

• 论 著 •

高血压合并腔隙性脑梗死与血清同型半胱氨酸、Gal-1、S-100 β 水平的关系*

牛慧艳¹, 刘 燕², 张秀莉³, 赵 亮¹, 柴利卓¹, 张占强³

1. 涿州市医院神经内科, 河北保定 072750; 2. 华北石油管理局总医院营养科, 河北沧州 062552;
3. 涿州市医院综合内科, 河北保定 072750

摘 要:目的 探讨高血压合并腔隙性脑梗死(LI)患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、半乳糖凝集素-1(Gal-1)、中枢神经特异性蛋白(S-100 β)水平与动脉粥样硬化程度及预后的关系。方法 选取涿州市医院 2019 年 1 月至 2020 年 1 月收治的高血压合并 LI 患者 83 例为高血压合并 LI 组, 单纯 LI 患者 65 例为单纯 LI 组, 体检健康者 60 例为对照组。比较 3 组研究对象血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平及颈动脉内膜中层厚度(IMT), 采用 Pearson 相关性分析血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平与 IMT 的相关性。高血压合并 LI 患者根据随访 6 个月时改良 Rankin 量表(mRS)评分分为预后不良组(mRS 评分 >2 分, 21 例)、预后良好组(mRS 评分 ≤ 2 分, 62 例), 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平评估高血压合并 LI 患者预后的价值。结果 高血压合并 LI 组血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平及 IMT 高于对照组和单纯 LI 组, 单纯 LI 组血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平及 IMT 高于对照组($P<0.05$); 血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平与 IMT 均呈正相关($r=0.866, 0.751, 0.773, P<0.05$); 预后良好组患者血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平明显低于预后不良组患者($P<0.05$); 血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 3 项指标联合评估高血压合并 LI 患者预后的曲线下面积(AUC)为 0.885, 特异度为 77.4%, 灵敏度为 95.2%, 准确度为 86.3%。结论 血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平与高血压合并 LI 患者动脉粥样硬化程度具有一定相关性, 且用于评估其预后具有较高价值。

关键词: 高血压; 腔隙性脑梗死; 同型半胱氨酸; 半乳糖凝集素-1; 中枢神经特异性蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.09.006

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2022)09-1051-04

文献标志码:A

Relationship of hypertension complicating by lacunar infarction with serum homocysteine, Gal-1, and S-100 β levels*

NIU Huiyan¹, LIU Yan², ZHANG Xiuli³, ZHAO Liang¹, CHAI Lizhuo¹, ZHANG Zhanqiang³

1. Department of Neurology, Zhuozhou Hospital, Baoding, Hebei 072750, China;

2. Department of Nutrition, Huabei Petroleum Administration Bureau General Hospital,

Cangzhou, Hebei 062552, China; 3. Department of Internal Medicine,

Zhuozhou Hospital, Baoding, Hebei 072750, China

Abstract: Objective To investigate the relationships between the levels of serum homocysteine (Hcy), galectin-1 (Gal-1), S-100 β and the degree of atherosclerosis and prognosis in patients with hypertension complicated by lacunar infarction (LI). **Methods** A total of 83 cases of hypertension complicating by LI, 65 cases of simple LI and 60 cases of healthy individuals from January 2019 to January 2020 in Zhuozhou Hospital were selected as hypertension complicating by LI group, simple LI group and control group respectively. Serum Hcy, Gal-1, S-100 β levels and carotid artery intima-media thickness (IMT) were compared among the three groups. Correlations between serum Hcy, Gal-1, S-100 β levels and IMT were analyzed by Pearson correlation analysis. According to the modified Rankin Scale(mRS) score after the 6-month follow-up period, hypertension complicating by LI group was further divided into two subgroups, namely poor prognosis group (mRS score >2 , 21 cases) and good prognosis group (mRS score ≤ 2 , 62 cases). Receiver operating characteristic

* 基金项目: 河北省保定市科技计划项目(17ZF292)。

作者简介: 牛慧艳, 女, 主任医师, 主要从事脑血管疾病方向的研究。

本文引用格式: 牛慧艳, 刘燕, 张秀莉, 等. 高血压合并腔隙性脑梗死与血清同型半胱氨酸、Gal-1、S-100 β 水平的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(9): 1051-1054.

(ROC) curve was used to evaluate the value of serum Hcy, Gal-1, and S-100 β levels in assessing the prognosis of patients with hypertension complicating by LI. **Results** The levels of serum Hcy, Gal-1, S-100 β and IMT in the hypertension complicated by LI group were higher than those in the control group and the simple LI group, and the levels of serum Hcy, Gal-1, S-100 β and IMT in the simple LI group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Serum Hcy, Gal-1 and S-100 β levels positively correlated with IMT ($r = 0.866, 0.751, 0.773, P < 0.05$). Serum levels of Hcy, Gal-1 and S-100 β in good prognosis group were significantly lower than those in poor prognosis group ($P < 0.05$). The area under curve (AUC) of combined detection of serum Hcy, Gal-1 and S-100 β in assessing prognosis of patients with hypertension and LI was 0.885, with specificity of 77.4%, sensitivity of 95.2% and accuracy of 86.3%. **Conclusion** Serum Hcy, Gal-1 and S-100 β levels significantly correlate with the degree of atherosclerosis in patients with hypertension and LI, and which are of great value in assessing their prognosis.

Key words: hypertension; lacunar infarction; homocysteine; galectin-1; S-100 β protein

腔隙性脑梗死(LI)是由脑深部穿支动脉闭塞引起的微小血管病。LI早期症状不典型,易被忽视而未及时治疗,导致患者出现多区域缺血性病灶,严重时危及生命。高血压是发生脑梗死的独立危险因素,因此,高血压合并LI较多见^[1]。早期准确诊断评估高血压合并LI是改善患者预后的关键。动脉粥样硬化程度与高血压合并LI患者病情进展关系密切。同型半胱氨酸(Hcy)是蛋氨酸代谢产物,与动脉粥样硬化的发生具有相关性^[2]。半乳糖凝集素-1(Gal-1)为半乳糖结合家族蛋白之一,广泛分布于各细胞、组织,其已被证实可作用于星形胶质细胞进而发挥神经保护作用^[3]。中枢神经特异性蛋白(S-100 β)主要存在于中枢神经系统的施旺细胞和星型胶质细胞中,是神经损伤的标志蛋白之一^[4]。但目前关于高血压合并LI患者血清Hcy、Gal-1、S-100 β 水平变化及其与动脉粥样硬化程度和预后关联的研究较少。故本研究分析涿州市医院收治的高血压合并LI患者血清Hcy、Gal-1、S-100 β 水平,探讨其与动脉粥样硬化程度及预后的关联,为临床工作提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取涿州市医院2019年1月至2020年1月收治的高血压合并LI患者83例为高血压合并LI组,单纯LI患者65例为单纯LI组,体检健康者60例为对照组。诊断标准:高血压诊断标准参照《高血压诊断与治疗》^[5];LI诊断标准参照《中国脑梗死急性期康复专家共识》^[6]。纳入标准:年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)合并血管性痴呆、阿尔茨海默病、帕金森等;(2)合并继发性高血压、严重感染、贫血;(3)合并严重肝、肾功能异常;(4)合并免疫系统、血液系统疾病或恶性肿瘤;(5)近期服用过影响代谢的药物;(6)既往存在脑卒中史;(7)合并高血脂、糖尿病、脑血管畸形等。对照组中男31例,女29例;年龄37~69岁,平均 (58.11 ± 7.34) 岁。单纯LI组中男34例,女31例;年龄42~71岁,平均 (58.40 ± 7.41) 岁。高血压合并LI组中男45例,女38例;年龄41~

73岁,平均 (58.61 ± 7.50) 岁。3组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。高血压合并LI患者根据随访6个月时改良Rankin量表(mRS)评分分为预后不良组21例(mRS评分 > 2 分)、预后良好组62例(mRS评分 ≤ 2 分)。预后不良组中男13例,女8例;年龄44~73岁,平均 (58.78 ± 7.64) 岁。预后良好组中男32例,女30例;年龄41~72岁,平均 (58.50 ± 7.41) 岁。两组患者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。受试者均签署知情同意书。本研究经涿州市医院医学伦理委员会批准通过。

1.2 方法 血清Hcy、Gal-1、S-100 β 检测:采集所有研究对象空腹清晨静脉血3 mL,2 500 r/min离心10 min,取上层血清,置于 -70°C 环境中保存待测。采用酶联免疫吸附试验检测血清Hcy、Gal-1、S-100 β 水平。Hcy检测试剂盒购于北京康思润业生物技术有限公司, Gal-1检测试剂盒购于上海沪震生物科技有限公司, S-100 β 检测试剂盒购于上海瑞番生物科技有限公司,所有步骤均严格按照说明书进行。颈动脉内膜中层厚度(IMT)检测:采用GE VIVID7彩色多普勒超声检测所有研究对象IMT,探头频率12 MHz。于彩超模式下检测IMT,屏幕显示2条平行的回声带,测量两条回声带间距离,即为IMT,均测量3次取均值。

1.3 统计学处理 采用SPSS20.0软件进行数据处理及统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。血清Hcy、Gal-1、S-100 β 水平与IMT的相关性采用Pearson相关性分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清Hcy、Gal-1、S-100 β 水平评估高血压合并LI患者预后的价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组血清Hcy、Gal-1、S-100 β 水平和IMT比较 高血压合并LI组血清Hcy、Gal-1、S-100 β 水平

及 IMT 高于对照组和单纯 LI 组,单纯 LI 组血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平及 IMT 高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平和 IMT 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy(μ mol/L)	Gal-1(ng/mL)	S-100 β (μ g/L)	IMT(mm)
对照组	60	7.25 $\pm$ 1.40	60.10 $\pm$ 7.18	1.01 $\pm$ 0.29	0.51 $\pm$ 0.14
单纯 LI 组	65	13.21 $\pm$ 2.10 ^a	145.31 $\pm$ 20.60 ^a	2.47 $\pm$ 0.43 ^a	1.18 $\pm$ 0.23 ^a
高血压合并 LI 组	83	17.26 $\pm$ 3.77 ^{ab}	205.40 $\pm$ 29.11 ^{ab}	3.15 $\pm$ 0.65 ^{ab}	1.39 $\pm$ 0.35 ^{ab}
<i>F</i>		228.851	756.023	322.021	197.463
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与单纯 LI 组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 不同预后患者血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平
预后良好组血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平明显低于预后不良组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同预后患者血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy(μ mol/L)	Gal-1(ng/mL)	S-100 β (μ g/L)
预后良好组	62	15.31 $\pm$ 2.84	170.78 $\pm$ 24.30	2.58 $\pm$ 0.57
预后不良组	21	23.02 $\pm$ 4.36	307.61 $\pm$ 33.69	4.83 $\pm$ 0.76
<i>t</i>		9.306	20.128	14.320
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平评估高血压合并 LI 患者预后的价值分析
经 ROC 曲线分析,血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 3 项指标联合评估高血压合并 LI 患者预后的曲线下面积(AUC)为 0.885,特异度为 77.4%,灵敏度为 95.2%,准确度为 86.3%。见图 1、表 3。

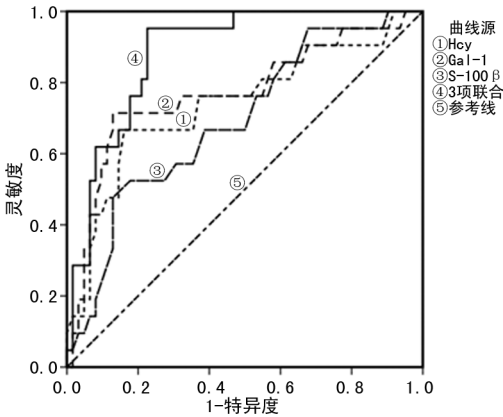


图 1 血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平评估高血压合并 LI 患者预后的 ROC 曲线

表 3 血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平评估高血压合并 LI 患者预后的价值分析

指标	AUC	最佳截断值	特异度 (%)	灵敏度 (%)	准确度 (%)
Hcy	0.740	17.84 μ mol/L	83.9	66.7	75.3
Gal-1	0.770	237.72 ng/mL	87.1	71.4	79.3

2.2 血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平与 IMT 的相关性
血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平与 IMT 均呈正相关($r = 0.866、0.751、0.773, P < 0.05$)。

续表 3 血清 Hcy、Gal-1、S-100 β 水平评估高血压合并 LI 患者预后的价值分析

指标	AUC	最佳截断值	特异度 (%)	灵敏度 (%)	准确度 (%)
S-100 β	0.692	3.62 μ g/L	80.6	52.4	66.5
3 项联合	0.885	—	77.4	95.2	86.3

注:—表示无数据。

3 讨论

LI 指发生于大脑深部的某些微小缺血性梗死灶,发病脑动脉直径多在 100~400 μ m,是脑梗死的一种特殊类型。LI 是高血压患者常见并发症之一,高血压合并 LI 是脑血管病变的早期表现,会导致患者小动脉内血栓形成和小动脉壁增厚,与动脉粥样硬化的发生、发展密切相关^[7]。因此,虽然 LI 病灶局限,病情进展较为缓慢,临床症状不明显,但若治疗不及时,病情进展,可能危及患者生命。

Hcy 是一种人体内含硫氨基酸,其水平过高将发生自身氧化反应生成氧自由基,损伤内皮细胞,破坏血管活性物质平衡,打破一氧化碳、血红素氧合酶系统平衡,刺激血管平滑肌细胞增殖,导致血管壁增厚及管腔狭窄,同时通过影响凝血纤溶系统聚集血小板,促使血栓形成^[8-9]。已有研究证实,Hcy 是影响心血管疾病发生、发展的独立危险因素^[10]。本研究结果中,对照组、单纯 LI 组、高血压合并 LI 组血清 Hcy 水平逐渐升高,且高血压合并 LI 组患者血清 Hcy 水平明显高于其余两组。IMT 增厚是动脉粥样硬化的早期表现。本研究高血压合并 LI 患者血清 Hcy 水平与 IMT 呈正相关,可见高血压合并 LI 患者动脉粥样硬化与 Hcy 水平有关。预后良好组患者血清 Hcy 水平明显低于预后不良组,且 ROC 曲线分析显示,Hcy 水平评估高血压合并 LI 患者预后具有一定价值。

S-100 β 是偏酸性钙结合蛋白的一种,在外周血中水平极低^[11]。研究指出,当血-脑脊液屏障损伤或神经组织被破坏,施旺细胞与星形胶质细胞受损,将导致 S-100 β 分泌增加并被释放至外周血中^[12]。因此,

外周血中 S-100β 水平可在一定程度上反映脑组织损伤程度。Gal-1 是半乳糖结合家族蛋白的一员,在机体组织和细胞中广泛分布^[13]。报道显示, Gal-1 通过抑制蛋白激酶 C 的表达提高细胞对缺血谷氨酸毒性的耐受能力,并通过促进神经干细胞增殖,进而维持神经系统氧化还原平衡,促进神经元再生^[14]。本研究结果显示,对照组、单纯 LI 组、高血压合并 LI 组血清 Gal-1、S-100β 水平逐渐升高,且与 IMT 呈正相关,可见高血压合并 LI 患者动脉粥样硬化情况可能与血清 Gal-1、S-100β 水平有关,反之也提示血清 Gal-1、S-100β 水平可能影响高血压合并 LI 患者心脑血管疾病进程。对比分析不同预后的高血压合并 LI 患者血清 Gal-1、S-100β 水平,结果显示预后不良组血清 Gal-1、S-100β 水平明显高于预后良好组,经 ROC 曲线分析显示,血清 Hcy、Gal-1、S-100β 3 项指标联合评估高血压合并 LI 患者预后的 AUC 为 0.885,具有较高价值。

综上所述,血清 Hcy、Gal-1、S-100β 水平与高血压合并 LI 患者动脉粥样硬化程度具有一定相关性,且用于评估其预后具有较高价值。

参考文献

[1] 赵海霞,李林. 血浆同型半胱氨酸水平与高血压腔隙性脑梗死预后的关系[J]. 心脑血管病防治,2020,20(2):86-88.

[2] 葛冰磊,俞善春,金纪伟. 急性缺血性脑卒中患者血清 Hcy、GAL3、MCP-1 表达及其临床意义[J]. 中国医师杂志,2019,21(6):101-105.

[3] 邵玉红,刘晶,杨柳. 血清 S-100B 蛋白在急性脑梗塞的动态变化相关性探讨[J]. 临床检验杂志,2019,8(3):86.

[4] HAMIK W, HILMANTO D, RAHAYUNINGSIH S E. Relationship between serum zinc and homocysteine in children with nephrotic syndrome[J]. Paediatrica Indonesiana,2019,59(2):98-103.

[5] 王宁夫,章金娟. 高血压诊断与治疗[M]. 杭州:浙江大学出版社,2014:31-35.

[6] 中国脑梗死急性期康复专家共识组. 中国脑梗死急性期康复专家共识[J]. 实用心脑血管病杂志,2016,38(1):1-6.

[7] 卢军栋,苏鹏,王峥,等. 注射用丹参多酚酸对急性脑梗死的疗效及对患者血清 NSE 及 S-100β 蛋白的影响[J]. 药物评价研究,2019,42(2):283-286.

[8] 吴湘军,郑海燕,朱亚兰. 血清同型半胱氨酸,尿酸,超敏 C 反应蛋白水平与腔隙性脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度的关系探讨[J]. 实用医院临床杂志,2020,17(2):220-223.

[9] PLESSIS J, NIENABER-ROUSSEAU C, LAMMERTYN L, et al. The relationship of circulating homocysteine with fibrinogen, blood pressure and other cardiovascular measures in African adolescents[J]. J Ped, 2021, 12(3):515-519.

[10] 陈南耀,余丹. H 型高血压伴急性脑梗死患者血清指标与颈动脉内膜中层厚度变化的关系研究[J]. 中华保健医学杂志,2019,21(2):119-121.

[11] SEMBIRING R L, MAPPAWARE N A, USMAN A N. Relationship between characteristics and obstetric history with hypertension in pregnancy[J]. Enfermeria Clinica, 2020,30(12):31-34.

[12] 吴小杨,黄良彬,沈沸. 腔隙性脑梗死伴脑白质病变患者血清 miR-206、BDNF 水平与认知功能受损的关系[J]. 现代医学,2019,47(1):4-8.

[13] FEITOSA A, MOTA G M A, BARROSO W S, et al. Relationship between office isolated systolic or diastolic hypertension and white-coat hypertension across the age spectrum: a home blood pressure study[J]. J Hypert, 2020,38(6):1211-1216.

[14] POLOZOVA E I, PUZANOVA E V, SESKINA A A. Relationship between immunological alterations, hypoxia and inflammation in arterial hypertension combined with metabolic syndrome[J]. Med Immunol, 2020, 22(5):1003-1008.

(收稿日期:2021-10-12 修回日期:2022-01-12)

(上接第 1050 页)

[11] CHOW J C, NGAN R K, CHEUNG K M, et al. Immunotherapeutic approaches in nasopharyngeal carcinoma[J]. Expert Opin Biol Ther, 2019,19(11):1165-1172.

[12] CROWLEY E, DI NICOLANTONIO F, LOUPAKIS F, et al. Liquid biopsy: monitoring cancer-genetics in the blood[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2013,10(8):472-484.

[13] CRISTIANO S, LEAL A, PHALLEN J, et al. Genome-wide cell-free DNA fragmentation in patients with cancer[J]. Nature, 2019,570(7761):385-389.

[14] KUSTANOVICH A, SCHWARTZ R, PERETZ T, et al. Life and death of circulating cell-free DNA[J]. Cancer Biol Ther, 2019,20(8):1057-1067.

[15] HUANG L, TANG X, SHI X, et al. miR-532-5p promotes breast cancer proliferation and migration by targeting RERG[J]. Exp Ther Med, 2020,19(1):400-408.

[16] ZHANG Y, REN S, YUAN F, et al. miR-135 promotes proliferation and stemness of oesophageal squamous cell carcinoma by targeting RERG[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2018,46(sup2):1210-1219.

[17] ZHAO W, MA N, WANG S, et al. RERG suppresses cell proliferation, migration and angiogenesis through ERK/NF-κB signaling pathway in nasopharyngeal carcinoma[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017,36(1):88-96.

(收稿日期:2021-10-11 修回日期:2022-01-21)