

急性缺血性脑卒中患者血清 Klotho、FGF23 水平与病情、短期预后的关系

毕芳芳* 赵晨斐 杨子洋 李壁辰 李宇婷
西安培华学院 西安 陕西 710125

摘要:目的:探讨急性缺血性脑卒中(CIS)患者血清 Klotho、FGF23 水平与病情、短期预后的关系。方法:选取 CIS 患者 128 例,根据美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIH stroke scale, NIHSS)评分将 CIS 患者分为轻度组、中度组、重度组。采用酶联免疫吸附法检测血清 Klotho、FGFR3 水平。出院后连续随访 3 个月,根据改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)评分将 CIS 患者分为预后良好组、预后不良组。采用 Pearson 相关分析探讨血清 Klotho、FGFR3 与 NIHSS 评分关系,采用多因素 Logistic 回归分析 CIS 患者预后的影响因素。结果:随着病情加重,CIS 患者血清 Klotho 与 NIHSS 评分均呈负相关,FGFR3 与 NIHSS 评分均呈正相关。预后良好组的血清 Klotho 低于预后不良组,FGFR3 高于预后不良组。多因素 Logistic 回归分析显示,入院 NIHSS 评分 > 20 分、Klotho \leq 203 pg/mL、FGFR3 \geq 6865 pg/mL 是 CIS 患者预后不良的危险因素。结论:血清 Klotho 在急性缺血性脑卒中患者中随病情严重程度增加而降低,FGFR3 在急性缺血性脑卒中患者中随病情严重程度增加而上升,且与患者预后密切相关。

关键词:急性缺血性脑卒中; Klotho; FGF23; 病情; 预后

Relationship between serum Klotho and FGF23 levels,disease condition,and short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke

Fangfang Bi* Chenfei Zhao Ziyang Yang Bichen Li Yuting Li

Xi'an Peihua University,Xi'an,Shaanxi Province,710125

Abstract:To explore the relationship between serum Klotho and FGF23 levels,disease condition,and short-term prognosis in patients with acute ischemic stroke(CIS).Methods:128 CIS patients were selected and divided into mild group,moderate group and severe group according to the National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)score.group.Enzyme-linked immunodeficient assay was used to detect serum Klotho and FGFR3 levels.After continuous follow-up for 3 months after discharge,CIS patients were divided into a good prognosis group and a poor prognosis group according to the modified Rankin scale(mRS)score.Pearson correlation analysis was used to explore the relationship between serum Klotho,FGFR3 and NIHSS score,and multi-factor logistic regression was used to analyze the factors influencing the prognosis of CIS patients. Results:As the disease worsened,serum Klotho and NIHSS scores in CIS patients were negatively correlated,and FGFR3 and NIHSS scores were positively correlated.The serum Klotho of the good prognosis group was lower than that of the poor prognosis group,and the FGFR3 was higher than that of the poor prognosis group.Multivariate logistic regression analysis showed that admission NIHSS score > 20 points,Klotho \leq 203 pg/mL,FGFR3 \geq 6865 pg/mL mL is a risk factor for poor prognosis in CIS patients.Conclusion:Serum Klotho decreases with the severity of the disease in patients with acute ischemic stroke,and FGFR3 increases with the severity of the disease in patients with acute ischemic stroke,and is closely related to patient prognosis.

Keywords: Acute ischemic stroke;Klotho;FGF23;Condition;Prognosis

缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, CIS),也称脑梗塞,指由于脑的供血动脉狭窄或闭塞、供血不足导致的脑组织坏死的总称。根据研究发现,CIS 大约占临床上卒中疾病总数的 60%~80%,可反复发作,有一定的致残率和致死率,而幸存者往往遗留不同程度的神经功能障碍。Klotho 蛋白起初被认为是一种抗衰老内源性蛋白,与 FGF 和氧化应激等信号通路有关,但研究发现其在脑缺血、阿尔茨海默病、帕金森等疾病的发生与进展中均发挥着重要作用。本研究主要探讨 CIS 患者血清 Klotho、FGFR3 水平与病情、短期预后

的关系,以期为 CIS 的临床诊治提供参考。

一、资料与方法

(一) 一般资料

选取 2021 年 9 月至 2022 年 9 月西京医院收治的 CIS 患者 128 例,男 74 例,女 54 例;年龄范围 45~80 岁。纳入标准:符合 CIS 的诊断标准,并经影像学检查确诊;首次发病;发病至入院时间 < 12h;患者及家属知情同意。排除标准:心、肺、肝等功能不全;既往有脑部外伤或手术史;合并凝血功能障碍、恶性肿瘤、严重感染。医学伦理委员已对本研究进行审核批准。

(二) 方法

1. 资料收集

临床资料：性别、年龄、体质量指数、吸烟史、合并症（高血压 / 糖尿病 / 冠心病）；实验室资料：白细胞、C 反应蛋白、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇。

2. 指标检测

采集患者入院 24 h 内的空腹静脉血 4 mL，经离心处理后，取上清，保存冰箱内。采用 ELISA 法检测血清 Klotho、FGFR3 水平，试剂盒购于天根生物技术有限公司。

3. 病情评估

入院时采用 NIHSS 评估 CIS 患者的病情，总分 0 ~ 42 分。将 NIHSS 评分 < 5 分者纳入轻度组 (n=50)，NIHSS 评分为 5 ~ 20 分者纳入中度组 (n=54)，NIHSS 评分 > 20 分纳入重度组 (n=24)。

4. 预后评估

CIS 患者出院后连续随访 3 个月，mRS 评估预后情况，将 mRS 评分 < 3 分者纳入预后良好组 (n=93)，mRS 评分 ≥ 3 分者纳入预后不良组 (n=35)。

(三) 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件处理数据，计量资料以 ($\bar{X} \pm s$) 表示，计数资料以率 (百分比) 表示；采用 Pearson 相关分析探讨血清 Klotho、FGFR3 与 NIHSS 评分关系；采用多因素 Logistic 逐步回归法分析 CIS 患者预后的影响因素。双侧检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

二、结果

(一) 不同程度患者血清 Klotho、FGFR3 水平对比

随着病情加重，患者血清 Klotho 水平逐渐降低、FGFR3 水平逐渐升高 ($P < 0.05$)，见表 1。

(二) 患者血清 Klotho、FGFR3 与 NIHSS 评分的关系

患者血清 Klotho 与 NIHSS 评分均呈负相关 ($r = 0.716, P < 0.05$)，FGFR3 与 NIHSS 评分均呈正相关 ($r = 0.651, P < 0.05$)。

(三) 不同预后患者血清 Klotho、FGFR3 水平对比

预后不良组患者血清 Klotho 低于预后良好组 (P

< 0.05)、FGFR3 高于预后良好组 ($P < 0.05$)，见表 2。

(四) 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

将患者预后是否不良作为因变量 (否 = 0、是 = 1)，进行多因素 Logistic 逐步回归分析，结果显示，入院 NIHSS 评分 > 20 分、Klotho ≤ 203 pg/mL、FGFR3 ≥ 6865 pg/mL 是预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)，见表 3。

三、讨论

世界范围内，每年有近 1500 万人罹患卒中，近 600 万人死于该病，近 50 万人遗留终身残疾，其已成为继痴呆后致残的第二位因素^[1]。因为急性 CIS 病理生理机制的复杂性，目前针对其仍缺乏有效的治疗方法，且也是现阶段我们面临的严峻的医疗和社会难题。CIS 可引起从能量剥夺到细胞死亡的级联反应。大量的基础和临床研究致力于干预卒中病理相关的信号分子，以开拓有效的神经保护治疗。

在生命发育与健康维持过程中，Klotho 基因通过调控离子通道、Wnt 等多个信号通路和靶基因的表达发挥抗衰老、肾脏保护、心血管保护、抗肿瘤和调节代谢等作用^[2]。人的 Klotho 蛋白全长有 549 个氨基酸残

表 1 不同程度患者血清 Klotho、FGFR3 水平对比

组别	例数	Klotho (pg/mL)	FGFR3 (pg/mL)
轻度组	50	689 ± 56	2818 ± 154
中度组	54	412 ± 33 ^①	4526 ± 163 ^①
重度组	24	139 ± 26 ^{①②}	7362 ± 216 ^{①②}
F 值		71.145	190.453
P 值		<0.05	<0.05

注：与轻度组比较，^① $P < 0.05$ ；与中度组比较，^② $P < 0.05$ 。

表 2 不同预后患者血清 Klotho、FGFR3 水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Klotho (pg/mL)	FGFR3 (pg/mL)
预后良好组	93	723 ± 77	3012 ± 168
预后不良组	35	121 ± 21	7953 ± 204
t 值		72.616	165.234
p 值		<0.05	<0.05

表 3 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald $\times 2$	P 值	OR (95%CI)
入院 NIHSS 评分	0.735	0.183	16.531	<0.05	2.124 (1.412 ~ 2.866)
Klotho	0.975	0.212	20.712	<0.05	2.542 (1.645 ~ 4.121)
FGFR3	1.107	0.226	23.645	<0.05	3.095 (1.894 ~ 3.852)

基, 在人的大脑、海马、胎盘、肾脏、前列腺和小肠等组织中均检测到其存在, 在血清中也检测到 Klotho 蛋白的存在^[3]。mKlotho 主要协助纤维母细胞生长因子 23 (fibro blast growth factor-23, FGF23) 的受体 FGFR 一起调节肾脏矿物质和激素的新陈代谢^[4]。Klotho 可通过中断细胞内控制氧化应激、纤维增生、炎症等局部或全身性病理过程的关键细胞信号分子起到保护作用。Klotho 可靶向肾小管细胞中的线粒体功能障碍和细胞衰老来延缓肾纤维化^[5]; Klotho 在血清中的浓度可预测急性缺血性中风患者三个月后的功能结局

^[6]; Klotho 协助 FGF21 受体 FGFR1 通过激活 PI3K/Akt 信号通路来促进新生鼠缺氧缺血性脑损伤后的功能恢复^[7]。

综上所述, 血清 Klotho 在急性缺血性脑卒中患者中随病情严重程度增加而降低、FGFR3 在急性缺血性脑卒中患者中随病情严重程度增加而上升, 且与患者预后有关, 可作为 CIS 患者预后不良的潜在标记物。但是本研究纳入病例数均来自于同一医院, 存在选择偏倚, 后续将开展大样本的研究, 同时延长预后随访时间, 以便进一步对本研究结果进行验证。

参考文献 :

[1]Kim,Y.,et al.,Klotho is a genetic risk factor for ischemic stroke caused by cardioembolism in Korean females.Neurosci Lett,2016.407(3):p.189-94.
 [2]Kuro-o,M.,et al.,Mutation of the mouse Klotho gene leads to a syndrome resembling ageing.Nature,1997.390(6655):p.45-51.
 [3]Olejnik,A.,et al.,The Biological Role of Klotho Protein in the Development of Cardiovascular Diseases. Biomed Res Int,2019.2019:p.5171945.
 [4]Chen,G.,et al.,alpha-Klotho is a non-enzymatic molecular scaffold for FGF23 hormone signalling.Nature,20

18.553(7689):p.461-466.

[5]Miao,J.,et al.,Klotho retards renal fibrosis through targeting mitochondrial dysfunction and cellular senescence in renal tubular cells.Physiol Rep,2021.9(2):p.e14696.

[6]Lee,J.B.,et al.,Plasma Klotho concentrations predict functional outcome at three months after acute ischemic stroke patients.Ann Med,2021.51(3-4):p.262-269.

[7]Zhou,H.J.,et al.,Protective Effect of Klotho against Ischemic Brain Injury Is Associated with Inhibition of RIG-I/NF-kappaB Signaling.Front Pharmacol,2019.8:p.950.

基金项目 :

陕西省教育厅一般专项科学研究计划项目 (23JK0585) ;
 2022 年西安培华学院大学生创新创业训练计划项目 (PHDC2022064)。

通信作者 : 毕芳芳。