



电子、语音版

·论著·

## 血清 S100 $\beta$ 水平与 *BDNF*-rs6265 基因多态性的交互作用 对神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难疗效的影响

姚玉婷<sup>1</sup>, 赵鹏<sup>1</sup>, 郜静<sup>2</sup>, 刘敏肖<sup>2</sup>, 冀笑男<sup>3</sup>, 李燕<sup>4</sup>

1. 河北北方学院附属第二医院神经内三科, 河北 张家口 075100
2. 河北北方学院附属第二医院神经内二科, 河北 张家口 075100
3. 河北北方学院附属第二医院心内三科, 河北 张家口 075100
4. 河北北方学院附属第二医院康复医学科, 河北 张家口 075100

**摘要:**目的 探讨血清 S100 $\beta$  蛋白与脑源性神经营养因子(*BDNF*)-rs6265 基因多态性的交互作用对神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难疗效的影响。方法 285 例缺血性脑卒中后吞咽困难的患者接受神经阻滞治疗后, 依据洼田饮水试验评价标准分为治疗有效组(226 例)和治疗无效组(59 例)。比较 2 组血清 S100 $\beta$  蛋白、BDNF 水平及 *BDNF*-rs6265 基因型和等位基因频率。分析 *BDNF*-rs6265 基因多态性与治疗无效的关系。比较不同基因型患者的临床特征。采用多因素 Logistic 回归分析神经阻滞治疗无效的影响因素。采用多因子降维法分析 *BDNF*-rs6265 基因多态性分别与血清 S100 $\beta$  蛋白、BDNF 交互作用对神经阻滞治疗无效的影响。结果 2 组患者年龄、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、改良的巴塞尔指数(BI)评分、血清 S100 $\beta$  蛋白、BDNF 水平、*BDNF*-rs6265 基因型差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。校正混杂变量后, CC 型基因携带者治疗无效风险是 TT 基因型患者的 1.762 倍; CC 型、CT 型与 TT 型基因患者间的饮酒史、高血压、NIHSS 评分、血清 S100 $\beta$  蛋白、BDNF 差异均具有统计学意义( $P<0.05$ )。血清 S100 $\beta$  蛋白 $\geq 0.44$  pg/mL、BDNF $<6.21$  ng/mL、*BDNF*-rs6265 携带 C 基因型是神经阻滞治疗无效的危险因素( $P<0.05$ )。血清 S100 $\beta$  蛋白及 BDNF 均与 *BDNF*-rs6265 基因多态性存在交互作用。具有血清 S100 $\beta$  蛋白及 BDNF 水平异常和 *BDNF*-rs6265 基因多态性交互组合人群的神经阻滞治疗无效风险是非上述组合人群神经阻滞治疗无效风险的 2.77 倍。结论 血清 S100 $\beta$  蛋白水平、*BDNF*-rs6265 基因多态性与缺血性脑卒中后吞咽困难患者神经阻滞治疗疗效相关, 二者存在交互作用。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2024, 51(2): 61-68]

**关键词:** 缺血性脑卒中; 血清 S100 $\beta$  蛋白; 脑源性神经营养因子-rs6265 基因; 吞咽困难

中图分类号: R743.33

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2024.02.010

### Effect of interaction between serum S100 $\beta$ protein level and *BDNF* - rs6265 gene polymorphism on the efficacy of nerve block in treatment of dysphagia after ischemic stroke

YAO Yuting<sup>1</sup>, ZHAO Peng<sup>1</sup>, GAO Jing<sup>2</sup>, LIU Minxiao<sup>2</sup>, JI Xiaonan<sup>3</sup>, LI Yan<sup>4</sup>

1. Third Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075100, China
2. Second Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075100, China
3. Third Department of Cardiovascular Medicine, The Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075100, China
4. Department of Rehabilitation Medicine, The Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou, Hebei 075100, China

基金项目: 张家口市重点研发计划项目(2022-0920)。

收稿日期: 2023-08-03; 修回日期: 2024-02-20

通信作者: 姚玉婷(1991—), 女, 主治医师, 硕士, 主要从事神经病学疾病研究。Email: vzhfvh@httpnet-163.com.cn。

Corresponding author: YAO Yuting, Email: vzhfth@httpnet-163.com.cn

**Abstract: Objective** To investigate the effect of the interaction between serum S100 $\beta$  protein and brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*)-rs6265 gene polymorphism on the efficacy of nerve block in the treatment of dysphagia after ischemic stroke. **Methods** After nerve block therapy, 285 patients with dysphagia after ischemic stroke were divided into two groups effective group with 226 patients and ineffective group with 59 patients according to the evaluation criteria of the water swallow test. The two groups were compared in terms of the serum levels of S100 $\beta$  protein and *BDNF* and the genotype and allele frequencies of *BDNF*-rs6265. The association between *BDNF*-rs6265 gene polymorphism and ineffective treatment was analyzed, and clinical features were compared between the patients with different genotypes. The multivariate logistic regression analysis was used to investigate the risk factors for ineffective nerve block therapy. **Results** There were significant differences between the two groups in age, NIHSS score, modified Barthel Index, the serum levels of S100 $\beta$  protein and *BDNF*, and *BDNF*-rs6265 genotype ( $P<0.05$ ). After adjustment for confounding variables, the risk of ineffective treatment in CC genotype carriers was 1.762 times that in patients with TT genotype, and there were significant differences in drinking history, hypertension, NIHSS score, serum S100 $\beta$  protein, and *BDNF* between the patients with CC, CT and TT genotypes ( $P<0.05$ ). Serum S100 $\beta$  protein  $\geq 0.44$  pg/mL, *BDNF*  $< 6.21$  ng/mL, and *BDNF*-rs6265 carrying C allele were risk factors for ineffective nerve block therapy ( $P<0.05$ ). Both serum S100 $\beta$  protein and *BDNF* had interaction with *BDNF*-rs6265 gene polymorphism. The risk of ineffective nerve block therapy in the group with abnormal serum levels of S100 $\beta$  protein and *BDNF* and *BDNF*-rs6265 gene polymorphism was 2.77 times that in the group with no such conditions. **Conclusions** Serum S100 $\beta$  protein level and *BDNF*-rs6265 gene polymorphism are associated with the efficacy of nerve block therapy in patients with dysphagia after ischemic stroke, with interaction between the two indicators.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2024, 51(2): 61–68]

**Keywords:** ischemic stroke; serum S100 $\beta$  protein; brain-derived neurotrophic factor -rs6265 gene; dysphagia

缺血性脑卒中较常见的并发症为吞咽困难,患者脑组织发生缺血、缺氧等症状时,会引起脑组织局部位置缺血性软化或坏死,这种变化不仅损害了神经系统功能,还进一步影响到患者舌咽神经、舌下神经及迷走神经对相应肌肉运动的有效调控能力,从而引发吞咽困难<sup>[1-2]</sup>。目前,世界卫生组织调查结果显示,51%~73%的缺血性脑卒中患者会出现不同程度的吞咽困难,易引起营养不良、吸入性肺炎及脱水等,进而增加病死率及复发率<sup>[3-4]</sup>。中枢神经特异蛋白(S100 calcium binding peotein  $\beta$ , S100 $\beta$ )是一类钙结合蛋白,在细胞增殖与分化、细胞信号传导等方面具有重要作用。有研究发现,S100 $\beta$ 蛋白水平与缺血性脑卒中后吞咽功能有关<sup>[5-6]</sup>。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, *BDNF*)为神经营养因子的一种,在成人脑中含量丰富,在大脑皮质等多种脑区表达,对神经退行性疾病和急性脑损伤起到神经保护作用<sup>[7]</sup>。既往综合性康复结合神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难取得了良好的疗效,但目前鲜有报道*BDNF*-rs6265基因多态性与S100 $\beta$ 蛋白的交互作用对神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难疗效关系的研究。因此,本研究通过分析*BDNF*-rs6265基因多态性与S100 $\beta$ 在缺血性脑卒中后吞咽困难患者中的分布状态,探索二者的交互作用与神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难疗效的关系,以期对缺血性脑卒中后吞咽困难的精准化管理

及预防提供相应的理论支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2021年8月至2023年3月河北北方学院附属第二医院收治的缺血性脑卒中后吞咽困难患者285例。其中男性147例,女性138例;年龄55~75岁,平均(72.99 $\pm$ 6.85)岁。所有患者在治疗前后2周均进行洼田饮水试验。按照神经阻滞治疗后的洼田饮水试验评价标准分为治疗有效组(226例)和治疗无效组(59例)。

纳入标准:①洼田饮水试验 $\geq 3$ 级;②发病前吞咽功能正常;③发病前认知功能正常,且具备生活自理能力;④均签署知情同意书。

排除标准:①合并先天性神经发育迟缓者;②因其他疾病导致吞咽困难者;③既往有咽喉、食管手术史者。

### 1.2 研究方法

1.2.1 一般资料和实验室检查指标收集 收集患者资料,包括年龄、性别、文化程度、居住情况、饮酒史、吸烟史、肌力分级、糖尿病、冠心病、高脂血症、高血压、高同型半胱氨酸血症、血清S100 $\beta$ 水平、神经缺损程度、日常活动能力等。

1.2.2 肌力评估 采用徒手肌力评估法<sup>[8]</sup>对患者的肌力分级进行评估,分级为0~5级,随着肌力增强肌力等级依次递增,0级为完全瘫痪,5级为正常肌力。

1.2.3 血清S100β及BDNF水平 采用血清S100β酶联免疫吸附法(美国亚诺法公司)检测患者清晨空腹12 h以上的血清S100β;采用ELISA法检测BDNF。

1.2.4 神经缺损程度评估 神经缺损程度的评估(包括意识、语言、构音障碍等方面),采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS),总分0~42分,分值与神经功能损伤程度成正比。

1.2.5 日常活动能力评估 日常活动能力评估采用改良的巴塞耳指数(Barthel index, BI),共10个条目,满分为100分,分值越高,日常生活能力越高。≥60分为正常,生活基本自理;41~59分为中度功能障碍,生活需要帮助;21~40分则为重度功能障碍,生活依赖显著;≤20分者生活完全依赖。

1.2.6 病灶位置 采用MRI、CT检查病灶发生位置。

1.2.7 神经阻滞治疗方法 患者仰卧位头部偏向未阻滞侧,对茎突表面的皮肤进行常规消毒,使用5 mL注射器配置3.5 cm穿刺针对茎突部位垂直于冠状面进针,触及茎突骨质后退针,并绕过茎突从茎突前继续推针0.4~1.0 cm,回吸无血液或脑脊液,注入阻滞药物(2%利多卡因5 mL),每天左右两侧各进行1次,连续注射15 d。出现舌根部后1/3味觉减退、咽峡区痛觉减退、咽部肌肉收缩力量减弱等为阻滞成功标志。

1.2.8 疗效评价标准 治疗有效:吞咽困难显著改善或者基本消失,洼田饮水试验上升1级或2级,无营养障碍;治疗无效:吞咽困难无明显改善,洼田饮水试验≥3级。洼田饮水试验分级标准:患者端坐,喝下30 mL的温水,观察所需时间及呛咳情况(表1)。吞咽功能判断:正常为1级,<5 s;可疑为1级(但饮水时间≥5 s)或2级;异常为3~5级。

表1 洼田饮水试验分级标准

分级	情况
1级(优)	1次顺利将水吞下
2级(良)	2次以上将水吞下,无呛咳
3级(中)	1次将水吞下,有呛咳
4级(可)	2次以上将水吞下,有呛咳
5级(差)	不能完全吞咽下,常呛咳

1.3 基因多态性检测

1.3.1 DNA提取 采集患者外周血5 mL,从外周血单核细胞中采集基因组DNA,采集过程中严格遵守DNA纯化试剂盒说明书(USA, Promega),-80℃保存备用。基因位点筛选依照基因分型结果,通过Haploview 4.3软件,依照 $r^2 \geq 0.8$ ,且最小等位基因频率>0.1标准,选取rs6265标签基因多态性位点。

1.3.2 基因型检测 采用多重聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)扩增目的基因。引物序列如下,正向:AGCATCACCCTGGACGTGTAC,反向:

CCCAAGGCAGGTTCAAGAG。反应体系:50 ng基因组DNA,2 μL 1×PCR缓冲液,3 mmol/L  $Mg^{2+}$ ,2 mmol/L dNTP(上海有渔生物科技有限公司),1 u Tag酶,0.5 p Primer(上海瀚宇生物科技有限公司)。反应条件:95℃、2 min,95℃、30 s,52℃、30 s,72℃、1 min,72℃、10 min,启动PCR反应。通过酶切反应可知BDNF-rs6265存在3种基因型,野生CC、杂合突变CT和纯合突变TT。0.5 g/mL琼脂糖凝胶电泳:100 V、30 min。上机测序:使用PRISM 3730测序仪(ABI,美国)对扩增产物进行测序,并与标准序列进行比对,基因突变结果采用Oligo 4.0版本软件进行结果分析。

1.4 统计学方法

应用SPSS 25.0软件进行数据分析。计量资料以平均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,2组间比较采用 $t$ 检验,多组间比较采用 $F$ 检验;计数资料以例数和百分率[ $n(\%)$ ]表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验进行;采用Excel计算样本群体是否符合哈迪-温伯格平衡定律( $P > 0.05$ 为符合)。采用多因素Logistics回归分析来分析神经阻滞治疗无效的危险因素和不同基因型与治疗无效的关系;采用多因素Logistic回归分析的结果进行相乘及多因子降维法的交互作用分析BDNF-rs6265基因多态性分别与血清S100β、BDNF交互作用对神经阻滞治疗无效的影响。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 2组患者一般资料比较

2组患者年龄、NIHSS评分、BI评分、血清S100β水平、BDNF水平比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

2.2 BDNF基因多态性分析

BDNF基因型电泳结果显示,对于BDNF-rs6265,纯合TT由69 bp和206 bp的DNA条带表示,纯合CC由69 bp和137 bp的DNA条带鉴定,而杂合CT显示上述所有条带(69、137和206)的组合,见图1。

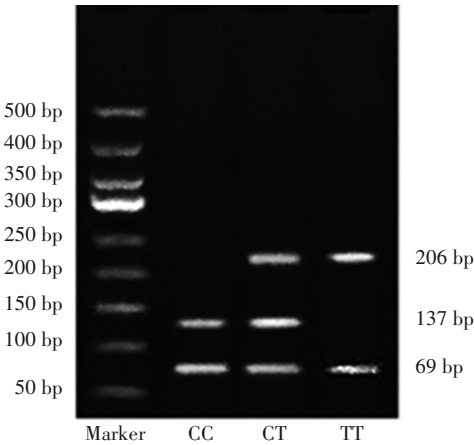


图1 BDNF基因型电泳图

表2 2组患者的一般资料比较

指标	治疗有效组(n=226)	治疗无效组(n=59)	$t/\chi^2$ 值	P值
年龄/岁; $(\bar{x}\pm s)$	74.12±7.48	68.67±6.79	5.076	<0.001
性别[n(%)]			0.565	0.452
男	114(50.44)	33(55.93)		
女	112(49.56)	26(44.07)		
BMI/(kg/m <sup>2</sup> ); $(\bar{x}\pm s)$	21.02±2.41	21.65±2.14	1.828	0.069
吸烟史[n(%)]	134(59.29)	30(50.85)	1.366	0.243
饮酒史[n(%)]	129(57.08)	28(47.46)	1.751	0.186
糖尿病[n(%)]	113(50.00)	22(37.29)	3.032	0.082
高血压[n(%)]	124(54.87)	27(45.76)	1.557	0.212
冠心病[n(%)]	109(48.23)	22(37.29)	2.255	0.133
高脂血症[n(%)]	120(53.10)	29(49.15)	0.292	0.589
高同型半胱氨酸血症[n(%)]	156(69.03)	44(74.58)	0.688	0.407
NIHSS评分/分; $(\bar{x}\pm s)$	13.42±3.89	17.98±4.36	7.816	<0.001
改良的BI评分[n(%)]			4.106	0.043
<40分	120(53.10)	40(67.80)		
≥40分	106(46.90)	19(32.20)		
肌力分级[n(%)]			1.434	0.231
≤3级	126(55.75)	38(64.41)		
>3级	100(44.25)	21(35.59)		
病灶部位[n(%)]			0.470	0.493
皮质	145(64.16)	35(59.32)		
其他	81(35.84)	24(40.68)		
CRP[n(%)]			3.774	0.052
<3 mg/L	124(54.87)	24(40.68)		
≥3 mg/L	102(45.13)	35(59.32)		
Fib[n(%)]			0.043	0.835
<3 g/L	100(44.25)	27(45.76)		
≥3 g/L	126(55.75)	32(54.24)		
LDL-Ch[n(%)]			1.571	0.210
<3 mmol/L	137(60.62)	41(69.49)		
≥3 mmol/L	89(39.38)	18(30.51)		
血清S100β蛋白/(pg/mL); $(\bar{x}\pm s)$	0.31±0.12	0.55±0.19	11.958	<0.001
BDNF/(ng/mL); $(\bar{x}\pm s)$	7.95±1.02	5.51±1.22	15.685	<0.001

注: BMI=体重指数; NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表; BI=巴塞尔指数; CRP=C反应蛋白; Fib=纤维蛋白原; LDL-C=低密度脂蛋白胆固醇; BDNF=脑源性神经营养因子。

通过PCR测序结果发现在BDNF基因的3对引物中均检测出基因多态性位点。因此,将C1、C2和C3共3对引物分别进行PCR批量扩增,将PCR产物直接测序,对筛选出的基因多态性位点进行分型。测序结果用Sequencing Analysis 5.4版软件进行对比,共发现1个基因多态性位点,BDNF基因一致性为100%,见图2。

2.3 遗传平衡检验与2组BDNF多态性位点基因型及等位基因频率分布比较

BDNF-rs6265各基因型分布符合哈迪-温伯格平衡定律( $P>0.05$ ),见表3。

2组患者CC基因频率、CT基因频率、TT基因频率的比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。2组患者等位基因C分布和等位基因T分布的比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表4。

2.4 BDNF-rs6265基因多态性与神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难无效的关系

未校正模型下,与TT型基因携带者比较,CC、CT型

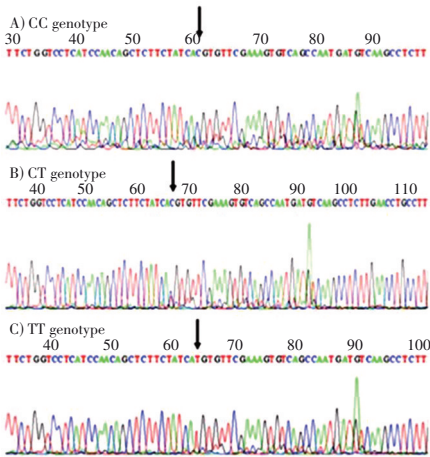


图2 BDNF基因DNA测序结果

基因携带者神经阻滞治疗无效风险分别为1.513(1.252~2.815)和1.421(1.193~1.947);C等位基因携带者(CC+CT)是未携带者(TT)神经阻滞治疗无效风险的1.502



表3 哈迪—温伯格平衡检验

BDNF-rs6265 基因位点	基因型			χ <sup>2</sup> 值	P 值
	CC	CT	TT		
观察值	58	121	106	2. 260	0. 323
期望值	49. 27	138. 46	97. 27		

表4 2组患者基因型和等位基因频率比较

项目	治疗有效组 (n=226)	治疗无效组 (n=59)	χ <sup>2</sup> 值	P 值
基因型[n(%)]				
CC	39(17. 26)	19(32. 20)	7. 222	0. 027
CT	97(42. 92)	24(40. 68)		
TT	90(39. 82)	16(27. 12)		
等位基因[n(%)]			7. 363	0. 007
C	175(38. 72)	62(52. 54)		
T	277(61. 28)	56(47. 46)		

(1.211~1.796)倍。见表5。

校正性别、年龄、BMI后,CC型基因携带者神经阻滞治疗无效风险为1.762(1.413~2.554)。见表5。

表5 BDNF-rs6265基因多态性与神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难无效的关系

基因型	粗OR(95%CI)	调整OR(95%CI)
CC/TT	1. 513(1. 252~2. 815) <sup>#</sup>	1. 762(1. 413~2. 554) <sup>#</sup>
CT/TT	1. 421(1. 193~1. 947) <sup>#</sup>	1. 286(1. 116~1. 928) <sup>#</sup>
(CC+CT)/TT	1. 502(1. 211~1. 796) <sup>#</sup>	1. 650(1. 433~1. 871) <sup>#</sup>
CC/(CT+TT)	1. 369(0. 964~1. 685) <sup>#</sup>	1. 577(1. 346~1. 794) <sup>#</sup>
C/T	1. 270(1. 129~1. 672) <sup>#</sup>	1. 691(1. 235~1. 907) <sup>#</sup>

注:<sup>#</sup>P<0.05。

2.5 不同等位基因型神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难无效的临床特征比较

CC型、CT型与TT型基因患者间的饮酒史、高血压、NIHSS评分、血清S100β水平、BDNF水平差异均具有统计学意义(P<0.05),见表6。

表6 不同等位基因型神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难无效的临床特征比较

项目	CC(n=58)	CT(n=121)	TT(n=106)	F/χ <sup>2</sup> 值	P 值
年龄/岁;(x±s)	73. 14±7. 24	73. 05±6. 92	72. 84±7. 08	0. 285	0. 776
性别[n(%)]				4. 131	0. 127
男	30(51. 72)	70(57. 85)	47(44. 34)		
女	28(48. 28)	51(42. 15)	59(55. 66)		
BMI/(kg/m <sup>2</sup> );(x±s)	21. 41±2. 31	20. 88±2. 24	21. 32±2. 18	0. 270	0. 788
吸烟史[n(%)]	39(67. 24)	61(50. 41)	64(60. 38)	5. 099	0. 078
饮酒史[n(%)]	39(67. 24)	69(57. 02)	48(45. 28)	7. 340	0. 021
糖尿病[n(%)]	32(55. 17)	59(48. 76)	44(41. 51)	2. 970	0. 226
高血压[n(%)]	36(62. 07)	69(57. 02)	46(43. 40)	6. 626	0. 036
冠心病[n(%)]	26(44. 83)	57(47. 11)	48(45. 28)	0. 114	0. 945
高脂血症[n(%)]	28(48. 28)	57(47. 11)	64(60. 38)	4. 456	0. 108
高同型半胱氨酸血症[n(%)]	45(77. 59)	85(70. 25)	70(66. 04)	2. 389	0. 303
NIHSS评分/分;(x±s)	16. 42±3. 95	14. 61±4. 17	12. 96±4. 01	3. 098	0. 002
BI评分[n(%)]				0. 325	0. 850
<40分	31(53. 45)	70(57. 85)	59(55. 66)		
≥40分	27(46. 55)	51(42. 15)	47(44. 34)		
肌力分级[n(%)]				0. 168	0. 920
≤3级	32(55. 17)	71(58. 68)	61(57. 55)		
>3级	26(44. 83)	51(50. 41)	44(41. 51)		
病灶部位[n(%)]				4. 835	0. 089
皮质	32(55. 17)	85(70. 25)	63(59. 43)		
其他	26(44. 83)	36(29. 75)	43(40. 57)		
CRP[n(%)]				4. 967	0. 083
<3 mg/L	28(48. 28)	72(59. 50)	48(45. 28)		
≥3 mg/L	30(51. 72)	49(40. 50)	58(54. 72)		
Fib[n(%)]				1. 927	0. 381
<3 g/L	22(37. 93)	53(43. 80)	52(49. 06)		
≥3 g/L	36(62. 07)	68(56. 20)	54(50. 94)		
LDL-Ch[n(%)]				0. 986	0. 611
<3 mmol/L	39(67. 24)	76(62. 81)	63(59. 43)		
≥3 mmol/L	19(32. 76)	45(37. 19)	43(40. 57)		
血清S100β蛋白/(pg/mL);(x±s)	0. 52±0. 15	0. 39±0. 21	0. 23±0. 19	5. 419	<0. 001
BDNF/(ng/mL);(x±s)	5. 65±1. 15	6. 89±1. 20	8. 99±1. 17	7. 309	<0. 001

注:BMI=体重指数;NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表;BI=巴塞尔指数;CRP=C反应蛋白;Fib=纤维蛋白原;LDL-Ch=低密度脂蛋白胆固醇;BDNF=脑源性神经营养因子。

2.6 多因素Logistic回归分析神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难无效的危险因素

以患者神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难疗效作为因变量(有效=0,无效=1),自变量以表1中有差异有统计学意义的因素及BDNF-rs6265的基因型(赋值见表7)进行多因素Logistic分析,结果显示,血清S100β水平≥0.44 pg/mL、BDNF水平<6.21 ng/mL、BDNF-rs6265携带C基因型是导致神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难无效的危险因素( $P<0.05$ ),见表8。

表7 多因素Logistic回归分析神经阻滞治疗无效的赋值变量表

变量	赋值
S100β 蛋白/(pg/mL)	<0.44=0,≥0.44=1
NIHSS 评分/分	连续变量
BI 评分/分	≥40=0,<40=1
年龄/岁	<70=0,≥70=1
BDNF/(ng/mL)	≥6.21=0,<6.21=1
BDNF-rs6265	TT=0,CT+CC=1

注:NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表;BI=巴塞尔指数;BDNF=脑源性神经营养因子。

表8 多因素Logistic回归分析神经阻滞治疗无效的危险因素

变量	B 值	SE 值	Wald $\chi^2$ 值	OR(95%CI)	P 值
S100β 蛋白/(pg/mL)	0.979	0.478	4.195	2.662(1.734~3.659)	0.020
NIHSS 评分/分	0.038	0.611	0.004	1.039(0.468~1.972)	0.102
BI 评分/分	0.170	0.565	0.090	1.185(0.837~2.802)	0.078
年龄/岁	0.798	0.532	2.250	2.221(0.911~2.788)	0.059
BDNF/(ng/mL)	0.917	0.506	3.288	2.503(2.109~2.854)	0.032
BDNF-rs6265	1.002	0.421	5.666	2.724(2.483~3.191)	0.013

注:NIHSS=美国国立卫生研究院卒中量表;BI=巴塞尔指数;BDNF=脑源性神经营养因子。

2.7 BDNF-rs6265 基因多态性与血清 S100β 及 BDNF 在神经阻滞治疗无效中的相关性

2.7.1 多因素 Logistic 回归分析 分别以血清 S100β 蛋

白<0.44 pg/mL和TT基因型组合、BDNF≥6.21 ng/mL和TT基因型组合为参照,结果显示,血清S100β、BDNF水平平均与BDNF-rs6265基因多态性存在交互作用,见表9。

表9 交互关系分析

环境因素	基因型	治疗有效组(n=226)	治疗无效组(n=59)	OR(95%CI)	P 值
S100β 蛋白	<0.44/(pg/mL)	TT	62	5	1.00(ref.)
		CT	48	8	1.32(0.18~1.92)
		CC	14	5	2.16(0.91~2.88)
	≥0.44/(pg/mL)	TT	28	11	1.45(0.79~2.24)
		CT	49	16	8.43(4.28~11.24)
		CC	25	14	11.73(8.56~21.02)
BDNF	≥6.21/(ng/mL)	TT	58	7	1.00(ref.)
		CT	52	10	1.18(0.82~2.33)
		CC	12	3	2.24(0.90~2.75)
	<6.21/(ng/mL)	TT	32	9	1.83(0.72~2.54)
		CT	45	14	6.51(2.29~9.13)
		CC	27	16	13.49(6.65~19.27)

注:BDNF=脑源性神经营养因子。

2.7.2 多因子降维法分析 校正年龄、性别、BMI后,分析血清S100β及BDNF水平与BDNF-rs6265基因多态性的交互作用。变量赋值情况:X1=血清S100β蛋白,X2=BDNF,X3=BDNF-rs6265。3因子模型检验样本准确率为65.42%,交叉验证一致性为100%,模型交互效应显著性检验结果显示差异有统计学意义( $P<0.05$ )。可见,具有血清S100β及BDNF水平与BDNF-rs6265基因多态性交

互组合人群是非上述组合人群神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难无效风险的2.77倍。见表10、表11。

表10 多因子降维法交互模型

模型	训练样本准确度	检验样本准确度	交叉验证一次性
X1	0.5796	0.5785	8/10
X1、X2	0.5873	0.5857	9/10
X1、X2、X3	0.6542	0.5949	8/10

表 11 模型交互效应

数据样本	敏感度	特异度	$\chi^2$ 值	P 值	OR(95%CI)
训练样本	0.77	0.73	54.41	<0.001	2.40(2.18~3.24)
检验样本	0.75	0.79	7.75	0.018	2.21(2.02~3.76)
全数据集	0.80	0.65	51.31	<0.001	2.77(2.21~3.45)

### 3 讨论

缺血性脑卒中患者由于病变部位不同,引起的吞咽困难涉及的结构较为复杂,因此尚不明确其发病机制,但吞咽困难为缺血性脑卒中后常见的一种并发症<sup>[9-11]</sup>。较大比例的吞咽困难患者都可以通过常规的康复训练恢复吞咽功能,但由于康复训练并不能改善吞咽困难患者已经受损的神经功能,导致吞咽困难的治疗效果并不理想,神经阻滞治疗具有治疗时间短、治疗效果等优势,被缺血性脑卒中后吞咽困难患者普遍接受。S100 $\beta$  可对神经元和神经胶质细胞起到滋养的作用,从而促进其生长,但高浓度的 S100 $\beta$  对神经元及神经胶质细胞起到负反馈的作用<sup>[12]</sup>。BDNF 在神经元分化和各种脑部疾病的病理生理中起到较大的影响<sup>[13]</sup>。据相关研究显示,BDNF 作用于缺血性脑卒中后的保护和功能恢复中,提示 BDNF 在增强突触传递,以及在诱导神经可塑性过程中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。彭祥等<sup>[15]</sup>的研究结果表明,BDNF 对神经的生长和神经元的发育起到促进作用,其水平升高有利于脑神经功能的改善;S100 $\beta$  可以调控神经细胞内循环和能量代谢,可以作为诊断脑出血或脑缺血的指标之一。但目前鲜见关于 S100 $\beta$  和 BDNF 的交互作用对神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难疗效的研究,故本文旨在研究 S100 $\beta$  与 BDNF 的交互作用对神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难疗效的影响。

有研究表明,由于缺血性脑卒中后吞咽困难患者的中枢神经系统损伤,细胞中的神经元和神经胶质细胞会流到细胞间液中,原本在神经胶质内可溶性的 S100 $\beta$  因细胞膜通透性的改变进入脑脊液,再经由受损的血脑屏障进入血液循环,因此血液中的 S100 $\beta$  浓度会明显增高<sup>[16]</sup>。BDNF 是一种对神经细胞起作用的分泌型蛋白,阈值以上的浓度可对神经细胞修复起到明显的改善效果,并且患吞咽困难的患者普遍合并抑郁症的发生,而发生抑郁症的主要原因是神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)释放不足,BDNF 可以促进 NSE 的释放,对神经功能起到明显的改善作用<sup>[17]</sup>。当缺血性脑卒中后吞咽困难患者 S100 $\beta$  升高时,BDNF 水平也在逐渐升高<sup>[18]</sup>。本研究通过对比治疗有效组和治疗无效组 *BDNF*-rs6265 基因多态性位点基因型及等位基因频率分布发现,治疗无效组 CC 基因型的人数占比显著高于治疗有效组,而 CT 和 TT 基因型的人数占比低于治疗有效组,*BDNF*-rs6265 携带 C 基因型是影响神经阻滞治疗缺血性

脑卒中后吞咽困难疗效的危险因素。这提示 *BDNF*-rs6265 位点中,CC 和 CT 基因型的患者相比 TT 基因型患者更易发病。

对 2 个因素间的交互作用进行定量分析是流行病学常用的一种评估方法。分析基因和检测指标的交互作用可更加深入了解检测指标对遗传因素治疗无效的影响及疾病的发生机制。目前关于 *BDNF*-rs6265 基因多态性与 S100 $\beta$  水平的交互作用在神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难疗效中所扮演的角色尚未有研究报道,这是因为该位点多态性与 S100 $\beta$  水平之间的关联尚处于探究阶段。

本研究的不足之处:①本研究所纳入样本数量较少,研究的可靠性和稳定性可能会有所影响;②神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难疗效的机制较复杂,影响的因素也很多,本研究未完全纳入;③缺乏基础实验对 *BDNF*-rs6265 与 S100 $\beta$  交互作用的具体功能机制进行进一步验证。对此,我们将在未来研究中进行多中心、前瞻性研究,开展基础实验,以验证本研究的准确性,阐明具体机制,提高本研究的临床实用性。

综上所述,血清 S100 $\beta$  水平 $\geq 0.44$  pg/mL、BDNF 水平 $< 6.21$  ng/mL 是神经阻滞治疗缺血性脑卒中后吞咽困难疗效的危险因素,*BDNF*-rs6265 携带 C 基因型与 S100 $\beta$  存在交互作用。

### 参 考 文 献

- [1] CHEN KC, JENG Y, WU WT, et al. Sarcopenic dysphagia: a narrative review from diagnosis to intervention[J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 4043.
- [2] ELTRINGHAM SA, KILNER K, GEE M, et al. Factors associated with risk of stroke-associated pneumonia in patients with dysphagia: a systematic review[J]. *Dysphagia*, 2020, 35(5): 735-744.
- [3] RAJATI F, AHMADI N, NAGHIBZADEH ZAS, et al. The global prevalence of oropharyngeal dysphagia in different populations: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 175.
- [4] LU YY, CHEN Y, HUANG DT, et al. Efficacy of acupuncture for dysphagia after stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3): 3410-3422.
- [5] KRISHNAMOORTHY S, SINGH G, JOSE K J, et al. Biomarkers in the prediction of hemorrhagic transformation in acute stroke: a systematic review and meta - analysis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2022, 51(2): 235-247.
- [6] AL - KURAI SHY HM, AL - GAREEB AI, NAJI MT. Statin therapy associated with decreased neuronal injury measured by serum S100 $\beta$  levels in patients with acute ischemic stroke[J]. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 2021, 11(4): 246-252.
- [7] D'NETTO P, RUMBACH A, DUNN K, et al. Clinical predictors of dysphagia recovery after stroke: a systematic review[J]. *Dysphagia*, 2023, 38(1): 1-22.

- [8] 环林林,王乐红,顾玉华,等. 揪针对改善卒中后疲劳患者疲劳程度、生活质量及运动功能的效果[J]. 中国临床研究, 2022, 35(4): 581-585.
- [9] PARK JS, HWANG NK. Chin tuck against resistance exercise for dysphagia rehabilitation: a systematic review[J]. J Oral Rehabil, 2021, 48(8): 968-977.
- [10] SPARTALIS E, GIANNAKODIMOS A, GIANNAKODIMOS I, et al. The role of LigaSure<sup>TM</sup> and Harmonic Scalpel in the preservation of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy [J]. Ann R Coll Surg Engl, 2022, 104(5): 324-329.
- [11] 宋远营,侍海存,潘平雷. 急性缺血性脑卒中机械取栓术中困难通路的处理策略[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(1): 37-40.
- [12] 张震,牛新清. 红细胞分布宽度和血清 S100B 蛋白与急性脑梗死严重程度的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(24): 4379-4383.
- [13] SHOBEIRI P, BAGHERIEH S, MIRZAYI P, et al. Serum and plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in individuals with eating disorders (EDs): a systematic review and meta-analysis[J]. J Eat Disord, 2022, 10(1): 105.
- [14] GÓRNA S, DOMASZEWSKA K. The effect of endurance training on serum BDNF levels in the chronic post-stroke phase: current evidence and qualitative systematic review[J]. J Clin Med, 2022, 11(12): 3556.
- [15] 彭祥,陈春梅,王任华. 血清 Hcy、S100 $\beta$ 、BDNF、NSE 水平与皮质下脑梗死后血管性认知功能障碍的关系[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(2): 97-101.
- [16] EDALATFAR M, PIRI SM, MEHRABINEJAD MM, et al. Biofluid biomarkers in traumatic brain injury: a systematic scoping review[J]. Neurocrit Care, 2021, 35(2): 559-572.
- [17] CHIPERI LE, TECAR C, TOGANEL R. Neuromarkers which can predict neurodevelopmental impairment among children with congenital heart defects after cardiac surgery: a systematic literature review[J]. Dev Neurorehabil, 2023, 26(3): 206-215.
- [18] LIU X, FANG JC, ZHI XY, et al. The influence of Val66Met polymorphism in brain-derived neurotrophic factor on stroke recovery outcome: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2021, 35(6): 550-560.

责任编辑:龚学民