

## · 论著 ·

# 白蛋白/纤维蛋白原比值、核因子E2相关因子2、 血红素氧合酶1对脑缺血再灌注损伤的诊断价值

扫描二维码  
查看更多

郑娟, 孔敏, 宋晓宇, 田升军, 李燕, 于天霞

作者单位: 264000山东省烟台市烟台山医院神经内科

通信作者: 郑娟, E-mail: zhengjqw@163.com

**【摘要】** **目的** 分析白蛋白/纤维蛋白原比值 (AFR)、核因子E2相关因子2 (Nrf2)、血红素氧合酶1 (HO-1) 对脑缺血再灌注损伤 (CIRI) 的诊断价值。**方法** 选取2020年1月—2023年6月烟台市烟台山医院收治的CIRI患者105例为观察组, 另选取同期于烟台市烟台山医院体检者105例为对照组。收集研究对象一般资料、AFR、Nrf2、HO-1。采用多因素Logistic回归分析探讨CIRI的影响因素; 采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析AFR、Nrf2、HO-1及三者联合对CIRI的诊断价值。**结果** 观察组AFR、Nrf2、HO-1低于对照组 ( $P < 0.05$ )。多因素Logistic回归分析结果显示, AFR、Nrf2、HO-1是CIRI的影响因素 ( $P < 0.05$ )。ROC曲线分析结果显示, AFR、Nrf2、HO-1诊断CIRI的AUC分别为0.854 [95%CI (0.794~0.915)]、0.815 [95%CI (0.756~0.873)]、0.831 [95%CI (0.775~0.888)], 最佳截断值分别为9.7、3.2  $\mu\text{g/L}$ 、168.5 nmol/L, 灵敏度分别为98.10%、89.50%、85.70%, 特异度分别为75.20%、64.80%、71.40%; 三者联合诊断CIRI的AUC为0.926 [95%CI (0.883~0.968)], 灵敏度为95.20%, 特异度为87.60%。**结论** AFR、Nrf2、HO-1是CIRI的影响因素, 且其均对CIRI具有中等诊断价值, 而三者联合的诊断价值更高。

**【关键词】** 再灌注损伤; 脑缺血再灌注损伤; 白蛋白/纤维蛋白原比值; 核因子E2相关因子2; 血红素氧合酶1; 诊断

**【中图分类号】** R 619.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.022

## Diagnostic Value of Albumin to Fibrinogen Ratio, Nuclear Factor Erythroid-2 Related Factor 2 and Heme Oxygenase-1 for Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury

ZHENG Juan, KONG Min, SONG Xiaoyu, TIAN Shengjun, LI Yan, YU Tianxia

Department of Neurology, Yantai Yantaishan Hospital, Yantai 264000, China

Corresponding author: ZHENG Juan, E-mail: zhengjqw@163.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the diagnostic value of albumin to fibrinogen ratio (AFR), nuclear factor erythroid-2 related factor 2 (Nrf2) and heme oxygenase-1 (HO-1) for cerebral ischemia-reperfusion injury (CIRI). **Methods** A total of 105 CIRI patients admitted to Yantai Yantaishan Hospital from January 2020 to June 2023 were selected as the observation group, and 105 physical examination people who underwent physical examination in Yantai Yantaishan Hospital during the same period were selected as the control group. General information, AFR, Nrf2 and HO-1 of the subjects were collected. Multivariate Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of CIRI. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of AFR, Nrf2, HO-1 and their combination for CIRI. **Results** AFR, Nrf2 and HO-1 in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that AFR, Nrf2 and HO-1 were the influencing factors of CIRI ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis results showed that the AUC of AFR, Nrf2, and HO-1 in diagnosing CIRI was 0.854 [95%CI (0.794-0.915)], 0.815 [95%CI (0.756-0.873)], 0.831 [95%CI (0.775-0.888)], the optimal cut-off values were 9.7, 3.2  $\mu\text{g/L}$  and 168.5 nmol/L, the sensitivity was 98.10%, 89.50% and 85.70%, and the specificity was 75.20%, 64.80% and 71.40%, respectively; the AUC of their combination in diagnosing CIRI was 0.926 [95%CI (0.883-0.968)], the sensitivity was 95.20%, and the specificity was 87.60%. **Conclusion** AFR, Nrf2 and HO-1 are influencing factors of CIRI, and they all have medium diagnostic value for CIRI, and the combined diagnostic value is higher.

**【Key words】** Reperfusion injury; Cerebral ischemia reperfusion injury; Albumin to fibrinogen ratio; Nuclear factor erythroid-2 related factor 2; Hemeoxygenase 1; Diagnosis

再灌注治疗是临床上针对急性脑梗死患者的重要治疗手段,其可恢复缺血脑组织血供,提高患者的生存质量<sup>[1]</sup>。但再灌注治疗过程中患者可能会发生炎症细胞浸润、出血转化、再灌注脑水肿等,从而加重缺血脑组织损伤,进而引发脑缺血再灌注损伤(cerebral ischemia-reperfusion injury, CIRI),增加患者死亡风险<sup>[2]</sup>。因此,有效预防CIRI对改善急性脑梗死患者预后至关重要。动物实验证实,氧化应激是CIRI的重要发生机制<sup>[3]</sup>。研究显示,白蛋白/纤维蛋白原比值(albumin to fibrinogen ratio, AFR)是反映炎症状态及营养状况的新型综合指标,且低水平的AFR可诱发氧化应激,进而引发CIRI<sup>[4]</sup>。核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)是抗氧化防御系统的重要因子,可参与氧化应激、炎症反应发生发展过程,血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HO-1)具有抗氧化、改善组织微循环等作用,研究证实,Nrf2、HO-1可通过增加细胞抗氧化能力而促进细胞氧化还原状态的恢复并增强偶联反应,进而促进CIRI的发生、发展<sup>[5-6]</sup>。本研究旨在分析AFR、Nrf2、HO-1对CIRI的诊断价值,以期为临床防治CIRI提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2020年1月—2023年6月烟台市烟台山医院收治的CIRI患者105例为观察组。纳入标准:(1)符合CIRI的诊断标准<sup>[7]</sup>;(2)年龄 $\geq 18$ 岁;(3)肝、肾功能正常者;(4)对本研究知情并签署知情同意书。排除标准:(1)合并恶性肿瘤者;(2)有颅内出血或颅脑外伤史者;(3)存在传染病、自身免疫性疾病或血液系统疾病者;(4)伴有精神疾病者。另选取同期于烟台市烟台山医院体检者105例为对照组。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)对本研究知情并签署知情同意书。排除标准:有再灌注治疗史者。本研究经烟台市烟台山医院伦理委员会审核通过。

### 1.2 研究方法

(1)一般资料收集:收集研究对象一般资料,包括性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、基础疾病(高血压、冠心病、糖尿病)。(2)AFR检测:CIRI患者入院后禁食8 h,于次日清晨采集空腹外

周静脉血5 ml;对照组于体检时采集空腹外周静脉血5 ml;采用全自动生化分析仪及其配套试剂盒检测血清白蛋白;采用全自动凝血分析仪及其配套试剂盒检测血清纤维蛋白原;计算AFR, AFR=白蛋白/纤维蛋白原。

(3)Nrf2、HO-1检测:CIRI患者入院后禁食8 h,于次日清晨采集空腹外周静脉血3 ml;对照组于体检时采集空腹外周静脉血3 ml;3 500 r/min离心15 min(离心半径15 cm)后取血清,采用ELISA测定血清Nrf2、HO-1水平,ELISA试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行数据处理。计量资料均经方差齐性及Shapiro-Wilk正态性检验,符合正态分布以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验;计数资料以相对数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;采用多因素Logistic回归分析探讨CIRI的影响因素;采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线分析AFR、Nrf2、HO-1及三者联合对CIRI的诊断价值,曲线下面积(area under curve, AUC) $< 0.5$ 表示无诊断价值, $0.5 \leq AUC < 0.7$ 表示诊断价值较低, $0.7 \leq AUC < 0.9$ 表示诊断价值中等, $AUC \geq 0.9$ 表示诊断价值较高。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料、AFR、Nrf2、HO-1比较

两组性别、年龄、BMI及高血压、冠心病、糖尿病发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );观察组AFR、Nrf2、HO-1低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

### 2.2 CIRI影响因素的多因素Logistic回归分析

以AFR、Nrf2、HO-1为自变量(均为实测值),研究对象是否为CIRI患者为因变量(赋值:是=1,否=0),进行多因素Logistic回归分析,结果显示,AFR、Nrf2、HO-1是CIRI的影响因素( $P < 0.05$ ),见表2。

### 2.3 AFR、Nrf2、HO-1及三者联合对CIRI的诊断价值

ROC曲线分析结果显示,AFR、Nrf2、HO-1诊断CIRI的AUC分别为0.854 [95%CI (0.794 ~ 0.915)]、0.815 [95%CI (0.756 ~ 0.873)]、0.831 [95%CI (0.775 ~ 0.888)],最佳截断值分别为9.7、3.2  $\mu\text{g/L}$ 、168.5 nmol/L,灵敏度分别为98.10%、

表1 两组一般资料、AFR、Nrf2、HO-1比较  
Table 1 Comparison of general information, AFR, Nrf2, and HO-1 between the two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	高血压 [n (%)]	冠心病 [n (%)]	糖尿病 [n (%)]	AFR ( $\bar{x} \pm s$ )	Nrf2 ( $\bar{x} \pm s$ , $\mu\text{g/L}$ )	HO-1 ( $\bar{x} \pm s$ , nmol/L)
对照组	105	65/40	70.2 $\pm$ 5.5	26.3 $\pm$ 1.4	47 (44.8)	25 (23.8)	13 (12.4)	12.9 $\pm$ 4.7	3.4 $\pm$ 0.9	177.5 $\pm$ 18.0
观察组	105	68/37	69.2 $\pm$ 5.4	26.5 $\pm$ 1.4	40 (38.1)	34 (32.4)	20 (19.0)	7.6 $\pm$ 1.1	2.5 $\pm$ 0.6	157.3 $\pm$ 13.3
$t$ ( $\chi^2$ ) 值		0.185 <sup>a</sup>	1.329	1.035	0.962 <sup>a</sup>	1.909 <sup>a</sup>	1.762 <sup>a</sup>	11.213	8.526	9.249
$P$ 值		0.667	0.185	0.302	0.327	0.167	0.184	<0.001	<0.001	<0.001

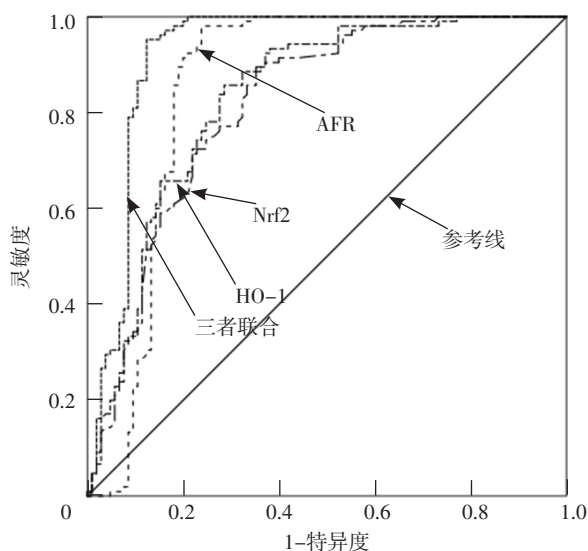
注:<sup>a</sup>表示 $\chi^2$ 值;BMI=体质指数,AFR=白蛋白/纤维蛋白原比值,Nrf2=核因子E2相关因子2,HO-1=血红素氧合酶1。

89.50%、85.70%，特异度分别为75.20%、64.80%、71.40%；三者联合诊断CIRI的AUC为0.926〔95%CI（0.883~0.968）〕，灵敏度为95.20%，特异度为87.60%，见图1。

表2 CIRI影响因素的多因素Logistic回归分析

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of the influencing factors of CIRI

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P值	OR值	95%CI
AFR	-0.563	0.095	35.165	<0.001	0.569	0.473~0.686
Nrf2	-1.023	0.398	6.605	0.010	0.360	0.165~0.784
HO-1	-0.055	0.019	8.369	0.004	0.947	0.913~0.983
常量	17.209	3.073	31.369	<0.001		



注：AFR=白蛋白/纤维蛋白原比值，Nrf2=核因子E2相关因子2，HO-1=血红素氧合酶1。

图1 AFR、Nrf2、HO-1及三者联合诊断CIRI的ROC曲线

Figure 1 ROC curve of AFR, Nrf2, HO-1 and their combination in diagnosing CIRI

### 3 讨论

神经元主要通过线粒体来产生三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）以维持其功能及正常耗氧需求<sup>[8]</sup>。机体缺氧时会发生线粒体功能障碍，抑制ATP的生成并影响机体细胞能量转运过程，从而促进活性氧的生成，进而诱发氧化应激<sup>[9-10]</sup>。而氧化应激会损伤血脑屏障膜蛋白，导致血脑屏障脂质过氧化，使血脑屏障紧密连接中的闭合蛋白的分布不均匀及表达异常，从而造成血脑屏障损伤，进而诱发CIRI<sup>[11]</sup>。

AFR是一种新型炎症标志物，其在机体氧化应激、炎症反应的发生发展过程中具有重要作用。本研究结果显示，观察组AFR低于对照组，且多因素Logistic回归分析结果显示，AFR是CIRI的影响因素。AFR可反映机体营养状态及炎症情况<sup>[12]</sup>。低水平的AFR可提示机体存

在营养不良情况，而营养不良会影响免疫功能，增加机体感染风险，而机体一旦发生感染则会引发炎症反应并导致内皮功能障碍，使组织细胞出现缺氧缺血性坏死、凋亡，在此过程中，机会释放活性氧，诱发氧化应激，进而引起CIRI<sup>[13-15]</sup>。此外，炎症反应及氧化应激还会引发血小板异常活化，促进血栓形成，致使冠状动脉管腔再次阻塞，加重脑组织缺氧缺血程度，这可能会导致患者再灌注治疗时出现炎症细胞浸润、出血转化等，进而诱发CIRI<sup>[16]</sup>。Nrf2/HO-1信号通路在调控CIRI中具有关键作用。FAN等<sup>[17]</sup>研究指出，Nrf2/HO-1信号通路可通过调节抗炎因子和抗氧化酶的表达来调控CIRI过程。其中Nrf2可调节抗氧化反应元件（antioxidant response element, ARE）/亲电子反应元件（electrophile response element, EpRE）基因<sup>[18]</sup>，HO-1可发挥抑制炎症反应及抗细胞凋亡、增殖等作用<sup>[19]</sup>。当机体出现氧化应激时，Nrf2与V-Maf肌肉腱膜纤维肉瘤癌基因同源物蛋白形成异二聚体后可识别ARE序列，从而促进抗氧化基因的转录<sup>[20]</sup>，此时Nrf2还可调控HO-1并将HO-1氧化成胆绿素、一氧化碳、游离铁等物质，进而发挥抗氧化应激作用<sup>[21]</sup>。本研究结果显示，观察组Nrf2、HO-1低于对照组，且多因素Logistic回归分析结果显示，Nrf2、HO-1是CIRI的影响因素，与LOU等<sup>[22]</sup>研究结果一致。Nrf2、HO-1具有抗氧化能力，低水平的Nrf2、HO-1可抑制神经元中抗氧化酶、解毒酶的生成，干扰酶促反应过程，并导致机体抗氧化剂如超氧化物歧化酶、丙二醛等水平明显升高，进而损伤脑组织，诱发或加重CIRI<sup>[23]</sup>。

本研究ROC曲线分析结果显示，AFR、Nrf2、HO-1及三者联合诊断CIRI的AUC分别为0.854、0.815、0.831、0.926，提示AFR、Nrf2、HO-1均对CIRI具有中等诊断价值，而三者联合的诊断价值更高，临床上可通过AFR、Nrf2、HO-1来预测CIRI的发生风险，并采取有效措施进行干预，以降低CIRI发生率。

### 4 结论

综上所述，AFR、Nrf2、HO-1是CIRI的影响因素，且其均对CIRI具有中等诊断价值，而三者联合的诊断价值更高。但本研究样本量较小，且对照组为体检健康者，并未纳入接受再灌注治疗后未发生CIRI的患者，这可能会造成研究偏倚，未来可对患者进一步分级，以验证AFR、Nrf2、HO-1在CIRI发生发展中的作用机制。

作者贡献：郑娟负责文章的构思与设计、资料整理、论文撰写、统计学处理，对文章整体负责、监督管理；孔敏、宋晓宇、田升军进行研究的实施与可行性分析，资料收集；郑娟、李燕、于天霞负责论文修订、文章质量控制及审核。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] XIAO Y, ZHENG S, DUAN N, et al. microRNA-26b-5p alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury in rats via inhibiting the N-myc/PTEN axis by downregulating KLF10 expression [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40 (8): 1250-1262. DOI: 10.1177/0960327121991899.
- [2] MORADI Z, RABIEI Z, ANJOMSHOA M, et al. Neuroprotective effect of wild lowbush blueberry (*Vaccinium angustifolium*) on global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats: downregulation of iNOS/TNF- $\alpha$  and upregulation of miR-146a/miR-21 expression [J]. *Phytother Res*, 2021, 35 (11): 6428-6440. DOI: 10.1002/ptr.7296.
- [3] 朱文丽, 沈晓燕, 薛兴亚, 等. 活性氧簇介导的氧化应激及细胞焦亡在大鼠脑缺血再灌注损伤中的作用 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2022, 19 (6): 490-495. DOI: 10.3870/j.issn.1672-8009.2022.06.009.
- [4] 高原, 于文慧, 张美君, 等. Nrf2/HO-1信号通路与缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2020, 26 (4): 776-778. DOI: 10.3969/j.issn.1007-6948.2020.04.042.
- [5] LI D Y, BAI X Y, JIANG Y, et al. Butyrate alleviates PTZ-induced mitochondrial dysfunction, oxidative stress and neuron apoptosis in mice via Keap1/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 168: 25-35. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2020.12.009.
- [6] 李嘉欣, 殷松楼, 殷寒秋. 白蛋白/纤维蛋白原比值和抗CCP-Ab联合检测在类风湿关节炎并发间质性肺病中的临床意义 [J]. *医学研究杂志*, 2020, 49 (6): 125-129. DOI: 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.06.027.
- [7] 赵建国, 高长玉, 项宝玉, 等. 脑梗死和脑出血中西医结合诊断标准(试行) [J]. *中国中西医结合杂志*, 2006, 26 (10): 948-949. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-5370.2006.10.025.
- [8] ANNE STETLER R, LEAK R K, GAO Y Q, et al. The dynamics of the mitochondrial organelle as a potential therapeutic target [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33 (1): 22-32. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.158.
- [9] 刘晓蓓, 马娟, 牛博, 等. miR-34b-3p调控Keap1表达减轻脑缺血再灌注氧化应激损伤 [J]. *新疆医科大学学报*, 2021, 44 (10): 1114-1120. DOI: 10.3639/j.issn.1009-5551.2021.10.005.
- [10] 李莉, 彭莉, 朱进, 等. DJ-1通过Nrf2信号通路减轻大鼠脑缺血-再灌注引起的氧化应激损伤 [J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41 (5): 679-686. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2021.05.07.
- [11] SCHREIBELT G, KOUIJ G, REIJERKERK A, et al. Reactive oxygen species alter brain endothelial tight junction dynamics via RhoA, PI3 kinase, and PKB signaling [J]. *FASEB J*, 2007, 21 (13): 3666-3676. DOI: 10.1096/fj.07-8329.com.
- [12] 丁雅男, 徐兆龙. 不稳定型心绞痛患者纤维蛋白原/白蛋白比值与冠状动脉病变程度的关系 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28 (6): 522-526. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3949.2020.06.012.
- [13] 苑和平, 赵源征, 朱迎慧, 等. 纤维蛋白原与白蛋白比值对颈动脉粥样硬化不稳定斑块的预测价值 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2020, 22 (11): 1136-1139. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2020.11.005.
- [14] 王同, 王丰云, 张倩倩, 等. 纤维蛋白原/白蛋白比值预测冠状动脉慢性完全闭塞病变侧支循环形成及预后的价值 [J]. *中华全科医学*, 2021, 19 (10): 1637-1641. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.002130.
- [15] 古春青, 张运克, 杨广华, 等. 纤维蛋白原/白蛋白比值与急性缺血性卒中患者rt-PA静脉溶栓后早期神经功能恶化的关系 [J]. *天津医药*, 2021, 49 (12): 1282-1286. DOI: 10.11958/20211514.
- [16] 张茹茹, 薛辛辛, 朱娅娜, 等. 2-BFI在脑缺血再灌注损伤中的脑保护作用机制研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2019, 27 (9): 590-592.
- [17] FAN J H, LV H, LI J, et al. Roles of Nrf2/HO-1 and HIF-1 $\alpha$ /VEGF in lung tissue injury and repair following cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234 (6): 7695-7707. DOI: 10.1002/jcp.27767.
- [18] 钱厚霖, 周述芝, 毕小波, 等. 右美托咪定调控Nrf2/HO-1通路对H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>诱导心肌细胞氧化应激损伤的作用研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33 (7): 40-45. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.07.007.
- [19] 秦富吉, 李妮妮, 邹延新, 等. miR-141-3p靶向调控Keap1对缺氧/复氧诱导的心肌细胞凋亡、氧化应激和Nrf2/HO-1通路的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2023, 21 (9): 1604-1609. DOI: 10.12102/j.issn.1672-1349.2023.09.010.
- [20] 唐钧, 曹红梅, 余婷婷, 等. 灯盏花素通过Nrf2/HO-1抑制缺血性脑卒中脑内氧化损伤的作用研究 [J]. *老年医学与保健*, 2022, 28 (4): 756-760. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2022.04.012.
- [21] CHEN B, LU Y R, CHEN Y N, et al. The role of Nrf2 in oxidative stress-induced endothelial injuries [J]. *J Endocrinol*, 2015, 225 (3): R83-99. DOI: 10.1530/joe-14-0662.
- [22] LOU J, CAO G X, LI R R, et al.  $\beta$ -caryophyllene attenuates focal cerebral ischemia-reperfusion injury by Nrf2/HO-1 pathway in rats [J]. *Neurochem Res*, 2016, 41 (6): 1291-1304. DOI: 10.1007/s11064-016-1826-z.
- [23] 李彦霖, 郁叶, 郭婷莉, 等. 氧化应激和炎症反应中Nrf2/HO-1与MAPK的相关性 [J]. *医学综述*, 2021, 27 (1): 8-13. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.01.002.

(收稿日期: 2023-09-05; 修回日期: 2023-11-14)

(本文编辑: 崔丽红)