急性缺血性脑卒中患者血清胰岛素样生长因子 -1 水平变化与相关影响因素的研究

陶海雁，王晓平*
（上海市同仁医院，上海交通大学医学院附属同仁医院神经内科，上海 200336）

摘要：目的 探讨急性缺血性脑卒中（AIS）患者血清胰岛素样生长因子 -1（IGF-1）水平的变化规律及相关影响因素。**方法** 采用化学发光法检测 60 例脑梗死（脑梗死组）和 45 例腔隙性脑梗死（腔隙性脑梗死组）患者起病后 3 d 内、2 周时血清 IGF-1 的水平，并与 30 例健康体检者（对照组）比较。分析血清 IGF-1 水平的相关影响因素，随访患者治疗后出院 3 个月的日常生活能力评分（ADL）及改良 Rankin 量表（mRS）评分，并探讨血清 IGF-1 水平与预后的关系。**结果** 起病后 3 d 内，脑梗死组和腔隙性脑梗死组患者血清 IGF-1 水平明显低于对照组（$P < 0.01$），脑梗死组患者血清 IGF-1 水平低于腔隙性脑梗死组（$P < 0.01$）；起病后 2 周时脑梗死组和腔隙性脑梗死组患者血清 IGF-1 水平有一定升高，但与对照组相比，仍较低（$P < 0.01$），且脑梗死组患者血清 IGF-1 水平仍低于腔隙性脑梗死组（$P < 0.01$）。Logistic 回归分析显示，餐后 2 h 血糖（2hPG）是 IGF-1 水平的独立影响因素（$P < 0.05$）。无论根据 ADL 还是 mRS 评分分组，预后良好组患者的血清 IGF-1 水平明显高于预后不良组（$P < 0.01$）。**结论** 血清 IGF-1 水平可帮助判断 AIS 患者病情严重程度和预后，在 AIS 治疗中具有潜在临床应用价值。2hPG 可能是 IGF-1 水平的独立影响因素之一。

关键词：急性缺血性脑卒中（AIS）；脑梗死；胰岛素样生长因子-1（IGF-1）；餐后2 h血糖（2hPG）；预后
中图分类号：R743.3；R-33 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2018）06-0412-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.06.012

Studies of serum insulin-like growth factor-1 level in the patients with acute ischemic stroke and relative influence factors

TAO Hai-yan, WANG Xiao-ping*
（*Department of Neurology, Tongren Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200336, China*）

Abstract: ***Objective*** To discuss clinical significance of the dynamic changes of serum insulin-like growth factor-1（IGF-1） level in the patients with acute ischemic stroke（AIS）and relative influence factors. ***Methods*** A total of 60 cases of the patients with cerebral infarction（cerebral infarction group）and 45 cases of the patients with lacunar cerebral infarction（lacunar cerebral infarction group）and 30 health subjects（control group）were enrolled to determine their serum IGF-1 level within 3 days after onset and on 2 weeks by chemiluminescence method. The relative influence factors of serum IGF-1 level were analyzed. The ADL and mRS score of 3 months after treatment were followed up, and the correlation between serum IGF-1 level and prognosis was analyzed. ***Results*** The serum IGF-1 level within 3 days after onset in cerebral infarction group and lacunar cerebral infarction group was significantly lower than that in control group（$P<0.01$）, and the serum IGF-1 level in cerebral infarction group was lower than that in lacunar cerebral infarction group（$P<0.01$）. The logistic regression analysis showed that 2 h postprandial plasma glucose（2hPG）was an independent influence factor of IGF-1 level（$P<0.05$）. The IGF-1 level in the good prognosis group was significantly higher than that in the poor prognosis

收稿日期：2018-03-01；**修回日期：**2018-05-03
作者简介：陶海雁，主治医师，研究方向：脑血管病，专业特长：脑血管病的诊断与治疗，神经康复治疗等。
通信作者：王晓平，科主任，主任医师，研究方向：神经系统变性疾病，专业特长：帕金森病、肝豆状核变性及痴呆等的临床诊断和治疗。

group（$P<0.01$）. ***Conclusion*** Serum IGF-1 level can help to identify the severity and prognosis of AIS patients. It has potential clinical significance for AIS treatment. The 2hPG may be an independent influence factor to IGF-1 level.

Key words: acute ischemic stroke（AIS）; cerebral infarction; insulin-like growth factor-1（IGF-1）; 2 hours postprandial plasma glucose（2hPG）; prognosis

胰岛素样生长因子（IGF）-1 作为一种非选择性神经营养因子，参与神经系统的增生、分化和神经功能的维持和调节，胰岛素家族及 IGF 对脑组织的发育起重要作用 [1]。近年来，IGF-1 与脑卒中相关性的研究受到了极大的关注。本文对我院神经内科急性缺血性脑卒中（AIS）住院患者血清 IGF-1 水平变化规律、相关影响因素及预后的关系进行了研究，为判断 AIS 患者病情轻重和预后情况以及治疗做一参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取 2016 年 1 月至 2017 年 3 月上海交通大学医学院附属同仁医院神经内科住院的 AIS 患者 105 例。其中脑梗死患者 60 例（脑梗死组），腔隙性脑梗死患者 45 例（腔隙性脑梗死组）。所有患者发病均在 3 d 以内，均经头颅电子计算机断层扫描（CT）或磁共振成像（MRI）检查，均符合第四届全国脑血管病会议制定的诊断标准 [2]。排除标准为：①冠心病、周围血管疾病、甲状腺疾病、结核、恶性肿瘤、严重肝、肾功能不全等疾病；② 1 年内有手术、外伤史；③溶栓治疗及机械取栓的患者。另取我院体检科的健康体检者 30 例为对照组，除外高血压、糖尿病以及神经系统疾病，同时剔除符合上述排除标准者。本研究经我院伦理委员会批准，所有患者及家属均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 常规生化指标的测定及血压的测量

所有受试者分别在空腹（禁食 12 ～ 14 h）及早餐后 2 h 采肘静脉血 5 ml，测定空腹血糖（FPG）、餐后 2 h 血糖（2hPG）、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）、低密度脂蛋白（LDL）、白细胞计数（WBC）和中性粒细胞（N）。入院后静息状态下测量左侧手臂（位置：肱动脉处）的血压值［收缩压（SBP）、舒张血压（DBP）］。

1.2.2 IGF-1 水平的测定

AIS 患者起病后 3 d 内、2 周时，分别清晨空腹（禁食 12 ～ 14 h）采肘静脉血 5 ml，置于离心管中，在 1 h 内以 3 000 r/min 进行离心分离 10 min，取上清液置于 −80℃保存待测。IGF-1 测定试剂盒（化学发光法 / Immulite/Immulite 1000 IGF-1），生产批号：165637002，由美国西门子医学诊断产品有限公司提供。所有标本的测定，由检验科专业检验员严格按照说明书进行操作。

1.2.3 患者随访

电话、门诊随访 AIS 患者治疗后出院 3 个月的预后情况。预后评价采用日常生活能力评分（ADL）[3] 及改良 Rankin 量表（mRS）评分 [4]。根据 ADL 或 mRS 评分将患者分为：预后不良组（ADL：0 ～ 60 分，mRS：4 ～ 6 分），预后良好组（ADL：65 ～ 100 分，mRS：0 ～ 3 分）。

1.3 统计学处理

采用 SAS 8.1 统计学软件进行数据处理。计量资料以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。对于两个变量间的直线相关分析，先绘制散点图，建立直线回归方程，进行直线相关分析；应用 Logistic 回归分析，以相对危险度比值比（OR）表示影响因素相关强度，对相关系数及回归系数进行统计学检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料、临床资料和胰岛素样生长因子 -1 水平

表 1 显示，三组年龄和性别组间差异无统计学意义（$P>0.05$）；与对照组相比，脑梗死组和腔

表 1 三组患者一般资料、临床资料和血清 IGF-1 水平比较

Table 1 Comparison of general data, clinical data and serum IGF-1 level among three groups

	脑梗死组（n=60）	腔隙性脑梗死组（n=45）	对照组（n=30）
性别（男/女）/例	40/20	30/15	20/10
年龄/岁	60.30±9.75	60.75±9.51	60.73±6.52
SBP/mmHg	185.78±27.90*	191.33±26.10*	128.93±28.65
DBP/mmHg	108.45±14.85*	110.85±15.08*	86.18±11.18
FPG/mmol·L^{-1}	6.37±1.27*	6.49±1.37*	5.60±1.02
2hPG/mmol·L^{-1}	9.28±1.78*	9.47±1.85*	5.27±0.90
TC/mmol·L^{-1}	7.15±1.21*	6.90±1.34*	4.10±1.12
TG/mmol·L^{-1}	4.11±1.32*	3.95±1.45*	1.71±0.21
LDL/mmol·L^{-1}	6.17±2.26*	5.82±2.31*	2.60±0.12
WBC/×10^{9}/L	9.02±2.38*	9.02±2.21*	6.44±1.28
N	0.73±0.10*	0.75±0.10*	0.59±0.11
IGF-1（起病后 3 d 内）/mmol·L^{-1}	106.54±48.84**△△	144.83±51.37**	199.20±53.15
IGF-1（起病后 2 周）/mmol·L^{-1}	121.34±50.14**△△	154.53±71.32**	197.15±45.12

与对照组比较，*P<0.05，**P<0.01；与腔隙性脑梗死组比较，△△P<0.01

vs control group, *P<0.05, **P<0.01; *vs* lacunar cerebral infarction group, △△P<0.01

隙性脑梗死组患者 SBP、DBP、FPG、2hPG、TC、TG、LDL、WBC 与 N 均较高（P < 0.05），两组间上述指标差异无统计学意义（P > 0.05）。

与对照组相比，脑梗死组和腔隙性脑梗死组患者起病后 3 d 内血清 IGF-1 水平明显较低（P < 0.01），且脑梗死组患者血清 IGF-1 水平低于腔隙性脑梗死组（P < 0.01）；而起病后 2 周时，脑梗死组和腔隙性脑梗死组患者血清 IGF-1 水平有一定的升高，但与对照组相比，仍较低（P < 0.01），且脑梗死组患者血清 IGF-1 水平仍低于腔隙性脑梗死组（P < 0.01）。

2.2 患者血清 IGF-1 水平的相关因素分析

表 2 中，直线相关分析显示，血清 IGF-1 水平与 SBP、DBP、FPG、2hPG、TC、TG、LDL、WBC、N 不存在线性相关关系（P > 0.05）。

表 3 中，Logistic 回归分析显示，2hPG 是 IGF-1 水平的独立影响因素（P < 0.05）。

2.3 不同预后组一般资料及血清 IGF-1 水平比较

表 4 显示，无论根据 ADL 还是 mRS 评分分组，预后良好组的 IGF-1 水平明显高于预后不良组（P < 0.01）。

表 2 相关因素的直线相关分析

Table 2 Linear correlation of correlation analysis

	相关系数（r）	P 值
SBP	−0.147 2	0.146 0
DBP	−0.081 0	0.425 4
FPG	−0.125 4	0.216 3
2hPG	−0.183 9	0.068 5
TC	0.057 3	0.573 0
TG	0.175 7	0.081 9
LDL	0.081 7	0.421 6
WBC	0.022 9	0.821 7
N	0.062 3	0.540 2

3 讨论

IGF 最早被称为硫化因子[5]，1978 年被正式命名为 IGF。IGF 是一类与胰岛素呈高度同源的多肽生长因子，其主要由肝脏合成。IGF 包括两种 IGF 多肽（IGF-1、IGF-2），两种 IGF 受体（IGF-1R、IGF-2R），其在许多物种生长、生殖、免疫及肿瘤等方面都具有重要的作用。

既往有动物试验证明，脑缺血损伤发生后，脑内 IGF-1 表达增加[6]，神经元的缺失明显减少，说

表 3　相关因素的 Logistic 回归分析

Table 3　Logistic regression analysis of correlation analysis

相关因素	系数值(B)	标准差(SE)	卡方值(χ^2)	P 值	OR 值	OR 值(95%CI)
常数	0.212 3	3.777 3	0.003 2	0.955 2	—	—
FPG	0.181 2	0.328 2	0.304 8	0.580 9	1.199	0.630, 2.281
2hPG	0.514 6	0.211 6	5.915 3	0.015 0	1.673	1.105, 2.533
TC	−0.246 2	0.314 8	0.611 9	0.434 1	0.782	0.422, 1.449
TG	−0.406 9	0.415 8	0.957 9	0.327 7	0.666	0.295, 1.504
LDL	−0.430 1	0.414 5	1.076 8	0.299 4	0.650	0.289, 1.466
WBC	0.104 6	0.163 6	0.408 7	0.522 6	1.110	0.806, 1.530
N	−3.355 9	3.974 2	0.713 1	0.398 4	0.035	＜0.001, 84.21
SBP	−0.059 8	0.134 0	0.199 4	0.655 2	0.942	0.724, 1.225
DBP	−0.077 9	0.226 1	0.118 9	0.730 2	0.925	0.594, 1.441

表 4　不同预后组间的基线资料及血清 IGF-1 水平比较

Table 4 Comparison of baseline data and serum IGF-1 levels among different prognostic groups

	ADL 评分		mRS 评分	
	预后不良组	预后良好组	预后不良组	预后良好组
性别(男/女)/例	51(34/17)	54(36/18)	48(32/16)	57(38/19)
年龄/岁	61.07±11.07	60.81±8.77	61.36±11.04	60.64±8.77
IGF-1(起病后 3 d 内)/μg·L^{-1}	85.23±31.83	147.21±49.30$^{\#\#}$	85.56±32.16	145.81±49.89$^{\#\#}$

与同一评分体系预后不良组相比，$^{\#\#}P$＜0.01

vs the poor prognosis group of the same scoring system, $^{\#\#}P$＜0.01

明 IGF-1 具有神经保护和修复作用[7]。孙玉衡等[8]对 30 例脑梗死急性期患者于发病后 24 h 内及发病后第 3 天、第 10 天上午 6 ～ 8 时采血，采用放免法测定血 IGF-1 含量；另选 30 例脑梗死后遗症期患者及 30 名正常人作为对照。结果发现，脑梗死急性期患者血 IGF-1 水平明显低于脑梗死后遗症期患者及正常人，提示脑梗死急性期患者血浆 IGF-1 含量降低，IGF-1 在脑梗死的发生、发展中起一定作用。林群锋[9]将急性脑梗死患者根据神经功能损害程度分为轻度、中度、重度组，根据 CT 显示病灶大小分为小面积、中面积、大面积组。选择同期行健康体检者作为健康对照组，结果发现，急性脑梗死组血清 IGF-1 水平均明显低于健康对照组，并随着神经损伤程度和脑梗死面积的增加而明显降低；治疗后急性脑梗死组患者 IGF-1 水平较治疗前明显升高。本研究结果提示，无论是根据 ADL 还是 mRS 评分对 AIS 患者预后进行评估，预后良好组患者血清 IGF-1 水平均明显高于预后不良组（P ＜ 0.01）。提示，IGF-1 参与了 AIS 的发生发展，其对判断病情严重程度、脑梗死面积的大小和预后具有重要意义。

本研究发现，AIS 患者血清 IGF-1 水平与 SBP、DBP、FPG、2hPG、TC、TG、LDL、WBC、N 不存在直线相关关系（P ＞ 0.05）；但 Logistic 回归分析显示，2hPG 可能是血清 IGF-1 水平的独立影响因素之一（P ＜ 0.05），2hPG 越高，血清 IGF-1 水平降低越明显。类似报道还相对较少，有待于进一步大样本随机双盲对照研究加以佐证。

本文还发现，AIS 患者血清 IGF-1 水平明显低于对照组，且脑梗死组患者血清 IGF-1 水平较腔隙性脑梗死组更低（P ＜ 0.01），而起病后 2 周时，随着病情的相对稳定，AIS 患者血清 IGF-1 水平有一定的恢复，提示血清 IGF-1 水平与脑组织损伤程度呈

负相关。有研究表明，由于 IGF-1 可以防止由一氧化氮（NO）和 *N*- 甲基 -*D*- 天冬氨酸（NMDA）受体介导的迟发性细胞凋亡[10]，在缺血、缺氧性脑损害动物模型，侧脑室内注射 IGF-1 可以减少皮层、丘脑、纹状体、齿状核、海马等区域神经元的死亡，具有神经保护作用[11]。因此，IGF-1 可作为一种神经营养因子，用于 AIS 的治疗，本研究结果为 IGF-1 在 AIS 的治疗提供了一定的依据。

4 结论

血清 IGF-1 水平可帮助判断 AIS 患者的病情严重程度和预后，在 AIS 治疗中具有潜在临床应用价值。2hPG 可能是 IGF-1 水平的独立影响因素之一。

参考文献：

[1] 王瑞雪, 柳莲, 王志勇. 缺血性脑卒中神经保护药物及其潜在分子靶点的研究进展[J]. 世界临床药物, 2013, 34(12): 760-764.

[2] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.

[3] 苏作富. 不同方法治疗高血压脑出血疗效比较[J]. 中国实用医药, 2012, 7(16): 89-90.

[4] 张世洪, 吴波, 谈颂. 卒中登记研究中 Barthel 指数和改良的 Rankin 量表的适用性与相关性研究[J]. 中国循证医学杂志, 2004, 4(12): 871-874.

[5] 陈娟, 姚裕家. 胰岛素样生长因子与生长发育[J]. 中华围产医学杂志, 1999, 2(2): 126- 128.

[6] Hwang IK, Yoo KY, Park SK, *et al*. Expression and changes of endogenous insulin-like growth factor-1 in neurons and glia in the gerbil hippocampus and dentate gyrus after ischemic insult[J]. Neurochem Int, 2004, 45(1): 149-156.

[7] Gluckman PD, Guan J, Williams C, *et al*. Asphyxial brain injury—the role of the IGF system[J]. Mol Cell Endocrinol, 1998, 140(1-2): 95-99.

[8] 孙玉衡, 关旺. 脑梗死患者血浆胰岛素样生长因子-1的含量变化及其意义[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2001, 3(2): 93-95.

[9] 林群锋. D-二聚体、IGF-1、IGFBP-3和SAA 在急性脑梗死检测中的意义[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(34): 3785-3787.

[10] Tagami M, Ikeda K, Nara Y, *et al*. Insulin-like growth factor-1 attenuates apoptosis in hippocampal neurons caused by cerebral ischemia and reperfusion in stroke-prone spontaneously hypertensive rats[J]. Lab Invest, 1997, 76(5): 613-617.

[11] Guan J, Williams C, Gunning M, *et al*. The effects of IGF-1 treatment after hypoxic-ischemic brain injury in adult rats[J]. J Cerebr Blood F Met, 1993, 13(4): 609-616.

（责任编辑：赵绪韬）

（上接第 406 页）

4 结论

综上所述，构建相应药学服务干预模式，按制定方案针对性干预老年慢性病患者，能提高需长期服药且多重用药的社区慢性病老年患者的依从性，有利于其血糖、血脂控制，值得社区推广。

参考文献：

[1] 王忠壮. 社区药学服务实践及模式创建[J]. 药学服务与研究, 2011, 11(3): 166-169.

[2] International expert commiittee. International expert commiittee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes[J]. Diabetes Care, 2009, 32(7): 1327-1334.

[3] 杨敏, 柳洁. 中国糖尿病防治现状[J]. 中国医学创新, 2014, 11(7): 149-151.

[4] Horning KK, Hoehns JD, Doucette WR. Adherence to clinical practice guidelines for 7 chronic conditions in long-term-care patients who received pharmacist disease management services versus traditional drug regimen review [J]. J Manag Care Pharm, 2007, 13(1): 28-36.

[5] 孙洁, 阮婷婷, 林飞, 等. 药师主导的药学服务对社区高血压病人疗效的影响[J]. 药学服务与研究, 2012, 12(3): 180-184.

[6] 李妍, 高玉霞, 刘丽亚, 等. 药学干预对于接受多药治疗的 2 型糖尿病住院患者的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(1): 81-83.

[7] 陆华. 药师在不同学科/环境下开展药学服务效果的系统评[J]. 中国药房, 2016, 27(6): 862-864.

（责任编辑：赵绪韬）