

• 论 著 •

血清激活素 A 对腔隙性脑梗死患者的诊断价值

刘乙锦, 陈玉辉, 李宗超, 周 著

(北京市第三一六医院放射科 100093)

摘要:目的 探讨血清激活素 A (Activin-A) 水平对腔隙性脑梗死 (LI) 患者的诊断价值。方法 选择 2015 年 2 月至 2016 年 2 月该院 89 例因疑似 LI 行 MRI 检查患者, 根据患者 MRI 严重程度分为 4 组。比较 4 组患者美国国立卫生院神经功能缺损评分 (NIHSS) 及 Activin-A、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 水平, 分析 MRI 与 Activin-A 的相关性。结果 LI 患者 MRI 分级越高, NIHSS 得分越高 $[(0.79 \pm 0.28)$ 、 (1.70 ± 0.72) 、 (2.31 ± 1.02) 、 (5.11 ± 1.52) 分, $F=84.776$, $P=0.000$], 血清 hs-CRP $[(2.68 \pm 1.55)$ 、 (5.63 ± 1.70) 、 (8.04 ± 1.66) 、 (10.86 ± 2.00) mg/L, $F=95.413$, $P=0.000$] 及 Activin-A 水平 $[(17.56 \pm 4.83)$ 、 (27.63 ± 4.39) 、 (31.90 ± 5.95) 、 (38.47 ± 6.78) μ g/L, $F=58.873$, $P=0.000$] 也越高。Activin-A 水平与 hs-CRP 呈正相关关系 ($R^2=0.795$, $P=0.000$)。LI 患者发病前 3 d Activin-A 水平逐渐增高, 至第 3 天达高峰后逐渐下降, 不同 MRI 分级的患者 Activin-A 水平差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。结论 血清 Activin-A 水平与 LI 患者 MRI 分级密切相关, 可作为早期预测 LI 患者脑损伤严重程度的特异性指标。

关键词:腔隙性脑梗死; 激活素 A; 超敏 C 反应蛋白; 核磁共振成像

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.14.019 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)14-2056-03

The diagnostic value of serum activin A in patients with lacunar infarction

LIU Yjin, CHEN Yuhui, LI Zongchao, ZHOU Zhu

(Department of Radiology, the 316 Hospital of Beijing, Beijing 100093, China)

Abstract: **Objective** To explore the diagnostic value of serum activin A in patients with lacunar infarction. **Methods** From Feb 2015 to Feb 2016, 89 patients in our hospital achieved MRI test for the suspicion of accompanied with LI and were divided into 4 groups according to their MRI presentations. NIHSS scores and serum levels of hs-CRP and Activin-A were compared between these 4 groups to explore the relationship between the MRI presentations and serum levels of Activin-A in LI patients. **Results** Patients with higher grading in MRI presentations were also show significantly higher NIHSS scores $[(0.79 \pm 0.28)$ 、 (1.70 ± 0.72) 、 (2.31 ± 1.02) 、 (5.11 ± 1.52) scores, $F=84.776$, $P=0.000$], significantly higher serum levels of hs-CRP $[(2.68 \pm 1.55)$ 、 (5.63 ± 1.70) 、 (8.04 ± 1.66) 、 (10.86 ± 2.00) mg/L, $F=95.413$, $P=0.000$] and significantly higher levels of Activin-A $[(17.56 \pm 4.83)$ 、 (27.63 ± 4.39) 、 (31.90 ± 5.95) 、 (38.47 ± 6.78) μ g/L, $F=58.873$, $P=0.000$]. There was a positive correlation between hs-CRP and Activin-A ($R^2=0.795$, $P=0.000$). In the first 3 days, the level of Activin-A increased and then turn to decrease when reached their peak at the third day. Significant differences of serum levels Activin-A were found between different grading of MRI presentations (all $P<0.05$). **Conclusion** Serum levels of Activin-A were strongly associated with the grading of MRI presentations in LI patients, and could be used as an earlier specific factor for predicting the degree of brain injury.

Key words: lacunar infarction; Activin-A; hs-CRP; MRI

我国是心脑血管疾病的高发国家, 近年来随人口老龄化及饮食结构的改变, 腔隙性脑梗死 (LI) 发病率呈逐年上升趋势^[1]。LI 是指脑部小的穿支动脉闭塞而引起的一类梗死面积较小的特殊性脑梗死, 常伴随高血压、糖尿病等慢性疾病, 是老年患者常见的脑血管疾病^[2]。目前 LI 的发病机制尚不是十分清楚, 预后也难评估。核磁共振成像 (MRI) 是近年来发展十分迅速且广泛用于临床诊疗的检测方法, 有研究证实 MRI 对 LI 梗死灶的识别具有较高的敏感性, 能清晰显示病灶特点^[3]。但 MRI 价格昂贵, 且单一检查对疾病的全面评估有限。激活素 A (Activin-A) 是一种转化生长因子- β (TGF- β) 超家族中的一员, 有研究证实 Activin-A 在脑损伤患者中表达增加, 提示其可作为预测脑损伤水平的特异性指标^[4]。现通过观察不同 MRI 分级的 LI 患者血清 Activin-A 水平变化, 探讨 Activin-A 水平与 MRI 的关联性, 报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2016 年 2 月该院 89 例

疑似 LI 患者。所有患者均完善详细的体格检查和神经系统检查, 且均行颅脑 MRI 检查。LI 诊断标准为颅内直径小于或等于 15 mm 的异常信号, 边界清楚, T1WI 为低信号, T2WI 及 FLAIR 为高信号, 并参照相关文献^[2]将患者分为 4 级: 0 级 (0 个) 共 25 例; 1 级 (1~3 个) 共 21 例; 2 级 (4~10 个) 共 19 例; 3 级 (>10 个) 共 24 例。男 49 例, 女 40 例, 平均年龄 (64.17 ± 10.23) 岁; 平均体质指数 (BMI) (25.27 ± 4.63) kg/m²; 既往高血压病史 51 例, 糖尿病 27 例。4 组患者的年龄、性别、BMI 等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究符合伦理学要求, 并经过该院伦理委员会批准, 相关方案均获患者或家属知情同意。

1.2 检查方法 MRI 检查采用 Siemens essenza 1.5T 扫描仪, 所有患者均行矢状位及冠状位扫描。序列包括 T1FLAIR, T2Prop, T2FLAIR, FOV=240 mm $\times$ 240 mm, 矩阵 256 $\times$ 256, 层厚 5 mm, 间隔 1.5 mm。DWI 采用自旋回波-平面回波 SE-EPI 序列, 重复时间 5 000 ms, 回波时间 84 ms, 层厚 5 mm, 间

隔 1.5 mm,矩阵 128×128,同时在 X/Y/Z 3 个方向施加弥散梯度,扫描时间 36 s。Activin-A 检测在患者发病后第 1、2、3、5 天留取静脉血 4 mL,低速离心机离心后—80℃冰箱保存,后集中采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测,操作步骤严格参照说明书进行,试剂购于武汉云克隆有限公司。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)数据为入院当天留取的标本,送至检验科检测所得。

1.3 观察指标 一般临床资料包括性别、年龄、BMI、合并症、生命体征、入院美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS 评分)等;MRI 指标包括病变大小、部位、数量等,血液学检查包括血常规、肝肾功能、凝血功能、血气分析、hs-CRP 及 Activin-A 水平等。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组之间数据比较使用方差分析,组间两两比较应用 LSD-*t* 检验;Activin-A 与 hs-CRP 采用线性回归分析。4 组患者 NIHSS 评分、hs-CRP 及 Activin-A 均符合正态分布。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组患者 NIHSS 评分、血清 hs-CRP 及 Activin 结果比较 LI 患者 MRI 表现分级越高,患者 NIHSS 评分得分越高($F = 84.776, P = 0.000$),血清 hs-CRP($F = 95.413, P = 0.000$)及 Activin-A 水平($F = 58.873, P = 0.000$)也越高。见表 1。

表 1 4 组患者 NIHSS 评分、血清 hs-CRP 及 Activin 水平结果比较($\bar{x} \pm s$)

级别	例数(<i>n</i>)	NIHSS 评分 (分)	hs-CRP (mg/L)	Activin-A (μg/L)
0 级	25	0.79±0.28	2.68±1.55	17.56±4.83
1 级	21	1.70±0.72	5.63±1.70	27.63±4.39
2 级	19	2.31±1.02	8.04±1.66	31.90±5.95
3 级	24	5.11±1.52	10.86±2.00	38.47±6.78
<i>F</i>		84.776	95.413	58.873
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 血清 Activin-A 水平与 hs-CRP 的相关性 线性回归分析发现,患者血清 hs-CRP 水平与 Activin-A 呈明显正相关($R^2 = 0.795, P = 0.000$)。见图 1。

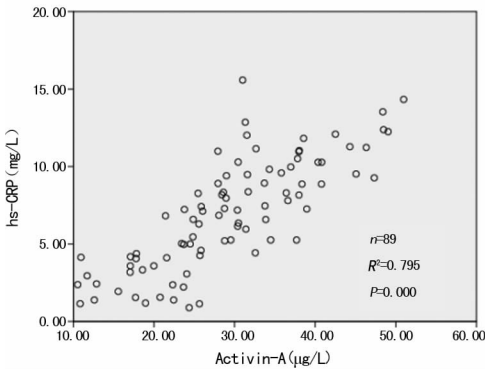


图 1 血清 Activin-A 与 hs-CRP 的相关性

2.3 不同 MRI 分级的血清 Activin-A 水平动态变化 MRI 1、2、3 级的 LI 在入院后血清 Activin-A 水平均逐渐升高,至第 3 天达顶峰后逐渐下降。各时间点均表现为 MRI 分级越高,Activin-A 水平也越高,组间比较第 1 天($F = 19.079, P =$

0.000)、第 2 天($F = 17.394, P = 0.000$)、第 3 天($F = 15.040, P = 0.000$)、第 4 天($F = 19.293, P = 0.000$),差异均有统计学意义。见图 2。

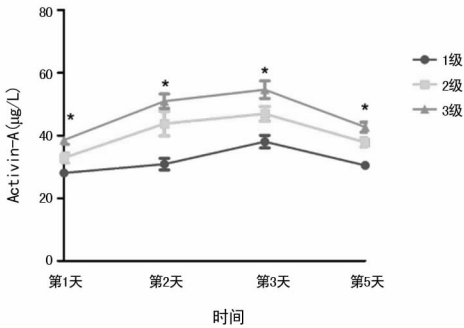


图 2 不同 MRI 分级的血清 Activin-A 动态变化

3 讨 论

LI 是一种由颅内小血管病变导致的一种特殊类型的脑梗死,因其发病率高、预后差等一直都是研究的热点、难点。众多影像学手段中 MRI 因其对 LI 病变范围、病变特点的敏感性,一直都在 LI 的诊断和病情评估中占据重要的地位^[1,5-6]。然而,MRI 并不能适用于所有的 LI 患者,尤其是梗死灶较小、梗死灶数目较少、梗死部位不典型患者,其诊断的敏感性和正确性更加值得探讨。

近年来随着生物医学的进展,包含免疫细胞、细胞因子等在内的免疫学因素在脑损伤中的作用,受到临床的关注。Activin 属于 TEG-β 超家族成员,因其广泛的生理学作用逐渐成为目前研究的热点^[7-11]。Activin-A 又因其在脑损伤患者中的神经保护作用 and 抗炎作用,近年来备受国内外学者的关注^[9,12-14]。Breckmann 等^[15]在帕金森病小鼠模型中发现,元细胞中的 Activin-A 表达明显上升,Activin-A 可起到对中枢神经元的保护性作用。Rajeshwar 等^[16]也发现缺氧状态下,体外培养的小鼠皮层神经。Stayte 等^[14]认为上调的 Activin-A 可能是大鼠可卡因戒断模型调节神经元细胞行为和形态变化的关键性分子机制。孙荣青等^[4]在一项临床研究发现脑损伤患者血清 Activin-A 水平与脑损伤严重程度密切相关,且相比于 CRP 其预测脑损伤的敏感性 & 特异性更高,证实 Activin-A 可作为早期预测脑损伤严重程度的特异性指标。

本研究结果表明,入院时 LI 患者 MRI 分级越高,血清 Activin-A 水平也更高,动态观察血清 Activin-A 水平提示,在各个时间点均表现为 LI 患者 MRI 分级越高其水平也越高,证实 Activin-A 水平与 LI 疾病程度呈正相关关系。有研究报道,hs-CRP 是脑损伤的敏感性指标之一^[8-9,12,17],本研究通过线性回归分析,血清 Activin-A 与 hs-CRP 呈明显的正相关关系($R^2 = 0.795, P = 0.000$),证实 Activin-A 可很好地反映 LI 患者脑损伤程度,可作为早期诊断 LI 和评估患者病情危重度的特异性指标。

本研究属单中心小样本量研究,无法反映全国范围内 Activin-A 在 LI 患者中的作用,此外血清 Activin-A 范围与 LI 病情危重度的关系仍需做进一步的研究。

参考文献

[1] Nylander R, Lind L, Wikstrom J, et al. Relation between cardiovascular disease risk markers and brain infarcts detected by magnetic resonance imaging in an elderly population[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(2): 312-

- 318.
- [2] Arauz A, Murillo L, Cantu C, et al. Prospective study of single and multiple lacunar infarcts using magnetic resonance imaging: risk factors, recurrence, and outcome in 175 consecutive cases [J]. *Stroke*, 2003, 34 (10): 2453-2458.
 - [3] 董琼. 腔隙性脑梗死 CT 与磁共振诊断价值探讨[J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(7): 543-552.
 - [4] 孙荣青, 史晓奕, 杨宏富, 等. 脑损伤程度与激活素 A 和 C-反应蛋白表达的相关性研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(11): 681-685.
 - [5] Cavalieri M, Schmidt R, Chen C, et al. B Vitamins and magnetic resonance imaging-detected ischemic brain lesions in patients with recent transient ischemic attack or stroke: The VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) MRI-Substudy[J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3266-3270.
 - [6] 苏小玲, 赵爱民, 施君, 等. Activin A 与子宫内膜异位症的相关性研究[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2013, 33(3): 269-274.
 - [7] Link AS, Zheng F, Alzheimer C. Activin signaling in the pathogenesis and therapy of neuropsychiatric diseases[J]. *Front Mol Neurosci*, 2016, 9(2): 32-34.
 - [8] Douglas-Escobar M, Weiss MD. Biomarkers of brain injury in the premature infant[J]. *Front Neurol*, 2012, 3(4): 185-187.
 - [9] Sasaki S, Ibi T, Matsubashi T, et al. Genetic variants in the upstream region of activin receptor II A are associated with female fertility in Japanese Black cattle[J]. *BMC Genetics*, 2015, 16(8): 123-125.
 - [10] Bertamino M, Severino M, Schiaffino MC, et al. New insights into central nervous system involvement in FOP: Case report and review of the literature[J]. *Am J Med Genet*, 2015, 167(11): 2817-2821.
 - [11] Brackmann FA, Alzheimer C, Trollmann R. Activin A in perinatal brain injury[J]. *Neuropediatrics*, 2015, 46(2): 82-87.
 - [12] Zheng F, Puppel A, Huber SE, et al. Activin controls ethanol potentiation of inhibitory synaptic transmission through GABAA receptors and concomitant behavioral sedation[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(8): 2024-2033.
 - [13] Gancarz AM, Wang ZJ, Schroeder GL, et al. Activin receptor signaling regulates cocaine-primed behavioral and morphological plasticity[J]. *Nature Neurosci*, 2015, 18(7): 959-961.
 - [14] Stayte S, Rentsch P, Li KM, et al. Activin A protects midbrain neurons in the 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0124325.
 - [15] Brackmann FA, Link AS, Jung S, et al. Activin A regulation under global hypoxia in developing mouse brain[J]. *Brain Res*, 2013, 31(15): 65-74.
 - [16] Rajeshwar K, Kaul S, Al-Hazzani A, et al. C-reactive protein and nitric oxide levels in ischemic stroke and its subtypes: correlation with clinical outcome[J]. *Inflammation*, 2012, 35(3): 978-984.
 - [17] Elkind MS, Luna JM, McClure LA, et al. C-reactive protein as a prognostic marker after lacunar stroke: levels of inflammatory markers in the treatment of stroke study [J]. *Stroke*, 2014, 45(3): 707-716.

(收稿日期: 2017-02-11 修回日期: 2017-04-19)

(上接第 2055 页)

- [5] 穆光宗, 张团. 我国人口老龄化的发展趋势及其战略应对 [J]. *华中师范大学学报(人文社会科学版)*, 2011, 50(5): 29-36.
- [6] 陈桂芝, 冯芳, 郝习君, 等. 老年慢性阻塞性肺病患者记忆障碍与患病及治疗因素的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(22): 6581-6583.
- [7] Mlak R, Homa-Mlak I, Powrózek T, et al. Impact of I/D polymorphism of ACE gene on risk of development and course of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Arch Med Sci*, 2016, 12(2): 279-287.
- [8] Lee JS, Hong YK, Park TS, et al. Efficacy and safety of roflumilast in Korean patients with COPD [J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(4): 928-935.
- [9] Gillissen A, Haidl P, Khlhufel M, et al. The Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2016, 113(18): 311-316.
- [10] Nafees AA, Fatmi Z, Kadir MM, et al. Chronic bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) among textile workers in Karachi, Pakistan [J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2016, 26(5): 384-389.
- [11] Kalagouda-Mahishale V, Angadi N, Metgudmath V, et al. The prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the determinants of underdiagnosis in women exposed to biomass fuel in India a cross section study [J]. *Chonnam Med J*, 2016, 52(2): 117-122.
- [12] Khare P, Talwar A, Chandran D, et al. Impaired systemic vascular reactivity & raised high-sensitivity C reactive protein levels in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Indian J Med Res*, 2016, 143(2): 205-212.
- [13] Emami AM, Zaerin O. Role of Serum Interleukin 6, albumin and C-reactive protein in COPD patients [J]. *Tanafos*, 2015, 14(2): 134-140.
- [14] Bal SM, Bernink JH, Nagasawa M, et al. IL-1 β , IL-4 and IL-12 control the fate of group 2 innate lymphoid cells in human airway inflammation in the lungs [J]. *Nat Immunol*, 2016, 17(6): 636-645.

(收稿日期: 2017-02-16 修回日期: 2017-04-10)