

## 急性脑梗死患者血清 AQP1、AQP4、VEGF 表达与 脑水肿严重程度的关系

安宏娜, 陈玮, 吾红光, 吴斌, 徐倩, 吴小兵

(衢州市第二人民医院神经内科, 浙江省衢州市 324000)

[关键词] 急性脑梗死; 水通道蛋白1; 水通道蛋白4; 血管内皮生长因子; 脑水肿

[摘要] 目的 探究急性脑梗死患者血清水通道蛋白1(AQP1)、水通道蛋白4(AQP4)、血管内皮生长因子(VEGF)表达与脑水肿严重程度的关系。方法 选取急性脑梗死患者78例为观察组,另选取健康者80例为对照组,采用酶联免疫吸附试验检测血清AQP1、AQP4、VEGF水平,应用无创脑水肿动态监护仪测定电阻抗扰动系数判断脑水肿严重程度,根据电阻抗扰动系数将观察组分为重度组( $>9.5$ )及轻度组( $7.5 < \text{电阻抗扰动系数} \leq 9.5$ ),分析其血清AQP1、AQP4、VEGF表达与脑水肿严重程度的相关性,应用Logistic回归模型对影响脑水肿严重程度的因素进行分析。结果 观察组血清AQP1、AQP4、VEGF水平与电阻抗扰动系数均显著高于对照组( $P < 0.05$ );血清AQP1、AQP4、VEGF水平均与电阻抗扰动系数呈显著正相关(均 $P < 0.05$ );重度组血清AQP1、AQP4、VEGF均显著高于轻度组( $P < 0.05$ );高血压、AQP1、AQP4、VEGF是影响脑水肿严重程度的危险因素(均 $P < 0.05$ )。结论 急性脑梗死患者血清AQP1、AQP4、VEGF表达异常,呈显著升高趋势,并与脑水肿形成密切相关,其表达水平越高脑水肿程度越严重。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### The relationship between the expression of serum AQP1, AQP4 and VEGF with the severity of cerebral edema in patients with acute cerebral infarction

AN Hongna, CHEN Wei, WU Hongguang, WU Bin, XU Qian, WU Xiaobing

(Department of Neurology, Quzhou Second People's Hospital, Quzhou, Zhejiang 324000, China)

[KEY WORDS] acute cerebral infarction; aquaporin 1; aquaporin 4; vascular endothelial growth factor; cerebral edema

[ABSTRACT] **Aim** To explore the relationship between the expression of serum aquaporin 1 (AQP1), aquaporin 4 (AQP4), vascular endothelial growth factor (VEGF) and the severity of cerebral edema in patients with acute cerebral infarction. **Methods** 78 patients with acute cerebral infarction were selected as the observation group and 80 healthy people were selected as the control group, enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of serum AQP1, AQP4 and VEGF, the severity of brain edema was judged by measuring the electrical impedance disturbance coefficient with non-invasive dynamic monitor. According to the electrical impedance disturbance coefficient, the observation group was divided into severe group ( $>9.5$ ) and mild group ( $7.5 < \text{electrical impedance disturbance coefficient} \leq 9.5$ ). The correlation between the expression of AQP1, AQP4, and VEGF in serum and the severity of brain edema was analyzed by Logistic regression analysis, Logistic regression model was used to analyze the factors influencing the severity of brain edema. **Results** The levels of serum AQP1, AQP4, VEGF and electrical impedance disturbance coefficient in observation group were significantly higher than those in control group ( $P < 0.05$ ); serum AQP1, AQP4 and VEGF levels were positively correlated with electrical impedance disturbance coefficient ( $P < 0.05$ ); serum AQP1, AQP4, VEGF of severe group were significantly higher than those of mild group ( $P < 0.05$ ); hypertension, AQP1, AQP4 and VEGF were the risk factors affecting the severity of cerebral edema ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of AQP1, AQP4 and VEGF

[收稿日期] 2019-01-30

[修回日期] 2019-04-25

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目(20172096)

[作者简介] 安宏娜,主治医师,研究方向为脑血管疾病,E-mail为 dxzxx25@163.com。通信作者吴小兵,副主任医师,研究方向为脑血管疾病,E-mail为 wuxb3108@163.com。

in the patients with acute cerebral infarction are abnormal, and it shows a significant trend, and is closely related to the formation of cerebral edema, the higher the expression level of these three factors, the more serious the degree of brain edema is.

近年来随人口老龄化进程加剧,急性脑梗死发病率明显增高,呈低龄化、多样化方向发展,该疾病起病隐匿且发病突然,病情凶险,致残致死率较高,严重危害人类生命健康<sup>[1]</sup>。脑水肿为急性脑梗死常见并发症,是导致患者死亡重要因素之一,因此,临床准确评估患者脑水肿严重程度并及时采取治疗措施是救治此类患者关键环节<sup>[2]</sup>。水通道蛋白(aquaporin, AQP)是一种选择性高效转运水分子细胞膜通道蛋白,成员有水通道蛋白 1(aquaporin 1, AQP1)、水通道蛋白 4(aquaporin 4, AQP4)等 13 种,近期研究发现,其与内皮细胞迁移、肿瘤转移等病理生理发生关系密切<sup>[3]</sup>。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)又称为血管通透因子,主要作用于血管内皮细胞并促使新生血管形成,同时也有增加血管通透性作用,在多种肿瘤中呈高表达水平<sup>[4]</sup>。但既往报道主要以动物模型进行血清 AQP1、AQP4、VEGF 作用机制研究,基于此,本研究对急性脑梗死患者进行电阻抗扰动系数及 AQP1、AQP4、VEGF 水平测定,以了解 AQP1、AQP4、VEGF 与脑水肿严重程度间的关系,现报告如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 研究对象

选取 2017 年 2 月至 2018 年 2 月本院收治的 78 例急性脑梗死患者为观察组,男 44 例,女 34 例,年龄 53 ~ 78 岁,平均(61.28±8.91)岁。纳入标准:(1)经 CT 或 MRI 诊断符合急性脑梗死诊断标准<sup>[5]</sup>;(2)首次发病并于 24 h 内入院;(3)经本院伦理会批准且患者及家属签订同意书。排除标准:(1)合并心、肝、肾功能异常者;(2)患免疫功能缺陷、血液系统疾病、恶性肿瘤等疾病者;(3)近期服

用免疫抑制剂、激素等药物者;(4)发病前接受外科手术或有创伤史者;(5)患精神疾病者。

同时选取 80 例健康者为对照组,男 46 例,女 32 例,年龄 52 ~ 76 岁,平均(61.46±8.52)岁,两组性别、年龄等一般资料比较,具有可比性( $P>0.05$ )。

### 1.2 血清 AQP1、AQP4、VEGF 检测

观察组于入院后第 2 天清晨空腹抽取静脉血 4 mL,对照组于检测当日清晨空腹抽取静脉血 4 mL,采用酶联免疫吸附试验检测 AQP1、AQP4、VEGF 水平,试剂盒均由上海晶抗生物工程有限公司提供,各操作按说明书严格实施。

### 1.3 电阻抗扰动系数检测

使用重庆博恩科技有限公司生产的 BORN-BE 无创脑水肿动态监护仪,医护人员按照该仪器临床操作指南进行电阻抗扰动系数检测,2 次/天,分别在检测当日 9 时、16 时于床旁检测,每次 25 min,取 2 次平均值作为当日脑水肿指数。当电阻抗扰动系数 $>9.5$ 为重度脑水肿, $7.5<$ 电阻抗扰动系数 $\leq 9.5$ 为轻度脑水肿。

### 1.4 统计学处理

利用统计软件 SPSS 20.0 进行统计分析,计数资料应用%描述,行 $\chi^2$ 检验;计量资料应用 $\bar{x}\pm s$ 描述,行 $t$ 检验,AQP1、AQP4、VEGF 水平与电阻抗扰动系数的相关分析采用 Pearson 相关分析,采用 Logistic 回归分析对影响脑水肿严重程度进行多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料的比较

两组年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病等情况比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ,表 1)。

表 1. 两组一般资料的比较

Table 1. Comparison of general information between the two groups

分组	<i>n</i>	年龄(岁)	男性[例(%)]	吸烟[例(%)]	饮酒[例(%)]	高血压[例(%)]	糖尿病[例(%)]
对照组	80	61.46±8.52	46(57.50)	39(48.75)	41(51.25)	48(60.00)	38(47.50)
观察组	78	61.28±8.91	44(56.41)	41(52.56)	49(62.82)	56(71.79)	45(57.69)
$t/\chi^2$		0.130	0.001	0.103	1.711	1.946	1.262
<i>P</i>		0.897	0.982	0.749	0.191	0.163	0.261

## 2.2 两组 AQP1、AQP4、VEGF 水平、电阻抗扰动系数的比较

观察组血清 AQP1、AQP4、VEGF 水平与电阻抗扰动系数均显著高于对照组 ( $P < 0.05$ , 表 2)。

表 2. 两组 AQP1、AQP4、VEGF 水平、电阻抗扰动系数的比较

Table 2. Comparison of AQP1, AQP4, VEGF levels and electrical impedance disturbance coefficient between two groups

分组	<i>n</i>	AQP1 (μg/L)	AQP4 (μg/L)	VEGF (ng/L)	电阻抗扰动系数
对照组	80	18.35±2.96	15.32±3.26	94.28±13.75	6.57±0.69
观察组	78	41.27±5.38	34.57±4.19	168.39±21.84	8.45±0.86
<i>t</i>		33.288	32.277	25.592	15.175
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000	0.000

## 表 3. 血清 AQP1、AQP4、VEGF 水平与电阻抗扰动系数的相关性

Table 3. The correlation between serum AQP1, AQP4, and VEGF levels and electrical impedance disturbance coefficient

指标	AQP1		AQP4		VEGF	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
电阻抗扰动系数	0.452	0.000	0.505	0.000	0.396	0.000

## 2.4 轻度组与重度组 AQP1、AQP4、VEGF 的比较

根据电阻抗扰动系数将所有患者分为轻度组 ( $n = 51$ ) 及重度组 ( $n = 27$ ), 重度组血清 AQP1、AQP4、VEGF 均显著高于轻度组 ( $P < 0.05$ , 表 4)。

表 4. 轻度组和重度组 AQP1、AQP4、VEGF 水平的比较

Table 4. Comparison of AQP1, AQP4 and VEGF levels between two groups

分组	<i>n</i>	AQP1 (μg/L)	AQP4 (μg/L)	VEGF (ng/L)
轻度组	51	37.81±3.95	31.64±3.71	152.47±18.36
重度组	27	43.32±4.67	37.92±4.05	175.08±24.62
<i>t</i>		5.499	6.890	4.586
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

## 2.5 脑水肿严重程度影响因素分析

以是否发生重度脑水肿 (是 = 1, 否 = 0) 为因变量, 以年龄、性别、吸烟、饮酒、高血压、糖尿病、AQP1、AQP4、VEGF 作为自变量进行多元逐步回归分析, 给予各自变量相应赋值, 其中性别 (男 = 0, 女 = 1)、吸烟 (是 = 0, 否 = 1)、饮酒 (是 = 0, 否 = 1)、高血压 (是 = 0, 否 = 1)、糖尿病 (是 = 0, 否 = 1), 年龄、AQP1、AQP4、VEGF 均为连续变量, 分析结果显示

## 2.3 AQP1、AQP4、VEGF 水平与电阻抗扰动系数的相关性

血清 AQP1、AQP4、VEGF 水平分别与电阻抗扰动系数呈显著正相关 ( $P < 0.05$ , 表 3)。

高血压、AQP1、AQP4、VEGF 是影响脑水肿严重程度的危险因素 ( $P < 0.05$ , 表 5)。

表 5. 影响脑水肿严重程度 Logistic 回归分析结果

Table 5. Logistic regression analysis of the severity of brain edema

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR 值	95% CI	<i>P</i>
高血压	0.740	0.316	5.484	2.097	1.342 ~ 3.276	0.014
AQP1	0.654	0.219	8.918	1.923	1.341 ~ 2.758	0.003
AQP4	0.701	0.283	6.136	2.015	1.279 ~ 3.175	0.009
VEGF	0.489	0.217	5.078	1.630	1.341 ~ 1.982	0.018

## 3 讨论

急性脑梗死起病急, 病情严重, 还可引发多种并发症, 其中因脑组织水分过度聚集进而引发脑水肿为急性脑梗死常见并发症, 将明显增大脑体积, 提高颅内压<sup>[6-7]</sup>。当前多应用无创脑水肿动态监护仪观察脑水肿发生情况, 其中电阻抗扰动系数为主要技术参数, 其呈较高水平则表明脑水肿形成, 但对操作要求较高, 若未按步骤正确实施, 可能将影响信号准确性而误判患者病情, 对此需联合其他诊断措施提高检测准确度<sup>[8]</sup>。

AQP 作为一种膜蛋白, 广泛分布在人体各个脏器器官中, 主要介导机体水转运, 维持正常水代谢及平衡细胞内外环境。若 AQP 功能发生异常则可能导致局部或全身水代谢紊乱, 其在部分水代谢障碍相关疾病中发挥重要作用<sup>[9-10]</sup>。目前, 在哺乳动物组织中发现 AQP0、AQP1、AQP2 等 13 种 AQP, 不同 AQP 在组织分布及细胞表达位置中也存在差异, 以发挥独特作用满足机体需要。AQP1 仅表达于血管

内皮细胞中水通道,可控制细胞间通路开放,并使细胞间渗透性发生改变,影响部分疾病进程。AQP1 在中枢神经系统当中,多表达于脉络丛上皮细胞,与乳腺癌、喉癌等疾病发生发展及预后相关,参与肿瘤新生血管形成,促进肿瘤细胞迁移、扩散,并随肿瘤级别不断升高而相应增加<sup>[11]</sup>。AQP4 是表达量最大、分布最为广泛成员之一,在大脑中含量最为丰富<sup>[12]</sup>。经免疫组化分析,AQP4 在脑星形胶质细胞、室管膜上皮细胞等细胞中均大量表达,可能是脑脊液与血管间水转运及调节重要分子之一,维持大脑水平衡,影响脑水肿发生<sup>[13-15]</sup>。本研究结果显示,观察组血清 AQP1、AQP4 均显著高于对照组,并且重度组血清 AQP1、AQP4、VEGF 均显著高于轻度组,表明急性脑梗死患者 AQP1、AQP4 水平发生异常,主要因血脑屏障受到严重破坏,细胞内外渗透压变化使两者表达水平明显上升,从而形成脑水肿,但对于两者是否参与脑水肿改善仍需深入研究。

VEGF 在胚胎发育、创伤修复、肿瘤等生理病理中可与血管内皮细胞特异受体相作用而使内皮细胞增殖,促进血管形成,改善机体微循环<sup>[16]</sup>。在缺氧、缺血状态下 VEGF 可大量分泌,还具有神经营养作用,有效保护神经系统,并使细胞存活时间得到延长<sup>[17]</sup>。VEGF 在脑血管疾病中可通过诱导大量新生血管形成,修复受损神经元、脑组织,减轻脑水肿<sup>[18]</sup>。观察组 VEGF 水平显著高于对照组,推测其因为患者脑组织缺血缺氧,刺激 VEGF 大量表达,以建立侧支循环,降低脑组织损伤。

电阻抗扰动系数正常值一般为 7.5,当数值超过 10 时,形成脑疝危险性明显增加,与水腫呈正相关关系,临床测定该值可反映患者病情进展情况。本研究显示,观察组电阻抗扰动系数显著高于对照组,提示急性脑梗死患者存在脑水肿症状,部分患者病情严重,应及时采取有效治疗措施,阻断病情进展。Pearson 相关分析显示血清 AQP1、AQP4、VEGF 水平分别与电阻抗扰动系数呈显著正相关,表明 AQP1、AQP4、VEGF 均参与脑水肿发生发展进程,血清 AQP1、AQP4、VEGF 水平越高,则电阻抗扰动系数相应越高,充分表明患者脑水肿程度越严重,其中因 AQP4 在脑水肿中主要是通过改变细胞膜通透性发挥调节效应,而 AQP4 又不易受温度、脂质膜成分影响。因此,在急性脑梗死发生后,受脑组织缺血、缺氧及渗透压等各方面变化激活 AQP4 并使其发生蛋白磷酸化,改变细胞膜结构,增加细胞膜对水通透性,促使脑水肿形成。本结果显示高

血压、AQP1、AQP4、VEGF 是其主要危险因素,提示临床应密切关注患高血压疾病的高危患者,而且因 AQP1、AQP4 均是脑水肿重要靶蛋白,临床进行 AQP1、AQP4、VEGF 指标检测也可利于脑水肿早期检测,同时为临床应用 AQP1 抑制剂、AQP4 抑制剂是否存在可行性提供一定理论依据,但后期研究仍需进一步证实三者是否可成为预防脑水肿形成、减轻脑损伤新靶点。

综上所述,血清 AQP1、AQP4、VEGF 表达与急性脑梗死患者脑水肿形成存在密切联系,检测各指标可评估脑水肿严重程度,且检测方便快捷,必要时可联合无创脑水肿动态监护仪提高诊断准确率。但因本研究所选病例数偏少,也未对各指标进行动态观察,故应在后期研究中增加样本量基础上进行动态观察,进一步探究三者作用机制。

#### [参考文献]

- [1] 张作念,王志晔,顾伟,等. 急性脑梗死患者血清炎症因子与颈动脉粥样硬化斑块性质关系的临床研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(10): 1375-1377.
- [2] Thorén M, Azevedo E, Dawson J, et al. Predictors for cerebral edema in acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis[J]. Stroke, 2017, 48(9): 2464.
- [3] Szczepkowska A, Skowroński MT, Kowalewska M, et al. Effect of melatonin from slow-release implants on aquaporins (AQP1 and AQP4) in the ovine choroid plexus[J]. J Anim Sci, 2017, 63(1): 32-42.
- [4] Siveen KS, Prabhu K, Krishnankutty R, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumour vascularization: potential and challenges[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2017, 15(4): 339-351.
- [5] 中华医学会神经科学会. 全国第四届脑血管病学术会议标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 376-381.
- [6] Bong JB, Kang HG, Choo IS. Acute cerebral infarction after pyrethroid ingestion[J]. Geriatr Gerontol Int, 2017, 17(3): 510-511.
- [7] 陈历,季一飞,龙继发,等. 延迟肢体缺血后处理对大鼠急性脑梗死后脑水肿的影响及其机制探讨[J]. 西部医学, 2016, 28(12): 1638-1642.
- [8] 张英杰,元小冬,赵营,等. 无创脑水肿动态监测对神经危重症患者病情及预后的评估[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(5): 355-358.
- [9] 黎勇夫,陈艳君. 闭合性颅脑损伤大鼠模型脑水肿的研究及其与细胞凋亡、炎症因子生成、AQP<sub>s</sub> 表达的关系[J]. 海南医学院学报, 2018, 24(2): 145-148.

(下转第 964 页)

## [参考文献]

- [1] Yun KH, Ko JS, Lee JM, et al. Correlations between high platelet reactivity, extent of coronary artery disease and periprocedural myonecrosis in patients with acute coronary syndrome[J]. *Chonnam Med J*, 2017, 53(2): 147-152.
- [2] 梁振洋, 赵雪东, 刘海伟, 等. 冠脉内注射比伐芦定对急性 ST 段抬高型心肌梗死直接 PCI 术中冠脉血流及临床事件影响[J]. *临床军医杂志*, 2016, 44(11): 1107-1115.
- [3] Barria Perez AE, Rao SV, Jolly SJ, et al. Meta-analysis of effects of bivalirudin versus heparin on myocardial ischemic and bleeding outcomes after percutaneous coronary intervention[J]. *Am J Cardiol*, 2016, 117(8): 1256-1266.
- [4] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(5): 382400-382405.
- [5] 纪军, 何胜虎, 陈述, 等. 比伐芦定对老年急性冠脉综合征患者介入治疗术后心肌微循环及不良事件的影响[J]. *实用临床医学杂志*, 2018, 22(17): 11-14.
- [6] 胡建波, 张源萍, 何永铭, 等. STEMI 患者急诊 PCI 比伐芦定联合替格瑞洛的近期出血风险评估[J]. *重庆医学*, 2016, 45(21): 2933-2935.
- [7] 张建明, 朱锋, 汪建, 等. 比伐芦定与替罗非班联合肝素治疗急性 ST 段抬高型心肌梗死合并糖尿病的效果比较[J]. *中国药房*, 2016, 27(26): 3671-3674.
- [8] 张国江. 高龄急性 ST 段抬高型心肌梗死病人急诊 PCI 围术期应用比伐芦定的有效性及安全性分析[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(10): 1410-1411.
- [9] 刘业旺, 张智亮, 施国祥, 等. 比伐芦定与替罗非班联合肝素在急诊经皮冠状动脉介入治疗中的疗效对比[J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(12): 64-65.
- [10] Han Y, Guo J, Zheng Y, et al. Bivalirudin vs heparin with or without tirofiban during primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction: the BRIGHT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313(13): 1336-1346.

(此文编辑 曾学清)

(上接第 959 页)

- [10] Alessandra P, Anna N, Raffaella F, et al. Inhibition of AQP1 hampers osteosarcoma and hepatocellular carcinoma progression mediated by bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 1102.
- [11] 张智昱, 武娟, 李学军. 水通道蛋白 1 在肿瘤进展中的作用及其抑制剂研究进展[J]. *药学学报*, 2018, 53(6): 910-919.
- [12] Eidsvaag VA, Enger R, Hansson H, et al. Human and mouse cortical astrocytes differ in aquaporin-4 polarization toward microvessels[J]. *Glia*, 2017, 65(6): 964-973.
- [13] 牛彩虹, 齐进冲, 修宝新, 等. 大鼠脑缺血-再灌注损伤早期 DWI 参数和 AQP4 蛋白表达相关性研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2016, 24(10): 617-623.
- [14] Hubbard JA, Szu JI, Yonan JM, et al. Regulation of astrocyte glutamate transporter-1 (GLT1) and aquaporin-4 (AQP4) expression in a model of epilepsy[J]. *Exp Neurol*, 2016, 283(Pt A): 85-96.
- [15] 聂晓枫, 杨军, 吕智龙. 醒脑静注射液联合微创穿刺引流术治疗对中等量高血压性基底节区脑出血患者脑水肿及血清 AQP4 的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2017, 16(18): 1838-1841.
- [16] Caporarello N, Lupo G, Olivieri M, et al. Classical VEGF, Notch and Ang signalling in cancer angiogenesis, alternative approaches and future directions [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4393-4402.
- [17] Kwon HS, Kim YS, Park HH, et al. Increased VEGF and decreased SDF-1 $\alpha$  in patients with silent brain infarction are associated with better prognosis after first-ever acute lacunar stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(3): 704-710.
- [18] 罗晓红, 郭文静, 牛小娟, 等. 模拟高原低氧环境下大鼠 HPA 轴的应激性变化及脑组织水肿病理学观察[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(5): 459-464.

(此文编辑 朱雯霞)