

[24] GIL Á, PLAZA-DIAZ J, MESA M D. Vitamin D; Classic and Novel Actions[J]. Ann Nutr Metab, 2018, 72(2): 87-95.

[25] SPANAUS K, VON E A. Evaluation of two fully automated immunoassay based tests for the measurement of 1 α , 25-dihydroxyvitamin D in human serum and comparison with LC-MS/MS[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(9): 1305-1314.

[26] FANG H, YU S, CHENG Q, et al. Determination of 1, 25-dihydroxyvitamin D₂, and 1, 25-dihydroxyvitamin D₃,

in human serum using liquid chromatography with tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2016, 1027: 19-26.

[27] SATOH M, ISHIGE T, OGAWA S, et al. Development and validation of the simultaneous measurement of four vitamin D metabolites in serum by LC-MS/MS for clinical laboratory applications[J]. Anal Bioanal Chem, 2016, 408(27): 7617-7627.

(收稿日期: 2018-07-29 修回日期: 2018-10-18)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.06.041

缺血性脑卒中的血液学标志物研究进展*

马蓉¹综述, 徐弘杨¹, 王光明^{2△}审校

(1. 大理大学临床医学院, 云南大理 671000; 2. 大理大学第一附属医院基因检测中心, 云南大理 671000)

关键词: 缺血性脑卒中; 标志物; 诊断效能

中图分类号: R543

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)06-0853-04

脑卒中是一种急性脑血管疾病, 发病急骤, 症状多样, 在全球范围内具有发病、致残、死亡及复发率高等特点, 全球每年约有 1 500 万脑卒中的患者, 其中 20% 的患者可能因脑卒中死亡, 50% 的患者将失去自理能力^[1-2]。我国每年大约有脑卒中患者 120 万至 150 万, 5 年内的复发率高达 41%。在欧美国家中, 脑卒中的发病率和病死率位列第 3 位, 仅次于缺血性心脏病和癌症。脑卒中不仅严重影响了人们的生活质量, 也加剧了社会的经济负担, 医学界将其与冠心病、癌症并列为威胁人类健康的 3 大疾病之一。因此, 准确、及时地诊断缺血性脑卒中对于建立适当的治疗方案是至关重要的。而用单一或多种血液生物标志物来加快对脑卒中的诊断、分型和预测, 以期在最佳时间内对脑卒中患者进行治疗具有较为重要的意义。故本文就脑卒中血液学标志物的研究概况综述如下。

1 缺血性脑卒中的危险因素

1.1 生理和生活因素 脑卒中是一种多因素导致的神经系统疾病, 涉及的病理生理反应众多, 其影响因素也较多, 包括年龄、性别、种族、民族、吸烟、过量酒精的摄入等影响心血管活动的因素。脑卒中可影响任何年龄阶段的人, 且脑卒中的发病率和患病率会随着年龄的增长而急剧增加^[3]。但有文献提出, 脑卒中的复发与年龄或脑卒中的病理类型无关^[4]。众所周知, 吸烟会加速纤维蛋白的激活从而改变血栓的构型, 这很可能会引起血管性脑卒中; 目前酒精对脑卒中的影响机制尚不明确, 但可以肯定的是, 过量的酒精摄入与血管疾病相关, 会使血压升高, 因而可能增

加脑卒中的风险。研究显示, 膳食纤维的摄入量与脑卒中的发生呈负相关^[5-6]。有研究显示, 年龄较大的患者, 死亡的风险更高^[7], 这主要是因为年龄越大的患者其脏器衰老更严重, 对环境和疾病的应激能力也较低, 此外, 感染的发生随环境的变化而变化, 感染者血液成分也会发生改变。因此, 脑卒中的发生可能与气象的变化有一定的相关性。

1.2 疾病因素 许多心血管疾病及其危险因素, 如高血压、房颤、高脂血症等都可能是脑卒中的始作俑者。《中国高血压防治指南》中明确指出, 血压和脑卒中的发生呈对数线性关系, 基础收缩压每增高 10 mm Hg, 脑卒中发生的风险增高 46%, 舒张压每增高 5 mm Hg, 脑卒中发生的风险也会增高 46%, 可见高血压与脑卒中的发生息息相关。而糖尿病会引起体内糖、脂肪和蛋白质的代谢异常, 造成脂质代谢紊乱, 加速动脉硬化, 与小血管疾病的发生关系密切, 另外, 糖尿病患者的血液常常呈现高黏度状态, 若同时伴有高血压, 这些因素将会促进血栓的形成, 导致缺血性脑卒中的发生。脑卒中患者脑源性心律失常发病率较高, 研究发现, 房颤是脑卒中患者常发的心率失常类型之一^[6]。毫无疑问, 高脂血症与高密度脂蛋白水平密切相关, 它是血管性疾病的主要危险因素之一, 因此与脑卒中这一脑部血液循环疾病可能有相关性。

2 缺血性脑卒中的临床诊断

目前, 脑卒中的诊断依赖于典型的临床症状、及时的体检筛查和计算机断层扫描(CT)或脑脊液(CSF)

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81360206); 云南省中青年学术技术带头人后备人才基金项目(2014HB025)。

△ 通信作者, E-mail: gmwang1991@hotmail.com。

分析等。由于缺血性脑卒中治疗窗口狭窄(4.5 h),早期发现、预防和诊断是至关重要的,任何延迟都会使脑梗死面积和溶栓治疗的风险增高。

2.1 影像学的检测 CT是最常用的评估脑卒中的影像学方法,其与核磁共振成像(MRI)相比,具有广泛、快速、简便、成本低等优点;CT虽然对急性颅内出血敏感性较高,但对缺血性脑卒中并不敏感。研究指出,对于缺血性脑卒中的诊断,CT灌注(CTP)和CT血管造影(CTA)的准确性相似,且CTP的准确性与脑卒中症状发作后的时间长短无关,但是需要更多强有力的证据来证实这一结果^[8]。MRI对缺血性脑卒中的诊断敏感性较CT扫描高,但目前医疗水平的差异导致了并不是每个患者都有同等的诊治条件。其次,对于某些情况特殊的比如带有心脏起搏器或者情绪不稳定的患者来说此方法是不可行的,且磁共振检查耗时较长,容易延误最佳治疗时间。而近年兴起的血液生物标志物的检测可以为脑卒中的诊断提供重要的辅助诊断信息,临床上也利用一些检验指标来提高脑卒中患者的治疗效率,这弥补了影像技术对缺血性脑卒中中不敏感的这一缺点。

2.2 脑卒中的检验指标 越来越多的证据表明,许多生物标志物可以预测脑缺血的临床或影像学结果。据相关报道可溶性蛋白-100b(S100B)和基质金属蛋白酶9(MMP-9)与血脑屏障(BBB)受损有关,且能预测脑卒中溶栓治疗前后的出血性转换。而 α 2-纤溶酶的水平是重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)治疗溶栓再通的预测指标。炎症标志物如C反应蛋白(CRP)或促炎性细胞都与脑卒中后早期的神经衰竭或功能障碍有关。凝血/纤溶系统如D-二聚体或血管性血友病因子(vWF)相关的生物标志物也可能与脑卒中的病理生理有关。

2.2.1 血浆不对称二甲基精氨酸(ADMA)与MMP-9 ADMA是一种内皮细胞一氧化氮合成酶(eNOS)抑制物,同时也是血管内皮功能障碍的标志物之一,它与无症状性脑梗死的发病率相关联,是脑卒中非常重要的一个危险因素。而缺血性脑卒中患者由于颈动脉和脑动脉的粥样硬化也会导致内皮功能障碍。有研究表明,脑缺血及缺血再灌注损伤时大脑的小胶质细胞、星形胶质细胞会产生大量的MMP-9,使血脑屏障开放、基质被破坏,最终引发脑出血或脑水肿^[9]。在缺血性脑卒中患者的急性期,血清MMP-9的增高与其病死率和残疾风险的增加有关,提示血清MMP-9可能是缺血性脑卒中预后的影响因素^[10]。但是MMP-9不能作为单一的脑卒中标志物,综合其他指标可能会在一定程度上提高其灵敏度和准确率。但就目前来说,ADMA对于脑卒中的一系列作用还需要更深入的研究。

2.2.2 脂肪酸结合蛋白(FABP)与脑钠肽(BNP) 缺血性脑卒中是一种急性的应激反应,它与神经系统

内分泌活动和全身炎症反应导致的脑钠肽(BNP)水平升高相关联。BNP被认为是心血管疾病的诊断标志物,也是心源性脑卒中的一个独立指标,此外,缺血性脑卒中患者BNP水平显著增高,且会引起脑卒中患者预后不良甚至死亡率的升高^[11]。近年来有研究指出,BNP在心源性脑卒中患者中的水平急剧的增加,同时,BNP的使用也有助于排除潜在心源性脑血管栓塞的可能^[12]。心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)及脑型脂肪酸结合蛋白(B-FABP)在缺血性脑卒中的早期评估、严重程度以及预后判断等方面,都有很重要的理论及临床运用价值。在脑缺血患者中,一旦神经元受损,H-FABP则被迅速释放到血液循环内,且研究提示,在缺血性脑卒中患者中,血清脂肪性脂肪酸结合蛋白(A-FABP)水平明显增高,因此探索A-FABP在缺血性脑卒中中的作用机制对于患者的康复有重要的意义^[13]。未来在该方面进行全方位深层次的研究有助于找到脑卒中最佳的生物标志物和最好的治疗时间点。

2.2.3 超敏C反应蛋白(hs-CRP)与S100B hs-CRP在健康人血清中浓度很低,而且对炎症反应非常敏感,炎症开始4~7 h其浓度就会显著升高。hs-CRP和促炎性细胞因子被报道与脑卒中的早期神经衰竭或功能障碍有关,若患者存在大面积脑梗死,hs-CRP将明显增加^[14]。有研究者比较了不同严重程度缺血性脑卒中患者血清中hs-CRP水平,结果显示在缺血性脑卒中重症组中hs-CRP的水平明显更高,hs-CRP在缺血性脑卒中中的作用机制研究对患者的康复将有重要的意义^[13]。S100B蛋白是广泛分布于不同组织中的一类相对分子质量较小的钙结合蛋白,在促进神经元分化、轴索生长及传导胞内钙信号调节等方面起着重要作用。有研究显示,S100B与急性脑梗死的病理过程密切相关,可能是由于缺血性脑卒中造成血脑屏障破坏,S100B泄漏从而造成脑细胞的死亡^[15]。对于脑梗死患者来说,血清中大量的S100B可加重病情,预后也较差^[16]。因此,S100B水平可能作为脑卒中的生物标志物之一。

2.2.4 脂蛋白相关磷脂酶A2(LP-PLA2) Lp-PLA2是由巨噬细胞和活化的血小板合成的一种酶,它通过磷脂酶A2的水解氧化磷脂,形成炎症物质,促使血管内皮功能障碍,最终在斑块及其坏坏处形成炎症。研究显示,LP-PLA2与缺血性脑卒中患者的神经功能受损程度密切相关,随着损伤的加重,LP-PLA2水平呈增高的趋势^[17]。有研究指出,血液中高水平的Lp-PLA2与脑卒中风险有关,相比之下,Lp-PLA2的活性水平与脑卒中的关系不明显,此研究提示血液中Lp-PLA2活性水平可能被用作短暂性脑缺血发作或缺血性脑卒中患者血管疾病复发的一个预测因素,而Lp-PLA2水平可用于一般人群的脑卒中风险分层^[18]。因此,对于Lp-PLA2作为脑卒中预防的治疗靶

点应进行药物随机试验来进一步说明,且任何的研究成果都需要更精密的实验进行探究。

3 潜在的生化指标

D-二聚体是一种纤维蛋白降解产物,除非凝血系统被激活,否则在健康的个体中不能检测出,目前的研究未能证明 D-二聚体可作为脑卒中诊断标志物,但各种类型的脑卒中及其相关疾病患者的血浆中 D-二聚体水平会升高。组织型纤溶酶原激活剂(TPA)是在内皮细胞中发现的丝氨酸蛋白酶,它是血栓分解的主要酶类,同时也是纤溶系统的启动子,与此相反,纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)通过结合 TPA 抑制其作用,TPA 和 PAI-1 被认为是血栓形成和纤溶的两个标志物^[19]。目前,溶栓治疗是急性脑卒中中的一线治疗方法,因为它能加速血栓溶解,从而迅速恢复血流。一些研究检测到缺血性脑卒中患者血液中高水平的 TPA 和 PAI-1 抗原,但 TPA 和 PAI-1 并没有被证明是缺血性脑卒中的生物标志物。内皮素-1(ET-1)是一种强效的血管收缩肽,作用时间长,缺血组织内皮细胞受损,ET-1 表达增加,导致侧支血管收缩,进一步损伤脑组织,然而,使用 ET-1 作为缺血性脑卒中的标志物也是有争议的。vWF 是一种在血小板黏附和聚集中起关键作用的血浆糖蛋白,在内皮细胞活化和损伤的情况下,血浆 vWF 主要由内皮细胞合成和分泌。脑啡肽前体肽(penk-a)和前体速激肽是血脑屏障完整性的潜在指标,虽然 penk-a 可能是 MMP-9 破坏血脑屏障的标志物,但它还没有被证明能识别脑卒中的亚型,同时也需要更多的临床试验来确定 penk-a 是否与脑卒中出血性转化有关。

4 潜在的分子生物学指标

大量研究表明,脑卒中有一定的遗传易感性^[20-21]。并且在相关方面做了研究。然而,大部分全基因组关联研究未能重现之前的阳性结果或是在临床上的应用价值微乎其微。从心肌梗死风险预测的大规模临床试验研究结果来看,微泡可能是一个可以弥补现有脑卒中生物标志物研究缺陷的候选物^[22]。目前的研究表明,不同心血管疾病患者的血液循环中微泡的水平变化不同,也有研究提示微泡可能是某些心血管疾病的预测指标,且利用微泡特定的生物功能对脑卒中生物标志物进行研究是一个突出的领域^[23-26]。近年来,表观遗传学和基因分析被用作诊断心血管疾病和癌症的辅助方法,类似的研究也开始用于脑卒中的诊断。特别是 miRNA,有研究提示它与脑卒中多种危险因素有关,包括高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等^[27],是脑卒中的潜在生物标志物。其次,代谢相关的生物标志物可用于监测术后恢复,然而,在脑卒中领域、代谢组学的研究相对匮乏。

5 展 望

目前,尽管对脑卒中生物标志物的探索在不断更新和发展,但在一些脑部疾病患者的管理方面,血液

生物指标的应用依然有一定的局限性。由于脑部血脑屏障的存在,血液中的生物标志物不能进入大脑,所以相关的标志物未在脑中体现出来。其次,体内的生物标志物受影响的混杂因素较多,缺乏特异性,它可以通过多种疾病共同作用或脑部损伤而发生改变。而缺血性脑卒中的患者常伴随有无症状的冠状动脉粥样硬化,这也可能会使生物标志物的检测发生混淆,缺乏特异性和准确性。对于缺血性脑卒中患者危险因素的研究还存在很大的发展空间,需要更多的研究来证明哪些危险因素与脑卒中之间存在关联,以及关联的强度和关联的机制,而那些灵敏度高、特异性好的生物标志物有望被逐渐引进到临床试验中进行运用,以期待提高脑卒中临床诊断的效力。就目前的研究现状来看,血液生物标志物有望能够为研究缺血性脑卒中的病理生理和治疗机制提供一个转折点。

参考文献

- [1] ZHANG Y, WANG X, XU X, et al. Stock volatility and stroke mortality in a Chinese population[J]. *J Cardiovasc Med*, 2013, 14(9): 617-621.
- [2] LOSEY P, LADDS E, LAPRAIS M, et al. The role of PPAR activation during the systemic response to brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12(99): 1-10.
- [3] MARINI C, TRIGGIANI L, CIMINI N, et al. Proportion of older People in the community as a predictor of increasing stroke incidence[J]. *Neuroepidemiology*, 2001, 20(2): 91-95.
- [4] KES V B, JURASIC M J, ZAVOREO I, et al. Age and gender differences in acute stroke hospital patients[J]. *Acta Clin Croat*, 2016, 55(1): 69-78.
- [5] 唐雪, 顾银燕, 张玲霞. 膳食纤维摄入与卒中发生风险关系的 meta 分析[J]. *中华护理杂志*, 2015, 50(4): 389-393.
- [6] 杨玉春, 周晓欢, 木胡牙提, 等. 脑卒中患者心律失常的发病类型和危险因素分析[J]. *重庆医学*, 2014, 43(9): 1151-1152.
- [7] 曾令琼, 胡平, 李俊, 等. 脑卒中患者生活质量及其影响因素调查[J]. *重庆医学*, 2015, 44(12): 1667-1668.
- [8] SHEN J, LI X, LI Y, et al. Comparative accuracy of CT perfusion in diagnosing acute ischemic stroke: A systematic review of 27 trials [J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0176622.
- [9] 万梅, 周志明. VEGF 和 MMP-9 与缺血性脑卒中关系的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(3): 344-348.
- [10] ZHONG C, YANG J, XU T, et al. Serum matrix metalloproteinase-9 levels and prognosis of acute ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2017, 89(8): 805-812.
- [11] CHAUDHURI J R, SHARMA V K, MRIDULA K R, et al. Association of plasma brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke subtypes and outcome [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(2): 485-491.
- [12] LLOMBART V, ANTOLIN-FONTES A, BUSTAMAN-

- TE A, et al. B-type natriuretic peptides help in cardioembolic stroke diagnosis: pooled data meta-analysis [J]. *Stroke*, 2015, 46(5):1187-1195.
- [13] HUANG X. Association of serum levels of adipocyte fatty Acid-Binding protein and High-Sensitivity C reactive protein with severity of acute ischemic stroke[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(2):359-361.
- [14] 吴硕, 赵延欣. MMP-9、CD147、hs-CRP、IL-6 对急性脑梗死伴微出血的诊断价值[J]. *心脑血管病防治*, 2016, 16(2):98-100.
- [15] 刘昕, 高小平, 梁辉, 等. 急性脑梗死溶栓前后血清 S100B 含量的变化[J/CD]. *转化医学电子杂志*, 2016, 3(10):12-13.
- [16] YE H, WANG L, YANG X, et al. Serum S100B levels May be associated with cerebral infarction: a meta-analysis[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 348(1/2):81-88.
- [17] 陈颀, 李宏毅, 张敏. 急性缺血性脑卒中患者血浆 Lp-PLA2 水平与神经功能缺损程度的相关性研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(1):44-45.
- [18] TIAN Y, JIA H, LI S, et al. The associations of stroke, transient ischemic attack, and/or stroke-related recurrent vascular events with Lipoprotein-associated phospholipase A2: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(51):e9413.
- [19] OHIRA T, SHAHAR E, CHAMBLESS L E, et al. Risk factors for ischemic stroke subtypes—The atherosclerosis risk in communities study[J]. *Stroke*, 2006, 37(10):2493-2498.
- [20] KUMAR A, MISRA S, SAGAR R, et al. Relationship between Factor V Leiden Gene Variant and Risk of Ischemic Stroke: A Case-Control Study[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2017, 20(3):284-288.
- [21] FELLING R J, SONG H. Epigenetic mechanisms of neuroplasticity and the implications for stroke recovery[J]. *Exp Neurol*, 2015, 268:37-45.
- [22] NOZAKI T, SUGIYAMA S, KOGA H, et al. Significance of a multiple biomarkers strategy including endothelial dysfunction to improve risk stratification for cardiovascular events in patients at high risk for coronary heart disease[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54:601-608.
- [23] LU Y, LI L, YAN H, et al. Endothelial microparticles exert differential effects on functions of Th1 in patients with acute coronary syndrome[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(6):5396-5404.
- [24] BEREZIN A E, KREMZER A A, SAMURA T A, et al. Predictive value of apoptotic microparticles to mononuclear progenitor cells ratio in advanced chronic heart failure patients[J]. *J Cardiol*, 2015, 65(5/6):403-411.
- [25] FAN Y, WANG L, LI Y, et al. Quantification of endothelial microparticles on modified cytometric bead assay and prognosis in chest pain patients[J]. *Circ J*, 2014, 78(1):206-214.
- [26] LEROYER A S, EBRAHIMIAN T G, COCHAIN C A, et al. Microparticles from ischemic muscle promotes postnatal vasculogenesis[J]. *Circulation*, 2009, 119(21):U114-2808.
- [27] SCHOBER A, WEBER C. Mechanisms of MicroRNAs in Atherosclerosis[J]. *Annu Rev Pathol*, 2016, 11:583-616.

(收稿日期:2018-09-12 修回日期:2018-12-21)

(上接第 830 页)

- 学杂志, 2017, 33(24):4082-4086.
- [9] 中华医学会内分泌学会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(5):354-359.
- [10] GHASSABIAN A, BONGERS-SCHOKKING J J, DE RIJKE Y B, et al. Maternal thyroid autoimmunity during pregnancy and the risk of attention deficit/hyperactivity problems in children: the Generation R Study[J]. *Thyroid*, 2012, 22(2):178-186.
- [11] 刘杉, 熊丰, 雷培芸. 儿童甲状腺疾病实验室检查及其临床意义[J]. *中国实用儿科杂志*, 2011, 26(9):662-665.
- [12] JUNG B, ADELI K. Clinical laboratory reference intervals in pediatrics: the CALIPER initiative[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(16/17):1589-1595.
- [13] 李怀远, 蒋黎敏, 钱悦平, 等. 上海地区儿童甲状腺功能检测指标参考区间的建立[J]. *检验医学*, 2016, 31(12):1045-1049.
- [14] 王佳, 陈莎, 艾洪武, 等. 武汉地区健康儿童甲状腺功能指标正常参考值研究[J]. *广东医学*, 2014, 35(14):2268-2270.
- [15] 林来祥, 孙毅娜, 李永梅, 等. 我国部分地区 8~10 岁学龄儿童甲状腺功能指标的参考值范围[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(1):42-45.
- [16] KAPELARI K, KIRCHLECHNER C, HÖGLER W, et al. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study[J]. *BMC Endocr Disord*, 2008, 27(8):15.
- [17] 徐应波, 龚麒麟. 曲靖地区不同年龄健康儿童甲状腺功能指标正常参考范围的建立[J]. *中国卫生产业*, 2017, 14(15):159-162.
- [18] 吉颖, 周星, 姜函, 等. 重庆地区儿童降钙素原生物参考区间的建立[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(14):1935-1936.
- [19] DHINGRA S, OWEN P J, LAZARUS J H, et al. Resistance to thyroid hormone in pregnancy[J]. *Obstet Gynecol*, 2008, 112(2 Pt 2):501-503.
- [20] BUDENHOFER B K, DITSCH N, JESCHKE U, et al. Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 287(1):1-7.

(收稿日期:2018-08-26 修回日期:2018-12-12)