鸢尾素水平与急性脑梗死患者溶栓治疗短期预后相关★

姚丽娜[1*] 时伟[1] 马艳[1] 车雅男[1] 孙喜燕[2] 纪利利[1]
保定市第二中心医院 [1]老年病科;[2]功能科,河北保定 072750

摘要 目的:探讨鸢尾素达水平对急性脑梗死(ACI)患者溶栓治疗短期预后的评估价值。方法:选取 ACI 患者 95 例,均给予静脉注射尿激酶进行溶栓治疗,于溶栓 90 d 后采用改良版 Rankin 量表(mRS)评分评估疗效,并根据其评分进行分组,0~1 分为预后良好组,2~6 分为预后不良组。应用酶联免疫吸附法(ELISA)测定所有患者血清鸢尾素水平,分析其与 mRS 评分的相关性;采用 Logistics 多因素回归分析影响 ACI 预后的因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价鸢尾素对 ACI 患者短期预后的评估价值。结果:预后良好组纳入 46 例 ACI 患者,预后不良组纳入 49 例;溶栓前预后良好组血清鸢尾素浓度显著高于预后不良组($P<0.05$);Pearson 相关分析显示,血清鸢尾素水平与 mRS 评分呈低度负相关($r=-0.245$,$P=0.017$);单因素分析显示,鸢尾素、年龄、冠心病、心房颤动、国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及溶栓治疗间隔时间对 ACI 预后具有显著影响(P 均≤0.05);Logistics 回归显示,鸢尾素($OR=2.316$,95% CI:1.166~4.600)、溶栓治疗间隔时间($OR=3.353$,95% CI:1.097~10.249)、年龄($OR=2.270$,95% CI:1.017~5.071)及 NIHSS 评分($OR=2.075$,95% CI:1.025~4.202)是影响 ACI 患者预后的独立危险因素;鸢尾素为 250.6 ng/L 时,ROC 曲线下面积为 0.868,灵敏度为 74.3%,特异性为 83.5%。结论:鸢尾素可作为急性 ACI 溶栓治疗后 90 d 预后的评估指标。

关键词 鸢尾素;急性脑梗死;溶栓;临床预后
中图分类号 R743.33 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20230409

Correlation between Irisin expression and short-term prognosis of patients with acute cerebral infarction after thrombolytic therapy

YAO Li-na[1], SHI Wei[1], MA Yan[1], CHE Ya-nan[1], SUN Xi-yan[2], JI Li-li[1]. [1]Department of Geriatrics; [2]Functional Department, Baoding Second Central Hospital, Hebei Baoding 072750, China*
Corresponding author: YAO Li-na, E-mail: myce49582@sina.cn

Abstract Objective: Evaluate the value of Irisin as prognosis biomarker in short-term survival of patients with acute cerebral infarction (ACI) after thrombolytic therapy. Methods: A total of 97 patients with ACI in our hospital from June 2017 to December 2019 were selected and all patients were treated with intravenous urokinase. The therapeutic effect was evaluated by modified Rankin scale (mRS) after 90 days of thrombolysis. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect and compare the serum Irisin levels of all patients. The correlation between the expression of Irisin and mRS score was analyzed. Univariate analysis was used to investigate the prognostic factors of ACI. Logistics analysis was carried out on the key factors affecting ACI, and the main risk factors were found. By drawing the receiver operating characteristic (ROC) curve of Irisin to the 90-day prognosis, the prognostic value of Irisin was further evaluated. Results: A total of 46 patients with ACI and 49 patients with ACI were enrolled in the good prognosis group and the poor prognosis group, respectively. The serum Irisin in the good prognosis group (305.45±31.24) ng/L was significantly higher than (233.37±26.70) ng/L in the poor prognosis group ($P<0.05$). Pearson correlation showed that serum Irisin level was negatively correlated with mRS score ($r=-0.245$, $P=0.017$). Univariate analysis showed that Irisin, age, coronary heart disease, atrial fibrillation, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score and thrombolytic therapy interval had a significant impact on the prognosis of ACI ($P<0.05$). Logistics regression analysis showed that Irisin ($OR=2.316$, 95% CI 1.166-4.600), thrombolytic therapy interval ($OR=3.353$, 95% CI 1.097-10.249), age ($OR=2.270$, 95% CI 1.017-5.071) and NIHSS score ($OR=2.075$, 95% CI 1.025-4.202) were the independent risk factors for the prognosis of ACI patients. The ROC curve of Irisin in predicting the prognosis of ACI was drawn, the area under ROC curve of Irisin was 0.868, the sensitivity was 74.3%, and the specificity was 83.5%. Conclusion: Irisin can be used as a prognostic marker for 90 days after acute ACI thrombolytic therapy.

Key words Irisin; Acute cerebral infarction; Thrombolysis; Clinical prognosis

★基金项目:河北省 2018 年度医学科学研究重点课题计划(No:20181496)
*通信作者:姚丽娜,E-mail:myce49582@sina.cn,河北省保定市涿州市范阳中路 57 号

急性脑梗死(acute cerebral infarction,ACI)采用溶栓治疗具有明确的临床获益[1,2],但溶栓后存在颅内出血、再次梗死、预后差等风险[3~5];目前尚无广泛认可的 ACI 预后评价标志物[6]。鸢尾素(Irisin)是从骨骼肌细胞中发现的一种脂肪肌动蛋白激素,由纤维结合蛋白Ⅲ型结构域 5(FNDC5)经水解后而得[7]。血清鸢尾素水平与保护线粒体功能、促进心肌细胞增殖分化有关,心肌梗死及冠心病患者血清鸢尾素表达显著降低[8]。脑梗死患者血脑屏障功能破坏,通透性增加[9],缺氧状态下神经细胞线粒体功能急速下降。本研究探究鸢尾素预测 ACI 患者 90 d 预后的价值。

资料与方法

一般资料 选取 2017 年 6 月-2019 年 12 月保定市第二中心医院收治的 ACI 患者 95 例(男 60,女 35),年龄 35~76 岁,平均(61.2±6.7)岁。纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》[4]中 ACI 诊断标准;②患者为初发 ACI,发病时间在静脉溶栓时间窗(6 h 内);③患者均具有溶栓适应证。排除标准:①曾患脑梗死、颅内出血相关疾病者;②药物过敏或不能耐受溶栓治疗者;③恶性肿瘤患者。本研究获得医院伦理委员会批准,患者及家属均知情并签署同意书。

治疗方法及疗效评估 患者入院时即刻进行国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)评分,患者根据病情给予尿激酶(南京南大药业有限责任公司,规格 25 万 U/支)100~150 万 U,加入 100 mL 无菌生理盐水注射液,混匀后进行静脉滴注,30 min 内完成。所有患者治疗 24 h 后开始口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,规格 100 mg/片)100 mg,1 次/d。

疗效评估 治疗 90 d 后,应用改良 Rankin 量表(modified Rankin scale,mRS)评分评价患者日常工作和生活恢复程度,分数越高,预后越差。0~1 分为预后良好组,2~6 分为预后不良组[10]。

样本采集及检测 于溶栓治疗前空腹采集患者肘静脉血适量,室温下静置 2 h 后,采用 LYNX 离心机(美国 Thermo Scientific 公司)以 3 000 转/min 离心 15 min,取上层血清,-80℃保存备用。采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)测定血清 Irisin 浓度,试剂盒购自美国 R&D Systems。

溶栓预后相关影响因素分析 对溶栓前 Irisin 表达水平与治疗 90 d 后患者 mRS 评分的进行相关性分析;采用单因素分析筛选 ACI 预后的可能影响因素;对有统计学意义的因素进行多因素回归分析;绘制 Irisin 对 ACI 的受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线,确定 Irisin 对 ACI 患者预后的预测效能。

统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间采用 t 检验进行比较;计数资料以百分数(%)表示,组间采用 χ^2 检验进行分析;相关性采用 Spearman 分析。采用 Logistics 风险回归模型进行影响预后的多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

血清鸢尾素水平 溶栓前预后良好组血清 Irisin 水平明显高于预后不良组($P<0.05$),见表 1。

表 1 血清 Irisin 水平比较(ng/L,$\bar{x}\pm s$)

组别	例	鸢尾素
预后良好组	46	305.45±31.24
预后不良组	49	233.37±26.70
t 值		12.110
P 值		0.000

鸢尾素表达水平与 mRS 评分的相关性 Spearman 相关性分析显示,血清鸢尾素水平与 mRS 评分呈低度负相关($r=-0.245$,$P=0.017$)。

单因素分析 2 组的年龄、冠心病、心房颤动、NIHSS 评分及溶栓治疗间隔时间比较,差异有统计学意义(P 均 <0.05),见表 2。

Logistics 多因素回归分析 以溶栓疗效(良好=1,不良=0)为因变量,自变量涵盖血清鸢尾素水平及单因素分析存在显著差异的因素,包括年龄(<60 岁=1,≥60 岁=0)、冠心病(是=1,否=0)、心房颤动(是=1,否=0)、NIHSS 评分(≤7 分=1,>7 分=0)及溶栓治疗间隔时间(≥4.5 h=1,<4.5 h=0),进行 Logistics 回归分析,结果显示鸢尾素水平、溶栓治疗间隔时间、年龄及 NIHSS 评分是影响 ACI 患者溶栓 90 d 后预后的独立危险因素,见表 3。

鸢尾素对 ACI 预后的预测作用 绘制鸢尾素对 ACI 预后的 ROC 曲线,以 250.6 ng/L 作为预测的临界值,鸢尾素的 ROC 曲线下面积为 0.868,灵敏度为 74.3%,特异性为 83.5%,见图 1。

表 2 2 组一般资料比较[n/($\bar{x} \pm s$)]

项目	预后良好组(46 例)	预后不良组(49 例)	t/χ^2 值	P 值
男性(例)	28	32	0.201	0.654
≥60 岁(例)	16	36	14.333	0.000
吸烟史(例)	32	35	0.040	0.841
糖尿病(例)	8	9	0.015	0.902
肥胖(例)	12	14	0.074	0.786
高血压(例)	9	11	0.119	0.730
冠心病(例)	12	25	6.203	0.013
心房颤动(例)	7	15	5.665	0.017
NIHSS 评分(分)	4.12 ± 0.53	7.34 ± 0.46	31.679	0.000
溶栓治疗间隔时间(h)	4.25 ± 0.47	5.12 ± 0.58	8.001	0.000
梗死直径 > 1.5 cm(例)	27	29	0.002	0.964

表 3 Logistics 多因素回归分析结果

自变量	β 值	*S. E.* 值	$Wald\chi^2$	P 值	*OR* 值	95% *CI*
鸢尾素	0.84	0.35	5.760	0.016	2.316	1.166 ~ 4.600
溶栓间隔时间	1.21	0.57	4.506	0.034	3.353	1.097 ~ 10.249
年龄	0.82	0.41	4.000	0.046	2.270	1.017 ~ 5.071
NIHSS 评分	0.73	0.36	4.112	0.043	2.075	1.025 ~ 4.202

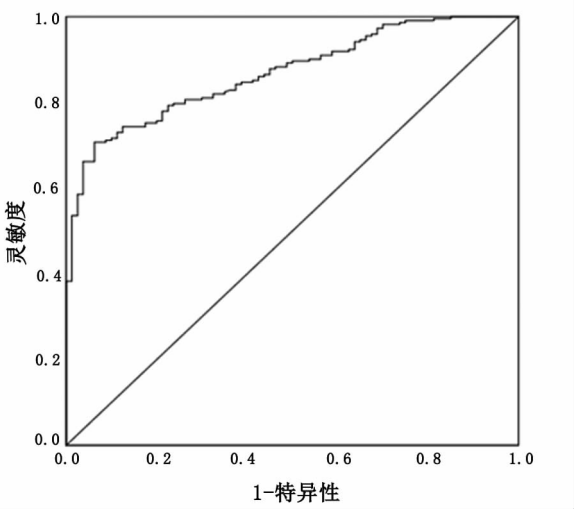

图 1 鸢尾素对 ACI 的 ROC 曲线

讨 论

鸢尾素是一种由 III 型纤连蛋白结构域 5 基因(FNDC5)编码的膜蛋白,最早于骨骼肌中发现,之后在人体外周血清、心脏、肝脏、肾脏及脑部等多个器官相继检测到[11]。当机体受到寒冷或运动刺激时会激活体内的交感神经,并通过系列反应促使 FNDC5 的表达。鸢尾素的前体即 FNDC5,也是 FNDC5 纤维蛋白结构中最主要的组成部分[12]。鸢尾素具有很强的生物活性,鸢尾素水平少量升高会导致能量消耗显著增加,同时与细胞线粒体的功能活跃性成正相关,高表达能够促进新陈代谢的速率[13],这种代偿机制在心肌细胞功能调节中起到重要作用。Wang 等[14]研究发现,鸢尾素对伴有动脉粥样硬化的心血管具有保护作用,对快速心律失常及阵发性心房颤动具有重要影响,还可对内皮细胞间质转化发挥抑制作用来减少心肌纤维化进程,拮抗冠心病进展。

脑血管相关疾病常伴有血管内皮的损伤和动脉粥样硬化等症状,通过医疗手段降低动脉粥样硬化的水平,减少脑梗死的发生。本文提示鸢尾素在脑血管中存在潜在保护作用。高水平的鸢尾素可通过作用于炎性细胞因子降低炎症水平,使血管内皮功能恢复,进而减小动脉粥样硬化造成的斑块面积和横截面积[15]。林欣然等[16]报道鸢尾素表达水平与颈动脉的内膜厚度呈负相关,血清鸢尾素水平可作为预测动脉粥样硬化病变情况的标志物。患者发生脑梗死时,会生成大量氧自由基和炎性因子,体外实验证实鸢尾素水平可通过促进细胞活性发挥潜在抗炎作用,从而影响脑梗死预后[17]。体外研究模型显示,补充外源性鸢尾素可减轻脑梗死模型小鼠的神经损伤,证明鸢尾素具备保护脑缺血神经细胞的功能[18]。

本研究中多因素回归显示,鸢尾素水平(*OR* = 2.316,95% *CI*:1.166 ~ 4.600)是影响 ACI 患者溶栓 90 d 后预后的独立危险因素,提示血清鸢尾素水平可能是影响 ACI 预后及疾病转归的关键标记物。

(下转第 315 页)

Plan-IQ for intensity-modulated radiation therapy after modified radical mastectomy[J]. Sci Rep,2021,11(1):21879.
2 Fontaine C,Storme G,Verschraegen C,et al. Second primary malignancies associated with radiation therapy in cervical cancer patients diagnosed between 1975 and 2011:a population-based competing-risk study[J]. BMC Cancer,2021,9(17):1375.
3 Ma X,Chen J,Ma D,et al. Delayed initiation of radiation therapy is associated with inferior outcomes for breast cancer patients with hormone receptor-negative tumors after breast-conserving surgery[J]. Gland Surg,2021,10(9):2631-2643.
4 Naoum G E,Ho A Y,Shui A,et al. Risk of Developing Breast Reconstruction Complications:A Machine-Learning Nomogram for Individualized Risk Estimation with and without Postmastectomy Radiation Therapy[J]. Plast Reconstr Surg,2021,149(1):1e-12e.
5 李云芬,常莉,夏耀雄,等. 左侧乳腺癌放疗相关心脏毒性的危险因素分析[J]. 肿瘤防治研究,2017,44(1):69-74.
6 史承勇,王波,郭显,等. 鞘氨醇激酶-2 在转化生长因子-β1 诱导心脏成纤维细胞增殖与活化过程中作用[J]. 临床军医杂志,2019,47(5):525-528,531.
7 Rujirachotiwat A,Suttamanatwong S. Curcumin upregulates transforming growth factor-β1,its receptors,and vascular endothelial growth factor expressions in an in vitro human gingival fibroblast wound healing model[J]. BMC Oral Health,2021,21(1):535.
8 林宪如. 转化生长因子 β1 及 ACE 基因多态性与高血压病心房颤动的相关性研究[D]. 山东大学,2016.
9 邹璐,唐敏,戴琰. TGF-β1 基因多态性与老年冠心病患者 PCI 术后支架内再狭窄的关系[J]. 山东医药,2020,60(1):6-9.
10 Van Parijs H,Vinh-Hung V. Cardiopulmonary-related patient-reported outcomes in a randomized clinical trial of radiation therapy for breast cancer[J]. 2021,21(1):1177.
11 狄文忆,张煜婕,陈涵波,等. 乳腺癌放射治疗相关心脏毒性研究进展[J]. 肿瘤学杂志,2020,26(5):448-453.
12 Al-Araimi A,Al Kindi I A,Bani Oraba A,et al. Gum arabic supplementation suppresses colonic fibrosis after acute colitis by reducing transforming growth factor β1 expression[J]. J Med Food,2021,24(12):1255-1263.
13 Liu J,Li F,Liu B,et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell exosomes inhibit transforming growth factor-β1-induced collagen synthesis in oral mucosal fibroblasts[J]. J Biomed Sci,2021,22(6):1419.
14 Mahmoudi M J,Hedayat M,Taghvaei M,et al. Interleukin-10 and transforming growth factor beta1 gene polymorphisms in chronic heart failure[J]. Acta Biomed,2019,90(2):221-227.
15 Zhu ML,Wang M,Shi TY,et al. No association between TGFB1 polymorphisms and late radiotherapy toxicity:a meta-analysis[J]. PLoS One,2013,8(10):e76964.
16 Barnett GC,Coles CE,Burnet NG,et al. No association between SNPs regulating TGF-β1 secretion and late radiotherapy toxicity to the breast:results from the RAPPER study. Radiother Oncol,2010,97(1):9-14.

(2022-08-22 收稿 2023-07-04 修回)

(上接第 300 页)

考虑可能机体受到病理刺激后,促使鸢尾素分泌增加以对抗增加的炎性细胞因子并降低炎症水平,改善血管内皮功能。既往缺血再灌注大鼠模型中证实,高浓度鸢尾素能够通过抑制脑组织中 MMP-9 蛋白活性,保护血脑屏障形态和功能完整,减轻脑神经细胞的损伤[19],同时下调 TLR4/MyD88 信号通路保护神经细胞,促进损伤修复[20]。ROC 曲线显示,以鸢尾素为 250.6 ng/L 为临界值时,曲线下面积为 0.868,灵敏度为 74.3%,特异性为 83.5%。鸢尾素检测简单便捷,可用于 ACI 的早期预后预测。

参 考 文 献

1 孟伟建,卢蕾,高倩,等. 时间窗内阿替普酶溶栓治疗急性脑梗死的疗效分析[J]. 中国现代医学杂志,2021,31(9):56-59.
2 朱晓莉,王宜岭,许海东,等. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死患者的临床效果[J]. 中国老年学杂志,2020,40(14):2941-2943.
3 李丽灵,马青峰. 急性脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的影响因素分析[J]. 中国脑血管病杂志,2019,16(12):628-632.
4 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. 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.
5 郑壮勋, 郑成芳, 陈壮荣. 醒脑静注射液治疗急性脑梗死溶栓患者的疗效观察[J]. 内科急危重症杂志, 2019, 25(1):53-55.
6 杨纪元,费爱华. 影响急性脑梗死预后的血浆生物标志物研究进展[J]. 医学综述,2016,22(20):3965-3968.
7 张晴晴,张瑞霞. Irisin 的生理效应及其循环水平的影响因素[J]. 医学信息, 2020, 33(2):36-39.
8 YNatalicchio A,Marrano N ,Biondi G ,et al. Irisin increases the expression of anorexigenic and neurotrophic genes in mouse brain[J]. Diabetes Metab Res Rev,2020,36(3):e3238.
9 熊永波,蔡燕,罗军. 血脑屏障通透性与接受溶栓的急性脑梗死患者预后的相关性[J]. 卒中与神经疾病,2020,27(6):747-750.
10 Chen X,Li J,Anderson CS,et al. Validation of the simplified modified Rankin scale for stroke trials: Experience from the ENCHANTED alteplase-dose arm[J]. Int J Stroke. 2021,16(2):222-228.
11 Askari H,Rajani SF,Poorebrahim M,et al. A glance at the therapeutic potential of irisin against diseases involving inflammation,oxidative stress,and apoptosis: An introductory review[J]. Pharmacol Res,2018,129:44-55.
12 胡杰,冯淑芝. Ⅲ型纤连蛋白组件包含蛋白 5/鸢尾素遗传机制的研究进展[J]. 医学综述,2018,24(9):40-45.
13 Polyzos SA,Anastasilakis AD,Efstathiadou ZA,et al. Irisin in metabolic diseases.[J]. Endocrine. 2018,59(2):260-274.
14 Wang Z,Chen K,Han Y,et al. Irisin protects heart against ischemia-reperfusion injury through a SOD2-dependent mitochondria mechanism[J]. J Cardiovasc Pharmacol. 2018,72(6): 259-269.
15 卢俊颜,向光大,梅稳,等. 鸢尾素改善载脂蛋白 E 基因敲除糖尿病小鼠动脉粥样硬化[J]. 中国循环杂志,2015,30(5):492-497.
16 林欣然,梁海琴,唐文庄,等. 终末期肾病腹膜透析患者血清鸢尾素水平与颈动脉粥样硬化及左心室肥厚相关性研究[J]. 东南大学学报(医学版),2019,38(2):318-322.
17 A WY,A JW,B DL A,et al. The immunomodulatory role of irisin on osteogenesis via AMPK-mediated macrophage polarization[J]. Int J Biol Macromol,2020,146:25-35.
18 Li D J,Li Y H,Yuan H B,et al. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia[J]. Metabolism,2017,68:31-42.
19 Guo P,Jin Z,Wu H,et al. Effects of irisin on the dysfunction of blood-brain barrier in rats after focal cerebral ischemia/reperfusion[J]. Brain Behav,2019,9(10):e01425.
20 Yu Q,Li G,Ding Q,et al. Irisin Protects Brain against Ischemia/Reperfusion Injury through Suppressing TLR4/MyD88 Pathway[J]. Cerebrovasc Dis,2020,49(4):1-9.

(2020-12-01 收稿 2023-06-24 修回)