

急性缺血性脑卒中患者血清 Galectin-1 的表达及其临床意义

王丽香,于振江,李强,周雪梅,吕萍,李运刚

摘要 目的:探讨半乳糖凝集素 1(Gal-1)在急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清中的表达水平,并分析其临床意义。方法:选择 2019 年 9 月至 2020 年 9 月济南市第八人民医院神经内科收治的 AIS 患者 98 例作为 AIS 组,根据入院美国国立卫生研究所卒中量表(NIHSS)评分分为轻型亚组(≤ 3 分)、中型亚组(4~15分)、重型亚组(> 15 分);随访 6 个月,根据改良 Rankin 量表(mRS)评分分为预后良好亚组(0~2分)、预后不良亚组(3~6分),根据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分分为认知障碍亚组(CI亚组, < 26 分,若患者教育年限 < 12 年,则在其得分的基础上加 1 分来矫正教育偏差)、非认知障碍亚组(NCI亚组, ≥ 26 分)。另选同期济南市第八人民医院门诊健康体检者 40 例作为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定发病第 1、5、10 及 30 天 AIS 组和对对照组血清 Gal-1 水平,比较并分析相关性。结果:发病第 1、5、10 及 30 天 AIS 组患者血清 Gal-1 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。AIS 组患者血清 Gal-1 水平于发病第 1 天开始升高,第 5 天最高,第 10 天稍下降,第 30 天较第 10 天又有升高。AIS 组患者轻型亚组 33 例,中型亚组 36 例,重型亚组 29 例;不同病情严重程度亚组发病第 1 天血清 Gal-1 水平比较,重型亚组最高,中型亚组次之,轻型亚组最低($P < 0.01$)。AIS 组患者中预后良好亚组 62 例、预后不良亚组 36 例,CI 组 40 例,NCI 组 58 例;不同预后亚组、不同认知亚组发病第 30 天血清 Gal-1 水平比较,预后良好亚组明显高于预后不良亚组($P < 0.01$),NCI 亚组明显高于 CI 亚组($P < 0.01$);其余时间点血清 Gal-1 水平比较,预后良好亚组均明显低于预后不良亚组($P < 0.05$),NCI 亚组均明显低于 CI 亚组($P < 0.05$)。相关性分析显示,AIS 组患者发病第 1 天血清 Gal-1 水平与入院 NIHSS 评分呈正相关($r = 0.742, P < 0.05$)。AIS 组患者发病第 30 天血清 Gal-1 水平与 mRS 评分、MoCA 评分分别呈负相关($r = -0.751, P < 0.05$)、显著正相关($r = 0.738, P < 0.05$);发病第 1、5、10 天血清 Gal-1 水平与 mRS 评分均呈正相关($r_1 = 0.680, P_1 < 0.05; r_2 = 0.812, P_2 < 0.05; r_3 = 0.682, P_3 < 0.05$),而与 MoCA 评分均呈负相关($r_1 = -0.689, P_1 < 0.05; r_2 = -0.801, P_2 < 0.05; r_3 = -0.685, P_3 < 0.05$)。结论:AIS 患者血清 Gal-1 水平呈动态变化,早期其水平可反映神经系统损伤程度,而恢复期其水平与疾病的预后密切相关。

关键词 半乳糖凝集素 1;急性缺血性脑卒中;预后;认知功能

中图分类号 R741;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210536

本文引用格式:王丽香,于振江,李强,周雪梅,吕萍,李运刚.急性缺血性脑卒中患者血清 Galectin-1 的表达及其临床意义[J].神经损伤与功能重建,2023,18(4):241-243,246.

作者单位

济南市第八人民医院(原山东第一医科大学附属莱钢医院)神经内科
济南 271126

基金项目

2020 年济南市卫生健康委员会第二批科技计划项目(NO.2020-3-58)

收稿日期

2021-06-02

通讯作者

王丽香

09211010014@

fudan.edu.cn

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是临床常见的脑血管疾病,其发病率呈逐年上升的趋势,有较高的致残率和死亡率^[1]。AIS 发病机制复杂,参与因素众多,主要包括兴奋毒性、氧化损伤、钙离子超载、细胞凋亡以及免疫炎症损伤等^[2,3]。神经细胞保护治疗可阻止缺血半暗带神经细胞的进一步损伤,是目前 AIS 治疗的研究热点^[4]。半乳糖凝集素 1(galectin-1, Gal-1)是半乳糖凝集素家族成员之一,结构相对简单,但功能多样,在体内多种生理过程中发挥着重要的作用,如抗炎、阻止细胞凋亡、免疫调节等^[5]。目前多项研究表明, Gal-1 具有强大的神经保护作用,可通过不同的机制参与神经保护^[6-9]。

近期的研究表明,在急性脑梗死患者中,血清 Gal-1 水平升高,且与神经功能缺损程度呈正相关^[10]。但 Gal-1 在 AIS 患者血清中的动态变化,以及它与患者预后及认知功能的关系,目前尚未有报道。因此,本研究通过检测 AIS 患者血清 Gal-1 的动态变化,探讨血清 Gal-1 水平与 AIS 患者神经功能损

伤程度、预后及认知功能之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 9 月至 2020 年 9 月济南市第八人民医院神经内科收治的 AIS 患者 98 例作为 AIS 组,其中男 52 例,女 46 例;年龄 56~81 岁,平均(68.2±8.5)岁。纳入标准:①符合《中国急性缺血性卒中指南 2018》诊断标准,并且经头颅磁共振检查明确诊断;②发病时间至入院时间 < 12 h,

且为初次脑梗死;③临床资料完整,研究期间无死亡病例;④签署知情同意书。排除标准:合并心脏或肾脏疾病者;合并自身免疫或出血性疾病者;合并急性或慢性感染性疾病者;合并恶性肿瘤等疾病者。选择同期济南市第八人民医院门诊健康体检者 40 例作为对照组,均签署知情同意书。2 组的基本资料差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 根据入院美国国立卫生研究所

卒中量表(national institutes of health stroke scale, NIHSS)评分将AIS组患者分为轻型亚组(≤ 3 分),中型亚组(4~15分),重型亚组(> 15 分)。采用改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评定患者发病6个月后的预后,将AIS组患者分为:预后良好亚组(0~2分),预后不良亚组(3~6分)。采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评定患者发病6个月后的认知功能,将AIS组患者分为认知障碍亚组(CI亚组, < 26 分,若患者教育年限 < 12 年,则在其得分的基础上加1分来矫正教育偏差),非认知障碍亚组(NCI亚组, ≥ 26 分)。

1.2.2 血清 Gal-1 水平测定 AIS组患者在发病第1、5、10及30天,对照组于体检时抽取静脉血作为检测标本,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 Gal-1 水平。具体操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学处理

采用SPSS21.0软件对数据进行处理。符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;相关性采用Pearson相关分析。本研究所有的检验都是双侧检验, $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AIS组不同时间点与对照组血清 Gal-1 水平比较

在发病第1、5、10及30天,AIS组患者血清 Gal-1 水平均高于对照组($P < 0.05$),见表1。

2.2 AIS组患者不同时间点血清 Gal-1 水平的动态变化

AIS组患者血清 Gal-1 水平于发病后第1天明显升高,于第5天最高,第10天稍下降,第30天又出现升高,见表、图1。

表1 AIS组不同时间点与对照组血清 Gal-1 水平比较($\text{pg/mL}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	第1天	第5天
对照组	40	118.0 \pm 55.6	
AIS组	98	246.0 \pm 95.3 ^①	465.0 \pm 129.8 ^{①②}
组别		第10天	第30天
对照组			
AIS组		275.0 \pm 88.4 ^①	327.0 \pm 105.2 ^{①②③}

注:与对照组比较,^① $P < 0.05$;与同组第1天比较,^② $P < 0.05$;与同组第10天比较,^③ $P < 0.05$

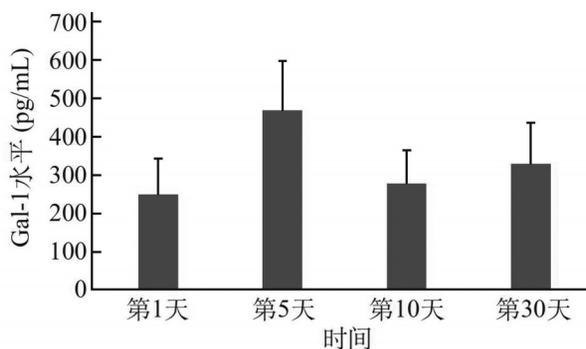


图1 AIS组发病第1、5、10及30天血清 Gal-1 水平

2.3 AIS组患者发病第1天不同病情严重程度亚组血清 Gal-1 水平比较

根据入院NIHSS评分将AIS组患者分为轻型亚组33例,中型亚组36例,重型亚组29例。为尽量减少药物治疗对血清 Gal-1 水平测定的影响,我们采用发病第1天血清 Gal-1 水平进行比较。发病第1天血清 Gal-1 水平重型亚组明显高于中型亚组和轻型亚组,中型亚组明显高于轻型亚组($P < 0.01$),见表2。

表2 AIS组患者发病第1天不同病情严重程度亚组血清 Gal-1 水平比较($\text{pg/mL}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清 Gal-1 水平	F值	P
轻型亚组	33	148.0 \pm 87.5		
中型亚组	36	229.0 \pm 95.8	75.095	< 0.01
重型亚组	29	315.0 \pm 121.3		

2.4 AIS组患者不同预后亚组不同时间点血清 Gal-1 水平比较

随访6个月,根据mRS评分,将AIS组患者分为预后良好亚组62例,预后不良亚组36例。AIS组患者发病第1、5、10及30天不同预后亚组血清 Gal-1 水平比较:第30天时,预后良好亚组明显高于预后不良亚组($P < 0.01$),而第1、5、10时,预后良好亚组均明显低于预后不良亚组($P < 0.05$),见表3。

表3 AIS组患者不同预后亚组不同时间点血清 Gal-1 水平比较($\text{pg/mL}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	第1天	第5天
预后良好亚组	62	209.0 \pm 107.5	390.0 \pm 100.8
预后不良亚组	36	258.0 \pm 98.3	483.0 \pm 115.2
t值		2.236	4.176
P		< 0.05	< 0.01
组别		第10天	第30天
预后良好亚组		225.0 \pm 89.9	368.0 \pm 109.6
预后不良亚组		280.0 \pm 93.4	293.0 \pm 113.5
t值		2.357	3.223
P		< 0.05	< 0.01

2.5 AIS组患者不同认知亚组不同时间点血清 Gal-1 水平比较

随访6个月,根据MoCA评分,将AIS组患者分为CI亚组40例,NCI亚组58例。AIS组患者发病第1、5、10及30天不同认知亚组血清 Gal-1 水平比较:第30天时,NCI亚组明显高于CI亚组($P < 0.01$),而第1、5、10天时,NCI亚组均明显低于CI亚组($P < 0.05$),见表4。

2.6 AIS组患者血清 Gal-1 水平与 NIHSS 评分、mRS 评分及 MoCA 评分之间的相关性分析

相关性分析显示,AIS组患者发病第1天血清 Gal-1 水平与入院NIHSS评分呈正相关($r = 0.742, P < 0.05$)。AIS组患者发病第30天血清 Gal-1 水平与mRS评分、MoCA评分分别呈负相关($r = -0.751, P < 0.05$)、显著正相关($r = 0.738, P < 0.05$);发病第1、5、10天血清 Gal-1 水平与mRS评分均呈正相关($r_1 = 0.680, P_1 < 0.05; r_2 = 0.812, P_2 < 0.05; r_3 = 0.682, P < 0.05$),而与MoCA评分均呈负相关($r_1 = -0.689, P_1 < 0.05; r_2 = -0.801, P_2 < 0.05; r_3 = -0.685, P_3 < 0.05$)。

表4 AIS组患者不同认知亚组不同时间点血清Gal-1水平比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第1天	第5天
NCI亚组	58	198.0±111.7	383.0±109.4
CI亚组	40	261.0±90.5	471.0±107.3
t值		2.568	3.944
P		<0.05	<0.01

组别	第10天	第30天
NCI亚组	235.0±95.6	328.0±113.3
CI亚组	276.0±90.8	264.0±101.5
t值	2.427	2.866
P	<0.05	<0.01

3 讨论

随着我国老龄化程度的加剧,AIS的发病率呈逐年上升且年轻化趋势^[1]。AIS的治疗包括基础治疗(如血糖、血压的控制,减轻脑水肿等)、溶栓治疗、抗凝和抗血小板治疗及神经保护治疗等^[2],其中神经保护治疗仍是目前研究的热点。Gal-1是一类14.5 KD的内源性糖结合蛋白,广泛存在于中枢和周围神经系统中。Gal-1有两种不同的生物存在形式,其中还原型Gal-1具有凝集素活性,可导致神经元凋亡变性,而氧化型Gal-1则能促进神经元及轴突再生^[3]。在神经系统疾病方面,相关研究表明,Gal-1可通过调控不同的细胞,如小胶质细胞、巨噬细胞、星形细胞,参与神经保护作用^[4]。有研究证实,外源性的给予Gal-1干预治疗,可使脑缺血所致的神经功能得到改善,提示Gal-1与神经功能的修复相关^[4,15]。急性脑梗死发生后,其梗死部位Gal-1的表达明显升高,可能有助于后期神经再生及功能修复^[6]。近期的一项研究显示,急性脑梗死患者血清Gal-1水平升高,且与NIHSS评分相关,提示神经系统损伤越严重,分泌的Gal-1越多,血清Gal-1水平越高^[10]。但Gal-1与急性脑梗死患者预后的关系仍未有研究报道。

本研究观察了AIS患者发病第1、5、10及30天血清Gal-1水平,发现血清Gal-1水平呈动态变化过程,即血清Gal-1水平于发病后逐渐升高,随着病情的恢复呈逐渐下降趋势,而第30天时又有所上升;发现随着患者病情严重程度的增加,AIS患者发病第1天血清Gal-1水平显著升高,其水平与入院NIHSS评分呈正相关,提示Gal-1可反映AIS患者病情的严重程度;还发现血清Gal-1与AIS患者预后相关,即发病第30天时预后良好亚组血清Gal-1水平高于预后不良亚组且血清Gal-1水平与mRS评分呈负相关,NCI亚组患者血清Gal-1水平高于CI亚组且血清Gal-1水平与MoCA评分呈正相关,发病第1、5、10天预后良好亚组血清Gal-1水平低于预后不良亚组且血清Gal-1水平与mRS评分均呈正相关,NCI亚组患者血清Gal-1水平低于CI亚组且血清Gal-1水平与MoCA评分均呈负相关,提示血清Gal-1水平可预测AIS患者的预后,且与患者的认知功能相关。在本研究中,AIS组患者在疾病早期血清Gal-1水平升高与AIS病情严重程度呈正相关,而在疾病恢复期血清Gal-1水平升高与AIS

预后良好相关,考虑可能与Gal-1的两种不同的生物存在形式有关,即早期Gal-1多以还原型的形式存在,后期则以氧化型的形式存在。在AIS的神经修复过程中,Gal-1发挥着重要的神经保护作用,其可能涉及的机制有如下几种:①内源性神经干细胞(neural stem cells, NSCs)具有自我更新和多向分化的潜能,是神经细胞和胶质细胞的共同前体细胞,在脑缺血后神经功能恢复中发挥重要作用^[7]。AIS发生后,NSCs出现增殖,而Gal-1是NSCs增值和分化的重要因子^[8]。②体内炎症反应的激活在AIS的发生发展中起着重要作用。Gal-1通过与小胶质细胞、巨噬细胞以及星形胶质细胞等相互作用,激活p38-MAPK、CREB和NF-Kb等信号通路,进一步抑制促炎因子,如一氧化氮合酶、干扰素等,进而抑制炎症反应介导的神经损伤,达到神经保护作用^[9,21]。③在AIS神经损伤后的修复过程中,神经营养因子如神经生长因子、脑源性神经营养因子、胰岛素样生长因子等起着重要作用。Gal-1既可刺激巨噬细胞分泌多种营养因子如神经生长因子、胰岛素样生长因子-I、胰岛素样生长因子-II等促进神经轴突的再生,又可作用于星形胶质细胞,增加脑源性神经营养因子的生成,从而起到促进神经元存活、分化及突触重塑的作用^[20,22]。Gal-1不仅可以反映AIS的病情严重程度,还与疾病的预后密切相关,有望成为AIS治疗的潜在靶点。

综上所述,血清Gal-1与AIS的病情严重程度及预后密切相关,通过检测血清Gal-1的水平,有助于评估AIS患者的病情严重程度及预后。

参考文献

- [1] Li ZX, Wang CJ, Jiang Y, et al. Rationale and design of Patient-centered Retrospective Observation of Guideline-Recommended Execution for Stroke Sufferers in China: China PROGRESS[J]. Stroke Vasc Neurol, 2019, 4: 165-170.
- [2] Durukan A, Tatlisumak T. Acute ischemic stroke: Overview of major experimental rodent models, pathophysiology, and therapy of focal cerebral ischemia[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2007, 87: 179-197.
- [3] An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage: An update[J]. J Stroke, 2017, 19: 3-10.
- [4] 张琰,陆征宇,赵虹.神经保护疗法在卒中后应用的研究进展[J].神经损伤与功能重建, 2021, 16: 266-269.
- [5] Sundblad V, Morosi LG, Geffner JR, et al. Galectin-1: A Jack-of-All-Trades in the resolution of acute and chronic inflammation[J]. J Immunol, 2017, 199: 3721-3730.
- [6] Nonaka M, Fukuda M. Galectin-1 for neuroprotection[J]? Immunity, 2012, 37: 187-189.
- [7] Starossom SC, Mascanfroni ID, Imitola J, et al. Galectin-1 deactivates classically activated microglia and protects from inflammation-induced neurodegeneration[J]. Immunity, 2012, 37: 249-263.
- [8] 李毅,伍超,任静,等.重组人源 galectin-1 通过调节自噬水平保护神经元[J].基础医学与临床, 2019, 39: 495-500.
- [9] 罗茗刘,赵红卫,陈海丹.半乳糖凝集素1对神经的保护作用[J].长江大学学报(自然科学版)医学下旬刊, 2014, 11: 100-103.
- [10] 王鑫红.半乳糖凝集素-1与急性脑梗死的相关性研究[J].职业技术, 2021, 20: 103-108.
- [11] 王陇德,刘建民,杨弋,等.《中国脑卒中防治报告2017》概要[J].中国脑血管病杂志, 2018, 15: 611-616.
- [12] 左琨,杨新春,钟久昌.急性缺血性脑卒中损伤机制及其治疗药物研究进展[J].药学进展, 2019, 43: 576-583.
- [13] Fukaya K, Hasegawa M, Mashitani T, et al. Oxidized galectin-1

- [10] Taieb G, Grapperon AM, Duclos Y, et al. Proximal conduction block in the pharyngeal-cervical-brachial variant of Guillain-Barre syndrome[J]. *Muscle Nerve*, 2015, 52: 1102-1106.
- [11] Kuwabara S, Kokubun N, Misawa S, et al. Neuromuscular transmission is not impaired in axonal Guillain-Barre syndrome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:1174-1177.
- [12] Yuki N, Susuki K, Koga M, et al. Carbohydrate mimicry between human ganglioside GM1 and *Campylobacter jejuni* lipooligosaccharide causes Guillain-Barre syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101: 11404-11409.
- [13] Fujimura H. The Guillain-Barre syndrome[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 115: 383-402.
- [14] Illes Z, Blaabjerg M. Cerebrospinal fluid findings in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies[J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 146: 125-138.
- [15] Furiya Y, Hirano M, Kusunoki S, et al. Complete recovery of an aged patient with Guillain-Barre syndrome associated with multiple IgM anti-ganglioside antibodies[J]. *Muscle Nerve*, 2008, 38: 1630-1633.
- [16] Koga M, Takahashi M, Yokoyama K, et al. Ambiguous value of anti-ganglioside IgM autoantibodies in Guillain-Barre syndrome and its variants[J]. *J Neurol*, 2015, 262: 1954-1960.
- [17] Goodfellow JA, Willison HJ. Gangliosides and Autoimmune Peripheral Nerve Diseases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2018, 156: 355-382.
- [18] Yu RK, Usuki S, Ariga T. Ganglioside molecular mimicry and its pathological roles in Guillain-Barre syndrome and related diseases[J]. *Infect Immun*, 2006, 74: 6517-6527.
- [19] Ilyas AA, Willison HJ, Quarles RH, et al. Serum antibodies to gangliosides in Guillain-Barre syndrome[J]. *Ann Neurol*, 1988, 23: 440-447.
- [20] Yuki N, Yamada M, Sato S, et al. Association of IgG anti-GD1a antibody with severe Guillain-Barre syndrome[J]. *Muscle Nerve*, 1993, 16: 642-647.
- [21] Irie F, Hashikawa T, Tai T, et al. Distribution of cholinergic neuron-specific gangliosides (GT1a alpha and GQ1b alpha) in the rat central nervous system[J]. *Brain Res*, 1994, 665: 161-166.
- [22] Koga M, Yoshino H, Morimatsu M, et al. Anti-GT1a IgG in Guillain-Barre syndrome[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72: 767-771.
- [23] Yowler BC, Schengrund CL. Glycosphingolipids-sweets for botulinum neurotoxin[J]. *Glycoconj J*, 2004, 21: 287-293.
- [24] Yuki N, Uncini A. Acute and chronic ataxic neuropathies with disialosyl antibodies: a continuous clinical spectrum and a common pathophysiological mechanism[J]. *Muscle Nerve*, 2014, 49: 629-635.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第243页)

- stimulates the migration of schwann cells from both proximal and distal stumps of transected nerves and promotes axonal regeneration after peripheral nerve injury[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003, 62: 162-172.
- [14] Toscano MA, Campagna L, Molinero LL, et al. Nuclear factor(NF)-κ B controls expression of the immunoregulatory glycan-binding protein galectin-1[J]. *Mol Immunol*, 2011, 48: 1940-1949.
- [15] Sirko S, Irmeler M, Gascón S, et al. Astrocyte reactivity after brain injury:- The role of galectins 1 and 3[J]. *Glia*, 2015, 63: 2340-2361.
- [16] Stoll G, Nieswandt B. Thrombo-inflammation in acute ischaemic stroke-implications for treatment[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15: 473-481.
- [17] Ikeda T. Stem cells and neonatal brain injury[J]. *Cell Tissue Res*, 2008, 331: 263-269.
- [18] Sakaguchi M, Imaizumi Y, Okano H. Expression and function of galectin-1 in adult neural stem cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64: 1254-1258.
- [19] Starossom SC, Mascanfroni ID, Immitola J, et al. Galectin-1 deactivates classically activated microglia and protects from inflammation-induced neurodegeneration[J]. *Immunity*, 2012, 37: 249-263.
- [20] Echigo Y, Sugiki H, Koizumi Y, et al. Activation of RAW264.7 macrophages by oxidized galectin-1[J]. *Immunol Lett*, 2010, 131: 19-23.
- [21] Iseda T, Nishio T, Kawaguchi S, et al. Spontaneous regeneration of the corticospinal tract after transection in young rats: A key role of reactive astrocytes in making favorable and unfavorable conditions for regeneration [J]. *Neuroscience*, 2004, 126: 365-374.
- [22] Sasaki T, Hirabayashi J, Many H, et al. Galectin-1 induces astrocyte differentiation, which leads to production of brain-derived neurotrophic factor[J]. *Glycobiology*, 2004, 14: 357-363.

(本文编辑:雷琪)