

急性缺血性脑卒中患者血清成纤维细胞生长因子 21、C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 12 水平及其预后价值

于海艳 任晓晓

山东省青岛市城阳区人民医院神经内科, 山东青岛 266109

摘要 目的:探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清成纤维细胞生长因子 21(FGF21)、C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 12(CTRP12)水平及其预后价值。方法:收集 108 例 AIS 患者临床资料,根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分将 AIS 患者分为轻度组 36 例、中度组 38 例及重度组 34 例;持续治疗 14 d 后,随访 6 个月,分为预后良好组 65 例和预后不良组 43 例。选取同期体检的健康志愿者 98 例为对照组。采用酶联免疫吸附法测定血清 FGF21、CTRP12 水平。结果:与对照组比较,AIS 组患者 FGF21、CTRP12 的表达水平显著降低(P 均 <0.05)。重度组显著低于中度组和轻度组,中度组显著低于轻度组(P 均 <0.05)。Pearson 分析显示,AIS 患者 FGF21 与 CTRP12 表达呈正相关($r=0.338, P<0.05$)。预后良好组血清 FGF21、CTRP12 的水平显著高于预后不良组(P 均 <0.05)。Logistic 回归分析显示,血清 FGF21、CTRP12 水平为 AIS 发生的影响因素(P 均 <0.05)。ROC 曲线分析显示,血清 FGF21、CTRP12 二者联合预测 AIS 预后不良的 AUC 高于单独预测。结论:FGF21、CTRP12 在 AIS 患者血清中呈低表达,且与 AIS 患者预后有关。

关键词 急性缺血性脑卒中;成纤维细胞生长因子 21;C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 12;预后

中图分类号 R743.3

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzz20250111

Levels and their prognostic value of serum FGF21 and CTRP12 in patients with acute ischemic stroke YU Hai-yan¹, REN Xiao-xiao². ¹Department of Neurology, Chengyang District People's Hospital, Shandong Qingdao, 266109, China; ²Department of Rehabilitation, Chengyang District People's Hospital, Shandong Qingdao, 266109, China
Corresponding author: YU Hai-yan, E-mail: ojcljb@163.com

Abstract Objective: To investigate the serum levels of fibroblast growth factor 21 (FGF21) and tumor necrosis factor related protein 12 (serum complement C1q/tumor necrosis factor related protein 12, CTRP12) in patients with acute ischemic stroke (AIS) and their prognostic value. Methods: The clinical data of 108 AIS patients were collected. AIS patients were divided into mild group (36 cases), moderate group (38 cases) and severe group (34 cases) according to NIHSS score. After 14 days of continuous treatment, AIS patients were followed up for 6 months, and were divided into 65 patients with good prognosis and 43 patients with poor prognosis. Totally, 98 healthy volunteers in our hospital during the same period were selected as the control group. The levels of serum FGF21 and CTRP12 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Results: The serum levels of FGF21 and CTRP12 in AIS group were obviously lower than in the control group ($P<0.05$). The serum levels of FGF21 and CTRP12 in severe group were obviously lower than those in moderate group and mild group, and those in moderate group were obviously lower than those in mild group ($P<0.05$). Pearson analysis showed that there was a positive correlation between the serum levels of FGF21 and CTRP12 in AIS patients ($r=0.338, P<0.05$). The serum levels of FGF21 and CTRP12 in patients with good prognosis were obviously higher than those in patients with poor prognosis ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that the serum levels of FGF21 and CTRP12 were the influencing factors for AIS occurrence ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the AUC value predicted by the combination of the two methods for poor prognosis of AIS was greater than that predicted by FGF21 or CTRP12 alone ($Z=18.804, P<0.001; Z=4.574, P=0.032$). Conclusion: FGF21 and CTRP12 are low expressed in the serum of AIS patients, and they are related to the prognosis of AIS patients and may be potential biomarkers for the prognosis evaluation of AIS.

Key words Acute ischemic stroke; Fibroblast growth factor 21; C1q tumor necrosis factor related protein 12; Prognosis

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)占卒中总发病率的 87%,是由局部脑组织动脉闭塞

导致血、氧供应突然停止造成^[1,2]。AIS 特征是由于紧密连接降解导致血管通透性增加,内皮囊泡运

输增强,血源性细胞、大分子和液体不受控制地涌入,产生破坏性的细胞毒性、血管源性水肿和危及生命的出血性转化^[2]。成纤维细胞生长因子 21 (fibroblast growth factor-21, FGF21) 作为葡萄糖摄取和脂质代谢的新型有效调节剂,主要在啮齿动物和人类肝脏和胸腺中表达^[3]。FGF21 在多种疾病模型中表现出治疗效果,例如动脉粥样硬化、糖尿病性心脏病、年龄相关疾病^[4]。FGF21 可能通过调节大脑和外周组织中的小胶质细胞和巨噬细胞来调节中风引起的免疫炎症反应,从而促进功能恢复^[4]。血清 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 12 (serum complement C1q/tumor necrosis factor related protein 12, CTRP12) 是脂联素的保守旁系同源物,与心血管疾病密切相关,在冠状动脉疾病患者中,血清 CTRP12 水平降低^[5]。研究表明,CTRP12 过表达可改善心肌细胞损伤。本研究探索 AIS 患者血清 FGF21、CTRP12 水平及其预后评估价值,为临床 AIS 的诊治和防控提供参考依据。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2021 年 4 月-2022 年 4 月在山东省青岛市城阳区人民医院神经内科就诊的 AIS 患者 108 例的临床资料,其中男性 68 例,女性 40 例,平均年龄 (45.50 ± 5.14) 岁,体质指数 (body mass index, BMI) 为 $(22.45 \pm 2.58) \text{ kg/m}^2$,根据美国国立卫生研究院卒中量表 (the National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分将 AIS 患者分为轻度组 36 例 (≤ 6 分)、中度组 38 例 (6~13 分)、重度组 34 例 (≥ 13 分)。选取同期体检的健康志愿者 98 例为对照组,其中男性 54 例,女性 44 例,平均年龄 (45.00 ± 5.05) 岁, BMI 为 $(22.57 \pm 2.64) \text{ kg/m}^2$ 。2 组一般资料比较,差异无统计学意义。AIS 纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》中有关 AIS 的诊断标准^[6];②均在发病 72 h 内入院。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②患有自身免疫性疾病;③既往有出血或患 AIS;④合并心肌梗死、先天性心脏病、心脏功能异常;⑤患有传染性疾病。本研究获得医院伦理委员会批准 (批号:202101-0212), AIS 患者和志愿者均知情并签署同意书。

2. 常规检查:对 AIS 患者和志愿者进行常规检查,记录二者是否吸烟、饮酒,检测收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、血小板计数 (PLT)、红细胞计数 (RBC)、白细胞计数 (WBC)、三酰甘油 (TG)、总胆

固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平。

3. 血清 FGF21、CTRP12 水平检测: AIS 患者在入院 24 h 内,志愿者在体检当天清晨抽取静脉血 10 mL, 4 500 转/min 离心 15 min, 取其上清液待用,采用酶联免疫吸附 (enzyme-linked immunosorbent, ELISA) 法测定血清 FGF21、CTRP12 水平,试剂盒货号分别为 SEKH-0176 和 HBP34320R, 购自于北京索莱宝科技有限公司和上海化邦生物科技有限公司,所有操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

4. 随访: AIS 患者持续治疗 14 d 后,通过微信、电话、门诊复查等方式随访 6 个月,根据改良 Rankin 量表 (modified Rankin Scale, mRS) 将其分为预后良好组 65 例 ($\text{mRS} \leq 2$ 分) 和预后不良组 43 例 ($\text{mRS} > 2$ 分)。

5. 统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件。计量资料满足正态分布且方差齐,以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,2 组比较采用独立样本 t 检验;计数资料用例数 (百分数) 表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用单因素方差分析进行 3 组间的比较,进一步两两比较采用 SNK-q 检验。Pearson 法分析血清中 FGF21、CTRP12 水平之间的相关性;多因素 Logistic 回归分析 AIS 发生的影响因素;采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清中 FGF21、CTRP12 水平对 AIS 预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 一般资料: AIS 组 WBC、TG、TC、LDL-C 水平显著高于对照组 (P 均 < 0.05), 见表 1。

2. 2 组血清 FGF21、CTRP12 水平: 与对照组比较, AIS 组患者血清 FGF21、CTRP12 的表达显著降低 (P 均 < 0.05), 见表 2。

3. 不同严重程度 AIS 患者血清 FGF21、CTRP12 水平: 重度 AIS 组 FGF21、CTRP12 水平显著低于中度组和轻度组, 中度组显著低于轻度组 (P 均 < 0.05), 见表 3。

4. FGF21 与 CTRP12 表达相关性: Pearson 分析显示, AIS 患者 FGF21 与 CTRP12 表达呈正相关 ($r = 0.338, P < 0.05$)。

5. 不同预后患者血清 FGF21、CTRP12 水平: 预后良好组血清 FGF21、CTRP12 水平显著高于预后不良组 ($P < 0.05$), 见表 4。

6. 影响 AIS 发生的 Logistic 回归分析: 以 AIS 是

表 1 一般资料比较

项目	AIS 组(<i>n</i> = 108)	对照组(<i>n</i> = 98)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	45.50 ± 5.14	45.00 ± 5.05	0.703	0.483
男性[例(%)]	68(62.97)	54(55.10)	1.315	0.252
吸烟[例(%)]	72(66.67)	65(66.33)	0.003	0.959
饮酒[例(%)]	70(64.81)	60(61.22)	0.284	0.594
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.45 ± 2.58	22.57 ± 2.64	0.330	0.742
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	132.12 ± 14.39	128.42 ± 13.45	1.901	0.059
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	78.84 ± 8.05	77.58 ± 7.92	1.131	0.260
WBC($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	8.45 ± 1.32	6.02 ± 1.03	14.625	<0.001
PLT($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	160.25 ± 18.45	159.78 ± 17.45	0.187	0.852
RBC($\times 10^9$ /L, $\bar{x} \pm s$)	4.55 ± 1.03	4.68 ± 1.05	0.896	0.371
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.45 ± 0.22	1.32 ± 0.18	4.614	<0.001
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.36 ± 0.57	5.00 ± 0.53	4.680	<0.001
HDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.15 ± 0.21	1.22 ± 0.32	1.872	0.063
LDL-C(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	3.45 ± 0.43	2.96 ± 0.35	8.915	<0.001

表 2 2 组血清 FGF21、CTRP12 水平比较($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	例数	FGF21	CTRP12
AIS 组	108	32.26 ± 6.66	14.39 ± 3.81
对照组	98	45.74 ± 8.45	25.78 ± 8.78
<i>t</i> 值	—	12.774	12.271
<i>P</i> 值	—	<0.001	<0.001

表 3 不同严重程度 AIS 患者血清 FGF21、CTRP12 水平比较
($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	例数	FGF21	CTRP12
轻度组	36	39.42 ± 6.52	18.75 ± 4.01
中度组	38	31.56 ± 6.64 [*]	14.65 ± 3.89 [*]
重度组	34	25.46 ± 6.84 ^{*#}	9.47 ± 3.52 ^{*#}
<i>F</i> 值	—	38.688	51.758
<i>P</i> 值	—	<0.001	<0.001

注:与轻度组比较,^{*}*P* < 0.05;与中度组比较,[#]*P* < 0.05

表 4 不同预后患者 FGF21、CTRP12 水平比较
($\bar{x} \pm s$,ng/mL)

组别	例数	FGF21	CTRP12
预后良好组	65	39.02 ± 8.32	19.06 ± 5.52
预后不良组	43	22.03 ± 4.14	7.34 ± 1.23
<i>t</i> 值	—	12.400	13.679
<i>P</i> 值	—	<0.001	<0.001

否发生为因变量(是 = 1,否 = 0),以 WBC、TG、TC、LDL-C 水平为自变量(均为实测值)进行 Logistic 回归分析(采用 enter 法),结果显示 FGF21、CTRP12 水平为 AIS 发生的影响因素,见表 5。

7. 血清 FGF21、CTRP12 水平对 AIS 预后的预测价值:ROC 曲线显示,FGF21、CTRP12 预测 AIS 预后不良的 ROC 曲线下面积(area under curve,AUC)

分别为 0.842(95% *CI*:0.801 ~ 0.923)和 0.775(95% *CI*:0.689 ~ 0.862),临界值为 36.42 ng/mL 和 13.16 ng/mL,灵敏度分别为 85.34% 和 93.25%,特异性分别为 75.09% 和 90.23%。两者联合预测预后不良的灵敏度、特异性分别为 98.80% 和 67.83%,AUC 为 0.982(95% *CI*:0.959 ~ 0.993),高于 FGF21、CTRP12 单独预测的 AUC 值(*Z* = 18.804,*P* < 0.001;*Z* = 4.574,*P* = 0.032),见图 1。

讨 论

饮食诱导和基因肥胖 C57BL/6 小鼠的白色脂肪组织和肝脏中均表现出较高的 FGF21 表达^[7],向小鼠静脉注射 FGF21 的腺病毒载体可显著促进缺血肢体的血流恢复和内皮一氧化氮合酶磷酸化,表明 FGF21 促进内皮细胞功能和缺血诱导的血管重塑^[8]。本研究中 AIS 组患者 FGF21 的表达水平低于对照组,且重度组显著低于中度组和轻度组,提示 FGF21 与 AIS 的发病有关。

CTRP 是一个脂肪因子家族,CTRP12 也称为脂肪蛋白,是 CTRP 家族的成员,在脂肪组织中大量表达^[9]。CTRP12 参与预防代谢紊乱疾病,如 2 型糖尿病、动脉粥样硬化和肥胖症^[10]。CTRP12 可以通过预防炎症和细胞凋亡来减轻脂多糖诱导的心肌细胞损伤^[11]。研究表明,循环 CTRP12 水平在冠状动脉疾病患者中显著降低,并与该疾病的风险独立相关^[12]。本文中重度 AIS 组 CTRP12 水平显著低于中度组和轻度组,表明随着神经功能损伤的加重,CTRP12 表达水平降低。

ime-a promising antidote against organophosphate poisoning[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol,2014,114(4):344-351.

5 郭聪芳,王峪,刘剑虹,等.有机磷农药中毒患者预后的危险因素分析[J].中华劳动卫生职业病杂志,2016,34(5):372-374.

6 Abd El-Gawad EA,Abdel Hamid OM.Effect of vitamin C dietary supplementation in reducing the alterations induced by fenitrothion in Oreochromis niloticus[J]. Fish PhysiolBiochem,2014,40(3):787-796.

7 易力,刘宏雷.超氧化物歧化酶 2 与肿瘤关系的研究进展[J].山东医药,2021,61(29):109-112.

8 李洪英,丁雪梅,高洁,等.孕期血清维生素 A、E 和氧化应激损伤指标与子痫前期的相关性[J].中南医学科学杂志,2022,50(4):517-520.

9 Sorice A,Guerriero E,Capone F,et al. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases[J]. Mini Rev Med Chem,2014,14(5):444-452.

10 肖志华.以周围神经病为首突出表现的有机磷农药中毒误诊 1 例[J].内科急危重症杂志,2021,27(3):263-264.

11 林爽,马骏麒.补充维生素 C 对脓毒症和脓毒症休克患者病死率影响的 Meta 分析[J].中国呼吸与危重监护杂志,2023,22(3):182-188.

12 吴嘉荔,冀晓静,李博,等.不同血液灌流策略对重度急性有机磷农药中毒患者胆碱酯酶活性的影响[J].中华急诊医学杂志,2021,30(3):272-277.

13 祝春青,胡斌,张小虹,等.急性有机磷农药中毒患者 NLR、ChE

水平变化及与病情严重程度的关系[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2022,17(9):1178-1181.

14 余晓娟,顾彬,曹琳,等.血液灌流治疗对重度有机磷农药中毒患者主要结局的影响[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2022,17(8):1021-1024.

15 Sreeram M,Dani NH,Suryakar AN. Is gamma-glutamyl transpeptidase a biomarker for oxidative stress in periodontitis[J]? J Indian Soc Periodontol,2015,19(2):150-154.

16 Pearson JN,Patel M. The role of oxidative stress in organophosphate and nerve agent toxicity[J]. Ann NY Acad Sci,2016,1378(1):17-24.

17 Wang X, MartínezMA, Dai M, et al. Permethrin-induced oxidative stress and toxicity and metabolism. A review[J]. Environ Res,2016,149(1):86-104.

18 卢瑾.ALT、AST、ALP 对病毒性肝炎患者病情发生发展的影响研究[J].标记免疫分析与临床,2020,27(1):67-69,95.

19 Farias MS,Patrícia Budni,Ribeiro CM,et al. Antioxidant supplementation attenuates oxidative stress in chronic hepatitis C patients[J]. Gastroenterol Hepatol,2012,35(6):386-394.

20 Bae M,Park YK, Lee JY. Food components with anti-fibrotic activity and implications in prevention of liver disease[J]. J NutrBiochem,2018,55(1):1-11.

(2023-03-06 收稿 2024-12-10 修回)

(上接第 64 页)

表 5 影响 AIS 发生的 Logistic 回归分析

项目	β 值	标准误	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
WBC	1.213	0.958	1.603	0.206	3.363	0.514 ~ 21.988
TG	0.223	0.263	0.720	0.396	1.250	0.747 ~ 2.093
TC	1.447	0.783	3.415	0.065	4.250	0.916 ~ 19.719
LDL-C	0.495	0.378	1.713	0.191	1.640	0.782 ~ 3.440
FGF21	-0.781	0.257	9.232	0.002	0.458	0.277 ~ 0.758
CTRP12	-0.566	0.141	16.093	<0.001	0.568	0.431 ~ 0.749

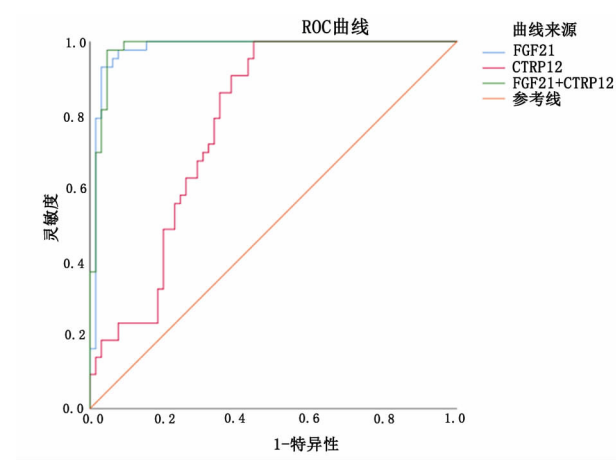


图 1 血清 FGF21、CTRP12 水平对 AIS 预后的预测价值

参考文献

1 王江友,陈涵.左西孟旦联合主动脉球囊反搏可有效改善急性心肌梗死合并心源性休克患者的预后[J].内科急危重症杂志,2024,30(1):81-83.

2 刘彬,孙宜飞,董晓婉,等.急性缺血性脑卒中后焦虑状态对自主神经功能及预后影响研究[J].临床和实验医学杂志,2022,21(17):1880-1884.

3 李晓峰,张锐,李金玲.血清 FGF21、载脂蛋白 E 水平与 2 型糖尿病患者动脉粥样硬化的相关性[J].中国老年学杂志,2021,41(14):2949-2951.

4 王佳美,钱美琪,魏军,等.不同体重指数可通过 HOMA-IR、FGF-21、NT-proBNP 影响新发 T2DM 患者左心室功能[J].内科急危重症杂志,2023,29(3):228-231.

5 汤巍.冠状动脉粥样硬化心脏病患者血清 CTRP1 水平与糖脂代谢、胰岛素抵抗的关系[J].实用医药杂志,2022,3(10):871-874,883.

6 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.

7 唐青蓝,李红梅,张礼林,等.小鼠 FGF21 基因克隆及 his-mFGF21 融合蛋白的诱导表达[J].贵阳医学院学报,2019,44(5):552-556.

8 高嘉梦,孟哲颖,李雁鸣,等.超声介导 FGF21 纳泡保护糖尿病小鼠心功能的研究[J].医学研究杂志,2021,50(6):127-131.

9 韩俊霞,陈婷婷,朱海峰,等.血清 C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白 12 与非酒精性脂肪肝病和 2 型糖尿病的相关性[J].中华糖尿病杂志,2020,12(12):988-992.

10 刘效荣,张旋,徐萌,等.初诊 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化患者血清 CTRP12 表达及其机制研究[J].中国医师杂志,2019,21(7):1048-1050.

11 陈晶晶,方爱英.血清 ANGPTL4、CTRP12 水平与老年 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝病的相关性[J].川北医学院学报,2023,38(7):923-926.

12 龚军辉,朱红涛,花颖,等.急性冠脉综合征患者血清 CTRP12 及心外膜脂肪厚度与冠脉病变严重程度的关系[J].南通大学学报(医学版),2023(5):401-406.

(2023-02-28 收稿 2024-12-03 修回)