

大脑中动脉 M1 段闭塞患者血清血小板衍生生长因子、胰岛素样生长因子 1 水平与侧支循环形成及预后的关系

赵静 刘永刚 常文龙 刘洋 邢晓明 张超 王宁

【摘要】 目的 探讨大脑中动脉 M1 段闭塞(M1CAO)患者血清血小板衍生生长因子(PDGF)、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)水平与侧支循环形成及预后的关系。**方法** 选取 2017 年 2 月~2018 年 8 月我科收治的 M1CAO 患者 158 例作为疾病组,另取 169 例门诊健康体检者作为对照组。所有 M1CAO 患者均于发病 1 周后行磁共振血管成像(MRA)检查确诊,根据软脑膜侧支循环代偿形成情况,将其分为无代偿组、单纯大脑前动脉(ACA)代偿组、单纯大脑后动脉(PCA)代偿组及 ACA+PCA 代偿组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测所有受试者的血清 PDGF、IGF-1 水平;采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对住院当天及 15 d 时 M1CAO 患者的神经功能缺损情况进行评分;采用改良 Rankin 量表(mRS)对 M1CAO 患者出院后 90 d 的预后进行评估,将其分为预后良好组和预后不良组。比较各组受试者的临床资料。血清 PDGF、IGF-1 水平的相关性分析采用 *Pearson* 相关分析;M1CAO 患者预后的影响因素分析采用 *logistic* 回归分析。**结果** 与对照组比较,疾病组患者血清 PDGF、IGF-1 水平均明显降低($P < 0.05$)。与无代偿组比较,单纯 ACA 代偿组、单纯 PCA 代偿组、ACA+PCA 代偿组患者血清 PDGF、IGF-1 水平依次升高,NIHSS 评分依次降低($P < 0.05$)。与预后不良组比较,预后良好组患者血清 PDGF、IGF-1 水平均明显升高($P < 0.05$)。*Pearson* 相关分析结果显示,M1CAO 患者血清 PDGF 水平与 IGF-1 水平呈正相关($r = 0.414, P < 0.05$)。*Logistic* 回归分析结果显示,血清高 PDGF、IGF-1 水平及侧支循环形成是 M1CAO 患者预后良好的独立保护因素($P < 0.05$)。糖尿病是 M1CAO 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** M1CAO 患者血清 PDGF、IGF-1 水平明显降低,二者水平升高与侧支循环形成及良好预后有关,是 M1CAO 患者预后的独立影响因素。

【关键词】 大脑中动脉 M1 段闭塞; 血小板衍生生长因子; 胰岛素样生长因子 1; 侧支循环

Relationships between serum platelet-derived growth factor, insulin-like growth factor-1 levels and collateral circulation formation with the prognosis in patients with middle cerebral artery M1 segment occlusion Zhao Jing*, Liu Yonggang, Chang Wenlong, Liu Yang, Xing Xiaoming, Zhang Chao, Wang Ning. * Department of Neurology, the First Central Hospital of Baoding, Baoding 071000, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationships between levels of serum platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and collateral circulation formation with prognosis in patients with middle cerebral artery M1 segment occlusion (M1CAO). **Methods** The 158 patients with M1CAO admitted from February 2017 to August 2018 were selected as disease group, and 169 outpatient health examiners were selected as the control group. All patients with M1CAO were diagnosed by magnetic resonance angiography(MRA) one week after onset. According to the formation of collateral circulation compensation, the patients were divided into the non-compensated group, the isolated anterior cerebral artery(ACA) compensated group, the isolated posterior cerebral artery(PCA) compensated group and the ACA+PCA compensated group. The levels of serum PDGF and IGF-1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). The neurological deficits of M1CAO patients were scored by National institutes of health stroke scale(NIHSS) on the day of hospitalization and 15 days after hospitalization. The modified Rankin scale(mRS) was used to evaluate the prognosis of M1CAO patients 90 days after discharge, and the patients were divided into good prognosis group and poor prognosis group according to the mRS score. The clinical data of each group were compared. *Pearson* correlation analysis

was used to analyze the correlation between serum PDGF and IGF-1 levels. *Logistic* regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of patients with M1CAO. **Results** Compared with the control group, the levels of serum PDGF and IGF-1 of the disease group were significantly lower ($P < 0.05$). Compared with the non-compensated group, the levels of serum PDGF and IGF-1 in patients with M1CAO in isolated ACA compensated group, isolated PCA compensated group and ACA + PCA compensated group increased significantly, while the NIHSS score decreased successively ($P < 0.05$). Compared with the poor prognosis group, the levels of serum PDGF and IGF-1 in good prognosis group were significantly higher ($P < 0.05$). *Pearson* correlation analysis showed that serum PDGF and IGF-1 levels were positively correlated in M1CAO patients ($r = 0.414, P < 0.05$). *Logistic* regression analysis showed that high levels of serum PDGF and IGF-1 and collateral circulation were independent protective factors of the good prognosis in M1CAO patients ($P < 0.05$). Diabetes mellitus was an independent risk factor of the poor prognosis in M1CAO patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of serum PDGF and IGF-1 in M1CAO patients are significantly decreased, and the increase of PDGF and IGF-1 levels is related to the formation of collateral circulation and good prognosis, and is an independent affective factor for the prognosis of M1CAO patients.

[**Key words**] Middle cerebral artery M1 occlusion; Platelet-derived growth factor; Insulin-like growth factor 1; Collateral circulation

大脑中动脉闭塞(MCAO)占闭塞性脑血管疾病的79.6%,男女比例约为3:2^[1]。患者临床表现不一,即使闭塞血管部位和治疗方法相同,患者的病情程度和预后也存在很大差异^[2-3]。研究发现,大脑中动脉M1段闭塞(M1CAO)患者预后与侧支循环形成及其形成规模密切相关,丰富的侧支循环可有效保护缺血脑组织,多预示患者预后良好^[4]。目前,关于M1CAO患者的侧支循环代偿情况逐渐成为研究热点。血小板衍生生长因子(PDGF)是一种重要的促有丝分裂因子,可刺激特定细胞群分裂增殖能力,在骨关节损伤后的修复过程中起重要作用,对神经血管形成十分关键^[5]。胰岛素样生长因子1(IGF-1)是一种活性蛋白多态物质,具有促细胞有丝分裂、分化及修复损伤神经、肌肉和内皮细胞等作用^[6]。本研究观察M1CAO患者血清PDGF、IGF-1的水平,以期探讨其与M1CAO患者侧支循环形成及预后的关系。

对象与方法

1. 对象:选取2016年2月~2017年8月我科收治的M1CAO患者158例作为疾病组,其中男97例,女61例,年龄35~75岁,平均年龄(62.25 ± 14.32)岁;有吸烟史73例,有饮酒史75例,糖尿病63例,高血压96例。纳入标准:符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[7]中M1CAO诊断标准,为首次发病,发病1周内住院且经磁共振血管成像(MRA)检查确诊为M1CAO。排除标准:血液系统疾病;严重心、肝、肾等重要脏器功能不全;患有免疫性疾病或恶性肿瘤;1周内服用抗血小板聚集及抗凝药物。另选取同期门诊健康体检者169例作为对照组,男102例,女67例,年龄34~73岁,平均年龄(61.34 ± 12.57)岁;有吸烟史68例,有饮酒史76例,糖尿病49例,高血压85例。本研究经我院

伦理委员会审批,所有受试者均知情同意。

2. 方法:采集受试者晨起空腹外周静脉血4 ml,室温静置30 min,3 500 r/min离心10 min,收集上清液置于-80℃保存待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清PDGF、IGF-1水平,具体操作严格按照试剂盒说明书进行。所有患者均行头部MRI+MRA、心电图及血管炎相关检查。MRA检查发现Willis环交通支开放供血,颅外动脉系统通过颞浅动脉-眼动脉血管连接颅内动脉系统和软脑膜,与脑膜中动脉血管连接或不同脑室间软脑膜血管相互连接形成,判定为侧支循环形成。根据侧支循环代偿形成情况,将158例M1CAO患者分为无代偿组24例、单纯大脑前动脉(ACA)代偿组49例、单纯大脑后动脉(PCA)代偿组31例、ACA+PCA代偿组54例。MRA影像分析由1名磁共振高级医师和1名经验丰富的神经内科医师共同评定。由2名神经内科高级医师采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对M1CAO患者MRI检查当天和住院15d时的神经功能缺损进行评分。采用改良Rankin量表(mRS)对M1CAO患者出院后90d预后情况进行随访评分,mRS评分0~2分为预后良好(85例),mRS评分3~6分为预后不良(73例)。

3. 统计学处理:应用SPSS 22.0软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,多组比较单用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD- t 检验;计数资料以例和百分比(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。M1CAO患者血清PDGF、IGF-1水平的相关性分析采用Pearson相关分析。M1CAO患者预后的影响因素分析采用logistic回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组受试者临床资料比较:两组受试者一般资

表 1 两组受试者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	吸烟 [例, (%)]	饮酒 [例, (%)]	糖尿病 [例, (%)]	高血压 [例, (%)]	LDL-C (mmol/L)	PDGF (U/L)	IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)
对照组	169	102/67	61.34 \pm 12.57	68(40.24)	76(44.97)	49(28.99)	85(50.30)	2.71 \pm 1.32	221.47 \pm 55.25	328.49 \pm 63.74
疾病组	158	97/61	62.25 \pm 14.32	73(46.20)	75(47.47)	63(39.87)	96(60.76)	2.98 \pm 1.24	96.31 \pm 19.87	192.42 \pm 39.57
χ^2/t 值		0.006	0.621	0.954	0.117	3.882	3.207	1.903	26.893	23.006
<i>P</i> 值		0.937	0.541	0.329	0.733	0.051	0.073	0.058	<0.001	<0.001

表 2 不同侧支循环代偿组 M1CAO 患者血清 PDGF、IGF-1 水平及 NIHSS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PDGF (U/L)	IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)	住院当天 NIHSS 评分(分)	住院 15 天 NIHSS 评分(分)
无代偿组	24	112.54 \pm 21.73	224.86 \pm 44.13	12.34 \pm 2.51	10.12 \pm 2.23
单纯 ACA 代偿组	49	214.95 \pm 42.87 ^a	317.98 \pm 65.61 ^a	9.73 \pm 2.67 ^a	7.68 \pm 1.54 ^{ad}
单纯 PCA 代偿组	31	217.32 \pm 42.96 ^a	321.45 \pm 65.27 ^a	10.12 \pm 2.46 ^a	9.55 \pm 1.43 ^{ad}
ACA + PCA 代偿组	54	231.18 \pm 45.85 ^{abc}	346.82 \pm 71.43 ^{abc}	6.49 \pm 1.94 ^{abc}	5.32 \pm 1.31 ^{abcd}
<i>F</i> 值		48.602	100.510	39.707	74.373
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与无代偿组比较,^a*P*<0.05;与单纯 ACA 代偿组比较,^b*P*<0.05;与单纯 PCA 代偿组比较,^c*P*<0.05;与同组住院当天 NIHSS 评分比较,^d*P*<0.05

料及血清低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平比较差异均无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。疾病组患者血清 PDGF、IGF-1 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

2. 不同侧支循环代偿组 M1CAO 患者血清 PDGF、IGF-1 水平及 NIHSS 评分比较:与无代偿组比较,单纯 ACA 代偿组、单纯 PCA 代偿组、ACA + PCA 代偿组 M1CAO 患者血清 PDGF、IGF-1 水平依次升高,同时间 NIHSS 评分依次降低,差异有统计学意义(*P*<0.05)。与同组住院当天 NIHSS 评分比较,各代偿组 M1CAO 患者住院 15 天 NIHSS 评分均明显降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05),而无代偿组 NIHSS 评分无明显改变(*P*>0.05)。见表 2。

3. 不同预后组 M1CAO 患者血清 PDGF、IGF-1 水平比较:预后良好组 M1CAO 患者血清 PDGF、IGF-1 水平均明显高于预后不良组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 不同预后 M1CAO 患者血清 PDGF、IGF-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PDGF (U/L)	IGF-1 ($\mu\text{g/L}$)
预后不良组	73	115.62 \pm 28.53	226.95 \pm 46.57
预后良好组	85	223.87 \pm 44.86	334.78 \pm 75.49
<i>t</i> 值		17.758	10.593
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

4. M1CAO 患者血清 PDGF、IGF-1 水平的相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,M1CAO 患者血清 PDGF 水平与 IGF-1 水平呈正相关(*r*=0.413,*P*<0.05)。见图 1。

5. M1CAO 患者预后影响因素的 logistic 回归分析:以预后为因变量,以血清 PDGF、IGF-1 水平、侧支循环形成、糖尿病和高血压为自变量行 logistic 回归分析结果显示,血清高 PDGF、IGF-1 水平及侧支循环形成

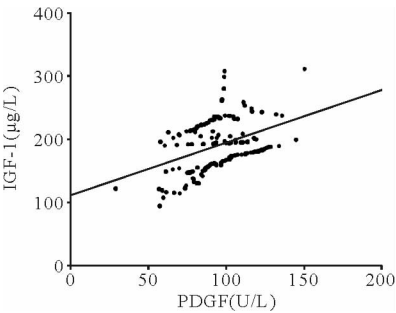


图 1 M1CAO 患者血清 PDGF 水平和 IGF-1 水平的相关性分析结果

是 M1CAO 患者预后良好的独立保护因素(*P*<0.05),糖尿病是 M1CAO 患者预后不良的独立危险因素(*P*<0.05)。见表 4。

表 4 M1CAO 患者预后影响因素的 logistic 回归分析结果

变量	β 值	Wald/ χ^2 值	<i>S. E.</i>	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
PDGF	-1.298	6.102	0.525	0.273	0.098 ~ 0.784	0.004
IGF-1	-1.313	4.986	0.588	0.269	0.104 ~ 0.696	0.016
侧支循环	-1.487	5.742	0.621	0.226	0.082 ~ 0.621	0.001
糖尿病	0.452	5.491	0.193	1.572	1.267 ~ 1.950	0.021
高血压	0.478	1.379	0.407	1.613	0.928 ~ 2.804	0.433

讨 论

大脑循环阻塞,尤其 M1CAO 导致的大面积脑梗死约占所有脑梗死患者的 50%^[8]。动脉粥样硬化是导致大脑前、后动脉狭窄和闭塞,引起缺血性脑血管疾病的主要原因。大脑中动脉(MCA)是供应大脑半球血流的主要动脉,MCA 狭窄程度及范围与腔隙性脑梗死发生有关,MCA 血流异常且侧支循环代偿功能不良时,会引发脑卒中^[9]。M1CAO 是缺血性脑卒中的主要病因,其发病率显著高于大脑前、后动脉闭塞^[10]。卒中后患者神经功能缺损程度与侧支循环形成情况关系

密切,良好侧支循环形成可减少脑缺血的发生率,多预示预后良好。因此,寻找与侧支循环形成良好有关的标志生物因子至关重要。

朱振标等^[11]研究发现,血清 PDGF、IGF-1 水平与骨折延迟愈合密切相关,骨折愈合时间越短,二者水平越高。付光学等^[12]的研究结果显示,血清 PDGF 水平在急性冠脉综合征患者中明显升高,可能参与冠脉粥样硬化。本研究结果显示,M1CAO 患者血清 PDGF、IGF-1 水平明显低于对照组,提示血清 PDGF、IGF-1 水平降低可能与 M1CAO 患者血流阻塞有关。进一步研究发现,单纯 ACA 代偿组、单纯 PCA 代偿组、ACA + PCA 共同代偿组 M1CAO 患者血清 PDGF、IGF-1 水平均明显高于无代偿组,且共同代偿组明显高于单一代偿组,提示 M1CAO 患者血清 PDGF、IGF-1 水平升高可能与侧支循环形成及其良好程度有关。有研究指出,MCA 供血区脑梗死时,常见 ACA 吻合支参与侧支循环代偿供应缺血区血液,而 PAC 代偿较少。理论上,MCA 闭塞后,MCA 皮层区组织可通过软脑膜侧支逆向获得血流供应,使局部脑组织灌注水平得到改善,进而使脑组织得到有效保护^[13]。但 Nogueira 等^[14]研究认为,梗死后侧支循环形成反而增加缺血复发的危险性。Little 等^[15]研究表明,侧支循环良好的患者 NIHSS 评分、最终梗死面积及溶栓后再灌注情况均明显优于侧支循环不良者。本研究发现,单纯 ACA 代偿组、单纯 PCA 代偿组、ACA + PCA 代偿组 M1CAO 患者的 NIHSS 评分均依次降低,与同组住院当天 NIHSS 评分比较,各代偿组 M1CAO 患者住院 15 天 NIHSS 评分均明显降低,而无代偿组无明显改变,提示 M1CAO 侧支循环形成患者,其神经功能缺损程度低,但预后优于无侧支循环代偿组,该结论尚需进一步研究求证。

对 M1CAO 患者出院后 90 d 随访发现,预后良好组患者血清 PDGF、IGF-1 水平明显高于预后不良组,且 Pearson 相关性分析发现,M1CAO 患者血清 PDGF 水平与 IGF-1 水平呈正相关,提示血清高 PDGF、IGF-1 水平可能与 M1CAO 患者预后良好有关。罗怡等^[16]研究发现,血清 IGF-1 水平是 2 型糖尿病并发骨质疏松的保护因素。谭燕萍等^[17]研究发现,羟基红花黄色素 A 作用于脑缺血再灌注损伤大鼠后,其脑组织中 PDGF 含量显著升高,对脑神经损伤起保护作用。本研究结果显示,血清高 PDGF、IGF-1 水平及侧支循环形成是 M1CAO 患者预后良好的独立保护因素,糖尿病为其独立危险因素,提示血清 PDGF、IGF-1 水平检测及侧支循环检查结果可能对 M1CAO 患者的预后评估有重要参考价值。同时,M1CAO 患者应注意监测糖尿病的发生情况,及时治疗。

综上所述,M1CAO 患者血清 PDGF、IGF-1 水平明显降低,二者水平升高与侧支循环形成及良好预后有关,是 M1CAO 患者预后的独立影响因素。但由于本研究样本量较少,且关于血清 PDGF、IGF-1 水平能否完全反映 M1CAO 患者脑内水平未能明确,后期应加大样本量、扩大研究范围、在患者脑脊液或脑组织中进一步深入探讨,并完善远期随访。

参 考 文 献

- [1] 汤文琴,黎红华,陈信坚,等. 大脑中动脉闭塞患者侧支循环与脑灌注研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2016,33(6):517-520.
- [2] 廖晓凌,王伊龙,潘岳松,等. 急性大脑中动脉闭塞性脑梗死静脉溶栓后血管再通与预后[J]. 中国卒中杂志,2016,11(10):824-828.
- [3] 魏书艳,王佩,杨凡,等. 老年患者颈内动脉颅内段及大脑中动脉的狭窄范围及程度与腔隙性脑梗死发生的相关性分析[J]. 临床内科杂志,2018,35(8):540-542.
- [4] 韩楠楠,常明则,张格娟,等. 侧支代偿联合 NIHSS 评分预测大脑中动脉闭塞患者的预后[J]. 卒中与神经疾病,2019,26(1):60-63.
- [5] Setiawan I, Suyasa IK, Astawa P, et al. Recombinant platelet derived growth factor-BB and hyaluronic acid effect in rat osteoarthritis models[J]. J Orthop,2019,16(3):230-233.
- [6] Li H, Ding C, Ding ZL, et al. 17beta-Oestradiol promotes differentiation of human embryonic stem cells into dopamine neurons via cross-talk between insulin-like growth factors-1 and oestrogen receptor beta[J]. J Cell Mol Med,2017,21(8):1605-1618.
- [7] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010[J]. 中华神经科杂志,2010,2(2):50-59.
- [8] 王文峰,郭晓成,郑绿城. 尼莫地平在急性大脑中动脉 M1 段闭塞及其侧枝循环的治疗效果观察[J]. 吉林医学,2014,35(28):6271-6272.
- [9] 龙发青,苏庆杰,王德生,等. 不同瑞舒伐他汀调脂方案治疗急性缺血性脑卒中患者颈动脉粥样硬化斑块的疗效比较[J]. 临床内科杂志,2017,34(12):841-843.
- [10] 徐萍萍,刘志辉,韩国胜,等. 大脑中动脉 M1 段闭塞患者软脑膜侧支循环与脑神经功能的相关性研究[J]. 潍坊医学院学报,2016,38(2):84-86.
- [11] 朱振标,张寿,金旭红,等. 骨折延迟愈合患者 IGF-1、PDGF、ALP、PINP、 β -CTX 水平变化的研究[J]. 重庆医学,2015,44(21):2915-2917.
- [12] 付光学,陈玉东. 不同类型冠心病患者血清血小板源性生长因子表达及其与斑块超声显像特征的关系[J]. 山东医药,2015,55(41):1-3.
- [13] Chen W, Song X, Tian D, et al. Clinical efficacy of collateral circulation in the evaluation of endovascular treatment for acute internal carotid artery occlusion[J]. Heliyon,2019,5(4):1476-1488.
- [14] Nogueira RG, Kemmling A, Souza LM, et al. Clinical diffusion mismatch better discriminates infarct growth than mean transit time-diffusion weighted imaging mismatch in patients with middle cerebral artery-M1 occlusion and limited infarct core[J]. J Neurointerv Surg,2017,9(2):127-130.
- [15] Little P, Kvist O, Grankvist R, et al. Preserved Collateral Blood Flow in the Endovascular M2CAO Model Allows for Clinically Relevant Profiling of Injury Progression in Acute Ischemic Stroke[J]. PLoS One,2017,12(1):e0169541.
- [16] 罗怡,斯洁丽,李京晶. 2 型糖尿病性骨质疏松与血清胰岛素样生长因子-1、骨碱性磷酸酶、1,25 羟维生素 D3 水平的关系[J]. 标记免疫分析与临床,2018,25(7):1001-1004.
- [17] 谭燕萍,周福宜,梁慧超,等. 羟基红花黄色素 A 对脑缺血再灌注损伤大鼠脑组织中 PDGF 含量及 PI3K、Akt 蛋白表达的影响[J]. 广东药科大学学报,2018,34(3):335-339.

(收稿日期:2019-05-10)

(本文编辑:张一冰)