

血清 S100A8/A9 水平对急性缺血性卒中患者 rt-PA 静脉溶栓后早期神经功能恶化有预测价值

石博 刘其率 孙佳佳 郇志刚 范甜甜 朱文燕

淄博市第一医院神经内科, 山东淄博 255000

摘要 目的:探讨血清 S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物(S100A8/A9)水平与急性缺血性卒中(AIS)患者重组人组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓后早期神经功能恶化(END)的关系。方法:选取 180 例接受 rt-PA 静脉溶栓的 AIS 患者为研究对象,根据是否发生 END 分为 END 组(37 例)和非 END 组(143 例)。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清 S100A8/A9 水平,分析发生 END 的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 S100A8/A9 对 END 发生的预测价值。结果:有心房颤动史、高血压史的 AIS 患者更易发生 END。与非 END 组比较,END 组发病至溶栓时间更长、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及血清 S100A8/A9 水平更高(P 均 <0.05)。ROC 曲线分析显示,血清 S100A8/A9 预测 AIS 患者 rt-PA 静脉溶栓后发生 END 的曲线下面积为 0.791 (0.692 ~ 0.891),最佳截断值为 1.807 mg/mL 时,敏感度为 78.4%,特异性为 79.0%;心房颤动史、高血压史、NIHSS 评分、S100A8/A9 是发生 END 的影响因素(P 均 <0.05)。结论:S100A8/A9 可作为判断 AIS 静脉溶栓后是否发生 END 的辅助指标。

关键词 缺血性卒中; S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物; rt-PA 静脉溶栓; 神经功能恶化

中图分类号 R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240610

Serum S100A8/A9 level has predictive value for early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke after rt-PA intravenous thrombolysis SHI Bo, LIU Qi-lv, SUN Jia-jia, XUN Zhi-gang, FAN Tian-tian, ZHU Wen-yan. Department of Neurology, Zibo First Hospital, Shandong Zibo, 255000, China

Corresponding author: SHI Bo, E-mail: zbdyyysnsb@163.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between serum S100 calbindin A8/A9 complex (S100A8/A9) level and early neurological deterioration (END) in patients with acute ischemic stroke (AIS) after intravenous thrombolysis with recombinant human tissue plasminogen activator (rt-PA). Methods: A total of 180 AIS patients who received rt-PA intravenous thrombolysis were selected as the research objects and categorized into 37 in the END group and 143 in the non-END group. Serum S100A8/A9 levels were assayed using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and factors influencing the occurrence of END were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the predictive value of S100A8/A9 for the occurrence of END. Results: Patients with AIS with a history of atrial fibrillation and hypertension were more likely to have END ($P < 0.05$). The time from onset to thrombolysis was longer, and the score of National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and the serum S100A8/A9 level in the END group was significantly higher than in the non-END group ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC of serum S100A8/A9 predicting END after rt-PA intravenous thrombolysis in AIS was 0.791 (0.692-0.891), when the best diagnostic cut-off value was 1.807 mg/mL, the corresponding sensitivity was 78.4% and the specificity was 79.0%. The history of atrial fibrillation, history of hypertension, NIHSS score, and S100A8/A9 were the influencing factors for the occurrence of END ($P < 0.05$). Conclusion: S100A8/A9 can be used as an auxiliary index to determine whether END occurs after intravenous thrombolysis in AIS patients.

Key words Ischemic stroke; S100 calbindin A8/A9 complex; rt-PA intravenous thrombolysis; Neurological deterioration

急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)是血管狭窄或闭塞导致的一类神经功能缺损的脑血管疾病^[1,2]。目前治疗 AIS 的主要方法是重组人组织型纤溶酶原激活物(recombinant human tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓,但部分患者会出

现早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)^[3,4]。目前多数研究将 END 定义为溶栓后 24 h 内美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分增加 >4 分或死亡^[5,6]。血清 S100 钙结合蛋白 A8/A9 复

合物(S100 calbindin A8/A9 complex,S100A8/A9)是S100家族成员之一,是一种新型促炎细胞因子,在心肺复苏后脑损伤的发生发展中具有重要作用,可作为评估心肺复苏后脑损伤的辅助指标^[7]。本研究探讨血清S100A8/A9水平对AIS患者rt-PA静脉溶栓后发生END的预测价值。

资料与方法

1. 研究对象:随机选取2020年1月-2021年1月淄博市第一医院180例行rt-PA静脉溶栓的AIS患者为研究对象。纳入标准:①符合AIS诊断标准^[8];②发病时间<4.5 h。排除标准:①发生过AIS者;②严重神经功能障碍或血液系统疾病者;③不符合溶栓条件者;④合并恶性肿瘤或存在心、肾、肝等器官功能障碍;⑤服用免疫抑制药物。本研究经医院伦理委员会批准(批号:20191117),患者或家属均知情并签署同意书。

2. 方法:

(1)观察指标:收集所有患者性别、年龄、饮酒史等一般资料。收集受试者空腹外周静脉血,通过全自动血细胞分析仪检测白细胞计数(WBC)、血小板计数(PLT)、红细胞计数(RBC);通过全自动生化分析仪检测空腹血糖(fasting plasma glucose,FPG)、尿酸(uric acid,UA)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、高同型半光氨酸(homocysteine,HCY)、胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三酯(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C),全自动血细胞分析仪、全自动生化分析仪均购自华美生物科技有限公司。

(2)血清S100A8/A9水平检测:采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)检测血清S100A8/A9水平,操作过程严格按照说明书进行,试剂盒购自上海BoGoo生物技术有限公司。

(3)rt-PA静脉溶栓治疗:所有AIS患者予注射阿替普酶冻干粉(剂量0.9 mg/kg),首先取10%剂量进行静脉注射,再将剩余药剂通过输液泵进行1 h静脉注射。用药后观察患者皮肤或牙龈有无出血,是否呼吸困难,于24 h内进行NIHSS评分,复查脑部CT,对颅内未出血患者使用抗血小板聚集治疗,阿替普酶冻干粉购自德国勃林格殷格翰公司。

(4)分组标准:对AIS患者rt-PA静脉溶栓后1 d

内进行NIHSS评分,分值比入院前增加>4分为END组(37例),分值比入院前增加≤4分为非END组(143例)。

4. 统计学分析:采用SPSS 22.0统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。采用受试者工作特性(receiver operator characteristic,ROC)曲线分析血清S100A8/A9水平对AIS患者END发生的预测价值;采用多因素Logistic回归分析发生END的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 血清S100A8/A9水平:与非END组比较,END组患者S100A8/A9水平显著升高($P < 0.05$),见表1。

表1 2组患者血清S100A8/A9水平比较(mg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例	S100A8/A9
非END组	143	1.52 ± 0.19
END组	37	3.14 ± 0.75
t 值		23.262
P 值		<0.001

2. AIS患者rt-PA静脉溶栓后发生END的单因素分析:AIS患者性别、年龄、饮酒史、冠心病史、吸烟史、高脂血症、糖尿病史、冠心病、WBC、PLT、RBC、FPG、UA、hs-CRP、HCY、TC、TG、HDL-C及LDL-C与AIS患者rt-PA静脉溶栓后END的发生无关(P 均>0.05);有心房颤动史、高血压史的AIS患者更易发生END($P < 0.05$),与非END组比较,END组患者的发病至溶栓时间更长,NIHSS评分明显升高(P 均<0.05),见表2。

3. 血清S100A8/A9水平对AIS患者rt-PA静脉溶栓后发生END的预测价值:S100A8/A9预测发生END的曲线下面积为0.791(95%CI:0.692~0.891),敏感度为78.4%,特异性为79.0%,截断值为1.807 mg/mL,见图1。

4. 多因素Logistic回归分析发生END的影响因素:以AIS患者rt-PA静脉溶栓后是否发生END为因变量(发生END=1,不发生END=0),以发病至溶栓时间、心房颤动史、高血压史、NIHSS评分、S100A8/A9水平作为自变量进行Logistic回归分析,结果显示心房颤动史、高血压史、NIHSS评分及S100A8/A9是发生END的危险因素(P 均<0.05),见表3。

表 2 对 AIS 患者 rt-PA 静脉溶栓后发生 END 的单因素分析

项目	非 END 组(<i>n</i> = 143)	END 组(<i>n</i> = 37)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
男性[例(%)]	76(53.15)	20(54.05)	0.010	0.921
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	61.33 ± 12.41	61.21 ± 13.01	0.052	0.959
饮酒史[例(%)]	32(22.38)	13(35.14)	2.052	0.110
冠心病[例(%)]	34(23.78)	10(27.03)	0.168	0.682
吸烟史[例(%)]	31(21.68)	9(24.32)	0.119	0.730
心房颤动史[例(%)]	29(20.28)	14(37.84)	4.984	0.026
高血脂症[例(%)]	30(20.98)	11(29.73)	1.280	0.258
高血压史[例(%)]	37(25.87)	18(48.65)	7.185	0.007
糖尿病史[例(%)]	33(23.08)	8(21.62)	0.035	0.851
冠心病史[例(%)]	30(20.98)	10(27.03)	0.622	0.430
FPG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	6.89 ± 2.13	6.96 ± 2.10	0.179	0.858
发病至溶栓时间(min, $\bar{x} \pm s$)	122.51 ± 51.02	142.98 ± 61.35	2.083	0.039
UA(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	311.32 ± 80.61	341.03 ± 100.56	1.895	0.060
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.32 ± 0.29	1.25 ± 0.34	1.262	0.209
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.99 ± 1.03	3.01 ± 1.14	0.103	0.918
hs-CRP(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	9.94 ± 2.91	9.46 ± 3.01	0.888	0.376
HCY(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	12.33 ± 4.16	13.20 ± 4.23	1.130	0.260
WBC(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	200.00 ± 60.19	205.13 ± 61.32	0.460	0.646
PLT(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	213.54 ± 70.35	220.04 ± 53.98	0.523	0.602
RBC(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	7.51 ± 2.01	7.40 ± 2.11	0.294	0.769
NIHSS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	11.17 ± 2.96	16.34 ± 5.36	7.835	<0.001
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.15 ± 0.97	4.17 ± 1.21	0.106	0.916
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.33 ± 0.70	1.51 ± 2.06	0.873	0.384

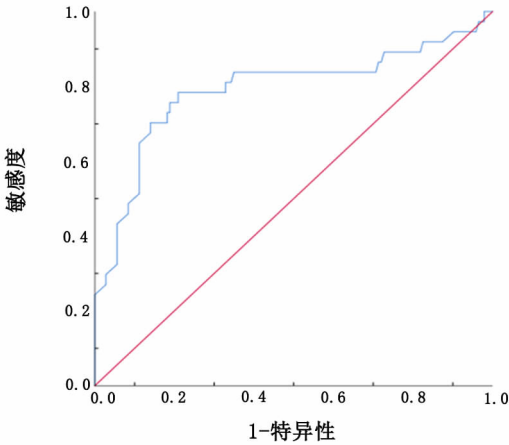


图 1 血清 S100A8/A9 水平对 AIS 患者 rt-PA 静脉溶栓后发生 END 的 ROC 曲线

讨论

静脉溶栓是治疗 AIS 最安全有效的主要手段,但部分患者可能发生 END,严重影响患者预后^[9,10]。S100A8、S100A9 是 S100 蛋白家族的成员,在脊椎动物单核巨噬细胞、中性粒细胞等多种细胞中广泛表达,二者均具有促炎性反应、维持钙平衡、

促进细胞增殖分化等作用,一般情况下二者以共价键结合形成二聚体 S100A8/A9 复合物^[11]。S100A8/A9 具有多种生物学功能,具有广泛的应用前景,有研究表明,血浆 S100A8/A9 异常高表达与缺血性卒中的发生及 3 个月后患者的不良预后(神经功能恶化导致的残疾及死亡等)关系密切^[12]。Guo 等^[13]发现,S100A8/A9 可作为缺血性卒中的预后指标,能有效预测缺血性卒中后 3 个月死亡或者严重残疾(改良 Rankin 量表评分≥3 分)等不良预后。S100A8/A9 还能够通过结合钙平衡参与动脉粥样硬化、炎症反应等作用,尹毓瑶等^[14]发现,S100A8/A9 在冠状动脉病变患者血清中呈高表达,且其水平随病情的加重而升高,提示 S100A8/A9 与冠状动脉病变的发生发展有关,可作为冠状动脉病变发生的预测指标。本研究发现 END 组患者血清 S100A8/A9 水平明显升高,提示 S100A8/A9 可能通过炎症反应促进了 AIS 患者 rt-PA 静脉溶栓后 END 的发生;本研究中,合并心房颤动史、高血压史的 AIS 患者更易发生 END。相较于非 END 组,END 组患者发病至溶栓时间更长,NIHSS 评分更高。由于 END 未有明确定义,在不同研究中 END 的发生率

表 3 多因素 Logistic 回归分析发生 END 的影响因素

变量	β 值	SE 值	Wald 值	df 值	P 值	OR 值	95% CI
发病至溶栓时间	0.257	0.277	0.861	1	0.354	1.293	0.751 ~ 2.225
心房颤动史	0.758	0.279	7.399	1	0.006	2.136	1.236 ~ 3.690
高血压史	0.683	0.310	4.862	1	0.027	1.981	1.078 ~ 3.637
NIHSS 评分	0.772	0.279	7.664	1	0.005	2.165	1.253 ~ 3.740
S100A8/A9	0.837	0.265	9.981	1	0.001	2.310	1.374 ~ 3.883

也不同,有研究表明 AIS 患者在 rt-PA 静脉溶栓后 END 的发生率约为 5% ~ 38%^[15]。本研究 180 例 AIS 患者中 rt-PA 静脉溶栓后发生 END 37 例 (20.6%),与国内外研究结果基本相符;ROC 曲线分析显示 S100A8/A9 是发生 END 的独立危险因素,可作为预测 AIS 患者rt-PA静脉溶栓后发生 END 的血清标志物。

参 考 文 献

1 Dong LL,Jiang LJ,Liu Y,et al. The risk factors of early neurological deterioration occurred after thrombolytic treatment in patients with acute stroke[J]. Chin J Crit Care Med,2018,38(3): 224-228.

2 靳丽丽,任伟曼,夏松云. ABCD2 评分联合血清泛连接蛋白、微小 RNA-20b 对头晕患者发生缺血性卒中有预测价值[J]. 内科急危重症杂志,2024,30(1): 47-96.

3 中国老年医学学会急诊医学分会,中华医学会急诊医学分会卒中专家组,中国卒中学会急救医学分会. 急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识(2018 版)[J]. 中华急诊医学杂志,2018,27(7): 721-728.

4 He L, Wang J, Zhang L, et al. Decreased fractal dimension of heart rate variability is associated with early neurological deterioration and recurrent ischemic stroke after acute ischemic stroke [J]. J Neurol Sci,2019,396: 42-47.

5 齐婷婷,丰宏林. 阿替普酶静脉溶栓后发生早期神经功能恶化的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生,2019,19(2): 209-212.

6 Liu P,Liu S,Feng N, et al. Association between neurological deterioration and outcomes in patients with stroke [J]. Ann Transl Med, 2020,8(1): 4.

7 De Korte AM,Aquarius R,Vogl T,et al. Eleva tion of inflammatory S100A8/S100A9 complexes in intra cranial aneurysms[J]. J Neurointerv Surg,2020,12(11): 1117-1121.

8 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 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018,51(9): 666-682.

9 王洪娟,李召晨,刘延丽. 房颤脑卒中风险评分可评估急性脑梗死患者 rt-PA 静脉溶栓治疗的预后[J]. 内科急危重症杂志,2022, 28(3): 196-199.

10 马莉,吴凡,方传勤. 全身免疫炎症指数与急性脑梗死患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的危险因素分析[J]. 神经损伤与功能重建,2024,19(8): 493-496.

11 Li Y,Chen B,Yang X,et al. S100A8/A9 signaling causes mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte death in response to ischemic/ reperfusion injury[J]. Circulation,2019,14(9): 751-764.

12 Guo D, Zhu Z,Xu T, et al. Plasma S100A8/A9 concentrations and clinical outcomes of ischemic stroke in 2 independent multicenter cohorts[J]. Clin Chem,2020,66(5): 706-717.

13 Guo D, Zhu Z,Zhong C, et al. Prognostic metrics associated with inflammation and atherosclerosis signaling evaluate the burden of adverse clinical outcomes in ischemic stroke patients[J]. Clin Chem, 2020,66(11): 1434-1443.

14 尹毓瑶,刘艳莉,张新鑫,等. S100A8/A9 在预测冠状动脉病变及其严重程度中的临床价值[J]. 中国循证心血管医学杂志,2021, 13(3): 293-397.

15 房砚文,王维. 急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后早期神经功能恶化的危险因素分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2024,31(2): 120-124.

(2022-02-08 收稿 2024-08-15 修回)

(上接第 523 页)

21 Imazu M,Fukuda H,Kanzaki H,et al. Plasma indoxyl sulfate levels predict cardiovascular events in patients with mild chronic heart failure [J]. Sci Rep,2020,10(1): 16528.

22 Tsai MH,Chang CH,Liou HH,et al. Inverted U-Curve Association between Serum Indoxyl Sulfate Levels and Cardiovascular Events in Patients on Chronic Hemodialysis [J]. J Clin Med,2021,10(4): 744.

23 Yamamoto S,Fuller DS,Komaba H, et al. Serum total indoxyl sulfate and clinical outcomes in hemodialysis patients: results from the Japan Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study [J]. Clin Kidney J, 2021,14(4): 1236-1243.

24 Sato B,Yoshikawa D,Ishii H, et al. Indoxyl sulfate, a uremic toxin, and carotid intima-media thickness in patients with coronary artery disease [J]. Int J Cardiol,2013,163(2): 214-216.

25 Omori K,Katakami N,Arakawa S,et al. Identification of Plasma Inositol and Indoxyl Sulfate as Novel Biomarker Candidates for Atherosclerosis in

Patients with Type 2 Diabetes. -Findings from Metabolome Analysis Using GC/MS [J]. J Atheroscler Thromb,2020,27(10): 1053-1067.

26 Lin TJ,Hsu BG,Wang JH,et al. Serum indoxyl sulfate as a potential biomarker of aortic arterial stiffness in coronary artery disease [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis,2020,30(12): 2320-2327.

27 Yoshida N,Emoto T,Yamashita T, et al. Bacteroides vulgatus and Bacteroides dorei Reduce Gut Microbial Lipopolysaccharide Production and Inhibit Atherosclerosis [J]. Circulation,2018, 138(22): 2486-2498.

28 Bouabdallah J,Zibara K,Issa H, et al. Endothelial cells exposed to phosphate and indoxyl sulphate promote vascular calcification through interleukin-8 secretion [J]. Nephrol Dial Transplant,2019,34(7): 1125-1134.

(2024-07-09 收稿 2024-08-31 修回)