

• 首都医科大学专题 •

全身免疫炎症指数和凋亡相关斑点样蛋白对脑卒中诊断的价值研究*

栾鑫, 李国歌, 丁耀威, 孙嘉潞, 李晓彤, 姜文灿, 史一君, 张国军[△]首都医科大学附属北京天坛医院实验诊断中心/北京市免疫试剂临床工程技术研究中心/
国家药品监督管理局体外诊断试剂质量控制重点实验室, 北京 100070

摘要:目的 探讨全身免疫炎症指数(SII)、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)对脑卒中的诊断价值。方法 选取 2022 年 1—9 月该院收治的 357 例脑卒中患者为病例组, 同期 204 例表现健康的体检者为对照组。根据临床诊断将 357 例脑卒中患者分为脑梗死组(259 例)和脑出血组(98 例), 根据神经功能缺损程度将其分为轻型脑卒中组(156 例)和中重型脑卒中组(201 例)。根据血常规结果计算 SII, 采用磁微粒化学免疫发光方法检测血清 ASC 水平。分析并比较各组 ASC 水平和 SII, 以及两指标对不同类型脑卒中的诊断价值。结果 病例组 ASC 水平、SII 明显高于对照组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果表明, SII($OR = 1.002$)、ASC($OR = 1.780$)是脑卒中发病的独立危险因素。中重型脑卒中组 ASC 水平、SII 明显高于轻型脑卒中组, 脑出血组 ASC 水平、SII 明显高于脑梗死组($P < 0.05$)。受试者工作特征曲线分析结果显示, SII 和 ASC 均具有良好的诊断及鉴别诊断效能($P < 0.05$), 当两指标联合应用时, 可提高对脑卒中的诊断效能($P < 0.05$)。结论 SII 和 ASC 可作为脑卒中诊断的参考指标, 并可作为不同类型、不同严重程度脑卒中鉴别诊断的参考指标。

关键词: 凋亡相关斑点样蛋白; 全身免疫炎症指数; 脑卒中

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.23.001

中图法分类号: R743.3

文章编号: 1673-4130(2023)23-2817-05

文献标志码: A

Value of systemic immunoinflammatory index and apoptosis-associated speck-like protein in the diagnosis of stroke*

LUAN Xin, LI Guoge, DING Yaowei, SUN Jialu, LI Xiaotong,
JIANG Wencan, SHI Yijun, ZHANG Guojun[△]Laboratory Diagnosis Center, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University/Beijing Engineering
Research Center of Immunological Reagents Clinical Research/NMPA Key Laboratory
for Quality Control of In Vitro Diagnostics, Beijing 100070, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of systemic immunoinflammatory index (SII) and apoptosis-associated speck-like protein (ASC) in stroke. **Methods** A total of 357 stroke patients admitted to the hospital from January to September 2022 were selected as the case group and 204 apparently healthy subjects were selected as the control group. According to clinical diagnosis, 357 patients with stroke were divided into cerebral infarction group (259 cases) and cerebral hemorrhage group (98 cases). According to the degree of neurological impairment, they were divided into mild stroke group (156 cases) and moderate and severe stroke group (201 cases). SII was calculated according to blood routine results, and ASC levels were detected by magnetic particle chemiluminescence. The ASC level and SII of each group were analyzed and compared, as well as the diagnostic value of the two indexes for different types of stroke. **Results** The level of ASC and SII in the case group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that SII ($OR = 1.002$) and ASC ($OR = 1.780$) were independent risk factors for stroke. The level of ASC and SII in moderate and severe stroke group were significantly higher than those in mild stroke group, and those in cerebral hemorrhage group were significantly higher than those in cerebral infarction group ($P < 0.05$). Receiver operating characteristic curve analysis showed that both SII and ASC had good diagnostic and differential diagnostic efficacy ($P < 0.05$), and the combined application of the two indexes could improve the diagnostic efficacy of stroke ($P < 0.05$). **Conclusion** SII and ASC could be used as ref-

* 基金项目:北京市高层次公共卫生技术人才建设项目(学科带头人-01-13);北京市医管中心“扬帆计划”(ZYLX202108)。

作者简介:栾鑫,女,技师,主要从事体外诊断研究。△ 通信作者, E-mail: guojun.zhang@ccmu.edu.cn。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20231127.1717.004.html>(2023-11-29)

erence indexes in the diagnosis of stroke, and could be used as reference indexes in the differential diagnosis of stroke of different types and severity.

Key words: apoptosis-associated speck-like protein; systemic immunoinflammatory index; stroke

脑卒中是中国国民健康面临的一项重大挑战,属于严重的慢性非传染性疾病。它具有高发病率、高致残率、高死亡率、高复发率和高经济负担这五大特点^[1-2]。根据 2019 年全球疾病负担数据显示,我国脑卒中的患病率整体上升,并且患者数量居世界首位^[3]。脑卒中可分为脑梗死、脑出血和蛛网膜下腔出血 3 种类型,其中脑梗死是最常见的类型,约占 87%^[4]。目前,脑卒中的诊断主要依赖于影像学(CT 和 MRI)证据,但存在一定局限性。由于缺乏早期特异敏感的诊断方法,依靠临床症状和影像结果来确诊脑卒中,患者的病程可能会错过“黄金救治时期”。因此,寻找既灵敏又特异的血清学标志物,以期对脑卒中中进行早预防、早诊断、早治疗十分有必要。

近年来有研究指出,炎症反应在脑卒中发生发展及继发性脑损伤中至关重要^[5-6]。全身免疫炎症指数(SII)是一个综合的炎症指标,反映了宿主免疫炎症状态^[7]。炎症小体驱动的神经营养反应在脑卒中发生发展中起着核心作用^[8-11],凋亡相关斑点样蛋白(ASC)参与了炎症小体的组装,起到重要的衔接作用,其斑点的形成被称为炎症小体激活的标志^[12-13]。本研究旨在探讨入组人群的 ASC 水平和 SII 在不同类型及严重程度脑卒中患者中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1—9 月在首都医科大学附属北京天坛医院就诊的 357 例脑卒中患者为病例组,其诊断均符合《中国脑血管病疾病分类 2015》^[14]相关标准。纳入标准:(1)年龄 > 18 周岁;(2)临床资料完整;(3)均无其他神经系统疾病及颅脑疾病;(4)到院均行头颅 CT 或 MRI 检查确诊为脑卒中。排除标准:(1)因基础疾病或其他因素导致的脑卒中(如脑肿瘤、颅脑外伤、中枢神经系统感染及颅神经炎等);(2)发病超过两周及基线资料不完整;(3)妊娠及哺乳期女性;(4)伴有严重心、肝、肾功能衰竭。357 例脑卒中患者中脑梗死患者 259 例,脑出血患者 98 例。同时选取同时期健康管理中心表现健康的体检者 204 例为对照组,纳入标准:(1)年龄 18~80 岁;

(2)无严重感染、恶性疾病或周围血管疾病史;(3)非妊娠及哺乳期女性。本研究已获得首都医科大学附属北京天坛医院伦理委员会批准(伦理审批号:KY-2020-076-02)。

1.2 方法

1.2.1 观察指标 收集入组人群一般资料,包括年龄、性别、疾病史(高血压、糖尿病、高脂血症)、吸烟史、饮酒史和用药史(降压药、降糖药、降脂药)。血常规(中性粒细胞计数、单核细胞计数、淋巴细胞计数、血小板计数)由医院检验科进行测定,应用迈瑞(BC-6900)全自动血液细胞分析仪及配套试剂进行测定, SII = 中性粒细胞计数 × 血小板计数 / 淋巴细胞计数;全血经 3 000 r/min 离心 15 min,取上清液,于 -80 °C 下保存待测,ASC 水平测定使用的试剂盒(磁微粒化学发光免疫分析法)和全自动化学发光测定仪均由北京北方生物技术研究所有限公司提供。研究对象在治疗之前,均按照规定要求进行了血液采集。

1.2.2 患者分组 根据临床诊断,将病例组分为脑梗死组(259 例)和脑出血组(98 例);根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分评估脑卒中严重程度(NIHSS 评分越高则神经功能缺损越严重),将患者分为轻型脑卒中组(NIHSS 评分 ≤ 3 分,156 例)、中重型脑卒中组(NIHSS 评分 > 3 分,201 例)^[15]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析和 Graphpad Prism 9.4.0 进行图形绘制。不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归进行危险因素分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评估单项指标和联合检测模型诊断脑梗死的效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 与对照组比较,病例组年龄、男性、伴有高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史、饮酒史和用药史占比较高, SII、ASC 水平较高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [$M(P_{25}, P_{75})$ 或 $n(\%)$]

项目	对照组($n=204$)	病例组($n=357$)	Z/χ^2	P
年龄(岁)	46(38,53)	59(52,69)	-11.92	<0.001
男性	77(37.7)	254(71.1)	59.88	<0.001
高血压	33(16.2)	311(87.1)	275.43	<0.001
糖尿病	6(2.9)	116(32.5)	66.62	<0.001
高脂血症	12(5.9)	256(71.7)	225.45	<0.001

续表 1 两组一般资料比较[M(P₂₅, P₇₅)或 n(%)]

项目	对照组(n=204)	病例组(n=357)	Z/χ ²	P
吸烟史	13(6.4)	105(29.4)	41.49	<0.001
饮酒史	6(2.9)	107(30.0)	58.97	<0.001
用药史				
降压药	19(9.3)	122(34.2)	42.64	<0.001
降脂药	6(2.9)	30(8.4)	6.45	0.011
降糖药	3(1.5)	47(13.2)	21.87	<0.001
ASC(ng/mL)	0.283(0.232,0.370)	0.477(0.332,0.670)	-11.27	<0.001
SII	461.08(321.75,614.95)	886.78(553.22,1 593.90)	-11.38	<0.001

2.2 影响因素分析 将本研究中所纳入的传统危险因素进行单因素 Logistic 回归分析^[16],分析结果发现,年龄、性别、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟史、饮酒史、用药史(降压药、降糖药、降脂药)及 ASC、SII 是脑卒中发生的危险因素。在单因素分析的基础上,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,ASC 和 SII 是脑卒中发生的独立危险因素(P<0.05)。见表 2、3。

表 2 单因素分析

变量	P	OR	95%CI
年龄	<0.001	1.097	1.078~1.117
性别	<0.001	4.067	2.826~5.854
高血压	<0.001	35.034	21.581~56.872
糖尿病	<0.001	15.884	6.845~36.861
高脂血症	<0.001	40.554	21.663~75.920
吸烟史	<0.001	6.122	3.339~11.224
饮酒史	<0.001	14.124	6.078~32.820
用药史			
降压药	<0.001	5.055	3.004~8.506
降脂药	0.015	3.028	1.238~7.403
降糖药	<0.001	10.158	3.120~33.077
ASC	<0.001	2.019	1.736~2.348
SII	<0.001	1.003	1.002~1.003

2.3 ASC 和 SII 的诊断效能分析 通过 ROC 曲线分析发现,ASC 和 SII 用于诊断脑卒中的 AUC 分别为 0.786 和 0.789(P<0.05),ASC 和 SII 联合检测的 AUC 最大(0.847),这表明联合检测能增加脑卒中诊断的灵敏度和特异度。见表 4。

表 3 多因素分析

变量	P	OR	95%CI
ASC	<0.001	1.780	1.283~2.469
SII	<0.001	1.002	1.001~1.004

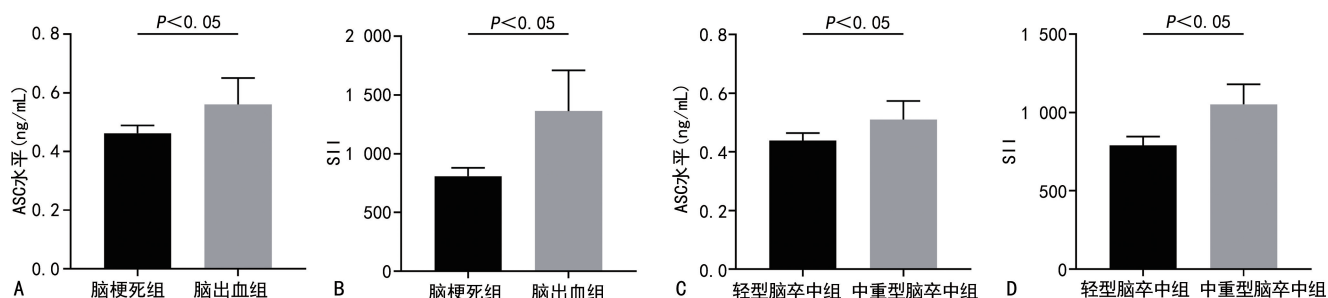
2.4 ASC 和 SII 在不同类型、不同严重程度脑卒中患者中的比较 ASC 水平、SII 在脑出血组中明显高于脑梗死组(P<0.05),中重型脑卒中组高于轻型脑卒中组(P<0.05),见图 3。

2.5 ASC 和 SII 对不同类型、不同严重程度脑卒中患者的诊断效能分析 ASC 和 SII 用于鉴别诊断脑梗死和脑出血的 AUC 分别为 0.606 和 0.676(P<0.05),鉴别诊断轻型与中重型脑卒中中的 AUC 分别为 0.573 和 0.589(P<0.05)。ASC 和 SII 联合诊断的 AUC 与单独使用 SII、ASC 诊断的 AUC 比较,差异无统计学意义(P>0.05)。见表 5。

表 4 ASC 和 SII 的诊断效能分析

项目	AUC	95%CI	最佳临界值	灵敏度	特异度
ASC	0.786	0.749~0.823	0.376 ng/mL	0.700	0.765
SII	0.789	0.752~0.825	749.58	0.611	0.848
ASC+SII	0.847	0.816~0.879	-	0.658	0.907

注:—为此项无数据。



注:A、B 分别为脑梗死组、脑出血组 ASC 水平、SII 比较;C、D 分别为轻型脑卒中组、中重型脑卒中组 ASC 水平、SII 比较。

图 3 ASC 水平、SII 比较

表 5 ASC 和 SII 对不同类型、不同严重程度脑卒中患者分析

项目	AUC	95%CI	最佳临界值	灵敏度	特异度
脑梗死 vs. 脑出血					
ASC	0.606	0.540~0.673	0.623 ng/mL	0.429	0.764
SII	0.676	0.613~0.740	1 242.70	0.561	0.726
ASC+SII	0.676	0.612~0.740	—	0.745	0.537
轻型 vs. 中重型脑卒中					
ASC	0.573	0.513~0.632	0.479 ng/mL	0.582	0.615
SII	0.589	0.530~0.648	893.27	0.587	0.622
ASC+SII	0.600	0.541~0.659	—	0.721	0.474

注：—为此项无数据。

3 讨 论

尽管脑梗死与脑出血的原发性损伤过程不同,但神经细胞的损伤均释放损伤相关模式分子(DAMPs),促进炎症反应^[6,17]。

ASC 是一种相对分子量为 22×10^3 的二聚体蛋白,其 N 端的热蛋白样结构域和 C 端半胱天冬酶募集结构域均属于死亡结构域家族,可发挥同源蛋白间相互作用^[18]。ASC 在生理状态为可溶性单体,但在各种病理状态,如脑卒中所导致的神经细胞死亡及 DAMPs 的释放均会导致 ASC 聚集成斑点状并激活炎症小体^[19]。此外,ASC 斑点具有朊病毒蛋白的播种行为及蛋白酶抵抗性,被细胞吞噬会募集细胞质内可溶性 ASC,并充当危险信号扩大炎症反应^[20]。血清 ASC 水平对于脑卒中的临床价值研究结果较少,动物实验结果表明,ASC 在脑卒中 6 h 后水平升高;氯尼达明与 ASC 结合可以减轻脑梗死后的炎症性损伤,并改善患者神经功能结局^[21];Raf 激酶抑制蛋白与 ASC 结合,干扰炎症小体的组装,减轻脑出血后神经元焦亡和脑损伤^[22]。有临床试验结果显示,血清和血清源性外泌体中的 ASC 可作为脑梗死的生物标志物^[23]。本研究结果表明,病例组血清 ASC 水平明显高于对照组,且具有良好的诊断效能;脑出血组血清 ASC 水平高于脑梗死组。从结果分析,血清 ASC 水平与脑卒中发生和严重程度有着密切关系。

SII 作为基于外周淋巴细胞、中性粒细胞和血小板计数的新型综合指标,反映了适应性免疫应答、炎症反应和血栓形成这 3 个过程^[24]。相比其他基于白细胞的炎症指标,如血小板与淋巴细胞比值、淋巴细胞与单核细胞比值,SII 更可靠、更具代表性、更全面地反映局部免疫和全身炎症反应的平衡状态,与心血管疾病的发生、发展及预后等密切相关^[25]。有研究显示,较高的 SII 与脑梗死、脑出血的风险增加相关^[26]。本研究进一步证实,脑卒中患者的 SII 明显高于对照组。目前,SII 与不同类型及严重程度脑卒中的相关研究较少。本研究结果显示,脑出血组的 SII 明显高

于脑梗死组,中重型脑卒中组 SII 高于轻型脑卒中组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

在本研究中,多因素 Logistic 回归分析结果表明,ASC、SII 是影响脑卒中发生的独立危险因素。此外,脑出血组的 ASC 水平、SII 均高于脑梗死组,其主要原因可能是在脑出血中,血肿扩张期间的剪切力和占位效应会导致脑组织的快速破坏,并导致神经元和神经胶质细胞的即时坏死及血脑屏障的破坏,大量细胞碎片被释放到细胞外空间并侵入体循环。而在脑梗死的最初几个小时通常不存在细胞坏死和崩解,其细胞死亡和血脑屏障的打开是一个渐进的过程^[27-28]。ROC 曲线分析结果显示,单项指标 ASC 及 SII(AUC 均在 0.7 以上)均对脑卒中的诊断有意义,二者联合检测时,对脑卒中的诊断意义更为明显($P < 0.05$)。此外,SII、ASC 水平在鉴别诊断脑梗死和脑出血、轻型脑卒中与中重型脑卒中均具有良好的诊断效能($P < 0.05$)。

综上所述,ASC 水平、SII 的升高与脑卒中的发生密切相关。ASC 和 SII 联合检测可为临床医生诊断脑卒中提供有效的参考。此外,ASC 水平、SII 在不同类型和严重程度的脑卒中患者中存在明显差异。然而,由于本研究仅为单中心、小样本研究,存在某种程度的偏倚,尚需进一步多中心、大样本验证和评价 ASC、SII 对于脑卒中患者筛查和诊断的意义。

参考文献

- [1] WU S, WU B, LIU M, et al. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 394-405.
- [2] KURIAKOSE D, XIAO Z. Pathophysiology and treatment of stroke: present status and future perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7609.
- [3] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795-820.

- [4] MAIDA C D, NORRITO R L, DAIDONE M, et al. Neuroinflammatory mechanisms in ischemic stroke: focus on cardioembolic stroke, background, and therapeutic approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6454.
- [5] LUO Y, REIS C, CHEN S. NLRP3 inflammasome in the pathophysiology of hemorrhagic stroke: a review[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(7): 582-589.
- [6] SHI K, TIAN D C, LI Z G, et al. Global brain inflammation in stroke [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(11): 1058-1066.
- [7] HU B, YANG X R, XU Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(23): 6212-6222.
- [8] COLL R C, SCHRODER K, PELEGRÍN P. NLRP3 and pyroptosis blockers for treating inflammatory diseases [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2022, 43(8): 653-668.
- [9] YANG S J, SHAO G F, CHEN J L, et al. The NLRP3 inflammasome: an important driver of neuroinflammation in hemorrhagic stroke [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, 38(3): 595-603.
- [10] SUN J, CHI L, HE Z, et al. NLRP3 inflammasome contributes to neurovascular unit damage in stroke [J]. *J Drug Target*, 2019, 27(8): 866-875.
- [11] ALISHAHI M, FARZANEH M, GHAEDRAHMATI F, et al. NLRP3 inflammasome in ischemic stroke: As possible therapeutic target [J]. *Int J Stroke*, 2019, 14(6): 574-591.
- [12] HOCHHEISER I V, BEHRMANN H, HAGELUEKEN G, et al. Directionality of PYD filament growth determined by the transition of NLRP3 nucleation seeds to ASC elongation [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(19): eabn7583.
- [13] DICK M S, SBORGI L, RÜHL S, et al. ASC filament formation serves as a signal amplification mechanism for inflammasomes [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11929.
- [14] 吴江, 杨弋, 饶明俐. 中国脑血管疾病分类 2015 [J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(3): 168-171.
- [15] WANG Y, MENG X, WANG A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in CYP2C19 loss-of-function carriers with stroke or TIA [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(27): 2520-2530.
- [16] 王陇德, 刘建民, 杨弋, 等. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战:《中国脑卒中防治报告 2018》概要 [J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(2): 105-119.
- [17] TOLDO S, MEZZAROMA E, BUCKLEY L F, et al. Targeting the NLRP3 inflammasome in cardiovascular diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 236: 108053.
- [18] HUOH Y S, HUR S. Death domain fold proteins in immune signaling and transcriptional regulation [J]. *FEBS J*, 2022, 289(14): 4082-4097.
- [19] HOSS F, RODRIGUEZ-ALCAZAR J F, LATZ E. Assembly and regulation of ASC specks [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(7): 1211-1229.
- [20] DE SOUZA J G, STAROBINAS N, IBÁÑEZ O C M. Unknown/enigmatic functions of extracellular ASC [J]. *Immunology*, 2021, 163(4): 377-388.
- [21] CHEN C, ZHOU Y, NING X, et al. Directly targeting ASC by lonidamine alleviates inflammasome-driven diseases [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 315.
- [22] GU L, SUN M, LI R, et al. Activation of RIKIP binding ASC attenuates neuronal pyroptosis and brain injury via Caspase-1/GSDMD signaling pathway after intracerebral hemorrhage in mice [J]. *Transl Stroke Res*, 2022, 13(6): 1037-1054.
- [23] KERR N, GARCÍA-CONTRERAS M, ABBASSI S, et al. Inflammasome proteins in serum and serum-derived extracellular vesicles as biomarkers of stroke [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 309.
- [24] XU M, CHEN R, LIU L, et al. Systemic immune-inflammation index and incident cardiovascular diseases among middle-aged and elderly Chinese adults: the Dongfeng-Tongji cohort study [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 323: 20-29.
- [25] XIA Y, XIA C, WU L, et al. Systemic immune inflammation index (SII), system inflammation response index (SIRI) and risk of all-cause mortality and cardiovascular mortality: a 20-year follow-up cohort study of 42 875 US adults [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3): 1128.
- [26] JIN Z, WU Q, CHEN S, et al. The associations of two novel inflammation indexes, SII and SIRI with the risks for cardiovascular diseases and all-cause mortality: a ten-year follow-up study in 85 154 individuals [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 131-140.
- [27] BRUNKHORST R, PFEILSCHIFTER W, FOERCH C. Astroglial proteins as diagnostic markers of acute intracerebral hemorrhage: pathophysiological background and clinical findings [J]. *Transl Stroke Res*, 2010, 1(4): 246-251.
- [28] DVORAK F, HABERER I, SITZER M, et al. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 27(1): 37-41.