预后的相关性,以期为AIS患者的预后提供新的临床生物标志。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 本研究为前瞻性单中心队列研究,选取2023年10月—2024年6月期间石河子大学第一附属医院(以下简称“我院”)神经内科收治的170例首发急性缺血性脑卒中患者为AIS组。纳入标准:(1)首次发病且符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[20]</sup>中AIS的诊断标准;(2)发

病至入院时间≤48 h;(3)年龄≥18岁的患者;(4)TOAST分型<sup>[21]</sup>为动脉粥样硬化型或小动脉闭塞型;(5)临床资料完整;(6)同意或有亲属代理同意参与研究。排除标准:(1)最近1周内有感染的患者,卒中后经培养证实感染的受试者也被排除在外;(2)无症状的静止性缺血性脑卒中;(3)其他不适合导致无法完成评估的情况(如失语、严重听力障碍)等;(4)合并癌症、自身免疫系统疾病、严重脏器功能损伤、急性感染性疾病;(5)心肺骤停所致脑缺血。

另选取同期我院神经内科收治的60例非AIS患者为对照组,排除标准同AIS组。

**1.2 研究方法** 收集患者的临床资料,包括性别、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、合并症(糖尿病、高血压、冠心病)情况、有无吸烟史、有无饮酒史和入院时血脂指标:总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(trilaurin, TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、空腹血糖、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)、AIS患者入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、梗死体积、采用江莱生物公司生产的血清人亲环蛋白A和亲环蛋白D酶联免疫吸附测定试剂盒(货号:JL12519, JL17001)按要求检测基线时研究对象的血清CyPA和CyPD表达量。根据TOAST分型<sup>[21]</sup>将AIS组分为动脉粥样硬化型,小动脉闭塞型。所有AIS患者在发病后3个月进行门诊随访,根据改良Rankin量表(Modified Rankin Scale, mRS)<sup>[22]</sup>将AIS患者分为预后良好组(mRS评分≤2分)和预后不良组(mRS评分>2分)。

**1.3 统计学方法** 数据分析使用了SPSS 27.0(IBM公司,纽约州阿蒙克,美国)和R语言版本(4.2.1)。对于符合正态分布的计量数据,使用( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用t检验;计数数据则以频数或百分比形式表示,组间差异通过 $\chi^2$ 检验进行分析。对于偏态分布的计量数据,用中位数(四分位数间距)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示,两个组之间的比较采用Mann-Whitney U检验,相关性采用Spearman相关性分析。Logistic回归分析用于分析血清CyPA和CyPD是否影响AIS患者的短期不良预后。绘制ROC曲线以评估血清CyPA和CyPD对AIS患者预后不良的预测价值。 $P$ 值采用双侧检验获得,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 AIS组与对照组的临床特征** AIS组与对照组在性别、年龄、冠心病病史、糖尿病病史、TG和饮酒习惯方面无显著差异( $P>0.05$ )。同时,AIS组高血压的

占比( $P=0.026$ )、吸烟习惯( $P<0.001$ )、TC( $P=0.003$ )、LDL-C( $P=0.013$ )、HCY( $P=0.004$ )、入院空腹血糖( $P<0.001$ )、BMI( $P=0.026$ )、HbA1c( $P<0.001$ )、血清CyPA( $P<0.001$ )、CyPD( $P<0.001$ )水平高于对照组( $P<0.001$ )。HDL-C( $P=0.005$ )水平低于对照组(见表1)。

**2.2 AIS组血清CyPA和CyPD与AIS病情严重程度呈正相关** Spearman相关性分析显示血清CyPA、CyPD表达水平与NIHSS评分呈正相关， $r=0.699$ ,  $P<0.001$ ;  $r=0.574$ ,  $P<0.001$ ,  $r=0.688$ ,  $P<0.001$ (见图1)。

表1 AIS组与对照组一般资料比较

基线变量	对照组(n=60)	AIS组(n=170)	统计值	P值
男性[n(%)]	45(75.00)	125(73.53)	$\chi^2=0.050$	0.824
年龄[M( $P_{25}, P_{75}$ ),岁]	63.00(54.75,75.00)	62.00(57.00,75.00)	$\chi^2=-0.347$	0.729
高血压病史[n(%)]	43(71.67)	144(84.71)	$\chi^2=4.960$	0.026*
糖尿病病史[n(%)]	19(31.67)	72(42.353)	$\chi^2=2.118$	0.146
冠心病病史[n(%)]	12(20.00)	23(13.529)	$\chi^2=1.439$	0.230
吸烟史[n(%)]	12(20.00)	124(72.94)	$\chi^2=51.434$	<0.001***
饮酒史[n(%)]	14(23.33)	50(29.41)	$\chi^2=0.816$	0.366
BMI [M( $P_{25}, P_{75}$ ),kg/m <sup>2</sup> ]	24.950(23.00,27.21)	26(24.00,28.60)	$Z=-2.228$	0.026*
HCY [M( $P_{25}, P_{75}$ ),μmol/L]	11.00(8.35,12.93)	12.50(9.53,16.00)	$Z=-2.900$	0.004**
HbA1c [M( $P_{25}, P_{75}$ ),%]	5.35(5.00,5.95)	6.00(5.40,7.65)	$Z=-4.493$	<0.001***
TC ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	3.71±1.37	4.32±1.10	$t=-3.085$	0.003**
LDL-C [M( $P_{25}, P_{75}$ ),mmol/L]	2.395(1.48,2.81)	2.57(1.99,3.14)	$Z=-2.488$	0.013*
HDL-C [M( $P_{25}, P_{75}$ ),mmol/L]	1.135(0.96,1.34)	1.00(0.87,1.17)	$Z=-2.788$	0.005**
TG [M( $P_{25}, P_{75}$ ),mmol/L]	1.28(0.93,1.81)	1.43(0.90,2.23)	$Z=-0.886$	0.376
入院空腹血糖[M( $P_{25}, P_{75}$ ),mmol/L]	5.82(4.60,7.26)	6.74(5.74,9.39)	$Z=-3.444$	<0.001***
血清CyPA [M( $P_{25}, P_{75}$ ),ng/ml]	30.47(8.04,55.96)	98.93(51.52,146.00)	$Z=-7.404$	<0.001***
血清CyPD [M( $P_{25}, P_{75}$ ),ng/ml]	1.11(0.748,2.97)	4.73(3.10,6.94)	$Z=-8.830$	<0.001***

注: HCY, 同型半胱氨酸; HbA1c, 糖化血红蛋白; TG, 甘油三酯; TC, 总胆固醇; LDL-C, 低密度脂蛋白; HDL-C, 高密度脂蛋白; BMI, 身体质量指数; CyPA, 亲环蛋白A; CyPD, 亲环蛋白D。\*表示 $P<0.05$ , \*\*表示 $P<0.01$ , \*\*\*表示 $P<0.001$ 。

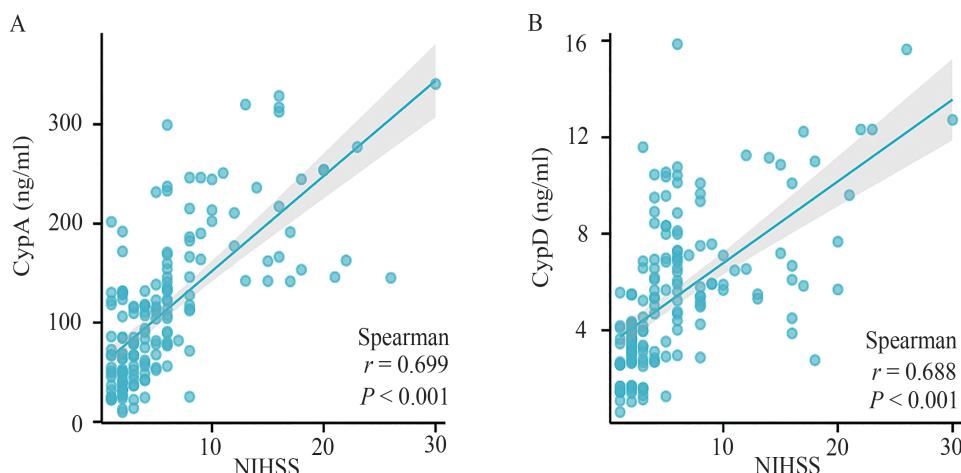


图1 血清CyPA和CyPD与NIHSS评分比较

**2.3 急性缺血性脑卒中预后良好组与预后不良组间基线资料的比较** 根据AIS患者3个月后的mRS评分,将患者分为预后良好组和预后不良组。两组在年龄、冠心病史、糖尿病史、TOAST分型、TG、HCY、BMI、入院空腹血糖、HbA1c、吸烟习惯和饮

酒习惯等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。在预后不良组(mRS>2分)中,TC( $P=0.001$ )、LDL-C( $P=0.001$ )、入院NIHSS评分( $P<0.001$ )、梗死体积、血清CyPA( $P<0.001$ )和CyPD( $P<0.001$ )水平高于预后良好组,男性占比低于预后良好组( $P=0.048$ )(见表2)。

表2 预后良好组与预后不良组一般资料比较

变量名称	mRS≤2(n=118)	mRS > 2(n=52)	统计值	P值
男性[n(%)]	92(77.97)	33(63.462)	$\chi^2=3.901$	0.048*
年龄[M( $P_{25}, P_{75}$ ),岁]	62.00(55.25,74.00)	65.50(58.75,77.00)	$\chi^2=-1.548$	0.122
BP [n(%)]	96(81.36)	48(92.31)	$\chi^2=3.342$	0.068
糖尿病[n(%)]	49(41.53)	23(44.23)	$\chi^2=0.108$	0.742
冠心病[n(%)]	14(11.86)	9(17.31)	$\chi^2=0.914$	0.339
吸烟史[n(%)]	90(76.27)	34(65.39)	$\chi^2=2.167$	0.141
饮酒史,[例,率(%)]	33(27.97)	17(32.69)	$\chi^2=0.388$	0.533
TC ( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L)	4.15±1.14	4.74±0.94	$t=-3.260$	0.001***
LDL-C [ $M(P_{25}, P_{75})$ ,mmol/L]	2.33(1.85,3.08)	2.88(2.53,3.32)	$Z=-3.267$	0.001***
BMI [ $M(P_{25}, P_{75})$ ,kg/m <sup>2</sup> ]	25.51(23.98,28.00)	26.73(25.00,29.33)	$Z=-1.727$	0.084
入院空腹血糖[ $M(P_{25}, P_{75})$ ,mmol/L]	6.76(5.78,9.31)	6.72(5.56,9.43)	$Z=-0.066$	0.947
TG [ $M(P_{25}, P_{75})$ ,mmol/L]	1.57(0.97,2.26)	1.68(1.08,2.62)	$Z=-1.008$	0.314
HDL-C [ $M(P_{25}, P_{75})$ ,mmol/L]	1.01(0.89,1.16)	0.98(0.84,1.23)	$Z=-0.041$	0.967
HCY [ $M(P_{25}, P_{75})$ ,umol/L]	13.00(9.55,16.00)	11.95(9.48,14.75)	$Z=-0.978$	0.328
HbA1c [ $M(P_{25}, P_{75})$ ,%]	6.10(5.40,7.88)	5.80(5.28,6.78)	$Z=-1.563$	0.118
血清CyPA [ $M(P_{25}, P_{75})$ ,ng/ml]	67.50(42.68,115.87)	166.40(117.51,232.85)	$Z=-7.787$	<0.001***
血清CyPD [ $M(P_{25}, P_{75})$ ,ng/ml]	3.97(2.72,5.54)	6.62(5.56,10.10)	$Z=-6.023$	<0.001***
NIHSS [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	3.00(2.00,5.00)	9.00(6.00,16.00)	$Z=-8.859$	<0.001***
梗死体积[ $M(P_{25}, P_{75})$ ,ml]	0.90(0.50,2.30)	2.25(0.55,7.45)	$Z=-2.779$	0.005**
TOAST [n(%)]			$\chi^2=0.460$	0.495
大动脉粥样硬化型	52(44.07)	20(38.46)		
小动脉闭塞型	66(55.93)	32(61.54)		

注:HCY,同型半胱氨酸;HbA1c,糖化血红蛋白;TG,甘油三酯;TC,总胆固醇;LDL-C,低密度脂蛋白;HDL-C,高密度脂蛋白;BMI,身体质量指数;CyPA,亲环蛋白A;CyPD,亲环蛋白D。\*表示 $P<0.05$ ,\*\*表示 $P<0.01$ ,\*\*\*表示 $P<0.001$ 。

**2.4 AIS短期预后不良的单因素逻辑回归分析** 将预后良好组和预后不良组定义为因变量,并列出这两组之间的显著差异变量:性别、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、入院NIHSS评分、血清CyPA及CyPD表达水平作为自变量进行分析。结果显示,TC( $OR=1.655, P=0.002$ )、LDL( $OR=1.809, P=0.004$ )、入院NIHSS评分( $OR=1.610, P<0.001$ )、梗死体积( $OR=1.113, P=0.006$ )以及血清CyPA( $OR=1.022, P<0.001$ )、CyPD( $OR=1.481, P<0.001$ )表达水平均是AIS预后不良的危险因素(见表3)。

**2.5 AIS短期预后不良的多因素逻辑回归分析** 研究选取性别、TC、LDL、入院NIHSS评分、梗死体积、血清CyPA及CyPD表达水平作为自变量,并将分组(“预后良好组”和“预后不良组”)作为因变量来建立模型。在调整了可能的影响因素后,研究发现

NIHSS评分( $OR=1.341, P=0.005$ )、血清CyPA( $OR=1.010, P=0.029$ )及血清CyPD( $OR=1.248, P=0.024$ )表达水平仍然是AIS患者短期预后不良的独立危险因素(见表4)。

**2.6 血清CyPA、CyPD及两者联合预测AIS患者短期不良预后** 本研究通过ROC曲线分析了血清CyPA和CyPD分别及联合对AIS患者短期预后不良的预测价值。在预测AIS患者预后不良时,血清CyPA的曲线下面积(AUC)为0.875,截断值为89.855 ng/ml(95%CI 0.824~0.926,  $P<0.001$ ),特异性66.9%,敏感性94.2%。血清CyPD的曲线下面积(AUC)为0.790,截断值为5.48 ng/ml,(95%CI 0.718~0.862,  $P<0.001$ ],特异度73.7%,敏感度78.8%。两者联合的曲线下面积(AUC)为0.898,(95%CI 0.851~0.944,  $P<0.001$ ),特异度87.2%,敏感度76.9%(见图2)。

表 3 AIS 预后不良(mRS&gt;2)危险因素的单因素有序 Logistic 回归分析

变量	回归系数( $\beta$ )	Wald	P 值	OR	95%CI
男性	-0.712	3.829	0.050	0.491	0.241~1.001
总胆固醇	0.504	9.408	0.002**	1.655	1.199~2.284
低密度脂蛋白	0.593	8.079	0.004**	1.809	1.202~2.722
NIHSS 评分	0.476	32.564	<0.001***	1.610	1.367~1.895
梗死体积	0.107	7.556	0.006	1.113	1.031~1.200
CyPA	0.022	37.332	<0.001***	1.022	1.015~1.030
CyPD	0.393	29.926	<0.001***	1.481	1.286~1.704

注: \* 表示  $P < 0.05$ , \*\* 表示  $P < 0.01$ , \*\*\* 表示  $P < 0.001$ 。

表 4 AIS 预后不良(mRS&gt;2)危险因素的多因素有序 Logistic 回归分析

变量	回归系数( $\beta$ )	Wald	P 值	OR	95%CI
总胆固醇	-0.515	0.822	0.365	0.597	0.196~1.819
低密度脂蛋白	0.605	0.690	0.406	1.832	0.439~7.639
NIHSS 评分	0.300	8.190	0.004**	1.350	1.099~1.657
梗死体积	0.006	0.024	0.877	1.006	0.933~1.084
CyPA	0.010	4.550	0.033*	1.010	1.001~1.019
CyPD	0.217	4.825	0.028*	1.243	1.024~1.509

注: \* 表示  $P < 0.05$ , \*\* 表示  $P < 0.01$ , \*\*\* 表示  $P < 0.001$ 。

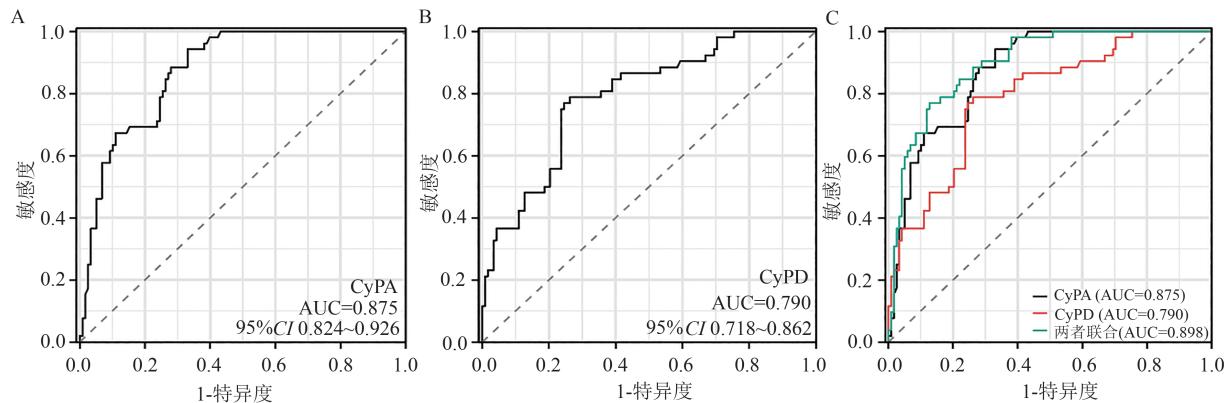


图 2 血清 CyPA、CyPD 分别及联合预测 AIS 短期预后不良的 ROC 曲线分析

### 3 讨 论

AIS 是由于脑部血液供应中断而引起的突发性神经功能缺失, 其发病率和致残率均较高。尽管 AIS 的诊断与治疗都已有所进展, 然而, 许多患者在恢复期仍面临不良预后, 特别是在独立生活能力方面<sup>[23]</sup>。因此, 寻找有效的生物标志物以预测 AIS 的预后显得尤为重要。

CyPA 是亲环蛋白家族的首个成员, 在多种细胞类型和组织中广泛表达<sup>[24]</sup>。CyPA 除了在细胞内发挥重要作用, 在缺氧、感染和氧化应激情况下还会从细胞中分泌, 参与心脏重塑和炎症反应等<sup>[25,26]</sup>。

CyPA 的功能不仅限于酶活性, 还包括调节细胞信号传导<sup>[27]</sup>、炎症反应<sup>[28]</sup>以及细胞凋亡<sup>[26]</sup>等多种生物学过程。其在心肌缺血和再灌注损伤<sup>[12]</sup>、颈动脉内膜中层增厚<sup>[29]</sup>等方面发挥着关键作用。

CyPA 可能通过参与动脉粥样硬化导致 AIS 的发生。CyPA 能够激活 RhoA 和 ROCK 信号通路, 促进血管平滑肌细胞的增殖和迁移, 从而加剧动脉粥样硬化, 在此过程中 CyPA 还可以调节 NADPH 氧化酶活性影响 ROS 生成, 促进脂质沉积和抑制 CyPA 降解, 进一步加重动脉粥样硬化, 同时, CyPA 还通过促进内皮细胞凋亡和增强炎症反应推动动脉粥样硬化

进展,从而导致 AIS<sup>[30-32]</sup>。例如,缺乏 CyPA 的小鼠在动脉血栓形成实验中表现出保护作用<sup>[33]</sup>。本研究发现,AIS 患者血清 CyPA 水平高于非 AIS 患者,与病情严重程度呈正相关及 AIS 3 个月的预后不良独立相关,结果与既往研究一致<sup>[34]</sup>。

AIS 发生后,CyPA 可能通过调节细胞凋亡、参与脑血管的再生和修复及神经炎症来影响 AIS 的预后<sup>[35,36]</sup>。CyPA 上调与脑组织炎症细胞浸润和细胞死亡相关,可能延缓神经功能恢复<sup>[37]</sup>。相反,抑制 CyPA 可影响内源性神经保护因子的表达,减少脑缺血后神经元凋亡,从而改善神经功能恢复<sup>[38]</sup>。小胶质细胞是中枢神经系统的主要免疫细胞,在 AIS 中迅速激活并迁移到损伤部位,清除死亡细胞和碎片<sup>[39]</sup>。值得注意的是,在 AIS 引起的炎症和氧化刺激的影响下,小胶质细胞分泌 CyPA,而 CyPA 作为促炎细胞因子,能够激活内皮细胞,从而促进炎症介质的生成<sup>[40]</sup>,炎症介质的释放可以激活周围的小胶质细胞,进一步加剧炎症反应<sup>[41]</sup>。这表明 CyPA 的作用不仅限于神经元,还可能通过影响胶质细胞和血管内皮细胞的功能,从而在炎症反应和血管重塑中发挥重要作用<sup>[37]</sup>。此外,这种炎症介质的持续释放不仅会导致神经细胞的进一步损伤,还会影响神经可塑性,进而引发神经细胞的死亡和功能障碍<sup>[42]</sup>,最终可能导致 AIS 后预后不良的发生。

CyPD 是一种重要的线粒体基质蛋白,作为线粒体通透性转变孔(mPTP)的关键调节因子,通过调节 mPTP 的开闭,影响细胞的生存与死亡<sup>[43]</sup>,其活性变化不仅影响线粒体的稳定性和功能,还在细胞内钙离子稳态和氧化应激中扮演关键角色<sup>[44]</sup>。在 AIS 后缺氧和再灌注损伤的背景下,细胞凋亡是导致神经损伤的重要机制之一<sup>[39,45]</sup>。线粒体可通过线粒体通透性转换(mitochondrial permeability transition, MPT)引起线粒体膜电位的耗散、凋亡因子的释放、线粒体基质的渗透性肿胀,从而在细胞凋亡中发挥核心作用<sup>[46]</sup>,而 CyPD 深度参与这一过程<sup>[43]</sup>。此外,CyPD 在 AIS 中的作用不仅限于细胞凋亡,还通过调节内皮细胞的功能影响脑血流。内皮细胞是血管的关键组成部分,其功能的改变会直接影响血流的调节<sup>[47]</sup>。研究表明,CyPD 的上调会导致内皮细胞的凋亡和功能障碍,进而影响内皮依赖性血管舒张,降低脑血流量<sup>[48]</sup>。此外,CyPD 还通过影响一氧化氮合酶(Nitric oxide synthase, NOS)的活性,调节一氧化氮(NO)的

生成,而 NO 是维持血管舒张和脑血流的重要因子<sup>[49]</sup>。CyPD 在脑血流动力学中与炎症反应密切相关,缺血后其激活促进炎症因子释放,加剧血管内皮炎症,损害血管功能,影响脑血流稳定性和供给<sup>[47]</sup>。本研究发现,AIS 患者急性期的血清 CyPD 浓度较非 AIS 患者显著升高,并且与病情严重程度呈正相关。这可能与 AIS 后 CyPD 被激活,通过调节 mPTP 的开放导致细胞凋亡,并通过促进炎症因子的释放调节内皮细胞功能,降低脑血流有关<sup>[50,51]</sup>。

CyPD 不仅参与调节 mPTP,还通过影响线粒体能量代谢和氧化应激反应,进而影响脑血管功能和脑血流,尤其在脑缺血后更为明显<sup>[52,53]</sup>。此外,CyPD 在脑血管疾病中的作用还包括炎症反应和细胞信号转导通路的调节<sup>[54,55]</sup>。例如,已发现 AIS 后未折叠的 p53 易位到线粒体中并从其 N 末端结构域与 CyPD 结合,形成类似 CyPD-p53 复合物的酶底物,p53 的结合将激活 CyPD 朝向异构酶,然后导致 p53 的脯氨酸异构化并导致聚集,进一步增强 AIS 后发生氧化和炎症应激<sup>[56]</sup>。相反,使用 CyPD 抑制剂处理缺血模型小鼠,能够有效减少脑组织中的凋亡细胞数量,改善神经功能<sup>[57]</sup>。相似地,本研究发现 AIS 患者急性期血清 CyPD 与恢复期较差的独立生活能力具有独立相关性。

综上所述,CyPA、CyPD 可能通过细胞应激反应、炎症反应和细胞凋亡等多种复杂的病理和生理机制在 AIS 急性期及之后的恢复期发挥作用。我们的研究表明 AIS 患者血清 CyPA、CyPD 表达水平与 AIS 严重程度显著成正比,此外,发现其与 AIS 3 个月较差的神经功能恢复独立相关。这表明 CyPA、CyPD 可能作为 AIS 后预后不良的新生物标志物和临床预测指标。

#### 4 局限性及展望

本研究也存在一些局限性。(1)本研究是单中心研究,样本量较小可能影响结果的统计学显著性及其推广性,未来应考虑扩大样本以验证研究结论。(2)本研究缺乏长期随访数据,这限制了对急性缺血性脑卒中患者预后变化的全面评估。因此,未来研究应考虑更为多样化的样本和更长时间的追踪,以增强对 AIS 患者预后生物标志物的理解。

**伦理学声明:**本研究方案经石河子大学第一附属医院伦理委员会审批(批号:KJ2023-341-01),患者均签署知情同意书。

**利益冲突声明：**所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明：**高沛沛负责论文设计、论文撰写、论文修订；唐娟、余鹃负责进行研究的实施与可行性分析；高沛沛、魏磊国、田苗苗、苏李涵、王娟娟、张旭负责数据收集、整理分析；姚恩生负责论文审校并最后定稿。

### [参考文献]

- [1] Feigin VL, Brainin M, Norrving B, et al. World stroke organization: Global stroke fact sheet 2025[J]. *Int J Stroke*, 2025, 20(2): 132-144.
- [2] Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics 2020 update: A report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 141(9): e139-e596.
- [3] Special Writing Group of China Stroke Surveillance Report. China stroke surveillance report 2021[J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(1):33.
- [4] Jurcau A, Ardelean IA. Molecular pathophysiological mechanisms of ischemia/reperfusion injuries after recanalization therapy for acute ischemic stroke[J]. *J Integr Neurosci*, 2021, 20(3): 727-744.
- [5] Jurcau A, Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: From pathophysiology to therapeutic strategies[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 14.
- [6] Toyoda K, Yoshimura S, Nakai M, et al. Twenty-year change in severity and outcome of ischemic and hemorrhagic strokes[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(1): 61-69.
- [7] Eriksson M, Norrving B, Terént A, et al. Functional outcome 3 months after stroke predicts long-term survival [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(5): 423-429.
- [8] Stammes MA, Rutherford SL, Zuker CS. Cyclophilins: A new family of proteins involved in intracellular folding[J]. *Trends Cell Biol*, 1992, 2(9):272-276.
- [9] Gegunde S, Alfonso A, Alvariño R, et al. Crosstalk between cyclophilins and T lymphocytes in coronary artery disease [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 400(2): 112514.
- [10] Stauffer WT, Goodman AZ, Gallay PA. Cyclophilin inhibition as a strategy for the treatment of human disease [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1417945.
- [11] Nigro P, Pomilio G, Capogrossi MC. Cyclophilin A: A key player for human disease[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(10):e888.
- [12] Seizer P, Ochmann C, Schönberger T, et al. Disrupting the EMMPRIN(CD147)-cyclophilin A interaction reduces infarct size and preserves systolic function after myocardial ischemia and reperfusion [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31 (6) : 1377-1386.
- [13] Ramachandran S, Venugopal A, Sathisha K, et al. Proteomic profiling of high glucose primed monocytes identifies cyclophilin A as a potential secretory marker of inflammation in type 2 diabetes[J]. *Proteomics*, 2012, 12(18): 2808-2821.
- [14] Wang CH, Dai JY, Wang L, et al. Expression of CD147 (EMMPRIN) on neutrophils in rheumatoid arthritis enhances chemotaxis, matrix metalloproteinase production and invasiveness of synoviocytes[J]. *J Cell Mol Med*, 2011, 15(4):850-860.
- [15] Tegeder I, Schumacher A, John S, et al. Elevated serum cyclophilin levels in patients with severe sepsis[J]. *J Clin Immunol*, 1997, 17(5): 380-386.
- [16] Zhao R, Wen X. High expression of serum GST-π/CyPA aids the diagnosis of acute cerebral infarction and predicts short-term poor prognosis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022, 220: 107352.
- [17] Javadov S, Kuznetsov A. Mitochondrial permeability transition and cell death: the role of cyclophilin d[J]. *Front Physiol*, 2013, 4: 76.
- [18] Zhu X, Qin Z, Zhou M, et al. The role of mitochondrial permeability transition in bone metabolism, bone healing, and bone diseases[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(10): 1318.
- [19] Denorme F, Manne BK, Portier I, et al. Platelet necrosis mediates ischemic stroke outcome in mice[J]. *Blood*, 2020, 135(6): 429-440.
- [20] 钟迪, 张舒婷, 吴波.《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》解读[J].中国现代神经疾病杂志, 2019, 19(11): 897-901.
- [21] Fure B, Wyller TB, Thommessen B. TOAST criteria applied in acute ischemic stroke [J]. *Acta Neurol Scand*, 2005, 112(4) : 254-258.
- [22] Broderick JP, Adeoye O, Elm J. Evolution of the modified Rankin scale and its use in future stroke trials[J]. *Stroke*, 2017, 48(7) : 2007-2012.
- [23] Li X, He Y, Wang D, et al. Stroke rehabilitation: From diagnosis to therapy[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1402729.
- [24] Handschumacher RE, Harding MW, Rice J, et al. Cyclophilin: A specific cytosolic binding protein for cyclosporin A[J]. *Science*, 1984, 226(4674): 544-547.
- [25] Mahesutihan M, Yan J, Midilibieke H, et al. Role of cyclophilin A in aggravation of myocardial ischemia reperfusion injury via regulation of apoptosis mediated by thioredoxin-interacting protein[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2024, 87(4): 491-513.
- [26] Chen L, Zeng Z, Luo H, et al. The effects of CyPA on apoptosis: Potential target for the treatment of diseases [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2024, 108(1):28.
- [27] Xie Y, Li X, Ge J. STAT3-CyPA signaling pathway in endothelial cell apoptosis[J]. *Cell Signal*, 2020, 65:109413.
- [28] Yang W, Bai X, Luan X, et al. Delicate regulation of IL-1β-mediated inflammation by cyclophilin A[J]. *Cell Rep*, 2022, 38(11): 110513.
- [29] Chang CS, Su SL, Kuo CL, et al. Cyclophilin A: A predictive biomarker of carotid stenosis in cerebral ischemic stroke [J]. *Curr Neurovasc Res*, 2018, 15(2): 111-119.

- [30] Satoh K, Nigro P, Berk BC. Oxidative stress and vascular smooth muscle cell growth: A mechanistic linkage by cyclophilin A [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2010, 12(5): 675-682.
- [31] Nigro P, Satoh K, O'dell MR, et al. Cyclophilin A is an inflammatory mediator that promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *J Exp Med*, 2011, 208(1): 53-66.
- [32] Seizer P, Schönberger T, Schött M, et al. EMMPRIN and its ligand cyclophilin A regulate MT1-MMP, MMP-9 and M-CSF during foam cell formation [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 51-57.
- [33] Elvers M, Herrmann A, Seizer P, et al. Intracellular cyclophilin A is an important  $\text{Ca}^{2+}$  regulator in platelets and critically involved in arterial thrombus formation [J]. *Blood*, 2012, 120(6): 1317-1326.
- [34] Chang CS, Kuo CL, Huang CS, et al. Association of cyclophilin A level and pulse pressure in predicting recurrence of cerebral infarction [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020, 36(2): 122-128.
- [35] Bell RD, Winkler EA, Singh I, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A [J]. *Nature*, 2012, 485(7399): 512-516.
- [36] Chai YL, Rajeev V, Poh L, et al. Chronic cerebral hypoperfusion alters the CyPA-EMMPRIN-gelatinase pathway: Implications for vascular dementia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43(5): 722-735.
- [37] Flora GK, Anderton RS, Meloni BP, et al. Microglia are both a source and target of extracellular cyclophilin A [J]. *Helijon*, 2019, 5(9): e02390.
- [38] Doti N, Ruvo M. Relevance and therapeutic potential of CyPA targeting to block apoptosis inducing factor-mediated neuronal cell death [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(9): 1428-1429.
- [39] Lyu J, Xie D, Bhatia TN, et al. Microglial/Macrophage polarization and function in brain injury and repair after stroke [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(5): 515-527.
- [40] Kim H, Kim WJ, Jeon ST, et al. Cyclophilin A may contribute to the inflammatory processes in rheumatoid arthritis through induction of matrix degrading enzymes and inflammatory cytokines from macrophages [J]. *Clin Immunol*, 2005, 116(3): 217-224.
- [41] Rodríguez-Gómez JA, Kavanagh E, Engskog-Vlachos P, et al. Microglia: agents of the CNS pro-inflammatory response [J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1717.
- [42] Qiao C, Liu Z, Qie S. The implications of microglial regulation in neuroplasticity-dependent stroke recovery [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(3): 571.
- [43] Zhou S, Yu Q, Zhang L, et al. Cyclophilin D-mediated mitochondrial permeability transition regulates mitochondrial function [J]. *Curr Pharm Des*, 2023, 29(8): 620-629.
- [44] Coluccino G, Muraca VP, Corazza A, et al. Cyclophilin D in mitochondrial dysfunction: A key player in neurodegeneration? [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(8): 1265.
- [45] Mattson MP, Culmsee C, Yu ZF. Apoptotic and antiapoptotic mechanisms in stroke [J]. *Cell Tissue Res*, 2000, 301 (1): 173-187.
- [46] Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(2): 85-100.
- [47] Ding YN, Wang HY, Chen XF, et al. Roles of sirtuins in cardiovascular diseases: Mechanisms and therapeutics [J]. *Circ Res*, 2025, 136(5): 524-550.
- [48] Li Y, Dang Q, Li Z, et al. Restoration of mitochondrial function is essential in the endothelium-dependent vasodilation induced by acacetin in hypertensive rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11350.
- [49] Wang Y, Wang Y, Yue G, et al. Energy metabolism disturbance in migraine: From a mitochondrial point of view [J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1133528.
- [50] He Z, Ning N, Zhou Q, et al. Mitochondria as a therapeutic target for ischemic stroke [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 146: 45-58.
- [51] Chen W, Huang J, Hu Y, et al. Mitochondrial transfer as a therapeutic strategy against ischemic stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(6): 1214-1228.
- [52] Dikalova A, Ao M, Lantier L, et al. Depletion of mitochondrial cyclophilin D in endothelial and smooth muscle cells attenuates vascular dysfunction and hypertension [J]. *Function (Oxf)*, 2025, 6(2): zqaf006.
- [53] 李婷婷, 王钦鹏, 刘晓庆, 等. 线粒体自噬对缺血性脑卒中的作用及其机制研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(1): 41-46.
- [54] Wu Y, Ma Z, Zhang Y, et al. The role of cyclophilins in viral infection and the immune response [J]. *J Infect*, 2022, 85 (4): 365-373.
- [55] Veres B, Eros K, Antus C, et al. Cyclophilin D-dependent mitochondrial permeability transition amplifies inflammatory reprogramming in endotoxemia [J]. *FEBS Open Bio*, 2021, 11 (3): 684-704.
- [56] Kumutima J, Yao XQ, Hamelberg D. p53 is potentially regulated by cyclophilin D in the triple-proline loop of the DNA binding domain [J]. *Biochemistry*, 2021, 60(8): 597-606.
- [57] Okahara A, Koga JI, Matoba T, et al. Simultaneous targeting of mitochondria and monocytes enhances neuroprotection against ischemia-reperfusion injury [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 14435.

引证本文:高沛沛,唐娟,余鹃,等.亲环蛋白A、亲环蛋白D与急性缺血性脑卒中预后的相关性研究[J].中风与神经疾病杂志,2025,42(12):1111-1118.