

· 神经科疾病临床观察/研究 ·

# 重症缺血性脑卒中病人血清泛素羧基末端水解酶 1 的变化趋势及其临床意义

李 星<sup>1</sup>, 胡风云<sup>2</sup>, 张 鹏<sup>1</sup>, 王 锐<sup>3</sup>

**摘要:**目的 探讨重症缺血性脑卒中病人血清泛素羧基末端水解酶 1(UCH-L1)的变化趋势及其临床意义。方法 收集 33 例重症缺血性脑卒中病人(SIS 组)和 26 例非重症缺血性脑卒中病人(Non-SIS 组),采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测病人入院时、第 1 天、第 3 天、第 5 天、第 7 天血清 UCH-L1 浓度;分析 UCH-L1 与急性生理与慢性健康评分(APACHE II)的相关性;比较重症缺血性脑卒中组 30 d 后预后不良组和预后良好组 UCH-L1 的变化。结果 两组血清 UCH-L1 均从入院时开始增高,到第 3 天达高峰,之后开始下降。SIS 组入院时、入院第 1 天、第 3 天、第 5 天 UCH-L1 浓度均高于 Non-SIS 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。病情越重,APACHE II 评分越高,UCH-L1 与 APACHE II 评分呈正相关( $r = 0.878, P = 0.000$ )。重症缺血性脑卒中病人 30 d 后预后不良组入院时、第 1 天、第 3 天 UCH-L1 浓度均高于预后良好组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );第 5 天、第 7 天 UCH-L1 浓度仍高于预后良好组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 结合 APACHE II 评分和外周静脉血 UCH-L1 浓度可以较好地早期判断重症缺血性脑卒中病人的病情发展及预后。

**关键词:**重症缺血性脑卒中;泛素羧基末端水解酶 1;急性生理与慢性健康评分;预后;相关因素

**中图分类号:**R743.1 R255.2 **文献标识码:**B **doi:**10.12102/j.issn.1672-1349.2019.09.031

脑卒中是造成永久残疾的常见病因,是全球的第二大死因<sup>[1]</sup>,其中缺血性脑卒中(ischemic stroke, IS)占 87%<sup>[2]</sup>,在时间窗内可以进行静脉溶栓、动脉溶栓和血管内取栓等治疗,早期可以通过头颅 CT、磁共振成像(MRI)等影像学、电生理、相关量表评分等方法评估病情及预后,大部分 IS 预后较好<sup>[3]</sup>。重症缺血性脑卒中(severe ischemic stroke, SIS)也是神经科常见疾病,重症缺血性脑卒中病人预后较差且常常需要进入重症监护病房。病情紧急危重、进展迅速,常引起较严重的意识障碍、肢体功能受损、言语障碍等神经功能缺损症状,可导致脑水肿、脑疝形成,并发症较多,易累及全身多处器官,可造成心跳、呼吸骤停,危及生命。准确敏锐地评估脑功能和损伤的细微变化对提高 SIS 病人的生存率及降低致残率有重要意义。但由于影像学检查很难在床边完成且价格较昂贵,神经电生理检查干扰较多等缺点受到很多限制。近年来分子标志物的研究已经在各种疾病中广泛应用<sup>[4]</sup>。

泛素羧基末端水解酶 1(UCH-L1)是一种胞质去泛素酶,也称为特异性神经元蛋白产物 9.5,是大量存在于神经元胞体中的一种可溶性蛋白<sup>[5]</sup>,与突触可塑性和稳态以及脑损伤后的自我修复机制有关<sup>[6-7]</sup>。许

多实验和临床研究发现,创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)和卒中后病人脑脊液(CSF)、血液中 UCH-L1 水平升高,且与疾病严重程度和预后显著相关性<sup>[8-9]</sup>。有研究表明缺血性脑卒中病人 24 h 内 UCH-L1 血清水平较对照组明显增高,这可以说明 UCH-L1 是早期缺血性脑卒中的生物标记物<sup>[10]</sup>。本研究探讨血清 UCH-L1 对于重症缺血性卒中的临床意义,动态观察 33 例重症缺血性卒中和 26 例非重症缺血性卒中病人血清 UCH-L1 变化水平,分析不同病情程度、不同预后的重症脑血管病病人血清 UCH-L1 浓度,并分析其可能的发病机制,旨在为临床利用血清 UCH-L1 水平变化监测重症脑血管病病人病情变化、评估治疗效果和预后情况提供依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 4 月—2017 年 12 月在山西省人民医院神经内科治疗的缺血性脑卒中病人 59 例,男 39 例,女 20 例;年龄 33~80(63.23±12.92)岁;其中重症缺血性脑卒中(SIS 组)33 例,非重症缺血性脑卒中(Non-SIS 组)26 例。

**1.2 纳入标准** ①年龄 18~80 岁;②发病后 24 h 以内入院;经头颅 CT 或 MRI 检查确诊为脑梗死。③重症缺血性脑卒中标准:某一主干或多支血管急性阻塞(大脑中动脉、大脑前动脉、大脑后动脉、椎-基底动脉),引起大面积或重要脑区急性缺血梗死。④急性意识障碍[格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分≤8 分];严重神经功能障碍[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分≥17 分];需要气管插管和(或)机械通气;血流动

**基金项目** 山西省科技厅基金项目(No.201603D321060)

**作者单位** 1.山西医科大学(太原 030012);2.山西医科大学附属人民医院;3.运城市中心医院

**通讯作者** 胡风云, E-mail: fengyun71@163.com

**引用信息** 李星,胡风云,张鹏,等.重症缺血性卒中病人血清泛素羧基末端水解酶 1 的变化趋势及其临床意义[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(9):1392-1395.

力学不稳定;全面强直阵挛发作和(或)癫痫持续状态;全身脏器功能障碍,需要支持治疗。⑤病人/或家属签署知情同意书者。

**1.3 排除标准** ①有证据表明发病时或近期伴有感染性疾病;②由脑外伤、血液病等引起的缺血性卒中病人;③同期正参与其他研究试验者;④病人或其家属未签署知情同意书。

**1.4 临床信息评估** SIS 组、Non-SIS 组:根据《中国急性缺血性卒中诊治指南 2014》选取急性缺血性卒中病人,根据纳入、排除标准确定 SIS 组、Non-SIS 组。病情严重程度采用急性生理与慢性健康评分(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)评定。

**1.5 血清 UCH-L1 水平的测定** 分别在入院时、第 1 天、第 3 天、第 5 天、第 7 天抽取病人 4 mL 外周静脉

血,常温静置 20 min,3 000 r/min 离心 20 min 后吸取上清液,于-80℃冰箱冷冻保存待测。采用酶联免疫吸附试验法检测血清中 UCH-L1 水平。试剂订购于上海江莱生物有限公司,酶标仪生产于美国宝特的 synergy 4。

**1.6 统计学处理** 应用 SPSS23.0 统计软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 *t* 检验,分析 UCH-L1 与病情的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 SIS 组和 Non-SIS 组病人基本资料比较** 两组性别、年龄及吸烟、饮酒比例比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );高血压病、糖尿病、高脂血症的患病率比较差异也无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 1。

表 1 SIS 组、Non-SIS 组病人基本资料比较

| 组别        | 例数 | 年龄<br>(岁)   | 男性<br>[例(%)]     | 高血压病<br>[例(%)]   | 糖尿病<br>[例(%)]    | 高脂血症<br>[例(%)]   | 吸烟<br>[例(%)]     | 饮酒<br>[例(%)]     |
|-----------|----|-------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| SIS 组     | 33 | 62±14       | 22(66.7)         | 17(51.5)         | 11(33.3)         | 23(69.7)         | 21(63.6)         | 12(36.4)         |
| Non-SIS 组 | 26 | 62±13       | 17(65.4)         | 9(34.6)          | 7(26.9)          | 18(69.2)         | 16(61.5)         | 8(30.8)          |
| 统计值       |    | $t = 0.084$ | $\chi^2 = 0.011$ | $\chi^2 = 1.685$ | $\chi^2 = 0.282$ | $\chi^2 = 0.001$ | $\chi^2 = 0.027$ | $\chi^2 = 0.203$ |
| <i>P</i>  |    | 0.933       | 0.918            | 0.194            | 0.595            | 0.969            | 0.869            | 0.652            |

**2.2 SIS 组、Non-SIS 组不同时间 UCH-L1 水平变化趋势** 两组血清 UCH-L1 均从入院时开始增高,随着发病时间的延长,到第 3 天达高峰,之后开始下降。SIS 组各时间点 UCH-L1 浓度均高于 Non-SIS 组,两

组入院时、入院第 1 天、第 3 天、第 5 天比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),第 3 天达到峰值浓度差异最明显,第 7 天两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 2。

表 2 SIS 组、Non-SIS 组不同时间 UCH-L1 浓度变化( $\bar{x} \pm s$ )

| 时间    | 组别        | 例数 | UCH-L1      | <i>t</i> 值 | <i>P</i> |
|-------|-----------|----|-------------|------------|----------|
| 入院时   | SIS 组     | 33 | 0.299±0.277 | 2.918      | 0.005    |
|       | Non-SIS 组 | 26 | 0.122±0.154 |            |          |
| 第 1 天 | SIS 组     | 33 | 0.363±0.206 | 2.515      | 0.015    |
|       | Non-SIS 组 | 26 | 0.226±0.209 |            |          |
| 第 3 天 | SIS 组     | 33 | 0.971±0.985 | 3.754      | 0.000    |
|       | Non-SIS 组 | 26 | 0.324±0.187 |            |          |
| 第 5 天 | SIS 组     | 33 | 0.423±0.213 | 3.555      | 0.001    |
|       | Non-SIS 组 | 26 | 0.226±0.209 |            |          |
| 第 7 天 | SIS 组     | 33 | 0.226±0.168 | 1.707      | 0.093    |
|       | Non-SIS 组 | 26 | 0.153±0.161 |            |          |

**2.3 UCH-L1 浓度与 APACHE II 评分的相关性** 入组病人均于第 3 天行 APACHE II 评分,选取 SIS 组病人第 3 天血清 UCH-L1 浓度与 APACHE II 评分进行相关

性分析,可得出 UCH-L1 浓度与 APACHE II 评分呈正相关( $r = 0.878, P = 0.000$ )。详见图 1。

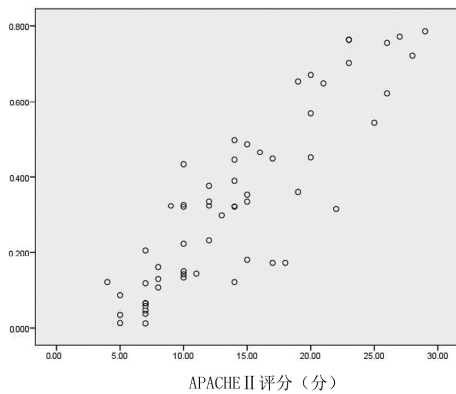


图1 SIS组第3天血清 UCH-L1 浓度与 APACHE II 评分的相关性

SIS 组 APACHE II 评分大于 Non-SIS 组。详见图 2。

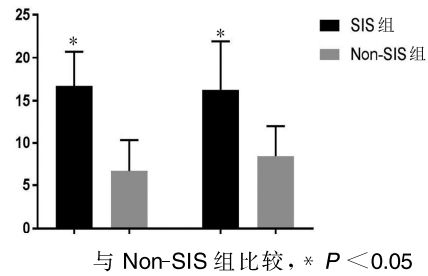


图2 SIS组与 Non-SIS组 APACHE II 评分比较

2.4 SIS 组与 Non-SIS 组 APACHE II 评分比较 两组入院时、第 7 天 APACHE II 评分比较差异有统计学意义 ( $t = 8.714, P = 0.000; t = 6.809, P = 0.000$ ),

2.5 SIS 病人预后不良组和预后良好组 UCH-L1 浓度的变化 SIS 病人 30 d 后随访,预后不良组 21 例,预后良好组 12 例。预后不良组入院时、第 1 天、第 3 天 UCH-L1 浓度均高于预后良好组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ );第 5 天、第 7 天 UCH-L1 浓度仍高于预后良好组,但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。详见表 3。

表 3 SIS 预后不良组、预后良好组 UCH-L1 浓度变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 时间    | 组别    | 例数 | UCH-L1      | t 值   | P     |
|-------|-------|----|-------------|-------|-------|
| 入院时   | 预后不良组 | 21 | 0.392±0.102 | 2.923 | 0.006 |
|       | 预后良好组 | 12 | 0.253±0.172 |       |       |
| 第 1 天 | 预后不良组 | 21 | 0.515±0.189 | 5.859 | 0.000 |
|       | 预后良好组 | 12 | 0.168±0.102 |       |       |
| 第 3 天 | 预后不良组 | 21 | 1.088±0.466 | 4.544 | 0.000 |
|       | 预后良好组 | 12 | 0.427±0.245 |       |       |
| 第 5 天 | 预后不良组 | 21 | 0.458±0.243 | 1.285 | 0.208 |
|       | 预后良好组 | 12 | 0.361±0.136 |       |       |
| 第 7 天 | 预后不良组 | 21 | 0.258±0.188 | 1.430 | 0.163 |
|       | 预后良好组 | 12 | 0.164±0.141 |       |       |

### 3 讨论

本研究结果显示,缺血性脑卒中病人血清 UCH-L1 浓度与病情严重程度以及预后有关;SIS 组病人从刚入院到发病第 5 天血清 UCH-L1 均高于 Non-SIS 组。两组病人血清 UCH-L1 在发病后早期出现升高,且呈动态变化规律,可发现在发病 24 h 内升高,3 d 达到高峰,5 d 开始下降,升高水平可持续到发病后 1 周左右。对 SIS 病人进行随访,根据病人 30 d 后的预后状态分为预后不良组和预后良好组,发现预后不良组血清 UCH-L1 浓度在入院时、第 1 天、第 3 天高于预后良好组。

血性脑血管病[包括脑梗死和短暂性脑缺血发作(TIA)]、出血性脑血管病(包括自发性脑出血、蛛网膜下腔出血<sup>[14]</sup>)、创伤性脑损伤<sup>[15]</sup>等疾病中表达较高。在创伤性脑损伤和缺血性脑卒中模型(MACO)的动物实验中也已经证明<sup>[16]</sup>。很多生物标志物已经用在神经系统疾病的诊治和预后判断。

UCH-L1 在多个系统及疾病中发挥功能,表达在脑和睾丸/卵巢组织中。UCH-L1 最早在脑组织中被发现,作为一种神经元特异性蛋白,占脑蛋白的 1%~5%<sup>[11-12]</sup>。UCH-L1 维持神经系统的正常功能,很多研究表明也与神经系统疾病高度相关,如帕金森病(PD)、阿尔茨海默病(AD)、精神分裂症(SCZ)<sup>[13]</sup>、缺

本研究对 IS 病人进行 APACHE II 评分,SIS 组 APACHE II 评分明显高于 Non-SIS 组,可以说明 APACHE II 评分也可反映 IS 病人病情的严重程度。且 UCH-L1 与 APACHE II 评分呈正相关,结果支持 UCH-L1 与病情严重程度有关,可以在一定程度判断病人病情。以往 GCS 和 NIHSS 评分一直被认为是脑卒中病人预后最重要的预测因素<sup>[17]</sup>。先前的研究已经证实 GCS 入院时、入院后 30 d 和 1 年后的死亡率预测值<sup>[18-19]</sup>。但是 GCS 或 NIHSS 没有考虑其他合并症,如慢性肾衰竭、肝硬化或血液系统疾病等<sup>[20]</sup>。APACHE II 评分已经在重症监护室中广泛用于评估

病人的生理稳态并进行分级用于判断预后<sup>[21]</sup>。所以结合 APACHE II 评分和外周静脉血 UCH-L1 浓度可以较好地早期判断 IS 病人的病情发展及预后。

参考文献:

- [1] ZUO G,ZHANG D,MU R, *et al* .Resolvin D2 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury in rats[J].Molecular Brain,2018, 11:9.
- [2] CASSELLA C R,JAGODA A.Ischemic stroke: advances in diagnosis and management[J].Emergency Medicine Clinics of North America,2017,35:911-930.
- [3] CATANESE L,TARSIA J,FISHER M.Acute ischemic stroke therapy overview[J].Circulation research,2017,120:541-558.
- [4] WANG K K,YANG Z,SARKIS G, *et al* .Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) as a therapeutic and diagnostic target in neurodegeneration,neurotrauma and neuro-injuries[J].Expert Opinion on Therapeutic Targets,2017,21:627-638.
- [5] 韦飞洁,胡风云,赵晓霞,等.重症脑功能损伤生化指标评估的研究进展[J].中华危重症医学杂志(电子版),2015,8(5):329-333.
- [6] PAPA L,AKINYI L,LIU M C, *et al* .Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury [J].Critical Care Medicine,2010,38:138-144.
- [7] ROJO D R,PROUGH D S,FALDUTO M T, *et al* .Influence of stochastic gene expression on the cell survival rheostat after traumatic brain injury[J].PLoS One,2011,6:e23111.
- [8] LEE J Y,LEE C Y,KIM H R, *et al* .A Role of serum-based neuronal and glial markers as potential predictors for distinguishing severity and related outcomes in traumatic brain injury[J].Journal of Korean Neurosurgical Society,2015,58:93-100.
- [9] REN C,ZOLTEWICZ S,GUINGAB-CAGMAT J, *et al* .Different expression of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and alphaII-spectrin in ischemic and hemorrhagic stroke:potential biomarkers in diagnosis[J].Brain Research,2013,1540:84-91.
- [10] 李娜,任长虹,吉训明.脑梗死患者急性期血清泛素羧基末端水解酶-1 及神经胶质原纤维酸性蛋白水平的变化[J].中国脑血管病杂志,2016,13(7):337-342.
- [11] OSAKA H,WANG Y L,TAKADA K, *et al* .Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 binds to and stabilizes monoubiquitin in neuron [J].Human Molecular Genetics,2003,12:1945-1958.
- [12] SETSUIE R,WADA K.The functions of UCH-L1 and its relation to neurodegenerative diseases [J].Neurochemistry International, 2007,51:105-111.
- [13] 毕晓姣,刘兰芬.泛素羧基末端水解酶 L1(UCH-L1)与神经精神疾病关系的研究进展[J].精神医学杂志,2014,27(1):66-70.
- [14] REN C,KOBEISSY F,ALAWIEH A, *et al* .Assessment of serum UCH-L1 and GFAP in acute stroke patients[J].Scientific Reports,2016,6:24588.
- [15] 郑金玉,齐亮,韩辉,等.创伤性脑损伤 UCH-L1 水平与损伤程度、病情变化及预后的相关性分析[J].中华神经医学杂志,2015,14(7): 703-706.
- [16] LIU M C,AKINYI L,SCHARF D, *et al* .Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as a biomarker for ischemic and traumatic brain injury in rats[J].The European Journal of Neuroscience,2010,31:722-732.
- [17] RORDORF G,KOROSHETZ W,EFIRD J T, *et al* .Predictors of mortality in stroke patients admitted to an intensive care unit[J]. Critical Care Medicine,2000,28:1301-1305.
- [18] MAYER S A,COPELAND D,BERNARDINI G L, *et al* .Cost and outcome of mechanical ventilation for life-threatening stroke[J]. Stroke,2000,31:2346-2353.
- [19] NAVARRETE-NAVARRO P, RIVERA-FERNANDEZ R, LOPEZ-MUTUBERRIA M T, *et al* .Outcome prediction in terms of functional disability and mortality at 1 year among ICU-admitted severe stroke patients:a prospective epidemiological study in the south of the European Union (Evascan Project,Andalusia,Spain) [J].Intensive Care Medicine,2003,29:1237-1244.
- [20] MOON B H,PARK S K,JANG D K, *et al* .Use of APACHE II and SAPS II to predict mortality for hemorrhagic and ischemic stroke patients[J].Journal of Clinical Neuroscience,2015,22:111-115.
- [21] SU Y Y,LI X,LI S J, *et al* .Predicting hospital mortality using APACHE II scores in neurocritically ill patients: a prospective study[J].Journal of Neurology,2009,256:1427-1433.

(收稿日期:2018-09-02)  
(本文编辑:郭怀印)