

• 论 著 •

血清 ZO-1、 $\alpha\beta 2$ -GP 水平与脑梗死患者梗死病灶范围及颈动脉粥样硬化程度的相关性*

李 盼¹, 康丽娟¹, 刘芳芳²

1. 保定市第一中心医院神经内科, 河北保定 071000; 2. 保定市第一医院神经内科, 河北保定 071000

摘要:目的 探讨血清闭锁小带蛋白 1(ZO-1)、抗 $\beta 2$ 糖蛋白 1 抗体($\alpha\beta 2$ -GP1)水平与脑梗死患者梗死病灶范围及颈动脉粥样硬化程度的相关性。方法 选取 2020 年 1 月至 2023 年 1 月于保定市第一中心医院进行治疗的脑梗死患者 103 例作为研究组,另选取同期该院的体检健康者 51 例作为对照组。依据梗死病灶范围将脑梗死患者分为大梗死组(梗死病灶 $>50\text{ cm}^2$),中梗死组(梗死病灶在 $10\sim 50\text{ cm}^2$),小梗死组(梗死病灶 $<10\text{ cm}^2$)。依据颈动脉彩超结果将脑梗死患者分为斑块期组、增厚期组、管壁正常组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 ZO-1、 $\alpha\beta 2$ -GP1 水平,并比较各组 ZO-1、 $\alpha\beta 2$ -GP1 水平变化;采用 Spearman 相关分析脑梗死患者血清 ZO-1、 $\alpha\beta 2$ -GP1 水平与梗死病灶范围及颈动脉粥样硬化程度的相关性。结果 研究组血清 ZO-1 水平低于对照组,血清 $\alpha\beta 2$ -GP1 水平高于对照组($P<0.05$)。在 103 例脑梗死患者中,大梗死组有 32 例,中梗死组有 34 例,小梗死组有 37 例,其中小梗死组 ZO-1 水平高于中梗死组和大梗死组, $\alpha\beta 2$ -GP1 水平低于中梗死组和大梗死组($P<0.05$);中梗死组 ZO-1 水平高于大梗死组, $\alpha\beta 2$ -GP1 水平低于大梗死组($P<0.05$)。在 103 例脑梗死患者中,斑块期组有 29 例,增厚期组有 38 例,管壁正常组有 36 例,其中斑块期组血清 ZO-1 水平低于增厚期组和管壁正常组, $\alpha\beta 2$ -GP1 水平高于增厚期组和管壁正常组($P<0.05$);增厚期组血清 ZO-1 水平低于管壁正常组, $\alpha\beta 2$ -GP1 水平高于管壁正常组($P<0.05$)。Spearman 相关分析发现,脑梗死患者血清 ZO-1 水平与颈动脉粥样硬化程度和梗死病灶范围呈负相关($P<0.05$), $\alpha\beta 2$ -GP1 水平与颈动脉粥样硬化程度和梗死病灶范围呈正相关($P<0.05$)。结论 脑梗死患者血清 ZO-1 和 $\alpha\beta 2$ -GP1 水平与颈动脉粥样硬化程度和梗死病灶范围有着明显的相关性,在脑梗死患者的病情诊断、治疗和预后中具有潜在价值。

关键词:脑梗死; 闭锁小带蛋白 1; 抗 $\beta 2$ 糖蛋白 1 抗体; 梗死病灶; 颈动脉粥样硬化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.24.018

中图法分类号:R743.3

文章编号:1673-4130(2023)24-3037-04

文献标志码:A

Correlation of serum ZO-1 and $\alpha\beta 2$ -GP levels with infarct lesion extent and degree of carotid atherosclerosis in patients with cerebral infarction*

LI Pan¹, KANG Lijuan¹, LIU Fangfang²

1. Department of Neurology, Baoding No. 1 Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China;

2. Department of Neurology, Baoding No. 1 Hospital, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation of serum atresia zonule protein 1 (ZO-1) and anti- $\beta 2$ -glycoprotein 1 antibody ($\alpha\beta 2$ -GP1) levels with infarct lesion extent and degree of carotid atherosclerosis in patients with cerebral infarction. **Methods** A total of 103 patients with cerebral infarction treated in Baoding No. 1 Central Hospital from January 2020 to January 2023 were selected as the study group, and 51 healthy subjects in the same hospital during the same period were selected as the control group. Patients with cerebral infarction were divided into large infarction group (infarct lesion extent $>50\text{ cm}^2$), middle infarction group (infarct lesion extent as $10\sim 50\text{ cm}^2$), and small infarction group (infarct lesion extent $<10\text{ cm}^2$) according to the infarct lesion extent. According to the results of carotid ultrasound, the patients with cerebral infarction were divided into plaque stage group, thickening stage group and normal vessel wall group. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum ZO-1, $\alpha\beta 2$ -GP1 levels, and the levels of ZO-1 and $\alpha\beta 2$ -GP1 in each group were compared. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between serum ZO-1, $\alpha\beta 2$ -GP1 levels and the infarct lesion extent and the degree of carotid atherosclerosis in patients with

* 基金项目:保定市科学技术局项目(2241ZF036)。

作者简介:李盼,女,主治医师,主要从事神经内科相关研究。

cerebral infarction. **Results** The study group had a significantly lower serum level of ZO-1 and a significantly higher serum level of $\alpha\beta 2$ -GP1 than the control group ($P < 0.05$). Among the 103 patients with cerebral infarction, there were 32 cases in the large infarction group, 34 cases in the middle infarction group, and 37 cases in the small infarction group. The small infarction group had a significantly higher level of ZO-1 and a significantly lower level of $\alpha\beta 2$ -GP1 than the medium infarction group and large infarction group ($P < 0.05$). The middle infarction group had a significantly higher level of ZO-1 and a significantly lower level of $\alpha\beta 2$ -GP1 than the large infarction group ($P < 0.05$). Among 103 patients with cerebral infarction, there were 29 cases in the plaque stage group, 38 cases in the thickening stage group, 6 cases in the normal vessel wall group. The plaque stage group had a significantly lower serum level of serum ZO-1 and a significantly higher level of $\alpha\beta 2$ -GP1 than the thickening stage group and normal vessel wall group ($P < 0.05$). The thickening stage group had a significantly lower serum level of ZO-1 and a significantly higher serum level of $\alpha\beta 2$ -GP1 than the normal vessel wall group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that the serum level of ZO-1 was negatively correlated with the degree of carotid atherosclerosis and the extent of infarction ($P < 0.05$), and the serum level of $\alpha\beta 2$ -GP1 was positively correlated with the degree of carotid atherosclerosis and the extent of infarction ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum ZO-1 and $\alpha\beta 2$ -GP1 in patients with cerebral infarction are significantly correlated with the degree of carotid atherosclerosis and the extent of infarction, which have potential value in the diagnosis, treatment and prognosis of patients with cerebral infarction.

Key words: cerebral infarction; atresia zonule protein 1; anti- $\beta 2$ -glycoprotein 1 antibody; infarct lesion; carotid atherosclerosis

脑梗死作为一种常见的脑血管疾病,其发病原因众多,主要是由于脑部血液循环供应障碍,而且无侧肢血管循环代偿造成脑部组织细胞出现缺血和缺氧死亡,致使机体神经功能缺损^[1-2]。前期研究证实,脑梗死的发生与机体凝血功能和脑部血液微环境有着较为密切的关系^[3-4]。抗 $\beta 2$ 糖蛋白 1 抗体($\alpha\beta 2$ -GP1)作为一种与机体磷脂凝血相关的因子,其与血栓发生有关,闭锁小带蛋白 1(ZO-1)是维持细胞组织连接性的相关蛋白,其与机体血脑屏障完整性有关,但是二者与脑梗死患者梗死病灶范围及颈动脉粥样硬化程度的相关性还未有明确研究^[5-6]。本研究对脑梗死患者血清 ZO-1 和 $\alpha\beta 2$ -GP1 水平与脑梗死患者梗死病灶范围及颈动脉粥样硬化程度的相关性进行分析探讨。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2020 年 1 月至 2023 年 1 月于保定市第一中心医院进行治疗的脑梗死患者 103 例作为研究组,其中男 58 例,女 45 例;年龄 30~73 岁,平均(61.28±4.92)岁;平均体重指数(BMI)为(23.01±1.54)kg/m²;合并高血压 30 例,合并糖尿病 34 例,有吸烟史(连续吸烟 6 个月,每日≥1 支)38 例,有饮酒史(1 年内每周饮酒酒精量≥8 g)41 例;文化程度中学及以上 41 例,小学 62 例。另选取同期于该院进行健康体检的体检健康者 51 例作为对照组,其中男 28 例,女 23 例;年龄(34~75)岁,平均(63.29±4.08)岁;平均 BMI 为(23.45±1.98)kg/m²;合并高血压 16 例,合并糖尿病 19 例,有吸烟史 17 例,有饮酒史 19 例;文化程度中学及以上 23 例,小学 28 例。

两组性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)脑梗死患者经头颅 MRI 和 CT 证实确诊为脑梗死;(2)所有受试者及其家属均知晓并同意此项研究。**排除标准:**(1)临床资料不全;(2)1 个月内服用过抗凝药物;(3)存在免疫、血液疾病或代谢紊乱;(4)存在严重肝肾功能不全;(5)存在严重并发症或恶性肿瘤。本研究经过医院伦理委员会审核批准(J20191221)。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 收集所有受试者空腹静脉血 5 mL,离心 10 min 收集血清置于-80℃冰箱中待用(离心速度 3 000 r/min,离心半径 10 cm)。应用酶联免疫吸附试验对血清中 ZO-1 和 $\alpha\beta 2$ -GP1 水平进行检测,其中 ZO-1 试剂盒购自卡迈舒生物科技有限公司, $\alpha\beta 2$ -GP1 试剂盒购自德国欧蒙医学实验诊断股份公司。所有操作均按照试剂盒说明书进行。

1.2.2 分组 依据梗死病灶范围大小对研究组患者进行分组^[7],其中病灶>50 cm² 归为大梗死组,病灶在 10~50 cm² 归为中梗死组,病灶<10 cm² 归为小梗死组;依据颈动脉彩超结果将研究组患者分为斑块期组、增厚期组、管壁正常组。

1.2.3 观察指标 (1)比较对照组和研究组血清 ZO-1 和 $\alpha\beta 2$ -GP1 水平;(2)比较不同梗死病灶范围脑梗死患者血清 ZO-1 和 $\alpha\beta 2$ -GP1 水平;(3)比较不同程度颈动脉粥样硬化脑梗死患者血清 ZO-1 和 $\alpha\beta 2$ -GP1 水平;(4)分析脑梗死患者血清 ZO-1 和 $\alpha\beta 2$ -GP1 水平

与梗死病灶范围及颈动脉粥样硬化程度的相关性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理和分析。呈正态分布且方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组比较采用独立样本 *t* 检验, 多组比较采用单因素方差分析; 计数资料以例数和百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Spearman 相关进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组血清 ZO-1 和 aβ2-GP1 水平比较 研究组血清 ZO-1 水平低于对照组, 血清 aβ2-GP1 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 研究组和对照组血清 ZO-1 和 aβ2-GP1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ZO-1(pg/mL)	aβ2-GP1(RU/mL)
对照组	51	36.92 ± 7.93	7.92 ± 3.94
研究组	103	15.24 ± 7.04	14.23 ± 3.25
<i>t</i>		17.241	10.553
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 不同梗死病灶范围脑梗死患者 ZO-1 和 aβ2-GP1 水平比较 在 103 例脑梗死患者中, 有 32 例患者为大梗死(大梗死组), 34 例患者为中梗死(中梗死组), 37 例患者为小梗死(小梗死组)。其中小梗死组 ZO-1 水平高于中梗死组和大梗死组, aβ2-GP1 水平低于中梗死组和大梗死组; 中梗死组 ZO-1 水平高于大梗死组 ($P < 0.05$), aβ2-GP1 水平低于大梗死组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同梗死病灶范围脑梗死患者 ZO-1 和 aβ2-GP1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ZO-1(pg/mL)	aβ2-GP1(RU/mL)
小梗死组	37	20.34 ± 3.04	10.04 ± 2.01
中梗死组	34	15.23 ± 3.96	14.22 ± 1.95
大梗死组	32	9.35 ± 3.26	19.09 ± 3.04
<i>F</i>		88.498	126.064
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.3 不同程度颈动脉粥样硬化脑梗死患者血清 ZO-1 和 aβ2-GP1 水平比较 在 103 例脑梗死患者中, 29 例患者颈动脉处于斑块期(斑块期组), 38 例患者颈动脉处于增厚期(增厚期组), 36 例患者颈动脉管壁正常(管壁正常组)。其中斑块期组血清 ZO-1 水平均低于增厚期组和管壁正常组, aβ2-GP1 水平均高于增厚期组和管壁正常组; 增厚期组血清 ZO-1 水平低于管壁正常组 ($P < 0.05$), aβ2-GP1 水平高于管壁正常组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 脑梗死患者血清 ZO-1 和 aβ2-GP1 水平与梗死

病灶范围及颈动脉粥样硬化程度的相关性分析 经 Spearman 相关分析, 脑梗死患者血清 ZO-1 水平与颈动脉粥样硬化程度和梗死病灶范围呈负相关 ($P < 0.05$), aβ2-GP1 水平与颈动脉粥样硬化程度和梗死病灶范围呈正相关 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 不同程度颈动脉粥样硬化脑梗死患者血清 ZO-1 和 aβ2-GP1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ZO-1(pg/mL)	aβ2-GP1(RU/mL)
管壁正常组	36	21.04 ± 2.84	10.08 ± 2.07
增厚期组	38	15.04 ± 2.61	14.24 ± 2.17
斑块期组	29	8.30 ± 1.99	19.37 ± 1.96
<i>F</i>		218.309	172.766
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 4 脑梗死患者血清 ZO-1 和 aβ2-GP1 水平与梗死病灶范围及颈动脉粥样硬化程度的相关性分析

变量	ZO-1		aβ2-GP1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
梗死病灶范围	-0.732	<0.001	0.932	<0.001
颈动脉粥样硬化程度	-0.831	<0.001	0.821	<0.001

3 讨论

据统计, 脑血管疾病为我国致残率和病死率较高的疾病之一, 其中在脑血管疾病中脑梗死的发病率在 60%~80%^[7]。近年来随着人们生活压力的加大, 脑梗死患病年龄趋于年轻化, 对年轻人生命造成极大威胁。对于脑梗死的治疗和预防有待进一步研究, 该疾病的具体发病机制尚未明确^[8-9]。前期研究表明脑梗死的发生与血液凝血机制、代谢性疾病、动脉粥样硬化及动脉栓塞等多种因素有关^[10-11]。越来越多的生物标志物被发现在脑梗死患者体内存在异常表达, 其在脑梗死的诊断及预后评估中发挥着重要作用^[12], 逐渐成为近年来研究热点。

闭锁蛋白作为一个被克隆的紧密连接跨膜蛋白, 其存在 4 个疏水跨膜螺旋, 羧基端和氨基端位于细胞内, 其中两个细胞外环伸向细胞间隙中, 而 ZO-1 是第一个被确认的紧密连接相关蛋白, 是膜相关鸟苷酸激酶蛋白家族成员, 能够与闭锁蛋白羧基端结合^[13-14]。ZO-1 和闭锁蛋白是紧密连接的主要结构蛋白, 也是紧密连接的功能蛋白, 能够维持细胞极性, 调控上皮细胞渗透性^[15]。ZO-1 作为一种细胞骨架蛋白, 能够为内皮细胞提供结构性支持, 其水平降低可能会造成血脑屏障异常, 进而造成脑梗死的发生^[16]。本研究发现脑梗死患者的 ZO-1 水平低于体检健康者, 其会造成患者血脑屏障异常, 进而造成脑部血液成分改变, 导致脑梗死发生。

aβ2-GP1 与血栓形成有着密切关系, 可通过多种

途径影响凝血系统,对血栓形成有促进作用,进而导致脑梗死发生^[17]。前期研究证实,a β 2-GP1 作为抗磷脂抗体家族的一员,能够与磷脂蛋白结合,对于磷脂相关的凝血过程进行干扰,进而导致凝血,造成血栓形成^[18]。本研究结果显示,研究组血清 ZO-1 水平低于对照组,血清 a β 2-GP1 水平高于对照组($P < 0.05$),这会造成机体血液呈现高凝状态,进而加快动脉粥样硬化,造成斑块破裂导致急性脑梗死。

本研究对不同梗死病灶范围和不同程度颈动脉粥样硬化脑梗死患者血清 ZO-1 和 a β 2-GP1 水平进行比较,研究发现,随着梗死病灶范围及颈动脉粥样硬化程度的增加,患者 ZO-1 水平降低,a β 2-GP1 水平升高($P < 0.05$)。ZO-1 是血脑屏障被破坏的标志物,其水平降低表明血脑屏障受到破坏,导致多种大分子及炎症分子等进入血脑屏障引起脑梗死,因而随着梗死程度的增加,患者 ZO-1 水平降低。a β 2-GP1 会促进血栓的形成,a β 2-GP1 水平的升高会促进动脉粥样硬化加重。另外本研究相关性研究发现,脑梗死患者血清 ZO-1 水平与颈动脉粥样硬化程度和梗死病灶范围呈负相关,a β 2-GP1 水平与颈动脉粥样硬化程度和梗死病灶范围呈正相关($P < 0.05$)。该结果为后期脑梗死患者临床诊断和治疗提供了参考,后期可参考患者血清 ZO-1 和 a β 2-GP1 水平对患者病情进行评估^[19]。

本研究仍存在一定缺陷,例如纳入患者数量较少,结果可能存在一定的偏倚性,后期还有待进行大样本试验进行研究验证。

综上所述,脑梗死患者血清 ZO-1 和 a β 2-GP1 水平与患者颈动脉粥样硬化程度及梗死病灶范围有着良好的相关性,临床中可参考二者的水平指导脑梗死患者的诊断、治疗和预后。

参考文献

- [1] SATO H,SAITO M,MITSUI N,et al. Left atrial volume index as a predictor for large-vessel occlusion in cardiogenic cerebral infarction:a single-center cohort study[J]. *World Neurosurg*,2022,159:e79-e83.
- [2] ARAKI Y,UDA K,YOKOYAMA K,et al. Risk factors for cerebral infarction early after revascularization in children younger than 5 years with moyamoya disease[J]. *World Neurosurg*,2022,160:e220-e226.
- [3] LEE J,KIM J,HONG S,et al. Longitudinal intravital imaging of cerebral microinfarction reveals a dynamic astrocyte reaction leading to glial scar formation[J]. *Glia*,2022,70(5):975-988.
- [4] 叶友兵,李玉军. 急性脑梗死患者磁共振成像表现与炎症、凝血及血管新生因子的关系[J]. *血栓与止血学*,2022,28(2):228-229.
- [5] 陶晓明,石文达,耿学丽,等. MRI DTI 参数联合血清 ACA、a β 2-GP1 在脑梗死诊断中的应用价值[J]. *临床和实验医学杂志*,2022,21(13):1437-1440.
- [6] 刘俊超,张娜. 血清闭锁蛋白、闭锁小带蛋白 1 表达与急性脑梗死患者认知障碍的相关性[J]. *临床神经病学杂志*,2021,34(4):252-255.
- [7] 范云,魏丽红,张三军. 脑梗死患者血浆活化蛋白 C、活化蛋白 S、抗凝血酶 III 的表达及与疾病的相关性分析[J]. *实用医院临床杂志*,2020,17(5):13-16.
- [8] KOBAYASHI Y,OKUMURA G,MORIZUMI T,et al. Scattered cerebral infarction in the corona radiata predicts worse outcomes[J]. *Acta Neurol Scand*,2022,146(1):70-74.
- [9] WANG Q,ZHANG M,ZHAI M,et al. Cerebral infarction caused by systemic sclerosis:a case report[J]. *J Int Med Res*,2021,49(9):3000605211044045.
- [10] CHEN C,FANG M,ZHENG H,et al. The characteristics of clinical laboratory indicators in anticardiolipin antibody positive cerebral infarction patients[J]. *Int Immunopharmacol*,2021,102:108276.
- [11] 丁笑笑,朱瑞,随旭. 血小板参数联合凝血指标对急性脑梗死早期病情进展的预测价值[J]. *心血管康复医学杂志*,2022,31(2):147-154.
- [12] 金晶. 血清 miRNA-223 与 miRNA-210 在急性脑梗死中的作用机制及其与炎症因子表达的相关性[J]. *中国卫生检验杂志*,2021,31(13):1593-1596.
- [13] 桑珍珠,高杰,贾春梅,等. 血浆闭锁小带蛋白联合血清降钙素原检测对感染性休克患者预后评估的临床价值[J]. *中国急救医学*,2021,41(4):307-311.
- [14] 李梦岷,李一兴,张运克. 麝香黄芪复方滴丸对体外缺血缺氧血脑屏障通透性及相关调节蛋白的影响[J]. *中华中医药学刊*,2022,40(1):80-84.
- [15] 齐越,李昭,侯侠,等. 癫痫清颗粒改善 AD 模型小鼠血脑屏障损伤的作用研究[J]. *中国药房*,2022,33(9):1062-1067.
- [16] 杨艳娟,胡琳,李洁滢,等. 芍药苷对 TNF- α 诱导的川崎病血管内皮细胞氧化应激和炎症的影响[J]. *解放军医药杂志*,2022,34(9):6-13.
- [17] 陶晓明,刘伟,陈向华,等. 血清 Hcy、hs-CRP 及抗 β 2 糖蛋白 1 抗体、抗心磷脂抗体与脑梗死的关系[J]. *川北医学院学报*,2022,37(8):1004-1007.
- [18] 王盛,甘露,陈东华,等. 脑梗死患者血栓弹力图各项参数与凝血试验指标的临床关联研究[J]. *中国临床保健杂志*,2021,24(2):196-198.
- [19] 杜俊秋,赵连东,陆敬民,等. 炎症因子与急性脑梗死后抑郁的相关性分析[J]. *河北医药*,2021,43(5):680-683.