综 述 文章编号:0253-3626(2008)s1-0091-03

脑卒中生化标志物研究进展

谢 聃 赵 红,综 述,张拥波 王得新 审 校

(首都医科大学附属北京友谊医院神经内科,北京 100050)

【中国图书分类法分类号】R743 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-08-29

神经生化检测在脑卒中的作用越来越受到重视,人们期望通过生化指标来协助脑卒中的早期诊断,并对卒中的病理生理过程、疾病的进展,以及对疗效、转归、预后和复发给予评价。现就近年来国内外对脑卒中神经生化标志物的临床研究作一简要综述。

1 神经元特异性烯醇化酶(Neuron-specific enolase,NSE)和S100蛋白

NSE是1965年由Moore和Megeroge发现的糖酵解酶—烯醇化酶的一种同功酶,特异地存在于神经元和神经内分泌细胞胞浆中,是一种可靠易测定的高特异性体内神经元损伤的标志。Anand等[1]总结了12个有关NSE的文献,显示597位脑卒中患者血清NSE水平明显升高,与脑梗死体积呈正相关;然而,它与神经功能预后无关,与脑卒中严重程度的关系不明确。

S-100蛋白是1965年由Moore发现的一组钙传感器蛋白。目前已发现至少有20种,脑组织中主要为S100B,在神经胶质细胞和雪旺氏细胞胞浆内的浓度很高。S100B可作为原发性和继发性脑损伤(特别是胶质细胞)的生化标志物,又被称为是一种胶质细胞激活的标志物。它的测定不受溶血因素的影响,在数小时内可保持稳定,但其半衰期短,适合急诊和重症监护情况下检测[2]。通过监测S100B可用来评价脑卒中的病情转归、疗效和预后。研究表明,出血性脑卒中第1d及中线移位的脑出血患者,S100B浓度显著升高[3];S100B与脑梗死体积相关,尤其对中等至大面积的脑卒中患者来说,两者的相关性更强; 卒中后48h S100B浓度超过0.2μg/L提示3个月后功能预后差[4]。此外,溶栓治疗中血清S100B水平升高可作为急性缺血性卒中(Acute ischemic stroke,AIS)患者出血转化(Hemorrhagic transformation,HT)的独立危险因素[5],但尚需大规模临床研究进一步证实。Jauch等[6]观察到卒中后24h髓鞘碱性蛋白(My elin basic protein,MBP)、NSE和S100B的高峰浓度与NIHSS基线评分高值相关;MBP和S100B的高峰浓度与大面积梗死相关;预后良好者,其24h内MBP和S100B的浓度变化小。

2 基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase,MMP)及其抑制剂(TIMPs)

MMP是一组同源的酶活性依赖Ca^{2+}和Zn^{2+}的中型蛋白酶家族,其主要功能是降解和重塑细胞外基质,维持细胞外基质的动态平衡。Vukasovic等[7]观察到AIS患者血清MMP-2浓度和MMP-2/TIMP-2比值明显低于正常对照组,但是TIMP-2浓度则高于对照组;完全性前循环梗死(TACI)患者的血清中MMP-9浓度和MMP-9/TIMP-1比值明显高于其它脑卒中亚型或对照组;除TACI亚型外,所有脑卒中亚型中MMP-2水平与MMP-9和MMP-9/TIMP-1比值呈负相关。此外,另一研究显示AIS患者血清中肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor alpha,TNF-α)、细胞间粘附分子-1(Intercellular adhesion molecule-1,ICAM-1)和MMP-2/9与NIHSS和脑梗死体积呈直接正相关, 而与白介素-6(Interleukin-6,IL-6)水平则呈负相关[8]。

3 C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)

血浆CRP浓度升高与脑血管事件的危险性增加和AIS患者出现致死性和非致死性心血管事件的危险性增加有关;CRP水平在所有脑卒中亚型中均较正常对照组显著升高;通过校正传统危险因素后,CRP升高与AIS以及大血管病变比率升高明显相关。人类CRP基因型rs1800947的CC+GC变异性是AIS的独立危险因素,AIS与C-C-C单模具有明显相关性。这提示CRP基因的rs1800947单核苷多态性和C-C-C单模可用作AIS预测的标志物。此外,血清中超敏C反应蛋白(High-sensitivity C-reactive protein,hs-CRP)水平可预测TIA患者缺血事件的发生,常规hs-CRP检测可作为判断高危TIA患者的有效工具。然而,通过对近年CRP临床研究的总结,目前尚无足够的证据来推荐CRP作为脑血管病危险因素一级预防的常规评价[9-12]。Ballantyne等[13]通过前瞻性研究发现具有高水平CRP和脂蛋白相关磷脂酶A2(Lipoprotein-associated phospholipase A2,Lp-PLA2)的中年个体更具有脑卒中的危险性(已通过校正传统危险因素),提示Lp-PLA2和CRP可作为对脑卒中传统危险因素的补充。Chang等[14]发现AIS患者48h内血浆中α和β胡萝卜素浓度较健康对照组明显降低, 而hs-CRP

作者介绍:谢 聃(1982-),女,硕士,
研究方向:脑血管病。
通讯作者:张拥波,男,副主任医师,E-mail:ybzhangcr@sina.com。
基金项目:北京市优秀人才培养专项经费资助(20051D0300102)。

则明显上升，α、β胡萝卜素与hs-CRP和神经功能缺失呈负相关。上述提示CRP及hs-CRP可用来评价脑卒中的病理生理过程及预后。

4 细胞粘附分子类

炎性标志物可帮助判断患者是否具有AIS的危险性。Lynch等[15]研究了26种血中标志物，其中4种与脑卒中高度相关：一种为胶质细胞激活的标志物S100B，两种炎症标志物MMP-9和血管细胞粘附分子(Vascular cell adhesion molecule，VCAM)和一种血栓形成标志物vWF。另有研究观察到可溶性细胞间粘附分子-1 (Soluble intercellular adhesion mol ecule 1，sICAM-1)与无症状性脑梗死(Silent cerebral infarction，SCI)进展有关，提示血中sICAM-1可作为SCI的一个潜在标志物[16]，由于SCI可进一步导致脑卒中和血管性痴呆，因此，sICAM-1在监视疾病进展和作为治疗研究的标志物具有重要意义。最近一周出现AIS或TIA者，血中sICAM-1水平较仅有血管病危险因素者显著升高；随访发现前者缺血事件是后者的9倍；但是，sICAM-1浓度不能预测未来缺血事件，sICAM-1浓度与颈动脉狭窄无明显相关性[17]。此外，sICAM-1和N末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP)可预测A IS的复发；而血浆中CRP、同型半胱氨酸、肾素、脂质和脂蛋白颗粒浓度和大小并不能预测AIS的复发[18]。

5 D-二聚体(D-dimer，DD)和血浆纤维蛋白原

血浆DD是交联纤维蛋白在纤溶酶的作用下所产生的一种特异性降解产物，是机体处于高凝状态和继发性纤溶亢进的标志。DD的增加除了表明血小板活化作用外，也可表明脑血栓形成正在进展。有人利用商业用试剂盒检查DD来预测AIS患者的进展[20]；然而，Squizzato等[21]对AIS患者随访61.5月，发现DD在死亡组和存活组无显著性差异，在有无新发血管事件组之间亦无差异，提示DD不能预测长期临床预后；而血浆DD和脑脊液中神经纤维蛋白轻链(The light unit of neuro filament protein，NFL)可预测动脉瘤性SAH术后长期预后[22,23]。此外，AIS患者第1d血浆纤维蛋白原升高可独立预测1年后患者的死亡率，入院时神经功能缺失程度、年龄、白细胞计数和第1 d时体温亦可独立预测1年后患者的死亡率[24]。

6 脂肪酸结合蛋白(Fatty acid binding protein，FABP)

小样本研究显示心源性脂肪酸结合蛋白(Heart-fatty acid binding protein，HFABP)可作为AIS的诊断标志物，且较神经元特异性烯醇化酶(Neuron-specific enolase，NSE)和S100B更有效，但是，尚需大规模临床验证[25]。近来发现脑源性FABP和HFABP可作为脑损伤的一类新的标志物，较S100和NSE具有更高的敏感性和特异性[26]；中年个体高水平CRP和Lp-PLA2可作为对脑卒中传统危险因素的补充[13]。

7 其它相关生化指标

AIS患者血浆帕金森病相关蛋白(PARK7)、核苷二磷酸激酶(Nucleoside diphosphate kinase A，NDKA)、乙酰多胺氧化酶(Acetylpolyamine oxidase，AcPAO)、精胺氧化酶(Spermine oxidase，SMO) 和丙烯醛亦可作为AIS早期诊断的生化标志物[27,28]。Abboud等[29]观察到脑梗死或脑出血后3h内血清中缺血修饰的白蛋白(Ischemia-modified albumin，IMA)水平较TIA或癫痫患者明显升高，IMA基线水平与NIHSS评分相关；脑梗死24h内IMA逐渐升高，而脑出血患者中未发现此变化。临床研究还观察到脑出血患者血清胶质纤维酸性蛋白(Glial fibrillary acidic protein，GFAP)较AIS患者显著升高，血清2.9ng/L GFAP可提供79%的敏感性和98%特异性来确诊脑出血[30]。另外，特发性高血压患者低密度脂蛋白-3(Low-density lipoprotein-3，LDL-3)是无症状性腔隙性脑梗死(Silent lacunar infarction，SLI)独立的预测因子[31]。AIS患者血清N末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide，NT-proBNP)水平亦明显升高，其值大于或等于150pg/ml是长期(随访2年)不良临床预后的强有力的独立预测因素[18]。血浆DNA浓度可以预测神经影像学阴性患者脑卒中的发病率和死亡率，其作用较S100蛋白更有效[32]。核小体(Nucleosomes)是非特异性细胞死亡标志物，其与神经功能和脑梗死体积相关，可作为脑卒中损伤程度的生化标志物[33]。

总之，目前尚无单一、有效的生化标志物，必须将几种生化标志物结合起来才能更全面地认识和了解脑卒中，发挥其临床作用。

参 考 文 献

[1] Anfand N，Stead LG. Neuron-specific enolase as a marker for acute ischemic stroke：a systematic review[J]. Cerebrovasc Dis，2005；20(4)：213-219.

[2] Korfias S，Stranjalis G，Papadimitriou A，et al.Serum S-100B protein as a biochemical marker of brain injury：a review of current concepts[J]. Curr Med Chem，2006；13(30)：3719-3731.

[3] Weglewski A，Ryglewicz D，Mular A，et al.Changes of protein S100B serum concentration during ischemic and hemorrhagic stroke in relation to the volume of stroke lesion[J]. Neurol Neurochir Pol，2005；39(4)：310-317.

[4] Wunderlich MT，Wallesch CW，Goertler M. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke[J]. J Neurol Sci，2004；227(1)：49-53.

[5] Foerch C，Wunderlich MT，Dvorak F，et al. Elevated serum

S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke[J]. Stroke,2007;38(9):2491-2495.

[6] Jauch EC,Lindsell C,Broderick J,et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke:the National Institute of neurological disorders and stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study[J]. Stroke,2006;37(10):2508-2513.

[7] Vukasovic I,Tesija-Kuna A,Topic E,et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in different acute stroke subtypes[J]. Clin Chem Lab Med,2006;44(4):428-434.

[8] Sotgiu S,Zanda B,Marchetti B,et al. Inflammatory biomarkers in blood of patients with acute brain ischemia[J]. Eur J Neurol,2006;13(5):505-513.

[9] Di Napoli M,Schwaninger M,Cappelli R,et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke:a statement for health care professionals from the CRP Pooling Project members[J]. Stroke,2005;36(6):1316-1329.

[10] Ladenvall C,Jood K,Blomstrand C,et al. Serum C-reactive pro tein concentration and genotype in relation to ischemic stroke subtype[J]. Stroke,2006;37(8):2018-2023.

[11] Morita A,Nakayama T,Soma M.Association study between C-reactive protein genes and ischemic stroke in Japanese subjects[J]. Am J Hypertens,2006;19(6):593-600.

[12] Purroy F,Montaner J,Molina CA,et al. C-reactive protein pre dicts further ischemic events in transient ischemic attack patients[J]. Acta Neurol Scand,2007;115(1):60-66.

[13] Ballantyne CM,Hoogeveen RC,Bang H,et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2,high-sensitivity C-reactive protein,and risk for incident ischemic stroke in middle-aged men and women in the atherosclerosis risk in communities(ARIC)study[J]. Arch Intern Med,2005;165(21):2479-2484.

[14] Chang CY,Chen JY,Ke D,et al. Plasma levels of lipophilic antioxidant vitamins in acute ischemic stroke patients:correlation to inflam mation markers and neurological deficits[J]. Nutrition,2005;21(10):987-993.

[15] Lynch JR,Blessing R,White WD,et al. Novel diagnostic test for acute stroke[J]. Stroke,2004;35(1):57-63.

[16] Kawamura T,Umemura T,Kanai A,et al.Soluble adhesion mole cules and C-reactive protein in the progression of silent cerebral inf arction in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Metabolism,2006;55(4):461-466.

[17] Ehrensperger E,Minuk J,Durcan L,et al.Predictive value of soluble intercellular adhesion molecule-1 for risk of ischemic events in individuals with cerebrovascular disease[J]. Cerebrovasc Dis,2005;20(6):456-462.

[18] Campbell DJ,Woodward M,Chalmers JP,et al. Soluble vascular cell adhesion molecule 1 and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting ischemic stroke in patients with cerebrovascular disease[J]. Arch Neurol,2006;63(1):60-65.

[19] Barber M,Langhorne P,Rumley A,et al.D-dimer predicts early clinical progression in ischemic stroke:confirmation using routine clinical assays[J]. Stroke,2006;37(4):1113-1115.

[20] Squizzato A,Ageno W,Finazzi S,et al.D-dimer is not a long-term prognostic marker following acute cerebral ischemia[J]. Blood Coagul Fi brinolysis,2006;17(4):303-306.

[22] Parra A.Are D-dimer levels after aneurysmal subarachnoid hemorrhage predictive of outcome[J]? Nat Clin Pract Neurol,2006;2(11):592-593.

[23] Nyl é n K,Csajbok LZ,Ost M,et al. CSF -neurofilament corre lates with outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosci Lett,2006;404(1-2):132-136.

[24] Turaj W,Slowik A,Dziedzic T,et al. Increased plasma fibrinogen predicts one-year mortality in patients with acute ischemic stroke[J]. J Neurol Sci,2006;246(1-2):13-19.

[25] Zimmermann-Ivol CG,Burkhard PR,Le Floch-Rohr J,et al. Fatty acid binding protein as a serum marker for the early diagnosis of stroke: a pilot study[J]. Mol Cell Proteomics,2004;3(1):66-72.

[26] Pelsers MM,Glatz JF. Detection of brain injury by fatty acid-binding proteins[J]. Clin Chem Lab Med,2005;43(8):802-809.

[27] Allard L,Burkhard PR,Lescuyer P,et al. PARK7 and nucleoside diphosphate kinase A as plasma markers for the early diagnosis of stroke[J]. Clin Chem,2005;51(11):2043-2051.

[28] Tomitori H,Usui T,Saeki N,et al.Polyamine oxidase and acrolein as novel biochemical markers for diagnosis of cerebral stroke[J]Stroke,2005;36(12):2609-2613.

[29] Abboud H,Labreuche J,Meseguer E,et al.Ischemia-modified albumin in acute stroke[J]. Cerebrovasc Dis,2007;23(2-3):216-220.

[30] Foerch C,Curdt I,Yan B,et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a biomarker for intracerebral haemorrhage in patients with acute stroke[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2006;77(2):181-184.

[31] Kato T,Inoue T,Yamagishi S,et al.Low-density lipoprotein sub fractions and the prevalence of silent lacunar infarction in subjects with essential hypertension[J]. Hypertens Res,2006;29(5):303-307.

[32] Lam NY,Rainer TH,Wong LK,et al. Plasma DNA as a prognostic marker for stroke patients with negative neuroimaging within the first 24 h of symptom onset[J]. Resuscitation,2006;68(1):71-78.

[33] Geiger S,Holdenrieder S,Stieber P,et al. Nucleosomes in serum of patients with early cerebral stroke[J]. Cerebrovasc Dis,2006;21(1-2):32-37.