

论 著

血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数对急性脑梗死的诊断、预后价值

刘毅* 刘蕊 徐敏

吕红梅

湖北省武汉市长江航运总医院超声影像科
(湖北武汉 430000)

【摘要】目的 探究血清前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9型(PCSK9)、血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)联合颈动脉超声定量参数对急性脑梗死(ACI)的诊断、预后价值。方法 选取2021年7月-2022年7月在我院就诊的ACI患者108例即为ACI组, 预后良好组60例, 预后不良组48例, 同期选择在我院体检健康的志愿者102例即为对照组。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清PCSK9、ANGPTL4水平; Pearson法分析血清PCSK9、ANGPTL4表达水平的相关性。采用彩色超声多普勒诊断仪对所有研究对象进行超声检查, 包括舒张末期血流速度(EDV)、颈动脉内膜中层厚度(IMT)和收缩期峰值血流速度(PSV)。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数对ACI诊断及预后预测价值。结果 与对照组相比, ACI组PCSK9水平显著升高, ANGPTL4水平显著降低($P<0.05$)。相关性分析显示, ACI患者血清中PCSK9、ANGPTL4水平呈负相关关系($r=-0.338$, $P<0.001$)。与对照组相比, ACI组EDV、IMT水平显著升高, PSV水平显著降低($P<0.05$)。与预后良好组相比, 预后不良组PCSK9、EDV、IMT水平显著升高, ANGPTL4、PSV水平显著降低($P<0.05$)。血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数对ACI的诊断以及预后预测的AUCROC均高于各指标单独检测的AUCROC值($P<0.05$)。结论 ACI患者血清中PCSK9高表达, ANGPTL4低表达, 二者联合颈动脉超声定量参数对ACI具有诊断以及预后评估价值。

【关键词】急性脑梗死; 前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9型; 血管生成素样蛋白4; 诊断; 预后

【中图分类号】R743.33

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.05.004

Diagnostic and Prognostic Value of Serum PCSK9, ANGPTL4 Combined with Quantitative Parameters of Carotid Ultrasound in Acute Cerebral Infarction

LIU Yi*, LIU Rui, XU Min, LV Hong-mei.

Ultrasound Imaging Department of Yangtze River Shipping General Hospital, Wuhan 430000, Hubei Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the diagnostic and prognostic value of serum preproprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), angiopoietin-like protein 4 (ANGPTL4) combined with carotid ultrasound quantitative parameters for acute cerebral infarction (ACI). **Methods** A total of 108 patients with ACI who were treated in our hospital from July 2021 to July 2022 were selected as the ACI group, including 60 patients with good prognosis and 48 patients with poor prognosis. 102 healthy volunteers who were examined in our hospital were regarded as the control group. The levels of serum PCSK9 and ANGPTL4 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); Pearson method was applied to analyze the correlation between the expression levels of serum PCSK9 and ANGPTL4. All subjects were examined by color Doppler ultrasound, including end-diastolic blood flow velocity (EDV), carotid intima-media thickness (IMT) and peak systolic blood flow velocity (PSV). The diagnostic and prognostic value of serum PCSK9, ANGPTL4 combined with quantitative parameters of carotid artery ultrasound in ACI was analyzed by ROC curve. **Results** Compared with the control group, the level of PCSK9 in ACI group was obviously higher and the level of ANGPTL4 was obviously lower ($P<0.05$). Correlation analysis showed that the levels of PCSK9 and ANGPTL4 in serum of ACI patients were negatively correlated ($r=-0.338$, $P<0.001$). Compared with the control group, the levels of EDV and IMT in ACI group were obviously higher, while the level of PSV was obviously lower ($P<0.05$). Compared with the good prognosis group, the levels of PCSK9, EDV and IMT in the poor prognosis group were obviously higher, and the levels of ANGPTL4 and PSV were obviously lower ($P<0.05$). The AUCROC value of serum PCSK9, ANGPTL4 combined with carotid ultrasound quantitative parameters in the diagnosis and prognosis of ACI was higher than the AUCROC value measured by each index alone ($P<0.05$). **Conclusion** PCSK9 is highly expressed and ANGPTL4 is low in serum of patients with ACI. The combination of PCSK9 and ANGPTL4 with quantitative parameters of carotid ultrasound has diagnostic and prognostic value for ACI.

Keywords: Acute Cerebral Infarction; Preproprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9; Angiopoietin-like Protein 4; Diagnosis; Prognosis

急性脑梗死(ACI)是指脑动脉系统动脉粥样硬化斑块或心脏病发作引起的脑血管腔狭窄或梗阻, 致使局部动脉出血或脑动脉狭窄, 导致脑部缺血而造成^[1]。ACI患者常发生缺血性坏死和脑组织不可逆损伤, 临床表现为突发性意识障碍、躯体障碍、言语障碍和精神障碍^[2]。因此寻找合适的诊断及预后评估方法对于ACI的治疗有重要的意义。前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin9型(PCSK9)是一种可溶性蛋白酶, 已在胆固醇稳态领域和心血管生物学领域进行了广泛的研究^[3]。PCSK9是不同临床背景下各种研究的重点, 作为心血管风险的标志物, 独立于其他已知的传统危险因素, 也独立于其对低密度脂蛋白受体的影响^[4]。血管生成素样蛋白4(ANGPTL4)是一种分泌糖蛋白, 已被证明可以调节血管生成并参与脂质、葡萄糖及能量代谢、伤口愈合、肿瘤发生和氧化还原调节^[5]。据报道, ANGPTL4表达水平增高对脑梗死患者具有脑保护作用^[6]。ANGPTL4影响脂质代谢, 从而参与动脉粥样硬化慢性炎症过程^[7]。颈动脉超声检查有助于评估ACI的风险分层, 它是一种简单、可重复且无创的检查手段^[8]。但颈动脉超声检查的单个参数不足以准确预测无症状患者的ACI风险。因此本次研究探讨血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数对ACI的诊断、预后评估价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年7月至2022年7月在我院就诊的ACI患者108例即为ACI组, 所有患者均经过脑CT确诊, 其中男性58例, 女性50例, 年龄在27-65岁, 平均年龄为(38.00±4.14)岁, 身体质量指数(BMI)为(23.41±2.84)kg/m², 饮酒12例, 吸烟9例。同期选择在我院体检健康的志愿者102例即为对照组, 男性54例, 女性48例, 年龄在25-60岁, 平均年龄为(38.50±4.24)岁, BMI为(23.37±2.65)kg/m², 饮酒8例, 吸烟4例。两组一般资料比较差异无显著性, 具有可比性($P>0.05$)。

ACI患者纳入标准为: 符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》有关ACI的诊断标准^[9]; 首次发作的患者; 入院时间<48h的患者。排除标准: 患有恶性肿瘤的患者; 患有自身免疫性疾病或者传染性疾病的患者; 患有其他类型心血管疾病的患者; 血液系

【第一作者】刘毅, 男, 主治医师, 主要研究方向: 肌骨超声诊断与介入治疗, E-mail: izt9kze@163.com

【通讯作者】刘毅

统疾病的患者。本次研究所有受试者均知情同意，本院伦理委员会已通过本次研究的审批。

1.2 方法

1.2.1 一般资料收集 收集ACI患者超敏C反应蛋白(hs-CRP)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HCL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LCL-C)、空腹血糖的值。

1.2.2 血清PCSK9、ANGPTL4水平检测 采集ACI患者入院当天和体检健康的志愿者体检当天静脉血10mL，以4500rpm/min离心20min，离心半径为10cm，取其上清液放置于-20℃冰箱内待用。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清中PCSK9、ANGPTL4的表达水平，试剂盒货号分别为CSB-EL017647HU-1(购自于上海恒斐生物科技有限公司)和YM-PD10638(购自于上海远慕生物科技有限公司)，严格按照试剂盒使用说明书来进行试验，重复三次取其平均值。

1.2.3 颈动脉超声检查 采用彩色超声多普勒诊断仪对所有研究对象进行超声检查，患者平卧状沿颈部进行颈总动脉、颈外动脉以及颈内动脉的检查，观察是否存在动脉斑块，斑块存在即颈总动脉分叉处颈动脉内膜中层厚度(IMT)不规则增厚>1.2mm。仰卧位状检测舒张末期血流速度(EDV)、IMT和收缩期峰值血流速度(PSV)。由两位高年资超声科医师共同评价。

1.2.4 预后 在治疗28d后进行改良Rankin量表(mRS)评分，分值越高残疾越严重，最高分为6分，本次研究中预后良好组(n=60) mRS≤2分，预后不良组(n=48) mRS>2分。

1.2.5 统计方法 本研究数据处理使用SPSS 25.0软件完成。计量数据用均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两组比较采用独立样本t检验分析；计数资料用例表示，组间比较采用卡方检验；Pearson法分析血清PCSK9、ANGPTL4表达水平的相关性。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数对ACI的诊断、预后评估价值。P<0.05认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组PCSK9、ANGPTL4水平比较 与对照组相比，ACI组PCSK9水平显著升高，ANGPTL4水平显著降低(P<0.05)，表1。

2.2 ACI患者PCSK9、ANGPTL4水平相关性分析 相关性分析显示，ACI患者血清中PCSK9、ANGPTL4水平呈负相关关系(r=-0.338, P<0.001)。见图1所示。

表1 两组PCSK9、ANGPTL4水平比较(ng/mL)

组别	例数	PCSK9	ANGPTL4
对照组	102	3.97±0.40	1.25±0.24
ACI组	108	4.70±0.50	1.05±0.16
t值	-	11.641	7.142
P值	-	<0.001	<0.001

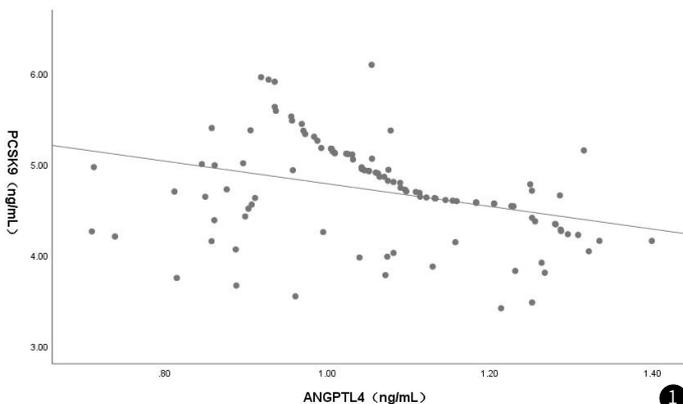


图1 PCSK9、ANGPTL4相关性分析

2.3 两组颈动脉超声定量参数比较 与对照组相比，ACI组EDV、IMT水平显著升高，PSV水平显著降低(P<0.05)，表2。

表2 两组颈动脉超声定量参数比较

组别	例数	EDV(cm/s)	IMT(mm)	PSV(cm/s)
对照组	102	15.62±2.05	0.89±0.25	62.32±6.47
ACI组	108	18.03±2.32	1.26±0.28	55.22±5.93
t值	-	7.959	10.080	8.297
P值	-	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 ROC曲线分析血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数对ACI的诊断价值 选取ACI组和对照组进行ROC曲线分析，结果显示血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数诊断ACI的AUCROC高于各指标单独诊断的AUCROC值(Z=14.412, P<0.001; Z=6.648, P<0.001; Z=6.143, P<0.001; Z=19.170, P<0.001; Z=13.112, P<0.001)，见表3，图2。

表3 血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数对ACI的诊断价值

检查项目	AUC ^{ROC}	95%CI	cut-off值	敏感度(%)	特异性(%)
PCSK9	0.852	0.803-0.902	4.624ng/mL	54.63	97.24
ANGPTL4	0.721	0.651-0.791	1.216ng/mL	64.82	55.88
EDV	0.836	0.782-0.890	16.956cm/s	70.37	87.25
IMT	0.828	0.771-0.884	1.000mm	83.30	71.60
PSV	0.722	0.654-0.790	61.802cm/s	84.26	95.10
PCSK9+ANGPTL4	0.882	0.838-0.925	-	88.19	44.12

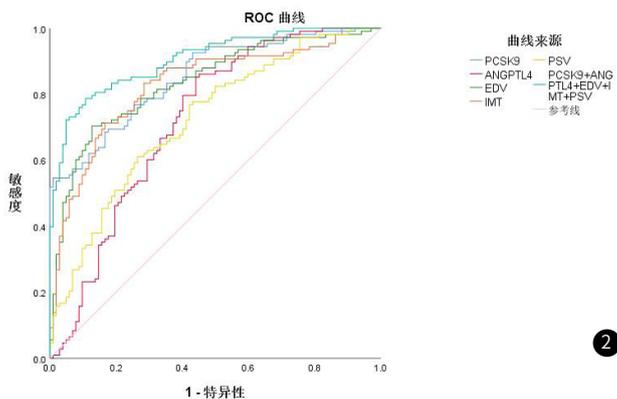


图2 ROC曲线分析血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数对ACI的诊断价值

2.5 不同预后患者资料比较 与预后良好组相比，预后不良组hs-CRP、TG、TC、LCL-C、PCSK9、EDV、IMT水平显著升高，HCL-C、ANGPTL4、PSV水平显著降低(P<0.05)。两组空腹血糖比较差异不具有显著性(P>0.05)。见表4。

表4 不同预后患者资料比较

类型	预后良好组(n=60)	预后不良组(n=48)	t值	P值
hs-CRP(mg/L)	8.15±0.84	12.65±1.64	18.456	<0.001
TC(mmol/L)	4.51±0.51	4.85±0.48	3.533	0.001
TG(mmol/L)	2.15±0.24	2.28±0.25	2.746	0.007
HCL-C(mmol/L)	1.54±0.17	1.43±0.18	3.255	0.002
LCL-C(mmol/L)	3.54±0.38	3.94±0.41	5.248	<0.001
空腹血糖(mmol/L)	5.68±0.61	5.85±0.84	1.217	0.226
PCSK9(ng/mL)	4.34±0.47	5.15±0.53	8.408	<0.001
ANGPTL4(ng/mL)	1.18±0.21	0.88±0.09	9.236	<0.001
EDV(cm/s)	15.88±2.25	19.46±2.41	7.961	<0.001
IMT(mm)	0.95±0.27	1.65±0.30	12.742	<0.001
PSV(cm/s)	60.32±6.47	48.85±5.25	9.938	<0.001

2.6 ROC曲线分析血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数对ACI的预后预测价值 选取预后良好组和预后不良组进行ROC曲线分析,结果显示血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数预测ACI患者预后的AUC^{ROC}高于各指标单独预测的AUC^{ROC}值(Z=10.322, P<0.001; Z=7.078, P<0.001; Z=8.264, P<0.001; Z=6.253, P=0.012; Z=11.098, P<0.001),见表5,图3。

表5 血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数对ACI的预后预测价值

检查项目	AUC ^{ROC}	95%CI	cut-off值	敏感度(%)	特异性(%)
PCSK9	0.822	0.783-0.886	4.528ng/mL	79.23	62.01
ANGPTL4	0.834	0.791-0.890	0.912ng/mL	82.09	72.08
EDV	0.852	0.763-0.921	18.140cm/s	80.50	75.47
IMT	0.805	0.772-0.914	1.017mm	74.50	86.41
PSV	0.876	0.782-0.893	58.752cm/s	63.65	78.06
PCSK9+ANGPTL4					
+EDV+IMT+PSV	0.921	0.836-0.987	-	92.35	54.97

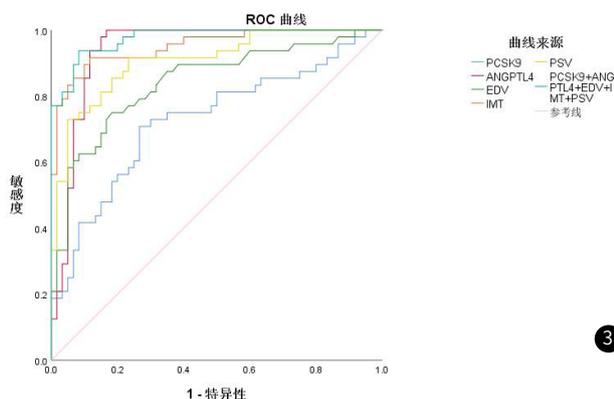


图3 ROC曲线分析血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数对ACI的预后预测价值

3 讨论

ACI的发病主要归因于一系列血液循环障碍,导致缺血性坏死或脑组织软化^[10]。ACI一旦发生,发展迅速,如不及时有效治疗,后果严重^[11]。虽然计算机断层成像和磁共振成像在脑梗死中具有较高的诊断价值,但联合应用血清学指标是预测和诊断ACI的更为理想的方法。

PCSK9被认为通过不同的调控机制在心血管疾病中起重要作用^[12]。最近的研究表明,高水平的PCSK9可以被认为是在冠心病发生和严重程度评估的新的可靠生物标志物^[13]。此外,PCSK9的循环浓度在急性冠脉综合征后的最初几小时/几天内增加^[14]。PCSK9还具有多效作用,可直接促进炎症活动、氧化应激和动脉粥样硬化形成^[15]。急性冠脉综合征患者血清PCSK9水平在第1天迅速显著升高,与冠状动脉病变的严重程度呈正相关^[16]。本次研究中,与对照组相比,ACI组PCSK9水平显著升高,表明PCSK9与ACI的发生相关,与前人研究结果一致^[16]。

ANGPTL4影响与动脉粥样硬化有关的一系列过程,包括炎症和脂质积累,越来越多的证据表明,ANGPTL4的血清水平和基因多态性与动脉粥样硬化的风险直接相关,ANGPTL4还参与血管通透性、血管生成和炎症反应的调节^[6,17]。ANGPTL4可由糖皮质激素和核激素受体诱导,例如过氧化物酶体增殖物激活受体 β/δ 能够通过ANGPTL4基因中的过氧化物酶体增殖物激活受体反应元件诱导ANGPTL4的表达,ANGPTL4的过度表达可以防止动脉粥样硬化的发展^[18]。在高度钙化的斑块中,ANGPTL4上调有助于斑块的稳定性^[19]。本次研究显示,与对照组相比,ACI组ANGPTL4水平显著降低,提示ANGPTL4的表达与ACI有关,推测ANGPTL4参与血管生成过程进而参与ACI的发生。

相关性分析显示,ACI患者血清中PCSK9、ANGPTL4水平呈负相关关系,提示二者共同参与ACI的发生。研究表明,颈动脉超声在确定颈动脉内膜、斑块和颈动脉血液流速方面存在局限性^[20]。本次研究中,与对照组相比,ACI组EDV、IMT水平显著升高,PSV水平显著降低。与预后良好组相比,预后不良组PCSK9、EDV、IMT水平显著升高,ANGPTL4、PSV水平显著降低,提示血清PCSK9、ANGPTL4以及颈动脉超声定量参数对ACI的预后评估具有参考意义。血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数诊断ACI以及预测ACI患者预后的AUCROC均高于各指标单独检测的AUCROC值,提示血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数对ACI具有较好的诊断以及预后预测价值,可以成为ACI新的诊断以及预后评估方法。

综上所述,本研究ACI患者血清中PCSK9高表达,ANGPTL4低表达,血清PCSK9、ANGPTL4联合颈动脉超声定量参数对ACI具有较好的诊断以及预后预测价值。但本次研究的样本数量较少,在之后的研究将加大数量更深层次的研究。

参考文献

- [1] 闫天志,张超,刘清祥,等. 大脑中动脉粥样硬化斑块特征及脑灌注分析与急性脑梗死发生的相关性研究[J]. 磁共振成像, 2022, 13(5): 106-110.
- [2] 潘兴明,张晓磊,田新佳,等. 不同致伤机制脑损伤性意识障碍转归分析[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2022, 29(2): 184-187.
- [3] 鲁海菲,于露,杨秀芬,等. 双黄连汤对高胆固醇血症模型大鼠肝组织HNF1 α /PCSK9/LDLR信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(2): 44-51.
- [4] 戴雨如,杨阳,柯亭羽. PCSK9抑制剂在降低心血管事件风险中的研究进展[J]. 中国医药科学, 2022, 12(1): 39-42.
- [5] 关小明,陈锴,王文会. 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者血清骨形态发生蛋白4, N1-甲基烟酰胺和血管生成素样蛋白8水平检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(4): 15-20.
- [6] 夏瑞雪,李阔,王丽轩,等. 急性脑梗死病人血清ANGPTL4, SIRT1水平与颈动脉粥样硬化斑块稳定性的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(24): 4375-4378.
- [7] 曹玲,周华. 血管生成素样蛋白在脂质代谢和心血管疾病中功能和机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(24): 4295-4298.
- [8] 刘娜,药华,陈婧,等. 颈动脉彩色多普勒超声对冠心病的筛查及评估价值分析[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(13): 1883-1885.
- [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2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [10] 孔静渊,郭巧云. 急性脑梗塞发病的危险因素及急性脑梗塞与凝血酶激活纤溶抑制物的相关性分析[J]. 血栓与止血学, 2022, 28(2): 230-232.
- [11] 张造章,马晓杰,陈向红. ACI患者血清Hcy, TGF- β 1水平与动脉粥样硬化斑块性质及脑梗死复发的关系[J]. 脑与神经疾病杂志, 2022, 30(11): 703-707.
- [12] Sundararaman SS, Döring Y, van der Vorst EPC. PCSK9: A multifaceted protein that is involved in cardiovascular biology[J]. Biomedicine, 2021, 9(7): 793.
- [13] 杨舒雯,高秉钰,李相儒,等. 影响冠心病患者PCSK9抑制剂治疗依从性相关因素分析[J]. 心脑血管病杂志, 2022, 41(10): 1055-1059.
- [14] 于艳艳,薛凌. 急性冠脉综合征PCSK9水平与颈动脉IMT的相关性研究[J]. 辽宁医学院学报, 2021, 42(5): 58-61.
- [15] 王秀玲,耿强,吴倩倩,等. PCSK9抑制剂在动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)疾病中的预防和影响作用[J]. 临床医学进展, 2021, 11(12): 5735-5739.
- [16] 袁静,徐承义,孙玉娟,等. 前蛋白转化酶枯草溶菌素9抑制剂在急性冠状动脉综合征患者中多维度作用探索的研究进展[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(11): 1050-1056.
- [17] 郭芳,郑冲,汤莹莹,等. 急性脑梗死患者血管生成素样蛋白4表达及与颈动脉粥样硬化之间关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(6): 527-530.
- [18] Kersten S. Role and mechanism of the action of angiopoietin-like protein ANGPTL4 in plasma lipid metabolism[J]. J Lipid Res, 2021, 62: 100150.
- [19] 黄颖,胡存昆. 血清ANGPTL4, VE-cadherin水平与急性脑梗死患者颈动脉易损斑块的关系[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(5): 762-764.
- [20] 陈薇. 彩色多普勒超声对颈动脉斑块易损性与脑血管意外相关性的评估价值体会[J]. 中国医疗器械信息, 2021, 27(15): 78-80.

(收稿日期: 2023-08-16)

(校对编辑: 孙晓晴)