

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.08.021
文章编号: 1005-8982(2020)08-0110-04

缺血性脑卒中患者血清 Pannexin1 水平及其临床意义

刘美霞¹, 周龙²

(恩施州土家族苗族自治州中心医院 1. 神经内科, 2. 神经外科, 湖北 恩施 445000)

摘要: **目的** 探讨缺血性脑卒中 (IS) 患者血清 Pannexin1 水平及临床意义。**方法** 选取 2017 年 1 月—2018 年 12 月在恩施州土家族苗族自治州中心医院住院治疗的 IS 患者 124 例作为 IS 组, 选取同期该院健康体检者 124 例作为对照组。IS 患者根据脑梗死体积分为小梗死组、中梗死组和大梗死组; 根据发病 90 d 后 Rankin 量表评分分为预后良好组和预后不良组。采用酶联免疫吸附试验测定血清 Pannexin1 水平。**结果** IS 组不同时间点血清 Pannexin1 均高于对照组 ($P < 0.05$)。不同脑梗死体积 IS 患者血清 Pannexin1 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 大梗死组高于小梗死组和中梗死组 ($P < 0.05$), 中梗死组高于小梗死组 ($P < 0.05$)。IS 患者血清 Pannexin1 水平与脑梗死体积、NIHSS 评分呈正相关 ($r = 0.512$ 和 0.547 , $P < 0.05$)。预后良好组血清 Pannexin1 低于预后不良组 ($P < 0.05$)。血清 Pannexin1 预测 IS 预后不良的 ROC 曲线下面积为 0.869 (95% CI: 0.866, 0.872), 敏感性为 88.37% (95% CI: 0.843, 0.923), 特异性为 80.25% (95% CI: 0.763, 0.843)。**结论** IS 患者血清 Pannexin1 升高, 血清 Pannexin1 水平与 IS 患者病情严重程度、神经损伤程度及预后关系密切。

关键词: 缺血性脑卒中 / 卒中; Pannexin1 / 蛋白; 预后

中图分类号: R743.3

文献标识码: A

Serum Pannexin1 level in patients with ischemic stroke and its clinical significance

Mei-xia Liu¹, Long Zhou²

(1. Department of Neurology, Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi, Hubei, 445000, China; 2. Department of Neurosurgery, Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi, Hubei, 445000, China)

Abstract: Objective To investigate the serum Pannexin1 level and its clinical significance in patients with ischemic stroke (IS). **Methods** A total of 124 cases of IS patients were selected as the IS group and 124 cases of healthy physical examination were selected as the control group in our hospital from January 2017 to December 2018. IS patients were divided into small infarction group, middle infarction group and large infarction group accorded to cerebral infarction volume; and they were divided into good prognosis group and poor prognosis group accorded to Rankin scale scores after 90 days of onset. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the level of serum Pannexin1. **Results** The levels of serum Pannexin1 at different time points in the IS group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Comparison of serum Pannexin1 levels in patients with IS with different cerebral infarction volumes, analysis of variance showed statistically significant differences ($P < 0.05$); the level of serum Pannexin1 in the large infarction group was higher than those in the small infarction group and the middle infarction group ($P < 0.05$); the level of serum Pannexin1 in the middle infarction group was higher than that

收稿日期: 2019-11-17

[通信作者] 周龙, E-mail: zhoulong20075@163.com

in the small infarction group ($P < 0.05$). The serum level of Pannexin1 in IS patients was positively correlated with cerebral infarction volume ($r = 0.512$) and NIHSS score ($r = 0.547$) ($P < 0.05$). The serum Pannexin1 level in the good prognosis group was lower than that in the poor prognosis group ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of serum Pannexin1 level predicting poor prognosis of IS was 0.869 (95% CI: 0.866, 0.872), sensitivity was 88.37% (95% CI: 0.843, 0.923), and specificity was 80.25% (95% CI: 0.763, 0.843). **Conclusion** Serum Pannexin1 level is elevated in patients with IS. Serum Pannexin1 level is closely related to the severity of disease, the degree of nerve damage and the prognosis of IS patients.

Keywords: ischemic stroke/stroke; pannexin 1/protein; prognosis

缺血性脑卒中 (ischemic stroke, IS) 为一种突发性缺血性神经损伤性疾病, 可引起局灶性脑缺血, 并伴有永久性脑梗死^[1]。急性 IS 常在发病早期出现神经功能障碍, 故研究与 IS 早期神经功能相关指标具有重要价值^[2]。Pannexin1 为一种缝隙连接蛋白, 生理状态下, Pannexin1 可通过释放谷氨酸、三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 等神经递质调节神经突触可塑性, 在病理状态下, Pannexin1 通道被激活, 可参与阿尔茨海默病、癫痫等疾病的进展^[3-4]。近年来, Pannexin1 在 IS 中的作用也受到广泛关注。FREITAS-ANDRADE 等^[5]研究发现, 敲除和阻断 Pannexin1 通道可减轻 IS 小鼠的神经损伤。但目前关于 Pannexin1 在 IS 中作用的研究主要集中在动物实验, 对于血清 Pannexin1 在 IS 中的临床价值尚不十分清楚。本文对恩施州土家族苗族自治州中心医院 IS 患者血清 Pannexin1 水平, 以及与病情严重程度、神经损伤的关系进行研究, 探讨其临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月—2018 年 12 月在恩施州土家族苗族自治州中心医院住院治疗的 IS 患者 124 例作为 IS 组, 选取同期本院健康体检者 124 例作为对照组。IS 患者脑梗死体积 (6.91 ± 3.02) cm^3 , 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institute of Health stroke scale, NIHSS) 评分 (9.45 ± 3.52) 分。根据脑梗死体积分为小梗死组 (脑梗死体积 $< 5 \text{ cm}^3$) 41 例, 中梗死组 (脑梗死体积 $5 \sim 10 \text{ cm}^3$) 61 例, 大梗死组 (脑梗死体积 $> 10 \text{ cm}^3$) 22 例。根据发病 90 d 后 Rankin 量表评分分为预后良好组 (0 ~ 2 分) 81 例, 预后不良组 (3 ~ 6 分) 43 例。本研究通过医院伦理委员会审批。

纳入标准: 年龄 > 18 周岁; IS 患者符合《中国急性脑卒中临床研究规范共识 2018》^[6] 中 IS 的诊断标准, 首次发病, 发病 24 h 内入院, 住院时间 > 1 周;

对照组均身体健康; 均签署知情同意书。排除标准: 严重认知功能障碍; 曾有严重脑外伤史、IS 史, 肝硬化等其他系统疾病; 出血性疾病病史; 1 个月内服用抗凝药物; 入院 1 周内死亡。

1.2 研究方法

采用磁共振或 CT 评估患者脑梗死体积; 采用 NIHSS 评分评估患者神经功能损伤程度。

血清 Pannexin1 水平测定: IS 组患者采集入院 24、48、72 和 96 h 外周静脉血; 对照组采集体检当天外周静脉血, 分离血清, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 测定血清 Pannexin1 水平 (试剂盒购自美国 Sigma 公司)。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或方差分析, 进一步两两比较用 LSD- t 检验; 相关分析用 Pearson 法, 绘制 ROC 曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

两组性别、年龄、吸烟史、饮酒史、收缩压、舒张压比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 IS 组不同时间点及对照组血清 Pannexin1 水平

对照组, 以及 IS 组入院 24、48、72 和 96 h 血清 Pannexin1 水平分别为 (2.18 ± 0.52)、(4.26 ± 0.57)、(5.13 ± 0.61)、(5.58 ± 0.82) 和 (4.64 ± 0.70) mg/ml 。IS 组入院 24、48、72 和 96 h 血清 Pannexin1 水平与对照组比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 20.020$ 、 40.982 、 38.992 和 31.414 , 均 $P = 0.000$), IS 组不同时间点血清 Pannexin1 水平均高于对照组。IS 组血清 Pannexin1 水平从发病 24 h 至 72 h 不断升高, 72 h 时达高峰, 随后开始回落。取 72 h 时血清 Pannexin1 水平进行后续研究。

表 1 两组一般资料比较 (n=24)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	吸烟史/例	饮酒史/例	收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)
对照组	78/46	57.32 \pm 10.64	23	22	88.61 \pm 7.54	127.51 \pm 7.32
IS 组	75/49	58.01 \pm 11.25	21	26	90.03 \pm 7.82	129.12 \pm 8.03
χ^2/t 值	0.154	0.496	0.111	0.413	1.456	1.650
P 值	0.695	0.620	0.740	0.520	0.147	0.100

2.3 不同脑梗死体积 IS 患者血清 Pannexin1 水平比较

小梗死组、中梗死组、大梗死组血清 Pannexin1 水平分别为 (5.03 \pm 0.75)、(5.71 \pm 0.78) 和 (6.19 \pm 0.84) mg/ml, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F=17.709$, $P=0.000$), 大梗死组高于小梗死组和中梗死组 ($P<0.05$), 中梗死组高于小梗死组 ($P<0.05$)。

2.4 IS 患者血清 Pannexin1 水平与脑梗死体积、NIHSS 评分的相关性

IS 患者血清 Pannexin1 水平与脑梗死体积、NIHSS 评分呈正相关 ($r=0.512$ 和 0.547 , 均 $P=0.000$)。

2.5 IS 预后良好组和预后不良组血清 Pannexin1 水平比较

IS 预后良好组和预后不良组血清 Pannexin1 水平分别为 (5.12 \pm 0.79) 和 (6.25 \pm 0.86) mg/ml, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t=7.350$, $P=0.000$), 预后良好组低于预后不良组。

2.6 血清 Pannexin1 水平预测 IS 预后不良的效能

ROC 曲线分析显示, 血清 Pannexin1 水平最佳分界值为 5.67 mg/ml, ROC 曲线下面积为 0.869 (95% CI: 0.866, 0.872), 敏感性为 88.37% (38/43) (95% CI: 0.843, 0.923), 特异性为 80.25% (65/81) (95% CI: 0.763, 0.843)。见图 1。

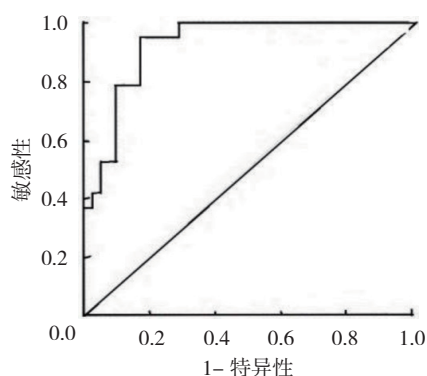


图 1 血清 Pannexin1 水平预测 IS 预后不良的 ROC 曲线

3 讨论

IS 为一类由多种原因引起的脑血流供应障碍、局部脑组织能量和氧供应下降, 引起相应神经功能损伤的临床综合征。IS 后缺血脑组织如果再次恢复供血, 根据供血时间不同可能还会出现缺血再灌注损伤, 加重脑组织能量代谢障碍, 继发兴奋性氨基酸毒性、细胞内钙超载、细胞凋亡、炎症反应等复杂的病理生理过程^[7]。海马神经细胞氧糖剥夺可以引起 Pannexin1 蛋白通道开放, 造成严重离子失调, 导致神经元死亡^[8]。Pannexin1 基因敲除小鼠进行脑缺血处理后, 其脑梗死体积和功能预后较野生型小鼠好^[9]。

本研究中 IS 患者血清 Pannexin1 升高, 从发病 24 h 至 72 h 血清 Pannexin1 逐渐升高, 随后出现下降趋势。血清 Pannexin1 水平与 IS 患者脑梗死体积、NIHSS 评分呈正相关, 血清 Pannexin1 水平与患者预后不良关系密切, 其诊断 IS 患者预后不良的 ROC 曲线下面积为 0.869。Pannexin1 主要位于细胞膜上, 是由 6 个 Pannexin1 蛋白组成的膜通道结构, 可以通过代谢物、离子、信号分子等, 参与组织或细胞的病理生理过程^[10-12]。关于 Pannexin1 在 IS 中作用的研究主要集中在动物实验中, 徐林根等^[13]研究发现, 急性脑缺血大鼠缺血脑组织中 Pannexin1 蛋白水平升高, Pannexin1 蛋白水平与脑缺血神经功能损伤关系密切, 药物下调 Pannexin1 蛋白水平可减轻急性脑缺血大鼠的神经损伤程度。研究发现, Pannexin1 在 IS 中发挥重要作用, ATP 敏感性受体 P2X7 型嘌呤受体活性在 Pannexin1 蛋白通路的开放中发挥调控作用, 在细胞受到缺血损伤时, ATP 敏感性受体—P2X7 型嘌呤受体活性抑制, 导致 Pannexin1 通道开放, 细胞内 ATP 释放、钙内流, 从而导致细胞死亡^[14]。Pannexin1 对 IS 后不同区域原代神经细胞的存活也有影响, 非梗死区表达 Pannexin1 的原代神经细胞存活率高, 而梗死周围区非表达 Pannexin1 的原代神经细胞存活率低^[15]。Pannexin1 还参与中枢神经系统的炎症递质释

放,介导神经元低氧去极化,参与细胞水肿,参与神经细胞凋亡^[16]。结合既往研究结果,分析IS患者血清Pannexin1水平升高的机制可能为IS脑缺血组织中Pannexin1蛋白水平升高,释放入血,导致血液中Pannexin1水平升高。血清Pannexin1水平与IS患者脑梗死体积、神经损伤程度关系密切,分析其原因可能为Pannexin1通过介导钙离子超载和ATP释放,介导炎性递质释放,参与细胞水肿及细胞凋亡等,参与IS的神经损伤过程。血清Pannexin1水平在早期预测病情严重程度和神经损伤中具有重要价值,可作为评价患者预后的潜在指标。

综上所述,IS患者血清Pannexin1水平升高,检测血清Pannexin1水平在评价IS病情严重程度、神经损伤程度及预后中具有一定参考价值。

参 考 文 献:

- [1] FURIE K L, JAYARAMAN M V. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 509-510.
- [2] MAKRIS K, HALIASSOS A, CHONDROGIANNI M, et al. Blood biomarkers in ischemic stroke: potential role and challenges in clinical practice and research[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55(5): 294-328.
- [3] CRESPO Y S, DA SILVA T C, PEREIRA I V A, et al. Genetic ablation of pannexin1 counteracts liver fibrosis in a chemical, but not in a surgical mouse model[J]. *Arch Toxicol*, 2018, 92(8): 2607-2627.
- [4] DAHL G. The Pannexin1 membrane channel: distinct conformations and functions[J]. *FEBS Lett*, 2018, 592(19): 3201-3209.
- [5] FREITAS-ANDRADE M, BECHBERGER J F, MACVICAR B A, et al. Pannexin1 knockout and blockade reduces ischemic stroke injury in female, but not in male mice[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(23): 36973-36983.
- [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. 中国急性脑卒中临床研究规范共识 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(4): 247-255.
- [7] THOMPSON R J, ZHOU N, MACVICAR B A. Ischemia opens neuronal gap junction hemichannels[J]. *Science*, 2006, 312(5775): 924-927.
- [8] CISNEROS-MEJOEADO A, GOTTLIEB M, CAVALIERE F, et al. Blockade of P2X7 receptors or pannexin-1 channels similarly attenuates postischemic damage[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(5): 843-850.
- [9] MESCHIA J F, BROTT T. Ischaemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(1): 35-40.
- [10] LYMAN K A, CHETKOVICH D M. Pannexin1 as a possible panacea for intractable epilepsy[J]. *Epilepsy Curr*, 2018, 18(6): 396-397.
- [11] WANG J, DAHL G. Pannexin1: a multifunction and multiconductance and/or permeability membrane channel[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2018, 315(3): C290-C299.
- [12] CRESPO Y S, WILLEBRORDS J, JOHNSTONE S R, et al. Pannexin1 as mediator of inflammation and cell death[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017, 1864(1): 51-61.
- [13] 徐林根,王亚玲,徐阳,等. 麝香酮对急性脑缺血大鼠缝隙联结蛋白Pannexin1表达的影响[J]. *中国中医药科技*, 2018, 25(2): 194-196.
- [14] de BOCK M, van HAVER V, VANDENBROUCKE R E, et al. Into rather unexplored terrain-transcellular transport across the blood-brain barrier[J]. *Glia*, 2016, 64(7): 1097-1123.
- [15] WICHI-STORDEUR L E, SANCHEZ-ARIAS J C, DHALIWAL J, et al. Pannexin 1 differentially affects neural precursor cell maintenance in the ventricular zone and peri-infarct cortex[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(4): 1203-1210.
- [16] 毛正春,张兵. Pannexin-1蛋白在缺血性脑卒中中的作用[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2017, 25(9): 583-585.

(唐勇 编辑)

本文引用格式:刘美霞,周龙. 缺血性脑卒中患者血清 Pannexin1 水平及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(8): 110-113.