

文章编号:1003-2754(2021)03-0213-04

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbzz.2021.0054

血浆 PPAR γ 水平对非溶栓急性脑梗死患者出血性转化的诊断性价值研究

徐磊, 刘庆宪, 罗虹, 姚靖

摘要: **目的** 探讨非溶栓急性脑梗死患者血浆过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 水平预测出血性转化的价值。**方法** 选取 2017 年 5 月~2020 年 5 月于本院接受治疗的 92 例非溶栓急性脑梗死患者为研究对象,根据有无发生出血性转化将其分为出血性转化组 14 例和未出血性转化组 78 例。采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血浆 PPAR γ 、纤维连接蛋白(Fn)水平,分析血浆 PPAR γ 、Fn 水平对非溶栓急性脑梗死患者出血性转化的预测价值。**结果** 出血性转化组血浆 PPAR γ 、Fn 水平患者比例高于未出血性转化组,血浆 PPAR γ 、Fn 水平预测非溶栓急性脑梗死患者出血性转化的曲线下面积(AUC)分别为 0.933、0.860,特异性分别为 89.7%、78.2%,敏感度分别为 85.7%、78.6%;二者联合预测的 AUC 为 0.952,特异性为 89.7%,敏感度为 92.9%。PPAR γ 是影响非溶栓急性脑梗死患者发生出血性转化的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** 血浆 PPAR γ 是影响非溶栓急性脑梗死患者发生出血性转化的因素,对患者继发出血性转化可能具有重要的预测价值。

关键词: 非溶栓急性脑梗死; 出血性转化; 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ; 纤维连接蛋白

中图分类号:R743 **文献标识码:**A

Diagnostic value of plasma PPAR γ level in hemorrhagic transformation in patients with non thrombolytic acute cerebral infarction XU Lei, LIU Qingxian, LUO Hong, et al. (Department of Neurology, Rongjun Hospital of Zhejiang, Jiaxing 314000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) level in predicting hemorrhagic transformation in patients with non thrombolytic acute cerebral infarction. **Methods** A total of 92 patients with non thrombolytic acute cerebral infarction who were treated in our hospital from May 2017 to May 2020 were selected as the research objects, and they were divided into hemorrhagic transformation group ($n = 14$) and non hemorrhagic transformation group ($n = 78$) according to the occurrence of hemorrhagic transformation. The plasma levels of PPAR γ and fibronectin (FN) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); the correlation between plasma PPAR γ and blood lipid levels in patients with hemorrhagic transformation of non thrombolytic acute cerebral infarction was analyzed; the predictive value of plasma PPAR γ and FN levels on hemorrhagic transformation in patients with non thrombolytic acute cerebral infarction was analyzed; the influencing factors of hemorrhagic transformation in patients with non thrombolytic acute cerebral infarction were analyzed. **Results** The levels of PPAR γ and FN were higher than those in non hemorrhagic transformation group, The area under the curve (AUC) of plasma PPAR γ and FN levels in predicting hemorrhagic transformation in patients with non thrombolytic acute cerebral infarction was 0.933 and 0.860, respectively, the specificity was 89.7% and 78.2%, and sensitivity was 85.7% and 78.6%, respectively; the AUC of the combined prediction was 0.952, the specificity was 89.7%, and the sensitivity was 92.9%. PPAR γ was an independent risk factor for hemorrhagic transformation in patients with non thrombolytic acute cerebral infarction ($P < 0.05$). **Conclusion**

Plasma PPAR γ is a factor influencing hemorrhagic transformation in patients with non thrombolytic acute cerebral infarction, which may have important predictive value for secondary hemorrhagic transformation.

Key words: Non thrombolytic acute cerebral infarction; Hemorrhagic transformation; Peroxisome proliferator-activated receptor γ ; Fibronectin

急性脑梗死又称为急性缺血性脑卒中,是一种常见的心脑血管疾病,主要是由急性脑循环障碍引起的脑功能缺损,其发病率和致残率均较高^[1]。出血性转化是缺血性脑卒中急性期的常见并发症之一,也是影响该病治疗及患者神经功能恢复等预后的重要因素之一^[2]。虽然溶栓是治疗急性脑梗死的有效手段,但目

前我国溶栓治疗现状不容乐观,溶栓后急性脑梗死患

收稿日期:2020-11-08;修订日期:2021-02-06

基金项目:浙江省嘉兴市科技局项目 No. 2017BY18055

作者单位:(浙江省荣军医院 神经内科,浙江 嘉兴 314000)

通讯作者:刘庆宪, E-mail: shsmu2009@163.com

者更易并发出血性转化^[3]。而目前我国急性脑梗死溶栓率并不理想,肺溶栓治疗患者发生出血转化并不罕见,许多研究表明,纤维连接蛋白(fibronectin,Fn)与非溶栓急性脑梗死患者继发出血性转化有关^[4]。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ ,PPAR γ)在脂肪细胞分化、脂代谢调控中均具有十分重要的作用^[5],而脂代谢又与急性脑梗死有密切联系。因此,本研究通过探究血浆 PPAR γ 水平、Fn 水平等与非溶栓急性脑梗死患者继发出血性转化的关系,以期不良预后的早期预测提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 5 月~2020 年 5 月于本院接受治疗的 92 例非溶栓急性脑梗死患者为研究对象,根据有无发生出血性转化将其分为出血性转化组 14 例和未出血性转化组 78 例,其中出血性转化组年龄 51~78 岁,平均(62.96±9.91)岁,男 9 例,女 5 例;未出血性转化组年龄 51~76 岁,平均(62.73±9.86)岁,男 52 例,女 26 例。

纳入标准:①脑梗死患者经头部 CT 或 MRI 等检查证实,其诊断符合中华医学会神经病学分会等制定的急性缺血性卒中诊断标准^[6];②病例资料齐全者;③经本院临床研究伦理委员会批准,受试者均自愿参加;④无早期大面积梗死,患者出现症状 24 h 内即入院就诊。排除标准:①有严重血液系统及自身免疫疾病者;②有肝肾功能障碍者;③有脑外伤者;④合并头部肿瘤,或 6 m 内发生过急性脑血管意外、脑出血者。

查阅门诊及住院病历收集患者一般资料,主要包括性别、年龄、饮酒史、吸烟史、住院天数、入院时美国国立卫生研究院卒中量表(the national institutes of health stroke scale,NIHSS)评分、分型(大动脉粥样硬化或心源性脑栓塞)及高血压、糖尿病等疾病史。

1.2 主要试剂与仪器 PPAR γ ELISA 试剂盒(货号:E-EL-H1359km)购自上海振誉生物科技有限公司;Fn ELISA 试剂盒(货号:IB-E10043)购自江西艾博因生物科技有限公司。酶标仪(型号:Infinite F50)购自奥地利 Tecan 公司;全自动生化分析仪(型号:PUZS-300)购自上海帝博思生物科技有限公司。

1.3 研究方法

1.3.1 样品采集及保存 采集患者入院次日晨起空腹肘静脉血样(部分给予枸橼酸钠 1:9 抗凝),3000 r/min 离心 15 min 后收集血清及血浆,置于-80℃保存待测。

1.3.2 血浆 PPAR γ 、Fn 及血脂水平测定 采用

酶联免疫吸附(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)法检测血浆 PPAR γ 、Fn 水平;采用全自动生化分析仪检测血脂指标甘油三酯(triglyceride,TG)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、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)水平,操作步骤严格按照仪器及试剂盒使用说明书进行。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件统计分析数据,计量资料均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较行 *t* 检验;计数资料以例数(*n*)表示,组间比较采用卡方检验;采用 Pearson 法分析非溶栓急性脑梗死出血性转化患者血浆 PPAR γ 与血脂水平相关性;采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve,ROC 曲线)分析血浆 PPAR γ 、Fn 水平对非溶栓急性脑梗死患者出血性转化的预测价值;多因素 Logistic 回归分析影响非溶栓急性脑梗死患者发生出血性转化的因素。*P*<0.05,表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 未出血性转化组与出血性转化组一般资料及血脂水平比较 未出血性转化组与出血性转化组年龄、性别、吸烟史比例、饮酒史比例、住院天数、高血压比例、糖尿病比例、LDL-C 水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。出血性转化组入院时 NIHSS 评分、TG、TC、心源性脑栓塞型患者比例高于未出血性转化组,HDL-C 水平低于未出血性转化组,差异有统计学意义(*P*<0.05)(见表 1)。

2.2 未出血性转化组与出血性转化组血浆 PPAR γ 、Fn 水平比较 出血性转化组血浆 PPAR γ 、Fn 水平高于未出血性转化组,差异有统计学意义(*P*<0.05)(见表 2)。

2.3 非溶栓急性脑梗死出血性转化患者血浆 PPAR γ 与血脂水平相关性 Pearson 法分析结果显示,非溶栓急性脑梗死出血性转化患者血浆 PPAR γ 与 TG、TC 水平呈正相关(*P*<0.05),与 HDL-C 水平呈负相关(*P*<0.05)(见表 3)。

2.4 血浆 PPAR γ 、Fn 水平对非溶栓急性脑梗死患者出血性转化的预测价值 以血浆 PPAR γ 、Fn 水平为检验变量绘制 ROC 曲线,结果显示,血浆 PPAR γ 、Fn 水平预测非溶栓急性脑梗死患者出血性转化的曲线下面积(area under curve,AUC)分别为 0.933(95%CI 0.863~0.994)、0.860(95%CI 0.771~0.949),截断值分别为 5.003 mmol/L、4.950 μ g/ml,特异性分别为 89.7%、78.2%,敏感度分别为 85.7%、78.6%;二者联

合预测的 AUC 为 0.952(95% CI 0.891 ~ 0.998), 特异性为 89.7%, 敏感度为 92.9% (见图 1)。

2.5 影响非溶栓急性脑梗死患者发生出血性转化的多因素 Logistic 回归分析 将非溶栓急性脑梗死

患者是否发生出血性转化作为因变量, 以 PPAR γ 、Fn、TG、TC、HDL-C、分型为自变量进行 Logistic 回归分析, 结果显示 PPAR γ 是影响非溶栓急性脑梗死患者发生出血性转化的独立危险因素($P < 0.05$) (见表 4)。

表 1 出血性转化组与未出血性转化组一般资料及血脂水平比较 [$\bar{x} \pm s$]/n

组别	例数(n)	年龄(岁)	性别(男/女)	吸烟史(是/否)	饮酒史(是/否)	住院天数(天)	高血压(是/否)	入院时 NIHSS 评分(分)
未出血性转化组	78	62.73 \pm 9.86	52/26	24/54	19/59	10.98 \pm 2.76	50/28	7.14 \pm 2.21
出血性转化组	14	62.96 \pm 9.91	9月5日	5月9日	4月10日	11.08 \pm 2.43	8月6日	12.16 \pm 3.83
<i>t</i> /	-	0.08	0.03	0.134	0.112	0.127	0.247	6.892
<i>P</i>	-	0.936	0.862	0.714	0.738	0.899	0.619	0

续表 1

组别	例数(n)	糖尿病(是/否)	分型(大动脉粥样硬化/心源性脑栓塞)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
未出血性转化组	78	32/46	May - 73	1.44 \pm 0.64	4.39 \pm 1.23	1.62 \pm 0.47	2.23 \pm 0.54
出血性转化组	14	3月11日	7月7日	1.96 \pm 0.83	5.24 \pm 1.43	1.30 \pm 0.36	2.48 \pm 0.61
<i>t</i> /	-	1.934	19.884	2.671	2.323	2.419	1.564
<i>P</i>	-	0.164	0	0.009	0.022	0.018	0.121

表 2 未出血性转化组与出血性转化组血浆 PPAR γ 、Fn 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(n)	PPAR γ (mmol/L)	Fn(μ g/ml)
未出血性转化组	78	3.67 \pm 1.07	3.85 \pm 1.14
出血性转化组	14	5.74 \pm 1.16	6.24 \pm 1.72
<i>t</i>	-	6.582	6.637
<i>P</i>	-	0	0

表 3 非溶栓急性脑梗死出血性转化患者血浆 PPAR γ 与血脂水平相关性

指标	TG	TC	HDL-C
PPAR γ	0.504 <i>r</i>	0.498	-0.512
	0.008 <i>P</i>	0.008	0.006

表 4 影响非溶栓急性脑梗死患者发生出血性转化的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	B	SE	Wald	OR	95% CI	<i>P</i>
PPAR γ	0.682	0.463	2.17	1.977	1.246 ~ 3.138	0.006
Fn	0.203	0.314	0.418	1.226	0.549 ~ 2.736	0.078
TG	0.416	0.394	1.115	1.516	0.784 ~ 2.932	0.241
TC	0.384	0.408	0.886	1.467	0.875 ~ 2.461	0.139
HDL-C	0.277	0.319	0.754	1.319	0.882 ~ 1.973	0.162
分型	0.381	0.462	0.68	1.464	0.917 ~ 2.336	0.097

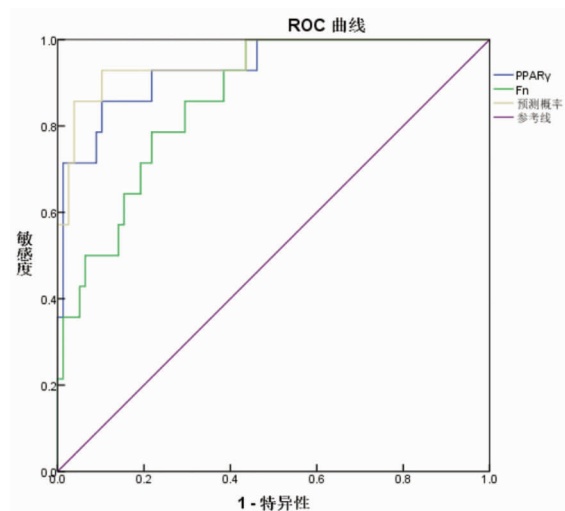


图 1 血浆 PPAR γ 、Fn 水平预测非溶栓急性脑梗死患者出血性转化的 ROC 曲线

3 讨论

脑梗死后出血性转化是指脑梗死后因缺血区血管恢复血流灌注, 进而导致梗死区内继发性出血, 其发生主要是由于血脑屏障通透性增高^[7]。出血性转化后会使得脑梗死患者出现头痛、呕吐、偏瘫等, 甚至出现死亡等不良预后, 使治疗难度增加^[8]。出血性转化可继发于急性脑梗死患者抗凝、溶栓等治疗之后, 也可在疾病转归

的过程中自行发生^[9]。目前关于急性脑梗死的许多研究主要集中于溶栓后,对于未溶栓患者的出血性转化重视程度不高^[10]。本研究主要目的是寻求出血性转化的生化预测指标,以便及时干预、早期治疗。

国内外已有大量研究显示,高血压、年龄、不同病因亚型等均是影响急性脑梗死患者出血性转化的重要影响因素^[11~13]。本研究结果中入院时NIHSS评分、TG、TC、HDL-C、心源性脑栓塞型患者比例在出血性转化和非出血性转化患者中虽有显著差异,但并不是影响非溶栓急性脑梗死患者发生出血性转化的危险因素,此结果可能与研究所选取的样本量相对较少有关,有待进一步加大样本量研究验证。

PPAR γ 是PPAR家族中的重要表达亚型,可有效调控胰岛素代谢/糖代谢稳态,同时可调节脂代谢、炎症反应等生物学过程^[14]。PPAR γ 激活后可通过调控下游因子及脂肪细胞因子的表达,调节内分泌功能和脂肪细胞分化^[15]。本研究结果显示,血浆PPAR γ 是非溶栓急性脑梗死患者继发出血性转化的独立危险因素,且血浆PPAR γ 与TG、TC、HDL-C水平呈现一定的相关性。提示血浆PPAR γ 的高表达可能与非溶栓急性脑梗死患者继发出血性转化有关,推测这可能是由于非溶栓急性脑梗死患者病理状态下体内炎症水平增加,血浆PPAR γ 表达水平进而增加,使得患者体内脂肪代谢调节因子表达失衡,脂质代谢发生紊乱,进而引起患者血管内皮损伤加重,使得急性脑梗死患者脑组织中毛细血管受到的压力增大,出血性转化发生风险增加。此外,本研究结果显示,血浆PPAR γ 预测非溶栓急性脑梗死患者出血性转化的AUC为0.933,特异性为89.7%,敏感度为85.7%,均高于血浆Fn预测的AUC、特异性、敏感度(分别为0.860、78.2%、78.6%),提示血浆PPAR γ 对非溶栓急性脑梗死患者出血性转化的预测价值高于血浆Fn。Fn是细胞外基质和体液的主要组成成分之一,主要参与血小板的黏附与聚集以及血凝块形成^[16]。Lyang等^[17]研究结果显示,Fn可预测缺血性脑卒中患者出血转化和生存率,而本研究中PPAR γ 的预测价值高于Fn,进一步验证了PPAR γ 对于出血性转化有较高的预测价值,具一定临床参考价值。

综上所述,血浆PPAR γ 是非溶栓急性脑梗死患者继发出血性转化的重要影响因子和预测因子。血浆PPAR γ 理论上可指导内科医师评估急性脑梗死患者的出血风险,筛选出高危人群后给予患者个体化治疗,以降低出血性转化发生率,改善预后。但PPAR γ 的具体临床应用价值及最佳截断值尚需更大样本量的前瞻性、多中心临床研究进一步证实。

[参考文献]

- [1] Liu MS, Li L, Li GQ. The different clinical value of susceptibility vessel sign in acute ischemic stroke patients under different interventional therapy: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 62(1): 72-79.
- [2] 何明月, 陆菁菁. 炎症与急性缺血性脑卒中出血转化研究进展 [J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(9): 732-735.
- [3] Liu LJ, Teng JJ, Ma MG, et al. Serum homocysteine level is an independent predictor for hemorrhagic transformation within 24 h of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 82(1): 13-19.
- [4] 孔令胜, 刘丽艳, 赵平, 等. 丁苯酞对时间窗3~4.5 h急性脑梗死rt-PA静脉溶栓后出血性转化的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2020, 40(5): 74-81.
- [5] Wu WC, Wang SS, Xu ZY, et al. Betaine promotes lipid accumulation in adipogenic-differentiated skeletal muscle cells through ERK/PPAR γ signaling pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 447(1): 137-149.
- [6] 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2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.
- [7] Armino RD, Vilela P. Acute ischemic stroke hemorrhagic transformation at angiography before mechanical thrombectomy: a neurointerventional dilemma [J]. *Clin Neuroradiol*, 2020, 30(4): 875-878.
- [8] Kranendonk KRV, Treurniet KM, Amm B, et al. Hemorrhagic transformation is associated with poor functional outcome in patients with acute ischemic stroke due to a large vessel occlusion [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11(5): 464-468.
- [9] Wang CY, Deng LH, Qiu S, et al. Serum albumin is negatively associated with hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2019, 47(1): 88-94.
- [10] Feher G, Gurdan Z, Gombos K, et al. Early seizures after ischemic stroke: Focus on thrombolysis [J]. *CNS Spectr*, 2019, 25(1): 1-13.
- [11] Jiao YG, Li GC, Xing YL, et al. Influencing factors of hemorrhagic transformation in non-thrombolysis patients with cerebral infarction [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2019, 181(1): 68-72.
- [12] 钟文文. 浅析导致急性脑梗死后非溶栓患者发生出血性转化的危险因素 [J]. *当代医药论丛*, 2018, 16(2): 74-76.
- [13] Wang R, Zeng J, Wang F, et al. Risk factors of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA in acute cerebral infarction [J]. *QJM*, 2018, 112(5): 323-326.
- [14] Jiao Y, Liang XD, Hou JF, et al. Adenovirus type 36 regulates adipose stem cell differentiation and glucolipid metabolism through the PI3K/Akt/FoxO1/PPAR γ signaling pathway [J]. *Lipids Health Dis*, 2019, 18(1): 70-82.
- [15] 褚留杰, 谷争, 韩亚琼, 等. 奥氮平诱导性肥胖大鼠糖、脂代谢紊乱及其影响机制研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2020, 45(3): 78-81.
- [16] Kwon HW. Inhibitory effects of ginsenoside ro on clot retraction through suppressing pi3k/akt signaling pathway in human platelets [J]. *Prev Nutr Food Sci*, 2019, 24(1): 56-63.
- [17] Lyang OV, Shachnev EN, Kochetov AG, et al. Fibronectin concentration in the prediction of survival and symptomatic hemorrhagic transformation in patients with ischemic stroke treated by thrombolysis [J]. *Laboratornaya Sluzhba*, 2018, 7(2): 34-39.