



血浆和肽素浓度对急性脑梗死患者短期预后的预测价值分析

王振海 王弋 戴丽芳 来斌 陈方慧

[摘要] 目的 揭示血浆和肽素浓度对急性脑梗死短期预后的预测价值。方法 检测128例急性脑梗死患者(脑梗死组)和128例体检者(对照组)的血浆和肽素、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、S100B、泛素羧基末端水解酶-1(UCH-L1)、神经丝蛋白H磷酸化亚型(pNF-H)和tau浓度,分析这些指标与NIHSS评分之间的相关性,比较上述指标对急性脑梗死后3个月预后不良的预测价值。结果 脑梗死组血浆和肽素、GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H和tau浓度均明显高于对照组(t 分别=24.01、23.70、22.03、28.88、17.71、25.82、47.82、27.71, P 均<0.05),脑梗死组中不良预后组血浆和肽素、GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H和tau浓度均明显高于良好预后组(t 分别=8.53、4.57、4.62、4.84、6.18、4.51、5.70、5.75, P 均<0.05)。脑梗死患者入院时NIHSS评分与血浆和肽素、GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H和tau浓度均呈正相关(r 分别=0.62、0.54、0.53、0.56、0.50、0.49、0.42、0.46, P 均<0.05)。血浆和肽素、GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H和tau浓度预测脑梗死后3个月不良预后的曲线下面积(AUC)均在0.70以上,其中以血浆和肽素最高,达到0.82。**结论** 血浆和肽素浓度可有效地预测急性脑梗死3个月临床预后不良。

[关键词] 脑梗死; 和肽素; 临床预后; 美国国立卫生研究院卒中量表评分

Predictive value of plasma copeptin concentrations on short-term prognosis in patients with acute cerebral infarction WANG Zhenhai, WANG Yi, DAI Lifang, et al. Emergency Department, the People's Hospital of Jianggan District, Hangzhou 310014, China

[Abstract] **Objective** To discover the predictive value of plasma copeptin concentrations on short-term prognosis of acute cerebral infarction. **Methods** Plasma copeptin, glial fibrillary acidic protein (GFAP), myelin basic protein (MBP), neuron specific enolase (NSE), S100B, ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 (UCH-L1), phosphorylated axonal neurofilament subunit H (pNF-H) and tau concentrations were detected in 128 cases of acute cerebral infarction patients (cerebral infarction group) and 128 cases of healthy physical examinees (control group). The relationship between these parameters and NIHSS was analyzed. The predictive value of the plasma copeptin, GFAP, MBP, NSE, S100B, UCH-L1, pNF-H and tau concentrations for 3-month poor outcome were compared. **Results** Plasma concentrations of copeptin, GFAP, MBP, NSE, S100B, UCH-L1, pNF-H and tau in cerebral infarction group were significantly higher than those in control group (t =24.01, 23.70, 22.03, 28.88, 17.71, 25.82, 47.82, 27.71, P <0.05). In the cerebral infarction group, the copeptin, GFAP, MBP, NSE, S100B, UCH-L1, pNF-H and tau concentrations of the patients of poor outcome were significantly higher than those of the patients of good outcome (t =8.53, 4.57, 4.62, 4.84, 6.18, 4.51, 5.70, 5.75, P <0.05). NIHSS score at admission in patients with cerebral infarction were positively correlated with plasma copeptin, GFAP, MBP, NSE, S100B, UCH-L1, pNF-H and tau concentrations (r =0.62, 0.54, 0.53, 0.56, 0.50, 0.49, 0.42, 0.46, P <0.05). The areas under curve of plasma copeptin, GFAP, MBP, NSE, S100B, UCH-L1, pNF-H and tau concentrations were all above than 0.70, especially the plasma copeptin which

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.02.006

基金项目:杭州市医药卫生科技计划项目(2015B12)

作者单位:310014 浙江杭州,杭州市江干区人民医院急诊科(王振海、戴丽芳、来斌);杭州市第一人民医院急诊科(王弋、陈方慧)

the AUC reached 0.82. **Conclusion** Plasma copeptin concentration can efficiently predict 3-month poor clinical outcome after acute cerebral infarction.

[Key words] cerebral infarction; copeptin; clinical prognosis; national institutes of health stroke scale score



急性脑梗死是一种常见的脑血管病,约占全部脑卒中的70%^[1~3]。脑缺血损伤可导致脑组织中神经细胞和胶质细胞释放大量中枢神经特异性蛋白,其中胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、泛素羧基末端水解酶-1(ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1, UCH-L1)、神经丝蛋白H磷酸化亚型(phosphorylated axonal neurofilament subunit H, pNF-H)、S100B和tau蛋白与脑损伤密切相关,其外周血浓度可反映脑损伤程度^[4~7]。和肽素来自精氨酸加压素原,和精氨酸加压素具有同源性^[8,9]。外周血中和肽素浓度与急性脑梗死严重度和预后相关^[10]。目前鲜有研究比较和肽素和其他指标对急性脑梗死预后的预测价值。本次研究检测急性脑梗死患者血浆和肽素和各细胞特异性因子对急性脑梗死后3个月预后的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年1月至2016年6月杭州市第一人民医院急诊科收治的急性脑梗死患者128例纳入脑梗死组,急性脑梗死诊断参照2014年中华医学会制定的中国急性缺血性脑卒中诊治指南,排除既往严重脑外伤、脑出血、脑梗死、使用抗血小板或抗凝药物、肝硬化、尿毒症和恶性肿瘤患者。其中男性69例、女性59例;年龄50~81岁,平均(66.02 ± 7.43)岁;体重指数 $21.21 \sim 30.82 \text{ kg/m}^2$,平均(25.59 ± 1.83) kg/m^2 ;高血压病109例、糖尿病26例、高脂血症52例、冠心病41例、房颤28例;有吸烟史58例;入院时美国国立卫生研究院卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分2~22分,平均(11.12 ± 5.84)分;入院时收缩压平均(161.62 ± 26.28)mmHg;入院时舒张压平均(93.78 ± 13.12)mmHg。对照组来自杭州市第一人民医院同期体检者,共128例。其中男性65例、女性63例;年龄45~76岁,平均(60.40 ± 6.24)岁;体重指数($20.43 \sim 28.12$) kg/m^2 ,平均(24.15 ± 1.54) kg/m^2 。两组年龄、性别和体重指数比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 对照组在体检时抽取2 ml静脉血,而急性脑梗死患者在发病后24 h内抽取2 ml静脉血,离心后留取血浆于-70°C保存待检。采用酶联免疫吸附测定法检测血浆和肽素、GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H和tau蛋白浓度。

1.3 统计学方法 采用MedCalc 9.6.4.0.及SPSS 19.0统计软件。计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表达,组间比较采用t检验;计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;双变量相关性采用Pearson相关分析,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析各指标对脑梗死3个月不良预后的预测价值。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血浆中各指标浓度的比较见表1

表1 对照组和脑梗死组血浆各指标浓度的比较

指标	脑梗死组	对照组
和肽素/pg/ml	$1828.32 \pm 661.61^*$	376.21 ± 122.33
GFAP/pg/ml	$9.10 \pm 3.21^*$	2.28 ± 0.82
MBP / $\mu\text{g}/\text{ml}$	$11.73 \pm 4.32^*$	3.02 ± 1.07
NSE /ng/ml	$13.73 \pm 3.68^*$	3.80 ± 1.24
S100B /pg/ml	$536.32 \pm 310.54^*$	50.23 ± 19.51
UCH-L1/pg/ml	$1761.12 \pm 677.24^*$	217.89 ± 65.31
pNF-H/pg/ml	$501.54 \pm 117.63^*$	12.92 ± 14.93
tau/pg/ml	$232.21 \pm 89.45^*$	12.14 ± 11.82

注:*:与对照组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,脑梗死组血浆和肽素、GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H和tau蛋白浓度均明显高于对照组(t 分别=24.01、23.70、22.03、28.88、17.71、25.82、47.82、27.71, P 均<0.05)。

2.2 脑梗死患者不良预后组和良好预后组血浆中各因子浓度的比较 按照改良Rankin评分将脑梗死组患者3个月预后情况分为不良预后组(改良Rankin评分>2分)59例和良好预后组69例。两亚组血浆中各因子浓度的比较见表2。

表2 脑梗死患者两亚组血浆各指标浓度的比较

指标	良好预后组	不良预后组
和肽素/pg/ml	$1459.64 \pm 335.92^*$	2259.51 ± 689.32
GFAP/pg/ml	$7.89 \pm 2.44^*$	10.32 ± 3.45
MBP / $\mu\text{g}/\text{ml}$	$10.10 \pm 2.94^*$	13.42 ± 5.01
NSE /ng/ml	$12.33 \pm 3.74^*$	15.21 ± 3.01
S100B /pg/ml	$398.43 \pm 155.45^*$	697.56 ± 365.72
UCH-L1/pg/ml	$1528.54 \pm 524.13^*$	2033.11 ± 736.70
pNF-H/pg/ml	$452.43 \pm 97.54^*$	558.89 ± 113.73
tau/pg/ml	$194.72 \pm 71.09^*$	276.14 ± 89.22

注:*:与不良预后组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,不良预后组血浆和肽素、GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H和tau浓度均明



显高于良好预后组(t 分别=8.53、4.57、4.62、4.84、6.18、4.51、5.70、5.75, P 均<0.05)。

2.3 脑梗死患者血浆中各因子浓度与入院时 NIHSS 评分的关系 经 Pearson 相关分析, 脑梗死患者入院时 NIHSS 评分与血浆和肽素、GFAP、MBP、

NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H 和 tau 蛋白浓度均呈正相关(r 分别=0.62、0.54、0.53、0.56、0.50、0.49、0.42、0.46, P 均<0.05)。

2.4 脑梗死患者血浆中各因子浓度对3个月不良预后预测价值的比较见表3

表3 脑梗死患者血浆中各因子浓度对3个月不良预后预测价值的比较

指标	AUC	95% CI	最佳截断值	灵敏度/%	特异度/%	阳性似然比	阴性似然比
和肽素	0.82	0.75~0.89	> 1823.91 pg/ml	72.88	91.30	8.38	0.30
GFAP	0.70	0.61~0.78	> 9.22 pg/ml	61.02	60.87	1.56	0.64
MBP	0.71	0.62~0.78	> 11.53 μg /ml	61.02	66.67	1.83	0.58
NSE	0.72	0.63~0.80	> 13.74 ng/ml	67.80	62.32	1.80	0.52
S100B	0.77	0.69~0.84	> 418.67 pg/ml	76.27	65.22	2.19	0.36
UCH-L1	0.73	0.64~0.80	> 1685.04 pg/ml	64.41	66.67	1.93	0.53
pNF-H	0.76	0.68~0.83	> 505.62 pg/ml	64.41	68.12	2.02	0.52
tau	0.77	0.68~0.84	> 254.23 pg/ml	64.41	78.26	2.96	0.45

由表3可见, 血浆和肽素、GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H 和 tau 蛋白浓度对脑梗死后3个月不良预后均有较高的预测价值, AUC 均在0.70以上, 其中血浆和肽素的AUC高达0.82。

3 讨论

急性脑梗死后, 神经细胞和胶质细胞受到缺血缺氧损伤后可以释放大量的细胞特异性因子, 如 GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H 和 tau 蛋白等, 这些细胞因子通过受损的血脑屏障渗透到外周血中。因此, 通过检测血中这些特异性蛋白的浓度可以反映急性脑梗死患者的临床严重程度及预后。大量研究已经证实, 急性脑梗死患者外周血中升高的 GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H 和 tau 浓度与脑梗死面积、NIHSS 评分及临床不良预后相关^[4~7]。本次研究也证实, 急性脑梗死患者血浆 GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H 和 tau 浓度较对照组人群明显升高(P 均<0.05)。NIHSS 评分是评价急性脑卒中严重程度和预测预后的重要临床指标, 本次研究显示急性脑梗死患者血浆 GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H 和 tau 浓度也与患者入院时的 NIHSS 评分密切相关(P 均<0.05)。说明血浆 GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H 和 tau 蛋白浓度可以协助临床评估急性脑梗死严重程度及预测患者不良预后。

精氨酸加压素是反映机体应激状态的标志物, 其外周血中的浓度既可以反映一些疾病的严重程度, 同时预测临床预后, 但由于其在体外不稳定, 检

测困难, 使其临床应用受到了限制。和肽素是由39个氨基酸残基组成的糖肽, 和精氨酸加压素具有同源性, 均来自精氨酸加压素原, 在体外稳定存在, 已成为精氨酸加压素的替代物^[8,9]。和肽素最早在1972年被发现, 直到最近10年, 它的临床价值才被充分研究和识别。根据目前的研究数据来看, 和肽素本身不具有生理作用, 但其外周血中的水平可以准确地评估急性心肌梗死、重症肺炎、脓毒血症、严重多发伤和急性胰腺炎等重症疾病的严重度, 同时预测这些疾病的预后^[11,12]。因此, 和肽素可能具有重要的临床预后预测价值。

脑组织在受到缺血、出血和外伤等打击后, 下丘脑可以大量释放和肽素。脑梗死、脑外伤、脑出血和自发性蛛网膜下腔出血患者外周血中和肽素浓度较正常人群明显升高, 而升高的和肽素浓度与这些急性脑损伤疾病的临床严重程度和长短期死亡及神经功能预后显著相关^[13~17]。而且, 外周血和肽素浓度可以明显提高 NIHSS 评分对缺血性和出血性脑卒中的预后预测作用, 也能提高格拉斯哥昏迷评分对重型颅脑损伤的预后预测作用^[17~19]。最近的研究也提示, 血浆和肽素浓度预测脑出血和脑外伤临床预后作用高于 GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H 和 tau 蛋白等实验室指标^[18,19]。本次研究采用 ROC 曲线分析了血浆和肽素、GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H 和 tau 蛋白浓度对急性脑梗死后3个月不良预后的预测价值, 结果显示, 血浆和肽素、GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、

pNF-H 和 tau 浓度对脑梗死后 3 个月不良预后均有较高的预测价值, 其中血浆和肽素的 AUC 高达 0.82。说明了血浆和肽素对脑梗死预后预测具有很高的临床价值。和肽素来自精氨酸加压素原, 和精氨酸加压素具有同源性, 在体外稳定存在, 检测方便^[8,9]; 同时, 和肽素通过垂体门脉系统直接进入血液循环, 而 GFAP、MBP、NSE、S100B、UCH-L1、pNF-H 和 tau 蛋白通过破坏的血脑屏障渗透到外周血中。因此, 外周血和肽素浓度可以更加快速稳定地反映脑损伤的变化状况。这也可能是外周血和肽素浓度较其它因子更加有效地预测急性脑梗死预后的因素。

综上所述, 血浆和肽素预测急性脑梗死临床预后具有明显的优势, 临床检测该指标具有重要的价值。

参考文献

- 1 Yan A, Cai G, Fu N, et al. Relevance study on cerebral infarction and resistin gene polymorphism in Chinese han population [J]. Aging Dis, 2016, 7(5):593–603.
- 2 Zhang X, Ji W, Li L, et al. The predictive value of motor-evoked potentials and the silent period on patient outcome after acute cerebral infarction [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(7):1713–1720.
- 3 Naess H, Kurtz M, Thomassen L, et al. Serial NIHSS scores in patients with acute cerebral infarction [J]. Acta Neurol Scand, 2016, 133(6):415–420.
- 4 Ye H, Wang L, Yang XK, et al. Serum S100B levels may be associated with cerebral infarction: a meta-analysis [J]. J Neurol Sci, 2015, 348(1–2):81–88.
- 5 Ekingen E, Yilmaz M, Yildiz M, et al. Utilization of glial fibrillary acidic protein and galectin-3 in the diagnosis of cerebral infarction patients with normal cranial tomography [J]. Niger J Clin Pract, 2017, 20(4):433–437.
- 6 Can S, Akdur O, Yildirim A, et al. Myelin basic protein and ischemia modified albumin levels in acute ischemic stroke cases [J]. Pak J Med Sci, 2015, 31(5):1110–1114.
- 7 Wang KK, Yang Z, Sarkis G, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) as a therapeutic and diagnostic target in neurodegeneration, neurotrauma and neuro-injuries [J]. Expert Opin Ther Targets, 2017, 21(6):627–638.
- 8 Lewandowski KC, Brabant G. Potential clinical utility of copeptin (C-terminal provasopressin) measurements in clinical medicine [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2016, 124(3):173–177.
- 9 Łukaszyk E, Małyszko J. Copeptin: Pathophysiology and potential clinical impact [J]. Adv Med Sci, 2015, 60(2):335–341.
- 10 Aksu F, Gurger M, Yilmaz M, et al. Copeptin Levels in Cerebral Infarction, Intracranial Hemorrhage and Subarachnoid Hemorrhage [J]. Clin Lab, 2016, 62(12):2387–2393.
- 11 Yilman M, Erenler AK, Baydin A. Copeptin: a diagnostic factor for critical patients [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(16):3030–3036.
- 12 Bolignano D, Cabassi A, Fiaccadori E, et al. Copeptin (CTproAVP), a new tool for understanding the role of vasopressin in pathophysiology [J]. Clin Chem Lab Med, 2014, 52(10):1447–1456.
- 13 Choi KS, Cho Y, Jang BH, et al. Prognostic role of copeptin after traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(10):1444–1450.
- 14 Wang CW, Wang JL, Zhang Y, et al. Plasma levels of copeptin predict 1-year mortality in patients with acute ischemic stroke [J]. Neuroreport, 2014, 25 (18): 1447–1452.
- 15 Zhang JL, Yin CH, Zhang Y, et al. Plasma copeptin and long-term outcomes in acute ischemic stroke [J]. Acta Neurol Scand, 2013, 128 (6): 372–380.
- 16 Zhang X, Lu XM, Huang LF, et al. Copeptin is associated with one-year mortality and functional outcome in patients with acute spontaneous basal ganglia hemorrhage [J]. Peptides, 2012, 33(2):336–341.
- 17 De Marchis GM, Katan M, Weck A, et al. Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke: results from the CoRisk study [J]. Neurology, 2013, 80 (14):1278–1286.
- 18 Zhang ZY, Zhang LX, Dong XQ, et al. Comparison of the performances of copeptin and multiple biomarkers in long-term prognosis of severe traumatic brain injury [J]. Peptides, 2014, 60 (1): 13–17.
- 19 Yu WH, Wang WH, Dong XQ, et al. Prognostic significance of plasma copeptin detection compared with multiple biomarkers in intracerebral hemorrhage [J]. Clin Chim Acta, 2014, 433(7):174–178.

(收稿日期 2017-11-15)

(本文编辑 蔡华波)