

• 论 著 •

FGF、IGF1R、CD147 在急性脑梗死患者中的表达 及其与颈动脉狭窄程度的相关性*

吕志坤¹, 魏萌萌¹, 李国珍¹, 张晓红², 卢波¹, 沈丹平³, 贾磊华¹, 王沙沙¹

河北省保定市第二中心医院: 1. 神经内二科; 2. 神经内一科; 3. CT 室, 河北保定 072750

摘要:目的 探讨成纤维细胞生长因子(FGF)、胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1R)、CD147 在急性脑梗死(ACI)患者中的表达及其与颈动脉狭窄程度的相关性。方法 选取 2019 年 1 月至 2021 年 5 月该院收治的 150 例 ACI 患者为 ACI 组, 根据颈动脉狭窄程度分为轻度狭窄组(24 例)、中度狭窄组(48 例)、重度狭窄组(56 例)、完全闭塞组(22 例), 另选取同期 65 例体检健康者为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 FGF、IGF1R、CD147 水平, 分析 ACI 患者血清 FGF、IGF1R、CD147 水平与颈动脉狭窄程度的相关性。结果 与对照组比较, ACI 组血清 FGF、CD147 水平升高($P<0.05$), IGF1R 水平降低($P<0.05$)。轻度狭窄组、中度狭窄组、重度狭窄组、完全闭塞组血清 FGF、CD147 水平依次升高($P<0.05$), IGF1R 水平依次降低($P<0.05$)。Spearman 相关性分析显示, ACI 患者血清 FGF、CD147 水平与颈动脉狭窄程度呈正相关($r=0.526, 0.557, P<0.05$), IGF1R 水平与颈动脉狭窄程度呈负相关($r=-0.603, P<0.05$)。结论 ACI 患者血清 FGF、CD147 水平升高, IGF1R 水平降低, 与颈动脉狭窄程度密切相关, 检测血清 FGF、IGF1R、CD147 水平有利于制订个性化治疗方案。

关键词:急性脑梗死; 颈动脉狭窄; 成纤维细胞生长因子; 胰岛素样生长因子 1 受体; CD147

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.19.008

中图法分类号:R743.3

文章编号:1673-4130(2022)19-2342-04

文献标志码:A

Expression of FGF, IGF1R and CD147 in patients with acute cerebral infarction and their correlation with the degree of carotid artery stenosis*

LYU Zhikun¹, WEI Mengmeng¹, LI Guozhen¹, ZHANG Xiaohong², LU Bo¹,
SHEN Danping³, JIA Leihua¹, WANG Shasha¹

1. the Second Department of Neurology; 2. the First Department of Neurology; 3. CT Room,
the Second Central Hospital of Baoding, Baoding, Hebei 072750, China

Abstract: Objective To investigate the expression of fibroblast growth factor(FGF), insulin-like growth factor 1 receptor(IGF1R) and CD147 in patients with acute cerebral infarction(ACI) and their correlation with the degree of carotid artery stenosis. **Methods** A total of 150 ACI patients admitted to the hospital from January 2019 to May 2021 were selected as the ACI group. According to the degree of carotid artery stenosis, they were divided into mild stenosis group(24 cases), moderate stenosis group(48 cases), severe stenosis group(56 cases), and complete occlusion group(22 cases). Another 65 healthy people were selected as the control group. Serum levels of FGF, IGF1R and CD147 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay, and the correlation between serum levels of FGF, IGF1R and CD147 and the degree of carotid artery stenosis in ACI patients was analyzed. **Results** Compared with the control group, serum levels of FGF and CD147 in ACI group were increased and IGF1R level was decreased($P<0.05$). The serum levels of FGF and CD147 in mild stenosis group, moderate stenosis group, severe stenosis group and complete occlusion group were successively increased($P<0.05$), and the levels of IGF1R were successively decreased($P<0.05$). Spearman correlation analysis showed that the levels of serum FGF and CD147 were positively correlated with the degree of carotid artery stenosis in ACI patients($r=0.526, 0.557, P<0.05$), and the level of IGF1R was negatively correlated with the degree of carotid artery stenosis($r=-0.603, P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of FGF and CD147 are increased and IGF1R is decreased in patients with ACI, which are closely related to the degree of carotid artery stenosis. The detection of serum levels of FGF, IGF1R and CD147 is beneficial for the development of personalized treatment.

* 基金项目: 河北省科技计划项目(17277711D); 保定市科技局课题立项(2141ZF025)。

作者简介: 吕志坤, 女, 副主任医师, 主要从事脑血管疾病、帕金森病方面的研究。

Key words: acute cerebral infarction; carotid artery stenosis; fibroblast growth factor; insulin-like growth factor 1 receptor; CD147

急性脑梗死(ACI)是指脑部血液循环障碍引起局限性脑组织缺血性坏死或软化,进而出现一系列相应神经功能缺失的症状、体征、影像学特征^[1]。颈动脉狭窄为全身性动脉粥样硬化(AS)在颈动脉的表现,且颈动脉位置表浅,易于进行影像学检查,因此颈动脉狭窄成为 ACI 风险预测和病情严重程度、预后评价的指标^[2-3]。探索颈动脉狭窄相关生物因子对 ACI 患者的治疗指导和预后改善具有重要意义。AS 是多因素参与的复杂过程,炎症反应贯穿了 AS 始终,其可通过血管内皮细胞(VEC)功能障碍,刺激血管平滑肌细胞(VSMC)向合成表型转化来参与 AS^[4-5]。成纤维细胞生长因子(FGF)是一种促进成纤维细胞生长的活性物质,能通过促进 VSMC 由收缩表型转化为合成表型,参与 AS 的形成和发展^[6]。胰岛素样生长因子 1 受体(IGF1R)为胰岛素样生长因子 1(IGF1)激活的跨膜受体,既往研究指出,IGF1 能通过抑制炎症和巨噬细胞浸润发挥抗 AS 作用^[7]。IGF1R 有介导 IGF1 的功能,但关于 IGF1R 与 AS 的关系却鲜有报道。CD147 为一种跨膜糖蛋白,可介导炎症细胞浸润和损伤血管内皮,促进 AS 形成^[8]。本研究旨在分析 ACI 患者血清 FGF、IGF1R、CD147 水平变化,探究三者与 ACI 患者颈动脉狭窄程度的关系,以期对 ACI 的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 1 月至 2021 年 5 月本院收治的 150 例 ACI 患者为 ACI 组,其中男 93 例,女 57 例;年龄 48~87 岁,平均(63.85±5.69)岁;体质质量指数(BMI)19~28 kg/m²,平均(24.61±2.71) kg/m²。纳入标准:(1)ACI 经头颅 CT/MRI 确诊,符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[9]中的诊断标准;(2)入院 3 d 内接受颈动脉血管造影检查;(3)AS 型脑梗死;(4)临床资料完整。排除标准:(1)颅内感染、脑出血;(2)恶性肿瘤;(3)颈部开放性、闭合性损伤;(4)合并心、肝、肾功能损害;(5)合并血液系统疾病;(6)合并自身免疫性疾病;(7)心源性等其他类型脑梗死;(8)造影剂过敏。另选取同期 65 例体检健康者为对照组,颈动脉血管造影无颈动脉狭窄,其中男 40 例,女 25 例;年龄 37~84 岁,平均(63.33±5.57)岁;BMI 为 19~28 kg/m²,平均(24.15±2.75) kg/m²。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准。所有研究对象及家属均对本研究知情并签署同意书。

1.2 方法

1.2.1 颈动脉血管造影 采用飞利浦 UNIQ FD20 UNIQ FD20 数字血管造影机行颈动脉血管造影,指导患者取平卧位,充分暴露双侧腹股沟区,2%利多卡因局部麻醉,Seldinger 法穿刺股动脉,注射含碘造影

剂,采集颈内动脉造影图像,参考《颈动脉狭窄诊治指南》^[10]以北美症状性颈动脉内膜切除试验(NASCET)评价颈内动脉狭窄程度,狭窄程度计算公式=(1-颈内动脉最窄处宽度/颈动脉膨大部远处正常管腔内径)×100%。若颈内动脉分叉后全程狭窄,则与对侧颈动脉正常管腔内径作比较。根据 NASCET 狭窄程度将 ACI 患者分为 4 组:轻度狭窄组($n=24, <30\%$)、中度狭窄组($n=48, 30\% \sim 69\%$)、重度狭窄组($n=56, >69\% \sim 99\%$)、完全闭塞组($n=22, >99\%$)。

1.2.2 血清 FGF、IGF1R、CD147 水平检测 采集 ACI 组入院时和对照组体检时静脉血 6 mL,以 3 000 r/min 离心 15 min,离心半径 8 cm,取上清液,采用酶联免疫吸附试验检测血清 FGF、IGF1R、CD147 水平,试剂盒均购自武汉菲恩生物科技有限公司,所有操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料经 Shapiro-Wilk 检验,符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD- t 检验,偏态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;相关性分析采用 Spearman 相关。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ACI 组与对照组血清 FGF、IGF1R、CD147 水平比较 ACI 组血清 FGF、CD147 水平高于对照组,IGF1R 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 ACI 组与对照组血清 FGF、IGF1R、CD147 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FGF(ng/L)	IGF1R(ng/mL)	CD147(ng/L)
ACI 组	150	121.09±20.59	1.46±0.39	134.81±20.50
对照组	65	67.19±15.48	2.76±0.58	82.12±18.43
<i>t</i>		21.117	-16.562	18.593
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 不同颈动脉狭窄程度 ACI 患者血清 FGF、IGF1R、CD147 水平比较 轻度狭窄组、中度狭窄组、重度狭窄组、完全闭塞组血清 FGF、CD147 水平依次升高,IGF1R 水平依次降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 ACI 患者血清 FGF、IGF1R、CD147 水平与颈动脉狭窄程度的相关性 150 例 ACI 患者颈动脉狭窄度为[70.02(35.89,93.47)]%,Spearman 相关性分析显示,ACI 患者血清 FGF、CD147 水平与颈动脉狭窄程度呈正相关($r=0.526、0.557, P<0.05$),IGF1R

水平与颈动脉狭窄程度呈负相关($r = -0.603, P < 0.05$)。

表 2 不同颈动脉狭窄程度 ACI 患者血清 FGF、IGF1R、CD147 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	FGF(ng/L)	IGF1R(ng/mL)	CD147(ng/L)
轻度狭窄组	24	90.61±9.69	2.05±0.15	102.53±8.97
中度狭窄组	48	110.53±4.96 ^a	1.65±0.11 ^a	125.71±6.74 ^a
重度狭窄组	56	130.30±5.99 ^{ab}	1.28±0.11 ^{ab}	144.38±6.52 ^{ab}
完全闭塞组	22	153.93±9.17 ^{abc}	0.84±0.19 ^{abc}	165.53±8.29 ^{abc}
<i>F</i>		387.048	383.341	343.826
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度狭窄组比较,^a $P < 0.05$;与中度狭窄组比较,^b $P < 0.05$;与重度狭窄组比较,^c $P < 0.05$ 。

3 讨 论

脑卒中是我国常见的急性脑血管疾病,年发病率为 246.8/100 000,病死率为 149.49/100 000,ACI 是脑卒中最常见的类型,占全部脑卒中的 69.6%~70.8%,是我国人口死亡的首要病因^[11]。颈动脉狭窄是 ACI 发生、发展的重要危险因素,AS 斑块累及颈动脉可导致颈动脉管壁增厚变硬、狭窄甚至闭塞,进而引起相应器官供血区的血运障碍,了解颈动脉狭窄病因机制有助于制订 ACI 一级预防、二级预防和治疗策略。AS 是颈动脉狭窄的主要原因,目前研究认为,炎症反应在 AS 中发挥重要作用,斑块形成前炎症反应能通过损害 VEC 功能、刺激 VSMC 向合成表型转化、白细胞和中性粒细胞迁移、黏附等形成粥样斑块,引起血管狭窄,斑块形成后炎症反应又能通过增加多种基质成分合成,降解斑块纤维帽,使斑块易于破裂形成血栓^[4-5]。

VSMC 是一种分化型细胞,当受到生物、机械损伤后可由收缩表型转化为合成表型,合成表型 VSMC 具有较强的分泌能力,能分泌基质金属蛋白酶(MMP)、钙蛋白酶-1、单核细胞趋化蛋白-1 等多种促炎因子,损伤血管内皮,参与 AS 的形成和发展^[12]。FGF 是一种多肽性成纤维细胞丝裂原,能结合细胞膜特异性受体调节细胞增殖、迁移、分化、血管生成、存活等行为,既往研究多报道 FGF 家族 FGF21^[13]、FGF23^[14]等成员与 AS 的关系,但关于 FGF 与 AS 的关系却鲜有报道。近期一项研究显示,在人类 AS 标本的 VSMC 中发现 FGF 呈高表达,能诱导收缩型 VSMC 向合成型转化,并增加 C-C 基序趋化因子配体 2 和 C-X-C 基序趋化因子 9、10、11 等促炎因子表达^[6],提示 FGF 可能直接通过促进 VSMC 表型转化参与 AS 的发生、发展。本研究结果显示,与对照组比较,ACI 组血清 FGF 水平升高,且轻度狭窄组、中度狭窄组、重度狭窄组、完全闭塞组血清 FGF 水平依次升高,与颈动脉狭窄程度呈正相关,说明 FGF 参与颈动脉狭窄的发生、发展,分析原因可能是 FGF 能促进 VSMC 由收缩表型转化为合成表型,分化大量促炎因

子,促进 AS 形成和发展,导致颈动脉狭窄,其机制可能与 FGF/转化生长因子 β 信号串扰有关。转化生长因子 β 是炎症和 VSMC 表型转化的关键调节因子^[15]。CHEN 等^[16]研究发现,抑制 FGF 信号能增强转化生长因子 β 活性,减少 VSMC 增殖,使 VSMC 转化为收缩表型,并减少 AS 斑块数量,而增强 FGF 信号能通过抑制转化生长因子 β 活性发挥相反作用。

VEC 功能障碍是 AS 发生的始动因素,炎症、氧化应激等各种 AS 危险因素均可损害 VEC 功能,如舒张与收缩功能受损、活性氧与活性氮过量生成、炎症与免疫反应激活、凝血与纤溶系统失衡等,促进 AS 形成和发展^[17]。IGF1 是一种单链多肽类生长因子,具备调节胰岛素样代谢和细胞增殖、分化、周期进程、凋亡等作用,其在细胞中的表现和信号传导受 IGF1R 调控,当 IGF1R 基因异常时可引起 IGF1 表达减少和信号传导受损。有研究表明,胰岛素抵抗能抑制内皮型一氧化氮(NO)合酶激活,减少 NO 合成,导致内皮功能障碍,是 AS 发生的一个重要原因^[18]。而基于 IGF1 对胰岛素样代谢的重要调节作用,多项研究也报道了 IGF1 与 AS 的关系;SHANG 等^[7]研究报道,小鼠皮下注射天然 IGF1 蛋白溶液能减轻炎症反应和 VEC 损伤以抑制 AS 进展;刘震等^[19]研究报道,老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者血清 IGF1 表达降低,与颈动脉内膜中层厚度呈负相关。但作为 IGF1 的调控基因,关于 IGF1R 与 AS 的关系尚不明确。本研究结果显示,与对照组比较,ACI 组血清 IGF1R 水平降低,且轻度狭窄组、中度狭窄组、重度狭窄组、完全闭塞组血清 IGF1R 水平依次降低,与颈动脉狭窄程度呈负相关,说明 IGF1R 参与颈动脉狭窄的发生、发展,其机制可能与 IGF1R 作为 IGF1 的调控基因,而 IGF1 能在 AS 中发挥保护作用有关。近期一项动物实验也显示,IGF1R 缺陷会减弱 IGF1 信号传导,导致 VEC 功能障碍,反之上调 IGF1R 能增强 IGF1 信号传导,改善 VEC 功能,抑制 AS 进展^[20]。

CD147 是一种跨膜糖蛋白,广泛表达于内皮细胞、单核细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等多种细胞表面,被认为是细胞外 MMP 的有效抑制剂,能诱导各种 MMP 合成,MMP 参与细胞外基质降解,影响 VEC 增殖、分化,导致 VEC 功能障碍,促进 AS 发生和发展^[21]。同时,CD147 还能结合其受体亲环素 A 发挥趋化作用,促进炎症反应的同时诱导更多单核细胞聚集于斑块,促进 AS 发展^[22]。近年有研究报道,血清 CD147 水平随着短暂性脑缺血发作患者脑梗死风险增加而增加,与短暂性脑缺血发作早期临床转归相关^[23]。血清 CD147 水平与颈动脉粥样硬化患者斑块稳定性相关^[24]。但关于 CD147 与脑梗死患者颈动脉狭窄的关系却少见报道。本研究结果显示,与对照组比较,ACI 组血清 CD147 水平升高,且轻度狭窄组、中度狭窄组、重度狭窄组、完全闭塞组血清 CD147 水平依次升高,与颈动脉狭窄程度呈正相关,说明 CD147

参与颈动脉狭窄的发生、发展,分析与 CD147 参与炎症反应和 VEC 功能障碍,促进 AS 进展,导致颈动脉狭窄有关。

综上所述,ACI 患者血清 FGF、CD147 水平升高,IGF1R 水平降低,与颈动脉狭窄程度密切相关,检测血清 FGF、IGF1R、CD147 水平有利于制订个性化治疗方案。但本研究样本量较小,样本地域特征明显,还存在诸多不足,未来还需要进行多中心、大样本研究以进一步证实。

参考文献

- [1] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等.缺血性卒中基层诊疗指南(2021 年)[J].中华全科医师杂志,2021,20(9):927-946.
- [2] HURFORD R, WOLTERS F J, LI L, et al. Prevalence, predictors, and prognosis of symptomatic intracranial stenosis in patients with transient ischaemic attack or minor stroke: a population-based cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(5): 413-421.
- [3] 皮年华,程力,陈驰,等.颈动脉彩超联合头颅 MRI 在脑梗死病情评估中的价值研究[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2020,18(11):20-22.
- [4] WOLF M P, HUNZIKER P. Atherosclerosis: insights into vascular pathobiology and outlook to novel treatments [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2020, 13(5): 744-757.
- [5] AHERRAHROU R, GUO L, NAGRAJ V P, et al. Genetic regulation of atherosclerosis-relevant phenotypes in human vascular smooth muscle cells[J]. *Circ Res*, 2020, 127(12): 1552-1565.
- [6] QI M, XIN S. FGF signaling contributes to atherosclerosis by enhancing the inflammatory response in vascular smooth muscle cells[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 162-170.
- [7] SHANG Y, MA C, ZHANG J, et al. Bifunctional supra-molecular nanofiber inhibits atherosclerosis by enhancing plaque stability and anti-inflammation in ApoE^{-/-} mice [J]. *Theranostics*, 2020, 10(22): 10231-10244.
- [8] 宗泉,范毅,陶蓉. CD147 与心血管疾病相关研究进展[J].中华心力衰竭和心肌病杂志(中英文),2019,3(2): 118-121.
- [9] 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.
- [10] 中华医学会外科学分会血管外科学组.颈动脉狭窄诊治指南[J].中华血管外科杂志,2017,2(2):78-84.
- [11] WANG Y J, LI Z X, GU H Q, et al. China stroke statistics 2019: a report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Pre-

vention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 211-239.

- [12] 程大艳,吴美平.血管平滑肌细胞表型对动脉硬化类疾病的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(13):1474-1478.
- [13] ZENG Z, ZHENG Q, CHEN J, et al. FGF21 mitigates atherosclerosis via inhibition of NLRP3 inflammasome-mediated vascular endothelial cells pyroptosis [J]. *Exp Cell Res*, 2020, 393(2): 112108.
- [14] CHANG Y, KIM J, WOO H G, et al. Plasma fibroblast growth factor 23 concentration is associated with intracranial cerebral atherosclerosis in acute ischemic stroke patients[J]. *J Clin Neurol*, 2020, 16(1): 29-36.
- [15] 王旭辉,王鹏辉,潘艺青,等. TGF- β 2 调控血管平滑肌细胞表型转化在静脉血栓管壁重塑中的作用及其机制[J].解放军医学杂志,2020,45(8):791-797.
- [16] CHEN P Y, QIN L, LI G, et al. Smooth muscle FGF/ TGF β cross talk regulates atherosclerosis progression [J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(7): 712-728.
- [17] 田晶,蔡欣池,任晶,等.内皮细胞功能障碍参与动脉粥样硬化发病的研究进展[J].生理科学进展,2021,52(5): 357-361.
- [18] OWUSU J, BARRETT E. Early microvascular dysfunction: is the vasa vasorum a "missing link" in insulin resistance and atherosclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7574.
- [19] 刘震,徐小红.老年 2 型糖尿病合并脑梗死患者血清 miR-126、IGF-1 表达水平与颈动脉内膜中层厚度的相关性[J].热带医学杂志,2020,20(11):1505-1509.
- [20] HIGASHI Y, SUKHANOV S, SHAI S Y, et al. Endothelial deficiency of insulin-like growth factor-1 receptor reduces endothelial barrier function and promotes atherosclerosis in ApoE-deficient mice [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020, 319(4): H730-H743.
- [21] VON UNGERN-STERNBERG S N I, ZERNECKE A, SEIZER P. Extracellular matrix metalloproteinase inducer EMMPRIN(CD147) in cardiovascular disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 507.
- [22] 刘璐,张文彦,李世英.亲环素 A 和白细胞分化抗原 147 与动脉粥样硬化及缺血性心脑血管病的研究进展[J].心脑血管病防治,2021,21(5):488-491.
- [23] 屈战利,王运峰,杨旭,等.血清可溶性 CD40L 和 CD147 水平与短暂性脑缺血发作早期临床转归的相关性研究[J].标记免疫分析与临床,2021,28(7):1202-1205.
- [24] 黄珊珊,罗舒榆,李振洲.颈动脉斑块稳定性超声评估与血 CD147 水平的相关性研究[J].现代医用影像学,2020,29(10):1932-1934.