

成年型烟雾病患者血清陷窝蛋白-1水平检测及临床意义

王卫国¹, 张颖², 宋晓伟¹

(1. 陕西省康复医院, 西安 710065; 2. 榆林市中医医院呼吸内科, 陕西榆林 719000)

摘要: 目的 探讨成年型烟雾病(moyamoya disease, MMD)血清陷窝蛋白-1(caveolin1, Cav1)的水平检测及临床意义。方法 选择陕西省康复医院2016年1月~2019年12月收治的脑血管造影确诊的46例MMD患者为MMD组,另选择同期该院体检健康者50例作为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清中Cav1的水平。结果 对照组血清中Cav1水平为0.46(0.28,0.61) ng/ml, MMD组血清中Cav1水平为0.86(0.34,1.29) ng/ml, MMD组血清中Cav1水平高于对照组,其差异具有统计学意义($Z=3.220$, $P=0.001$)。MMD组患者不同首发症状的Cav1水平差异具有统计学意义,首发症状是脑出血的Cav1水平高于脑缺血的Cav1水平,差异具有统计学意义($t=2.803$, $P=0.043$)。结论 成年型MMD患者血清中Cav1水平高于健康人群,且与MMD患者的首发症状有关,其可用于MMD潜在生物学标记物的进一步研究。

关键词: 烟雾病; 陷窝蛋白-1; 临床特征

中图分类号: R543.4; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 03-100-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.03.023

Detection and Clinical Significance of Serum Caveolin1 Level in Adult Patients with Moyamoya Disease

WANG Wei-guo¹, ZHANG Ying², SONG Xiao-wei¹

(1. Shaanxi Rehabilitation Hospital, Xi'an 710065, China; 2. Respiratory Medicine Department, Yulin Traditional Chinese Medicine Hospital, Shaanxi Yulin 719000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression level and clinical significance of serum caveolin1 (Cav1) in patients with moyamoya disease (MMD). **Methods** Forty-six MMD patients admitted to Shaanxi Rehabilitation Hospital from January 2016 to December 2019 and confirmed by cerebral angiography were selected as the MMD group, and 50 healthy patients in their hospital during the same period were selected as the control group. The level of Cav1 in serum was detected by Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA). The serum level of Cav1 in the two groups was compared. **Results** The serum level of Cav1 in the control group was 0.46(0.28,0.61) ng/ml, and that in the MMD group was 0.86(0.34,1.29) ng/ml. The serum level of Cav1 in the MMD group was higher than that in the control group, with statistically significant differences ($Z=3.220$, $P=0.001$). Cav1 levels of patients with different initial symptoms in the MMD group showed statistically significant differences, and Cav1 levels of patients with initial symptoms of cerebral hemorrhage were higher than those with cerebral ischemia ($t=2.803$, $P=0.043$). **Conclusion** The level of Cav1 in the serum of adult MMD patients is higher than that of healthy people and is related to the first symptoms of MMD patients, which can be used as a potential biological marker of MMD for further study.

Keywords: moyamoya disease; caveolin1; clinical characteristics

烟雾病(moyamoya disease, MMD)是一种以双侧颈内动脉末端及其大分支血管进行性狭窄或闭塞,同时颅底形成新生血管网的闭塞性血管病变^[1]。近期有报道指出MMD卒中模式呈多样化,有前循环脑卒中和后循环脑卒中,这些卒中模式与颅内血管形态的多样性有关^[2-3]。陷窝蛋白-1(caveolin 1, Cav1)是陷窝中重要的脚手架蛋白^[4],调节多种受体和信号转导蛋白的活性,在信号转导、肿瘤抑制、肌细胞合成、分子转运、胞吞作用、血管发生和神

经保护方面发挥重要作用^[5-6]。已有文献报道Cav1与心脏病、脑血管病和恶性肿瘤等密切相关。本研究拟检测成年型MMD患者血清Cav1水平及其临床意义,旨在探究Cav1在MMD发生、发展中的生物学作用,为MMD的临床诊疗提供合理参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取陕西省康复医院2016年1月~2019年12月收治的经脑血管造影确诊的46例MMD患者为MMD组,其中男性26例,女性20例;

作者简介:王卫国(1980-),男,本科,主治医师,研究方向:脑血管疾病, E-mail: xiwangweig@163.com。

通讯作者:宋晓伟(1982-),男,本科,主治医师,研究方向:脑血管疾病, E-mail: lrknd@163.com。

平均年龄 42.04 ± 9.95 岁。另选取同期我院体检健康者 50 例作为对照组, 其中男性 23 例, 女性 27 例; 平均年龄 43.48 ± 11.08 岁。两组的年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、吸烟、高血压和糖尿病等临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有良好的可比性。本研究经由我院伦理委员会批准, 受试者自愿参加且均签署知情同意书。

纳入标准: ①年龄 ≥ 18 岁; ② MMD 诊断符合 2012 年日本厚生省烟雾病指南^[7-8], 并经全脑血管造影检查证实。

排除标准: ①并发动脉粥样硬化、头颈部放疗史等可能导致烟雾现象的各种继发因素; ②并发恶性肿瘤、严重肝肾疾病等; ③妊娠期女性。

1.2 仪器与试剂 MB-530 型酶标仪购于芬兰雷勃公司, Cav1 酶联免疫吸附法 (ELISA) 试剂盒购自美国 R&D 公司, Allegra X-15R 台式冷冻离心机 (Beckman Coulter)。

1.3 方法 血清中 Cav1 水平的检测: 受试者于清晨空腹采集外周静脉血 2 ml, 3 000 r/min 离心 5 min, 取上清液置于 -80°C 冰箱中留存。采用 ELISA 法测定受试者血清中 Cav1 的浓度, 严格按照说明书进行操作。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件处理数据, 计量资料结果以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 满足正态性分布及方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行 t 检验, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 行 χ^2 检验。不满足正态性分布和 (或) 方差齐性的计量资料结果以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清中 Cav1 水平的比较 对照组血清 Cav1 水平为 $0.46(0.28, 0.61)$ ng/ml, MMD 组血清 Cav1 水平为 $0.86(0.34, 1.29)$ ng/ml, MMD 组血清中 Cav1 水平高于对照组, 其差异具有统计学意义 ($Z=3.220, P=0.001$)。

2.2 MMD 组患者血清中 Cav1 水平的临床意义 见表 1。MMD 组患者的不同年龄、性别和单 / 双侧受累的血 Cav1 水平差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), MMD 组患者不同首发症状的 Cav1 水平差异具有统计学意义, 首发症状是脑出血的 Cav1 水平高于脑缺血的 Cav1 水平, 差异具有统计学意义 ($t=2.803, P=0.043$)。

3 讨论

目前, 关于 MMD 的发生、发展具体机制尚未阐明, 有研究指出 MMD 可能与遗传、炎症和免疫反应等有关。大多数学者认为 MMD 的两大特征性病理改变是颈内动脉远端进行性狭窄和局部异常血

管网的形成, 对于形成局部异常血管网, 其机制可能是缺血缺氧条件下促使内皮祖细胞的局部增殖, 进而分化为成熟的内皮细胞, 促进新生血管的形成。

表 1 MMD 组患者血清 Cav1 水平的临床意义 ($n=46$)

临床资料	$n(\%)$	Cav1(ng/ml)	t/F	P
年龄	18~40 岁	12(26.09)	0.46 ± 0.30	0.149 0.866
	41~50 岁	19(41.30)	0.47 ± 0.25	
	> 50 岁	15(32.61)	0.51 ± 0.28	
性别	女	20(43.48)	0.46 ± 0.26	0.471 0.640
	男	26(56.52)	0.50 ± 0.28	
首发症状	脑缺血	18(39.13)	0.52 ± 0.32	2.803 0.043
	脑出血	28(60.87)	0.46 ± 0.28	
单侧 / 双侧受累	单侧受累	18(39.13)	0.51 ± 0.30	0.564 0.576
	双侧受累	28(60.87)	0.46 ± 0.27	

Cav1 可调控多种信号转导, 参与形成新生血管、神经炎症反应、氧化应激反应等病理生理过程。近年来多项研究结果显示血管重塑在 MMD 发生和发展中发挥重要作用^[9-13]。本研究拟检测成年型 MMD 患者血清 Cav1 水平及其临床意义, 旨在探究 Cav1 在 MMD 发生、发展中的生物学作用, 为 MMD 的临床诊疗提供合理参考。结果显示成年型 MMD 患者血清中 Cav1 的水平明显升高, 并且血清 Cav1 水平与患者的首发症状有关, 可用作 MMD 的潜在生物学标记物。本研究尚存在不足之处: ① MMD 属于少见病, 本研究纳入的样本量较小, 因此数据可能存在偏倚; ② MMD 病情发展是一个动态过程, 本研究纳入的 MMD 患者仅进行 1 次脑血管造影检查和 1 次血清 Cav1 水平检测, 很难确定 Cav1 与 MMD 患者病情进展间的关系。

综上所述, 血清中 Cav1 的水平在成年型 MMD 患者中呈高表达, 并且其与 MMD 患者的首发症状有关, 可用作 MMD 的潜在生物学标记物进一步研究。

参考文献:

- [1] 戴冬伟, 赵文元, 黄清海, 等. 血清 microRNA 在烟雾病发病机制中的潜在作用 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2013, 12(2):150-154.
DAI Dongwei, ZHAO Wenyuan, HUANG Qinghai, et al. Serum microRNA profile of moyamoya disease reveals the potential role of microRNAs in contributing to moyamoya disease pathogenesis[J]. Chinese Journal of Neurosurgical Disease Research, 2013, 12(2):150-154.
- [2] LIU Wenhua, ZHU Shuanggen, WANG Xiaoliang, et al. Evaluation of angiographic changes of the anterior choroidal and posterior communicating arteries for predicting cerebrovascular lesions in adult moyamoya disease[J]. J Clin Neurosci, 2011, 18(3):374-378.
- [3] 刘文华, 岳炫烨, 王笑亮, 等. 出血型烟雾病患者 72

- 例的损伤模式[J]. 中华神经科杂志, 2011,44(1):34-37.
- LIU Wenhua, YUE Xuanye, WANG Xiaoliang, et al. Lesion pattern of 72 cases of hemorrhagic type of moyamoya disease[J]. Chinese Journal of Neurology, 2011,44(1):34-37.
- [4] 张玉领, 王季茹, 陈培, 等. 陷窝蛋白-1表达与胃癌及临床病理特征相关性的Meta分析[J]. 华西医学, 2017, 32(8):1187-1194.
- ZHANG Yuling, WANG Jiru, CHEN Pei, et al. Association between caveolin 1 protein expression and gastric cancer as well as its clinical pathologic features: a Metaanalysis[J]. West China Medical Journal, 2017, 32(8):1187-1194.
- [5] 邹臣丹, 邹朝霞, 高旭. 血红素加氧酶-1与陷窝蛋白-1在疾病中的相互作用[J]. 生命的化学, 2013,33(3):338-343.
- ZOU Chendan, ZOU Zhaoxia, GAO Xu. Interactions between heme oxygenase-1 and caveolin 1 in disease[J]. Chemistry of Life, 2013,33(3):338-343.
- [6] 汪淑晶, 张嘉宁. 陷窝蛋白-1在肿瘤发生发展中的双重性[J]. 生命的化学, 2011,31(2):198-201.
- WANG Shujing, ZHANG Jianing. The dual of caveolin 1 in tumorigenesis and tumor development[J]. Chemistry of Life, 2011,31(2):198-201.
- [7] Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis, Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Infractable Diseases. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis)[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2012, 52(5):245-266.
- [8] KORODA S, HOUKIN K. Moyamoya disease: current concepts and future perspectives[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(11):1056-1066.
- [9] CHUNG J W, KIM D H, OH M J, et al. Cav-1 (Caveolin-1) and arterial remodeling in adult moyamoya disease[J]. Stroke, 2018, 49(11): 2597-2604.
- [10] 宋事斌, 曾而明. 血清淀粉样蛋白A与血管新生最新研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2020,35(2):157-160.
- SONG Shihong, ZENG Erming. Recent advances in serum amyloid A and angiogenesis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35(2):157-160.
- [11] 左林, 赵佳, 姜小建, 等. 缺血性脑血管病患者血清同型半胱氨酸、叶酸和维生素B12水平与头颈部血管狭窄的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2017,32(2):23-25,29.
- ZUO Lin, ZHAO Jia, JIANG Xiaojian, et al. Correlation study between serum homocysteine, folate, Vitamin B12 levels and head and neck vascular stenosis in patients with ischemic cerebrovascular disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017,32(2):23-25,29.
- [12] 韩晶晶, 杨帆, 周旭强, 等. 急性缺血性脑卒中患者血清小而密低密度脂蛋白胆固醇水平与心脑血管狭窄程度的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2020,35(3):42-46.
- HAN Jingjing, YANG Fan, ZHOU Xuqiang, et al. Study on the correlation between low density lipoprotein (LDL) cholesterol level and the severity of cardiovascular and cerebrovascular stenosis in patients with acute ischemic stroke [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35(3):42-46.
- [13] 薛飞肖, 王海峰, 李琼阁, 等. 神经退行性疾病与载脂蛋白E基因及多种心脑血管因素的相互影响分析[J]. 现代检验医学杂志, 2020,35(1):9-12.
- XUE Feixiao, WANG Haifeng, LI Qiongge, et al. Study on the interaction between neurodegenerative diseases and Apolipoprotein E gene and various cardiovascular and cerebrovascular factors[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35(1):9-12.

收稿日期: 2020-11-04

修回日期: 2020-12-04

(上接第82页)

- [12] 李丽春, 张红莉, 南刚. 多囊卵巢综合征患者血清IL-23水平的检测及临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017,32(5):108-109, 114.
- LI Lichun, ZHANG Hongli, NAN Gang. Clinical significance of serum IL-23 levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017,32(5):108-109, 114.
- [13] 莫军, 杨丽珍, 李景, 等. 化学发光法检测妇女血清睾酮及其临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(2):105-106.
- MO Jun, YANG Lizhen, LI Jing, et al. Chemiluminescence assay of serum testosterone in women and its clinical application[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2007,22(2):105-106.
- [14] 吴端宗, 黄秋生, 罗亚宁. 不孕症妇女血清性激素含量变化及临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2004, 19(6):54-55.
- WU Duanzong, HUANG Qiusheng, LUO Yaning. Changes of serum sex hormone content in infertile women and its clinical application[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2004, 19(6):54-55.
- [15] 毛维维, 伊桂叶. 不同肥胖类型患者血清代谢指标与内脏脂肪指数的相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5):1-3, 8.
- MAO Weiwei, YI Guiye. Correlation between serum metabolic indexes of different obesity types and visceral adiposity index[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 35(5):1-3, 8.
- [16] 郭炫, 王刚, 范桂香. Resistin与肥胖症和糖尿病的关系及其意义[J]. 现代检验医学杂志, 2004,19(5):57-59.
- GUO Xuan, WANG Gang, FAN Guixiang. Resistin and the relationship between obesity and diabetes and its significance[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2004,19(5):57-59.

收稿日期: 2020-08-28

修回日期: 2020-10-16