

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.23.021

老年腔隙性脑梗死与血浆 FGF23 蛋白水平的相关性研究^{*}

李婷婷,李宝善,裴文楠[△],唐渝平,蒋 宜,周 敏,柴李殷
(重庆市急救医疗中心老年科 400014)

[摘要] 目的 研究血浆 FGF23 蛋白水平与老年腔隙性脑梗死的相关性。方法 选择年龄大于 65 岁腔隙性脑梗死患者 75 例作为腔梗组;无腔隙性脑梗死老年人 75 例作为对照组。应用酶联免疫吸附试验(ELISA)比较两组血浆 FGF23 蛋白水平,分析血浆 FGF23 水平与老年腔隙性脑梗死的相关性。结果 腔梗组血浆 FGF23 蛋白水平明显高于对照组($P<0.01$),高血压患者比例明显高于对照组($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析提示高血压和 FGF23 蛋白水平是老年腔隙性脑梗死的独立危险因素($OR=1.847,2.478,P=0.040,0.019$)。结论 高血压和 FGF23 蛋白水平与腔隙性脑梗死发病有关。

[关键词] 脑梗死;老年人;成纤维细胞生长因子 23;腔隙性脑梗死;危险因素

[中图分类号] R743 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2016)23-3229-02

Correlation between plasma FGF23 protein level and lacunar infarction in the elderly^{*}

Li Tingting, Li Baoshan, Pei Wenman[△], Tang Yuping, Jiang Yi, Zhou Min, Chai Liyin
(Department of Geriatrics, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between plasma FGF23 protein level and lacunar infarction in the elderly. **Methods** Seventy-five patients with lacunar infarction aged over 65 years were selected as the observation group, while 75 elderly patients without lacunar infarction were taken as the control group. The protein level of FGF23 was tested by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). FGF23 protein level was compared between the observation group and control group. The correlation between plasma FGF23 level and lacunar infarction in elderly patients was analysed. **Results** Compared with the control group, FGF23 protein level in the observed group were significantly increased ($P<0.01$); the proportion of patients with hypertension was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis suggested that the high plasma FGF23 level and hypertension were identified as independent risk factors of lacunar infarction ($OR=1.847,2.478,P=0.040,0.019$). **Conclusion** FGF23 protein level be associated with lacunar infarction in the elderly people. Monitoring plasma fibroblast growth factor 23 protein level has an important clinical significance of in the prevention, diagnosis and prognosis of lacunar infarction.

[Key words] brain infarction; aged; fibroblast growth factor 23; lacunar infarction; risk factor

成纤维细胞生长因子 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23) 是多肽激素成纤维细胞生长因子家族的成员,是体内血磷和 1,25-二羟活性维生素 D₃[1,25-(OH)₂D₃]的调节因子^[1]。FGF23 生物效应的有效发挥与 Klotho 蛋白关系密切^[2-3]。研究发现,在血管内皮细胞中,FGF23-FGFR 复合体通过干扰 NO 合成酶的活性引起 NO 合成减少,致使血管舒张功能降低,引起血压升高^[4-5]。FGF23 激活 FGFR 后可诱发血管内膜增生及纤维化,加重动脉硬化。而高血压、动脉硬化则是腔隙性脑梗死最常见的危险因素,因此推测 FGF23 蛋白可能与腔隙性脑梗死的发生、发展有关。为此,本研究应用酶联免疫吸附试验(ELISA)法定量检测老年腔隙性脑梗死患者及其相应对照人群血浆 FGF23 蛋白水平,以揭示 FGF23 蛋白与老年腔隙性脑梗死的相关性,为腔隙性脑梗死的综合防治寻找新线索。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 5 月至 2014 年 9 月本中心住院老年腔隙性脑梗死患者 75 例为腔梗组,其中男 37 例,女 38 例;年龄 65~91 岁,平均(75.76±7.65)岁,所有病例均行头颅磁共振成像(MRI)明确有腔隙性脑梗死。选择同期本中心经

头颅 MRI 检查排除腔隙性脑梗死老年患者 75 例为对照组,其中男 39 例,女 36 例;年龄 65~92 岁,平均(74.52±8.91)岁。血脂异常诊断符合《中国成人血脂异常防治指南》(2007)^[6];高血压诊断参考《中国高血压防治指南 2010》^[7];2 型糖尿病诊断符合 1999 年 WHO 2 型糖尿病诊断标准。本研究方案通过本中心医学伦理委员会审查,所有入选患者均签署知情同意书。

1.2 方法

患者入院次日清晨测量身高、体质量,并计算 BMI。抽取空腹静脉血 6 mL。其中,3 mL 肝素抗凝,湘仪 L400 台式低速自动平衡离心机(中国湖南湘仪离心机厂生产)2 500 r/min 离心 10 min 分离血浆,−20 ℃ 冰箱保存备用;剩余 3 mL 促凝,2 500 r/min 离心 10 min 分离血清,使用日立 7060 全自动生化分析仪测定总胆固醇(TC),三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血糖。取血浆样品 100 μL,应用人 FGF23 蛋白 ELISA 检测试剂盒(编号:DY2504-05、DY008,购自美国 R&D 公司),使用 Bio-Rad 680 型酶标仪(美国 Bio-Rad 公司生产),按 ELISA 试剂盒说明书流程操作。

1.3 统计学处理

采用 PASW Statistics 18.0 统计软件进行统计分析,计量资料用 $\bar{x}±s$ 表示,组间比较采用 t 检验;血浆

^{*} 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会科研计划项目(2014-2-079,2013-2-104);重庆市渝中区科技计划项目(20150139)。 作者简介:李婷婷(1974—),主治医师,本科,主要从事老年病方面研究。 [△] 通讯作者,E-mail:1159316590@qq.com。

表 1 两组一般临床情况比较

组别	<i>n</i>	年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	性别 (男/女)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	高血压 [<i>n</i> (%)]	血脂异常 [<i>n</i> (%)]	2 型糖尿病 [<i>n</i> (%)]	FGF23 蛋白 ($\bar{x}\pm s$,pg/mL)
腔梗组	75	75.76±7.65	37/38	22.91±3.42	62(82.7)	50(66.7)	22(29.3)	1 811.34±48.79
对照组	75	74.52±8.91	39/36	23.60±3.51	49(65.3)	48(64.0)	24(32.0)	1 968.79±57.34
<i>P</i>		0.732	0.167	0.750	0.038	0.873	0.741	0.029

FGF23 蛋白水平以中位数为分界线,高于中位数视为血浆 FGF23 升高,赋值为 1,否则赋值为 0,然后进行多因素 Logistic 回归分析。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床情况 腔梗组高血压患者比例及血浆 FGF23 蛋白水平明显高于对照组,且两组间差异有统计学意义($P<0.05$)。年龄、性别比例、BMI、血脂异常、糖尿病患者在这两组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 老年腔隙性脑梗死独立危险因素分析 多因素 Logistic 回归分析提示,高血浆 FGF23 蛋白水平与高血压是老年腔隙性脑梗死的独立危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 2 腔隙性脑梗死危险因素的多因素回归分析

指标	Wald	OR	95% CI	<i>P</i>
血脂异常	0.006	1.026	0.523~2.015	0.940
高血压	5.507	2.478	1.161~5.286	0.019
2 型糖尿病	1.231	0.671	0.332~1.358	0.267
高血浆 FGF23 蛋白	4.543	1.847	0.975~3.498	0.040
高 BMI	1.073	0.688	0.338~1.397	0.300
性别	1.684	1.528	0.805~2.899	0.194

3 讨 论

腔隙性脑梗死是指发生在大脑半球深部白质和脑干直径约为 3~4 mm 的缺血性微梗死。系由较大的脑动脉,如大脑中、前、后动脉,椎基底动脉的深穿支闭塞所致,亦可称之为深穿支闭塞。这种微梗死治愈后在脑组织上留有腔隙或陷窝,故称之为腔隙性脑梗死。在临床上可表现为腔隙性卒中。腔隙性脑梗死的发病与年龄、高血压、糖尿病、血脂异常、牙周疾病、血清同型半胱氨酸水平等多种因素有关^[8-10],但其最常见的原因还是年龄和高血压所致动脉硬化。多数腔隙性脑梗死临床症状较轻微,预后较好,短期有完全恢复倾向。但如果进一步发展也可出现梗死加重、并发脑出血等情况而预后较差,影响老年人生活质量及预期寿命。因此老年腔隙性脑梗死需要被重视、早期干预、积极防治。

本研究证实了高血压仍是老年腔隙性脑梗死至关重要的危险因素。与此同时,本研究揭示了 FGF23 蛋白水平与腔隙性脑梗死的相关性,发现血浆 FGF23 蛋白水平升高与高血压一样,是腔隙性脑梗死的独立危险因素。因此在腔隙性脑梗死的防治措施中,除了积极控制血压达标外,寻找降低 FGF23 蛋白水平的干预措施也是未来防治老年腔隙性脑梗死的新思路。其机制可能是:血浆 FGF23 水平升高,加重了血管内皮细胞损伤、周围组织纤维化及血管重构,促进脑动脉硬化,进而促进腔隙性脑梗死发生、发展进程^[2-3]。

因此,本研究通过定量检测血浆 FGF23 蛋白水平,与高血压、2 型糖尿病、血脂异常、高 BMI 等危险因素共同进行 Logistic 回归分析,发现血浆 FGF23 升高是老年腔隙性脑梗死独立危险因素,但其具体作用机制还有待进一步研究。本研究为进一步研究 FGF23 蛋白的功能及腔隙性脑梗死的防治提供了新的思路和实验依据。

参考文献

[1] Komaba H,Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction; implications in chronickidney disease[J]. Kidney International,2010,77(4):292-298.

[2] Itaru U,Yuji Y,Takashi S,et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23[J]. Nature,2006,444(7120):770-774.

[3] Olauson H,Vervloet MG,Cozzolino M,et al. New insights into the FGF23-Klotho axis [J]. Seminars in Nephrology, 2014,34(6):586-597.

[4] Yilmaz M I,Sonmez A,Saglam M,et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease [J]. Kidney Intern,2010,78(7):679-685.

[5] Sigala F,Savvari P,Liontos M,et al. Increased expression of bFGF is associated with carotid atherosclerotic plaques instability engaging the NF-kappaB pathway [J]. J Cell Molecul Med,2010,14(9):2273-2280.

[6] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(5):390-419.

[7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志,2011,39(7):579-616.

[8] Palacio S,McClure LA,Benavente OR,et al. Lacunar strokes in patients with diabetes mellitus; risk factors,infarct location, and prognosis; the secondary prevention of small subcortical strokes study [J]. Stroke, 2014 (45): 2689-2694.

[9] Shin DW, Lee KB, Seo JY, et al. Association between hypertriglyceridemia and lacunar infarction in type 2 diabetes Mellitus[J]. Stroke Cere Dis,2015,24(8):1873-1878.

[10] Se AA, Han-Bin L, Yoon K, et al. Plasma total homocysteine level is associated with the pulsatility index of cerebral arteries in lacunar infarction[J]. Yonsei Med J,2013, 54(4):819-824.