

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.08.017
文章编号: 1005-8982 (2020) 08-0090-04

血清 CTRP3、CTRP9 在急性脑梗死患者中的表达及诊断价值研究

高喜斌, 高亚军, 刘强

(延安大学附属医院 神经内科三病区, 陕西 716000)

摘要: 目的 研究血清 CTRP3、CTRP9 在急性脑梗死 (ACI) 患者中的表达及对 ACI 的诊断价值。**方法** 选取 2017 年 6 月—2018 年 6 月在延安大学附属医院就诊的 85 例 ACI 患者作为观察组, 另选该院同期健康体检者 80 例作为对照组。比较两组血清 CTRP3、CTRP9 水平并分析其诊断价值, Logistic 回归模型拟合联合诊断, 通过受试者工作特征曲线, 分析两者联合诊断潜力。**结果** 观察组血清 CTRP3、CTRP9 水平低于对照组 ($P < 0.05$)。以 CTRP3 ≤ 295.22 ng/ml 为截断值, 其对 ACI 诊断的敏感性为 76.47% (95% CI: 0.658, 0.847), 特异性为 78.75% (95% CI: 0.679, 0.868), AUC 为 0.803 (95% CI: 0.751, 0.854)。以 CTRP9 ≤ 282.15 ng/ml 为截断值, 其对 ACI 诊断的敏感性为 74.12% (95% CI: 0.633, 0.827), 特异性为 88.75% (95% CI: 0.792, 0.944), AUC 为 0.763 (95% CI: 0.710, 0.816)。联合诊断模型诊断 ACI 的敏感性为 81.18% (95% CI: 0.709, 0.885), 特异性为 76.25% (95% CI: 0.652, 0.847), AUC 为 0.870 (95% CI: 0.832, 0.908); 同时联合诊断模型 AUC 高于 CTRP3 和 CTRP9。**结论** 血清 CTRP3、CTRP9 水平与 ACI 发病密切相关, 可用于 ACI 的辅助诊断, 且联合检测能提高其诊断的敏感性, 为 ACI 的早期诊断提供可靠证据。

关键词: 梗塞, 大脑中动脉; 诊断; ROC 曲线

中图分类号: R543.5

文献标识码: A

Clinical value of serum CTRP3 and CTRP9 in diagnosis of acute ischemic stroke

Xi-bin Gao, Ya-jun Gao, Qiang Liu

(Department of Neurology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an, Shaanxi 716000, China)

Abstract: Objective To study the clinical value of serum CTRP3 and CTRP9 in acute ischemic stroke (AIS). **Methods** We selected 85 patients with AIS (diagnosed within 24 h) as subjects of observation group, and meanwhile, 80 healthy subjects as control group. Serum CTRP3 and CTRP9 were measured and compared between these 2 groups. Logistic regression model was implemented to fit the joint diagnosis. And the diagnostic value of each index was analyzed by the working characteristic curve of the subjects. **Results** The serum CTRP3 and CTRP9 in control group were higher than those in observation group ($P < 0.05$). At the cut-off value as 295.22 ng/ml, the sensitivity, specificity and 95%AUC of CTRP3 were 76.47% (95% CI: 0.658, 0.847), 78.75% (95% CI: 0.679, 0.868), 0.803 (95% CI: 0.751, 0.854), respectively. While the cut-off value of CTRP9 is 282.15ng/ml, the sensitivity, specificity and 95%AUC were 74.12% (95% CI: 0.633, 0.827), 88.75% (95% CI: 0.792, 0.944), 0.763 (0.710, 0.816), respectively. The sensitivity, specificity and 95%AUC of joint diagnostic model were 81.18% (95% CI: 0.709, 0.885),

收稿日期: 2019-10-27

[通信作者] 刘强, E-mail: 14076525@qq.com; Tel: 15809112990

76.25% (95% CI: 0.652, 0.847), 0.870 (0.832, 0.908), respectively, which were evidently higher than them of CTRP3 and CTRP9. Meanwhile, the AUC of joint diagnosis (0.870) were also higher than them of CTRP3 (0.803) and CTRP9 (0.763). **Conclusion** Serum CTRP3 and CTRP9 are evidently related to AIS and their joint diagnosis could provide helpful support for the timely diagnosis of AIS.

Keyword: infarction, middle cerebral artery; diagnosis; roc curve

急性脑梗死 (acute cerebral infarct, ACI) 可导致不同程度的神经功能障碍, 严重影响患者的生存质量^[1]。ACI 诊断、病情评估主要依靠 CT、MRI 及相关量表, 如美国国立卫生研究院卒中量表 (national institute of health stroke scale, NIHSS), 但均存在局限性。CT 对 ACI 早期诊断的敏感性欠佳^[2]; MRI 耗时长、费用高^[3]; NIHSS 对前后循环病变症状评估不一致^[4]。故寻找一种能快速诊断并评估 ACI 病情程度的血清学指标有重要意义。C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 CTRP3 与 CTRP9 是新发现的细胞因子, 研究表明, 其与代谢异常、心血管疾病关系密切^[5-8]。本研究旨在探讨血清 CTRP3 与 CTRP9 在 ACI 患者中的表达水平及与病情的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月—2018 年 6 月在延安大学附属医院就诊的 85 例 ACI 患者作为观察组, 所有患者经 CT 或 MRI 检查证实有明确的责任缺血灶, 并由经验丰富的神经内科医生进行病史采集和体格检查并最终确诊。选取本院同期健康体检者 80 例作为对照组。观察组男性 43 例, 女性 42 例; 年龄 (69.54 ± 11.38) 岁。对照组男性 40 例, 女 40 例; 年龄 (70.12 ± 10.46) 岁。纳入标准: ①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[1] 诊断标准; ②年龄 18 ~ 75 岁; ③首次发病, 且发病 24 h 内入院; ④未进行溶栓、取栓治疗; ④

患者及其家属知情同意。排除标准: ①有传染性疾病史或现症感染; ②患有恶性肿瘤; ③患有先天性脑血管畸形; ④有颅脑外伤者; ⑤复发病例。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者及其家属知情同意。

1.2 方法

观察组于入院后 (发病 24 h 内), 对照组于体检当日空腹抽取肘静脉血 5 ml 保存于 -80℃ 冰箱。全血离心后取上层血清, 使用上海酶联生物科技有限公司 (生产批号: 20170608) 的酶联免疫吸附试剂盒和北京普朗新技术有限公司的 DNM-9606 酶标分析仪, 通过酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 测定血清 CTRP3、CTRP9 水平, 所有操作均严格遵照说明书执行。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 *t* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 运用 Logistic 回归拟合 CTRP3、CTRP9 联合诊断模型并绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估诊断价值, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组年龄、性别、身高、体重指数及心血管病史等一般资料比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

| 组别 | <i>n</i> | 年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$) | 男 / 女 / 例 | 身高 / (cm, $\bar{x} \pm s$) | 体重指数 / (kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$) | 心血管病史 / % |
|-----------------------|----------|----------------------------|-----------|-----------------------------|--|-----------|
| 观察组 | 85 | 69.54 ± 11.38 | 43/42 | 163.24 ± 7.98 | 27.38 ± 2.14 | 25.88 |
| 对照组 | 80 | 70.12 ± 10.46 | 40/40 | 162.70 ± 8.82 | 26.76 ± 3.01 | 25.00 |
| <i>t</i> / χ^2 值 | | 0.340 | 0.010 | 0.410 | 1.520 | 0.020 |
| <i>P</i> 值 | | 0.735 | 0.940 | 0.680 | 0.132 | 0.897 |

2.2 两组血清 CTRP3、CTRP9 水平比较

两组血清 CTRP3、CTRP9 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组均高于观察组。见表 2。

表 2 两组血清 CTRP3、CTRP9 水平比较
(ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | CTRP3 | CTRP9 |
|-----|----|----------------|----------------|
| 对照组 | 80 | 393.52 ± 80.67 | 324.65 ± 63.78 |
| 观察组 | 85 | 240.33 ± 53.28 | 244.13 ± 43.12 |
| t 值 | | 14.301 | 9.442 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 |

2.3 CTRP3、CTRP9 及 CTRP3+CTRP9 的诊断价值

以临床确诊为标准, 通过 ROC 曲线分析血清

CTRP3、CTRP9 的诊断价值, 以 CTRP3 ≤ 295.22 ng/ml 为截断值, 其对 ACI 诊断的敏感性为 76.47%, 特异性为 78.75%。以 CTRP9 ≤ 282.15 ng/ml 为截断值, 其对 ACI 诊断的敏感性为 74.12%, 特异性 88.75%。同时以 ACI 的发生情况 (赋值: 发生 =1, 未发生 =0) 为因变量, 以血清 CTRP3、CTRP9 水平为自变量, 进行 Logistic 回归拟合, 得到回归方程为 $\text{Logit}(P) = 3.537 - 0.542 \text{CTRP3} - 0.673 \text{CTRP9}$, 模型中概率值变量 $\text{pre-1} = 1/[1 + \exp(-\text{Logit}(P))]$, 根据 Logistics 回归模型中的概率值 pre-1 拟合联合 ROC 曲线结果显示, CTRP3 和 CTRP9 联合诊断的敏感性、特异性、约登指数及 95% CI 高于 CTRP3、CTRP9 单独检测 ($P < 0.05$)。见表 3 和图 1。

表 3 CTRP3、CTRP9 及 CTRP3+CTRP9 的诊断价值

| 诊断方法 | 敏感性 | 95% CI | | 特异性 | 95% CI | | 约登指数 | 准确性 | AUC | 95% CI | |
|-------------|--------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | | 下限 | 上限 | | 下限 | 上限 | | | | 下限 | 上限 |
| CTRP3 | 0.7647 | 0.658 | 0.847 | 0.7875 | 0.679 | 0.868 | 0.540 | 0.7758 | 0.803 | 0.751 | 0.854 |
| CTRP9 | 0.7412 | 0.633 | 0.827 | 0.8875 | 0.792 | 0.944 | 0.553 | 0.8121 | 0.763 | 0.710 | 0.816 |
| CTRP3+CTRP9 | 0.8118 | 0.709 | 0.885 | 0.7625 | 0.652 | 0.847 | 0.574 | 0.8545 | 0.870 | 0.832 | 0.908 |

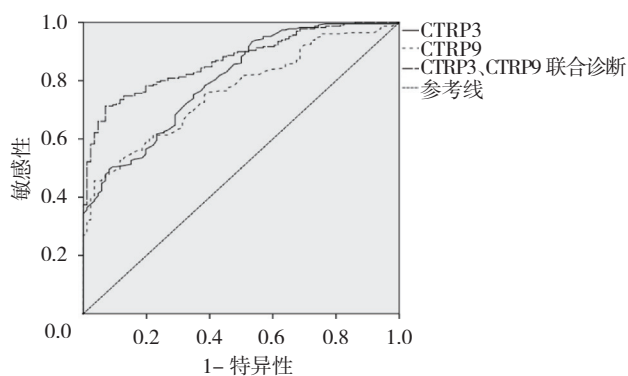


图 1 CTRP3、CTRP9 诊断 ACI 的 ROC 曲线

3 讨论

ACI 具有高发病率、高致残率及高病死率等特点, 近年来其发病率呈上升趋势。因发病突然, 未能及时进行溶栓或取栓手术, 对患者造成的远期神经功能损害难以逆转, 已成为危害我国中老年人群健康的主要脑缺血性疾病^[9]。目前, ACI 的诊断主要依靠影像学检查及医生判断, 依赖临床医生的主观经验, 缺乏客观指标, 且溶栓、取栓等治疗手段对时间窗要求高,

亟需医生借助客观证据对脑梗病情做出快速判断。既往研究显示, D-二聚体、神经元特异性烯醇化酶等指标虽与 ACI 发病具有相关性, 但用于诊断时, 其敏感性或特异性不够理想, 无法独立辅助临床医生做出诊断并评估脑梗病情, 在 ACI 的诊疗中, 尚缺乏能广泛应用于临床诊断的血清学指标^[10-11]。

CTRP3、CTRP9 是近年来发现的 CTRP 家族重要成员, 其在结构上与重要的脂肪代谢调节因子脂联素 (Adiponectin, APN) 高度同源, 其 C1q 球形结构域与 APN 对应区域高度相似, 而 APN 作为最早被发现、且相关研究已较为透彻的脂肪细胞因子核心成员, 被认为在控制炎症、调节血糖和改善血管内皮功能等方面都具有重要作用^[12-13]。多项研究表明, CTRP3、CTRP9 参与多种代谢相关疾病的发病, 如在糖尿病、脂肪肝、冠状动脉硬化性心脏病中都被报道存在异常表达^[5-8]。据报道, 包含 CTRP3、CTRP9 在内的脂肪细胞因子功能失调已被认为是代谢相关疾病的重要病理生理机制。越来越多的学者针对多种脂肪细胞因子能否作为肥胖及相关代谢疾病的新型治疗靶标开展

众多研究^[7-8]。而糖脂代谢异常是心脑血管疾病最重要的独立危险因素之一, 故 CTRP3、CTRP9 与 ACI 的关系值得探讨。

本研究发现, 观察组血清 CTRP3、CTRP9 水平低于对照组, 提示在 ACI 患者中, CTRP3、CTRP9 存在低表达, 这与林翔东等^[14]研究一致。可能的原因是 CTRP3、CTRP9 与脂联素在结构、功能上十分类似, 具有抗炎、调节血脂及改善胰岛素抵抗等作用, 故可对脑血管功能提供保护。赵旭东等^[15-16]研究显示, CTRP3 可通过调控 AMPK 信号通路的中间环节, 上调 3T3-L1 细胞 APN 的表达水平, 并进一步使 2 型糖尿病中胰岛素抵抗得到改善。也有研究认为, CTRP3 可降低血浆脂肪酸水平, 延缓糖脂代谢紊乱导致的管壁脂质沉积, 从始动因素上抑制后续的内皮细胞迁移、管壁重构、血流动力学改变及血栓形成等病理过程^[17]。同时王丽萍等^[17]和 LI 等^[18]多项研究表明, CTRP9 可通过调节 TGF- β 1/ERK1/2 信号通路, 抑制肺动脉平滑肌细胞的增殖, 参与缺氧状态下的血管重塑, 延缓管壁成分与结构的异常改变, 发挥着重要的血管保护作用。

CTRP3、CTRP9 都可能参与 ACI 发生的病理生理机制, 其中心环节均为对心脑血管功能的调节与保护, 改善甚至逆转血管内成分异常导致的一系列严重后果。但其影响的信号通路与作用位点具有较大异质性, 在代谢调节中的侧重点不同, 可能具有协同作用, 故将其用于联合检测, 能更有效地覆盖代谢异常与血管壁病变的上游通路, 从而提高对心脑血管疾病的诊断效能。

综上所述, 本研究证实血清 CTRP3、CTRP9 水平在 ACI 中存在异常表达, 且联合检测可提高其对 ACI 的诊断效能, 为 ACI 的临床诊断提供可靠证据, 使治疗手段的丰富和完善成为可能。

参 考 文 献:

- [1] 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.
- [2] 潘南南, 胡艺凡, 邢秋芳. MRI 与 CT 早期诊断急性脑梗死的临床效果对比 [J]. 国际医药卫生导报, 2018, 24(12): 1864-1866.
- [3] 黄社磊, 马捷. CT 和 MRI 对急性脑梗死的早期诊断临床价值 [J]. 中国当代医药, 2017, 24(7): 147-149.
- [4] 路雅宁, 吴跃华, 林黎明. NIHSS 评分对急性脑梗死的评估效力研究 [J]. 国际老年医学杂志, 2017, 38(3): 131-133.
- [5] LI Y, WRIGHT G L, PETERSON J M. C1q/TNF-Related protein 3 (ctrp3) function and regulation[J]. Compr Physiol, 2017, 187(3): 863-878.
- [6] JIA Y, LUO X, JI Y, et al. Circulating CTRP9 levels are increased in patients with newly diagnosed type 2 diabetes and correlated with insulin resistance[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 9(131): 116-123.
- [7] 薛丹, 刘剑. CTRP3 在糖脂代谢及心血管保护作用中的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2018, 39(3): 435-437.
- [8] 赵莲花, 赵伟. 免疫补体蛋白 C1q 肿瘤坏死因子相关蛋白 9 的研究进展 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2018, 20(6): 666-668.
- [9] 唐运立, 韦武, 李青, 等. 急性脑梗死药物治疗现状 [J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(13): 179-181.
- [10] 史帝. 血清超敏 C-反应蛋白、同型半胱氨酸和 D-二聚体水平变化用于急性脑梗死诊断及预后评估的临床意义 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018(32): 179.
- [11] 章雯秀. 神经烯醇化酶检测用于急性脑梗死的应用效果 [J]. 中国实用医药, 2016, 11(1): 25-26.
- [12] YAN Z, ZHAO J, GAN L, et al. CTRP3 is a novel biomarker for diabetic retinopathy and inhibits HGHL-induced VCAM-1 expression in an AMPK-dependent manner[J]. PLoS One. 2017, DOI: 10.1371/journal.pone.0178253.
- [13] JUNG T W, HONG H C, HWANG H J, et al. C1q/TNF-Related Protein 9 (CTRP9) attenuates hepatic steatosis via the autophagy-mediated inhibition of endoplasmic reticulum stress[J]. Mol Cell Endocrinol, 2015, 5(417): 131-140.
- [14] 林翔东, 邵爱民. ACI 患者血清 CTRP9 APN 水平与颈动脉粥样硬化的相关性分析 [J]. 浙江临床医学, 2015, 17(1): 93-95.
- [15] 赵旭东, 顾永欣, 王伟, 等. CTRP3 和 svacm-1 在糖尿病视网膜病变患者血清中的表达水平和临床意义 [J]. 武警后勤学院学报 (医学版), 2018, 27(2): 102-106.
- [16] ZHANG C L, FENG H, LI L, et al. Globular CTRP3 promotes mitochondrial biogenesis in cardiomyocytes through AMPK/PGC-1 α pathway[J]. Biochim Biophys Acta Gen Subj, 2017, 1861(1): 3085-3094.
- [17] 王丽萍, 宋斌, 戴燕, 等. C1q/TNF 相关蛋白 3、脂联素与 2 型糖尿病胰岛素抵抗的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(11): 2597-2599.
- [18] LI Y X, RUN L, SHI T, et al. CTRP9 regulates hypoxia-mediated human pulmonary artery smooth muscle cell proliferation, apoptosis and migration via TGF- β 1/ERK1/2 signaling pathway[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(4): 1319-1325.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 高喜斌, 高亚军, 刘强. 血清 CTRP3、CTRP9 在急性脑梗死患者中的表达及诊断价值研究 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(8): 90-93.