

急性缺血性脑卒中患者血清 A-FABP、CXCL12 水平变化及临床意义*

纪荣祖¹, 李学梅², 库广庭¹

(1. 青海省西宁市第三人民医院检验科, 青海西宁 810005; 2. 青海大学附属医院检验科, 青海西宁 810001)

摘要:目的 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(A-FABP)、趋化因子 CXCL12 水平变化及临床意义。方法 选取 2016 年 5 月至 2017 年 5 月青海省西宁市第三人民医院收治的 AIS 患者 110 例作为研究组, 选取同期于该院进行健康体检者 80 例作为对照组。比较两组研究对象血清 A-FABP 与 CXCL12 水平的差异, 评价不同临床与病理特征及不同预后 AIS 患者血清 A-FABP 与 CXCL12 水平。结果 研究组患者血清 A-FABP 与 CXCL12 水平均显著高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。AIS 患者中梗死面积 >4 cm、美国国立卫生院神经功能缺损量表(NIHSS)评分 >15 分、格拉斯哥昏迷(GCS)评分 >8 分者血清 A-FABP 与 CXCL12 水平均显著高于梗死面积 ≤ 4 cm、NIHSS 评分 ≤ 15 分、GCS 评分 ≤ 8 分者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随访 3 个月, 经改良 Rankin 量表(MRS)评价, AIS 患者中预后良好 82 例(74.55%), 预后不良 28 例(25.45%), 预后不良患者血清 A-FABP 与 CXCL12 水平均显著高于预后良好者, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。血清 A-FABP、CXCL12 水平与 AIS 患者梗死面积、NIHSS 评分、GCS、MRS 评分呈正相关。结论 老年 AIS 患者血清 A-FABP、CXCL12 水平升高, 且血清 A-FABP、CXCL12 水平与其病变严重程度、预后情况有关。

关键词:急性病; 卒中; 趋化因子 CXCL12; 脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2018.23.015 **中图法分类号:**R743.3; R446.1**文章编号:**1673-4130(2018)23-2904-04**文献标识码:**A**Changes of serum A-FABP and CXCL12 levels in patients with acute ischemic stroke and its clinical significance***JI Rongzu¹, LI Xuemei², SHE Guangting¹

(1. Department of Clinical Laboratory, Xining Third People's Hospital, Xining, Qinghai 810005, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes and clinical significance of serum adipocyte fatty acid binding protein (A-FABP) and chemokine CXCL12 in patients with acute ischemic stroke (AIS). **Methods** 110 patients with AIS admitted to the Third People's Hospital of Xining City, Qinghai Province, from May 2015 to May 2017, were selected as the study group, and 80 health examinees from the Third People's Hospital of Xining City, Qinghai Province, during the same period, were selected as the control group. The differences of serum A-FABP and CXCL12 levels between the two groups were compared, and the serum A-FABP and CXCL12 levels in AIS patients with different clinical and pathological characteristics and different prognosis were evaluated. **Results** The serum A-FABP and CXCL12 levels in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum A-FABP and CXCL12 in AIS patients with infarct size >4 cm, NIHSS score >15 , Glasgow coma score >8 were significantly higher than those in AIS patients with infarct size ≤ 4 cm, NIHSS score ≤ 15 , GCS score ≤ 8 , and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of follow-up for 3 months showed that 82 cases (74.55%) had good prognosis and 28 cases (25.45%) had poor prognosis. The serum A-FABP and CXCL12 levels in patients with poor prognosis were significantly higher than those with good prognosis ($P < 0.05$). The levels of serum A-FABP and CXCL12 were positively correlated with infarct size, NIHSS score, GCS and MRS score of AIS patients. **Conclu-**

* 基金项目: 青海省科技厅自然科学基金资助项目(2015-ZJ-776)。

作者简介: 纪荣祖, 男, 副主任技师, 主要从事生化检验与免疫检验方面的研究。

本文引用格式: 纪荣祖, 李学梅, 库广庭. 急性缺血性脑卒中患者血清 A-FABP、CXCL12 水平变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,

sion The levels of serum A-FABP and CXCL12 in elderly patients with AIS increased, and the levels of serum A-FABP and CXCL12 were related to the severity of the disease and prognosis.

Key words: acute disease; stroke; chemokine CXCL12; prognosis; adipocyte fatty-acid binding protein

急性缺血性脑卒中(AIS)是指椎动脉、颈动脉等脑供血动脉闭塞或狭窄,脑组织血流供应不足所致的脑组织坏死,是神经系统常见疾病之一^[1]。近年来,随着我国老年化人口数量的增加,AIS 发生率不断攀升。相关调查结果显示,AIS 占脑卒中患者的 60%~80%,且 70%~80%的患者留有程度不一的神经功能缺损,不仅给其机体健康与生活质量带来巨大的影响,也给整个社会造成了沉重负担^[2]。目前,有研究表明,动脉粥样硬化和炎性反应在 AIS 发生和发展中具有重要作用。脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白(A-FABP)是细胞内重要的脂肪酸转运蛋白,与动脉粥样硬化的发生密切相关^[3]。而趋化因子 CXCL12 是一种重要的炎性细胞因子,也在一定程度上影响了 AIS 患者的脑神经与组织变化^[4]。本研究探讨了 AIS 患者血清 A-FABP、CXCL12 水平变化及临床意义,旨在为 AIS 的诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 5 月至 2017 年 5 月青海省西宁市第三人民医院收治的 AIS 患者 110 例作为研究组,其中男 62 例,女 48 例;年龄 52~78 岁,平均(64.53±4.84)岁。纳入标准:(1)符合中华医学会神经病学分会《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[5]的诊断标准,且经影像学检查证实;(2)发病至入院在 24 h 内;(3)首次发病;(4)患者及家属对本研究内容知情,并已取得知情同意权。排除标准:(1)伴心、肝、肾、肺等严重脏器功能障碍;(2)伴帕金森、风湿、类风湿、恶性肿瘤等;(3)其他类型脑卒中或有脑卒中病史;(4)存在认知、感觉功能障碍。另选取同期于青海省西宁市第三人民医院进行健康体检者 80 例作为对照组,其中男 45 例,女 35 例;年龄 50~80 岁,平均(68.5±3.6)岁。两组研究对象性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经青海省西宁市第三人民医院伦理委员会研究同意。

1.2 方法 两组研究对象均于晨起空腹状态下采集静脉血 3~5 mL,置于采血管内静置 2 h,然后在 4℃、4 000 r/min 离心 10 min,采用酶联免疫检测法检测其血清 A-FABP 与 CXCL12 水平,试剂盒购自上海酶联生物有限公司,具体操作严格按试剂盒说明书执行。

1.3 观察指标 (1)对比两组研究对象血清 A-FABP 与 CXCL12 水平的差异。(2)评价不同临床与病理特征 AIS 患者血清 A-FABP 与 CXCL12 水平,观察项目包括性别、年龄、高血压史、梗死面积、美国

国立卫生院神经功能缺损量表(NIHSS)评分、格拉斯哥昏迷(GCS)评分。NIHSS 量表用于判断患者神经功能状况,包括凝视、面瘫、视野、肢体协调、下肢运动、构音障碍、语言、感觉、意识水平与忽视 11 个项目,>15 评分为重度神经缺损,≤15 分为轻中度神经缺损^[6]。GCS 评分用于判断患者意识状态,>8 分为重度昏迷,≤8 分为轻中度昏迷^[7]。脑梗死病灶用头颅 CT 检测,直径≤4 cm 为中小面积梗死,>4 cm 为大面积梗死。(3)分析血清 A-FABP、CXCL12 与 AIS 患者预后的关系。随访 3 个月利用改良 Rankin 量表(MRS)评价 AIS 患者预后情况,评分标准为 0~5 分,完全无症状计 1 分;有症状但无明显功能障碍,可以完成日常工作与生活计 1 分;轻度残疾,无法完成相关活动,但可以照料自己的日常生活计 2 分;中度残疾,可以独立行走,但日常生活需帮助计 3 分;中重度残疾,无法独立行走,日常生活需帮助计 4 分;重度残疾,长期卧床,大、小便失禁,日常生活完全需帮助计 5 分;0~2 分为预后良好,3~5 分为预后不良^[8]。

1.4 随访 对研究组患者均随访 3 个月。

1.5 统计学处理 应用 SPSS15.0 统计软件进行数据分析,所有数据均符合正态分布,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;应用 Pearson 相关分析法分析血清 A-FABP、CXCL12 水平与病变程度和预后的相关性, $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象血清 A-FABP 与 CXCL12 水平比较 研究组患者血清 A-FABP 与 CXCL12 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组研究对象血清 A-FABP 与 CXCL12 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	A-FABP($\mu\text{g/L}$)	CXCL12(ng/mL)
研究组	110	35.54±5.35	24.36±3.56
对照组	80	20.51±2.66	4.33±0.54
<i>t</i>		37.927	42.725
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 不同临床与病理特征 AIS 患者血清 A-FABP 与 CXCL12 水平比较 AIS 患者中梗死面积>4 cm、NIHSS 评分>15 分、GCS 评分>8 分者血清 A-FABP 与 CXCL12 水平均显著高于梗死面积≤4 cm、NIHSS 评分≤15 分、GCS 评分≤8 分者,差异均有统

计学意义($P<0.05$);不同性别、年龄与高血压史 AIS 患者血清 A-FABP 与 CXCL12 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床与病理特征 AIS 患者血清 A-FABP 与 CXCL12 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	A-FABP($\mu\text{g/L}$)	CXCL12(ng/mL)
性别			
男	62	35.49 \pm 5.64	24.78 \pm 5.23
女	48	35.61 \pm 5.24	23.81 \pm 5.28
年龄(岁)			
<70	51	35.28 \pm 5.44	24.14 \pm 5.03
≥ 70	59	35.86 \pm 5.21	24.58 \pm 5.86
高血压史			
有	41	36.75 \pm 5.68	25.66 \pm 5.76
无	69	34.82 \pm 5.11	23.58 \pm 4.85
梗死面积(cm^2)			
>4	36	41.21 \pm 5.64 ^a	29.56 \pm 5.56 ^a
≤ 4	74	32.78 \pm 5.96	21.84 \pm 5.56
NIHSS 评分(分)			
>15	64	39.43 \pm 5.02 ^b	26.55 \pm 4.87 ^b
≤ 15	46	30.12 \pm 4.23	21.29 \pm 5.55
GCS 评分(分)			
>8	68	38.76 \pm 4.76 ^c	26.55 \pm 4.65 ^c
≤ 8	42	30.32 \pm 5.66	20.28 \pm 4.55

注:与梗死面积 $\leq 4\text{ cm}^2$ 比较,^a $P<0.05$;与 NIHSS 评分 ≤ 15 分比较,^b $P<0.05$;与 GCS 评分 ≤ 8 分比较,^c $P<0.05$

2.3 血清 A-FABP、CXCL12 与 AIS 患者预后的关系 随访 3 个月,经 MRS 评估为预后良好 82 例(74.55%),预后不良 28 例(25.45%),预后不良患者血清 A-FABP 与 CXCL12 水平显著高于预后良好患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 血清 A-FABP 与 CXCL12 与 AIS 患者预后的关系($\bar{x}\pm s$)			
预后情况	<i>n</i>	A-FABP($\mu\text{g/L}$)	CXCL12(ng/mL)
良好	82	34.12 \pm 6.55	22.48 \pm 3.85
不良	28	39.71 \pm 4.63	29.86 \pm 3.27
<i>t</i>		10.082	18.937
<i>P</i>		0.012	0.000

2.4 血清 A-FABP、CXCL12 与 AIS 患者病变程度和预后的相关性 血清 A-FABP、CXCL12 与 AIS 患者梗死面积、NIHSS 评分、GCS、MRS 评分呈正相关(r 分别为 0.385、0.428、0.442、0.421 和 0.393、0.452、0.465、0.442, $P<0.05$)。

3 讨论

AIS 是一种急性中枢神经系统血管事件,主要由脑动脉闭塞所致,具有发病急骤、病情变化快等特点,

如不给予及时、有效的治疗则致残率和致死率均很高。目前,对 AIS 主张给予早期诊断、早期治疗的原则,主要依据临床诊治、磁共振与头颅 CT 对 AIS 进行诊断,然而部分患者症状过轻、缺少典型症状、影像学诊断不明显等,在一定程度上影响了诊断效果,导致漏诊或误诊的发生^[9-10]。因此,探寻一种操作简便、灵敏度与特异度均较高的血清学标志物协同诊断十分必要。AIS 的血清学标志物应具备以下条件:(1)可重复,可纵向监测;(2)操作简便、快捷;(3)采集方便,可见于多体液内。近年来,有研究表明,发病后 AIS 患者血清 A-FABP、CXCL12 可不同程度升高,并对脑组织与神经系统具有一定的影响^[11-12]。

FABP 是一种脂肪酸运输蛋白,存在于多种组织内,主要结合于清蛋白,并对脂肪代谢具有重要作用。A-FABP 是 FABP 的重要类型^[13]。有研究表明,A-FABP 具有调控炎症反应、调节胆固醇与糖脂代谢的运输等功能^[14]。聂安国^[15]研究表明,AIS 患者血清 A-FABP 水平显著升高,并认为血清 A-FABP 水平升高可能提示 AIS 的高风险性。王庆丽等^[16]通过对冠状动脉粥样硬化患者血清内脂素、A-FABP 的观察发现,冠状动脉粥样硬化患者血清内脂素、A-FABP 水平升高,并认为 A-FABP 与动脉粥样硬化发生密切相关。本研究通过对青海省西宁市第三人民医院收治的 110 例 AIS 患者和 80 例健康体检者进行对照分析发现,研究组患者血清 A-FABP 水平均显著高于对照组,与聂安国^[15]研究结果相符。同时,不同梗死面积、NIHSS 评分与 GCS 评分 AIS 患者血清 A-FABP 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示 A-FABP 水平与 AIS 患者梗死面积、神经功能缺损情况有关,A-FABP 水平越高,患者神经功能缺损越严重、梗死面积可能越大。分析其原因可能是由于 A-FABP 具有调控炎症反应、调节胆固醇与糖脂代谢的运输等功能,血清 A-FABP 水平越高的患者体内炎症反应越严重,脑动脉粥样硬化越严重,AIS 越严重。

CXCL12 属趋化因子蛋白家庭,其形式包括 SDF-1 β /CXCL12b 和 SDF-1 α /CXCL12a。有研究表明,CXCL12 在免疫细胞发育、炎症反应与免疫系统稳定性评估方面具有重要意义^[17]。有研究表明,相较于健康者,AIS 患者 CXCL12 水平显著升高,并认为 CXCL12 可作为判断缺血性脑卒中的指标之一^[18]。据文献报道,脑卒中后大脑组织梗死与缺血不仅可影响血管内皮细胞合成,还大量释放 CXCL12,并于 7 d 内达峰值^[19]。本研究结果显示,研究组患者血清 CXCL12 水平均显著高于对照组,不同梗死面积、NIHSS 评分与 GCS 评分 AIS 患者血清 CXCL12 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示 CXCL12 水平与梗死面积、神经功能缺损情况有关,CXCL12 水平越高,患者神经功能缺损越严重、梗死面积可能越大。分析其原因可能是由于 CXCL12 通过诱导血管内皮、脑组

织炎性反应,促进 ASI 的发生与发展^[20]。而血清 CXCL12 水平越高的患者血管内皮、脑组织炎症越严重,脑动脉粥样硬化越严重,AIS 越严重。

本研究对研究组患者均随访 3 个月,预后不良患者血清 A-FABP 与 CXCL12 均显著高于预后良好患者。Pearson 相关分析显示,血清 A-FABP、CXCL12 与 AIS 患者梗死面积、NIHSS 评分、GCS、MRS 评分呈正相关。说明血清 A-FABP 与 CXCL12 可作为评估 AIS 严重程度与预后的重要指标,可能与 A-FABP 和 CXCL12 调节胆固醇与糖脂代谢、诱导炎性细胞因子与免疫细胞到达组织、增加神经组织损伤度与损伤时间有关,继而影响了患者预后。而通过对 AIS 患者血清 A-FABP 与 AIS 的检测,可对疾病的治疗和预后判断提供依据。

4 结 论

老年 AIS 患者血清 A-FABP 与 CXCL12 水平升高,与患者病变严重度与预后情况有关,二者均可作为 AIS 诊断、监控与预后评价的有效指标,具有显著的临床应用价值。

参考文献

[1] 王洋洋,高大胜. 心脏型脂肪酸结合蛋白在急性心肌梗死诊断中的应用进展[J]. 安徽医药,2017,21(11):1968-1971.

[2] 赵星,左中. 心型脂肪酸结合蛋白在急性冠状动脉综合征中的临床应用进展[J]. 心血管病学进展,2017,38(5):558-562.

[3] CHENG X, LIAN Y J, MA Y Q, et al. Elevated serum levels of CXC chemokine ligand-12 are associated with unfavorable functional outcome and mortality at 6-Month follow-up in Chinese patients with acute ischemic stroke [J]. Mol Neurobiol,2017,54(2):895-903.

[4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华医学信息导报,2010,25(14):16-19.

[5] 庄玲芳,陈康. 心型脂肪酸结合蛋白的临床应用[J]. 国际心血管病杂志,2017,44(6):344-347.

[6] 贺桂女,韩雄,马勇. 急性脑梗死和脑出血患者心型脂肪酸结合蛋白表达差异及临床意义[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(8):777-779.

[7] 苏静. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分的信度与效度[J]. 中国医药指南,2013,11(17):626-627.

[8] 黄祥磊,王杜平. 血清脂肪酸结合蛋白、超敏 C 反应蛋白与急性缺血性脑卒中的相关性[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(4):492-493.

[9] 白敏,王超,吴曾繁,等. 心脏型脂肪酸结合蛋白动态监测对急性冠状动脉综合征患者短期预后的评估[J]. 岭南心血管病杂志,2017,23(6):669-672.

[10] 曾晓云,刘正芳,罗志秀,等. 血管性痴呆患者血清 NSE、S-100B、H-FABP 水平变化及意义[J]. 山东医药,2014,54(47):43-45.

[11] 张勇,田仲兰,何改平. 血清 CXCL12 和 IL-33 在急性缺血性脑卒中预后评估中的价值[J]. 中国免疫学杂志,2017,33(10):1540-1543.

[12] 肖新兴,刘庆新. 趋化因子 CXCL12 在缺血性脑卒中的作用及其机制[J/CD]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版),2014,4(3):45-48.

[13] HUANG X L. Association of serum levels of adipocyte fatty acid-binding protein and high-sensitivity C reactive protein with severity of acute ischemic stroke[J]. Cell Biochem Biophys,2015,72(2):359-361.

[14] 朱祖福. 缺血性脑卒中急性期血清缺血修饰蛋白、脂肪酸结合蛋白水平的变化及与神经功能缺损程度的关系[J]. 中国老年学杂志,2016,36(14):3436-3438.

[15] 聂安国. 缺血性脑卒中患者 B-FABP 增高的危险因素分析[J]. 河南医学研究,2017,26(20):3686-3687.

[16] 王庆丽,宋成伟,卢颖,等. 血清内脏脂肪素、脂肪细胞型脂肪酸结合蛋白对冠状动脉粥样硬化程度的评估价值[J]. 山东医药,2016,56(17):41-43.

[17] LI Y, TANG G, LIU Y, et al. CXCL12 gene therapy ameliorates ischemia-induced white matter injury in mouse brain[J]. Stem Cells Transl Med, 2015, 4(10):1122-1130.

[18] GU X L, LIU L, LU X D, et al. Serum CXCL12 levels as a novel predictor of future stroke recurrence in patients with acute ischemic stroke[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(5):2807-2814.

[19] HU X, MA X, LUO Y, et al. Contribution of serum adipocyte fatty acid-binding protein levels to the presence of microalbuminuria in a Chinese hyperglycemic population [J]. J Diabetes Investig, 2017, 8(4):582-589.

[20] 张召涛,刘晓萍. 血清心型脂肪酸结合蛋白检测对心肌缺血早期损伤诊断的临床价值[J]. 中国综合临床,2017,33(8):698-701.

(收稿日期:2018-04-26 修回日期:2018-08-12)

(上接第 2903 页)

[13] 孟英,刘宁,薛冰蓉,等. 应用凝血标志物诊断创伤骨科术后静脉血栓形成的病例对照研究[J]. 中华检验医学杂志,2016,39(10):751-755.

[14] 鲍慧,彭艾. 维生素 D 的免疫功能及肾脏疾病中的应用[J]. 中华现代内科学杂志,2010,7(1):11-14.

[15] 李嘉晨,关欣亮,刘欧,等. 内源性凝血物质在急性 Stanford A 型主动脉夹层围手术期的变化[J]. 心肺血管病杂志,2017,36(7):528-533.

(收稿日期:2018-05-11 修回日期:2018-08-12)