

血清血小板衍生生长因子受体 β 对急性缺血性脑卒中严重程度的预测价值

周 森^{1,2}, 贾丽君^{1,2}, 王莉蓉^{2,3}, 张 琦^{2,3}, 成旭东^{1,2}, 黎炳护², 余能伟^{1, 2, 3}

1. 西南医科大学临床医学院, 四川 泸州 646000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)神经内科, 四川 成都 610072; 3. 电子科技大学临床医学院, 四川 成都 610054

【摘要】 目的 探讨血清血小板衍生生长因子受体 β (PDGFR β) 表达水平与急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 发病风险及严重程度的预测价值。**方法** 纳入 100 例诊断为 AIS 的患者 (AIS 组) 及 59 例同期健康体检者 (对照组)。通过双抗体夹心法酶联免疫吸附实验 (ELISA) 测定血清 PDGFR β 的水平, 采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评价 AIS 患者病情严重程度, 严重卒中定义为 NIHSS ≥ 5 分。采用 Logistic 回归分析模型分析 PDGFR β 表达水平与 AIS 发病风险之间的关联。**结果** AIS 组血清 PDGFR β 的表达水平高于对照组 ($P < 0.05$), 重症患者血清 PDGFR β 的表达水平低于轻症患者 ($P < 0.05$); 血清 PDGFR β 是影响病情的保护性因素 ($OR = 0.93, 95\% CI: 0.88 \sim 0.99, P < 0.05$), PDGFR β 对 AIS 患者病情严重程度的 ROC 曲线 AUC 为 0.64 (95% CI: 0.52 ~ 0.76)。**结论** 血清 PDGFR β 是 AIS 病情的保护性因素, 发病后血清 PDGFR β 低表达的患者临床症状可能更重。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; 血小板衍生生长因子受体 β ; 生物标记物

【中图分类号】 R743.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2025)06-0142-04

The predictive value of serum platelet-derived growth factor receptor β for the severity of acute ischemic stroke ZHOU Sen^{1,2}, JIA Li-jun^{1,2}, WANG Li-rong^{2,3}, ZHANG Qi^{2,3}, CHENG Xu-dong^{1,2}, LI Bing-hu², YU Neng-wei^{1, 2, 3} 1. School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; 2. Department of Neurology, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China; 3. School of Clinical Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China

【Corresponding author】 YU Neng-wei

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of serum platelet-derived growth factor receptor β (PDGFR β) expression levels in the risk of onset and severity of acute ischemic stroke (AIS). **Methods** A total of 100 patients diagnosed with AIS (AIS group) and 59 healthy individuals undergoing physical examinations during the same period (control group) were enrolled. Serum PDGFR β levels were measured using the double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to assess the severity of AIS in patients. Severe stroke was defined as an NIHSS score ≥ 5 . Logistic regression analysis model was applied to analyze the association of PDGFR β expression level with the onset risk of AIS. **Results** The expression level of serum PDGFR β in the AIS group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The expression level of serum PDGFR β in patients with severe AIS was significantly lower than that in patients with mild AIS ($P < 0.05$). Serum PDGFR β was identified as a protective factor influencing the disease condition ($OR = 0.93, 95\% CI: 0.88 \sim 0.99, P < 0.05$). The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) of PDGFR β for evaluating the severity of illness in AIS patients was 0.64 (95% CI: 0.52 ~ 0.76). **Conclusions** Serum PDGFR β is a protective factor for AIS. Patients with low serum PDGFR β expression after AIS onset may have more severe clinical symptoms.

【Key words】 Acute ischemic stroke; PDGFR β ; Biomarker

卒中是全球第二大死亡原因, 全球死亡人数近 700 万, 是第三大残疾原因。其中急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 占有卒中的 60% ~ 70%。18 ~ 50 岁人群缺血性卒中的发病率在过去的十年中增加了 50%^[1]。AIS 对全球卫生保健系统构成了巨大挑战, 故亟需深入探讨 AIS 的发病机制, 寻找有效的预后预测因子。目前已有大量血液生

物标志物被报道与 AIS 相关, 且可以预测 AIS 的病情严重程度和预后^[2~4]。然而, 大多数生物标志物缺乏特异性, 标准化程度有限, 未被广泛运用于临床。缺血性卒中后的神经炎症已被证明会破坏血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB)^[5]。血源性物质能够渗透受损的血脑屏障, 导致血管源性水肿、出血性转化和患者死亡率增加^[6,7]。血小板衍生生长因子受体 β (PDGFR β) 主要表达于脑周细胞, 在脑血管发育、血脑屏障的调节及创伤修复方面发挥作用^[8]。既往有研究表明, 在小鼠大脑中动脉闭塞模型中, 梗死周围区域的周细胞上的 PDGFR β 表达上

【基金项目】 四川省干部保健课题 (编号: 川干研 ZH2024 - 202)

【通讯作者】 余能伟

调^[9~11],与内皮细胞表达的人血小板源性生长因子B(PDGF-B)结合,诱导周细胞增殖和存活,以维持血脑屏障完整性和诱导神经营养因子的分泌^[12],改善症状。PDGFR β 是否与 AIS 及其严重程度密切相关,目前尚未见研究报道。本研究拟纳入 AIS 患者,检测血清 PDGFR β ,明确 PDGFR β 与 AIS 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2023 年 2 月至 2023 年 8 月就诊于四川省人民医院神经内科的 AIS 患者(AIS 组)和健康管理中心就诊的体检者(对照组)。AIS 患者纳入标准:①符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2023》的诊断标准;②年龄 ≥ 18 岁;③可完整获取基线资料及影像学资料;④发病 24 小时内能采集样本。排除标准:①既往冠心病、卒中病史;②年龄 < 18 岁;③恶性肿瘤、严重心肺功能不全或肝肾功能衰竭、自身免疫性疾病;④因各种原因不能及时采集样本。对照组纳入标准:①不符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2023》的诊断标准;②年龄 ≥ 18 岁;③可完整获取基线资料及影像学资料;排除标准同 AIS 患者排除标准。纳入 AIS 组 100 例,对照组 59 例,两组年龄、性别、高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动的分布等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,患者和健康体检者均知情同意。

表 1 AIS 组与对照组基线资料比较

项目	AIS 组($n=100$)	对照组($n=59$)
年龄(岁)	69(57,79)	67(58,75)
男[$n(\%)$]	61(61.00)	27(46.00)
高血压[$n(\%)$]	69(69.00)	36(61.00)
糖尿病[$n(\%)$]	30(30.00)	16(27.00)
高脂脂[$n(\%)$]	48(48.00)	29(49.00)
心房颤动[$n(\%)$]	29(29.00)	10(17.00)

1.2 方法 ①基础资料收集:患者的人口学特点,包括性别和年龄、有无高血压、糖尿病、房颤、高脂血症等疾病。②血液标本收集:AIS 患者在卒中发

病后 24 h 内,将采集的血液标本储存于血清分离管中,然后在室温条件下放置 0.5~2 小时或者 4℃条件下过夜。随后,以 3000 $\times g$ 离心 15 min,吸取上清存放于-80℃冰箱;对照组同时期采取年龄、性别与 AIS 患者相匹配健康体检人员的血液标本,并以同样的方法进行分离、处理、保存和检测。③血清 PDGFR β 测定:首先使用纯化的抗原包被微孔板以制作固相载体。然后向微孔中分别加入标准品或者样本,再与辣根过氧化物酶标记的抗原结合,形成抗原-抗体-酶标抗原复合物。在经过充分洗涤后,加入底物 TMB 显色。TMB 首先在过氧化物酶的作用下转化成蓝色,然后再在酸的作用下转化为黄色。颜色的深浅和样品中的目标浓度呈正比。最后,在 450 nm 波长下使用酶标仪测定吸光度,计算出实际浓度(ng/ml)。

1.3 统计学方法 应用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析。非正态分布的计量资料以中位数(Q1,Q3)表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Logistic 回归模型分析 AIS 的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AIS 组与对照组 PDGFR β 表达水平比较

AIS 组血清 PDGFR β 水平为 13.17(9.17,19.85) ng/ml,对照组血清 PDGFR β 表达水平为 9.25(6.58,14.18) ng/ml,两组比较差异有统计学意义($Z=-3.24, P<0.05$)。

2.2 不同 NIHSS 评分亚组 PDGFR β 表达水平比较

AIS 患者中根据 NIHSS 评分,分为严重卒中组(NIHSS ≥ 5 分)和轻型卒中组(NIHSS < 5 分)。两组人群性别、高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动等比例差异无统计学意义($P>0.05$),严重卒中组年龄高于轻型卒中组($P<0.05$)。见表 2。严重卒中组血清 PDGFR β 表达水平 12.15(8.19,19.54) ng/ml,显著低于轻型卒中组的 16.44(11.10,22.86) ng/ml,差异有统计学意义($Z=-2.17, P<0.05$)。

表 2 严重卒中组与轻型卒中组的基本资料比较

项目	轻型卒中组($n=30$)	严重卒中组($n=70$)	统计量	P
年龄(岁)	66(54,75)	73(59,80)	$Z=-2.26$	0.02
男[$n(\%)$]	20(67.00)	41(59.00)	$\chi^2=0.58$	0.45
高血压[$n(\%)$]	21(70.00)	48(69.00)	$\chi^2=0.02$	0.89
糖尿病[$n(\%)$]	9(30.00)	21(30.00)	$\chi^2=0.00$	1.00
高脂脂[$n(\%)$]	14(47.00)	34(49.00)	$\chi^2=0.03$	0.86
心房颤动[$n(\%)$]	7(23.00)	22(31.00)	$\chi^2=0.67$	0.41

2.3 AIS 严重程度的影响因素分析 以 NIHSS 评

分为因变量,以性别、年龄、糖尿病、高血压、高脂血

症、心房颤动、血清 PDGFR β 等因素为自变量进行单因素 Logistic 回归分析,结果显示 PDGFR β 是病

情严重程度的保护性因素。见表 3。

表 3 AIS 患者病情严重程度的影响因素分析

因素	<i>B</i>	标准误差	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95% CI
性别	-0.35	0.46	0.58	0.45	0.71	0.29 ~ 1.73
年龄	0.03	0.02	4.28	0.04	1.03	1.00 ~ 1.07
PDGFR β	-0.07	0.03	5.33	0.02	0.93	0.88 ~ 0.99
高血压	-0.07	0.47	0.02	0.89	0.94	0.37 ~ 2.37
糖尿病	0.00	0.48	0.00	1.00	1.00	0.39 ~ 2.54
高脂血症	0.08	0.44	0.03	0.86	1.08	0.46 ~ 2.54
心房颤动	0.41	0.50	0.66	0.42	1.51	0.56 ~ 4.03

2.4 血清 PDGFRβ 水平对严重程度的预测价值分析 绘制 ROC 曲线评价 PDGFR β 对 AIS 患者病情严重程度的预测价值,结果显示 AUC 为 0.64(95% CI:0.52 ~ 0.76, $P=0.03$)。当血清 PDGFR β 表达水平大于 13.17 ng/ml 时约登指数最大,此时灵敏度和特异度分别为 70.00% 和 58.60%。见图 1。

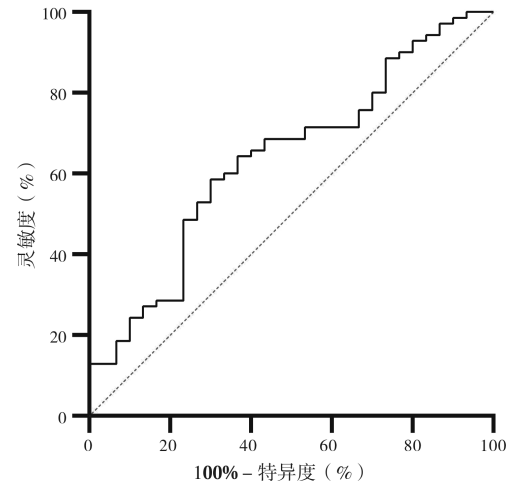


图 1 PDGFRβ 表达预测病情严重程度的 ROC 曲线图

3 讨论

卒中是对全世界的卫生保健系统构成了巨大挑战,尤其是在中低收入国家(90% 的卒中相关死亡和残疾发生在这些国家),2019 年,全球有超过 1 亿卒中患者,新增卒中病例 1200 万^[1]。虽然血管内治疗的重大进展大幅降低了 AIS 患者的残疾率和死亡率,然而,仍有相当数量的 AIS 患者面临不良预后^[13~16]。故早期判断 AIS 患者病情严重程度以及预后,有助于快速制定治疗方案,减轻致残致死率。本研究探讨了血清 PDGFR β 与 AIS 患者病情严重程度的关系,结果表明,AIS 患者血清 PDGFR β 水平明显高于健康对照者;在 AIS 患者中,轻症患者血清 PDGFR β 水平高于重症患者。

周细胞位于毛细血管前小动脉、毛细血管和毛细血管后小静脉内皮细胞的外侧,并嵌入基底膜中,脑周细胞的一个重要功能是通过与内皮细胞的直接相互作用以及对脑血流量的调节来维持血脑

屏障的完整性^[17,18]。最近的证据表明,周细胞还通过与构成神经血管单元的其他类型细胞相互作用,在急性缺血性卒中后的组织修复和功能恢复中发挥作用;周细胞可能组织脑血流量的恢复、巨噬细胞介导的髓鞘碎片清除、梗死灶内的纤维化、梗死灶周围的星形胶质细胞增生和髓鞘再生。而 PDGFR 是主要表达于周细胞的一种跨膜糖蛋白,具有酪氨酸激酶活性,包括 α 和 β 亚基,PDGFR β 以单体形式存在,处于自抑制状态^[19,20]。在人和动物模型中,脑缺血后中枢神经系统中 PDGF-BB/PDGFR β 的表达上调,在小鼠大脑中动脉闭塞模型中,梗死周围区域的周细胞上的 PDGFR β 表达上调^[9~11]。有研究表明增强周细胞中的 PDGFR β 信号传导可以改善血脑屏障完整性,减少脑水肿,改善临床结果^[21]。因此,基于目前研究,急性脑卒中发生后,周细胞中 PDGFR β 表达上调起到保护作用。同时也有研究显示在缺氧条件下培养时,PDGFR β 从人脑周细胞中脱落,形成可存在于脑脊液和血液中的可溶性 PDGFR β (sPDGFR β)^[22]。因此,检测 PDGFR β 已作为反映血脑屏障破坏的新型敏感生物标志物。我们的研究通过检测外周血 PDGFR β,结果显示 AIS 患者外周血 PDGFR β 明显高于健康人群,提示外周血 PDGFR β 水平也 AIS 密切相关。

本研究针对 AIS 患者,基于临床严重程度分为轻症和重症患者,比较了两组 PDGFR β 水平,结果显示轻症患者血清 PDGFR β 水平高于重症患者。如前文所述,PDGFR β 是周细胞表面关键受体,通过 PDGF - BB/PDGFR β 信号通路维持周细胞覆盖率和 BBB 结构稳定性,PDGFR β 缺失会导致 BBB 通透性增加^[23]。卒中后局部缺血缺氧后促进小胶质细胞释放 TNF-α、IL-1β 等炎症因子,招募外周免疫细胞浸润,进一步加剧周细胞损伤。活化的免疫细胞产生的基质金属蛋白酶和活性氧,可直接破坏周细胞结构和 PDGFR β 表达。随着卒中进展,周细胞因缺血、炎症和氧化应激发生功能抑制或凋亡,

其覆盖率显著下降。周细胞损伤导致 PDGFR β 表达减少,脑缺血后周细胞 PDGFR β 表达随重复损伤逐步下调^[24]。我们推测:PDGFR β 的表达可修复和维持 BBB 的完整性,减轻各种炎症因子和氧化应激反应对脑组织的损伤,高表达 PDGFR β 可更好地改善 BBB 完整性,减少脑水肿,改善临床结果。随着卒中病情进展,各种炎症因子加剧破坏 BBB,参与组成 BBB 的脑周细胞同样也受到损伤,周细胞数量下降同时机体失代偿,导致周细胞及 PDGFR β 表达下调,为此,外周血可检测的 PDGFR β 水平也随之降低。

本研究不足之处:纳入样本量相对较小,参与者缺乏种族和地理多样性,纳入 AIS 患者在收取血清样本前接受了不同药物、溶栓或取栓治疗,可能导致浓度和病情症状评估受影响,且纳入卒中患者梗死部位不同。本研究未对血脑屏障破坏与患者病情严重程度做因果分析。

综上,本研究发现血清 PDGFR β 与 AIS 的发生存在着相关性,外周血 PDGFR β 可作为 AIS 的一种预后、病情的预测因子。但外周血 PDGFR β 是有其他生理病理作用,其机制如何仍需进一步研究探究。

【参考文献】

- [1] GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. Lancet, 2024, 403 (10440): 2133-2161.
- [2] Zhang X, Wan M, Min X, et al. Circular RNA as biomarkers for acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. CNS Neurosci Ther, 2023, 29 (8): 2086-2100.
- [3] You S, Bi Y, Miao M, et al. Plasma sDPP4 (soluble dipeptidyl peptidase-4) and cognitive impairment after noncardioembolic acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2023, 54 (1): 113-121.
- [4] Ferrari F, Rossi D, Ricciardi A, et al. Quantification and prospective evaluation of serum NFL and GFAP as blood-derived biomarkers of outcome in acute ischemic stroke patients[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2023, 43 (9): 1601-1611.
- [5] Yang C, Hawkins KE, Doré S, et al. Neuroinflammatory mechanisms of blood-brain barrier damage in ischemic stroke[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2019, 316 (2): C135-C153.
- [6] Khatri R, McKinney AM, Swenson B, et al. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[J]. Neurology, 2012, 79 (13 Suppl 1): S52-57.
- [7] Rosenberg GA, Yang Y. Vasogenic edema due to tight junction disruption by matrix metalloproteinases in cerebral ischemia[J]. Neurosurg Focus, 2007, 22 (5): E4.
- [8] Daneman R, Zhou L, Kebede AA, et al. Pericytes are required for blood-brain barrier integrity during embryogenesis[J]. Nature, 2010, 468 (7323): 562-566.
- [9] Fernández-Klett F, Potas JR, Hilpert D, et al. Early loss of pericytes and perivascular stromal cell-induced scar formation after stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33 (3): 428-439.
- [10] Makiyama N, Arimura K, Ago T, et al. Involvement of platelet-derived growth factor receptor β in fibrosis through extracellular matrix protein production after ischemic stroke[J]. Exp Neurol, 2015, 264: 127-134.
- [11] Sakuma R, Kawahara M, Nakano-Doi A, et al. Brain pericytes serve as microglia-generating multipotent vascular stem cells following ischemic stroke[J]. J Neuroinflammation, 2016, 13 (1): 57.
- [12] Kim Y, Kim M, Kim SD, et al. Distribution of Neuroglobin in Pericytes is Associated with Blood-Brain Barrier Leakage against Cerebral Ischemia in Mice[J]. Exp Neurol, 2022, 31 (5): 289-298.
- [13] Nair R, Wagner AN, Buck BH. Advances in the management of acute ischemic stroke[J]. Curr Opin Neurol, 2023, 36 (2): 147-154.
- [14] Liu Y, Tian X, Leung TW, et al. Good collaterals and better outcomes after EVT for basilar artery occlusion: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Stroke, 2023, 18 (8): 917-926.
- [15] Alemseged F, Nguyen TN, Alverne FM, et al. Endovascular therapy for basilar artery occlusion[J]. Stroke, 2023, 54 (4): 1127-1137.
- [16] Li S, Pan Y, Wang Z, et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischaemic stroke (TRACE): a multicentre, randomised, open label, blinded-endpoint (PROBE) controlled phase II study[J]. Stroke Vasc Neurol, 2022, 7 (1): 47-53.
- [17] Attwell D, Mishra A, Hall CN, et al. What is a pericyte? [J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2015, 36 (2): 451-455.
- [18] Dalkara T, Gursay-Ozdemir Y, Yemisci M. Brain microvascular pericytes in health and disease[J]. Acta Neuropathol, 2011, 122 (1): 1-9.
- [19] Liang L, Yan XE, Yin Y, et al. Structural and biochemical studies of the PDGFRA kinase domain[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2016, 477 (4): 667-672.
- [20] Shim AH, Liu H, Focia PJ, et al. Structures of a platelet-derived growth factor/propeptide complex and a platelet-derived growth factor/receptor complex[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107 (25): 11307-11312.
- [21] Shen J, Xu G, Zhu R, et al. PDGFR- β restores blood-brain barrier functions in a mouse model of focal cerebral ischemia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2019, 39 (8): 1501-1515.
- [22] Sagare AP, Sweeney MD, Makshantoff J, et al. Shedding of soluble platelet-derived growth factor receptor- β from human brain pericytes[J]. Neurosci Lett, 2015, 607: 97-101.
- [23] Cheng J, Jiang J, He B, et al. A phase 2 study of thalidomide for the treatment of radiation-induced blood-brain barrier injury[J]. Sci Transl Med, 2023, 15 (684): eabm6543.
- [24] Abdul Muneer PM, Schuetz H, Wang F, et al. Induction of oxidative and nitrosative damage leads to cerebrovascular inflammation in an animal model of mild traumatic brain injury induced by primary blast[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 60: 282-291.

(收稿日期:2024-12-22;修回日期:2025-06-20)

(本文编辑:彭 羽)