

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003249

血清固醇调节元件结合蛋白 2 与急性脑梗死相关性研究

龙 波, 田章林, 熊 密, 董语涵, 魏有东
(重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探讨血清固醇调节元件结合蛋白 2 (sterol regulatory element binding protein-2, SREBP-2) 与急性脑梗死的相关性。**方法:**纳入 2020 年 10 月至 2021 年 3 月入住的 134 名急性脑梗死患者和 34 名健康体检者。通过酶联免疫吸附实验法 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 SREBP-2 浓度, 并依据急性卒中 Org 10 172 治疗试验 (trial of Org 10 172 in acute stroke treatment, TOAST) 分型和是否合并糖尿病进行亚组分析。使用美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分评估患者的病情严重程度, 并分析血清 SREBP-2 与病情严重程度的相关性。使用改良 Rankin 量表评估患者的 90 d 功能预后, 并将患者分为预后良好组和预后不良组, 比较 2 组的血清 SREBP-2 浓度差异, 并通过 logistic 回归分析血清 SREBP-2 是否与脑梗死预后相关。**结果:**脑梗死组的血清 SREBP-2 浓度明显低于对照组 [72.60 (57.50, 83.35) ng/mL vs. 86.80 (77.20, 97.90) ng/mL, $P=0.000$]。血清 SREBP-2 浓度识别急性脑梗死患者和健康人群的曲线下面积为 0.782 ($P=0.000$)。大动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小动脉闭塞型脑梗死血清 SREBP-2 浓度均明显低于对照组 ($P=0.000$, $P=0.003$, $P=0.000$)。合并糖尿病患者的血清 SREBP-2 高于不合并糖尿病的患者 ($P=0.021$)。血清 SREBP-2 浓度与入院 NIHSS 评分无相关性 ($P>0.05$)。脑梗死患者预后良好组血清 SREBP-2 浓度较预后不良组低, 但差异无统计学意义 ($P>0.05$), logistic 回归分析显示血清 SREBP-2 浓度与脑梗死 90 d 功能预后无关 ($OR=1.016$, 95%CI=0.991~1.042, $P=0.205$)。**结论:**血清 SREBP-2 浓度在急性脑梗死患者中明显下降。血清 SREBP-2 对识别脑梗死患者与健康人群具有一定的效能。然而, 血清 SREBP-2 浓度与患者病情严重程度和预后无关。

【关键词】固醇调节元件结合蛋白 2; 急性脑梗死; 血清; 相关性**【中图分类号】**R743**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2022-12-31

Correlation between serum sterol regulatory element binding protein-2 and acute cerebral infarction

Long Bo, Tian Zhanglin, Xiong Mi, Dong Yuhuan, Wei Youdong

(Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the correlation between serum sterol regulatory element binding protein-2 (SREBP-2) and acute cerebral infarction (ACI). **Methods:** From October 2020 to March 2021, 134 ACI patients were recruited as the ACI group and 34 healthy individuals were recruited as the control group. Serum SREBP-2 concentration was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and subgroup analysis was conducted based on trial of Org 10 172 in acute stroke treatment (TOAST) classification and whether patients had diabetes mellitus. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was used to evaluate the disease severity of patients and the correlation between serum SREBP-2 and the severity was analyzed. The modified Rankin scale was used to assess the 90-day functional prognosis of the ACI group. The ACI patients were classified into favorable outcomes group and unfavorable outcomes group and serum SREBP-2 concentration of two groups were compared. Logistic regression was used to analyze whether serum SREBP-2 was related to ACI prognosis. **Results:** Serum SREBP-2 concentration of the ACI group was significantly lower than that of the control group [72.60 (57.50, 83.35) ng/mL vs. 86.80 (77.20, 97.90) ng/mL, $P=0.000$]. The area under the curve for serum SREBP-2 concentration to identify patients with ACI and healthy people was 0.782 ($P=0.000$). Serum SREBP-2 concentrations of subtype of large artery atherosclerosis, cardio-embolism and small artery occlusion were all lower than that of the control group ($P=0.000$, $P=0.003$, $P=0.000$). Serum SREBP-2 concentration of ACI patients with diabetes mellitus was higher than those without ($P=0.021$). In the ACI group, serum SREBP-2 concentration was not correlated with the NIHSS score at admission ($P>0.05$). Serum SREBP-2 concentration of the favorable outcomes group was lower than that of the unfavorable outcomes group, but the difference had no statistical significance ($P>0.05$). Logistic regression analysis showed that serum SREBP-2 concentration was not associated with 90-day functional prognosis of ACI ($OR=1.016$, 95%CI=0.991~1.042, $P=0.205$). **Conclusion:** Serum SREBP-2 concentration decreases significantly in ACI patients. Serum SREBP-2 has a certain efficacy in identifying patients with ACI and healthy people. However, serum SREBP-2 has no correlation with the severity and prognosis of ACI patients.

【Key words】sterol regulatory element binding protein-2; acute cerebral infarction; serum; correlation

作者介绍: 龙 波, Email: 602011469@qq.com,

研究方向: 脑血管病生物标志物的研究。

通信作者: 魏有东, Email: havonewei@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230710.0557.002.html>

(2023-07-10)

急性脑梗死(acute cerebral infarction, ACI)是指脑血供突然中断后导致的脑组织坏死。急性脑梗死好发于中老年人,进展迅速,具有高致残率和高死亡率,给家庭和社会带来沉重的负担^[1]。因此,改善急性脑梗死的诊疗水平是医学发展的重要目标。

固醇调节元件结合蛋白 2(sterol regulatory element binding protein-2, SREBP-2)是调节胆固醇代谢的关键转录因子,胆固醇代谢紊乱多通过激活 SREBP-2 介导相关疾病发生^[2]。研究表明, SREBP-2 异常升高促进泡沫细胞和动脉粥样硬化形成,可增加脑梗死的患病风险^[3]。SREBP-2 控制胆固醇的合成和摄取,也参与脑损伤坏死后期局部胆固醇稳态的重建^[4]。新近研究表明, SREBP-2 可促进炎症并介导炎性损伤,在脑梗死发病和梗死后炎症的多个环节发挥作用^[5-6]。然而,目前国内外缺乏血清 SREBP-2 与急性脑梗死相关性的临床研究,血清 SREBP-2 对脑梗死的临床意义有待发掘。

本研究旨在探究 SREBP-2 在急性脑梗死患者血清中的表达,并分析血清 SREBP-2 与急性脑梗死的相关性,为脑梗死的诊疗提供新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究人群

纳入 2020 年 10 月至 2021 年 3 月收治于重庆医科大学附属第一医院神经内科的 134 例急性脑梗死患者为脑梗死组。纳入标准:①首次诊断为急性脑梗死,急性脑梗死的诊断标准依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[7],具体为:急性起病;局灶性神经功能缺损,少数为全面神经功能缺损;影像学出现责任病灶或症状/体征持续 24 h 以上;排除非血管性病因;脑计算机断层扫描(computed tomography, CT)/磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)排除脑出血;②72 h 内发病。排除标准:各种颅内出血;短暂性脑缺血发作;既往脑卒中史;神经系统退行性疾病;脑肿瘤;严重肝肾功能损害;未行头颅 MRI 检查。匹配性别和年龄后,纳入同一时间段在该医院进行体检的 34 名健康者作为对照组。本研究经重庆医科大学附属第一医院伦理委员会的批准通过(审批号:2020-593),所有参与者均签署知情同意书。

1.2 血清 SREBP-2 检测

脑梗死组 and 对照组分别于入院时和体检时抽取 5 mL 肘静脉血检测 SREBP-2。具体操作过程为:将血液标本于 3 000 r/min 下离心 5 min,将血清保存于 -80 °C 至测定。采用双抗体夹心法的酶联免疫吸附实验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(康朗,中国,上海)对血清中 SREBP-2 进行定量检测,以 ng/mL 为单位。

1.3 临床资料收集

收集 2 组的性别、年龄、体质指数(body mass index,

BMI)、高血压病史、糖尿病史、高脂血症、吸烟史、饮酒史和长期用药情况,着重收集可能影响血清 SREBP-2 的药物如血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)、钙离子通道阻滞剂(calcium-channel blockers, CCB)等。收集空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-c)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)、同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、白细胞总数(white blood cell, WBC)、氨基末端 B 型利钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、D-二聚体(D-dimer, D-D)和超敏 C 反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)。依据头颅 MRI 收集脑梗死组的梗死体积。收集脑梗死组入院后的治疗方案。

根据急性卒中 Org 10 172 治疗试验(trial of Org 10 172 in acute stroke treatment, TOAST)分型^[8]将脑梗死患者按病因分为 5 类,包括大动脉粥样硬化型(large artery atherosclerosis, LAA)、心源性栓塞型(cardio-embolism, CE)、小动脉闭塞型(small artery occlusion, SAO)、其他病因型(stroke of other determined cause, SOC)、未知病因型(stroke of undetermined cause, SUC)。

在脑梗死组收集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^[9]用于评估患者病情严重程度,该量表评估患者的意识、肢体运动、感觉、语言等 11 个方面的神经功能状态,总分 42 分,分数越高,病情越严重。

以改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)^[10]评估脑梗死组发病后 90 d 的功能预后,该量表采用 0~6 分描述无症状至死亡等 7 种不同结局,将 0~2 分判定为预后良好,3~6 分判定为预后不良。该过程通过门诊随访或电话随访完成。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23 进行统计学分析,采用 GraphPad Prism 8 进行绘图。分类变量用例数(百分率)表示。对连续变量采用 Shapiro-Wilk 检验区分是否为正态分布,正态分布的连续变量用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的连续变量用 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示。采用卡方检验判断 2 组分类变量是否有统计学差异;对于交叉表中存在 1 个或以上单元格的期望计数小于 5,则使用连续校正的卡方检验;对于单元格中存在计数为 0 的交叉表,采用 Fisher 确切概率法进行检验。对于连续变量,采用 Mann-Whitney *U* 检验来比较 2 组非正态分布的指标差异,采用 *t* 检验比较 2 组正态分布的指标的差异,采用 Kruskal-Wallis *H* 检验来比较 3 组非正态分布的指标的差异。对于非正态分布的变量,使用 Spearman 秩相关来判断 2 个变量之间的相关性。采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线评估变量区分患者与健康人群的能力。采用 logistic 回归模型分析变量与预后的因果关系。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组临床资料比较

实验结果见表 1。2 组性别($\chi^2=0.021, P=0.886$)和年龄($Z=-0.849, P=0.396$)无统计学差异。BMI($t=1.306, P=0.193$)、高脂血症($\chi^2=0.000, P=0.996$)、吸烟史($\chi^2=3.197, P=0.074$)和饮酒史($\chi^2=2.611, P=0.106$)的比例,长期使用 ACEI/ARB($\chi^2=0.000, P=1.000$)、CCB($\chi^2=2.173, P=0.140$)、降糖药($\chi^2=3.161, P=0.075$)、二甲双胍($\chi^2=1.449, P=0.229$)、胰岛素($\chi^2=0.075, P=0.784$)、降脂药($\chi^2=0.105, P=0.745$)、他汀($\chi^2=$

$0.000, P=1.000$)、抗栓药($\chi^2=1.449, P=0.229$)、抗血小板药($\chi^2=0.233, P=0.629$)和抗凝药($P=0.207$)的比例, HbA1c($Z=-1.872, P=0.061$)和血脂指标($t=-0.662, P=0.509; Z=-0.022, P=0.982; Z=-0.506, P=0.613; Z=-1.204, P=0.229$)在 2 组间的差异无统计学意义。在脑梗死组中,高血压病($\chi^2=32.210, P=0.000$)、糖尿病($\chi^2=5.599, P=0.018$)的比例和长期使用降压药($\chi^2=10.943, P=0.001$)的比例高于对照组,且 FBG($Z=-3.953, P=0.000$)、HCY($Z=-3.946, P=0.000$)、WBC($Z=-4.976, P=0.000$)、NT-proBNP($Z=-3.136, P=0.002$)、D-D($Z=-4.133, P=0.000$)、hs-CRP($Z=-3.212, P=0.001$)均高于对照组。脑梗死组入院后的治疗方案见表 1。

表 1 2 组基线与临床资料 [$n, \%; \bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75})$]

项目	脑梗死组($n=134$)	对照组($n=34$)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
性别(男性)	77(57.46)	20(58.82)	0.021	0.886
年龄/岁	66.50(57.00, 75.00)	63.50(52.75, 76.00)	-0.849	0.396
BMI/(kg/m ²)	24.48 \pm 3.58	23.53 \pm 2.61	1.306	0.193
高血压病	104(77.61)	9(26.47)	32.210	0.000
糖尿病	48(35.82)	5(14.71)	5.599	0.018
高脂血症	71(52.99)	18(52.94)	0.000	0.996
吸烟史	58(43.28)	9(26.47)	3.197	0.074
饮酒史	31(23.13)	3(8.82)	2.611	0.106
降压药 ^a	70(52.24)	7(20.59)	10.943	0.001
ACEI/ARB ^a	18(13.43)	4(11.76)	0.000	1.000
CCB ^a	36(26.87)	5(14.71)	2.173	0.140
降糖药 ^a	30(22.39)	3(8.82)	3.161	0.075
二甲双胍 ^a	21(15.67)	2(5.88)	1.449	0.229
胰岛素 ^a	8(5.97)	1(2.94)	0.075	0.784
降脂药 ^a	17(12.69)	3(8.82)	0.105	0.745
他汀 ^a	13(9.70)	3(8.82)	0.000	1.000
抗栓药 ^a	21(15.67)	2(5.88)	1.449	0.229
抗血小板药 ^a	14(10.45)	2(5.88)	0.233	0.629
抗凝药 ^a	9(6.72)	0(0.00)		0.207
FBG/(mmol/L)	6.10(5.25, 8.80)	5.30(4.80, 5.80)	-3.953	0.000
HbA1c/%	6.00(5.70, 7.28)	5.70(5.48, 6.20)	-1.872	0.061
TC/(mmol/L)	4.43 \pm 1.04	4.58 \pm 1.15	-0.662	0.509
TG/(mmol/L)	1.23(0.96, 1.79)	1.29(0.93, 1.93)	-0.022	0.982
LDL-c/(mmol/L)	2.62(2.07, 3.33)	2.82(2.10, 3.54)	-0.506	0.613
HDL-c/(mmol/L)	1.14(0.96, 1.30)	1.08(0.88, 1.34)	-1.204	0.229
HCY/(μ mol/L)	15.97(11.98, 21.10)	12.03(10.04, 15.08)	-3.946	0.000
WBC/($\times 10^9$ 个/L)	7.96(6.51, 10.38)	6.02(5.15, 6.68)	-4.976	0.000
NT-proBNP/(ng/L)	180.50(56.00, 787.25)	111.47(36.00, 311.00)	-3.136	0.002
D-D/(mg/L)	0.61(0.28, 1.32)	0.26(0.15, 0.51)	-4.133	0.000
hs-CRP/(mg/L)	1.83(0.93, 4.13)	1.02(0.32, 2.59)	-3.212	0.001
入院 NIHSS 评分	4.00(2.00, 9.00)			
梗死体积/cm ³	1.50(0.21, 13.46)			
抗血小板药 ^b	124(92.54)			
双联抗血小板 ^b	70(52.24)			
抗凝药 ^b	11(8.21)			
他汀类 ^b	128(95.52)			
静脉溶栓 ^b	16(11.94)			
机械取栓 ^b	10(7.46)			

注:a 表示长期用药,b 表示入院后治疗

2.2 2组血清SREBP-2浓度比较

研究显示,脑梗死组血清SREBP-2浓度明显低于对照组[72.60(57.50,83.35) ng/mL vs. 86.80(77.20,97.90) ng/mL, $Z=-4.914$, $P=0.000$],如图1所示。

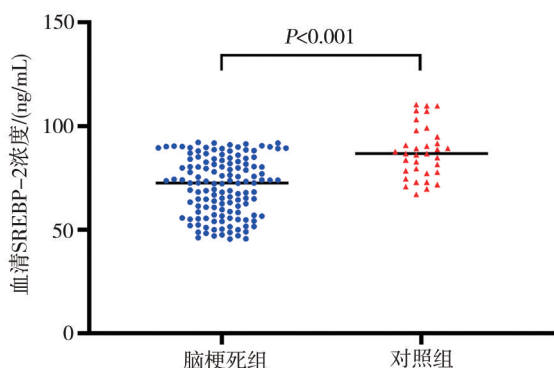


图1 2组血清SREBP-2浓度比较

2.3 血清SREBP-2诊断急性脑梗死效能的初步评估

使用脑梗死组和健康对照组初步评估血清SREBP-2作为急性脑梗死诊断标志物的潜力。结果显示曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.782(95%CI=0.699~0.865, $P=0.000$)。根据ROC曲线,血清SREBP-2浓度识别急性脑梗死患者和健康人群的最佳临界值为69.60 ng/mL,此时其敏感度为47.37%,特异度为96.77%。如图2所示。

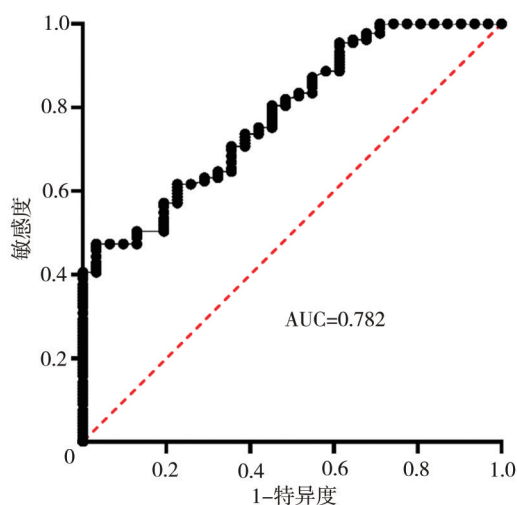


图2 血清SREBP-2识别脑梗死患者与健康对照的ROC曲线

2.4 脑梗死组血清SREBP-2浓度亚组分析

选取LAA、CE、SAO进行亚组分析(SOC和SUC例数均为4,因样本量小而未纳入分析),结果见表2。LAA组($Z=-4.747$, $P=0.000$)、CE组($Z=-2.979$, $P=0.003$)、SAO组($Z=-3.679$, $P=0.000$)患者的血清SREBP-2浓度与对照组相比明显减少。然而,通过Kruskal-Wallis H 检验比较3种亚型患者血清SREBP-2浓度的差异,结果显示差异无统计学意义($H=0.718$, $P=0.698$)。

表2 脑梗死组血清SREBP-2浓度的病因亚组分析

[n , %; $M_d(P_{25}, P_{75})$]				
分组	人数	血清SREBP-2浓度/(ng/mL)	Z值	P值
LAA组	62(46.30)	68.55(58.28,83.65)	-4.747	0.000
CE组	25(18.70)	77.85(56.70,85.78)	-2.979	0.003
SAO组	39(29.10)	74.20(58.10,81.93)	-3.679	0.000
对照组	34(100.00)	86.80(77.20,97.90)		

在脑梗死组中,合并糖尿病的患者血清SREBP-2浓度高于不合并糖尿病史的患者($Z=-2.300$, $P=0.021$)。见表3。

表3 脑梗死组血清SREBP-2浓度的糖尿病亚组分析

[n , %; $M_d(P_{25}, P_{75})$]				
分组	人数	血清SREBP-2浓度/(ng/mL)	Z值	P值
ACI合并糖尿病组	48(35.82)	77.35(62.93,88.00)	-2.300	0.021
ACI不合并糖尿病组	86(64.18)	68.90(55.68,89.20)		

2.5 血清SREBP-2浓度与病情严重程度的相关性

在脑梗死组中,血清SREBP-2浓度与入院NIHSS评分无相关性($r=0.048$, $P=0.582$),如图3所示。血清SREBP-2浓度与梗死体积也无相关性($r=0.028$, $P=0.747$)。血清SREBP-2浓度与是否存在高血压病($r=-0.038$, $P=0.662$)、高脂血症($r=0.065$, $P=0.458$)、吸烟史($r=-0.006$, $P=0.944$)和饮酒史($r=-0.079$, $P=0.366$)无关,且与性别($r=-0.101$, $P=0.251$)、年龄($r=-0.123$, $P=0.161$)、BMI($r=-0.062$, $P=0.482$)、长期使用药物(降压药 $r=0.083$, $P=0.346$;降糖药 $r=0.102$, $P=0.243$;降脂药 $r=-0.07$, $P=0.423$;抗栓药 $r=0.058$, $P=0.512$)、FBG($r=0.108$, $P=0.216$)、HbA1c($r=0.110$, $P=0.211$)、血脂指标($r=0.052$, $P=0.550$; $r=0.114$, $P=0.195$; $r=0.005$, $P=0.951$; $r=-0.047$, $P=0.591$)、HCY($r=0.049$, $P=0.574$)、WBC($r=0.050$, $P=0.573$)、NT-proBNP($r=-0.081$, $P=0.395$)、D-D($r=-0.045$, $P=0.605$)、hs-CRP($r=0.052$, $P=0.552$)及入院后治疗方案(抗板药 $r=-0.099$, $P=0.260$;抗凝药 $r=-0.113$, $P=0.197$;他汀类 $r=0.015$, $P=0.862$;溶栓 $r=0.010$, $P=0.909$;取栓 $r=-0.021$, $P=0.814$)均无相关性。

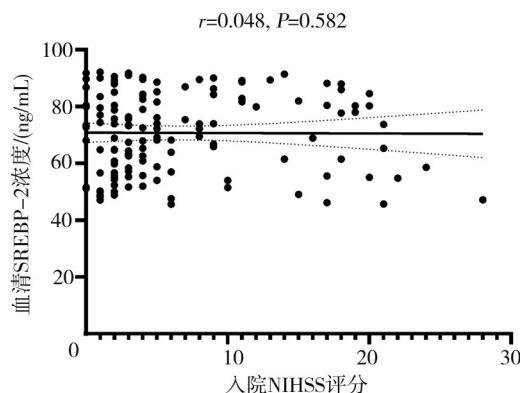


图3 脑梗死组血清SREBP-2浓度与入院NIHSS评分的相关性

2.6 急性脑梗死预后的影响因素

2 种不同结局组的比较见表 4。134 例脑梗死患者中,78 例(58.21%)预后良好,56 例(41.79%)预后不良。预后良好组血清 SREBP-2 浓度为 68.20(56.65, 81.55) ng/mL, 预后不良组血清 SREBP-2 浓度为 75.40(61.50, 84.60) ng/mL, 预后良好组血清 SREBP-2 浓度较预后不良组低, 但差异无统计学意义($Z=-1.235, P=0.217$)。预后不良组的年龄($Z=-3.333, P=0.001$)、长期使用降压药($\chi^2=7.378, P=0.007$)、WBC($Z=-2.838, P=0.005$)、NT-proBNP($Z=-3.483, P=0.000$)、D-D($Z=-3.187, P=0.001$)、入院 NIHSS 评分($Z=-6.165, P=0.000$)和梗死体积($Z=-4.828, P=0.000$)的值均较预后良好组高, 入院后使用双联抗血小板治疗的比例较预后良好组低, 差异有统

计学意义($\chi^2=14.421, P<0.01$)。

单因素 logistic 回归显示, 血清 SREBP-2 浓度与脑梗死不良预后无关($OR=1.016, 95\%CI=0.991\sim1.042, P=0.205$), 年龄($OR=1.054, P=0.001$)、长期使用降压药($OR=2.656, P=0.007$)、WBC($OR=1.195, P=0.006$)、NT-proBNP($OR=1.001, P=0.002$)、D-D($OR=1.359, P=0.005$)、入院 NIHSS 评分($OR=1.329, P=0.000$)、梗死体积($OR=1.042, P=0.002$)、入院后使用双联抗血小板治疗($OR=0.208, P=0.044$)与不良预后相关。将上述与预后相关的因子纳入多因素 logistic 回归, 结果显示 NT-proBNP($OR=1.001, P=0.048$)、入院 NIHSS 评分($OR=1.352, P=0.000$)、长期使用降压药($OR=3.572, P=0.026$)是不良预后的独立危险因素。见表 5。

表 4 脑梗死患者预后良好组与预后不良组的比较[$n, \%; \bar{x} \pm s; M_d(P_{25}, P_{75})$]

项目	预后良好组($n=78$)	预后不良组($n=56$)	$\chi^2/Z/t$ 值	P 值
性别(男性)	49(62.82)	28(50.00)	2.192	0.139
年龄/岁	63.00(56.00, 71.25)	72.00(58.50, 80.00)	-3.333	0.001
BMI/(kg/m ²)	24.67 \pm 3.51	23.97 \pm 3.23	1.175	0.242
高血压病	56(71.79)	48(85.74)	3.635	0.057
糖尿病	25(32.05)	23(41.07)	1.154	0.283
高脂血症	43(55.13)	28(50.00)	0.344	0.557
吸烟史	32(41.03)	26(46.43)	0.388	0.534
饮酒史	19(24.36)	12(21.43)	0.157	0.692
降压药 ^a	33(42.31)	37(66.07)	7.378	0.007
降糖药 ^a	16(20.51)	14(25.00)	0.378	0.539
降脂药 ^a	10(12.82)	7(12.50)	0.003	0.956
抗栓药 ^a	9(11.54)	12(21.43)	2.413	0.120
FBG/(mmol/L)	5.85(5.18, 7.88)	6.75(5.65, 9.30)	-1.851	0.064
HbA1c/%	6.00(5.68, 7.05)	6.10(5.90, 7.38)	-1.170	0.242
TC/(mmol/L)	4.52 \pm 1.06	4.34 \pm 1.02	0.996	0.321
TG/(mmol/L)	1.30(0.96, 2.05)	1.23(0.98, 1.59)	-0.623	0.534
LDL-c/(mmol/L)	2.63(2.10, 3.43)	2.65(2.02, 3.27)	-0.868	0.385
HDL-c/(mmol/L)	1.13(0.95, 1.28)	1.22(0.90, 1.45)	-1.351	0.177
HCY/(μ mol/L)	13.10(9.80, 15.50)	12.50(10.25, 23.30)	-1.162	0.245
WBC/($\times 10^9$ 个/L)	7.41(5.92, 9.47)	8.71(7.31, 11.16)	-2.838	0.005
NT-proBNP/(ng/L)	120.50(41.50, 329.50)	366.00(84.25, 1765.25)	-3.483	0.000
D-D/(mg/L)	0.53(0.24, 1.18)	0.93(0.43, 4.30)	-3.187	0.001
hs-CRP/(mg/L)	1.73(0.92, 3.50)	2.25(1.21, 4.36)	-1.471	0.141
入院 NIHSS 评分	3.00(1.00, 5.00)	11.00(4.00, 18.00)	-6.165	0.000
梗死体积/cm ³	0.46(0.06, 3.77)	9.41(1.09, 89.45)	-4.828	0.000
抗血小板药 ^b	74(94.87)	50(89.29)	0.775	0.379
双联抗血小板 ^b	51(65.38)	18(32.14)	14.421	0.000
抗凝药 ^b	6(7.69)	5(8.93)	0.000	1.000
他汀类 ^b	74(94.87)	54(96.43)	0.000	0.995
静脉溶栓 ^b	10(12.82)	6(10.71)	0.138	0.711
机械取栓 ^b	4(5.13)	6(10.71)	0.775	0.379
SREBP-2/(ng/mL)	68.20(56.65, 81.55)	75.40(61.50, 84.60)	-1.235	0.217

注:a 表示长期用药, b 表示入院后治疗

表 5 脑梗死组预后的多因素 logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P 值	OR	95%CI
年龄	-0.011	0.026	0.192	0.661	0.989	0.939~1.041
WBC	-0.048	0.098	0.238	0.626	0.953	0.787~1.155
NT-proBNP	0.001	0.000	3.894	0.048	1.001	1.000~1.002
D-D	0.145	0.141	1.055	0.304	1.156	0.877~1.523
入院 NIHSS 评分	0.301	0.080	14.142	0.000	1.352	1.155~1.582
梗死体积	0.009	0.013	0.513	0.474	1.009	0.984~1.036
长期使用降压药	1.273	0.572	4.947	0.026	3.572	1.163~10.968
双联抗血小板	1.109	1.262	0.772	0.379	3.033	0.255~35.998

3 讨 论

SREBP-2 是控制胆固醇代谢关键转录因子。当细胞胆固醇浓度过低时, SREBP-2 经加工而活化, 上调羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶(hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase, HMGCR) 基因表达可促进胆固醇合成, 上调 LDL 受体基因表达可促进 LDL-c 由血清向胞内转运以维持细胞胆固醇稳态^[2]。研究表明, 各种病理因素如慢性炎症、胰岛素抵抗、肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)激活等可导致多器官组织 SREBP-2 升高导致胆固醇异常积累^[3,11]。在内皮细胞和巨噬细胞, SREBP-2 升高导致泡沫细胞形成和动脉粥样硬化, 增加脑梗死的发病风险^[3,5]。另外, Cartagena CM 等^[4]通过动物实验表明, 脑损伤坏死可导致局部脑组织 SREBP-2 表达下降, 以重建局部胆固醇稳态。Kusnadi A 等^[6]和 Fowler JWM 等^[12]研究表明, SREBP-2 具有促炎作用。在炎症反应中, 肿瘤坏死因子- α 和白介素-1 β 可刺激多种细胞 SREBP-2 表达增加, 促进炎症细胞因子转录, 在动脉粥样硬化形成的炎症机制和脑梗死后炎症中发挥一定的作用。SREBP-2 与脑梗死发病机制和梗死后改变密切相关, 从临床实用的角度探究血清 SREBP-2 与脑梗死病情和预后的关系具有潜在的价值。

研究显示, 高血压病、糖尿病、HCY、长期使用降压药在 2 组间的匹配并不均衡。然而, 目前基础研究表明高血压病和糖尿病的发病机制、RAS 激活和胰岛素抵抗, 以及高同型半胱氨酸血症, 均已被证实可病理性地升高 SREBP-2^[13]。虽然某些降压药可以治疗性地下调 SREBP-2^[14-15], 但是否可逆转 SREBP-2 的升高仍不得而知, 故推测具有脑梗死危

险因素的人群(在脑梗死发生前)血清 SREBP-2 浓度可能高于健康人群。本研究发现, 脑梗死组及 3 种常见脑梗死亚型患者的血清 SREBP-2 浓度均明显低于健康对照组, 提示血清 SREBP-2 浓度在脑梗死患者中下降可能不是由卒中危险因素导致, 而是由脑梗死后急性期各种病理生理机制导致。结合既往研究, 可能有如下原因: ①脑梗死诱发局部炎症, 炎症因子干扰素诱导小胶质细胞合成 25-羟基胆固醇增加, 可使自身和邻近神经元 SREBP-2 表达下降, 可减少促炎细胞因子的表达, 产生抗炎作用^[16-17]; ②类似于脑损伤后的调节机制, 梗死后局部脑组织 24-羟基胆固醇合成增多, 24-羟基胆固醇可清除脑梗死产生的脂质碎片, 同时下调脑组织 SREBP-2 表达以减少胆固醇合成和摄取, 维持脑组织和脑脊液胆固醇稳态^[4]; ③兴奋性毒性可诱导具有神经毒性的胆固醇氧化产物(cholesterol oxidation products, COP)合成, 机体可能通过代偿机制下调脑 SREBP-2 表达, 以减少 COP 产生^[18]; ④卒中后细菌或病毒感染可导致巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞 SREBP-2 表达减少, 减少对病原体成熟所必需的脂质前体的合成, 以防止感染进展^[19-20]。

采用脑梗死患者与健康人群(非疑似脑梗死患者)组合, 粗略评估 SREBP-2 作为急性脑梗死诊断标志物的潜力, 结果显示曲线下面积为 0.782, 表明血清 SREBP-2 对识别患者与健康人群具有一定的效能, 但该效能并不理想。与其他标志物联合检测, 或许有望用于脑梗死的临床诊断。SREBP-2 对脑卒中的鉴别能力有待进一步研究。

NIHSS 评分是临床常用的评估脑卒中患者的神经功能缺损情况的量表, 分值越高, 神经功能损害越重, 病情越重。相关性分析显示, 脑梗死组血清

SREBP-2 浓度与入院 NIHSS 评分无关,无法通过血清 SREBP-2 辅助评估患者的病情严重程度。值得关注的是,作为血脂相关指标,SREBP-2 的血清浓度在脑梗死组明显低于健康对照组,然而 2 组的各项血脂指标均无明显差异,对此可能的原因如下:血清 SREBP-2 下降主要由于脑局部正常表达的 SREBP-2 减少,而器官局部变化的 SREBP-2 可能对循环脂质的影响较小。有研究表明,小鼠肝脏中 SREBP-2 的过度活化被证明对血浆胆固醇没有影响^[21],且细胞 LDL-c 值与血清 LDL-c 水平无关^[22]。本研究显示,合并糖尿病的急性脑梗死患者血清 SREBP-2 浓度高于不合并糖尿病的患者,这与 Ishikawa M 等^[23]的研究结果具有一致性。他们发现胰岛 β 细胞的 SREBP-2 过度激活可使细胞变性,导致糖尿病发生,即糖尿病的病因之一是 β 细胞的 SREBP-2 激活。因此可以解释急性脑梗死合并糖尿病者血清 SREBP-2 较高的现象。

本研究结果显示,在脑梗死患者中,预后良好组血清 SREBP-2 浓度低于预后不良组,但差异无统计学意义;logistic 回归分析显示血清 SREBP-2 与脑梗死预后无关。对此可做如下分析:脑梗死后引起 SREBP-2 下降是机体的保护机制,包括抗炎以减少大脑炎性损伤、重建局部胆固醇稳态、减少兴奋性毒性以及抗感染,因此预后良好组较预后不良组血清 SREBP-2 浓度下降更多,与既往研究相符。然而,2 组间浓度差异无统计学意义,考虑 SREBP-2 实际上与预后的关联较弱或血清测定的干扰因素较多。因为血清 SREBP-2 的各器官来源和占比不详,这决定了脑局部 SREBP-2 变化引起的血清 SREBP-2 改变很可能是非线性的。而且 SREBP-2 在全身组织细胞均表达,脑梗死导致大脑局部变化的同时也可导致全身多个系统的功能和代谢改变^[24-26],导致 SREBP-2 表达上调或下调,故脑梗死后血清 SREBP-2 浓度反映的可能是全身细胞 SREBP-2 表达改变的总和,存在较多干扰因素。

多因素 logistic 回归分析显示,NT-proBNP、入院 NIHSS 评分是脑梗死不良预后的独立危险因素,与既往研究一致^[27]。而长期使用降压药提示存在长期高血压病,长期高血压病史是脑梗死预后不良的因素^[28]。

本研究的局限性及分析:①本研究样本量较小,且为单中心研究,存在一定的误差。依据样本量计算公式^[29],本研究 168 人的总样本量和 134 人的脑梗死样本量,有 80% 的效能可发现脑梗死组与对照组 7 ng/mL 的组间差异和预后良好组与预后不良组的 6 ng/mL 的组间差异(有统计学意义),故本研究结果显示不同预后组间血清 SREBP-2 浓度无明显差异,具有可信度。②对血清 SREBP-2 只测定了一个时间点,无法全面了解其在急性脑梗死后的动态变化及应用价值。

综上所述,本研究首次从临床的角度探讨血清 SREBP-2 与急性脑梗死的相关性。本研究发现,血清 SREBP-2 浓度在急性脑梗死患者中明显下降。血清 SREBP-2 对识别脑梗死患者与健康人群具有一定的效能。然而,血清 SREBP-2 浓度与患者 NIHSS 评分、脑梗死体积和 90 d 功能预后无关,可能无法用于评估病情严重程度和短期预后。

参 考 文 献

- [1] Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review[J]. JAMA, 2021, 325(11):1088-1098.
- [2] 王露林, 张硕杰, 马 萍, 等. SREBP2 表达及活性调控的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(12):2441-2448. Wang LL, Zhang SJ, Ma P, et al. Research progress on expression and activity regulation of SREBP2[J]. Chin J Cell Biol, 2021, 43(12):2441-2448.
- [3] Shimano H, Sato R. SREBP-regulated lipid metabolism: convergent physiology-divergent pathophysiology[J]. Nat Rev Endocrinol, 2017, 13(12):710-730.
- [4] Cartagena CM, Burns MP, Rebeck GW. 24S-hydroxycholesterol effects on lipid metabolism genes are modeled in traumatic brain injury[J]. Brain Res, 2010, 1319:1-12.
- [5] Chen Z, Martin M, Li Z, et al. Endothelial dysfunction: the role of sterol regulatory element-binding protein-induced NOD-like receptor family pyrin domain-containing protein 3 inflammasome in atherosclerosis[J]. Curr Opin Lipidol, 2014, 25(5):339-349.
- [6] Kusnadi A, Park SH, Yuan RX, et al. The cytokine TNF promotes transcription factor SREBP activity and binding to inflammatory genes to activate macrophages and limit tissue repair[J]. Immunity, 2019, 51(2):241-257. e9.
- [7] 彭 斌, 刘 鸣, 崔丽英. 与时俱进的新指南:《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9):657-659.

- Peng B, Liu M, Cui LY. New evidence, new guideline: interpretation of the Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 657–659.
- [8] Malek EG, Elbejjani M, Abbas R, et al. TOAST classification and risk factors of ischemic stroke in Lebanon[J]. Acta Neurol Scand, 2020, 141(4): 294–300.
- [9] Eskioglu E, Huchmandzadeh Millotte M, Amiguet M, et al. National institutes of health stroke scale zero strokes[J]. Stroke, 2018, 49(12): 3057–3059.
- [10] Saver JL, Chaisinanunkul N, Campbell BCV, et al. Standardized nomenclature for modified rankin scale global disability outcomes: consensus recommendations from stroke therapy academic industry round-table XI[J]. Stroke, 2021, 52(9): 3054–3062.
- [11] Yang YJ, Yang Q, Yang J, et al. Angiotensin II induces cholesterol accumulation and injury in podocytes[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10672.
- [12] Fowler JWM, Zhang R, Tao B, et al. Inflammatory stress signaling via NF- κ B alters accessible cholesterol to upregulate SREBP2 transcriptional activity in endothelial cells[J]. Elife, 2022, 11: e79529.
- [13] Woo CW, Siow YL, Pierce GN, et al. Hyperhomocysteinemia induces hepatic cholesterol biosynthesis and lipid accumulation via activation of transcription factors[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005, 288(5): E1002–E1010.
- [14] Wang D, Luo YH, Myakala K, et al. Serelaxin improves cardiac and renal function in DOCA-salt hypertensive rats[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9793.
- [15] Huang Z, Xu AM, Cheung BMY. The potential role of fibroblast growth factor 21 in lipid metabolism and hypertension[J]. Curr Hypertens Rep, 2017, 19(4): 28.
- [16] Odnoshivkina UG, Kuznetsova EA, Petrov AM. 25-hydroxycholesterol as a signaling molecule of the nervous system[J]. Biochemistry, 2022, 87(6): 524–537.
- [17] Lin FH, Yao XY, Kong C, et al. 25-Hydroxycholesterol protecting from cerebral ischemia-reperfusion injury through the inhibition of STING activity[J]. Aging, 2021, 13(16): 20149–20163.
- [18] Kim JH, Jittiwat J, Ong WY, et al. Changes in cholesterol biosynthetic and transport pathways after excitotoxicity[J]. J Neurochem, 2010, 112(1): 34–41.
- [19] Jeon TI, Osborne TF. SREBPs: metabolic integrators in physiology and metabolism[J]. Trends Endocrinol Metab, 2012, 23(2): 65–72.
- [20] Dang EV, McDonald JG, Russell DW, et al. Oxysterol restraint of cholesterol synthesis prevents AIM2 inflammasome activation[J]. Cell, 2017, 171(5): 1057–1071. e11.
- [21] Ma K, Malhotra P, Soni V, et al. Overactivation of intestinal SREBP2 in mice increases serum cholesterol[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e84221.
- [22] Soltanmohammadi E, Piran S, Mohammadi A, et al. Serum sdLDL-C and cellular SREBP2-dependent cholesterol levels; is there a challenge on targeting PCSK9?[J]. J Med Biochem, 2016, 35(4): 410–415.
- [23] Ishikawa M, Iwasaki Y, Yato S, et al. Cholesterol accumulation and diabetes in pancreatic beta-cell-specific SREBP-2 transgenic mice: a new model for lipotoxicity[J]. J Lipid Res, 2008, 49(12): 2524–2534.
- [24] Cui XF, Wei W, Qin X, et al. Comparison of routine hematological indicators of liver and kidney function, blood count and lipid profile in healthy people and stroke patients[J]. PeerJ, 2020, 8: e8545.
- [25] Tan CB, Wang ZF, Zheng M, et al. Responses of immune organs after cerebral ischemic stroke[J]. J Nippon Med Sch, 2021, 88(3): 228–237.
- [26] Chen J, Gong JH, Chen HL, et al. Ischemic stroke induces cardiac dysfunction and alters transcriptome profile in mice[J]. BMC Genomics, 2021, 22(1): 641.
- [27] Arslan BM, Cabalar M, Isiksacan N, et al. Assessment of relationship between serum NT-proBNP levels with clinical features and prognosis in acute ischemic stroke patients[J]. Neurol India, 2022, 70(6): 2401–2406.
- [28] Cao YT, Chen Y, Li XL, et al. Analysis of prognostic risk factors for ischemic stroke in China: a multicentre retrospective clinical study; a national survey in China[J]. Curr Neurovascular Res, 2022, 19(1): 117–126.
- [29] Livingston EH, Cassidy L. Statistical power and estimation of the number of required subjects for a study based on the *t*-test: a surgeon's primer[J]. J Surg Res, 2005, 126(2): 149–159.

(责任编辑:唐秋姗)