

• 临床检验研究论著 •

脑梗死患者核因子-κB、超敏 C 反应蛋白水平检测临床意义

刘长明, 张 颖, 蔡晓琴

(南京中医药大学附属昆山医院, 江苏昆山 215300)

摘 要:目的 检测脑梗死患者血清核因子-κB(NF-κB)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,探讨其与患者血脂水平关系及对脑梗死发病影响。方法 选择脑梗死患者,按血清三酰甘油(TG)水平分高 TG 组、TG 正常组,分别检测其血清 NF-κB、hs-CRP、TG 及高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)水平,并与健康者对照比较分析。结果 脑梗死高 TG 组患者血清 NF-κB、hs-CRP、TG 水平均显著高于 TG 正常组和健康对照组,且脑梗死 TG 正常组 NF-κB、hs-CRP 水平又高于健康对照组。相关分析显示脑梗死患者高 TG 组:NF-κB 与 hs-CRP、TG 呈正相关。hs-CRP 与 TG 呈正相关($r=0.472, P<0.05$)。脑梗死患者 TG 正常组:NF-κB 与 hs-CRP 呈正相关($r=0.715, P<0.01$)。NF-κB 通过 ROC 曲线确定最佳截断值为 25.5 mg/L,约登指数为 0.750,敏感度和特异度分别为 90%和 85%。hs-CRP 最佳截断值为 2.62 mg/L,敏感度和特异度分别为 97.5%和 90.0%,约登指数为 0.875。结论 NF-κB、hs-CRP 水平检测可作为脑梗死患者辅助诊断的良好指标。

关键词: NF-κB; C 反应蛋白质; 脑梗死
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.08.025 文献标识码:A 文章编号:1673-4130(2013)08-0968-02

The clinical significance of the serum nuclear factor-κB and high sensitive C-reactive protein in patients with cerebral infarction
Liu Changming, Zhang Yin, Cai Xiaoping
(Kunshan Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Kunshan, Jiangsu 215300, China)

Abstract: Objective To observe the levels of the serum nuclear factor-κB(NF-κB) and high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP) in the patients with cerebral infarction with the different concentrations of three acids glyceride(TG). **Methods** NF-κB, hs-CRP and TG were determined in the cerebral infarction patients with high level TG and normal TG. Health old person were controlled. The serum levels of NF-κB and hs-CRP were tested by ELISA, TG, high-density lipoprotein(HDL) and low-density lipoprotein(LDL) were tested by biochemical method. **Results** Cerebral infarction patients with high TG NF-κB, hs-CRP, TG levels were significantly higher than the normal TG group and the healthy control group, TG normal group and cerebral infarction of NF-κB, hs-CRP level was higher than that in healthy control group. Correlation analysis showed that cerebral infarction in patients with high TG group: NF-κB and hs-CRP, TG. Hs-CRP was positively correlated with TG($r=0.472, P<0.05$). TG of cerebral infarction in patients with normal group: NF-κB was positively correlated with hs-CRP($r=0.715, P<0.01$). NF-κB by ROC curve to determine the optimal cut-off value of 25.5 mg/L, the Youden's index was 0.750, sensitivity and specificity were 90% and 85%. Hs-CRP the optimal cut-off value of 2.62 mg/L, the sensitivity and specificity were 97.5% and 90%, the Youden's index was 0.875. **Conclusion** The serum level of NF-κB and hs-CRP were good markers for diagnosis of the patients with cerebral infarction.
Key words: NF-kappa B; C-reactive protein; brain infarction

脑梗死为临床常见疾病,以老年人多见,其发生多存在血管病变基础,而炎症因子所致的血管内皮细胞的病理改变是该类疾病发生、发展的病理基础^[1]。研究者对脑梗死患者血清基质核因子-κB(NF-κB)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、及三酰甘油(TG)等水平变化进行观察并对观察的结果进行比较分析,以探讨 NF-κB、hs-CRP 等因子在脑梗死发病中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 6 月至 2012 年 6 月本院脑病内科脑梗死患者 40 例,所有病例按照世界卫生组织(WHO)诊断标准确诊。入组者分组如下:高 TG 组 20 例,男 16 例,女 4 例,年龄 51~82 岁,中位年龄 64 岁;TG 正常组 20 例,男 17 例、女 3 例,年龄 56~82 岁,中位年龄 68 岁。另外选择 20 例常规健康体检者为健康对照组,男 16 例、女 4 例,年龄 58~80 岁,中位年龄 66 岁。

1.2 观察指标及方法 无菌抽取被观察者清晨空腹静脉血 5 mL,健康对照组静脉血体检时直接采取,3 500 r/min 离心

10 min,分离血清并进行编号,于-70 ℃冰箱保存。集中检测 NF-κB,试剂盒为上海希美生物科技有限公司产品,按试剂盒说明进行操作。血清 hs-CRP、TG、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)当日采用全自动生化分析仪检测。仪器为德国罗氏 COBAS 8000,试剂为仪器配套 ROCHE 试剂。

1.3 统计学处理 健康对照组、脑梗死患者高 TG 组、TG 正常组间各指标以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS13.0 统计软件进行方差分析及 Q 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组不同指标分析比较 见表 1。

2.2 各指标相关分析 脑梗死患者高 TG 组: NF-κB 与 hs-CRP、TG 呈正相关(r 分别为 0.527、0.979, P 值分别小于 0.05、0.01)。hs-CRP 与 TG 呈正相关($r=0.472, P<0.05$)。TG 正常组: NF-κB 与 hs-CRP 呈正相关($r=0.715, P<0.01$)。健康对照组内各指标间无相关(图 1,见《国际检验医学杂志》网站主页“论文附件”)。

2.3 NF-κB 和 hs-CRP 诊断脑梗死患者 ROC 曲线 NF-κB 和 hs-CRP 在 ROC 曲线下面积分别为 0.939 和 0.981,均具有较好的诊断效能。NF-κB 通过 ROC 曲线确定最佳截断值为

25.5 mg/L,约登指数为 0.750,敏感度和特异度分别为 90%和 85%。hs-CRP 最佳截断值为 2.62 mg/L,敏感度和特异度分别为 97.5%和 90.0%,约登指数为 0.875。

表 1 脑梗死患者高 TG 组、TG 正常组及健康对照组 NF-κB 等指标比较(±s)

组别	n	NF-κB(mg/L)	hs-CRP(mg/L)	TG(mmol/L)	HDL(mmol/L)	LDL(mmol/L)
高 TG 组	20	43.95±12.49***	5.7±1.32***	5.032±2.568*	1.229±0.282	2.469±0.937*
TG 正常组	20	29.40±5.31*	3.77±0.97*	1.350±0.232*	1.207±0.232	1.583±0.503*
健康对照组	20	20.30±5.07	1.99±0.56	1.156±0.321	1.232±0.301	1.754±0.583

*:P<0.01,与对照组比较; **:P<0.01,与 TG 正常组比较。

3 讨 论

脑梗死多发生于老年人,以血管病变为基础,其发生与相关炎病因子水平变化有关。其中 C 反应蛋白(CRP)作为主要致炎因子可造成血管内皮损伤而引发炎症过程和纤维增生反应^[2]。有资料显示:急性心肌缺血性疾病患者血清 CRP 水平与心肌梗死范围密切相关^[3],在血管炎症和组织坏死的急性期 CRP 升高更为明显^[4],CRP 对急性冠状动脉综合征的诊断较载脂蛋白类指标更敏感^[5],说明高 CRP 是促进冠心病等血管性疾病发生的高危因素之一。脑梗死同样以血管病变为基础,脑梗死患者高 TG 组、TG 正常组血清 hs-CRP 水平均高于正常对照组,说明 hs-CRP 水平的升高与脑梗死发生有着一定的联系。

NF-κB 为转录调节因子,参与 IL-6、TNF-α、MCP-1、IL-8 等炎症相关因子的表达调控^[6],也是众多炎症介质如细胞间黏附分子等高表达的重要调节物质,而脑缺血性应激与炎症因子的表达水平密切相关^[7],降低 NF-κB 的表达可有效保护脑缺血损伤^[8]。由此推测 NF-κB 表达的异常与临床脑梗死的发病必然存在一定的联系,本文实验结果证明了这一点。有研究发现非糖尿病肥胖妇女随着其体质量下降,外周血单个核细胞 hs-CRP、MIF、瘦身素(leptin)、脂肪素(visfatin)、IκB-α 和 IκB-β mRNA 表达水平下降,且 NF-κB 表达水平与胰岛素抵抗密切相关^[9]。对代谢紊乱综合征患者予以阿托伐他汀治疗后,随着患者 LDL 水平降低,患者 hs-CRP、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9)和 NF-κB 表达水平也明显下降^[10]。研究者发现脑梗死合并高血脂患者 NF-κB 水平明显升高,说明高血脂是促进该类患者 NF-κB 高表达因素之一。CRP 的升高还可导致 LDL 下降^[11],说明炎症因子的高表达会对患者脂质代谢存在影响。有研究发现:经抗氧化治疗组冠状血管内白细胞数及血清 hs-CRP 水平、血管组织 NF-κB 表达水平明显降低^[12],更说明 NF-κB 和 hs-CRP 的体内表达水平与组织器官的氧化损伤有关。

内皮细胞用 CRP 孵育 30 min 后 NF-κB 表达水平明显升高,提示 CRP 可激活 NF-κB 信号传导系统,并上调 IκB-α 表达^[13]。新西兰鼠行动脉粥样硬化造模后,血清 hs-CRP 水平、血管内皮细胞 NF-κBp65 阳性表达及胞浆内 IκB 蛋白水平较正常对照组明显升高^[14]。本文中脑梗死患者高 TG 组 NF-κB 与 hs-CRP、TG 呈正相关,说明血脂与炎症因子表达水平及炎症因子间的表达均有着相互影响。

综上所述,脑梗死是临床多见的老年人血管性疾病,炎症因子及其相关介质的变化参与其发病过程。血脂、血糖等相关致病因素是促进患者体内炎症因子及相关介质高表达的根本因素,且炎症因子的相互之间也存在一定的影响。因此,临床

上对该类患者血脂、血糖的控制是降低患者体内炎症因子及相关介质的高表达重要手段,是预防脑梗死等疾病发生的重要措施之一,血清 NF-κB 与 hs-CRP 检测可作为脑梗死患者诊断及病情监测的辅助指标。

参考文献

[1] Misra DP, Das S, Sahu PK. Prevalence of inflammatory markers (high-sensitivity C-reactive protein, nuclear factor-κB, and adiponectin) in Indian patients with type 2 diabetes mellitus with and without macrovascular complications[J]. Metab Syndr Relat Disord, 2012, 10(3): 209-13.

[2] 张立, 焦连亭. 反应蛋白与急性冠状动脉综合征[J]. 国外医学, 2003, 5(24): 260-261.

[3] Kawai T. Inflammatory markers, especially the mechanism of increased CRP[J]. Rinsho Byori, 2000, 48(8): 719-721.

[4] Eikelboom JW, Hankey GJ, Baker RI, et al. C-reactive protein in ischemic stroke and its etiologic subtypes[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2003, 12(2): 74-81.

[5] 冯云枝, 徐慧, 马文化. 急性冠脉综合征患者 C 反应蛋白含量测定及意义[J]. 中国全科医学, 2003, 6(2): 115.

[6] 刁尧, 陈春梅, 李雪娜, 等. NF-κ B、Bcl-2 和 Bax 蛋白在大鼠脑缺血预处理脑组织中的表达及意义[J]. 解剖科学进展, 2008, 14(3): 263-266.

[7] 孙亚莉. 短暂性脑缺血发作患者血清 NF-κB 的测定及意义[J]. 中国医疗前沿, 2012, 7(22): 62-63.

[8] Sheu WH, Chang TM, Lee WJ, et al. Effect of weight loss on proinflammatory state of mononuclear cells in obese women[J]. Obesity (Silver Spring), 2008, 16(5): 1033-1038.

[9] Jiang WL, Xu Y, Zhang SP, et al. Tricin 7-glucoside protects against experimental cerebral ischemia by reduction of NF-κB and HMGB1 expression[J]. Eur J Pharm Sci, 2012, 45(1/2): 50-57.

[10] Singh U, Devaraj S, Jialal I, et al. Comparison effect of atorvastatin (10 versus 80 mg) on biomarkers of inflammation and oxidative stress in subjects with metabolic syndrome[J]. Am J Cardiol, 2008, 102(3): 321-325.

[11] Castillo R, Rodrigo R, Perez F, et al. Antioxidant therapy reduces oxidative and inflammatory tissue damage in patients subjected to cardiac surgery with extracorporeal circulation[J]. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2011, 108(4): 256-262.

[12] St-Pierre AC, Bergeron J, Pirro M, et al. Effect of plasma C-reactive protein levels in modulating the risk of coronary heart disease associated with small, dense, low-density lipoproteins in men (The Quebec Cardiovascular Study) [J]. Am J Cardiol, 2003, 91(5): 555-558.

[13] Verma S, Badiwala MV, Weisel RD, et al. C-reactive(下转第 971 页)

表 1 甲状旁腺瘤患者围术期 PTH 变化(±s)

项目	对照组	试验组			
		术前	术中	术后 3 d	术后 7 d
<i>n</i>	48	15	15	15	15
PTH(pg/mL)	41.6±24.9	3 547.6±358.2*	134.96±16.9*	127.5±15.4*	43.6±26.4*
Ca(mmol/L)	2.51±0.25	2.96±0.23*	2.56±0.24	2.36±0.17*	2.15±0.19*
P(mmol/L)	1.31±0.29	0.63±0.11*	0.85±0.16*	0.95±0.19*	1.28±0.28

*: *P*<0.01, 与对照组比较。

3 讨 论

原发性甲状旁腺功能亢进症是由甲状旁腺腺瘤、增生或癌引起甲状旁腺素自主性分泌过多的疾病,钙磷代谢紊乱、骨病和(或)肾病变为临床特征。近年来,发病率不断增高,越来越多的 PHPT 患者被发现。甲状旁腺腺瘤是原发性甲状旁腺功能亢进最常见的一种。近年来由于对该疾病的认识加深以及检查手段的改进,甲状旁腺腺瘤越来越得到大家的重视。甲状旁腺手术已经被公认为是治疗 PHPT 的有效方法^[2]。

术前彩色多普勒及 99Tmc-甲氧基异丁基异腈甲状旁腺显像相结合,是目前公认的诊断甲状旁腺腺瘤可靠、敏感性高的检查方法^[3-5],同时结合 PTH 测定可明确诊断,本组资料中,15 例患者甲状旁腺激素均升高[平均(3 547.6±358.2)pg/mL]也证明了这一点。

随着定位诊断技术的发展,单侧小切口手术已成为 PHPT 常规手术方式。但由于甲状旁腺体积较小,通常为米粒大小,且位于甲状腺后方,当瘤体较小时,很容易发生病灶遗漏或误切^[6],因而术中的快速冰冻切片和 PTH 测定日趋受到重视。按照国外临床研究^[7-8]大多采用的标准测 PTH 的下降值:取切皮前的 PTH 为基础值,若可疑病变腺体切除 10 min 后的 PTH(PTH 10 min)下降至基础值的 50% 以下,则判定病变已完整切除;若未达标准,则继续探查。每切除 1 个腺体均重复上述方法。本组资料中 13 例患者第 1 次送检即下降 50% 以上;2 例患者第 1 次送检,PTH 值无明显下降,二次探查后再次送检,PTH 值明显降低(>50%)。结果显示术前 PTH 值平均(3 547.6±358.2)pg/mL,术中 PTH 值平均(134.6±16.9)pg/mL,提示均已确切切除功能性瘤体。所以,术中 PTH 值可以作为手术成功的重要参考。

围术期甲状旁腺激素水平对临床的参考:术前甲状旁腺激素测定值升高,可结合其他检查确诊甲状旁腺机能亢进;术中甲状旁腺激素测定值下降,结合快速冰冻病理检查,可判断病灶是否准确切除;术后甲状旁腺激素测定值结合血钙、血磷测定值,指导临床补钙治疗。术后处理和随访:所有患者均切除功能亢进的甲状旁腺瘤病灶,术后 48~72 h,11 例患者出现手足、面部麻木或(和)手足抽搐症状,通过静脉推注葡萄糖酸钙治疗,症状均有不同程度缓解,完全缓解后给予钙剂口服治疗 3~6 个月;4 例患者未出现以上症状,亦给予钙剂口服治疗 3~6 个月。15 例患者均获随访,无失访,随访时间最短 8 月,最长

5 年,所有患者术前症状均消失,PTH、血钙、血磷测定值均正常,无一例出现复发。

表 1 所示,术后 3、7 d 的 PTH 值与术中 PTH 值无明显改变,但术后 3 d 的血钙明显降低:术前平均(2.87±0.15)mmol/L,术后 3 d 平均(2.36±0.07) mmol/L;提示降钙素开始发挥其生理作用,成骨细胞作用增强,骨质疏松症状明显改善。术后 7 d,有 10 例患者血钙降至正常值以下,说明降钙素继续发挥作用,同时患者主观症状逐渐消失。

从本研究结果分析,术前 PTH 测定可作为确诊的指标之一;在功能性甲状旁腺瘤的手术过程中,PTH 10 min 占据了极为重要的地位,是判定手术成功与否的重要监测手段之一,为外科手术者快速、微创地完成手术提供了准确的数据旁证。术后 3、7 d 的 PTH 目前未能对临床提供诊断、治疗参考,但是否能够为术后复发预测有所帮助还有待进一步研究。

参考文献

[1] 吴在德. 外科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:299-301.
[2] Akerstrm G, Hellman P. Primary hyperparathyroidism[J]. Curr Opin Oncol,2004,16(1):1-7.
[3] 王茜,高伯山,秦淑玲. MRI 及 99mTc-MIBI 显像对甲状旁腺机能亢进症的诊断价值[J]. 中华核医学杂志,2002,22(1):28.
[4] 周建平,李昱曦,董明,等. 原发性甲状旁腺功能亢进的定位诊断[J]. 中华普通外科杂志,2005,20(2):227.
[5] 段东,李建国,朱玉泉,等. 99mTc-MIBI 双时相显像定位诊断原发性甲状旁腺机能亢进症的价值[J]. 重庆医科大学学报,2007,32(1):55.
[6] 王深明,李晓曦,常光其,等. 原发性甲状旁腺功能亢进症的外科治疗[J]. 中华外科杂志,2004,42(9):532-535.
[7] Riss P, Kaczirek K, Heinz G, et al. A “defined baseline” in PTH monitoring increases surgical success in patients with multiple gland disease[J]. Surgery,2007,142(3):398-404.
[8] Chen H, Pruhs Z, Starling JR, et al. Intraoperative parathyroid hormone testing improves cure rates in patients undergoing minimally invasive parathyroidectomy[J]. Surgery,2005,138(4):583-587.

(收稿日期:2012-11-09)

(上接第 969 页)

protein activates the nuclear factor-κB signal transduction pathway in saphenous vein endothelial cells; implications for atherosclerosis and restenosis[J]. J Thorac Cardiovasc Surg,2003,126(6):1886-1891.

[14] Li SN, Wang X, Zeng QT, et al. Metformin inhibits nuclear factor

kappaB activation and decreases serum high-sensitivity C-reactive protein level in experimental atherogenesis of rabbits[J]. Heart Vessels,2009,24(6):446-453.

(收稿日期:2012-11-09)