

## 论著·临床研究

## 急性缺血性脑卒中患者血清肾胺酶表达特征及临床意义

蒋文群<sup>1,2\*</sup>, 侯品品<sup>3\*</sup>, 陈燕<sup>4</sup>, 贾锋<sup>1</sup>, 张晓华<sup>1</sup>, 高丽<sup>5#</sup>, 胡琴<sup>1#</sup>

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科, 上海 200127; 2. 上海交通大学医学院附属仁济医院检验科, 上海 201112;  
3. 上海交通大学医学院附属仁济医院中心实验室, 上海 201112; 4. 上海交通大学基础医学院组织胚胎学与遗传发育学系,  
上海 200025; 5. 上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科, 上海 201112

**[摘要]** 目的·分析急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 患者血清肾胺酶 (renalase) 的水平变化及其在病情评估中的作用。方法·选取上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科 2020 年 7 月—2021 年 11 月收治的 118 例 AIS 患者为病例组 (AIS 组)。根据美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评估患者的神经功能缺损情况, 并将患者分为轻度神经功能缺损和中重度缺损。选取同期该院体检中心参与体检的健康者 133 例为对照组。采用 ELISA 法检测 2 组血清肾胺酶水平。采用 Spearman 等级相关性分析评估 AIS 患者血清肾胺酶水平与性别、年龄、空腹血糖、血脂、NIHSS 评分之间的相关性。绘制受试者操作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC 曲线), 分析血清肾胺酶水平对 AIS 的诊断价值。将单因素 Logistic 分析结果中有统计学意义的因素纳入多因素 Logistic 回归模型。结果·AIS 组血清肾胺酶水平为 2 960.01 (1 557.99, 4 053.70) pg/mL, 高于对照组的 821.02 (391.29, 1 752.70) pg/mL, 差异有统计学意义 ( $P=0.000$ )。Spearman 相关性分析显示, AIS 患者血清肾胺酶水平与 NIHSS 评分呈负相关 ( $r=-0.216$ ,  $P=0.019$ ), 与空腹血糖呈正相关 ( $r=0.200$ ,  $P=0.030$ ), 与性别、年龄、低密度脂蛋白水平、胆固醇水平及是否患高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病 (冠心病) 无明显相关性。轻度神经功能缺损 AIS 患者血清肾胺酶水平高于中重度患者, 差异有统计学意义 ( $P=0.034$ )。ROC 曲线显示, 血清肾胺酶水平诊断 AIS 的截断值为 1 856.49 pg/mL, 曲线下面积为  $0.777\pm 0.030$ , 其 95%CI 为 0.718~0.836 ( $P=0.000$ )。多因素 Logistic 回归分析显示, 血清肾胺酶水平升高 [ $>1 856.49$  pg/mL, 比值比 (odds ratio, OR)=6.980,  $P=0.000$ ]、高血压 (OR=5.382,  $P=0.000$ )、糖尿病 (OR=2.453,  $P=0.040$ ) 是发生 AIS 的危险因素。结论·AIS 患者血清肾胺酶水平显著升高, 并与 NIHSS 评分呈负相关。血清肾胺酶可作为 AIS 辅助诊断和病情评估的潜在生物标志物, 为脑卒中病情进展评估及精准化治疗提供新的策略。

**[关键词]** 肾胺酶; 急性缺血性脑卒中; 生物标志物; NIHSS 评分

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.01.004 **[中图分类号]** R743.3 **[文献标志码]** A

## Characteristics and clinical significance of serum renalase in patients with acute ischemic stroke

JIANG Wenqun<sup>1,2\*</sup>, HOU Pinpin<sup>3\*</sup>, CHEN Yan<sup>4</sup>, JIA Feng<sup>1</sup>, ZHANG Xiaohua<sup>1</sup>, GAO Li<sup>5#</sup>, HU Qin<sup>1#</sup>

1. Department of Neurosurgery, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201112, China; 3. Central Laboratory, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201112, China; 4. Department of Histoembryology, Genetics and Developmental Biology, Shanghai Jiao Tong University College of Basic Medical Sciences, Shanghai 200025, China; 5. Department of Neurology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201112, China

**[Abstract]** **Objective**·To examine the level change of serum renalase in the patients with acute ischemic stroke (AIS), and analyze its role in evaluating disease. **Methods**·A total of 118 AIS patients admitted to the Department of Neurology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine from July 2020 to November 2021 were enrolled in the case group (AIS group). The patients were assessed for neurological deficits according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), and were

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (82071283); 上海市自然科学基金 (22ZR1437700)。

**[作者简介]** 蒋文群 (1990—), 女, 硕士生; 电子信箱: jiangwenqun623@126.com。侯品品 (1989—), 女, 硕士生; 电子信箱: houpinpin8820@163.com。\*为共同第一作者。

**[通信作者]** 胡琴, 电子信箱: huqinle20010709@126.com。高丽, 电子信箱: gaoli246619@126.com。#为共同通信作者。

**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (82071283); Shanghai Natural Science Foundation (22ZR1437700)。

**[Corresponding Author]** HU Qin, E-mail: huqinle20010709@126.com. GAO Li, E-mail: gaoli246619@126.com. #Co-corresponding authors.

**[网络首发]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20221019.1203.002.html> (2022-10-20 11:25:55)。

classified as mild and moderate-severe neurological deficits. Another 133 healthy people who participated in physical examination in the physical examination center of the hospital during the same period were selected as the control group. The serum renalase levels of the two groups were detected by ELISA. Spearman's rank correlation analysis was used to evaluate the correlation between the levels of serum renalase and gender, age, fasting blood glucose, blood lipids and NIHSS scores in the patient with AIS. The predictive value of renalase expression level in AIS diagnosis was analyzed by receiver operator characteristic (ROC) curve. The factors that were statistically significant in the results of the univariate Logistic regression analysis were included in the multivariate Logistic regression model. **Results** The level of serum renalase in the AIS group was 2 960.01 (1 557.99, 4 053.70) pg/mL, which was higher than 821.02 (391.29, 1 752.70) pg/mL in the control group, with a statistically significant difference ( $P=0.000$ ). Spearman's rank correlation analysis showed that the levels of serum renalase in the patients with AIS were negatively correlated with the NIHSS scores ( $r=-0.216$ ,  $P=0.019$ ), positively correlated with the serum fasting glucose ( $r=0.200$ ,  $P=0.030$ ), and not significantly correlated with gender, age, low-density lipoprotein levels, total cholesterol levels, and the presence of hypertension, diabetes, or coronary heart disease. Serum renalase levels were higher in the AIS with mild neurological deficit patients than those in the moderate-severe deficit patients, and the difference was statistically significant ( $P=0.034$ ). The ROC curve showed that the cut-off value of serum renalase level to diagnose AIS was 1 856.49 pg/mL, the area under the curve was  $0.777\pm0.030$  and its 95%CI was 0.718–0.836 ( $P=0.000$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that elevated serum renalase level [ $>1\ 856.49$  pg/mL, odds ratio (OR)=6.980,  $P=0.000$ ], hypertension (OR=5.382,  $P=0.000$ ), and diabetes (OR=2.453,  $P=0.040$ ) were risk factors for AIS. **Conclusion** Serum renalase level is significantly elevated in AIS patients, and negatively correlated with NIHSS score. Serum renalase might be a potential biomarker for the auxiliary diagnosis and assessment of AIS, providing new ideas for the assessment of stroke disease progression and precise treatment.

**[Key words]** renalase; acute ischemic stroke (AIS); biomarker; NIHSS score

脑卒中发病率高,致死、致残率高,是全球重大公共健康问题<sup>[1]</sup>。缺血性卒中约占脑卒中的80%,目前主要依靠神经影像学技术对疾病的发生发展及严重程度进行客观评估。然而,影像学检查尤其是MRI检查对急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)患者的动态评估受设备、时间等多方面因素限制,具有一定的局限性。现有的用于评估AIS疾病发生发展的临床生化指标特异性较低,且预测力不足<sup>[2]</sup>。因此,亟需选择一种简单易行且具有较高敏感度和特异性的生物标志物,用于AIS的早期辅助诊断、病情评估及治疗指导。

肾胺酶(renalase)是2005年发现的1种蛋白酶<sup>[3]</sup>,广泛存在于肾脏、心脏、骨骼肌、小肠、大脑和周围神经组织中<sup>[4]</sup>。该蛋白酶利用还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸作为辅助因子,快速氧化血液中的儿茶酚胺,抑制交感神经的过度兴奋,降低血压和减缓心率<sup>[5-6]</sup>。近年来的研究<sup>[7]</sup>进一步表明,肾胺酶在组织缺血缺氧后,可不依赖其酶活性,而作为细胞因子与膜受体结合,提高细胞存活率,保护组织免受缺血缺氧损伤。在心血管疾病中,血液肾胺酶水平与组织缺血缺氧程度呈负相关,是重要的生物标志物和潜在的治疗靶点<sup>[8]</sup>。

研究表明,肾胺酶可能参与了缺血性脑卒中的发生发展。在1项针对1 010例中国北方汉族人群肾胺酶基因多个单核苷酸多态性(single nucleotide

polymorphism, SNP)分型的研究中发现,rs10887800和rs2576178与缺血性脑卒中的发生相关<sup>[9]</sup>。其中,rs10887800与严重的颅内动脉粥样硬化性血管狭窄及青年卒中( $<50$ 岁)的发病相关<sup>[10-11]</sup>。然而,肾胺酶与AIS有何相关性,其水平变化能否作为AIS病情严重程度的预测指标,尚未有相关研究报道。本研究旨在评价肾胺酶对AIS疾病诊断、病情严重程度预测能力,为AIS的诊断、病情评估和临床治疗提供新的思路 and 策略。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象、资料收集及标本采集

选取上海交通大学医学院附属仁济医院神经内科2020年7月—2021年11月收治的118例AIS患者作为病例组(AIS组)。入组标准:①年龄20~90岁,经头颅MRI诊断为缺血性脑卒中,诊断标准符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[12]</sup>。②发病72 h内就诊,生命体征平稳。③首次发病或既往6个月内无脑卒中病史。

采用年龄、性别与病例组相匹配的方式,选取同期在本院体检中心进行体检的133例健康者作为对照组。

病例组与对照组的排除标准为:①有出血性脑卒中史或其他脑血管病病史。②合并恶性肿瘤、严

重感染性疾病、自身免疫性疾病、血液系统疾病及严重心、肝、肾等脏器功能不全。③近3个月有颅脑手术史。④无意识或依从性差。⑤临床资料不全者。⑥肾胺酶检测浓度超出试剂盒检测范围者。

收集2组患者的性别、年龄、空腹血糖水平及血脂水平,有无高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)等临床基本信息和生化资料。AIS患者发病入院次日或对照组体检时均在清晨空腹状态下抽取外周静脉血5 mL。

## 1.2 AIS患者神经功能缺损程度评估

AIS患者入院当日由神经内科医师根据美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)对其神经功能缺损情况进行评分。NIHSS分值范围为0~42分,从意识水平、视野完整性、凝视、面瘫、上下肢运动、肢体共济运动、感觉、语言、构音障碍和忽视等方面对AIS患者进行评分,分数越高表示神经功能缺损越严重。本研究中将AIS患者分为轻度神经功能缺损(NIHSS<6分)和中重度缺损(NIHSS≥6分)。

## 1.3 血清肾胺酶检测

将血样以2 319×g离心10 min,提取等份的上层血清置于Eppendorf管中,-80℃冰箱中保存。采用ELISA试剂盒检测血清肾胺酶浓度。试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司(货号:EK1951),检测范

围为156~10 000 pg/mL,敏感度<4 pg/mL。检测严格按照产品说明书进行操作。

## 1.4 统计学分析

采用GraphPad Prism 9.0软件进行数据分析并作图。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2组间比较使用独立样本 $t$ 检验;不符合正态分布的定量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,采用Mann-Whitney  $U$ 检验进行分析。定性资料以频数(百分比)表示,采用 $\chi^2$ 检验进行比较。相关性分析采用Spearman等级相关。通过受试者操作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线)计算根据血清肾胺酶水平诊断AIS的截断值、曲线下面积及95%CI。运用单因素Logistic分析AIS相关影响因素,将与AIS显著相关的影响因素用作解释变量纳入多因素Logistic回归模型。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 基线资料比较

共纳入118例AIS患者和133例健康对照。如表1所示,2组间年龄、性别、血清低密度脂蛋白水平、总胆固醇水平比较,差异无统计学意义;与对照组相比,AIS组高血压、糖尿病、冠心病患病率较高,空腹血糖水平显著升高,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。

表1 2组基线资料比较

Tab 1 Baseline data of the two groups

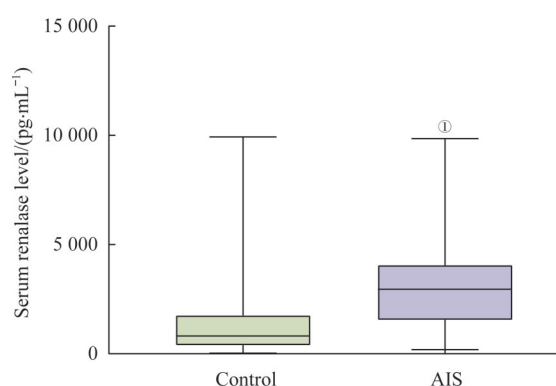
Item	AIS group ( $n=118$ )	Control group ( $n=133$ )	$t/\chi^2/Z$ value	$P$ value
Male/ $n$ (%)	87 (73.7)	93 (70.0)	0.446	0.504
Age/year	66 (58, 70)	64 (53, 69)	-1.839	0.066
TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	4.74±1.08	4.96±1.06	1.644	0.102
LDL/(mmol·L <sup>-1</sup> )	3.06±0.86	3.13±0.67	0.636	0.526
FPG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	6.20 (5.27, 8.17)	5.24 (4.75, 5.91)	-5.250	0.000
Hypertension/ $n$ (%)	79 (67.0)	28 (21.1)	53.854	0.000
CHD/ $n$ (%)	10 (8.5)	1 (0.8)	8.899	0.003
Diabetes/ $n$ (%)	34 (28.8)	12 (9.0)	16.362	0.000

Note: TC—total cholesterol; LDL—low-density lipoprotein; FPG—fasting plasma glucose; CHD—coronary heart disease.

## 2.2 2组血清肾胺酶水平比较

如图1所示,对照组血清肾胺酶水平为821.02 (391.29, 1 752.70) pg/mL,而AIS组为2 960.01

(1 557.99, 4 053.70) pg/mL,AIS组血清肾胺酶水平高于对照组,差异有统计学意义( $P=0.000$ )。



**Note:** ① $P=0.000$ , compared with the control group.

图1 2组血清肾胺酶水平比较

**Fig 1** Comparison of serum renase protein levels between the two groups

### 2.3 AIS组血清肾胺酶水平与基线资料、NIHSS评分的相关性

Spearman 相关性分析 (表2) 显示: AIS组血清肾胺酶水平与NIHSS评分呈负相关 ( $r=-0.216$ ,  $P=0.019$ ), 与空腹血糖呈正相关 ( $r=0.200$ ,  $P=0.030$ ), 与性别、年龄、低密度脂蛋白水平、胆固醇水平以及是否患高血压、糖尿病、冠心病均无明显相关性。

表2 AIS组血清肾胺酶水平与基线资料、NIHSS评分的相关性分析 ( $n=118$ )

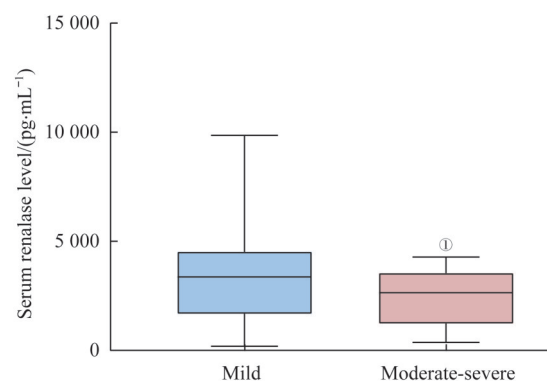
**Tab 2** Correlation analysis of serum renase levels with baseline data and NIHSS score in the AIS group ( $n=118$ )

Item	Serum renase level	
	<i>r</i> value	<i>P</i> value
Gender	0.049	0.601
Age	0.078	0.399
Hypertension	0.103	0.266
Diabetes	0.066	0.480
CHD	-0.060	0.520
FPG	0.200	0.030
LDL	0.024	0.800
TC	0.039	0.672
NIHSS score	-0.216	0.019

### 2.4 不同神经功能缺损程度的AIS患者血清肾胺酶水平比较

根据神经功能缺损情况将AIS患者分为轻度神经功能缺损 ( $n=86$ ) 和中重度缺损 ( $n=32$ )。如图2所示, 轻度神经功能缺损患者血清肾胺酶水平为3 373.87 (1 681.92, 4 518.70) pg/mL, 高于中重度

缺损患者的2 644.28 (1 230.93, 3 547.41) pg/mL, 差异有统计学意义 ( $P=0.034$ )。



**Note:** ① $P=0.034$ , compared with the mild group.

图2 不同神经功能缺损程度的AIS患者血清肾胺酶水平比较

**Fig 2** Comparison of serum renase levels in AIS patients with different degrees of neurological deficits

### 2.5 血清肾胺酶水平诊断AIS的ROC曲线

根据118例AIS患者与133例健康对照者血清肾胺酶水平建立ROC曲线模型 (图3), 计算出曲线下面积为 $0.777\pm0.030$ , 其95%CI为0.718~0.836 ( $P=0.000$ ), 截断值为1 856.49 pg/mL, 敏感度78.20%, 特异度70.34%。

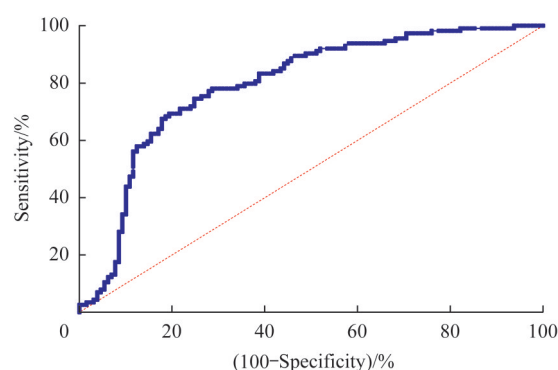


图3 血清肾胺酶水平预测AIS的ROC曲线

**Fig 3** ROC curve of serum renase level to predict AIS

### 2.6 AIS发病影响因素分析

根据上述截断值, 将所有研究对象分为高水平肾胺酶组和低水平肾胺酶组。如表3所示, 单因素Logistic分析显示, 血清肾胺酶水平升高 ( $>1\,856.49$  pg/mL) 以及患有高血压、糖尿病、冠心病与AIS的发生相关; 多因素Logistic回归显示, 肾胺酶水平升高 [ $>1\,856.49$  pg/mL, 比值比 (odds ratio, OR) =6.980,  $P=0.000$ ]、高血压 (OR=5.382,  $P=0.000$ )、糖尿病 (OR=2.453,  $P=0.040$ ) 仍是发生AIS的危险因素。



表3 AIS发病影响因素的Logistic回归分析

Tab 3 Logistic regression analysis of influencing factors of AIS occurrence

Item	Univariate Logistic regression analysis		Multivariate Logistic regression analysis	
	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
Age/year				
≤40	1.000	—	—	—
41–50	1.750 (0.482, 6.351)	0.395	—	—
51–60	1.789 (0.596, 5.373)	0.300	—	—
61–70	2.619 (0.934, 7.343)	0.067	—	—
71–80	1.826 (0.585, 5.698)	0.300	—	—
≥81	3.267 (0.733, 14.551)	0.120	—	—
Gender				
Female	1.000	—	—	—
Male	1.207 (0.695, 2.098)	0.504	—	—
Hypertension	7.596 (4.311, 13.385)	0.000	5.382 (2.825, 10.251)	0.000
Diabetes	4.081 (1.997, 8.339)	0.000	2.453 (1.041, 5.782)	0.040
CHD	12.222 (1.540, 96.985)	0.018	4.901 (0.563, 42.651)	0.150
High level renalase(>1 856.49 pg·mL <sup>-1</sup> )	8.504 (4.807, 15.045)	0.000	6.980 (3.707, 13.141)	0.000

### 3 讨论

目前,针对缺血性脑卒中的治疗强调早诊早治,方能积极改善患者的预后。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[12]</sup>推荐对AIS患者在入院25 min内进行头部CT检查,然而CT检查诊断AIS的敏感度低(47%~53%),而MRI成本高、可操作性不强<sup>[13]</sup>,故临床上亟需一种高效、无创、易于检测的生物标志物用于AIS的辅助诊断和病情评估。本研究通过对118例AIS患者和133例健康对照者的血清肾胺酶水平进行比较,发现AIS组血清肾胺酶水平明显升高,且随着NIHSS评分升高肾胺酶水平降低;ROC曲线分析显示,血清肾胺酶水平预测AIS的曲线下面积为0.777±0.030;多因素Logistic回归分析显示,肾胺酶升高(>1 856.49 pg/mL)是AIS的独立危险因素,提示血清肾胺酶水平有望成为AIS早期诊治和病情评估的重要指标。

研究<sup>[14]</sup>发现,在急性冠状动脉微血管功能障碍患者中,血清肾胺酶水平明显高于正常人群,肾胺酶可在心肌缺血急性期释放,对抗炎症级联反应。本研究亦发现AIS患者急性期血清肾胺酶水平[2 960.01 (1 557.99, 4 053.70) pg/mL]明显高于对照组患者[821.02 (391.29, 1 752.70) pg/mL]。其升高的机制尚不明确,根据既往报道可能与以下几个方面有关:①肾胺酶主要由肾小管上皮细胞分泌,在急性肾缺

血<sup>[15]</sup>、慢性肾病<sup>[16]</sup>以及肾次全切<sup>[17]</sup>小鼠模型中,肾胺酶水平显著降低。而在组织缺血缺氧后,人肾小管上皮细胞肾胺酶表达增加,并且通过肾脏分泌进入血液<sup>[18]</sup>。因此组织缺血缺氧后,循环中肾胺酶合成和分泌代偿性增加。②血清肾胺酶活性的增加。生理条件下,肾胺酶以一种无活性的单体形式存在于血液中,在过量的儿茶酚胺影响下,可迅速转化为有活性的二聚体或复合物。肾胺酶活性可能通过二聚体或更大复合物的形成来调节,而单克隆抗体倾向于检测高分子量的复合物<sup>[19]</sup>。本研究使用的市售特异性单克隆抗体ELISA检测试剂盒仅检测了肾胺酶的浓度,不能准确评估肾胺酶蛋白的活性。因此,我们推测脑缺血缺氧后过量儿茶酚胺的释放可能有利于肾胺酶高分子量复合物的形成和积累。③氧化应激反应促进肾胺酶表达。肾胺酶对氧化应激高度敏感,其水平在氧化应激中增加也被认为是对氧化应激的一种防御机制<sup>[20]</sup>。在脑缺血后,体内氧化应激反应激活,诱导交感神经兴奋促进儿茶酚胺的分泌<sup>[21]</sup>。儿茶酚胺浓度的增加不仅能迅速活化肾胺酶,还能促进其合成和分泌<sup>[22]</sup>。增加的肾胺酶通过降解循环中的儿茶酚胺,进而抑制交感神经活性,抑制氧化应激<sup>[23-24]</sup>。以上研究均表明,血清肾胺酶升高可能是一种代偿性反应,可通过降解循环中的儿茶酚胺、激活细胞信号通路、抑制氧化应激等机制减轻组织缺血缺氧损伤。

近年来,众多研究探讨了外周血肾胺酶水平与疾

病发生、发展的关系。SCHLAICH等<sup>[25]</sup>发现心房颤动(房颤)患者血液肾胺酶水平变化可反映疾病的进展:持续性房颤患者血液中肾胺酶水平比阵发性房颤患者低,随着疾病的发展,肾胺酶在房颤患者中可能逐渐耗尽,其水平会随着时间推移而下降。HE等<sup>[26]</sup>研究表明肾胺酶水平与冠心病的进程有一定关联,随着冠状动脉病变的加重,肾胺酶水平下降,导致交感神经活性增加,从而进一步促进冠状动脉病变。有意思的是,我们的研究发现,与年龄、性别相匹配的健康对照组相比,AIS组的血清肾胺酶水平明显升高;而与轻度神经功能缺损的AIS患者相比,中重度神经功能缺损的AIS患者血清肾胺酶水平反而降低。这一方面可能与本研究纳入的中重度神经功能缺损的患者( $n=32$ )例数少,可能存在统计学上的偏倚有关。另一方面也提示,血清肾胺酶水平可能反映疾病严重程度:轻度的缺血缺氧刺激可调动机体的代偿能力,并通过早期代偿机制促进循环中肾胺酶的释放;而部分NIHSS评分高、病情较重的患者,其机体代偿机制不足,血清肾胺酶随着时间推移和病情的加重,合成减少或活性下降。因此,肾胺酶对AIS病情具有一定的评估价值,可作为轻度脑缺血损伤的敏感指标。结合影像学检查可及时识别血清肾胺酶水平降低的高危患者,更好地确定疾病风险分层,及早进行干预治疗。

本研究结果显示,与对照组相比,AIS组患者高血压、糖尿病、冠心病患病率增加;多因素Logistic回归分析在调整高血压、糖尿病和冠心病等影响因素后发现,高水平肾胺酶组(血清肾胺酶水平 $>1\ 856.49\text{ pg/mL}$ )发生AIS的概率是低水平肾胺酶组的6.980倍,高血压患者发生AIS的概率是无高血压患者的5.382倍,糖尿病患者发生AIS的概率是无糖尿病患者的2.453倍。高血压、糖尿病是已经证实的AIS高危因素<sup>[27]</sup>,在本研究中也得到了验证。Spearman相关性分析也显示,血清肾胺酶水平与空腹血糖呈正相关( $r=0.200$ ,  $P=0.030$ ),提示AIS患者血清肾胺酶水平与血糖密切相关。在既往糖尿病的临床研究中,已有学者<sup>[28-29]</sup>证实rs2296545和rs10887800与糖尿病患者发生AIS的概率增加相关。故对血清肾胺酶水平变化的研究可能有助于识别糖尿病患者发生脑卒中的风险,但其确切联系仍需进一步研究。以上分析表明,血清肾胺酶水平可能对诊断AIS的发生具有提示作用,可能是AIS潜在的生物标志物。本研究中肾胺酶诊断AIS的曲线下面积为

$0.777\pm 0.030$ ,敏感度为78.20%,特异度为70.34%,说明其对AIS具有较高的诊断效能。血脂异常作为AIS的常见危险因素,在本研究中2组之间的差异不具有统计学意义,可能与患者入院前服用了降脂药有关。

本研究还存在以下局限性。①样本数量少。在筛查了更多患者的临床信息后,研究排除了合并其他严重系统性疾病患者、可能导致生物标志物浓度变化的患者以及检测浓度超出试剂盒检测范围的患者,导致最终可纳入的患者数量减少,尤其是中重度神经功能受损组病例数少,从而降低了统计学效能。②仅在1个时间点上测量血清肾胺酶水平,没有进一步分析其在AIS全病程中的动态变化,无法进一步阐明其评估能力。③NIHSS评分存在局限性,其在评估后循环梗死的严重程度时敏感度不高,可能存在神经功能缺损严重但是NIHSS评分不高的情况。④检测方法的局限性。目前已知的肾胺酶亚型多达7种(h-renalase1~h-renalase7),然而唯一能从血液中分离得到的亚型是h-renalase1<sup>[30]</sup>。因此,需开发更标准和更有效的方法或试剂盒对肾胺酶亚型的活性和水平进行单独鉴定和定量,以进一步开展肾胺酶作为生物标志物的研究。

综上所述,本研究发现AIS患者血清肾胺酶水平显著升高,血清肾胺酶可作为一种潜在的缺血性生物标志物用于辅助诊断AIS。血清肾胺酶水平与NIHSS评分呈负相关,结合影像学检查可能有助于评估脑卒中患者的病情及指导早期干预治疗,其具体机制仍需基础研究验证以及加大临床样本量进一步研究。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。

All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 伦理批准和知情同意/Ethics Approval and Patient Consent

本研究获得上海交通大学医学院附属仁济医院伦理委员会的审核批准(审批号:KY2021-169-B)。所有患者和健康对照均自愿签订知情同意书。

All experimental protocols in this study were reviewed and approved by the Ethics Committee of Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (No. KY2021-169-B). Consent letters have been signed by all patients and healthy controls.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

蒋文群、高丽、胡琴参与研究设计和执行;胡琴、张晓华、高丽

参与论文写作和修改;蒋文群、侯品品、陈燕、贾锋参与数据收集和分析。所有作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

The study was designed and conducted by JIANG Wenqun, GAO Li and HU Qin. The manuscript was drafted and revised by HU Qin, ZHANG Xiaohua and GAO Li. The data were collected and analyzed by JIANG Wenqun, HOU Pinpin, CHEN Yan and JIA Feng. All the

authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2022-07-06
- Accepted: 2022-09-26
- Published online: 2022-10-20

## 参 · 考 · 文 · 献

- [1] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480.
- [2] KAMTCHUM-TATUENE J, JICKLING G C. Blood biomarkers for stroke diagnosis and management[J]. *Neuromolecular Med*, 2019, 21(4): 344-368.
- [3] XU J C, LI G Y, WANG P L, et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(5): 1275-1280.
- [4] FEDCHENKO V, GLOBAL A, BUNEEVA O, et al. Renalase mRNA levels in the brain, heart, and kidneys of spontaneously hypertensive rats with moderate and high hypertension[J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2013, 19: 267-270.
- [5] MORAN G R, HOAG M R. The enzyme: renalase[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2017, 632: 66-76.
- [6] SEVERINA I S, FEDCHENKO V I, VESELOVSKY A V, et al. The history of renalase from amine oxidase to a  $\alpha$ -NAD(P)H-oxidase/anomerase[J]. *Biomed Khim*, 2015, 61(6): 667-679.
- [7] WANG Y, SAFIRSTEIN R, VELAZQUEZ H, et al. Extracellular renalase protects cells and organs by outside-in signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2017, 21(7): 1260-1265.
- [8] LI Y, WU W D, LIU W H, et al. Roles and mechanisms of renalase in cardiovascular disease: a promising therapeutic target[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110712.
- [9] ZHANG R Y, LI X Y, LIU N N, et al. An association study on renalase polymorphisms and ischemic stroke in a Chinese population[J]. *Neuromolecular Med*, 2013, 15(2): 396-404.
- [10] LI X Y, WANG Z Z, LIU Y, et al. Association of imaging classification of intracranial cerebral atherosclerotic vascular stenosis in ischemic stroke and renalase gene polymorphisms[J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 52(4): 461-466.
- [11] RAMROODI N, KHORRAMI A, HASHEMI S M, et al. The effect of renalase rs2576178 and rs10887800 polymorphisms on ischemic stroke susceptibility in young patients (<50 years): a case-control study and in silico analysis[J]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 5542292.
- [12] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666-682.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2018, 51(9): 666-682.
- [13] MENDELSON S J, PRABHAKARAN S. Diagnosis and management of transient ischemic attack and acute ischemic stroke: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(11): 1088-1098.
- [14] SAFDAR B, GUO X J, JOHNSON C, et al. Elevated renalase levels in patients with acute coronary microvascular dysfunction: a possible biomarker for ischemia[J]. *Int J Cardiol*, 2019, 279: 155-161.
- [15] LEE H T, KIM J Y, KIM M, et al. Renalase protects against ischemic AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2013, 24(3): 445-455.
- [16] GUO X J, XU L Y, VELAZQUEZ H, et al. Kidney-targeted renalase agonist prevents cisplatin-induced chronic kidney disease by inhibiting regulated necrosis and inflammation[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2022, 33(2): 342-356.
- [17] BARAKA A, EL GHOTNY S. Cardioprotective effect of renalase in 5/6 nephrectomized rats[J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2012, 17(4): 412-416.
- [18] WANG F, CAI H Y, ZHAO Q, et al. Epinephrine evokes renalase secretion via  $\alpha$ -adrenoceptor/NF- $\kappa$ B pathways in renal proximal tubular epithelial cells[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2014, 39(4): 252-259.
- [19] DESIR G V, WANG L, PEIXOTO A J. Human renalase: a review of its biology, function, and implications for hypertension[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2012, 6(6): 417-426.
- [20] AOKI K, YANAZAWA K, TOKINOYA K, et al. Renalase is localized to the small intestine crypt and expressed upon the activation of NF- $\kappa$ B p65 in mice model of fasting-induced oxidative stress[J]. *Life Sci*, 2021, 267: 118904.
- [21] MELOUX A, RIGAL E, ROCHETTE L, et al. Ischemic stroke increases heart vulnerability to ischemia-reperfusion and alters myocardial cardioprotective pathways[J]. *Stroke*, 2018, 49(11): 2752-2760.
- [22] WANG F, LI J H, XING T, et al. Serum renalase is related to catecholamine levels and renal function[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19(1): 92-98.
- [23] DESIR G V, TANG L Q, WANG P L, et al. Renalase lowers ambulatory blood pressure by metabolizing circulating adrenaline[J]. *J Am Heart Assoc*, 2012, 1(4): e002634.
- [24] STOJANOVIC D, MITIC V, STOJANOVIC M, et al. The partnership between renalase and ejection fraction as a risk factor for increased cardiac remodeling biomarkers in chronic heart failure patients[J]. *Curr Med Res Opin*, 2020, 36(6): 909-919.
- [25] SCHLAICH M P, LAMBERT G W, EIKELIS N. Renalase: a potential biomarker for risk of atrial fibrillation? [J]. *Kardiol Pol*, 2018, 76(8): 1201-1202.
- [26] HE B H, HAO J J, SHENG W W, et al. Correlation between plasma renalase level and coronary artery disease[J]. *Pak J Med Sci*, 2014, 30(5): 863-967.
- [27] LIBRUDER C, RAM A, HERSHKOVITZ Y, et al. The contribution of potentially modifiable risk factors to acute ischemic stroke burden: comparing young and older adults[J]. *Prev Med*, 2022, 155: 106933.
- [28] BURACZYNSKA M, ZUKOWSKI P, BURACZYNSKA K, et al. Renalase gene polymorphisms in patients with type 2 diabetes, hypertension and stroke[J]. *Neuromolecular Med*, 2011, 13(4): 321-327.
- [29] BURACZYNSKA M, GWIAZDA-TYNDEL K, DROP B, et al. Renalase gene Glu37Asp polymorphism affects susceptibility to diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetol*, 2021, 58(12): 1595-1602.
- [30] CZUBILŃSKA-ŁADA J, GLIWŃSKA A, BADEŃSKI A, et al. Associations between renalase concentration and the occurrence of selected diseases[J]. *Endokrynol Pol*, 2020, 71(4): 334-342.

[本文编辑] 包 玲

