

• 短篇论著 •

血清 GRP78、SFRP4 水平对脑血管介入术患者术后再狭窄的预测价值*

万 臻, 杨秋香

武汉市第三医院神经内科, 湖北武汉 430000

摘要:目的 探讨血清葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78)、分泌型卷曲相关蛋白 4 (SFRP4) 水平对脑血管介入术患者术后再狭窄的预测价值。方法 选取 2020 年 3 月至 2022 年 3 月于该院行脑血管介入术的 169 例患者作为研究对象, 根据术后 1 年内是否再发狭窄分为再狭窄组 (43 例) 和未狭窄组 (126 例)。采用 Pearson 法分析血清 GRP78 和 SFRP4 水平的相关性, 采用多因素 Logistic 回归分析影响脑血管介入术患者术后再狭窄的相关因素, 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 GRP78 和 SFRP4 对脑血管介入术患者术后再狭窄的预测效能。结果 再狭窄组患者血清 GRP78 和 SFRP4 水平均高于未狭窄组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 患者血清 GRP78 和 SFRP4 水平呈正相关 ($r = 0.687, P < 0.05$); GRP78 和 SFRP4 为影响脑血管介入术患者术后发生再狭窄的危险因素 ($P < 0.05$); 血清 GRP78 和 SFRP4 单独及二者联合预测脑血管介入术患者术后再狭窄的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.887、0.845、0.945, 二者联合检测优于血清 GRP78 和 SFRP4 各自单独检测 ($Z = 2.307, 3.582, P = 0.021, 0.003$)。结论 血清 GRP78、SFRP4 水平与脑血管介入术患者术后再狭窄的发生密切相关, 并且二者联合检测对术后发生再狭窄具有较高的预测效能。

关键词: 葡萄糖调节蛋白 78; 分泌型卷曲相关蛋白 4; 脑血管介入术

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.18.017

中图法分类号: R446.1; R541.4

文章编号: 1673-4130(2024)18-2270-04

文献标志码: A

脑血管疾病是包括脑动脉粥样硬化、脑血栓、脑动脉瘤等导致脑功能障碍疾病的总称, 常发于中老年人群, 病死率较高, 严重影响患者生活质量的同时也危害了中老年人的生命健康^[1-2]。目前, 临床上针对脑血管疾病通常采用介入手术进行治疗, 研究发现, 脑血管疾病患者行介入治疗术后病情有明显好转, 并在一定程度上延长了患者的生存时间^[3]。但由于介入术过程中支架等医疗器械的深入会损伤血管内皮, 导致血管内膜增生、血栓形成, 进而影响血管通畅率, 因此部分患者行介入术后会出现再狭窄等预后不良结局^[4-5]。因此, 寻找与脑血管介入术后再狭窄发生相关的血清因子对其提前预测并及时干预, 将对改善患者的预后状态起到重要作用。有研究表明, 脑血管介入术后再狭窄的发生与炎症反应密切相关^[6-7]。葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78) 是热休克蛋白 70 (HSP70) 家族的重要成员之一, 作为一种在内质网内表达的应激诱导分子伴侣, GRP78 能够对蛋白及细胞结构起到稳定作用^[8], 而近来有学者研究发现, GRP78 与心肌细胞损伤、凋亡过程有关, 与急性心肌梗死、肝脏炎症等疾病的发生发展有关^[9-10]。分泌型卷曲相关蛋白 4 (SFRP4) 是分泌型卷曲相关蛋白家族的一员, 有研究表明分泌型卷曲相关蛋白能够对血管起到保护作用, 与动脉粥样硬化斑块形成和再狭窄的发生有关^[11-12]。但目前关于 GRP78 和 SFRP4 对脑血管术后再发狭窄的影响的研究较少, 基于此, 本研究探讨

了血清 GRP78 和 SFRP4 水平对脑血管介入术患者术后再狭窄的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 3 月至 2022 年 3 月于本院行脑血管介入术的 169 例患者作为研究对象, 年龄 50~80 岁, 平均 (73.16 ± 5.29) 岁; 其中短暂性脑缺血发作 82 例, 脑梗死 55 例, 椎基底动脉狭窄 32 例。纳入标准: (1) 均于本院接受血管内支架植入术; (2) 能够积极配合随访 1 年。排除标准: (1) 伴有凝血功能异常者; (2) 合并心肺功能不全者; (3) 合并肝、肾等脏器功能障碍者; (4) 伴有免疫系统、感染性疾病者; (5) 伴有其他部位恶性肿瘤者。根据再狭窄判断标准: 术后 1 年内 CT 血管造影显示病变脑血管狭窄 $\geq 50\%$ 即判定为脑血管术后再狭窄。根据术后再狭窄情况将患者分为再狭窄组 (43 例) 和未狭窄组 (126 例)。两组年龄、性别、体重指数 (BMI) 等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究经伦理委员会审批后执行。所有患者及家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 GRP78 和 SFRP4 水平测定 采集所有研究对象的空腹静脉血 3 mL, 于 3 500 r/min 转速下离心 5 min, 收集上层血清置于无菌 EP 管中并于 -80°C 的冰箱中保存, 待检。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清 GRP78 和 SFRP4 水平 (GRP78 ELISA 试剂盒、SFRP4 ELISA 试剂盒均购自上海酶

* 基金项目: 武汉市医学科研项目 (WX21Q31)。

联生物科技有限公司),具体操作步骤严格按照说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 软件进行数据处理,计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验进行组间比较;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行 t 检验;采用 Pearson 法分析血清 GRP78 和 SFRP4 水平的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析影响脑血管介入术患者术后再狭窄的相关因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 GRP78 和 SFRP4 对脑血管介入术患者术后再狭窄的预测效能,曲线下面积(AUC)的比较采用 Z 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 GRP78 和 SFRP4 水平比较 再狭窄组患者血清 GRP78 和 SFRP4 水平均高于未狭窄组($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 GRP78 和 SFRP4 水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	<i>n</i>	GRP78(pg/mL)	SFRP4(ng/mL)
再狭窄组	43	127.22±15.56	3.79±0.96
未狭窄组	126	108.09±12.43	2.67±0.63
<i>t</i>		8.152	8.720
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 血清 GRP78 和 SFRP4 水平相关性分析 Pearson 法分析结果显示,患者血清 GRP78 和 SFRP4 水平呈正相关($r = 0.687, P < 0.05$)。见图 1。

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响脑血管介入术患者术后再狭窄的因素 以脑血管介入术患者术后是否发生再狭窄为因变量(是=1,否=0),以 GRP78(实测值)及 SFRP4(实测值)为自变量,行 Logistic 回归分析,结果显示,GRP78 和 SFRP4 为影响脑血管介入

术患者术后发生再狭窄的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

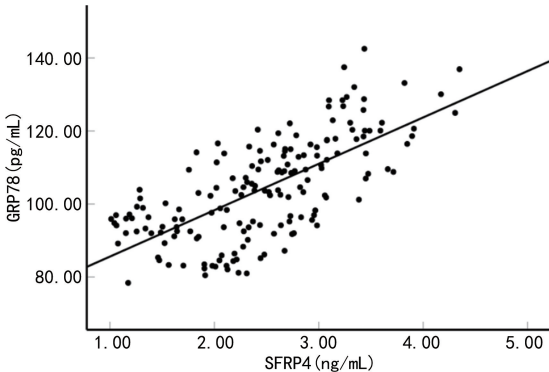


图 1 血清 GRP78 和 SFRP4 水平相关性分析

2.4 血清 GRP78 和 SFRP4 对脑血管介入术患者术后再狭窄的预测效能 ROC 曲线分析结果显示,血清 GRP78 和 SFRP4 单独预测脑血管介入术患者术后再狭窄的 AUC 分别为 0.887、0.845,而二者联合检测的 AUC 为 0.945,二者联合检测优于血清 GRP78 和 SFRP4 各自单独检测($Z = 2.307, 3.582, P = 0.021, 0.003$)。见图 2 和表 3。

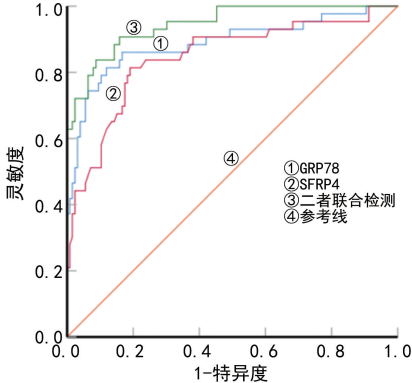


图 2 血清 GRP78 和 SFRP4 预测脑血管介入术患者术后再狭窄的 ROC 曲线

表 2 多因素 Logistic 回归分析影响脑血管介入术患者术后再狭窄的因素						
指标	β	SE	Wald	<i>P</i>	OR	95%CI
GRP78	0.541	0.233	5.383	0.020	1.717	1.088~2.711
SFRP4	0.472	0.209	5.098	0.024	1.603	1.064~2.415

表 3 血清 GRP78 和 SFRP4 对脑血管介入术患者术后再狭窄的预测效能						
变量	AUC	cut-off 值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数
GRP78	0.887	122.03 pg/mL	0.830~0.931	81.40	88.10	0.695
SFRP4	0.845	3.14 ng/mL	0.782~0.896	81.40	80.95	0.623
二者联合检测	0.945	—	0.899~0.974	79.07	91.27	0.703

注:—表示此项无数据。

3 讨 论

脑血管疾病在中老年人群中的发病率接近 5.0%,由于脑血管疾病患者早期症状不显著,且该疾病类型及发病形式多样,因此脑血管疾病的发病率、

复发率、致残率及病死率也较高,给家庭和社会带来沉重的负担^[13]。临床针对此类患者采用的介入术能够明显降低脑血管疾病的病死率,还能够进一步修复神经功能、缓解颈动脉狭窄等,使患者维持正常生活

自理能力、延长生存时间。但是介入治疗往往会导致脑组织被过度灌注,促进损伤的细胞内膜增生,形成血栓堵塞血管,导致术后再狭窄的发生^[4,14]。因此,本研究旨在寻找与脑血管疾病患者术后再狭窄密切相关的特异性因子,进而对患者的预后状态进行辅助预测。本研究中 169 例行脑血管介入术的患者中,术后 1 年发生再狭窄 43 例,发生率为 25.44%。

有研究表明,GRP78 能够起到维持内质网稳定的作用,也是参与蛋白质折叠的核心分子,并且 GRP78 常作为反映内质网应激状态的标志物,与炎症介导的动脉粥样硬化、淋巴细胞白血病等炎性疾病的发生有关^[15-16]。本研究中,再狭窄组患者血清 GRP78 水平高于未狭窄组($P<0.05$),这可能是由于血清 GRP78 水平的升高提示此时内质网处于严重应激,此状态会促进细胞凋亡,降低机体免疫能力,进而影响患者预后。

SFRP4 是 Wnt 信号的抑制剂,可以通过与细胞膜上的蛋白受体结合来抑制 Wnt 信号通路,进而参与 2 型糖尿病、胰腺炎等多种疾病的发病过程^[17-19]。彭俊夫等^[20]的研究结果显示,SFRP4 高水平还与急性胰腺炎患者的不良预后有关。本研究结果显示,再狭窄组患者血清 SFRP4 水平高于未狭窄组($P<0.05$),表明 SFRP4 与脑血管疾病患者的预后状态有关,可能能够作为预测脑血管介入术后再狭窄的特异性指标。本研究中,相关性分析结果显示,患者血清 GRP78 水平与 SFRP4 水平呈正相关($r=0.687, P<0.05$),表明血清 GRP78、SFRP4 均对脑血管介入术患者术后再狭窄起到促进作用。进一步采用多因素 Logistic 回归分析影响脑血管介入术患者术后再狭窄的因素,结果显示,GRP78 和 SFRP4 为影响脑血管介入术患者术后发生再狭窄的危险因素($P<0.05$)。此外,ROC 曲线分析结果显示,血清 GRP78 和 SFRP4 联合检测的预测效能优于各自单独检测,对脑血管介入术患者术后再狭窄具有较高的预测效能。

综上所述,血清 GRP78、SFRP4 水平对脑血管介入术患者术后再狭窄的发生密切相关,并且二者联合检测对术后发生再狭窄具有较高的预测效能。但 GRP78、SFRP4 对脑血管介入术患者术后再狭窄的具体影响机制后续还需进行深入探讨。

参考文献

[1] YAN F, YAN S, WANG J, et al. Association between triglyceride glucose index and risk of cerebrovascular disease: systematic review and meta-analysis[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 226-227.
[2] 张超, 叶玉平, 崔可, 等. FDG-PET/CT 对急性脑血管病意识障碍患者脑功能评估的价值及其危险因素分析[J]. 中华全科医学, 2022, 20(1): 54-58.
[3] NARANJO-DOMÍNGUEZ A, AROCHE-APORTELA

R, HERNÁNDEZ-NAVAS M, et al. Percutaneous coronary intervention versus myocardial revascularization surgery in multivessel coronary artery disease: four-year followup[J]. MEDICC Rev, 24(1): 40-43.
[4] 夏金超, 汪勇锋, 张坤, 等. 有症状的慢性颈内动脉闭塞患者开通术的临床初步疗效[J]. 中华放射学杂志, 2021, 55(5): 490-494.
[5] MEERTENS M M, MACHEREY S, ASSELBERGHS S, et al. A systematic review and meta-analysis of the cerebrovascular event incidence after transcatheter aortic valve implantation[J]. Clin Res Cardiol, 2022, 111(8): 843-858.
[6] 夏金超, 汪勇锋, 许岗勤, 等. 不同类型支架治疗椎动脉开口狭窄的对照研究[J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(2): 136-139.
[7] STEVENS J R, ZAMANI A, OSBORNE J, et al. Critical evaluation of stents in coronary angioplasty: a systematic review[J]. Biomed Eng Online, 2021, 20(1): 46-51.
[8] LIU Z, LIU G, HA D P, et al. ER chaperone GRP78/BiP translocates to the nucleus under stress and acts as a transcriptional regulator[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2023, 120(31): 120-121.
[9] JI H, XIAO F, LI S, et al. GRP78 effectively protect hypoxia/reperfusion-induced myocardial apoptosis via promotion of the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(2): 1228-1236.
[10] HAN J, JIA D, YAO H, et al. GRP78 improves the therapeutic effect of mesenchymal stem cells on hemorrhagic shock-induced liver injury: involvement of the NF-κB and HO-1/Nrf-2 pathways[J]. FASEB J, 2024, 38(1): 334-335.
[11] TONG S, JI Q, DU Y, et al. Sfrp5/Wnt pathway: a protective regulatory system in atherosclerotic cardiovascular disease[J]. J Interferon Cytokine Res, 2019, 39(8): 472-482.
[12] CHO Y K, KANG Y M, LEE S E, et al. Effect of SFRP5 (secreted frizzled-related protein 5) on the WNT5A (wingless-type family member 5A)-induced endothelial dysfunction and its relevance with arterial stiffness in human subjects[J]. Arterio-scler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(6): 1358-1367.
[13] 杨慧洁, 董建凯, 胡全忠. 血清 C 反应蛋白和清蛋白比值与急性脑梗死患者颈动脉狭窄的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2023, 44(8): 956-960.
[14] 陈俊臣, 任晓乐, 李倩, 等. 解痉汤治疗动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛临床研究[J]. 陕西中医, 2020, 41(8): 1055-1058.
[15] FAN X, ZHANG L, LA X, et al. Salvianolic acid A attenuates inflammation-mediated atherosclerosis by suppressing GRP78 secretion of endothelial cells[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 23(308): 219-220.
[16] ANGELES F T, RIVERA T G, GARCÍA M P, et al. Cell surface expression of GRP78 and CXCR4 is associated with childhood high-risk acute lymphoblastic leukemia at

- diagnostics[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 2322-2323.
- [17] LUO M, XU C, LUO Y, et al. Circulating miR-103 family as potential biomarkers for type 2 diabetes through targeting CAV-1 and SFRP4[J]. Acta Diabetol, 2020, 57(3): 309-322.
- [18] BUSUTTIL R A, GEORGE J, HOUSE C M, et al. SFRP4 drives invasion in gastric cancer and is an early predictor of recurrence[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(3): 589-601.

• 短篇论著 •

急性胰腺炎患者血清 GRP78、MAP1-LC3 水平对预后不良的预测价值*

蒋 欢, 杨兴平, 陈建霖, 蒋丽琳[△]

广元市第一人民医院消化科, 四川广元 636000

摘要:目的 探究急性胰腺炎(AP)患者血清葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)、微管相关蛋白 1-轻链 3(MAP1-LC3)水平对预后不良的预测价值。方法 选取 2021 年 7 月至 2023 年 6 月该院收治的 105 例 AP 患者进行前瞻性研究, 根据病情程度将其分为轻度组(46 例)、中度组(44 例)、重度组(15 例)。检测并比较不同病情程度患者血清 GRP78、MAP1-LC3 水平, 分析 GRP78、MAP1-LC3 水平与 AP 患者病情程度的关系, 以及 AP 患者预后不良影响因素; 分析血清 GRP78、MAP1-LC3 与 AP 严重程度床边指数(BISAP)、急性生理学及慢性健康状况评价 II (APACHE II) 评分的关系; 评价血清 GRP78、MAP1-LC3 对 AP 患者预后的预测价值。结果 AP 患者血清 GRP78、MAP1-LC3 水平与病情程度呈正相关($P < 0.05$), 血清 GRP78、MAP1-LC3 水平均为 AP 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$), AP 患者血清 GRP78、MAP1-LC3 均与 BISAP 评分、APACHE II 评分呈正相关($P < 0.05$), 血清 GRP78、MAP1-LC3 预测 AP 患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.802、0.731, 二者联合诊断 AUC 为 0.909, 明显高于血清 GRP78、MAP1-LC3 单独预测($P < 0.05$), 此时的灵敏度、特异度分别为 75.68%、97.06%。结论 AP 患者血清 GRP78、MAP1-LC3 水平与病情程度、预后有关, 可为该病病情诊断及预后预测提供参考。

关键词:急性胰腺炎; 血清葡萄糖调节蛋白 78; 微管相关蛋白 1-轻链 3; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.18.018

文章编号:1673-4130(2024)18-2273-05

中图法分类号:R446.1; R576

文献标志码:A

急性胰腺炎(AP)为消化系统常见危急重症, 是一种由梗阻、感染、外伤及血管阻塞等因素促进胰酶异常激活而引发的胰腺急性化学性炎症反应^[1-3]。据调查显示, 约 80% AP 患者病情轻微, 无严重并发症, 总体病死率为 5% 左右, 但重症患者病死率高达 10%~30%, 严重威胁患者的生命安全^[4-5]。因此, 对于 AP 而言, 准确判断病情、早期预测预后对患者治疗方案调整及病情进展控制尤为关键。近年来, AP 预后预测指标及评分研究较多, 但患者病死率仍居高不下。有研究指出, AP 的病理基础是胰腺细胞内胰酶原异常激活, 造成胰腺的自我消化, 进一步引起局部及全身炎症反应^[6-7]。自噬的过度激活与炎症发生及胰酶原异常激活发展密切相关^[8], 而葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)作为一种内质网应激相关蛋白, 可经内质网应激途径诱导细胞自噬^[9]; 微管相关蛋白 1-轻链

3(MAP1-LC3)作为自噬体形成必需蛋白, 可有效反映机体自噬程度^[10]。既往关于 AP 患者 GRP78、MAP1-LC3 的研究多集中于病情程度, 而二者在预后不良风险中的分析鲜有报道, 基于此, 本研究分析 AP 患者 GRP78、MAP1-LC3 与病情程度的关系同时, 并分析二者与预后不良风险的关系, 旨在为 AP 的临床诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 7 月至 2023 年 6 月本院收治的 105 例 AP 患者进行前瞻性研究。纳入标准: (1)符合《中国急性胰腺炎多学科诊治共识意见》中相关诊断标准^[11], (2)发病至入院不足 24 h, 且入院前未接受 AP 相关治疗。排除标准: (1)伴有恶性肿瘤或重要脏器功能障碍者; (2)合并急慢性肝炎、免疫缺陷疾病者; (3)纳入研究前 3 个月内接受免疫抑制剂

* 基金项目: 2021 年四川省医学会消化内镜委员会专项科研课题(2021XHNJ09)。

[△] 通信作者, E-mail: 10536938@qq.com。