短暂性脑缺血发作患者血清CXCL12水平与ABCD2评分及预后的相关性

谷晓林,李婷婷,魏丽萍

关键词 短暂性脑缺血发作;CXCL12;ABCD2;预后

中图分类号 R741;R743.31 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20190247

本文引用格式:谷晓林,李婷婷,魏丽萍.短暂性脑缺血发作患者血清CXCL12水平与ABCD2评分及预后的相关性[J].神经损伤与功能重建,2020,15(7):425-426.

作者单位

济南市人民医院神

经内科

济南 271199

收稿日期

2019-03-03

通讯作者

李婷婷

litingb2163@126.

com

随着神经内科诊疗技术及防治措施的不断改进,目前卒中死亡率有所下降,但全球卒中带来的负担却在增加,因此寻求更有效的防治措施对该疾病尤为重要^[1]。短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)是一类较常见的脑血管痉挛性疾病,是发生脑梗死的重要危险信号。目前,随着社会人口老龄化的加剧,脑血管疾病的发病率逐年上升,TIA的发病也呈年轻化趋势。众多研究表明TIA后卒中中发生率较高,Johnston^[2]研究报道TIA 7 d内卒中中发生率为8%,90 d发生率为10%~20%,显著高于急性期卒中中复发率。为了更好地评估TIA风险,Rothwell于2005年首次提出ABCD评分系统,随之更加完善的ABCD2评分系统也被提出^[3],该评分已充分显示TIA与预后的相关性^[4,5]。目前许多研究发现炎症反应在动脉粥样硬化发生发展及缺血性卒中发病中起到关键作用,趋化因子配体CXCL12作为一种促炎性因子,已被证实感染免疫、胚胎发育、血管生成、动脉粥样硬化、炎症反应、肿瘤及艾滋病等多种生理或病理过程中发挥重要作用^[6-8]。在成熟的中枢神经系统中,CXCL12可在神经元、胶质细胞、内皮细胞、脑膜细胞等多种细胞表达。近年来,有关CXCL12在神经系统的研究越来越受到关注。有研究显示血浆CXCL12水平有对缺血性卒中有一定的预测价值,并且脑梗死患者急性期血清CXCL12水平与卒中复发相关^[9]。CXCL12升高的机制一方面由于慢性亚临床缺血,炎症及低水平组织损伤,另一方面可能与血管动脉硬化炎症因素有关。TIA发病机制包括动脉粥样硬化、斑块脱落、血液成分改变等,因此TIA患者的血浆CXCL12水平可能会显著升高^[10,11],然而,目前关于TIA患者血清CXCL12含量及与ABCD2相关性研究尚缺乏,本研究通过监测TIA患者血清CXCL12水平,来对两者进行相关性分析,为进一步评估TIA预后提供指导。

选择2018年4月至2018年12月我科收治的TIA患者120例,纳入标准:符合中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南(2010)中TIA的诊断标准;未伴发急性脑梗死的短暂性神经功能障

碍;首次发病;住院时间 ≥ 7 d;知情同意,医院伦理委员会批准。排除标准:颅脑磁共振DWI序列显示新发病灶,并与此次发病有关;颅脑磁共振显示为颅内出血、感染或占位;合并严重心肺肾疾病及风湿免疫性疾病、严重感染及合并恶性肿瘤;发病前1周内使用过抗血小板活性药物。男85例,女35例;年龄35~80岁,平均(56.7 $\pm$ 3.8)岁;高血压86例,糖尿病17例,血脂异常88例,吸烟史38例,饮酒史11例。

所有患者于入院后第2天取清晨空腹静脉血3 mL,放入采血管中常温静置2 h,4 000 r/min,离心10 min,采用酶联免疫检测法(ELISA)测定趋化因子CXCL12水平。ABCD2评分标准及等级:年龄 ≥ 60 岁为1分;血压 $>140/90$ mmHg为1分;临床症状单侧无力2分;不伴无力的言语障碍1分;持续时间 >60 min为2分,10~59 min为1分;糖尿病为1分;总分7分。0~3分为低度危险,4~5分为中度危险,6~7分为高度危险。根据ABCD2评分将患者分为低危组、中危组、高危组。观察患者TIA发作后7 d内病情进展情况及90 d内脑梗死发生率,分析CXCL12、ABCD2评分与脑梗死的相关性。应用SPSS 13.0统计软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,方差分析,SNK(q 检验)或LSD法;计数资料以率(百分比)表示, χ^2 检验,Pearson相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

低危组、中危组、高危组患者的CXCL12水平分别为(5.57 $\pm$ 1.68) μ g/L、(8.02 $\pm$ 2.00) μ g/L、(12.10 $\pm$ 5.13) μ g/L;中危组、高危组的CXCL12水平高于低危组,差异有统计学意义($t=4.257, 11.567, P<0.05$);高危组的CXCL12水平高于中危组,差异有统计学意义($t=5.062, P<0.05$)。低危组发生脑梗死2例(5.41%),中危组发生脑梗死13例(22.81%),高危组发生脑梗死11例(42.31%),3组差异有统计学意义($\chi^2=12.335, P<0.05$),见表1。另外,TIA患者90 d内发生脑梗死者的CXCL12水平为(11.46 $\pm$ 3.50) μ g/L,未进展为脑梗死者的CXCL12水平为(6.34 $\pm$ 2.20) μ g/L,发生脑梗死者的CXCL12水平明显高于未发生脑梗死者,有显著性差异($t=7.021,$

$P<0.01$)。Pearson相关分析显示,CXCL12水平与ABCD2评分呈正相关($r=0.467, P<0.05$)。TIA发生后短期内出现脑梗死的风险较高,因而TIA初期是预防脑梗死的关键时期,TIA危险分层研究能对TIA患者进行筛选,识别出真正的高危患者,这对神经科医师具有重要意义,有助于临床提供准确的判断和处理方案。Rothwell于2005年首次提出ABCD2评分系统用于TIA危险分层,Johnston等在ABCD2评分系统的基础上加入糖尿病危险因素,形成更加完善的ABCD2评分系统,能更有效预测门诊及住院TIA患者早期发生脑卒中的危险性,是目前国际较公认的TIA危险分层评估模型。

趋化因子是一种可诱导的促炎细胞因子,其中CXCL12是趋化因子CXC亚家族的一员,能诱导炎性因子至脑缺血局部,加重局部缺血损伤,参与神经内分泌、神经变性等过程,在TIA的发病过程中发挥重要作用。研究显示,TIA的血清CXCL12水平明显高于健康者,这是由于脑缺血引发血管内皮细胞合成及释放的CXCL12增多,释放至血液中,致使血清CXCL12水平显著升高,因而,CXCL12水平对于预测TIA具有重要价值,同时Abi-Younes等^[12]研究表明,血清CXCL12水平也是预测TIA转化为脑梗死的一个新的生物学指标。早期(发病7d内)采取CXCL12受体拮抗剂可改善脑缺血介导的预后。本研究结果显示,CXCL12水平与ABCD2评分呈正相关,与既往的研究结果^[13]一致。这可能是由于ABCD2评分越高,脑内缺血、缺氧的危险因素存在越多,进而导致CXCL12水平增高。

TIA后短期内发生脑梗死的风险较高,与患者的临床特点、潜在的病理生理过程及早期治疗等因素相关,有效识别高风险TIA患者对TIA早期防治至关重要,其中ABCD2评分是评估TIA后脑卒中风险的主要临床工具,但仍具有一定局限性,后循环TIA如缺乏肢体力弱或言语障碍,可导致评分偏低,另外ABCD2评分系统缺乏责任血管评估,从而削弱了评分的有效性。Haseruk等研究发现该评分判断TIA敏感度80%,特异度47%。因而,筛选一种简便易行的指标用于TIA危险分层具有重要意义。本研究结果显示,低危组的脑梗死发生率明显低于中危组、高危组,中危组脑梗死发生率明显低于高危组,与既往的文献研究相符。脑梗死组患者的CXCL12水平明显高于非脑梗死组,与文献^[14]研究相符。对于TIA患者,由于大脑长期短暂性缺血及动脉粥样硬化的影响,在进一步转化为缺血性

脑卒中时,考虑血浆CXCL12水平可能会显著升高,因此,血浆CXCL12水平也可能成为TIA预后的一个新的生物学指标^[15]。

本研究发现,CXCL12水平与ABCD2评分正相关,也许可作为判断TIA预后的生物学标记物,对于CXCL12水平、ABCD2评分高的患者,应采取相应的治疗措施,以避免严重不良事件的发生。

参考文献

- [1] 张冉,章军建.近三年来缺血性卒中研究的若干进展[J].神经损伤与功能重建,2018,13:348-351.
- [2] Johnston SC, Rothwell PM, Mai NH, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack [J]. Lancet, 2007, 369: 283-292.
- [3] Chandratheva A, Geraghty OC, Luengo-Fernandez R, et al. ABCD2 score predicts severity rather than risk of early recurrent events after transient ischemic attack [J]. Stroke, 2010, 41: 851-856.
- [4] 钟芳芳,宋水江,王黎萍,等. ABCD和ABCD2评分预测短暂性脑缺血发作短期预后的比较[J]. 中华老年医学杂志, 2013, 32: 1047-1050.
- [5] Chiu LH, Yau WH, Leung LP, et al. Short-Term Prognosis of Transient Ischemic Attack and Predictive Value of the ABCD(2) Score in Hong Kong Chinese.[J]. Cerebrovasc Dis Extra, 2014, 4: 40-51.
- [6] Mühlstedt S, Ghadge SK, Duchene J, et al. Cardiomyocyte-derived CXCL12 is not involved in cardiogenesis but plays a crucial role in myocardial infarction[J]. J Mol Med (Berl), 2016, 94: 1-10.
- [7] Mehta NN, Matthews GJ, Krishnamoorthy P, et al. Higher plasma CXCL12 levels predict incident myocardial infarction and death in chronic kidney disease: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort study [J]. Eur Heart J, 2014, 35: 2115-2122.
- [8] Zhu Y, Murakami F. Chemokine CXCL12 and its receptors in the developing central nervous system: emerging themes and future perspectives [J]. Dev Neurobiol, 2012, 72: 1349-1362.
- [9] Gu XL, Liu L, Lu XD, et al. Serum CXCL12 Levels as a Novel Predictor of Future Stroke Recurrence in Patients with Acute Ischemic Stroke [J]. Mol Neurobiol, 2016, 53: 2807-2814.
- [10] 王聪聪,刘睿,袁淑绘,等. CXCL12在大鼠短暂性局灶性脑缺血损伤超早期中的作用[J]. 中风与神经疾病, 2015, 32: 1095-1098.
- [11] 蔡玮婷,彭瑜,张钰. 血小板及其趋化因子在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2016, 31: 816-818.
- [12] Abi-Younes S, Sauty A, Mach F, et al. The Stromal Cell-Derived Factor-1 Chemokine Is a Potent Platelet Agonist Highly Expressed in Atherosclerotic Plaques[J]. Circ Res, 2010, 86: 131-138.
- [13] 胡昉. 短暂性脑缺血发作患者颅内血管狭窄程度和ABCD2评分与近期预后的关系研究[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21: 175-176.
- [14] 曹晓雨,刘庆新,李莎,等. 趋化因子CXCL12和可溶性血管细胞黏附因子1对短暂性脑缺血发作后短期缺血性脑卒中发生风险的预测价值研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21: 1053-1058.
- [15] 肖新兴,刘庆新. 趋化因子CXCL12在缺血性脑卒中的作用及机制[J/CD]. 中华脑科疾病与康复杂志: 电子版, 2014, 4: 187-190.

(本文编辑:王晶)