

血清 hs-CRP、IL-6、凝血因子 I 水平与急性脑梗死 OCSF 分型的相关性研究

濮万青¹ 杨扬¹ 田臻¹

【摘要】 目的:探讨急性脑梗死患者血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、IL-6 及凝血因子 I (FIB)的表达与 OCSF 分型的相关性。**方法:**随机选取入住本院的 240 例急性脑梗死患者为研究组,按照 OCSF 进行分型,同时选取同期健康体检者 120 例为正常对照组,检测血清中 hs-CRP、IL-6 及 FIB 水平,分析三者与急性脑梗死 OCSF 分型的相关性以及三者之间相关性。**结果:**OCSF 分型结果为:完全前循环性脑梗死(TACI)型 45 例(18.75%)、部分前循环性脑梗死(PACI)型 70 例(29.17%)、后循环性脑梗死(POCI)型 30 例(12.50%)、腔隙性脑梗死(LACI)型 95 例(39.58%),其中 TACI 型患者 NIHSS 评分最高($P<0.05$)。研究组中血清 hs-CRP、IL-6 及 FIB 水平均显著高于对照组($P<0.05$);hs-CRP、IL-6 及 FIB 水平最高为 TACI,其次为 PACI,然后为 POCI,最少为 LACI,且组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);血清中 hs-CRP、IL-6、FIB 水平与急性脑梗死 OCSF 分型呈正相关性($r=0.889, P<0.05; r=0.795, P<0.05; r=0.797, P<0.05$)。**结论:**急性脑梗死患者血清中 hs-CRP、IL-6 及 FIB 水平与其 OCSF 分型密切相关,对急性脑梗死患者的治疗及预后具有较好指导意义。

【关键词】 脑梗死;高敏 C 反应蛋白;白介素-6;凝血因子 I

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2019.09.015

【中图分类号】 R743.33 **【文献标志码】** A

Study on the relationship between hs-CRP, IL-6, factor I concentration in serum and different subtypes in patients with acute cerebral infarction

PU Wanqing YANG Yang TIAN Zhen

(Department of Neurology, Huaiyin Hospital of Huai'an City, Huai'an, Jiangsu, 223300, China)

Corresponding author: PU Wanqing, E-mail:184312199@qq.com

Abstract Objective: To investigate the relationship between hs-CRP, IL-6, factor I concentration in serum and different subtypes in patients with acute cerebral infarction. **Method:** A total of 240 acute cerebral infarction in patients were randomly selected as a research group and were typed according to OCSF, 120 cases of healthy check-up were chosen as a normal control group. Levels of hs-CRP, IL-6 and factor I in serum were detected and correlation between them and acute cerebral infarction area and degree of subtypes in patients was analyzed. **Result:** Of the 240 acute cerebral infarction patients, 45 cases were TACI group, 70 cases were in the PACI group, 30 cases were in the POCI group and 95 cases were in the LACI group. The NIHSS score of TACI group was highest than other groups. Levels of hs-CRP, IL-6 and FIB in TACI group was highest, followed by PACI, POCI and LACI($P<0.05$). Hs-CRP, IL-6 and factor I were positively related to the degree of different subtypes in patients with acute cerebral infarction($r=0.889, P<0.05; r=0.795, P<0.05; r=0.797, P<0.05$). **Conclusion:** In patients with acute cerebral infarction, the larger infarction area or the more serious the degree of nerve injury, the higher the level of hs-CRP, IL-6 and FIB are positively related to the degree of neurological impairment and infarct size in patients with acute cerebral infarction, which has good guiding significance for treatment of patients with acute cerebral infarction.

Key words cerebral infarction; high sensitive C reactive protein; interleukin-6; factor I

脑血管疾病是人类一种常见病及多发病,严重危害着人类健康,具有发病率高、复发率高、致残率高以及病死率高等特点,其中,又以脑梗死为主,占 70~80%。脑梗死又称为缺血性脑卒中,多发于中

老年人,主要由于脑部血液供应障碍引起局限性脑损伤,如脑缺血性坏死或软化等。研究表明炎症反应在急性脑梗死的发生、发展发挥着重要作用,是导致缺血性脑损伤的重要原因之一^[1-2]。高敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)和 IL-6 为炎症反应指标,且均属于促炎性细

¹ 淮安市淮阴医院神经内科(江苏淮安,223300)

通信作者:濮万青, E-mail:184312199@qq.com

胞因子,是诱发“炎症瀑布”的重要递质,当机体存在感染及应激感应时,其含量显著上升,而且不受机体状态、个体差异等因素的影响。进一步,研究表明hs-CRP、IL-6水平随机体组织的损伤程度、病情炎症程度增加而增加,呈正相关。凝血因子Ⅰ(FIB)既是凝血因子又是炎症因子,是动脉粥样硬化的标志和反应血栓状态的一个重要指标^[3-5]。英国牛津郡社区脑卒中项目(oxfordshire community stroke project, OCSP)是由 Bamford 等提出,它不依赖影像学结果,而是依据临床表现对患者分型并提示闭塞血管和梗死面积及部位,是临床常用急性型脑梗死中分型方法,并且它能很好地预测患者的远期预后,对临床治疗也有一定的指导意义^[6-7]。本研究旨在分析急性脑梗死患者血清中hs-CRP、IL-6及FIB的表达与OCSP分型关系,以期急性脑梗死患者的发展、治疗以及预后提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取2016-09—2017-12期间我院神经内科急性脑梗死患者240例(研究组),其中男135例,女105例;所有病例诊断均符合全国第四届脑血管会议修订的诊断标准。另外选择同期健康体检者120例(对照组),其中男65例,女55例;年龄42~85,平均(62.9±1.9)岁;均无脑卒中病史、肝肾功能衰竭病史、服用激素和免疫抑制剂。两组入选者年龄和性别比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。研究经伦理委员会批准,所有入选者均知情同意并签订知情同意书。

排除标准:①入院前1个月内服用过有关抗凝、炎症等药物以及其他影响能影响机体hs-CRP、IL-6及FIB水平的药物者;②具有脑出血、肝肾功能不全、慢性心衰,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)、免疫系统疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病等患者;③近期有重大手术史者或者严重外伤。

1.2 临床分型

将入选研究组患者在就诊时根据临床症状进行OCSP分型及神经功能缺损评分,分型方法见表1,均由本院2名临床医师完成。

1.3 hs-CRP、IL-6及FIB水平检测

采集研究组患者和对照组自愿者次日空腹静脉血3ml,分离血清,存于-20℃保存,待测。采用放射免疫法检测各组血清中hs-CRP和IL-6水平,均按照试剂盒操作说明进行。同时采用Sysmex-CA7000全自动凝血分析仪检测各组受试者血清FIB水平。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。分类变量以例数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验;连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 OCSP分型

OCSP分型	临床表现
完全前循环梗死(TACI)	表现为三联征,即完全大脑中动脉综合征的表现、大脑较高级神经活动障碍、同向偏盲、偏身运动和/或感觉障碍。
部分前循环梗死(PACI)	有以上三联征的两个,或只有高级神经活动障碍,或感觉运动缺损较TACI局限。
后循环梗死(POCI)	表现为各种程度的椎基底动脉综合征,可有椎基底动脉及分支闭塞引起的大小不等的脑干、小脑梗死。
腔隙性梗死(LACI)	表现为各种腔隙综合征。

2 结果

2.1 分型各组一般资料比较

根据OCSP分型标准,将急性脑梗死患者分为TACI型为45例(18.75%,男25例,女20例)、PACI型70例(29.17%,男36例,女34例)、POCI型30例(12.50%,男16例,女14例)、LACI型95例(39.58%,男49例,女46例)。且分型各组患者在性别和年龄上差异无统计学意义($P>0.05$),OCSP分型中以LACI型与PACI型较多。

2.2 研究组与对照组血清中hs-CRP、IL-6及FIB水平比较

由表2知,研究组血清中hs-CRP、IL-6及FIB水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 分型各组患者血清中hs-CRP、IL-6及FIB水平比较结果

由表3知,在急性脑梗死患者中以TACI型评分最高,提示该分型患者神经功能缺损最严重;各分型组患者血清中hs-CRP、IL-6及FIB水平比较均差异有统计学意义($P<0.05$),其中以TACI患者最高,其次为PACI、POCI及LACI。

2.4 OCSP分型与血清中hs-CRP、IL-6及FIB水平相关性分析

对OCSP分型与血清中hs-CRP、IL-6及FIB水平进行相关性分析,结果表明OCSP分型与hs-CRP正相关($r=0.889, P<0.05$),OCSP分型与

IL-6 正相关($r=0.795, P<0.05$), OCSF 分型与 FIB 正相关($r=0.797, P<0.05$), 表明 OCSF 分型与血清中 hs-CRP、IL-6 及 FIB 水平密切相关性。

2.5 脑梗死患者血清中 hs-CRP、IL-6 及 FIB 水平相关性分析

进一步对脑梗死患者血清中 hs-CRP、IL-6 及 FIB 水平进行相关性分析, 结果如图 1, 表明 IL-6 与 hs-CRP 正相关($r=0.788, P<0.05$), IL-6 与 FIB 正相关($r=0.711, P<0.05$), FIB 与 hs-CRP 正相关($r=0.687, P<0.05$)。

表 2 研究组与对照组血清中 hs-CRP、IL-6 及 FIB 水平比较

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	hs-CRP/(mg · L ⁻¹)	IL-6/(pg · ml ⁻¹)	FIB/(g · L ⁻¹)
对照组	120	4.06 ± 1.00	4.20 ± 1.09	2.47 ± 0.90
研究组	240	9.66 ± 3.90	23.96 ± 6.30	5.53 ± 2.06
<i>t</i>	—	20.93	47.15	19.58
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01

表 3 各组血清 hs-CRP、IL-6、凝血因子 I 水平检测结果

$\bar{x} \pm s$

组别	例数	NIHSS 评分	hs-CRP/(mg · L ⁻¹)	IL-6/(pg · ml ⁻¹)	FIB/(g · L ⁻¹)
TACI	45	12.33 ± 4.22 ¹⁾²⁾³⁾	15.56 ± 1.42 ¹⁾²⁾³⁾	31.44 ± 3.99 ¹⁾²⁾³⁾	7.58 ± 1.35 ¹⁾²⁾³⁾
PACI	70	4.33 ± 2.64	10.87 ± 1.62 ¹⁾²⁾	26.12 ± 1.9 ¹⁾²⁾	6.69 ± 1.43 ¹⁾²⁾
POCI	30	4.22 ± 2.13	9.34 ± 3.03 ¹⁾	29.02 ± 3.19 ¹⁾	5.91 ± 1.62 ¹⁾
LACI	95	2.01 ± 1.22	5.98 ± 1.07	17.04 ± 0.65	3.55 ± 0.78
<i>F</i>	—	12.77	32.73	57.72	13.96
<i>P</i>	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

与 LACI 组相比, ¹⁾ $P<0.05$, 与 POCI 组相比, ²⁾ $P<0.05$, 与 PACI 组相比, ³⁾ $P<0.05$ 。

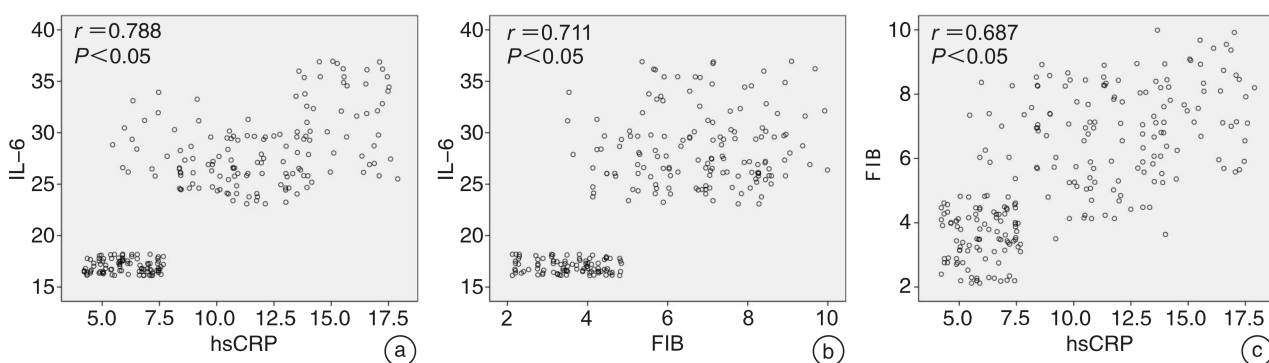


图 1 脑梗死患者血清中 hs-CRP、IL-6 及 FIB 水平相关性分析

3 讨论

急性脑梗死是临床常见的脑血管疾病, 其以发病率高、致残率高以及病死率高等特点严重危害着人类健康。梗死位置、大小和数量的变化使脑梗死的临床表现可能复杂多样, 由于脑干几乎涉及及中枢神经系统的所有重要功能, 因此脑梗死相对危险且病死率高, 早期预测梗死的严重程度对脑梗死患者的治疗至关重要。目前临床对脑梗死患者检查除超声及 CT 检查等方法, 还对其相关生化指标进行检测, 并且成为其诊断和治疗的重要依据。脑梗死损伤过程中涉及的病理生理机制非常复杂。多种

炎症因子、黏附分子、凋亡分子和氧化应激分子都与脑组织的缺血性损伤有关^[8]。在各种病理阶段, 炎症反应被认为是脑梗塞的重要变化。各种炎症细胞聚集在梗塞中并释放大量炎症因子, 导致脑组织受微血栓栓塞, 氧自由基生成和内皮细胞损伤等的损害^[9]。炎症细胞的大量聚集将合成和分泌多种炎症因子和趋化因子, 血清中相关细胞因子含量的变化可以为疾病评估提供依据。本研究旨在分析急性脑梗死患者血清中 hs-CRP、IL-6 及 FIB 的表达与 OCSF 分型关系, 以期为急性脑梗死患者的发展、治疗以及预后, 寻找潜在标志物, 为其提供理

论依据。OCSF分型是以急性脑梗死的临床表现作为依据,其分型方法简便易行,目前已成为公认而有效的急性脑梗死的分型方法^[6]。本研究中对240例急性脑梗死患者进行OCSF分型,结果表明,患者中以LACI型(39.58%)和PACI型(29.17%)多见,而TACI型(18.75%)和POCI型(12.50%)相对少见,这与前期结果基本一致^[10-12],但与国外文献报道略有不同,这可能是人种和危险因素不同而引起。同时NIHSS评分结果过表明TACI评分最高,LACI评分最低,表明TACI神经损伤最严重,而LACI最轻。

CRP由肝脏合成,是一种急性反应的蛋白,也是炎症的标志物,由于其水平升高而产生的炎症反应与动脉粥样硬化的发生和发展密切相关,可直接影响动脉粥样硬化的严重程度^[13]。而hs-CRP与CRP是同一种蛋白,但它相对于CRP更加灵敏。当hs-CRP超出正常范围时,表明脑卒中或血管斑块不稳定,这将引发或加重脑梗死。前期有研究表明hs-CRP水平与神经功能缺损程度相关,可作为急性脑梗死严重程度的标志物^[14-15],其机制可能为:脑梗死和高hs-CRP水平的患者有较高度度的动脉粥样硬化和严重的血管狭窄,中侧脑循环的血液供应不足,且处于促血栓形成状态,动脉粥样硬化斑块很容易脱落,引起梗塞的进展,从而影响预后。另外,hs-CRP可以激活补体系统,促进组织因子的单核细胞释放,使动脉内皮细胞产生更高水平的纤溶酶原抑制剂,破坏血管内皮细胞,导致多器官和微循环功能障碍。急性脑梗死和高hs-CRP水平的患者有明显的全身炎症反应,进一步加重脑缺血性损伤,激活自由基和水解酶,使病情进一步恶化,从而影响治疗和预后。本研究结果发现TACI型患者hs-CRP水平最高,且与其他分型组有显著差异;另外,对hs-CRP与各分型进行相关性分析结果发现,hs-CRP与各分型呈正相关($r=0.889$),表明hs-CRP与急性脑梗死患者OCSF分型密切相关,可作为其诊断、预后指标之一。

IL-6是一种具有多种免疫调节功能和较强趋化作用的炎性细胞因子,可增加炎症部位中性粒细胞的聚集,产生活性氧代谢物并损伤组织细胞,在机体防御、炎症反应及其免疫调节等过程均有重要作用,研究表明IL-6是导致急性缺血性脑卒中发生的重要原因^[16-17]。本研究结果发现TACI型患者血清中IL-6水平显著高于其他分型组,提示IL-6可能参与了脑梗死发生发展过程。脑梗死时,IL-6在调节炎症和免疫反应过程中大量释放,发生炎症级联反应,加重脑损伤。另外,对IL-6与各

分型进行相关性分析结果发现,IL-6与各分型呈正相关($r=0.795$)。表明IL-6与急性脑梗死患者OCSF分型密切相关。

脑梗死主要由于脑部血液供应障碍引起局限性脑损伤,如脑缺血性坏死或软化等,凝血因子I参与原发性止血、血小板聚集和白细胞-内皮细胞相互作用,是全血和血浆黏度的主要决定因素。凝血因子I形成纤维蛋白凝块,是凝血级联外在和内在途径共同阶段的一部分,动脉粥样硬化也部分由纤维蛋白沉积引发。凝血因子I是早期动脉粥样硬化的危险性因素和标志,与患者颈动脉粥样硬化程度密切相关。在卒中患者中,颈动脉狭窄与凝血因子I水平升高显著相关;血浆凝血因子I浓度增加是急性缺血性脑卒中1年病死率的独立预测因子;亦有研究显示,卒中发作时血浆凝血因子I水平与严重程度独立相关^[18]。凝血因子I水平对急性脑梗死的发生、发展及预后有重要作用。本研究结果发现TACI型患者FIB水平最高,且与其他分型组比较,差异有统计学意义;另外,相关性分析结果发现,FIB与各分型呈正相关($r=0.797$)。表明FIB与急性脑梗死患者OCSF分型密切相关。

进一步,我们对不同OCSF分型的hs-CRP、IL-6及FIB水平进行相关性分析。它们之间均存在正相关,其系数 r 分别为0.788、0.711及0.687。这表明hs-CRP、IL-6及FIB水平在急性脑梗死患者的发生和发展存在一定联系,而三者之间具体相关机制有待后期进一步研究。

综上所述,hs-CRP、IL-6及FIB与脑梗死的发生发展密切相关,hs-CRP、IL-6及FIB水平升高,可以提示急性脑梗死不同的病因类型早期检测,也可以提高分型的准确性,可作为标志物,更好的帮助临床对相关疾病的个性化治疗以及预后判断。然而,目前研究及检测急性脑梗死分型相关指标较多,而明确公认指标有待广泛研究。本研究尚存在不足之处,仍需多中心、大样本的前瞻性临床研究进一步完善。同时本研究发现hs-CRP、IL-6及FIB存在一定相关,具体机制有待后期进一步研究。

参考文献

- [1] Russek NS, Jensen MB. Histological quantification of brain tissue inflammatory cell infiltration after focal cerebral infarction: a systematic review[J]. Int J Neurosci, 2014, 124(3): 160-165.
- [2] 闫艳玲, 郑辑英. 缺血性卒中炎症反应的研究进展[J]. 中华临床医师杂志, 2017, 11(7): 1191-1195.
- [3] 栗静, 田婷, 石正洪, 等. 纤维蛋白原、C反应蛋白及同型半胱氨酸与大动脉粥样硬化型卒中患者颈动脉易

- 损性斑块的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(1):41—46.
- [4] Kawase Ishihara K, Kokubo Y, Yokota C, et al. Effect of Plasma Fibrinogen, High-Sensitive C-Reactive Protein, and Cigarette Smoking on Carotid Atherosclerosis; The Suita Study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(10):2385—2359.
- [5] 陈贤. 血浆纤维蛋白原测定在脑血栓临床诊治中的应用价值[J]. 临床医学研究与实践, 2018, 3(28):46—47.
- [6] Sung SF, Chen CC, Lin HJ, et al. Oxfordshire community stroke project classification improves prediction of post-thrombolysis symptomatic intracerebral hemorrhage[J]. BMC Neurology, 2014, 14(1):39—39.
- [7] Hachet O, Guenancia C, Stamboul K, et al. Frequency and predictors of stroke after acute myocardial infarction; specific aspects of in-hospital and postdischarge events[J]. Stroke, 2014, 45(12):3514—3520.
- [8] Ye L, Cai R, Yang M, et al. Reduction of the systemic inflammatory induced by acute cerebral infarction through ultra? early thrombolytic therapy[J]. Exp Med, 2015, 10(4):1493—1498.
- [9] Fang L, Gao H, Zhang W, et al. Resveratrol alleviates nerve injury after cerebral ischemia and reperfusion in mice by inhibiting inflammation and apoptosis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(3):3219—3226.
- [10] 孙丽君, 邱峰. 急性脑梗死 OCSP 分型与 TOAST 分型关系的临床研究[J]. 北京医学, 2016, 38(11):1230—1232.
- [11] 李佳佳, 朱云, 马征. 牛津郡社区脑卒中项目分型老年脑梗死患者急性期神经功能缺损及预后[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(17):4236—4238.
- [12] 王迎新, 顾志坚, 周平. 血浆 Hcy 水平与急性脑梗死 TOAST 分型和 OCSP 分型的关系研究[J]. 河北医学, 2016, 22(2):258—261.
- [13] Eltoft A, Arntzen KA, Hansen JB, et al. C-reactive protein in atherosclerosis-A risk marker but not a causal factor? A 13-year population-based longitudinal study: The Tromsø study[J]. Atherosclerosis, 2017, 263:293—300.
- [14] Zhang X, Huang WJ, Yu ZG. Relationship Between the Hypersensitive c-Reactive Protein(hs-CRP) Level and the Prognosis of Acute Brainstem Infarction. [J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72(1):107—110.
- [15] 许杭雨, 徐浩, 张辰颢, 等. 急性脑梗死患者超敏 C 反应蛋白表达水平及临床意义研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(26):3691—3693.
- [16] 梁志刚, 孙旭文, 杨绍婉, 等. 伴有颈动脉斑块的急性缺血性卒中患者急性期血清学相关指标水平的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31(6):425—428.
- [17] 张平, 李敏, 易毅利. 急性脑梗死患者神经炎症因子动态变化的临床观察[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(17):2501—2503.
- [18] Del Zoppo GJ, Levy DE, Wasiewski WW, et al. Hyperfibrinogenemia and Functional Outcome From Acute Ischemic Stroke[J]. Stroke, 2009, 40(5):1687—1691.

(收稿日期:2018-09-06)