

缺血性脑卒中颈动脉狭窄患者血清 Chemerin, Hcy 的表达水平变化及其与颈动脉狭窄程度的关系

王丽轩 贾建普 洪震 张乐国 张俊玲 李阔

【摘要】 目的 探讨缺血性脑卒中(Ischemic stroke, IS)伴颈动脉狭窄患者血清趋化素(Chemerin)及同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)的表达水平变化及其与颈动脉狭窄程度的关系。**方法** 选取 2017 年 2 月 - 2021 年 1 月本院收治的伴颈动脉狭窄的 IS 患者 300 例, 设为观察组; 另选取同期于本院体检健康者 121 例, 设为健康组; 于观察组中将中重度颈动脉狭窄患者设为中重度狭窄组($n = 132$), 将轻度颈动脉狭窄患者设为轻度狭窄组($n = 168$); 收集观察组与健康组一般资料包括年龄、性别、身体质量指数(Body mass index, BMI)等; 检测观察组与对照组 Chemerin, Hcy 水平, 通过受试者工作特征曲线(Receiver operating characteristic curve, ROC)分析 Chemerin, Hcy 水平预测 IS 伴颈动脉狭窄患者的价值, 采用 Spearman 系数分析 Chemerin, Hcy 水平与 IS 患者颈动脉狭窄程度的相关性。**结果** 观察组 Chemerin, Hcy 水平均显著高于健康组($P < 0.05$)。经 ROC 分析显示, 血清 Chemerin, Hcy 水平预测 IS 伴颈动脉狭窄患者的曲线下面积分别为 $0.791 \mu\text{g/L}$ 、 $0.894 \mu\text{mol/L}$ (P 均 < 0.05)。中重度狭窄组血清 Chemerin, Hcy 水平均显著高于轻度狭窄组患 ($P < 0.05$)。经相关性分析显示, Chemerin, Hcy 水平均与 ICS 患者颈动脉中重度狭窄呈正相关($r > 0.525$, $P < 0.05$)。**结论** IS 伴颈动脉狭窄患者血清 Chemerin, Hcy 的表达水平异常, 且与颈动脉狭窄程度有关。

【关键词】 趋化素 同型半胱氨酸 缺血性脑卒中 颈动脉狭窄程度

【中图分类号】 R743.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2023)01-0063-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.01.011

脑卒中是全球范围内第二大致死原因, 在国内更是第一死因, 近些年国内年均新发脑卒中人数超 240 万, 年均 110 万人因脑卒中丧生, 现有脑卒中患者多达 1100 万人^[1]。缺血性脑卒中(IS)是最多见的脑卒中类型, 是由各种原因造成部分脑部组织缺血、缺氧性损伤进而产生对应区脑组织神经功能缺损的起病急骤脑供血循环障碍, 其患病率、致残与致死率均较高, 长期存活率低, 对社会生活产生了巨大负荷, 故预防及初期临床诊断至关重要^[2]。目前已知颈动脉狭窄是 IS 产生的关键因素之一, 而推动颈动脉狭窄产生及发展的原因较多^[3]。曾有研究认为血清趋化素(Chemerin)与冠脉粥样硬化性病变程度相关^[4], 血浆同型半胱氨酸(Hcy)更是缺血性脑血管疾病发病的危险因素^[5], 但二者与 IS 患者颈动脉狭窄程度的关系鲜有研究, 且缺少 ROC 研究为临床定量判断提供指导。故本研究旨在探讨 IS 伴颈动脉狭窄患者血清 Chemerin 及 Hcy 水平变化与其颈动脉狭窄程度的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 2 月 - 2021 年 1 月本院收治的 IS 伴颈动脉狭窄患者 317 例, 其中符合纳入及排除标准者 300 例, 设为观察组, 其中女 126 例, 男 174 例; 年龄 53~75 岁, 平均年龄(64.31 ± 8.55)岁; 身体质量指数(Body mass index, BMI) $21 \sim 26 \text{ kg/m}^2$, 平均(23.49 ± 1.82) kg/m^2 , 合并高血压病 108 例, 合并糖尿病 36 例, 有心房纤颤史 38 例。将观察组中的中重度颈动脉狭窄患者设为中重度狭窄组($n = 132$), 其中女 54 例, 男 78 例; 年龄 55~75 岁, 平均年龄(64.89 ± 9.08)岁; BMI $21 \sim 26 \text{ kg/m}^2$, 平均(23.33 ± 2.03) kg/m^2 , 合并高血压病 54 例, 合并糖尿病 21 例, 有心房纤颤史 20 例; 将轻度颈动脉狭窄患者设为轻度狭窄组($n = 168$), 其中女 79 例, 男 89 例; 年龄 53~71 岁, 平均年龄(63.86 ± 6.91)岁; BMI $21 \sim 26 \text{ kg/m}^2$, 平均(23.49 ± 1.82) kg/m^2 , 合并高血压病 54 例, 合并糖尿病 15 例, 有心房纤颤史 18 例。另选取同期于本院体检健康者 121 例, 设为健康组($n = 121$), 其中女 57 例, 男 64 例; 年龄 52~

基金项目: 2021 年度河北省医学科学研究课题计划(20211278)
作者单位: 061000 河北省沧州市中心医院神经内科[王丽轩 贾建普 洪震 张乐国 张俊玲 李阔(通信作者)]

79 岁,平均年龄(63.28 ± 11.25)岁;BMI 21~27 kg/m²,平均(23.21 ± 1.34) kg/m²。观察组与健康组性别、年龄、BMI 比较,中重度狭窄组与轻度狭窄组患者性别、年龄、BMI、是否合并高血压病或糖尿病、有无心房纤颤史比较,均无显著差异($P>0.05$),具有可比性。本研究开始前获本院医学伦理委员会批准(伦理批号 2017-6 号)。

1.2 纳入标准

(1)观察组患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[6]对 IS 的诊断标准;(2)观察组参照相关标准^[7]行数字减影血管造影(Digital subtraction angiography,DSA)诊断患者颈动脉狭窄程度,将血管狭窄率≥50%的患者纳入中重度狭窄组,血管狭窄率<50%的患者纳入轻度狭窄组;(3)年龄 45~80 岁;(4)观察组患者发病至入院的时间<7 d;(5)观察组患者本次 IS 发病为首次发病;(6)获得研究对象的知情同意。

1.3 排除标准

(1)依相关标准^[8]诊断为出血性脑卒中,或既往有出血性脑卒中史;(2)依相关标准^[9]诊断为短暂性脑缺血发作;(3)合并脑血管发育异常引起的脑梗死或心源性动脉炎;(4)合并血液系统及肿瘤疾病;(5)于入组前 1 个月内发生过严重感染;(6)同时参与其它项目研究者。

1.4 观察内容

(1)全部受试者在入组后均采集一般资料包括年龄、性别、BMI 等;(2)检测观察组(治疗前)与健康组受试者 Chemerin、Hcy 水平。即①受试者入组后均禁食 10 h、禁水 4 h 于次日清晨采集空腹静脉血 4 mL,采血前避免情绪激动及剧烈运动,每位受试者的血标本均充分混匀于室温静置 1 h 左右,4℃下以 3000 r/min 离心 10 min 取上层清液后均分两份装于聚丙烯离心管内,置于 -70℃冰柜内储存备用。取出其中一份血样,使用全自动酶标仪(伯乐 680 型,美国 Bio-Rad 公司)及由南京建成研究所提供的相关试剂盒,以双抗体夹心法测定所有受试者 Chemerin 水平;②取出上述中另一份血样,使用自动生化分析仪(7170 型,日本日立公司)及由北京九

强公司提供的相关试剂盒,以酶转换法荧光定量测定所有受试者 Hcy 水平。上述所有操作均严格按照相应仪器及其配套试剂说明书进行;(3)通过 ROC 分析 Chemerin、Hcy 水平预测 ICS 颈动脉狭窄的价值;(4)比较中重度狭窄组与轻度狭窄组患者的 Chemerin、Hcy 水平;(5)通过 Spearman 系数分析 Chemerin、Hcy 水平与 ICS 患者颈动脉狭窄程度的相关性。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0;计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数、频数(n)或百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;通过 ROC 分析 Chemerin、Hcy 水平预测 IS 伴颈动脉狭窄的价值;采用 Spearman 等级相关系数分析相关性;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组与健康组血清 Chemerin、Hcy 水平比较

观察组 Chemerin、Hcy 水平均显著高于健康组(P 均<0.05)(表 1)。

表 1 观察组与健康组 Chemerin、Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Chemerin(μg/L)	Hcy(μmol/L)
观察组($n=300$)	106.92 ± 19.06 *	19.21 ± 5.70 *
健康组($n=121$)	85.12 ± 16.29	11.67 ± 2.23

注:与健康组比较, * $P<0.05$

2.2 血清 Chemerin、Hcy 水平预测 IS 伴颈动脉狭窄的 ROC 分析

经 ROC 分析显示,血清 Chemerin、Hcy 水平预测 IS 伴颈动脉狭窄的曲线下面积分别为 0.791、0.894, (P 均<0.05)(表 2)。血清 Chemerin、Hcy 水平预测 ICS 伴颈动脉狭窄的 ROC 见图 1。

2.3 中重度狭窄组与轻度狭窄组患者血清 Chemerin、Hcy 水平比较

中重度狭窄组血清 Chemerin、Hcy 水平均显著高于轻度狭窄组($P<0.05$)(表 3)。

表 2 血清 Chemerin、Hcy 预测 IS 颈动脉狭窄的 ROC 分析

指标	曲线下面积	标准误	P	95%CI	最佳截断值	敏感度	特异性
Chemerin	0.791	0.023	0.000	0.746~0.836	96.390 μg/L	0.703	0.777
Hcy	0.894	0.016	0.000	0.863~0.924	14.450 μmol/L	0.810	0.917

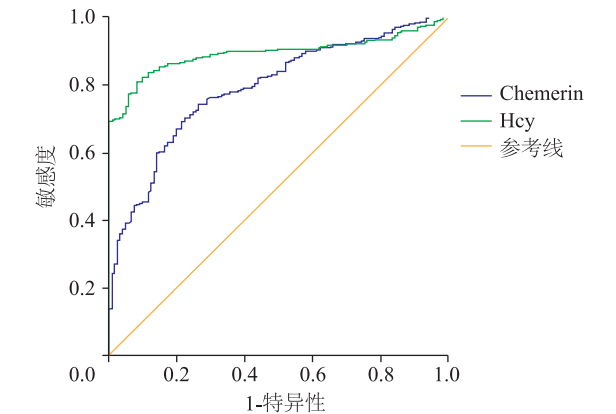


图 1 血清 Chemerin,Hcy 水平预测 ICS 伴颈动脉狭窄的 ROC 分析

表 3 中重度狭窄组与轻度狭窄组 Chemerin,Hcy 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Chemerin($\mu\text{g/L}$)	Hcy($\mu\text{mol/L}$)
中重度狭窄组($n=132$)	117.65 \pm 15.86 *	22.24 \pm 3.09 *
轻度狭窄组($n=168$)	95.67 \pm 12.13	15.46 \pm 2.82

注:与轻度狭窄组比较,* $P<0.05$

2.4 Chemerin,Hcy 水平与 IS 患者颈动脉狭窄严重程度的相关性分析

经相关性分析显示,Chemerin,Hcy 水平均与 IS 患者颈动脉中重度狭窄呈正相关($r>0.525,P<0.05$)(表 4)。

表 4 Chemerin,Hcy 水平与 ICS 患者颈动脉狭窄严重程度的相关性分析

指标	中重度狭窄	
	r	P
Chemerin	0.525	0.000
Hcy	0.531	0.000

3 讨论

ICS 发病的重要危险因素是颈动脉粥样硬化(Carotid artery stenosis,CAS),而多数的颈动脉管腔狭窄也是因增大的 CAS 斑块所致,并多在颈内动脉起始段、“虹吸部”或双侧颈总动脉的分叉部形成^[10]。有关研究认为,颈动脉狭窄程度的加重会导致 IS 的发病率上升^[11]。当颈动脉因血管斑块而产生轻度狭窄时脑内血流动力学可能无显著的变化,体内尚可根据自我调节功能发挥代偿作用;但当颈动脉中重度狭窄时很可能引起 IS,其关键机理有 5 个方面:(1)CAS 斑块持续扩大,可将血管直接堵塞;(2)颈动脉为关键的颅内供血动脉,其发生狭窄

会造成远端血管血流动力学低灌注,产生颅内缺血;(3)狭窄段的血流量速度越大,血液流动对于斑块表层的最大切应力就越高,越易于导致斑块表层开裂使栓子形成,进而使远端血管堵塞;(4)狭窄处的斑块主要是富含脂质的易损斑块,较易松脱生成远端血栓;(5)除富含脂质斑块外,其他斑块中如纤维斑块碎裂也容易诱导血小板运行身体的凝血机制,推动形成血栓^[12]。故预测颈动脉狭窄程度的发展态势并采取干预举措对 IS 的防治有极为关键的价值,因此本研究从探讨与 IS 患者颈动脉狭窄程度具备相关性的指标着手,分析其对颈动脉狭窄程度评估的可行性。

本研究结果显示,观察组患者 Chemerin,Hcy 水平均显著高于健康组受试者,且经 ROC 分析显示,血清 Chemerin,Hcy 水平预测 IS 颈动脉狭窄曲线下面积分别为 0.791、0.894,提示 IS 伴颈动脉狭窄患者存在 Chemerin 的高表达及 Hcy 的代谢障碍,Chemerin,Hcy 水平可当作预测伴颈动脉狭窄的 IS 的血清学指标。Chemerin 是一种类似趋化因子的趋化蛋白,可分泌至外周血内并与心血管动脉粥样硬化及内皮细胞的脂质颗粒沉积有相应关联。Hcy 是甲硫氨酸脱甲基后的代谢产物,在机体内参与含 1 个碳原子的基团供体与受体间的转移,但在人体内通常含量较少,且于血浆中多以与二硫键结合的形式存在。既往也有研究认为,缺血性疾病患者血清 Chemerin,Hcy 水平均明显高过正常范围,二者水平显著升高后会通过推动体内氧化与抗氧化作用失衡及炎症浸润等过程来促进脑血管病的发生^[13-14]。

本研究结果显示,中重度狭窄组患者血清 Chemerin,Hcy 水平均显著高于轻度狭窄组患者,且经相关性分析显示,Chemerin,Hcy 水平均与 IS 患者颈动脉中重度狭窄呈正相关,提示血清 Chemerin 及 Hcy 水平与 IS 患者颈动脉狭窄程度具有密切相关性。考虑原因如下:(1)Chemerin 蛋白能通过与巯基结合并对其末端修饰的影响,推动激发血小板膜表面的受体,提升血小板活性,提高因血小板过多黏附、聚集而形成血栓的隐患,并对脂代谢的干扰会推动血管内皮被堆积了脂肪的巨噬细胞或平滑肌细胞所浸润,产生粥样斑块;且 Chemerin 具备对金属蛋白酶的功能激发作用,其会推动分解脑血管内皮下层组织的细胞外基质,促使密度极低的脂蛋白形成浸润。以往也有相关报道确认 Chemer-

in 能利用加重患者机体的炎性反应,从而使颈动脉狭窄快速发展,与颈动脉内膜中层厚度密切相关^[15]。还有对冠心病患者的相关分析指出,Chemerin 与其冠脉狭窄程度呈正相关,且该相关关系在校正危险因素后仍具备,并在结合心脏造影显示结果后得知冠脉狭窄累及多支的病患 Chemerin 水平明显高于单支^[16]; (2) Hcy 是主要的氧化应激反应评价指标之一,能推动脑血管炎性细胞的浸润,增高血小板单核细胞百分比与嗜酸性粒细胞百分比,并使之聚集。与此同时 Hcy 水平的上升还会减少血管内皮细胞的再生、并加速其凋亡,造成血管疾病发生的风险提升。Hcy 在血管内皮下会分解胶原蛋白并诱发纤维和基质增生及代偿性的进行性纤维化,进而产生斑块。孙原^[17]等研究结果也表明, Hcy 与急性脑梗死患者颈动脉狭窄程度密切相关。另也有相关研究表明,伴随 IS 患者颈动脉狭窄程度的加重,其血清 Hcy 水平也随着提高,且出现血流动力学变化的中重度颈动脉狭窄患者血清 Hcy 水平上升尤其突出^[18]。

综上所述,血清 Chemerin, Hcy 水平预测 IS 伴颈动脉狭窄效果较好,且均与 IS 患者的颈动脉狭窄程度有关。

参 考 文 献

- [1] Wang WZ, Bin J, Sun HX, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in china: results from a nationwide population-based survey of 480687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135 (8): 759-771.
- [2] Miękus N, Olędzka I, Kowalski P, et al. Practical application of biogenic amine profiles for the diagnosis of patients with ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27 (4): 945-950.
- [3] An SM, Kukhareva IN, Kolmykova YA, et al. Stenosis of the carotid artery in women with ischemic stroke and markers of inflammation[J]. *Zhurnal Nevrologii I Psikhatrii imeni S S Korsakova*, 2017, 117(6): 35-41.
- [4] Wu BB, Jiang W, Huang CY, et al. Correlation between the concentration of serum chemerin, hs-CRP and severity of coro-

- nary artery lesions in patients with coronary heart diseases[J]. *Chinese Journal of Microcirculation*, 2017, 27(3): 52-55.
- [5] Liu J, Huang P, Zhang HM, et al. Relationship between plasma homocysteine level and coronary heart disease and/or ischemic cerebrovascular disease in elderly patients with hypertension[J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2018, 26(9): 20-24.
- [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. 刘鸣, 蒲传强. 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] 戚跃勇, 邹利光, 孙清荣, 等. 颈面部病变的 DSA 诊断[J]. *实用医学杂志*, 2004, 20(9): 1045-1046.
- [8] 何俐, 郑洪波, 孔双艳. 出血性脑卒中的诊治进展[J]. *中国实用内科杂志*, 2007, 27(1): 37-39.
- [9] 黄一宁. 短暂性脑缺血发作的新定义[J]. *中国脑血管病杂志*, 2004, 1(4): 145-147.
- [10] Lin J, Xue J, Zhao G, et al. The TCM cognition and research progress of carotid atherosclerosis[J]. *China Health Standard Management*, 2018, 9(9): 109-111.
- [11] Yaghi S, De HA, Rostanski S, et al. Carotid stenosis and recurrent ischemic stroke: a Post-Hoc analysis of the POINT trial[J]. *Stroke*, 2021, 52(7): 2414-2417.
- [12] 王莉, 王孟坤, 温慧军, 等. 急性缺血性脑卒中患者颈动脉狭窄与肌红蛋白、尿酸的相关性分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2018, 35(10): 908-910.
- [13] 王丽轩, 贾建普, 张乐国, 等. Chemerin 因子水平与缺血性脑血管疾病发展进程的相关性[J]. *现代仪器与医疗*, 2019, 25(4): 51-54, 60.
- [14] 许昕, 丁新苑, 方传勤. 血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸对缺血性脑血管病颅内血管病变的预测价值[J]. *安徽医学*, 2018, 39 (5): 548-552.
- [15] Demir CF, Atas İN, Balgetir F, et al. Increased serum chemerin levels associated with carotid intima-media thickness [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2021, 79(3): 189-194.
- [16] 闫晓红, 刘晓红, 张贞美, 等. 不同冠状动脉病变支数冠心病患者血清 Chemerin 水平变化及其意义[J]. *山东医药*, 2019, 59 (7): 63-65.
- [17] 孙原, 崔凡凡, 李冬梅, 等. 急性脑梗死患者 ox-LDL、hs-CRP、Hcy、FIB 表达水平及其与颈动脉狭窄的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(2): 250-254.
- [18] 赵明艳, 刘舒, 李永秋. 老年急性缺血性脑卒中患者早期神经功能恶化的影响因素[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(6): 1321-1324.

(2022-04-29 收稿)