

혈중 밀착연접 단백질은 허혈뇌졸중 환자의 출혈변환을 예측한다

Serum tight-junction proteins predict hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients

Radoslaw Kazmierski, MD, PhD*
 Slawomir Michalak, MD, PhD*
 Agnieszka Wencel-Warot, MD
 Wieslaw L. Nowinski, DSc, PhD

목적: 허혈뇌졸중 환자의 혈액에 순환하는 밀착연접(tight-junction, TJ) 단백질이 출혈변환(hemorrhagic transformation, HT)을 예측하는 데 의미가 있는지 평가하고자 하였다.

방법: 458명의 허혈뇌졸중 환자를 조사하였고, 7.2%는 임상적으로 HT의 근거가 있었다. 혈전용해 치료를 받은 환자는 없었다. 혈관-뇌 장벽(blood-brain barrier, BBB) 파괴의 표준화된 표지자(S100B, neuron-specific enolase), TJ 단백질(occludin [OCLN], claudin 5 [CLDN5], zonula occludens 1 [ZO1]), BBB 붕괴와 연관된 물질(matrix metalloproteinase 9과 혈관내피성장인자[vascular endothelial growth factor, VEGF])의 혈중 농도를 응급실 입원 시 측정하였다. HT로 인한 임상적 악화(clinical deterioration caused by HT, cdHT)는 NIH Stroke Scale 점수가 4점 이상 증가하는 동시에 시행한 CT 촬영에서 HT가 보이는 경우로 정의하였다.

결과: cdHT가 있는 환자에서 OCLN, S100B와 CLDN5/ZO1의 비가 높게 나타났고, VEGF가 더 낮게 나타났다. CLDN5 수치는 뇌졸중 발생 3시간 이내의 cdHT의 발생과 관련이 있었다. 혈중 TJ 수치와 BBB 파괴의 표지자로 알려진 S100B 수치 사이에도 역시 상관성이 있었다.

결론: 혈중 CLDN5, OCLN과 같은 TJ 단백질의 수치, CLDN5/ZO1의 비율 및 S100B와 VEGF 수치는 허혈뇌졸중 환자에서 정맥혈전용해 치료 가능시간이나 그 이후의 HT에 의한 임상적 악화를 스크린하는 선별검사로 효과적이다.

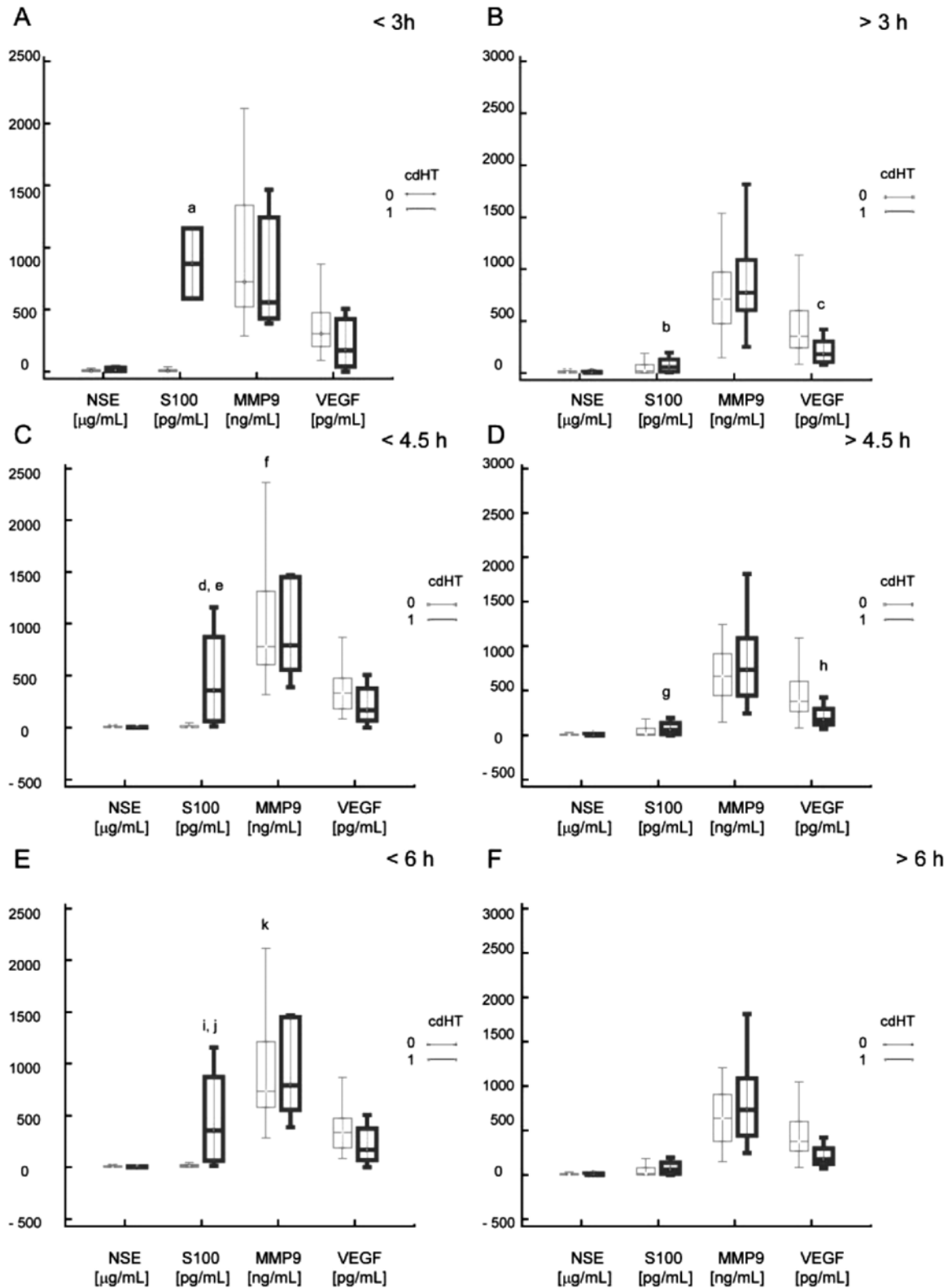
Neurology® 2012;79:1677-1685

Table 2 NSE, S100B, MMP9, VEGF, and circulating TJ protein levels in ischemic stroke patients without clinically evident worsening, with worsening and without hemorrhagic transformation, and with clinical deterioration caused by hemorrhagic transformation

	All cases (n = 458)	Ischemic stroke without worsening (n = 373)	Ischemic stroke with worsening, without HT (n = 52)	Clinically evident HT (n = 33)	p Value
NSE, µg/mL	5.75 (1.45-16.88)	5.71 (1.05-16.48)	4.08 (0.00-16.74)	5.91 (0.42-16.17)	0.669
S100B, pg/mL	12.64 (0.00-52.22)	14.90 (0.00-76.57)	14.15 (0.00-91.00)	100.20 (17.16-252.26)	0.003
MMP9, ng/mL	713 (479-970)	689 (465-965)	813 (746-1,103)	730 (499-1,052)	0.622
VEGF, pg/mL	338 (212-506)	308 (182-489)	364 (162-633)	177 (105-328)	0.024
Claudin 5, ng/mL	0.63 (0.00-2.68)	0.69 (0.00-2.72)	0.00 (0.00-1.95)	1.75 (0.06-3.21)	0.048
Claudin 5, RU/mL	0.23 (0.00-2.02)	0.37 (0.00-2.15)	0.00 (0.00-1.57)	1.47 (0.14-2.70)	0.051
Occludin, ng/mL	0.00 (0.00-0.16)	0.00 (0.00-0.25)	0.01 (0.00-1.36)	0.08 (0.00-1.25)	0.033
Claudin 5/occludin, ng/mL	0.15 (0.00-18.71)	0.38 (0.00-18.72)	0.00 (0.00-0.05)	0.93 (0.00-35.39)	0.071
ZO1, RU/mL	1.01 (0.18-3.68)	1.08 (0.22-3.66)	0.57 (0.00-3.68)	1.48 (0.31-3.49)	0.731
Claudin 5/ZO1, RU/mL	0.02 (0.00-0.80)	0.05 (0.00-0.88)	0.00 (0.00-0.874)	0.51 (0.00-4.42)	0.023

Abbreviations: HT = hemorrhagic transformation; MMP9 = matrix metalloproteinase 9; NSE = neuron-specific enolase; TJ = tight junction; VEGF = vascular endothelial growth factor; ZO1 = zonula occludens 1.

Figure 2 NSE, S100B, MMP9, and VEGF levels relative to the delay between symptom onset and blood collection



Hours of delay between symptom onset and blood collection: (A) <3, (B) >3, (C) <4.5, (D) >4.5, (E) <6; (F) >6. cdHT = clinical deterioration caused by hemorrhagic transformation; MMP9 = matrix metalloproteinase 9; NHT = no clinical deterioration caused by hemorrhagic transformation; NSE = neuron-specific enolase; VEGF = vascular endothelial growth factor. ^a $p = 0.026$ (cdHT <3 hours vs NHT <3 hours). ^b $p = 0.041$ (cdHT >3 hours vs NHT >3 hours). ^c $p = 0.031$ (cdHT >3 hours vs NHT >3 hours). ^d $p = 0.021$ (cdHT <4.5 hours vs NHT <4.5 hours). ^e $p = 0.038$ (cdHT <4.5 hours vs cdHT >4.5 hours). ^f $p = 0.006$ (NHT <4.5 hours vs NHT >4.5 hours). ^g $p = 0.038$ (cdHT <4.5 hours vs cdHT >4.5 hours). ^h $p = 0.008$ (cdHT >4.5 hours vs NHT >4.5 hours). ⁱ $p = 0.029$ (cdHT <6 hours vs NHT <6 hours). ^j $p = 0.039$ (cdHT <6 hours vs cdHT >6 hours). ^k $p = 0.020$ (NHT <6 hours vs NHT >6 hours).