

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.02.018

老年 ACI 患者血清 CYR61、氧化应激分子水平及其对 ACI 患者 90 d 预后的预测价值

孙国才¹, 赵旭锐^{1△}, 权泽威¹, 朱 娇², 王彩霞¹, 秦 燕¹

兵器工业五二一医院:1. 老年病科;2. 肿瘤血液病科, 陕西西安 710065

摘要:目的 探讨老年急性脑梗死(ACI)患者血清富半胱氨酸蛋白 61(CYR61)、丙二醇(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、髓磷脂碱性蛋白(MBP)水平及其对 ACI 患者 90 d 预后的预测价值。方法 选取 2019 年 6 月至 2022 年 1 月该院收治的 211 例 ACI 患者作为 ACI 组,另选取同期 200 例健康体检者作为对照组,检测两组血清 CYR61、MDA、SOD、MBP 水平。根据改良 Rankin 量表(mRS)评分将随访 90 d 的 ACI 患者分为预后良好组(mRS 评分 ≤ 2 分)和预后不良组(mRS 评分 > 2 分)。比较预后良好组和预后不良组临床资料,并进行多因素 Logistic 回归分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 ACI 患者血清 CYR61 水平对 90 d 预后的预测价值。结果 ACI 组血清 CYR61、MDA、MBP 水平均高于对照组,SOD 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析结果显示,ACI 患者血清 CYR61 水平与 MDA、MBP 水平均呈正相关,与 SOD 水平呈负相关($r = 0.447, 0.605, -0.551, P < 0.05$)。预后良好组和预后不良组年龄、入院当天美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、发病至治疗时间,以及 CYR61、MDA、MBP 和 SOD 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,入院当天 NIHSS 评分和血清 CYR61 水平是 ACI 患者 90 d 预后不良的影响因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 CYR61 预测 ACI 患者 90 d 预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.798,灵敏度、特异度分别为 0.857 和 0.652;入院当天 NIHSS 评分预测 ACI 患者 90 d 预后不良的 AUC 为 0.811,灵敏度、特异度分别为 0.857 和 0.783。结论 ACI 患者血清 CYR61 水平升高,可能参与氧化应激分子水平的调控。CYR61 水平是 ACI 患者预后不良的影响因素,具有一定的早期预测价值。

关键词:急性脑梗死; 富半胱氨酸蛋白 61; 氧化应激分子; 预后; 老年

中图法分类号:R743.33

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)02-0221-04

Serum levels of CYR61 and oxidative stress molecules in elderly patients with ACI and their predictive value for 90 d prognosis in patients with ACI

SUN Guocai¹, ZHAO Xurui^{1△}, QUAN Zewei¹, ZHU Jiao², WANG Caixia¹, QIN Yan¹

1. Department of geriatrics; 2. Department of Oncology and Hematology, 521 Hospital of Ordnance Industry, Xi'an, Shaanxi 710065, China

Abstract: Objective To investigate the levels of serum cysteine-rich protein 61(CYR61), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and myelin basic protein (MBP) in elderly patients with acute cerebral infarction (ACI) and their predictive value for 90-day prognosis. **Methods** A total of 211 ACI patients admitted to the hospital from June 2019 to January 2022 were selected as the ACI group, and 200 healthy physical examination subjects during the same period were selected as the control group. The serum CYR61, MDA, SOD and MBP levels of the two groups were detected. According to the modified Rankin scale (mRS) score, ACI patients who were followed up for 90 d were divided into good prognosis group (mRS score ≤ 2) and poor prognosis group (mRS score > 2). The clinical data of the good prognosis group and the poor prognosis group were compared, and multivariate Logistic regression analysis was performed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum CYR61 level for the 90 d prognosis of ACI patients. **Results** The levels of CYR61, MDA and MBP in ACI group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$), and the level of SOD was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum CYR61 level in ACI patients was positively correlated with MDA and MBP levels, and negatively correlated with SOD level ($r = 0.447, 0.605, -0.551, P < 0.05$). There were significant differences in age, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score on the day of admission, time from onset to treatment and levels of CYR61, MDA, MBP and SOD between the good prognosis group and the poor prognosis group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that

NIHSS score and serum CYR61 level on admission were the influencing factors of poor prognosis of ACI patients at 90 d ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum CYR61 for predicting poor prognosis of ACI patients at 90 d was 0.798, and the sensitivity and specificity were 0.857 and 0.652 respectively. The AUC of NIHSS score on admission to predict poor prognosis at 90 d was 0.811, and the sensitivity and specificity were 0.857 and 0.783 respectively. **Conclusion** The serum CYR61 level is increased in ACI patients, which may be involved in the regulation of oxidative stress. The CYR61 level is a influencing factor for poor prognosis in patients with ACI, and has a certain early predictive value.

Key words: acute cerebral infarction; cysteine-rich protein 61; oxidative stress molecule; prognosis; the elderly

急性脑梗死(ACI)是一种严重威胁中老年人群身体健康、生命安全的缺血性脑血管疾病。有研究表明,氧化应激在脑梗死发生、发展中具有促进作用,氧化应激指标水平变化可对 ACI 的转归进行判断^[1-2]。血清富半胱氨酸蛋白 61(CYR61)在炎症反应、血管生成、纤维组织修复等方面发挥重要作用,是新型炎症调节因子^[3-4]。炎症反应是导致 ACI 脑损伤进展的重要机制之一。基于此,本研究选取老年 ACI 患者作为研究对象,分析血清 CYR61 水平与氧化应激指标的相关性及其对 ACI 患者 90 d 预后的预测价值,以期为老年 ACI 的临床预防和诊疗提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月至 2022 年 1 月本院收治的 211 例 ACI 患者作为 ACI 组,其中男 98 例,女 113 例;年龄 45~78 岁,平均(61.73±9.62)岁;体质指数(BMI) 21~27 kg/m²,平均(23.84±2.12) kg/m²。另选取同期 200 例健康体检者作为对照组,其中男 108 例,女 92 例;年龄 43~79 岁,平均(62.73±9.95)岁;BMI 21~26 kg/m²,平均(23.76±2.09) kg/m²。两组性别、年龄、BMI 等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)ACI 组患者符合中华医学会神经病学分会的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[5]中的相关标准,经 MRI 或头颅 CT 检查确诊;(2)首次发作的 ACI,无既往病史;(3)发病至入院时间在 48 h 内;(4)临床资料完整、愿意接受随访。排除标准:(1)合并恶性肿瘤、血液系统疾病者;(2)有神经系统疾病既往病史者;(3)妊娠期、哺乳期妇女;(4)既往有脑出血、脑外伤者。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

1.2 仪器与试剂 血清 CYR61 试剂盒(温州科森生物科技有限公司);丙二醛(MDA)测定试剂盒(上海弘顺生物科技有限公司);超氧化物歧化酶(SOD)活性测定试剂盒(上海索宝生物科技有限公司);髓磷脂碱性蛋白(MBP)ELISA 试剂盒(上海拜力生物科技有限公司);Allegra X-15R 台式冷冻离心机(美国贝克曼库尔特有限公司);酶标仪[伯乐生命医学产品(上海)有限公司(bio-rad)]。

1.3 方法 (1)血清 CYR61、MDA、SOD、MBP 水平测定:于清晨采集两组空腹肘静脉血 2 mL,在 4 °C 环

境以 3 000 r/min 离心 10 min,取上清液放于内含蛋白酶抑制剂、抗凝剂 EDTA 的 EP 试管内,并置于 -80 °C 冷冻环境中保存待检。采用 ELISA 及试剂盒检测血清 CYR61、MDA、SOD、MBP 水平,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。(2)ACI 预后相关因素收集:收集 ACI 预后的相关因素,包括平均年龄、性别、平均 BMI、生活习惯(有无吸烟史、饮酒史)、慢性病史(有无高血压史、糖尿病史、冠心病史)、入院当天美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、发病至治疗时间及入院 24 h 内的实验室检测指标(空腹血糖、血小板计数和血肌酐)。(3)ACI 患者 90 d 预后的随访:自入院后开始随访,第 90 天时采用改良 Rankin 量表(mRS)进行评价,认定 mRS 评分≤2 分为预后良好,归为预后良好组(154 例),mRS 评分>2 分为预后不良,归为预后不良组(57 例)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析 ACI 患者 90 d 预后不良的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CYR61 水平对 ACI 患者 90 d 预后的预测价值;采用 Pearson 相关分析血清 CYR61 水平与 MDA、SOD、MBP 水平的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 CYR61、MDA、SOD、MBP 水平比较 ACI 组血清 CYR61、MDA、MBP 水平均高于对照组,SOD 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组血清 CYR61、MDA、SOD、MBP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CYR61 (pg/mL)	MDA (nmol/L)	MBP (μg/L)	SOD (U/mL)
ACI 组	211	2 403.75±895.03	6.08±1.14	17.84±3.29	50.01±6.23
对照组	200	1 067.77±161.26	4.82±1.03	12.78±2.65	59.28±7.66
<i>t</i>		31.47	11.81	28.08	-17.50
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 血清 CYR61 水平与 MDA、SOD、MBP 水平的

相关性 Pearson 相关分析结果显示, ACI 患者血清 CYR61 水平与 MDA、MBP 水平均呈正相关, 与 SOD 水平呈负相关($r=0.447, 0.605, -0.551, P<0.05$)。

2.3 预后良好组和预后不良组临床资料比较 预后良好组和预后不良组年龄、入院当天 NIHSS 评分、发病至治疗时间, 以及 CYR61、MDA、MBP 和 SOD 水平比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 预后良好组和预后不良组男性占比、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、冠心病史、空腹血糖、血小板计数、血肌酐比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 ACI 患者 90 d 预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以 ACI 患者 90 d 预后作为因变量(预后良好=0, 预后不良=1), 将表 2 中差异有统计学意义的年龄(<70 岁=0, ≥ 70 岁=1)、入院当天 NIHSS 评分(<15 分=0, ≥ 15 分=1)、发病至治疗时间(<4.5 h=0, ≥ 4.5 h=1)、CYR61(原值输入)、MDA(原值输入)、MBP(原值输入)、SOD(原值输入)作为自变量。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 入院当天 NIHSS 评分和血清 CYR61 水平是 ACI 患者 90 d 预后不良的影响因素($P<0.05$)。见表 3。

2.5 ACI 患者 90 d 预后不良的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析结果显示, 血清 CYR61 预测 ACI 患者 90 d 预后不良的 AUC 为 0.798, 灵敏度、特异度分别为 0.857 和 0.652; 入院当天 NIHSS 评分预测 ACI 患者 90 d 预后不良的 AUC 为 0.811, 灵敏度、特异度分别为 0.857 和 0.783。见图 1、表 4。

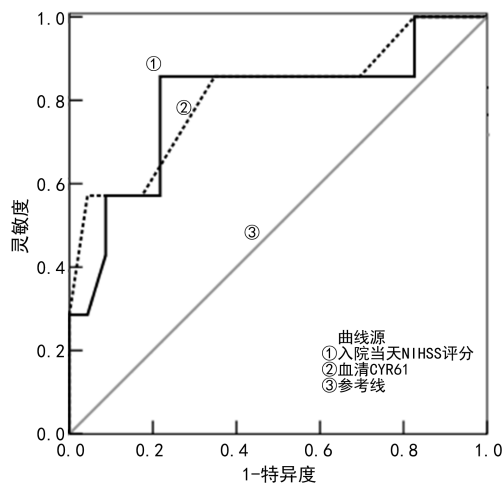


图 1 血清 CYR61 和入院当天 NIHSS 评分对 ACI 患者 90 d 预后不良的 ROC 曲线

表 2 预后良好组和预后不良组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	年龄(岁)	男性	BMI(kg/m ²)	吸烟史	饮酒史	高血压史
预后良好组	154	65.88±9.73	71(46.10)	23.67±2.81	52(33.77)	48(31.17)	62(40.26)
预后不良组	57	70.67±8.95	27(47.37)	23.48±3.14	19(33.33)	18(31.58)	25(43.86)
t/χ ²		-2.611	0.551	1.012	0.331	0.479	1.231
P		0.003	0.802	0.657	0.959	0.837	0.562

组别	n	糖尿病史	冠心病史	入院当天 NIHSS 评分(分)	发病至治疗时间(h)	空腹血糖(mmol/L)	血小板计数(×10 ⁹ /L)
预后良好组	154	49(31.82)	38(24.68)	10.87±2.45	3.13±1.01	5.51±0.68	183.98±22.67
预后不良组	57	18(31.58)	15(26.32)	15.35±2.51	6.42±1.22	5.48±0.62	183.70±21.34
t/χ ²		0.987	0.690	-2.934	-3.264	0.679	0.342
P		0.671	0.737	<0.001	<0.001	0.800	0.943

组别	n	血肌酐(μmol/L)	CYR61(pg/mL)	MDA(nmol/L)	MBP(μg/L)	SOD(U/mL)
预后良好组	154	68.84±7.84	2 403.75±161.26	5.58±0.53	12.28±2.79	59.78±8.16
预后不良组	57	69.60±9.02	2 833.00±404.77	6.55±0.78	34.72±6.26	50.51±6.67
t/χ ²		-1.118	-3.305	-3.414	-3.219	3.394
P		0.578	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 ACI 患者 90 d 预后影响因素的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ ²	P	OR(95%CI)
年龄	0.771	0.513	2.265	0.132	2.162(0.792~5.907)
入院当天 NIHSS 评分	0.967	0.397	5.935	0.015	2.630(1.208~5.722)
发病至治疗时间	0.558	0.478	1.365	0.243	1.747(0.685~4.461)
CYR61	1.115	0.384	8.432	0.004	3.050(1.437~6.478)
MDA	0.526	0.469	1.258	0.262	1.692(0.675~4.241)
MBP	0.675	0.490	1.899	0.168	1.964(0.752~5.129)
SOD	-0.192	0.397	0.235	0.628	0.825(0.379~1.796)

表 4 血清 CYR61 和入院当天 NIHSS 评分对 ACI 患者 90 d 预后不良的预测价值

指标	SE	P	AUC (95%CI)	灵敏度	特异度
入院当天 NIHSS 评分	0.110	0.019	0.811(0.563~0.999)	0.857	0.783
血清 CYR61	0.105	0.014	0.798(0.578~0.999)	0.857	0.652

3 讨 论

ACI 是严重威胁人类生命健康的心脑血管疾病,其发病率逐年攀升。ACI 可引起患者脑组织缺氧、缺血甚至坏死,进而引起不同程度的功能障碍,严重影响患者日常工作和生活。自由基在脑缺氧和缺血过程中发挥重要作用,自由基可通过与中风损伤级联反应中的钙超载、兴奋性氨基酸等发生相互作用,最终形成凋亡、炎症反应等,从而损害脑组织。MDA、SOD、MBP 是常见的脑自由基,其水平可用于判断中枢神经系统髓鞘损伤和实质性损伤的严重程度^[6-9]。CYR61 是重要的促炎因子,参与炎症微环境和自身免疫性疾病的调节。CYR61 既往主要在肿瘤血管生成中研究较多^[10-11],近年来有研究显示其含有丰富的半胱氨酸,不仅能参与血管生成,而且在炎症反应、纤维组织修复等方面也发挥重要作用^[12]。目前,血清 CYR61 在 ACI 患者中的表达及其临床意义尚未阐明,基于此,本研究选取老年 ACI 患者作为研究对象,分析血清 CYR61 水平与 MDA、SOD、MBP 水平的相关性及其对 ACI 患者 90 d 预后的预测价值,以期为老年 ACI 的临床预防和诊疗提供参考。

本研究结果显示,ACI 组血清 CYR61、MDA、MBP 水平均明显高于对照组,SOD 水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),表明 CYR61 可能参与 MDA、MBP、SOD 水平的调控并发挥其促炎作用。SOD 能清除机体的氧自由基,从而保护脑血管组织免受自由基及过氧化物的损伤,其活性水平降低与神经功能损伤程度有关^[13-16]。Pearson 相关分析结果显示,ACI 患者血清 CYR61 水平与 MDA、MBP 水平均呈正相关,与 SOD 水平呈负相关($P < 0.05$)。

ACI 起病迅速,可在短时间内引发严重炎症反应、氧化应激及神经元凋亡,随着坏死病灶迅速扩大,会加剧神经功能损伤,最终表现为肢体功能、认知功能、语言功能等不同程度障碍。入院当天 NIHSS 评分可大概评估患者的脑损伤严重程度,ACI 病情较重的患者治疗结局不理想的风险也更高。多因素 Logistic 回归分析结果显示,入院当天 NIHSS 评分是 ACI 患者 90 d 预后不良的影响因素,其 AUC 与血清 CYR61 的 AUC 比较无差异,但血清 CYR61 可重复性好,可动态监测,实用价值更高。而 NIHSS 评分项目较多,难以收集,限制其临床应用。

综上所述,ACI 患者血清 CYR61 水平升高,可能参与 MDA、SOD、MBP 水平的调控。CYR61 水平是 ACI 患者预后不良的影响因素,具有一定的早期预测价值。

参考文献

- [1] 李万华,王绍谦,刘艳,等.苦碟子注射液联合吡拉西坦治疗急性脑梗死的临床研究[J].现代药物与临床,2023,38(5):1113-1117.
- [2] 梁菊萍,杨旸,董继存.急性脑梗死患者流行病学调查及危险因素[J].中国老年学杂志,2021,41(12):2484-2487.
- [3] 南晓强,杨浩峰,雷鹏.息痛散通过富含半胱氨酸蛋白 61 对痛性关节炎大鼠炎症反应的干预机制[J].陕西中医,2022,43(12):1659-1663.
- [4] 单洁,李晓梅.循环生物标志物在急性心肌梗死患者预后评估中的价值[J].医学综述,2021,27(14):2709-2714.
- [5] 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.
- [6] 何保明,喻良.丁苯酞治疗急性脑梗死的临床疗效及对 MDA、SOD、MBP 的影响[J].四川医学,2019,40(3):258-261.
- [7] 迟蕾,张倩,梅继林,等.醒脑阴阳透刺针法联合温针灸治疗急性脑梗死疗效及对血清 MDA、SOD、MBP 水平影响[J].四川中医,2022,40(6):208-210.
- [8] 张雷,孔祥丽,李军朝,等.远隔缺血适应联合静脉溶栓对急性脑梗死患者临床预后及氧化应激表达的影响[J].中国脑血管病杂志,2022,19(9):611-617.
- [9] 姜飞,王玉玉.依达拉奉右莰醇联合尿激酶静脉溶栓治疗急性脑梗死合并糖尿病对患者血清氧化应激水平、颈总动脉内-中膜厚度、血清基质金属蛋白酶-12 水平的影响[J].陕西医学杂志,2022,51(1):88-91.
- [10] 李江佩,孔祥波,孙音,等.HER2、Cyr61、IGFBP3 表达情况对老年子宫内膜癌病人预后的价值[J].实用老年医学,2022,36(7):697-701.
- [11] 王怡,郭婉军,郭冬婕.Cyr61 在皮肤相关疾病中的研究进展[J].中国皮肤性病杂志,2022,36(2):230-234.
- [12] 庚虎,唐其柱,余诗倩,等.Cyr61 的生物学作用及其调控机制[J].武汉大学学报(医学版),2021,42(5):846-850.
- [13] 张银仙,潘永康,王妙.血清超氧化物歧化酶和缺血修饰白蛋白在脑梗死患者中的水平变化及临床价值[J].数理医药学杂志,2022,35(7):995-997.
- [14] 张静,魏抗洪.鼠神经生长因子对新生儿缺氧缺血性脑病合并心肌损伤患儿神经功能及 SOD、VEGF、IL-10 水平的影响[J].中国医学工程,2022,30(3):134-136.
- [15] 杜双霞,张晓红,苑艳尊,等.血清氧化应激水平与血管性痴呆患者认知功能、神经损伤因子水平及预后的关系[J].山东医药,2022,62(5):67-70.
- [16] 唐映红,黄小平,谭华,等.三七总皂苷对脑缺血再灌注后细胞外基质破坏及氧化应激的影响[J].中华中医药学刊,2010,28(11):2327-2330.