

# 急性脑梗死和脑出血患者 H-FABP 的表达及其与 NSE、NIHSS 评分的相关性

胡燕军<sup>1</sup>, 张万花<sup>2</sup>, 周连英<sup>2</sup>

(北京市昌平区沙河医院内三科<sup>1</sup>、内一科<sup>2</sup>, 北京 102206)

**【摘要】** 目的 探讨急性脑梗死(AIS)和脑出血(ICH)患者心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)的表达及其与神经元特异性烯醇酶(NSE)及神经功能缺损(NIHSS)评分的相关性。**方法** 选择2013年2月至2016年12月在北京昌平区沙河医院治疗的 AIS 患者 66 例作为 AIS 组, ICH 患者 66 例作为 ICH 组。另选同期在医院进行健康体检的志愿者 66 例作为对照组。比较各组受检者的血清 H-FABP、NSE 及 NIHSS 评分, 以及不同病灶大小患者血清 H-FABP、NSE 及 NIHSS 评分, 分析患者各指标间的相关性。**结果** AIS 组及 ICH 组患者的血清 H-FABP 水平 [(0.443±0.187) μg/L、(0.428±0.212) μg/L] 及 NSE 水平 [(8.871±4.263) μg/mL、(8.858±3.796) μg/mL] 均明显高于对照组 [(0.301±0.170) μg/L、(6.642±2.335) μg/mL], 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 中病灶组和大病灶组患者血清 H-FABP 水平 [(0.453±0.119) μg/L、(0.482±0.123) μg/L]、NSE 水平 [(8.983±2.665) μg/mL、(10.413±3.032) μg/mL] 及 NIHSS 评分 [(12.48±2.02) 分、(13.89±2.13) 分] 均明显高于小病灶组 [(0.415±0.087) μg/L、(7.530±2.348) μg/mL、(11.59±1.24) 分], 且大病灶组患者血清 H-FABP、NSE 水平及 NIHSS 评分均明显高于中病灶组, 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ); 根据 Spearman 法分析相关性发现, H-FABP 的表达与 NSE、NIHSS 评分及病灶大小均呈正相关 ( $r=0.761、0.728、0.688$ , 均  $P<0.01$ )。**结论** 急性脑梗死和脑出血患者的 H-FABP、NSE 表达较高, 且 H-FABP 与 NSE、NIHSS 评分及病灶大小均呈正相关。

**【关键词】** 急性脑梗死; 脑出血; 心型脂肪酸结合蛋白; 神经功能缺损评分; 相关性

**【中图分类号】** R743.33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)02-0160-04

基金项目:北京市科技计划课题(编号:JJ2013-48)

通讯作者:胡燕军。E-mail:352498179@qq.com

\*\*\*\*\*

和β-catenin 的表达。因此我们推测白藜芦醇可通过降低 Wnt/β-catenin 信号通路的活性而下调 p53 凋亡抑制蛋白的表达。

综上所述,白藜芦醇可通过抑制 Wnt/β-catenin/p53 信号通路活化而诱导 U251 细胞增殖抑制和凋亡。但是白藜芦醇是直接作用于 Wnt 信号分子还是通过其他靶蛋白间接发挥作用目前仍不清楚,除 Wnt 信号蛋白外,是否还有其他信号通路涉及白藜芦醇诱导 U251 细胞增殖抑制和凋亡,尚需进一步研究。

### 参考文献

[1] Wang HX, Xu T, Jiang Y, et al. The Challenges and the promise of molecular targeted therapy in malignant gliomas [J]. *Neoplasia*, 2015, 17(3): 239-255.

[2] Panditharatna E, Yaeger K, Kilburn LB, et al. Clinicopathology of diffuse intrinsic pontine glioma and its redefined genomic and epigenomic landscape [J]. *Cancer Genet*, 2015, 208(7-8): 367-373.

[3] Wei SY, Chen Y, Xu XY. Progress on the pharmacological research of Resveratrol: a review [J]. *Chin J Nat Med*, 2014, 12(6): 407-414.

[4] Maji AK, Pandit S, Banerji P, et al. Pueraria tuberosa: a review on its phytochemical and therapeutic potential [J]. *Nat Prod Res*, 2014, 28

(23): 2111-2127.

[5] Wang J, Yang ZR, Guo XF, et al. Synergistic effects of Resveratrol combined with 5-fluorouracil on esophageal cancer [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(5): 2535-2141.

[6] Zhou YX, Zhang H, Peng C. Resveratrol: a review of pharmacological effects [J]. *Phytother Res*, 2014, 28(7): 961-975.

[7] Wang Y, Ma Y, Zheng Y, et al. *In vitro* and *in vivo* anticancer activity of a novel Resveratrol nanosuspension against colon cancer, with high efficacy and low toxicity [J]. *Int J Pharm*, 2013, 441(1-2): 728-735.

[8] Delbridge AR, Strasser A. The BCL-2 protein family, BH3-mimetics and cancer therapy [J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(7): 1071-1080.

[9] Correia C, Lee SH, Meng XW, et al. Emerging understanding of Bcl-2 biology: Implications for neoplastic progression and treatment [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1853(7): 1658-1671.

[10] Amelio I, Melino G. The p53 family and the hypoxia-inducible factors (HIFs): determinants of cancer progression [J]. *Trends Biochem Sci*, 2015, 40(8): 425-434

[11] Lin HY, Glinesky GV, Mousa SA. Thyroid hormone and anti-apoptosis in tumor cells [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(17): 14735-14743.

(收稿日期:2017-11-28)

**Expression of H-FABP and its correlation with NIHSS and NSE score in patients with acute ischemic stroke and cerebral hemorrhage.** HU Yan-jun<sup>1</sup>, ZHANG Wan-hua<sup>2</sup>, ZHOU Lian-ying<sup>2</sup>. Third Department of Internal Medicine<sup>1</sup>, First Department of Internal Medicine<sup>2</sup>, Shahe Hospital of Beijing Changping District, Beijing 102206, CHINA

**【Abstract】 Objective** To explore the expression of heart fatty acid-binding protein (H-FABP) and its correlation with Neuron Specific Enolase (NSE) and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score in patients with acute ischemic stroke (AIS) and cerebral hemorrhage (ICH). **Methods** A total of 66 patients with AIS who were treated in Shahe Hospital of Beijing Changping District from February 2013 to December 2016 were selected as the AIS group, and 66 cases of ICH patients were enrolled in the ICH group. During the same period, 66 cases of healthy volunteers in the hospital were chosen as the control group. The serum levels of H-FABP, NSE, and NIHSS score in each group were detected and compared, and serum H-FABP, NSE levels and NIHSS scores in patients with different lesions were compared. The correlation between the indicators of patients was analyzed. **Results** The serum H-FABP, NSE levels of the AIS group and ICH group were  $(0.443 \pm 0.187)$  and  $(0.428 \pm 0.212)$ ,  $(8.871 \pm 4.263)$  and  $(8.858 \pm 3.796)$ , respectively, which were significantly higher than  $(0.301 \pm 0.170)$  and  $(6.642 \pm 2.335)$  of the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum H-FABP, NSE, and NIHSS score in the medium lesion group and the large lesion group were  $(0.453 \pm 0.119)$  and  $(0.482 \pm 0.123)$ ,  $(8.983 \pm 2.665)$  and  $(10.413 \pm 3.032)$ ,  $(12.48 \pm 2.02)$  and  $(13.89 \pm 2.13)$ , respectively, which were significantly higher than corresponding  $(0.415 \pm 0.087)$ ,  $(7.530 \pm 2.348)$ ,  $(11.59 \pm 1.24)$  in the small lesion group ( $P < 0.05$ ); the serum levels of H-FABP, NSE and NIHSS score were significantly higher in the patients with large lesions than those with medium lesions, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The Spearman correlation analysis showed that H-FABP and NSE were positively correlated with NIHSS score and lesion size in patients ( $r = 0.761, 0.688, 0.728, 0.694$ ; all  $P < 0.01$ ). **Conclusion** The expression of H-FABP, NSE in patients with acute cerebral infarction and cerebral hemorrhage is higher, and H-FABP is positively correlated with NSE, NIHSS score and lesion size.

**【Key words】** Acute ischemic stroke (AIS); Cerebral hemorrhage (ICH); Heart fatty acid-binding protein (H-FABP); National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS); Correlation

急性脑梗死(acute ischemic stroke, AIS)以及脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)均为临床高发疾病类型,并且均属于急性脑血管病,具有高致残率以及高死亡率等特点,可严重威胁患者生命健康与安全。近年来,该类疾病的发病率不断呈上升趋势,已受到社会各界的高度关注<sup>[1]</sup>。临床研究显示,及早确诊以及采取有效干预措施,是AIS以及ICH临床治疗的关键,目前对于AIS以及ICH诊断通常依靠CT或者MRI等手段,但由于影像学检查存在一定时间局限性,无法快速准确显示出责任病灶的范围<sup>[2]</sup>。同时,目前常用的诸如S100蛋白B类型生物学指标,其特异性以及敏感性等均不理想,不利于作出准确诊断结果,从而使患者错过早期治疗最佳时期。因此,寻找出更加准确高效的生物学指标,是提高AIS以及ICH临床诊疗效果的关键。有报道指出,心型脂肪酸结合蛋白(heart fatty acid binding protein, H-FABP)作为急性心肌梗死的诊断辅助性指标,其所发挥临床意义十分重要<sup>[3-4]</sup>,其在脑部同样有较高分布,并参与较多脑部发展与活动,而神经元特异性烯醇酶(NSE)是存于神经细胞中的促酶,临床考虑两者的表达是否和AIS以及ICH等发病存在一定联系可能有利于辅助疾病诊治。鉴于此,本文研究AIS和ICH患者H-FABP的表达及其与NSE水平及NIHSS评分的相关性,为临床诊治提供数据支持,现报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年2月至2016年12月在北京昌平区沙河医院进行治疗的66例AIS患者作为AIS组,66例ICH患者作为ICH组。入选标准:(1)所有患者均由CT等影像学手段证实;(2)起病时有局灶性的神经功能缺损者;(3)病程 $< 12$  h;(4)年龄 $> 20$ 岁。排除标准:(1)有蛛网膜下腔出血者;(2)有急性心肌梗死者;(3)存在脏器功能衰竭者;(4)有恶性肿瘤者;(5)有颅内感染或其他心脑血管类疾病者。AIS组中男性37例,女性29例;年龄21~69岁,平均 $(42.68 \pm 1.23)$ 岁;病程1~11 h,平均 $(4.35 \pm 1.03)$  h;合并高血压24例,糖尿病26例,其他慢性疾病5例。ICH组中男性40例,女性26例;年龄22~68岁,平均 $(43.02 \pm 1.34)$ 岁;病程1~10 h,平均 $(4.27 \pm 1.12)$  h;合并高血压25例,糖尿病27例,其他慢性疾病7例。另选同期在医院进行健康体检的志愿者66例作为对照组,男性39例,女性27例;年龄23~65岁,平均 $(42.70 \pm 1.35)$ 岁。三组受检者的上述基线资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法 为受检者抽取晨间的空腹静脉血5 mL,3 000 r/min离心30 min,而后分离血清,置于 $-80$ ℃下保存待测。利用双抗体夹心(ELISA)法对血清H-FABP及NSE水平进行检测,有关试剂盒均购自深圳的晶美公司,操作时需严格根据说明书的步骤

进行。对各组受试者的 NIHSS 评分进行评价,评分范围为 0~42 分,分值越高,表示患者的神经缺损功能也越严重。

1.3 观察指标 比较各组受检者血清 H-FABP、NSE 水平及 NIHSS 评分,不同病灶大小患者血清 H-FABP、NSE 水平及 NIHSS 评分,分析患者各指标间的相关性。其中病灶大小根据 CT 的评价结果进行划分:小病灶(<3 cm 或出血量<10 mL),中病灶(3~5 cm 或出血量为 10~30 mL),大病灶(>5 cm 或出血量>30 mL)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例(%)表示,其数据比较采用 $\chi^2$ 检验。计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间的计量资料比较采用方差分析,计算  $F$  值,两两比较采用  $t$  检验。相关性分析用 Spearman 法进行评定,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组受检者的血清 H-FABP、NSE 水平及 NIHSS 评分比较 AIS 组患者的血清 H-FABP、NSE 水平及 NIHSS 评分与 ICH 组比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。AIS 组及 ICH 组患者的血清 H-FABP 及 NSE 水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 各组受检者的血清 H-FABP、NSE 水平及 NIHSS 评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	H-FABP ( $\mu\text{g/L}$ )	NSE ( $\mu\text{g/mL}$ )	NIHSS 评分
AIS 组	66	0.443 $\pm$ 0.187 <sup>a</sup>	8.871 $\pm$ 4.263 <sup>a</sup>	13.82 $\pm$ 2.16
ICH 组	66	0.428 $\pm$ 0.212 <sup>a</sup>	8.858 $\pm$ 3.796 <sup>a</sup>	13.90 $\pm$ 2.33
对照组	66	0.301 $\pm$ 0.170	6.642 $\pm$ 2.335	-
$F/t$ 值		3.982	3.829	0.205
$P$ 值		0.033	0.040	0.838

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

2.2 不同病灶大小患者血清 H-FABP、NSE 水平及 NIHSS 评分比较 中病灶组和大病灶组患者血清 H-FABP、NSE 水平及 NIHSS 评分均明显高于小病灶组,且大病灶组患者血清 H-FABP、NSE 水平及 NIHSS 评分均明显高于中病灶组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 不同病灶大小患者血清 H-FABP、NSE 水平及 NIHSS 评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	H-FABP ( $\mu\text{g/L}$ )	NSE ( $\mu\text{g/mL}$ )	NIHSS 评分
小病灶组	41	0.415 $\pm$ 0.087	7.530 $\pm$ 2.348	11.59 $\pm$ 1.24
中病灶组	67	0.453 $\pm$ 0.119 <sup>a</sup>	8.983 $\pm$ 2.665 <sup>a</sup>	12.48 $\pm$ 2.02 <sup>a</sup>
大病灶组	24	0.482 $\pm$ 0.123 <sup>ab</sup>	10.413 $\pm$ 3.032 <sup>ab</sup>	13.89 $\pm$ 2.13 <sup>ab</sup>
$F$ 值		4.896	6.218	9.147
$P$ 值		0.001	0.000	0.000

注:与小病灶组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与中病灶组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ 。

2.3 患者各指标间的相关性 根据 Spearman 法分析相关性发现,患者 H-FABP 与 NSE、NIHSS 评分及病灶大小均呈正相关,见表 3。

表 3 患者各指标间的相关性( $r, P$ )

项目	H-FABP
NIHSS 评分	(0.761, 0.000)
病灶大小	(0.728, 0.000)
NSE	(0.688, 0.000)

## 3 讨论

H-FABP 属于脂肪酸家族中十分重要的类型,通常分布在人体的心肌细胞中,当心肌发生缺血性损伤时,其会快速释放到血液中。因此,临床通常将其作为急性心肌梗死疾病的早期诊断指标。鉴于 H-FABP 对急性心肌梗死的临床诊断所作出的贡献,学者对该指标进行了深入研究,发现其不但分布于心肌细胞中,同时在人体脑部、肌肉以及肾脏和肝脏等重要组织器官中均有所分布,且其在脑部多存在于脑桥中。并且可参与包括神经突出生成、突触发展成熟以及脑部信号传导等系列活动的全过程<sup>[5]</sup>。因此,H-FABP 对脑组织变化同样存在较高敏感性,当脑组织受到损伤时,其水平同样发生较大变化。同时,临床研究还发现,当 AIS 发生时,患者 H-FABP 水平会受到严重影响,呈显著上升趋势,并且其水平高低可能与病情严重程度以及发病位置等直接相关<sup>[6-7]</sup>。因此,分析患者 H-FABP 的表达及与 NIHSS 评分之间关系显得十分必要。

缺血性脑血管类疾病主要是指一组病因各异,且具有不同病理生理学特点的基础疾病。当脑动脉发生闭塞,脑组织则无法获得充足血流灌注,进而导致脑循环障碍发生。其主要症状为缺血、缺氧,进而使得脑组织产生相关病理生理学改变,比较常见的疾病类型包括 AIS 等。脑梗死主要发病原因是脑部血液循环出现障碍,以及缺血、缺氧等现象,导致局部脑组织发生缺血性坏死甚至软化,而脑出血则是因为非外伤性质的脑实质内部血管破裂而导致的出血<sup>[8-9]</sup>。本研究发现,AIS 组及 ICH 组的血清 H-FABP 及 NSE 均分别明显高于对照组,且随着脑梗死或者脑出血患者病灶的增大,H-FABP、NSE 以及 NIHSS 评分也随之上升。这提示患有急性脑梗死或者脑出血的患者存在更高的 H-FABP 及 NSE 水平,且症状越严重的患者存在的神经功能缺损也越严重<sup>[10]</sup>。分析原因,考虑与 H-FABP 及 NSE 的表达机制有关。FABP 属于多基因类型胞内脂肪酸性质结合蛋白,包含多种亚型,H-FABP 即为其中一种重要类型。H-FABP 在主要分布于人体心肌以及脑组织内,其在脑组织内是通过神经元细胞进行表达,能够参与该类细胞中脂肪酸的代谢活动。正常情况人体血清 H-FABP 含量较低,当出现脑组织缺氧或者缺血等情况时,神经元细胞或者神经胶质细胞受损,促使脑组织释放出 H-FABP,其水平会上升<sup>[11-12]</sup>。同时,血脑屏障此时会出现通透性增大的现象,导致多种炎性介质和细胞因子均进入人体的

血液系统,通过血清检查可发现其水平明显上升。而NSE是一类促酶,其发挥的主要功能是能够参与到糖酵解途径中,属于烯醇化酶,也是重要的分子学标记物。其在神经细胞或神经内分泌相关细胞中均可存在,当发生脑梗死或者脑出血时,由于糖酵解作用的影响,NSE的水平也随之上升<sup>[13]</sup>。因此,监测NSE水平对于急性脑梗死以及脑出血所造成的神经功能损伤具有一定的指示性价值。本文进一步根据 Spearman 法分析相关性发现,患者 H-FABP 与 NSE、NIHSS 评分及病灶大小均呈正相关,这提示 H-FABP 水平能够较为准确地反映出患者的实际病情。有报道指出,AIS 以及 ICH 均会因缺血缺氧等造成患者脑部神经的破坏<sup>[14-15]</sup>。通常情况下,在急性缺血型脑血管疾病的发病之后 48 h 之内即会出现脑神经功能障碍,临床通常以 NIHSS 评分形式表达,而病灶大小则直接反映了患者的病情严重程度。因此,对 H-FABP 水平进行监测有助于充分地掌握患者的疾病情况。Haupt 等<sup>[16]</sup>和 Shen 等<sup>[17]</sup>报道称,NSE 的诊断敏感性较差。但本文却发现其与 H-FABP 水平具有较好的相关性,原因可能与取样时间存在差异有关。

综上所述,急性脑梗死以及脑出血患者的 H-FABP、NSE 表达水平较高,且 H-FABP 与 NSE、NIHSS 评分及病灶大小均呈正相关。

#### 参考文献

- [1] 何永利,黄廷富,潘小平,等.阿托伐他汀对急性脑梗死患者血清心肌型脂肪酸结合蛋白和氧化型低密度脂蛋白水平的影响[J].中国动脉硬化杂志,2015,23(8):834-836.
- [2] 戴世荣,王兴山,邱谷,等.急性脑梗死患者血清H-FABP的动态变化及临床意义[J].现代检验医学杂志,2010,25(3):143-145.
- [3] 王正海,张玉慧,孙群,等.NSE、HCY、H-FABP联合检测在急性脑梗死诊断中的意义[J].右江民族医学院学报,2013,35(4):507-509.
- [4] Goksuluk H, Gulec S, Ozcan OU, et al. Usefulness of neuron-specific enolase to detect silent neuronal ischemia after percutaneous coronary intervention [J]. Am J Cardiol, 2016, 117(12): 1917-1920.
- [5] 尚敏,王萍.心型脂肪酸结合蛋白与急性脑梗死[J].内蒙古医学杂志,2012,44(8):934-936.
- [6] 孙杨,孔岳南.心型脂肪酸结合蛋白在急性脑梗死早期诊断中的临床价值[J].山东医药,2010,50(5):63-64.
- [7] 李君君,赵丽,林晓东,等.心型脂肪酸结合蛋白、神经元特异性烯醇化酶与急性脑梗死病情转归及预后评估的相关性[J].临床荟萃,2016,31(4):392-395.
- [8] Li K, Jia J, Wang Z, et al. Elevated serum levels of NSE and S-100 $\beta$  correlate with increased risk of acute cerebral infarction in Asian populations [J]. Med Sci Monit, 2015, 30(21): 1879-1888.
- [9] 费娜.血清心型脂肪酸结合蛋白、S-100 B 蛋白和神经元特异性烯醇化酶在急性脑梗死早期诊断和评估中的价值[J].中国老年学杂志,2016,36(12):2918-2919.
- [10] Herisson F, Delaroche O, Auffray-Calvier E, et al. Ischemia-modified albumin and heart fatty acid-binding protein: could early ischemic cardiac biomarkers be used in acute stroke management [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2010, 19(4): 279-282.
- [11] 贺桂女,韩雄,马勇,等.急性脑梗死和脑出血患者心型脂肪酸结合蛋白表达差异及临床意义[J].中华实用诊断与治疗杂志,2016,30(8):777-779.
- [12] Park SY, Kim J, Kim OJ, et al. Predictive value of circulating interleukin-6 and heart-type fatty acid binding protein for three months clinical outcome in acute cerebral infarction: multiple blood markers profiling study [J]. Crit Care, 2013, 17(2): 45-46.
- [13] 杨光.急性脑梗死NSE变化与胰岛素抵抗的相关性研究[J].大连医科大学学报,2010,32(5):528-530.
- [14] 张倩倩,吕建萍,付玉芹,等.血清H-FABP和S-100B在急性脑梗死患者早期诊断及病情评估中的应用[J].现代生物医学进展,2016,16(11):2116-2119.
- [15] 王红燕,罗志刚,许加恒,等.盐酸艾司洛尔对伴有心肌酶异常的急性脑梗死患者血浆NT-proBNP、心型脂肪酸结合蛋白及心功能的影响[J].中国生化药物杂志,2015,(3):138-140.
- [16] Haupt WF, Chopan G, Sobesky J, et al. Prognostic value of somatosensory evoked potentials, neuron-specific enolase, and S100 for short-term outcome in ischemic stroke [J]. J Neurophysiol, 2016, 115(3): 1273-1278.
- [17] Shen Y, Gao HM. Serum somatostatin and neuron-specific enolase might be biochemical markers of vascular dementia in the early stage [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(10): 19471-19475.

(收稿日期:2017-02-06)