

缺血性脑卒中患者血清 SIRT1 水平与早期神经功能恶化的相关性研究

曹炳华 乔振虎

【摘要】 目的 探讨缺血性脑卒中患者血清沉默信息调节因子 1(Silent information regulator 1, SIRT1)水平与早期神经功能恶化(Early neurological deterioration, END)的相关性。**方法** 选取 2020 年 1 月 - 2021 年 6 月于本院就诊的缺血性脑卒中患者 136 例,根据患者入院 72 h 内是否出现 END,将其分为合并 END 组(41 例)和非 END 组(95 例),检测并比较 2 组血清 SIRT1 水平,采用 Logistic 回归法分析 END 发生的影响因素,采用受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)分析 SIRT1 诊断 END 发生的临床价值。**结果** 2 组患者年龄、糖尿病占比、冠心病占比、基线美国国立卫生院卒中量表(National institute of health stroke scale, NIHSS)评分比较差异显著($P < 0.05$);与非 END 组比较,合并 END 组患者血清 SIRT1 水平较低,超敏 C 反应蛋白(High sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平较高($P < 0.05$);糖尿病史、年龄、hs-CRP 水平及 SIRT1 水平是缺血性脑卒中患者发生 END 的独立危险因素($P < 0.05$);SIRT1 预测缺血性脑卒中患者发生 END 的曲线下面积为 0.753[95%CI = 0.559~0.903, $P < 0.05$],诊断特异度为 81.49%,敏感度为 89.15%。**结论** SIRT1 在缺血性脑卒中早期神经功能恶化患者血清中呈低表达,且其表达水平与缺血性脑卒中患者发生 END 有关。

【关键词】 缺血性脑卒中 SIRT1 早期神经功能恶化 相关性

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2022)04-0330-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.04.005

Correlation between serum SIRT1 and early neurological deterioration of patients with ischemic stroke Cao Binghua, Qiao Zhenhu. Department of Neurology, National Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guangxi Medical University, Nanning 530001

【Abstract】 Objective To explore the relationship between serum silent information regulator 1 (SIRT1) and early neurological deterioration (END) of patients with ischemic stroke. **Methods** The clinical data of 136 patients with ischemic stroke who were treated in our hospital from January 2020 to June 2021 were retrospectively analyzed. According to whether patients had END within 72 hours of admission, they were divided into combined END group (41 cases) and non-END group (95 cases). The serum SIRT1 in these two groups were detected, and the logistic regression method was used to analyze the independent risk factors of END. A receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the predictive value of SIRT1 for the diagnosis of END in patients with ischemic stroke. **Results** There were significant differences in age, proportion of diabetes, proportion of coronary heart disease, and baseline of National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) scores between the combined END group and non-END group ($P < 0.05$). Compared with the non-END group, serum SIRT1 was lower and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) was higher in patients with ischemic stroke in the combined END group ($P < 0.05$). The history of diabetes, age, serum hs-CRP and SIRT1 were independent risk factors for END in patients with ischemic stroke ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of SIRT1 was 0.753 (95%CI = 0.559~0.903, $P < 0.05$) for predicting the occurrence of END in patients with ischemic stroke. The specificity for diagnosis was 81.49%, and the sensitivity was 89.15%. **Conclusion** The serum SIRT1 is low in the END patients with ischemic stroke, which is related to the occurrence of END.

【Key words】 Ischemic stroke SIRT1 Early neurological deterioration Correlation

临床资料显示,缺血性脑卒中患者可能并发早期神经功能恶化(Early neurological deterioration, END),其发生率占缺血性脑卒中患者的 12%~19%,目前研究将入院72 h内任一时刻复评 NIHSS 评分与入院时基线 NIHSS 评分相比,增加 2 分及以上者,则定义为 END,其临床以神经缺损症状进行性加重为主要表现,可增加患者致残及死亡风险^[1-2]。沉默信息调节因子 1(SIRT1)为 Sirtuins 家族蛋白成员,它是一种依赖于烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的组蛋白去乙酰化酶,可参与机体抗感染、抗氧化应激等^[3]。既往研究显示,SIRT1 与帕金森病、阿尔茨海默病等神经系统疾病的发生有关^[4-5],但 SIRT1 与缺血性脑卒中并发 END 的关系研究报道较少,因此本研究对缺血性脑卒中患者进行研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2020 年 1 月-2021 年 6 月于本院就诊的 136 例缺血性脑卒中患者的临床资料。纳入标准:①患者均为首次发病;②发病至入院<48 h;③均经头颅核磁共振检查确诊为急性缺血性脑卒中;④符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 版》中相关诊断标准^[6]。排除标准:①合并重要脏器衰竭者;②合并肿瘤且预计生存时间不足 6 个月者;③基线生活能力(Modified Rankin scale,mRS)评分≥3 分者。患者入院后每日予以 NIHSS 评分,将入院72 h内任何一时刻复评 NIHSS 评分与入院时基线 NIHSS 评分相比,增加 2 分及以上者,则定义为 END,根据患者入院72 h内是否出现 END,将其分为合并 END 组(41 例)和非 END 组(95 例)。本研究通过医院伦理学委员会审批。

1.2 观察内容

收集入组患者的年龄、性别、基线 NIHSS 评分、疾病史、吸烟史、饮酒史、实验室指标等资料,患者均接受核磁共振检查。于入院第2 d采集空腹静脉血10 mL,离心处理后取5 mL血清样本保存于-20℃冰箱,采用酶联免疫吸附法测定血清 SIRT1 及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,SIRT1 试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司,hs-CRP 试剂盒购于上海润裕生物科技有限公司。另5 mL血液样本采用全自动生化仪(生产厂家为希森美康公司,型号为 XS-500i)检测总胆固醇(Total cholesterol,TC)、低密度

脂蛋白胆固醇(Low density lipoprotein-cholesterol,LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(High density lipoprotein-cholesterol,HDL-C)水平。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件;符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[*M*(*P*₂₅,*P*₇₅)]表示,采用秩和检验;计数资料以例数、频数(*n*)或百分比(%)表示,采用 χ^2 检验;多因素分析采用 Logistic 回归分析;采用 ROC 分析 SIRT1 预测缺血性脑卒中患者发生 END 的临床价值;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

2 组患者年龄、糖尿病占比、冠心病占比、基线 NIHSS 评分比较差异显著(*P*<0.05)(表 1)。

表 1 临床资料比较

指标	合并 END 组 (41 例)	非 END 组 (95 例)	检验值	<i>P</i>
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	61.29±4.03	57.11±5.16	4.612	<0.001
男[例(%)]	22(53.66)	47(49.47)	0.201	0.654
饮酒[例(%)]	13(31.71)	39(41.05)	1.059	0.303
吸烟[例(%)]	16(39.02)	27(28.42)	1.489	0.222
高血压病[例(%)]	10(24.39)	19(20.00)	0.329	0.566
糖尿病[例(%)]	24(58.54)	17(17.89)	22.464	<0.001
高脂血症[例(%)]	21(51.22)	44(46.32)	0.276	0.599
冠心病[例(%)]	8(19.51)	6(6.32)	5.401	0.020
基线 NIHSS 评分 [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),分]	5.0(3.0,8.0)	3.0(2.0,5.0)	3.087	0.013
他汀类药物 治疗[例(%)]	41(100.00)	91(95.79)	0.609	0.435
抗栓治疗[例(%)]			0.294	0.811
氯吡格雷	10(24.39)	17(17.89)		
阿司匹林	22(53.66)	48(50.53)		
两种药物联合	8(19.51)	23(24.21)		
其他	1(2.44)	7(7.37)		

2.2 实验室检测指标水平比较

与非 END 组比较,合并 END 组患者血清 SIRT1 水平较低,血清 hs-CRP 水平较高(*P*<0.05)(表 2)。

2.3 影响因素分析

将表 1 和表 2 中 *P*<0.05 的自变量纳入 Logistic 回归分析提示,糖尿病史、年龄、hs-CRP 水平及 SIRT1 水平是缺血性脑卒中患者发生 END 的独立危险因素(*P*<0.05)(表 3)。

表 2 实验室检测指标水平比较

指标	合并 END 组 (41 例)	非 END 组 (95 例)	t/χ^2	P
SIRT1(ng/mL)	23.69 ± 4.67	38.45 ± 6.18	13.688	<0.001
LDL-C (mmol/L)	2.81 ± 0.95	2.94 ± 0.82	0.808	0.420
HDL-C (mmol/L)	1.18 ± 0.43	1.23 ± 0.67	0.440	0.661
TC(mmol/L)	4.36 ± 0.57	4.42 ± 0.62	0.530	0.597
hs-CRP(mg/L)	19.83 ± 5.19	8.27 ± 3.65	14.837	<0.001

表 3 影响因素分析

变量	β	Wald	OR	95%CI	P
糖尿病	0.742	5.069	1.994	1.352-3.164	0.017
年龄	0.291	3.725	1.018	1.033-1.426	0.031
hs-CRP	0.085	8.413	3.017	1.609-5.186	0.004
SIRT1	0.136	6.574	2.306	1.432-3.902	0.010

2.4 ROC 分析

由 ROC 分析可知, SIRT1 预测缺血性脑卒中患者发生 END 的曲线下面积为 0.753 (95%CI = 0.559~0.903, $P<0.05$), 诊断特异度为 81.49%, 敏感度为 89.15%(图 1)。

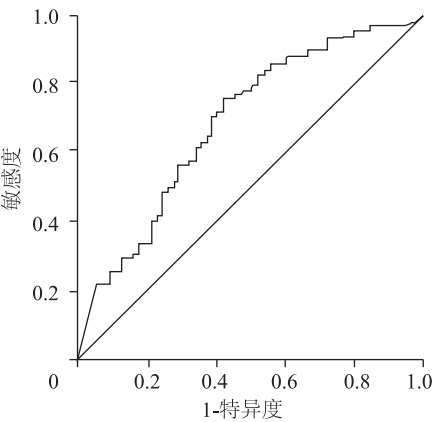


图 1 ROC 曲线分析

3 讨论

临床资料显示,缺血性脑卒中患者在入院后虽经干预治疗,但仍可能出现神经功能持续减退的症状,从而诱发 END,可影响患者预后,增加死亡风险^[7-8]。因此,探究诱发 END 的危险因素,并予以早期干预对于降低 END 的发生意义较大。本研究入组的 136 例缺血性脑卒中患者中有 41 例(30.15%)患者于入院后 72 h 内发生 END。既往研究报道,急性脑梗死入院后可诱发 END,其发生率为 10%~40%。缺血性脑卒中后神经功能损害与炎症反应、细胞凋亡、氧化应

激等因素有关,其中炎症反应与神经功能损害的研究颇受临床关注^[9]。SIRT1 被认为是一种与神经系统相关的蛋白质,可发挥修复脑损伤、促进脑细胞生长、调节神经炎症等功能^[10]。有资料显示, SIRT1 作为炎症反应抑制因子在机体中发挥重要作用,其可作为早期炎症反应的监测指标^[11]。另有研究报道, SIRT1 在多种神经系统疾病中发挥作用,其可影响记忆能力、学习能力等^[12]。

本研究结果显示,与非 END 组比较,合并 END 组患者血清 SIRT1 水平较低,血清 hs-CRP 水平较高。这提示 SIRT1 在缺血性脑卒中中并发 END 患者血清中呈低表达,并说明血清 SIRT1 水平越低,缺血性脑卒中患者越易出现 END。因此,本研究推测上调 SIRT1 水平可能降低缺血性脑卒中患者出现 END 的发生风险。经 Logistic 回归分析,本研究发现糖尿病史、年龄、hs-CRP 水平及 SIRT1 水平是缺血性脑卒中患者发生 END 的独立危险因素。糖尿病是 END 发生危险因素,其原因可能是由于糖尿病可破坏血脑屏障、促进氧化应激反应,进而加重患者脑组织肿胀、损伤缺血脑组织。hs-CRP 可反映动脉粥样硬化的活动度及血管炎症的严重程度,而动脉粥样硬化和血管炎症可对缺血性脑卒中患者脑组织侧支循环的血流代偿能力造成一定干扰,加速了 END 的发生^[13],因此 hs-CRP 可作为评价 END 发生的危险因素。低表达 SIRT1 可能对神经炎症反应有促进作用,加重了缺血性脑卒中患者神经功能损害,可能是缺血性脑卒中患者并发 END 的独立危险因素。既往研究报道,激活 SIRT1 可能是防治神经疾病的手段之一^[14]。另有研究报道, SIRT1 与患者术后认知功能障碍、糖尿病认知功能障碍、肥胖相关认知功能障碍、脓毒症所致认知功能障碍、脑所伤所致认知功能障碍等有关,或将成为多种疾病所致认知功能障碍防治的共同靶点^[15]。

通过 ROC 分析,本研究发现 SIRT1 预测缺血性脑卒中患者发生 END 的曲线下面积为 0.753 (95%CI = 0.559~0.903, $P<0.05$), 诊断特异度为 81.49%, 敏感度为 89.15%, 这提示血清 SIRT1 水平对缺血性脑卒中患者发生 END 有一定预测价值,因此本研究推测 SIRT1 有望成为 END 诊疗的潜在靶点。

综上所述, SIRT1 在缺血性脑卒中早期神经功能恶化患者血清中呈低表达,且其表达水平与缺血 (下转第 348 页)

infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(12): 6873-6880.

- [9] Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, et al. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options[J]. Pharmacol Rev, 2020, 72(3): 606-638.
- [10] 潘瑜,孙毅,潘柳青. 高龄癫痫患者脑电图检查及炎症因子神经分子及 T 细胞亚群的检测分析[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(11): 1952-1954.
- [11] Geis C, Planagumà J, Carreño M, et al. Autoimmune seizures and epilepsy[J]. J Clin Invest, 2019, 129(3): 926-940.
- [12] 李超,郭旗. 细胞因子 IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 和 TNF- α 水平在癫痫患者外周血中的变化及其意义[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(3): 375-377, 385.
- [13] Zhou Y, Zhang Y, Zhao M, et al. sIL-2R levels predict the spontaneous remission in sarcoidosis[J]. Respir Med, 2020, 171(5): 106115.
- [14] Naymagon L, Tremblay D, Troy K, et al. Soluble interleukin-2 receptor (sIL-2r) level is a limited test for the diagnosis of adult secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. Eur J Haematol, 2020, 105(3): 255-261.
- [15] Otto C, Wengert O, Unterwalder N, et al. Analysis of soluble interleukin-2 receptor as CSF biomarker for neurosarcoidosis[J]. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2020, 7(4):

e725.

- [16] 李文涛,李志平,王胜,等. 老年脑卒中患者血清炎症因子与焦虑抑郁程度相关性分析[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(4): 697-699 + 703.
- [17] 郝立成,边瑞军,张双,等. NSE 在颅内感染患儿脑脊液和血清中的含量变化及对化脓性脑膜炎和病毒性脑膜炎的临床意义[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2017, 20(10): 1193-1195.
- [18] 韦倩娜,林诗映,王玲. 炎症因子水平与癫痫患者脑电图异常表现的关系研究[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(3): 464-466.
- [19] Wang D, Hu B, Dai Y, et al. Serum uric acid is highly associated with epilepsy secondary to cerebral infarction[J]. Neurotox Res, 2019, 35(1): 63-70.
- [20] Kandhai-Ragunath JJ, De Wagenaar B, Doelman C, et al. Endothelial function after ST-elevation myocardial infarction in patients with high levels of high-sensitivity CRP and Lp-PLA2: A substudy of the RESPONSE randomized trial[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2017, 18(3): 202-206.
- [21] Terrone G, Balosso S, Pauletti A, et al. Inflammation and reactive Oxygen species as disease modifiers in epilepsy[J]. Neuropharmacology, 2020, 167(7): 107742.
- [22] 颜甘玲,蔡明玲. 复方丹参滴丸联合抗癫痫药物对外伤性癫痫患者炎症因子和生化指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(21): 2328-2331.

(2021-10-19 收稿)

(上接第 332 页)

性脑卒中患者发生 END 有关。由于本研究样本量有限,所得结论有待进一步证实,故今后会加大样本量收集,深入探讨预测 EDN 的临床评价指标。

参 考 文 献

- [1] Gwak DS, Kwon JA, Shim DH, et al. Perfusion and diffusion variables predict early neurological deterioration in minor stroke and large vessel occlusion[J]. J Stroke, 2021, 23(1): 61-68.
- [2] 田园,王南南. 血清 25 羟维生素 D₃ 水平与急性脑梗死早期神经功能恶化的相关性分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(9): 36-40.
- [3] 庄莉,丁秀和,闫燕,等. 血清沉默信息调节因子 1(SIRT1)和 Nephlin 与糖尿病肾损害的相关性研究[J]. 吉林医学, 2019, 40(12): 2751-2754.
- [4] Zhang M, Zhu W, Ma Y, et al. Early neurological deterioration and hypoperfusion volume ratio on arterial spin labeling in patients with acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(8): 105885.
- [5] 王文家,姜淑杰. SIRT1 对阿尔茨海默病氧化应激的调控和机制[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(11): 2038-2044.
- [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 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] 李娜,吴芬香,李涛,等. 老年急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的相关因素分析[J]. 中华老年医学杂志,

2021, 40(8): 1005-1009.

- [8] 秦雪娇,滕振杰,孙强,等. 缺血性卒中患者血管周围间隙扩大与脑小血管病影像学标志物的相关性[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2021, 30(8): 701-707.
- [9] [nam KW. Kwon H M, lee Y S. abstract P665: different predictive factors for early neurological deterioration based on the location of single subcortical infarction[J]. Stroke, 2021, 52(Suppl_1): 587-589.
- [10] Zhan Y, Yang C, Zhang Q, et al. Silent information regulator type-1 mediates amelioration of inflammatory response and oxidative stress in lipopolysaccharide-induced acute respiratory distress syndrome[J]. J Biochem, 2021, 169(5): 613-620.
- [11] Sui M, Chen G, Mao X, et al. Gegen qinlian decoction ameliorates hepatic insulin resistance by silent information regulator1 (SIRT1)-Dependent deacetylation of forkhead box O1 (FOXO1)[J]. Med Sci Monit, 2019, 25(11): 8544-8553.
- [12] Singh V, Ubaid S. Role of silent information regulator 1 (SIRT1) in regulating oxidative stress and inflammation[J]. Inflammation, 2020, 43(5): 1589-1598.
- [13] 邱珍,夏中元. 沉默信息调节剂 1 对心肌缺血/再灌注损伤保护作用的研究进展[J]. 国际麻醉学与复苏杂志, 2019, 40(2): 180-184.
- [14] Sun XJ, Zhao X, Xie JN, et al. Crocin alleviates schizoprenia-like symptoms in rats by upregulating silent information regulator-1 and brain derived neurotrophic factor[J]. Compr Psychiatry, 2020, 103(103): 152209.
- [15] 李贵美,徐平. 沉默信息调节因子 1 在认知功能障碍中的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(9): 519-521, 527.

(2021-12-29 收稿)