

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.009

脑梗死后血管性认知功能障碍患者血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平及其诊断价值*

王尚臣,马彩云,姚 洁,赵则燕

河北省石家庄市人民医院神经内一科,河北石家庄 050000

摘要:目的 探讨 CC 趋化因子受体 2(CCR2)、富亮氨酸重复激酶 2(LRRK2)信使 RNA(mRNA)在脑梗死后血管性认知功能障碍(VCI)患者血清中的水平及其诊断价值。方法 选取 2020 年 8 月至 2022 年 6 月该院收治的 123 例脑梗死患者作为研究对象,根据蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分分为 VCI 组(MoCA 评分 <26 分)和无 VCI 组(MoCA 评分 ≥ 26 分);另选取同期该院 52 例健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测血清 CCR2 水平,采用实时定量反转录聚合酶链反应检测血清 LRRK2 mRNA 水平;采用 Spearman 相关分析脑梗死后 VCI 患者血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平与 MoCA 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析脑梗死后 VCI 发生的影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CCR2、LRRK2 mRNA 对脑梗死后 VCI 发生的诊断价值。结果 VCI 组血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平均明显高于对照组和无 VCI 组,无 VCI 组血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);脑梗死后 VCI 患者血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平与 MoCA 评分均呈负相关($P<0.05$);血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平升高为脑梗死后 VCI 发生的危险因素($P<0.05$);血清 CCR2、LRRK2 mRNA 联合检测诊断脑梗死后 VCI 发生的曲线下面积(AUC)为 0.943,优于 2 项单独检测的 AUC,差异均有统计学意义($Z=2.210, 2.205, P=0.027, 0.028$);联合检测的灵敏度和特异度分别为 97.06%、80.90%。结论 血清 CCR2、LRRK2 mRNA 在脑梗死后 VCI 患者中水平均较高,2 项联合检测对脑梗死后 VCI 发生具有较高的诊断价值。

关键词:CC 趋化因子受体 2; 富亮氨酸重复激酶 2; 脑梗死; 血管性认知功能障碍; 诊断价值

中图法分类号:R743.33;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)22-3305-06

Serum CCR2 and LRRK2 mRNA levels and their diagnostic value in patients
with vascular cognitive impairment after cerebral infarction*

WANG Shangchen, MA Caiyun, YAO Jie, ZHAO Zeyan

The First Department of Neurology, Shijiazhuang People's Hospital,
Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: Objective To investigate the levels and diagnostic value of CC chemokine receptor 2 (CCR2) and leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) messenger RNA (mRNA) in serum of patients with vascular cognitive impairment (VCI) after cerebral infarction. **Methods** A total of 123 patients with cerebral infarction admitted to the hospital from August 2020 to June 2022 were selected as the research objects. According to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score, they were divided into VCI group (MoCA score <26) and non-VCI group (MoCA score ≥ 26). In addition, 52 healthy subjects were selected as the control group. The serum CCR2 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay, and the serum LRRK2 mRNA level was detected by real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction. Spearman correlation was used to analyze the correlation between serum CCR2 and LRRK2 mRNA levels and MoCA scores in VCI patients after cerebral infarction. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of VCI after cerebral infarction. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum CCR2 and LRRK2 mRNA for VCI after cerebral infarction. **Results** The serum levels of CCR2 and LRRK2 mRNA in the VCI group were significantly higher than those in the control group and the non-VCI group, and the serum levels of CCR2 and LRRK2 mRNA in the non-VCI group were significantly higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of ser-

* 基金项目:河北省石家庄市科学技术研究与发展计划项目(211201313)。

作者简介:王尚臣,男,副主任医师,主要从事脑血管病方面的研究。

um CCR2 and LRRK2 mRNA in VCI patients after cerebral infarction were negatively correlated with MoCA scores ($P < 0.05$). Increased levels of serum CCR2 and LRRK2 mRNA were risk factors for VCI after cerebral infarction ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the combined detection of serum CCR2 and LRRK2 mRNA in the diagnosis of VCI after cerebral infarction was 0.943, which was better than the AUC of the two alone, and the differences were statistically significant ($Z = 2.210, 2.205, P = 0.027, 0.028$), and the sensitivity and specificity of the combined detection were 97.06% and 80.90% respectively. **Conclusion** The levels of serum CCR2 and LRRK2 mRNA in patients with VCI after cerebral infarction are higher, and the combined detection of the two indicators has a high diagnostic value for the occurrence of VCI after cerebral infarction.

Key words: CC chemokine receptor 2; leucine-rich repeat kinase 2; cerebral infarction; vascular cognitive impairment; diagnostic value

脑梗死是因血管内血栓形成而导致脑组织坏死和局灶性神经元缺陷,又被称为缺血性脑卒中,约占全部病死率的 5.2%,且致残率较高^[1]。脑梗死会引起不同程度和类型的脑损伤,包括脑组织病变、结构损伤及神经元异常和死亡等,如阿尔茨海默病、运动功能障碍、智力损伤及多种认知功能障碍等^[2],其中血管性认知功能障碍(VCI)是急性脑梗死后最常见的并发症,包括一系列认知功能障碍,严重程度由轻症到重症,脑梗死患者并发 VCI 的症状不明显,但对其预后和生活质量会造成较大影响^[3]。因此,对脑梗死患者并发 VCI 进行早期诊断极其重要。CC 趋化因子(CCL2)受体 2(CCR2)是 CCL2 的受体,属于 CC 趋化因子家族成员,趋化因子通过与 G 蛋白偶联趋化因子受体结合来发挥其功能,从而影响各种生物过程和疾病状况,如癌症、心脑血管疾病、肝脏疾病等^[4]。炎症反应是心血管疾病发生的关键因素,CCL2 及 CCR2 参与炎症免疫反应过程,且在心血管疾病中起重要作用^[5]。富亮氨酸重复激酶 2(LRRK2)属于 ROCO 蛋白家族,在肾、脑、肺和循环免疫细胞中表达水平较高^[6]。LRRK2 在神经元、小胶质、星形胶质细胞中均呈高表达,影响脑部疾病的进程^[7]。在以往研究中,LRRK2 被证明可以调节全身和中枢神经系统的炎症反应^[8]。目前,血清 CCR2、LRRK2 在脑梗死后 VCI 患者中的研究较少,因此,本研究通过检测脑梗死后 VCI 患者血清 CCR2、LRRK2 信使 RNA(mRNA)水平,进一步探讨其对脑梗死后 VCI 发生的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 8 月至 2022 年 6 月本院收治的 123 例脑梗死患者作为研究对象,年龄 41~72 岁。纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[9]中脑梗死的诊断标准;(2)脑梗死部位在左半球;(3)均有完整的临床资料。排除标准:(1)脑梗死前已出现认知功能异常者;(2)合并严重肾脏功能异常者;(3)近期有过心脑血管疾病发作者;(4)合并精神障碍者。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批

准(2020-05103)。

1.2 方法

1.2.1 血清 CCR2 水平检测 采集所有研究对象空腹静脉血 5 mL,以 3 500 r/min 离心 10 min 后,留取血清于无菌离心管中,置于-80℃冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 CCR2 水平,CCR2 ELISA 试剂盒购自江莱生物科技有限公司,具体操作过程参照试剂盒说明书执行。

1.2.2 血清 LRRK2 mRNA 水平检测 采用实时定量反转录聚合酶链反应(qRT-PCR)检测血清 LRRK2 mRNA 水平,使用 Trizol 试剂(上海西唐生物科技有限公司)分离提取血清总 RNA,按反转录试剂盒(北京百奥创新科技有限公司)操作步骤反转录合成互补 DNA(cDNA),以 cDNA 为模板进行反应,qRT-PCR 总反应体系为 20 μ L,包含 SYBR Premix Ex Taq II (2 $\times$,武汉科昊佳生物科技有限公司)10.0 μ L,ROX Reference Dye II (50 $\times$,上海沪震实业有限公司)0.4 μ L,cDNA (50 ng/ μ L) 2.0 μ L,正、反向引物(10 μ mol/L)均为 0.5 μ L,然后再加入 ddH₂O 至 20.0 μ L。循环参数:95℃预变性 30 s、95℃ 15 s、60℃ 15 s、72℃ 1 min,总共 40 个循环。采用 Bio-Rad CFX manager 软件收集荧光信号。采用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法(Ct 为循环阈值)计算血清 LRRK2 mRNA 水平。LRRK2 及内参 GAPDH 正向和反向引物由南京德泰生物科技有限公司合成,具体序列见表 1。

1.2.3 VCI 诊断标准及分组 所有脑梗死患者均在入院当天及出院后 6~12 个月采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)^[10]对其进行认知功能评估。MoCA 主要评估项目为记忆、注意力、定向力等 8 个方面,共 30 分;若受教育程度 ≤ 12 年,MoCA 评分加 1 分。MoCA 评分 < 26 分判断为 VCI,纳入 VCI 组;MoCA 评分 ≥ 26 分判断为非 VCI,纳入无 VCI 组。

1.2.4 收集基础资料及实验室指标 收集性别、年龄、受教育程度、合并高血压、合并糖尿病、合并高血脂、脑梗死病程、脑梗死部位、美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分等,对所有研究对象总胆固醇(TC)、

高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (PLT)、尿酸(UA)、纤维蛋白原(FIB)水平进行检测。(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血小板计数

表 1 qRT-PCR 引物序列

引物序列	LRRK2	GAPDH
正向	5'-AAAGGGCGACAAC CAGGTCA-3'	5'-TGGCCTTCC GTGTTCTACC-3'
反向	5'-CCGGAGCACTTTCCTCGCTA-3'	5'-CGCCTGCTTCACCACCTTCT-3'

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析脑梗死后 VCI 患者血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平与 MoCA 评分的相关性;采用多因素 Logistic 回归分析脑梗死后 VCI 发生的危险因素;采用受试者工作特征 (ROC)曲线分析血清 CCR2、LRRK2 mRNA 对脑梗死后 VCI 发生的诊断价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结 果

2.1 3 组基线资料及实验室指标水平比较 VCI 组 32 例,无 VCI 组 89 例。3 组高血压、性别、糖尿病、年龄、高血脂比例、受教育程度及 TC、HDL-C、LDL-C、HbA1c 等实验指标比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。VCI 组 NIHSS 评分、脑梗死部位左半球比例明显高于无 VCI 组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组基线资料及实验室指标水平比较[n/n 或 $\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	性别 (男/女)	年龄 (岁)	受教育程度					合并 高血压	合并 糖尿病
				小学以下	小学	初中	高中	大专及以上		
对照组	52	29/23	53.28±9.17	3(5.77)	10(19.23)	15(28.85)	13(25.00)	11(21.15)	—	—
无 VCI 组	89	47/42	52.09±9.36	7(7.87)	14(15.73)	29(32.58)	20(22.47)	19(21.35)	26(29.21)	25(28.09)
VCI 组	34	19/15	53.04±9.12	2(5.88)	6(17.65)	14(41.18)	8(23.53)	4(11.76)	11(32.35)	10(29.41)
χ^2/F		0.159	0.069	0.289	0.291	1.436	0.117	1.584	0.115	0.021
P		0.923	0.933	0.866	0.865	0.488	0.943	0.453	0.734	0.884

组别	n	合并 高血脂	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HbA1c (%)	PLT ($\times 10^9/L$)	UA ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	52	—	4.53±0.79	1.35±0.16	2.58±0.45	5.73±1.01	218.42±18.59	327.66±63.38
无 VCI 组	89	32(35.96)	4.56±0.82	1.31±0.18	2.61±0.49	5.86±1.02	229.71±50.28	334.91±65.19
VCI 组	34	13(38.24)	4.57±0.84	1.28±0.15	2.65±0.53	6.01±1.04	226.85±51.33	358.42±67.26
χ^2/F		0.055	0.031	1.485	0.213	0.781	1.112	2.422
P		0.814	0.969	0.229	0.808	0.460	0.331	0.092

组别	n	FIB(g/L)	脑梗死病程(月)	NIHSS 评分 (分)	脑梗死部位	
					左半球	右半球
对照组	52	3.05±0.57	—	—	—	—
无 VCI 组	89	2.96±0.63	7.12±1.06	14.36±2.15	39(43.82)	50(56.18)
VCI 组	34	3.17±0.68	6.83±1.12	18.47±3.12	24(70.59)	10(29.41)
χ^2/F		1.446	1.336	—8.311	7.055	
P		0.238	0.184	<0.001	0.008	

注:—表示无数据。

2.2 3 组血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平比较 VCI 组血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平均明显高于对照组和无 VCI 组,无 VCI 组血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义 ($P <$

0.05)。见表 3。

2.3 脑梗死后 VCI 患者血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平与 MoCA 评分的相关性 脑梗死后 VCI 患者 MoCA 评分为 (20.04±4.16) 分。Pearson 相关分析

结果显示,脑梗死后 VCI 患者血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平与 MoCA 评分均呈负相关($P<0.05$)。见表 4。

表 3 3 组血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	CCR2(ng/mL)	LRRK2 mRNA
对照组	52	21.36±4.17	1.02±0.25
无 VCI 组	89	32.08±5.24 [*]	1.38±0.37 [*]
VCI 组	34	41.13±6.86 ^{*#}	2.19±0.53 ^{*#}
<i>F</i>		148.834	100.381
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与无 VCI 组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 4 脑梗死后 VCI 患者血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平与 MoCA 评分的相关性		
指标	MoCA 评分	
	<i>r</i>	<i>P</i>
CCR2	-0.488	<0.001
LRRK2 mRNA	-0.548	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析脑梗死后 VCI 发生的危险因素 以脑梗死后 VCI 发生情况作为因变量(发

生=1,未发生=0),以逐步后退法筛选血清 CCR2、LRRK2 mRNA(均原值输入)作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平升高为脑梗死后 VCI 发生的危险因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 脑梗死后 VCI 发生的多因素 Logistic 回归分析					
因素	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
CCR2	1.041	0.389	7.161	0.007	2.832(1.321~6.070)
LRRK2 mRNA	0.629	0.291	4.666	0.030	1.876(1.060~3.317)

2.5 血清 CCR2、LRRK2 mRNA 检测对脑梗死后 VCI 发生的诊断价值 以 VCI 组作为阳性样本,无 VCI 组及对照组作为阴性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示,血清 CCR2、LRRK2 mRNA 单独及联合检测诊断脑梗死后 VCI 发生的曲线下面积(AUC)分别为 0.818、0.865、0.943,2 项联合检测的 AUC 优于血清 CCR2、LRRK2 mRNA 单独检测,差异均有统计学意义($Z=2.210、2.205,P=0.027、0.028$),2 项联合检测诊断的灵敏度和特异度分别为 97.06%、80.90%。见表 6、图 1。

表 6 血清 CCR2、LRRK2 mRNA 检测对脑梗死后 VCI 发生的诊断价值						
指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
CCR2	35.44 ng/mL	0.818(0.738~0.881)	76.47	83.15	0.596 2	<0.001
LRRK2 mRNA	1.54	0.865(0.791~0.920)	85.29	85.39	0.706 8	<0.001
2 项联合	—	0.943(0.886~0.977)	97.06	80.90	0.779 6	<0.001

注:—表示无数据。

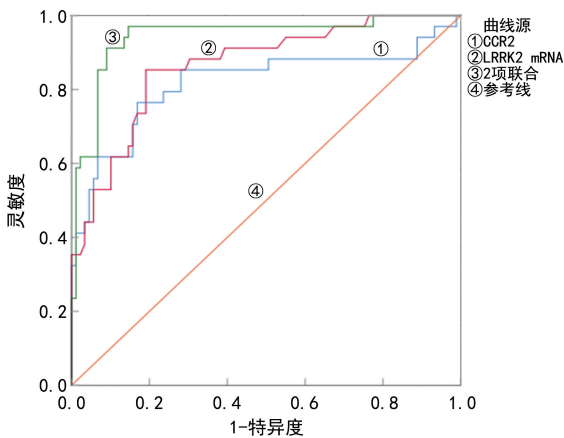


图 1 血清 CCR2、LRRK2 mRNA 检测诊断脑梗死后 VCI 发生的 ROC 曲线

3 讨论

脑梗死是以脑组织出血或供血障碍引起的一系列神经系统症状为特征的疾病,是目前心血管疾病病死率和致残率最高的疾病^[12]。据文献报道,神经细胞在脑梗死后数小时因缺血而死亡,从而激活大脑中的

先天免疫反应,促进炎症趋化因子、细胞因子、活性氧等神经毒性物质产生,并介导血脑屏障的破坏及一系列炎症级联反应发生^[13]。脑梗死后 VCI 发生是其中最为常见的并发症,可引发不同程度的认知功能障碍^[14]。目前主要采用简易智力状态检查量表(MMSE)和 MoCA 评分进行认知功能状况的评判。有研究表明,与 MMSE 评分比较,MoCA 评分的灵敏度、特异度均较高,且具有易操作、简便、全面等优点^[15]。本研究采用 MoCA 评分将 123 例脑梗死患者分为 VCI 组和无 VCI 组,MoCA 评分在评估认知功能状况中有一定的参考价值,但容易受文化程度和主观意识的影响。因此,探索特异性指标对脑梗死后 VCI 早期诊断和预测成为临床研究的重点。

CCL2 的生物学功能是通过与其同源受体 CCR2 结合来实现的,CCR2 是一种 2 次跨膜 G 蛋白偶联受体,影响心脑血管疾病的发生和发展^[16]。有研究表明,CCL2 及 CCR2 在缺血性脑卒中组织中均呈高表达,通过激活趋化因子信号通路促进缺血性脑卒中进展^[17]。本研究结果显示,VCI 组血清 CCR2 水平均明

显高于对照组和无 VCI 组,无 VCI 组血清 CCR2 水平平均明显高于对照组,提示血清 CCR2 水平在脑梗死后 VCI 发生中扮演重要角色,影响疾病发展进程。推测其机制可能为 CCL2 水平升高是通过激活细胞因子和细胞因子受体相互作用及趋化因子的信号通路和途径,并介导炎症反应,影响血管功能障碍及神经元功能,从而促进脑梗死后 VCI 的发生和发展^[17]。尤雪梅等^[18]研究发现,帕金森患者血清 CCR2 水平高于对照组,MoCA 评分明显低于对照组,且 MoCA 评分与血清 CCR2 水平呈负相关,表明血清 CCR2 高表达与认知功能障碍有一定的相关性,这与本研究结果类似。本研究发现,VCI 患者血清 CCR2 水平与 MoCA 评分呈负相关,血清 CCR2 水平升高为脑梗死后 VCI 发生的危险因素($P < 0.05$),血清 CCR2 诊断脑梗死后 VCI 发生的 AUC 为 0.818,其灵敏度为 76.47%,当脑梗死患者血清 CCR2 >35.44 ng/mL 时发生 VCI 的概率较高,对预测患者病情具有一定的指导价值。

LRRK2 是 ROCO 蛋白家族中的一员,其特征在于存在双域 ROC(复合蛋白的 Ras)和 COR(ROC 的 C 端),其基因突变与家族性和散发性帕金森病有关,但也见于免疫相关疾病患者,如炎症性肠病和麻风病等,LRRK2 与免疫系统密切相关^[19]。有研究已证实,LRRK2 通过激活活化 T 细胞质 2 途径的核因子促进炎症级联反应,且 LRRK2 mRNA 参与神经炎症反应,而影响心脑血管疾病发生的因素包含炎症反应^[20]。LRRK2 位点的变异更多的是与散发性帕金森病有关,其与运动接头蛋白 JIP4 一起被募集到溶酶体亚群的膜中,参与神经元系统的发展,影响认知功能^[21]。目前,血清 LRRK2 在帕金森病中的研究较多,而在脑梗死后 VCI 患者中尚不清楚。本研究发现,VCI 组血清 LRRK2 mRNA 水平平均明显高于对照组和无 VCI 组,无 VCI 组血清 LRRK2 mRNA 水平明显高于对照组,表明血清 LRRK2 mRNA 水平在脑梗死后 VCI 中发挥重要作用。推测其机制可能为 LRRK2 在细胞外 α -突触核蛋白激活小胶质细胞中起关键作用,而神经元释放的 α -突触核蛋白已被证明能够通过 Toll 样受体 2 诱导神经毒性、促炎性小胶质细胞反应,继而促进神经炎症级联反应,LRRK2 水平升高可能导致 VCI 发生^[20]。据文献报道,家族性帕金森病相关的 LRRK2 突变会因炎症反应刺激而升高 LRRK2 水平,提示 LRRK2 在帕金森病免疫细胞中的重要作用^[22]。姚凯锋等^[23]研究发现,LRRK2 的高表达可成为诊断帕金森病的可靠指标,且 LRRK2 mRNA 是帕金森病发生的影响因素,帕金森病综合评分联合 LRRK2 水平对帕金森病有一定预测价值。本研究发现,脑梗死后 VCI 患者血清 LRRK2 mRNA 水平与 MoCA 评分呈负相关,血清 LRRK2 mRNA 水平升高为脑梗死后 VCI 发生的危险因素($P <$

0.05),血清 LRRK2 mRNA 对脑梗死后 VCI 的发生具有一定诊断价值。本研究结果显示,VCI 组 NIHSS 评分、脑梗死部位左半球比例均明显高于无 VCI 组,提示脑梗死后 VCI 的发生可能与脑梗死部位、神经功能损伤程度有关。

本研究 CCR2、LRRK2 联合检测诊断脑梗死后 VCI 发生的 ROC 曲线分析结果显示,血清 CCR2、LRRK2 mRNA 联合检测诊断脑梗死后 VCI 发生的 AUC 为 0.943,明显高于各项指标单独检测,提示 2 项联合检测具有更高的诊断价值,对临床高效诊断及改善患者预后有一定积极作用。

综上所述,脑梗死后 VCI 患者血清 CCR2、LRRK2 mRNA 水平均明显升高,是脑梗死后 VCI 发生的危险因素,2 项联合检测具有较高的诊断价值,值得临床推广应用。但血清 CCR2、LRRK2 对脑梗死后 VCI 的发病机制尚不明确,还需后续增加研究项目进一步探讨。

参考文献

- [1] YANG K,ZENG L,GE A,et al. A systematic review of the research progress of non-coding RNA in neuroinflammation and immune regulation in cerebral infarction/ischemia-reperfusion injury[J]. Front Immunol, 2022, 13: 930171.
- [2] ZHAO Y,ZHANG X,CHEN X,et al. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: from mechanisms to treatment (review)[J]. Int J Mol Med, 2022, 49(2): 15.
- [3] RUNDEK T,TOLEA M,ARIKO T,et al. Vascular cognitive impairment (VCI)[J]. Neurotherapeutics, 2022, 19(1): 68-88.
- [4] ZHANG H,YANG K,CHEN F,et al. Role of the CCL2-CCR2 axis in cardiovascular disease: pathogenesis and clinical implications[J]. Front Immunol, 2022, 13: 975367.
- [5] BHUSAL R P,FOSTER S R,STONE M J. Structural basis of chemokine and receptor interactions: key regulators of leukocyte recruitment in inflammatory responses[J]. Protein Sci, 2020, 29(2): 420-432.
- [6] COGO S,HO F Y,TOSONI E,et al. The roc domain of LRRK2 as a hub for protein-protein interactions: a focus on PAK6 and its impact on RAB phosphorylation[J]. Brain Res, 2022, 1778: 147781.
- [7] IANNOTTA L,BIOSA A,KLUSS J H,et al. Divergent effects of G2019S and R1441C LRRK2 Mutations on LRRK2 and Rab10 phosphorylations in mouse tissues[J]. Cells, 2020, 9(11): 2344.
- [8] PROVENZANO F,DELEIDI M. Reassessing neurodegenerative disease: immune protection pathways and antagonistic pleiotropy[J]. Trends Neurosci, 2021, 44(10): 771-780.
- [9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257. (下转第 3315 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.22.010

心房颤动患者 NT-proBNP、Lp-PLA2、hs-cTnT、GDF-15 水平及其对 MACE 发生的预测价值*

王 瑞¹, 余雯瑾², 郝井志^{2△}

延安大学咸阳医院:1. 检验科;2. 脑血管病研究所, 陕西咸阳 712000

摘要:目的 探讨心房颤动(简称房颤)患者血清 N 端 B 型脑钠肽前体(NT-proBNP)、脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)、超敏肌钙蛋白(hs-cTnT)和生长分化因子 15(GDF-15)水平及其对主要心血管不良事件(MACE)发生的预测价值。方法 选取 2022 年 1—12 月该院收治的 264 例房颤患者作为房颤组,根据房颤类型又分为持续性房颤组(141 例)和阵发性房颤组(123 例);另选取同期该院 90 例健康体检者作为对照组。检测房颤组入院时及对照组体检时血清 NT-proBNP、Lp-PLA2、hs-cTnT、GDF-15 水平,并比较持续性房颤组和阵发性房颤组血清指标水平差异。对房颤组进行随访,观察 1 年内患者 MACE 发生情况,将房颤组又分为 MACE 组和非 MACE 组。采用多因素 Logistic 回归分析房颤患者 MACE 发生的独立危险因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 NT-proBNP、Lp-PLA2、hs-cTnT、GDF-15 对房颤患者 MACE 发生的预测价值。结果 房颤组血清 NT-proBNP、Lp-PLA2、hs-cTnT、GDF-15 水平均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。持续性房颤组血清 NT-proBNP、Lp-PLA2、hs-cTnT、GDF-15 水平均高于阵发性房颤组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。264 例房颤患者随访 1 年发生 MACE 者 46 例,发生率为 17.42%,其中心源性死亡 6 例,脑卒中 18 例,心肌梗死 22 例。MACE 组血清 NT-proBNP、Lp-PLA2、hs-cTnT、GDF-15 水平均高于非 MACE 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,NT-proBNP、Lp-PLA2、hs-cTnT、GDF-15 水平升高是房颤患者随访 1 年 MACE 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。房颤患者血清 NT-proBNP、Lp-PLA2、hs-cTnT、GDF-15 联合检测预测随访 1 年房颤患者 MACE 发生的曲线下面积(AUC)为 0.833,高于 4 项单独评估的 AUC(0.696、0.738、0.708、0.718)。结论 房颤患者血清 NT-proBNP、Lp-PLA2、hs-cTnT 和 GDF-15 水平升高,且持续性房颤患者高于阵发性房颤患者,其水平升高与患者预后密切相关,可作为房颤患者 MACE 发生的预测因素。

关键词:心房颤动; 主要心血管不良事件; N 端 B 型脑钠肽前体; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 超敏肌钙蛋白; 生长分化因子 15

中图法分类号:R541.6;R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)22-3310-06

Levels of NT-proBNP, Lp-PLA2, hs-cTnT, GDF-15 and their predictive value for MACE in patients with atrial fibrillation*

WANG Rui¹, YU Wenjin², HAO Jingzhi^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Institute of Cerebrovascular Disease, Yan'an University Xianyang Hospital, Xianyang, Shaanxi 712000, China

Abstract: Objective To investigate the levels of serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2), high-sensitivity troponin (hs-cTnT) and growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients with atrial fibrillation (AF) and their predictive value for major adverse cardiovascular events (MACE). **Methods** A total of 264 patients with AF admitted to the hospital from January to December 2022 were selected as the AF group, according to the type of AF, the AF group was divided into persistent AF group (141 cases) and paroxysmal AF group (123 cases). In addition, 90 healthy subjects were selected as the control group. The levels of serum NT-proBNP, Lp-PLA2, hs-cTnT and GDF-15 were detected in the AF group at admission and in the control group at physical examination, and the differences in serum levels of NT-proBNP, Lp-PLA2, hs-cTnT and GDF-15 were compared between the persistent AF group and the paroxysmal AF group. The AF group was followed up to observe the occurrence of MACE within 1 year, and the AF group was divided into MACE group and non-MACE group. Multivariate

* 基金项目:吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目(320.6750.2023-3-23)。

作者简介:王瑞,女,主管技师,主要从事医学检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail:549788683@qq.com。