

• 论 著 •

脑出血患者血清中 TSP1/2、AQP4 水平与病情及预后的关系

黄智伟, 黄金武

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院莆田医疗区神经内科, 福建莆田 351100)

摘要:目的 分析脑出血患者血清中血小板反应蛋白(TSP)1、TSP2、水通道蛋白(AQP)4 水平与病情及预后的关系。方法 选取 2016 年 1 月至 2020 年 1 月收治的 100 例脑出血患者作为观察组, 100 例体检健康者作为健康对照组, 100 例脑梗死患者作为疾病对照组。检测所有研究对象血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平; 采用 Logistics 回归模型分析 TSP1、TSP2 及 AQP4 水平与患者病情及预后的关系。结果 观察组血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平均明显高于健康对照组和疾病对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 不同严重程度脑出血患者血清中 TSP1、TSP2、AQP4 水平存在明显差异, 其中重度组各项指标水平最高, 轻度组最低, 且差异均有统计学意义($P < 0.05$); 预后质量良好组血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平明显低于预后质量较差组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 脑出血患者血清中 TSP1、TSP2、AQP4 水平均为影响脑出血患者病情严重程度及预后质量的独立影响因素($P < 0.05$)。结论 脑出血患者血清中 TSP1、TSP2、AQP4 水平异常升高, 且各项指标是影响患者病情严重程度及预后质量的独立危险因素。

关键词:脑出血; 血小板反应蛋白 1; 血小板反应蛋白 2; 水通道蛋白 4; 病情; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.21.023

中图法分类号:R544.1; R743.34

文章编号:1673-4130(2020)21-2660-04

文献标识码:A

Relationship between serum TSP1/2, AQP4 levels and condition, prognosis in patients with cerebral hemorrhage

HUANG Zhiwei, HUANG Jinwu

(Department of Neurology, Putian Medical District of the 900th Hospital of the Joint
Service Support Force of PLA, Putian, Fujian 351100, China)

Abstract: **Objective** To analyze the relationship between serum levels of platelet-reactive protein (TSP) 1, TSP2, aquaporin (AQP) 4 and condition, prognosis in patients with cerebral hemorrhage. **Methods** A total of 100 patients with intracerebral hemorrhage treated between January 2016 and January 2020 were selected as the observation group in this study, and 100 healthy people who underwent physical examination were used as the control group, 100 patients with cerebral infarction were served as disease control group. The levels of TSP1, TSP2, and AQP4 in the blood of the patients were measured. Logistic regression model was used to analyze the relationship between the levels of TSP1, TSP2 and AQP4 and the condition and prognosis of patients. **Results** The blood levels of TSP1, TSP2, and AQP4 in the observation group were significantly higher than those in the control group and the disease control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Meanwhile, there were significant differences in the levels of TSP1, TSP2 and AQP4 in the blood of different severity levels, the levels of various indicators in the severe group were the highest, and those in the low group were the lowest, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the group with poor prognosis, the levels of TSP1, TSP2 and AQP4 in the blood of the group with good prognosis were significantly lower, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of TSP1, TSP2 and AQP4 in cerebral hemorrhage blood were independent influencing factors that affected the severity and prognosis of patients with cerebral hemorrhage ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum TSP1, TSP2 and AQP4 levels in patients with cerebral hemorrhage are abnormally elevated, and each index is also an independent risk factor that affects the severity of the patient's condition and quality of prognosis.

Key words: cerebral hemorrhage; platelet-reactive protein 1; platelet-reactive protein 2; aquaporin 4; disease; prognosis

作者简介:黄智伟,男,主治医师,主要从事脑血管病方面的研究。

本文引用格式:黄智伟,黄金武. 脑出血患者血清中 TSP1/2、AQP4 水平与病情及预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(21): 2660-2662.

脑出血是现阶段临床上较为常见的多发病,其临床致残率及病死率均较高,有研究指出,脑出血占全部脑血管疾病的 10%~15%^[1]。一般情况下,脑出血患者会出现脑神经细胞的凋亡和坏死,多是由于小胶质细胞激活、炎症因子及神经介质释放所致^[2]。生理状态下,血小板反应蛋白(TSP)表达量相对比较稳定,TSP 由 5 个同源成员组成,其全身多种组织和细胞中均有广泛表达,并起到复杂生物学功能调控作用。有研究指出,患者出现脑出血后,在病理状态下 TSP 可有效调控基质金属蛋白酶水平而发挥作用,其中 TSP1 及 TSP2 是近年来广泛研究的重要蛋白,其与机体内的氧化应激免疫状态密切相关^[3]。水通道蛋白(AQP)是调节细胞内外环境平衡及影响水分子跨膜转运的重要膜蛋白,AQP4 是 AQP 的重要亚型,星形胶质细胞和室管膜细胞及血管屏障两侧均有表达^[4]。有研究指出,TSP1、TSP2、AQP4 在脑出血的发生和发展过程中扮演着十分重要的角色,且在调节脑组织氧化应激状态及代谢紊乱过程中起重要作用^[5]。脑出血患者血清 TSP1、TSP2 及 AQP4 水平与患者病情的关系少有报道,故本研究选择本院收治的脑出血患者作为研究对象,分析患者血清 TSP1、TSP2 及 AQP4 水平与病情及预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2020 年 1 月本院收治的 100 例符合纳入和排除标准的脑出血患者作为观察组,其中男 54 例,女 46 例;平均年龄(66.38±9.76)岁;合并冠心病 11 例,糖尿病 27 例,血脂异常 31 例;依照美国 NIHSS 评分量表对患者病情进行评估,轻度 31 例,中度 46 例,重度 23 例;预后质量良好 64 例,预后质量较差 36 例。选取同期 100 例体检健康者作为健康对照组,其中男 56 例,女 44 例;平均年龄(65.94±9.58)岁。选取 100 例脑梗死患者作为疾病对照组,其中男 55 例,女 45 例,平均年龄(66.03±10.21)岁。各组性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会审核并批准。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)患者临床症状及检查结果符合脑出血相关诊断标准^[6];(2)出血量少于 30 mL;(3)首次发病且发病 24 h 内入院,经颅脑 CT 或 MRI 明确诊断为脑出血;(4)患者家属对本研究知情同意并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 (1)血液疾病、抗凝药物、肿瘤或动脉瘤致脑出血;(2)既往有脑卒中及脑创伤病史;(3)合并心、肝、肾功能不全,以及感染或肿瘤等疾病;(4)中枢或外周肿瘤患者;(5)妊娠或哺乳期女性;(6)患者法定监护人主动申请退出本研究或失访者。

1.3 方法 所有患者于入院后第 2 天早上 6:00,体检健康者于体检当天空腹采集左前臂肘前静脉血

5 mL,采用 1 500 r/min 离心 15 min,采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象 TSP1、TSP2、AQP4 水平,所有操作均严格按照试剂盒说明书执行,所用试剂盒均购自杭州联科生物科技有限公司。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验;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 t 检验,多组间比较采用方差分析;采用 Logistic 回归模型分析 TSP1、TSP2 及 AQP4 水平与患者病情及预后的关系。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平比较 观察组血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平均高于健康对照组和疾病对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	TSP1	TSP2	AQP4
观察组	100	243.74±14.84* [△]	178.35±21.15* [△]	1.89±0.23* [△]
疾病对照组	100	201.83±15.19*	149.98±19.58*	1.23±0.28*
健康对照组	100	118.29±12.10	102.15±20.31	0.54±0.18
<i>F</i>		5.864	6.034	5.943
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,* $P<0.05$;与疾病对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 不同严重程度脑出血患者血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平比较 不同严重程度脑出血患者血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平存明显差异,其中重度组各项指标水平最高,轻度组最低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同严重程度脑出血患者血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	TSP1	TSP2	AQP4
轻度组	31	219.38±15.49	154.11±20.09	1.67±0.31
中度组	46	241.54±16.03	179.02±21.67	1.88±0.27
重度组	23	280.97±13.84	209.68±22.19	2.21±0.24
<i>F</i>		5.475	5.029	4.798
<i>P</i>		0.006	0.008	0.010

2.3 不同预后质量脑出血患者血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平比较 预后质量良好组患者血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平均明显低于预后质量较差组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 TSP1、TSP2、AQP4 水平与脑出血患者病情严重程度及预后质量的关系 血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平均为影响脑出血患者病情严重程度及预后质量的独立性危险因素($P<0.05$),见表 4、表 5。

表 3 不同预后质量脑出血患者血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)				
组别	<i>n</i>	TSP1	TSP2	AQP4
预后质量良好组	64	237.68±21.29	146.34±30.93	1.34±0.25
预后质量较差组	36	254.51±19.89	235.26±31.22	2.87±0.39
<i>t</i>		6.675	22.839	14.851
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 4 TSP1、TSP2、AQP4 水平与脑出血患者病情严重程度的关系						
指标	β	<i>SE</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
TSP1	0.721	0.282	6.537	0.011	2.056	1.183~3.574
TSP2	0.694	0.272	6.510	0.011	2.002	1.175~3.411
AQP4	0.683	0.228	8.974	0.003	1.980	1.266~3.095

表 5 TSP1、TSP2、AQP4 水平与脑出血患者预后质量的关系						
指标	β	<i>SE</i>	χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
TSP1	0.773	0.302	6.552	0.010	2.166	1.199~3.915
TSP2	0.721	0.198	13.260	<0.001	2.056	1.395~3.032
AQP4	0.704	0.209	11.346	0.001	2.022	1.342~3.045

3 讨 论

脑出血是现阶段临床上较为常见的非外伤性脑实质内血管破裂导致的出血,一般情况下,该病的发生和发展与脑血管的病理改变存在较大关系,如糖尿病、吸烟等^[7]。有学者指出,脑出血患者多是因为情绪激动导致血压骤然升高而突然发病,且脑出血具有较高的致死率和致残率,并且多数患者后期可能出现不同程度的认知、感觉运动、言语、吞咽障碍等多种临床后遗症^[8]。一般情况下,脑出血易发生在冬、春季,患者在脑出血发生前多无明显症状,一部分患者出现剧烈头痛,常合并剧烈呕吐及血压急剧升高,可因出血量多少和出血部位不同出现不同症状^[9]。有效评估脑出血患者病情严重程度及预后质量有十分重要的意义。

TSP 属于体内重要的一组与结构和功能密切相关的调节性基质糖蛋白,可有效激活体内内皮细胞、血小板、胶质细胞及神经元的分泌,且 TSP 与基质金属蛋白酶表达关系密切^[10]。有研究结果显示,TSP1 及 TSP2 可有效抑制体内基质金属蛋白酶的表达,抑制血管生成^[11]。此外,TSP1 及 TSP2 可通过双重调控基质金属蛋白酶活性调节肿瘤进展^[12]。AQP4 是体内重要的水通道蛋白,脑出血的发生和发展与 AQP4 密切相关^[13]。一般情况下,AQP4 是哺乳动物重要的蛋白组成成分,主要位于脑组织,在脑的各个部位均有广泛分布^[14]。有研究指出,脑出血患者其脑组织因多合并缺氧、缺血、渗透压改变等,在脑出血发

病后可激活 AQP4,导致脑神经细胞膜结构发生改变并发生自身磷酸化,增加膜透水性,加重患者病情^[15]。

本研究选择 TSP1、TSP2、AQP4 作为评估脑出血患者病情严重程度及预后质量的主要指标,其结果显示,与疾病对照组和健康对照组比较,观察组血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平均明显升高。对不同病情严重程度及预后质量脑出血患者进行深入分析发现,不同严重程度脑出血患者血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平存在明显差异,其中重度组各项指标水平最高,轻度组最低;预后质量良好组血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平均明显低于预后质量较差组。采用 Logistic 回归模型行相关性分析结果显示,TSP1、TSP2、AQP4 水平是影响脑出血患者病情严重程度及预后质量的独立危险因素。分析认为,TSP1、TSP2 的异常表达导致患者体内出现细胞外基质降解异常,并可有效水解层粘连蛋白、胶原纤维,破坏细胞间连接及细胞外基质,对患者脑部的正常屏障功能造成破坏,加重患者病情。脑出血患者体内多伴随出现异常氧自由基,引起血清钙离子释放及蛋白激酶 C 活性升高,而引起血清 AQP4 水平异常表达增高,而 AQP4 水平表达升高可导致患者病情加重。

4 结 论

综上所述,脑出血患者血清 TSP1、TSP2、AQP4 水平异常升高,且各项指标是影响患者病情严重程度及预后质量的独立性危险因素。

参考文献

[1] LOPEZ-RAMIREZ M A,FONSECA G,ZEINEDDINEH A,et al. Thrombospondin1 (TSP1) replacement prevents cerebral cavernous malformations[J]. J Exp Med, 2017, 214(11):3331-3346.

[2] SAWADA M, TSUJIMOTO M, KOYAMA K, et al. X-ray observations of the sagittarius D H II region toward the galactic center with suzaku[J]. Publ Astron Soc Japan, 2018, 61(1):209-218.

[3] 张羽凡,胡若若,张冬子,等. 急性自发性脑出血患者基质金属蛋白酶-9 检测及临床意义[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(6):730-732.

[4] MUNYE M M, DIAZ-FONT A, OCAKA L, et al. COLEC10 is mutated in 3MC patients and regulates early craniofacial development[J]. PLoS Genet, 2017, 13(3):e1006679.

[5] GUETTE P, LAUNEY Y, ARNOUAT M, et al. Prognostic value of high-sensitivity troponin T in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study[J]. Brain Inj, 2019, 33(4):1-7.

[6] 赵建国,高长玉,项宝玉,等. 脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准(试行)[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(10):948-949.

[7] ZENG L L, TANG G H, WANG J, et al. Safety and efficacy of herbal medicine for acute intracerebral(下转第 2667 页)

CEACAM1 和 MEG3 可能会增加患者心血管不良事件的发生率,对患者预后不利。

4 结 论

综上所述,CEACAM1 与 MEG3 均在急性心肌梗死患者外周血中呈高表达,且二者表达水平越高,心肌损伤程度可能越重,持续高表达的 CEACAM1 与 MEG3 会增加治疗后心血管不良事件的发生率,同时减慢患者心肌收缩力的恢复速度。CEACAM1 与 MEG3 可能作为急性心肌梗死患者病情评估、治疗及预后的新标志物,但本研究未对两种分子在急性心肌梗死中的作用机制进行详细探究,后续还需通过增加样本量进一步研究。

参考文献

[1] 马文卓,赵正杭.长链非编码 RNA 在心血管疾病的研究进展[J].心血管病学进展,2017,38(1):74-78.

[2] 胥光热,林静,贾贵清,等.长链非编码 RNA MEG3 对内质网应激诱导的结肠癌细胞凋亡及人结肠癌裸鼠移植瘤模型生长的影响[J].西安交通大学学报(医学版),2020,41(1):39-46.

[3] 张在勇,李新忠,伍巍兰,等.癌胚抗原相关黏附分子 1 对 CVB3 感染后 CAR 表达及心肌损伤的影响[J].中国动脉硬化杂志,2019,27(7):579-586.

[4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,《中国循环杂志》编辑委员会.急性心肌梗死诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2001,29(12):710-725.

[5] MATHEN P G,GHOSH G C,THOMSON V S. Peculiar mechanical complication of myocardial infarction [J].

Heart Asia,2019,11(1):e011156.

[6] 何奔,韩雅玲.中国 ST 段抬高型心肌梗死救治现状及应对策[J].中华心血管病杂志,2019,47(2):82-84.

[7] 宋长广,邢学新,陈洪山,等.心肌损伤标志物联合检测在急性心肌梗死早期诊断中的价值[J/CD].中华诊断学电子杂志,2019,7(1):26-30.

[8] VAUSORT M,WAGNER D R,DEVAUX Y. Long non-coding RNAs in patients with acute myocardial infarction [J]. Circ Res,2014,115(7):668-677.

[9] WEI G H,WANG X. LncRNA MEG3 inhibit proliferation and metastasis of gastric cancer via p53 signaling pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2017,21(17):3850-3856.

[10] ZHOU X Y,YUAN P,LIU Q, et al. LncRNA MEG3 regulates imatinib resistance in Chronic Myeloid Leukemia via Suppressing MicroRNA-21 [J]. Biomol Ther, 2017,25(5):490-496.

[11] MAO C S,YIN H, NING H B, et al. Levels of HBx, VEGF, and CEACAM1 in HBV-related hepatocellular carcinoma and their correlation with cancer prognosis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2017,21(17):3827-3833.

[12] 向培,陈艳,潘棋,等.胃癌细胞中 CEACAM1 和 MMP-2 的表达及意义[J].药物生物技术,2018,25(1):31-33.

[13] WANG Y, CHEN Y M, YAN Y, et al. Loss of CEACAM1, a tumor-associated factor, attenuates post-infarction cardiac remodeling by inhibiting apoptosis [J]. Sci Rep,2016,6(1):21972.

(收稿日期:2020-02-16 修回日期:2020-06-10)

(上接第 2662 页)

hemorrhage (CRRICH): a multicentre randomised controlled trial[J]. BMJ Open,2019,9(5):e024932.

[8] SHELAK S,SANKPAL U T,BOWMAN W P, et al. Abstract 696: inhibition of ewing sarcoma cell growth by targeting Sp1 and survivin with the small molecule clotam [J]. Cancer Res,2017,77(13):696-699.

[9] SONG Y,LIU T J,WANG Y, et al. Mutation of the Sp1 binding site in the 5' flanking region of SRY causes sex reversal in rabbits[J]. Oncotarget, 2017, 8(24):38176-38183.

[10] 孙逸君,刘文雪.1 型血小板反应蛋白 7A 域在膜性肾病中的研究进展[J].国际泌尿系统杂志,2018,38(2):319-322.

[11] LIU G,LI Q,LIU W D, et al. MicroRNA-34a promotes cell cycle arrest and apoptosis and suppresses cell adhesion by targeting DUSP1 in osteosarcoma [J]. Am J

Transl Res,2017,9(12):5388-5399.

[12] CAI J,WANG D,BAI Z G, et al. The long noncoding RNA XIAP-AS1 promotes XIAP transcription by XIAP-AS1 interacting with Sp1 in gastric cancer cells [J]. PLoS One,2017,12(8):e0182433.

[13] ZHANG Y S,YU X,LIN D D, et al. Propiece IL-1 α facilitates the growth of acute T-lymphocytic leukemia cells through the activation of NF- κ B and SP1[J]. Oncotarget, 2017,8(9):15677-15688.

[14] 王欣宇,李兰珺,孙玉莹,等.水通道蛋白 4 在脑出血中的作用[J].国际脑血管病杂志,2017,25(9):839-843.

[15] AHMED A S,LI J,ABDUL A M, et al. Compromised neurotrophic and angiogenic regenerative capability during tendon healing in a rat model of type- II diabetes[J]. PLoS One,2017,12(1):e0170748.

(收稿日期:2020-03-09 修回日期:2020-06-26)