

结合珠蛋白作为急性脑梗死患者预后标志物的研究

马肃, 李涵, 王文宗

榆林市第一医院绥德医院神经外科, 陕西 榆林 718000

摘要:目的 探讨血浆结合珠蛋白(Hp)水平在急性脑梗死患者预后判断中的临床价值。方法 收集2013年1月至2014年12月在该院接受治疗的急性脑梗死患者100例(病例组)和100例体检健康者(对照组)。采用ROC曲线和Kaplan-Meier法评估血浆Hp预测急性脑梗死预后的价值。结果 病例组中吸烟者、糖尿病者、高血压者、心绞痛者、血浆Hp显著高于对照组($P < 0.05$)。血浆Hp预测急性脑梗死患者3年死亡事件发生的最佳截断值为275.25 $\mu\text{g/L}$ 。血浆Hp $\geq 275.25 \mu\text{g/L}$ 组高血压者、心肌梗死者、Hp2-1表型数、血浆Hp浓度、3年总死亡率均高于血浆Hp $< 275.25 \mu\text{g/L}$ 组($P < 0.05$)。但Hp1-1表型数显著低于血浆Hp $< 275.25 \mu\text{g/L}$ 组($P < 0.05$)。血浆Hp $\geq 275.25 \mu\text{g/L}$ 组患者3年总死亡率显著高于血浆Hp $< 275.25 \mu\text{g/L}$ 组($P < 0.05$)。结论 血浆Hp水平高的患者3年总死亡率显著偏高, 血浆Hp水平有可能成为预测急性脑梗死患者预后的生物学标志物。

关键词:急性脑梗死; 结合珠蛋白; 预后; 标志物

中图分类号: R743.3

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.03.010

Haptoglobin level as a prognostic marker for patients with acute cerebral infarction

MA Su, LI Han, WANG Wen-Zong. Department of Neurosurgery, Suide Hospital of Yulin First Hospital, Suide, Shaanxi 718000, China

Corresponding author: WANG Wen-Zong, Email: wangwenzong1@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical value of plasma haptoglobin (Hp) level as a prognostic marker for patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of 100 patients with acute cerebral infarction who were treated in our hospital from January 2013 to December 2014 were enrolled as case group, and 100 healthy individuals who underwent physical examination were enrolled as control group. The receiver operating characteristic (ROC) curve and the Kaplan-Meier method were used to evaluate the value of plasma Hp in predicting the prognosis of patients with acute cerebral infarction. **Results** Compared with the control group, the case group had a significantly higher proportion of patients with smoking, diabetes, hypertension or angina pectoris and a significantly higher plasma Hp level ($P < 0.05$). Plasma Hp had a cut-off value of 275.25 $\mu\text{g/L}$ in predicting 3-year death in patients with acute cerebral infarction. Compared with the plasma Hp $< 275.25 \mu\text{g/L}$ group, the plasma Hp $\geq 275.25 \mu\text{g/L}$ group had a significantly higher proportion of patients with hypertension, myocardial infarction, or Hp2-1 ($P < 0.05$), a significantly lower proportion of patients with Hp1-1 ($P < 0.05$), and significantly higher plasma Hp level and 3-year overall mortality rate ($P < 0.05$). **Conclusions** Patients with a higher plasma Hp level tend to have a relatively high 3-year overall mortality rate, and plasma Hp level can be used as an important biomarker to predict the prognosis of patients with acute cerebral infarction.

Key words: acute cerebral infarction; haptoglobin; prognosis; marker

急性脑梗死是一种由粥样硬化性狭窄、血栓形成、栓塞性梗阻引起的神经系统疾病^[1]。该病症状、病情程度和预后取决于梗死灶的位置、数目和大小^[2]。据统计,约三分之一的急性脑梗死患者会因病死亡^[3]。大量研究表明炎症在该病的发生和发展中起着至关重要的作用^[4]。结合珠蛋白(hap-

toglobin, Hp)是一种急性时相反应蛋白,具有Hp1-1、Hp2-1、Hp2-2 3种表型,在炎症状态下血浆水平显著升高^[5]。有研究证实,高血浆Hp水平提示非小细胞肺癌、卵巢癌、结直肠癌等恶性肿瘤患者的不良预后^[6-7]。此外,血浆Hp还与心肌梗死、中风和充血性心力衰竭等疾病的发生密切相关^[8]。然

收稿日期:2019-09-16;修回日期:2020-05-22

作者简介:马肃(1985-),男,硕士,主治医师,主要从事神经外科学相关研究。

通信作者:王文宗(1985-),男,硕士,主治医师,主要从事急性脑梗死相关研究。Email: wangwenzong1@163.com。

而,血浆 Hp 水平是否可作为急性脑梗死患者预后的标志物,目前尚缺乏相关研究报道。本研究收集 100 例急性脑梗死患者的临床资料,以探讨血浆 Hp 水平与急性脑梗死患者预后的关系,为急性脑梗死患者预后评估提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2013 年 1 月至 2014 年 12 月来我院接受治疗的急性脑梗死患者 100 例(病例组)和 100 例健康体检者(对照组)。病例组男 75 例,女 25 例;年龄 55 ~ 70 岁,平均年龄为 (62.52 ± 7.26) 岁;体重指数(body mass index, BMI) 23 ~ 29 kg/m²,平均值为 (26.12 ± 2.16) kg/m²。对照组男 70 例,女 30 例;年龄 55 ~ 71 岁,平均年龄为 (63.03 ± 7.05) 岁;BMI 24 ~ 29 kg/m²,平均值为 (26.33 ± 2.09) kg/m²。两组患者在性别、年龄、BMI 方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),研究对象具有可比性。

本研究获得我院医学伦理委员会批准(审批号:YL-2017-028),且所有研究对象均知情同意。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①急性脑梗死患者符合 2015 年中华医学会神经病学分会制定的《中国脑血管病一级预防指南》诊治标准^[9],经头部 CT 或磁共振成像证实;②颈动脉超声检查发现由动脉粥样硬化所致的相关血管狭窄($> 50\%$)或闭塞;③发病至入院时间 < 36 h;④既往无脑梗死史;⑤无其他脏器严重疾病;⑥由患者或直系亲属知情同意并签署知情同意书,提供患者的详细资料。

排除标准:①出血性卒中;②硬脑膜下血肿;③恶性肿瘤;④颅内感染或急慢性感染;⑤既往有手术史;⑥其他中枢神经系统疾病、自身免疫系统疾病、凝血功能障碍、代谢性疾病;⑦听力及语言障碍;⑧治疗或住院期间死亡。

1.3 研究方法

收集并记录入组者的性别、年龄、身高、体重、吸烟史、嗜酒史、糖尿病、高血压、高脂血症、心绞痛、心肌梗死等临床资料。BMI = 体重(kg) ÷ 身高(m)²。吸烟史定义为吸烟 ≥ 1 支/d,持续时间 ≥ 1 年。嗜酒史定义为饮入酒精含量 ≥ 50 g/d,持续时间 ≥ 1 年。

采集患者入院后第 2 天清晨空腹静脉血 5 ~ 10 mL,3 000 转/min 离心 20 min 后分离血清、血浆,

-80℃ 冰箱中保存待测。应用美国 Beckman 公司生产 Hp 试剂盒,采用双光路免疫浊度分析仪检测血浆 Hp 水平。Hp 表型检测方法:收集的患者血清和 50% 的血红蛋白按照 19:1 比例混合,加入其 1/2 体积的蔗糖溶液待检;采用 Chelex-100 法提取 DNA;凝胶制备,电泳分离,电泳结束后将凝胶放入联苯胺染色液中,加入 30% 过氧化氢显谱 10 min,谱带清晰后判断 Hp 表型。

采用电话或患者入院就诊的方式每半年随访 1 次。定义患者确诊时间为研究起始点,最后一次随访记录作为研究终点,随访至 2018 年 8 月 31 日。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线筛选切点,计算曲线下面积评估参数预测效力。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,利用 Log-Rank 法进行差异性检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组和对照组临床资料比较

病例组和对照组在性别、年龄、BMI、嗜酒史、高脂血症、心肌梗死、血红蛋白、Hp 表型方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。病例组中吸烟史、糖尿病、高血压、心绞痛、血浆 Hp 水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。病例组患者 3 年总死亡率 59% (59/100)。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较 [$n(\%)$; ($\bar{x} \pm s$)]

指标	病例组 ($n=100$)	对照组 ($n=100$)	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	75/25	70/30	0.63	0.43
年龄(岁)	62.52 ± 7.26	63.03 ± 7.05	0.50	0.61
BMI(kg/m ²)	26.12 ± 2.16	26.33 ± 2.09	0.70	0.49
吸烟史	32(32)	10(10)	14.59	< 0.01
嗜酒史	20(20)	16(16)	0.54	0.46
糖尿病	28(28)	13(13)	6.90	0.01
高血压	40(40)	21(21)	8.52	< 0.01
高脂血症	38(38)	34(34)	0.35	0.56
心绞痛	20(20)	8(8)	5.98	0.01
心肌梗死	8(8)	6(6)	0.31	0.58
血红蛋白(g/L)	141.23 ± 15.33	142.06 ± 15.67	0.38	0.71
Hp 表型				
Hp1-1	7(7)	8(8)	0.07	0.79
Hp2-1	40(40)	36(36)	0.34	0.56
Hp2-2	53(53)	56(56)	0.18	0.67
血浆 Hp(μ g/L)	325.65 ± 74.03	170.45 ± 38.56	-18.59	< 0.01

2.2 血浆 Hp 预测急性脑梗死患者 3 年死亡事件发生的 ROC 曲线

ROC 曲线结果显示,血浆 Hp 预测急性脑梗死患者 3 年死亡事件发生的最佳截断值为 275.25 $\mu\text{g/L}$ 。对应的曲线下面积为 0.821 (0.802 ~ 0.854),敏感度为 61.55%,特异度为 80.05% ($P < 0.05$)。见图 1。

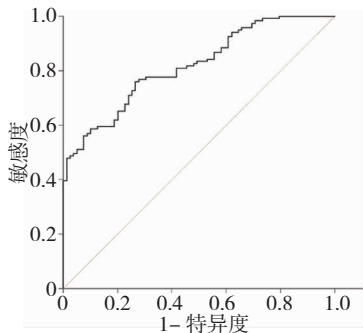


图 1 血浆 Hp 预测急性脑梗死患者 3 年死亡事件发生的 ROC 曲线

2.3 不同血浆 Hp 组别患者临床资料比较

血浆 $\text{Hp} \geq 275.25 \mu\text{g/L}$ 组与血浆 $\text{Hp} < 275.25 \mu\text{g/L}$ 组患者在性别、年龄、BMI、吸烟史、嗜酒史、糖尿病、高脂血症、心绞痛、血红蛋白、Hp2-2 表型数比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。血浆 $\text{Hp} \geq 275.25 \mu\text{g/L}$ 组中高血压、心肌梗死、Hp2-1 表型数、血浆 Hp 水平、3 年总死亡率高于血浆 $\text{Hp} < 275.25 \mu\text{g/L}$ 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);而 Hp1-1 表型数低于血浆 $\text{Hp} < 275.25 \mu\text{g/L}$ 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同血浆 Hp 浓度组患者临床资料比较 [n(%); ($\bar{x} \pm s$)]

指标	血浆 $\text{Hp} \geq 275.25 \mu\text{g/L}$ 组 ($n=60$)	血浆 $\text{Hp} < 275.25 \mu\text{g/L}$ 组 ($n=40$)	t/χ^2 值	P 值
性别(男/女)	47/13	28/12	0.89	0.35
年龄(岁)	62.33 ± 7.15	62.61 ± 7.51	0.19	0.85
BMI(kg/m^2)	26.22 ± 2.03	26.01 ± 2.19	-0.48	0.63
吸烟史	20(33.3)	12(30)	0.12	0.73
嗜酒史	14(23.3)	6(15)	1.04	0.31
糖尿病	16(26.7)	12(30)	0.13	0.72
高血压	32(53.3)	8(20)	11.11	<0.01
高脂血症	22(36.7)	16(40)	0.11	0.74
心绞痛	12(20)	8(20)	0	1
心肌梗死	8(13.3)	0(0)	5.80	0.02
血红蛋白(g/L)	140.55 ± 14.93	142.06 ± 15.29	0.49	0.63
Hp 表型				
Hp1-1	1(1.67)	6(15)	6.56	0.02
Hp2-1	32(53.3)	8(20)	11.11	<0.01
Hp2-2	30(50)	23(57.5)	0.54	0.46
血浆 Hp($\mu\text{g/L}$)	360.25 ± 81.44	226.98 ± 43.58	-10.62	<0.01
3 年总死亡	48(80)	11(27.5)	27.35	<0.01

2.4 不同血浆 Hp 组别患者预后比较

Kaplan-Meier 法生存曲线结果显示,血浆 $\text{Hp} \geq 275.25 \mu\text{g/L}$ 组患者 3 年总死亡率显著高于血浆 $\text{Hp} < 275.25 \mu\text{g/L}$ 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2。

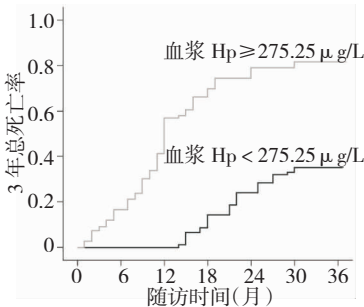


图 2 不同血浆 Hp 浓度组别患者 3 年总死亡率比较

3 讨论

急性脑梗死若在发病早期或发病入院后进行针对性治疗,可有效缓解病情进展^[10]。在临床研究中生物学标志物是指能够反映疾病状态和严重程度、可客观检测的某些特征性指标。特异性生物标志物对急性脑梗死的病情诊断、疗效评估及预后判断具有重要作用。近年来,关于急性脑梗死患者预后生物标志物的研究也成为了临床研究热点。

Hp 是一种急性时相反应蛋白,在感染、组织损伤、肿瘤等多种炎症过程中表达水平升高^[5-9]。该蛋白的主要功能是结合从红细胞中释放的游离血红蛋白,减弱其在人体内的氧化活性及对肾脏的损伤;直接抑制低密度脂蛋白的氧化过程^[12]。既往关于血浆 Hp 与脑血管病的研究主要集中在 Hp 表型与脑血管病患者预后之间的关系^[11],而血浆 Hp 水平对这些患者预后的影响尚不清楚。

本研究发现,急性脑梗死患者血浆 Hp 水平高于对照组。ROC 曲线分析显示这些患者的血浆 Hp 水平与 3 年总死亡事件发生相关,并且血浆 Hp 水平的最佳截断值为 275.25 $\mu\text{g/L}$ 。根据血浆 Hp 水平分组发现,血浆 $\text{Hp} \geq 275.25 \mu\text{g/L}$ 组患者 3 年总死亡率高于血浆 $\text{Hp} < 275.25 \mu\text{g/L}$ 组。此外,Kaplan-Meier 生存分析还发现,高 Hp 水平的患者 3 年总死亡率与低 Hp 水平的患者相比较。因此,血浆 Hp 水平有可能作为预测急性脑梗死患者预后的重要生物标志物。

既往研究表明,脑损伤后 Hp 升高的主要合成

器官是肝脏^[12]。虽然 Hp 可以不可逆地结合血液中的游离血红蛋白,但血浆 Hp 水平的升高并不意味着溶血或出血的开始。先天性免疫系统激活在脑缺血再灌注损伤中起着重要作用,因此免疫系统激活前减少炎症分子已成为治疗靶点。据报道, Hp 可以激活先天性免疫系统,并促进病情进展^[13]。Hp 可预测预后的原因也许与先天性免疫系统的激活有关。Zhang 等^[11]的研究指出,血浆 Hp 水平与急性脑梗死患者预后密切相关,而不同 Hp 表型患者的预后差别不大,并指出血浆 Hp 预测急性脑梗死患者 3 年死亡事件发生的最佳截断值为 281.54 $\mu\text{g/L}$ 。此外,在心血管疾病方面,血浆 Hp 水平也可预测患者预后。Chiang 等^[14]的研究指出,急性心肌梗死患者血浆 Hp 水平升高与总生存率独立相关,不同 Hp 表型组患者的总生存率没有差异,急性期血浆 Hp 水平可能反映炎症过程中氧化应激的严重程度。在其他疾病方面, Lml 等^[15]的研究指出,血浆 Hp 可能是多囊卵巢综合征及其并发症发生的潜在生物标志物。

本研究有以下不足:样本量较少,为单中心研究,这对本研究结论的准确性有一定影响;纳入的患者可能未排除其他未知影响因素,对结论也会造成一定影响;缺乏预测急性脑梗死患者预后的其他标志物研究,容易造成研究结论片面;本研究未纳入陈旧性脑梗死患者数据,这可能会影响结果。

总之,血浆 Hp 水平偏高提示急性脑梗死患者预后不良,血浆 Hp 水平有可能作为预测急性脑梗死患者预后的重要生物标志物。

参 考 文 献

- [1] Liu XW, Zhang JT, Tian CL, et al. The relationship of leukoaraiosis, haemorrhagic transformation and prognosis at 3 months after intravenous thrombolysis in elderly patients aged ≥ 60 years with acute cerebral infarction [J]. *Neurol Sci*, 2020. doi: 10.1007/s10072-020-04398-2. Online ahead of print.
- [2] Lv G, Wang GQ, Xia ZX, et al. Influences of blood lipids on the occurrence and prognosis of hemorrhagic transformation after acute cerebral infarction: a case-control study of 732 patients [J]. *Mil Med Res*, 2019, 6(1): 2.
- [3] 张作念,王志晔,顾伟,等.急性脑梗死患者血清炎症因子与颈动脉粥样硬化斑块性质关系的临床研究[J]. *重庆医学*, 2016, 45(10): 1375-1377.
- [4] 丁妹,曹志勇,李胜利,等.不同炎症反应在脑梗死与短暂性脑缺血发作患者中表达及意义研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(3): 280-284.
- [5] Roddrigues KF, Pietrani NT, Carvalho LML, et al. Haptoglobin levels are influenced by Hp1-Hp2 polymorphism, obesity, inflammation, and hypertension in type 2 diabetes mellitus [J]. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2019, 66: 99-107.
- [6] 彭文杰. AFP、CCL2 和 HP 在结直肠癌肝转移诊断中的临床应用研究[J]. *国际生物医学工程杂志*, 2019, 5: 414-418.
- [7] Sun L, Hu S, Yu L, et al. Serum haptoglobin as a novel molecular biomarker predicting colorectal cancer hepatic metastasis [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(11): 2724-2731.
- [8] Petra I, Melkas S, Saksi J, et al. Haptoglobin Hp2 variant promotes premature cardiovascular death in stroke survivors [J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1463-1469.
- [9] 中华医学会神经病学分会.中国脑血管病一级预防指南 2015[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(8): 629-643.
- [10] 耿玉荣,柳英杰,张云霞,等.伴未破裂颅内动脉瘤的急性脑梗死患者静脉溶栓治疗安全性评价研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(1): 56-61.
- [11] Zhang T, Xiang L. Elevated Plasma Haptoglobin Level as a Potential Marker for Poor Prognosis in Acute Cerebral Infarction [J]. *Eur Neurol*, 2018, 79(3-4): 154-160.
- [12] Peta V, Zhu JH, Lubman DM, et al. Input of serum haptoglobin fucosylation profile in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with non-cirrhotic liver disease [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2020, S2210-7401(19): 30272-30274.
- [13] Leclerc JL, Li C, Jean S, et al. Temporal and age-dependent effects of haptoglobin deletion on intracerebral hemorrhage-induced brain damage and neurobehavioral outcomes [J]. *Exp Neurol*, 2019, 317: 22-33.
- [14] Chiang KH, Kao YT, Leu HB, et al. Higher post-acute myocardial infarction plasma haptoglobin level is associated with poor long-term overall survival [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 229(1): 102-107.
- [15] Lml C, Ferreira CN, Dkd DO, et al. Haptoglobin levels, but not Hp1-Hp2 polymorphism, are associated with polycystic ovary syndrome [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34(10): 1691-1698.