

• 临床检验研究论著 •

影响急性脑梗死预后的各生物学标志物联合分析*

李东杰, 杜宗孝, 张亚梅, 朴文花[△]

(宁夏人民医院临床医学检验诊断中心, 宁夏银川 750021)

摘要:目的 探讨各生物学标志物对急性脑梗死预后的影响。方法 选取急性脑梗死病例 111 例, 健康对照组 104 例, 在发病 24 h 内、发病后 3 d 检测病例组血清 S100B 蛋白、髓鞘碱性蛋白(MBP)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、白细胞介素-6(IL-6)浓度, 在发病 24 h 内检测血清超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、血浆 D-二聚体(DD)浓度, 并于体检当天检测对照组相应标志物浓度。对各标志物浓度及风险因素进行 Logistic 回归分析。结果 血清 IL-6、S100B、吸烟、GFAP、hs-CRP、MBP、血浆 DD、体质量指数、饮酒与急性脑梗死的不良结局相关, 其 OR 值分别为 3.21、2.70、2.53、2.11、1.91、1.57、1.50、1.13、1.11。结论 血清 IL-6、S100B、吸烟、GFAP、hs-CRP、MBP、血浆 DD、体质量指数、饮酒与急性脑梗死的不良结局相关, 监测其变化对急性脑梗死的预后评估有重要意义。

关键词: 大脑梗死; 白细胞介素-6; S100B 蛋白质; 胶质纤维酸性蛋白质; 髓鞘碱性蛋白质

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2012.21.004

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2012)21-2567-02

The combined analysis of biological markers for the prognosis of acute cerebral infarction*

Li Dongjie, Du Zongxiao, Zhang Yamei, Piao Wenhua[△]

(Department of Clinical Laboratory, Ningxia People's Hospital, Yinchuan, Ningxia 750021, China)

Abstract: Objective To evaluate the prognosis effects of biological markers on acute cerebral infarction. **Methods** 111 patients with acute cerebral infarction and 104 normal controls were randomly recruited. S100B protein, myelin basic protein(MBP), glial fibrillary acidic protein(GFAP), interleukin-6(IL-6) were determined within 24 h and 3 d after acute cerebral infarction. All biological markers' concentration in normal controls were determined immediately after medical check-up. All biological markers and risk factors were evaluated by logistic regression. **Results** The logistic regression analysis results showed that serum IL-6, S100B protein, smoking, GFAP, hs-CRP, MBP, D-Dimer, body mass index, alcohol drunken were associated with poor outcomes of acute cerebral infarction, odds ratio(OR) values were 3.21, 2.70, 2.53, 2.11, 1.91, 1.57, 1.50, 1.13 and 1.11. **Conclusion** IL-6, S100B protein, smoking, glial fibrillary acidic protein, hs-CRP, myelin basic protein, D-Dimer, body mass index, alcohol drunken were associated with poor outcomes of acute cerebral infarction. It has great significance to monitor the changing of those markers for prognosis evaluation of acute cerebral infarction.

Key words: cerebral infarction; interleukin-6; S100B protein; glial fibrillary acidic protein; myelin basic protein; prognosis

急性脑梗死是我国中老年人的常见病多发病之一, 其发病率和致残率均居世界前位。目前国内外研究者积极探索可用于判断急性脑梗死早期脑损伤程度的血清学指标, 以便给予早期治疗, 并进行病情判断和预后评估。以往的研究多是对单个指标, 缺乏联合检测对急性脑梗死病情判断的评估。本研究联合检测 S100B 蛋白、髓鞘碱性蛋白(MBP)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、白细胞介素-6(IL-6)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、D-二聚体(DD)等标志物在急性脑梗死患者中的变化, 并进行流行病学调查, 探讨这些指标的临床应用价值, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 11 月至 2010 年 11 月本院神经内科收治的 111 例急性脑梗死患者, 其中男 56 例, 女 55 例, 年龄 33~80 岁, 平均 64.84 岁。全部病例诊断符合 1996 年第四届脑血管病学术会议诊断标准, 经头颅 CT 或 MRI 证实, 排除脑出血、急性心肌梗死及肝、胆、肾、血液系统疾病、肿瘤、自身免疫性疾病者。既往有脑梗死史者 17 例, 合并糖尿病者 15 例, 合并高血压者 40 例。患者发病前未服用过抗血小板聚集、抗凝和溶栓类药物。对照组 104 例, 男 49 例, 女 55 例; 年龄

38~70 岁, 平均 62.38 岁, 为无心、脑血管疾病的健康体检者。脑梗死组与对照组在年龄、性别上差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 病史采集 用问卷调查表对检测对象进行调查, 签署知情同意书, 并进行体格检查, 调查内容包括民族、职业、教育程度、生活习惯、吸烟饮酒情况、饮食情况、体质量指数、个人收入、既往病史等, 排除可能的干扰因素。饮酒定义为近一年每周平均饮酒 3 次及以上者。吸烟定义为每日吸烟 1 支及以上, 连续吸烟 1 年及以上者。随访 1 年, 将死亡及再发缺血性血管病定义为影响预后的终点事件, 记录并终止随访。死亡病例按照血管性和非血管性因素分别统计。再发血管疾病包括短暂性脑缺血发作、脑梗死、心绞痛以及心肌梗死。

1.2.2 检测方法 急性脑梗死患者于发病后 24 h 内、发病后 3 d, 健康对照组于体检当天清晨, 均采空腹肘静脉血, 于采血后 1 h 内离心取血清于 -70 °C 冰箱保存待测。患者入院进行 CT 扫描, 入院第 7 天重复 CT 检查一次, 并评估梗死灶面积。并在相应时间进行神经学状态评分(NIHSS), 出院时采用

Barthel 指数分级法(BI)判定神经学预后。采用 ELISA 法测定上述各时间点血清 S100B 蛋白、MBP、GFAP、IL-6 水平,所有操作均按试剂盒说明书进行。S100B 蛋白、MBP、GFAP、IL-6 试剂盒购于美国 Diagnostic Systems Laboratories 公司。采用 Sysmex 公司生产的 CA-1500 型全自动血凝分析仪检测受检者 DD,应用日立 7180 全自动生化仪检测 hs-CRP。

1.2.3 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件对测定结果进行分析处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间定量资料比较采用 *t* 检验,计数资料采用卡方检验。血清各标志物水平与同期 NIHSS 评分之间的相关性比较采用 Pearson 相关分析。检验水准取 $\alpha=0.05$ 。并应用 Logistic 回归模型探讨标志物浓度与急性脑梗死预后的关系。

2 结 果

2.1 各指标检测结果 脑梗死组吸烟及饮酒比例明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。脑梗死组血中 DD、hs-CRP 及体质量指数均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。脑梗死组血清中各时间点标志物浓度发病 3 d 时均高于发病 24 h,各时间点标志物浓度均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.2 各指标的相关分析 各时间点血清 S100B、GFAP、IL-6、MBP 水平与相应的 NIHSS 及出院时的 BI 有相关性,同 NIHSS 和 BI 相关性最好的时间是发病后 3 d 时(r 分别为 0.74、0.76、0.69、0.57, $P < 0.01$),其次是 24 h(r 分别为 0.65、0.58、0.61、0.56, $P < 0.05$)。

表 1 脑梗死组与对照组基本临床资料比较

项目	脑梗死组	对照组	χ^2 值/ <i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别(男/女, <i>n/n</i>)	56/55	49/55	0.625	>0.05
吸烟比例(%)	31.53	11.54	16.48	<0.01
饮酒比例(%)	30.63	25.60	16.34	<0.01
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	64.84±10.02	62.38±11.93	1.643	>0.05
体质量指数($\bar{x} \pm s$,kg/m ²)	26.42±3.39	24.48±3.35	4.210	<0.01
DD($\bar{x} \pm s$,μg/L)	626±1 003	389±213	2.354	<0.05
hs-CRP($\bar{x} \pm s$,mg/L)	5.55±5.72	3.23±2.59	3.601	<0.01

表 2 脑梗死组与对照组各时间点标志物浓度比较($\bar{x} \pm s$,ng/L)

组别	<i>n</i>	时间	S100B	MBP	GFAP	IL-6
脑梗死组	111	24 h	75.9±133.6	130.2±63.2	1.92±0.51	5.9±6.9
		3 d	92.1±41.5	140.5±76.5	3.35±1.21	6.3±7.8
对照组	104	—	25.5±12.8	55.4±24.1	0.65±0.35	2.1±2.9

—:无数据。

2.3 各指标与脑梗死预后的关系 随访 1 年中,有 14 例患者(12.6%)发生终点事件。其中男 9 例,女 5 例,年龄大于 70 岁者 2 例。死亡 8 例(血管性因素 7 例,均为脑梗死复发;非血管性因素 1 例,为肺内感染);再发血管疾病 6 例(脑梗死复发 3 例,心肌梗死 2 例,下肢动脉血栓 1 例)。

经 Logistic 回归调整年龄、性别、梗死体积、NIHSS 评分、BI 指数等参数后,血清 IL-6、S100B、吸烟、GFAP、hsCRP、MBP、血浆 DD、体质量指数、饮酒与急性脑梗死预后不良相关的 OR 值分别为 3.21(95% CI: 1.90~5.10)、2.70(95% CI: 1.41~4.25)、2.53(95% CI: 1.38~4.61)、2.11(95% CI: 1.09~4.10)、1.91(95% CI: 1.21~3.10)、1.57(95% CI:

0.83~2.94)、1.50(95% CI: 1.01~2.41)、1.13(95% CI: 1.020~1.250)、1.11(95% CI: 0.88~1.38)。

3 讨 论

脑梗死急性期复发和死亡的风险很高,检测急性脑梗死血清标志物浓度,可以帮助识别脑梗死预后不良的高风险患者,从而有针对性地加强治疗。本文通过 Logistic 回归分析进一步得出各标志物对急性脑梗死的预后不良影响大小依次为血清 IL-6、S100B、GFAP、hs-CRP、MBP 及血浆 DD 浓度,其 OR 值分别为 3.21、2.70、2.11、1.91、1.57、1.50。吸烟与饮酒对急性脑梗死不良结局影响的 OR 值分别为 2.53、1.11。

多项研究表明,吸烟是急性脑梗死非常重要的危险因素,仅次于年龄和高血压,及时戒烟可降低脑梗死再发风险。本研究结果显示,吸烟者较不吸烟者再发缺血性脑血管病变和死亡的风险增加 2.53 倍。酒精能促进血小板聚集,促发凝血反应和引起脑血管痉挛。Kiyohara 等^[1]研究表明,每天少量饮酒者和缺血性卒中有明显密切关系,中、重度饮酒可增加中年人缺血性卒中的发病率和死亡率。本研究结果证实饮酒者较不饮酒者再发脑梗死的风险增加 1.11 倍。体质量指数是衡量肥胖的主要指标。体质量指数上升增加脑卒中发病风险^[2],本研究结果提示体质量指数增高者较体质量指数正常者再发脑梗死的风险增加 1.13 倍。

心脑血管缺血性疾病与血浆非特异性炎症指标的相关性近年成为研究的热点。与心血管疾病不同,炎症指标可能是脑血管疾病发生的主要影响因素^[3]。脑内小动脉硬化是急性脑梗死发病的病理基础。现有大量资料表明,动脉粥样硬化的血栓形成除了是脂肪堆积过程外,也是一个慢性炎症过程。IL-6 是一类具有免疫调节与效应功能的多肽类炎症细胞因子,其生理功能非常复杂,除具有神经营养和神经保护作用外,还可介导炎症、脱髓鞘和胶质增生。hs-CRP 是动脉粥样硬化血栓形成的介导者和标志物。国外研究证实血清 IL-6 和 hs-CRP 浓度与急性脑梗死的不良结局相关^[4-5],血清中 IL-6 和 hs-CRP 浓度上升使再发缺血性脑血管病变和死亡的风险增高。本文研究结果提示 IL-6 和 hs-CRP 浓度上升使再发缺血性脑血管病变和死亡的风险各增高 3.21、1.91 倍。DD 是纤维蛋白经过活化因子Ⅻ交联后,经纤溶酶水解产生的一种特异性降解产物。不管哪种病因所致的脑梗死,只要存在血栓形成和纤维蛋白溶解过程,其血浆 DD 水平就会增高,在脑梗死早期尤以心源性脑梗死为主^[6]。血浆 DD 水平还与脑梗死面积和病情严重程度密切相关^[7],脑梗死面积越大、病情越重,血浆 DD 水平也越高。本文研究证实血浆 DD 水平与急性脑梗死的不良结局相关,DD 浓度升高使再发脑梗死的风险增加 1.50 倍。

S100B 在脑组织中含量最多,主要存在于星形胶质细胞和雷旺氏细胞中^[8],S100B 蛋白升高提示有严重缺血区胶质细胞损伤,当 S100B 蛋白水平达到最高时脑组织的形态已发生不可逆损伤^[9]。MBP 是组成中枢神经系统(CNS)髓鞘的主要蛋白质,实验证实脑梗死后常导致血脑屏障损害,同时脑血流及脑细胞代谢变化等中枢神经系统进行性损害均导致细胞膜完整性破坏,从而使 S100B、MBP 进入血液循环,因此通过检测外周血中上述物质的浓度可反映脑损害的严重程度。Jauch 等^[10]证实血清 S100B、MBP 浓度升高与急性脑梗死的不良结局相关。本研究结果支持上述观点。本研究提示 S100B、MBP 浓度上升使再发缺血性脑血管病变和死亡的风险增高 2.70、1.57 倍。GFAP 是星形胶质细胞的标志蛋白。缺乏 GFAP 的裸鼠对脑缺血高度敏感,缺血后局部血流下(下转第 2571 页)

本研究运用 PCR-RFLP 方法检测皖北地区 COX-2 基因 -765G/C 和 -1195G/A 多态性,并探寻其与皖北地区 T2DM 人群发病的内在联系。本研究结果显示, -1195G/A 多态性与皖北地区 T2DM 人群发病有关,但尚不能认为 -765G/C 多态性与 T2DM 发病相关,与有关研究结果不同^[11]。COX-2 基因启动子区包含许多重要的顺式作用元件,包括 c-AMP、NF- κ B、IL-6、SP-1 和 TGF- β ,而 -1195G/A 变异并不影响这些转录因子结合位点,而是创造了 1 个 c-MYB 结合位点,这种改变使 COX-2 基因的转录活性增加^[12]。同时, -1195G/A 多态性影响 COX-2 基因的表达, -1195 AA 基因型携带者 COX-2 基因表达增加^[13],可能会诱导炎症出现。COX-2 蛋白表达上调会影响胰岛素分泌,可能在胰岛细胞的病理生理过程中发挥重要作用,但尚未得到相关试验证实。由于标本量所限,尚未排除其他相关因素对试验的影响,本研究得出的结论仍需要进一步研究,以便对 T2DM 的诊断和治疗提供更好的研究依据。

参考文献

[1] 姜振伟,唐红梅. 糖化血红蛋白和血清胱抑素 C 联合检测在糖尿病早期肾损伤中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(3):759-760.
 [2] Wong CK, Ho AWY, Tong PCY, et al. Aberrant activation profile of cytokines and mitogen-activated protein kinases in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy[J]. Clin Exp Immunol, 2007, 149(1): 123-131.
 [3] 李佩霞,许见钗. 探讨糖尿病前期患者血浆 IL-18、PAI-1 水平变化与胰岛素抵抗的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(3): 305-306.
 [4] Sjholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resist-

ance[J]. Lancet, 2005, 365(9459): 610-612.
 [5] Beloqui O, Paramo JA, Orbe J, et al. Monocyte cyclooxygenase-2 overactivity: a new marker of subclinical atherosclerosis in asymptomatic subjects with cardiovascular risk factors? [J]. Eur Heart J, 2005, 26: 153-158.
 [6] 杜宏,王扬天,赵明. 糖尿病大鼠心肌 NF- κ B、iNOS、COX-2 表达的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(1): 80-83.
 [7] 杨璐. 地骨皮提取液对 2 型糖尿病大鼠肾脏 COX-2 表达的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2011, 21(7): 461-463.
 [8] 孙国玲,李筱荣,孙靖. 环氧化酶-2 在早期糖尿病大鼠视网膜中表达的研究[J]. 天津医科大学学报, 2008, 14(3): 335-338.
 [9] 周晰溪,宋滇平. 环氧化酶-2 基因启动子区 -765G/C 多态性与糖尿病视网膜病变的相关性研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2010, 4(11): 2175-2178.
 [10] Kern TSM, Miller CM, Du Y, et al. Topical administration of nepafenac inhibits diabetes-induced retinal microvascular disease and underlying abnormalities of retinal metabolism and physiology[J]. Diabetes, 2007, 56(2): 373-379.
 [11] 周晰溪,宋滇平. COX-2 基因启动子区 -765G/C 多态性与昆明地区汉族人 2 型糖尿病的相关性研究[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 15(2): 512-514.
 [12] Zhang X, Miao X, Tan W, et al. Identification of functional genetic variants in cyclooxygenase-2 and the association with risk of esophageal cancer[J]. Gastroenterology, 2005, 129(2): 565-576.
 [13] Liu F, Pan K, Zhang X, et al. Genetic variant in cyclooxygenase-2: expression and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population[J]. Gastroenterology, 2006, 130(7): 1975-1984.

(收稿日期: 2012-08-01)

(上接第 2568 页)

降非常显著,梗死体积也比野生型的大得多^[11-12]。本研究证实血清 GFAP 浓度与急性脑梗死的不良结局相关,GFAP 浓度上升使再发缺血性脑血管病变和死亡的风险增高 2.11 倍。

本文通过 Logistic 回归分析研究了血清 IL-6、S100B、GFAP、hs-CRP、MBP、血浆 DD 浓度及吸烟、饮酒、体质指数与急性脑梗死不良结局的关系,临床上对于脑梗死急性期血清 IL-6、S100B、GFAP、hs-CRP、MBP 及血浆 DD 浓度较高的患者应加强临床检测及必要的干预治疗,戒除烟酒及控制体质指数可降低脑梗死再发风险。

参考文献

[1] Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, et al. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population: the hisavma study[J]. Stroke, 1995, 26(3): 368-372.
 [2] 田思思,宁宪嘉,涂军,等. 天津市农村人群体质指数与脑卒中发病关系的前瞻性队列研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2010, 18(4): 343-346.
 [3] Di Napoli M, Schwanager M, Cappelli R, et al. Evaluation of C-reactive protein measurement for assessing the risk and prognosis in ischemic stroke: a statement for health care professionals from the CRP pooling project members[J]. Stroke, 2005, 36(6): 1316-1329.
 [4] Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, et al. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review [J]. Stroke, 2009, 40: e380-e389.
 [5] Whiteley W, Jackson C, Lewis S, et al. Inflammatory markers and

poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6 [J]. Plos medicine, 2009, 6(9): e1000145.
 [6] Dougu N, Takashima S, Sasahara E, et al. Differential diagnosis of cerebral infarction using an algorithm combining atrial fibrillation and D-dimer level[J]. Eur J Neurol, 2008, 15(3): 295-300.
 [7] Haapaniemi E, Tatlisumak T. Is D-dimer helpful in evaluating stroke patients? A systematic review [J]. Acta Neurol Scand, 2009, 119(3): 141-150.
 [8] Fano G, Biocca S, Fulle S, et al. The S100B: a protein family in search of function[J]. Prog Neurobiol, 1995, 46(1): 71-82.
 [9] Tiainen M, Roine RO, Pettila V, et al. Serum neuron-specific enolase and S100B protein in cardiac arrest patients treated with hypothermia[J]. Stroke, 2003, 34(12): 2881-2886.
 [10] Jauch EC, Lindsell C, Broderick J, et al. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the national institute of neurological disorders and stroke recombinant tissue plasminogen activator stroke study[J]. Stroke, 2006, 37(10): 2508-2513.
 [11] Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, et al. Release of glial tissue specific proteins after acute stroke: a comparative analysis of serum concentration ratios of protein S100B and glial fibrillary acidic protein[J]. Stroke, 2000, 31(11): 2670-2677.
 [12] Nawashiro H, Huang S, Brenner M, et al. ICP monitoring following bilateral carotid occlusion in GFAP-null mice[J]. Acta Neurochir, 2002, 81(Suppl): 269-270.

(收稿日期: 2012-06-09)