

· 论 著 ·

血管生成素样蛋白 2、3、8 与急性缺血性脑卒中患者 颈动脉粥样硬化及预后的关系*

袁静文, 彭 晓, 刘 琳, 唐思治, 贺 燕[△]
株洲市中心医院神经内科, 湖南株洲 412000

摘要:目的 探讨血清血管生成素样蛋白(ANGPTL)2、3、8 与急性缺血性脑卒中(AIS)患者颈动脉粥样硬化和预后的关系。方法 选取 2020 年 3 月至 2021 年 3 月株洲市中心医院收治的 157 例 AIS 患者(AIS 组), 另选取该院 50 例颈动脉粥样硬化(CAS)患者(CAS 组)和 50 例体检健康者(对照组), 比较 3 组血清 AN-GPTL2、3、8 水平。根据 AIS 患者颈动脉内膜中层厚度(IMT)将其分为 IMT 增厚组、斑块形成组、动脉狭窄组, 比较 3 个亚组血清 ANGPTL2、3、8 水平。AIS 患者均接受静脉溶栓治疗, 随访 3 个月根据不同预后分为预后良好组和预后不良组, 比较短期不同预后患者的基线资料及血清 ANGPTL2、3、8 水平。采用多因素 Logistic 回归模型分析 AIS 短期预后不良的影响因素, 并绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ANGPTL2、3、8 单独及联合检测对 AIS 短期预后不良的预测价值。结果 AIS 组血清 ANGPTL2、3、8 水平均高于对照组和 CAS 组, 且 CAS 组高于对照组($P < 0.05$)。AIS 患者中 IMT 增厚 24 例(15.29%)、斑块形成 96 例(61.15%)、动脉狭窄 37 例(23.57%)。动脉狭窄组血清 ANGPTL2、3、8 水平高于斑块形成组和 IMT 增厚组, 且斑块形成组高于 IMT 增厚组($P < 0.05$)。随访 3 个月, AIS 患者短期预后不良发生率为 39.49%, 预后不良组年龄、脑梗死体积、入院美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、总胆固醇(TC)、空腹血糖(FPG)、血肌酐(Scr)、ANGPTL2、3、8 水平及合并糖尿病患者占比均高于预后良好组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 入院时 NIHSS 评分高, FPG 高水平, 脑梗死体积大, ANGPTL2、3、8 高水平均是导致 AIS 短期预后不良的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示, 血清 ANGPTL2、3、8 及三者联合预测 AIS 短期预后不良的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.766(95%CI: 0.692~0.830)、0.786(95%CI: 0.714~0.848)、0.788(95%CI: 0.715~0.849)、0.949(95%CI: 0.902~0.978), 三者联合预测效能高于单项检测($Z = 5.194, 4.220, 4.158, P < 0.05$)。结论 AIS 患者血清 ANGPTL2、3、8 水平升高, 与颈动脉粥样硬化程度密切相关, 且 ANGPTL2、3、8 高水平是影响出院后短期不良预后的独立危险因素, 检测血清 ANGPTL2、3、8 水平有助于辅助预测 AIS 患者短期预后转归。

关键词:急性缺血性脑卒中; 颈动脉粥样硬化; 血管生成素样蛋白; 预后; 预测价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.16.017 **中图法分类号:**R743.3

文章编号:1673-4130(2023)16-2000-07 **文献标志码:**A

Relationship of angiotensin-like proteins 2, 3 and 8 with carotid atherosclerosis and prognosis in patients with acute ischemic stroke*

YUAN Jingwen, PENG Xiao, LIU Lin, TANG Sizhi, HE Yan[△]

Department of Internal Medicine-Neurology, Zhuzhou Central Hospital,
Zhuzhou, Hunan 412000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship of serum angiotensin-like proteins (ANGPTL) 2, 3 and 8 with carotid atherosclerosis and prognosis in patients with acute ischemic stroke(AIS). **Methods** A total of 157 patients with AIS (AIS group) who were admitted to the hospital from March 2020 to March 2021 were selected, 50 patients with carotid atherosclerosis (CAS group) and 50 health examinees (control group) from the hospital were selected, and the serum ANGPTL2, 3 and 8 levels in the three groups were compared. The patients with AIS were divided into intima-media thickness (IMT) thickening group, plaque formation group and artery stenosis group according to carotid IMT. The serum ANGPTL2, 3 and 8 levels in the three groups were compared. All patients with AIS received intravenous thrombolysis therapy, and they were divided into good prognosis group and poor prognosis group according to different prognosis during 3-month fol-

* 基金项目:湖南省卫生健康委科研立项课题(20201527)。

作者简介:袁静文,女,主治医师,主要从事脑卒中诊治方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:493902351@qq.com。

low-up. Baseline data and the serum ANGPTL2, 3, and 8 levels in patients with different short-term prognosis were compared. Multivariate Logistic regression model was used to analyze the influencing factors of short-term poor prognosis of AIS, and receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum ANGPTL2, 3, 8 alone and combined for short-term poor prognosis of AIS. **Results** Serum ANGPTL2, 3 and 8 levels in AIS group were higher than those in control group and CAS group, and those in CAS group was higher than those in control group ($P < 0.05$). There were 24 cases (15.29%) of patients with AIS with IMT thickening, 96 cases (61.15%) of plaque formation, and 37 cases (23.57%) of artery stenosis. The serum ANGPTL2, 3 and 8 levels in the artery stenosis group were higher than those in the plaque formation group and IMT thickening group, and those in the plaque formation group was higher than those in the IMT thickening group ($P < 0.05$). After 3 months of follow-up, the incidence of short-term poor prognosis in patients with AIS was 39.49%. Age, cerebral infarction volume, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score on admission, low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), total cholesterol (TC), fasting plasma glucose (FPG), serum creatinine (Scr), ANGPTL2, 3, 8 levels and the proportion of patients with diabetes in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that high NIHSS score on admission, high FPG level, large cerebral infarction volume and high ANGPTL2, 3 and 8 levels were all risk factors for short-term poor prognosis of AIS ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that, the area under ROC curve (AUC) of serum ANGPTL2, 3, 8 and their combination in predicting short-term poor prognosis of AIS were 0.766 (95%CI: 0.692–0.830), 0.786 (95%CI: 0.714–0.848), 0.788 (95%CI: 0.715–0.849) and 0.949 (95%CI: 0.902–0.978), respectively, the combined prediction efficiency of three serum indexes was higher than that of single detection ($Z = 5.194, 4.220, 4.158, P < 0.05$). **Conclusion** The serum ANGPTL2, 3 and 8 levels in patients with AIS are increased, which are closely related to the degree of carotid atherosclerosis and the serum ANGPTL2, 3 and 8 levels are independent risk factors for short-term poor prognosis after discharge. The detection of serum ANGPTL2, 3 and 8 could assist in predicting the short-term prognosis of patients with AIS.

Key words: acute ischemic stroke; carotid atherosclerosis; angiopoietin-like protein; prognosis; predictive value

急性缺血性脑卒中(AIS)在脑血管意外疾病中发病率较高,占卒中总数的60%~70%,是世界范围内发病率和致残率较高的疾病之一,因此,对AIS的防治面临着巨大挑战^[1]。研究显示,颈动脉粥样硬化(CAS)是AIS的病理基础,约1/3 AIS的发生与CAS斑块破裂有关^[2]。另有研究证实,血脂代谢紊乱是导致AIS的独立危险因素^[3]。CAS及血脂紊乱均与AIS发生有关,因此采用血清标志物评估血管的粥样硬化风险有助于AIS的临床防治。血管生成素样蛋白(ANGPTL)是一类具有血管生成素(Ang)相似结构的分泌型糖蛋白,在糖脂代谢紊乱、慢性炎症及CAS生成中起重要调控作用^[4]。临床研究显示^[5],超重及肥胖男性完成12周饮食调整计划后,血清ANGPTL2水平及动脉僵硬度指标均明显下调,且二者呈正相关。另有研究显示^[6],在调整年龄、血脂参数等传统风险因素及降脂药治疗后,ANGPTL3仍是冠状动脉硬化性心脏病(CHD)的独立预测因子。此外也有研究提示^[7],冠状动脉疾病患者外周血中ANGPTL8水平升高,且与其体重指数(BMI)、血脂及内皮功能障碍指标有关。上述研究均说明ANGPTL2、3、8与机体脂质代谢及CAS形成密切相关,推测三者可能参与AIS的发生和发展。鉴于此,本研究分析

ANGPTL2、3、8在AIS患者及不同程度CAS患者中的表达水平,并探讨三者与AIS短期预后的关系,为AIS的早期防治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年3月至2021年3月株洲市中心医院收治的157例AIS患者(AIS组),另选取同期50例非AIS,且超声检测证实颈动脉狭窄或有斑块形成的CAS患者(CAS组),纳入标准:(1)AIS组患者符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[8]中AIS的诊断标准:①急性起病;②局灶性神经功能缺损(单侧肢体麻木、面部麻木或口眼歪斜、语言或意识不清等);③颅脑影像学(CT/MRI/CTA/DSA等)检查明确梗死灶,排除脑出血;④实验室检查排除类卒或其他病因(血小板及凝血指标、血糖、肝肾功能、电解质、心电图及心肌缺血标志物、氧饱和度等);(2)CAS组患者符合《颈部动脉超声多普勒实用手册》^[9]中CAS的诊断标准;(3)年龄>18岁;(4)首次发病,AIS组发病至就诊时间<6h,CAS组患者病程2周以上;(5)入院美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分4~25分;(6)患者或家属签订知情同意书。排除标准:(1)合并出血性脑卒或其他颅脑疾病者;(2)颅脑影像学提示梗死面积超过1/3脑中

动脉供血区的大面积脑梗死者；(3)合并血液系统疾病者；(4)近期有感染性疾病史、手术史者；(5)近期接受抗凝药物治疗者；(6)合并严重心、肝、肾功能低下者。选取同期医院体检中心 50 例体检健康者(对照组)。AIS 组中,男 100 例,女 57 例;年龄 45~78 岁,平均(65.10±8.15)岁;BMI 19.2~26.5 kg/m²,平均(22.60±1.83)kg/m²;吸烟史 55 例,饮酒史 65 例,合并高血压 94 例,合并糖尿病 33 例;发病至就诊时间<6 h,平均(2.39±1.10)h。CAS 组中,男 34 例,女 16 例;年龄 49~80 岁,平均(64.95±10.11)岁;BMI 20.1~26.7 kg/m²,平均(22.23±1.85)kg/m²;吸烟史 19 例,饮酒史 21 例。对照组中,男 36 例,女 14 例;年龄 50~81 岁,平均(63.57±9.28)岁;BMI 19.8~26.1 kg/m²,平均(22.15±1.75)kg/m²;吸烟史 16 例,饮酒史 19 例。AIS 组、CAS 组及对照组的性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已通过株洲市中心医院医学伦理委员会审批(编号:ZZLLCB-2020023)。

1.2 方法

1.2.1 血清 ANGPTL2、3、8 水平的检测

入院后经影像学检查证实且未经过溶栓治疗 AIS 组、CAS 组患者及对照组体检时抽取空腹静脉血 8 mL,静置分层后,3 000 r/min 离心 10 min(半径 12 cm),取上清液,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 ANGPTL2、3、8 水平,ANGPTL2、3 ELISA 试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司(货号:Q9UKU9、EH0598);ANGPTL8 ELISA 试剂盒购自武汉艾美捷科技有限公司(货号:abx171228),按照试剂盒说明书于 570 nm 波长处测量吸光度值,根据标准曲线计算待测样中 ANGPTL2、3、8 水平。

1.2.2 颈动脉超声检查

患者入院后经影像学检查证实且未经过溶栓治疗时进行超声测量颈动脉内膜中层厚度(IMT),应用彩色多普勒超声诊断仪(美国 GE,型号 E10,探头频率 6~10 MHz),检测颈总动脉、分叉处及颈内动脉血管的纵切面,测量血管后壁内膜与外膜间“双线征”的距离,即为 IMT,测量 3 次取均值。根据 IMT 进行分组:IMT 在 1.0 mm~<1.2 mm 之间定义为 IMT 增厚,患者纳入 IMT 增厚组;1.2 mm≤IMT≤1.4 mm,局部隆起向管腔突出,但未造成管腔明显狭窄,定义为动脉斑块形成,患者纳入斑块形成组;IMT>1.4 mm 者纳入动脉狭窄组^[9]。

1.2.3 基线资料收集

收集 AIS 患者的基线资料,包括性别、年龄、BMI(体重/身高²)、吸烟史、饮酒史、合并症(高血压、糖尿病)、脑梗死部位、梗死体积(根据颅脑 MRI/CT 图像获得)、入院 NIHSS 评分、发病至就诊时间;记录入院后经影像学检查证实且未经过溶栓治疗时的实验室指标,包括低密度脂蛋白-胆固醇

(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、空腹血糖(FPG)、血小板计数(PLT)、白细胞计数(WBC)、血肌酐(Scr)。真空抗凝管采集外周静脉血 2 mL,采用全自动血细胞分析仪及配套试剂(日本光电工业株式会社,型号:MEK-6400C)检测 PLT、WBC;采集空腹静脉血 10 mL,离心(转速 3 000 r/min,离心半径 12 cm,时间 12 min)取血清,采用全自动生化分析仪(日本日立公司,型号:7600)检测 LDL-C、HDL-C、TC、TG、FPG、Scr 水平,LDL-C、HDL-C 试剂盒购自日本协和株式会社(货号:598ADD、391ADE),TC、TG 试剂盒购自瑞士罗氏诊断公司(货号:600265、603328),FPG、Scr 试剂盒购自上海抚生实业有限公司(货号:FS14083、FS10726)。

1.2.4 治疗、随访及分组

入院完善常规检查,排除静脉溶栓禁忌证者,即刻进行静脉溶栓治疗,并依据指南^[8]推荐方案统一纳入临床路径,包括抗血小板聚集、他汀类药物调脂、改善微循环、营养神经等,若合并高血压或糖尿病并发症则予以对症治疗。采用电话或门诊复查随访 3 个月,根据改良 Rankin 量表(mRS)^[10]评分分为预后良好组(0<mRS 评分≤2 分)和预后不良组(2 分<mRS 评分≤6 分),0 分为完全无症状;1 分为有部分症状,但能完成所有日常工作及生活事务;2 分为轻度残疾,不能完成发病前所有日常工作,但不依赖他人的照料;3 分为中度残疾,能独立行走,日常事务需部分依赖他人;4 分为中重度残疾,不能独立行走,日常事务需依赖他人;5 分为重度残疾,卧床,二便失禁,日常事务完全依赖他人;6 分为死亡。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 分析数据资料,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本比较采用 t 检验,多样本比较采用单因素方差分析;偏态分布的计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两样本比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析法(逐步后退)分析 AIS 患者短期预后不良的影响因素;用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 ANGPTL2、3、8 对 AIS 短期预后不良的预测价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AIS 组、CAS 组与对照组血清 ANGPTL2、3、8 水平比较

AIS 组血清 ANGPTL2、3、8 水平均高于对照组和 CAS 组,且 CAS 组高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同颈动脉粥样硬化程度的 AIS 患者血清 ANGPTL2、3、8 水平比较

AIS 患者中 IMT 增厚 24 例(15.29%)、斑块形成 96 例(61.15%)、动脉狭窄 37 例(23.57%)。动脉狭窄组血清 ANGPTL2、3、8 水平高于斑块形成组和 IMT 增厚组,且斑块形成组高于

IMT 增厚组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 AIS 组、CAS 组与对照组血清 ANGPTL2、3、8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	ANGPTL2	ANGPTL3	ANGPTL8
AIS 组	157	4.71 ± 0.65	49.26 ± 15.44	2.94 ± 0.55
CAS 组	50	3.10 ± 0.54 ^a	32.91 ± 10.23 ^a	1.86 ± 0.42 ^a
对照组	50	2.26 ± 0.59 ^{ab}	24.55 ± 8.10 ^{ab}	1.07 ± 0.32 ^{ab}
F		351.772	76.691	309.950
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 AIS 组比较,^a $P < 0.05$;与 CAS 组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 不同颈动脉粥样硬化程度的 AIS 患者血清 ANGPTL2、3、8 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	ANGPTL2	ANGPTL3	ANGPTL8
IMT 增厚组	24	3.86 ± 0.62	40.31 ± 11.35	1.84 ± 0.42
斑块形成组	96	4.48 ± 0.69 ^a	48.77 ± 12.92 ^a	2.90 ± 0.48 ^a
动脉狭窄组	37	5.86 ± 0.71 ^{ab}	56.34 ± 16.18 ^{ab}	3.76 ± 0.67 ^{ab}
F		59.034	12.945	105.872
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与 IMT 增厚组比较,^a $P < 0.05$;与斑块形成组比较,^b $P < 0.05$ 。

2.3 不同短期预后 AIS 患者基线资料及血清 ANGPTL2、3、8 水平比较 随访 3 个月, AIS 患者短期预后不良发生率为 39.49% (62/157), 预后不良组年龄、脑梗死体积、入院 NIHSS 评分、LDL-C、TC、

FPG、Scr、ANGPTL2、3、8 水平及合并糖尿病患者占比均高于预后良好组 ($P < 0.05$), 两组在性别、BMI、吸烟史、饮酒史、合并高血压、脑梗死部位、发病至就诊时间、HDL-C、TG、PLT、WBC 水平方面比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者短期预后的影响因素 以不同短期预后患者存在差异的因素为自变量纳入多因素 Logistic 回归分析模型, 将有无合并糖尿病赋值为“合并”=1、“未合并”=0, 年龄、脑梗死体积、入院 NIHSS 评分、LDL-C、TC、FPG、Scr、ANGPTL2、3、8 赋值为连续变量, 为原值输入, 以 AIS 患者随访 3 个月内有无发生预后不良作为因变量, “发生”=1、“未发生”=0。多因素 Logistic 回归分析显示, 入院时 NIHSS 评分高、FPG 高、脑梗死体积较大、ANGPTL2、3、8 高水平均是导致 AIS 短期预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 血清 ANGPTL2、3、8 对 AIS 短期预后不良的预测价值 血清 ANGPTL2、3、8 及三者联合预测 AIS 短期预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.766 (95% CI: 0.692 ~ 0.830)、0.786 (95% CI: 0.714 ~ 0.848)、0.788 (95% CI: 0.715 ~ 0.849)、0.949 (95% CI: 0.902 ~ 0.978), 三者联合预测效能高于各单项检测 ($Z = 5.194, 4.220, 4.158, P < 0.05$)。见表 5、图 1。

表 3 预后不良组与预后良好组基线资料及血清 ANGPTL2、3、8 水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	预后不良组 (n=62)	预后良好组 (n=95)	$\chi^2/t/U$	P
性别				
男	41(66.13)	59(62.11)	0.263	0.608
女	21(33.87)	36(37.89)		
年龄(岁)	67.02 ± 8.10	63.85 ± 7.45	2.518	0.013
BMI(kg/m ²)	22.89 ± 1.85	22.41 ± 1.64	0.961	0.338
吸烟史	24(38.71)	31(32.63)	0.609	0.435
饮酒史	27(43.55)	38(40.00)	0.195	0.659
合并症				
高血压	40(64.52)	54(56.84)	0.920	0.338
糖尿病	18(29.03)	15(15.79)	3.963	0.047
脑梗死部位				
脑干	10(16.13)	18(18.95)	0.203	0.652
基底节区	29(46.77)	58(61.05)	3.096	0.078
脑叶	17(27.42)	16(16.84)	2.528	0.112
多部位并存	6(9.68)	3(3.16)	2.951	0.086
梗死体积(mL)	48.90(25.30, 125.40)	11.50(8.20, 62.30)	3.724	<0.001
入院 NIHSS 评分(分)	9.21 ± 2.03	6.40 ± 1.25	9.759	<0.001
发病至就诊时间(h)	4.60 ± 1.52	4.25 ± 1.37	1.498	0.136
LDL-C(mmol/L)	2.65 ± 0.73	2.41 ± 0.69	2.082	0.039

续表 3 预后不良组与预后良好组基线资料及血清 ANGPTL2、3、8 水平比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	预后不良组(n=62)	预后良好组(n=95)	$\chi^2/t/U$	P
HDL-C(mmol/L)	1.35±0.27	1.42±0.31	1.454	0.148
TC(mmol/L)	4.86±1.12	4.52±0.94	2.052	0.042
TG(mmol/L)	1.85±0.76	1.76±0.82	0.692	0.490
FPG(mmol/L)	6.72±0.68	5.06±0.47	16.783	<0.001
PLT($\times 10^9/L$)	209.00(175.00,251.00)	214.00(180.00,250.00)	1.185	0.236
WBC($\times 10^9/L$)	10.15±2.20	9.96±2.18	0.532	0.596
Scr(mmol/L)	89.50±16.24	84.27±15.08	2.060	0.041
ANGPTL2(ng/mL)	5.77±0.71	4.02±0.62	16.317	<0.001
ANGPTL3(ng/mL)	59.80±15.42	42.38±11.90	7.548	<0.001
ANGPTL8(ng/mL)	3.86±0.71	2.34±0.52	14.508	<0.001

表 4 多因素 Logistic 回归分析 AIS 患者短期预后的影响因素

指标/因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数	-0.066	0.032	4.339	0.037	-	-
NIHSS 评分高	0.059	0.015	14.726	<0.001	1.061	1.029~1.093
FPG 高水平	0.074	0.033	5.154	0.023	1.077	1.010~1.148
脑梗死体积大	0.043	0.015	7.745	0.005	1.044	1.013~1.076
ANGPTL2 高水平	0.082	0.024	12.160	<0.001	1.085	1.037~1.137
ANGPTL3 高水平	0.027	0.010	7.247	0.007	1.027	1.007~1.048
ANGPTL8 高水平	0.099	0.030	10.562	0.001	1.104	1.040~1.172

注：-表示无数据。

表 5 血清 ANGPTL2、3、8 对 AIS 短期预后不良的预测价值

指标	最佳截断值	灵敏度[%(n/n)]	特异度[%(n/n)]	约登指数	AUC(95%CI)
ANGPTL2	5.2 ng/mL	79.03(49/62)	74.74(71/95)	0.538	0.766(0.692~0.830)
ANGPTL3	48.0 ng/mL	72.58(45/62)	82.11(78/95)	0.547	0.786(0.714~0.848)
ANGPTL8	3.0 ng/mL	70.97(44/62)	87.37(83/95)	0.583	0.788(0.715~0.849)
联合应用	2.02	95.16(59/62)	90.53(86/95)	0.587	0.949(0.902~0.978)

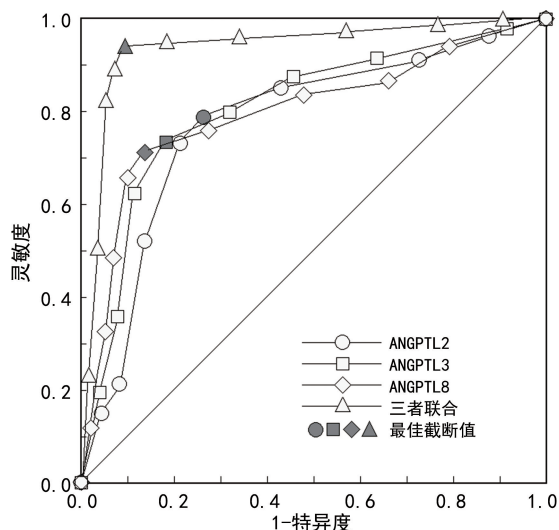


图 1 血清 ANGPTL2、3、8 对 AIS 预测短期预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

研究证实,多数 AIS 患者存在单侧或双侧 CAS 病变,当 CAS 斑块发展至一定程度则出现破裂、出血、急性栓塞,从而引发 AIS^[11]。CAS 进程缓慢,其斑块形成机制尚不明确,有研究认为其可能与脂代谢紊乱、慢性炎症等有关^[12]。因此,寻找反映 CAS 进程的可靠血清标志物对 AIS 的早期防治十分必要。ANGPTL 是新近发现的一种分泌型糖蛋白,具有与 Ang 相似结构域,但不能与酪氨酸受体 Tie1/2 结合,表现出更多样的功能,对脂代谢、慢性炎症、CAS 形成等具有多种效应^[13]。ANGPTL 在 N 端含有高度疏水性的蛋白质分泌信号的典型区域,目前已知 8 个成员,ANGPTL1~7 是 ANGPTL 家族典型成员,ANGPTL8 缺乏部分结构域而属于非典型成员,但 ANGPTL N 端结构域与其他成员有 20% 的一致性,因而表现出相似功能。研究报道,ANGPTL 家族中 AN-

GPTL3、8 均具有调节血管生成、调节脂蛋白代谢等作用^[14]；此外，有报道指出，ANGPTL8 与糖尿病动脉粥样硬化(AS)有关^[15]；ANGPTL2 可调节炎症因子基因表达，与诱导机体慢性炎症有关^[16]。因此，笔者推测 ANGPTL2、3、8 可能与 CAS 发生发展机制密切相关，探讨三者在 AIS 中的水平及对短期预后转归的预测作用至关重要。

本研究发现，AIS 组血清 ANGPTL2、3、8 水平均高于对照组和 CAS 组，且 ANGPTL2、3、8 水平随 IMT 厚度增加而增加，提示 ANGPTL2、3、8 在 AIS 中异常高表达，且与 CAS 程度密切相关。近年来研究显示，ANGPTL 多个亚型与 CAS 密切相关，是心血管疾病治疗中最具潜力的靶点之一^[17]。SUN 等^[18]研究显示，冠心病心绞痛患者循环血中 ANGPTL3 水平异常升高，其可作为 CAS 的预测指标。说明 ANGPTL3 可能直接作用于靶血管影响 CAS 形成，从而参与冠心病心绞痛发作。FUKAMI 等^[19]通过检测 412 例尿毒症血液透析患者外周血中的 C 反应蛋白、ANGPTL2 发现，心踝血管指数与 C 反应蛋白无关，但与 ANGPTL2 呈正相关。说明 ANGPTL2 可能是动脉血管发生 AS 的标志物。CALAND 等^[20]研究发现，抑制 ANGPTL2 表达可通过诱导细胞凋亡机制清除衰老的血管内皮细胞，从而促进内皮修复，缓解小鼠 AS 形成。提示 ANGPTL2 参与 AS 形成的机制可能与调控血管内皮细胞功能有关。JIAO 等^[21]同样在 ApoE^{-/-}诱导的实验性 AS 小鼠模型中发现，ANGPTL8 过表达可促进 AS 发展，反之 ANGPTL8 低表达能够抑制 AS 发展。提示在促进 AS 形成过程中，ANGPTL8 与 ANGPTL2 具有相似的作用。推测 ANGPTL2、3、8 可能通过促进 CAS 的形成促进 AIS 的发生。本研究结果也显示，ANGPTL2、3、8 与 CAS 形成中 IMT 厚度增加有关，结合上述研究结果可知，三者可能通过影响血管内皮细胞功能导致 CAS 及其不稳定斑块形成，参与 AIS 的发生，提示 ANGPTL2、3、8 可能成为 CAS 相关疾病治疗的有效靶点。

本研究采用 Logistic 回归分析法剔除了年龄、LDL-C、TC、Scr、糖尿病等因素后发现，入院时 NIHSS 评分高，FPG 高水平，脑梗死体积大，ANGPTL2、3、8 高水平是导致 AIS 短期预后不良的危险因素，提示血清 ANGPTL2、3、8 与 AIS 短期预后关系密切。NIHSS 评分反映神经损伤程度，入院高 NIHSS 评分提示患者可能已经出现不可逆神经损伤，预后较差^[22]。脑梗死体积也是短期预后不良的危险因素，分析原因为 AIS 后需溶栓促进血管再通，以限制梗死体积进一步扩大，若血管再通前已出现大面积出血，则对预后可能造成不可挽回的损伤^[23]。AIS 作为应激源刺激下丘脑-肾上腺轴分泌多量肾上腺素，使机体出现应激性高血糖^[24]。高血糖状态导致患者预后不良的机制复杂，高血糖可能通过加速患者脂质过氧化反

应加重神经细胞毒性，高血糖可介导炎症反应，加重内皮细胞损伤，增加血脑屏障损伤和脑卒中后出血转化风险，此外，颅脑广泛性微血管内皮损伤可引起血管源性水肿，增大梗死灶面积，多种机制共同作用导致预后不佳^[25]。从上述研究及本研究结果可以推测 ANGPTL2、3、8 可能通过调控 AIS 后继发性炎症反应、脂质代谢、氧化应激损伤等过程影响短期预后，但具体作用机制尚需进一步研究证实。研究显示，ANGPTL2 敲低后可抑制 Toll 样受体 4/核因子 κ B 通路保护肾小管上皮 I/R 损伤^[26]。说明 ANGPTL2 水平升高可加重脑缺血再灌注损伤及血管内皮损伤状态，从而影响神经修复，导致预后不良。多项研究证实，ANGPTL3 与血脂代谢有关^[27-28]。XU 等^[29]分析发现，ANGPTL8 可作为人类癌症预后转归的新型代谢调节剂，其机制涉及脂质稳态、葡萄糖稳态及炎症反应的调节。脂质稳态、葡萄糖稳态及炎症反应在 AIS 短期预后转归中同样具有重要作用，推测 ANGPTL3、8 可能通过上述途径影响 AIS 短期预后^[15]。本研究进一步经 ROC 曲线分析发现，血清 ANGPTL2、3、8 单独及联合预测 AIS 短期预后不良的 AUC 分别为 0.766、0.786、0.788、0.949，ANGPTL2、3、8 联合预测效能高于单项检测，说明联合检测血清 ANGPTL2、3、8 对辅助预测 AIS 患者短期预后转归有一定参考价值。

综上所述，AIS 患者入院时 NIHSS 评分高，FPG 高水平，脑梗死体积大，血清 ANGPTL2、3、8 水平是影响出院后短期预后不良的独立危险因素，且血清 ANGPTL2、3、8 水平与 CAS 程度密切相关，检测血清 ANGPTL2、3、8 对预测 AIS 患者短期预后转归有一定价值。本研究由于随访时间的限制，未分析 ANGPTL2、3、8 对 AIS 远期预后的影响，且样本量较小，在接下来的研究中会增加样本量，延长随访时间，以观察这 3 项指标对 AIS 患者远期预后的影响，为 AIS 临床防治提供参考。

参考文献

- [1] 李铭麟, 崔檬, 朱亚鑫, 等. 卒中的流行病学及预防措施[J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(6): 726-732.
- [2] BOS D, ARSHI B, VAN DEN BOUWHUIJSEN Q J A, et al. Atherosclerotic carotid plaque composition and incident stroke and coronary events[J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(11): 1426-1435.
- [3] ZHAO X, ZHAO M, PANG B, et al. Diagnostic value of combined serological markers in the detection of acute cerebral infarction[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(36): e27146.
- [4] LIU Y Z, ZHANG C, JIANG J F, et al. Angiotensin-like proteins in atherosclerosis[J]. Clin Chim Acta, 2021, 521: 19-24.
- [5] PARK J, CHOI Y, MIZUSHIMA R, et al. Dietary modifi-

- cation reduces serum angiopoietin-like protein 2 levels and arterial stiffness in overweight and obese men[J]. *J Exerc Nutrition Biochem*, 2019, 23(3):39-44.
- [6] HUSSAIN A, SUN C, SELVIN E, et al. Triglyceride-rich lipoproteins, apolipoprotein C-III, angiopoietin-like protein 3, and cardiovascular events in older adults: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(2):e53-e64.
- [7] FADAEI R, SHATERI H, DISTEFANO J K, et al. Higher circulating levels of ANGPTL8 are associated with body mass index, triglycerides, and endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease[J]. *Mol Cell Biochem*, 2020, 469(1/2):29-39.
- [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] 邹艳秋. 颈部动脉超声多普勒实用手册[M]. 北京: 学苑出版社, 1996:4.
- [10] 范玉华, 姬晓晔, 蓝琳芳. 国内脑卒中临床试验疗效判断方法中改良 Rankin 评分的应用现状[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2015, 41(7):412-415.
- [11] LIU Y, WANG M, ZHANG B, et al. Size of carotid artery intraplaque hemorrhage and acute ischemic stroke: a cardiovascular magnetic resonance Chinese atherosclerosis risk evaluation study [J]. *J Cardiovasc Magn Reson*, 2019, 21(1):36.
- [12] ALI L, SCHNITZLER J G, KROON J. Metabolism: the road to inflammation and atherosclerosis[J]. *Curr Opin Lipidol*, 2018, 29(6):474-480.
- [13] 罗悦玲, 黄彬, 曹聪, 等. 老年 2 型糖尿病患者血清 ANGPTL4、Betatrophin、Vaspin 水平与血糖、血脂及下肢血管病变的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(10):1863-1867.
- [14] SYLVERS-DAVIE K L, DAVIES B S J. Regulation of lipoprotein metabolism by ANGPTL3, ANGPTL4, and ANGPTL8[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2021, 321(4):E493-E508.
- [15] ZHENG T, GE B, LIU H, et al. Triglyceride-mediated influence of serum angiopoietin-like protein 8 on subclinical atherosclerosis in type 2 diabetic patients: results from the GDMD study in China[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2018, 17(1):84.
- [16] TAKANO M, HIROSE N, SUMI C, et al. ANGPTL2 promotes inflammation via integrin $\alpha 5 \beta 1$ in chondrocytes [J]. *Cartilage*, 2021, 13(2 Suppl):885S-897S.
- [17] MORELLI M B, CHAVEZ C, SANTULLI G. Angiopoietin-like proteins as therapeutic targets for cardiovascular disease: focus on lipid disorders [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2020, 24(1):79-88.
- [18] SUN T, ZHAN W, WEI L, et al. Circulating ANGPTL3 and ANGPTL4 levels predict coronary artery atherosclerosis severity[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1):154.
- [19] FUKAMI H, MORINAGA J, OKADOME Y, et al. Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and arterial stiffness in patients receiving maintenance hemodialysis: a cross-sectional study [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 315:18-23.
- [20] CALAND L, LABBÉ P, MAMARBACHI M, et al. Knockdown of angiopoietin-like 2 induces clearance of vascular endothelial senescent cells by apoptosis, promotes endothelial repair and slows atherogenesis in mice [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(11):3832-3850.
- [21] JIAO X, YANG Y, LI L, et al. Angiopoietin-like protein 8 accelerates atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 307:63-71.
- [22] 聂慧, 禹玲. 老年急性缺血性脑卒中静脉溶栓患者 NIH-SS 评分与不良预后的相关性研究 [J]. *老年医学与保健*, 2021, 27(5):955-958.
- [23] ROTKOPF L T, TIEDT S, PUHR-WESTERHEIDE D, et al. Ischemic core volume combined with the relative perfusion ratio for stroke outcome prediction after endovascular thrombectomy [J]. *J Neuroimaging*, 2020, 30(3):321-326.
- [24] MERLINO G, SMERALDA C, GIGLI G L, et al. Stress hyperglycemia is predictive of worse outcome in patients with acute ischemic stroke undergoing intravenous thrombolysis [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2021, 51(3):789-797.
- [25] GUO Y, WANG G, JING J, et al. Stress hyperglycemia may have higher risk of stroke recurrence than previously diagnosed diabetes mellitus [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(6):9108-9118.
- [26] XIANG H, XUE W, LI Y, et al. Knockdown of ANGPTL2 protects renal tubular epithelial cells against hypoxia/reoxygenation-induced injury via suppressing TLR4/NF- κ B signaling pathway and activating Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Cell Transplant*, 2020, 29(1):963689720946663.
- [27] NURMOHAMED N S, DALLINGA-THIE G M, STROES E S G. Targeting apoC-III and ANGPTL3 in the treatment of hypertriglyceridemia [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2020, 18(6):355-361.
- [28] GAUDET D, KARWATOWSKA-PROKOPCZUK E, BAUM S J, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated antisense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(40):3936-3945.
- [29] XU F, TIAN D, SHI X, et al. Analysis of the expression and prognostic potential of a novel metabolic regulator ANGPTL8/Betatrophin in human cancers [J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27(3):1609914.