

· 脑卒中专题 ·

血清 IGF-1 与 cGP 在急性缺血性脑卒中患者中的预后评估价值

李备 吉四辈 刘俊丽 陈豫东 王琼 任静

453000 新乡医学院第一附属医院神经内科

通信作者: 吉四辈, Email: jisibei@aliyun.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.06.004

【摘要】目的 探讨急性缺血性脑卒中(AIS)患者血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和环甘氨酸脯氨酸(cGP)水平的变化,及其对 AIS 患者 3 个月内神经功能预后的评估价值。**方法** 选取 2022 年 6 月—2023 年 3 月新乡医学院第一附属医院神经内科收治的 132 例 AIS 患者为研究对象。采用改良 Rankin 量表(mRS)评分、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分和日常生活能力量表 Barthel 指数(BI)评分评估患者病情严重程度及预后。患者根据发病 3 个月后的 mRS 评分分为预后良好($mRS \leq 2$)组 80 例和预后不良($mRS \geq 3$)组 52 例。使用酶联免疫吸附法(ELISA)检测两组患者入院时、入院 7 d 血清 IGF-1 和 cGP 水平。采用 Spearman 相关分析血清 IGF-1、cGP 水平和 cGP/IGF-1 摩尔比值与临床结果(NIHSS 评分、mRS 评分和 BI 评分)的相关性。以 3 个月不良预后(是/否=1/0)为因变量,以血清中的 IGF-1 和 cGP 水平为自变量,采用二项 Logistic 回归分析预后不良的影响因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线确定 AIS 患者 3 个月预后因素相关强度。**结果** 在入院时和入院 7 d 时,预后不良组的 cGP 水平分别为 9.49 (6.48, 10.91)ng/ml、8.10 (6.93, 12.00)ng/ml, cGP/IGF-1 摩尔比值水平分别为 1.67 (0.94, 2.40)、1.50 (1.11, 2.26), 均高于预后良好组的 4.45 (2.78, 6.42)ng/ml、4.62 (3.66, 5.20)ng/ml 及 1.03 (0.31, 1.76)、0.72 (0.51, 0.79), 差异均有统计学意义($Z=-3.189, -3.777, -3.023, -3.952$; 均 $P < 0.01$)。血清 cGP 水平和 cGP/IGF-1 摩尔比值与 3 个月后的 mRS 评分均呈正相关关系($r=0.400, P=0.005$; $r=0.597, P < 0.001$; $r=0.348, P=0.015$; $r=0.603, P < 0.001$)。二项 Logistic 回归分析显示,入院时血清 cGP 水平(调整后 $OR=1.467, 95\%CI=1.099 \sim 1.957, P=0.009$)和 7 d 的 cGP 水平(调整后 $OR=1.723, 95\%CI=1.194 \sim 2.485, P=0.004$)升高、入院时的 cGP/IGF-1 摩尔比值水平(调整后 $OR=4.198, 95\%CI=1.392 \sim 12.655, P=0.011$)和 7 d 时 cGP/IGF-1 摩尔比值水平(调整后 $OR=15.892, 95\%CI=2.536 \sim 99.576, P=0.003$)升高均是 AIS 患者 3 个月预后不良的危险因素。入院 7 d 时血清 cGP 和 cGP/IGF-1 摩尔比值的曲线下面积(AUC)分别为 0.818、0.833; cGP/IGF-1 摩尔比值 AUC 最大时,其临界值为 0.829。**结论** 急性缺血性脑卒中患者血清 cGP 水平和 cGP/IGF-1 摩尔浓度比值的升高与不良功能结果独立相关。血清 cGP 水平和 cGP/IGF-1 摩尔浓度比值可作为评估 AIS 预后的重要生物标志物。

【关键词】 卒中; 急性缺血性脑卒中; 胰岛素样生长因子-1; 环甘氨酸脯氨酸; 预后

Prognosis value of serum IGF-1 and cGP in patients with acute ischemic stroke Li Bei, Ji Sabei, Liu Junli, Chen Yudong, Wang Qiong, Ren Jing

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China

Corresponding author: Ji Sabei, Email: jisibei@aliyun.com

【Abstract】Objective To explore the changes in serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and cyclic glycine proline (cGP) levels in patients with acute ischemic stroke (AIS), and their value in assessing the prognosis of neurological function in patients with AIS within three months. **Methods** A total of 132 patients with AIS admitted to the Department of Neurology of the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University from June 2022 to March 2023 were selected for the study. Modified Rankin Scale (mRS), National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), and Barthel Index (BI) were used to assess the severity of the patient's condition and prognosis. Patients were categorized into 80 cases in good prognosis group ($mRS \leq 2$) and 52 cases in poor prognosis group ($mRS \geq 3$) based on the mRS score at three months after the onset of the disease. Serum IGF-1 and cGP levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) at the time of admission and 7 days after admission in both groups. Spearman correlation was used to analyze the correlation of serum IGF-1,

cGP levels and cGP/IGF-1 molar ratio with clinical outcomes (NIHSS score, mRS score and BI score). Factors influencing poor prognosis were analyzed by binomial Logistic regression with 3-month poor prognosis (yes/no=1/0) as the dependent variable and serum levels of IGF-1 and cGP as the independent variables, and the strength of correlation of the 3-month prognostic factors in patients with AIS was determined using the receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** At the time of admission and at 7 days of admission, the cGP levels in poor prognosis group were 9.49 (6.48, 10.91) ng/ml, 8.10 (6.93, 12.00) ng/ml, and the cGP/IGF-1 molar ratios were 1.67 (0.94, 2.40) and 1.50 (1.11, 2.26), which were higher than those in good prognosis group of 4.45 (2.78, 6.42) ng/ml, 4.62 (3.66, 5.20) ng/ml and 1.03 (0.31, 1.76), 0.72 (0.51, 0.79), and the differences were statistically significant ($Z=-3.189, -3.777, -3.023, -3.952$; all $P < 0.01$). Serum cGP levels and cGP/IGF-1 molar ratios were positively correlated with mRS scores after three months, with statistically significant differences ($r=0.400, P=0.005$; $r=0.597, P < 0.001$; $r=0.348, P=0.015$; $r=0.603, P < 0.001$). Binomial Logistic regression analysis showed elevated serum cGP levels at admission [adjusted $OR=1.467, 95\%CI(1.099, 1.957), P=0.009$] and cGP levels at 7 days of admission [adjusted $OR=1.723, 95\%CI(1.194, 2.485), P=0.004$], and increased cGP/IGF-1 molar ratio at admission [adjusted $OR=4.198, 95\%CI(1.392, 12.655), P=0.011$] and cGP/IGF-1 molar ratio at 7 days of admission [adjusted $OR=15.892, 95\%CI(2.536, 99.576), P=0.003$] were all risk factors for 3-month poor prognosis of AIS patients. The area under the ROC (AUC) for serum cGP and cGP/IGF-1 molar ratio at 7 days of admission was 0.818 and 0.833, respectively. The cGP/IGF-1 molar ratio AUC was maximal with a critical value of 0.829. **Conclusions** Elevated serum cGP levels and cGP/IGF-1 molar ratios in AIS patients are independently associated with poor functional outcomes. Serum cGP levels and cGP/IGF-1 molar ratios can be used as important biomarkers to assess AIS prognosis.

【Key words】 Stroke; Acute ischemic stroke; Insulin-like growth factor-1; Cyclic glycine-proline; Prognosis

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)是全球范围内主要的死亡和致残原因之一, 对患者的生活质量和社会经济产生了深远的影响^[1-2]。血清生物标志物在AIS的早期诊断和预后评估中扮演着日益重要的角色^[3]。胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)是一种结构与胰岛素相似的多肽生长因子^[4], 有助于调节神经发育, 同时抑制神经细胞凋亡^[5]。此外, 血清IGF-1可以减少血管炎症反应和动脉粥样硬化进展^[6], 低IGF-1水平还可能与认知功能障碍有关^[7-8]。环甘氨酸脯氨酸(cyclic glycine-proline, cGP)作为IGF-1主要结合位点的代谢产物^[9], 参与调节IGF-1的生物利用度, 血清cGP可透过血脑屏障至脑脊液中激活毛细血管中的IGF-1受体(Insulin-like growth factor 1 receptor, IGF1R), 从而促进大脑中的血管形成, 还可以通过介导IGF-1功能的正常化促进星形胶质细胞存活和血管重塑来改善认知功能^[10-11]。鉴于cGP在调节IGF-1功能中的作用, 本研究旨在探讨AIS患者血清中的IGF-1和cGP水平的变化, 并分析这些指标对病情预后的评估价值。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2022年6月—2023年3月新乡医学院第一附属医院神经内科收治的132例AIS患者为研究对象。所有患者在住院期间常规接受抗血小板聚集、活血化瘀、清除氧自由基等治疗^[12]。

纳入标准: (1)符合《中国脑血管病临床管理指南(第2版)》中AIS诊断标准^[13]; (2)发病时间均在3 d内; (3)发病时年龄40~80岁; (4)同意接受血液标本采集、MRI检查及相关量表评估的患者。排除标准: (1)合并非缺血性病变, 如硬膜下血肿、颅内肿瘤、重度感染、恶性肿瘤、严重肝病、自身免疫性疾病、肾衰竭或PD的患者; (2)卒中前功能障碍: 改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分>2分; (3)临床数据或血液样本不全。本研究方案获新乡医学院第一附属医院研究伦理委员会批准(伦理批号: EC-022-176), 患者均签署知情同意书。

2. 研究方法: (1)收集一般资料和临床生化指标。患者年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、高血压、糖尿病、心房颤动、冠心病、脑血管病史, 吸烟史和饮酒史等。临床生化指标包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿酸(urea nitrogen, UA)、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、白细胞计数。(2)血清学指标检测。所有患者入院时、入院7 d时, 分别在禁食过

夜后,清晨空腹采肘静脉血 5 ml,在 2~8℃条件下离心 20 min(3 000 r/min),收集上清。然后将血清等分装到 2 个 1.5 ml 聚丙烯管中,并在 -80℃下冷冻保存。使用双抗体夹心法测定血清中的 IGF-1 水平(产品货号 MM-0032H1,江苏酶免实业有限公司),使用酶联免疫竞争法测定血清中的 cGP 水平(产品货号 MM-92728501,江苏酶免实业有限公司),严格按照制造商提供的说明书进行操作。在解释数据之前,确保标准曲线和已知浓度的观测值均在可接受的范围内。(3) 患者随访:由 1 名接受过培训的神经内科医师评估患者入院时的 NIHSS 评分和日常生活能力量表 Barthel 指数(Barthel Index, BI) 评分^[14],再通过电话或门诊随访获取所有患者 3 个月后的 mRS 评分。依据 mRS 评分进行分组, mRS ≤ 2 分为预后良好组, mRS ≥ 3 分为预后不良组(严重残疾或死亡)^[15]。

3. 统计学方法:采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理。采用 Shapiro-Wilk 法检验计量资料的正态性,符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,两组间比较 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料用频数、百分数(%)表示,组内比较采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法。采用 Spearman 相关分析血清 IGF-1、cGP 水平和 cGP/IGF-1 摩尔比值与临床结果(NIHSS 评分、mRS 评分和 BI 评分)的相关性。以 3 个月不良预后(是/否=1/0)为因变量,以血清中的 IGF-1 和 cGP 水平为自变量,采用二项 Logistic 回归分析预后不良的影响因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线确定 AIS 患者 3 个月预后因素相关强度。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组患者一般资料比较:依据 mRS 评分进行分组,其中预后良好组 80 例,预后不良组 52 例。两组性别、年龄、BMI、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、心房颤动、冠心病、脑血管病病史、TC、TG、HDL-C、LDL-C、HbA1c、FBG、eGFR、Scr、UA、白细胞计数和 Hcy 比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。预后不良组的 NIHSS 评分高于预后良好组, BI 评分低于预后良好组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者血清 IGF-1、cGP 和 cGP/IGF-1 摩尔比值水平的比较:预后不良组的 cGP 水平和 cGP/IGF-1 摩尔比值均高于预后良好组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);预后良好组和预后不良组血清 IGF-1 水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 2。

3. AIS 患者血清 IGF-1、cGP 和 cGP/IGF-1 摩尔比值水平与临床结果的关系:血清中的 cGP 和 cGP/IGF-1 摩尔比值水平与 NIHSS 评分、mRS 评分呈正相关,与 BI 评分呈负相关(均 $P < 0.05$)。入院时血清 IGF-1 水平与 NIHSS 评分、BI 评分及 mRS 评分无相关性(均 $P > 0.05$)。见表 3。

4. AIS 患者 3 个月预后不良的危险因素分析:以 3 个月预后结果作为因变量(预后良好=0,预后不良=1),分别以血清中的 IGF-1、cGP 和 cGP/IGF-1 摩尔比值作为自变量,在模型 a 中调整了 $P < 0.2$ 的混杂因素,年龄、性别、FBG、Hcy、HDL-C、LDL-C、白细胞计数、糖尿病史,进行二项 Logistic 回归分析。结果显示,入院时血清 cGP 水平(调整后 $OR=1.467$, 95% $CI=1.099 \sim 1.957$, $P=0.009$)和 7 d 的 cGP 水平(调整后 $OR=1.723$, 95% $CI=1.194 \sim 2.485$, $P=0.004$)升高、入院时的 cGP/IGF-1 摩尔比值水平(调整后 $OR=4.198$, 95% $CI=1.392 \sim 12.655$, $P=0.011$)和 7 d 的 cGP/IGF-1 摩尔比值水平(调整后 $OR=15.892$, 95% $CI=2.536 \sim 99.576$, $P=0.003$)升高均是 AIS 患者 3 个月预后不良的危险因素。见表 4。

5. AIS 患者血清 cGP 和 cGP/IGF-1 摩尔比值诊断 3 个月预后不良的 ROC 曲线:入院时血清 cGP 和 cGP/IGF-1 摩尔比值诊断预后不良曲线下面积(area under the curve, AUC) 分别为 0.769、0.734, 敏感度分别为 80.00%、68.00%, 特异度为 78.26%。7 d 血清 cGP 水平和 cGP/IGF-1 摩尔比值诊断不良预后的 AUC 分别为 0.818、0.833, 敏感度分别为 88.00%、84.00%, 特异度分别为 86.96%、82.61%。其中 7 d 血清 cGP/IGF-1 摩尔比值 AUC 最大。见表 5、图 1。

讨论 随着人口老龄化和生活方式的变化, AIS 的发病率呈现上升趋势^[16], 因此对于该疾病的早期诊断和有效的预后评估具有重要的临床意义^[14, 17]。IGF-1 和 cGP 这 2 种生物标志物在大脑发育、认知功能、能量代谢和神经修复中起着关键作用^[18-21], 近年来受到了广泛关注。本研究旨在探讨 AIS 患者血清中 IGF-1 和 cGP 水平的变化及其与疾病预后之间的关系, 以期能够更好地理解这些生物标志物在脑卒中恢复过程中的作用, 为临床提供更有价值的信息, 从而改善患者的康复策略和预后评估。

表1 两组急性缺血性脑卒中患者人口学资料和临床数据的比较

项目	预后良好组(n=80)	预后不良组(n=52)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
性别 [例(%)]				
男	58(72.5)	28(53.8)	2.415	0.120
女	22(27.5)	24(46.2)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	60.03 $\pm$ 11.04	64.65 $\pm$ 8.67	-1.804	0.076
BMI [kg/m ² , $M(P_{25}, P_{75})$]	24.33(22.46, 26.75)	24.73(22.47, 26.93)	-0.797	0.426
吸烟史 [例(%)]	34(42.5)	16(30.8)	0.922	0.337
饮酒史 [例(%)]	24(30.0)	12(23.1)	0.381	0.537
病史 [例(%)]				
高血压	62(77.5)	40(76.9)	0.003	0.956
糖尿病	24(30.0)	24(46.2)	1.777	0.183
心房颤动	2(2.5)	2(3.8)	-	0.999 ^a
冠心病	4(5.0)	0(0)	-	0.515 ^a
脑血管病	18(22.5)	12(23.1)	0.003	0.956
TC [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.11(3.57, 4.70)	4.30(3.38, 5.15)	-0.676	0.499
TG [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	1.17(0.77, 1.92)	1.12(0.90, 1.87)	-0.039	0.969
LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.39 $\pm$ 0.78	2.61 $\pm$ 0.83	-1.093	0.279
HDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.08 $\pm$ 0.29	0.96 $\pm$ 0.26	1.747	0.085
eGFR [%, $M(P_{25}, P_{75})$]	99.04(90.06, 106.70)	96.85(89.95, 105.07)	-0.827	0.408
FBG [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	5.84(5.15, 8.44)	7.13(5.48, 9.14)	-1.614	0.106
HbA1c [%, $M(P_{25}, P_{75})$]	6.15(5.66, 7.36)	6.36(5.47, 7.46)	-0.007	0.995
Ser (μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	63.82 $\pm$ 19.17	60.26 $\pm$ 14.31	0.811	0.421
UA (μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	263.40 $\pm$ 96.98	252.73 $\pm$ 102.74	0.427	0.671
白细胞计数($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	6.33 $\pm$ 1.92	6.88 $\pm$ 1.81	-1.166	0.248
Hey [mmol/L, $M(P_{25}, P_{75})$]	13.20(8.28, 17.26)	16.70(10.05, 20.50)	-1.473	0.141
入院 NIHSS 评分 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]	4.00(2.25, 6.75)	12.50(10.00, 17.00)	-5.686	< 0.001
入院 BI 评分 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]	75.00(61.25, 90.00)	30.00(13.75, 46.25)	-6.032	< 0.001

注: BMI 体重指数; TC 总胆固醇; TG 甘油三酯; LDL-C 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C 高密度脂蛋白胆固醇; eGFR 肾小球滤过率; FBG 空腹血糖; HbA1c 糖化血红蛋白; Ser 肌酐; UA 尿酸; Hey 同型半胱氨酸; NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表; BI Barthel 指数; ^a 采用 Fisher 确切概率法

表2 两组急性缺血性脑卒中患者血清 IGF-1、cGP 和 cGP/IGF-1 摩尔比值水平的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	入院 IGF-1 (ng/ml)	入院 cGP (ng/ml)	入院 cGP/IGF-1 摩尔比值	7 d IGF-1 (ng/ml)	7 d cGP (ng/ml)	7 d cGP/IGF-1 摩尔比值
预后良好组	80	296.26(217.23, 348.94)	4.45(2.78, 6.42)	1.03(0.31, 1.76)	351.51(301.08, 419.94)	4.62(3.66, 5.20)	0.72(0.51, 0.79)
预后不良组	52	248.07(221.72, 285.01)	9.49(6.48, 10.91)	1.67(0.94, 2.40)	284.05(245.18, 356.65)	8.10(6.93, 12.00)	1.50(1.11, 2.26)
Z 值		-0.866	-3.189	-3.023	-1.818	-3.777	-3.952
P 值		0.387	0.001	0.004	0.069	< 0.001	< 0.001

注: IGF-1 胰岛素样生长因子-1; cGP 环甘氨酸脯氨酸

本研究最初假设卒中患者血清 cGP 的增加是对血清 IGF-1 生物利用度增加的积极反应,并有助于脑卒中功能恢复。IGF1R 的过表达或质粒敲除试验表明,大部分 IGF-1 蛋白穿过血脑屏障,且与梗死半球的神经元修复相关^[22-23]。cGP 可以通过促进 IGF-1 功能来保护大鼠大脑免受缺血性损伤。但本研究的结果并不支持这一假设。本研究结果显示,预后不良组的血清 cGP 水平、cGP/IGF-1 摩尔比值以及 NIHSS 评分均高于预后良好组,而 BI 评分低于预后良好组。即血清 cGP 水平或 cGP/IGF-1

摩尔比值较高的患者在脑卒中后的恢复能力较差,具体表现为神经功能缺损更为严重,功能独立性更差。在治疗 7 d 内,血清 cGP 水平和 cGP/IGF-1 摩尔比值保持相对稳定,高于预后良好组。相关研究表明,卒中后激活的神经炎症反应导致血脑屏障破坏^[18-19, 24],血管平滑肌细胞缺乏特异性 IGF1R^[18-19, 25],透过血脑屏障摄取的血液循环中的 IGF-1 减少,从而影响 cGP 在脑组织中的作用。即血清 cGP 和(或)cGP/IGF-1 摩尔比值升高与较差的预后结果相关,具体表现为 3 个月后 AIS 患者 mRS 评

表3 急性缺血性脑卒中患者血清 IGF-1、cGP 和 cGP/IGF-1 摩尔比值水平与量表评分的相关性分析(r 值)

项目	入院 IGF-1	入院 cGP	入院 cGP/IGF-1 摩尔比值	7 d IGF-1	7 d cGP	7 d cGP/IGF-1 摩尔比值
NIHSS 评分	-0.202	0.447 ^a	0.456 ^a	-0.438 ^a	0.615 ^b	0.658 ^b
BI 评分	0.144	-0.390 ^a	-0.370 ^a	0.402 ^a	-0.582 ^b	-0.622 ^b
mRS 评分	-0.073	0.400 ^a	0.348 ^a	-0.340 ^a	0.597 ^b	0.603 ^b

注: ^a $P < 0.05$; ^b $P < 0.001$; IGF-1 胰岛素样生长因子-1; cGP 环甘氨酸脯氨酸; NIHSS 美国国立卫生研究院卒中量表; BI Barthel 指数; mRS 改良 Rankin 量表

表4 急性缺血性脑卒中患者 3 个月预后不良影响因素的二项 Logistic 回归分析

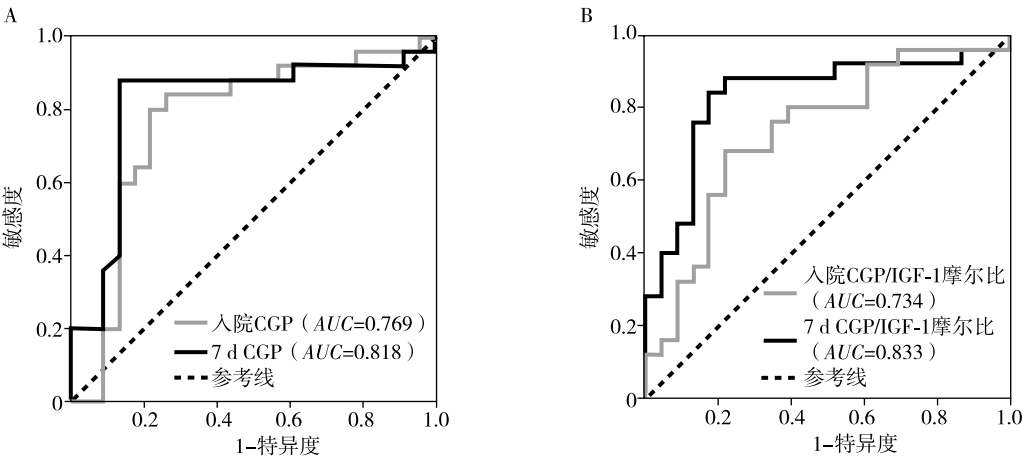
变量	未调整			调整后 ^a		
	OR 值	95%CI	P 值	OR 值	95%CI	P 值
入院 IGF-1	0.762	0.422 ~ 1.375	0.367	0.687	0.329 ~ 1.438	0.319
入院 cGP	1.308	1.078 ~ 1.587	0.007	1.467	1.099 ~ 1.957	0.009
入院 cGP/IGF-1 摩尔比值	2.576	1.274 ~ 5.208	0.008	4.198	1.392 ~ 12.655	0.011
7 d IGF-1	0.806	0.441 ~ 1.472	0.482	0.676	0.317 ~ 1.443	0.311
7 d cGP	1.416	1.129 ~ 1.775	0.003	1.723	1.194 ~ 2.485	0.004
7 d cGP/IGF-1 摩尔比值	5.037	1.895 ~ 13.386	0.001	15.892	2.536 ~ 99.576	0.003

注: ^a调整年龄、性别、空腹血糖、同型半胱氨酸、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、白细胞计数、糖尿病史; IGF-1 胰岛素样生长因子-1; cGP 环甘氨酸脯氨酸

表5 急性缺血性脑卒中患者血清 cGP 和 cGP/IGF-1 摩尔比值对不良预后的预测效能

变量	曲线下面积	95%CI	最佳临界值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数
入院 cGP	0.769	0.622 ~ 0.916	6.425ng/ml	80.00	78.26	0.583
入院 cGP/IGF-1 摩尔比值	0.734	0.590 ~ 0.879	1.444	68.00	78.26	0.463
7 d cGP	0.818	0.683 ~ 0.954	5.599ng/ml	88.00	86.96	0.750
7 d cGP/IGF-1 摩尔比值	0.833	0.709 ~ 0.957	0.829	84.00	82.61	0.666

注: cGP 环甘氨酸脯氨酸; IGF-1 胰岛素样生长因子-1



注: A 表示入院时和 7 天时血清 cGP 水平预测不良预后的 ROC 曲线; B 表示入院时和 7 天时 cGP/IGF-1 摩尔比值水平预测不良预后的 ROC 曲线

图1 急性缺血性脑卒中患者血清 cGP 和 cGP/IGF-1 摩尔比值预测不良预后的 ROC 曲线

分较高。此外,中断 IGF-1 信号传导会进一步降低血脑屏障功能^[26-27],导致炎症细胞浸润、血脂紊乱和血管内皮钙黏蛋白磷酸化等^[26, 28],从而加速血管动脉粥样硬化和纤维化^[26, 29-31]。相反,Snarski 等^[32]在巨噬细胞特异性 IGF1R 过表达 Apoe^{-/-}小鼠模型中发现,巨噬细胞衍生的 IGF-1 可以抑制趋化因子

配体 12 的表达,减少炎症细胞向斑块的募集,促进细胞内胆固醇的流出。这表明在不同研究背景下,IGF-1 可能发挥不同的作用。

本研究结果显示,入院和治疗后 7 d 的 cGP/IGF-1 摩尔比值均是预后不良的影响因素之一。这一发现为 cGP 作为 IGF-1 功能调节因子的作用提供了额外

的证据。值得注意的是,即使在调整了糖尿病、肥胖等可能影响 IGF-1 功能的因素后^[32],这种关联性仍然显著,这进一步强调了 cGP/IGF-1 摩尔比值在卒中恢复过程中的重要性。尽管 cGP 和 cGP/IGF-1 摩尔比值与不良预后有显著关联,但本研究未能显示 IGF-1 本身与预后不良的显著相关性,可能是总 IGF-1 水平并不能预测 AIS 的发生风险,而在卒中恢复期间,血清 IGF-1 水平的变化与 IGF-1 功能无关,而与 cGP/IGF-1 摩尔比值相关。

本研究结果显示,入院时的血清 cGP 水平和 cGP/IGF-1 摩尔比值对预后不良具有较好的预测能力($0.7 < AUC < 0.8$)。此外,治疗后 7 d 血清 cGP 水平和 cGP/IGF-1 摩尔比值也显示出对预后不良有较高的预测能力($AUC > 0.8$)。这进一步强调了 cGP 及其与 cGP/IGF-1 摩尔比值作为更敏感的生物标志物的重要性。但是,与 cGP 相关的变化被视为 IGF-1 功能特异性的标志,但这些变化并不是脑卒中特有的。这说明 cGP 相关的变化可能与 IGF-1 介导的功能恢复有关,而不仅仅局限于脑卒中。因此,这种生物标志物可能对其他与 IGF-1 缺乏相关的疾病也具有潜在的临床应用价值。这提示,未来的研究需要进一步探索 IGF-1 在不同疾病中的作用机制,并验证其作为生物标志物的敏感性和特异性。

本研究存在一些局限性:(1)本研究样本量有限可能影响了结果的稳定性和可靠性,因此,未来研究需要通过更大规模、多中心的研究来进一步证实这些发现。(2)本研究主要关注了 cGP/IGF-1 摩尔比值与卒中恢复的关系,但未深入探讨其他潜在的影响因素或机制。(3)尽管血清 cGP 和 cGP/IGF-1 摩尔比值在卒中预后评估中提供了一定证据,但不能代表脑内的水平。量化这些生物标志物在脑脊液中的水平有助于研究在预后良好的个体中,是否更有效地将 IGF-1 摄取到脑组织中,以及这些指标是否与卒中量表结果存在关联。因此,未来研究可以在此基础上,进一步拓展研究领域,以更全面地了解卒中恢复的生物学过程和影响因素。

综上所述,尽管 IGF-1 在许多生物学过程中扮演重要角色,与直接检测 IGF-1 水平相比, cGP 或 cGP/IGF-1 摩尔比值可能是更敏感的生物标志物,可用于评估 AIS 患者的短期预后。在研究 IGF-1 及其相关生物标志物与卒中恢复的关系时,多次而不是单一的时间点测量可能更重要。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究设计、论文修订为李备,研究实施、资料收集为吉四辈、刘俊丽,论文撰写为李备、陈豫东、王琼,任静审核

参 考 文 献

- [1] Katan M, Luft A. Global burden of stroke[J]. Semin Neurol, 2018, 38(2): 208-211. DOI: 10.1055/s-0038-1649503.
- [2] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al. China Stroke Statistics: an update on the 2019 report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations[J]. Stroke Vasc Neurol, 2022, 7(5): 415-450. DOI: 10.1136/svn-2021-001374.
- [3] Bailes J, Soloviev M. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its monitoring in medical diagnostic and in sports[J]. Biomolecules, 2021, 11(2): 217. DOI: 10.3390/biom11020217.
- [4] Baxter RC. Signaling pathways of the insulin-like growth factor binding proteins[J]. Endocr Rev, 2023, 44(5): 753-778. DOI: 10.1210/endrev/bnad008.
- [5] Fang J, Zhang X, Chen X, et al. The role of insulin-like growth factor-1 in bone remodeling: a review[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 238: 124125. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124125.
- [6] Woo HG, Kim HG, Lee KM, et al. Wall shear stress associated with stroke occurrence and mechanisms in middle cerebral artery atherosclerosis[J]. J Stroke, 2023, 25(1): 132-140. DOI: 10.5853/jos.2022.02754.
- [7] Wennberg AMV, Hagen CE, Machulda MM, et al. The association between peripheral total IGF-1, IGFBP-3, and IGF-1/IGFBP-3 and functional and cognitive outcomes in the Mayo Clinic Study of Aging[J]. Neurobiol Aging, 2018, 66: 68-74. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.11.017.
- [8] Kang D, Waldvogel HJ, Wang A, et al. The autocrine regulation of insulin-like growth factor-1 in human brain of Alzheimer's disease[J]. Psychoneuroendocrinology, 2021, 127: 105191. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105191.
- [9] Guan J, Li F, Kang D, et al. Cyclic glycine-proline (cGP) normalises insulin-like growth factor-1 (IGF-1) function: clinical significance in the ageing brain and in age-related neurological conditions[J]. Molecules (Basel, Switzerland), 2023, 28(3). DOI: 10.3390/molecules28031021.
- [10] Hou L, Feng X, Zhu Z, et al. IGFBPL1 inhibits macrophage lipid accumulation by enhancing the activation of IGR1R/LXR α /ABCG1 pathway[J]. Aging, 2023, 15(24): 14791-14802. DOI: 10.18632/aging.205301.
- [11] Sha Y, Chen L, Xu C, et al. The roles of IGF-1 and MGF on nerve regeneration under hypoxia- ischemia, inflammation, oxidative stress, and physical trauma[J]. Curr Protein Pept Sci, 2023, 24(2): 143-155. DOI: 10.2174/1389203724666221208145549.
- [12] Pan Y, Elm JJ, Li H, et al. Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack: a pooled analysis of clopidogrel in high-risk patients with acute non-disabling cerebrovascular events (chance) and platelet-oriented inhibition in new tia and minor ischemic stroke (POINT) trials[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(12): 1466-1473. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2531.

- [13] 刘丽萍, 周宏宇, 段婉莹, 等. 中国脑血管病临床管理指南 (第 2 版) (节选) —— 第 4 章缺血性脑血管病临床管理推荐意见 [J]. 中国卒中杂志, 2023, 18(8): 910-933. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2023.08.009.
Liu LP, Zhou HY, Duan WY, et al. Chinese stroke association guidelines for clinical management of cerebrovascular diseases (second edition) (excerpt) —— chapter four clinical management of ischaemic cerebrovascular diseases [J]. Chin J Stroke, 2023, 18(8): 910-933.
- [14] Hong KS, Bang OY, Kang DW, et al. Stroke statistics in Korea: part I. Epidemiology and risk factors: a report from the Korean stroke society and clinical research center for stroke [J]. J Stroke, 2013, 15(1): 2-20. DOI: 10.5853/jos.2013.15.1.2.
- [15] Fan D, Krishnamurthi R, Harris P, et al. Plasma cyclic glycine proline/IGF-1 ratio predicts clinical outcome and recovery in stroke patients [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(4): 669-677. DOI: 10.1002/acn3.743.
- [16] Ye Q, Zhai F, Chao B, et al. Rates of intravenous thrombolysis and endovascular therapy for acute ischaemic stroke in China between 2019 and 2020 [J]. Lancet Reg Health West Pac, 2022, 21: 100406. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2022.100406.
- [17] Tu WJ, Zhao Z, Yin P, et al. Estimated Burden of Stroke in China in 2020 [J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(3): e231455. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.1455.
- [18] Fan D, Alamri Y, Liu K, et al. Supplementation of blackcurrant anthocyanins increased cyclic glycine-proline in the cerebrospinal fluid of parkinson patients: potential treatment to improve insulin-like growth factor-1 function [J]. Nutrients, 2018, 10(6). DOI: 10.3390/nu10060714.
- [19] Yao Y, Zhu H, Zhu L, et al. A comprehensive contribution of genetic variations of the insulin-like growth factor 1 signalling pathway to stroke susceptibility [J]. Atherosclerosis, 2020, 296: 59-65. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.01.009.
- [20] Huang KW, Wang IH, Fu P, et al. Insulin-like growth factor-1 directly affects cardiac cellular remodelling via distinct pathways [J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2021, 36: 100852. DOI: 10.1016/j.ijcha.2021.100852.
- [21] Al-Samerria S, Radovick S. The role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) in the control of neuroendocrine regulation of growth [J]. Cells, 2021, 10(10). DOI: 10.3390/cells10102664.
- [22] Kaneko H, Namihira M, Yamamoto S, et al. Oral administration of cyclic glycyL-proline facilitates task learning in a rat stroke model [J]. Behav Brain Res, 2022, 417: 113561. DOI: 10.1016/j.bbr.2021.113561.
- [23] Li F, Liu K, Wang A, et al. Cyclic glycine-proline administration normalizes high-fat diet-induced synaptophysin expression in obese rats [J]. Neuropeptides, 2019, 76: 101935. DOI: 10.1016/j.npep.2019.05.006.
- [24] Xu Y, Kong GK, Menting JG, et al. How ligand binds to the type 1 insulin-like growth factor receptor [J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 821. DOI: 10.1038/s41467-018-03219-7.
- [25] Higashi Y, Sukhanov S, Shai SY, et al. Endothelial deficiency of insulin-like growth factor-1 receptor reduces endothelial barrier function and promotes atherosclerosis in Apoe-deficient mice [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 319(4): H730-H743. DOI: 10.1152/ajpheart.00064.2020.
- [26] Cirrik S, Schmid-Schönbein GW. IGF-1 receptor cleavage in hypertension [J]. Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension, 2018, 41(6): 406-413. DOI: 10.1038/s41440-018-0023-7.
- [27] Wen HJ, Liu GF, Xiao LZ, et al. Involvement of endothelial nitric oxide synthase pathway in IGF-1 protects endothelial progenitor cells against injury from oxidized LDLs [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(1): 660-666. DOI: 10.3892/mmr.2018.9633.
- [28] Singh-Mallah G, Ardalan M, Kang D, et al. Administration of cyclic glycine-proline during infancy improves adult spatial memory, astrocyte plasticity, vascularization and GluR-1 expression in rats [J]. Nutr Neurosci, 2022, 25(12): 2517-2527. DOI: 10.1080/1028415x.2021.1980845.
- [29] Leng L, Xing Y, Liang Y, et al. Relationship between circulating insulin-like growth factor-1 and blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. Growth Horm IGF Res, 2021, 60-61: 101416. DOI: 10.1016/j.ghir.2021.101416.
- [30] Yurdagul A, Jr. Crosstalk between macrophages and vascular smooth muscle cells in atherosclerotic plaque stability [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(4): 372-380. DOI: 10.1161/atvbaha.121.316233.
- [31] Raggi P, Genest J, Giles JT, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions [J]. Atherosclerosis, 2018, 276: 98-108. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014.
- [32] Snarski P, Sukhanov S, Yoshida T, et al. Macrophage-specific IGF-1 overexpression reduces CXCL12 chemokine levels and suppresses atherosclerotic burden in apoe-deficient mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2022, 42(2): 113-126. DOI: 10.1161/atvbaha.121.316090.

(收稿日期: 2024-07-08)

(本文编辑: 王影)