

lence, incidence, and outcomes [J]. *Hepatology* (Baltimore, Md), 2016, 64(1): 73–84

5 Koyama Y, Brenner DA. Liver inflammation and fibrosis [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(1): 55–64

6 朱悦, 季国忠, 杨丽华. 非酒精性脂肪性肝炎的无创诊断评估研究进展 [J]. *肝脏*, 2020, 25(10): 1130–1132

7 印娜. 甘油三酯对 SD 大鼠组织脂肪变性及 A7r5 细胞双向增殖的影响 [D]. 吉首大学, 2018

8 Piccinin E, Cariello M, De Santis S, *et al.* Role of oleic acid in the gut–liver axis: from diet to the regulation of its synthesis via stearoyl–CoA desaturase 1 (SCD1) [J]. *Nutrients*, 2019, 11(10), doi: 10.3390/nu11102283

9 Jagannathan L, Socks E, Balasubramanian P, *et al.* Oleic acid stimulates monoamine efflux through PPAR–alpha; differential effects in diet–induced obesity [J]. *Life Sci*, 2020, 255: 117867

10 Zhao X, Xue J, Xie M. Osthole inhibits oleic acid/lipopolysaccharide–induced lipid accumulation and inflammatory response through activating PPARalpha signaling pathway in cultured hepatocytes [J]. *Exp Gerontol*, 2019, 119: 7–13

11 张玲荣, 赵晶晶, 王勤英. 非酒精性脂肪肝离体细胞模型的建立 [J]. *中国药物与临床*, 2015, 15(3): 349–350

12 潘雪丰, 温彩霞, 许建华. 两种细胞系用于建立体外脂肪肝模型

的比较 [J]. *广东药学院学报*, 2010, 26(1): 85–89

13 王辉, 陈骁, 项夏霖, 等. 游离脂肪酸混合物对肝细胞脂毒性及脂代谢相关基因表达的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(7): 1153–1157

14 Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, *et al.* Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non–alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis [J]. *Cell Metab*, 2015, 21(5): 739–746

15 阎利萍, 左吉卉, 吴明江, 等. 脂肪酸代谢与非酒精性脂肪肝病关系的研究进展 [J]. *中国医药科学*, 2020, 10(20): 35–39

16 Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis [J]. *Chem Rev*, 2011, 111(10): 5944–5972

17 Liu Y, Cheng Y, Li J, *et al.* Epoxy stearic acid, an oxidative product derived from oleic acid, induces cytotoxicity, oxidative stress, and apoptosis in HepG2 cells [J]. *J Agr Food Chem*, 2018, 66(20): 5237–5246

18 Belal SA, Sivakumar AS, Kang DR, *et al.* Modulatory effect of linoleic and oleic acid on cell proliferation and lipid metabolism gene expressions in primary bovine satellite cells [J]. *Anim Cells Syst (Seoul)*, 2018, 22(5): 324–333

(收稿日期: 2021–06–07)

(修回日期: 2021–06–16)

# 心源性栓塞型脑梗死患者血清 LDL 和 PCT 的水平变化及临床意义

姚晓利 蒋胶胶 杨改清

**摘 要** **目的** 探讨心源性栓塞型脑梗死 (cardioembolic cerebral infarction, CECI) 患者血清中低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 和降钙素原 (procalcitonin, PCT) 在疾病进展过程中的水平变化以及在评估 CECI 患者病情和预后中的价值。**方法** 选取 2018 年 1 月~2020 年 12 月在郑州大学附属郑州中心医院神经内科被诊断为 CECI 的 300 例患者为病例组, 按照 1:1 配对的原则, 选取同期在笔者医院进行健康体检的 300 例志愿者为对照组。对照组空腹采集静脉血 3ml, 病例组分别在入院后 0、1、3、5 和 7 天收集静脉血 3ml, 通过 ELISA 法检测样本中血清 LDL 和 PCT 的水平, 病例组在入院 7 天后通过美国国立卫生研究院中分量表 (national institutes of health stroke scale, NIHSS) 评分评估患者预后情况, 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线用于评估低密度脂蛋白 (low–density lipoprotein, LDL) 和 PCT 对 CECI 的诊断效能。**结果** 与对照组比较, CECI 患者血清 LDL 和 PCT 水平显著增加, 在入院后第 3 天达到高峰, 第 5 天开始下降, 第 7 天左右恢复到健康人群水平, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。与治疗无效组比较, 治疗有效组 CECI 患者的血清 LDL 和 PCT 明显降低 ( $P < 0.05$ ), 呈现出预后效果越好, 血清 LDL 和 PCT 水平越低的趋势。LDL 和 PCT 对 CECI 诊断均具有较好的诊断效能 ( $AUC > 0.80$ ), 进行联合诊断时效能最高 ( $AUC = 0.96$ )。**结论** CECI 患者血清 LDL 和 PCT 水平会跟随疾病进展过程发生动态变化, 对 LDL 和 PCT 水平的动态监测有助于评估患者的病情和预后。

**关键词** 心源性栓塞型脑梗死 血清生物学标志物 低密度脂蛋白胆固醇 降钙素原

基金项目: 河南省医学科技攻关计划项目 (2018020769)

作者单位: 450000 郑州大学附属郑州中心医院神经内科

通讯作者: 杨改清, 电子信箱: yang160824@163.com

中图分类号 R54

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.11.020

**Changes and Clinical Significance of the Level of Serum LDL and PCT in Patients with Cardiogenic Embolic Cerebral Infarction.** Yao Xiaoli, Jiang Jiaojiao, Yang Gaiqing. Department of Neurology, Zhengzhou Central Hospital affiliated to Zhengzhou University, Henan 450000, China

**Abstract Objective** To explore the changes of the lowdensity lipoprotein - cholestol (LDL - C) and procalcitonin (PCT) levels in patients with cardioembolic cerebral infarction (CECI), and values of LDL and PCT levels in evaluating the condition and prognosis of patients with CECI were investigated. **Methods** 300 patients were divided as the case group who were diagnosed as CECI in the Department of Neurology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University between January 2018 to December 2020, and the healthy individuals who were matched in age and sex in the hospital in the same period were divided as the control group. In the control group, 3ml of venous blood was collected. In the case group, 3ml of venous blood was collected on the 0th day, 1st, 3rd, 5th, and 7th day of admission. The expression levels of serum LDL and PCT in the samples were detected by ELISA. In the case group, the prognosis of the patients was evaluated by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score 7 days after admission. Receiver operating characteristic (ROC) was used to assess diagnostic efficiency of LDL and PCT on CECI. **Results** Compared with healthy individuals, the levels of serum LDL and PCT in patients with CECI increased significantly, which reached the peak at the 3rd day and continuously declined after the 5th day, and returned to the level of healthy individuals around the 7th day. The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with the treatment - ineffective group, the serum LDL and PCT of the CECI patients in the treatment - effective group were significantly lower ( $P < 0.05$ ), showing a trend that the better the prognosis, the lower the serum LDL and PCT levels. ROC curve showed that both LDL and PCT had good diagnostic efficiency ( $AUC > 0.80$ ) for the diagnosis of CECI, and combined diagnosis showed highest accuracy ( $AUC = 0.96$ ). **Conclusion** The level of serum LDL and PCT in patients with CECI follows the dynamic process of disease progression. The dynamic monitoring of serum LDL and PCT levels can improve evaluation of the condition and prognosis of patients.

**Key words** Cardiogenic embolic cerebral infarction; Serum biomarkers; Low density lipoprotein - cholestol; Procalcitonin

急性脑梗死是临床上常见的脑血管疾病之一。其主要特征是突然发作,疾病危险程度高,高致残率和高致死率,患者预后生活质量差等<sup>[1]</sup>。目前,脑梗死已经是全世界居民的第3大死亡原因,也是造成残疾的主要原因之一<sup>[2]</sup>。脑梗死的临床常见类型有脑血栓形成、腔隙性脑梗死和脑栓塞等,脑栓塞的病因根据栓子来源不同,主要分为心源性与非心源性,而心源性栓塞型脑梗死(cardioembolic cerebral infarction, CECI)最为常见,主要是由于心房颤动引起,随着病情进展会进一步扩大梗死范围,严重者会出现出血性病灶,增加病死率,需早期明确诊断并及时治疗<sup>[3]</sup>。

诊断CECI的“金标准”主要是头颅MRI检查,但检查费用相对较高,患者医疗负担较大,难以在基层医院推广<sup>[4]</sup>。经胸壁心脏超声检查和经食管心脏超声检查是目前临床上最常用的两种诊断方法,但前者常会受到多种因素的干扰,例如肥胖、胸壁感染、肺气肿等易造成诊断不清的情况<sup>[5]</sup>。后者在操作中需要将探头从食管插入,具有侵入性,很多患者容易产生恐惧心理,抵触检查<sup>[6]</sup>。因此,筛选早期灵敏可靠,简单易行的诊断标志物,对早期诊断和治疗CECI,降低病死率、改善患者预后具有十分重要的作用。

相关研究表明,CECI的发生与血栓的形成密切相关,而低密度脂蛋白(lowdensity lipoprotein - cholestol, LDL - C)可以在动脉壁沉积,使动脉内膜增厚,管腔狭窄<sup>[7]</sup>。也可以被氧化成氧化型低密度脂蛋白,参与血栓的形成<sup>[8]</sup>。降钙素原(procalcitonin, PCT)是一种由116个氨基酸组成的多肽,常用来反映机体炎症状态,已有相关研究提示其表达水平与脑梗死患者预后水平呈负相关<sup>[7]</sup>。准确判断病情和预测发展在预防和治疗CECI中起着关键作用<sup>[9]</sup>。在正确判断的基础上及时干预和采取适当的治疗措施,将大大改善患者的预后,目前关于血清LDL - C和PCT的水平变化与CECI的相关研究较少。本研究通过比较CECI患者和健康人群血清LDL和PCT的水平差异以及在疾病进展过程中上述两种物质的动态水平变化,探索LDL和PCT作为CECI诊断和预后血清生物学标志物的潜力,以期临床上CECI的诊断和治疗提供一定的参考依据。

#### 对象与方法

1. 研究对象:选取2018年1月~2020年12月在郑州大学附属郑州中心医院神经内科收治的CECI患者300例,并纳入同期在笔者医院进行健康体检的

年龄、性别相匹配的 300 例健康体检者作为健康对照组。本研究经郑州大学附属郑州中心医院医学伦理学委员会批准。所有研究对象均已签署知情同意书。

2. 诊断与入选标准:患者入选标准:符合《心源性卒中诊断中国专家共识(2020)》诊断标准的 CECI 的患者<sup>[10]</sup>。健康对照入选标准:在同一医院就诊,年龄 $\pm 3$ 岁,性别匹配的健康体检居民。

3. 排除标准:出血性脑血管病、恶性肿瘤等疾病患者,合并严重心脏、肝、肾功能不全者,精神病或阿尔茨海默病患者。

4. 样本采集与处理:所有受试对象清晨空腹采静脉血 3ml,3500 $\times g$  离心 15min 后,取上清液分装于无菌冻存管中,置于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱冻存待测。

5. 检测试剂与仪器:ELISA 检测试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司;全自动离心机购自美国赛默飞有限公司。

6. NIHSS 评分:临床疗效根据美国国立卫生研究院中风量表(National Institutes of Health Stroke Scale,

NIHSS)分为 4 个等级,分别是有疗效组、效果显著组、基本恢复组和无效组。前 3 组均认为治疗有效<sup>[11]</sup>。在入院后 7 天测量 NIHSS 评分。

7. 统计学方法:采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析,实验结果以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组之间计量资料的比较采用  $t$  检验,两组间计数资料的比较用 $\chi^2$  检检,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:CECI 患者与健康对照人群性别、年龄、BMI 及吸烟率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表 1。甘油三酯、总胆固醇、收缩压、舒张压、同型半胱氨酸的水平,糖尿病患病率以及颈动脉狭窄率在 CECI 患者体内水平更高,而高密度脂蛋白的水平则在 CECI 患者体内水平更低( $P<0.05$ )。不同预后水平的 CECI 患者之间的基本特征比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表 2。

表 1 研究对象的基本特征比较[ $n(\%)$ , $\bar{x}\pm s$ ]

| 项目                          | CECI 组           | 健康对照组            | $t$   | $P$   |
|-----------------------------|------------------|------------------|-------|-------|
| 男性/女性                       | 194/106          | 194/106          | -     | -     |
| 年龄(岁)                       | 54.70 $\pm$ 2.81 | 54.20 $\pm$ 2.63 | 0.318 | >0.05 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )     | 21.43 $\pm$ 1.29 | 21.54 $\pm$ 1.35 | 0.151 | >0.05 |
| 吸烟                          | 176(58.7)        | 158(52.7)        | 2.188 | >0.05 |
| 甘油三酯(mmol/L)                | 3.32 $\pm$ 0.12  | 1.35 $\pm$ 0.06  | 54.57 | <0.05 |
| 总胆固醇(mmol/L)                | 6.70 $\pm$ 0.15  | 4.78 $\pm$ 0.05  | 53.18 | <0.05 |
| 高密度脂蛋白(mmol/L)              | 0.65 $\pm$ 0.06  | 1.43 $\pm$ 0.05  | 21.47 | <0.05 |
| 收缩压(mmHg <sup>Δ</sup> )     | 154.0 $\pm$ 4.5  | 130.0 $\pm$ 3.2  | 17.42 | <0.05 |
| 舒张压(mmHg)                   | 87.2 $\pm$ 4.4   | 72.0 $\pm$ 2.6   | 11.03 | <0.05 |
| 同型半胱氨酸( $\mu\text{mol/L}$ ) | 17.83 $\pm$ 0.72 | 12.96 $\pm$ 0.49 | 3.53  | <0.05 |
| 糖尿病                         | 185(62)          | 68(23)           | 93.56 | <0.05 |
| 颈动脉狭窄                       | 174(58)          | 36(12)           | 78.82 | <0.05 |

<sup>Δ</sup>1mmHg=0.133kPa

2. 初入院 CECI 患者与健康人群血清 LDL 和 PCT 水平的比较:初入院 CECI 患者血清 LDL 水平为 4.61 $\pm$ 0.49mmol/L, PCT 为 1.54 $\pm$ 0.19ng/ml,同期健康对照人群的 LDL 水平为 2.53 $\pm$ 0.34mmol/L, PCT 为 0.36 $\pm$ 0.10ng/ml,两组比较,差异均有统计学意义( $t$  值分别为 61.530 及 8.463,  $P$  均 $<0.05$ )。

3. CECI 患者入院后血清 LDL 和 PCT 的动态变化:CECI 患者入院后血清 LDL 和 PCT 水平开始升高,第 3 天达到峰值,从第 5 天血清 LDL 和 PCT 水平开始下降,第 7 天左右达到与健康对照组相似水平

( $P<0.05$ ),详见图 1。

4. CECI 患者不同预后水平血清 LDL 和 PCT 水平的比较:治疗 7 天后,对 CECI 患者进行 NIHSS 评分判断患者预后效果,根据评分将患者预后分为有疗效组、效果显著组、基本恢复组和无效组。300 例 CECI 患者入院治疗后经 NIHSS 评分判断为无效人数为 21 例(7.0%),治疗有效人数为 76 例(25.3%),效果显著人数为 116 例(38.7%),基本恢复者为 87 例(29.0%)。与治疗无效组比较,3 组治疗有效人群的 LDL 与 PCT 水平均显著降低( $P<0.05$ ),3 组治疗有

表 2 不同预后水平的 CECI 患者基本特征比较[ $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s$ ]

| 项目                                 | 无效组              | 有疗效组             | 效果显著组            | 基本恢复组            | $t/F$ | $P$     |
|------------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------|---------|
| 性别(男性/女性)                          | 21(12/9)         | 76(43/33)        | 116(61/55)       | 87(47/40)        | 0.367 | $>0.05$ |
| 年龄(岁)                              | $53.5 \pm 0.73$  | $54.4 \pm 0.93$  | $55.0 \pm 1.02$  | $54.5 \pm 1.04$  | 0.116 | $>0.05$ |
| BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )      | $22.5 \pm 0.70$  | $21.6 \pm 0.93$  | $21.9 \pm 0.50$  | $21.8 \pm 0.74$  | 1.004 | $>0.05$ |
| 吸烟(%)                              | 11(52)           | 40(53)           | 67(58)           | 42(48)           | 1.639 | $>0.05$ |
| 甘油三酯( $\text{mmol}/\text{L}$ )     | $3.34 \pm 0.07$  | $3.28 \pm 0.16$  | $3.43 \pm 0.08$  | $3.36 \pm 0.07$  | 0.677 | $>0.05$ |
| 总胆固醇( $\text{mmol}/\text{L}$ )     | $6.74 \pm 0.11$  | $6.72 \pm 0.13$  | $6.66 \pm 0.15$  | $6.77 \pm 0.11$  | 0.607 | $>0.05$ |
| 高密度脂蛋白( $\text{mmol}/\text{L}$ )   | $0.68 \pm 0.07$  | $0.64 \pm 0.05$  | $0.60 \pm 0.04$  | $0.64 \pm 0.06$  | 1.263 | $>0.05$ |
| 收缩压( $\text{mmHg}$ )               | $157.0 \pm 2.6$  | $158.3 \pm 9.9$  | $151.3 \pm 6.6$  | $153.0 \pm 5.0$  | 0.499 | $>0.05$ |
| 舒张压( $\text{mmHg}$ )               | $88.1 \pm 1.0$   | $86.9 \pm 1.2$   | $86.9 \pm 1.5$   | $87.4 \pm 1.3$   | 0.837 | $>0.05$ |
| 同型半胱氨酸( $\mu\text{mol}/\text{L}$ ) | $17.77 \pm 0.19$ | $17.64 \pm 0.64$ | $17.75 \pm 0.21$ | $17.94 \pm 0.64$ | 0.348 | $>0.05$ |
| 糖尿病                                | 14(67)           | 50(66)           | 73(63)           | 61(70)           | 1.386 | $>0.05$ |
| 颈动脉狭窄                              | 13(62)           | 46(61)           | 62(53)           | 57(66)           | 3.146 | $>0.05$ |

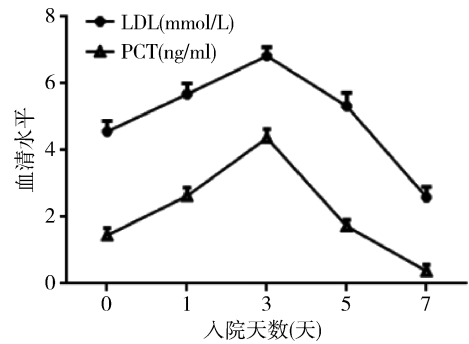


图 1 CECI 患者入院后血清 LDL 和 PCT 的动态变化

效人群之间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但仍然表现出治疗效果越好,CECI 患者血清 LDL 和 PCT 水平越低的趋势(图 2)。

5. LDL 和 PCT 对 CECI 的诊断效能分析:本研究通过 ROC 曲线来进一步分析 LDL 和 PCT 对于 CECI 诊断的预测能力。上述两个物质对 CECI 均具有较好的诊断效能(ROC 曲线下面积均  $>0.8$ ),将上述两个指标进行联合诊断分析,发现联合指标对 CECI 的诊断价值高于单个指标,其曲线下面积为 0.960,敏感度和特异性分别为 100% 和 80%(图 3,表 3)。

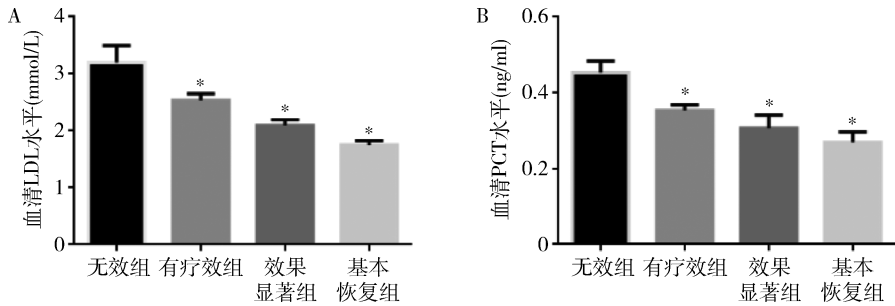


图 2 CECI 患者不同预后水平血清 LDL 和 PCT 水平的比较

A. 血清 LDL 水平;B. 血清 PCT 水平。与无效组比较,\*  $P < 0.05$

讨 论

CECI 在中国老年人群中的发生率很高,据相关文献报道,CECI 占有缺血性脑卒中病例的 18% ~ 25%,并且随着预期寿命的持续增加,预计这一比例还会增加<sup>[12, 13]</sup>。及时有效的诊断和治疗对患者的生命、健康和生活质量至关重要。目前关于该疾病的研究已经越来越多,已有研究报道其发生与脂质沉积和炎症反应密切相关,因此寻找能够反映脂质沉积和炎症反应的生物学标志物对于 CECI 的诊断和治疗可

能存在重要价值<sup>[14]</sup>。

脂质代谢被认为是许多血管相关疾病的关键因素。脂质过氧化,尤其是 LDL 氧化后被认为是包括 CECI 在内的多种心血管疾病的关键危险因素。在病理条件下,氧化型 LDL 可以导致溶酶体积累并诱导白细胞释放炎症细胞因子<sup>[15]</sup>。也可以引起动脉斑块变化和血栓形成<sup>[8]</sup>。当 CECI 患者发生斑块破裂时会释放大量炎症细胞加重脑缺血损伤,因此,血清炎症指标的变化对于评估疾病的发展和预后具有重要

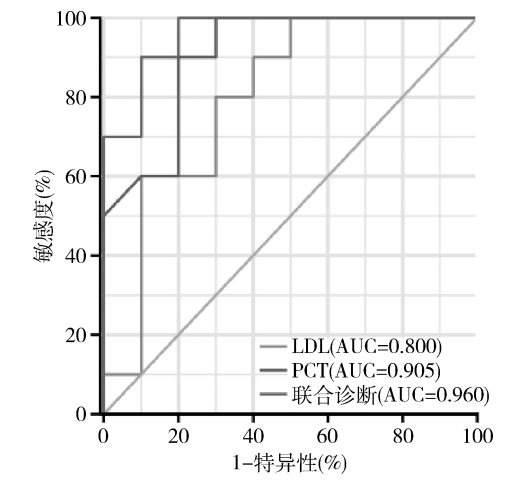


图 3 LDL 和 PCT 诊断 CECI 的 ROC 曲线分析

表 3 LDL 和 PCT 诊断 CECI 的 ROC 曲线分析

| 指标   | cut - off | AUC (95% CI)          | 敏感度 (%) | 特异性 (%) | P     |
|------|-----------|-----------------------|---------|---------|-------|
| LDL  | 3.165     | 0.800 (0.591 ~ 1.000) | 80      | 70      | <0.05 |
| PCT  | 0.940     | 0.905 (0.774 ~ 1.000) | 90      | 80      | <0.05 |
| 联合指标 | 0.737     | 0.960 (0.886 ~ 1.000) | 100     | 80      | <0.05 |

制 LDL 水平可以改善预后<sup>[18,19]</sup>。随后笔者进一步利用 ROC 曲线评估了 LDL 和 PCT 对 CECI 的诊断效能,发现两种物质曲线下面积均 >0.80,具有良好的诊断效能,当进行联合诊断时,曲线下面积达 0.96,诊断效能最高,在其他研究结果中 LDL 和 PCT 也被广泛发现有作为诊断标志物的潜力,如动脉粥样硬化等,提示 LDL 和 PCT 对 CECI 具有良好的预测能力,可以为疾病的诊断和预后提供一定的参考依据<sup>[20]</sup>。

综上所述,CECI 患者血清 LDL 和 PCT 水平随着疾病进展其水平发生动态变化,且与 NIHSS 评分呈负相关。临床上对 CECI 患者 LDL 和 PCT 的动态监测有助于病情的判断和疾病预后的评估。

参考文献

1 Mendelson SJ, Prabhakaran S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: areview[J]. JAMA, 2021, 325(11): 1088 - 1098

2 Liu R, Yu X, Zhang L, et al. Computed tomography (CT) imaging evaluation of integrated traditional Chinese medicine cooperative therapy in treating acute cerebral infarction a randomized controlled trial [J]. Medicine, 2020, 99(18): e19998

3 王琳,姜春黎,饶文洁,等. 心源性脑栓塞的临床特点及抗栓治疗[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(7): 676 - 680

4 吴越, Bourcier R, Legrand L, 等. 验证高估率(overR)和双层敏感感血管征(TL - SVS)作为心源性栓塞性卒中的影像学生物标志及其与从发病到 MRI 检查时间的相关性[J]. 国际医学放射学杂志, 2019, 42(4): 497 - 498

意义。PCT 是一种敏感度和特异性较高的炎性指标,其含量可逐渐升高并在炎性反应后 2 ~ 3h 达到峰值,因此具有较高的早期诊断价值<sup>[16]</sup>。在本研究中,笔者发现 CECI 患者血清 LDL 和 PCT 水平明显高于正常人,且随着入院时间的增加,LDL 和 PCT 的水平表明出先增加再降低的趋势,表明 LDL 和 PCT 可能在 CECI 的进展中发挥了重要作用,这与其他研究结果类似<sup>[17]</sup>。

Meng 等<sup>[7]</sup>研究指出,控制 LDL 水平可以有效改善脑梗死患者的预后,在笔者的研究中对 CECI 患者在入院后第 7 天进行 NIHSS 评分发现,预后效果越好的患者,其 LDL 和 PCT 水平越低,提示 LDL 和 PCT 的水平与 CECI 患者的预后密切相关。因此,有效控

5 努尔哈依夏·阿合曼,沙丽哈·尼合买提. 经食道心脏超声在心源性栓塞性脑梗死诊断中的应用[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(27): 80

6 王敬,郭韬,陈文清,等. 经食道和经胸壁心脏超声诊断心源性栓塞性脑梗死的应用价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(15): 52 - 53

7 Meng X, Wen R, Li X. Values of serum LDL and PCT levels in evaluating the condition and prognosis of acute cerebral infarction [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(4): 3065 - 3069

8 Gao S, Zhao D, Qi Y, et al. Circulating oxidized low - Density lipoprotein levels independently predict 10 - year progression of subclinical carotid atherosclerosis: a community - based cohort study [J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 25(10): 1032 - 1043

9 Gao H, Liu H, Li Y. Value of D - dimer levels for the diagnosis of pulmonary embolism: an analysis of 32 cases with computed tomography pulmonary angiography [J]. Exp Ther Med, 2018, 16(2): 1554 - 1560

10 中华医学会老年医学分会老年神经病学组, 心源性卒中诊断中国专家共识撰写组. 心源性卒中诊断中国专家共识(2020) [J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(12): 1369 - 1378

11 Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale [J]. Stroke, 1989, 20(7): 864 - 870

12 Cadilhac DA, Kim J, Lannin NA, et al. National stroke registries for monitoring and improving the quality of hospital care: a systematic review [J]. Int J Stroke, 2016, 11(1): 28 - 40

13 Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke [J]. Circ Res, 2017, 120(3): 514 - 526

- 14 Maida C, Tuttolomondo A, Di Raimondo D, *et al.* Management of blood pressure and heart rate in patients with acute stroke[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2017, 23(31): 4583 – 4597
- 15 Jeurissen MLJ, Walenbergh SMA, Houben T, *et al.* Prevention of oxLDL uptake leads to decreased atherosclerosis in hematopoietic NPC1 – deficient Ldlr ( – / – ) mice [J]. *Atherosclerosis*, 2016, 255: 59 – 65
- 16 Thomas – Ruddel DO, Poidinger B, Kott M, *et al.* Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 128
- 17 Jiao J, Wang M, Zhang J, *et al.* Procalcitonin as a diagnostic marker of ventilator – associated pneumonia in cardiac surgery patients[J]. *Exp Therapeut Med*, 2015, 9(3): 1051 – 1057
- 18 史凤. 糖尿病和脑梗死后高血糖对急性脑梗死的影响[J]. *糖尿病新世界*, 2016, 19(3): 76 – 78
- 19 姜文洲. 急性脑梗死患者发生应激性高血糖的危险因素及预后分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(3): 295 – 297
- 20 Ganesan R, Henkels KM, Wrenshall LE, *et al.* Oxidized LDL phagocytosis during foam cell formation in atherosclerotic plaques relies on a PLD2 – CD36 functional interdependence [J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103(5): 867 – 883

(收稿日期: 2021 – 06 – 02)

(修回日期: 2021 – 07 – 04)

## 苦参碱通过 PTEN/PI<sub>3</sub> K/Akt 通路调控非小细胞肺癌上皮间质转化并影响细胞迁移和侵袭

俞森权 胡佳丽 高文仓

**摘 要** **目的** 探讨苦参碱对非小细胞肺癌的影响及其对肿瘤生长、转移和侵袭的作用机制。**方法** 使用 1.0mg/ml 浓度的苦参碱体外处理 A549 和 H1650, MTT 法检测细胞活力, Annexin V/PI 染色用于细胞凋亡的检测, Transwell 侵袭实验和划痕实验检测细胞侵袭和迁移能力; 构建非小细胞肺癌小鼠皮下移植瘤模型, 连续用苦参碱处理一段时间后, 测量肿块直径和重量并观察形态; 蛋白免疫印迹技术检测凋亡相关蛋白、EMT 相关蛋白和 PTEN/PI<sub>3</sub> K/Akt 通路相关蛋白表达水平。**结果** 苦参碱处理后, 人肺癌细胞活性显著降低, 细胞凋亡被促进, 并且其作用效果呈浓度依赖性; 同时, 苦参碱减弱了细胞迁移和侵袭能力; EMT 相关蛋白 E – cadherin 表达显著上调, vimentin、N – cadherin 和 Snail 表达下调, EMT 过程被抑制。PTEN/PI<sub>3</sub> K/Akt 通路中, 相关蛋白 PTEN 表达增多, p – Akt 表达下调。在体内实验研究中, 肿瘤变小, 说明苦参碱能够抑制体内肿瘤生长, 并且通过影响上皮间质转化 (epithelial – mesenchymal transition, EMT) 过程影响肿瘤转移。**结论** 苦参碱不仅能够影响肿瘤细胞生长, 而且能够调控非小细胞肺癌 EMT 过程, 进而影响细胞迁移和侵袭, 这种调控作用依赖于 PTEN/PI<sub>3</sub> K/Akt 通路。

**关键词** 非小细胞肺癌 苦参碱 上皮间质转化 PTEN/PI<sub>3</sub> K/Akt 通路

**中图分类号** R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.11.021

**Matrine Regulates Epithelial Mesenchymal Transition and Affects Cell Migration and Invasion through PTEN/PI<sub>3</sub> K/Akt Pathway in Non – small Cell Lung Cancer.** Yu Senquan, Hu Jiali, Gao Wencang. Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang 310005, China

**Abstract Objective** To analyze the effect of Matrine on the growth, metastasis and invasion of non – small cell lung cancer and its molecular mechanism. **Methods** A549 and H1650 were treated with 1.0mg/ml matrine in vitro, and the cell viability was analyzed by MTT assay, Annexin V/PI staining was used to detect the percentage of apoptosis. The wound healing test was used to detect cell migration, and transwell assay was used to detect cell invasion. The mouse model of NSCLC was established and treated with matrine for a period of time. The tumor size, weight and morphology were measured. The expression levels of apoptosis related proteins, EMT related proteins and PTEN/PI<sub>3</sub> K/Akt pathway related proteins were detected by Western blot. **Results** After treatment with matrine, the activity of human lung cancer cells was significantly decreased, and the apoptosis was promoted in a concentration dependent manner. At the same time, the ability of cell migration and invasion was weakened. Moreover, the expression of E – cadherin was significantly up – regulated,

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目 (2021ZB140)

作者单位: 310005 杭州, 浙江中医药大学附属第二医院肿瘤科 (俞森权、高文仓); 310053 杭州, 浙江中医药大学第二临床医学院 (胡佳丽)

通讯作者: 高文仓, 电子邮箱: 956318886@qq.com