

血清 SDF-1、Ang-1 与急性缺血性脑卒中预后的关系及其预测价值

陈秀英 左旭政 程畅 唐维菊 黄文

【摘要】 目的 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、血管生成素-1(Ang-1)水平变化的临床意义。**方法** 选取2017年2月-2019年2月本院收治的AIS患者107例作为观察组,并根据mRS评分将观察组分为预后良好组($n=72$, mRS评分 ≤ 2 分)和预后不良组($n=35$, mRS评分 > 2 分);另选取同期来本院行体检的健康志愿者50例为对照组;比较对照组、观察组不同预后的血清SDF-1、Ang-1水平的动态变化;采用多元Logistic回归分析预后的影响因素;采用ROC曲线评估SDF-1、Ang-1水平对患者预后的预测价值。**结果** 与对照组比较,观察组入院第1、7、14、21 d的SDF-1、Ang-1水平均存在一定的波动性变化($P<0.05$)。预后良好组入院第1、7、14、21 d的SDF-1水平低于预后不良组,Ang-1水平高于预后不良组($P<0.05$)。单因素分析显示,房颤、大面积脑梗死、血尿酸、肌酐、血浆脑钠肽水平、NIHSS评分与AIS预后有关($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,血清SDF-1水平升高、Ang-1水平降低、大面积脑梗死、房颤、血浆脑钠肽水平 ≥ 280 ng/L、NIHSS评分 ≥ 13 分是AIS预后的独立危险因素($P<0.05$)。ROC分析显示,SDF-1、Ang-1水平用于预测AIS患者预后的AUC、敏感度、特异度均高于0.7,二者联合检测的敏感度和特异度分别为0.857(30/35)、0.819(59/72),均高于两指标单独检测。**结论** AIS患者血清SDF-1、Ang-1水平呈异常波动,且其表达水平与患者的预后密切相关,二者联合检测对患者预后具有较高的预测价值。

【关键词】 急性缺血性脑卒中 基质细胞衍生因子-1 血管生成素-1 预后 临床意义

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2020)02-0166-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.02.005

The relationship between serum SDF-1, Ang-1 and prognosis of acute ischemic stroke and its predictive value

Chen Xiuying*, Zuo Xuzheng, Cheng Chang*, et al. *Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Military Medical University, Chongqing 400050

【Abstract】 Objective To investigate the clinical significance of serum stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) and angiopoietin-1 (Ang-1) level change in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** 107 patients with AIS who were admitted to our hospital from February 2017 to February 2019 were selected as the observation group. According to the mRS score, the observation group was divided into good prognosis group ($n=72$, mRS score ≤ 2 points) and poor prognosis group ($n=35$, mRS score > 2 points). Another 50 volunteers who came to our hospital for health examination during the same period were selected as the control group. The dynamic changes of serum SDF-1 and Ang-1 levels in the control group and in different prognosis of the observation group were compared. Multivariate logistic regression was used to analyze the influencing factors of prognosis. ROC curve was used to evaluate the predictive value of SDF-1 and Ang-1 levels on prognosis of patients. **Results** Compared with the control group, the SDF-1 and Ang-1 levels of the observation group had some fluctuation changes on the 1st, 7th, 14th and 21th day of admission ($P<0.05$). SDF-1 level of the patients in good prognosis group on the 1st, 7th, 14th and 21th day of admission was lower than that of the patients in poor prognosis group, and Ang-1 level was higher than that of the patients in poor prognosis group ($P<0.05$). Univariate analysis showed that the atrial fibrillation, large area cerebral infarction, serum uric acid, serum creatinine, plasma brain natriuretic peptide and NIHSS score were related to the prognosis of AIS ($P<$

0.05)。Multivariate logistic regression analysis showed that serum SDF-1 level (increased) and Ang-1 level(decreased),massive cerebral infarction, atrial fibrillation, plasma brain natriuretic peptide (≥ 280 ng/L) and NIHSS score (≥ 13 points) were independent risk factors for the prognosis of AIS ($P < 0.05$). ROC analysis showed that the AUC, sensitivity and specificity of SDF-1 and Ang-1 in predicting the prognosis of patients with AIS were higher than 0.7. The sensitivity and specificity of the combined detection were 0.857 (30/35) and 0.819 (59/72) respectively, which were higher than those of the two parameters. **Conclusion** The serum SDF-1 and Ang-1 levels fluctuated abnormally in patients with AIS, and their expression levels were closely related to the prognosis of patients. The combined detection of SDF-1 and Ang-1 levels had a high predictive value for the prognosis of patients.

【Key words】 Acute ischemic stroke Stromal cell-derived factor-1 Angiotensin-1 Prognosis Clinical significance

脑卒中是临床上常见的神经内科疾病之一,是指局部脑组织因血液循环障碍引起缺氧、缺血而发生的脑组织坏死。急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)是脑卒中的最常见类型,发病比例约占所有脑卒中的 60%~80%^[1]。AIS 发病急骤,致残率、致死率较高,患者的预后较差,已成为我国主要的死亡及致残原因。尽早检测和控制危险因素被认为是降低 AIS 发生和改善预后的重要措施。因此,寻找新的生物标志物对于预防 AIS 的发生和改善预后具有积极的临床意义。基质细胞衍生因子-1(Stromal cell-derived factor-1, SDF-1)是一类具有趋化活性的细胞因子,可调控多种生物学过程,包括血管形成、肝细胞动员、神经发育、炎症反应等^[2]。有研究表明,脑组织缺血后 SDF-1 的表达水平明显上调^[3]。血管生成素-1(Angiopoietin-1, Ang-1)是调节脉管系统的主要因子,当组织缺血时可抑制炎症、渗出以及微血管的退行性病变^[4]。现临床有关血清 SDF-1、Ang-1 水平检测在 AIS 患者预后评价中的作用研究尚不多见。鉴于此,本研究通过探讨 AIS 患者血清 SDF-1、Ang-1 水平的动态变化,分析其与预后的关系,以期为临床评估 AIS 患者预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月 - 2019 年 2 月本院收治的 AIS 患者 135 例。根据下述纳入、排除标准,共有 21 例 AIS 患者被排除,同时有 7 例失访,最后共有 107 例患者进入研究作为观察组。纳入标准:(1)诊断标准参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[5];(2)均经 CT、MRI、动脉血管造影等检查确诊为 AIS;(3)均为首次发病,且发病时间 < 12 h;(4)患

者或家属签署知情同意书。排除标准:(1)合并恶性肿瘤者;(2)急诊动静脉溶栓或取栓者;(3)肝肾功能或凝血功能明显异常者;(4)存在全身感染性疾病、暂时性脑缺血发作、合并冠心病、免疫异常者;(5)癫痫患者及医源性 AIS 者;(6)发病前 2 个月使用过他汀类药物或促红细胞生成素者;(7)住院 21 d 内死亡的患者。观察组中男 61 例,女 46 例,年龄 43~68 岁,平均年龄(54.97 ± 6.29)岁;体质指数 $18.62 \sim 25.33$ kg/m²,平均(22.38 ± 0.96) kg/m²。另选取同期来本院行体检的健康志愿者 50 例为对照组,其中男 29 例,女 21 例,年龄 45~72 岁,平均年龄(55.19 ± 4.80)岁;体质指数 $19.31 \sim 25.16$ kg/m²,平均(22.46 ± 0.81) kg/m²。2 组研究对象男女比例、年龄分配、体质指数比较无统计学差异($P > 0.05$)。本研究已通过本院伦理学委员会批准。由神经专科医师收集 107 例患者的转归资料,并于第 90 d 行 mRS 评分^[6]。根据 mRS 评分将观察组分为预后良好组($n = 72$, mRS 评分 ≤ 2 分)和预后不良组($n = 35$, mRS 评分 > 2 分)。

1.2 方法

1.2.1 常规检测

观察组患者入院后行常规检查,包括心电图检查、血常规检查、血压监测、生理生化检查(糖化血红蛋白、血尿酸、血肌酐、血浆脑钠肽等)、头颅 CT、MRI、动脉血管造影等影像学检查,并于入院 24 h 内行 NIHSS 评分^[7]。

1.2.2 血清 SDF-1、Ang-1 水平检测

无菌条件下抽取对照组体检时、观察组入院第 1、7、14、21 d 的清晨空腹静脉血 2 mL,血标本常温下 3600 r/min 离心 20 min,有效离心半径 12 cm,分离出血清,存于 -50°C 冰箱待测定。采用酶联免疫吸附试验检测血清 SDF-1、Ang-1 水平,严格遵守试剂盒(武

汉华美生物工程有限公司)说明书进行操作。

1. 2. 3 NIHSS,mRS 评分

NIHSS 量表包含感觉、运动、语言、意识、眼球运动、共济运动、视野等方面,评分为 0~42 分,分数越高,神经缺损程度越严重。mRS 评分表评分 0~6 分,具体如下:0 分为完全无症状;1 分为有症状但未见明显障碍,可完成既往经常从事的职责和活动;2 分为轻度残障,能处理一部分既往经常从事的职责和活动;3 分为重度残障,需要一定的协助,但行走不需要协助;4 分为重度残障,离开他人协助无法行走;5 分为严重残障,卧床不起,大小便失禁;6 分为死亡。

1. 2. 4 统计学处理

采用 SPSS 25. 0 统计学软件;计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用 *t* 检验,多组多时点观测数据比较采用重复测量方差分析;计数资料采用例及构成比(%)表示,实施卡方检验;采用多元 Logistic 回归分析预后的影响因素;采用 ROC 曲线评估 SDF-1、Ang-1 对患者预后的预测价值。以 $P < 0. 05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2. 1 血清 SDF-1、Ang-1 水平的动态变化

血清 SDF-1、Ang-1 水平组间、各时间点及交互作用均有显著性差异($P < 0. 05$);观察组入院第 1、7、14 d 的 SDF-1、Ang-1 水平与对照组比较均存在明显差异($P < 0. 05$);观察组 SDF-1 水平从入院第 1~21 d 呈先升高后降低趋势,于入院第 14 d 达到峰值。观察组 Ang-1 水平则在入院第 1 d 达到峰值,随后呈逐渐下降趋势(表 1)。

表 1 血清 SDF-1、Ang-1 水平的动态变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	SDF-1 ($\mu\text{g/L}$)	Ang-1 (ng/mL)
对照组($n=50$)	体检时	101. 35±14. 66	2. 66±0. 24
观察组($n=107$)	入院第 1 d	109. 38±13. 43	3. 46±0. 38
	入院第 7 d	130. 56±16. 48	3. 28±0. 41
	入院第 14 d	143. 17±15. 38	3. 02±0. 37
	入院第 21 d	101. 25±16. 40	2. 74±0. 42

注:血清 SDF-1、Ang-1 水平组间、各时间点及交互作用均有显著性差异($P < 0. 05$)

2. 2 观察组不同预后的血清 SDF-1、Ang-1 水平的动态变化

血清 SDF-1、Ang-1 水平的组间、时间整体有显著差异($P < 0. 05$),SDF-1 水平的交互作用也有显著性差异($P < 0. 05$)。预后良好组入院第 1、7、14、

21 d 的 SDF-1 水平低于预后不良组,Ang-1 水平高于预后不良组($P < 0. 05$)(表 2)。

表 2 观察组不同预后的血清 SDF-1、Ang-1 水平的动态变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	SDF-1 ($\mu\text{g/L}$)	Ang-1 (ng/mL)
预后良好组 ($n=72$)	入院第 1 d	73. 24±12. 15	3. 53±0. 49
	入院第 7 d	82. 92±10. 48	3. 37±0. 33
	入院第 14 d	83. 68±11. 35	3. 09±0. 32
	入院第 21 d	94. 32±14. 31	2. 86±0. 27
预后不良组 ($n=35$)	入院第 1 d	85. 62±11. 39	3. 32±0. 26
	入院第 7 d	153. 37±22. 68	3. 12±0. 34
	入院第 14 d	172. 37±23. 83	2. 87±0. 23
	入院第 21 d	104. 62±16. 28	2. 69±0. 24

注:血清 SDF-1、Ang-1 水平的组间、时间整体有显著差异($P < 0. 05$),SDF-1 水平的交互作用也有显著性差异($P < 0. 05$)

2. 3 AIS 患者预后影响因素的单因素分析

单因素分析显示,AIS 预后与房颤、大面积脑梗死的比例、血尿酸、血肌酐、血浆脑钠肽水平、NIHSS 评分有关($P < 0. 05$),而与男女比例、年龄、高血压病的比例、糖化血红蛋白水平的关联不显著(表 3)。

表 3 AIS 患者预后影响因素的单因素分析 ($\bar{x} \pm s$)

项目	预后良好组 ($n=72$)	预后不良组 ($n=35$)	χ^2/t	<i>P</i>
男/女(例)	41/31	21/14	0. 090	0. 764
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	58. 37±3. 49	58. 26±4. 37	0. 141	0. 888
房颤(例)	21	22	11. 121	0. 001
高血压病(例)	28	15	0. 154	0. 694
大面积脑梗死(例)	19	24	17. 434	0. 000
糖化血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$,%)	5. 91±0. 75	5. 98±0. 62	0. 478	0. 634
血尿酸 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	335. 71±23. 19	361. 20±20. 25	5. 552	0. 000
血肌酐 ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{mol/L}$)	84. 58±13. 75	116. 91±17. 18	10. 497	0. 000
血浆脑钠肽 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)	231. 24±24. 47	729. 23±23. 94	99. 456	0. 000
NIHSS 评分 ($\bar{x} \pm s$,分)	8. 53±2. 70	14. 82±2. 17	12. 015	0. 000

2. 4 AIS 患者预后影响因素的 Logistic 回归分析

以单因素分析有统计学差异($P < 0. 05$)的指标和血清 SDF-1、Ang-1 水平为自变量,以预后为因变量,多因素 Logistic 回归分析显示血清 SDF-1 水平升高、Ang-1 水平降低、大面积脑梗死、房颤、血浆脑钠肽水平 $\geq 280 \text{ ng/L}$ 、NIHSS 评分 ≥ 13 分是 AIS 预后的独立危险因素($P < 0. 05$)(表 4)。

表 4 AIS 患者预后影响因素的 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误差	Wald 卡方	P	OR	95%置信区间
大面积脑梗死	0.554	0.214	6.730	0.009	1.741	1.145~2.647
房颤	0.429	0.169	6.452	0.011	1.535	1.103~2.137
血浆脑钠肽(≥280 ng/L)	0.661	0.251	6.947	0.008	1.937	1.185~3.167
NIHSS 评分(≥13 分)	0.982	0.448	4.807	0.028	2.671	1.110~6.429
SDF-1	1.325	0.380	12.136	0.000	3.761	1.785~7.925
Ang-1	1.012	0.281	13.023	0.000	2.752	1.588~4.769

2.5 入院第 1 d 的血清 SDF-1、Ang-1 水平联合检测对 AIS 患者预后的预测价值

(1)血清 SDF-1、Ang-1 水平的单独应用：以预后不良组为阳性样本($n=35$)，以预后良好组为阴性样本($n=72$)，再将血清 SDF-1、Ang-1 水平划分成 7~8 个组段，建立 ROC(receiver operation characteristic,接收者工作特征曲线)诊断分析模型。经 ROC 分析显示，血清 SDF-1、Ang-1 水平具有较高的对 AIS 患者预后的预测价值，其 AUC、敏感度和特异度均在 0.7 以上。预测价值参数见表 5，ROC 曲线见图 1。

(2)血清 SDF-1、Ang-1 水平的联合应用：采用临床实用的综合联合诊断模式，即仍使用血清 SDF-1、Ang-1 水平各自的预测阈值，血清 SDF-1、Ang-1 水平同为阳性或阴性时做阳性或阴性预测，否则进行复测。若复测数据不变，则结合专业实践及医师观点进行预测并侧重考虑 SDF-1 水平(其敏感度较

高)。以本研究样本实测计算得血清 SDF-1、Ang-1 水平的联合应用对 AIS 患者预后的预测价值分析：敏感度和特异度分别为 0.857(30/35)、0.819(59/72)。显然该联合模式的预测效能均比单一指标均有明显提高(表 5)。

3 讨论

AIS 发病急骤、病情进展快，若未能及时予以治疗，可造成偏瘫、昏迷等严重症状，甚至死亡，是一种较高发病率、致残率以及病死率的疾病，给人类生命健康构成严重威胁。近期的流行病学研究结果表明，全国脑卒中中年发病率为 110~180/10 万，年死亡率为 80~120/10 万；农村人日患病率为 300/10 万，城市人口患病率为 600~700/10 万，在空间分布上有北方高、南方低的趋势^[8]。AIS 在人的一生中是疾病和过早死亡的主要原因之一，由于多数患者发病时尚属于中年时期，即使经治疗后幸存，也伴有不

表 5 血清 SDF-1、Ang-1 水平联合检测对 AIS 患者预后的预测价值

指标	AUC	理论阈值(取整)	敏感度	特异度	约登指数
SDF-1	0.831(95%CI=0.727~0.938)	79 μg/L	0.824	0.722	0.546
Ang-1	0.718(95%CI=0.588~0.853)	3.4 ng/mL	0.792	0.728	0.520
联合应用	—	以上各自阈值	0.857(30/35)	0.819(59/72)	0.676

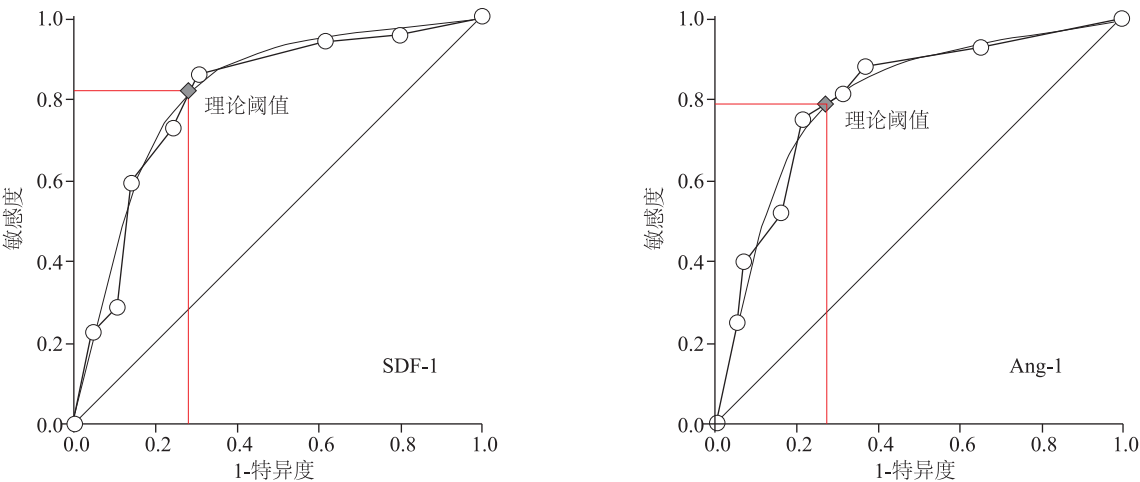


图 1 ROC 曲线

同程度的功能障碍,给家庭和社会造成严重的负担,故寻找可以评价 AIS 的预后的标志物以及有效地筛查和辨别 AIS 患者预后不良的高危因素,以对患者进行相应的早期有效治疗,对于降低 AIS 的病死率和复发率具有重要的意义。

AIS 中最常见的病理基础为脑血管动脉硬化,其中血管内皮损伤则是脑动脉硬化和血栓形成致使血管闭塞的关键环节。在机体血管内皮发生损伤时血小板活化,SDF-1 表达水平会上调^[9],同时炎症反应也可导致 SDF-1 表达水平上调,而 SDF-1 在与其特异性受体趋化因子 4 结合后形成 SDF-1-趋化因子 4 生物学轴,诱导炎症因子到达缺血损伤区域,导致该区域的组织损伤加重^[10-11]。岳丹丹等^[12]人研究结果亦显示,水平升高的 SDF-1 可预测 AIS 患者脑梗死复发风险。因此,可考虑将 SDF-1 作为预测 AIS 预后结局的指标之一。有学者的研究结果显示,AIS 存活患者的预后与梗死面积的大小、侧支循环的形成及多种因子息息相关^[13]。Ang-1 是调节脉管系统的主要因子,在组织缺血时能抑制渗出、炎症和微血管的退行性变。庄越等^[14]人动物实验结果证实,Ang-1 可通过减轻脑血管炎症反应过程和维持血管内皮细胞完整性来减轻脑血管内皮细胞缺血再灌注损伤,进而发挥保护作用。

本研究结果表明,与对照组比较,观察组入院后的 SDF-1、Ang-1 水平均存在一定的波动性变化,且预后良好组入院不同时间段的 SDF-1、Ang-1 水平与预后不良组存在明显的差异,可见 AIS 患者中 SDF-1、Ang-1 水平呈异常波动,可反映患者病情进展,早期监测上述指标水平可能有助于预测 AIS 患者预后。SDF-1 是为数不多的表达于脑组织中的趋化因子之一,Duan 等^[15]人的研究也显示,预后良好的 AIS 患者血清 SDF-1 水平低于预后不良组,这与本研究结果一致。此外,有动物实验证明,SDF-1 受体拮抗剂(AMD3100)可改善短暂性局灶性脑缺血大鼠的预后^[16]。Ang-1 与其受体结合后可活化内皮细胞上的 Ang-2 受体,进而趋化血管平滑肌细胞、周细胞等,维持内皮细胞形成稳定的血管壁。胡涛等^[17]人动物实验证实,Ang-1 的过表达可减少梗死面积,减轻小鼠模型血脑屏障的破坏。由于 AIS 是临床治疗的难点、热点之一,鉴于其所带来的严重后果,早期识别 AIS 预后的影响因素,并对这些因素进行积极的干预,可有效改善 AIS 患者的预后。本研究的单因素分析结果表明 AIS 预后结局是多

种因素共同作用的结果,进一步多因素 Logistic 回归分析显示,血清 SDF-1 水平升高、Ang-1 水平降低、大面积脑梗死、房颤、血浆脑钠肽(≥ 280 ng/L)、NIHSS 评分(≥ 13 分)是 AIS 预后的独立危险因素。分析其原因,房颤引起 AIS 的发生风险是未发生房颤的 3~4 倍;AIS 的致病原因中有 20%~25% 为房颤引起^[18]。毛伦林等^[19]人研究结果报道,脑梗死面积较大者引起的 AIS 患者死亡的风险性高于脑梗死面积较小者,这与本研究结果基本一致。NIHSS 评分为临床常用的用于评价患者神经功能缺损的量表,可在一定程度上反映患者病情进展状况。AIS 发生后直接累及延髓、尾状核、豆状核及下丘脑,缺血缺氧刺激 BNP 的释放,可作为缺血性损害严重程度的标志物之一,间接预测患者临床转归^[20]。ROC 分析显示 SDF-1、Ang-1 水平对 AIS 患者预后具有一定的预测价值,且联合两项指标检测对 AIS 患者的预后价值更高。SDF-1、Ang-1 水平便于检测、可重复操作、创伤小,同时还可有效反映疾病生理病理过程,临床可考虑将其作为预测 AIS 预后的指标之一。然而,本研究的不足之处在于纳入病例数偏少,为小样本量研究,结果仍需来自随机大样本的实验数据证实。

综上所述,AIS 患者中 SDF-1、Ang-1 水平呈异常波动,可反映患者病情进展,二者对 AIS 患者预后结局具有一定的预测作用,且联合检测可有效提高预测价值。目前 SDF-1、Ang-1 在 AIS 发生、发展中起到的作用尚处于初级研究阶段,还有待更加深入的研究进行探讨,二者或可为进一步研究 AIS 的发病机制和干预方法提供新的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Leite K, Sassi FC, Medeiros GC, et al. Clinical swallowing prognostic indicators in patients with acute ischemic stroke[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2019, 77(7): 501-508.
- [2] Piao JM, Wu W, Yang ZX, et al. MicroRNA-381 favors repair of nerve injury through regulation of the SDF-1/CXCR4 signaling pathway via LRR4 in acute cerebral ischemia after cerebral lymphatic blockage[J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2018, 46(3): 890-906.
- [3] 王妮,陈慧,郭慧娟,等.急性缺血性脑卒中患者外周血中内皮祖细胞的动态变化[J].第三军医大学学报,2013,35(20): 2187-2190.
- [4] Charbonney E, Wilcox E, Shan Y, et al. Systemic angiopoietin-1/2 dysregulation following cardiopulmonary bypass in adults [J]. Future Sci OA, 2017, 3(1): 166.