

·论著·

血清淀粉样蛋白 A 和 β -淀粉样蛋白与急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化的相关性研究

郭伟, 田建平, 陈红梅

天水市中西医结合医院神经外科, 甘肃 天水 741020

摘要:目的 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清淀粉样蛋白 A(SSA)、 β -淀粉样蛋白(A β)的表达变化以及与早期神经功能恶化(END)的相关性。方法 选取2016年7月—2018年1月在该院住院及留观的 AIS 患者 203 例,根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,分为 END 组(59 例)和非 END 组(144 例)。比较两组患者外周血 SAA、A β 的表达水平,采用多因素 Logistic 回归分析探讨 SAA、A β 、NIHSS、Alberta 卒中早期 CT 评分(ASPECTS)与 END 发生的相关性。结果 END 组患者外周血 SAA、A β 表达水平高于非 END 组患者($P<0.05$)。END 组患者 NIHSS 评分高于非 END 组患者($P<0.05$);ASPECTS 评分低于非 END 组患者($P<0.05$)。AIS 患者 END 程度越严重,外周血 SAA、A β 表达水平越高($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析示,外周血 SAA、A β 表达水平升高是 AIS 患者发生 END 的危险因素($P<0.05$)。结论 急性缺血性脑卒中中外周血 SAA、A β 的表达水平升高,可作为早期神经功能恶化发生和严重程度的辅助预测指标。[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 130-133]

关键词:急性缺血性脑卒中;血清淀粉样蛋白 A; β -淀粉样蛋白;美国国立卫生研究院卒中量表;早期神经功能恶化

中图分类号:R743.33

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.02.006

Association of serum amyloid A and β -amyloid with early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke

GUO Wei, TIAN Jian-Ping, CHEN Hong-Mei

Department of Neurosurgery, Tianshui Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Tianshui, Gansu 741020, China

Corresponding author: TIAN Jian-Ping, Email: model116@126.com

Abstract: **Objective** To investigate the changes in the expression of serum amyloid A (SAA) and β -amyloid (A β) in patients with acute ischemic stroke (AIS) and their association with early neurological deterioration (END). **Methods** A total of 203 patients with AIS who were hospitalized or observed in our hospital from July 2016 to January 2018 were enrolled, and according to National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, they were divided into END group with 59 patients and non-END group with 144 patients. The expression levels of SAA and A β in peripheral blood were compared between the two groups, and a multivariate logistic regression analysis was used to investigate the association of SAA, A β , NIHSS, and Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) with END. **Results** The END group had significantly higher expression levels of SAA and A β than the non-END group ($P<0.05$). Compared with the non-END group, the END group had a significantly higher NIHSS score and a significantly lower ASPECTS score (both $P<0.05$). In the patients with AIS, the degree of END increased with the increases in the expression levels of SAA and A β in peripheral blood ($P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that increases in the expression levels of SAA and A β were risk factors for END in patients with AIS ($P<0.05$). **Conclusions** There are increases in the expression levels of SAA and A β in peripheral blood in AIS patients, which can be used as indices to predict the development and severity of END.

收稿日期:2020-09-18;修回日期:2021-03-16

作者简介:郭伟(1983-),男,主治医师,学士学位,主要从事颅脑创伤、高血压脑出血、缺血性脑血管病的诊断及治疗。

通信作者:田建平(1969-),男,学士学位,主任医师,主要从事颅脑创伤、高血压脑出血、缺血性脑血管病的诊断及治疗。Email:model116@126.com。

Keywords: acute ischemic stroke; serum amyloid A protein; β -amyloid; National Institutes of Health Stroke Scale; early neurological deterioration

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)属于脑卒中的危急重症,多伴有早期神经功能恶化(early neurologic deterioration, END)^[1-2]。AIS和END的发病机制较为复杂,其病理基础应该与脑部血管闭塞,导致脑组织缺血、缺氧性坏死有关。脑组织发生缺血性损伤,导致炎症细胞和炎症因子大量释放,通过多种机制进一步诱发并加剧脑损伤和脑水肿,从而形成恶性循环^[3]。神经影像学是目前临床上用于诊断神经功能缺损最主要的手段,但是检查费用较高,需要患者提前预约,因此,很多学者希望能够通过操作更为简单易行的血清学检测方法对AIS患者END的发生进行初步判断。最近,有研究认为,人血清淀粉样蛋白A(serum amyloid A protein, SAA)与炎症和颈动脉斑块不稳定密切相关,可作为炎症反应的敏感判断指标之一^[4]。而 β -淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)是具有强神经毒作用的蛋白分子,参与诱导神经细胞凋亡和动脉粥样硬化的发生过程^[5]。因此,笔者拟通过本研究分析AIS患者血清SAA和A β 的表达水平以及变化特点,探讨与END发生的关系,为临床早期诊断和合理治疗提供有力证据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究选取2016年7月—2018年1月期间在我院接受治疗的AIS患者203例。其中,男性122例,女性81例;年龄为47~85岁,平均(66.56 \pm 8.72)岁。

纳入标准:所有患者发病至入院时间 \leq 72 h;符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[6]的诊断标准,入院后24 h内行颅脑CT或MRI检查,因突发性持续超过24 h的局灶性神经功能缺损,颅脑CT和/或MRI显示有新的梗死灶,从而确诊为急性缺血性脑梗死。

排除标准:①身体状况不稳定,如全身炎症性疾病、肾功能衰竭、肝功能衰竭、脑瘤、有活动性感染等;②入院期间接受机械取栓、动静脉溶栓治疗者;③发病前已存在精神障碍者;④中途转院者。

本研究对象或其法定代表人均签署知情同意书。本研究经我院医学伦理委员会批准(伦理批准编号:BG20180012)。

1.2 分组

采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分量表,7 d内多次复评,增加2分或以上,NIHSS的意识水平或运动项目增加 \geq 1分,则判断为神经功能缺损^[7]。根据是否发生END,将患者分为END组(59例)和非END组(144例)。另外,

根据患者入院时NIHSS评分,NIHSS $<$ 4分为轻度,4~15分为中度, $>$ 15分为重度。

1.3 资料收集

收集所有受试者的人口统计学特征、血管危险因素(包括高血压、糖尿病、高血脂、冠心病、吸烟、饮酒)、NIHSS评分、脑梗死严重程度等资料。

1.4 实验室指标检测

在基线检查时,采集血液样本,分成两部分,一部分直接送检,用于血脂、血糖检测;另一部分在4℃下1500 r/min离心15 min,冷冻在-80℃下保存,直到用于集中检测生物标记物。

使用定量酶联免疫吸附法(ELISA)(上海蓝基生物技术有限公司)测量血清SAA和A β 水平。在450 nm处用微板阅读器(美国Perkin Elmer公司)测量吸光度。

采用Beckman coulter AU680全自动血液生化分析仪(美国Beckman coulter)检测三酰甘油(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等指标。

1.5 评估患者脑组织梗死面积

采用磁共振弥散加权成像-Alberta卒中早期CT评分(diffusion weighted imaging-Alberta stroke program early CT score, DWI-ASPECTS)评估患者脑组织梗死面积。使用Discovery 750 3.0特斯拉扫描仪和8通道头部线圈(美国GE Healthcare公司)进行MRI检查。标准成像方案包括DWI、3D飞行时间磁共振血管造影(3D-TOF-MRA)和三维动脉自旋标记(ASL)。DWI成像参数:TR 5200 ms, TE 87.4 ms, b值0和1000 s/mm², 基质160 \times 160, 视野24 \times 24 cm, 层厚5 mm, 间隙1 mm。3D-TOF-MRA采集参数为TR 23 ms, TE 2.8 ms, 矩阵256 \times 192, 视野22 \times 16.5 cm, 层厚1.4 mm, 无间隙。三维ASL采集参数为TR 4564 ms, TE 11 ms, 标记后延迟1525 ms, 矩阵128 \times 128, 视野24 \times 24 cm, 切片厚度4 mm, 无间隙。

采用Java软件(ImageJ, version 1.46r)中的图像处理分析,由两名独立的神经科专家根据基线DWIs手动勾勒高强度病变,半自动测量梗死体积。空间面积被定义为两个相邻层之间的平均面积。总梗死体积等于每层总高信号面积乘以扫描层厚度和间隙。手动分割低灌注病变,逐层切片,并通过自动计算将总切片厚度乘以脑血流图上的病变面积,该图由Funtool 3D ASL扫描仪软件(软件版本4.5,美国GE Medical Systems公司)生成。当评估

意见不一致时,召开协商一致会议得出结论。ASPECTS评分范围为0~10分。

1.6 统计学方法

采用SPSS 21.0进行统计分析。符合正态分布的连续变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两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,两两比较采用SNK- q 检验。分类变量以例(%)表示为,采用 χ^2 检验。利用多因素Logistic回归分析来检测END的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较

END组和非END组患者年龄、性别构成、体重指数(body mass index, BMI)以及各项危险因素比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者实验室指标基线值比较

与非END组患者比较,END组患者NIHSS评分、ASPECTS评分以及SSA、A β 等实验室指标水平高于非END组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者TG、TC、HDL-C、LDL-C等血液生化指标基本一致,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 END组各亚组患者血清SSA、A β 水平比较

3个亚组患者中,重度病变患者NIHSS评分以及血清SSA、A β 水平最高,ASPECTS评分最低,与轻、中度患者相比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。中度病变患者NIHSS评分以及血清SSA、A β 水平高于轻度病变患者,ASPECTS

表1 两组患者一般临床资料比较

项目	END组 (n=59)	非END组 (n=144)	t/χ^2 值	P值
性别/例			0.029	0.864
男	36	86		
女	23	58		
年龄/岁	67.91±7.92	66.15±9.38	1.268	0.206
BMI/(kg/m ²)	22.51±1.13	22.74±1.26	1.216	0.226
高血压	21(35.59)	67(46.53)	2.038	0.153
糖尿病	12(20.34)	23(15.97)	0.559	0.455
高血脂	9(15.25)	26(18.06)	0.230	0.631
吸烟	8(13.56)	12(8.33)	1.287	0.257
饮酒	19(32.20)	34(23.61)	1.602	0.206

表2 两组患者入院时检查结果比较

项目	END组 (n=59)	非END组 (n=144)	t 值	P值
NIHSS/分	8.65±2.62	4.28±1.95	13.060	0.000
ASPECTS/分	5.61±2.20	6.83±2.14	3.658	0.000
SSA/(μ g/mL)	3.04±1.43	0.84±1.47	9.758	0.000
A β /(ng/mL)	4.35±3.76	1.27±1.18	8.849	0.000
TG/(mmol/L)	1.68±0.82	1.52±1.14	0.979	0.329
TC(mmol/L)	4.20±1.23	4.08±1.35	0.590	0.556
HDL-C(mmol/L)	1.21±0.26	1.25±0.24	1.052	0.294
LDL-C(mmol/L)	2.55±0.64	2.46±0.58	0.974	0.331

评分低于轻度病变者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 END组各亚组患者血清SSA、A β 水平比较

亚组	例数	SSA/(μ g/mL)	A β /(ng/mL)	NIHSS/分	ASPECTS/分
轻度	31	1.13±0.81	1.89±0.68	3.08±1.74	6.65±1.17
中度	17	3.62±0.49 ^①	3.96±0.95 ^①	5.45±2.26 ^①	5.12±1.76 ^①
重度	11	7.15±1.06 ^{①②}	8.62±1.34 ^{①②}	17.19±2.83 ^{ab}	2.82±1.79 ^{①②}
F值	—	258.57	244.97	194.32	30.72
P值	—	0.000	0.000	0.000	0.000

注:①与轻度亚组比较, $P < 0.05$;②与中度亚组比较, $P < 0.05$

2.4 多因素Logistic回归分析血清SSA、A β 与END的相关性

以单因素分析结果中 $P < 0.05$ 的指标(SSA、A β 、NIHSS、ASPECTS)作为自变量,END为应变量,进行多因素

Logistic回归分析,校正混杂因素后结果显示,患者血清SSA和A β 水平升高是AIS患者发生END的危险因素($P < 0.05$)。见表4。

表4 多因素logistic回归分析AIS患者发生END的影响因素

影响因素	b	S_b	Wald χ^2	df	P值	\hat{OR}	95%CI
SSA	1.018	0.393	6.699	1	0.010	2.767	1.280~5.979
A β	1.666	0.393	17.995	1	0.000	5.293	2.451~11.430
NIHSS评分	1.938	0.390	24.627	1	0.000	6.943	3.230~14.926
ASPECTS评分	-0.926	0.386	5.749	1	0.017	0.396	0.186~0.844

3 讨论

缺血性脑卒中近年发病率逐年上升,在中老年人群中更为常见,致残率和死亡率较高,且多有神经功能预后不良。神经功能恶化是AIS患者常见的进展性临床症状,是AIS患者致死或致残的主要原因之一^[8]。大约40%的患者发病后48~72 h内会出现神经功能恶化。Schweizer等^[9]学者研究认为,SAA是AIS患者远期死亡的一个强有力的独立预测因子。Weikert等^[10]的研究表明,SAA水平与END的发生风险相关。为了验证该研究结论,本研究回顾性分析了近2年收治的AIS患者SAA、 $A\beta$ 与END的相关性,结果显示SAA和 $A\beta$ 水平升高可增加急性缺血性脑卒中END发生,可能与机体慢性炎症反应有关。因此多种炎性细胞或炎症因子可作为AIS的预测因子。

SAA由肝脏分泌,在炎症急性反应期代替载脂蛋白A-1与HDL-C结合,影响细胞的增殖、黏附、凋亡等生物学活动,从而使HDL代谢加快。同时SAA属于免疫细胞趋化因子,促使单核细胞进入血管内膜形成巨噬细胞,巨噬细胞吞噬氧化低密度脂蛋白变成泡沫细胞并聚集后,可导致动脉粥样硬化斑块的形成^[11]。这些泡沫细胞和活化的巨噬细胞又可以产生更多的SAA,进而形成恶性循环。有研究认为,SAA不仅与冠心病和脑卒中的发生密切相关,SAA水平升高也是阿尔茨海默病患者和血管性痴呆患者认知功能降低的独立危险因素^[12]。有研究显示,轻中度脑卒中患者血清SAA水平相对稳定,作为缺血性卒中的监测指标敏感性较高^[13]。

$A\beta$ 是具有强神经毒性的蛋白,可与脑啡肽酶、胰岛素降解酶等结合,直接或间接产生活性氧ROS,性质脂质过氧化物,引发氧化应激反应,导致脑内神经元变性、神经突退缩等病变的发生。同时, $A\beta$ 也是血管壁淀粉样病变的直接影响因子,通过抑制成纤维细胞生长因子2的分泌和表达,促使大量纤维沉积在血管壁周围,从而导致血管形态和功能发生淀粉样病变^[14]。张填等^[15]学者通过研究认为, $A\beta$ 神经毒性作用与脑卒中的发生密切相关,可能是AIS患者早期神经功能恶化的主要影响因子。

在本研究中,END组患者的基线NIHSS评分明显高于非END组患者,NIHSS评分是评估脑卒中严重程度的重要工具,评分越高表示患者梗死面积越大,神经功能缺损越严重,更容易引起END。但是NIHSS评分也存在一定局限性,对于某些特定部位的神经功能缺损欠灵敏性。本研究显示,NIHSS评分并非END发生的危险因素,因此,NIHSS评分不宜用于评估AIS患者是否发生END。

DWI是脑梗死诊断的金标准,灵敏度高,发病后可迅速检出梗死部位和梗死面积等。但是对于无症状表现或短暂性症状表现的轻型脑梗死患者,DWI诊断的敏感性较低。本研究结果显示,ASPECTS评分并非END发生的危险因素,可能受到其他检测指标的影响。

综上所述,SAA和 $A\beta$ 可能参与了AIS患者早期神经功能恶化的发生,其水平升高可能是AIS患者发生END的危险因素,可作为AIS患者发生END较为可靠的检测指标。需要指出的是,本研究存在一定的局限性,并没有讨论SAA和 $A\beta$ 与其他炎症因子之间的相关性,也未对患者进行长期随访,因此需要将来进行更加深入和严谨的研究。

参 考 文 献

- [1] 石若南,潘玉君. 急性缺血性脑卒中后早期神经功能恶化的危险因素分析[J]. 卒中与神经疾病, 2019, 26(5): 603-606, 610.
- [2] 李瑞英,陈会生. 急性缺血性脑卒中早期神经功能恶化研究现状及进展[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(2): 136-139.
- [3] Çelik O, Çil C, Biteker FS, et al. Early neurological deterioration in acute ischemic stroke[J]. J Chin Med Assoc, 2019, 82(3): 245.
- [4] 宋明香,蒋敏海. 急性脑梗死病情及预后与血清淀粉样蛋白A、触珠蛋白水平的关系[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(3): 231-234.
- [5] Niemietz C, Röcken C, Schilling M, et al. [Transthyretin familial amyloid polyneuropathy - disease profile of a multisystem disorder][J]. Dtsch Med Wochenschr, 2018, 143(6): e1.
- [6] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [7] Liu PP, Liu SF, Feng N, et al. Association between neurological deterioration and outcomes in patients with stroke[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(1): 4.
- [8] 陈英道,张岐平,李育英,等. 急性缺血性脑卒中患者早期神经功能恶化的影响因素[J]. 广西医学, 2020, 42(4): 401-405.
- [9] Schweizer J, Bustamante A, Lapierre-Félaud V, et al. SAA (serum amyloid a): a novel predictor of stroke-associated infections[J]. Stroke, 2020, 51(12): 3523-3530.
- [10] Weikert C, Stefan N, Schulze MB, et al. Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke[J]. Circulation, 2008, 118(24): 2555-2562.
- [11] 蒋少华,张凤书,徐静,等. soL_CXCL16,SAA,Cys_C水平与PCI术后冠状动脉再狭窄的相关性[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(6): 526-527.
- [12] Zapata-Arriaza E, Mancha F, Bustamante A, et al. Biomarkers predictive value for early diagnosis of stroke-associated pneumonia[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(9): 1882-1887.
- [13] 宓特,屈传强,王翔,等. 血清淀粉样蛋白A与脑梗死急性期认知功能的相关性[J]. 山东大学学报(医学版), 2016, 54(10): 40-45.
- [14] Udeochu J, Sayed FA, Gan L. TREM2 and amyloid beta: a love-hate relationship[J]. Neuron, 2018, 97(5): 991-993.
- [15] 张填,陈薪旭,邢梦芸,等. 血清OxA、 $A\beta$ 1-42对缺血性脑卒中后认知障碍的影响及诊断的预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(24): 5937-5940.

责任编辑:龚学民