

· 临床研究 ·

Tenascin-C在脑卒中患者急性期及恢复期的表达及其与影像学变化的相关性研究

俞俊杰¹, 马占龙^{2*}, 陆敏艳³, 俞刚⁴, 严海浪¹

¹南京医科大学附属江苏盛泽医院放射科, 江苏 盛泽 215228; ²南京医科大学第一附属医院放射科, 江苏 南京 210029; ³南京医科大学附属江苏盛泽医院神经内科, ⁴检验科, 江苏 盛泽 215228

[摘要] 目的:初步探讨脑卒中患者血清Tenascin-C(TNC)在急性期与恢复期的表达变化,并分析其与影像学表现的相关性。方法:收集脑卒中患者40例为观察组,健康志愿者30例为对照组,分别进行血清TNC检测;观察组同时进行磁共振(MRI)扫描,分析T1WI、T2WI、DWI、SWI及3D-ASL序列影像资料,观察急性期与恢复期的影像学变化,分析血清TNC变化与影像学表现的相关性。结果:与对照组[(219.80±18.01)pg/mL]相比,观察组急性期[(591.10±137.71)pg/mL]与恢复期[(541.11±131.03)pg/mL]平均血清TNC浓度明显升高($P < 0.05$);且急性期TNC浓度较恢复期更高($P < 0.05$)。急性期病灶平均体积为(8.257±1.106)cm³;恢复期病灶平均体积为(6.330±0.829)cm³,两组病灶比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。血清TNC浓度和病灶体积变化具有相关性($r=0.756, P < 0.05$)。结论:TNC在脑卒中患者血清中表达增高,恢复期较急性期表达下降,血清TNC表达变化与MRI病灶信号变化密切相关。

[关键词] Tenascin-C;磁共振成像;脑卒中

[中图分类号] R743.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)04-593-03

doi:10.7655/NYDXBNS20200424

Tenascin-C(TNC)是一种大分子肌糖蛋白^[1-2],是细胞外基质的重要组成部分。TNC在正常成人组织中分布相当有限,但在神经组织修复、炎症反应、血管再生修复等情况下可高表达^[3]。探索脑卒中患者的磁共振(MR)影像学变化的病理学基础,对于准确把握脑卒中患者病情,具有重要的临床意义。本研究旨在观察血清TNC在脑卒中患者急性期及恢复期的表达水平,分析其血清学变化与同期MR影像学变化的相关性,进一步探索脑卒中患者MR影像学变化的病理学基础。

1 对象和方法

1.1 对象

收集江苏盛泽医院2016年10月至2018年3月血清标本70例,正常健康人群30例,男20例,年龄36.0~58.0岁,平均(43.5±2.4)岁;女10例,年龄32.0~45.0岁,平均(37.5±2.0)岁。脑卒中患者40例,其中

[基金项目] 国家自然科学基金(81471723);苏州市产业技术创新专项(SYS201501);吴江区“科教兴卫”项目(WWK201618)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:mazhanlong@126.com

出血10例,梗死30例;男25例,年龄46.0~88.0岁,平均(63.5±2.4)岁;女15例,年龄43.0~78.0岁,平均(64.5±2.0)岁。30例脑梗死部位分别位于颞叶16例、小脑6例、枕叶4例、额叶及顶叶各2例;10例脑出血分别位于颞叶6例、小脑2例、枕叶和顶叶各1例。脑卒中患者分别在急性期即发病后1~7 d内(平均2 d)及恢复期即发病后21~28 d内(平均24 d)采血;并行MRI检查。本研究获医院伦理委员会批准,所有检查均在患者本人或家属知情同意后进行。

1.2 方法

1.2.1 血清TNC浓度检测

将ELISA试剂盒(ABL公司,日本)室温平衡20 min后,设置标准孔、样本孔和空白孔。标准孔加标准品50 μL;样本孔先加待测样本10 μL、样本稀释液40 μL。随后标准孔和样本孔中加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的检测抗体50 μL,封板后37℃水浴60 min。加入洗涤液摇床洗涤3次,每次5 min。加入底物A、B各50 μL,37℃避光孵育显色15 min,加入终止液50 μL,在450 nm浓度处测定吸光度值。

1.2.2 磁共振成像

采用GE Discovery3.0T磁共振扫描仪,使用头

颅线圈,扫描系列包括轴位T1WI、T2WI、DWI、3D-ASL及SWI序列。常规参数T1FLAIR:TR 2 200 ms/TE 22 ms, T2FLAIR: TR 9 000 ms/TE 94 ms, T2WI: TR 4 400 ms/TE 117 ms, DWI: TR 4 680 ms/TE 77 ms, 矩阵:160×160;视野(FOV):240 mm×240 mm;层厚5 mm;B值=1 000。SWI采用3D扰相梯度回波序列,FOV 240 mm×240 mm,TR 78 ms/TE 47 ms,层厚2 mm,矩阵224×384。3D-ASL:TR 5 500 ms/TE 25 ms,层厚5 mm,FOV 240 mm×240 mm,矩阵128×128,DLT=2.5 s。DWI在发现急性脑梗死方面明显早于MRI常规序列,因此在DWI上测量急性期梗死病灶范围,在T2WI上测量恢复期梗死病灶范围,在SWI上测量急性期及恢复期出血病灶范围;根据病灶体积的变化与血清TNC浓度变化进行对比。对MRI各个序列图像进行影像学分析,观察内容包括病灶大小以及代偿血管等信号特征,代偿血管参照对侧进行对照分析。

1.3 统计学方法

采用SPSS 13.0进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析,两连续变量采用Pearson相关性分析,以 $P \leq 0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 TNC含量

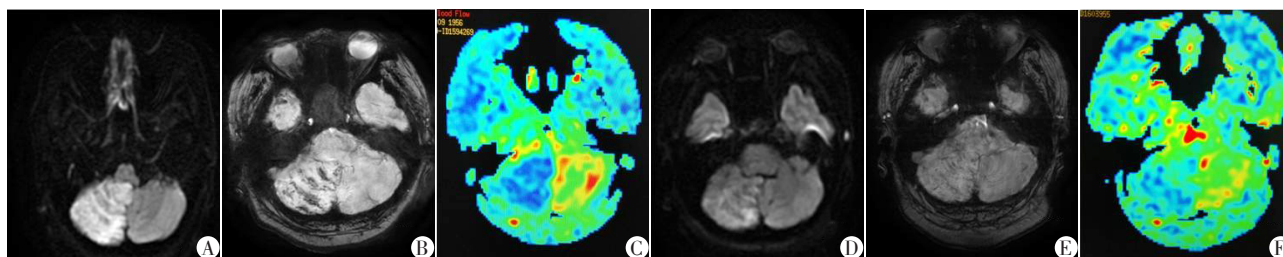
健康对照组平均血清TNC浓度为(219.80±18.01)pg/mL。脑卒中患者急性期平均血清TNC浓度为(591.10±137.71)pg/mL;恢复期平均血清TNC浓度为(541.11±131.03)pg/mL。两组TNC浓度水平均较对照组升高($P < 0.05$),且急性期TNC浓度较恢复期更高($P < 0.05$)。

2.2 MRI影像学

脑卒中患者急性期病灶平均体积为(8.257±1.106)cm³;恢复期病灶平均体积为(6.330±0.829)cm³;两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。在3D-ASL序列上,30例脑梗死中,对缺血半暗带测量脑血流量(CBF)值,发现缺血半暗带急性期平均CBF值=30,恢复期平均CBF值=45,恢复期CBF比急性期升高。在SWI序列上,15例恢复期病灶内代偿血管比急性期不同程度减少(图1)。

2.3 TNC与病灶体积变化相关性

Pearson相关性分析显示,血清TNC浓度变化和病



患者男,65岁,右侧小脑半球脑梗死;A~C:急性期,DWI(A)病灶呈高信号,体积8.312 cm³;SWI(B)病灶内见斑点状出血及扭曲扩张的血管;3D-ASL(C)见右侧小脑大片低信号,缺血半暗带CBF值=30;D~F:恢复期,DWI(D)病灶信号明显减低,范围缩小,体积6.511 cm³;SWI(E)病灶内出血灶基本吸收,扭曲扩张的血管明显减少;3D-ASL(F)见病灶信号较急性期升高,范围明显缩小,对应急性期缺血半暗带CBF值=45。

图1 右侧小脑半球脑梗死急性期与恢复期MRI对照分析

灶体积变化呈正相关($r=0.756, P < 0.05$,图2),说明血清Tenascin C表达变化与MRI病灶信号变化密切相关。

3 讨论

TNC在胚胎发生过程中的特定时期和特定部位表达,而在正常成人组织中表达相当局限,在多种病理状态下出现异常高表达^[4]。

脑卒中是一种常见病、多发病,包括脑梗死与脑出血,约占所有疾病死亡人数的10%,是当今危害人类健康的主要疾病之一^[5]。其中,动脉粥样硬化是导致脑卒中最重要病理基础^[6]。动脉粥样硬

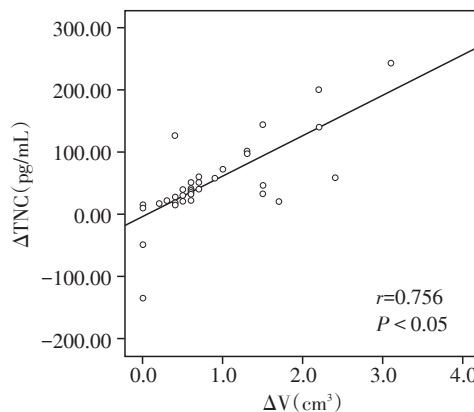


图2 病灶体积变化与血清TNC浓度变化相关性分析

化最早累及动脉内膜,并逐步形成动脉斑块。动脉粥样硬化斑块可分为稳定性与不稳定性两种^[7]。稳定性斑块一般有炎症轻、无溃疡、不偏心、不易碎裂等特点,不稳定性斑块富含脂质、炎症细胞多、有溃疡、易破裂,TNC在稳定性斑块表达较低,在不稳定斑块内表达明显增高并且主要集中在斑块的肩部^[8]。急性脑卒中患者不稳定斑块发生破裂,导致血清TNC表达明显升高。而在恢复期,随着炎症减轻、动脉斑块的稳定,病灶逐渐吸收变小,导致血清TNC表达下降。有研究表明,TNC具有促纤维化作用,因此,当急性脑卒中发生时,由于动脉壁的损伤或破裂,导致大量TNC释放,迅速对损伤或破裂的脑动脉起保护作用。另外,梗死灶内扩张代偿血管也参与TNC的表达。本研究中,4例大脑中动脉闭塞导致大面积颞叶梗死,临床未能及时抢救缺血半暗带,导致病灶范围未见改善;16例急性脑梗死,在SWI序列上可以发现多发代偿扩张血管,而恢复期在SWI序列上发现代偿扩张血管明显减少,TNC含量在恢复期比急性期表达下降,与文献报道基本相符。

TNC在脑卒中急性期及恢复期的表达与MRI表现密切相关^[9]。研究表明,脑卒中发病1~3 d,血清TNC水平表达明显增高,在MRI图像上,缺血性脑卒中表现为以皮层为基底的楔形、不规则形、类圆形等,多与动脉分布范围一致的长T1长T2信号,DWI呈高信号,ADC值下降,SWI上可见明显代偿扩张血管,3D-ASL上可见梗死区CBF下降^[10];出血性脑卒中在发病1~3 d,T1WI多呈高信号,T2WI多呈等、高信号,SWI呈低信号^[11]。脑卒中发病21~28 d,血清TNC浓度表达下降,MRI图像上可见病灶范围的缩小及病灶信号的改变,梗死灶在DWI呈低信号,ADC值升高,在SWI上代偿扩张血管明显减少,3D-ASL呈现CBF增加;出血性脑卒中随着血肿的吸收变小,T1WI信号不断下降,逐渐变成低信号,而T2WI逐渐变成高信号。在损伤初期,脑细胞组织缺血/缺氧严重,TNC大量向血管内分泌,由于TNC具有促纤维化作用,大量分泌的TNC立即对损伤组织细胞进行纤维化修复,这说明细胞损伤与细胞修复信息表达具备同步性,而随着损伤的修复,TNC的分泌也逐步下降^[13]。

总之,TNC在脑卒中血清中表达的浓度明显升高,但恢复期较急性期表达下降,其表达变化与病灶的影像学表现密切相关。

[参考文献]

- [1] CHIQUET M. Tenascin: An extracellular matrix protein involved in morphogenesis of epithelial organs [J]. *Kidney Int*, 1992, 41(3): 629-631
- [2] TRUONG L D, PINDUR J, BARRIOS R, et al. Tenascin is an important component of the glomerular extracellular matrix in normal and pathologic conditions [J]. *Kidney Int* 1994, 45(1): 201-210
- [3] KIMURA T, YOSHIMURA K, AOKI H, et al. Tenascin-C is expressed in abdominal aortic aneurysm tissue with an active degradation process [J]. *Pathol Int*, 2011, 61: 559-564
- [4] SAKAMOTO N, HOSHINO Y, MISAKA T, et al. Serum tenascin-C level is associated with coronary plaque rupture in patients with acute coronary syndrome [J]. *Heart Vessels*, 2014, 29: 165-170
- [5] SATO A, HIROE M, AKIYAMA D, et al. Prognostic value of serum tenascin-C levels on long-term outcome after acute myocardial infarction [J]. *J Cardiac Fail*, 2012, 18: 480-486
- [6] MUNOZ-ESQUERRE M, HUERTAS D, ESCOBAR I, et al. Gene and protein expression of fibronectin and tenascin-C in lung samples from COPD patients [J]. *Lung*, 2015, 193: 335-343
- [7] 孟欢, 马占龙, 严海浪, 等. 靶向动脉粥样硬化斑块内腱糖蛋白-C表达磁共振体内成像的实验研究 [J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(4): 342-347
- [8] 董莉, 于薇, 濮欣, 等. 高分辨MRI技术对动脉粥样硬化斑块的评价 [J]. *中国卒中杂志*, 2014, 9(2): 152-157
- [9] MARCUS F, CHRISTIAN J, ALEXANDER L, et al. Tenascin-C in cardiovascular remodeling: potential impact for diagnosis, prognosis estimation and targeted therapy [J]. *Cell Adh Migr*, 2015, 9(1-2): 90-95
- [10] KIMURA T, SHIRAISHI K, FURUSHO A, et al. Tenascin C protects aorta from acute dissection in mice [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 4051
- [11] SHIBA M, FUJIMOTO M, IMANAKA-YOSHIDA K, et al. Tenascin-C causes neuronal apoptosis after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. *Transl Stroke Res*, 2014, 5(2): 238-247
- [12] SUZUKI H, FUJIMOTO M, SHIBA M, et al. The role of matricellular proteins in brain edema after experimental subarachnoid hemorrhage [J]. *Acta Neurochir*, 121: 151-156
- [13] 周明, 黄君文, 马占龙, 等. Tenascin-X蛋白及CD34在动脉粥样斑块形成过程中的表达及相关性的实验研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2019, 39(2): 181-186

[收稿日期] 2019-11-11