

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.003009

急性脑梗死患者血清排斥性导向分子 a
与软脑膜侧支状态不良的关系吴绮思¹, 李 婷², 张 磊¹, 秦新月¹

(1. 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016;

2. 重庆医科大学检验医学院临床检验诊断学教育部重点实验室, 重庆 400016)

【摘要】目的:研究急性脑梗死患者血清排斥性导向分子 a(repulsive guidance molecule a, RGMa)与软脑膜侧支状态的关系。**方法:**纳入急性大脑中动脉闭塞性缺血性卒中患者 96 例,同时纳入健康对照者 33 例。根据区域软脑膜侧支循环评分将患者分为软脑膜侧支循环状态(leptomeningeal collateral status, LMCs)不良组和 LMCs 良好组。酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 RGMa 水平。多因素 logistic 回归分析患者发生 LMCs 不良的独立预测因子,受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)分析 RGMa 预测 LMCs 的准确性。**结果:**LMCs 不良的患者血清 RGMa 水平[5 588.8(4 247.9, 10 311.5) pg/mL]较 LMCs 良好组[3 103.9(2 096.5, 3 970.2) pg/mL]及健康对照组[3 528.6(2 801.2, 5 328.5) pg/mL]明显升高(均 $P < 0.05$)。ROC 曲线分析 RGMa 蛋白预测 LMCs 不良的最佳切点为 4 197.745 pg/mL,灵敏度和特异度分别为 76.5%和 80.0%。logistic 回归分析示 RGMa 蛋白 $\geq 4 197.745$ pg/mL 是软脑膜侧支受损的独立预测因子($OR=0.119$, $95\%CI=0.030\sim0.469$, $P=0.002$)。**结论:**血清 RGMa 水平是急性脑梗死发生 LMCs 不良的独立预测因子。

【关键词】急性大脑中动脉闭塞性缺血性卒中;排斥性导向分子 a;预测因子;软脑膜侧支状态不良

【中图分类号】R743.3

【文献标志码】A

【收稿日期】2021-08-13

Relationship between serum level of repulsive guidance molecule a and poor
leptomeningeal collateral status in patients with acute ischemic strokeWu Qisi¹, Li Ting², Zhang Lei¹, Qin Xinyue¹

(1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Key Laboratory of Laboratory Medical Diagnostics, Ministry of Education,

School of Laboratory Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between serum level of repulsive guidance molecule a(RGMa) and leptomeningeal collateral status(LMCs) in patients with acute cerebral infarction. **Methods:** This study included in 96 patients with acute ischemic stroke with middle cerebral artery occlusion, and meanwhile 33 healthy controls. According to regional leptomeningeal collateral (rLMC) score, they were classified as poor LMCs group and good LMCs group. The serum RGMa levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) test. Multivariate logistic regression analysis was used to examine the independent predictors of poor LMCs in the patients. The receiver operating characteristic curve (ROC curve) was obtained to explore RGMa levels in predicting poor LMCs. **Results:** Serum RGMa levels in poor LMCs group [5 588.8 (4 247.9, 10 311.5) pg/mL] were significantly higher than those in good LMCs group [3 103.9 (2 096.5, 3 970.2) pg/mL] as well as healthy controls [3 528.6 (2 801.2, 5 328.5) pg/mL] (all $P < 0.05$). Based on the ROC curves, the best cut-off point of serum RGMa for predicting poor LMCs was 4 197.745 pg/mL, and the sensitivity and specificity were 76.5% and 80.0%, respectively. The logistic regression analysis showed that RGMa $\geq 4 197.745$ pg/mL remained an independent predictor of poor LMCs ($OR=0.119$, $95\%CI=0.030\sim0.469$, $P=0.002$). **Conclusion:** Serum RGMa is an independent predictor of poor LMCs in patients with acute cerebral infarction.

【Key words】 acute ischemic stroke with middle cerebral artery occlusion; repulsive guidance molecule a; predictor; poor leptomeningeal collateral status

近年研究表明,当发生急性大脑中动脉闭塞性

缺血性卒中(acute ischemic stroke with middle cerebral artery occlusion, AIS-MCAO)时,软脑膜侧支循环为缺血半暗带提供关键营养支持,起维持脑血流量并减少脑梗死体积的作用^[1-6]。因此,准确而及时地评估患者软脑膜侧支状态(leptomeningeal collateral status, LMCs),对确定患者的个体化治疗方案和判断临床预后都极为重要。既往研究发现,排斥性导向分

作者介绍:吴绮思, Email: wuqisi@hospital.cqmu.edu.cn,

研究方向:脑血管疾病临床及基础研究。

通信作者:秦新月, Email: qinxinyueq2008@sina.com。

基金项目:重庆市自然科学基金面上资助项目(编号:csct2020jcy-msxmX0765)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220412.1242.004.html>

(2022-04-13)

子 a(repulsive guidance molecule a, RGMa) 在 LMCs 不良的 AIS-MCAO 患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)中表达明显上调^[7]。然而, RGMa 在患者血清中的分泌情况并不清楚, 与患者的 LMCs 状态关系也并未见报道。因此, 本研究通过检测 AIS-MCAO 患者血清 RGMa 水平, 分析血清 RGMa 水平与 LMCs 不良的关系及其预测 LMCs 不良的准确度, 为提高软脑膜侧支状态评估的准确性和全面性提供帮助。

1 对象与方法

本研究采用前瞻性队列研究方法, 所有实验设计符合人体试验委员会制定的伦理学标准, 所有患者及健康体检者入组前均由本人或授权委托人签署知情同意书。

1.1 研究对象

纳入 2017 年 1 月至 2018 年 12 月重庆医科大学附属第一医院诊治的 AIS-MCAO 患者 96 例, 所有患者均行急诊头颅计算机断层扫描(computed tomography, CT)及头颈部 CT 血管成像(CT angiography, CTA)检查。患者入选标准: ①年龄 >18 岁; ②明确诊断为合并大脑中动脉 M1 段 ± 颈内动脉闭塞的急性脑梗死; ③所有患者从首次发现症状至到达医院的时间均小于 24 h; ④患者或授权委托人需签署知情同意书; ⑤入院后医生根据国际脑梗死诊治指南及患者自身情况选择静脉溶栓(intravenous thrombolysis, IVT)、桥接治疗、机械取栓(endovascular thrombectomy, ET)或保守治疗, 且在治疗前完成血标本采集。排除标准: ①入院时头颅影像学显示存在颅内出血; ②短暂性脑缺血发作; ③恶性肿瘤或其他严重的系统疾病(如心力衰竭、肝病、肾衰竭); ④合并自身免疫性疾病或慢性感染; ⑤有酒精或药物依赖; ⑥有不完整的临床诊治经历和临床病历记录。同一时期, 纳入既往没有缺血性或其他神经系统疾病史, 并符合上述排除标准的健康体检者 33 例。在年龄和性别构成方面, 健康体检者与患者相匹配。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料 通过直接采集或调取病历的方法, 收集所有入选患者的相关临床资料, 包括年龄、性别、既往史(高血压、糖尿病、高脂血症、房颤、肥胖)、用药史(抗血小板聚集或抗凝药)、吸烟史、入院时血压、指血糖、血脂、尿酸、纤维蛋白原水平, 以及影像资料(头颅 CT 及头颈部 CTA)。按 TOAST(Trial of Org 10172 in Acute Ischemic Stroke Treatment)标准对脑梗死进行病因分型^[8]。采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评价脑梗死患者神经功能缺损严重程度, 在患者入院及出院时记录 NIHSS 评分。采用改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评估患者日常生活能力, 在患者发病 3 个月后进行 mRS 评分, 作为评估患者预后的指标。所有评分均由 1 名神经内科医师独立完成。患者是否患有心房颤动、高血压、糖尿病、血脂异常等均由医师按诊疗指南标准诊断。

1.2.2 区域软脑膜侧支循环(regional leptomeningeal collateral, rLMC)评分及分组 所有患者入院后立即采用 GE Discovery CT750HD 完善头颅 CT 平扫及头颈部 CTA 检查。扫描参数: 平扫电压为 100 kV、增强管电压为 120 kV, 自动管电流 120~300 mA, 转速 0.4 s/圈, 层厚 5 mm, 螺距 0.969, FOV 25 cm。对比剂、生理盐水经肘正中静脉注射, 速率 4.0 mL/s, 对比剂(优维显 370 mgI/mL)70 mL 及生理盐水 50 mL, 一次性完成自主动脉弓至颅顶的头颈部动脉扫描。CTA 扫描后, 由 1 名放射科医生完成重建, 层厚 20 mm。

通过 rLMC 评分系统^[9]评价患者基线软脑膜侧支循环状态。并将患者分为软脑膜侧支不良组(rLMC 评分 ≤ 10 分)和软脑膜侧支良好组(rLMC 评分 > 10 分)。所有影像学检查及评估由 1 名神经内科医师和 1 名神经放射科医师独立完成评估, 若对结果存在争议则由双方讨论以达成共识。

1.2.3 血清采集及 RGMa 蛋白水平检测 患者在到达本院急诊时即采集肘静脉血 5 mL, 健康体检者于体检时抽取其空腹肘静脉血。在抽血 30 min 内离心(4℃, 2 000g, 15 min)分离血清, -80℃低温储存, 避免血清反复冻融。

采用 DuoSet[®]酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)检测血清 RGMa 蛋白水平, 操作严格按照试剂盒说明书进行。采用 EnSpire[™] 多功能酶标仪(PerkinElmer, Singapore)读取光密度(optical density, OD)值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件对数据进行统计与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示, 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)或 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示。组间差异比较采用连续变量独立样本 *t* 检验、单因素方差分析或非参数检验; 分类资料采用卡方检验。采用单因素和多因素 logistic 回归模型分析与软脑膜侧支状态相关的因素。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)以评价 RGMa 预测软脑膜侧支循环状态的能力。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

共纳入 96 例 AIS-MCAO 患者[42.7%为女性, 平均年龄(67.7 ± 12.1)岁]及 33 名健康对照者[60.6%为女性, 平均年龄(62.8 ± 10.6)岁]。AIS-MCAO 患者中, 51 例 LMCs 不良, 45 例 LMCs 良好。LMCs 不良组、LMCs 良好组及健康对照组在年龄、性别、是否肥胖、吸烟史以及抗凝药使用相互匹配。但患者组高血压、糖尿病、心房颤动和抗血小板药物使用的比例均高于健康对照组($P<0.05$), 而健康对照组高脂血症的比例高于患者组($P<0.05$)(表 1)。从总体预后而言, 所有患者 90 d mRS 评分为 4(2, 6)分, 仅 31 名(32.3%)患者取得良好的临床预后($mRS \leq 2$)。其中, LMCs 不良组 90 d mRS 评分[5(3, 6)分]较 LMCs 良好组[2(1.5, 4)分]明显增高($P<0.001$); LMCs 不良组患者良好预后的发生率(13.7%)明显低于 LMCs 良好组(53.3%)($P<0.001$)。

2.2 RGMa 预测软脑膜侧支状态不良的发生

2.2.1 血清 RGMa 水平 LMCs 不良组的血清 RGMa 水平为

5 588.8(4 247.9, 10 311.5) pg/mL, LMCs 良好组 RGMa 水平为 3 103.9(2 096.5, 3 970.2) pg/mL, 健康对照组 RGMa 水平为 3 528.6(2 801.2, 5 328.5) pg/mL, 3 组间比较存在统计学差异($P<0.001$)。其中, LMCs 不良组的 RGMa 蛋白水平明显高于 LMCs 良好组及健康对照组(均 $P<0.05$); 而 RGMa 蛋白水平在 LMCs 良好组与健康对照组间无统计学差异($P=0.975$)。此外, 根据 TOAST 分型分析, 大动脉粥样硬化型和心源性栓塞型患者的血清 RGMa 水平在 LMCs 不良组明显高于 LMCs 良好组(均 $P<0.001$)(表 2)。

2.2.2 软脑膜侧支状态不良的单因素分析 前期研究已证实 LMCs 不良的 AIS-MCAO 患者外周血单个核细胞中 RGMa mRNA 水平较 LMCs 良好组明显升高($P<0.001$)^[7]。除此之外, 单因素分析显示, 与 LMCs 良好组相比, LMCs 不良组的外周血 RGMa 蛋白水平($P<0.001$)、基线 NIHSS 评分($P=0.008$)及入院时舒张压($P=0.040$)更高, 而大动脉粥样硬化型脑梗死的发生率更低($P=0.007$)。其余实验室指标如指血糖、低密度脂蛋白、血浆纤维蛋白原及尿酸水平, 在 2 组间并无明显性差异(表 3)。

表 1 一般资料($\bar{x} \pm s; n, \%$)

组别	年龄/岁	女性	高血压	糖尿病	高脂血症	房颤	肥胖(BMI $\geq$ 25 kg/m ²)	吸烟史	抗血小板治疗	抗凝治疗
LMCs不良组($n=51$)	68.6 $\pm$ 12.3	23(45.1)	25(49.0)	12(23.5)	12(23.5)	27(52.9)	9(17.6)	19(37.3)	8(15.7)	3(5.9)
LMCs良好组($n=45$)	66.7 $\pm$ 12.1	18(40.0)	26(57.8)	16(35.6)	7(15.6)	15(33.3)	4(8.9)	17(37.8)	11(24.4)	5(11.1)
健康对照组($n=33$)	62.8 $\pm$ 10.6	20(60.6)	8(24.2)	3(9.1)	17(51.5)	0(0.0)	8(24.2)	8(24.2)	0(0.0)	0(0.0)
F/χ^2 值	2.472	3.405	8.993	7.316	13.040	25.593	3.409	1.923	9.119	4.055
P 值	0.088 ^a	0.182 ^b	0.011 ^b	0.026 ^b	0.001 ^b	<0.001 ^b	0.182 ^b	0.382 ^b	0.010 ^b	0.132 ^b

注:a, 采用单因素方差分析;b, 采用卡方检验

表 2 患者血清 RGMa 水平与不同病因的关系[$M_d(P_{25}, P_{75})$, pg/mL]

组别	TOAST分型			合计($n=96$)
	大动脉粥样硬化型($n=17$)	心源性栓塞型($n=51$)	其他明确/不明原因型($n=28$)	
LMCs不良组	11 443.6(9 911.3, 14 236.4)	5 420.3(4 164.2, 9 535.5)	5 395.1(3 558.9, 10 867.9)	5 588.8(4 247.9, 10 311.5)
LMCs良好组	3 174.2(2 626.7, 4 551.6)	2 315.4(1 682.8, 3 318.7)	3 970.2(2 210.3, 7 293.2)	3 103.9(2 096.5, 3 970.2)
U 值	8.865	6.213	0.930	5.561
P 值	<0.001	<0.001	0.361	<0.001

表 3 脑梗死患者 LMCs 不良的单因素分析($\bar{x} \pm s; n, \%$; $M_d(P_{25}, P_{75})$)

变量	LMCs不良组($n=51$)	LMCs良好组($n=45$)	$t/U/\chi^2$ 值	P 值
年龄/岁	68.6 $\pm$ 12.3	66.7 $\pm$ 12.1	0.761	0.449 ^a
性别(女性)	23(45.1)	18(40.0)	0.254	0.614 ^c
基线临床资料				
发病前 mRS 评分	0(0, 1)	0(0, 0.5)	1 109.500	0.717 ^b
入院 NIHSS 评分	14(11, 20)	11(6, 16)	786.000	0.008 ^b
入院收缩压/mmHg	154.0 $\pm$ 22.9	150.4 $\pm$ 24.3	0.747	0.457 ^a
入院舒张压/mmHg	86.3 $\pm$ 13.3	80.9 $\pm$ 12.2	2.086	0.040 ^a
发病至行影像学时间/min	438.7(131.0, 509.0)	370.5(122.5, 507.5)	1 020.000	0.349 ^b
仅 M1 闭塞	34(66.7)	37(82.5)	3.003	0.083 ^c
大动脉粥样硬化型	4(7.8)	13(28.9)	7.266	0.007 ^c
心源性栓塞型	30(58.8)	21(46.7)	1.419	0.234 ^c
其他明确/不明原因型	17(33.3)	11(24.4)	0.914	0.339 ^c
既往史				
高血压	25(49.0)	26(57.8)	0.736	0.391 ^c
高脂血症	12(23.5)	7(15.6)	0.958	0.328 ^c
糖尿病	12(23.5)	16(35.6)	1.674	0.196 ^c
房颤	27(52.9)	15(33.3)	3.735	0.053 ^c
肥胖(BMI $\geq$ 25 kg/m ²)	9(18.0)	4(8.9)	1.566	0.197 ^c
吸烟史	19(37.3)	17(37.8)	0.003	0.985 ^c
抗血小板治疗	8(15.7)	11(24.4)	1.155	0.282 ^c
抗凝治疗	3(5.9)	5(11.1)	0.856	0.355 ^c
实验室检查				
指血糖/(mmol·L ⁻¹)	8.2(6.5, 10.2)	6.6(5.4, 10.1)	884.000	0.053 ^b
纤维蛋白原/(g·L ⁻¹)	3.1 $\pm$ 1.0	3.3 $\pm$ 1.3	461.000	0.865 ^b
低密度脂蛋白/(mmol·L ⁻¹)	2.7 $\pm$ 0.9	2.3 $\pm$ 0.8	1.755	0.085 ^a
尿酸/(mol·L ⁻¹)	311.4 $\pm$ 93.6	281.6 $\pm$ 85.0	1.284	0.204 ^a
RGMa mRNA 水平 ^[8]	4.0(1.5, 17.6)	0.9(0.2, 5.1)	646.000	<0.001 ^b
RGMa 蛋白水平/(pg·mL ⁻¹)	5 588.8(4 247.9, 10 311.5)	3 103.9(2 096.5, 3 970.2)	453.500	<0.001 ^b

注:a, 采用独立样本 t 检验;b, 采用独立样本曼-惠尼特 U 检验;c, 采用卡方检验

2.2.3 软脑膜侧支状态不良的预测因子 采用 logistic 回归分析,以发生 LMCs 不良为因变量,以单因素分析中 $P<0.05$ 的变量以及 RGMa 蛋白 $\geq 4\ 197.745\ \text{pg/mL}$ 和 RGMa mRNA ≥ 1.748 为自变量。分析结果发现,RGMa 蛋白 $\geq 4\ 197.745\ \text{pg/mL}$ 是软脑膜侧支受损的独立预测因子(表 4)。

表 4 AIS-MCAO 患者 LMCs 不良的多因素 logistic 回归分析

变量	OR (95% CI)	P 值
入院时 NIHSS 评分	0.915 (0.833~1.004)	0.061
入院时舒张压	0.978 (0.938~1.019)	0.280
大动脉粥样硬化型脑梗死	4.262 (0.898~20.236)	0.068
RGMa mRNA ≥ 1.748	0.427 (0.106~1.719)	0.231
RGMa 蛋白 $\geq 4\ 197.745\ \text{pg/mL}$	0.119 (0.030~0.469)	0.002

2.2.4 ROC 曲线分析 使用 ROC 曲线研究 RGMa 蛋白预测 LMCs 不良的准确性。最佳值设为灵敏值乘以特异值最大时的预测值。结果显示血清 RGMa 蛋白能预测 LMCs 不良的发生($P<0.001$)。RGMa 蛋白预测的曲线下面积(area under the curve,AUC)为 0.80(95%CI=0.712~0.893),RGMa 蛋白预测 LMCs 不良的最佳切点为 $4\ 197.745\ \text{pg/mL}$,灵敏度和特异度分别为 76.5%和 80.0%。

此外,本研究进一步比较了外周血 RGMa 蛋白与 RGMa mRNA 预测 LMCs 不良的准确度。既往研究中,RGMa mRNA 预测 LMCs 不良的 AUC 为 0.72(95%CI=0.614~0.823),RGMa mRNA 预测 LMCs 不良的最佳切点为 1.748,灵敏度和特异度分别为 72.5%和 71.1%^[7]。比较发现两者 AUC 有统计学差异($P=0.014$),RGMa 蛋白预测 LMCs 不良的准确度比 RGMa mRNA 更高(图 1)。

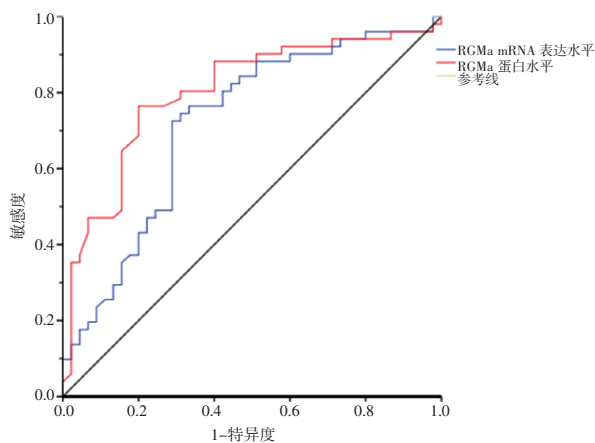


图 1 RGMa mRNA 及蛋白的 ROC 曲线

3 讨论

AIS-MCAO 患者的神经功能恢复差且死亡率高。当大脑中动脉近端闭塞时,软脑膜侧支循环是患者主要的侧支代偿途径,起到减少最终梗死容积并改善患者预后的重要作用^[1-6]。本研究中,所有 AIS-MCAO 患者的 90 d mRS 评分为 4 分,仅 32.3% 的患

者临床预后良好。而 LMCs 不良患者入院时脑梗死程度更重,90 d 预后不良发生率更高。由此可见,LMCs 是决定 AIS-MCAO 患者预后的关键因素,准确而及时地评估患者 LMCs 状态具有十分重要的临床意义^[2,10]。

软脑膜侧支在 1874 年首次被 Heubner 命名,是位于软脑膜的弥漫形成的血管网,是不同供血区域末梢血管间的联系^[11]。目前,软脑膜侧支状态主要以影像学评估为主。本研究采用基于 CTA 的 rLMC 评分系统评估 AIS-MCAO 患者的 LMCs 状态。rLMC 评分是一种快速而简便地评估软脑膜侧支的方法,与急性前循环大血管闭塞患者 90 d 预后密切相关:rLMC 评分越高,提示患者 LMCs 状态越佳,患者的预后越好^[3,9]。然而,基于 CTA 的 rLMC 评分并不能直接观察到这些小的动脉间连接,而是依赖通过这些侧支血管接收血流的动脉灌注程度和速率而间接评估软脑膜侧支状态^[3,12]。此外,完成这项检查需要一定的时间和患者的配合度,上述因素以及检查者的熟练程度都将不同程度地影响成像及评估结果。因此,仅从影像学来评估患者的软脑膜侧支状态存在一定缺陷。特别是对于在血管内治疗时间窗内的患者,及早而全面地评估软脑膜侧支状态对患者治疗方案的选择至关重要。那么,可否寻找到相关的生物学标志物,以提高 AIS-MCAO 患者 LMCs 状态评估的及时性和准确性呢?

RGMa 是通过糖基磷脂酰肌醇定于细胞膜的蛋白。近期研究发现,RGMa 不仅参与中枢神经系统细胞的增殖、分化、黏附、迁移及轴突导向等早期神经系统发育过程;同时在神经系统损伤后,还参与介导抑制轴突生长、调节炎症反应以及抑制血管再生等;在包括脑缺血、多发性硬化等在内的多种中枢神经系统疾病中发挥多种作用,是值得深入研究的分子^[13]。近年来,越来越多的研究发现 RGMa 与缺血性卒中侧支循环建立密切相关:脑缺血再灌注损伤可上调 RGMa 在血管内皮细胞中的表达。而用重组腺病毒 rAd-shRGMa 进行特异性 RNA 干扰 RGMa 使其表达抑制后,缺血区微血管数量明显增多,血管内皮细胞增殖增强,神经功能明显改善,表明 RGMa 在脑缺血后侧支建立中可能发挥负性调节作用^[14-16]。前期研究发现 LMCs 不良的 AIS-MCAO 患者外周血单个核细胞中 RGMa mRNA 水平明显升高^[7]。本研究进一步证实 LMCs 不良患者的血清 RGMa 蛋白水平明显升高。上述结果表明 RGMa 能够通过受损的血脑屏障进入血液循环系统中,其表达水平可能间接反映软脑膜侧支受损的程度。通过

多因素 logistic 回归模型分析显示, RGMa 蛋白 $\geq 4\ 197.745\ \text{pg/mL}$ 可以作为 AIS-MCAO 患者发生 LMCs 不良的独立预测因子, 并且其预测的准确度比外周血 RGMa mRNA 更高。此外, 在亚组分析中, 大动脉粥样硬化型和心源性栓塞型患者的血清 RGMa 水平在 LMCs 不良组明显高于 LMCs 良好组, 而其他明确病因型/不明原因型患者的血清 RGMa 水平在 2 组间无统计学差异, 说明血清 RGMa 蛋白预测 LMCs 不良的发生可能只适用于大动脉粥样硬化型与心源性栓塞型的 AIS-MCAO 患者。

Menon BK 等^[5]通过分析 206 例单侧大脑中动脉闭塞患者的临床资料后发现, 代谢综合征、高龄及高尿酸血症是 LMCs 不良的独立危险因素。而其他回顾性研究发现高龄、高血压、高基线 NIHSS 评分等是预测 LMCs 不良的危险因素^[17]。本研究通过单因素分析发现, 高基线 NIHSS 评分及入院时舒张压高的患者软脑膜侧支状态更差; 而大动脉粥样硬化型脑梗死患者软脑膜侧支状态更好。这可能是由于动脉粥样硬化与血流动力学不稳定相关, 这种不稳定性诱发了梗死前的低灌注, 从而促进患者在脑梗死发作前形成足够的侧支血流^[18]。但经多因素回归分析, 上述因素在本研究中并不是预测 LMCs 不良的独立危险因素。

本研究仍然存在很多不足: ①所选取的患者数量有限, 且是单中心研究, 实验结论仍需大样本多中心前瞻性研究进一步证实; ②本研究对外周血 RGMa 水平在体内的动态变化未做进一步研究。

综上所述, 血清 RGMa 蛋白 $\geq 4\ 197.745\ \text{pg/mL}$ 可能成为 AIS-MCAO 患者发生 LMCs 不良的独立预测因子, 其可能为及时干预治疗、改善患者预后提供帮助。但 RGMa 调控软脑膜侧支的具体机制尚需要进一步通过动物及细胞实验进行验证。

参 考 文 献

- [1] Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(1): 11–21.
- [2] Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 708–718.
- [3] Park JS, Kwak HS, Chung GH, et al. The prognostic value of CT-angiographic parameters after reperfusion therapy in acute ischemic stroke patients with internal carotid artery *Terminus* occlusion; leptomeningeal collateral status and clot burden score[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(10): 2797–2803.
- [4] Sheth SA, Liebeskind DS. Collaterals in endovascular therapy for stroke[J]. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28(1): 10–15.
- [5] Menon BK, Smith EE, Coutts SB, et al. Leptomeningeal collaterals are associated with modifiable metabolic risk factors[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(2): 241–248.
- [6] Lin LT, Yang JH, Chen CS, et al. Association of collateral status and ischemic core growth in patients with acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2021, 96(2): e161–e170.
- [7] Wu QS, Li T, Gong BB, et al. Elevated repulsive guidance molecule—a mRNA in peripheral blood mononuclear cells are associated with impaired leptomeningeal collaterals in patients with middle cerebral artery occlusions[J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(5): 2933–2942.
- [8] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35–41.
- [9] Liebeskind DS, Cotsonis GA, Saver JL, et al. Collaterals dramatically alter stroke risk in intracranial atherosclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2011, 69(6): 963–974.
- [10] García-Tornel Á, Ciolli L, Rubiera M, et al. Leptomeningeal collateral flow modifies endovascular treatment efficacy on large-vessel occlusion strokes[J]. *Stroke*, 2021, 52(1): 299–303.
- [11] Deindl E, Quax PHA. Arteriogenesis and therapeutic angiogenesis in its multiple aspects[J]. *Cells*, 2020, 9(6): E1439.
- [12] 国家卫生健康委脑卒中防治工程委员会, 中华医学会神经外科学分会神经介入学组, 中华医学会放射学分会介入学组, 等. 急性大血管闭塞性缺血性卒中血管内治疗中国专家共识(2019 年修订版)[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(9): 868–879.
- Stroke Prevention and Treatment Project of the National Health Commission, Neurological Interventional Group of Neurosurgical Society, Interventional Group of Chinese Society of Radiology, et al. Chinese expert consensus on endovascular treatment of acute ischemic stroke of large vessel occlusion(2019 revision)[J]. *Chin J Neurosurg*, 2019, 35(9): 868–879.
- [13] Zhang RR, Wu YP, Xie F, et al. RGMa mediates reactive astrogliosis and glial scar formation through TGF β 1/Smad2/3 signaling after stroke[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(8): 1503–1516.
- [14] Zhang G, Wang R, Cheng K, et al. Repulsive guidance molecule a inhibits angiogenesis by downregulating VEGF and phosphorylated focal adhesion kinase *in vitro*[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 504.
- [15] Wang Y, Zhang RR, Xing XF, et al. Repulsive guidance molecule a suppresses angiogenesis after ischemia/reperfusion injury of middle cerebral artery occlusion in rats[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 662(4): 318–323.
- [16] Fujita Y, Yamashita T. The roles of RGMa-neogenin signaling in inflammation and angiogenesis[J]. *Inflamm Regen*, 2017, 37: 6.
- [17] Arsava EM, Vural A, Akpinar E, et al. The detrimental effect of aging on leptomeningeal collaterals in ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(3): 421–426.
- [18] Zhang X, Zhang M, Ding W, et al. Distinct predictive role of collateral status on clinical outcome in variant stroke subtypes of acute large arterial occlusion[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(2): 293–300.

(责任编辑: 冉明会)